



HAL
open science

Etude de stabilité thermodynamique d'un nouveau complexe gadolinium-cyclodextrine pour le développement d'agents de contraste bioactivables

Cécile Barbot, Isabelle Déchamps-Olivier, Anais Biscotti, François Estour, Nadine Mofaddel, Géraldine Gouhier

► To cite this version:

Cécile Barbot, Isabelle Déchamps-Olivier, Anais Biscotti, François Estour, Nadine Mofaddel, et al.. Etude de stabilité thermodynamique d'un nouveau complexe gadolinium-cyclodextrine pour le développement d'agents de contraste bioactivables. Rencontres du Groupe d'étude en chimie des polyamines cycliques et linéaires (GPOL, 5, 2014), Jun 2014, Klingenthal, France. hal-02535402

HAL Id: hal-02535402

<https://hal.science/hal-02535402>

Submitted on 10 Apr 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

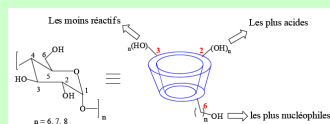
L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Contexte de l'étude

La conception de traceurs en IRM, pour une application à l'échelle moléculaire, constitue une avancée très prometteuse en matière de diagnostic médical.

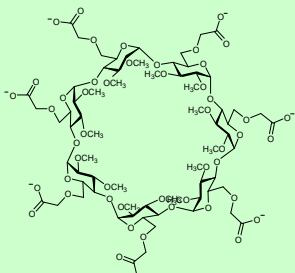
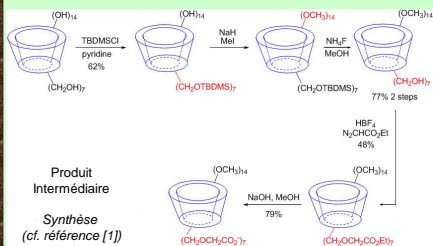
A la différence des premiers agents de contraste, destinés à sonder une zone anatomique précise, les nouveaux traceurs ont pour but de visualiser le fonctionnement des organes via un paramètre biologique à l'étude (expression d'un gène, récepteur, activité enzymatique...).

Objectif de l'étude



β-cyclodextrine native

Dans un premier temps, notre recherche s'est orientée vers la synthèse d'une nouvelle sonde IRM moléculaire reposant sur un agent de contraste gadolinium-cyclodextrine modifiée par 7 groupements carboxylate au niveau de la face inférieure.



Heptakis-(6-O-carboxymethyl)-β-cyclodextrine

A ce stade, nous avons évalué :
-les constantes de protonation du ligand Heptakis-(6-O-carboxymethyl)-β-cyclodextrine [1],

-les constantes de complexation du complexe Gd-cyclodextrine modifiée,

par potentiométrie, afin d'évaluer la stabilité thermodynamique de ce chélate.

Dans un second temps, la face supérieure de la cyclodextrine ainsi modifiée sera porteuse d'un bras espaceur lipophile, à plus ou moins longue chaîne, possédant un ligand « activable ». Ce bras sera clivé sous l'action d'une enzyme spécifique.

La variation de masse et la formation d'un complexe d'inclusion (à l'étude), en modifiant la sphère de coordination du Gd(III), devraient engendrer un nouveau signal en IRM, permettant une quantification de cette activité enzymatique par modulation de signal.

Potentiomètre

Titrages automatiques :
potentiomètre 905 Titrande (Metrohm),
*burette 800 Dosino de volume 2 mL.
*logiciel Tiamo 2.2 qui contrôle le volume des ajouts, l'acquisition des données et la stabilité du potentiel.

Cellule

*Micro-électrode de verre combinée (Ag/AgCl, KCl 3M)
*Réponse de l'électrode : attente 6 min ou pente inférieure à 0,4 mV/min avant enregistrement de la valeur du potentiel
*Sel de fond NMe₄Cl 0,1 M
*Cellule sous argon
*Température : 25 ± 0,1 ° C

Traitement des données potentiométriques

Les constantes de protonation du ligand et de complexation du complexe Gd-ligand sont déterminées à l'aide du programme de calcul Hyperquad [2] et la spéciation effectuée avec le logiciel Hyss [3]. Ce programme affine les constantes de stabilité, la valeur de la déviation standard a été fixée par défaut à 33%.

Constantes de protonation du ligand heptakis-(6-O-carboxymethyl)-β-cyclodextrine

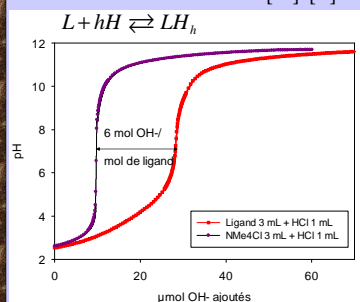
Dissolution du ligand dans une solution de NMe₄Cl 0,1 M avec ou sans HCl, dégazage à l'argon pendant 10 min.

Vtot = 4 mL,

[ligand] ~ 1 mM

Titre MET U – paliers à incréments variables au cours de la méthode (10 – 2 - 10 μL)

$$\text{Constantes de protonation } \beta_n = \frac{[LH_n]}{[H]^n [L]}$$



$$\text{Constantes de dissociation } K_{a,h} = \frac{[H][LH_{h-1}]}{[LH_h]}$$

$$pK_a = \log \beta_n - \log \beta_{n-1}$$

	log β _n	pK _a
LH	5,79 (2)	5,79
LH ₂	10,59 (2)	4,80
LH ₃	15,00 (3)	4,41
LH ₄	19,14 (2)	4,14
LH ₅	22,53 (3)	3,39
LH ₆	26,09 (2)	3,56
LH ₇	28,43 (2)	(2,34)
H ₁	-13,78	

Constantes de complexation du complexe Gd(III) - heptakis-(6-O-carboxymethyl)-β-cyclodextrine

Solutions-mères :

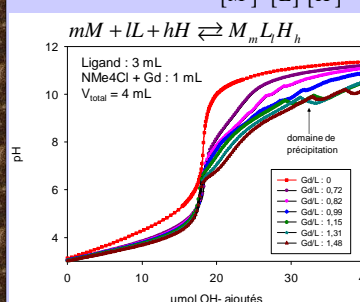
[HCl] = 9,72 mM

[L] ~ 1 mM

[Gd] = 4,92 mM

Titre MET U incréments fixes (4 μL) au cours de la méthode

$$\text{Constantes de stabilité } \beta_{m,h} = \frac{[M_m L_h H_h]}{[M]^m [L]^h [H]^h}$$

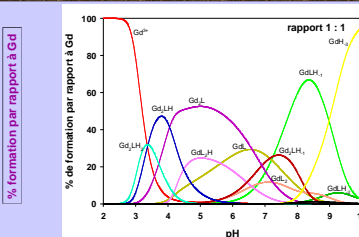


$$\text{Constantes de dissociation } K_{m,h} = \frac{[H][M_m L_h H_{h-1}]}{[M_m L_h H_h]}$$

$$pK_{m,h} = \log \beta_{m,h} - \log \beta_{m,h-1}$$

	log β _{m,h}	pK _{m,h}
GdL	6,6 (2)	
GdLH ₁	-0,56 (5)	7,16
GdLH ₂	-10,5 (2)	9,94
GdL ₂ H	17,3 (2)	
GdL ₂	10,7 (3)	6,6
Gd ₂ LH ₂	19,42 (5)	
Gd ₂ LH	16,04 (8)	3,38
Gd ₂ L	11,99 (9)	4,05
Gd ₂ LH ₁	5,1 (2)	6,89

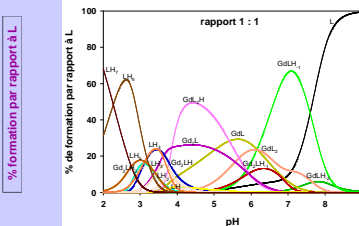
Diagrammes de distribution des espèces



[Gd]_{tot} = [L]_{tot} = 1 mM

log β_n

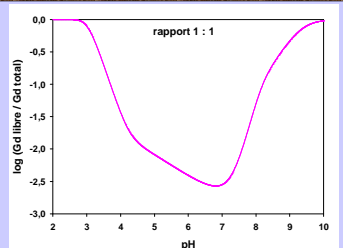
GdH	-7,3 [4]
GdH ₁	-14,6 [4]
GdH ₂	-21,9 [4]



$$[Gd]_{\text{libre}} = [Gd^{3+}] + [GdH_{1-3}] + [GdH_{2-3}]$$

$$pGd = -\log [Gd]_{\text{libre}}$$

Pouvoir complexant du ligand



A pH 7,4 et pour [L]_{tot} = 10 * [Gd]_{tot} = 10 μM

⇒ pGd = 7,2

Pour le DTPA, pGd = 19,1 [7]

Pour le DOTA, pGd = 18,9 [7]

⇒ Affinité du ligand moins élevée pour Gd que celle du DTPA ou du DOTA

Conclusion

-Le ligand heptakis-(6-O-carboxymethyl)-β-cyclodextrine complexe le gadolinium mais est moins efficace que le DOTA ou le DTPA.

-Le gadolinium est totalement complexé entre pH 4 et 8. La complexation maximale du ligand est obtenue à pH 6,8.

-La formation des complexes GdL et Gd₂L diminue l'acidité : pK₁₁₋₁, pK₁₁₋₂ et pK₂₁₀ sont plus élevés que les pK_{as} du ligand.

Références

- [1] Idriss H., Estour F., Zgani I., Barbot C., Biscotti A., Petit S., Galaup C., Hubert-Roux M., Nicol L., Mulder P. and Gouhier G. RSC Advances Journal 2013, 3, 4459.
- [2] Gans P., Sabatini A., Vacca A. Talanta 1996, 43, 1739.
- [3] Alderighi L., Gans P., Lenzo A., Peters D., Sabatini A., Vacca A. Coordination chemistry reviews 1999, 184, 311.
- [4] Kragten J., Decnop-Weaver L. Talanta 1980, 27, 1047.
- [5] Fatin-Rouge, N.; Bünzli, J.-C. G. Inorganica Chimica acta 1999, 293, 53.
- [6] Gmelin M.T. Handbuch der anorganischen chemie : rare earth elements part D1. Berlin : Springer-Verlag 1980.
- [7] Burgess J., Rangel M. Advances in Inorganic chemistry 2008, 60, 167-243.