

## INDICE

	Página
<u>RESUMEN</u>	8
<u>1 – INTRODUCCIÓN</u>	10
1.1 Radiofármacos y Medicina Nuclear.	10
1.2 El Tecnecio (Tc)	13
1.3 Estudios de la química de los complejos de <sup>99m</sup> Tc.	24
1.4 Hipoxia	25
<u>2 - OBJETIVO</u>	31
<u>3 – COMPLEJOS MIXTOS DE Tc (V)</u>	33
3.1 Antecedentes	33
3.2 Objetivo	38
3.3 Parte experimental	40
3.3.1 – Materiales.	40
3.3.2 - Métodos.	40
<u>3.3.2.1 - Preparación de los complejos de Re</u>	40
3.3.2.1.1 - Síntesis del $\text{ReOCl}_3(\text{PPh}_3)_2$ .	40
3.3.2.1.2 - Sustitución	41
<u>3.3.2.2 - Caracterización de los complejos de Re</u>	42
3.3.2.2.1 –HPLC	42
3.3.2.2.2 - Espectros Uv-Vis.	42
3.3.2.2.3 - Análisis elemental	42
3.3.2.2.4 - Espectros IR	43
<u>3.3.2.3 - Evaluación "in vitro"</u>	43
3.3.2.3.1 - Estudios electroquímicos	43
3.3.2.3.2 - Ensayos de citotoxicidad "in vitro"	43
3.3.2.3.3 - Lipofilicidad	44
<u>3.3.2.4 - Preparación de los complejos mixtos de <sup>99m</sup>Tc</u>	44

<u>3.3.2.5 – Estudios comparativos de Re y <sup>99m</sup>Tc</u>	45
<u>3.3.2.6 – Evaluación “in vivo”</u>	45
3.3.2.6.1 – Estudio de biodistribución	45
3.3.2.6.2 – Imágenes centellográficas.	46
<b>3.4 – Resultados y discusión.</b>	48
3.4.1 – Síntesis de los complejos de Re	48
3.4.2 – Caracterización de los complejos de Re	50
<u>3.4.2.1 – Análisis por HPLC y espectros UV-Vis.</u>	50
<u>3.4.2.2 – Análisis elemental de elementos livianos</u>	51
<u>3.4.2.3 – Espectroscopia IR</u>	52
<u>3.4.2.4 – Estructura de los complejos.</u>	54
3.4.3 – Evaluación “in vitro”	54
<u>3.4.3.1 – Estudios electroquímicos</u>	54
<u>3.4.3.2 – Estudios de citotoxicidad</u>	58
<u>3.4.3.3 – Lipofilicidad</u>	59
3.4.4 – Preparación de los complejos de <sup>99m</sup> Tc	60
3.4.5 – Estudios comparativos de Re y <sup>99m</sup> Tc	65
3.4.6 – Estudios biológicos	66
<u>3.4.6.1 – Biodistribución en animales normales</u>	66
<u>3.4.6.2 – Estudio en animales portadores de tumores.</u>	71
<u>3.4.6.3– Imágenes en animales</u>	74
<b>3.5 – Conclusiones</b>	76
<b><u>4 – COMPLEJOS TRICARBONILICOS DE Tc(I)</u></b>	77
4.1 –Antecedentes	77
4.2 – Objetivo	85
4.3 – Parte Experimental	86
4.3.1 – Materiales.	86
4.3.2 - Métodos.	86
<u>4.3.2.1 - Preparación de los complejos de <sup>99m</sup>Tc.</u>	86
4.3.2.1.1 – Síntesis del precursor a partir de CO <sub>g</sub>	86
4.3.2.1.2 – Síntesis del precursor a partir del Kit .	87

4.3.2.1.3 – Sustitución	87
4.3.2.1.4 – Sustitución del complejo IX	88
4.3.2.2- <u>Síntesis de los complejos de Re.</u>	88
4.3.2.2.1 – Síntesis del $[\text{Net}_4]_2[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}_3]$ .	88
4.3.2.2.2 – Sustitución.	89
4.3.2.3- <u>Caracterización de los complejos de Re.</u>	89
4.3.2.3.1 - Análisis por HPLC	89
4.3.2.3.2 - Espectro UV-Vis.	89
4.3.2.3.3 - Análisis elemental de elementos livianos.	90
4.3.2.3.4 - Espectros IR	90
4.3.2.3.5 –Cristalografía de rayos X.	90
4.3.2.4 - <u>Evaluación "in vitro"</u>	91
4.3.2.4.1 - Estudios electroquímicos	91
4.3.2.4.2 – Ensayos de citotoxicidad	91
4.3.2.4.3 – Lipofilicidad	91
4.3.2.5 – <u>Estudios comparativos de de <math>^{99\text{m}}\text{Tc}</math> y Re.</u>	91
4.3.2.6 – <u>Evaluación "in vivo"</u>	92
4.3.2.6.1 – Estudio de biodistribución	92
<b>4.4 – Resultados y discusión.</b>	<b>93</b>
4.4.1 – <u>Complejos de <math>^{99\text{m}}\text{Tc}</math></u>	93
4.4.1.1 – <u>Preparación de los complejos de <math>^{99\text{m}}\text{Tc}</math></u>	93
4.4.1.2 – <u>Lipofilicidad</u>	100
4.4.2 – <u>Complejos de Re.</u>	101
4.4.2.1 – <u>Síntesis del precursor</u>	101
4.4.2.2 - <u>Sustitución:</u>	103
4.4.3 – <u>Caracterización de los complejos de Re</u>	104
4.4.3.1 – <u>Análisis por HPLC y espectros UV-Vis.</u>	104
4.4.3.2 – <u>Análisis elemental de elementos livianos.</u>	107
4.4.3.3 – <u>Espectroscopia IR</u>	108
4.4.3.4 – <u>Difracción de rayos X.</u>	111
4.4.4 – <u>Evaluación "in vitro".</u>	112
4.4.4.1 – <u>Estudios electroquímicos</u>	112

4.4.4.2 – Estudios de citotoxicidad	116
4.4.5 – Comparación entre $^{99m}\text{Tc}$ y Re	117
4.4.6 – Estudios biológicos	119
4.4.6.1 – Biodistribución en animales normales	120
4.4.6.2 – Estudio en animales portadores de tumores.	122
4.5 – Conclusiones	123
<b><u>5 – CONCLUSIONES FINALES</u></b>	125
<b><u>6 - BIBLIOGRAFÍA</u></b>	126
<b><u>AGRADECIMIENTOS</u></b>	131