

RESUMEN

Con el objetivo de desarrollar potenciales radiofármacos de ^{99m}Tc para imágenes de zonas de hipoxia, se han preparado varios complejos conteniendo el farmacóforo paranitroaromático. Dicho farmacóforo en condiciones de hipoxia es capaz de sufrir una reducción irreversible, transformándose en grupos citotóxicos como el aminobencilo y aminobenceno, que quedarían atrapados dentro de la célula.

Como sistema de unión del farmacóforo al centro metálico se emplearon los complejos mixtos "3+1" de Tc(V) y los complejos tricarbonílicos de Tc(I).

Los complejos mixtos "3+1" fueron preparados empleando cantidades equimoleculares de un ligando tridentado aminoditiólico y un coligando tiólico monodentado conteniendo el fármaco nitroaromático. La estructura de estos complejos es del tipo $\text{TcO}-[(\text{S}-(\text{CH}_2\text{H}_5)-\text{NR}-(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{S} + \text{S}-\text{R})]$.

El estudio estructural de los complejos mixtos, realizado empleando los complejos análogos de Re estable, verificó que en todos los casos se formaron las estructuras esperadas. Los estudios de voltamperometría indicaron que la reducción del grupo nitro y el core monooxo ocurre a potenciales que se pueden alcanzar en medios biológicos. El ensayo de citotoxicidad reveló la importancia de la presencia del grupo dialquilamina en la estructura del ligando tridentado para la citotoxicidad del complejo final.

Los complejos de ^{99m}Tc fueron preparados por sustitución empleando el ^{99m}Tc -glucoheptonato como precursor, obteniendo en todos los casos una pureza radioquímica superior al 90%, con una estabilidad de por lo menos 6 hs.

Los estudios de biodistribución en ratones CD1 normales, realizados entre 5 min. y 24 horas post-inyección, mostraron el perfil esperado para compuestos lipofílicos, incluyendo eliminación mayoritaria por vía hepatobiliar. La potencialidad para imágenes oncológicas fue evaluada en ratones portadores de sarcomas inducidos entre 30 min. y 24 horas post-adm. La captación fue moderada (1.2 %/g a los 30 min.), pero la relación tumor/músculo (T/M) alcanzó valores entre 1.5 y 2 en el periodo estudiado. Imágenes centellográficas muestran similares resultados.

Los complejos tricarbonílicos de ^{99m}Tc fueron obtenidos mediante sustitución a partir del precursor $\text{fac-}^{99m}\text{Tc}-[(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$, preparado por reducción del pertecneciato en atmósfera de CO. Para esta etapa se emplearon dos ligandos, uno de los cuales actuaría como tridentado a través de un sistema donador del tipo NNO. El segundo ligando actuaría como bidentado dejando una posición de coordinación libre, este último también se va a emplear conjuntamente con un coligando monodentado adecuado como el CN, para formar un complejo mixto "2+1" tricarbonílico.

Para el caso del ligando tridentado se obtuvo una especie con una pureza radioquímica superior al 90%, la que resultó estable por lo menos 6 hs. Los estudios químicos permitieron corroborar la formación de la estructura propuesta. Los estudios "in vitro" revelaron que el complejo presenta muy baja citotoxicidad. La voltamperometría muestra que la reducción del grupo nitro ocurre a potenciales alcanzables en los medios biológicos.

Los estudios de biodistribución en animales normales dieron los resultados esperados para un complejo de lipofilicidad intermedia, presentado una eliminación por vía hepatobiliar y urinaria y una rápida depuración de sangre y tejidos blandos. Los estudios en animales portadores de tumores revelaron una muy baja captación (0,2%/g a los 30 min.), pero una relación T/M favorable debido a la rápida eliminación.

El complejo tricarbonílico con el ligando bidentado dió lugar a la formación de varias especies, las cuales pudieron ser restringidas mediante el agregado de un coligando monodentado adecuado como el CN. Los estudios estructurales con Re estable no permitieron la elucidación de la estructura formada pero los datos obtenidos indican la ausencia del grupo nitro en los complejos finales.

Los complejos obtenidos no presentaron propiedades óptimas para ser utilizados como radiofármacos de diagnóstico de hipoxia, una de las posibles formas de continuación de este trabajo sería la de realizar la unión del mismo farmacóforo al metal a través de otros sistemas de marcación. Pero dado los resultados similares obtenidos para las estrategias empleadas parece más adecuado intentar un cambio de farmacóforo para aumentar la selectividad.