

상자성 복합체의 분자량에 따른 T1 및 T2 자기이완시간에 관한 연구

*경북대학교 대학원 의용생체공학과, †경북대학교 공과대학 응용화학과,
‡경북대학교 의과대학 진단방사선과학교실

김인성* · 이영주* · 김주현* · Dutta Sujit[†] · 김숙경[†] · 김태정[†] · 장용민*[‡] · 강덕식[†]

상자성 복합체의 분자량에 따른 물분자의 T1 및 T2 자기이완 특성을 조사해 보고자 하였다. DMF (15 ml)와 DTPA-bis-anhydride (0.71 g, 2 mmol) 용액에 4-aminomethylcyclohexane carboxylic acid를 넣어 리간드를 합성한 후 Gd₂O₃ (0.18 g, 0.5 mmol)을 넣어 최종적인 Gd 착화물을 합성하였다. 상자성 복합체의 자기이완율을 측정하기 위해 상자성 복합체를 3차 증류수를 사용하여 1 mM로 희석시켰으며 1.5T (64 MHz)에서 자기이완 시간을 측정하였다. T1 자기이완시간을 측정하기 위하여 반전 회복(inversion-recovery) 펄스열을 사용하였다. 반전 회복 펄스열의 경우 반전시간(inversion time, TI)은 50 msec에서부터 최대 1,750 msec까지 총 35개의 반전시간에서 영상을 획득하였다. T2 자기이완시간은 CPMG (Carr-Purcell-Meiboom-Gill) 펄스열을 사용하였다. 자기이완 시간을 구하기 위해 각각의 샘플에 관심영역(region of interest)을 설정하여 영상의 신호강도를 측정한 후 비선형 곡선 맞춤을 실행하여 T1 및 T2값을 얻어낸 후, 이를 통해서 R1 및 R2를 계산하였다. 분자량이 587 달톤인 Omniscan의 1.5T에서의 T1, T2값이 (205.1±2.57) msec, (209.4±4.28) msec 임에 비해 새로이 합성된 상자성 Gd 화합물의 경우 모두 T1, T2값이 T1의 경우 분자량에 따라 (96.35±2.04) - (79.38±1.55) msec, T2의 경우 (91.02±2.08) - (76.66±1.84) msec로 감소한 결과를 얻었다. 새로이 합성된 Gd 화합물 간에도 분자량에 따라 R1 및 R2값이 증가하는 경향을 나타내었다. 상자성 복합체의 분자량이 증가함에 따라 T1 및 T2 자기이완 시간이 단축되고 결과적으로 자기이완율 R1, R2가 분자량에 비례하여 증가하였다.

중심단어: 조영제, 자기이완, 상자성, 자기공명

서 론

자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)은 비침습적으로 생체를 영상화할 수 있는 방법으로써, 생체 조직간의 구조적인 차이에 의해 발생하는 자기 이완(magnetic relaxation)의 정도에 따라 서로 다른 신호 강도를 나타냄으로써 영상의 대조도(contrast)를 얻을 수 있는데 이때 자성 물질을 이용하여 인위적으로 생체조직의 자기이완 시간을 변화시켜 특정 부위를 밝게 혹은 어둡게 하여 영상을 얻을 수 있다. 이러한 물질을 흔히 자기공명영상 조영제(contrast agent)라고 부르며 주로 상자성체인 가돌리늄(Gd³⁺)을 이용한다.¹⁾ 현재 상용화되어 사용되고 있는 Gd-조영제들의

분자량이 대략 600 달톤(dalton)정도의 저분자량 조영제이고 조영제의 분자량과 자기이완 시간과의 연관성에 대한 연구는 10,000 달톤 정도의 고분자량 조영제에 대해 보고되고 있다.²⁾ 그러나 고분자량 조영제의 경우 생체 내 약동-약리학 특성인 저분자량 조영제와는 달리 혈관내에만 존재하는 혈관내 조영제의 특징을 갖는다.³⁾

본 연구에서는 현재 시판되고 있는 저분자량 조영제와 유사한 생체내 약동-약리학 특성을 가지면서 저분자량 조영제에 비해 상대적으로 분자량이 큰 조영제들을 합성하고 새로운 조영제들의 분자량에 따른 자기이완 시간의 연관성을 기존의 조영제인 분자량 587 달톤의 옴니스캔과 비교, 조사해 보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 조영제 합성

본 연구에 사용된 Gd 화합물의 상세한 합성법은 따로 정리하여 투고 예정으로 일반적인 사항은 다음과 같다.⁴⁾

먼저 리간드는 DMF (15 ml)와 DTPA-bis-anhydride (0.71

본 연구는 한국과학재단 특정기초연구(R01-2004-000-10602-0)지원으로 수행되었음.

이 논문은 2006년 5월 2일 접수하여 2006년 5월 26일 채택되었음.

책임저자 : 장용민, (700-721) 대구광역시 중구 삼덕동 50

경북대학교병원 진단방사선과

Tel: 053)420-5471, Fax: 053)422-2677

E-mail: ychang@knu.ac.kr

g, 2 mmol)의 서스펜션 용액에 4-aminomethylcyclohexane carboxylic acid (0.63 g, 4 mmol)를 넣고 온도를 65°C로 유지시킨 다음 4시간 동안 교반시킨다. 반응이 종료 되면 저압에서 생성물에 용매를 모두 제거하고 10 ml의 methanol에 녹인 다음 짧은 silica gel (60 mesh) 컬럼을 통하여 분리한다. 분리한 용액으로부터 진공라인을 이용하여 용매를 제거한 후 Gd를 착화시킨다. 상자성 Gd의 착화는 리간드 (0.73 g, 1 mmol)를 포함하고 있는 초순수 용액(10 ml)에 Gd₂O₃ (0.18 g 0.5 mmol)을 넣어 100°C에서 6시간 동안 교반시키면 용액은 옅은 노란색으로 변한다. 이 용액을 상온으로 식힌 다음 녹지 않은 불순물은 필터로 제거하고, 모액을 감압 하에서 용매를 제거한다. 남은 고체를 소량의 methanol로 녹인 다음 100 ml의 acetonitrile로 재침전시키면 흰색의 고체 침전이 형성된다. 이 고체를 acetonitrile로 수차례 씻어준 후 진공 하에서 70°C로 8시간 동안 건조시킨다. 리간드의 골격(backbone)은 유지하면서 리간드의 양쪽 말단부에 서로 크기가 다른 반응기를 붙이거나 반응기의 숫자를 달리하여 분자량을 조정하였다. 생성된 Gd 화합물의 분자량 및 약칭은 Table 1에 정리하였다.

2. NMR 자기이완 특성 측정

자기이완시간을 측정하기 위해 상자성 복합체를 3차 증류수를 사용하여 1 mM로 희석시켰으며 1.5T (64 MHz)에서 자기이완시간을 측정하였다. T1 자기이완시간을 측정하기 위하여 반전 회복(inversion-recovery) 펄스열을 사용하였다. 반전 회복 펄스열의 경우 반전시간(inversion time, TI)은 50 msec에서부터 최대 1,750 msec까지 총 35개의 반전시간에서 영상을 획득하였다. 이때 사용한 반복시간(repetition time, TR)은 2,000 msec이었다. T2 자기이완시간은 CPMG (Carr-Purcell-Meiboon-Gill) 펄스열을 사용하였다. T2 측정을 위하여는 에코시간(echo time, TE)을 10 msec부터 1,900

msec까지 총 34개의 에코시간에서 영상을 획득하였다. 기존의 상자성 조영제로는 GE Bioscience사의 Omniscan (Gadodiamide)을 1 mM로 희석시켜 T1 및 T2 자기이완시간을 측정하였다. 측정방법은 앞서 언급한 T1 및 T2 자기이완시간 측정방법과 동일한 방법을 사용하였다. T1 및 T2를 구하는데 각각 (1)식과 (2)식을 사용하였다.

$$SI = S_0 \left(1 - 2e^{-\frac{TI}{T_1}} + e^{-\frac{TR}{T_1}} \right) \tag{1}$$

$$SI = S_0 e^{-\frac{TE}{T_2}} \tag{2}$$

자기이완 시간을 구하기 위해 각각의 샘플에 관심영역(region of interest)을 설정하여 영상의 신호강도를 측정한 후 비선형 곡선 맞춤을 실행하여 T1 및 T2 값을 얻어낸 후, 이를 통해서 R1 및 R2를 계산하였다. 여기서 R1 및 R2는 1 mM당 T1 및 T2 자기이완율(relaxation rate)로 1/T1 및 1/T2로 나타낸다.

결 과

분자량이 587 달톤인 Omniscan의 1.5T에서의 T1, T2값이 (205.1±2.57) msec, (209.4±4.28) msec임에 비해 새로이 합성된 상자성 Gd 화합물의 경우 모두 T1, T2값이 T1의 경우 분자량에 따라(96.35±2.04)–(79.38±1.55) msec, T2의 경우 (91.02±2.08)–(76.66±1.84) msec로 감소한 결과를 얻었다. 시판중인 상자성 조영제인 Omniscan, 증류수, 그리고 새로 합성된 상자성 복합체들의 분자량 및 T1, R1 그리고 T2, R2값을 Table 1에 정리하였다. Fig. 1은 반전 회복(inversion-recovery) 펄스열을 사용하여 서로 다른 반전시간(inversion time, TI)에 획득한 MRI 영상에서 샘플 2b에 관심영역을 지

Table 1. Molecular weight, T1, R1, T2, R2 values for Omniscan, pure water and new Gd complex. Each value is presented as (mean value±SD).

Gd complex	Molecular weight	T1 (msec)	R1 (mM ⁻¹ sec ⁻¹)	T2 (msec)	R2 (mM ⁻¹ sec ⁻¹)
Omniscan	587	205.1±2.57	5.0±0.06	209.4±4.28	4.8±0.10
Water		902.6±18.35	1.1±0.02	1,198±155.37	0.84±0.12
2b	825.87	96.35±2.04	10.4±0.22	91.02±2.08	11.0±0.25
2d	845.95	86.34±1.50	11.6±0.20	82.39±1.75	12.1±0.26
2h	964.08	79.38±1.55	12.6±0.25	76.66±1.84	13.0±0.31
2j	936.03	81.59±1.67	12.2±0.25	80.06±2.12	12.5±0.33

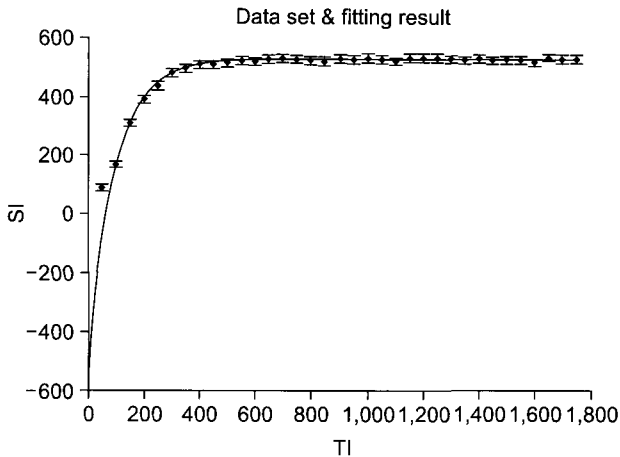


Fig. 1. Typical inversion recovery data set and the corresponding non-linear least square fitting result for T1 measurement. This data set is from sample 2b.

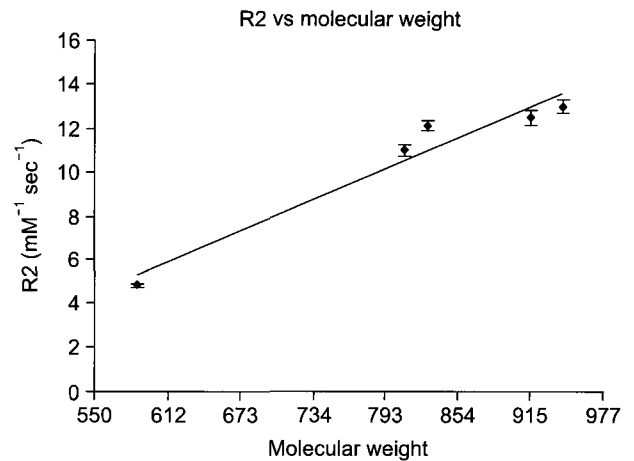


Fig. 3. The R2 values as a function of molecular weight at 1.5T. Higher R2 means more pronounced T2 relaxation shortening effect. As in R1, R2 is also increase along with molecular weight.

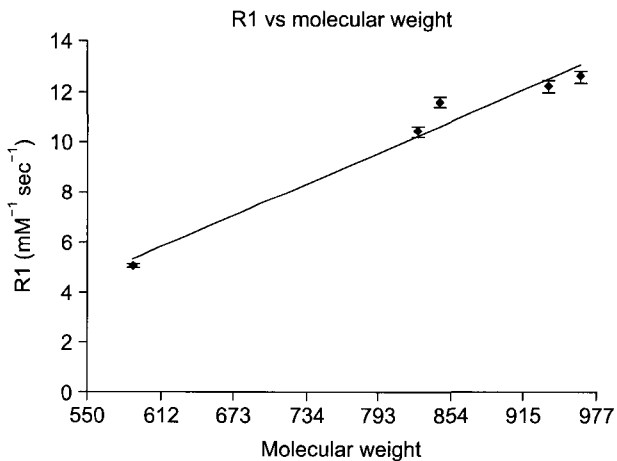


Fig. 2. The R1 values as a function of molecular weight at 1.5T. Higher R1 means more pronounced relaxation shortening effect.

정하여 측정된 T1 실험 데이터 포인트들과 비선형 곡선 맞춤 결과의 일치 정도를 보여주고 있다. Fig. 2는 현재 시판 중인 상자성 조영제인 Omniscan (Gadodiamide)을 포함한 분자량에 따른 자기이완율(R1)의 변화를 보여주고 있는데 분자량이 증가함에 따라 R1이 증가함을 보여주고 있다. R1과 유사하게 R2 역시 분자량이 증가함에 따라 R2 값이 증가하는 경향을 나타내었다(Fig. 3). R1과 R2 모두 Omniscan과 비교할 경우 분자량이 약 2배 증가함에 따라 R1 및 R2값이 2배 증가함을 알 수 있었다. 새로이 합성된 Gd 화합물간에도 분자량에 따라 R1 및 R2값이 증가하는 경향을 나타내었다.

결론 및 고찰

본 연구에서는 기존의 저분자량 조영제에 비해 분자량이 2배 정도 큰 새로운 상자성 복합체를 합성하여 분자량에 따른 자기이완시간의 변화를 살펴보았다. 상자성 조영제의 T1, T2 자기이완율은 흔히 상자성 복합체의 수화(hydration) 장소에 구속된 구속 물분자(bound water)와 자유 물분자(free water) 사이의 화학적 교환을 포함하는 내구(inner sphere) 기전 그리고 짝짓지 못한 전자를 포함하고 있는 상자성체가 자유 물분자 근처를 확산(diffusion)함으로써 자유 물분자의 자기 쌍극자장(magnetic dipolar field)을 교란시켜 자기이완을 유발하는 외구(out sphere) 기전으로 나눌 수 있는데 본 연구에서 사용한 상자성 복합체들의 경우 모두 1개의 구속 물분자를 함유하고 있고 이러한 경우 내구(inner sphere) 기전이 물분자의 자기이완에 미치는 영향이 대부분인 것으로 알려져 있다.⁵⁾ 한편 내구(inner sphere) 기전에는 유체내에서의 회전 상관시간(rotation correlation time), 수화 장소에 결합된 구속 물분자와 자유 물분자 사이의 화학적 교환시간(chemical exchange time) 및 Gd의 짝짓지 못한 전자의 전자 T1 자기이완시간 등 여러 물리적인 파라미터들이 간여한다.⁶⁾

이 중 특히 회전 상관시간은 물분자의 자기이완시간 단축과 매우 밀접한 연관 관계를 가지고 있으며 상자성 복합체의 회전상관시간이 길어짐에 따라 T1 자기이완시간이

짧아지는 것으로 보고되고 있다.⁷⁾ 회전 상관시간을 길게 하기위한 가장 보편적인 방법이 상자성 복합체의 분자량을 증가시켜 유체 내에서의 회전이 느려지게 하는 방법으로 기존의 연구들은 상자성 복합체의 분자량을 크게 하기 위하여 폴리라이신(polylysine)과 폴리덱스트란(polydextran) 같은 선형 폴리머(linear polymer)에 GdDTPA를 결합시키는 방식이 많이 연구되었다.^{8,9)} 그러나 이러한 방식으로 합성된 Gd 복합체의 분자량은 5,000 달톤 이상으로 커지게 되어 기존의 저분자량 조영제와는 약동-약력학적 특성에 차이를 보이게 된다. 즉, 저분자량 조영제의 경우 뇌혈관을 제외하고는 세포외(extracellular) 조영제로 작용하여 혈관 밖으로 빠져 나가는 성질이 있으나 분자량이 매우 커지는 경우 혈관밖으로 빠져 나가지 못하는 혈관내(blood pool) 조영제로 작용한다. 따라서 기존의 저분자량 조영제와 유사하게 세포외(extracellular) 조영제로 작용하면서도 분자량이 중간 정도로 저분자량의 조영제보다는 상대적으로 분자량이 큰 새로운 복합체의 자기이완 특성에 대한 연구가 필요하다.

본 연구에서 합성하여 사용한 Gd 복합체들은 상용화되어 시판되는 Gd 복합체에 비해서는 2배 정도 큰 분자량을 가지지만 기존의 고분자량 연구들에서 사용된 고분자량 Gd 복합체(분자량 > 5,000 달톤)에 비하여 작은 분자량을 가지며 따라서 상용화되어 시판되는 Gd 복합체와 유사한 약동-약력학적 특성을 가질 것으로 예상된다. 이러한 예상의 근거는 저분자량 Gd 복합체에 친지질성 반응기를 결합시킨 조직 특이성 조영제들의 경우 분자량이 700~800 달톤 정도로 저분자량 Gd 조영제에 비해 분자량이 크지만 혈관내에서의 약동-약력학적 특성은 기존의 저분자량 Gd 조영제와 유사하다는 연구결과에 기초하고 있다.¹⁰⁾ 따라서 본 연구에서는 기존의 저분자량 조영제와 유사하게 세포외(extracellular) 조영제로 작용하면서도 분자량은 기존의 저분자량 조영제에 비해 2배 정도 큰 새로운 Gd 복합체들에서의 분자량에 따른 자기이완시간을 측정하였다는 점에서 매우 의의가 크다. 즉, 결과에서 나타난 바와 같이 이러한 분자량의 범위내에서도 자기이완율이 분자량에 따라 증가하는 경향을 나타내었다는 사실은 향후 기존의 저분자량 조영제와 유사한 약동-약력학적 특성을 가지면서도 자기이완 효율이 높은 새로운 조영제의 개발에 대한 가능성을 나타내었다고 해석할 수 있다. 높은 T1 자기이완 효율을 갖는 상자성 복합체는 자기공명영상에서 매우 중요한 의미를 갖는다. 높은 R1값의 상자성 복합체는 상대적으로 적은 양을 투여해도 기존의 조영제와 같은 정도의 조영증강 효과를 나타냄으로써 인체에 미치는 잠재적인 안전성 문제에서

유리할 것으로 기대되며 또한 흔히 일반 투여량의 2배 정도를 사용하는 관류영상술에서도 매우 유리하게 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

높은 R1값의 상자성 조영제의 또 다른 가능성으로는 최근 급속히 발전하고 있는 자기공명 분자영상분야에서의 적용 가능성이다.¹¹⁻¹³⁾ 자기공명 분자영상의 경우 분자단위의 생명현상을 영상화하는 것을 목적으로 함에 따라 기존의 임상적 목적보다 조영증강을 유발하는 목표 세포의 숫자가 매우 작다. 따라서 기존의 상자성 조영제로는 충분한 조영증강을 나타낼 수 없기 때문에 작은 양으로도 충분한 조영증강을 얻기 위해 상자성 복합체의 높은 T1 자기이완 효율을 필요로 한다. 이러한 이유로 현재 자기공명 분자영상분야에서 사용되는 조영제는 산화철 입자와 같이 매우 높은 T2 자기이완 효율을 갖는 초상자성 나노입자를 이용한 T2 조영제가 주로 사용되고 있다.^{14,15)} 본 연구에서 개발된 상자성 복합체의 경우 기존의 상자성 조영제에 비해 매우 높은 T1 자기이완 효율을 나타내어 향후 T1 조영제를 이용한 자기공명 분자영상 연구에도 매우 유용하게 이용될 수 있을 것으로 기대된다.

새로이 합성한 상자성 복합체의 T2 자기이완율 역시 기존의 상자성 조영제에 비해 크다는 사실은 상자성체에 의한 물분자의 자기이완 모델인 내구(inner sphere) 기전 모델과 매우 일치한다. 즉, 내구(inner sphere) 기전 모델에 따르면 상자성 복합체에 의한 물분자의 T1, T2 자기이완율은 거의 유사한 값을 나타낼 것으로 예상되는데 본 연구에서 사용한 복합체들의 경우 R1/R2비(ratio)가 대략 1로 이러한 예측과 매우 일치되는 결과를 나타내었다. 이러한 결과는 새로이 합성한 상자성 복합체의 자기이완 효과가 결과적으로 내구(inner sphere) 기전 모델에 따른 것이라는 것을 입증한다고 해석할 수 있다. 그러나 새로운 상자성 복합체의 높은 T2 자기이완율은 실제 MR 영상을 획득할 때 사용하는 펄스열의 파라미터를 선택 시 기존의 상자성 조영제를 사용한 조영증강 영상에 사용되는 파라미터와는 차이가 있을 것으로 여겨진다. 그 이유로는 새로운 상자성 복합체의 경우 R2값이 기존의 조영제에 비해 크기 때문에 강한 T2 신호감쇄가 예견되고 따라서 T1강조영상을 획득할 때 사용되는 스핀반향 영상의 경우 최소 반향시간(TE)이 1.5T의 경우 일반적으로 10~15 msec이므로 새로운 복합체의 경우 T1 조영증가효과가 강한 T2 신호감쇄효과에 의해 일부 상쇄될 가능성이 있다.

결론적으로 본 연구에서는 기존의 저분자량 조영제에 비해 분자량이 2배 정도 큰 새로운 상자성 복합체를 이용하

여 분자량에 따른 자기이완 시간의 변화를 살펴보았다. 새로이 합성된 상자성 복합체의 T1 자기이완율이 기존의 상자성 조영제에 비해 매우 크다는 사실은 새로운 상자성 복합체의 분자량(1,000 달톤)이 기존의 조영제(587 달톤)에 비해 그리 크지 않다는 점을 고려할 때 리간드의 구조가 T1 자기이완율에 직접적인 영향을 미쳤다고 생각된다. 즉, 리간드의 구조가 회전 상관시간보다는 물분자의 교환시간 혹은 Gd의 짝짓지 못한 전자의 전자 T1 자기이완시간 등의 개선을 통해 결과적으로 상자성 복합체의 T1 자기이완율의 개선을 가져온 것으로 추측된다. 그러나 이러한 추측을 좀 더 정확히 확인하기 위해서는 향후 전자 스핀 자기공명 (electron spin resonance, ESR), ¹⁷O NMR 등의 추가적인 실험 등을 통하여 회전 상관시간, 화학적 교환시간, 전자 T1 자기이완시간을 독립적으로 측정하는 추가적인 연구가 절대적으로 필요하다.

참 고 문 헌

1. Mahfouz AE, Hamm B. Contrast agents. *MRI Clin North Am* 5:223-240 (1997)
2. Watson AD, Rocklage SM, Carvlin MJ. *Contrast Agents*. In: Stark DD, Bradley WG, eds. *Magnetic Resonance Imaging*. 2nd ed. Mosby-Year Book, St. Louis (1992), pp. 372-437
3. Knopp MV, Tengg-Kobligk H, Floemer F, et al. Contrast agents for MRA: future directions. *JMRI* 10:314-316 (1999)
4. Dutta S, Kim SK, Kim TJ, et al. Synthesis and magnetic relaxation properties of paramagnetic Gd-complexes of new DTPA-Bis-Amides. The X-ray crystal structure of [Gd(L)(H₂O)] · 3H₂O (L=DTPA-bis (4-carboxylicphenyl)amide). *Bulletin of Korean Chemical Society* 27(7):48 (2006)
5. Lauffer RB. Magnetic resonance contrast media: principles and progress. *Magn Reson Q* 6:65-84 (1990)
6. Brasch RC. New directions in the development of MR imaging contrast media. *Radiology* 183:1-11 (1992)
7. Weinmann H, Schuhmann-Giampieri G. A new lipophilic Gadolinium chelate as a tissue specific contrast medium for MRI. *Magn Reson Med* 22:233-237 (1991)
8. Misselwitz B, Schmitt-Willich H, Ebert W, Frenzel T, Weinmann H. Pharmacokinetics of Gadomer-17, a new dendritic magnetic resonance contrast agent. *Magma* 12:128-134 (2001)
9. Enochs WS, Weissleder R. *Organ- and Tissue-directed MRI Contrast Agents*. In: Edelman RR, Hesselink JR, Zlatkin MB, eds. *Clinical Magnetic Resonance Imaging*. 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia (1996), pp. 192-220
10. Hustvedt SO, Grant D, Southon TE, Zech K. Plasma pharmacokinetics, tissue distribution and excretion of MnDPDP in the rat and dog after intravenous administration. *Acta Radiol* 38:690-699 (1997)
11. Konda SD, Aref M, Wang S, Brechbiel M, Wiener EC. Specific targeting of folate-dendrimer MRI contrast agents to the high affinity folate receptor expressed in ovarian tumor xenografts. *Magma* 12:104-113 (2001)
12. Sipkins DA, Gijbels K, Tropper FD, Bednarski M, Li KC, Steinman L. ICAM-1 expression in autoimmune encephalitis visualized using magnetic resonance imaging. *J Neuroimmunol* 104:1-9 (2000)
13. Sibson NR, Blamire AM, Bernades-Silva M. MRI detection of early endothelial activation in brain inflammation. *Magn Reson Med* 51:248-252 (2004)
14. Josephson L, Lewis J, Jacobs P, Hahn PF, Stark DD. The effects of iron oxides on proton relaxivity. *Magn Reson Imag* 6:647-653 (1988)
15. Winter PM, Morawski AM, Caruthers SD, et al. Molecular imaging of angiogenesis in early-stage atherosclerosis with alpha(v)beta3-integrin-targeted nanoparticles. *Circulation* 108:2270-2274 (2003)

The Molecular Weight Dependence of Paramagnetic Gd-chelates on T1 and T2 Relaxation Times

In-Sung Kim*, Young-Ju Lee*, Ju-Hyun Kim*, Dutta Sujit[†], Suk-Kyung Kim[†],
Tae-Jeong Kim[†], Yongmin Chang*[†], Duk-Sik Kang[†]

Departments of *Biomedical Engineering, [†]Applied Chemistry,
Kyungpook National University, [†]Department of Diagnostic Radiology,
College of Medicine, Kyungpook National University and Hospital, Daegu, Korea

To evaluate the T1, T2 magnetic relaxation properties of water molecule according to molecular weight of paramagnetic complex. 4-aminomethylcyclohexane carboxylic acid (0.63 g, 4 mmol) was mixed with the suspension solution of DMF (15 ml) and DTPA-bis-anhydride (0.71 g, 2 mmol) to synthesize the ligand. The ligand was then mixed with Gd₂O₃ (0.18 g, 0.5 mmol) to synthesize Gd-chelate. For the measurement of magnetic relaxivity of paramagnetic compounds, the compounds were diluted to 1 mM and then the relaxation times were measured at 1.5T (64 MHz). Inversion-recovery pulse sequence was employed for T1 relaxation measurement and CPMG (Carr-Purcell-Meiboom-Gill) pulse sequence was employed for T2 relaxation measurement. In case of inversion recovery sequence, total 35 images with different inversion time(TI)s ranging from 50 msec to 1,750 msec. To estimate the relaxation times, the signal intensity of each sample was measured using region of interest (ROI) and then fitted by non-linear least square method to yield T1, T2 relaxation times and also R1 and R2. Compared to T1=(205.1±2.57) msec and T2=(209.4±4.28) msec of Omniscan (Gadodiamide), which is commercially available paramagnetic MR agent, T1 and T2 values of new paramagnetic complexes were reduced along with their molecular weight. That is, T1 value was ranged from (96.35±2.04) to (79.38±1.55) msec and T2 value was ranged from (91.02±2.08) to (76.66±1.84) msec. Among new paramagnetic complexes, there is a tendency that the R1 and R2 increase as the molecular weight is increases. As molecular weight of paramagnetic complex increases, T1 and T2 relaxation times reduce and thus the increase of relaxivity (R1 and R2) is proportional to molecular weight.

Key Words: Contrast agent, Magnetic relaxation, Paramagnetism, Magnetic resonance