

L'objectiu d'aquesta tesi ha estat l'estudi del complex  $\{[(C_6N_3H_{12})_6Fe_8(\mu_3-O)_2(\mu_2-OH)_{12}][Br_7(H_2O)]Br \cdot 8H_2O\}$ , anomenat  $Fe_8$ , com a agent de contrast en ressonància magnètica d'imatge, RMI. La funció d'un agent de contrast és de disminuir els temps de relaxació,  $T_1$  i  $T_2$ , dels nuclis d'H-1 de les molècules d'aigua veïnes a la substància a fi d'adquirir imatges millor contrastades. L'avaluació del  $Fe_8$  en una solució tampó fosfatada, PBS, demostra que el  $Fe_8$  es comporta com agent de contrast  $T_1$ , és a dir, com a complexos d'ions paramagnètics tipus Gd. Les imatges potenciades en  $T_1$  de solucions de  $Fe_8$  en PBS corroboren la capacitat relaxomètrica del  $Fe_8$ . Un altre requisit dels agents de contrast és el de no presentar efectes tòxics. L'estudi de la toxicitat del  $Fe_8$  en una línia cel·lular de glioma de rata ha evidenciat l'existència de  $Fe^{3+}$  lliures que a partir de la reacció de Fenton, poden generar radicals oxidatius.

La caracterització del  $Fe_8$  en solució aquosa mitjançant tècniques espectroscòpiques i magnètiques evidencia el trencament de la molècula en solució. En la caracterització del  $Fe_8$  en PBS també cal concloure que existeix en un trencament de la molècula, però en aquest cas, els grups fosfats presents en el PBS interaccionen amb la molècula de tal forma que molt ràpidament es forma un producte,  $Fe_{8(fos)}$ , estable amb el temps, el qual presenta diferents característiques relaxomètriques depenent de la concentració de fosfats en el medi. No s'han pogut elucidar les espècies resultants de la interacció entre el Fe i els grups fosfats en solució, però, a partir de la caracterització del sistema es pensa en partícules de mida nanomètrica constituïdes d'ions Fe(III) coordinats a l'amina,  $C_6N_3H_{12}$ , i units entre ells mitjançant ponts fosfat. Aquestes nanopartícules creixen moderadament en mida a mesura que augmenta la concentració de fosfat en el medi.

L'avaluació de les solucions  $Fe_{8(fos)}$ ,  $Fe_8$  en una solució aquosa amb una certa concentració de  $K_2HPO_4$ , com a agents de contrast, resulta en un augment de la capacitat relaxomètrica a mesura que augmenta la concentració de fosfats en el medi. Aquest fet sembla que es deu, en primer lloc, a la gran avidesa per les molècules d'aigua per part dels grups fosfats i, en segon lloc, a l'augment de la mida de partícula amb la concentració de fosfat. Les solucions  $Fe_{8(fos)}$  no presenten efectes tòxics en una línia cel·lular de glioma de rata ni en ratolins. Les imatges  $T_1$  de solucions  $Fe_{8(fos)}$  obtingudes en ratolins sans mostren un augment específic del contrast amb una dosi sis cops inferior a l'administrada actualment.

The aim of the thesis has been to study the molecule  $\{[(\text{tacn})_6\text{Fe}_8(\mu_3\text{-O})_2(\mu_2\text{-OH})_{12}]\text{Br}_7(\text{H}_2\text{O})\}\text{Br}\cdot 8\text{H}_2\text{O}$ , where tacn = 1,4,7-triazacyclononane, as a contrast agent for magnetic resonance imaging (hereafter referred to as  $\text{Fe}_8$ ). A contrast agent is an exogenous paramagnetic substance which reduce the relaxation time sufficiently to be readily visualized in MR images of tissues. Relaxometric properties of  $\text{Fe}_8$  dissolved in the buffer solution PBS have been evaluated at 9.4 and 1.41 T suggesting that the solution behaves similarly as Gd-DTPA, as a  $T_1$  contrast agent. Phantom studies corroborate these results. Cytotoxicity studies carried out in a C6 glioma cell line resulted in no toxic effects for lower concentrations than 1 mM after 24 h of exposure. Oxidative effects caused by the presence of free iron ions suggest the existence of free iron ions, and a decomposition of the  $\text{Fe}_8$  molecule.

Spectroscopic and magnetic measurements of  $\text{Fe}_8$  molecule in water solution evidence the lack of stability of the complex, indicating slow kinetic decomposition. A possible mechanism would be an attack on oxo- and hydroxo-bridges by water molecules since the amine, tacn, is not sterically demanding enough and does not provide stability to the molecule in solution. Spectroscopic and magnetic measurements of the  $\text{Fe}_8$  molecule in phosphate solutions,  $\text{Fe}_{8(\text{fos})}$ , like PBS, show that the  $\text{Fe}_8$  molecule is not stable. When phosphate concentration increases, the compound remaining in solution seemed to be formed by a few nanometres of colloidal particles formed by Fe(III) ions bridged by phosphate groups and are amine coordinated.

$\text{Fe}_{8(\text{fos})}$  solutions present very interesting relaxometric properties. For a given concentration of  $\text{Fe}_8$  when the phosphate salt increases, the  $r_1$  value increases. Cytotoxicity studies of  $\text{Fe}_{8(\text{fos})}$  performed in a C6 glioma cell line result in no toxic effects, suggesting that there are no free iron ions.

Finally, in vivo studies of  $\text{Fe}_{8(\text{fos})}$  solutions have been carried out in healthy mice.  $T_1$  images show an enhancement of contrast for a six times lower concentration, referred to  $\text{Fe}^{3+}$ , than the dose administered of Gd-DTPA. The enhancement appears in specific parts of the head and could correspond to the saliva glands and as the concentration of phosphate in glands is known to be 5 mM, this indicates the ability of  $\text{Fe}_{8(\text{fos})}$  solutions to enhance  $T_1$ -contrast in high-phosphate concentrate zones. Neither accumulation of the compound nor effects on  $T_2$  were observed.