

RESUMEN

Con el objetivo de desarrollar potenciales radiofármacos de ^{99m}Tc para imágenes de zonas de hipoxia, se han diseñado, sintetizado y evaluado una serie de complejos de ^{99m}Tc conteniendo ligandos nitroimidazólicos. Dicho farmacóforo en condiciones de hipoxia es capaz de sufrir una reducción irreversible, transformándose en grupos citotóxicos, que actúan dentro de la célula.

Para la síntesis de los ligandos se seleccionó el grupo 5-nitroimidazol como farmacóforo y a partir del fármaco comercial Metronidazol® (1-(2-metil-5-nitroimidazol-1-il)etanol), el que se puede obtener en cantidad y calidad necesaria, se realizaron las modificaciones químicas necesarias para acoplarle las distintas unidades quelantes necesarias para coordinar el metal, así como modificar la distancia a través de una cadena espaciadora (linker).

Para unir al Tc se seleccionaron los complejos tricarbónicos de Tc(I) (COMPLEJOS 1 y 2), complejos Tc(V) nitrido (COMPLEJOS 3 y 4) y los complejos Tc(III) 4+1 (COMPLEJOS 5 y 6) a fin de poder evaluar la influencia del core empleado en las propiedades finales de los complejos obtenidos. Para ello se prepararon 6 ligandos, 2 por cada sistema de unión al metal utilizado, variando en cada caso la cadena espaciadora y la unidad quelante.

Todos los complejos son preparados por sustitución utilizando el precursor adecuado en cada caso, el cual contiene al metal en el estado de oxidación requerido que puede ser fácilmente sustituido por el ligando final.

Los estudios fisicoquímicos revelan que los complejos preparados presentan variada lipofilia, siendo los más hidrofílicos los complejos tricarbónicos de Tc(I), presentando un logP de -0.44 ± 0.04 para el COMPLEJO 1 y -0.75 ± 0.08 para el COMPLEJO 2. Los compuestos más lipofílicos fueron los complejos 4+1 de Tc(III) con logP de 0.7 ± 0.1 y 1.2 ± 0.3 para el COMPLEJO 5 y 6 respectivamente. Los complejos de Tc(V) nitrido presentan una lipofilia similar a los complejos 4+1 de Tc(III). Destacar que, como era esperado, los COMPLEJOS 4 y 6 que contienen en su cadena espaciadora un anillo piperacina presentan la mayor lipofilia dentro de la serie. Todos los complejos presentan una muy buena estabilidad en plasma, siendo la pureza radioquímica en todos los casos superior al 85% a las 4 horas.

de incubación a 37 °C.

La unión a proteínas determinada por exclusión molecular resultó adecuada para los complejos 1, 2, 3 y 5, estando en valores del 12 al 30 %.

Los complejos que presentan el anillo piperacina (complejos 4 y 6), en cambio presentaron una elevada unión ($69\pm 3\%$ y $75\pm 4\%$ respectivamente).

Se desarrolló una metodología que permitió realizar la evaluación de los complejos en células tumorales humanas (HCT-15) en condiciones de hipoxia, obteniéndose para todos los complejos relaciones de captación entre hipoxia e oxia superiores a 1, siendo la mayor para el COMPLEJO 1 (2.2 ± 0.3).

Los estudios de biodistribución en ratones CD1 normales, realizados entre 30 min. y 4 horas post-inyección, mostraron una buena correlación con las propiedades fisicoquímicas. El complejo de mejor perfil es el COMPLEJO 1, ya que presenta una baja actividad sanguínea, rápida distribución de tejidos blandos y eliminación combinada por vía urinaria y hepatobiliar ($64.86\pm 4.95\%$ y $46.86\pm 2.39\%$ respectivamente a las 4 horas). Los complejos 4 y 6 (como era de esperar) mostraron una muy alta captación en hígado (54-55% a las 4h) y una muy baja eliminación (10-12 % a las 4h).

La captación en tumor evaluada en animales portadores de sarcoma de Lewis murino (células 3LL), demostró la captación y retención de los complejos en el tumor. Todos los complejos presentan una relación de % Dosis/g en Tumor/Músculo mayor a 1 a las 4 h post inyección debido a la actividad en el tumor y a la depuración de los demás tejidos. La mayor relación la presentó el COMPLEJO 1 con un valor de 4.22 ± 0.07 a las 4 h.

Los estudios estructurales empleando Re estable indicarían que es correcta la estructura propuesta para los complejos 5 y 6, siendo necesarios más estudios a fin de poder confirmar o descartar la estructura en los otros casos.

Se pudieron realizar en la tesis todas las etapas involucradas en el desarrollo de un nuevo radiofármaco, desde la selección del farmacóforo, síntesis orgánica, marcación, estudios fisicoquímicos hasta la evaluación biológica.