

RESUMEN

Este trabajo plantea el desarrollo de una familia de complejos "mixtos" de ^{99m}Tc y el estudio de sus propiedades químicas y biológicas, como base para el diseño racional de nuevos Radiofármacos.

Los complejos estudiados se obtuvieron por acción simultánea de un ligando aminotiólico tridentado y un coligando monotiólico sobre el "core" $(\text{TcO})^{3+}$. Los ligandos N,N bis-(2-mercaptoetil)-N',N'-diisopropiletildiamina, N-(2-mercaptoetil)-N',N'-dietiletildiamina y N-(2-mercaptoetil)-N',N'-diisopropiletildiamina fueron sintetizados localmente, mientras que los coligandos tiofenol, tiocresol, p-clorotiofenol y bencilmercaptano fueron obtenidos comercialmente.

Los estudios químicos se desarrollaron en escala "carrier", utilizando Re estable como modelo. Los complejos de Re fueron preparados por método de sustitución, empleando trans-oxotriclorobistrifenilfosfino Re(V) como precursor y caracterizados por HPLC, espectroscopía UV-vis e IR, análisis elemental y cristalografía de rayos X.

Se obtuvieron 3 tipos diferentes de complejos "mixtos": "SNS + S", "SNN + S" y "SN + S + S", dependiendo del ligando empleado. La geometría de los mismos fue bipirámide trigonal distorsionada, pirámide de base cuadrada y pirámide de base cuadrada con distorsión trigonal, respectivamente. Todos los complejos se encontraron en forma "syn". La pérdida de 3 átomos de hidrógeno durante la complejación permitió compensar la carga positiva del centro metálico, obteniéndose complejos neutros.

Los correspondientes complejos en escala "trazadora" fueron preparados con la finalidad de evaluar su comportamiento biológico. La marcación con ^{99m}Tc fue realizada a partir del ^{99m}Tc -glucoheptonato. El intercambio de ligandos se produjo con rendimiento superior al 85% y dio lugar a compuestos con pureza radioquímica mayor del 90%. La identidad de los mismos fue establecida por comparación con los complejos "mixtos" obtenidos en escala "carrier", por técnicas de HPLC.

La biodistribución en ratones demostró que los complejos estudiados son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica intacta, ya que todos ellos fueron selectivamente captados y retenidos por el cerebro. El intercambio de los respectivos coligandos por glutatión "in vivo" podría ser responsable del comportamiento biológico observado.

Aunque es improbable que estos nuevos compuestos sustituyan a los radiofármacos actualmente empleados en Medicina Nuclear para la evaluación de la perfusión cerebral, la experiencia adquirida mediante su estudio es de gran importancia y está siendo aplicada en el diseño de otro tipo de radiofármacos basados en el concepto de complejos "mixtos".