

VII. RADIOCOMPOSTOS I COMPLEXOS DE RENI

1. INTRODUCCIÓ

La medicina moderna demana progressivament millors mètodes per a la diagnosi de malalties, el que fa que s'estiguin dedicant molts esforços a nivell mundial en la recerca del desenvolupament i la millora de les tècniques d'imatge. Les imatges poden ser produïdes per la mesura de l'absorció d'una radiació aplicada externament, com per exemple els raigs X, o bé administrant una petita quantitat de compost radioactiu i detectant la radiació que surt del cos⁵. Centrant-nos en aquest darrer punt cal dir que l'ús de complexos metàl·lics com a agents de diagnosi (o d'imatge) és una àrea relativament nova en la recerca mèdica i ha anat augmentant en els darrers 40 anys. Va ser el final de la segona guerra mundial el que va permetre l'ús de la tecnologia nuclear per a finalitats mèdiques, podent emprar els reactors nuclears, acceleradors i ciclotrons per a la producció d'isòtops. El primer isòtop utilitzat fou el iode-133, el qual va ser aplicat, l'any 1946, amb finalitats terapèutiques en el tractament del càncer de tiroides. L'any 1959 es va desenvolupar el primer generador de tecneci-99 metaestable (^{99m}Tc), i al 1964 es va sintetitzar el primer radiotraçador d'aquest radionucli. Cal destacar que actualment el ^{99m}Tc és utilitzat en un 90% dels diagnòstics realitzats en hospitals de tot el món en medicina nuclear per imatge¹³⁸.

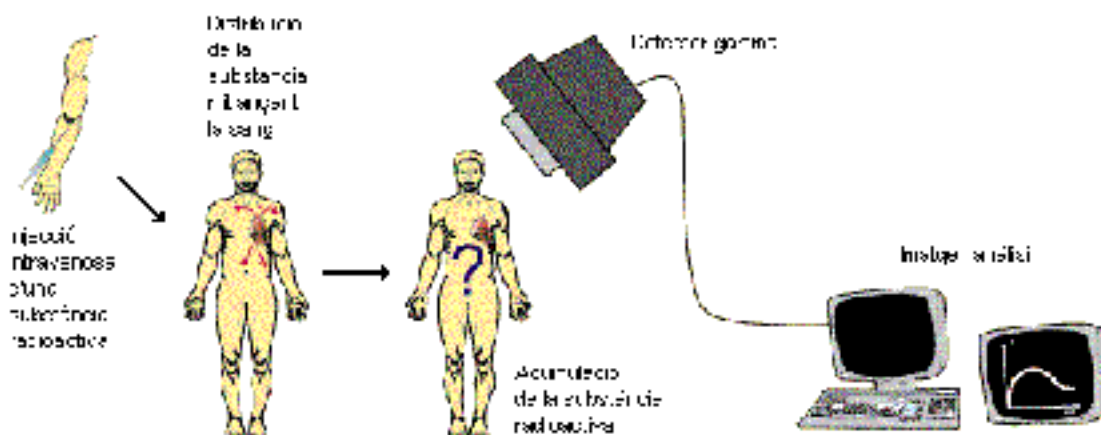


Figura 210: procés esquemàtic de diagnòstic per tècniques d'imatge en medicina nuclear¹³⁹

La utilització de compostos radioactius en medicina té dues finalitats ben diferenciades: la diagnòstic i la teràpia. Aquests compostos, anomenats radiofàrmacs, permeten estudiar, en l'àrea de la diagnòstic, la morfologia i el funcionament dels òrgans, incorporant-se a ells i emetent una petita quantitat de radiació que és detectada per gamma-cambres (Figura 210). Aquest senyal és amplificat i transformat en una imatge que s'analiza mitjançant un ordinador. D'aquesta manera es pot estudiar l'arribada a l'òrgan del radiofàrmac, la seva distribució i la posterior eliminació¹⁴⁰. En canvi, en el camp de la teràpia s'utilitzen radiofàrmacs pel tractament de tumors. En aquest cas el compost cal que se situï selectivament en el tumor per tal de destruir-lo, mitjançant l'emissió de dosis de radiació. Aquest tipus de radiació té un poder de penetració baix, provocant la mort d'aquelles cèl·lules properes a la font d'emissió.

Per tant, la utilització d'un radiocompost en diagnòstic o en teràpia ve determinada pel tipus de radiació que emeti el radionucli. En diagnòstic és necessari l'ús de radiació gamma, ja que aquesta té un poder de penetració força elevat, travessant els teixits del cos humà i sortint a l'exterior. En canvi en teràpia s'usa la radiació beta, la qual té un poder de penetració baix i interacciona amb els teixits.

S'ha comentat amb anterioritat que en el camp de la diagnòstic el tecneci és l'element més utilitzat. Aquest, amb nombre atòmic 43 està situat en la meitat de la segona sèrie de transició de la taula periòdica i no té cap isòtop estable. El tecneci va ser inicialment predit per Mendeliev, i el va anomenar ekamanganés. Però foren Segrè i Perrier els primers que el varen aïllar, l'any 1938, mitjançant un ciclotró. Aquest element va ser anomenat tecneci per ser el primer element obtingut artificialment. Actualment se'n coneixen més de 20 isòtops, que van des del ⁹¹Tc fins al ¹¹⁰Tc. L'isòtop radioactiu ^{99m}Tc és usat en el camp de la diagnòstic mèdica per imatge degut a les seves característiques nuclears quasi ideals, amb un

temps de vida mitja de 6 hores i una energia d'emissió de raigs γ de 141 keV, apta per ser detectada per les gamma-cambres. A la Figura 211 es mostren les diferents descomposicions radioactives relacionades amb els isòtops ^{99}Tc i $^{99\text{m}}\text{Tc}$, des de la seva formació fins la seva desaparició.

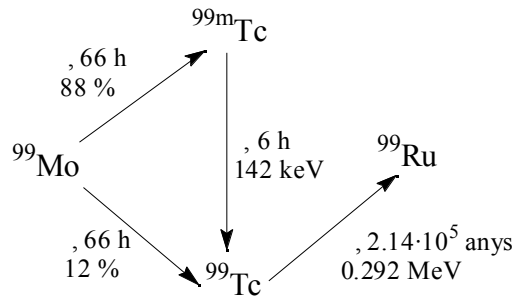


Figura 211

Una de les grans avantatges de l'isòtop $^{99\text{m}}\text{Tc}$ és el seu temps curt de vida mitja (6 hores). Aquest fet però, té l'inconvenient que l'isòtop s'ha de sintetitzar just abans de ser utilitzat. El desenvolupament del generador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Figura 212) als anys 60 va ser clau per l'ús del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en medicina nuclear, tant des del punt de vista de la possibilitat de ser utilitzat rutinàriament com des del punt de vista econòmic¹⁴¹.

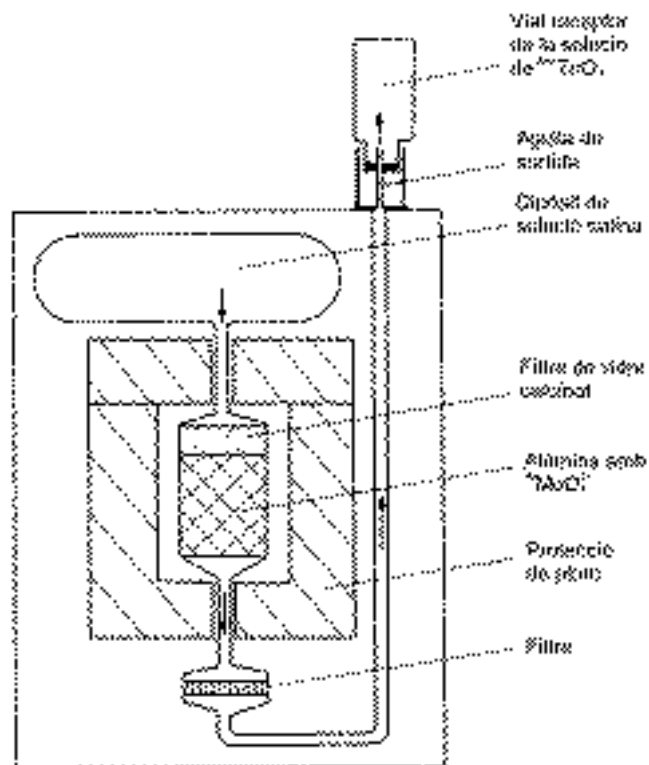


Figura 212: Generador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ¹⁴²

El generador està constituït per una columna d'intercanvi iònic d'alúmina amb el compost $^{99}\text{MoO}_4^{2-}$ absorbit en la part superior d'aquesta. L'isòtop ^{99}Mo es

desintegra contínuament per donar ^{99m}Tc (Figura 213) que s'elueix mitjançant una solució salina fisiològica (0.15 M NaCl) durant un període d'entre 7 i 10 dies⁵.

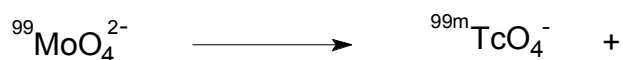


Figura 213: reacció que té lloc en el generador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$

La simplicitat, així com els bons resultats en la utilització de radiofàrmacs de tecneci han portat a una gran difusió d'aquesta tècnica, de forma que avui en dia la majoria de grans hospitals disposen d'un generador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$.

Els radiofàrmacs es preparen a partir de la reacció entre el $^{99m}\text{TcO}_4^-$ i un lligand. El complex de ^{99m}Tc que es forma, una vegada introduït en el cos humà, s'acumula en un teixit concret, i mitjançant la detecció amb una gamma-cambra de la radiació emesa pel radionucli (Figura 214) es rep informació del teixit.



Figura 214: reacció de desintegració del radionucli dels radiofàrmacs de ^{99m}Tc

Cal destacar que la concentració típica de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ per preparar un agent d'imatge ha d'estar entre 10^{-7} i 10^{-8} M. La conseqüència química d'aquest fet és que la síntesi de radiofàrmacs s'ha de realitzar en solucions aquoses molt diluïdes. Això implica que la caracterització dels complexos no pot ser realitzada per mètodes analítics ni per tècniques espectroscòpiques rutinàries, sinó que s'han d'utilitzar mètodes cromatogràfics amb un sistema de detecció de radiació. Per tal d'aïllar i caracteritzar els complexos de tecneci es pot utilitzar el nucli ^{99}Tc que posseeix una vida mitja molt llarga. En aquest cas⁵ es fan servir unes quantitats d'entre 10 i 20 mg de tecneci que permeten l'ús de tècniques i mètodes químics habituals (RMN, raig-X, espectroscòpia de masses, etc.).

Una alternativa a l'ús del ^{99}Tc per caracteritzar els complexos formats amb el nucli ^{99m}Tc és la utilització de reni no radioactiu. La gran similitud entre els radis del tecneci i el reni fa que les propietats físiques i els entorns de coordinació de complexos homòlegs siguin molt similars. En l'apartat 1.4 d'aquest capítol es fa una breu introducció a l'ús del reni com a model de reaccions amb tecneci.

Una característica bàsica que ha de posseir un radiofàrmac és que la seva distribució en el cos humà sigui el més selectiva possible. Aquesta distribució varia molt en funció del compost de tecneci utilitzat. Un exemple de baixa selectivitat és el propi $^{99m}\text{TcO}_4^-$, que per si sol no és un bon radiofàrmac ja que s'acumula per diferents parts del cos (tiroides, glàndules salivals, intestins i estómac). Per tant, en funció de les característiques del lligand utilitzat, el complex de ^{99m}Tc tindrà una

tendència a acumular-se més selectivament en un teixit que en un altre. Una vegada més, la funcionalització de lligands torna a ser un punt clau, en aquest cas per a l'obtenció dels radiofàrmacs apropiats per cada cas. Els factors principals a considerar pel disseny de radiofàrmacs són les propietats redox, l'estabilitat, l'esteroquímica, la càrrega i les característiques lipofíliques del complex metàl·lic. Sempre s'ha de tenir present que l'òrgan o el teixit que ha de ser estudiat és el que dictarà les característiques desitjades¹³⁸. Una altra tret bàsic d'un radiofàrmac és la seva eliminació. Aquest, una vegada s'ha acumulat en un teixit concret i s'ha realitzat la diagnosi, interessa que sigui eliminat el més ràpid possible. Normalment és la sang la que s'encarrega de transportar el compost fins a ser expulsat a través de l'orina.

Al llarg de les darreres dècades s'han desenvolupat, amb gran èxit, radiofàrmacs que han permès obtenir bones imatges d'òrgans com el cor, el cervell, els ronyons, el fetge, i també dels ossos. En el proper apartat es detallen alguns d'aquests radiofàrmacs. Cal esmentar que fa uns anys s'utilitzaven complexos de ²¹⁰Tl com a radiofàrmacs de diagnosi, però actualment la seva utilització ha anat desapareixent degut als millors avantatges¹⁴³ dels complexos de ^{99m}Tc.

Una vegada introduït el tecneci, cal destacar que un altre element susceptible d'ésser utilitzat en medicina nuclear és el reni¹⁴⁴. Aquest, amb nombre atòmic 75, fou descobert l'any 1925 per Noddack, i és un dels elements més rars de la taula periòdica, existint a la natura com una mescla de dos isòtops no radioactius, el ¹⁸⁵Re (37.4%) i el ¹⁸⁷Re (62.6%). S'ha comentat anteriorment l'ús del reni no radioactiu com a model per la caracterització de complexos homòlegs de ^{99m}Tc, però independentment d'aquest fet, en medicina nuclear tenen interès els isòtops radioactius ¹⁸⁶Re i ¹⁸⁸Re, les propietats dels quals es resumeixen a la Taula 21.

	Vida mitja (hores)	Màx. energia (MeV)	Penetració del teixit (mm)	Energia (keV)
¹⁸⁶ Re	90	1.07	5	137
¹⁸⁸ Re	17	2.1	11	155

Taula 21: propietats nuclears dels isòtops ¹⁸⁶Re i ¹⁸⁸Re

Com és pot deduir de les propietats mostrades a la Taula 21 ambdós isòtops són adequats per tractaments terapèutics, ja que emeten radiació β^- . El ¹⁸⁶Re té un rang de penetració de 5 mm, el que significa que és adequat pel tractament de petits tumors, mentre que el ¹⁸⁸Re amb un rang de penetració d'11 mm s'usa per tumors més grans⁵. Aquests isòtops però, a més a més d'emetre partícules β^- , emeten radiació γ , el que dóna la possibilitat d'obtenir imatges amb una gamma-cambra de les zones que s'estan tractant¹⁴⁵.

1.1 Preparació i exemples de radiofàrmacs de tecneci^{5,146}

Dos avenços importants van provocar la ràpida proliferació de l'ús del ^{99m}Tc en medicina nuclear: 1) el desenvolupament del generador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$; i 2) el desenvolupament dels anomenats kits de preparació dels radiofàrmacs¹⁴⁶. Aquests kits contenen el lligand, un reductor, i d'altres components, i mitjançant l'addició de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ que prové del generador, s'obté el radiofàrmac en un sol pas amb bons rendiments i amb una puresa radioquímica superior al 90%. Tot seguit es fa una breu descripció de la composició d'aquests kits.

Tot i que s'han usat una gran varietat de reductors per a preparar complexos de ^{99m}Tc a partir del $^{99m}\text{TcO}_4^-$, el 100% dels kits comercials contenen una sal d'estany com a reductor. Cal destacar però que actualment s'està desenvolupant un nou radiofàrmac amb una monofosfina que fa de lligand i de reductor a la vegada.

Pel que respecta als components addicionals dels kits de preparació, trobem antioxidants, amortidors, i altres compostos que augmenten l'estabilitat del complex, el rendiment o la puresa radioquímica. Aquests dos darrers punts poden ser millorats mitjançant la presència d'un segon lligand. Per aquest motiu s'utilitzen lligands que formen complexos làbils de ^{99m}Tc , com per exemple el gluconat, obtenint-se posteriorment, mitjançant reaccions d'intercanvi, el complex amb el lligand desitjat. La necessitat de la utilització de components addicionals fa que contínuament s'estigui desenvolupant la química de coordinació del ^{99m}Tc a nivells de traces (s'ha comentat que els radiofàrmacs tenen una concentració molt baixa de metall), per tal de dissenyar noves formulacions per a aplicacions clíniques que ofereixin l'alt grau de fiabilitat i reproductibilitat requerit per les lleis reguladores.

El component principal però, contingut en els kits de preparació, és el lligand. A continuació veurem uns quants exemples de radiofàrmacs comercials de ^{99m}Tc classificats en funció de la seva aplicació, detallant en cada cas el lligand utilitzat.

Imatges del cervell: un dels principals requeriments per tal que un compost s'acumuli en el cervell és que sigui capaç de penetrar la barrera hemato-encefàlica. Per tant, els complexos han de ser lipofílics i la seva càrrega total ha de ser neutra. Un dels radiofàrmacs utilitzats per obtenir imatges del cervell és el Ceretec[®] (Amersham International). Aquest s'obté per reacció del $^{99m}\text{TcO}_4^-$ amb el lligand hexametilpropilenaminoxima en presència del reductor SnCl_2 . El compost obtingut és un oxocomplex de Tc(V) amb estructura de piràmide de base quadrada (Figura 215).

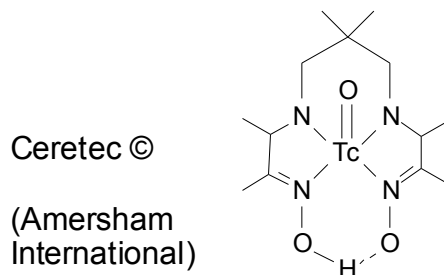


Figura 215

Aquest radiofàrmac permet obtenir imatges del flux sanguini del cervell, podent detectar zones malmeses quan apareix un dèficit d'aquest flux. La informació obtinguda pot ser molt valuosa en el cas d'haver-se de realitzar una intervenció quirúrgica, ja que proporciona exactament la localització de la malaltia.

Imatges del cor: els diferents radiofàrmacs comercials que s'acumulen en el cor estan basats generalment en un complex amb característiques lipofíliques i amb una càrrega positiva, encara que es troba alguna excepció. Un dels radiofàrmacs més utilitzats en el nostre país en aquest camp és l'anomenat Myoview[®] també comercialitzat per l'empresa Amersham International. Aquest radiofàrmac¹⁴⁷ s'obté mitjançant la reacció del $^{99m}\text{TcO}_4^-$ amb el lligand anomenat tetrofosmina ($(\text{EtOCH}_2\text{CH}_2)_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt})_2$) en presència del reductor SnCl_2 . El compost obtingut és un dioxo complex de Tc(V) amb una càrrega positiva i estructura octaèdrica (Figura 216).

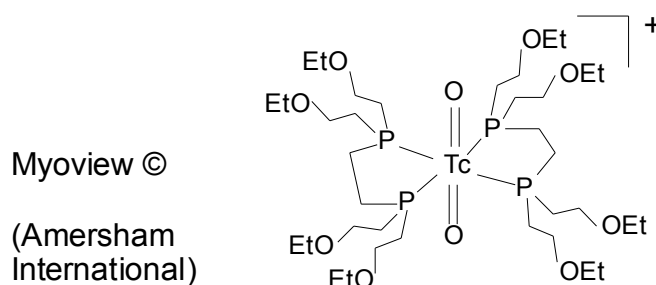


Figura 216

En aquest radiofàrmac és important la presència dels grups etilèter ja que sembla ser que són els responsables de que aquest interaccioni principalment amb el miocardi, fent-ho en menor grau amb la sang i amb la resta d'òrgans.

Aquest radiofàrmac permet obtenir imatges del flux sanguini del miocardi, on les zones en que apareixen taques fosques (dèficit de flux) ens determinen l'abast de la malaltia. En un pacient que ha patit un infart de miocardi, l'ús d'aquest radiofàrmac determina les zones del cor que han quedat malmeses.

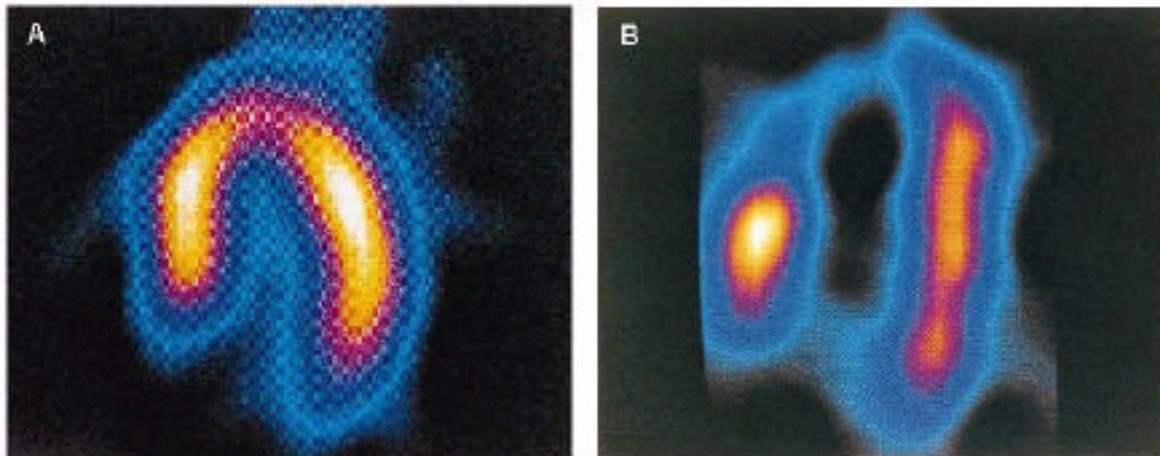


Figura 217: imatges del cor⁵ obtingudes mitjançant l'ús del radiofàrmac Myoview[®]. A) imatge d'un cor sa; B) imatge d'un cor malalt. Les zones malmeses del múscle del cor apareixen com a àrees fosques.

Imatges del fetge: els complexos de Tc(III) amb derivats de l'àcid (2,6-dimetilfenilcarbamilmetil)iminodiacetic s'han mostrat com a bons agents d'imatge del fetge. Així, s'han comercialitzat tres derivats d'aquest àcid: el ^{99m}Tc-Lidofenin o Technescan HIDA[®] (Mallinckrodt Medical, Inc), el ^{99m}Tc-Mebrofenin o Choletec[®] (Bracco) i el ^{99m}Tc-Disofenin o Hepatolite[®] (DuPont-Merck). No es coneix exactament la natura d'aquests complexos, però s'ha proposat l'estructura octaèdrica amb dos lligands coordinats d'una manera tridentada (Figura 218).

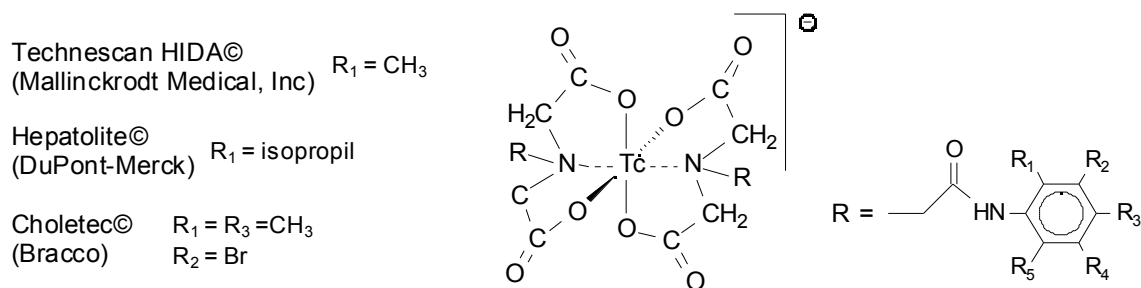


Figura 218

Aquests radiofàrmacs serveixen per avaluar diferents malalties del fetge com per exemple les que afecten a la funció hepàtica.

Imatges del ronyó: el complex $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}(\text{glucoheptonat})_2]^-$ comercialitzat com Glucoscan[®] (DuPont-Merck) o Technescan Gluceptate[®] (Mallinckrodt) és un bon agent d'imatge per estudiar la morfologia del ronyó. Cal dir però que actualment ha disminuït l'ús d'aquests radiofàrmacs degut a la possibilitat d'utilitzar tècniques alternatives, com per exemple els ultrasons. Aquest radiofàrmac es sintetitza per reacció del pertecnat amb glucoheptonat càlcic en presència de SnCl₂ i tot i que

la seva estructura no és coneguda, es creu que es pot tractar d'una piràmide de base quadrada tal i com mostra la Figura 219.

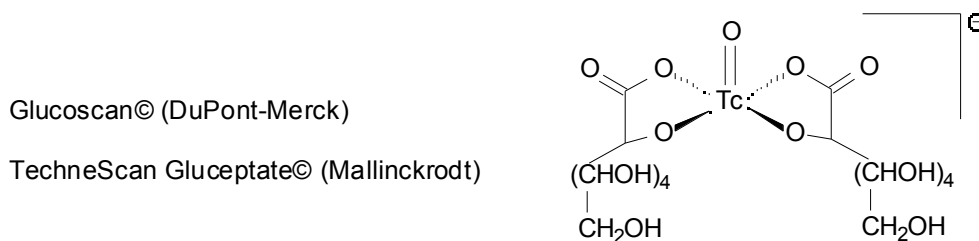


Figura 219

Tot i que aquest radiofàrmac està en desús, cal destacar que si que és emprat com a precursor d'altres radiofàrmacs de Tc (V), ja que el glucoheptonat és un lligand làbil que s'intercanvia amb facilitat.

Un altre conjunt de compostos utilitzats en la medicina nuclear pel que fa referència al ronyó, són aquells destinats a estudiar la funció renal, visualitzant la correcta eliminació del radiocompost. L'agent més utilitzat és el $[^{99m}\text{TcO}(\text{MAG}_3)]^-$ que apareix a la Figura 220.

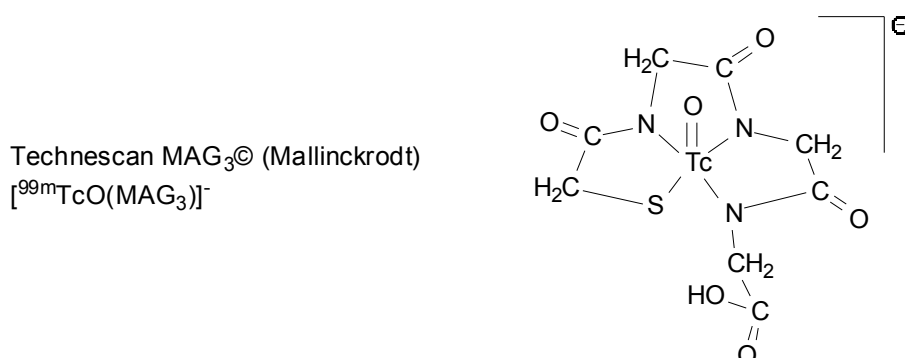


Figura 220

Imatges dels ossos: un dels lligands més utilitzats per obtenir imatges de l'esquelet és el fosfonat. Cal destacar el metilendifosfonat (Figura 221) el qual per reacció amb pertecnat i amb SnCl_2 com a reductor, va esdevenir un bon radiofàrmac. Aquest, fou comercialitzat amb diferents noms per empreses com Dupont-Merck, Amersham Int., Mallinckrodt, etc. La química de coordinació que envolta la formació d'aquest radiofàrmac no és gens simple i el nombre d'espècies formades depèn del pH, de la concentració i del reductor utilitzat. En les condicions emprades es detectaren mitjançant HPLC entre 8 i 10 espècies diferents. Aquests i altres estudis van concloure que es tractava d'una mescla d'oligòmers i polímers els quals podien incloure Sn. En treballs realitzats amb ^{99}Tc és va aconseguir aïllar i caracteritzar un dels possibles polímers que formen la mescla d'espècies en el radiofàrmac, observant-se que el difosfonat estava coordinat segons la Figura 221.

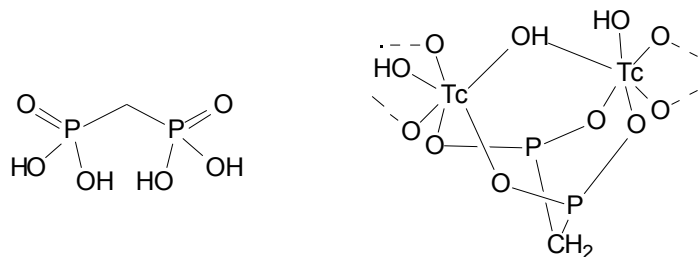


Figura 221: lligand metilendifosfonat i polímer caracteritzat amb ^{99m}Tc

Aquest radiofàrmac és utilitzat principalment en pacients que pateixen càncer, amb la finalitat d'identificar si hi ha hagut metàstasi en els ossos. Les imatges obtingudes donen generalment informació que no és visible per tècniques convencionals de raigs X.

Per finalitzar cal comentar que en aquest apartat no em pretès donar una visió exhaustiva, sinó solament mostrar diferents exemples de radiofàrmacs emprats en les darreres dècades. També cal dir que tots aquests radiofàrmacs són anomenats de primera generació o de tecneci essencial, i com s'ha vist, són utilitzats amb èxit per obtenir imatges de diferents òrgans i dels ossos. La demanda per aplicacions més específiques va fer aparèixer però, els agents d'imatge de segona generació⁵. Tot i que aquests agents no estan relacionats amb aquest treball, és interessant fer una breu descripció. Els agents de segona generació estan formats normalment per un complex de tecneci en el que trobem una molècula biològica enllaçada covalentment com per exemple una petita molècula de pèptid. Aquest tipus de molècules tenen l'avantatge que poden actuar d'una manera agonista o antagonista per a un receptor específic.

1.2 Tecneci(V)^{148,149}

Es realitza a continuació una breu introducció a la química del tecneci(V), ja que els compostos en aquest estat d'oxidació són uns dels més freqüents en els radiofàrmacs de tecneci.

Fins a la meitat dels anys 70 la química del tecneci, i més concretament la del tecneci(V), havia estat força ignorada. El seu desenvolupament va sorgir amb el curs i les necessitats de la medicina nuclear.

Un fet que ha ajudat en l'estudi del tecneci(V) ha estat el coneixement de la química del reni(V), ja que com s'ha comentat amb anterioritat, són elements pesants del mateix grup de la taula periòdica i tenen moltes característiques semblants. Alguns dels estudis de complexos de reni no radioactius han pogut ser usats com a model per a la caracterització de complexos de tecneci¹⁴⁸.

Tot i que el tecneci té una gran varietat d'estats d'oxidació, el tecneci(V) ha esdevingut un dels més estudiats en medicina nuclear degut a la seva facilitat per la formació de complexos monomèrics estables en solucions aquoses.

Els compostos de tecneci més habituals en estat d'oxidació (V) són els que contenen grups oxo. Depenent de les característiques donadores dels lligands, ens podem trobar amb compostos amb un, dos o tres grups oxo. Així trobem complexos del tipus $[\text{TcOL}_4]$ com per exemple el $[\text{TcOCl}_4]^-$ amb una estructura de piràmide de base quadrada on el metall se situa per sobre del pla basal (Figura 222, **a**), o també trobem complexos amb dos grups oxo del tipus $[\text{TcO}_2\text{L}_4]$ que adopten una estructura octaèdrica (Figura 222, **b**) com per exemple $[\text{TcO}_2(\text{py})_4]^+$. Les estructures amb tres grups oxo són del tipus $[\text{TcO}_3\text{L}_4]$, però existeixen molts pocs exemples.

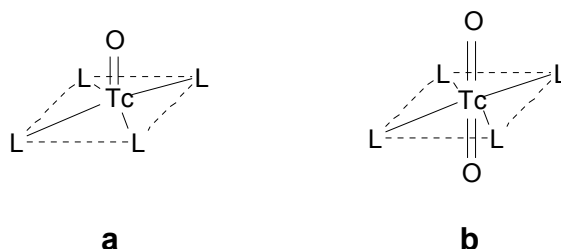


Figura 222: estructures més habituals d'oxocompostos de tecneci(V)

A la bibliografia hi ha molts exemples de compostos amb les estructures anteriors amb una gran varietat en el tipus de lligands: trobem halurs (Figura 223, **a**), lligands enllaçats per àtoms d'oxigen (Figura 223, **b**), per àtoms de nitrogen (Figura 223, **c**), per àtoms de sofre (Figura 223, **d**), per àtoms de fòsfor (Figura 223, **e**), i diferents combinacions d'àtoms donadors en els lligands (Figura 223, **f**).

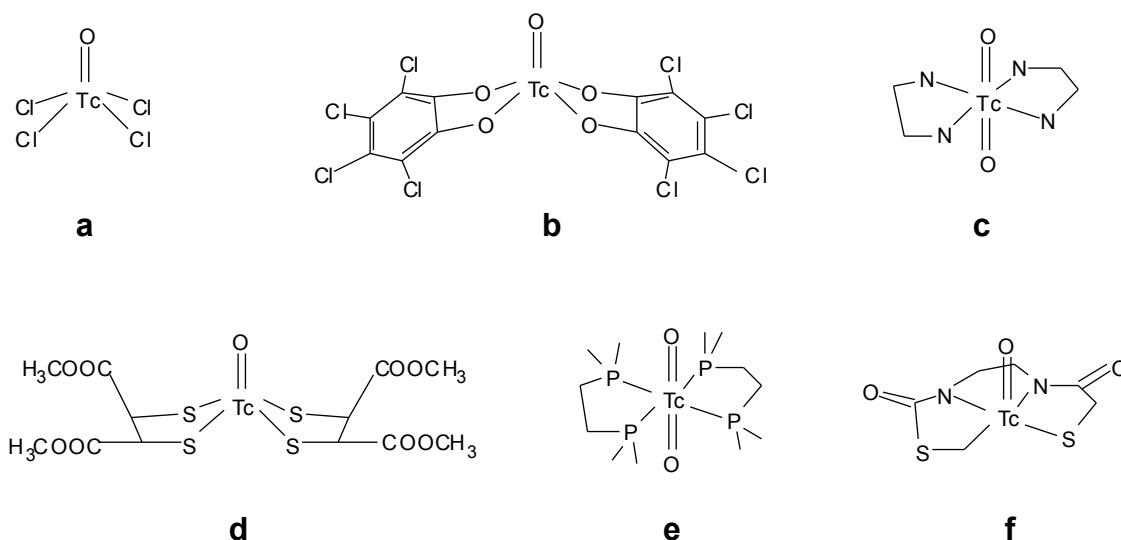


Figura 223: alguns exemples de complexos de Tc(V) amb diferents lligands

Cal recordar que alguns dels radiofàrmacs comercials exposats en l'apartat anterior es basen en complexos d'estructura tipus com les que es mostren en la Figura 223. Ens centrarem a continuació en els complexos de tecneci amb lligands fosfina.

1.3 Complexos de tecneci amb lligands fosfina

Les fosfines terciàries són capaces d'estabilitzar metalls de transició en una gran varietat d'estats d'oxidació i geometries de coordinació. Aquesta estabilització és sobretot deguda al seu caràcter π -acceptor. Estudis de complexació amb lligands fosfina bidentats mostren la facilitat d'obtenció de complexos de Tc(V), Tc(III) i Tc(I) estables. Per exemple, fent reaccionar un pertecnetat amb la 1,2-bis(dimetilfosfino)età (abreviada com dmpe), en diferents condicions de reacció, es poden obtenir els complexos $[\text{TcO}_2(\text{dmpe})_2]^+$, $[\text{TcCl}_2(\text{dmpe})_2]^+$ i $[\text{Tc}(\text{dmpe})_3]^+$ (Figura 224), on el tecneci té estats d'oxidació V, III i I respectivament¹⁵⁰.

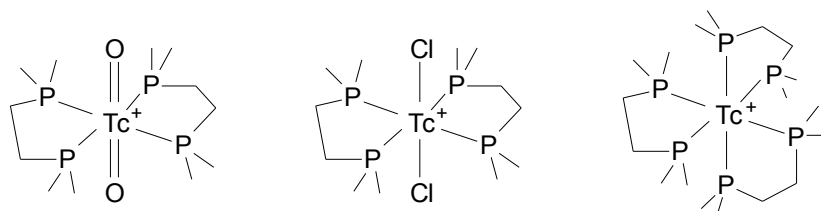


Figura 224: complexos de Tc(V), (III) i (I) amb el lligand 1,2-bis(dimetilfosfino)età

Aquests tipus de complexos van esdevenir força importants quan es va descobrir que eren capaços d'acumular-se en el teixit del cor, podent ser bons candidats com a radiofàrmacs de perfusió miocàrdica^{151,152}. Inicialment va semblar que els cations del tipus $[\text{TcO}_2(\text{L})_2]^+$ no donaven bons resultats en medicina nuclear i es realitzaren molts estudis amb complexos en estats d'oxidació (III) i (I)¹⁵³, però posteriorment¹⁴⁷ es va sintetitzar el complex de tecneci(V) amb el lligand tetrofosmina, el qual va esdevenir el radiofàrmac comercial anomenat Myoview[®] (Figura 216) àmpliament utilitzat en el nostre país com a agent de perfusió miocàrdica.

Com ja s'ha comentat, una de les característiques més importants d'un radiofàrmac és la seva distribució en el cos humà. Aquesta distribució varia molt en funció del lligand que està enllaçat al tecneci. Així, mitjançant la funcionalització d'aquests lligands s'intenten millorar les característiques dels radiofàrmacs. Això ha fet que s'hagi dedicat un esforç considerable en la síntesi de complexos de tecneci amb una gran varietat de lligands difosfina. El tipus de fosfines que han funcionat millor per la distribució en el miocardi han estat les èter-fosfina¹⁵⁴.

1.4 El reni com a model

El tecneci i el reni tenen la particularitat de ser química i físicament molt similars. Aquesta semblança és deguda a que els dos elements pertanyen al mateix grup de la taula periòdica tenint entre ells la contracció lantànida, del que en resulta una gran similitud en la mida dels seus radis. Els compostos de coordinació d'aquests elements són molt similars pel que respecta a mida, geometries, moments dipolars, lipofília, etc., i com a conseqüència, el reni no radioactiu ha estat usat moltes vegades com una alternativa al tecneci radioactiu en investigacions preliminars. Així per exemple, el temps de retenció d'un complex de reni en una columna cromatogràfica serà pràcticament idèntic al del seu homòleg de tecneci. Aquesta propietat permet caracteritzar complexos amb el nucli ^{99m}Tc a partir de complexos de reni preparats i caracteritzats mitjançant mètodes químics usuals. Això ens va portar a iniciar estudis de complexació amb reni per primera vegada en el nostre grup de recerca, els quals es detallen en l'apartat 3 d'aquest capítol.

Cal destacar però que existeixen un parell de dissemblances importants entre complexos anàlegs de tecneci i reni les quals es comenten a continuació:

- 1) Diferència significativa dels seus potencials redox, essent els complexos de reni més oxidables que els de tecneci¹³⁸. Així, en termes generals, un complex de reni en forma reduïda té molta més tendència a reoxidar-se per tornar a donar perrenat (ReO_4^-) que el seu homòleg de tecneci per donar pertecnatat (TcO_4^-).
- 2) Diferència en la labilitat dels seus complexos. Així els compostos de reni són cinèticament molt més inerts en front de reaccions de substitució que els seus anàlegs de tecneci. Concretament els complexos de tecneci(V) reaccionen entre tres i quatre ordres de magnitud més ràpidament que els de reni(V) en processos de bescanvi de lligands, independentment del fet que el complex sigui catiònic o aniònic, o de si la substitució té lloc en medi orgànic o aquós¹⁴⁸.

Un dels objectius d'aquest treball era precisament la utilització del reni com a model no radioactiu de reaccions amb tecneci. En l'apartat 3 es fa una breu introducció bibliogràfica de complexos de reni amb lligands fosfina, la qual va servir com a base pels estudis realitzats en aquest treball amb els lligands sintetitzats en el nostre grup de recerca.

2. RADIOCOMPOSTOS DE TECNECI-99m

Els estudis de complexos amb el nucli ^{99m}Tc es duren a terme en condicions similars a les emprades habitualment en la preparació de radiofàrmacs en els hospitals.

Com ja s'ha comentat en la introducció, algunes de les característiques més significatives d'aquestes condicions són:

- 1) El compost inicial és una solució salina fisiològica de $^{99m}\text{TcO}_4^-$.
- 2) La concentració de tecneci en aquesta dissolució és extremadament baixa, de l'ordre de $0.01 \mu\text{mol/l}$.
- 3) Malgrat que la quantitat de lligand afegida és habitualment inferior a 1 mg, la relació molar lligand/metall és habitualment de l'ordre de 10000.

Quan es fa reaccionar el $^{99m}\text{TcO}_4^-$ amb un gran excés de lligand fosfina o bé amb aquest lligand i clorur d'estany, es produeix la reducció del pertecnetat per donar lloc a la formació de complexos de Tc(V) amb la fosfina coordinada.

En aquest treball s'han dut a terme dos tipus de reaccions (Figura 225) amb alguns dels lligands del nostre grup.

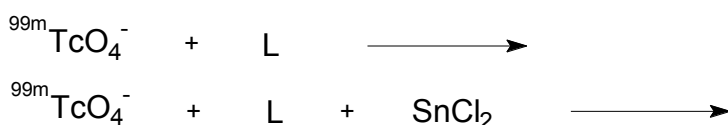


Figura 225

En la primera reacció el lligand fosfina, apart d'actuar com a molècula coordinant, també fa la funció de reductor (Figura 226). La segona pensem a priori que serà més ràpida, ja que afegim clorur d'estany que és el reductor més emprat en la preparació de radiofàrmacs de tecneci.



Figura 226: procés redox en el que la fosfina actua com a agent reductor

La reacció de transferència d'oxigen entre fosfines i oxocomplexos d'elements de transició (Figura 226) és un procés ben descrit a la bibliografia¹⁵⁵.

2.1 Estudis amb els lligands 10, 11 i 12

En els primers estudis realitzats es varen usar els lligands **10**, **11** i **12** (Figura 227), preparats anteriorment en el grup, amb la finalitat de determinar si era possible la formació de complexos amb l'isòtop ^{99m}Tc .

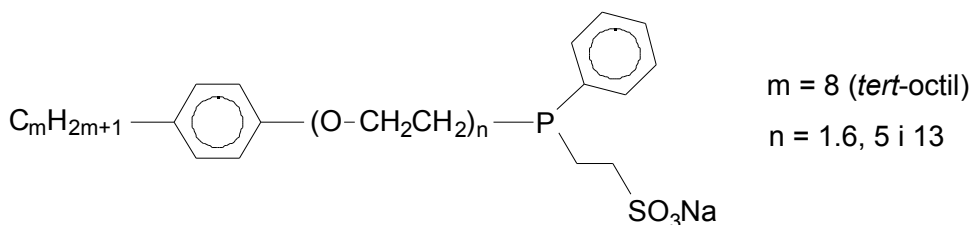


Figura 227: lligands **10** ($n=1,6$), **11** ($n=5$) i **12** ($n=13$) utilitzats en la síntesi de complexos de tecneci

Les reaccions realitzades en aquest cas, per a cada un dels lligands, són les presentades en la Figura 225. Es va fer un seguiment cinètic d'aquestes reaccions mitjançant diferents tècniques cromatogràfiques que es detalla en el següent apartat. També es va realitzar un estudi de la interacció dels possibles radiocompostos formats amb leucòcits, que es presenta en l'apartat 2.1.2.

2.1.1 Estudis cromatogràfics

S'ha fet un seguiment cinètic de totes les reaccions, cromatografiant mostres dels productes a diferents temps de reacció, mitjançant tres tècniques diferents:

- Cromatografia en placa sílica-gel.
- Cromatografia en placa C-18.
- Cromatografia Sep-Pak[®] C-18.

El sistema de revelat en tots tres casos va ser mitjançant un detector de radioactivitat.

A continuació es comenten les característiques d'aquestes tècniques:

- Cromatografia en placa sílica-gel: aquestes plaques estan formades per un suport inert recobert per una capa de sílica, que és un adsorbent polar. La sílica conté grups polars que retindran més aquells compostos amb una marcada polaritat, permetent que els compostos menys polars o no polars es desplacin més ràpidament en la placa quan eluïm amb un solvent de baixa polaritat.
- Cromatografia en placa C-18: aquestes plaques estan formades per un suport inert recobert per una capa de sílica alquilada, que és un adsorbent no polar (també s'anomena cromatografia en fase reversa). Al contrari que en el cas de la

sílica-gel ara quedaran més retinguts els compostos menys polars, i els més polars eluiran si s'usa un solvent polar.

- Cromatografia Sep-Pak[®] C-18: són uns petites columnes cromatogràfiques en aquest cas amb sílica alquilada en el seu interior. Els seus usos més comuns són per purificació i separació de productes.

2.1.1.1 Resultats

En les següents sis pàgines hem esquematitzat els resultats dels processos cromatogràfics realitzats. En cada una de les pàgines apareix:

- El dibuix del lligand utilitzat i també s'especifica si s'hi va afegir clorur d'estany.
- Un gràfic que representa els resultats obtinguts per la cromatografia Sep-Pak[®] C-18. La metodologia emprada consisteix en introduir el radiocompost en la columna i eluir en primer lloc amb aigua (solució salina fisiològica). A continuació s'hi passa metanol i finalment s'analitza l'activitat que ha quedat a la columna com a residu. En l'eix d'ordenades s'hi representa com es reparteix el producte radioactiu entre la fase aquosa, la metanòlica i el residu resultant (en tant per cent). En l'eix d'abscisses es representen els diferents temps de reacció en els que s'ha analitzat la mostra.
- Els cromatogrames obtinguts en la cromatografia en placa C-18 pels diferents temps de reacció. En l'eix de les abscisses s'hi representa la llargada de la placa en centímetres, i en l'eix d'ordenades l'activitat nuclear.
- Els cromatogrames obtinguts en la cromatografia en placa sílica-gel també pels diferents temps de reacció. Igualment que en les plaques C-18, en l'eix de les abscisses s'hi representa la llargada de la placa i en l'eix d'ordenades l'activitat nuclear.