

**“DISEÑO Y SINTESIS DE RADIOFARMACOS: METODOS
MECANO-CUANTICOS APLICADOS A LA OPTIMIZACION DE LA
INTERACCION AGENTE QUELANTE - RADIOISOTOPO”**

**CARRERA: ESPECIALIZACIÓN EN RADIOQUÍMICA
Y APLICACIONES NUCLEARES**

TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN RADIOQUIMICA Y
APLICACIONES NUCLEARES

Alumno: Lic. Marcelo E. Gramajo Feijoo

Director: Prof. Dr. Oscar Pozzi

Co-Directora: Prof. Mg. Noemi Nevares

Índice

Objetivo

i-iii

Capítulo I: Radiofármacos y Química de Coordinación

| | |
|---|---|
| 1.1. Introducción | 1 |
| 1.2. Radiofármacos ligados con $^{225}\text{Ac}^{+3}$: Características | 4 |
| 1.3. Química de Coordinación de $^{225}\text{Ac}^{+3}$ | 5 |
| 1.4. Química de Coordinación Aplicada: Interacción entre $^{225}\text{Ac}^{+3}$ y Quelantes | 6 |
| 1.4.1. Interacción entre $^{225}\text{Ac}^{+3}$ y agentes quelantes no cíclicos | 7 |
| 1.4.2. Interacción entre $^{225}\text{Ac}^{+3}$ y agentes quelantes cíclicos | 7 |
| 1.4.2.a. DOTA | 8 |
| 1.4.2.b. MACROPA | 9 |
| 1.4.2.c. MACROPID | 9 |

Capítulo 2: Radiofármacos y Química Computacional

| | |
|--|----|
| 2.1. Radiofármacos y Química Computacional | 12 |
| 2.2. Radioisótopos/Agentes BFCs y Métodos DFT | 16 |
| 2.2.a. DFT y BFCs | 18 |
| 2.2.b. Estrategia de Estudio | 19 |
| 2.2.b1. Energía de unión del ligando a los iones metálicos | 19 |
| 2.2.b2. Energías de hidratación de MACROPA | 23 |

| | |
|------------------------------------|----|
| Conclusión | 25 |
| Referencias Bibliográficas | 27 |
| Material Suplementario (SM) | 32 |

Dedicatoria

A Dios por el “ser” por participación y el tiempo para realización

A mi familia

A mi familia “Joven Creo en Ti” por abrirme sus puertas y ayudarme a hacer carne en mi aquellas palabras de Pablo (Tim 2, 4-7) y cuya máxima “Creer, Estudiar y Servir” se convirtieron en escuela de vida de cualquier joven que golpee a su puerta.

A la Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA) por el financiamiento para llevar a cabo la “Especialización en Radioquímica y Aplicaciones Nucleares” (ERAN)

Al Instituto de Tecnología Nuclear Dan Beninson en articulación con la Universidad Nacional de San Martín y CNEA por permitirme formar parte de la cohorte 2020 de ERAN

A la Mg. Sandra Siri por su constante acompañamiento científico y humano durante este camino

A Valeria Kaplan por su continua predisposición y apoyo administrativo frente a las diferentes piedras, de diversas naturalezas, surgidas a lo largo de este proceso

Al Dr. Oscar Pozzi y Mg. Noemí Nevares por aceptar introducirme en este mundo desintegrado por naturaleza y emisor por consecuencia.

A mis compañeros de cohorte por sus continuos, y desinteresados, aportes y consejos

Especial mención a quien me enseñó a hacer ciencia y cuyo método llevare por todos lados, mi maestro Claudio Dario Borsarelli, socrático por naturaleza.

PS: Dice el método: “Prepárate de tal forma que, al momento de entrar en el laboratorio, seas tu quien domine el experimento y no caigas en la suerte de convertirte en una variable del mismo”

A la Dra. Valentina Rey, quien fue para mi maestra de constancia, perseverancia, superación y humanidad en los “tortuosos, oscuros, pero siempre satisfactorios, caminos de la ciencia”

A mi compañero y amigo Dr. Pedro Abate por su amistad, consejos y aquel viaje de filosofía y cuántica que nunca fue (espero alguna función de onda haya evolucionado dando esa realidad)

A mi compañero y amigo Lic. Esteban Salas por su amistad y exégesis compartidas.

A mi amigo Pablo Neme, por su incondicionalidad y calidad humana.

Dedicatoria

“La ciencia es una continua aproximación del hombre al mundo real”

Max Karl Ernst Ludwig Planck
Kiel; 23 de abril de 1858- Gotinga; 4 de octubre de 1947

“Y entonces Beatriz llevo a Dante hacia el Paraíso”

Esta tesis está dedicada a quien me acompaño en este caminar hacia ese mundo real de Planck al modo de Beatriz...

...A Catalina.

OBJETIVO

Los inhibidores de PSMA, así como todo radiofármaco, presentan tres “zonas” bien definidas en su estructura molecular.

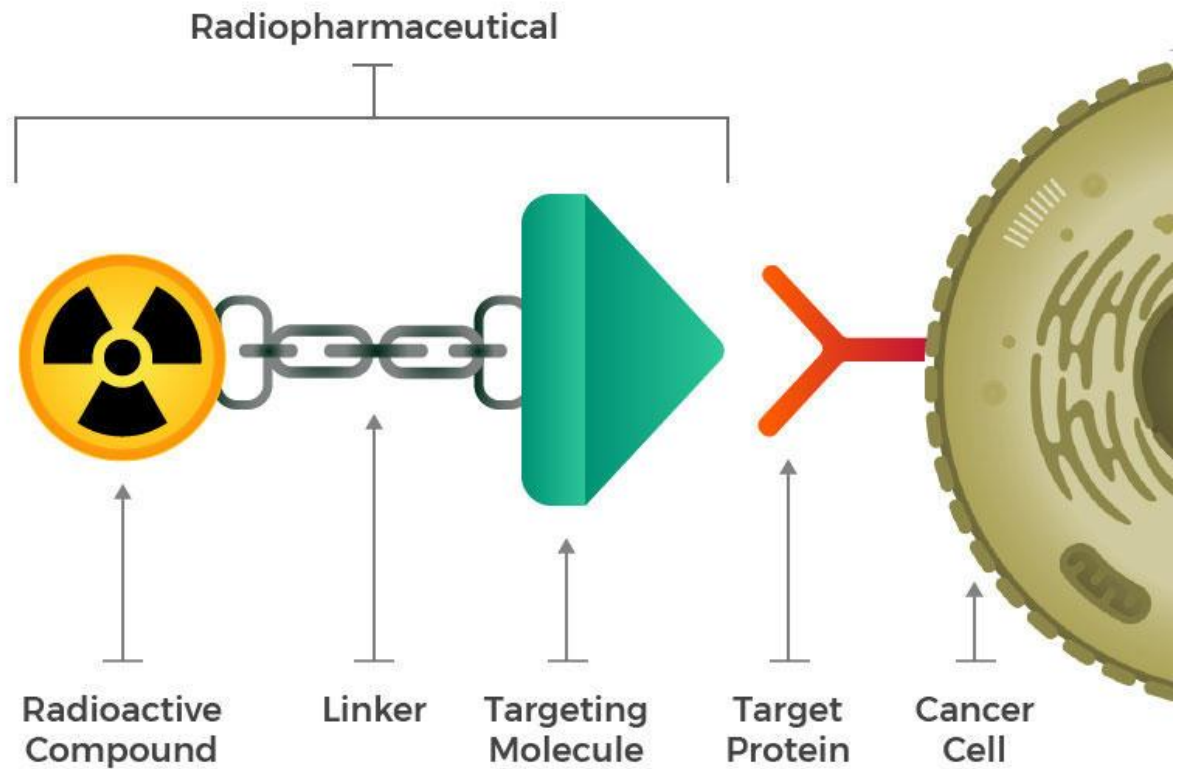


Fig. 1. Bloques Conformacionales en un Radiofármaco

A partir del gráfico podemos observar:

- Una zona corresponde al sitio específico de unión al PSMA, la cual posee la actividad biológica “per se” permitiendo dar lugar a un proceso de inhibición en el sistema receptor-radiofármaco
- Una segunda zona denominada puente o linker diseñada para separar la zona biológicamente activa, que actúa de inhibidor de PSMA, del agente quelante del radioisótopo
- Una tercera zona correspondiente al sistema quelante – radioisótopo.

El agente quelante utilizado actualmente en la molécula comercial PSMA-617 es el ácido 1,4,7,10-Tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético (DOTA). DOTA es un derivado del macrociclo “cyclen”, en donde los cuatro grupos amino secundarios se modifican mediante la sustitución de los grupos N-H por grupos N-CH₂CO₂H. El resultado es un agente quelante de alta afinidad por los cationes di y trivalentes de menor radio iónico que el ²²⁵Ac-225⁺³. Sin embargo, estudios preliminares indican que es conveniente y necesario desarrollar agentes quelantes más específicos para ²²⁵Ac⁺³ a fin de proveer al radiofármaco de mayor estabilidad biológica y disminuir aún más la posibilidad de tener emisores alfa liberados en el torrente sanguíneo como ser ²²⁵Ac⁺³ libre y sus productos de decaimiento, los cuales, eventualmente, darán lugar a irradiación en tejidos sanos. De esto se desprende que el “*background*” de conocimiento al día de la fecha en lo que respecta a la Química de Coordinación de ²²⁵Ac⁺³ con agentes quelantes cíclicos y acíclicos es de suma importancia a la hora del diseño y síntesis de radiofármacos marcados con ²²⁵Ac⁺³ altamente específicos para distintos tipos de cáncer.

El objetivo del presente trabajo es llevar a cabo un estudio del “*state of the art*” en lo que respecta a la interacción “Agente Quelante – Radioisótopo” a fin de comenzar a sentar las bases de futuros ensayos de diseño y síntesis de radiofármacos a llevarse a cabo en la Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA). Estos radiofármacos serán similares al análogo comercial ²²⁵Ac⁺³ - PSMA- 617 de manera tal que, al igual que este último, presente la capacidad de unirse al sitio activo del receptor PSMA, el cual solo se encuentra en células tumorales prostáticas. Para ellos se llevó a cabo un “research” de la literatura científica respecto al tópico planteado anteriormente, es decir, haciendo foco de manera pormenorizada en la zona III del radiofármaco (Agente Quelante). En base a la información obtenida, se analizaron los pasos a seguir y propusieron tareas orientadas a las necesidades de temas a cubrir dentro del Proyecto Alfa.

NOTA I:

Este trabajo final de ERAN está enmarcado dentro de los objetivos institucionales del Proyecto Alfa de CNEA, el cual tiene entre sus objetivos centrales el desarrollo de la producción del radioisótopo $^{225}\text{Ac}^{+3}$ y su hija ^{213}Bi , de sus radiofármacos y de sus aplicaciones en medicina. Dentro de los objetivos para los radiofármacos, se busca desarrollar conocimientos que permitan a CNEA desarrollar tecnologías independientes en el área de química radiofarmacéutica, utilizando para ellos los inhibidores de PSMA como compuesto modelo, lo cual permitirá a CNEA el diseño y realización de radiofármacos propios, libres de patentes que limite, o encarezca, los futuros tratamientos de los pacientes con cáncer de próstata con $^{225}\text{Ac}^{+3}$ en Argentina, teniendo en cuenta que en el futuro CNEA producirá ^{225}Ac , proyecto en el cual solo muy pocos países trabajan en la actualidad.

NOTA II:

“ ^{225}Ac - PSMA- 617 fue originalmente desarrollado por la Universidad de Heidelberg Alemania en colaboración con la compañía Molecular Insight Pharmaceuticals (Cambridge, Massachusetts, United States). Luego, en Heidelberg, se hicieron los primeros tratamientos en pacientes con cáncer de próstata con ^{225}Ac -PSMA-617 los cuales tuvieron una gran repercusión por los resultados que se obtuvieron. Posteriormente la universidad de Heidelberg le concedió la licencia exclusiva sobre el ^{225}Ac - PSMA- 617 a la compañía ABX GmbH, quien luego la sublicenció a Endocyte, Inc. de USA que luego fue adquirida por Novartis-Bayern quien tendría actualmente la patente. Posteriormente, Molecular Insight Pharmaceuticals fue adquirida por Progenics Pharmaceuticals, Inc., la cual, en febrero 2019, presentó un juicio en Alemania argumentando que el licenciamiento original a ABX GmbH fue realizado sin el consentimiento de Progenics Pharmaceuticals, Inc quien es el dueño de Molecular Insight Pharmaceuticals (quien fue el desarrollador original del PSMA-617 junto con la Univ. De Heidelberg)”.

Capítulo I

Radiofármacos y Química de Coordinación

1. INTRODUCCION

La Terapia con Radionucleidos Dirigidos (TRT por su significado en inglés “Targeted Radionuclide Therapy”) es una técnica emergente en lo que respecta a tratamientos de cáncer, la cual emplea estructuras biológicas como anticuerpos, péptidos o moléculas pequeñas, en conjugación con radioisótopos, con capacidad de localizarse con un alto grado de especificidad y afinidad en tumores con la consecuente descarga de radiación ionizante. Este híbrido entre RADIOISOTOPO + ESTRUCTURA BIOLÓGICA se denomina RADIOFARMACO. (Figura 1) .^{1,2}

Teniendo en cuenta que TRT constituye una terapia no invasiva en la que se minimiza el daño en tejidos no cancerígenos, la misma se ha convertido en una alternativa de gran interés respecto a los tratamientos convencionales de cáncer como ser cirugía, quimioterapia y radiación mediante fuente externa. El gran impacto que tuvo, y se espera tenga, TRT queda en evidencia mediante las aprobaciones de la FDA (Food and Drugs Administration)¹ de ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) y ¹³¹I-tositumomab (Bexxar) en 2002 y 2003, respectivamente así como la aprobación de Lutathera® para PRRT (Peptide Receptor Radionuclide Therapy).

En lo que respecta a radiofármacos emisores de partículas β , se ha demostrado que estos tipos de agentes tienen una eficacia considerable en lo que respecta al tratamiento de tumores. Sin embargo, debido a las propiedades físicas de este tipo de partículas, su utilidad se encuentra limitada para algunos tipos de cáncer metastásico ³ ya que, dependiendo del tamaño de la metástasis, solo una pequeña proporción de la dosis radiológica entregada queda en el tumor, y el resto es depositada en tejidos sanos. Dependiendo de su energía, las partículas β pueden desplazarse hasta un centímetro desde el sitio de la emisión nuclear, lo cual puede llevar a la irradiación inespecífica de células sanas vecinas a las células cancerosas.

Por otro lado, las partículas β presentan una baja Transferencia Lineal de Energía (LET) lo cual reduce su eficacia citotóxica y obliga a la administración de altas dosis de radiactividad para lograr beneficios terapéuticos considerables. De esta manera, mediante el uso de radiofármacos emisores β , resulta inviable el tratamiento de células cancerígenas individuales, tumores pequeños y micrometástasis.

¹ Administración de Medicamentos y Alimentos de los EE. UU. (FDA)

Teniendo en cuenta estas propiedades inherentes a las partículas β y las limitaciones que de ellas se derivan, las partículas α se presentan como alternativas prometedoras respecto a las partículas β . (SM Fig. 1). Una de las características más interesantes de las partículas α a la hora de considerarlas como agentes terapéuticos son las trayectorias de corto alcance que presentan en medios biológicos (40 a 100 μm), razón por la cual la radiotoxicidad de un emisor α se limita al sitio de interés, dando lugar a una alta especificidad para las células tumorales. En lo que respecta al LET de partículas α , estas depositan una energía promedio de 80 keV por μm recorrido en tejido biológico, un valor que es varios órdenes de magnitud mayor que el de las partículas β y que contribuye a roturas letales e irreparables de la doble hélice de ADN.

De esta manera, TRT mediante emisores de partículas α dio lugar a la aparición de la terapia α dirigida (TAT, por su nombre en inglés “Targeting Alpha Therapy”) la cual es un área de investigación académica y comercial a nivel mundial de gran interés en los últimos años.

Un ejemplo de TAT viene dado por el emisor α ^{223}Ra , el cual fue el primer agente terapéutico emisor α utilizado en pacientes con cáncer. Administrado como $^{223}\text{RaCl}_2$, se ha empleado en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración desde 2013.¹ A pesar de la aprobación de este agente terapéutico para uso clínico a nivel comercial, la aprobación clínica para uso generalizado y comercial de un agente terapéutico emisor α conjugado con una biomolécula de mayor especificidad biológica aún no se ha materializado, estando todos ellos en etapa de estudio clínico, pero no aún para uso comercial.

Entre los iones emisores de partículas α que poseen propiedades adecuadas para su uso en TAT, ^{225}Ac se presenta como la alternativa más alentadora.⁴⁻⁶ El período de semidesintegración de ^{225}Ac es de 9,92 días, lo cual permite la distribución de este radionúclido a centros médicos alejados del lugar de producción. Además, este período lo vuelve apto para su uso con vectores macromoleculares, como ser anticuerpos o nanopartículas, los cuales exhiben tiempos de circulación prolongados *in vivo*.

La cadena de desintegración de ^{225}Ac permite observar la formación de ocho hijas radiactivas con periodos de semidesintegración cortos, lo cual da un total de cuatro partículas α de alta energía, llevando a la administración de una dosis de radiación letal a las células cancerosas (SM Fig.2)⁷. Sin embargo, ^{225}Ac es significativamente más potente que ^{213}Bi , tanto en modelos *in vitro* como *in vivo*.⁸⁻¹⁰ lo cual se debe

probablemente a su periodo de semidesintegración marcadamente superior y a la emisión de tres de partículas α adicionales.

A pesar de las propiedades nucleares favorables y la alta citotoxicidad de ^{225}Ac para su uso en TAT, tres desafíos clave han impedido que ^{225}Ac alcance su máximo potencial clínico:

- En primer lugar, las cantidades de ^{225}Ac que se pueden producir mediante los métodos actuales no pueden respaldar su uso clínico a gran escala. Actualmente la fuente principal de ^{225}Ac proviene de la desintegración de ^{229}Th ($t_{1/2} = 7340$ años) en reactores de ^{233}U . Este suministro solo asciende a $\sim 1.7\text{Ci}$ por año, lo cual no es suficiente para llevarlo a una escala mundial de aplicación médica.

Actualmente se están estudiando varias estrategias de producción:

- La vía de aceleradores a alta energía (> 100 MeV), por ejemplo, a través de la reacción $^{232}\text{Th}(p,x)^{225}\text{Ac}$
 - La vía de aceleradores lineales de partículas (LINAC) a través de reacciones fotonucleares producidas por fotones de muy alta energía (gammas) producidos por la interacción de electrones de alta energía con materiales de alto Z para producir radiación Bremsstrahlung. Ej: $^{226}\text{Ra}(\gamma,n)^{225}\text{Ra} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$
 - La vía de neutrones. Ej: $^{226}\text{Ra}(3n,\gamma)^{229}\text{Ra} \rightarrow ^{229}\text{Ac} \rightarrow ^{229}\text{Th}$
 - **La vía de aceleradores de baja-media energía. Ej: $^{226}\text{Ra}(p,2n)^{225}\text{Ac}$ que es la que está en estudio en CNEA.**
- En segundo lugar, la implementación de ^{225}Ac en TAT requiere de una retención estable de ^{225}Ac y sus productos de desintegración en sus vectores cuando estos son testeados en ensayos *in vivo*. La pérdida de ^{225}Ac , o sus productos de desintegración, dan lugar a efectos radiotóxicos inespecíficos e indeseados.
 - En tercer lugar, y principal objetivo de este trabajo, la implementación de ^{225}Ac requiere de vectores, o plataformas, que presenten un alto grado de afinidad por ^{225}Ac y propiedades farmacocinéticas adecuadas.

2. RADIOFARMACOS LIGADOS CON $^{225}\text{Ac}^{+3}$: CARACTERISTICAS

El éxito, o no, de TAT con ^{225}Ac como terapia emergente, implica, entre otras cosas, una administración de alta especificidad hacia las células blanco junto con una alta acumulación, y baja difusión de ^{225}Ac y sus productos de desintegración en las inmediaciones de las células blanco. Estas condiciones se logran en gran medida mediante la unión covalente de un vector de dirección tumoral (péptido, anticuerpo, nanopartículas, etc.) a un quelante bifuncional dando lugar a la formación de un complejo termodinámica y cinéticamente estable con el ion $^{225}\text{Ac}^{+3}$. Desafortunadamente, el desarrollo de agentes quelantes bifuncionales efectivos para $^{225}\text{Ac}^{+3}$ se ha visto obstaculizado por la escasa comprensión de la química de coordinación de ^{225}Ac . Esta falta de conocimiento sobre la química de coordinación de $^{225}\text{Ac}^{+3}$ hace difícil prever con precisión qué ligandos formarán complejos estables tanto en condiciones *in vitro* e *in vivo*. Otro desafío en el diseño de ligandos para $^{225}\text{Ac}^{+3}$ es el gran radio iónico de este ion, que da lugar a una baja relación carga: radio, una característica que conduce a interacciones electrostáticas débiles.

En los ensayos *in vivo*, la inestabilidad de los complejos $^{225}\text{Ac}^{+3}$ - L (L = Ligando) se refleja en la acumulación de $^{225}\text{Ac}^{+3}$ libre en el hígado y huesos, donde sus emisiones radiactivas dan lugar a efectos radiotóxicos indeseados.^{11,12} Por lo tanto, la formación de complejos estables de $^{225}\text{Ac}^{+3}$ es un requisito previo de suma importancia a la hora de considerar el uso de $^{225}\text{Ac}^{+3}$ en TAT.

Hasta la fecha, uno de los quelantes de $^{225}\text{Ac}^{+3}$ más prometedores involucra al 1,4,7,10-tetraazaciclododecano (H_4DOTA).^{13,14,15} Sin embargo, la utilización de H_4DOTA como agente quelante presenta cierta ambigüedad. El reporte en literatura de tratamientos exitosos con $^{225}\text{Ac}^{+3}$ - H_4DOTA ponen a este ligando en la vanguardia de agentes quelantes^{16,17,18}. Sin embargo, por otro lado, H_4DOTA presenta procedimientos de marcación complejos, que a veces requieren de calentamiento para lograr mejores rendimientos, lo cual indica la necesidad de la búsqueda de alternativas a este quelante.^{19,13,14,15}

Uno de los mayores obstáculos a la hora de desarrollar un agente quelante alternativo a H_4DOTA , como se mencionó anteriormente, es la falta de conocimiento en lo que respecta a la química de coordinación de este ion. Evidencia de este hecho es la falta de caracterizaciones estructurales de complejos de coordinación con $^{225}\text{Ac}^{+3}$ relevantes para aplicaciones médicas mediante métodos espectroscópicos comunes como ser difracción de rayos X, RMN, UV - vis, fluorescencia, etc. Incluso la primera distancia de enlace $^{225}\text{Ac}^{+3}$ - L no se midió con un grado de exactitud medianamente riguroso hasta

2016²⁰, contándose hasta ese momento con medidas de rigurosidad baja respecto a sales inorgánicas simples de este ion.^{21 - 22}

Si bien es claro que la falta de conocimiento respecto a la química de coordinación de $^{225}\text{Ac}^{+3}$ se presenta como uno de los principales inconvenientes a la hora de desarrollar agentes quelantes que permitan dar lugar a la formación de complejos estables, esto se debe principalmente a la disponibilidad limitada y la dificultad para manipular grandes cantidades del $^{225}\text{Ac}^{+3}$ altamente radiactivo. A su vez, el estado fundamental electrónico de $^{225}\text{Ac}^{+3}$ ($5f^0 6d^0$), es esencialmente invisible para las espectroscopias comunes utilizadas para caracterizar los complejos de coordinación (UV - vis, fluorescencia, resonancia paramagnética electrónica, etc.).

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, es importante resaltar que el desconocimiento respecto a la química de coordinación de $^{225}\text{Ac}^{+3}$ es solo una parte del problema inherente al diseño y producción de radiofármacos $^{225}\text{Ac}^{+3}$. La emisión de partículas α y la energía de retroceso (conocida por su nombre en inglés, *recoil energy*) de sus productos de desintegración pueden considerarse como un factor adicional de inconvenientes.

Debido a la necesidad de conservación del momento lineal en el sistema, la emisión de una partícula α (SM Fig.3) imparte una energía de retroceso al núcleo hijo a menudo mayor a 100 keV, 1000 veces mayor que la energía de enlace de cualquier enlace químico. Esto da como resultado la liberación del nucleído hijo del agente de quelación (SM Fig. 4). La subsiguiente redistribución de los nucleídos hijos emisores de partículas α *in vivo* puede causar un daño sustancial en los tejidos sanos circundantes y reducir el efecto terapéutico. En consecuencia, la toxicidad renal inducida por ^{213}Bi (la primera hija de $^{225}\text{Ac}^{+3}$) se considera una limitación importante para la aplicación de $^{225}\text{Ac}^{+3}$ en un gran número de ensayos clínicos. De hecho, el descubrimiento de un agente quelante que se una a $^{225}\text{Ac}^{+3}$ con suficiente estabilidad y que también controla la liberación de sus nucleídos hijos sigue siendo un desafío.

3. QUÍMICA DE COORDINACIÓN DE $^{225}\text{Ac}^{+3}$

La unión metal-ligando ($^{225}\text{Ac}^{+3}$ -L) en los complejos de $^{225}\text{Ac}^{+3}$ es impulsada principalmente por interacciones electrostáticas y restricciones estéricas. Debido a que la estabilidad de las interacciones electrostáticas aumenta de manera proporcional a la relación carga: distancia, el gran radio iónico del ion $^{225}\text{Ac}^{+3}$ da lugar a la formación de complejos cinéticamente lábiles. Por otro lado, la ausencia de “energía de estabilización

del campo ligando”² para $^{225}\text{Ac}^{+3}$ proporciona un alto grado de diversidad estructural en los complejos $^{225}\text{Ac}^{+3}$ -L quedando limitada sólo por la saturación coordinativa del ion $^{225}\text{Ac}^{+3}$ y las interacciones estéricas ligando-ligando. Debido a su falta de polarización, el ion $^{225}\text{Ac}^{+3}$ se clasifica como un ácido de Lewis "duro" de acuerdo con la teoría de ácidos y bases duros y blandos (HSAB)²³ y, por lo tanto, se predice una preferencia por átomos electronegativos “duros” no polarizables, es decir, bases de Lewis, tales como átomos de oxígeno aniónico.

A fin de determinar la validez de este supuesto, se han medido constantes experimentales de estabilidad para varios complejos simples de $^{225}\text{Ac}^{+3}$.²⁴⁻²⁶ A partir de estos estudios, podemos ver que $^{225}\text{Ac}^{+3}$ forma complejos halogenados de estabilidad decreciente a medida que se emplean halógenos más pesados. La constante de estabilidad K_b , donde $K_{bn} = [\text{ML}_n] / [\text{M}] [\text{L}]^n$, es 500-1000 veces mayor para la formación de $^{225}\text{Ac}^{+3} - \text{F}^{+2}$ en comparación con la formación de $^{225}\text{Ac}^{+3} - \text{Cl}^{+2}$ o $^{225}\text{Ac}^{+3} - \text{Br}^{+2}$. Esta gran preferencia termodinámica por F^- es consistente con las propiedades HSAB de este ion, como se discutió anteriormente. La dureza química absoluta de F^- ($g = 7.0$) es significativamente mayor que la de Cl^- ($g = 4.7$) o Br^- ($g = 4.2$). En lo que respecta a ligandos orgánicos multidentados, estos dan lugar, de forma predecible, a complejos con $^{225}\text{Ac}^{+3}$ más estables respecto a los complejos $^{225}\text{Ac}^{+3} - \text{X}^{+2}$. Por ejemplo, la constante de estabilidad para la formación del complejo $^{225}\text{Ac}^{+3} - \text{Citrato}$ es $9,55 \cdot 10^6$, mientras que el complejo $^{225}\text{Ac}^{+3} - \text{EDTA}$ presenta una estabilidad aun mayor a este último ($K_{b1} = 1,66 \cdot 10^{14}$)

La mayor estabilidad del complejo $^{225}\text{Ac}^{+3} - \text{EDTA}$ puede atribuirse a la mayor “denticidad” de EDTA, un ligando hexadentado, en comparación con el citrato, un ligando tridentado.

4. QUÍMICA DE COORDINACIÓN APLICADA: INTERACCIÓN ENTRE $^{225}\text{Ac}^{+3}$ Y QUELANTES

Un desafío clave para la implementación de $^{225}\text{Ac}^{+3}$ como agente emisor en terapias TAT es la falta de un quelante bifuncional adecuado que pueda unirse rápidamente al ion $^{225}\text{Ac}^{+3}$ y retenerlo de manera estable en ensayos *in vivo*.²⁷⁻²⁹ Sin

² Información adicional sobre el tema “energía de estabilización del campo ligando” se puede encontrar en “Química Inorgánica Avanzada, 2da Edición, Cotton & Wilkinson, Cap.26”

embargo, el ligando H₄DOTA (SM Fig. 6) es actualmente el icono sobresaliente del “state of the art” en lo que respecta a la quelación del ion ²²⁵Ac³⁺.

Cuando tomamos en consideración el diseño y la síntesis de agentes quelantes para ²²⁵Ac³⁺, es importante saber que ²²⁵Ac³⁺ puede unirse a través de interacciones covalentes y / o electrostáticas con agentes quelantes cíclicos y no cíclicos.

1. Interacción entre ²²⁵Ac³⁺ y agentes quelantes no cíclicos

Con respecto al uso de agentes quelantes no cíclicos, los primeros estudios estuvieron dirigidos hacia el uso de ligandos poliaminocarboxilato y poliaminofosfonato lineales, así como hacia otros compuestos de bajo peso molecular tipo citrato. La principal ventaja del uso de agentes acíclicos como plataformas de unión es su cinética de radiomarcación rápida, lo cual permite la incorporación de radiometales a temperatura ambiente en pocos minutos. Sin embargo, su principal inconveniente, y la razón de su uso no generalizado, es que no forman complejos cinéticamente estables. Por ejemplo, la biodistribución de los complejos ²²⁵Ac³⁺ – EDTA, un ligando hexadentado, y ²²⁵Ac³⁺ - CHX-A “-DTPA, un ligando octadentado (SM Fig.5), en ratones reveló una acumulación significativa de radiactividad en hígado y hueso, consistente con el patrón de biodistribución de ²²⁵Ac³⁺ no quelado.^{12,30}

En particular, el complejo ²²⁵Ac³⁺ – EDTA es aproximadamente un 75% menos estable que el complejo ²²⁵Ac³⁺ -, CHX-A “-DTPA lo cual puede atribuirse al menor número de átomos donantes disponibles en EDTA. Además, el grupo diamino ciclohexilo preorganizado en el esqueleto de CHX-A “-DTPA puede incrementar aún más la estabilidad del complejo ²²⁵Ac³⁺ - CHX-A “-DTPA, en comparación con el esqueleto de etilendiamina no rígido de EDTA.

2. Interacción entre ²²⁵Ac³⁺ y agentes quelantes cíclicos

Se ha demostrado que la preorganización adicional en forma de macrociclos (el efecto macrocíclico) mejora significativamente la estabilidad de los complejos de ligando ²²⁵Ac³⁺ en ratones.³⁰ Por lo tanto, en este apartado veremos las características de dos de los agentes quelantes más importantes para ²²⁵Ac³⁺ del momento: DOTA y MACROPA. Además, haremos una breve mención al

ligando MACROPID, un agente quelante con diez átomos donantes, para ver la relación lógica, o no, entre el número de átomos donantes y la eficiencia de unión.

A. **Ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético (DOTA)**

DOTA es un macrociclo de 12 miembros que presenta una coordinación octadentada con $^{225}\text{Ac}^{+3}$ a través de 4 átomos de nitrógeno de naturaleza amina terciaria y 4 “brazos colgantes” de ácido carboxílico (SM Fig. 6). Este ligando se emplea ampliamente para la quelación estable de otros radiometales tripositivos³¹ como $^{68}\text{Ga}^{+3}$, $^{111}\text{In}^{+3}$, $^{177}\text{Lu}^{+3}$, $^{86/90}\text{Y}^{+3}$ y $^{44/47}\text{Sc}^{+3}$, y es un componente crítico en las construcciones de radiofármacos aprobados por la FDA para el diagnóstico (^{68}Ga -DOTATATE) y tratamiento (^{177}Lu -DOTATATE) de tumores neuroendocrinos positivos para el receptor de somatostatina. Establecida su eficacia clínica y su capacidad para coordinar de manera estable radiometales tripositivos químicamente duros, es de esperar que DOTA se presente como una plataforma de quelación adecuada para el ion $^{225}\text{Ac}^{+3}$. Deal, Kim A., et al examinaron la biodistribución de $^{225}\text{Ac}^{+3}$ – DOTA en ratones, observando una rápida eliminación del complejo $^{225}\text{Ac}^{+3}$ – DOTA en sangre al tiempo que sólo se observó una ligera acumulación de actividad en el hígado y el hueso después de 5 días (3,29% ID / Gy 2,87% ID / g, respectivamente).³⁰ Estos resultados mostraron que el complejo $^{225}\text{Ac}^{+3}$ – DOTA es suficientemente estable in vivo y, en principio, apto para ser utilizado en terapias tipo TAT. A pesar de estos avances en el potencial uso de $^{225}\text{Ac}^{+3}$ – DOTA en terapias TAT, las propiedades de quelación de $^{225}\text{Ac}^{+3}$ por DOTA no son óptimas para su uso en este tipo de terapia. Desde un punto de vista termodinámico, la estabilidad de los complejos de iones metálicos con DOTA está inversamente relacionada con el radio iónico. De esta manera, radios metálicos grandes dan lugar a complejos menos estables.^{32,33} La preferencia termodinámica de DOTA por iones más pequeños coloca a $^{225}\text{Ac}^{+3}$ en una posición de desventaja notable, dado su estatus como el ion trivalente más grande del periodo. Además de las consideraciones termodinámicas, la inercia cinética de los complejos $^{225}\text{Ac}^{+3}$ - L es otro factor importante respecto de los agentes quelantes para TAT. Los radiofármacos utilizados en TAT se administran en dosis muy bajas y, por lo

tanto, están sujetos a condiciones de alta dilución en ensayos *in vivo*, circunstancia que tiende a aumentar el valor de k_{off} .ⁱ En este contexto, varios estudios han puesto en duda la estabilidad cinética del complejo $^{225}\text{Ac}^{+3}$ – DOTA, ya que se reportaron la pérdida de $^{225}\text{Ac}^{+3}$ tanto *in vitro*³⁴ como *in vivo*³⁰. Esta razón, y otras disponibles en la literatura científica, indican que DOTA no es el agente quelante ideal para el uso de $^{225}\text{Ac}^{+3}$ en TAT, lo que resulta en la necesidad de desarrollar agentes quelantes más eficientes para $^{225}\text{Ac}^{+3}$.

B. 4-amino-6 - [[16 - [(6-carboxipiridin-2- il) metil] -1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazaciclooctadec-7-il] metil] piridin-2-carboxílico ácido (MACROPA)

MACROPA (SM Fig. 7a) es un ligando basado en el macrociclo diaza-18-corona-6, el cual contiene dos grupos picolinato unidos a los átomos de nitrógeno amínico del núcleo macrocíclico. Thiele, Nikki A., et al. evaluaron y demostraron la capacidad de MACROPA para complejar $^{225}\text{Ac}^{+3}$.³⁵ Una de las características que ponen a MACROPA en la vanguardia de agentes quelantes para $^{225}\text{Ac}^{+3}$, es que forma complejos de mayor estabilidad con lantánidos de elevado radio iónico respecto a aquellos de radio iónico pequeño.³⁶ La radiomarcación de MACROPA con $^{225}\text{Ac}^{+3}$ (26 kBq) dio rendimientos radioquímicos significativos después de 5 min de incubación utilizando concentraciones de MACROPA en el orden de 0,59 μM . Por otro lado, la administración del complejo $^{225}\text{Ac}^{+3}$ – MACROPA en ratones, no evidenció acumulación de actividad en hígado o hueso, lo cual sería un claro indicio de elevada K_{off} , en el transcurso de 5 horas.

C. MACROPID

Macropid (SM Fig. 8), ligando basado en el macrociclo diaza-18-corona-6, es un agente quelante que se presenta como alternativa al agente estándar de quelación DOTA para $^{225}\text{Ac}^{+3}$. Macropid proporciona un total de 12 átomos donantes, excediendo los 10 átomos donantes proporcionados por MACROPA. Este ligando, que lleva dos brazos colgantes de feniliminodiacetato, mostró selectividad para iones de metales alcalinotérreos grandes sobre pequeños.³⁷

Sin embargo, presenta rendimientos de marcación bajos con $^{225}\text{Ac}^{+3}$. Estos resultados sugieren que el simple aumento del número de átomos donantes en un ligando no siempre aumenta la afinidad por $^{225}\text{Ac}^{+3}$.

Capítulo 2

Radiofármacos y Química Computacional

1. Radiofármacos y Química Computacional

El desarrollo y diseño de radiofármacos y moléculas transportadoras de radioisótopos fue una ciencia en, sus comienzos, netamente experimental. Sin embargo, gracias al advenimiento de las computadoras, fue incorporando herramientas teóricas y de cálculo lo cual tuvo como consecuencia un “*upgrade*” en lo que respecta al diseño y desarrollo de radiofármacos.

El aumento creciente de la potencia de cálculo ha hecho posible el uso de algoritmos de cálculo más complejos y potentes que de manera creciente permitieron lograr diseños de moléculas y predicción de propiedades fisicoquímicas y farmacológicas cada vez más sofisticadas y precisas.

En los comienzos, esa potencia de cálculo solo se podía encontrar en sistemas de computación tipo *mainframe* los cuales presentaban un costo solo accesible a los grandes centros de investigación I+D mientras que su uso estaba casi totalmente dirigido a fines militares. El avance de la tecnología y la aparición de lo que se denominó “superminicomputadoras”, como la Digital VAX-11³ en 1977, permitió extender el uso y el acceso a un mayor número de científicos y de proyectos de investigación. Entre estos centros pioneros en el uso de superminicomputadoras estuvo la Argentina a través del Departamento de Computación de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la U.B.A. y de la CNEA apenas iniciada la década de los 80's. El advenimiento de las superminicomputadoras permitió también su aplicación en la industria farmacéutica, lo cual se vio reflejado en la década de los 80 con los primeros diseños de fármacos asistidos por computadoras⁴¹.

Actualmente, el diseño y desarrollo de radiofármacos asistidos por computadora es una realidad tanto en universidades como en la industria farmacéutica. Actualmente, el uso de cálculo computacional e inteligencia artificial (AI) en el desarrollo de radiofármacos permitió acortar aún más los tiempos de investigación y costos de manera dramática^{41,42}.

Si bien la implementación de cálculo computacional y AI en el diseño y desarrollo de radiofármacos tuvo un impacto marcado en lo que respecta al radiofármaco “*per se*” (propiedades fisicoquímicas, farmacológicas, etc.) el impacto económico comenzó a ser muy estudiado a comienzos de los 2000's. Esto se puede apreciar en un reporte de la PriceWaterhouseCoopers (PwC)⁴³ del 2005 que puso en relieve la necesidad de

³ Lanzada el 25 de octubre de 1977, por Digital Equipment Corporation. La primera VAX-11/780 fue instalada en Carnegie Mellon University.

encontrar nuevas estrategias que lleven a aumentar la eficiencia, en lo que respecta a tiempo y recursos utilizados, en el diseño y desarrollo de fármacos.

Por otro lado, en 2006, durante la “Drug Discovery Technology Conference” en Boston, el Dr. Steven Paul, director de ciencia y tecnología de Eli Lilly & Co, declaró que el modelo comercial actual es insostenible a menos que se logre una mejora significativa en la eficiencia y eficacia de los departamentos I+D abocados al desarrollo de nuevos fármacos.

Planteado este panorama, la consultora PwC puso de manifiesto la importancia de los métodos computacionales a la hora de dar solución a esta problemática comercial al tiempo que puso de relieve que las diferentes alternativas que ofrece la Química Computacional tienden a convertirse en herramientas de rutina en el proceso de diseño y síntesis de fármacos. De esta manera se podría decir que la síntesis y diseño de fármacos como rama propia de la ciencia se encuentra en un período de transición donde los roles de la ciencia primaria (laboratorio y estudios clínicos) y secundaria (computacional) están en proceso de reversión.

Siendo este el contexto actual del ámbito I+D abocado al desarrollo de fármacos, resulta conveniente abordar el concepto de “*Computational Chemistry in drug Discovery*” (Química Computacional y desarrollo de drogas) y los motivos que dieron origen a este panorama actual.

En general, se reconoce que el proceso de desarrollo de fármacos son procesos que consumen una gran cantidad de tiempo y recursos. Las diferentes estimaciones respecto al tiempo y costo de llevar un nuevo fármaco al mercado varían según diferentes consultoras. Sin embargo, todos los reportes informan valores de tiempo que oscilan entre 7 y 12 años y una inversión cercana a USD \$1.200 millones. Por otro lado, 5 de 40000 compuestos probados en animales llegan a ser probados en humanos y solo 1 de 5 compuestos que llegan a estudios clínicos son aprobados. Esto representa una enorme inversión en términos de tiempo, dinero y recursos humanos. Por lo tanto, se necesitan nuevas herramientas para facilitar, acelerar y agilizar el desarrollo de fármacos, ahorrar tiempo, dinero y recursos y, según la máxima en el ámbito I+D farmacéutico, “fallar rápido, fallar temprano”.

Este panorama dio lugar a un esfuerzo intelectual, a escala mundial, de los diferentes grupos I+D a fin de aplicar herramientas computacionales en el diseño, desarrollo y optimización de fármacos. En este contexto, el diseño de fármacos asistido por computadora, o métodos *in silico*, permite acelerar y facilitar la identificación de estructuras biológicas con potencial farmacológico, así como optimizar la absorción,

distribución, metabolismo, excreción y perfil de toxicidad, es decir, transformar compuestos biológicamente activos en fármacos adecuados mejorando sus propiedades fisicoquímicas, farmacéuticas y farmacocinéticas. Sin embargo, es importante destacar que tanto las técnicas computacionales como las experimentales tienen un papel importante en el desarrollo de fármacos y representan enfoques complementarios.

En cuanto al uso de métodos *in silico* en el desarrollo de fármacos, estos permiten:

- (1) Uso de la potencia informática para agilizar el proceso de descubrimiento y desarrollo de fármacos.
- (2) Uso de información química y biológica sobre ligandos y / o receptores a fin de identificar y optimizar nuevos fármacos.
- (3) Diseñar filtros para eliminar compuestos con propiedades indeseables (mala absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad) y seleccionar los candidatos más prometedores.

De esta manera, la química computacional se puede utilizar tanto en la síntesis de nuevos ligandos o agentes de quelación, desarrollo de nuevos conocimientos respecto a la química de coordinación y el desarrollo de radiofármacos al proporcionar una comprensión más profunda de las propiedades fisicoquímicas de los diferentes radiofármacos. De esta manera, la combinación de estudios experimentales con herramientas computacionales permite ahondar en el conocimiento estructura-reactividad de radiofármacos al tiempo que facilita su diseño mediante predicción de propiedades deseables e indeseables del mismo.

En particular, las técnicas computacionales “ab initio” son actualmente cada vez más importantes para la interpretación y orientación del trabajo experimental. Los desarrollos recientes en esta área incluyen el uso de “Teoría Funcional de la Densidad”, DFT⁴ por su significado en inglés *Density Functional Theory*, en el desarrollo de radiofármacos. Esta herramienta presenta la ventaja de cumplir con “requisitos” como ser precisión, facilidad de uso y lo suficientemente rápida como para permitir el estudio de moléculas relativamente grandes. Por lo tanto, los métodos DFT se utilizan para:

- Investigar los enlaces metal-ligando

⁴ El lector podrá encontrar en “Material Suplementario” una breve introducción a DFT así como bibliografía introductoria y especializada del tema.

- Dilucidar los mecanismos de reacción
- Cálculo de propiedades moleculares como potenciales redox, constantes de acidez (valores de pKa), etc.
- Mapas de potencial electrostático, espectros de absorción vibracional y electrónica
- Tensores de ESR y cambios químicos de RMN.

De forma particular, es interesante destacar cómo se puede utilizar DFT en el estudio, predicción y mejora de la interacción entre radioisótopos y agentes quelantes.

Antes de que estos isótopos puedan utilizarse para una aplicación biológica en particular, es necesario "aislar" el radioisótopo "libre" de la solución acuosa usando agentes quelantes (ligandos) a fin de llevar a cabo una complicación efectiva y evitar procesos de hidrólisis. Los agentes quelantes, componente crucial en los procedimientos radiofarmacéuticos, se utilizan para formar un complejo de coordinación estable a fin de unirse adecuadamente a un receptor *in vivo*. Los agentes quelantes que se utilizan comúnmente para producir radiofármacos son agentes quelantes bifuncionales (BFC). Como su nombre lo indica, los BFC son agentes que consisten en un grupo funcional unido covalentemente a un vector de dirección (péptidos o anticuerpos) y una unidad quelante, que se une al radioisótopo a fin de formar un complejo estable con el mismo.

Hay muchos ejemplos de métodos DFT aplicados al estudio de la interacción entre un radioisótopo y un agente BFC. Entre ellos, podemos citar los siguientes:

- En 2019, Shi et al. reportaron, mediante cálculos DFT, tanto las energías de interacción involucradas en la formación del complejo ^{99m}Tc y dos isómeros del agente BFCs HEBD-CC, así como las cargas finales del ion metálico y los átomos del agente involucrados en la unión M-L y las energías de los orbitales moleculares HOMO-LUMO de los complejos propiamente dichos.⁴⁴
- En 2017, Adeowo et al. estudiaron, mediante cálculos DFT, el proceso de complejación entre el agente BFCs DOTA y diferentes radioisótopos como ser Cu^{2+} , Ga^{3+} , Sc^{3+} y In^{3+} . Uno de los conceptos más útiles fruto de este estudio fue la elucidación del papel que juega la energía de solvatación y el radio del radioisótopo en el proceso de quelación. Se estableció que las interacciones DOTA-radioisótopo y radioisótopo- H_2O se rigen por las cargas y los radios

atómicos de los radioisótopos, llegando a ser los principales factores que determinan la estabilidad del complejo resultante⁴⁵

- En 2017, Karolak et al. reportaron, mediante cálculos DFT, la estabilidad, energías de unión, transferencias de carga y densidades electrónicas del agente BFCs DOTA con ²²⁵Ac, ²²¹Fr, ²¹⁷At, ²¹³Bi y ⁶⁸Gd⁴⁶
- En 2006, Safi et al. reportaron, mediante cálculos DFT, no sólo la estabilidad de complejos de ^{99m}Tc y ¹⁸⁸Re sino también la geometría y disposición espacial de los átomos de estos híbridos radioisótopo – BFCs⁴⁷

2. Radioisótopos, Agentes BFCs y Métodos DFT: Un caso de Estudio

Hemos visto anteriormente que uno de los temas actuales de I&D en radiofármacos para ²²⁵Ac es la búsqueda de quelantes más específicos para este radioisótopo y más efectivos que el DOTA. Si bien el agente BFCs DOTA figura como la plataforma de quelación más utilizada actualmente, esto se ha debido básicamente a una cuestión regulatoria ya que, para DOTA, hay una cantidad de estudios farmacocinéticos y regulatorios aprobados lo cual llevó, en última instancia, a que se optara por este quelante para los estudios iniciales con radiofármacos de ²²⁵Ac donde, principalmente, se buscaba probar la efectividad de ²²⁵Ac en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer.

Sin embargo, ya probada la efectividad del radioisótopo, se ha abierto el campo para el estudio de quelantes más específicos y con propiedades más adecuadas. Un aspecto muy importante a tener en cuenta es que debido a las mayores dosis radiológicas entregadas por los radioisótopos emisores de partículas α ^{48,49} es crítico minimizar al máximo la presencia de ²²⁵Ac libre. De aquí se desprende la importancia de la afinidad hacia los quelantes. Sin embargo, también es crítico asegurarse que el radiofármaco marcado con ²²⁵Ac sea internalizado. Por lo tanto, debemos asegurarnos que el agente quelante no interfiera en el proceso de internalización del radiofármaco o perjudique la

interacción con el receptor, sea por la presencia de cargas, variaciones de lipoficidad, tamaño, etc.

En este respecto es importante recordar y considerar que la cadena de desintegración del ^{225}Ac (Fig.2) produce otros cuatro radioisótopos que emiten partículas alfa: ^{221}Fr , ^{217}At , ^{213}Bi y ^{213}Po (SM Fig. 2).

Teniendo en cuenta la creciente aplicación de métodos computacionales en la síntesis de radiofármacos, así como la aparición de agentes BFCs emergentes para la quelación de ^{225}Ac , veremos de manera un poco más rigurosa la información que pueden brindar los métodos computacionales (DFT) en el estudio de la interacción radioisótopo - agente quelante. Para ello, tomaremos como punto de partida un artículo publicado el 6 de Octubre de 2020 por la “Joint Research Centre - European Commission”⁵ sobre el uso de métodos ab initio DFT en el estudio de la interacción entre el agente BFCs MACROPA⁶ y dos radioisótopos de la serie actínida de diferentes radios iónicos a saber: Ac^{+3} y Cf^{+3} . La razón de elegir dos radioisótopos de diferente radio iónico se debe a las observaciones realizadas en 2017 por Adeowo et al. quienes determinaron el papel que juega la energía de solvatación y el radio del radioisótopo en el proceso de quelación.

⁵ El Centro Común de Investigación, más conocido por JRC (en inglés Joint Research Centre), es una Dirección General de la Comisión Europea, ubicada en Bruselas (Bélgica), la cual se encarga de proporcionar asesoramiento científico y técnico a la Comisión Europea y a los estados miembros de la Unión Europea (UE) en apoyo a sus políticas de Ciencia y Técnica.

⁶ Kovács, A. (2020). Theoretical Study of Actinide Complexes with Macropa. *ACS omega*, 5(41), 26431-26440.

a- DFT y BFCs

Los radioisótopos con potencial uso en TAT (acrónimo de la sigla en inglés “Targeting Alpha Therapy”) se administran generalmente en forma quelada. Los agentes quelantes de estos iones se conjugan con un vector de direccionamiento biológico (anticuerpo, péptido y algunos casos moléculas totalmente sintéticas como los inhibidores de PSMA), que los transporta a la ubicación del receptor biológico bajo condiciones *in vivo*. Para tales aplicaciones, los ligandos quelantes deben poseer dos propiedades importantes:

- (i) Deben formar complejos de forma rápida con el ión metálico en condiciones suaves de pH y temperatura
- (ii) Deben formar complejos altamente estables.

Este último requisito es de suma importancia para prevenir la redistribución de estos iones metálicos tóxicos en el paciente o de hijas radiactivas como en el caso del ^{225}Ac .

El diseño de agentes quelantes adecuados para los elementos del bloque f se ha visto obstaculizado por la naturaleza electrostática de sus interacciones. Su baja densidad de carga da como resultado una baja estabilidad de estos complejos. Por esta razón, hasta ahora, sólo se encuentran disponibles unos pocos agentes quelantes eficientes tanto para lantánidos como para actínidos.

El agente quelante más utilizado para los lantánidos es DOTA, en parte por cuestiones regulatorias como se explicó antes, el cual forma complejos sumamente estables con iones de bajo radio iónico. Sin embargo, una de las principales desventajas de DOTA es que la estabilidad de sus complejos decrece marcadamente con iones de radio iónico elevado como ser $^{225}\text{Ac}^{+3}$. A su vez, DOTA también presentó problemas en el proceso de quelación con otros radioisótopos, por ej. ^{64}Cu , el cual es tanto un emisor PET y beta negativo, por cuestiones de rigidez del complejo quelante-radioisótopo^{50,51}. Estos estudios arrojaron luz no solo sobre la dificultad de complejación ^{64}Cu - DOTA sino también respecto a la importancia de considerar, y diferenciar, la estabilidad cinética *in vivo* de la estabilidad termodinámica en soluciones acuosas.

Recientemente, el agente BFCs MACROPA, ha mostrado formar complejos estables y en poco tiempo con $^{225}\text{Ac}^{+3}$, el ion más grande la tabla periódica, así como con iones lantánidos de radio iónico elevado, con iones alcalinos térreos e iones del bloque p.

Consecuentemente, esta inversión en lo que respecta a la selectividad de complejación por parte de MACROPA respecto a DOTA, lo convierte en un agente BFCs sumamente

interesante para aplicaciones médicas como ser terapias TAT con iones de elevado radio iónico.

b - Estrategia de Estudio

La estabilidad de los complejos metálicos en solución está determinada por dos factores a saber :

- (i) La energía de unión del ligando a los iones metálicos
- (ii) Las energías de hidratación de los complejos y los iones metálicos libres.

En lo que respecta a la energía de unión del ligando - ion metálico, esta se determina realizando cálculos DFT en fase gaseosa a fin de determinar, entre otras cosas:

- Propiedades Conformacionales de MACROPA
- Propiedades Energéticas de cada estructura conformacional unida al radioisótopo
- Propiedades de enlace del híbrido BFCs - Radioisótopo

Por otro lado, respecto a las energías de hidratación de los complejos y los iones metálicos libres en solución, estas se llevan a cabo a partir de las estructuras optimizadas obtenidas en la simulación fase gaseosa.

(i) - Energía de unión del ligando a los iones metálicos (Fase Gaseosa)

El complejo MACROPA - $^{225}\text{Ac}^{+3}$ / $^{252}\text{Cf}^{+3}$ (SM Fig. 7b) permite observar la unión del ion metálico con los diez átomos donores inherentes a la estructura de MACROPA.

El agente BFCs MACROPA, según la configuración absoluta de sus grupos picolínicos y de sus seis anillos aromáticos durante el proceso de quelación, presenta ocho posibles

confórmeros espaciales. En el presente estudio solo se utilizarán dos confórmeros a saber: $\Delta (\delta\lambda\delta)$ ($\delta\lambda\delta$) y $\Delta (\lambda\delta\lambda)$ ($\lambda\delta\lambda$).

A partir de cálculos DFT se pudieron obtener diferentes tipos de información en lo que respecta a la unión MACROPA - $^{225}\text{Ac}^{+3}$ / $^{252}\text{Cf}^{+3}$. Entre ellos podemos citar:

- **Energías Libre de Gibbs:** Las Energías Libre de Gibbs para los complejos MACROPA - $^{225}\text{Ac}^{+3}$ / $^{252}\text{Cf}^{+3}$ (**Fig.2**) observándose la siguiente tendencia:

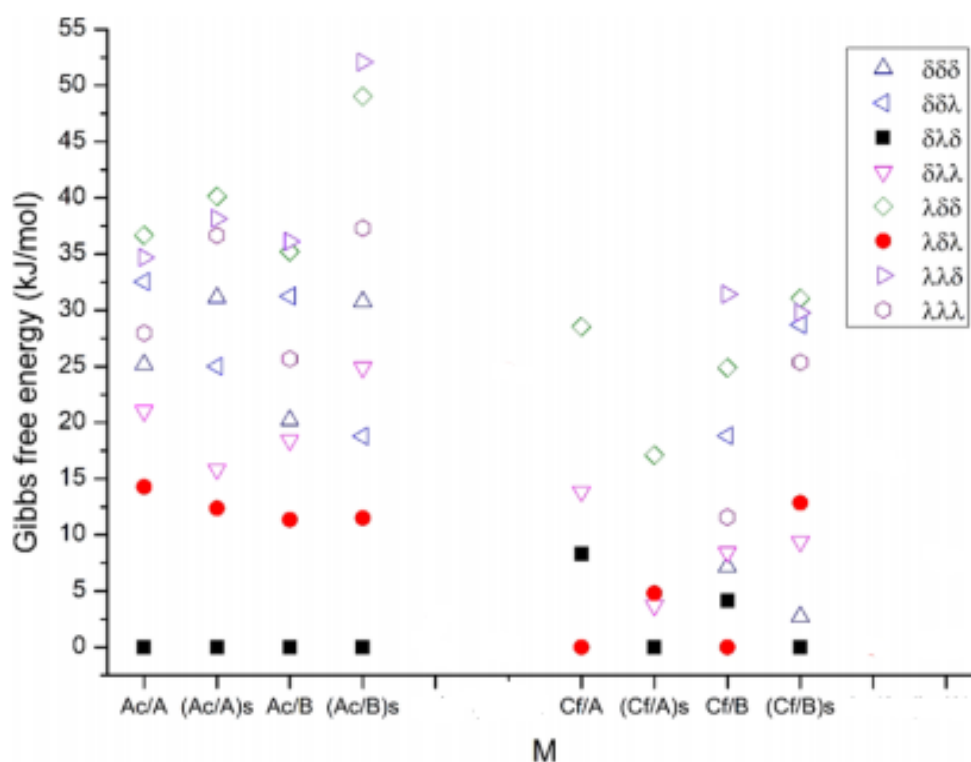


Fig.2. Energías libres de Gibbs de los ocho confórmeros MACROPA - $^{225}\text{Ac}^{+3}$ / $^{252}\text{Cf}^{+3}$ en fase gaseosa y solución acuosa. En el eje x, las notaciones A, B y s se refieren a conjuntos de bases de SPP y LCPP y solución acuosa, respectivamente. Los confórmeros Δ (yyy) (yyy) se abrevian con los términos yyy

Los radios iónicos de los dos elementos f disminuyen en el orden $\text{Ac}^{+3} > \text{Cf}^{+3}$ (el experimento iónico de 6 coordenadas radios de 1,12 y 0,95 Å). Los cálculos DFT en fase gaseosa predijeron la preferencia del confórmeros $\Delta (\delta\lambda\delta)$ - ($\delta\lambda\delta$) por el ion $^{225}\text{Ac}^{+3}$ y la preferencia del $\Delta (\lambda\delta\lambda)$ ($\lambda\delta\lambda$) por el ion $^{252}\text{Cf}^{+3}$.

De esta manera podemos observar cómo a partir de cálculos DFT es posible determinar qué tipo de disposición espacial de una agente BFDs es más apropiado para la complejación de un determinado ion en una determinada fase de la materia (Fase Gaseosa en el presente caso).

- **Distancias de enlace MACROPA - $^{225}\text{Ac}^{+3}$ / $^{252}\text{Cf}^{+3}$:** En la **Fig.3** podemos observar las distancias MACROPA - $^{225}\text{Ac}^{+3}$ / $^{252}\text{Cf}^{+3}$ obtenidas a partir de cálculos DFT.

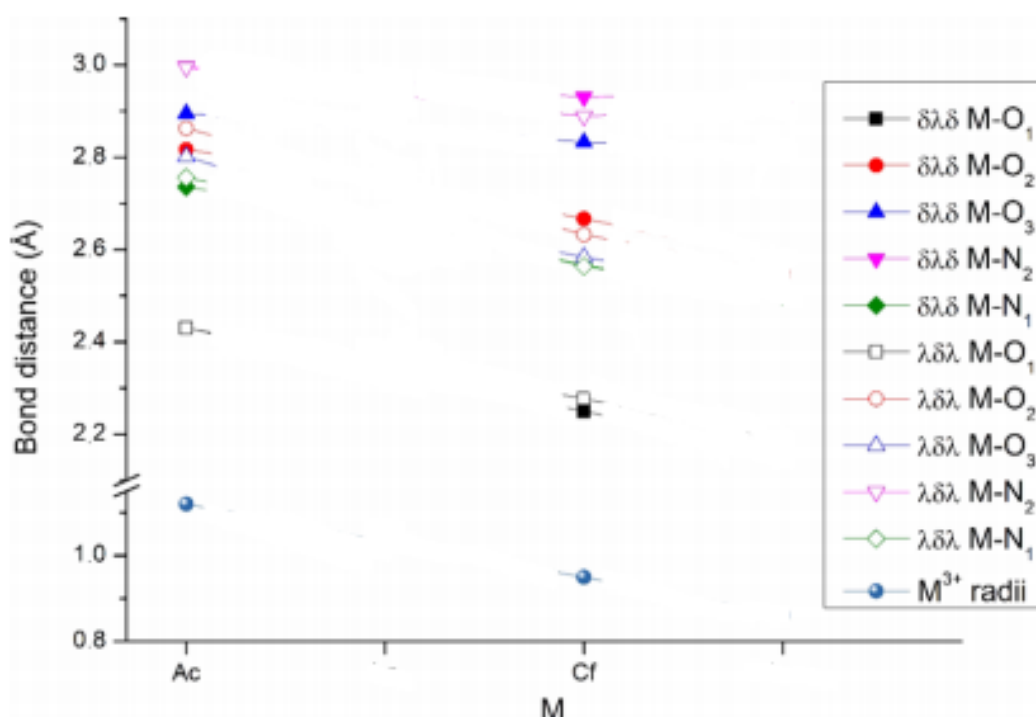


Fig.3. Distancias de enlace obtenidas mediante cálculos DFT para los confórmersos (δλδ) - (δλδ) / (λδλ) (λδλ) en unión con $^{225}\text{Ac}^{+3}$ / $^{252}\text{Cf}^{+3}$.

- A partir del gráfico anterior podemos observar que el enlace más fuerte se da entre el oxígeno del grupo carboxílico aniónico (O₁). Por otro lado, el segundo enlace más corto, y por tanto más fuerte, se da entre el ion metálico y el N₁ del grupo piridínico. **De esta manera, se puede inferir que el proceso de formación de los complejos MACROPA - $^{225}\text{Ac}^{+3}$ / $^{252}\text{Cf}^{+3}$ presentan como puntos críticos la formación de estos dos enlaces a saber: M - O₁ y M - N₁.**

Resulta interesante remarcar, a partir de la observación del gráfico de la **Fig. 3**, como las distancias $^{225}\text{Ac}^{+3} - \text{O}$ y $^{225}\text{Ac}^{+3} - \text{N}$ son similares para ambos confórmeros de MACROPA (fenómeno que no ocurre con $^{252}\text{Cf}^{+3}$). En base a esto se puede inferir que el ion $^{225}\text{Ac}^{+3}$ puede “encajar” de igual manera en la cavidad de ambos confórmeros. Sin embargo, la anteriormente mencionada preferencia energética por el confórmero Δ ($\delta\lambda\delta$) - ($\delta\lambda\delta$) puede obedecer a pequeñas restricciones estéricas ausentes en este confórmero.

- **Parámetros Fisicoquímicos y Mecano Cuánticos a partir de cálculos DFT:**

A partir de cálculos DFT se puede obtener una serie de datos adicionales referidos a los complejos MACROPA - $^{225}\text{Ac}^{+3} / ^{252}\text{Cf}^{+3}$ como ser:

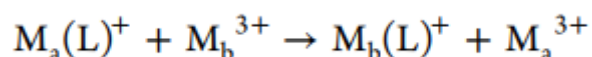
- Carga Atómica Natural: Las cargas atómicas naturales de los iones metálicos están entre +1,7 y +2,0. El enlace iónico más fuerte aparece en MACROPA $\rightarrow ^{225}\text{Ac}^{+3}$ debido a las diferencias de Cargas Atómicas Naturales.
- Ocupación de Orbitales Atómicos LUAO: Se evidencia una transferencia de carga (CT) considerable (1.0–1.3e) para $^{225}\text{Ac}^{+3} / ^{252}\text{Cf}^{+3}$. La cantidad transferida de electrones está representada por la población de orbitales atómicos desocupados más bajos (LUAO) de $^{225}\text{Ac}^{+3} / ^{252}\text{Cf}^{+3}$. Estos orbitales de valencia s, d y f, al estar vacíos en el ion, sirven como orbitales aceptores en la transferencia de carga MACROPA $\rightarrow ^{225}\text{Ac}^{+3} / ^{252}\text{Cf}^{+3}$.
- Ocupación de los diferentes niveles de valencia del ion metálico: Las poblaciones de orbitales atómicos naturales (NAO) dan información sobre la distribución de la carga transferida desde MACROPA hacia los orbitales de valencia (s, d, f) de $^{225}\text{Ac}^{+3} / ^{252}\text{Cf}^{+3}$. De acuerdo con los datos reportados en la Tabla, los principales orbitales aceptores de CT son los orbitales de valencia d de $^{225}\text{Ac}^{+3} / ^{252}\text{Cf}^{+3}$, con poblaciones alrededor de 0.5e en $^{225}\text{Ac}^{+3}$ y alrededor de 0.9e en $^{252}\text{Cf}^{+3}$. Las poblaciones de electrones en los orbitales atómicos de valencia s y f están entre el 20 y el 30% de las de los orbitales de valencia d.
- Energías asociadas a la transferencia de carga Metal al Ligando y viceversa: La ganancia de energía debida al fenómeno de CT se puede evaluar a partir de la

energía de perturbación de segundo orden del análisis NBO. De ellos se infiere que la energía asociada a CT por parte de MACROPA - $^{225}\text{Ac}^{+3}$ es la más débil, siendo la energía CT aproximadamente la mitad de la asociada a MACROPA - $^{252}\text{Cf}^{+3}$.

(ii)- Energías de hidratación de MACROPA - $^{225}\text{Ac}^{+3}$ / $^{252}\text{Cf}^{+3}$ y $^{225}\text{Ac}^{+3}$ / $^{252}\text{Cf}^{+3}$

Uno de los principales problemas de los radiofármacos y su potencial uso en terapias TAT está relacionado con la estabilidad del híbrido BFCs - RADIOISÓTOPO en solución acuosa.

La estabilidad relativa de los complejos $M(L)^+$ puede ser evaluada a partir de las energías libres de Gibbs de la siguiente reacción de intercambio:



donde M_a y M_b hacen referencia a $^{225}\text{Ac}^{+3}$ y $^{252}\text{Cf}^{+3}$ tanto en estado quelado como en estado libre respectivamente. A partir de los estudios realizados por Regueiro-Figueroa et al.⁵² para la serie lantánida, se pudo determinar que la posición del equilibrio en la reacción de intercambio está determinada por la energía de hidratación del ion libre, de manera tal que mientras mayor sea la energía de hidratación del ion libre, mayor será su tendencia a permanecer en estado quelado.

En lo que respecta a la serie de los actínidos, el cálculo de las energías de hidratación se llevó a cabo utilizando el modelo iónico de Bratsch and Lagowski. A partir de estos valores se pudieron determinar las Energías Libres de Gibbs para la reacción de intercambio $^{225}\text{Ac}^{+3}$ / $^{252}\text{Cf}^{+3}$ (ver Figura 2.).

A partir de la Figura 2 podemos observar como el complejo MACROPA - $^{225}\text{Ac}^{+3}$ presenta pequeñas variaciones en lo que respecta al valor de ΔG^0 tanto en fase gaseosa como en fase líquida. En lo que respecta a la estabilidad inherente a los confórmeros de MACROPA, se observa una estabilidad de 13 kJ/mol del confórmero Δ ($\delta\lambda\delta$) ($\delta\lambda\delta$) respecto a Δ ($\lambda\delta\lambda$) ($\lambda\delta\lambda$) mientras que para el complejo MACROPA - $^{252}\text{Cf}^{+3}$ la diferencia entre ambos confórmeros es considerable.

En base a estos resultados podemos observar como la información obtenida mediante métodos *ab initio* en lo que respecta a la estabilidad del complejo MACROPA - $^{225}\text{Ac}^{+3}$

están en concordancia con las observaciones experimentales las cuales evidencia una falta total de liberación de $^{225}\text{Ac}^{+3}$ así como una integridad del 98% del complejo en presencia de La^{+3} durante un periodo de ocho días.

Conclusión

El uso de ^{225}Ac en TAT es una apuesta prometedora en lo que respecta al desarrollo de nuevos agentes radiofarmacéuticos. Como se mencionó, un desafío clave en la implementación de ^{225}Ac surge del escaso entendimiento respecto a su química de coordinación, lo cual dificulta el desarrollo de agentes quelantes bifuncionales apropiados. Uno de los principales aspectos, a tener en cuenta en este sentido, es el radio iónico de ^{225}Ac . Los ligandos más promisorios hasta la fecha, como ser DOTA y MACROPA, poseen una estructura cíclica tal que permite acomodar en un arreglo energéticamente estable al ion ^{225}Ac . Por lo tanto, el desarrollo de radiofármacos basados en ^{225}Ac implica un estudio más pormenorizado de estas clases de ligandos.

En este sentido, si bien las técnicas computacionales ya han proporcionado importantes beneficios, aun se muestran como la gran promesa para el progreso en el descubrimiento y desarrollo de fármacos. Existe un esfuerzo cada vez mayor respecto al uso de métodos computacionales con el fin de agilizar el descubrimiento, el diseño, el desarrollo y la optimización de fármacos.

De esta manera, el uso de métodos mecano-cuánticos, como ser DFT, permiten acceder a información electrónica y termodinámica, no disponible mediante métodos cristalográficos, que permite optimizar el diseño y desarrollo de radiofármacos. En este sentido, se estima que los métodos computacionales y, por lo tanto, el diseño de fármacos asistidos por computadora, se establecerán como herramientas de rutina en cualquier laboratorio de desarrollo de fármacos.

ⁱ La constante de disociación de equilibrio (K_d) es un parámetro que describe la concentración de un fármaco necesario para ocupar el 50% de sus receptores en equilibrio. Sin embargo, K_d es el resultado de dos parámetros cinéticos, la constante de velocidad de asociación (k_{on}) y la constante de velocidad de disociación (k_{off}) de un ligando y, por lo tanto, se define como una relación de estas constantes de velocidad ($K_d = k_{off} / k_{on}$). Se recomienda el lector remitirse al artículo **[“Binding kinetics of ligands acting at GPCRs. Molecular and Cellular Endocrinology 485 \(2019\) 9–19](#)**



REFERENCIA

1. Dash, A., F Russ Knapp, F., & Ra Pillai, M. (2013). Targeted radionuclide therapy-an overview. *Current radiopharmaceuticals*, 6(3), 152-180.
2. Gudkov, S. V., Shilyagina, N. Y., Vodeneev, V. A., & Zvyagin, A. V. (2016). Targeted radionuclide therapy of human tumors. *International journal of molecular sciences*, 17(1), 33.
3. Kassis, A. I., & Adelstein, S. J. (2005). Radiobiologic principles in radionuclide therapy. *Journal of Nuclear Medicine*, 46(1 suppl), 4S-12S.
4. Geerlings, M. W., Kaspersen, F. M., Apostolidis, C., & Van Der Hout, R. (1993). The feasibility of ²²⁵Ac as a source of alpha-particles in radioimmunotherapy. *Nuclear medicine communications*, 14(2), 121-125.
5. Miederer, M., Scheinberg, D. A., & McDevitt, M. R. (2008). Realizing the potential of the Actinium-225 radionuclide generator in targeted alpha particle therapy applications. *Advanced drug delivery reviews*, 60(12), 1371-1382.
6. A Scheinberg, D., & R McDevitt, M. (2011). Actinium-225 in targeted alpha-particle therapeutic applications. *Current radiopharmaceuticals*, 4(4), 306-320.
7. Thiele, N. A., & Wilson, J. J. Actinium-225 for Targeted a Therapy: Coordination Chemistry and Current Chelation Approaches.
8. McDevitt, M. R., Barendsward, E., Ma, D., Lai, L., Curcio, M. J., Sgouros, G., ... & Scheinberg, D. A. (2000). An α -particle emitting antibody ([²¹³Bi] J591) for radioimmunotherapy of prostate cancer. *Cancer Research*, 60(21), 6095-6100.
9. McDevitt, M. R., Ma, D., Lai, L. T., Simon, J., Borchardt, P., Frank, R. K., ... & Scheinberg, D. A. (2001). Tumor therapy with targeted atomic nanogenerators. *Science*, 294(5546), 1537-1540.
10. Song, H., Hobbs, R. F., Vajravelu, R., Huso, D. L., Esaias, C., Apostolidis, C., ... & Sgouros, G. (2009). Radioimmunotherapy of breast cancer metastases with α -particle emitter ²²⁵Ac: comparing efficacy with ²¹³Bi and ⁹⁰Y. *Cancer research*, 69(23), 8941-8948.

11. Durbin, P. W. (1959). Metabolic characteristics within a chemical family.
12. Davis, I. A., Glowienka, K. A., Boll, R. A., Deal, K. A., Brechbiel, M. W., Stabin, M., ... & Kennel, S. J. (1999). Comparison of ²²⁵actinium chelates: tissue distribution and radiotoxicity. *Nuclear medicine and biology*, *26*(5), 581-589.
13. Ballangrud, Å. M., Yang, W. H., Palm, S., Enmon, R., Borchardt, P. E., Pellegrini, V. A., ... & Sgouros, G. (2004). Alpha-particle emitting atomic generator (Actinium-225)-labeled trastuzumab (herceptin) targeting of breast cancer spheroids: efficacy versus HER2/neu expression. *Clinical cancer research*, *10*(13), 4489-4497.
14. McDevitt, M. R., Ma, D., Lai, L. T., Simon, J., Borchardt, P., Frank, R. K., ... & Scheinberg, D. A. (2001). Tumor therapy with targeted atomic nanogenerators. *Science*, *294*(5546), 1537-1540.
15. McDevitt, M. R., Ma, D., Simon, J., Frank, R. K., & Scheinberg, D. A. (2002). Design and synthesis of ²²⁵Ac radioimmunopharmaceuticals. *Applied Radiation and Isotopes*, *57*(6), 841-847.
16. Kratochwil, C., Bruchertseifer, F., Giesel, F. L., Weis, M., Verburg, F. A., Mottaghy, F., ... & Morgenstern, A. (2016). ²²⁵Ac-PSMA-617 for PSMA-targeted α -radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, *57*(12), 1941-1944.
17. Kratochwil, C., Bruchertseifer, F., Rathke, H., Hohenfellner, M., Giesel, F. L., Haberkorn, U., & Morgenstern, A. (2018). Targeted α -therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with ²²⁵Ac-PSMA-617: swimmer-plot analysis suggests efficacy regarding duration of tumor control. *Journal of Nuclear Medicine*, *59*(5), 795-802.
18. Miederer, M., Scheinberg, D. A., & McDevitt, M. R. (2008). Realizing the potential of the Actinium-225 radionuclide generator in targeted alpha particle therapy applications. *Advanced drug delivery reviews*, *60*(12), 1371-1382.
19. Huclier-Markai, S., Alliot, C., Varmenot, N., S Cutler, C., & Barbet, J. (2012). Alpha-emitters for immuno-therapy: a review of recent developments from chemistry to clinics. *Current topics in medicinal chemistry*, *12*(23), 2642-2654.

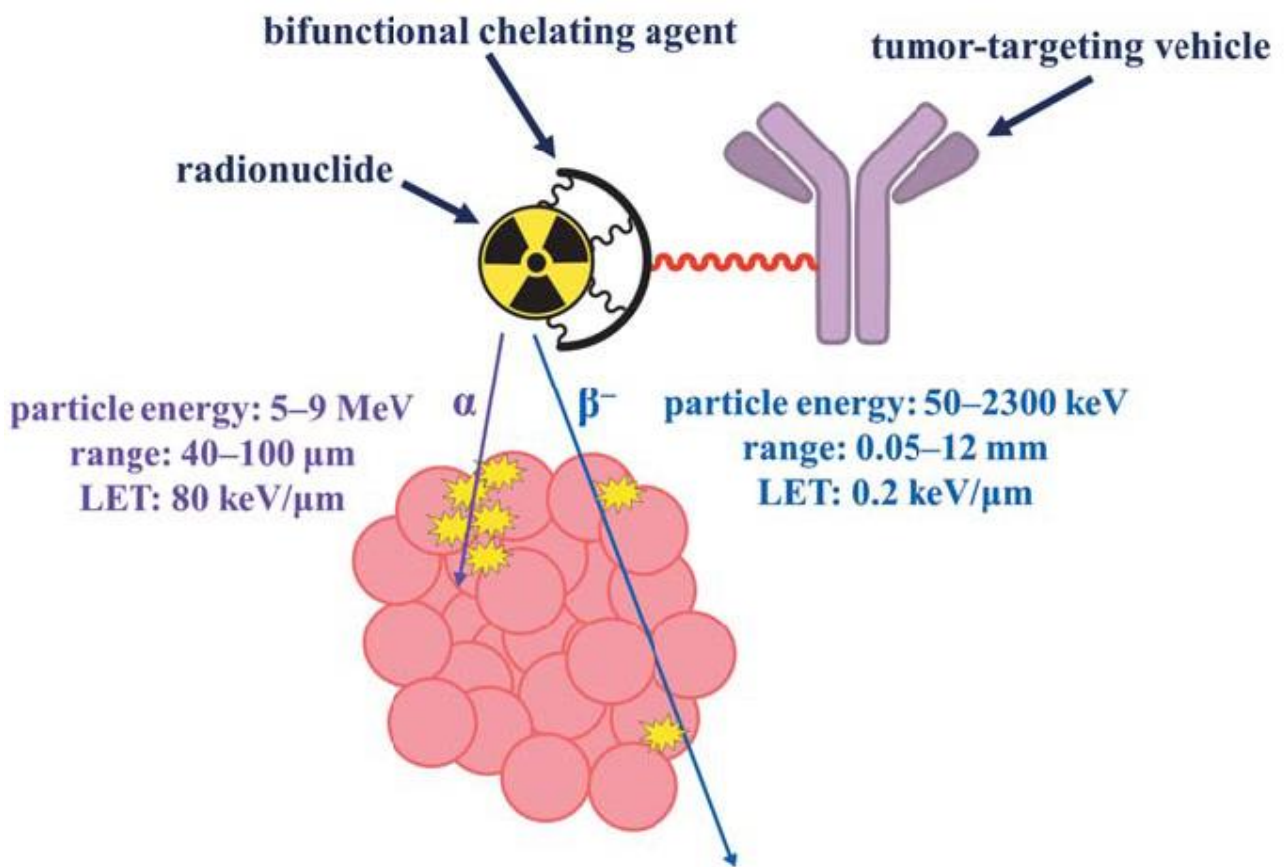
20. Ferrier, M. G., Batista, E. R., Berg, J. M., Birnbaum, E. R., Cross, J. N., Engle, J. W., ... & Wilson, J. J. (2016). Spectroscopic and computational investigation of actinium coordination chemistry. *Nature communications*, 7(1), 1-8.
21. Ferrier, M. G., Stein, B. W., Batista, E. R., Berg, J. M., Birnbaum, E. R., Engle, J. W., ... & Redman, L. N. (2017). Synthesis and characterization of the actinium aquo ion. *ACS central science*, 3(3), 176-185.
22. Farr, J. D., Giorgi, A. L., Bowman, M. G., & Money, R. K. (1961). The crystal structure of actinium metal and actinium hydride. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, 18, 42-47.
23. Pearson, R. G. (1963). Hard and soft acids and bases. *Journal of the American Chemical society*, 85(22), 3533-3539.
24. Shahani, C. J., Mathew, K. A., Rao, C. L., & Ramaniah, M. V. (1968). Chemistry of Actinium. *Radiochimica Acta*, 10(3-4), 165-167.
25. Rao, C. L., Shahani, C. J., & Mathew, K. A. (1968). Chemistry of actinium—II Stability constants of thiocyanate complexes of actinium and lanthanum. *Inorganic and Nuclear Chemistry Letters*, 4(11), 655-659.
26. Sekine, T., & Sakairi, M. (1969). Studies of actinium (III) in various solutions. III. Actinium (III) complexes with oxalate, sulfate, chloride, and thiocyanate ions in perchlorate media. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 42(9), 2712-2713.
27. Kennel, S. J., Chappell, L. L., Dadachova, K., Brechbiel, M. W., Lankford, T. K., Davis, I. A., ... & Mirzadeh, S. (2000). Evaluation of ²²⁵Ac for vascular targeted radioimmunotherapy of lung tumors. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 15(3), 235-244.
28. Deal, K. A., Davis, I. A., Mirzadeh, S., Kennel, S. J., & Brechbiel, M. W. (1999). Improved in vivo stability of actinium-225 macrocyclic complexes. *Journal of medicinal chemistry*, 42(15), 2988-2992.
29. Chappell, L. L., Deal, K. A., Dadachova, E., & Brechbiel, M. W. (2000). Synthesis, conjugation, and radiolabeling of a novel bifunctional chelating agent for ²²⁵Ac radioimmunotherapy applications. *Bioconjugate chemistry*, 11(4), 510-519.

30. Deal, K. A., Davis, I. A., Mirzadeh, S., Kennel, S. J., & Brechbiel, M. W. (1999). Improved in vivo stability of actinium-225 macrocyclic complexes. *Journal of medicinal chemistry*, 42(15), 2988-2992.
31. Price, E. W., & Orvig, C. (2014). Matching chelators to radiometals for radiopharmaceuticals. *Chemical Society Reviews*, 43(1), 260-290.
32. Smith RM, Martell AE. Aminocarboxylic acids. In: Martell AE, Smith RM (eds.), *Critical Stability Constants: Second Supplement*. Boston: Springer, 1989;1.
33. Wu SL, Horrocks WD. Direct determination of stability constants of lanthanide ion chelates by laser-excited europium(III) luminescence spectroscopy: Application to cyclic and acyclic aminocarboxylate complexes. *J Chem Soc Dalton Trans* 1997:1497.
34. McDevitt, M. R., Ma, D., Simon, J., Frank, R. K., & Scheinberg, D. A. (2002). Design and synthesis of ²²⁵Ac radioimmunopharmaceuticals. *Applied Radiation and Isotopes*, 57(6), 841-847.
35. Thiele, N. A., Brown, V., Kelly, J. M., Amor-Coarasa, A., Jermilova, U., MacMillan, S. N., ... & Wilson, J. J. (2017). An eighteen-membered macrocyclic ligand for actinium-225 targeted alpha therapy. *Angewandte Chemie International Edition*, 56(46), 14712-14717.
36. Roca-Sabio, A., Mato-Iglesias, M., Esteban-Gomez, D., Toth, E., Blas, A. D., Platas-Iglesias, C., & Rodriguez-Blas, T. (2009). Macrocyclic receptor exhibiting unprecedented selectivity for light lanthanides. *Journal of the American Chemical Society*, 131(9), 3331-3341.
37. Boubekour-Lecaque, L., Souffrin, C., Gontard, G., Boubekour, K., & Amatore, C. (2014). Water soluble diaza crown ether derivative: Synthesis and barium complexation studies. *Polyhedron*, 68, 191-198.
38. Finn, L. E., Levy, M., Orozco, J. J., Park, J. H., Atallah, E., Craig, M., ... & Jurcic, J. G. (2017). A phase 2 study of actinium-225 (²²⁵Ac)-lintuzumab in older patients with previously untreated acute myeloid leukemia (AML) unfit for intensive chemotherapy. *Blood*, 130(Supplement 1), 2638-2638.
39. Jurcic, J. (2019). Alpha-Particle Therapy for Acute Myeloid Leukemia☆☆☆. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*, 50(4), S86-S87.

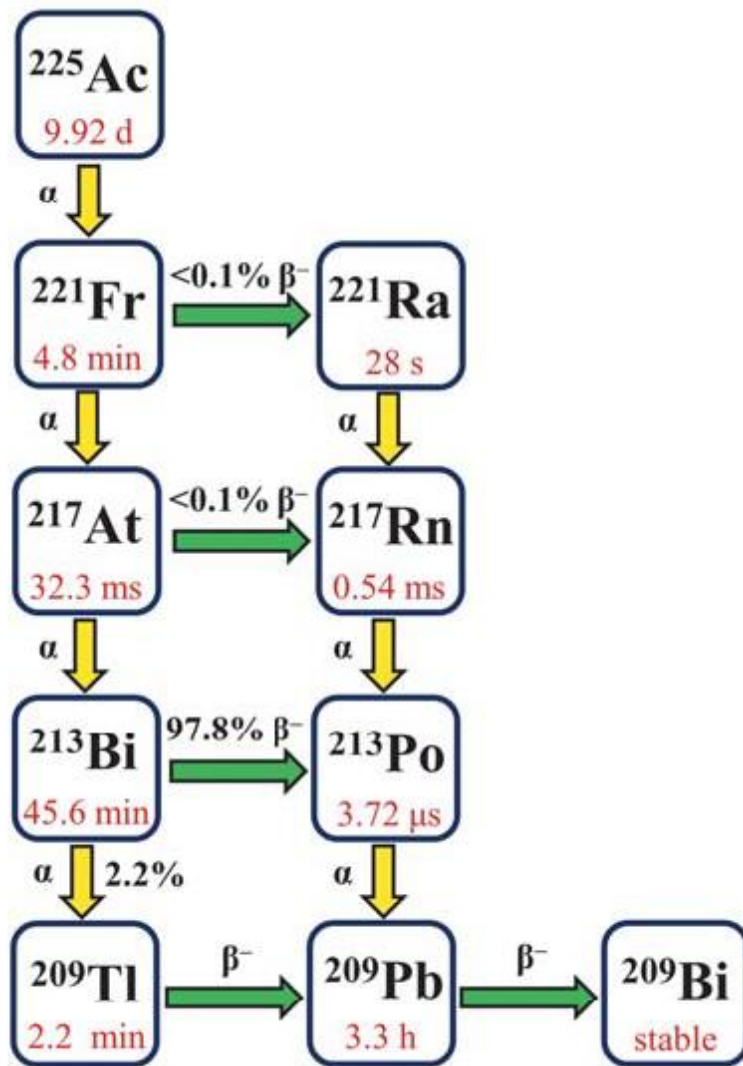
40. Atallah, E., Berger, M., Jurcic, J., Roboz, G., Tse, W., Mawad, R., ... & Park, J. (2019). A phase 2 study of actinium-225 (225Ac)-lintuzumab in older patients with untreated acute myeloid leukemia (AML). *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*, 50(1), S37.
41. Fleming, N. (2018). Computer-calculated compounds. *Nature*, 557(7707), S55-S57.
42. Das, P., Sercu, T., Wadhawan, K., Padhi, I., Gehrman, S., Cipcigan, F., ... & Mojsilovic, A. (2021). antimicrobial discovery via deep generative models and molecular dynamics simulations. *Nature Biomedical Engineering*, 1-11.
43. https://www.pwc.com/gx/en/pharma-life-sciences/pdf/marketing_to_individual.pdf
44. Shi, S., Yao, L., Li, L., Wu, Z., Zha, Z., Kung, H. F., ... & Fang, D. C. (2019). Synthesis of novel technetium-99m tricarbonyl-HBED-CC complexes and structural prediction in solution by density functional theory calculation. *Royal Society open science*, 6(11), 191247.
45. Adeowo, F. Y., Honarparvar, B., & Skelton, A. A. (2017). Density functional theory study on the complexation of NOTA as a bifunctional chelator with radiometal ions. *The Journal of Physical Chemistry A*, 121(32), 6054-6062.
46. Karolak, A., Khabibullin, A., Budzevich, M., Martinez, M., Doliganski, M., McLaughlin, M., ... & Morse, D. (2017, March). The stability of DOTA-chelated radiopharmaceuticals within 225 Ac decay pathway studied with density functional theory. In *APS March Meeting Abstracts* (Vol. 2017, pp. L26-010).
47. Abbate, S., Bazzini, C., Caronna, T., Fontana, F., Gambarotti, C., Gangemi, F., ... & Alikhani, M. E. (2006). NBO 2006 (Jan-Dec)–770 references Compiled by Emily Wixson; Updated by Ariel Neff 4/16/13. *Tetrahedron*, 62, 5502-5509.
48. Sgouros, G., Roeske, J. C., McDevitt, M. R., Palm, S., Allen, B. J., Fisher, D. R., ... & Akabani, G. (2010). MIRDPamphlet No. 22 (abridged): radiobiology and dosimetry of α -particle emitters for targeted radionuclide therapy. *Journal of nuclear medicine*, 51(2), 311-328.
49. Chérel, M., & Barbet, J. (2013). Alpha Emitting Radionuclides and Radiopharmaceuticals for Therapy.

50. Anderson, C. J., & Ferdani, R. (2009). Copper-64 radiopharmaceuticals for PET imaging of cancer: advances in preclinical and clinical research. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 24(4), 379-393.
51. Wadas, T. J., Wong, E. H., Weisman, G. R., & Anderson, C. J. (2007). Copper chelation chemistry and its role in copper radiopharmaceuticals. *Current pharmaceutical design*, 13(1), 3-16.
52. Regueiro-Figueroa, M., Esteban-Gómez, D., de Blas, A., Rodríguez-Blas, T., & Platas-Iglesias, C. (2014). Understanding stability trends along the lanthanide series. *Chemistry—A European Journal*, 20(14), 3974-3981.

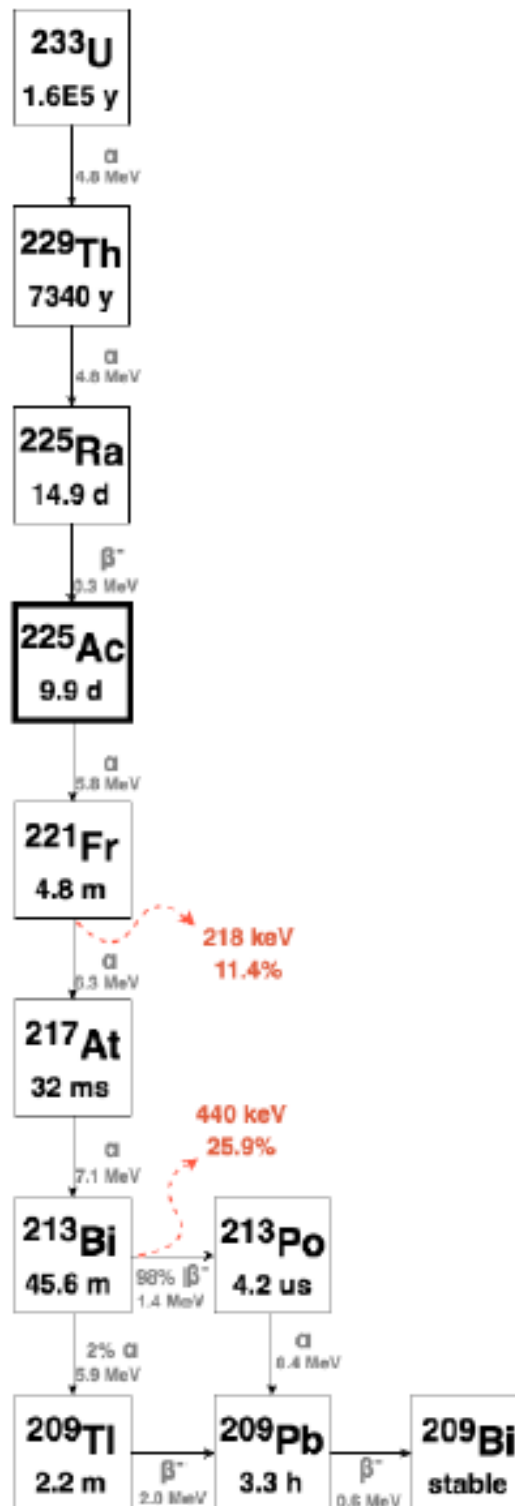
MATERIAL SUPLEMENTARIO (SM)



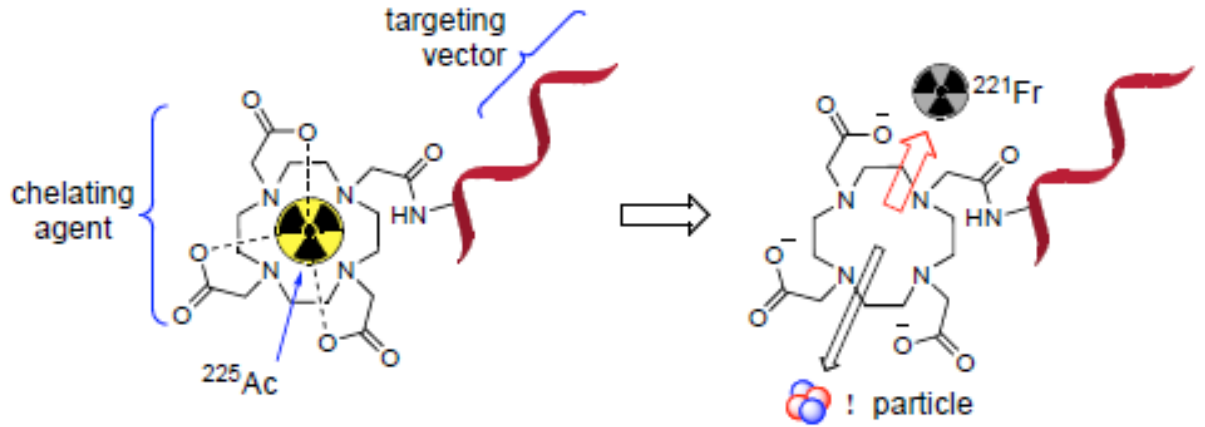
SM Fig. 1. Terapia con radionucleidos emisores α y β . Los valores LET y el recorrido (μm) hacen de las partículas α los mejores candidatos para su uso en TRT.



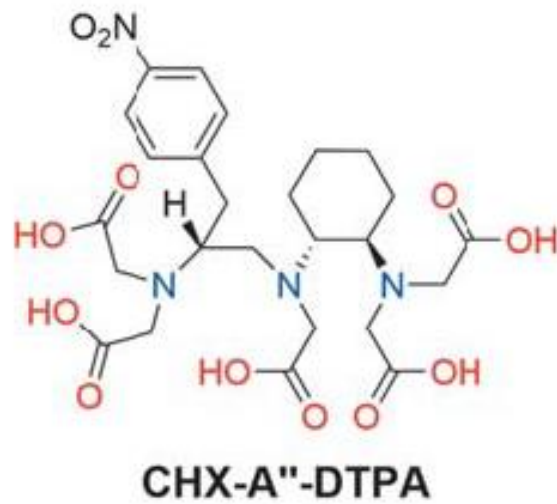
SM Fig. 2. Cadena de desintegración de ^{225}Ac



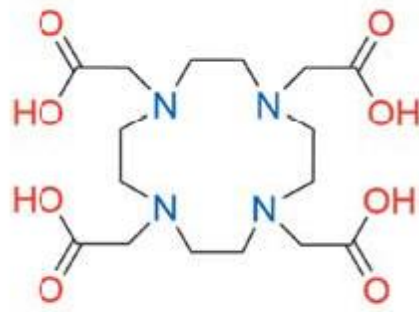
SM Fig. 3. Esquema de desintegración y producción de ^{225}Ac a partir de ^{233}U . Las emisiones gamma útiles para la cuantificación de ^{225}Ac se muestran en rojo.



SM Fig. 4. Representación del efecto de retroceso asociado con la desintegración α de ^{225}Ac .
 En consecuencia, ^{221}Fr y sus productos de desintegración son liberados al interior del cuerpo.

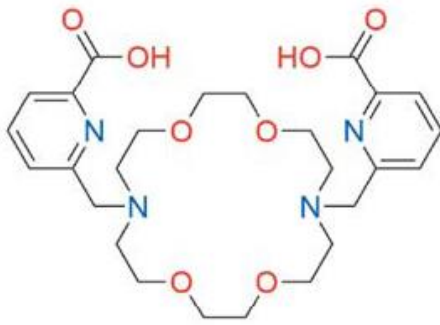


SM Fig. 5. Ligando amino-carboxilado octadentado



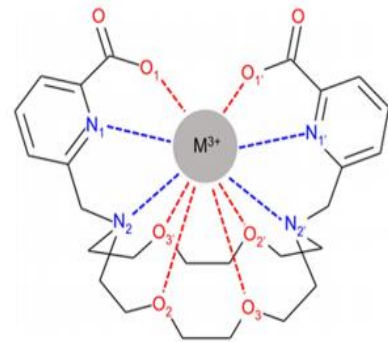
DOTA

SM Fig. 6. Ligando macrocíclico octadentado



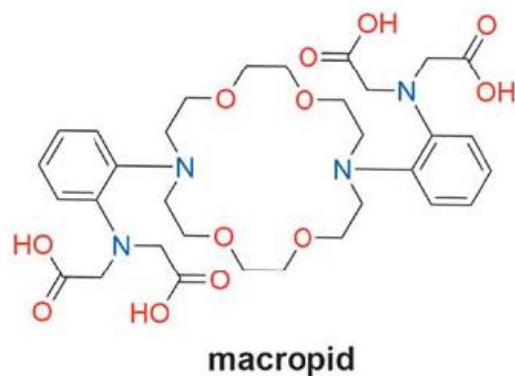
macropa

SM Fig 7a



SM Fig 7b

SM Fig.7. Ligando macrocíclico decadentado



SM Fig. 8. Ligando macrocíclico dodecadentado

DFT – Density Functional Theory (Teoría del Funcional de la Densidad)

Referencias:

- 1 - Parr, R. G. (1989). W. Yang Density functional theory of atoms and molecules. *Oxford University Press*, 1, 989.
- 2 - Dreizler, R. M., & Gross, E. K. U. (1990). *Density Functional Theory* Springer Verlag.
- 3 - Giuliani, G., & Vignale, G. (2005). *Quantum theory of the electron liquid*. Cambridge University Press.