

Novel Gadolinium Complexes as Potential MRI Contrast Agents

Ali Vahedi Ashrafi¹
Alireza Mardanshahi¹
Seyed Mohammad Abedi¹
Farnaz Godazandeh¹
Sajjad Molavipordanjani²

¹ Radiology resident, Department of Radiology and Nuclear Medicine, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Assistant Professor, Pharmaceutical Sciences Research Center, Institute of Herbal Medicines and Metabolic Disorders, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received December 15, 2025; Accepted June 21, 2026)

Abstract

Background and purpose: Magnetic resonance imaging (MRI) is one of the most widely used noninvasive diagnostic imaging modalities in clinical practice. However, its relatively low intrinsic contrast often necessitates the use of contrast agents to improve image quality and diagnostic accuracy. Gadolinium-based contrast agents (GBCAs) are commonly used for this purpose; however, the development of new agents with improved efficacy and safety remains an important research goal. This study aimed to synthesize, characterize, and evaluate novel gadolinium complexes derived from amino tricarboxylic acid ligands as potential MRI contrast agents.

Materials and methods: In this experimental study, three amino tricarboxylic acid ligands (2, 4, and 7) were synthesized and subsequently complexed with Gd^{3+} ions to generate the corresponding gadolinium complexes, designated as 2-Gd, 4-Gd, and 7-Gd. Structural characterization was performed using nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy, infrared (IR) spectroscopy, mass spectrometry, and elemental analysis. The physicochemical and biological properties of the complexes were evaluated using in vitro cytotoxicity assays, T_1 and T_2 relaxation measurements, biodistribution studies, and in vivo MRI experiments.

Results: Among the synthesized complexes, 4-Gd and 7-Gd exhibited favorable relaxometric properties, with longitudinal relaxivity (R_1) values of 6.11 ± 0.73 and $6.32 \pm 1.21 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$, respectively. These values were comparable to those of the clinically used contrast agent Gd-DOTA ($5.95 \pm 0.86 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$). Furthermore, both complexes demonstrated low cytotoxicity and biodistribution patterns similar to those of Gd-DOTA, indicating good biocompatibility.

Conclusion: The findings suggest that **4-Gd** and **7-Gd** possess promising physicochemical and biological characteristics, supporting their potential application as effective MRI contrast agents and warranting further preclinical investigation.

Keywords: MRI, contrast agents, complex, gadolinium, T_1 -weighted, imaging

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (258): 52-65 (Persian).

Corresponding Author: Sajjad Molavipordanjani - Institute of Herbal Medicines and Metabolic Disorders, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: Sajjad.molavi@gmail.com)

کمپلکس‌های نوین گادولینیوم به عنوان عوامل کنتراست MRI

علی واحدی اشرفی^۱علیرضا مردانشاهی^۱سید محمد عابدی^۱فرناز گدازنده^۱سجاد مولوی پردنجانی^۲

چکیده

سابقه و هدف: تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI) یکی از پرکاربردترین روش‌های تصویربرداری تشخیصی غیرتهاجمی در پزشکی است. با این حال، کنتراست ذاتی نسبتاً پایین این روش اغلب استفاده از عوامل کنتراست را برای بهبود کیفیت تصاویر و افزایش دقت تشخیصی ضروری می‌سازد. عوامل کنتراست مبتنی بر گادولینیوم (GBCAs) به‌طور گسترده برای این منظور مورد استفاده قرار می‌گیرند، اما توسعه ترکیبات جدید با کارایی و ایمنی بالاتر همچنان از اهداف مهم پژوهشی به شمار می‌رود. این مطالعه با هدف سنتز، شناسایی و ارزیابی کمپلکس‌های جدید گادولینیومی مشتق شده از لیگاند‌های آمینو تری کربوکسیلیک اسید به‌عنوان عوامل بالقوه کنتراست MRI، انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی - آزمایشگاهی، سه لیگاند آمینو تری کربوکسیلیک اسید (۲، ۴ و ۷) سنتز شدند و سپس با یون‌های Gd^{3+} کمپلکس شدند تا به ترتیب کمپلکس‌های گادولینیومی $2-Gd$ ، $4-Gd$ و $7-Gd$ حاصل شوند. شناسایی ساختاری این ترکیبات با استفاده از طیف سنجی رزونانس مغناطیسی هسته‌ای (NMR)، طیف سنجی مادون قرمز (IR)، طیف سنجی جرمی و آنالیز عنصری انجام شد. ویژگی‌های زیستی و فیزیکوشیمیایی این کمپلکس‌ها از طریق آزمون‌های سمیت سلولی در شرایط آزمایشگاهی، اندازه‌گیری پارامترهای آسایش T_1 و T_2 ، مطالعات توزیع زیستی و بررسی‌های MRI درون‌تنی ارزیابی شدند.

یافته‌ها: در میان کمپلکس‌های سنتز شده، $4-Gd$ و $7-Gd$ خواص ریلکسوِمتری مطلوبی نشان دادند، به‌طوری که مقادیر ریلکسیویتی طولی (R_1) آن‌ها به ترتیب $0.73 \pm 6/11$ و $1/21 \pm 6/32$ میلی‌مولار^{-۱} ثانیه^۱ بود. این مقادیر با عامل کنتراست رایج $Gd-DOTA$ ($0.86 \pm 5/95$ میلی‌مولار^{-۱} ثانیه^۱) قابل مقایسه بودند. افزون بر این، هر دو کمپلکس سمیت سلولی اندکی نشان داده و الگوهای توزیع زیستی مشابهی با $Gd-DOTA$ داشتند که بیانگر زیست سازگاری مناسب آن‌ها است.

استنتاج: کمپلکس‌های $4-Gd$ و $7-Gd$ دارای ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی و زیستی امیدوار کننده‌ای هستند و می‌توانند به‌عنوان عوامل کنتراست‌زای مؤثر برای MRI مطرح شوند. با این حال، انجام مطالعات پیش‌بالینی بیش‌تر برای تأیید قابلیت کاربرد آن‌ها ضروری است.

واژه‌های کلیدی: MRI، عوامل کنتراست، کمپلکس، گادولینیوم، T_1 ، تصویربرداری

موفق مسئول: سجاد مولوی پردنجانی - ساری: مرکز تحقیقات علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران E-mail: Sajjad.molavi@gmail.com

۱. رزیدنت رادیولوژی، گروه رادیولوژی و پزشکی هسته‌ای، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استادیار، مرکز تحقیقات علوم دارویی، مؤسسه داروهای گیاهی و بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۸/۲۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۴/۹/۱ تاریخ تصویب: ۱۴۰۵/۳/۳۱

مقدمه

تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) یک تکنیک تصویربرداری است که شدت سیگنال پروتون‌های مولکول آب در بدن زنده را نقشه‌برداری می‌کند و به طور گسترده برای بررسی ویژگی‌های ساختاری اندام‌های مختلف به دلیل غیرتهاجمی بودن و تصویربرداری سه بعدی با رزولوشن بالا به کار می‌رود (۱، ۲). پروتون‌های آب موجود در بافت‌های مختلف دارای تفاوت‌هایی در زمان‌های آرامش هستند که باعث ایجاد کنتراست ذاتی متفاوت بین بافت‌ها می‌شود. این کنتراست ذاتی اغلب برای تشخیص قابل اعتماد برخی تومورها، سایت‌های التهاب، ضایعات و غیره کافی نیست؛ بنابراین، استفاده از یک عامل کنتراست خارجی اجتناب ناپذیر است (۳، ۴). در این راستا، طیف وسیعی از عوامل کنتراست، مانند عوامل کنتراست مبتنی بر گادولینیوم (GBCAs)، مورد مطالعه و در بالین مورد استفاده قرار گرفته‌اند (۵). تقریباً سه دهه پیش، اولین GBCAs معرفی شد و هم‌چنان مطالعات مختلفی بر توسعه عوامل کنتراست با ویژگی‌های بهتر متمرکز هستند (۶-۹).

ضریب طولی آرامش (T_1) و زمان آرامش طولی (T_1) یک GBCA اثربخشی آن را تعیین می‌کند. T_1 و T_1 به صورت معکوس مرتبط هستند؛ بنابراین، افزایش T_1 زمان آرامش T_1 پروتون‌های مجاور را کوتاه می‌کند. به این ترتیب، استفاده از GBCAs باعث ایجاد کنتراست بهبود یافته در اسکن‌های MRI می‌شود که تمایز بین بافت‌های طبیعی و غیرطبیعی را تسهیل می‌کند (۱۰، ۱۱). حرکت چرخشی مولکولی (τ_R) پارامتر دیگری است که ارتباط نزدیکی با T_1 و T_1 دارد. کاهش τ_R زمان T_1 را کوتاه می‌کند و اثربخشی عامل کنتراست را افزایش می‌دهد. استراتژی‌های مختلفی برای کاهش τ_R وجود دارد که شامل اتصال غیر کووالانسی به پلاسما خون یا استفاده از نانوذرات است (۱۲، ۱۳).

در این مطالعه، ترکیبات مختلف اسید تری‌کربوکسیلیک طراحی و سنتز گردید که قادر به

تشکیل کمپلکس‌های گادولینیوم 4-Gd، 2-Gd و 7-Gd هستند. ابتدا لیگاندها سنتز و با استفاده از طیف سنجی، طیف سنجی ^1H NMR، ^{13}C NMR، طیف سنجی جرمی و آنالیز عنصری شناسایی شدند. سپس کمپلکس‌های گادولینیوم متناظر آن‌ها شامل 4-Gd، 2-Gd و 7-Gd تهیه شدند. سمیت سلولی کمپلکس‌های تهیه شده ارزیابی شد و زمان‌های T_1 و T_2 آن‌ها اندازه‌گیری گردید. در نهایت، قابلیت تصویربرداری در خرگوش برای 4-Gd و 7-Gd ارزیابی شد.

مواد و روش‌ها

اطلاعات عمومی

در این مطالعه تجربی - آزمایشگاهی، تمامی مواد شیمیایی از شرکت‌های Sigma-Aldrich یا Merck تهیه شدند. پیشرفت و پایان واکنش‌ها با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) با صفحات آلومینیومی پیش پوشش داده شده از ژل سیلیکا در نور UV با طول موج ۲۵۴ بررسی شد. نقطه ذوب با استفاده از دستگاه تعیین نقطه ذوب FALC (ایتالیا) در لوله‌های مویینه باز تعیین شد. برای ثبت طیف‌های ^1H NMR و ^{13}C NMR دستگاه Bruker 500 به کار گرفته شد و تغییرات شیمیایی به صورت δ (ppm) گزارش شدند. ثابت‌های کوپلینگ محاسبه و به هرتز (Hz) گزارش شدند. چندتایی بودن هر پیک با حروف (تک، دو، سه یا چندتایی به ترتیب (s)، doublet (d)، triplet (t) یا multiplet (m) مشخص گردید.

تمام آزمایش‌های حیوانی توسط کمیته تحقیقات و اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران، (کد اخلاق IR.MAZUMS.AEC.1401.023) تأیید شده است.

شیمی

سنتز 4-(2-cyanoethyl)-4-nitroheptanedinitrile (ترکیب ۱)

نیترو متان (۶/۱ گرم، ۰/۱ مول)، آکریلونیتریل (۱۵/۹ گرم، ۰/۳ مول)، هیدروکسید پتاسیم (۱۶/۸ گرم،

سنتتر 3-(3-(tert-butoxy)-4-nitroheptanedioate (ترکیب ۳)

نیترومتان (۶/۱ گرم، ۰/۱ مول)، تری-بوتیل اکریلات (۳۹ گرم، ۰/۳ مول) و تترا (ان-بوتیل) آمونیوم هیدروژن سولفات (۱۰ میلی لیتر) به بالن ته گرد شامل تتراهیدروفران (۲۰۰ میلی لیتر) اضافه شدند. محلول هیدروکسید پتاسیم (۱۶/۸ گرم، ۰/۳ مول) در تتراهیدروفران به مخلوط افزوده و در دمای اتاق هم زده شد. این واکنش بسیار گرمازا است و با افزایش دما شدت پیدا می کند، بنابراین دما باید به دقت کنترل شده و در صورت نیاز مخلوط واکنش سرد گردد. در نهایت، مخلوط واکنش تا دمای صفر درجه سانتی گراد سرد شد، به یخ خرد شده افزوده و با دیکلرومتان استخراج شد. فاز آلی با سولفات سدیم خشک شده و تحت خلأ تبخیر گردید. جامد به دست آمده با کروماتوگرافی ستونی با استفاده از ان-هگزان و اتیل استات (۹۰:۱۰) به عنوان حلال خالص سازی شد. راندمان واکنش ۵۶ درصد و خلوص بالای ۹۵ درصد با توجه به داده های زیر می باشد.

¹H NMR (DMSO-d₆, ۴۰۰ MHz) δ: ۱,۴۳ (۲۷H, -CH₂), ۲,۱۹ (۱۲H, -CH₂). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, ۴۰۰ MHz) δ: ۲۸/۰۰ (۹C, CH₂), ۲۹/۷۸ (۳C, CH₂), ۳۰,۳۳ (۳C, CH₂), ۸۱,۱۳ (۳C), ۹۲/۱۸ (۱C), ۱۷۱/۰۶ (۳C, COO). MS (m/z, %): ۴۴۵,۳ (M⁺, ۱۴), ۳۱۶,۲ (۱۳), ۲۷۸,۱ (۲۰), ۲۶۰,۱ (۶۰), ۲۳۱,۱ (۴۰), ۲۱۳/۱ (۵۰), ۱۹۵,۱ (۳۵), ۱۶۷/۱ (۳۴), ۱۴۹/۱ (۱۳), ۱۲۱/۱ (۱۱), ۵۷/۲ (۱۰۰). Anal. Calcd for C₂₇H₃₉NO₈: C, ۵۹,۳۱; H, ۸,۸۲; N, ۳/۱۴. Found: C, ۵۹,۲۸; H, ۸,۹۱; N, ۳/۱۵.

سنتتر 4-3-(3-(tert-butoxy)-4-amino-4-nitroheptanedioate (ترکیب ۴)

ترکیب ۳ (۴/۶ گرم، ۱۰ میلی مول) و ۴ گرم کاتالیزور نیکل رانی به ۱۰۰ میلی لیتر اتانول افزوده شدند. مخلوط به مدت ۲۴ ساعت در فشار ۴۴ psi و دمای ۷۰ درجه سانتی گراد هیدروژنه شد. سپس، مخلوط واکنش صاف شد و حلال تحت خلأ حذف گردید. محصول خام به شکل روغن چسبنده و شیشه عسل است که پس از

۰/۳ مول) و محلول تترا بوتیل آمونیوم هیدروژن سولفات (۱۰ میلی لیتر) به یک بالن ته گرد حاوی آب (۲۰۰ میلی لیتر) افزوده شدند. مخلوط به مدت ۱ ساعت در دمای ۸۵ درجه سانتی گراد نگه داشته شد و سپس تا دمای اتاق خنک گردید که منجر به رسوب ترکیب ۱ شد. رسوب به دست آمده با آب سرد (۵۰ میلی لیتر) شسته شد و تحت خلأ در دمای ۶۰ درجه سانتی گراد به مدت ۲۴ ساعت خشک گردید. راندمان واکنش ۸۵ درصد و خلوص بالای ۹۵ درصد با توجه به داده های زیر می باشد.

¹H NMR (DMSO-d₆, ۴۰۰ MHz) δ: ۲,۲۹ (t, ۶H, J = ۱۳,۲ Hz, -CH₂-), ۲,۵۵ (t, ۶H, J = ۱۳,۲ Hz, -CH₂-). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, ۴۰۰ MHz) δ: ۱۱/۹۷ (۳C, CH₂), ۲۹/۷۴ (۳C, CH₂), ۹۱,۴۱ (۱C), ۱۱۹/۸۴ (۳C, CN). MS (m/z, %): ۲۲۰,۱ (M⁺, ۴۰), ۲۰۷/۱ (۱۰۰), ۱۳۳ (۴۰), ۹۵ (۵۰), ۹۱/۱ (۸۰), ۷۶ (۴۰), ۶۹ (۸۲). Anal. Calcd for C₁₁H₁₇N₂O₇: C, ۵۴,۵۴; H, ۵,۴۹; N, ۲۵,۴۴. Found: C, ۵۴,۴۸; H, ۵,۵۲; N, ۲۵/۴۱

Synthesis of 4-(2-carboxyethyl)-4-nitroheptanedioic acid (ترکیب ۲)

ترکیب ۱ (۱۰ گرم) در ۱۰۰ میلی لیتر اسید سولفوریک (۶ مولار) حل شد و به مدت ۴ ساعت تحت رفلکس قرار می گیرد. محلول تا دمای اتاق سرد می شود و کریستال های ایجاد شده فیلتر و با ۵۰ میلی لیتر آب سرد شسته می شوند. سپس، در خلأ در دمای ۶۰ درجه سانتی گراد به مدت ۲۴ ساعت خشک شدند. راندمان واکنش ۹۱ درصد و خلوص بالای ۹۵ درصد با توجه به داده های زیر می باشد.

¹H NMR (DMSO-d₆, ۴۰۰ MHz) δ: ۲/۱۳ (۶H, -CH₂-), ۳,۴۳ (۶H, -CH₂-), ۱۲ (۳H, -COOH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, ۴۰۰ MHz) δ: ۲۸/۶۲ (۳C, CH₂), ۳۰,۱۷ (۳C, CH₂), ۹۳,۲۳ (۱C), ۱۷۳/۵۹ (۳C, COOH). MS (m/z, %): ۲۷۷,۱ (M⁺, ۳), ۲۱۳,۱ (۵), ۹۵/۱ (۵۰), ۱۶۷/۱ (۶۰), ۱۴۹ (۴۰), ۱۲۹ (۴۰), ۱۱۱ (۱۰۰), ۹۳ (۴۵), ۷۹ (۶۴). Anal. Calcd for C₁₁H₁₅NO₈: C, ۴۳,۳۳; H, ۵,۴۵; N, ۵/۰۵. Found: C, ۴۳,۳۱; H, ۵,۵۴; N, ۴/۹۹.

4-(2-carboxyethyl)-4-(3-(1,3-نتز
dioxoisindolin-2-yl)propanamido)heptanedioic
acid (ترکیب ۷)

ترکیب ۶ (۱/۲۴ گرم، ۲ میلی مول) دد فرمیک اسید ۹۵ درصد حل شد و به مدت ۸ ساعت در دمای اتاق واکنش داده شد. سپس حلال تحت فشار کاهش یافته تبخیر شد و محصول خام با کروماتوگرافی ستونی با استفاده از دی کلرومتان و متانول به عنوان فاز متحرک خالص سازی گردید. محصول به صورت پودر سفید (۸۳۰ میلی گرم، ۹۲ درصد) به دست آمد.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , ۴۰۰ MHz) δ : ۱/۷۹ (t, ۶H, J = ۸ Hz, $-\text{CH}_2-$), ۲/۰۷ (t, ۶H, J = ۸ Hz, $-\text{CH}_2-$), ۲/۶۶ (t, ۲H, J = ۷,۲ Hz, $-\text{CH}_2-$), ۲,۷۵ (t, ۲H, J = ۷/۲ Hz, $-\text{CH}_2-$), ۷/۳۶ (s, ۱H, $-\text{NH}-$), ۷/۸۴ (m, ۴H, phenyl ring), ۱۲/۰۵ (br, ۳H, $-\text{COOH}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , ۴۰۰ MHz) δ : ۲۸/۴۴ (۳C, CH_2), ۲۹/۴۴ (۳C, CH_2), ۳۴/۸۸ (۱C, CH_2), ۵۶/۹۲ (۱C, CH_2), ۱۲۳/۴۳ (۲C, phenyl ring), ۱۳۲,۱۲ (۲C, phenyl ring), ۱۳۴/۷۶ (۲C, phenyl ring), ۱۶۸/۱۱ (۲C, CO), ۱۶۹/۷۲ (۱C, CO), ۱۷۳/۸۴ (۳C, COO). Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8$: C, ۵۶,۲۵; H, ۵,۳۹; N, ۶,۲۵. Found: C, ۵۶/۲۱; H, ۵,۴۴; N, ۶/۲۶.

کمپلکس گادولونیوم (Gd^{3+}) با ترکیبات ۲، ۴، ۷ و ایجاد کمپلکس های ۲-Gd، ۴-Gd و ۷-Gd

ترکیبات ۲، ۴، یا ۷ (۶۵ میلی مول) در آب (۱۰ میلی لیتر، دمای ۶۰ درجه سانتی گراد) حل شدند. سپس $\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (۰/۱ گرم، ۰/۱۸ میلی مول) در آب دیونیزه شده (۵ میلی لیتر) حل و به صورت تدریجی به محلول لیگاند اضافه شد. برای انجام کمی واکنش pH محیط واکنش در حین افزودن $\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ با استفاده از NaOH نیم مولار در حدود ۰/۳±۰/۵ حفظ می شود. پس از اتمام افزودن $\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ، pH روی ۶/۴ تنظیم و واکنش به مدت ۱۲۰ ساعت ادامه می یابد. سپس pH روی ۹ تنظیم و $\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ واکنش نداده به صورت رسوب $\text{Gd}(\text{OH})_3$ با فیلتراسیون حذف شد. برای

خالص سازی با کروماتوگرافی ستونی با استفاده از اتیل استات و ان هگزان به جامد سفید رنگ تبدیل می شود. راندمان واکنش ۷۸ درصد و خلوص بالای ۹۵ درصد با توجه با داده های زیر می باشد (۱۴).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ۴۰۰ MHz) δ : ۱/۴۳ (۲۷H, $-\text{CH}_2-$), ۱,۵۹ (t, ۶H, J = ۱۲/۴ Hz, $-\text{CH}_2-$), ۲,۲۳ (t, ۶H, J = ۱۳,۲ Hz, $-\text{CH}_2-$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , ۴۰۰ MHz) δ : ۲۸,۰۴ (۹C, CH_2), ۲۹,۹۶ (۳C, CH_2), ۳۴/۳۸ (۳C, CH_2), ۵۲,۳۱ (۳C), ۸۰,۲۹ (۱C), ۱۷۳/۰۴ (۳C, COO). MS (m/z, %): ۴۱۵,۱ (M^+ , ۶), ۲۸۶,۱ (۵۰), ۲۳۰/۲ (۸۴), ۲۱۲,۱ (۱۰), ۱۹۴/۱ (۱۱), ۱۷۴,۱ (۱۰۰), ۱۵۶,۱ (۳۲), ۱۲۸/۱ (۱۸), ۱۱۰/۱ (۱۵), ۱۲۱,۱, ۸۴/۱ (۸), ۵۷/۱ (۵۰). Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8$: C, ۶۳,۵۹; H, ۴,۹۴; N, ۳/۳۷. Found: C, ۶۳/۵۸; H, ۴,۹۹; N, ۳/۳۵.

سنتز ترکیب (۶)

ترکیب ۵ (۱/۱ گرم، ۵ میلی مول، تهیه شده طبق روش های گزارش شده قبلی)، ترکیب ۴ (۲/۳ گرم، ۵,۵ میلی مول)، HOBt (۷۵۰ میلی گرم، ۵,۵ میلی مول) و DCCI (۱/۱۵ گرم، ۵,۵ میلی مول) به DMF خشک (۳۵ میلی لیتر) افزوده شدند و به مدت ۲۴ ساعت در دمای اتاق مخلوط شدند (۱۵). در پایان مخلوط صاف شد، حلال تحت فشار کاهش یافته حذف گردید، و باقیمانده با استفاده از کروماتوگرافی ستونی و دی کلرومتان و متانول (۹۵:۵) به عنوان فاز متحرک خالص سازی شد. محصول به صورت پودر سفید (۲ گرم، ۶۵ درصد) به دست آمد.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , ۴۰۰ MHz) δ : ۱/۳۸ (s, ۲۷H, $-\text{CH}_2-$), ۱/۷۵ (t, ۶H, J = ۷/۲ Hz, $-\text{CH}_2-$), ۲/۰۵ (t, ۶H, J = ۷/۶ Hz, $-\text{CH}_2-$), ۲,۴۶ (t, ۲H, J = ۷,۲ Hz, $-\text{CH}_2-$), ۳,۷۵ (t, ۲H, J = ۷/۲ Hz, $-\text{CH}_2-$), ۷/۳۴ (s, ۱H, $-\text{NH}-$), ۷,۸۵ (m, ۴H, phenyl ring). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , ۴۰۰ MHz) δ : ۲۸/۱۹ (۹C, CH_2), ۲۹,۲۵ (۳C, CH_2), ۲۹,۴۶ (۳C, CH_2), ۳۴,۹۲ (۱C), ۵۷/۰۶ (۱C, CH_2), ۷۹/۹۵ (۱C, CH_2), ۱۲۳/۳۹ (۲C, phenyl ring), ۱۳۲,۱۵ (۲C, phenyl ring), ۱۳۴/۷۸ (۲C, phenyl ring), ۱۶۸/۰۹ (۲C, CO), ۱۶۹/۷۷ (۱C, CO), ۱۷۲/۶۱ (۳C, COO). Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8$: C, ۶۴/۲۷; H, ۷,۸۴; N, ۴/۵۴. Found: C, ۶۴/۲۲; H, ۷,۸۹; N, ۴,۵۲.

اطمینان از حذف کامل مقادیر اندک Gd^{3+} ، محلول صاف شده با chelex-100 برای یک ساعت معطول می‌شود. بخشی از محلول صاف شده تحت آزمایش xylenol orange قرار گرفت تا نبود یون‌های آزاد Gd^{3+} تأیید شود. سپس pH روی ۵/۵ با استفاده از HCl نیم مولار تنظیم و محلول فریز درای شد.

ویژگی‌های پارامغناطیسی 7-Gd و 4-Gd و 2-Gd

زمان‌های ریلکساسیون T_1 و T_2 برای 2-Gd، 4-Gd و 7-Gd، Gd در لوله‌های آزمایش با غلظت‌های مختلف اندازه‌گیری شدند. نرخ طولی (R_1) و نرخ عرضی (R_2) با محاسبه شیب معکوس زمان‌های T_1 و T_2 به دست آمدند. تمام آزمایش‌ها با استفاده از دستگاه MRI (GE Signa HDxt 1.5 Tesla) انجام شدند. نرخ‌های ریلکساسیون معکوس زمان‌های ریلکساسیون هستند؛ نرخ طولی $R_1 = 1/T_1$ و نرخ عرضی $R_2 = 1/T_2$ می‌باشد. این آزمایش‌ها به ارزیابی خصوصیات پارامغناطیسی کمپلکس‌ها کمک می‌کنند و تفاوت در زمان‌های T_1 و T_2 موجب ایجاد کنتراست در تصاویر MRI می‌شود.

سمیت 7-Gd، 4-Gd و 2-Gd

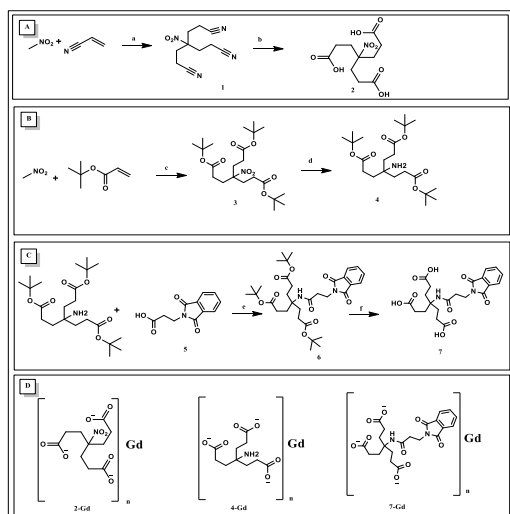
ارزیابی سمیت سلولی با استفاده از آزمون MTT بر روی رده سلولی HFFF2 انجام شد. برای بررسی سمیت وابسته به غلظت، سلول‌ها به مدت ۲۴ ساعت در معرض غلظت‌های مختلف کمپلکس‌های 7-Gd، 4-Gd، Gd-DOTA و یون آزاد Gd^{3+} قرار گرفتند. در بررسی سمیت وابسته به غلظت، غلظت‌های مورد استفاده شامل ۰/۰۱، ۰/۰۵، ۰/۱، ۰/۵ و ۱ میلی‌مولار بود. برای بررسی سمیت وابسته به زمان، سلول‌ها در غلظت ثابت ۰/۱ میلی‌مولار از هر ترکیب به مدت ۱، ۲، ۴، ۸، ۱۲ و ۲۴ ساعت انکوبه شدند. پس از پایان دوره انکوباسیون، آزمون MTT مطابق پروتکل استاندارد انجام و میزان زنده‌مانی سلولی تعیین شد.

در همین راستا سلول‌های HFFF2 در پلیت ۹۶ خانه کاشته شدند و در انکوباتور با ۵ درصد CO_2 در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد انکوبه شدند. ترکیبات 2-Gd، 4-Gd، 7-Gd، Gd-DOTA و یون آزاد Gd^{3+} در ۱۰۰ میکرولیتر محیط فاقد FBS با غلظت و زمان‌های مختلف به هر چاهک افزوده شدند. برای ارزیابی سمیت وابسته به زمان، غلظت ۰/۱ میلی‌مولار از این ترکیبات در هر نقطه زمانی بررسی شدند. سپس، ۱۰ میکرولیتر محلول MTT (۰/۵ میلی گرم بر میلی لیتر) به هر چاهک اضافه و به مدت ۴ ساعت انکوبه شد. سپس محیط MTT حذف گردید و بلورهای آبی رنگ فورمازان که در سلول‌های زنده محبوس شده بودند، در DMSO (۱۰۰ میکرولیتر) حل شدند. جذب نور بلورهای فورمازان با استفاده از میکروپلیت ریدر در طول موج ۵۷۰ نانومتر اندازه‌گیری شد.

تصویربرداری درون تنی

مطالعات تصویربرداری MRI درون تنی بر روی خرگوش‌های سالم نژاد نیوزیلندی سفید (New Zealand White) از هر دو جنس نر و ماده انجام شد. وزن حیوانات در محدوده $2/5 \pm 0/3$ کیلوگرم بود و در هر گروه آزمایشی سه حیوان مورد استفاده قرار گرفت. حیوانات به صورت تصادفی و بدون در نظر گرفتن جنسیت در گروه‌های مختلف تخصیص داده شدند تا از بروز سوگیری در تخصیص گروه‌ها جلوگیری شود. برای انجام تصویربرداری، ترکیبات 7-Gd، 4-Gd و Gd-DOTA با دوز ۰/۱ میلی مول بر کیلوگرم از طریق ورید حاشیه‌ای گوش تزریق شدند. پیش از تصویربرداری، حیوانات با تزریق عضلانی بوتورفانول (۰/۲ میلی گرم بر کیلوگرم) و آسپرولامازین (۰/۷۵ میلی گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش شدند. تصاویر MRI قبل از تزریق و سپس در فواصل یک دقیقه‌ای تا ۱۰ دقیقه پس از تزریق اخذ گردید. تصویربرداری MRI با استفاده از دستگاه GE Signa HDxt با قدرت میدان

تحلیل عنصری تأیید گردید. ترکیبات و در فرم استر خود سنتز شدند، که در شرایط واکنش با Gd^{3+} هیدرولیز می‌شوند و به فرم نهایی تبدیل می‌شوند. پس از واکنش کمپلکس شدن ترکیبات ۲، ۴ و ۷ به دست آمدن کمپلکس‌های 2-Gd، 4-Gd و 7-Gd گادولونیوم آزاد با استفاده از chelex-100 حذف شد. آزمایش xylenol orange هیچ گونه یون آزاد Gd^{3+} را نشان نداد (تصویر شماره ۱). طیف ATIR ترکیبات ۲، ۴ و ۷ به دست آمد و با طیف‌های سنتز 2-Gd، 4-Gd و 7-Gd مقایسه شد. طیف‌ها تفاوت‌هایی در فرکانس‌های اتصال، به ویژه در پیوند CO اسیدهای کربوکسیلیک نشان می‌دهند (تصویر شماره ۲).



تصویر شماره ۱: روش سنتز ترکیبات ۲، ۴ و ۷ و تهیه کمپلکس‌های گادولونیوم متناظر آن‌ها شامل 2-Gd، 4-Gd و 7-Gd

خواص پارامغناطیسی 2-Gd، 4-Gd و 7-Gd

مقایسه خواص پارامغناطیسی در شرایط آزمایشگاهی بین 2-Gd، 4-Gd و 7-Gd و Gd-DOTA استفاده از دستگاه MRI انجام شد. مقادیر آسایش R_1 و R_2 به عنوان پارامترهای مقایسه برای 2-Gd، 4-Gd و 7-Gd به دست آمد. این پارامترها نشان‌دهنده اثربخشی کنتراست دهی عوامل کنتراست T_1 - و T_2 -weighted هستند. برای عوامل کنتراست T_1 -وزن دار، کوتاه شدن زمان آرامش T_1 برای افزایش اثر کنتراست ضروری است. بنابراین، عوامل کنتراست T_1 -weighted مقدار بالای R_1 و نسبت پایین R_2/R_1 دارند.

۱،۵ تسلا انجام شد. تصاویر با میدان دید (FOV) برابر با 160×160 میلی‌متر و ماتریس تصویربرداری 256×256 اخذ شدند که بر این اساس اندازه هر پیکسل برابر با 0.625 میلی‌متر محاسبه گردید. به منظور نمایش مقیاس فضایی تصاویر، نوار مقیاس (Scale Bar) معادل ۲ سانتی‌متر (20 میلی‌متر) در تمامی تصاویر درج شد که متناظر با ۳۲ پیکسل در تصاویر است.

تصاویر قبل از تزریق و سپس در فواصل زمانی یک دقیقه‌ای تا ۱۰ دقیقه پس از تزریق عامل کنتراست تهیه شدند. اندازه‌گیری شدت سیگنال با استفاده از نواحی مورد علاقه (ROI) از پیش تعیین شده در کبد، کلیه، آئورت و عضله انجام شد. تمامی تصاویر با یک پروتکل تصویربرداری یکسان و تحت شرایط ثابت برای همه حیوانات اخذ و تحلیل شدند.

تجزیه و تحلیل تصاویر به صورت کور (blinded) انجام شد، به طوری که ارزیاب تصاویر از نوع عامل کنتراست و تخصیص گروهی حیوانات آگاهی نداشت. اندازه‌گیری شدت سیگنال با استفاده از نواحی از پیش تعریف شده (ROI) در کبد، کلیه، آئورت و بافت عضله انجام شد و معیارهای یکسانی برای تحلیل تمامی تصاویر به کار گرفته شد.

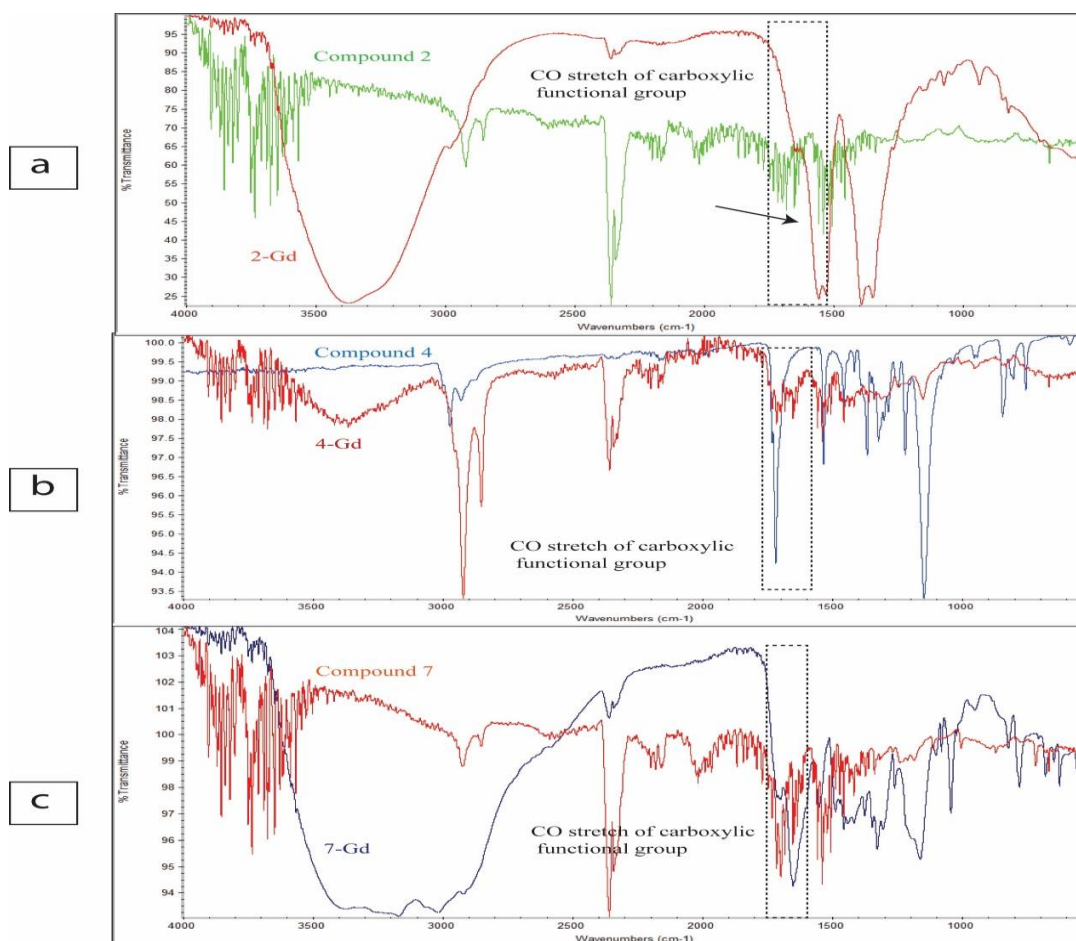
مطالعه توزیع زیستی MRI

ویژگی تقویت کننده کنتراست T_{1w} درون تنی برای ترکیبات 7-Gd، 4-Gd و Gd-DOTA در خرگوش‌های سالم با دوز 0.1 میلی‌مول بر کیلوگرم تعیین شد (۱۶). در تصاویر به دست آمده در برش‌های عرضی شکمی شدت سیگنال در کبد، کلیه، آئورت و عضله در مدت ۱۰ دقیقه پس از تزریق مقایسه شد.

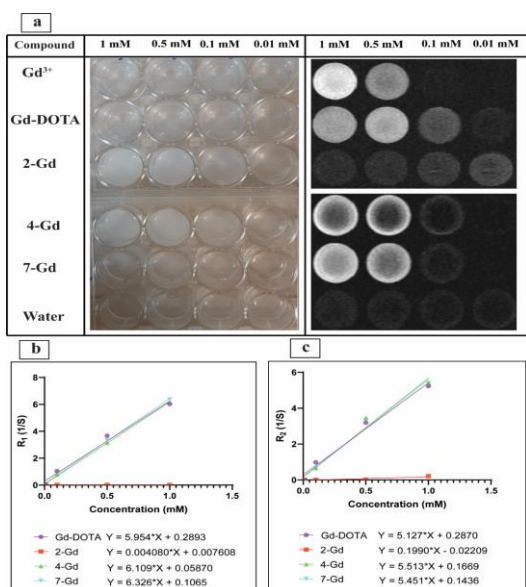
یافته‌ها

سنتز 2-Gd، 4-Gd و 7-Gd

ترکیبات ۲، ۴ و ۷ سنتز شده و ساختار آن‌ها با روش‌های 1H NMR، ^{13}C NMR، طیف‌سنجی جرمی و



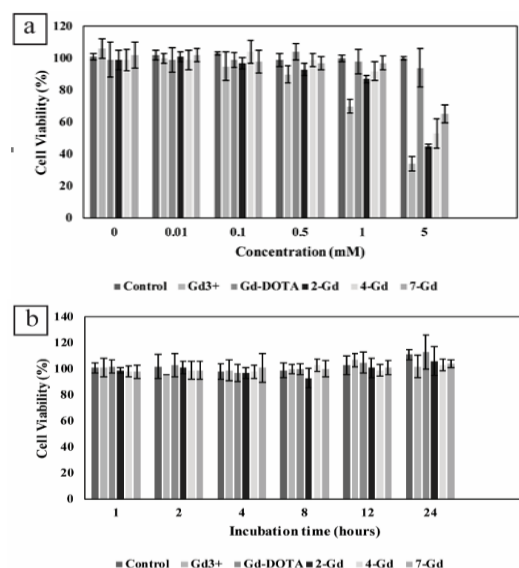
تصویر شماره ۲: طیف ATIR ترکیبات سنتز شده (a) ترکیب ۲ و کمپلکس 2-Gd، (b) ترکیب ۴ و کمپلکس 4-Gd، (c) ترکیب ۷ و کمپلکس 7-Gd



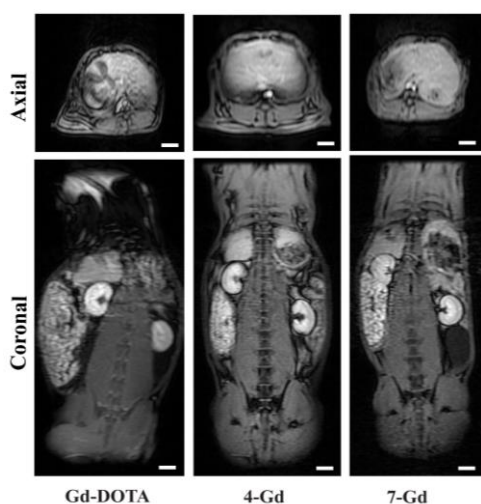
تصویر شماره ۳: a: تصویر فانتوم برای عوامل کنتراست 2-Gd، 4-Gd، 7-Gd و Gd-
b: منحنی R_1 برای عوامل کنتراست 2-Gd، 4-Gd، 7-Gd و Gd-DOTA،
c: منحنی R_2 برای عوامل کنتراست 2-Gd، 4-Gd، 7-Gd و Gd-DOTA

از سوی دیگر، عوامل کنتراست T_2 -weighted مقدار بالای R_2 و نسبت نسبتاً بالای R_2/R_1 نسبت به عوامل T_1 -weighted دارند (تصویر شماره ۳، a). همان طور که در تصویر شماره ۳، a نشان داده شده، شدت های کنتراست تصاویر فانتوم با غلظت های مختلف یون Gd^{3+} به دست آمد. مقادیر آسایش R_1 و R_2 برای 2-Gd، 4-Gd، 7-Gd و Gd-DOTA محاسبه شدند (تصویر شماره ۳، b، c). مقدار R_1 محاسبه شده برای 2-Gd، 4-Gd، 7-Gd و Gd-DOTA به ترتیب 0.1960 ± 0.02209 ، 5.513 ± 0.1669 ، 5.451 ± 0.1436 و 5.127 ± 0.2870 بود (تصویر شماره ۳، b). مقدار R_2 محاسبه شده برای 2-Gd، 4-Gd، 7-Gd و Gd-DOTA به ترتیب 0.004080 ± 0.007608 ، 6.109 ± 0.05870 ، 6.328 ± 0.1085 و 5.954 ± 0.2893 بود (تصویر شماره ۳، c).

تومورها و بافت‌های مختلف به کار می‌رود و نسبت به سایر عوامل کنتراست دارای نفوذ و ایمنی مناسبی است.



تصویر شماره ۲: آزمایش MTT، a: حیات سلولی در رده سلولی HFFF2 در حضور ترکیبات 7-Gd، 4-Gd، 2-Gd و یون آزاد Gd^{3+} با غلظت‌های مختلف به صورت وابسته به دوز مورد ارزیابی قرار گرفت، b: حیات سلولی خط سلولی HFFF2 در ترکیبات 2-Gd، 4-Gd، 7-Gd، و یون آزاد Gd^{3+} با غلظت ثابت (۰/۱ میلی مولار) در زمان‌های مختلف به صورت وابسته به زمان بررسی شد. داده‌ها به صورت $\text{mean} \pm \text{SD}$ از سه آزمایش مستقل گزارش شده‌اند.



تصویر شماره ۳: تصاویر MRI در برش‌های axial و coronal در خرگوش پس از تزریق از ترکیبات 7-Gd، 4-Gd، و Gd-DOTA (۰/۱ میلی مول بر کیلوگرم)، نوار مقیاس (Scale Bar) برابر با ۲ سانتی متر است. این مقدار بر اساس FOV برابر با 160×160 میلی متر و ماتریس تصویربرداری 256×256 (اندازه پیکسل: 0.625 میلی متر) محاسبه شده است.

مطالعات سیتوتوکسیسیته ترکیبات 2-Gd، 4-Gd، 7-Gd سیتوتوکسیسیته ترکیبات 2-Gd، 4-Gd، 7-Gd، و DOTA و یون آزاد Gd^{3+} بر روی رده سلول‌های HFFF2 با استفاده از آزمایش MTT (وابسته به زمان و غلظت) مورد ارزیابی قرار گرفت. در غلظت‌های تا ۱،۰ میلی مولار، ترکیبات 2-Gd، 4-Gd، 7-Gd و یون آزاد Gd^{3+} سمیت قابل توجهی نشان ندادند. در غلظت‌های بالاتر (۵ میلی مولار)، ترکیبات 2-Gd، 4-Gd و 7-Gd سمیت نسبتاً زیادی نسبت به سلول‌های HFFF2 نشان دادند. بین ترکیبات 2-Gd، 4-Gd و 7-Gd ترکیب 2-Gd در غلظت‌های بالای ۵ میلی مولار بیش‌ترین سمیت را داشت و فقط ۴۰ درصد سلول‌ها زنده ماندند (تصویر شماره ۴، a). آزمایش MTT وابسته به زمان برای ترکیبات 2-Gd، 4-Gd، 7-Gd و یون آزاد Gd^{3+} در زمان‌های مختلف (۱، ۲، ۴، ۸، ۱۲ و ۲۴ ساعت) و غلظت ثابت ۰/۱ میلی مولار انجام شد. در این غلظت، هیچ سمیتی در هیچ زمان مشاهده نشد (تصویر شماره ۴، b).

تصویربرداری MRI درون تنی

مقدار ۱۰۰ میکرولیتر از ترکیبات 2-Gd، 4-Gd، 7-Gd و DOTA با دوز ۰/۱ میلی مول بر کیلوگرم به ورید گوش یک خرگوش نر تزریق شد و تصاویر MRI با استفاده از دستگاه MRI ثبت گردید. شدت کنتراست منطقه مورد نظر (ROI) با رابطه افزایش ROI پس از تزریق تقسیم بر افزایش ROI پیش از تزریق ضرب در ۱۰۰ محاسبه شد. به دلیل خصوصیات ناکارآمد ترکیب 2-Gd، از آن برای تصویربرداری استفاده نشد. تصاویر بدست آمده از 4-Gd و 7-Gd با تصاویر Gd-DOTA که تقریباً افزایش کنتراست مشابهی داشتند، مقایسه شدند (تصویر شماره ۵). DOTA یک ترکیب شبه ماکروسیکل پارامغناطیسی با کاربرد در تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI) است که کنتراست تصویر را بهبود می‌بخشد و معمولاً به صورت وریدی با دوز ۰/۱ میلی مول بر کیلوگرم تزریق می‌شود. این ماده اغلب برای تصویربرداری از ضایعات مغزی،

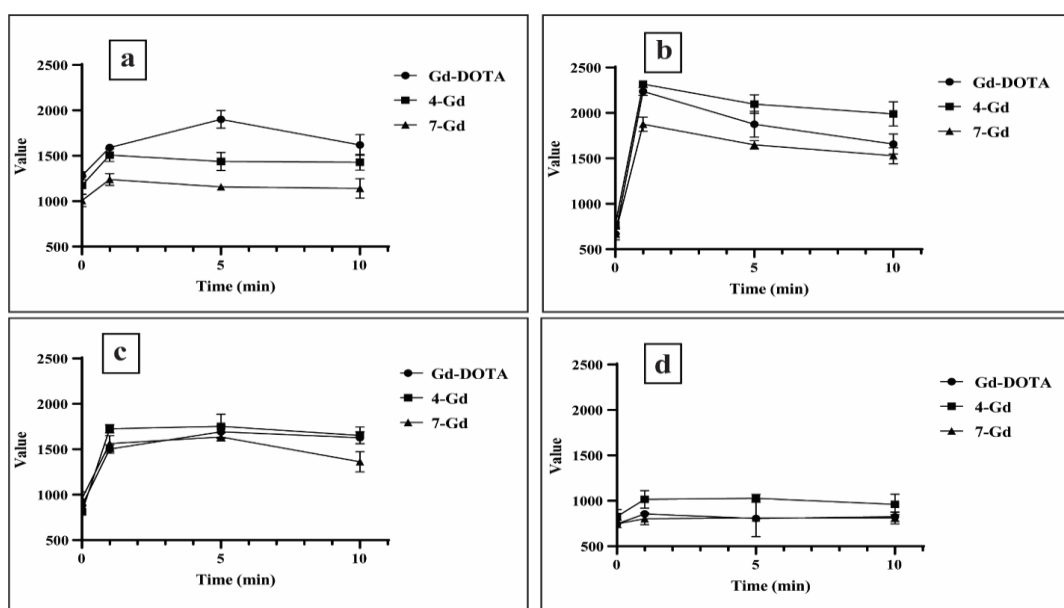
مطالعه توزیع زیستی MRI

با استفاده از برش‌های محوری شکم در تصویربرداری شدت سیگنال در کبد، کلیه، ماهیچه و گردش خون در آنورت به مدت ۱۰ دقیقه پس از تزریق محاسبه شد. شدت سیگنال برای 7-Gd، 4-Gd و Gd-DOTA (۰/۱ میلی مول بر کیلو گرم) در کبد از الگوی یکسانی پیروی می‌کند و 4-Gd و 7-Gd تجمع کم‌تری در کبد نسبت به Gd-DOTA نشان می‌دهند (تصویر شماره ۶، a). همین الگو برای غلظت آن‌ها در گردش خون مشاهده شد (تصویر شماره ۶، b). تجمع 4-Gd و 7-Gd و Gd-DOTA در کلیه‌ها یکسان بود (تصویر شماره ۶، c). DOTA تجمع کمی در بافت ماهیچه نشان دادند (تصویر شماره ۶، d). لازم به ذکر است که غلظت تزریق شده براساس غلظت پیشنهادی سازمان غذا و داروی آمریکا برای Gd-DOTA انتخاب شده است (۱۶).

بحث

تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) یکی از مهم‌ترین و پرکاربردترین روش‌های تشخیصی در پزشکی نوین است که به دلیل قدرت تفکیک بالایی بافت نرم، نقش مهمی در تشخیص بیماری‌ها و

برنامه‌ریزی درمان ایفا می‌کند. کارایی عوامل کنتراست MRI به توانایی آن‌ها در تغییر زمان‌های آسایش پروتون‌های آب وابسته است. در این میان، پارامترهای ریلکسیویتی R_1 و R_2 به ترتیب بیانگر توانایی عامل کنتراست در کوتاه کردن زمان‌های آسایش T_1 و T_2 هستند. برای عوامل کنتراست T_1 -weighted، افزایش مقدار r_1 و حفظ نسبت بالای R_1/R_2 اهمیت ویژه‌ای دارد، زیرا منجر به افزایش شدت سیگنال و بهبود کنتراست تصویر می‌شود (۲، ۱۷). بر همین اساس، در مطالعه حاضر کمپلکس‌های 2-Gd و 4-Gd و 7-Gd با هدف توسعه عوامل کنتراست طراحی و ارزیابی شدند. نتایج اندازه‌گیری ریلکسیویتی نشان داد که کمپلکس‌های 4-Gd و 7-Gd توانایی مناسبی در کوتاه کردن زمان آسایش طولی پروتون‌ها دارند. مقادیر R_1 و R_2 برای 4-Gd به ترتیب $6/11 \pm 0/73$ و $6/32 \pm 1/21$ و برای 7-Gd به ترتیب $5/51 \pm 1/32$ و $5/452 \pm 1/125$ بر میلی مول بر ثانیه به دست آمد. نسبت R_1/R_2 برای این دو ترکیب به ترتیب ۱/۱۱ و ۱/۱۶ بود که نشان می‌دهد هر دو کمپلکس رفتار یک عامل کنتراست T_1 -weighted را حفظ کرده‌اند.



تصویر شماره ۳: افزایش کنتراست کبد (a)، خون (b)، کلیه‌ها (c) و ماهیچه (d) پس از تزریق ترکیبات 7-Gd، 4-Gd و Gd-DOTA (۰/۱ میلی مول بر کیلو گرم).

این مقادیر با GD-DOTA قابل مقایسه است (R_1 و R_2 برابر به $5/95 \pm 0/85$ و $5/12 \pm 1/41$ و نسبت R_1/R_2 برابر با $1/16$) و بیانگر شباهت خواص مغناطیسی این ترکیبات با عامل کنتراست مرجع است. در مقابل، به دلیل حلالیت محدود 2-Gd در محیط آبی، مقادیر ریلکسیویتی آن از قابلیت اطمینان کم‌تری برخوردار بودند و از مطالعه حذف گردید.

اگر چه ریلکسیویتی یکی از مهم‌ترین شاخص‌های عملکرد عوامل کنتراست است، ارزیابی نهایی کارایی آن‌ها باید در کنار نتایج تصویربرداری درون‌تنی انجام شود. در مطالعه حاضر، افزایش شدت سیگنال مشاهده شده در تصاویر T₁-weighted پس از تزریق 4-Gd و 7-Gd با مقادیر بالای R_1 این ترکیبات همخوانی داشت. هم‌چنین تحلیل کمی ROI‌ها در کبد، کلیه و آئورت نشان داد که تغییرات شدت سیگنال در طول زمان با الگوی توزیع زیستی این کمپلکس‌ها مطابقت دارد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که بهبود خواص ریلکسیومتری در شرایط آزمایشگاهی به افزایش کارایی کنتراست در شرایط درون‌تنی نیز منجر شده است. با این حال، شدت سیگنال در تصاویر MRI تنها تابع ریلکسیویتی نیست و عواملی مانند غلظت موضعی عامل کنتراست، ویژگی‌های فارماکوکینتیکی، نفوذپذیری بافتی و سرعت دفع نیز در آن نقش دارند. (GdDTPA)₂-Chol، B22956/1 و MS325 کمپلکس‌های گادولینیوم هستند که از DTPA به عنوان شلاتور خود استفاده می‌کنند و نسبت T₁ آن‌ها به Gd-DOTA به ترتیب $2/26$ ، $1/88$ و $1/7$ است (۲۰-۱۸). بنابراین، (GdDTPA)₂-Chol، B22956/1 و MS325 از نظر مقادیر ریلکسیویشن نسبت به 4-Gd و 7-Gd برتری دارند. EP-647 یکی دیگر از GBCA‌هایی است که ارتباط نزدیکی با MS-325 دارد. EP-647 نیز از DTPA به عنوان شلاتور خود استفاده می‌کند و مقادیر ریلکسیویشن آن بهتر از MS-325، 4-Gd و 7-Gd است (۲۱). Gd-DOTA-APSA و Gd-DOTA-LAE نیز

GBCA هستند و مقادیر relaxivity آن‌ها بسیار شبیه به 7-Gd و کمی بهتر از Gd-DOTA است (۲۲، ۲۳). ارزیابی سمیت سلولی با استفاده از آزمون MTT بر روی رده سلولی HFFF2 نشان داد که کمپلکس‌های 4-Gd، 7-Gd و Gd-DOTA دارای سمیت پایین و زیست سازگاری مناسبی هستند. هر چند در غلظت‌های بالا، میزان سمیت 2-Gd، 4-Gd و 7-Gd اندکی بیش‌تر از Gd-DOTA بود. در میان این ترکیبات، 2-Gd بیش‌ترین سمیت را در غلظت‌های بالاتر از ۱ میلی‌مولار نشان داد که احتمالاً به دلیل پایداری کم‌تر کمپلکس، آزادسازی یون Gd^{3+} و تشکیل رسوبات نامحلول $Gd(OH)_3$ است (۲۴-۲۶). این موضوع هم‌چنین می‌تواند علت پراکندگی بیش‌تر داده‌های ریلکسیویتی این ترکیب باشد. از سوی دیگر، Gd-DOTA به دلیل برخورداری از ساختار ماکروسیکلک، از پایداری کینتیکی بالاتری نسبت به کمپلکس‌های خطی برخوردار است؛ ویژگی‌ای که نقش مهمی در ایمنی عوامل کنتراست گادولینیومی ایفا می‌کند (۲۷، ۲۸). باید توجه داشت که پایداری به پایداری سینتیکی (هم‌چنین به عنوان بی‌اثری سینتیکی شناخته می‌شود) و پایداری ترمودینامیکی تقسیم می‌شود. پایداری سینتیکی برای کاربردهای درون‌تنی بسیار مهم‌تر از پایداری ترمودینامیکی است (۲۹).

مطالعات تصویربرداری درون‌تنی بر روی خرگوش‌های سالم نشان داد که 4-Gd و 7-Gd از نظر افزایش شدت سیگنال عملکردی مشابه Gd-DOTA دارند. این افزایش کنتراست را می‌توان به برهم‌کنش مؤثر کمپلکس‌ها با مولکول‌های آب و تسریع نرخ تبادل پروتون نسبت داد. حضور گروه‌های متعدد کربوکسیلات در ساختار لیگاندها احتمالاً از طریق افزایش شبکه پیوندهای هیدروژنی در اطراف یون Gd^{3+} ، دسترسی مولکول‌های آب به مرکز پارامغناطیس را تسهیل کرده و موجب بهبود اثر کنتراست شده است. بررسی توزیع زیستی نیز نشان داد که الگوی تجمع 4-Gd و 7-Gd مشابه Gd-DOTA است. هر سه ترکیب

غلظت بالایی در گردش خون و تجمع اندکی در عضلات نشان دادند که بیانگر ویژگی blood-pool بودن آنها است. علاوه بر این، میزان تجمع در کبد و کلیه از Gd-DOTA فراتر رفت که می تواند به طور غیرمستقیم نشان دهنده پایداری مناسب این کمپلکس ها در شرایط درون تنی باشد.

با وجود نتایج امیدوار کننده، این مطالعه دارای محدودیت هایی نیز بود. پایداری ترمودینامیکی و سینتیکی کمپلکس ها به طور مستقیم اندازه گیری نشد و ارزیابی مقاومت آنها در برابر ترنس متالاسیون با یون های رقابتی نظیر Ca^{2+} ، Cu^{2+} و Zn^{2+} انجام نگرفت. همچنین، آزادسازی احتمالی یون Gd^{3+} در شرایط فیزیولوژیک، محیط های اسیدی یا در مطالعات بلند مدت مورد بررسی قرار نگرفت. اگر چه عدم مشاهده یون آزاد گادولینیوم در آزمون Xylenol Orange و شباهت رفتار توزیع زیستی این ترکیبات با Gd-DOTA شواهد غیرمستقیمی از پایداری مناسب آنها ارائه می دهد، انجام مطالعات اختصاصی پایداری، آزمون های ترنس متالاسیون و ارزیابی آزادسازی یون گادولینیوم در شرایط زیستی برای تأیید نهایی ایمنی این کمپلکس ها ضروری است.

در این مطالعه، دو لیگاند آمینوتری کربوکسیلیک جدید سنتز و پس از کمپلکس شدن با یون گادولینیوم، به عنوان عوامل کنتراست بالقوه MRI مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج آنالیزهای ساختاری، تشکیل موفق کمپلکس های گادولینیوم را تأیید کرد و آزمون Xylenol Orange نیز عدم حضور یون آزاد Gd^{3+} را پس از فرآیند سنتز و خالص سازی نشان داد. ارزیابی خواص پارامغناطیسی نشان داد که کمپلکس های 4-Gd و 7-Gd دارای مقادیر R_1 و نسبت R_1/R_2 قابل مقایسه با Gd-DOTA هستند و از این رو توانایی مناسبی برای استفاده به عنوان عوامل کنتراست T1-weighted دارند. مطالعات سمیت سلولی بر روی رده HFFF2 نشان داد که 4-Gd و 7-Gd در محدوده غلظت های مورد بررسی از زیست سازگاری مطلوبی برخوردار بوده و رفتار آنها

مشابه عامل کنتراست مرجع Gd-DOTA است. علاوه بر این، نتایج تصویربرداری درون تنی در خرگوش های سالم نشان داد که این کمپلکس ها قادر به ایجاد افزایش معنی دار شدت سیگنال در تصاویر T1-weighted هستند و عملکرد تصویربرداری آنها با نتایج ریلکسیومتری به دست آمده همخوانی دارد. مطالعات توزیع زیستی نیز الگوی تجمع و پاک سازی مشابهی با Gd-DOTA را نشان داد و حاکی از توزیع مناسب این ترکیبات در سیستم گردش خون و عدم تجمع غیرطبیعی در بافت های اصلی بود. در مجموع، نتایج این پژوهش نشان می دهد که کمپلکس های 4-Gd و 7-Gd به دلیل برخورداری از خواص پارامغناطیسی مناسب، سمیت سلولی پایین، توانایی ایجاد کنتراست مطلوب در تصویربرداری MRI و الگوی توزیع زیستی قابل قبول، می توانند به عنوان گزینه های امید بخش برای توسعه عوامل کنتراست مبتنی بر گادولینیوم مطرح شوند. با این حال، انجام مطالعات تکمیلی شامل بررسی پایداری ترمودینامیکی و کینتیکی، آزمون های ترنس متالاسیون در حضور یون های رقابتی، ارزیابی آزادسازی احتمالی یون Gd^{3+} در شرایط فیزیولوژیک و همچنین مطالعات سمیت تجمع و بلند مدت، برای تعیین دقیق تر ایمنی و قابلیت کاربرد بالینی این ترکیبات ضروری است.

سپاسگزاری

این تحقیق موضوع پایان نامه علی واحدی اشرفی (رادیولوژی) به عنوان دانشجوی دانشگاه علوم پزشکی مازندران تحت راهنمایی دکتر سجاد مولوی پردنجانی می باشد و توسط واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران (شماره فاند ۱۱۵۳۳) تأمین مالی شده است. قابل ذکر است که تمام دستورالعمل های بین المللی، ملی و نهادی مربوطه برای مراقبت و استفاده از حیوانات رعایت شده است.

References

- 1- Cohen SM, Xu J, Radkov E, Raymond KN, Botta M, Barge A, Aime S. Syntheses and relaxation properties of mixed gadolinium hydroxypyridinonate MRI contrast agents. *Inorg Chem* 2000; 39(25): 5747-5756 PMID: 11151375.
- 2- Plewes DB, Kucharczyk W. Physics of MRI: a primer. *J Magn Reson Imaging* 2012; 35(5):1038-1054 PMID: 22499279.
- 3- Geraldes CF, Laurent S. Classification and basic properties of contrast agents for magnetic resonance imaging. *Contrast Media Mol Imaging* 2009;4(1): 1-23 PMID: 19156706.
- 4- Hermann P, Kotek J, Kubíček V, Lukes I . Gadolinium(iii) complexes as MRI contrast agents: ligand design and properties of the complexes. *Dalton Transactions* 2008(23): 3027-3047.
- 5- Caravan, Ellison JJ, McMurry TJ, Laufer RB. Gadolinium(III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications. *Chem Rev* 1999; 99(9): 2293-2352 PMID: 11749483.
- 6- Liu S, Jiang Y, Liu P, Yi Y, Hou D, Li Y, et al. Single-Atom Gadolinium Nano-Contrast Agents with High Stability for Tumor T(1) Magnetic Resonance Imaging. *ACS Nano* 2023; 17(9): 8053-8063 PMID: 37092888.
- 7- Rashid HU, Martines MAU, Jorge J, de Moraes PM, Umar MN, Khan K, et al. Cyclen-based Gd(3+) complexes as MRI contrast agents: Relaxivity enhancement and ligand design. *Bioorg Med Chem* 2016; 24(22): 5663-5684 PMID: 27729196.
- 8- Shen B, Gao M, Franco FC Jr, Kapre R, Zhou J, Li X, Garcia J, et al. Effect of Structure and Intramolecular Distances on Photoswitchable Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents. *J Org Chem* 2020; 85(11): 7333-7341 PMID: 32397710.
- 9- Yang CT, Hattiholi A, Selvan ST, Yan SX, Fang WW, Chandrasekharan P , et al. Gadolinium-based bimodal probes to enhance T1-Weighted magnetic resonance/optical imaging. *Acta Biomater* 2020; 110: 15-36 PMID: 32335310.
- 10- Fueger BJ, Varga R, Kapetas P, Pötsch N, Helbich TH, Baltzer PAT, et al., Influence of Gadolinium-based Contrast Media and Inter-reader Variation on the Estimation of Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) Parameters in Breast MR Imaging. *Magn Reson Med Sci* 2025; 24(4): 2023-0131 PMID: 39010211.
- 11- Hagberg GE, Scheffler K. Effect of r1 and r2 relaxivity of gadolinium-based contrast agents on the T1-weighted MR signal at increasing magnetic field strengths. *Contrast Media Mol Imag* 2013; 8(6): 456-465 PMID: 24375901.
- 12- Vlaardingerbroek MT, Boer JA. Magnetic resonance imaging: theory and practice. 2013: Springer Science & Business Media.
- 13- Khoe S, Hashemi A, Molavipordanjani S. Synthesis and characterization of IUDR loaded PEG/PCL/PEG polymersome in mixed DCM/DMF solvent: Experimental and molecular dynamics insights into the role of solvent composition and star architecture in drug dispersion and diffusion. *Eur J Pharm Sci* 2018;114: 1-12.
- 14- Zhou T, Neubert H, Liu DY, Liu ZD, Ma YM, Kong XL, et al. Iron binding dendrimers: a novel approach for the treatment of haemochromatosis. *J Med Chem* 2006; 49(14): 4171-4182 PMID: 16821777.
- 15- Chowdhury S, Vaishnav R, Panwar N, Haq W . Regioselective β -Csp³-Arylation of β -Alanine: An Approach for the Exclusive

- Synthesis of Diverse β -Aryl- β -amino Acids. *J Org Chem* 2019; 84(5): 2512-2522 PMID: 30714366.
- 16- Xu W, Lu Y, Xu J, Li H, Lan R, Gao R, et al. Rational Design of Gd-DOTA-Type Contrast Agents for Hepatobiliary Magnetic Resonance Imaging. *J Med Chem* 2023; 66(13): 8993-9005 PMID: 37370231.
- 17- Yu SM, Choi SH, Kim SS, Goo EH, Ji YS, Choe BY. Correlation of the R1 and R2 values of gadolinium-based MRI contrast media with the Δ Hounsfield unit of CT contrast media of identical concentration. *Current Applied Physics* 2013; 13(5): 857-863.
- 18- de Haën C, Anelli PL, Lorusso V, Morisetti A, Maggioni F, Zheng J, et al. Gadocoletic acid trisodium salt (b22956/1): a new blood pool magnetic resonance contrast agent with application in coronary angiography. *Invest Radiol* 2006; 41(3): 279-291 PMID: 16481911.
- 19- Rohrer M, Bauer H, Mintonovitch J, Requardt M, Weinmann HJ. Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths. *Invest Radiol* 2005; 40(11): 715-724 PMID: 16230904.
- 20- La Cava F, Fringuello Mingo A, Miragoli L, Terreno E, Cappelletti E, Lattuada L, et al. Synthesis, Characterization, and Biodistribution of a Dinuclear Gadolinium Complex with Improved Properties as a Blood Pool MRI Agent. *ChemMedChem* 2018; 13(8): 824-834 PMID: 29442438.
- 21- Caravan P. Protein-targeted gadolinium-based magnetic resonance imaging (MRI) contrast agents: design and mechanism of action. *Acc Chem Res* 2009; 42(7): 851-862 PMID: 19222207.
- 22- Chilla S, Laurent S, Vander Elst L, N. Muller R. Synthesis and characterization of a new lanthanide based MRI contrast agent, potential and versatile tracer for multimodal imaging. *Tetrahedron* 2014; 70(35): 5450-5454.
- 23- Jeong Y, Na K, Synthesis of a gadolinium based-macrocyclic MRI contrast agent for effective cancer diagnosis. *Biomater Res* 2018; 22: 17 PMID: 29942642.
- 24- Akhtar MJ, Ahamed M, Alhadlaq H, Alrokayan S. Toxicity Mechanism of Gadolinium Oxide Nanoparticles and Gadolinium Ions in Human Breast Cancer Cells. *Curr Drug Metab* 2019; 20(11): 907-917 PMID: 31702485.
- 25- Erdoğan MA, Apaydin M, Armagan G, Taskiran D. Evaluation of toxicity of gadolinium-based contrast agents on neuronal cells. *Acta Radiol* 2021; 62(2): 206-214 PMID: 32366109.
- 26- Ramalho J, Ramalho M, Jay M, Burke LM, Semelka RC. Gadolinium toxicity and treatment. *Magn Reson Imaging* 2016; 34(10): 1394-1398 PMID: 27693607.
- 27- Cacheris WP, Quay SC, Rocklage SM. The relationship between thermodynamics and the toxicity of gadolinium complexes. *Magn Reson Imaging* 1990; 8(4): 467-481 PMID: 2118207.
- 28- Jászberényi Z, Bányai I, Brücher E, Király R, Hideg K, Kálai T, et al. Equilibrium and NMR studies on GdIII, YIII, CuII and ZnII complexes of various DTPA-N,N"-bis(amide) ligands. Kinetic stabilities of the gadolinium(iii) complexes. *Dalton Transactions* 2006; (8): 1082-1091.
- 29- Anderegg G, Arnaud-Neu F, Delgado R, Felcman J, Popov K. Critical evaluation of stability constants of metal complexes of complexones for biomedical and environmental applications* (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry* 2005; 77(8): 1445-1495.