Mesure du coefficient de diffusion relatif dans des solutions aqueuses d'analogues diamagnétiques d'agents de contraste pour l'IRM

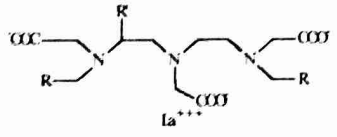
Laboratoire de RMN
Département de Chimie Organique

Luce VANDER ELST, Audrey SESSOYE, Sophie LAURENT et Robert N. MULLER

Laboratoire de RMN, Département de Chimie Organique, Université de Mons-Hainaut, B-7000 Mons

INTRODUCTION:

Les agents de contraste IRM paramagnétiques accélèrent la relaxation nucléaire des protons de l'eau par interaction magnétique de type dipôle-dipôle. On peut distinguer i) les interactions à courte distance (relaxation "innersphere") qui dépendent du temps de corrélation rotationnel de l'entité paramagnétique, du nombre de molécules d'eau coordinées et de leur temps de résidence, de la vitesse de relaxation électronique du centre paramagnétique et de la distance qui le sépare des protons de l'eau coordinée et ii) les interactions à plus longue distance (relaxation "outersphere") qui dépendent également de la vitesse de relaxation électronique du centre paramagnétique, de la distance qui le sépare des protons de l'eau qui passent dans son voisinage, et de la diffusion relative de l'eau et du centre paramagnétique. Faute de données expérimentales, ce dernier paramètre est souvent assimilé à la constante de diffusion de l'eau ou grossièrement estimé. Afin d'obtenir des valeurs précises de ce paramètre, des mesures du coefficient de self-diffusion de l'eau et de complexes diamagnétiques analogues des agents de contraste IRM (complexes du lanthane) ont été effectuées à différentes températures à l'aide de la technique de spin-écho en présence de gradients de champ magnétique pulsés. Une série de 9 complexes dérivés du DTPA, du DOTA ou du TTHA dont la masse moléculaire se situe entre 500 et 750 et trois complexes de poids plus élevé (MM de 1000 à 52000) (figure 1) ont été analysés.



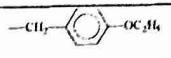
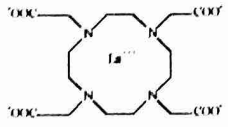
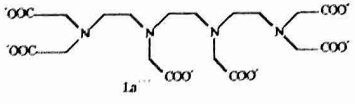
Composé	R	R'
La-DTPA-BMA	CO-NH-CH_3	H
La-DTPA-BBEA	CO-N-$(CH_2-CH_3)_2$	H
La-DTPA-BiBA	CO-NH-CH_2-CH-$(CH_3)_2$	H
La-DTPA-BAA	CO-NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3	H
La-DTPA-BHA	CO-NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3	H
La-DTPA-BBzA	CO-NH-CH_2-ϕ	H
La-EOB-DTPA	COO^-	

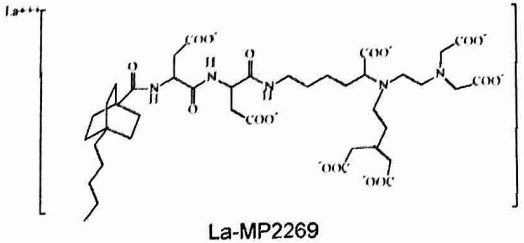
Tableau 1



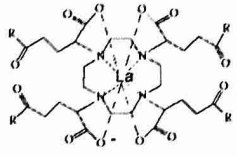
La-DOTA



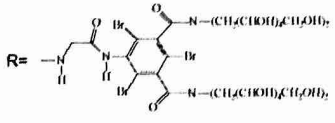
La-TTHA



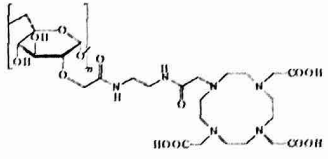
La-MP2269



Na



La-P760



avec n ≈ 320

P717

Figure 1: Structure chimique des différents composés étudiés

MATERIEL ET METHODES:

La détermination du coefficient de diffusion a été réalisé par RMN du proton sur un appareil Avance-200 de 4.7T équipé d'une sonde de spectroscopie haute résolution thermostatisable adaptée aux mesures de coefficients de diffusion. Le solvant utilisé est de l'eau déminéralisée. 260 µl de solution sont introduits dans un tube RMN de 0.5 mm de diamètre. La séquence utilisée afin de déterminer la valeur du coefficient de diffusion de l'eau et des complexes est une séquence PFG (figure 2) avec une présaturation à la fréquence de l'eau pour la mesure du D des complexes. Les paramètres de la séquence sont δ = 1 ms et Δ = 6.045 ms. Le temps de répétition est fixé à au moins 3 fois la valeur du T_1 de l'eau. La température de la sonde est maintenue constante au moyen d'une circulation d'eau thermostatisée dans la bobine de gradients. Les ligands P717, DOTA, le La-P760 et le Gd-P760 ont été fournis par la compagnie Guerbet (France). Le complexe Gd-MP2269 et le ligand ont été offerts par K. Adzamli, l'EOB-DTPA a été fourni par la compagnie Schering (Allemagne). Les autres ligands ont été précédemment synthétisés au sein de notre laboratoire de même que leurs complexes de gadolinium.

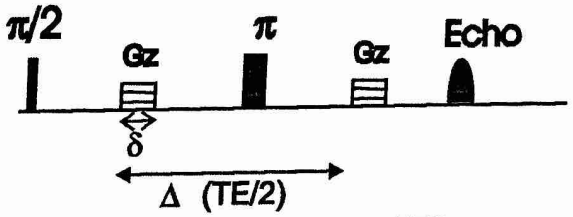


Figure 2: Séquence PFG

RESULTATS:

- Les résultats montrent, comme attendu, une diminution du coefficient de diffusion avec la masse moléculaire du composé (figure 3, tableau 2).
- Pour les "petits" complexes, le coefficient de diffusion relatif défini comme la somme des coefficients de diffusion de l'eau et du composé, est augmenté de 10 à 20 pourcents par rapport à celui de l'eau pure. Une valeur moyenne de 3.3 10^{-9} m^2s^{-1} à 310 K constitue une bonne approximation.
- Pour les complexes plus volumineux, la valeur est proche de celle de l'eau pure (D= 2.9 10^{-9} m^2s^{-1}).
- L' évolution de D en fonction de la température fournit des valeurs d'énergie d'activation variant entre 17 et 18 kJ/mole.

	20°C		25°C		30°C		37°C	
Composé	D eau (10^{-9} m^2s^{-1})	D produit (10^{-10} m^2s^{-1})	D eau (10^{-9} m^2s^{-1})	D produit (10^{-10} m^2s^{-1})	D eau (10^{-9} m^2s^{-1})	D produit (10^{-10} m^2s^{-1})	D eau (10^{-9} m^2s^{-1})	D produit (10^{-10} m^2s^{-1})
eau pure	1.958		2.202		2.535		2.84	
La-DTPA-BMA	1.863	3.963	2.126	4.486	2.432	5.237	2.771	6.119
La-DOTA	1.794	4.810	2.066	5.444	2.400	6.523	2.728	6.86
La-TTHA	1.864	3.871	2.093	4.362	2.312	4.966	2.770	5.736
La-DTPA-BBEA	1.843	3.781	2.106	4.282	2.348	4.770	2.785	5.813
La-DTPA-BiBA	1.749	3.975	2.044	4.419	2.221	4.746	2.689	5.556
La-EOB-DTPA	1.830	3.721	2.0765	3.964	2.395	4.751	2.759	5.372
La-DTPA-BAA	1.812	3.572	2.030	4.049	2.285	4.586	2.816	5.418
La-DTPA-BHA	1.768	3.141	2.014	3.625	2.237	4.028	2.640	4.75
La-DTPA-BBzA	1.791	3.307	2.007	3.914	2.233	4.197	2.663	5.120
La-MP 2269	1.776	2.492	1.999	2.896	2.366	3.260	2.696	3.695
La-P760	1.852	1.404	2.101	1.619	2.393	1.811	2.728	1.979
P717	1.795	0.280	2.075	0.322	2.262	0.3495	2.763	0.392

Tableau 2: Coefficients de diffusion mesurés dans les différentes solutions

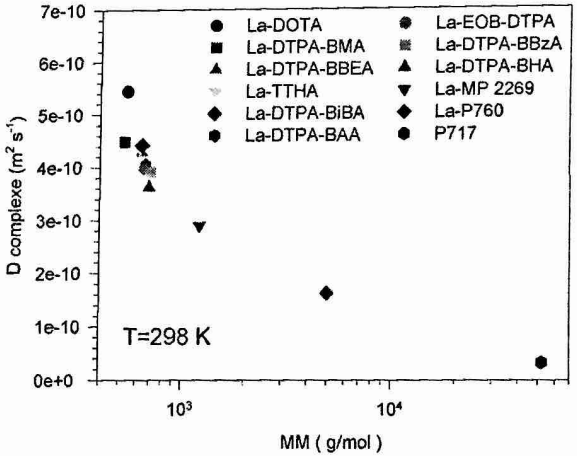


Figure 3: Evolution du coefficient de diffusion en fonction du poids moléculaire

Remerciements:
Ce travail a été rélisé avec la soutien financier du programme ARC (contrat 00/05-258) et du Fonds National de la Recherche Scientifique (FNRS).