



# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

## FACULTAD DE QUÍMICA

“DISEÑO, PREPARACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS DE  
COORDINACIÓN DE LUTECIO, CON POTENCIALES APLICACIONES  
RADIOFARMACÉUTICAS”

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

Presenta

**RODRIGO RIVERA MILLÁN**

Asesores académicos:

Dr. Enrique Morales Ávila (FQ-UAEMex)

Dra. Keila Isaac Olivé (FM-UAEMex)

Dr. Iván García Orozco (CCQIS-UAEMex)



Toluca de Lerdo, Estado de México, agosto de 2020



El presente trabajo de Tesis de Licenciatura, se realizó en la Facultad de Química, con financiamiento del proyecto de investigación con financiamiento UAEM, con clave de registro 4745/2019CIB.

Responsable Técnico: Dra. en C. Blanca Elí Ocampo García.

**Índice**

2	
Índice de figuras .....	5
Índice de tablas .....	7
Abreviaturas .....	8
Resumen .....	10
Abstract .....	12
1. Antecedentes .....	14
1.1. Química del lutecio .....	15
1.2. Formación de un complejo de coordinación .....	17
1.3. Número de coordinación 6 .....	18
1.4. Número de coordinación 7 .....	19
1.5. Número de coordinación 8 .....	20
1.6. Número de coordinación 9 .....	21
1.7. Química computacional .....	22
1.7.1. Dinámica molecular .....	23
1.7.2. Mecánica cuántica y mecánica molecular .....	24
1.7.3. Energía total del sistema .....	25
1.7.4. Interacción del solvente .....	26
1.8. Complejos de coordinación de Lutecio .....	28
1.9. Caracterización de los complejos de coordinación de Lu .....	34
1.9.1. Estudio de formación de complejos por mediciones espectrofotométricas .....	35
1.10. Aplicaciones .....	35
2.1. Justificación .....	38
2.2. Pregunta de investigación e Hipótesis .....	39
2.3. Objetivos .....	40
2.3.1. General .....	40
2.3.2. Particulares .....	40
3. Métodos .....	41
3.3. Tipo de estudio y variables .....	42
3.4. Materiales y equipos .....	42
3.5. Preparación de soluciones .....	43
3.6. Métodos .....	43
3.6.1. Metodología general .....	43
3.6.2. Química computacional .....	43

---

3.6.3. Potenciometría y lectura espectrofotométrica.....	48
3.6.4. Análisis de datos .....	49
4. Resultados y discusiones .....	50
4.3. Química computacional .....	51
11.2. Titulación potenciométrica-espectrofotométrica.....	67
11.3. Estudio de la titulación potenciométrica y espectroscópica del experimento 12: Glicina, Dietilentriamina y ác. Ascórbico.....	68
11.4. Estudio de la titulación potenciométrica y espectroscópica del experimento 28: Glicina y Ác. Ascórbico .....	74
11.5. Estudio de la titulación potenciométrica y espectroscópica del experimento 40: Ác. Ascórbico, Dien y PLGA.....	78
11.6. Estudio de la titulación potenciométrica y espectroscópica del experimento 41: Ác. Ascórbico, Dien y $\gamma$ -PGA .....	84
5. Conclusiones .....	89
6. Referencias .....	91
Anexo 1 .....	97
Anexo 2 .....	97

## Índice de figuras

Figura 1. Características y orbitales moleculares del Lutecio, (imagen tomada de: <a href="https://www.sciencephoto.com/media/553933/view">https://www.sciencephoto.com/media/553933/view</a> , (Credit Carlos Clarivan / Science Photo Library) ...	15
Figura 2. (a) y (b) Distorsiones tetragonales ( $D_{4h}$ ). (c) Distorsión rómbica ( $D_{2d}$ ) y (d) Distorsión trigonal ( $D_{3d}$ ). (Shriver, D.F. and Atkins, 1999).....	18
Figura 3. Poliedros idealizados para número de coordinación 7, (a) Prisma trigonal monoapicado en cara cuadrada $C_{2v}$ (b) Bipirámide pentagonal $D_{5h}$ (c) octaedro monoapicado $C_{3v}$ (d) Base trigonal con base tetragonal $C_s$ (Sastri et al., 2003).....	19
Figura 4. Poliedros idealizados para número de coordinación 8, imagen tomada de (Tarrillo, 2014).....	21
Figura 5. Poliedros idealizados para número de coordinación 9, imagen tomada de (Tarrillo, 2014).....	22
Figura 6. Proceso de solvatación del NaCl, en donde $\delta$ representa las cargas - y + de los momentos polares de los átomos de Oxígeno e Hidrógeno respectivamente, así como un modelo 3D. ....	27
Figura 7. Enlazantes empleados en la modificación de DOTA. (Liu & Edwards, 2001) .....	29
Figura 8. A) Representación geométrica en 3D de Lu-DOTA. Realizado en HyperChem, átomos azules aqua C, átomos azules rey N, átomos rojos O y átomo blanco $Lu^{3+}$ . B) Representación geométrica 2D de DOTA.....	29
Figura 9. A) Representación geométrica 3D de DTPA. Realizado en HyperChem átomos azules aqua C, átomos azules rey N y átomos rojos O. B) Representación geométrica 2D de DTPA.....	31
Figura 10. A) Representación geométrica 3D de NTA. Realizado en HyperChem átomos azules aqua C, átomos azules rey N y átomos rojos O. y B) Representación geométrica 2D de NTA. Realizado en ChemSketch .....	32
Figura 11. A) Representación geométrica 3D de EDTA. Realizado en HyperChem átomos azules aqua C, átomos azules rey N y átomos rojos O. B) Representación geométrica 2D de EDTA.....	32
Figura 12. A) Representación geométrica 3D de DO3A. Realizado en HyperChem átomos azules aqua C, átomos azules rey N y átomos rojos O. B) Representación geométrica 2D de DO3A.....	33
Figura 13. A) Representación geométrica 3D de NOTA. Realizado en HyperChem átomos azules aqua C, átomos azules rey N y átomos rojos O. B) Representación geométrica 2D de NOTA. ....	33
Figura 14. Complejo Lu-DOTA en el que se identifican dos principales especies químicas: de color rojo Dietilentriamina (Dien) y de color azul Glicina (Gly). Nota: las estructuras de color naranja y negro fueron sustituidas por el ácido láctico/glicólico. ....	44
Figura 15. Diagrama de flujo de la metodología de la titulación potenciométrica.....	48
Figura 16. Diseño de las moléculas: Ácido glicólico, Ácido láctico, Glicina, Dietilentriamina y Ácido ascórbico, en HyperChem 8.0 con geometría 2D.....	51
Figura 17. Diseño de las moléculas: Ácido poli-L- $\gamma$ -glutámico y Ácido poli(láctico-co-glicólico) en HyperChem 8.0 con geometría 2D.....	51
Figura 18. Complejos pertenecientes a los experimentos 12 (a), 28 (b), 40(c) y 41(d). ....	52
Figura 19. Simulación del experimento 12 en medio líquido, en donde la celda contiene 203 moléculas de agua y se estableció una distancia de 2.6 Å entre las moléculas, se llevó a cabo la simulación a una temperatura de 300 K y los resultados fueron de 470.381 kcal/mol .....	53

Figura 20. A) Gráfica de volumen [mL] vs pH. B) Gráfica de la primera derivada del experimento 12, Gly + Dien + Ác asc. + LuCl <sub>3</sub> .	69
Figura 21. Gráfica de volumen [mL] vs mV del experimento 12, Gly + Dien + Ác asc. + LuCl <sub>3</sub> .	69
Figura 22. Gráfica de Longitud de onda [nm] vs absorbancia [u.a] del experimento 12, Gly + Dien + Ác asc. + LuCl <sub>3</sub> .	71
Figura 23. Distribución de la carga negativa entre los oxígenos de las posiciones 1 y 3. A. La carga negativa se presenta en el oxígeno de la posición 3. B. La carga negativa se presenta en el oxígeno de la posición 1.	73
Figura 24. Representación de la estructura monoaniónica del ácido ascórbico coordinada con el ion metálico central.	73
Figura 25. A) Gráfica de volumen [mL] vs pH. B) Gráfica de la primera derivada del experimento 28, Glicina + Ác. Ascórbico + LuCl <sub>3</sub> .	75
Figura 26. Gráfica de volumen [mL] vs mV del experimento 28, Glicina + Ác. Ascórbico + LuCl <sub>3</sub> .	75
Figura 27. Gráfica de Longitud de onda [nm] vs absorbancia [u.a.] del experimento 28, Glicina + Ác. Ascórbico + LuCl <sub>3</sub> .	77
Figura 28. Diagrama de distribución de especies del experimento 28.	78
Figura 29. A) Gráfica de volumen [mL] vs pH. B) Gráfica de la primera derivada del experimento 40, Ác. Ascórbico + Dien + PLGA + LuCl <sub>3</sub> .	79
Figura 30. Gráfica de volumen [mL] vs mV del experimento 40, Ác. Ascórbico + Dien + PLGA + LuCl <sub>3</sub> .	80
Figura 31. Gráfica de Longitud de onda [nm] vs absorbancia [u.a.] del experimento 40, Ác. Ascórbico + Dien + PLGA + LuCl <sub>3</sub> .	81
Figura 32. Diagrama de distribución de especies del experimento 40, Ác. Ascórbico + Dien + PLGA + LuCl <sub>3</sub> .	82
Figura 33. Estructura general del polímero PLGA, en donde X representa el número de monómeros de ácido láctico y Y el número de monómeros de ácido glicólico.	83
Figura 34. Estructura del ácido glicólico coordinando como un ligando bidentado en donde de los átomos de oxígeno del carbonilo e hidroxilo son los átomos donadores.	83
Figura 35. A) Gráfica de volumen [mL] vs pH. B) Gráfica de la primera derivada del experimento 41, Dien + Ác. Asc + Ác. poli-L-γ-glutámico + LuCl <sub>3</sub> .	85
Figura 36. Gráfica de volumen [mL] vs mV del experimento 41, Dien + Ác. Asc + Ác. poli-L-γ-glutámico + LuCl <sub>3</sub> .	85
Figura 37. Gráfica de Longitud de onda [nm] vs absorbancia [u.a.] del experimento 41, Dien + Ác. Asc + Ác. poli-L-γ-glutámico + LuCl <sub>3</sub> .	86
Figura 38. Diagrama de distribución de especies del experimento 41, Dien + Ác. Asc + Ác. poli-L-γ-glutámico + LuCl <sub>3</sub> .	87
Figura 39. A) Estructura del γ-PGA en donde “n” representa el número de moléculas. B) γ-PGA coordinado con el lutecio.	88
Figura 40. Estructura del γ-PGA-Lu <sup>3+</sup> , observe que el segundo ácido carboxílico puede o no coordinar con otro ion metálico ya que tiene la capacidad también de llevar a cabo reacciones orgánicas.	88

## Índice de tablas

Tabla 1. Repulsividad de cargas iguales de distancia de diferentes poliedros con número de coordinación 7 (King, 1970) .....	19
Tabla 2. Repulsividad de cargas iguales de distancia de diferentes poliedros de número de coordinación 8 (King, 1970) .....	20
Tabla 3. Repulsividad de cargas iguales de distancia de diferentes poliedros con número de coordinación de 9 (King, 1970) .....	21
Tabla 4. Ventajas y desventajas de los sistemas termodinámicos.....	25
Tabla 5. Agentes quelantes comunes de Lu <sup>3+</sup> y Log de las constantes de estabilidad. (Banerjee et al., 2015).....	34
Tabla 6. Materiales y reactivos.....	42
Tabla 7. Representación de la unión entre los átomos <i>donor</i> de los ligandos con el ion lantánido. ....	45
Tabla 8. Experimentos simulados en HyperChem de acuerdo al número de átomos donador de cada especie y a los números de coordinación del lutecio. ....	55
Tabla 9. Simulación en agua de 16 experimentos que cumplen con las características específicas. ....	57
Tabla 10. Volumen (mL) utilizado en cada experimento .....	67
Tabla 11. Datos obtenidos del experimento 12 tras la titulación potenciométrica y espectrofotométrica. .68	
Tabla 12. Datos obtenidos del experimento 28, tras la titulación potenciométrica y espectrofotométrica .74	
Tabla 13. Datos obtenidos del experimento 40 tras la titulación potenciométrica y espectrofotométrica ..79	
Tabla 14. Datos obtenidos del experimento 41 tras la titulación potenciométrica y espectrofotométrica. .84	
Tabla 15. pKa's de las sustancias químicas utilizadas. ....	97
Tabla 16. Longitudes de onda de las sustancias químicas usadas. ....	97

## Abreviaturas

Símbolo	Definición	Símbolo	Definición
$K_{i(T)}^H$	Constante de estabilidad termodinámica del protón-ligando	DL <sub>50</sub>	Dosis letal 50
AMBERff99	( <i>ing</i> ) Assisted Model Building with Energy Refinement with parameter sets	DM	Dinámica molecular
AMOEB	( <i>ing</i> ) Energy-optimized atomic multipole for biomolecular applications	DO3A	Ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-trisacético
AuNP	Nanopartículas de oro	DOTA	Ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético
B3LYP	( <i>ing</i> ) Becke, 3-parameter, Lee–Yang–Parr	DTPA	Ácido dietilentriaminopentaacético
C	Coulomb	E <sup>0</sup>	Concentración total del ácido mineral
C <sub>1</sub> , C <sub>2</sub> y C <sub>3</sub>	Concentraciones de equilibrio en moles/litro	EAN	Nitrato de etilamonio
C <sub>2v</sub>	Prisma trigonal cubierto para número de coordinación 7	Ec	Energía cinética
C <sub>2v</sub>	4.4 prisma trigonal bicubierto para número de coordinación 8	EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
C <sub>2v</sub> '	Cubo distorsionado para número de coordinación 8	Ep	Energía potencial
C <sub>3v</sub>	Octaedro cubierto para número de coordinación 7	ESR	Espectroscopia de resonancia paramagnética
C <sub>3v</sub> '	Prisma trigonal cubierto para número de coordinación 7	E <sub>tot</sub>	Energía total del sistema
C <sub>4p</sub>	Antiprisma cuadrado cubierto	Gly	Glicina
C <sub>4v</sub>	Cubo cubierto	H <sup>+</sup>	Protón del hidrógeno
CHARMM27	( <i>ing</i> ) Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics	H <sub>2</sub> L	Ligando bidentado
$\bar{\nu}$	Número de onda	<u>H<sub>n</sub>A</u>	Ácido polibásico
CPMD	( <i>ing</i> ) Car-Parrinello molecular dynamics	HOEAN	Nitrato de etanolamonio
C <sub>s</sub>	Base trigonal de base tetragonal	HPLC	La cromatografía líquida de alta eficacia
D <sub>2d</sub>	Dodecaedro (caras triangulares)	h-R3	Anticuerpo monoclonal humanizado
D <sub>2h</sub>	Octaedro truncado	IR-FT	Espectroscopia Infrarrojo por transformada de Fourier
D <sub>3d</sub>	Octaedro bicubierto	J	Momento angular total
D <sub>3h</sub>	Prisma trigonal simétricamente tricubierto	K	Grados Kelvin
D <sub>4d</sub>	Antiprisma cuadrado	L	Concentración de especies quelantes libres
D <sub>5h</sub>	Bipirámide pentagonal	L	Momento angular orbital
DFT	( <i>ing</i> ) Density functional theory	LABC	( <i>ing</i> ) Locally advanced breast cancer
Dien/DETA	Dietilentriamina	LH	Ligando ácido
		<u>LH<sub>i</sub></u>	Constante de disociación termodinámica del ácido
		Ln (III)	Lantano +3
		Ln SPS	Resina específica para la extracción cromatográfica de lantánidos.
		LSO	Oxiatoesilicatos de lutetio
		M	Molaridad



<b>Símbolo</b>	<b>Definición</b>	<b>Símbolo</b>	<b>Definición</b>
MFCC	( <i>ing</i> ) Fractionation Molecules with Conjugated Layers	RMN	Resonancia magnética nuclear
MHL <sup>+n-1</sup>	Fórmula general para un quelato	rpm	Revoluciones por minuto
ML <sup>+n-2</sup>	Fórmula para quelatos no protonados	S	Momento angular de spin
ML <sub>n</sub>	Metal-ligando	SCC-DFTB	Self-consistent charge density functional tight binding
MM	Mecánica molecular	SPECT:	( <i>Ing</i> ) Single photon emission computed tomography
n	Neutrón	t <sub>1/2</sub>	Tiempo de vida media
NaOH	Hidróxido de sodio	T <sub>L</sub> <sup>0</sup>	Concentración total del ligando
NOTA	1,4,7-triazaciclono-nano-1,4-7-ácido triacético	T <sub>M</sub> <sup>0</sup>	Concentración total de ion metálico
NTA	Ácido nitrilotriacético	T <sub>ML</sub>	Concentración del complejo
ñ	Número de formación metal-ligando	U	Energía interna
ñ <sub>A</sub>	Número de formación de protón-ligando	UV-Vis	Espectroscopia Ultravioleta-Visible
O <sub>h</sub>	Cubo	V	Volumen en L
PEG	Polietilenglicol	V	Volts
PLGA	Ácido poli(láctico-co-glicólico)	V <sup>0</sup>	Volumen inicial
pm	Picómetros	Z <sub>eff</sub>	Carga nuclear efectiva
ppm	Parte por millón	β	Radiación Beta
PSMA	Prostate membrane antigen	β <sub>N</sub>	Constante de estabilidad
QM	Mecánica cuántica	γ	Radiación Gamma
RGB:	Ácido arginilglicilapártico	γ-PGA	Ácido poli-L-γ-glutámico
		λ	Longitud de onda

## Resumen

El empleo radionúclidos en la medicina se convirtió en parte de la ciencia moderna, que tiene como propósito erradicar enfermedades que años atrás se consideraron incurables. Hoy en día se han logrado avances en contra de enfermedades crónico-degenerativas, como objetivo principal, y se ha convertido en un nuevo campo para los investigadores con interés en diagnóstico por imagen, radioterapia y más recientemente en aplicaciones teranósticas.

Actualmente existen grandes avances en medicina nuclear, así como múltiples estudios que corroboran la seguridad, la eficacia, la toxicidad, entre otros, para el empleo de radionúclidos. Uno de los estudios más importantes a resolver, es el rendimiento de marcado (radiomarcado), la preparación de formas radiofarmacéuticas con actividad específica suficiente y la actividad alcanzada en los tejidos blanco. Bajos rendimientos de marcado o baja actividad específica implican que la terapia no sea efectiva, con disminución de tiempo de supervivencia libre de enfermedad y/o disminución de sobrevida del paciente o pérdida en su calidad de vida. Una de las principales razones por la cual los rendimientos de marcado suelen ser bajos, es el empleo de agentes quelantes de baja estabilidad o técnicas inadecuadas de marcado.

El objetivo del presente trabajo fue diseñar, preparar y caracterizar complejos de lutecio a través de técnicas espectrofotométricas (UV-Vis) y potenciométricas, empleando ligantes bidentados y tridentados. Se estudiaron siete ligandos: glicina (Gly), dietilentriamina (dien), ácido láctico (ác. lac), ácido glicólico, ácido ascórbico (ác. asc), ácido poli (láctico-co-glicólico) (PLGA) y el ácido poli L- $\gamma$ -glutámico ( $\gamma$ -PGA), para las reacciones de formación de complejos, variando los ligandos y su concentración, con el fin de obtener complejos, caracterizarlos y compararlos.

La metodología pretende obtener información para establecer procedimientos de radiomarcado para sistemas nanoparticulados útiles en diagnóstico y/o terapia con lutecio-177, dado el potencial teranóstico de este radionúclido. La parte experimental se dividió en tres secciones. La primera se enfocó en química computacional, empleando el programa HyperChem Profesional para llevar a cabo simulaciones entre los ligandos propuestos y el ion central. Se realizaron simulaciones de los posibles complejos a formarse en condiciones estándar y en condiciones con temperatura variable en medio líquido. Se calculó la energía total del sistema de cada experimento propuesto. Posteriormente se seleccionaron los experimentos con las siguientes características: experimentos con características energéticas similares a las del complejo de referencia: Lu-DOTA. Se realizaron simulaciones que cumplieran las condiciones de selección: combinaciones en los que las moléculas glicina, dietilentriamina y ácido ascórbico están presentes en la formación del complejo, combinaciones donde el Lutecio tenga números de coordinación entre 6-9 y combinaciones que contengan uno o máximo dos veces el mismo ligando. De acuerdo a los parámetros

energéticos obtenidos, se seleccionaron las combinaciones que cumplieron las condiciones en la preparación y caracterización de los complejos, se llevaron a cabo titulaciones potenciométricas y espectrofotométricas, los resultados se organizaron y se obtuvieron gráficas de volumen vs pH; volumen vs mV y longitud de onda vs absorbancia para su análisis. La tercer y última parte se enfocó en la identificación de las especies que intervienen en la formación de los complejos.

Inicialmente se diseñaron y modelaron 41 posibles combinaciones, de éstos se seleccionaron 14 posibles combinaciones, basado en su estructura y el parámetro energético (similar a Lu-DOTA), así como el número de coordinación (6 – 9). Los 14 experimentos seleccionados, se titularon y analizaron, de éstos solo 2 combinaciones presentan puntos isobésticos consecuencia de la formación de complejos. Las combinaciones son: (1) Glicina + Dietilentriamina + Ác. Ascórbico (470.381 kcal/mol); (2) Ác. Ascórbico + Glicina (506.273 kcal/mol). Las combinaciones (3) Dietilentriamina + PLGA + Ác. Ascórbico (571.607 kcal/mol); y (4) Dietilentriamina +  $\gamma$ -PGA + Ác. Ascórbico (485.325 kcal/mol) no presentaron puntos isobésticos, sin embargo, no fueron descartados debido a sus características. Por su estructura las combinaciones (1), (3) y (4) presentan un número de coordinación teórico final de 7, mientras que la combinación (2) presenta un número de coordinación teórico final de 8.

En las 4 combinaciones presentadas en esta investigación, el ligante ác. ascórbico se mantiene constante en cuanto a estructura en todos los casos. Esto es debido a sus características de coordinación química con metales, que les brinda a los complejos formados estabilidad en solución debido a su estructura resonante. Se propuso emplear dos polímeros ampliamente conocidos y aprobados por la FDA para su uso en aplicaciones farmacéuticas con el objetivo de brindarle la bifuncionalidad a los complejos formados, como agentes quelantes y como material de manufactura polimérico. Esto supone el incremento de las probabilidades potenciales de las aplicaciones radiofarmacéuticas de los complejos.

Finalmente se concluye que se logró diseñar, preparar y caracterizar complejos de lutecio a partir de ligandos bidentados y tridentados, y que en su estructura incluyen polímeros aplicados al diseño de acarreadores nanoparticulados de fármacos.

---

## Abstract

The use of radionuclides in medicine became part of modern science, which aims to eradicate diseases that years ago were considered incurable. Nowadays, advances have been made against chronic degenerative diseases, as the main objective, and it has become a new field for researchers with an interest in diagnostic imaging, radiotherapy and more recently in theranostic applications.

There are currently great advances in nuclear medicine, as well as multiple studies that corroborate the safety, efficacy, toxicity, among others, for the use of radionuclides. One of the most important studies to be solved is the marking performance (radiolabeling), the preparation of radiopharmaceutical forms with sufficient specific activity and the activity achieved in the target tissues. Low marking yields or low specific activity imply that the therapy is not effective, with a decrease in disease-free survival time and / or decrease in patient survival or loss of quality of life. One of the main reasons why marking yields tend to be low is the use of low stability chelating agents or inadequate marking techniques.

The aim of the present work was to design, prepare and characterize lutetium complexes through spectrophotometric (UV-Vis) and potentiometric techniques, using bidentate and tridentate binders. Seven ligands were studied: glycine (Gly), diethylenetriamine (dien), lactic acid (lac.), Glycolic acid, ascorbic acid (asc.), Poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) and poly L- $\gamma$ -glutamic ( $\gamma$ -PGA), for complex formation reactions, varying the ligands and their concentration, in order to obtain complexes, characterize them and compare them.

The methodology aims to obtain information to establish radiolabelling procedures for nanoparticulate systems useful in diagnosis and / or therapy with lutetium-177, given the theranostic potential of this radionuclide. The experimental part was divided into three sections. The first focused on computational chemistry, using the HyperChem Professional program to carry out simulations between the proposed ligands and the central ion. Simulations of the possible complexes to be formed under standard conditions and under conditions with variable temperature in liquid medium were carried out. The total energy of the system was calculated for each proposed experiment. Subsequently, the experiments with the following characteristics were selected: experiments with energetic characteristics similar to those of the reference complex: Lu-DOTA. Simulations were carried out that met the selection conditions: combinations in which glycine, diethylenetriamine and ascorbic acid molecules are present in the complex formation, combinations where Lutetium has coordination numbers between 6-9 and combinations that contain one or a maximum of two times the same ligand. According to the energy parameters obtained, the combinations that met the conditions in the preparation and characterization of the complexes were selected, potentiometric and spectrophotometric titrations were carried out, the results were organized and volume

vs. pH graphs were obtained; volume vs mV and wavelength vs absorbance for analysis. The third and last part focused on the identification of the species involved in the formation of the complexes.

Initially, 41 possible combinations were designed and modeled, of these 14 possible combinations were selected, based on their structure and the energy parameter (similar to Lu-DOTA), as well as the coordination number (6-9). The 14 selected experiments were titled and analyzed, of these only 2 combinations show isosbestic points as a consequence of the formation of complexes. The combinations are: (1) Glycine + Diethylenetriamine + Ac. Ascorbic (470,381 kcal / mol); (2) Ac. Ascorbic + Glycine (506,273 kcal / mol). The combinations (3) Diethylenetriamine + PLGA + Ac. Ascorbic (571,607 kcal / mol); and (4) Diethylenetriamine +  $\gamma$ -PGA + Ac. Ascorbic (485,325 kcal / mol) did not present isosbestic points, however, they were not discarded due to their characteristics. Due to their structure, combinations (1), (3) and (4) have a final theoretical coordination number of 7, while combination (2) has a final theoretical coordination number of 8.

In the 4 combinations presented in this research, the binder ac. ascorbic remains constant in structure in all cases. This is due to its characteristics of chemical coordination with metals, which gives the complexes formed stability in solution due to their resonant structure. It was proposed to use two polymers widely known and approved by the FDA for use in pharmaceutical applications in order to provide bifunctionality to the complexes formed, as chelating agents and as a polymeric manufacturing material. This supposes the increase of the potential probabilities of the radiopharmaceutical applications of the complexes.

Finally, it is concluded that it was possible to design, prepare and characterize lutetium complexes from bidentate and tridentate binders, and that their structure includes polymers applied to the design of nanoparticulate drug carriers.

# 1. Antecedentes

## 1.1. Química del lutecio

El lutecio es un elemento químico perteneciente a la serie de los lantánidos, descubierto por G. Urbain en 1907 y reconocido por ser el último miembro de esta serie. Por sus características químicas se ubica en el grupo 3 periodo 6 y puede considerarse como el primer elemento del bloque  $5d$  debido a que el orbital  $4f$  se encuentra lleno con 14 electrones. Esto lo diferencia de los elementos restantes de esta misma serie que se ubican en el bloque  $f$ . Dicho elemento presenta 71 electrones dispuestos en la configuración electrónica  $[\text{Xe}] 4f^{14}5d^16s^2$ , su estado de oxidación más probable es +3, debido a que durante las reacciones pierde los dos electrones externos, es decir, los del nivel  $6s^2$  además del único electrón del nivel  $5d^1$  generando la especie  $\text{Lu}^{3+}$ . El átomo de lutecio (figura 1) es el átomo más pequeño de la serie de los lantánidos, debido al fenómeno contracción lantánida, razón por la cual características como la dureza y densidad metálica son las más altas de la serie.

Es uno de los elementos más raros de las "tierras raras" con una abundancia en la corteza superior de 0.32 ppm- (Windley, 2002). Debido a esto y al hecho de que es muy difícil de purificar, el lutecio metálico puro, se obtuvo por primera vez hasta el año 1953, es decir, 46 años después de su descubrimiento (Hitzenberger, Hofer, & Weiss, 2013).

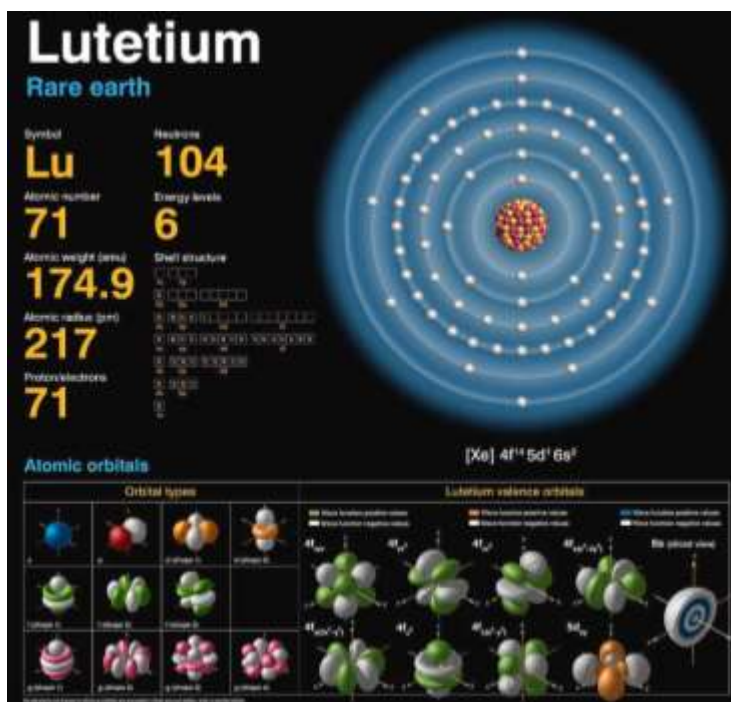


Figura 1. Características y orbitales moleculares del Lutecio, (imagen tomada de: <https://www.sciencephoto.com/media/553933/view>, (Credit Carlos Clarivan / Science Photo Library)

Los electrones que se encuentran en este orbital  $f$  son incapaces de formar enlaces pues se encuentran estrechamente ligados a la carga nuclear efectiva ( $Z_{\text{eff}}$ ), además de no estar influenciados por los ligandos que rodean al ion metálico. Como consecuencia del llenado completo de este orbital el radio iónico del Lu es el más pequeño (86.1 pm) por lo tanto el número de ligandos alrededor del ion está limitado, lo que significa que el número de coordinación está en función de las repulsiones alternas entre los diferentes ligandos. El átomo de lutecio es capaz de formar complejos con números de coordinación 6, 7, 8 y 9. Los orbitales  $s$ ,  $p$  y  $d$  vacíos rigen la química de ácido duro de Lewis del lutecio, sin ninguna influencia atribuible a la formación de complejos (Banerjee, Pillai, & Knapp, 2015).

El lutecio tiene varios radioisótopos conocidos, sin embargo, por sus características y aplicaciones médicas, el  $^{177}\text{Lu}$  es el radioisótopo propuesto en este proyecto por sus potenciales aplicaciones radiofarmacéuticas.

Una de las principales condiciones en la radioterapia que implica una mayor efectividad, es que el acarreador del metal tenga aproximadamente la misma vida media que el radionúclido, algunos acarreadores son: anticuerpos monoclonales (Rituximab, Cetuximab, Epratuzumab, Pertuzumab y Trastuzumab (Rasaneh, Rajabi, Babaei, Daha, & Salouti, 2009), péptidos (análogos de la somatostatina, análogos de la bombesina, análogos RGD y Substancia P), (Banerjee et al., 2015), sistemas nanoparticulados (Gibbens-Bandala et al., 2019; Luna-Gutiérrez et al., 2013; Trujillo-Nolasco et al., 2019; Vilchis-juárez et al., 2014) etc.

Los compuestos más comunes que forma el lutecio son:  $\text{Lu}_2\text{O}_3$ ,  $\text{LuF}_3$ ,  $\text{LuCl}_3$ ,  $\text{LuBr}_3$  y  $\text{LuI}_3$ , sales incoloras con excepción del yoduro. Otras sales como los nitratos, sulfatos y acetatos son solubles en agua y cristalizan con moléculas de agua para formar hidratos, mientras que los óxidos, hidróxidos, fluoruros, carbonatos, fosfatos y oxalatos son insolubles en el agua por lo que tienden a formar el precipitado correspondiente en solución. (Banerjee et al., 2015).

El lutecio reacciona con ácidos débiles, tales como: ácido acético, ácido fosfórico, ácido sulfhídrico, ácido carbónico e inclusive ácido sulfúrico diluido, formando un complejo nonacoordinado con moléculas de agua  $[\text{Lu}(\text{H}_2\text{O})_9]^{3+}$ , con una geometría molecular de prisma trigonal triapicado (Abbasi et al., 2005; Webb & Canham, 2009).

Los estudios de la de geometría de coordinación, número de coordinación, número de hidratación y reacciones de intercambio de agua para los lantánidos son muy importantes, ya que permite interpretar las propiedades tanto termodinámicas, como cinéticas de los complejos que se forman. La bibliografía señala que para la serie de los lantánidos el número de coordinación varía del 6 al 12. Dichos números están en función de las propiedades de los ligandos (Brücher, Glaser, Grenthe, & Puigdomènech, 1985). Sin embargo, gracias a Spedding y colaboradores (Spedding, Pikal, & Ayers, 2007) (Spedding, Csejka, &



DeKock, 2007) (Spedding & Pikal..., 1966) quienes realizaron una investigación detallada de las propiedades termodinámicas de soluciones que contenían cloruros, nitratos y percloratos de Ln(III), llegaron a la conclusión de que el número de coordinación 9 es constante en los elementos más ligeros para la serie, es decir, desde el lantano hasta el neodimio y el número de coordinación 8 es el más constante para los elementos más pesados, desde el terbio hasta el lutecio. A pesar de esta amplia investigación, expertos en la química de coordinación organometálica como lo son Lis y Choppin argumentaron que, una mejor interpretación implicaba un número de hidratación primario esencialmente constante con el enfriamiento debido a una interacción más fuerte del ion Ln(III) con los iones OH<sup>-</sup> osciladores ya presentes en la esfera de coordinación interna. Esta interacción de moléculas de agua-metal-esfera primaria, resulta de la disminución de la hidratación de la esfera secundaria, por el aumento de las concentraciones de iones H<sup>+</sup> o ClO<sub>4</sub><sup>-</sup> (Lis, Mathur, & Choppin, 1991). En conclusión, no se ha terminado por aceptar estas suposiciones propuestas por Spedding y colaboradores, experimentalmente hablando aún se opta por asumir el número de coordinación 9 como constante para toda la serie.

Para establecer el número de coordinación se dispone de varias técnicas espectroscópicas y espectrofotométricas, como: infrarrojo (medio y lejano), UV-Vis, fluorescencia, emisión, RMN, además de otras técnicas como la conductancia y medición del peso molecular (Helmholz & Kruh, 1952). Técnicas como los tiempos de vida media de los iones luminiscentes proporcionan en medida directa la composición de la esfera de coordinación interna con ligandos de naturaleza inorgánica u orgánica (Choppin & Peterman, 1998).

## 1.2. Formación de un complejo de coordinación

En un complejo de coordinación existe una esfera interior y una exterior, además de que el número de coordinación depende de factores como el volumen espacial de los ligandos, así como también de su naturaleza. Por lo tanto, si se quiere formar un complejo y caracterizarlo es necesario comprender cómo se forma un complejo de coordinación, específicamente en la serie de los lantánidos.

Primero se debe tener claro que la formación de un complejo a través de un metal lantánido es diferente a la formación de un complejo de los metales de transición, esto debido a las características de la serie lantánida pues tienen en común, el estado de oxidación trivalente con configuración electrónica:  $4f^n 5s^2 5p^1$ , en donde  $n=0, 1, 2 \dots 14$ .

Debido a que los orbitales  $4f$  (internos) no están disponibles y al mismo tiempo protegidos por los orbitales  $5s$  y  $5p$  (externos), la energía de estabilización del campo cristalino para los lantánidos es del orden  $100 \text{ cm}^{-1}$ , en comparación con los metales de transición que es de aproximadamente  $30,000 \text{ cm}^{-1}$ . En general

los radios iónicos de los metales lantánidos son grandes, para el caso del lutecio es 86.1 pm cuando se encuentra hexacoordinado y 103 pm en un complejo nonacoordinado (Sastri, Bünzli, Rao, Rayudu, & Perumareddi, 2003). Un radio iónico grande comprende un potencial iónico elevado, es decir, la relación carga-radio es baja, por lo tanto resulta una capacidad de polarización baja y como resultado de estos dos factores, los complejos de la serie de los lantánidos tendrán un número de coordinación de 6 o más; es importante hacer mención que para Lu existe una diferencia de aproximadamente 20 pm entre los complejos con número de coordinación 6 y 9 dando como resultado una alta adaptabilidad y por ende una gran cantidad de complejos.

Un punto importante a considerar en las investigaciones de complejos, específicamente cuando se estudia el número de coordinación de algún metal, en este caso el lutecio, es conocer si la especie química metal-ligando involucra una interacción de la esfera interna o externa, conocer esta información permite establecer un supuesto en la formación del complejo, dado que sí la interacción es con la esfera interior provoca que haya una disminución en el número de moléculas de agua coordinadas, contrario a la formación de un complejo con la esfera exterior pues deja intacta la esfera de coordinación interna.

### 1.3. Número de coordinación 6

De acuerdo a análisis espectroscópicos los complejos formados con este número de coordinación tienen una disposición octaédrica con distorsiones de naturaleza trigonal, tetragonal o rómbica (en caso de que los ligandos no sean idénticos) en la figura 2 se aprecia la geometría molecular de los poliedros. Los lantánidos con número de coordinación 6, se encuentran en su máximo estado de oxidación, en otras palabras, se mantienen en un radio mínimo para el átomo central. Si alrededor del átomo metálico se encuentran dispuestos 6 ligandos monodentados, la estructura es octaédrica trigonal, sin embargo, si los ligandos no son idénticos, existirá una variación del ángulo de  $90^\circ$  entre metal-ligando provocando distorsiones tetragonales o rómbicas. (King, 1970).

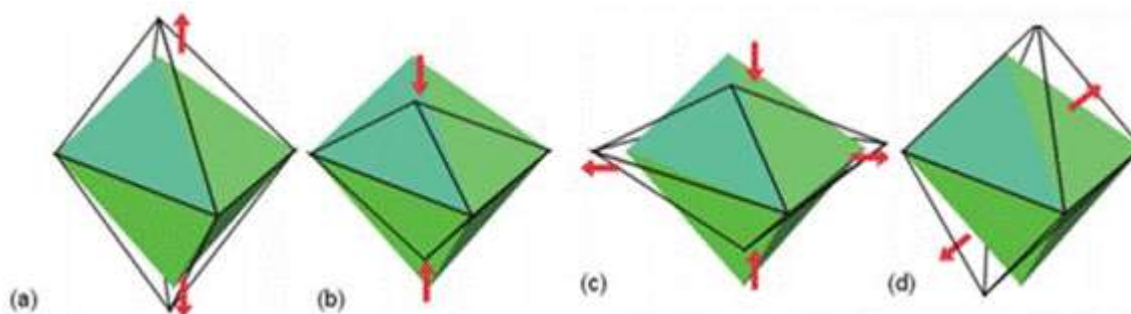


Figura 2. (a) y (b) Distorsiones tetragonales ( $D_{4h}$ ). (c) Distorsión rómbica ( $D_{2d}$ ) y (d) Distorsión trigonal ( $D_{3d}$ ). (Shriver, D.F. and Atkins, 1999)

### 1.4. Número de coordinación 7

Este número de coordinación tiene un alto índice de complejidad debido a que existe una gran variedad de complejos con lantánidos conocidos (Wren, 1924). Por lo tanto, también una gran variedad de poliedros los cuales son: bipirámide pentagonal ( $D_{5h}$ ), octaedro monoapicado ( $C_{3v}$ ), base trigonal con base tetragonal ( $C_s$ ), prisma trigonal monoapicado en cara cuadrada ( $C_{2v}$ ). Existen 4 posibilidades de acomodos en el espacio por parte de los ligandos, es importante por tanto, estudiar la repulsión entre los ligandos y esto se realiza en función de la ley de la capacidad de formación, empleada para comparar energías de distintos poliedros entre diferentes números de coordinación (Gillespie, 1960) (Claxton & Benson, 2006). La teoría de la fuerza repulsiva para estimar los poliedros idealizados está basada en minimizar las fuerzas repulsivas entre los átomos, este enfoque implica optimizar la disposición de siete átomos a distancias iguales de un punto de referencia central, de tal manera que todos los pares de átomos tengan un ángulo de aproximadamente  $77^\circ$  a partir del centro. (Sastri et al., 2003). Las repulsividades relativas calculadas para los poliedros con número de coordinación 7, con base en la ley del cuadrado inverso se dan en la Tabla 1.

**Tabla 1. Repulsividad de cargas iguales con la distancia de diferentes poliedros con número de coordinación 7 (King, 1970).**

Poliedro	Simetría	Símbolo poliédrico	Repulsividad
Bipirámide pentagonal.	$D_{5h}$	PBPY-7	10.250
Octaedro monoapicado	$C_{3v}$	OCF-7	10.276
Base trigonal con base tetragonal.	$C_s$	---	10.446 y 10.446 (2 isómeros)
Prisma trigonal monoapicado en cara cuadrada.	$C_{2v}$	TPRS-7	10.785

Los 4 poliedros se muestran en la figura 3, es importante considerar que existen diferencias significativas en las disposiciones espaciales entre las geometrías y diferencias mínimas entre las repulsividades.

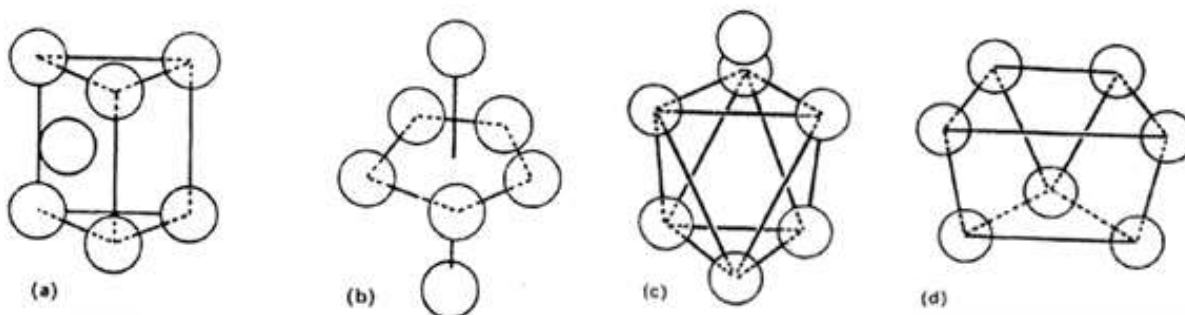


Figura 3. Poliedros idealizados para número de coordinación 7, (a) Prisma trigonal monoapicado en cara cuadrada  $C_{2v}$  (b) Bipirámide pentagonal  $D_{5h}$  (c) octaedro monoapicado  $C_{3v}$  (d) Base trigonal con base tetragonal  $C_s$  (Sastri et al., 2003).

### 1.5. Número de coordinación 8

De igual manera que en los complejos de coordinación con número 7, los complejos de coordinación de número 8 con lantánidos son altamente conocidos y reportados en distintas literaturas (Muetterties & Wright, 1967) (Treichel, 2002) (Pennenvan, Ryan, & Rosenzweig, 2012). En la tabla 2 se resumen los diferentes poliedros a los que pueden dar lugar las conformaciones para este número de coordinación en complejos lantánidos, así como las repulsividades de cada uno.

<b>Tabla 2. Repulsividad de cargas iguales con la distancia de diferentes poliedros de número de coordinación 8 (King, 1970)</b>			
<b>Poliedro</b>	<b>Simetría</b>	<b>Símbolo poliédrico</b>	<b>Repulsividad</b>
Antiprisma cuadrado	$D_{4d}$	SAPR-8	14.337
Octaedro biapicado en trans	$D_{3d}$	OCT-8	14.501
Dodecaedro	$D_{2h}$	DD-8	14.783
Prisma trigonal biapicado en caras triangulares	$C_{2v}$	TPRT-8	14.878
Prisma trigonal biapicado en caras cuadradas	$C_{2v'}$	TPRS-8	15.658
Cubo	$O_h$	CU-8	15.667

En cuanto al número de coordinación 8, las dos conformaciones más comunes en los que los complejos lantánidos son hallados son el antiprisma cuadrado y el dodecaedro de caras triangulares (figura 4). La diferencia es simple pero bastante compleja, dicha diferencia se basa en la energía (C) entre los poliedros la cual es mínima y la preferencia espacial por uno u otro está regida por los requisitos de los ligandos, del quelato o por las fuerzas geométricas de empaquetamiento molecular. Las características específicas de cada uno de los poliedros se encuentran reportadas (Sastri et al., 2003).

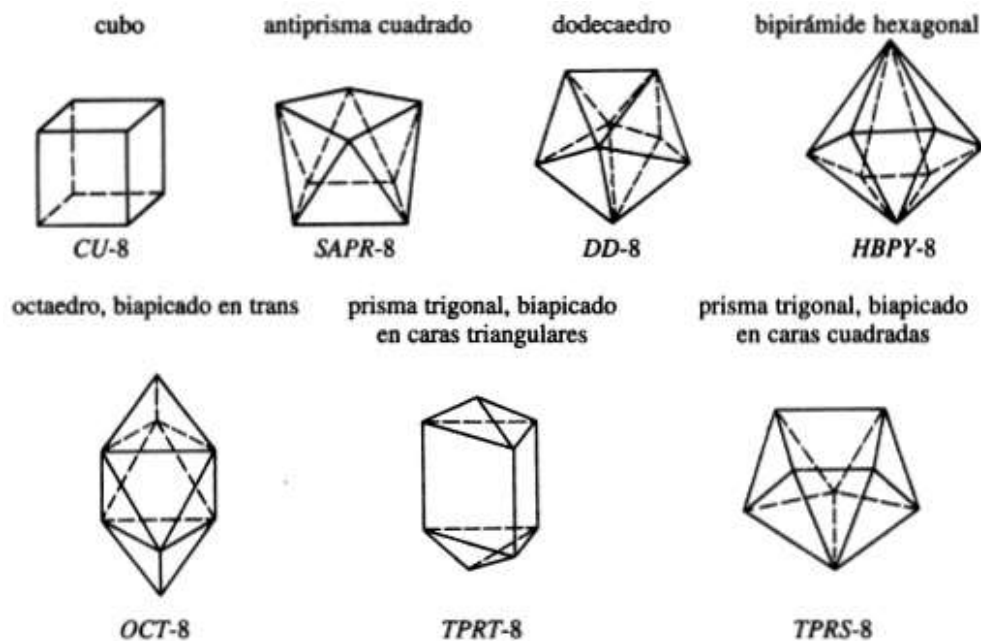


Figura 4. Poliedros idealizados para número de coordinación 8, imagen tomada de (Tarrillo, 2014).

### 1.6. Número de coordinación 9

Para este último número de coordinación se presentan las repulsividades que existen en los poliedros en la tabla 3 y se explican algunas de las características relevantes en cuanto a la geometría molecular.

Tabla 3. Repulsividad de cargas iguales con la distancia de diferentes poliedros con número de coordinación de 9 (King, 1970)			
Poliedro	Simetría	Símbolo poliédrico	Repulsividad
Prisma trigonal, triapicado en caras cuadradas	$D_{3h}$	TPRS-9	19.253
Bipirámide heptagonal	$C_{4p}$	HBPY-9	19.780

Si se analizan algunas características de los poliedros antes mencionados (figura 5), el prisma trigonal triapicado en caras cuadradas, es un poliedro que recibe su conformación debido a la hibridación de los orbitales  $1s$ ,  $3p$  y  $5d$ . La conformación bipirámide heptagonal es menos favorable energéticamente hablando y sólo es adoptada por unos cuantos complejos.

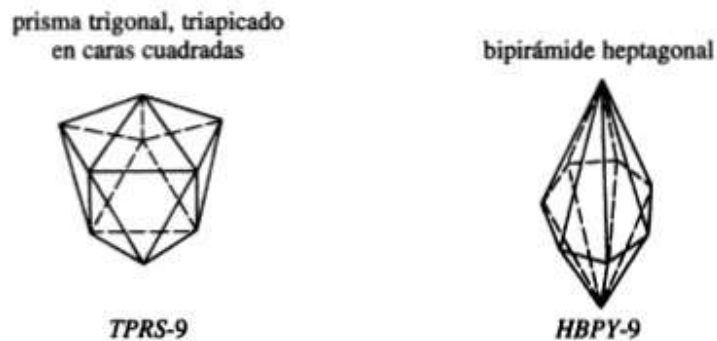


Figura 5. Poliedros idealizados para número de coordinación 9, imagen tomada de (Tarrillo, 2014).

## 1.7. Química computacional

Es una disciplina de rápido desarrollo, que tiene por objetivo el modelado y simulado a través de softwares especializados. En estos softwares se modela y simulan biomoléculas, polímeros, biopolímeros, moléculas orgánicas e inorgánicas y fármacos (fitofármacos, biofármacos, radiofármacos, etc.). Esta disciplina se ha empleado en los últimos años principalmente para resolver problemas químicos complejos, además de problemas biológicos cuantitativos y cualitativos que experimentalmente son difíciles de resolver o que inclusive son tantos los experimentos para obtener información, que es muy complicado realizarlos desde un punto de vista económico, por lo tanto realizar simulaciones es una gran ventaja cuando se diseña una metodología experimental, en la cual se dispone de una gran variedad de moléculas como lo es este trabajo.

El conocimiento de las herramientas y algoritmos permite diseñar metodologías y con ello obtener el máximo de información teórica previo a obtención de datos experimentales. Sin embargo, para usar esta herramienta de manera efectiva es necesario comprender la naturaleza de la base de datos empleada en los parámetros del sistema. Dicho esto, es posible definir los límites de confianza en los resultados y con ello estipular y/o caracterizar un método y estandarizarlo.

Es importante mencionar que en el procedimiento del modelado computarizado de un sistema ya sea biológico, orgánico o inorgánico, se deben tomar en cuenta características naturales asociadas a la conformación del sistema y asegurarse de incorporar todos estos detalles para obtener un resultado verídico, es decir, obtener resultados que se aproximen a la realidad. Por lo tanto se deben tomar en cuenta criterios como: incrementos en la estabilidad de los compuestos, simetría, cuantización y homogeneidad (Computational Chemistry and Molecular Modeling, 2008).

Para comprender mejor la metodología empleada en el presente trabajo, se describen a continuación algunas de las subdisciplinas pertenecientes a la química computacional, que fueron sirven para modelar la realidad

y hacen de esta técnica una herramienta altamente confiable y muy empleada hoy en día en el diseño experimental.

### 1.7.1. Dinámica molecular

La dinámica molecular (DM) no solo es empleada en química, también responde a diferentes propósitos de ciencias como física, biología y ciencia de materiales; sin embargo, su precisión depende del modelo empleado, más específicamente a las interacciones atómicas (Zhang, Han, Wang, Car, & E, 2018).

Conceptualmente la dinámica molecular es un tipo de simulación molecular computacional, que permite al usuario analizar el comportamiento de una interacción de uno o varios sistemas, a través del tiempo, calculando las fuerzas entre los átomos que lo conforman mediante las ecuaciones del movimiento de Newton (Cai W, Li J, 2012).

Con esta herramienta es posible calcular propiedades fisicoquímicas de un sistema de naturaleza químico, como lo son: la energía libre, energía total, entropía, solubilidad, viscosidad, presión y temperaturas de cambio de fase. Para sistemas biológicos, permite medir la fuerza de interacción entre fármacos y sus posibles dianas biomoleculares o receptores (Lozano-Aponte & Scior, 2014).

A pesar de que las ecuaciones de movimiento no son capaces de describir el sistema a un nivel cuántico, se ha reportado anteriormente que este tipo de estudio tiene una buena correlación con estudios experimentales, pues es posible emplear la herramienta bajo ciertas especificaciones técnicas (Meller, 2001; Phillips et al., 2005).

En este trabajo se empleó el software HyperChem versión 8.0, el cual es un programa dedicado al modelado y simulación, en el que es posible obtener información fisicoquímica, producto del diseño de diferentes moléculas como es el caso. En la investigación de los autores (Laxmi & Priyadarshy, 2002) se explica con mayor detalle los usos, la manera en cómo modelar y diseñar moléculas entre otras cosas y por supuesto los requisitos computacionales para la instalación y la forma de instalarlo.

Dicho lo anterior algunos autores han utilizado el software llamado multipolo atómico energéticamente optimizado para aplicaciones biomoleculares (AMOEBA), para simular la dinámica de intercambio de agua para varios iones metálicos incluido el lutecio. La razón de su uso es debido a que puede describir con precisión las interacciones entre los iones metálicos y las moléculas de agua (Ren & Ponder, 2003).

La teoría funcional de la densidad (DFT) es una herramienta que emplea como complemento la DM, por lo tanto, también es aplicada en los sistemas electrónicos y es definida como: un procedimiento variacional alternativo a la solución de la ecuación de Schrödinger, donde el funcional de la energía electrónica es

minimizado con respecto a la densidad electrónica (Pineda Loperena Jazmín, Resendis Ballesteros Adriana, Rojas González Carlos Andrés, s/f). Con base en lo anterior, en el esquema de dinámica molecular Car-Parrinello (CPMD) (Car & Parrinello, 1985), el cual es un método muy adecuado empleado para estudiar la reactividad y las reacciones de los complejos en una solución que contenga iones metálicos como lo son los lantánidos, se ha empleado con éxito para describir la solvatación de diferentes cationes (Terrier, Vitorge, Gaigeot, Spezia, & Vuilleumier, 2010).

Lo anterior es de gran ayuda en cuanto a la razón de emplear la química computacional en este trabajo, pues corrobora que es posible estudiar al lutecio bajo condiciones como lo es un medio acuoso. Sin embargo, los autores (Terrier et al., 2010) sugieren que un aspecto clave para una descripción correcta de la energía potencial de la superficie entre metal-solvente o metal-ligando, es la elección del funcional y del metal pseudopotencial.

### **1.7.2. Mecánica cuántica y mecánica molecular**

La mecánica cuántica (QM) proporciona una descripción matemática del comportamiento de los electrones, sin embargo, las ecuaciones de la mecánica cuántica nunca se han resuelto exactamente para ningún sistema químico que no sea para el átomo de hidrógeno. Por lo tanto, todo el campo de la química computacional se construye alrededor de soluciones aproximadas y algunas de estas soluciones son muy burdas, y otras son más precisas para algún experimento que se haya diseñado.

El uso de QM también está asociado a la mecánica molecular (MM) y generalmente se emplean ambas para propósitos moleculares. El uso de MM es eficiente en cuanto al tiempo para procesar métodos moleculares frente a QM, sin embargo, la MM no proporciona resultados en términos atómicos es por eso que se emplean de manera combinada (Peter W. Atkins, 2011).

El campo de fuerza de MM a emplear en el estudio debe elegirse de manera que cumpla con la descripción y con la precisión de la región fuera del sistema y las interacciones dentro de la región QM. Por ejemplo para las proteínas los campos de fuerza estándar de todos los átomos que se usan comúnmente son CHARMM27 y AMBER ff99 (Heyden, Lin, & Truhlar, 2007).

Es importante mencionar que además de seleccionar los métodos QM y MM adecuados, se requiere de otras elecciones importantes, como lo son: decidir qué átomos incluir en la región QM, y cómo tratar a los enlaces covalentes que se cruzan en el límite QM/MM (por ejemplo, en la introducción de átomos de enlaces adicionales entre MM y QM, los orbitales híbridos en los átomos MM o un "pseudo enlace" para reemplazar el enlace covalente QM-MM). A pesar de ello todos estos métodos pueden dar resultados



razonables, determinando los estados de protonación de residuos, y tratando las interacciones electrostáticas (Heyden et al., 2007).

### 1.7.3. Energía total del sistema

En química computacional podemos referirnos a un sistema de distintas maneras, cuando se habla de energía se debe apreciar el término en función a la termodinámica, para comprender mejor la energía total del sistema es necesario desglosar y definir los aspectos más importantes que definen a un sistema y a la energía.

Un sistema se clasifica como: sistema abierto (puede intercambiar masa y energía, generalmente en forma de calor con el entorno), sistema cerrado (permite la transferencia de energía, pero no de masa con el entorno) y sistema aislado (no permite la transferencia de energía ni de masa con el entorno). El programa empleado en este trabajo Hyperchem 8.0 puede simular estos tres sistemas modificando los parámetros de *ab initio*; por lo tanto, es necesario comprender al sistema como el modelo completo a simular, el cual comprende características fisicoquímicas que pueden ser determinadas debido a la energía que presenta. Cada sistema dependiendo de sí es abierto, cerrado o aislado tendrá características específicas energéticamente hablando y además de ello ofrecerán diferentes ventajas y desventajas las cuales se presentan en la tabla 4.

Tabla 4. Ventajas y desventajas de los sistemas termodinámicos.		
Sistema	Ventajas	Desventajas
Abierto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Existe transferencia de materia y energía</li> <li>• Se puede monitorizar el sistema</li> <li>• Puede utilizarse para experimentos que no requieran condiciones constantes específicas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No permite controlar la temperatura</li> <li>• No permite controlar la presión</li> </ul>
Cerrado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Permite controlar la temperatura y la presión</li> <li>• Se puede monitorizar el sistema</li> <li>• La materia dentro del sistema siempre es constante</li> <li>• Permite el intercambio de energía en forma de calor o trabajo</li> <li>• Se adapta a experimentos específicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No existe transferencia de materia</li> </ul>

Aislado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Permite controlar la temperatura y mantenerla constante</li> <li>• Permite controlar la presión</li> <li>• Se puede monitorizar el sistema</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No existe transferencia de materia ni de energía.</li> <li>• No permite el intercambio de energía en forma de calor o trabajo</li> <li>• Solo se emplea para experimentos en los que se mantenga constante la presión, la temperatura y la masa.</li> </ul>
---------	--	--

La energía total del sistema está conformada por la suma de la energía cinética, energía potencial y energía interna (toda energía perteneciente a un sistema que no sea cinética ni potencial, tal como la energía debida al movimiento relativo de las moléculas respecto al centro de masa del sistema o energía debida a la vibración de las moléculas o la energía producto de las interacciones electromagnéticas de las moléculas e interacciones entre los átomos y/o partículas subatómicas que constituyen las moléculas) (Diego, 2008). La energía total del sistema entonces se define como la suma de cada uno de los tipos de energía que actúan sobre un sistema en específico y está representada por la siguiente ecuación:

$$E_{\text{tot}} = E_c + E_p + U$$

Dónde:  $E_{\text{tot}}$  es la energía total del sistema;  $E_c$  es la energía cinética;  $E_p$  es la energía potencial y  $U$  es la energía interna.

La energía total del sistema debe tener antes, durante o al final del experimento de simulación, una afinación relacionada a las moléculas. Esto se hace a través de ecuaciones de mecánica y dinámica molecular así como mecánica cuántica, lo que permite que las estructuras se optimicen en el espacio, hallándose en la conformación que termodinámicamente sea más favorable y estable (Allan, Arias, Payne, Joannopoulos, & Teter, 2002; Gilson & Honig, 1988; He & Zhang, 2005).

#### 1.7.4. Interacción del solvente

El agua es el solvente universal por excelencia. Se emplea por sus características fisicoquímicas en casi todos los experimentos que involucren disolver una sustancia. Además, permite trabajar en un rango amplio de temperatura (0-100°C) en casos en que la(s) sustancia(s) a disolver lo requieran, sin embargo, no es el único solvente empleado. Existen otros solventes no polares capaces de disolver sustancias las cuales el agua es incapaz de hacer. Al disolver algunas sustancias en agua, las moléculas del soluto pueden

interactuar con las moléculas del agua dando como resultado diferentes características del analito, a continuación, se analizarán las interacciones que generalmente suelen ocurrir.

La principal interacción existente al mezclar un soluto con un solvente es la solvatación del soluto (figura 6). Lo que ocurre es un proceso de formación de interacciones atractivas entre las moléculas del solvente con las moléculas o iones del soluto (recordando que en solución el compuesto se disocia, provocando que existan iones libres estabilizados por las cargas del contra-ion). El término generalmente es aplicado a soluciones iónicas, sin embargo, el estado solvatado también aplica para referirse a un ion que se encuentra en una solución y éste está acomplejado por moléculas del solvente. Molecularmente hablando, durante el proceso de solvatación existen interacciones de tipo: puente de hidrógeno, ion-dipolo, dipolo-dipolo, inclusive ion-ion (interacción exclusiva de líquidos iónicos). Ahora bien, para que este proceso termodinámicamente sea favorecido, la energía libre de Gibbs de formación de la solución debe ser menor a la suma de la energía libre de Gibbs de formación del solvente y el soluto por separado.

Se sabe que los solventes polares contienen en su estructura molecular un momento dipolar y además contienen una constante dieléctrica alta. Gracias a estas características las moléculas tienen la capacidad de solvatar a los iones, ya que pueden orientar la porción parcialmente cargada de la molécula hacia el ion en respuesta a la atracción electrostática (American Chemical Society, 2017; Sara Aldabe, Pedro Aramendía, 2002).

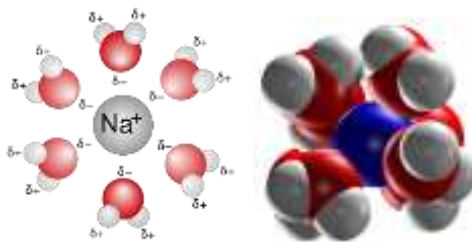


Figura 6. Proceso de solvatación del NaCl, en donde  $\delta$  representa las cargas - y + de los momentos polares de los átomos de Oxígeno e Hidrógeno respectivamente, así como un modelo 3D.

Los solventes son empleados para disolver sustancias que se encuentran en estado sólido o líquido (inclusive gaseoso, pero no es tan habitual), sin embargo; ¿cómo es que se lleva a cabo el proceso de disolución? Es un proceso el cual involucra interacciones a nivel molecular de las sustancias químicas empleadas. Siguiendo con el ejemplo del agua, este solvente debido a su polaridad comienza a formar interacciones electrostáticas con otras moléculas polares, y a medida que avanza el tiempo las moléculas

de agua comienzan a agregarse y a acumularse en relación con el soluto. Las interacciones comienzan a formar una capa esférica de moléculas alrededor del soluto, esta capa es denominada, capa de hidratación y estas capas permiten la dispersión homogénea de las partículas de agua lo que a su vez permite que exista una disolución completa.

En los complejos también influye el solvente empleado, debido a que moléculas de éste pueden coordinarse para estabilizar la molécula, así como brindarle diferentes características fisicoquímicas. Es además posible realizar estudios del número de coordinación, es decir, la interacción que existe entre el solvente con el complejo a través de química computacional. Esta interacción es conocida como hidratación y suele estudiarse a partir de una simulación la cual se compone principalmente por una celda con un tamaño específico, la cual contiene el medio líquido elegido, generalmente lo es agua, nitrato de etilamonio (EAN) y nitrato de etanolamonio (HOEAN), posteriormente se introduce la molécula a estudiar y para afinar condiciones controladas se selecciona la temperatura, presión, distancia entre las moléculas del solvente etc., Una vez que se tiene todo esto se procede a simular el experimento y finalmente se analiza la estructura del complejo a través de técnicas como RMN, Rayos X, funciones de distribución (angular y polar), estados de densidad, entre otros.

Entre los aspectos a analizar están: los enlaces formados, la densidad de los orbitales para analizar la interacción entre los electrones los cuales forman los enlaces coordinados, se analizan los átomos *donor* para evaluar que efectivamente se encuentren formando enlaces coordinados, la distancia entre los enlaces para analizar la estructura geométrica espacial del complejo, para finalmente dar respuesta al número de coordinación y con ello también determinar si alguno de los ligandos corresponden a una o varias moléculas del solvente empleado. (Allen, Tildesley, & Banavar, 2008; Bodo, 2015; Hitzenberger et al., 2013; Terrier et al., 2010)

## 1.8. Complejos de coordinación de Lutecio

El lutecio como ya se mencionó tiene 4 números de coordinación 6, 7, 8 y 9 lo cual ofrece una gran diversidad de existencia de complejos. Se caracteriza por ser un catión trivalente duro y tener una tendencia fuerte en solución para formar complejos con átomos *donadores* duros, como lo son O, F, y N los cuales tienen un número de coordinación de 8 y 9. Además son termodinámicamente muy estables debido al tamaño de los ligandos, sobre todo cuando lo son de tipo poliaminopolicarboxilato acíclicos y cíclicos.

El compuesto DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético) es un agente quelante bifuncional ampliamente empleado para quelar iones metálicos y algunas tierras raras. Es también capaz

de aceptar la ocupación de un ácido carboxílico a la conjugación con alguna molécula de unión o enlazante (permite formar un puente entre el agente quelante y un vector de orientación) el cual modifica las propiedades farmacocinéticas del conjugado y lo convierte en un agente con amplias ventajas sin afectar su capacidad de quelación. En la figura 7 se muestran varios tipos de enlazantes comúnmente empleados (catiónicos, aniónicos, neutros y metabólicamente escindibles).

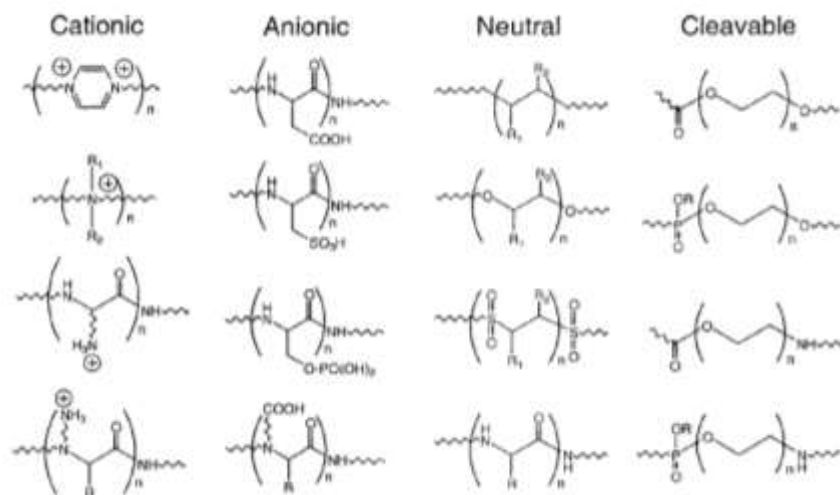


Figura 7. Enlazantes empleados en la modificación de DOTA. (Liu & Edwards, 2001)

Los complejos  $\text{Ln}^{\text{III}}\text{DOTA}$  reportados tienen una geometría de antiprisma cuadrado, donde el plano basal está ocupado por cuatro nitrógenos de amina del macrociclo, el plano cubierto está ocupado por cuatro oxígenos de carboxilato de los residuos carboxílicos, y una posición de cubierta está ocupada por una molécula de agua, este complejo se representa en la figura 8.

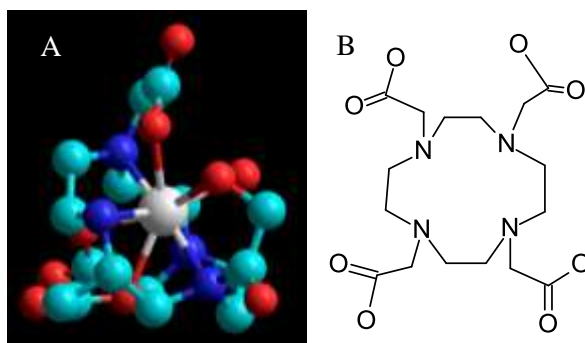


Figura 8. A) Representación geométrica en 3D de Lu-DOTA. Realizado en HyperChem, átomos azules agua C, átomos azules rey N, átomos rojos O y átomo blanco  $\text{Lu}^{3+}$ . B) Representación geométrica 2D de DOTA.

Un aspecto importante a considerar en todas las reacciones complejométricas para estudiar el radiomarcaje con  $^{177}\text{Lu}^{3+}$  son: considerar el intervalo de pH óptimo para el ion/ligandos a emplear y un tampón que optimice la formación del complejo brindándole estabilidad. En cuanto a la preparación de  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA se sabe que su formación es muy lenta fundamentalmente cuando las concentraciones de Lu y DOTA son bajas. Cinéticamente la formación del complejo tiene como primer paso la formación rápida de un intermediario mono o diprotonado. Este intermediario es observado a través de UV-Vis, luminiscencia y RMN. La lenta formación del complejo DOTA representa una desventaja frente a otros agentes quelantes, sin embargo, el calentamiento a 95 °C durante 25-30 min suele dar buenos rendimientos de marcaje (Fortin MA, Orlova A, Malmström PU, 2007; Orlova et al., 2013).

En los procedimientos de radiomarcaje de lantánidos, el pH desempeña un papel crítico, ya que la velocidad de formación del complejo aumenta con la concentración de iones de hidrógeno. Sin embargo, por encima del pH 6, los cationes lantánidos forman hidróxidos insolubles, lo que hace que el pH óptimo para el radiomarcado se encuentre entre pH 5-6. Generalmente se mantiene utilizando un tampón de acetato de sodio o acetato de amonio. Los procedimientos de radiomarcaje generalmente se llevan a cabo con un exceso de ligando en comparación con el radiometal. Por esta razón, solo una pequeña fracción de los sitios quelantes disponibles están marcados y el gran exceso de ligando evita la formación de especies de metal-hidroxido insolubles debido a la rápida formación de complejos intermedios. Generalmente se agrega ácido ascórbico o ácido gantísico a la preparación debido a que actúan como eliminadores de radicales libres y proporcionan una mejor estabilidad a los productos (Liu & Edwards, 2001).

Un derivado de DOTA, el DTPA (ácido dietilentriaminopentaacético) es otro agente quelante empleado, sin embargo, este a diferencia de DOTA presenta desventajas debido a que se ha reportado que se disocia y libera al metal empelado en condiciones fisiológicas, lo cual es un aspecto desfavorable ya que es importante cuando se considera la idoneidad del complejo para aplicaciones radiofarmacéuticas dirigidas. El DTPA actúa como un ligando octadentado y el poliedro de coordinación resultante, se ha considerado en términos de una configuración antiprismática arquimediana distorsionada o un modelo de prisma trigonal triapicado, si se considera la molécula de agua coordinada. Para confirmar la octacoordinación se emplean los espectros de protones y carbono del complejo Ln-DTPA y con ello se confirma que el compuesto en estado sólido mantiene la coordinación en solución, además se ha observado el mismo patrón para tres complejos diamagnéticos de M(III)-DTPA en donde M = La, Lu e Y (Aime & Botta, 1990) este agente se muestra en la figura 9.

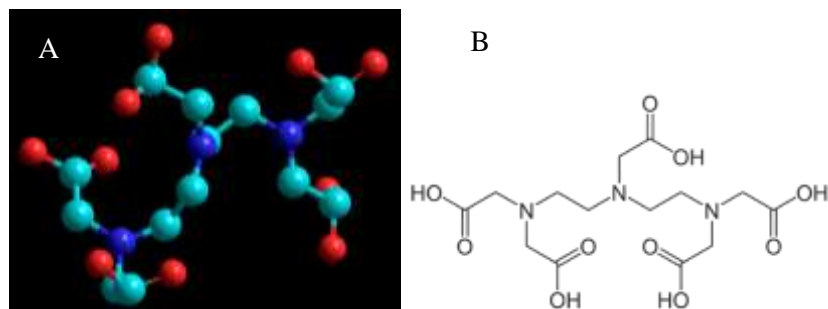


Figura 9. A) Representación geométrica 3D de DTPA. Realizado en HyperChem átomos azules agua C, átomos azules rey N y átomos rojos O. B) Representación geométrica 2D de DTPA.

Este agente quelante (DTPA) en comparación con EDTA, forma complejos más fuertes con iones metálicos más grandes (los lantánidos que tienen números de coordinación de 8-9). Las constantes de estabilidad para la mayoría de los metales son 2-4 órdenes de magnitud más altas para los complejos de DTPA que para los complejos de EDTA. Estas constantes de estabilidad son estudiadas para compararlas entre los agentes quelantes bifuncionales con los lantánidos y elegir cual agente se adapta de mejor manera a los experimentos a realizar.

Finalmente, las constantes de velocidad durante el intercambio de iones metálicos que se producen acorde al mecanismo de ataque directo del ión metálico suelen incrementarse. Por ejemplo: pasar de  $\text{Ho}^{3+}$  a  $\text{Lu}^{3+}$  implica un aumento de la constante de velocidad de  $0.8 \times 10^{-3}$  a  $1.5 \times 10^{-3} \text{ m}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ . Esto significa que, como en el caso de los complejos de EDTA con lantánidos, las tasas de las reacciones de separación son importantes para estimar la estabilidad de los complejos de DTPA con lantánidos. (Byegård, Skarnemark, & Skålberg, 1999)

El NTA (ácido nitrilotriacético) es un ligando trianiónico tetradentado tripodal, por lo tanto, es un formador de complejos con geometría cuadrada y es especialmente adecuado para iones metálicos con números de coordinación de seis, ya que hay dos valencias disponibles para la unión reversible de biopolímeros, (Hochuli, Döbeli, & Schacher, 1987) este agente quelante se muestra en la figura 10.

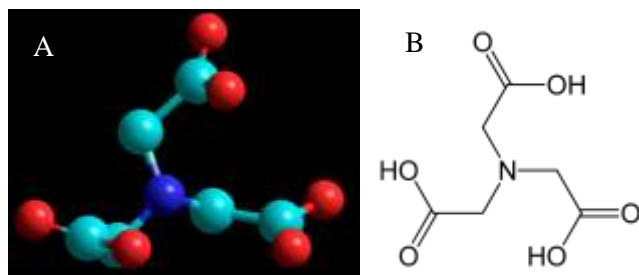


Figura 10. A) Representación geométrica 3D de NTA. Realizado en HyperChem átomos azules agua C, átomos azules rey N y átomos rojos O. y B) Representación geométrica 2D de NTA. Realizado en ChemSketch

El EDTA (ácido etilendiaminotetraacético), tiene cuatro carboxilos y dos grupos amino, estos grupos pueden actuar como donantes de pares electrones, o bases de Lewis. La capacidad del EDTA para donar sus seis pares de electrones, para la formación de enlaces covalentes coordinados a cationes metálicos hace al EDTA un ligando hexadentado. Sin embargo, en la práctica el EDTA suele estar parcialmente ionizado y, por tanto, forma menos de seis enlaces covalentes coordinados con cationes metálicos. El EDTA forma complejos octaédricos con la mayoría de los cationes metálicos  $2+$ , en solución acuosa, sin embargo, puede ser hallado también con iones metálicos de estados de oxidación  $3+$ ,  $4+$ ,  $5+$  y  $6+$ , este agente se presenta en la figura 11. Para los complejos de EDTA con lantánidos, la contribución relativa de la unión directa disminuye a medida que aumentan los números atómicos de los lantánidos. Además, la tasa de disociación dependiente de  $H^+$  disminuye con la misma tendencia, lo que indica que los lantánidos más pesados podrían ser trazadores no absorbentes prometedores (Janicki, Starynowicz, & Mondry, 2008).

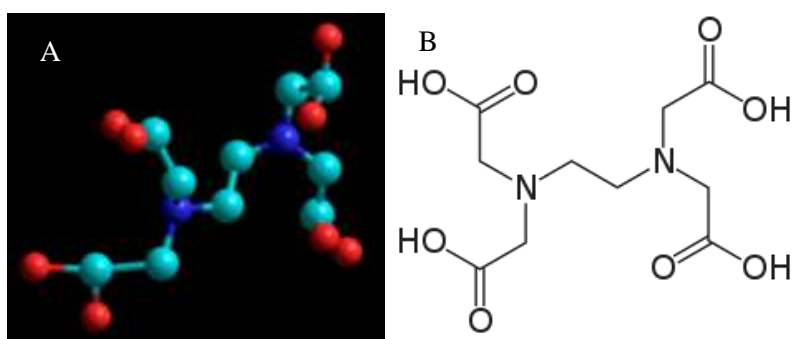


Figura 11. A) Representación geométrica 3D de EDTA. Realizado en HyperChem átomos azules agua C, átomos azules rey N y átomos rojos O. B) Representación geométrica 2D de EDTA.



Otros dos agentes quelantes son el DO3A (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-trisacético), el cual es un agente heptadentado con una geometría de coordinación octaédrica de monocapa y NOTA (1,4,7-triazaciclononano-1,4,7-ácido triacético) el cual es un agente hexadentado. Suelen utilizarse en la terapia dirigida, en la actualidad se está estudiando su comportamiento y propiedades, por lo que la cantidad de información disponible es limitada a pesar de tener constates de estabilidad altas. Estos agentes se muestran en las figuras 12 y 13 respectivamente.

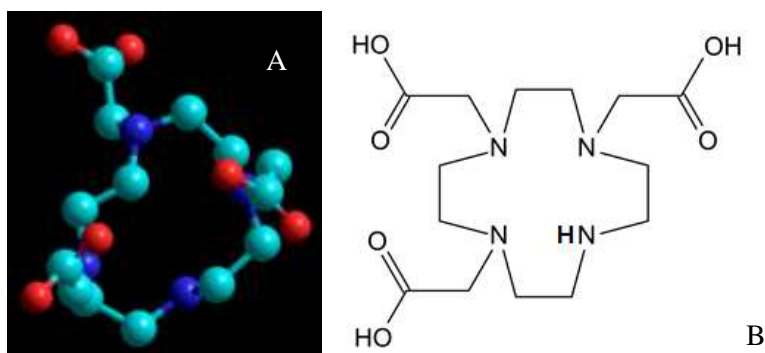


Figura 12. A) Representación geométrica 3D de DO3A. Realizado en HyperChem átomos azules aqua C, átomos azules rey N y átomos rojos O. B) Representación geométrica 2D de DO3A.

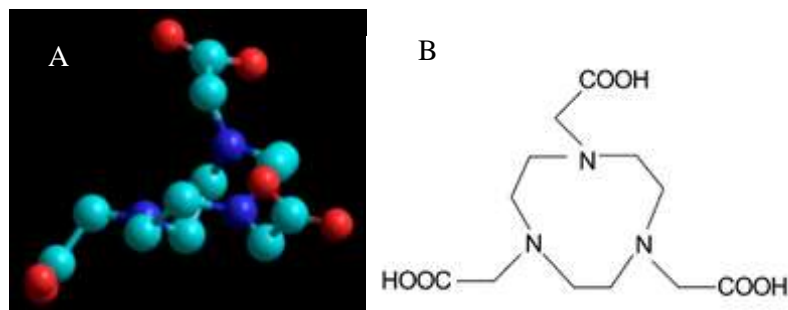


Figura 13. A) Representación geométrica 3D de NOTA. Realizado en HyperChem átomos azules aqua C, átomos azules rey N y átomos rojos O. B) Representación geométrica 2D de NOTA.

El empleo de cada uno de los agentes quelantes antes mencionados suele estar en función de la constante de estabilidad que presentan, por lo tanto, una constante de estabilidad alta brinda la posibilidad de tener complejos con enlaces covalentes o iónicos dependiendo el metal rígidos y con propiedades fisicoquímicas altamente estables, mientras que un agente con constantes bajas podría ser todo lo contrario y presentar enlaces muy lábiles, inclusive disociarse con el paso de unos pocos minutos. Las constantes de estabilidad para los agentes presentados se muestran en la tabla 5.

**Tabla 5. Agentes quelantes comunes de  $\text{Lu}^{3+}$  y Log de las constantes de estabilidad. (Banerjee et al., 2015)**

Agente quelante	Log de la constante de estabilidad
DOTA	25.4
DO3A	23
NTA	22.4
EDTA	19.8
NOTA	15.3
DTPA	12.5

### 1.9. Caracterización de los complejos de coordinación de Lu

La caracterización de un compuesto químico suele ser la parte más laboriosa y demandante, ya que implica una serie de análisis fisicoquímicos minuciosos que determinan la composición química del compuesto. Los análisis permiten conocer la estructura geométrica, es decir, cómo se encuentran los átomos distribuidos en el espacio. Permite conocer los enlaces formados, además de identificar grupos funcionales y a partir de estos, atribuir las propiedades fisicoquímicas que presente la molécula. También permiten obtener información sobre el comportamiento molecular de la molécula en diferentes medios, entre otros aspectos importantes.

Entre los métodos de estudio se encuentran: medición de propiedades coligativas, métodos RMN y ESR, UV, UV-vis, IR cercano/lejano, HPLC, estudio de solubilidad, método de extracción, estudio de equilibrio de intercambio iónico, polarografía, conducción polarimétrica, medición del coeficiente de autodifusión, y presión de positrones. Además, también se llevan a cabo otros tipos de análisis, entre los cuales destacan los análisis elementales, de los que se obtiene el porcentaje en peso relacionado con el contenido de carbono, hidrógeno y nitrógeno del complejo. Estos valores experimentales se comparan con el cálculo teórico, para confirmar así dicha proporción. El campo máximo de ligando se basa en analizar los orbitales tanto del ligando como del metal, ya que se ven influenciados por la distribución de carga al momento de formar el complejo metálico. Por medio de este espectro según la intensidad del campo se realizan comparaciones con otros análisis, para confirmar de esta manera la relación ligando-metal. El análisis termogravimétrico se basa en el cambio de la masa a estudiar en relación a la temperatura y el tiempo. Se obtienen rangos de temperatura en donde se presenta descomposición de la muestra, porcentajes de pérdida de peso, los que se tienen en cuenta para asignar los compuestos o elementos. Por último se analizan los residuos metálicos que se obtienen al final del análisis (MORENO & VELOZA, 2017).

### 1.9.1. Estudio de formación de complejos por mediciones espectrofotométricas

La principal razón por la cual se emplean técnicas espectrofotométricas es porque durante la formación de complejos hay cambios en las propiedades espectrales debido a 4 puntos importantes, los cuales son:

1. La excitación de los electrones de los iones metálicos y del ligando está influenciada por la interacción entre ellos.
2. Los electrones de los iones de metales de transición se excitan fácilmente y, en consecuencia, absorben en la región visible, es decir, estos iones dan compuestos coloreados.
3. Los sistemas electrónicos de iones metálicos de no transición y de ligandos son más estables; la excitación de los electrones requiere mayor energía, y por lo tanto estas especies absorben la radiación en el rango ultravioleta del espectro.
4. Debido a la interacción del ion metálico central y el ligando, puede producirse una transferencia de carga del ligando al ion metálico durante la irradiación; este fenómeno es la razón de la llamada captación de la luz en la región visible y en la ultravioleta cercana.

Un punto importante durante las mediciones es no perder de vista la Ley de Beer (ecuación 7). Para seleccionar la longitud de onda adecuada debemos tener presente que la absorbancia del complejo formado debe ser es mucho mayor que la del ion metálico libre y la del ligando libre, comprobando que a la longitud de onda seleccionada el espectro obtenido del complejo es mayor que el de las especies por sí solas.

$$A = \epsilon \cdot c \cdot l \dots\dots\dots (7)$$

Donde: A es la absorbancia;  $\epsilon$  es el coeficiente de extinción molar; c es la concentración y l es la longitud de la celda.

### 1.10. Aplicaciones

Los óxidos de lutecio actualmente tienen aplicaciones industriales, Se ha sugerido que se utilice como material para lentes en la litografía de inmersión de alto índice de refracción (Wei & Brainard, 2009), los oxiatosilicatos de lutecio (LSO) dopados con cerio se utilizan como un detector para la tomografía por emisión de positrones. (F. Daghighian, P. Shenderov, K. S. Pentlow, M. C. Graham, B. Eshagian, C. L. Melcher, 1993). En medicina nuclear es de gran interés ya que el radioisótopo  $^{177}\text{Lu}$  tiene aplicaciones radiofarmacéuticas (Banerjee et al., 2015), por ejemplo, se ha demostraron que el anticuerpo monoclonal Nimotuzumab (h-R3) puede ser conjugado con  $^{177}\text{Lu}$  para obtener  $^{177}\text{Lu}$ -h-R3 el cual es empleado como inmunoterapia en gliomas (Beckford Vera et al., 2012).

Se ha reportado el conjugado  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA (antígeno de membrana específico de la próstata) y  $^{177}\text{Lu}$ -iPSMA utilizados con radioligandos para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (Fendler, Rahbar, Herrmann, Kratochwil, & Eiber, 2017; Hernández-Jiménez et al., 2018).

Por último, y similar a lo que se pretende en este trabajo, se ha reportado un nuevo sistema de nanopartículas de oro de 30 nm (AuNP) conjugadas a cadenas de polietilenglicol (PEG) y a su vez modificadas con  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA, que además están enlazadas a panitumumab para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado (LABC) (Yook et al., 2016).

## 2. Planteamiento del problema

## 2.1. Justificación

En trabajos recientes del grupo de investigación, se ha estudiado el radiomarcado de distintos tipos de nanopartículas, entre las que destacan poliméricas, metálicas, orgánicas e inorgánicas. Una de las estrategias más empleadas es el radiomarcado empleando agentes bifuncionales que en su estructura presentan quelantes de iones metálicos como DOTA. Uno de los retos en el diseño de formas radiofarmacéuticas es la obtención de una cantidad de radiación necesaria para los fines médicos, en este sentido es una necesidad obtener radiofármacos con actividades específicas de calidad adecuada. El presente trabajo pretende, diseñar y establecer una metodología alterna de radiomarcado con  $^{177}\text{Lu}$ -Lutecio, con la idea de aplicarla en futuros desarrollos radiofarmacéuticos. El trabajo empleó herramientas como la química computacional, siendo ésta una alternativa para el ahorro de reactivos, tiempo y dinero con el objetivo de obtener resultados teóricos previos a la experimentación, y con ello a través de diversas técnicas llevar a cabo la preparación y caracterización de complejos de coordinación de Lutecio que incrementen la eficiencia de marcado de sistemas nanoparticulados.

## 2.2. Pregunta de investigación e Hipótesis

Sabiendo que la constante de estabilidad ( $\beta$ ), reportada del agente bifuncional Lu-DOTA es hasta hoy en día la más alta (25.4) ¿Qué aspectos estructurales químicos son necesarios modificar y/o cambiar para obtener complejos de lutecio similares a Lu-DOTA empleando ligantes bidentados y tridentados?

Empleando ligantes bidentados y tridentados, se podrán obtener complejos de Lutecio con geometría similar al complejo Lu-DOTA.

## **2.3.Objetivos**

### **2.3.1. General**

Diseñar, preparar y caracterizar complejos de lutecio a través de técnicas espectrofotométricas (UV-Vis) y potenciométricas, empleando ligantes bidentados y tridentados.

### **2.3.2. Particulares**

- Estudiar la estabilidad de complejos de lutecio con ligantes bidentados y tridentados, comparándolos con el complejo Lu-DOTA empleando herramientas de modelado molecular.
- Preparar y caracterizar complejos de lutecio más estables de acuerdo a los resultados obtenidos por el modelaje molecular.
- Estudiar las especies que participan en la formación del complejo utilizando métodos espectroscópicos y potenciométricos.



# 3. Métodos

### 3.3. Tipo de estudio y variables.

El tipo de estudio a realizar en este proyecto es del tipo prospectivo y experimental con un diseño multifactorial de dos niveles ( $2^k$ ), el cual contiene las siguientes variables: concentración y tipo de ligantes.

### 3.4. Materiales y equipos

Los materiales y reactivos se presentan en la tabla 6 con el fin de una mejor visualización y organización.

Tabla 6. Materiales y reactivos		
Instrumentos	Reactivos	Equipo
Potenciómetro (CONDUCTRONIC, J. T. BAKER, K19C09 y SRM185g).	Glicina (Aldrich $\geq 99\%$ )	Computadora (Excel 2019, Origin pro versión 8.6, HyperChem versión 8.0, CHEAQS versión 0.1.0.9 y Chem Office Ultra versión 7.0)
Espectrofotómetro UV-Vis de doble haz (PerkinElmer)	Ac. Ascórbico (Aldrich $\geq 99\%$ )	
	Ac. Láctico (Aldrich $\geq 85\%$ )	
	Ac. Glicólico (Aldrich 99%)	
	Dietilentriamina (Aldrich 99%)	
	Cloruro de lutecio (Aldrich $\geq 99.99\%$ )	
	Hidróxido de sodio (Aldrich $\geq 98\%$ )	
	Ácido perclórico (FERMONT 70%)	
	Agua destilada	
	Buffer de pH 4.10, 7.01 y 10.01	
	Ácido poli-L- $\gamma$ -glutámico (Aldrich 99%)	
	Ácido poli(láctico-co-glicólico) (Aldrich 75:25, 99%)	
	Acetona (Aldrich $\geq 99.9\%$ )	

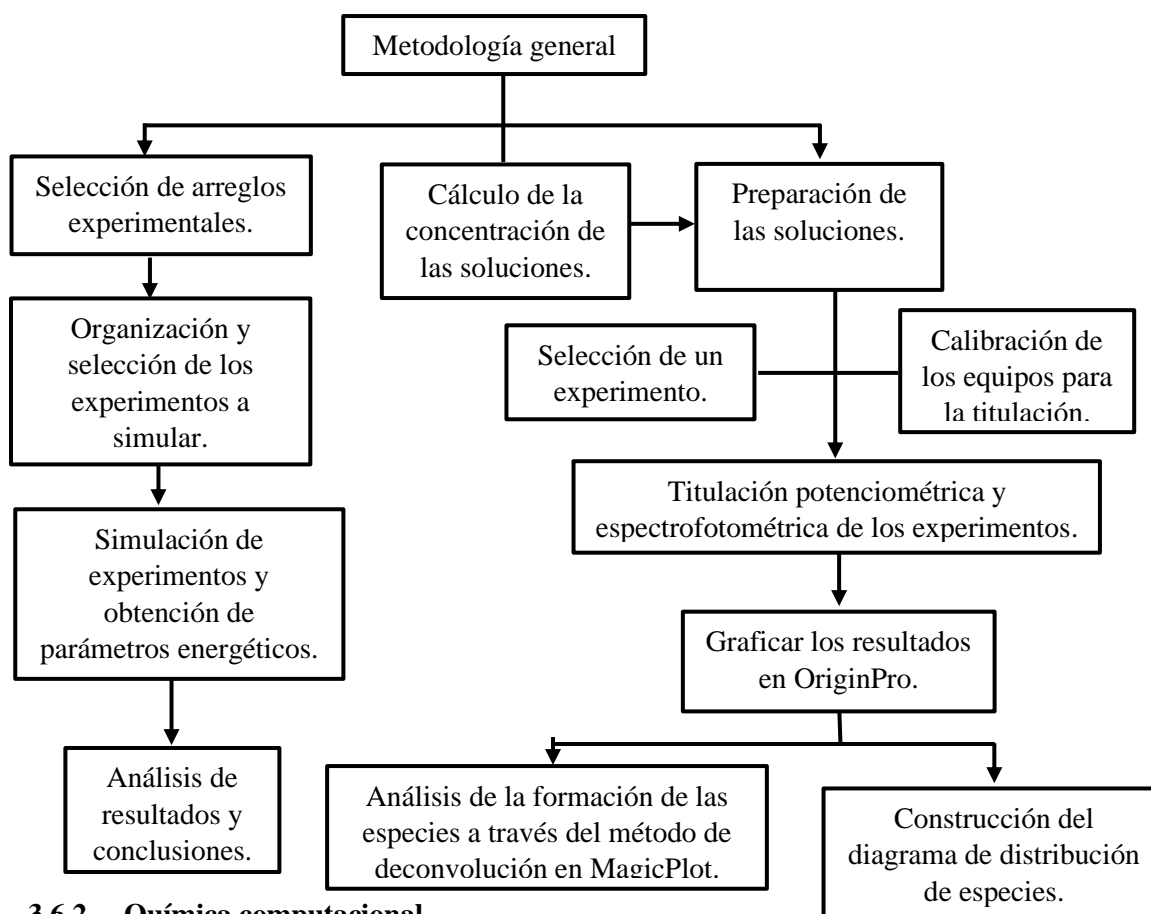
### 3.5. Preparación de soluciones

La preparación de las soluciones se realizó manteniendo relaciones equimolares, a excepción del ácido perclórico y el hidróxido de sodio. Se realizó la preparación a un volumen final de 100 mL de cada reactivo, por lo tanto, se pesó en una balanza analítica 0.009 g de glicina, 0.012 g dietilentriamina, 0.022 g de ácido ascórbico, 0.011 g de ácido láctico, 0.009 g ácido glicólico, 0.006 g de ácido poli(láctico-co-glicólico), 0.006 g de ácido poli-L- $\gamma$ -glutámico, 0.035 g de cloruro de lutecio, 0.075 mL de ácido perclórico y 0.049 g de hidróxido de sodio, los ligandos y el ion lantánido se prepararon a una concentración de 1.25 mM, mientras que las soluciones de ácido y base se prepararon a una concentración de 12.5 mM.

Todas las soluciones se disolvieron en agua destilada con excepción del PLGA y  $\gamma$ -PGA, estos dos se disolvieron inicialmente en acetona y posteriormente se completó su volumen de dilución con agua destilada.

### 3.6. Métodos

#### 3.6.1. Metodología general



#### 3.6.2. Química computacional

Los ligandos empleados en este proyecto fueron seleccionados a semejanza del complejo Lu-DOTA, es decir, se analizó la estructura principal y se identificaron por separado las estructuras de dos diferentes especies químicas ampliamente conocidas, las cuales se aprecian mejor en la figura 14.

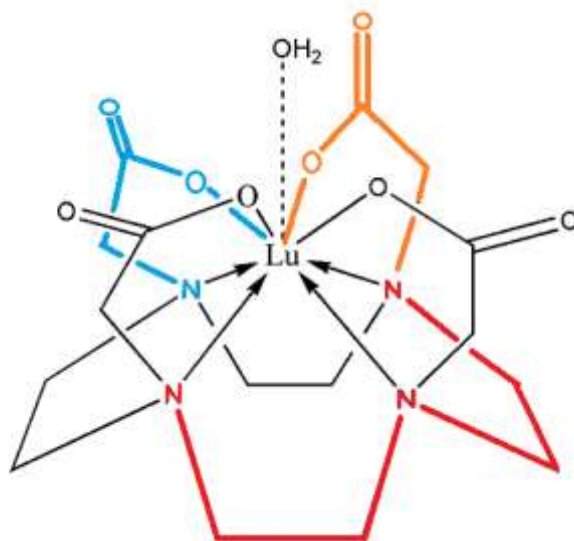


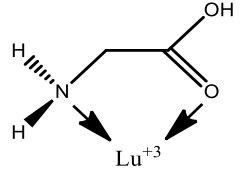
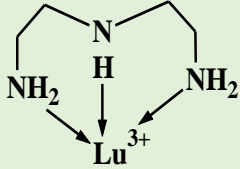
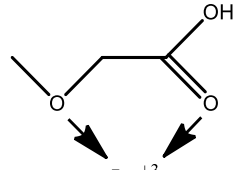
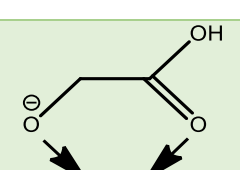
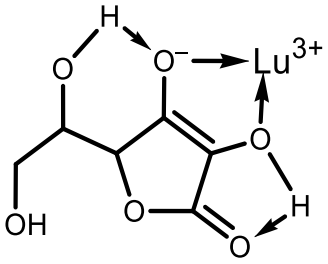
Figura 14. Complejo Lu-DOTA en el que se identifican dos principales especies químicas: de color rojo Dietilentriamina (Dien) y de color azul Glicina (Gly). Nota: las estructuras de color naranja y negro fueron sustituidas por el ácido láctico/glicólico.

El primer paso es elegir el software a utilizar, este debe ser el indicado para cumplir con los propósitos de la investigación. En dicha investigación se empleó el antes ya mencionado HyperChem Professional versión 8.0.

Este programa permite modelar, diseñar y simular eventos con múltiples variables, como lo son la temperatura, presión, medio, etc. El software ofrece una calidad extraordinaria en cuanto a la visualización de la flexibilidad de los enlaces, la representación gráfica en 2D y 3D, la distancia entre los enlaces, etc. Dicho programa fue empleado para diseñar las moléculas empleadas, así como el diseño de los ligandos unidos al átomo central  $\text{Lu}^{3+}$ . Además, al llevar a cabo las reacciones de coordinación, el programa permite dar una animación 3D de cómo se distribuye en el espacio el complejo formado, también realiza cálculos químicos cuánticos que en conjunto con la mecánica molecular y la dinámica molecular el usuario obtiene datos experimentales simulados que son muy útiles y además pueden ser estandarizados. (Laxmi & Priyadarshy, 2002)

Lo primero que se debe reunir para comenzar con la simulación, son las moléculas que fungirán como los ligandos del experimento, las moléculas seleccionadas en este trabajo fueron: Glicina, Dietilentriamina,

Ácido láctico, Ácido ascórbico, Ácido glicólico, Ácido poli-L- $\gamma$ -glutámico y el Ácido poli(láctico-co-glicólico). Las posibilidades de unión entre estas moléculas con el ion central se presentan en la tabla 7:

Tabla 7. Representación de la unión entre los átomos <i>donor</i> de los ligandos con el ion lantánido.			
Especie química	Número de átomos <i>donor</i>	átomos <i>donor</i>	Representación 2D
Glicina	2	=O -NH <sub>2</sub>	
Dietilentriamina	3	-NH <sub>2</sub>	
Ácido láctico	2	-OH =O	
Ácido glicólico	2	-OH =O	
Ácido ascórbico	2, 2*	-OH -OH	<p>2</p>  <p>2*</p>

<b>Ácido poli-L-γ-glutámico</b>	2(n), donde n = número de residuos [-glutámico-]	-OH =O	
<b>Ácido poli(láctico-co-glicólico)</b>	2(x,y), donde x, y = número de residuos [láctico-glicólico]	=O	
*El ácido ascórbico presenta tautomerización en función al pH, lo que posibilita la formación de un monoanión, es decir, un ligando bidentado en una solución con pH ácido y la formación de un anión binegativo, es decir, un ligando bidentado también, pero con una estructura de coordinación distinta en una solución con pH alcalino.			

Una vez identificadas las especies químicas, lo siguiente es analizar las posibles variedades de interacción entre estas, sin que rebasen los números de coordinación para el lutecio. Estos parámetros se anexan en la tabla 8 de la sección resultados, donde también se describen los datos experimentales obtenidos tras las simulaciones en gas.

El programa se ejecutó empleando los algoritmos AM1 (uso del método hamiltoniano Austin Model 1, un método semi-empírico empleado para el cálculo cuántico de la estructura electrónica molecular en química computacional), SPARKLE (es un modelo empleado para el cálculo de compuestos de coordinación con lantánidos), BFGS (Broyden–Fletcher–Goldfarb–Shanno, es un algoritmo utilizado para la optimización de la geometría de las moléculas), GNOMR= n . nn (es un algoritmo empleado como criterio de terminación durante la optimización geométrica, donde n representa los valores propuestos por el usuario), XYZ (es un algoritmo que le indica al sistema que realice todas las operaciones geométricas en coordenadas cartesianas) y AUX (es un comando que permite la salida de información auxiliar para el uso y compatibilidad con otros programas).

Con los algoritmos seleccionados se llevó a cabo la simulación en una celda con forma cúbica, en donde se incluyen las moléculas del solvente y la del complejo seleccionado, con el fin de conocer los parámetros que tiene la molécula. Dentro de un ambiente distinto lo que se hace es realizar una vez más una simulación de la optimización de la geometría y la dinámica molecular.

Es importante realizar las simulaciones con los algoritmos debido a que permiten minimizar la energía del sistema, en otras palabras, los enlaces de coordinación formados se encuentran libres de tensión, los ligandos adoptan la forma geométrica en el espacio, de tal manera que están libres de impedimentos estéricos y además se puede conocer el valor de esta energía mínima.

La figura 15 presenta la metodología del proceso de simulación.

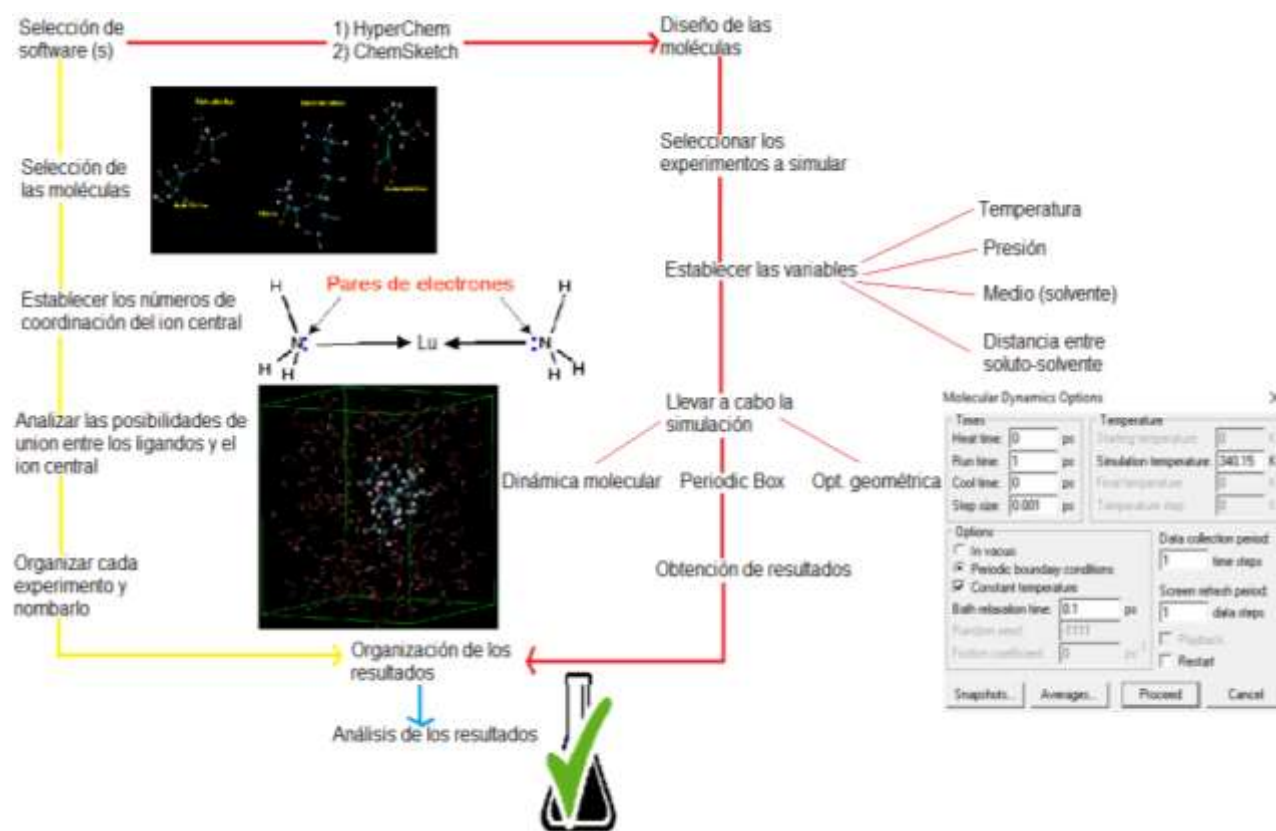


Figura 15. Diagrama de flujo de la metodología de química computacional.

### 3.6.3. Potenciometría y lectura espectrofotométrica

La metodología consistió en la titulación de una solución que contiene al lantánido como una sal metálica ( $\text{LuCl}_3$ ), con una solución valorante de hidróxido de sodio de concentración conocida, siguiendo los valores de pH y de voltaje con un potenciómetro y simultáneamente obteniendo el espectro de UV-Vis.

Se fijó un volumen constante inicial de 6 mL para todos los experimentos a realizar, por lo que en cada experimento se realizaron los cálculos correspondientes.

Las especies se adicionaron secuencialmente en un matraz de 25 mL y se mezclaron durante 30 segundos (450 rpm), se midió el pH inicial y el pH tras cada adición, de manera simultánea se toman los espectros los cuales se midieron en un espectrofotómetro UV-Vis PerkinElmer de doble haz (usando agua como blanco), en un rango de 250 a 450 nm (debido a que a partir de 325 nm los espectros no presentan cambios significativos).

El empleo del espectrofotómetro para obtener los espectros se utiliza debido a que de esta forma es posible obtener el punto isobéstico, que refiere a la región donde los espectros interceptan a una longitud de onda y a una absorbancia determinada bajo la condición de que las especies involucradas estén relacionadas linealmente por estequiometría, de modo que la absorbancia sea invariante para una longitud de onda particular. En la figura 15 se presenta el diagrama de flujo de la metodología potenciométrica-espectrofotométrica.



Figura 15. Diagrama de flujo de la metodología de la titulación potenciométrica-espectrofotométrica



### 3.6.4. Análisis de datos

Las gráficas de cada experimento se contruyeron y analizaron en el programa OriginPro con los datos obtenidos de la titulación potenciométrica y espectrofotométrica (mL de NaOH vs pH, mV,  $\Delta\text{pH}/\Delta\text{V}$  y longitud de onda, (nm) vs Absorbancia (u.a), respectivamente), cada gráfica se ajustó a la escala visualmente más adecuada y se rotularon los títulos de los ejes X y Y.

En cuanto a las gráficas de la distribución de especies, éstas se realizaron con los datos de los espectros (UV-Vis) en el transcurso de la titulación, primero se normalizaron los espectros a la línea base. Posteriormente para entender mejor la formación de los complejos en función del pH, se realizó la deconvolución de cada uno los espectros con ayuda del programa MagicPlotStudent. Esto sirvió para identificar las especies (bandas) que aparecen en función del pH. Estos datos permitieron construir las gráficas de distribución de especies de los experimentos. Los diagramas se realizaron utilizando la absorbancia en el eje Y, debido a que por la ecuación de Lambert-Beer, está relacionada a la concentración de la especie que provoca la absorción. Con ello fue posible visualizar la aparición y/o desaparición de especies en función del pH. Finalmente se construyó la gráfica correspondiente introduciendo los datos de la deconvolución en OriginPro.

## **4. Resultados y discusiones**

### 4.3. Química computacional

Las moléculas empleadas fueron diseñadas en 2D con el programa utilizado en esta investigación (figuras 16 y 17). Posteriormente, se enlazaron los átomos *donor* hacia el ion central, en este caso el  $\text{Lu}^{3+}$ , recordando que el lutecio tiene números de coordinación que van del 6 al 9.

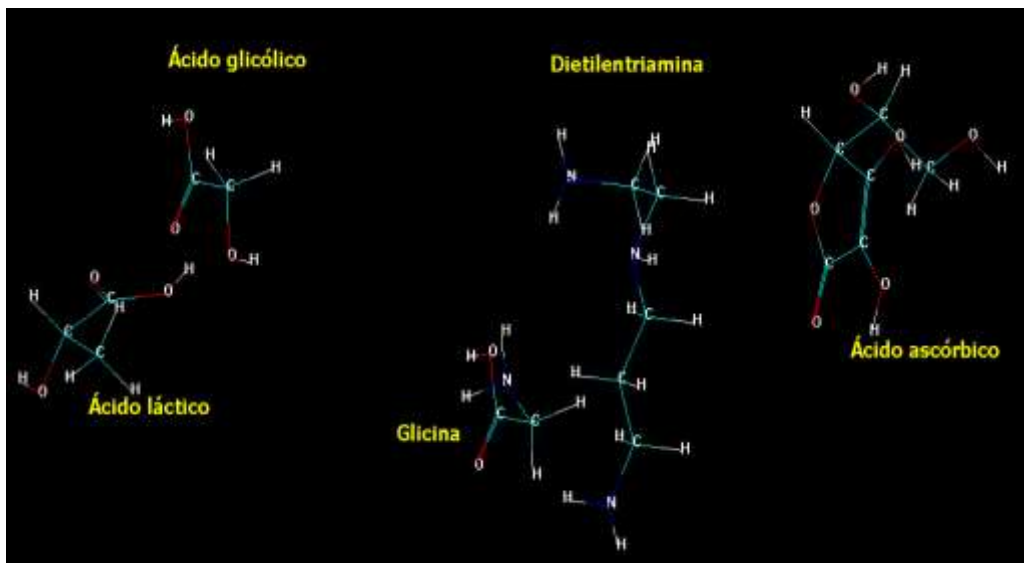


Figura 16. Diseño de las moléculas: Ácido glicólico, Ácido láctico, Glicina, Dietilentriamina y Ácido ascórbico, en HyperChem 8.0 con geometría 2D.

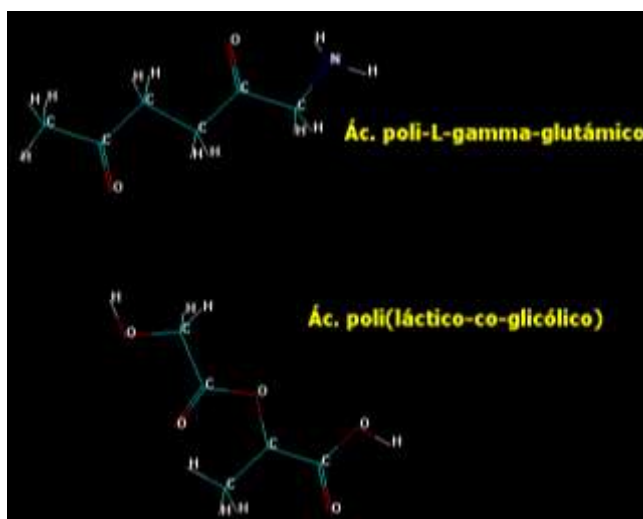


Figura 17. Diseño de las moléculas: Ácido poli-L- $\gamma$ -glutámico y Ácido poli(láctico-co-glicólico) en HyperChem 8.0 con geometría 2D.

En la figura 18 se presentan los complejos propuestos pertenecientes a los experimentos 12, 28, 40 y 41. El experimento 12 se encuentra conformado por: una molécula de dietilentriamina, una molécula de glicina y

una molécula de ácido ascórbico con un número de coordinación final de 6. El experimento 28 se encuentra conformado por: dos moléculas de glicina y dos moléculas de ácido ascórbico con un número de coordinación final de 8. El experimento 40 está conformado por: una molécula de dietilentriamina, una molécula de ácido ascórbico y una molécula de PLGA con un número de coordinación final de 7. Finalmente, el experimento 41 se encuentra conformado por: una molécula de dietilentriamina, una molécula de ácido ascórbico y una molécula de  $\gamma$ -PGA con un número de coordinación final de 7.

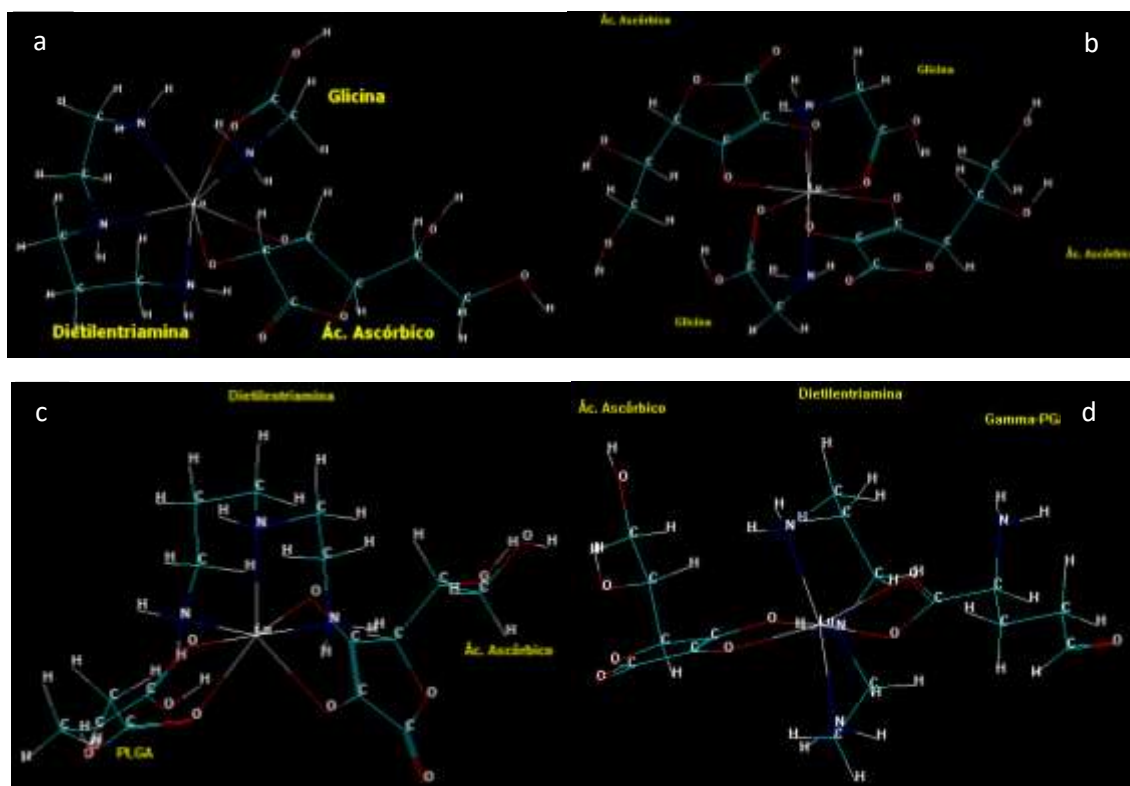
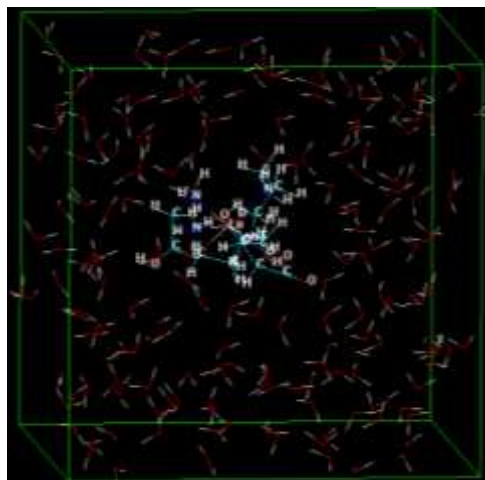


Figura 18. Complejos pertenecientes a los experimentos 12 (a), 28 (b), 40(c) y 41(d).

Posterior al diseño se repitieron los experimentos empleando una celda de agua, para evaluar los efectos del solvente, manteniendo las variables. Después se ejecutó la optimización de la geometría y la dinámica molecular de los complejos con el fin de reordenar las moléculas y distribuir las en el espacio, de manera en que los átomos se encuentren libres de tensión e impedimentos estéricos. Para fines representativos en la figura 19 se presenta la configuración del complejo simulado en medio acuoso del experimento 12 con sus respectivas variables.



*Figura 19. Simulación del experimento 12 en medio líquido, en donde la celda contiene 203 moléculas de agua y se estableció una distancia de 2.6 Å entre las moléculas, se llevó a cabo la simulación a una temperatura de 300 K y los resultados fueron de 470.381 kcal/mol*

La simulación de todos los experimentos propuestos en la investigación, simulados en estado gaseoso, se resumen en la tabla 8. Se muestran ahí la energía total del complejo en kcal/mol, así como la estructura teórica considerada (ligantes) en cada complejo.

Los resultados (tabla 8) sirvieron para seleccionar los experimentos a llevar a cabo, que cumplieran con las siguientes características: que en su estructura contengan como ligandos a la glicina, dietilentriamina y ácido ascórbico, dado que se ha reportado en la literatura que estos ligantes suelen brindarle una alta estabilidad a los complejos (Comuzzi et al., 2000; MARTELL, 1982; Martin, Mosoni, & Sarkar, 1971); experimentos cuyos valores energéticos sean menor o iguales a los del complejo Lu-DOTA simulados en una celda de agua (633.683 kcal/mol a 27 °C), debido a que este valor calculado sirve de pauta para poder comparar la estabilidad energética de todos los experimentos y con ello elegir los óptimos; que el número total de átomos donadores se encuentre entre 6 y 9, dado que son los números de coordinación que presenta el átomo de lutecio y finalmente experimentos en los que los ligantes se encuentren presentes en una o máximo dos ocasiones.

Tras el análisis de la tabla 8 se determinó que sólo 16 de los 41 experimentos propuestos cumplieran con las características requeridas, por lo que la tabla 9 contiene los 16 experimentos simulados con las variables impuestas, además de ser los experimentos que fueron reproducidos experimentalmente en el laboratorio con excepción de los experimentos 13 y 14, ya que estos dos últimos no cumplieron con los parámetros energéticos solicitados posterior a su simulación en la celda de agua a 27 °C, 912.244 kcal/mol y 805.824 kcal/mol respectivamente. Es importante mencionar que los valores de la optimización geométrica y dinámica molecular, obtenidos en la simulación en la celda de agua empleando los modelos Amber y MM+,

dieron valores negativos en la energía total de la optimización geométrica y valores positivos en la dinámica molecular, sin embargo, los autores Rangel y cols., (Rangel-Vázquez, Salgado-Delgado, García-Hernández, & Rangel-Vázquez, 2008) reportan que la energía de la DM corresponde a la energía libre de Gibbs, por lo que se eligieron los compuestos termodinámicamente más estables en comparación con la energía de Lu-DOTA, es decir, los que presentaron un valor menor a la de éste.

Cuando se analizan los resultados energéticos de la tabla 9, se observa un aumento en la energía total de los sistemas respecto a los cálculos de la tabla 8, debido a que cuando se ejecuta la herramienta de dinámica molecular, aumenta la interacción entre las moléculas del disolvente y el soluto, generando impedimentos estéricos, distorsión en los enlaces, incluso las moléculas de agua pueden coordinarse con el ion central.

Es importante mencionar que en las tablas 8 y 9 fueron resaltados los parámetros energéticos de los experimentos 12, 28, 40 y 41 los cuales cumplieron con las características requeridas. Sus valores energéticos (simulación en agua a 27 °C y presión constante, 1 atm) presentan una energía total menor en comparación con la del complejo Lu-DOTA (633.683 kcal/mol). Por lo tanto, fueron elegidos como los sistemas a evaluar experimentalmente. Además, en estos casos, debido a que los ligantes pueden seguirse en espectroscopia UV-Vis, pueden permitir darle un seguimiento a la reacción de formación del complejo.

**Tabla 8. Experimentos simulados en HyperChem de acuerdo al número de átomos *donor* de cada especie y a los números de coordinación del lutecio.**

Variables							HyperChem <sup>a</sup>
Compuesto / átomos donadores	Dien / 3	Ácido glicólico / 2	Ácido Láctico / 2	Glicina / 2	Ácido Ascórbico / 2	No. Coordinación	Energía total (kcal/mol)
<b>Experimento</b>	Lu-DOTA <sup>b</sup>					9	297.852
<b>1</b>	3	0	0	0	0	9	235.645
<b>2</b>	2	1	0	0	0	8	133.863
<b>3</b>	2	0	1	0	0	8	142.681
<b>4</b>	2	0	0	1	0	8	127.109
<b>5</b>	2	0	0	0	0	6	95.8116
<b>6</b>	1	1	1	1	0	9	137.501
<b>7</b>	1	1	1	0	0	7	185.334
<b>8</b>	1	1	0	1	0	7	78.0759
<b>9</b>	1	0	1	1	0	7	92.2674
<b>10</b>	1	1	0	0	1	7	159.655
<b>11</b>	1	0	1	0	1	7	162.179
<b>12</b>	1	0	0	1	1	7	114.243
<b>13</b>	1	3	0	0	0	9	546.685
<b>14</b>	1	2	1	0	0	9	446.841
<b>15</b>	1	1	2	0	0	9	153.521
<b>16</b>	1	0	2	1	0	9	138.994
<b>17</b>	1	0	3	0	0	9	154.026
<b>18</b>	1	0	0	3	0	9	128.993
<b>19</b>	1	0	1	2	0	9	134.766
<b>20<sup>c</sup></b>	0	0	0	0	2	4	131.727
<b>21</b>	0	1	1	1	0	6	47.8911
<b>22<sup>c</sup></b>	1	0	0	0	1	5	115.787
<b>23</b>	0	2	0	0	1	6	101.707

24 <sup>c</sup>	0	1	0	0	1	4	83.5679
25	0	0	2	0	1	6	119.72
26 <sup>c</sup>	0	0	1	0	1	4	191.743
27	0	0	0	2	1	6	97.8108
28	0	0	0	2	2	8	204.426
29	0	3	1	0	0	8	75.4163
30	0	3	0	1	0	8	67.6613
31	0	1	3	0	0	8	80.876
32	0	2	2	0	0	8	80.6895
33	0	0	2	2	0	8	74.6632
34	0	0	3	1	0	8	78.4394
35	0	0	1	3	0	8	68.3883
36	0	1	0	3	0	8	58.8635
37	0	4	0	0	0	8	71.3693
38	0	0	4	0	0	8	90.3868
39	0	0	0	4	0	8	65.0478
40	1	Ácido poli(láctico-co-glicólico) <sup>d</sup>			1	7	214.148
41	1	Ácido poli-L- $\gamma$ -glutámico <sup>f</sup>			1	7	84.5658

Descripción: Se realizó una serie de intercambios entre las especies seleccionadas de acuerdo al número de átomos donadores de cada una de ellas, teniendo en cuenta los números de coordinación del lutecio (6-9). Posteriormente se llevó a cabo la simulación en el programa HyperChem de cada uno de los experimentos obteniendo datos iniciales de bastante utilidad.

<sup>a</sup> Se llevó a cabo la simulación de los experimentos en fase gaseosa (vacío) a 27 °C obteniendo datos a priori sobre las características energéticas de cada experimento.

<sup>b</sup> La simulación de Lu-DOTA se realizó como parámetro energético para estandarizar los experimentos propuestos y con ello seleccionar los experimentos con las mejores características estructurales y energéticas, para el proceso de simulación en una celda con agua.

<sup>c</sup> Los experimentos con números de coordinación final menores a 6 se han omitido para el proceso de simulación en celda de agua.

<sup>d</sup> Se han sustituido las filas del ácido glicólico, ácido láctico y glicina por el ácido poli(láctico-co-glicólico), el cual contiene en su estructura 2 átomos donadores, por lo que el resultado final para el experimento 40 es un número de coordinación de 7.

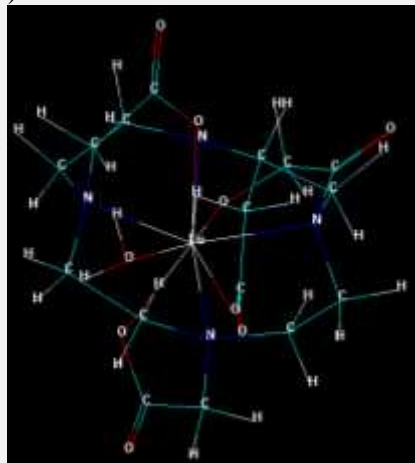
<sup>f</sup> Se han sustituido las filas del ácido glicólico, ácido láctico y glicina por el ácido poli-L- $\gamma$ -glutámico, el cual contiene en su estructura 2 átomos donadores, por lo que el resultado final para el experimento 41 es un número de coordinación de 7.



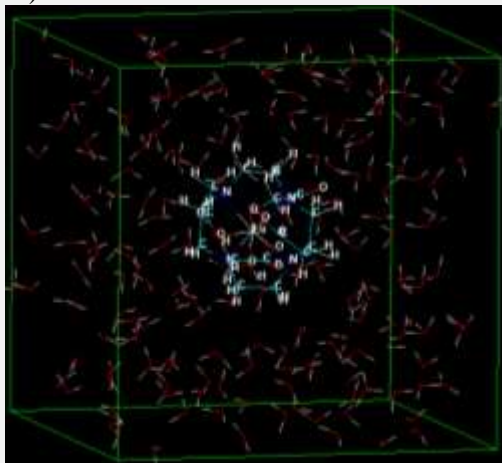
Tabla 9. Simulación en agua de 16 experimentos que cumplen con las características específicas.

Experimentos							Simulación en agua <sup>a</sup>			
Variables							Simulación en vacío	Temp (27°C)	Temp (47°C)	Temp (67°C)
Compuesto / átomos donadores	Dien / 3	Ác. glicólico / 2	Ác. láctico / 2	Glicina / 2	Ác. Ascórbico / 2	No. coordinación	kcal/mol	kcal/mol	kcal/mol	kcal/mol
<b>DOTA</b>							298.369	633.683	713.572	777.226

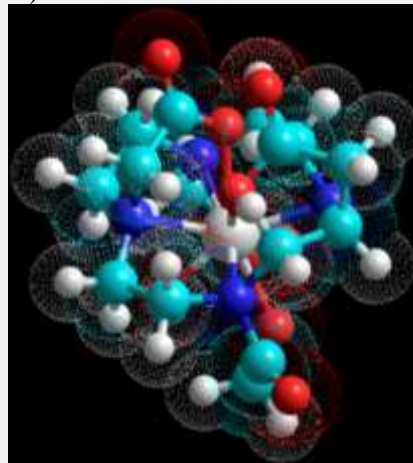
1)



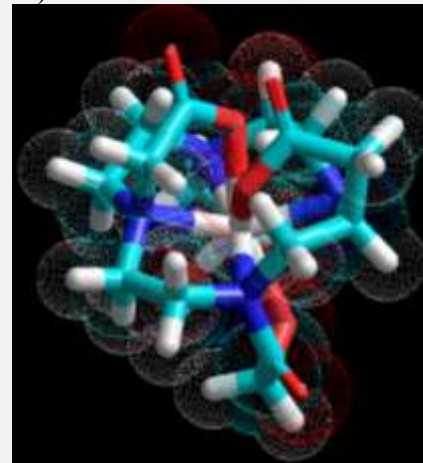
2)



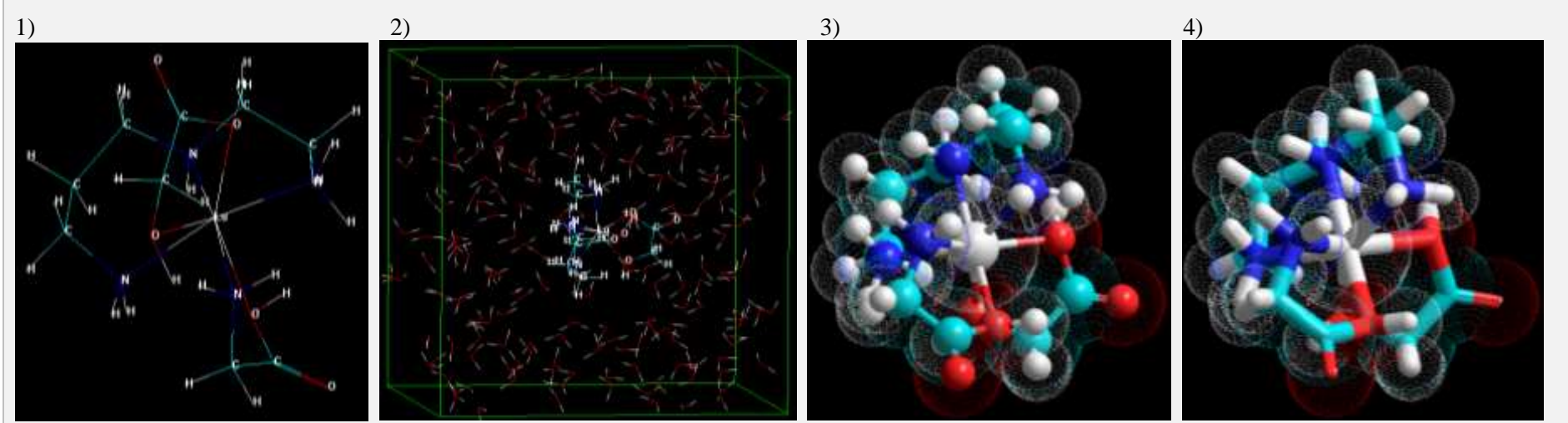
3)



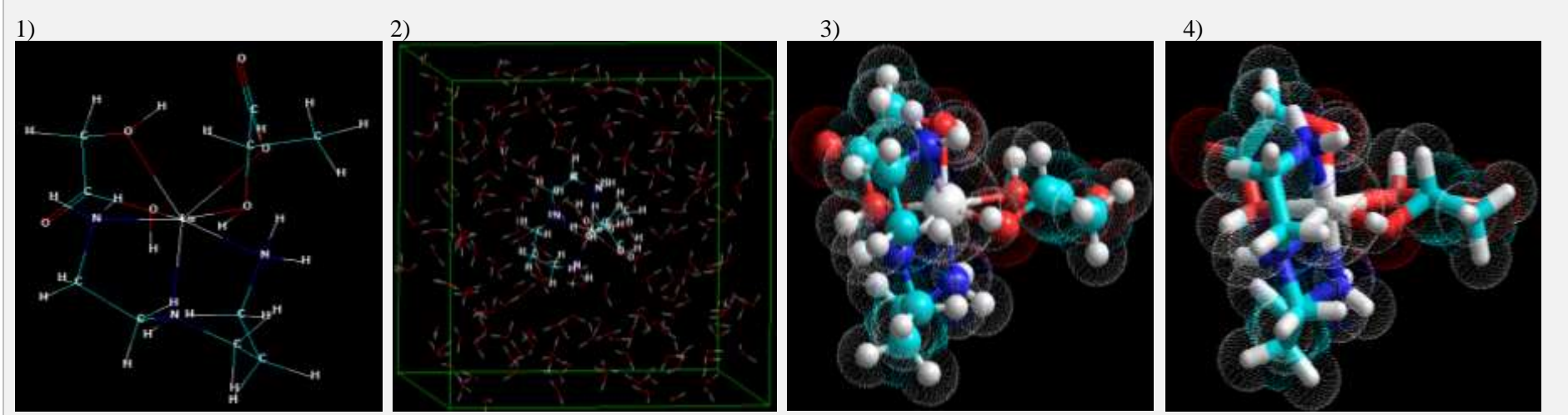
4)



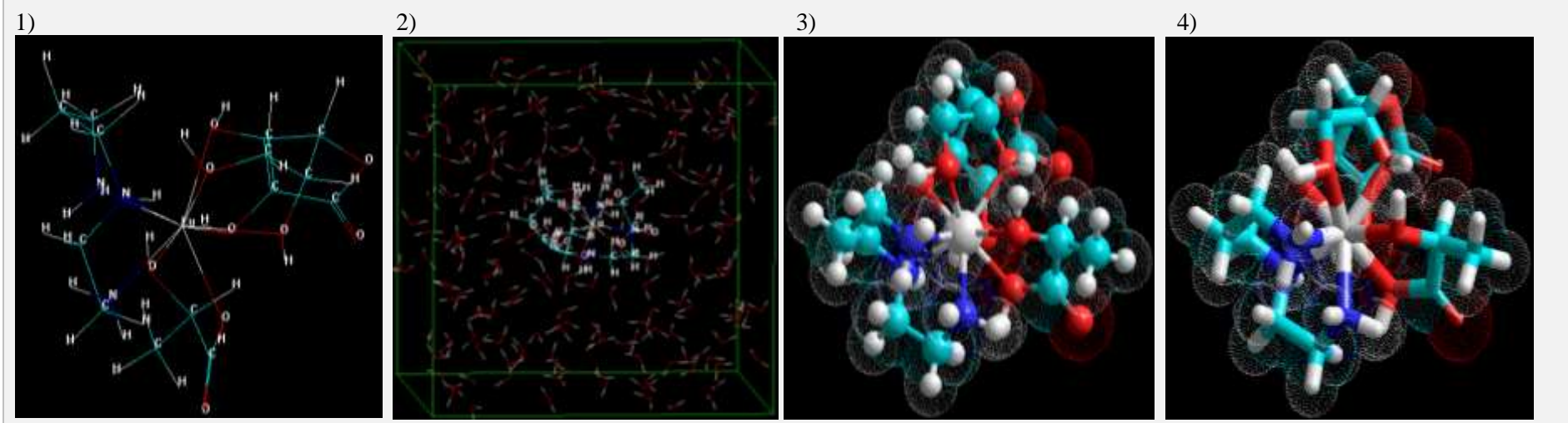
<b>8</b>	1	1	0	1	0	7	78,4336	459.456	537.773	621.253
----------	---	---	---	---	---	---	---------	---------	---------	---------



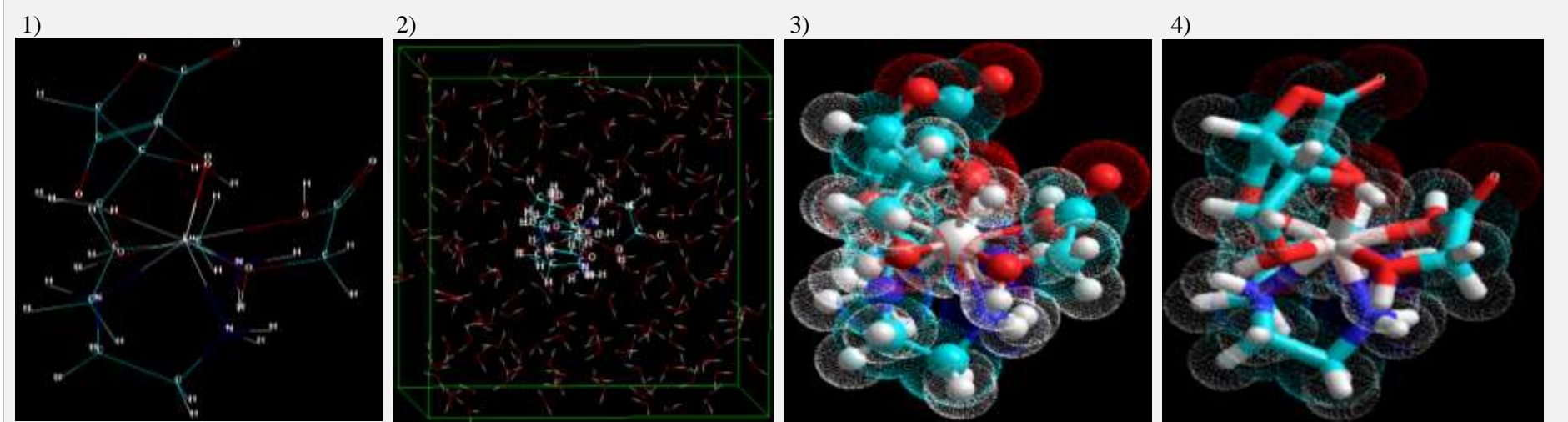
<b>9</b>	1	0	1	1	0	7	90.3219	456.132	563.348	624.531
----------	---	---	---	---	---	---	---------	---------	---------	---------



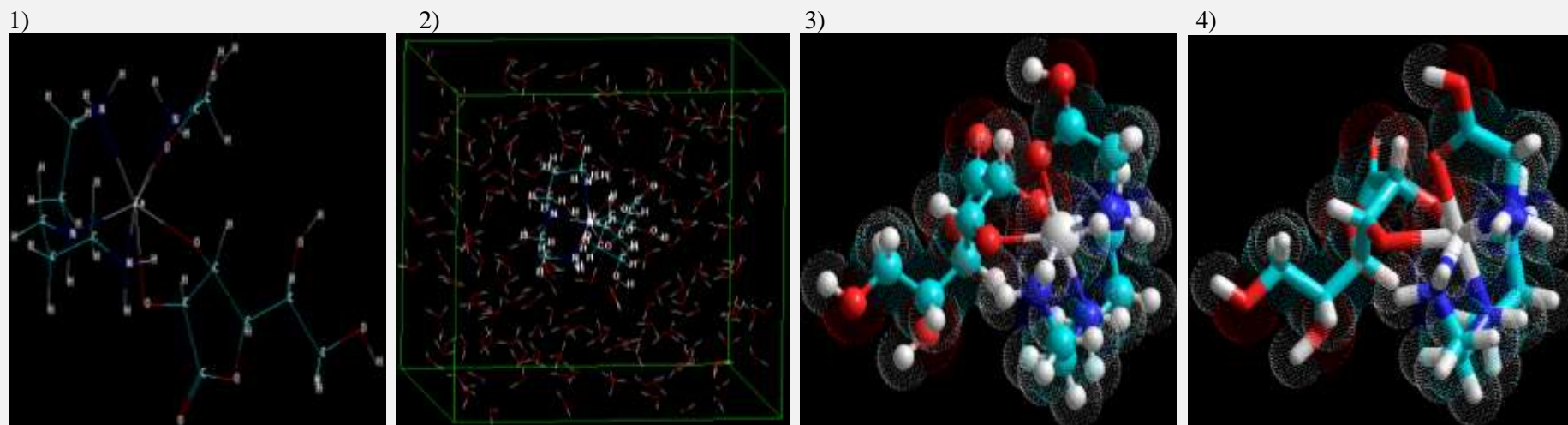
<b>10</b>	1	1	0	0	1	7	162.988	549.549	636.093	686.407
-----------	---	---	---	---	---	---	---------	---------	---------	---------



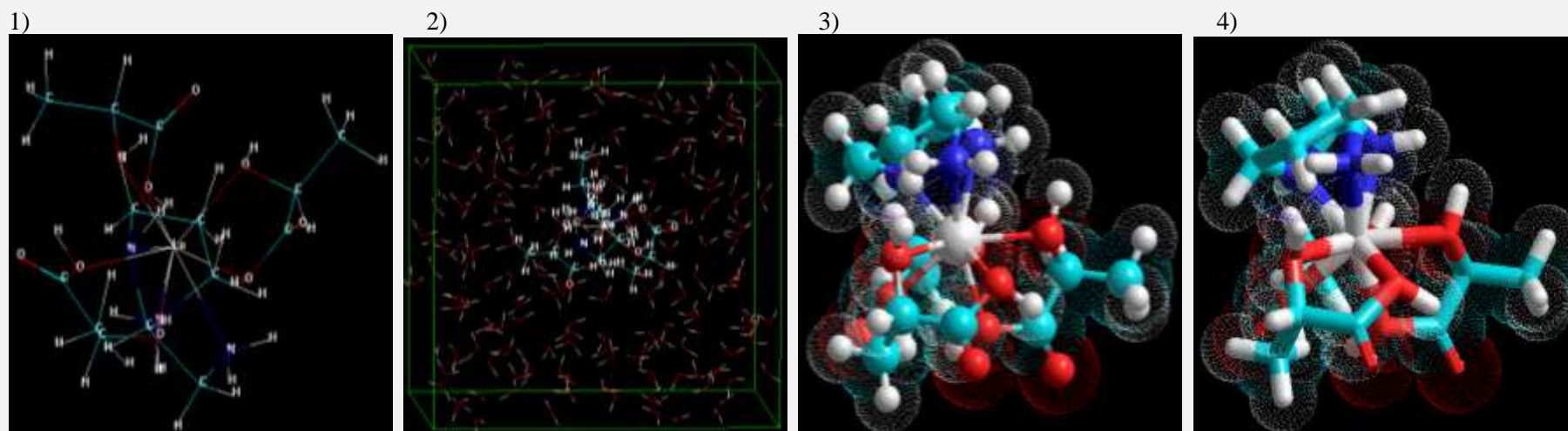
<b>11</b>	1	0	1	0	1	7	160.002	523.79	626.761	684.852
-----------	---	---	---	---	---	---	---------	--------	---------	---------



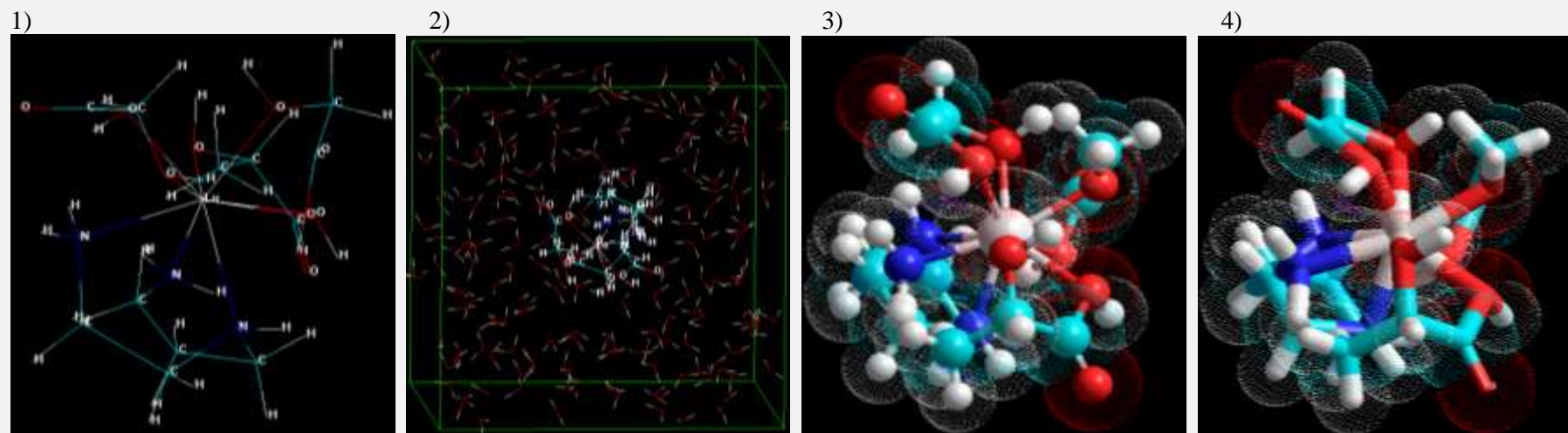
12	1	0	0	1	1	7	120.941	470.381	551.651	616.759
----	---	---	---	---	---	---	---------	---------	---------	---------



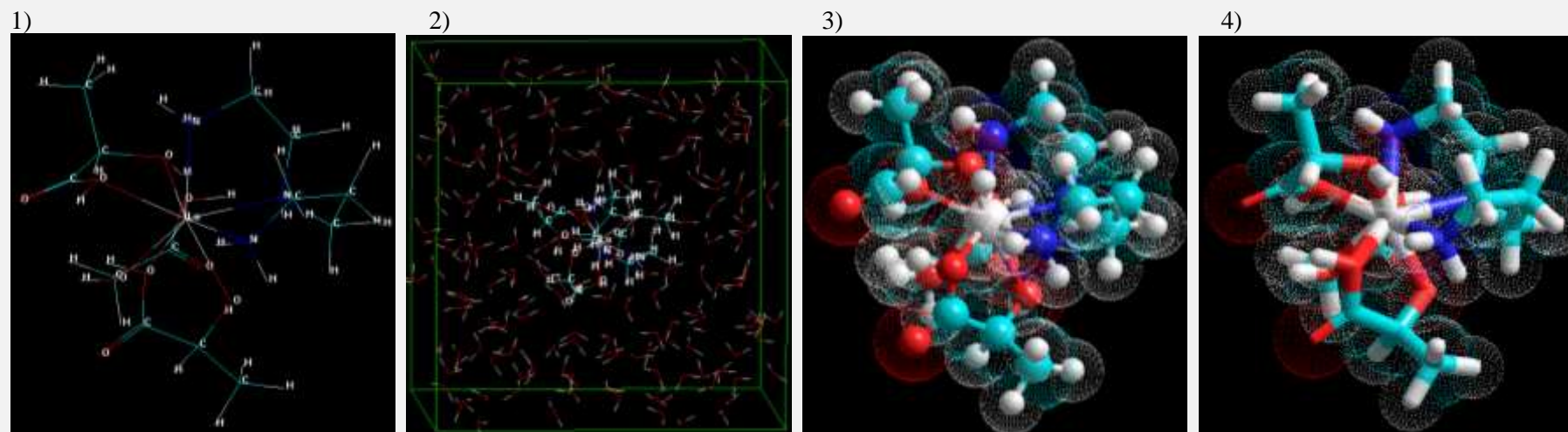
13 <sup>d</sup>	1	3	0	0	0	9	560.321	912.244	1005.7	1078.87
-----------------	---	---	---	---	---	---	---------	---------	--------	---------



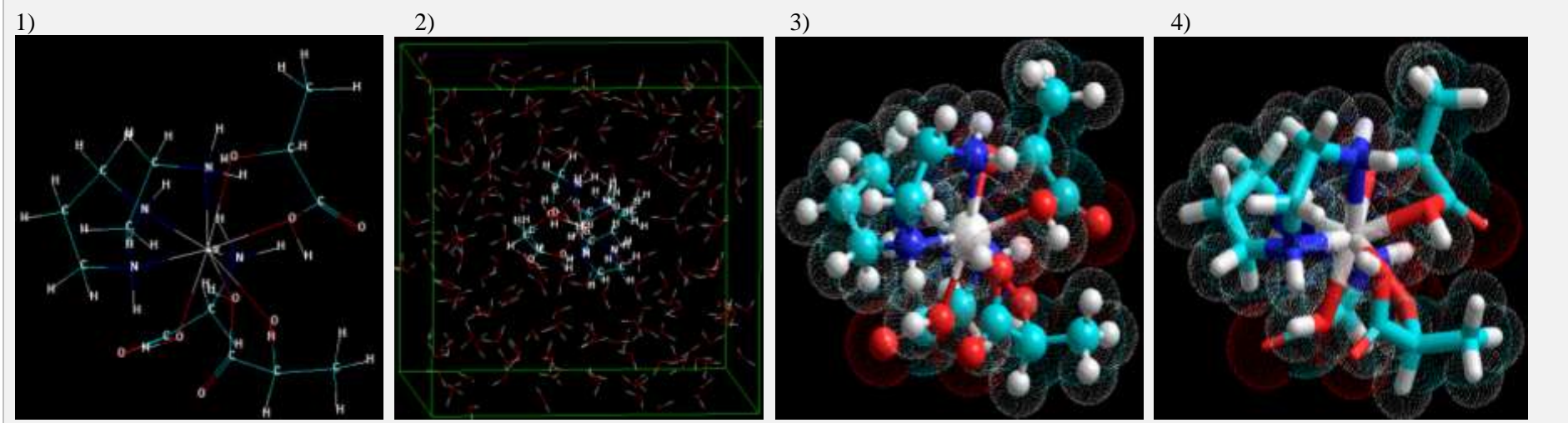
<b>14<sup>d</sup></b>	1	2	1	0	0	9	455.278	805.824	907.593	982.811
-----------------------	---	---	---	---	---	---	---------	---------	---------	---------



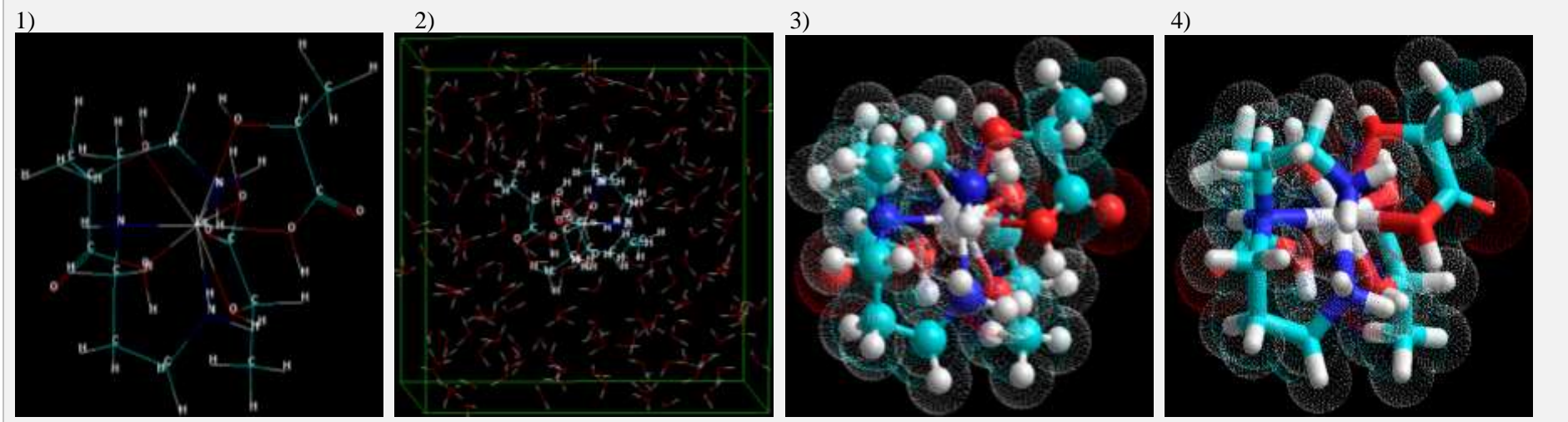
<b>15</b>	1	1	2	0	0	9	144,759	495.416	608.756	672.499
-----------	---	---	---	---	---	---	---------	---------	---------	---------



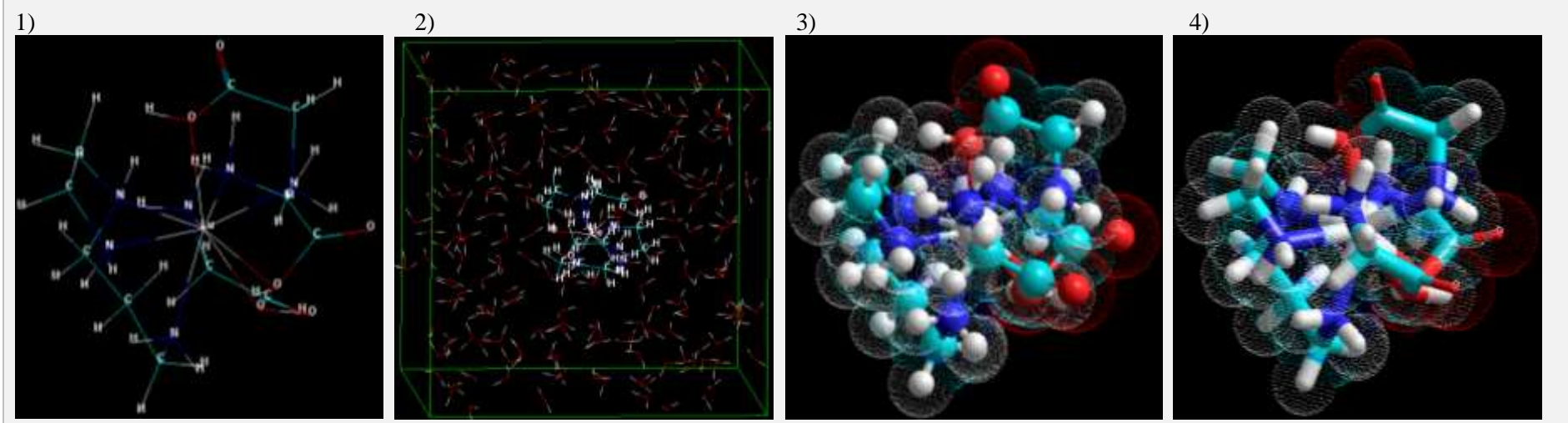
<b>16</b>	1	0	2	1	0	9	142.55	502.432	608.757	667.707
-----------	---	---	---	---	---	---	--------	---------	---------	---------



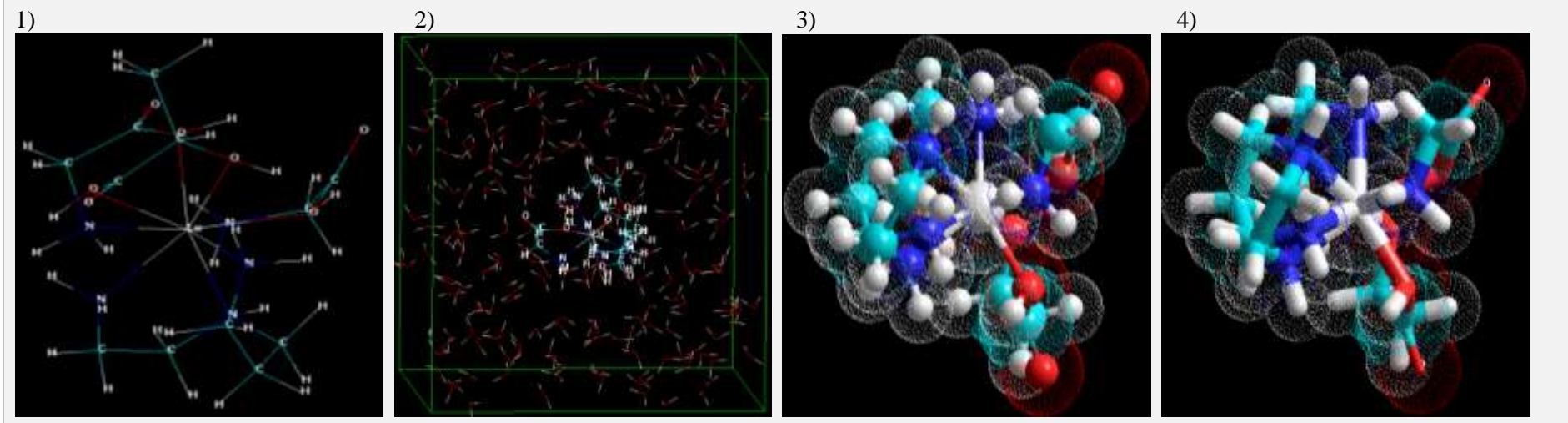
<b>17</b>	1	0	3	0	0	9	147.344	509.684	608.564	667.281
-----------	---	---	---	---	---	---	---------	---------	---------	---------

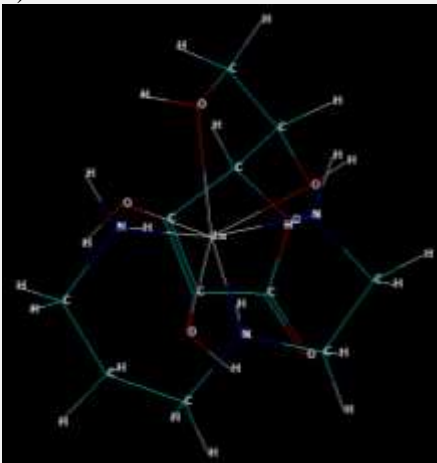
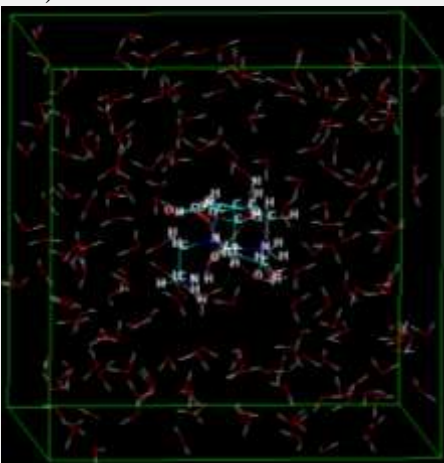
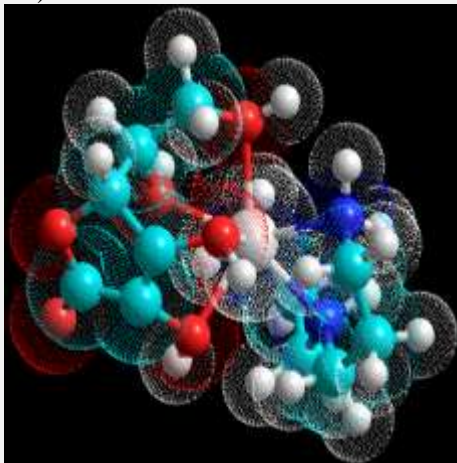
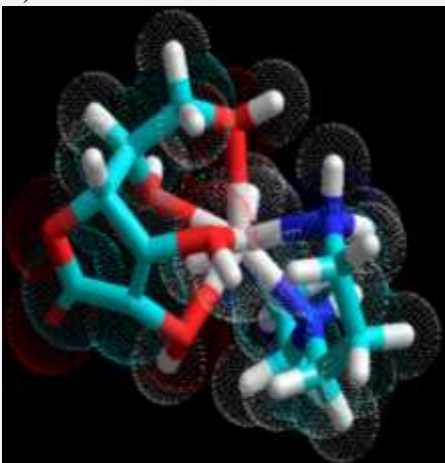
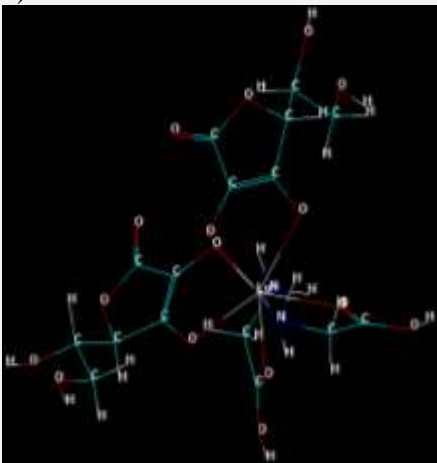
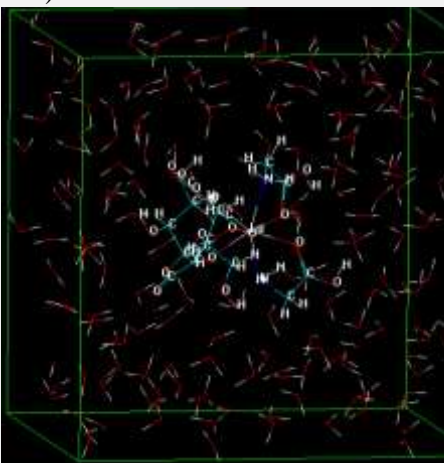
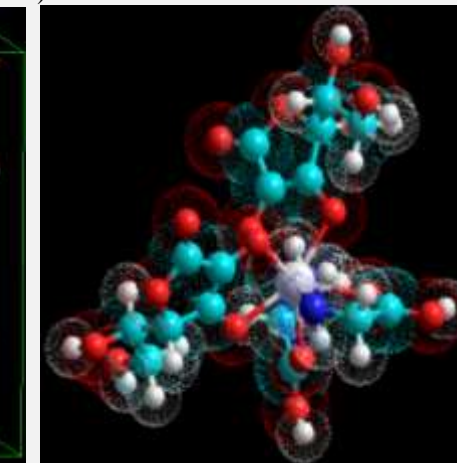
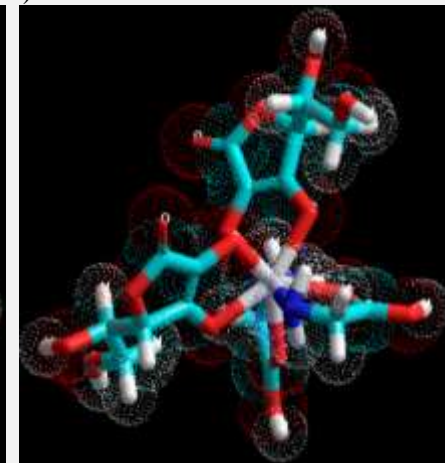


<b>18</b>	1	0	0	3	0	9	171.588	488.384	589.317	647.034
-----------	---	---	---	---	---	---	---------	---------	---------	---------



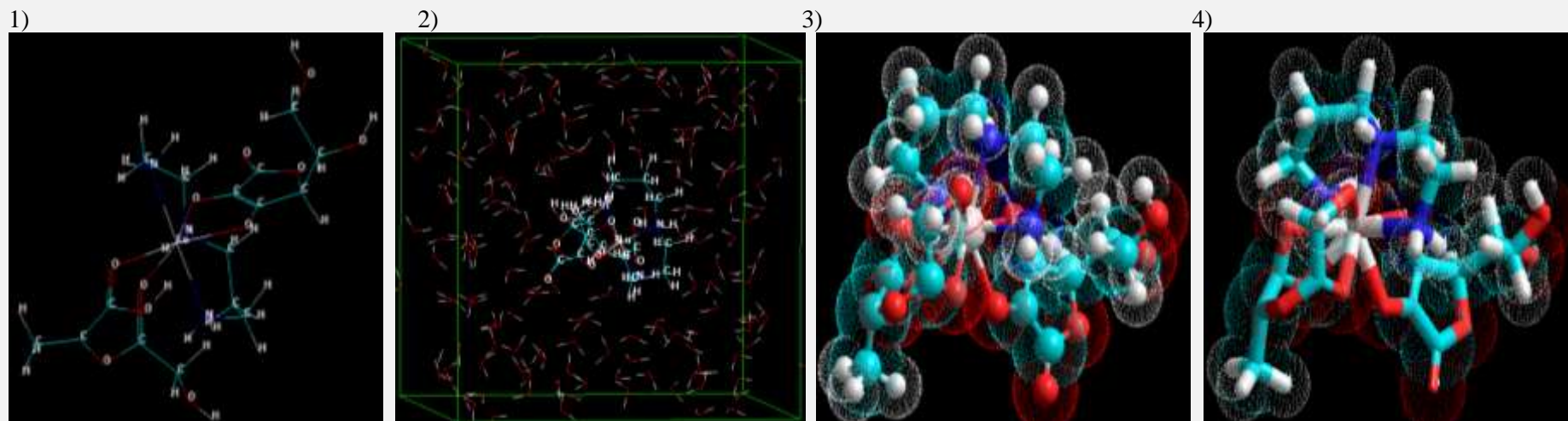
<b>19</b>	1	0	1	2	0	9	141.01	498.83	590.303	648.028
-----------	---	---	---	---	---	---	--------	--------	---------	---------



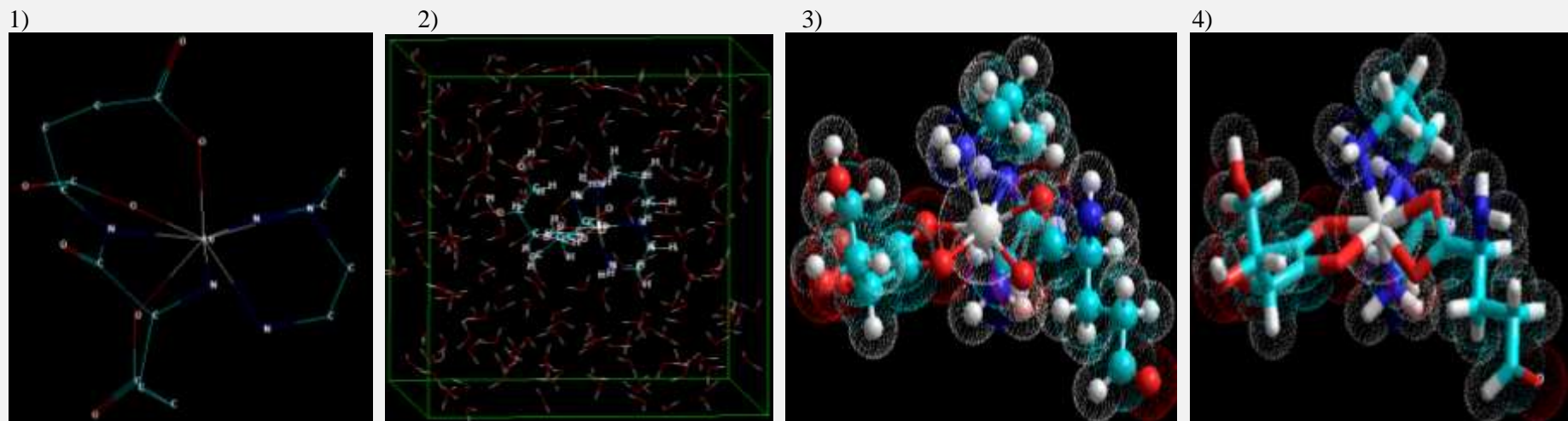
27	0	0	0	2	1	0	97.8108	455.337	585.936	657.976
1)	2)			3)			4)			
										
28	0	0	0	1	2	6	205.821	506.273	586.427	661.02
1)	2)			3)			4)			
										



40	1	Ácido poli(láctico-co-glicólico) <sup>b</sup>	1	7	206.384	571.607	657.997	720.545
----	---	---	---	---	---------	---------	---------	---------



41	1	Ácido poli-L- $\gamma$ -glutámico <sup>c</sup>	1	7	234.15	485.325	546.438	626.122
----	---	--	---	---	--------	---------	---------	---------



Descripción: Se seleccionaron 16 experimentos para ser simulados con base en las siguientes características; Experimentos con características energéticas similares a las de Lu-DOTA, experimentos en los que las moléculas Glicina, Dietilentiamina y Ácido ascórbico se mantengan constantes y experimentos con números de coordinación entre 6 y 9. Para cada experimento se presentan figuras estructurales en el siguiente orden: 1) Representación en 2D, 2) Representación en la celda con agua, 3) Representación en 3D con bolas y cilindros punteados y 4) Representación en 3D con tubos y punteo.

<sup>a</sup> La simulación en agua se realizó bajo estrictos parámetros establecidos, se estableció una distancia constante entre las moléculas de 2.6 Å (Ángstroms) y se varió la temperatura en tres rubros, 27, 47 y 67°C.

<sup>b</sup> El ácido poli(láctico-co-glicólico) el cual contiene en su estructura 2 átomos donadores por lo que el resultado final para el experimento 40 es un número de coordinación de 7.

<sup>c</sup> Se han sustituido las filas del ácido glicólico, ácido láctico y glicina por el ácido poli-L-γ-glutámico el cual contiene en su estructura 2 átomos donadores por lo que el resultado final para el experimento 41 es un número de coordinación de 7.

<sup>d</sup> Los experimentos 13 y 14 no cumplieron con la característica energética solicitada, por lo que fueron descartados para ser reproducidos experimentalmente.

Fue muy importante comparar los valores energéticos de los experimentos contra el valor obtenido de Lu-DOTA, debido a que al ser éste el agente quelante con las mejores características reportadas en la literatura (Banerjee et al., 2015), fungió en la investigación como un parámetro estándar para los complejos propuestos. Se esperaba que experimentalmente los valores de los complejos sintetizados tengan relación con los resultados simulados.

El software permitió, gracias a las características con las que cuenta, representar explícitamente a las moléculas propuestas en un ambiente acuoso, para lo cual fue capaz de brindar información muy precisa. Previa a la experimentación, con los resultados del estudio *in silico*, la dinámica molecular confirma ser de gran ayuda, sobre todo como herramienta de estudio, ya que permite estudiar las características de solvatación y procesos de intercambio entre moléculas de agua y moléculas disponibles en el medio, sin embargo, es importante recalcar que, las tasas de intercambio de agua están influenciadas por las interacciones metal-agua y agua-soluto, requiriendo un campo de fuerza preciso para modelar adecuadamente estas interacciones intermoleculares (Tu, Lin, Allen, & Cisneros, 2018).

### 11.2. Titulación potenciométrica-espectrofotométrica

Se prepararon las soluciones de los ligandos y el lutecio en concentración 1.25 mM, mientras que el ácido perclórico y el hidróxido de sodio se prepararon con una concentración 12.5 mM.

Todas las soluciones se prepararon con agua destilada y se conservaron en frascos ámbar debidamente rotulados, esto con el fin de evitar la descomposición de los reactivos. En todos los experimentos se fijó un volumen constante inicial de 6 mL, agregando 1.2 ó 1.5 mL de cada ligante y de lutecio, según el caso, y completando el volumen restante con ácido perclórico (tabla 10).

Tabla 10. Volumen (mL) utilizado en cada experimento						
Experimento/ligante	LuCl <sub>3</sub>	Ác. Ascórbico	Glicina	Dien	PLGA	γ-PGA
12	1.2	1.2	1.2	1.2	-	-
28	1.5	1.5	1.5	-	-	-
40	1.2	1.2	-	1.2	1.2	
41	1.2	1.2	-	1.2	-	1.2

Previo a la titulación, el potenciómetro empleado fue calibrado con soluciones estándar (pH 4.01, 7.01 y 10.01). La titulación se realizó en 2 partes. En la primera, se determinó a grosso modo los valores donde se observó el punto de inflexión. En la segunda parte se refinaron los puntos de inflexión adicionando

volúmenes de hidróxido de sodio más pequeños (microlitros) para tener una mayor precisión. En general, en cada adición de titulante se dejó mezclar durante 30 segundos y posteriormente se midió el pH y su espectro UV-Vis. Todos los experimentos se realizaron en condiciones estándar, en la Ciudad de Toluca, Méx. (15°C de temperatura promedio y 1 atm de presión).

### 11.3. Estudio de la titulación potenciométrica y espectroscópica del experimento 12: Glicina, Dietilentriamina y ác. Ascórbico

El experimento 12 es un sistema conformado por tres ligandos: Glicina ( $C_2H_5NO_2$ ), Dien ( $C_4H_{13}N_3$ ) y Ác. Ascórbico ( $C_6H_8O_6$ ) coordinados al lutecio ( $Lu^{3+}$ ). La adición de Hidróxido de sodio (NaOH) [12.5 mM] permite liberar los sitios de coordinación de los ligantes para la formación de los complejos (tabla 11). Las curvas de la titulación potenciométrica se muestran en las figuras 20 y 21. En la figura 20 se aprecian dos puntos de inflexión correspondientes a los volúmenes 0.8-1 mL y 1.6-1.8 mL, donde se determinó un cambio de pH entre 3.97 a 5.43, y 7.37 a 8.27, respectivamente. De igual manera estos puntos de inflexión son notorios en la medición del voltaje que ocurre durante las reacciones, los cuales se observan en la figura 21. En este caso, el cambio de voltaje va de 175 a 90 mV (primera inflexión) y de -25 a -75 mV (segunda inflexión), lo cual indica que la formación de las nuevas especies es de carácter no iónico.

**Tabla 11. Datos obtenidos del experimento 12 tras la titulación potenciométrica y espectrofotométrica.**

Volumen (mL)	pH	mV
0	3.06	227
0.2	3.16	221
0.4	3.29	214
0.6	3.49	202
<b>0.8</b>	<b>3.97</b>	<b>175</b>
<b>1</b>	<b>5.43</b>	<b>90</b>
1.2	6.26	42
1.4	6.72	14
<b>1.6</b>	<b>7.37</b>	<b>-25</b>
<b>1.8</b>	<b>8.27</b>	<b>-75</b>
2	8.8	-106
2.2	9	-117

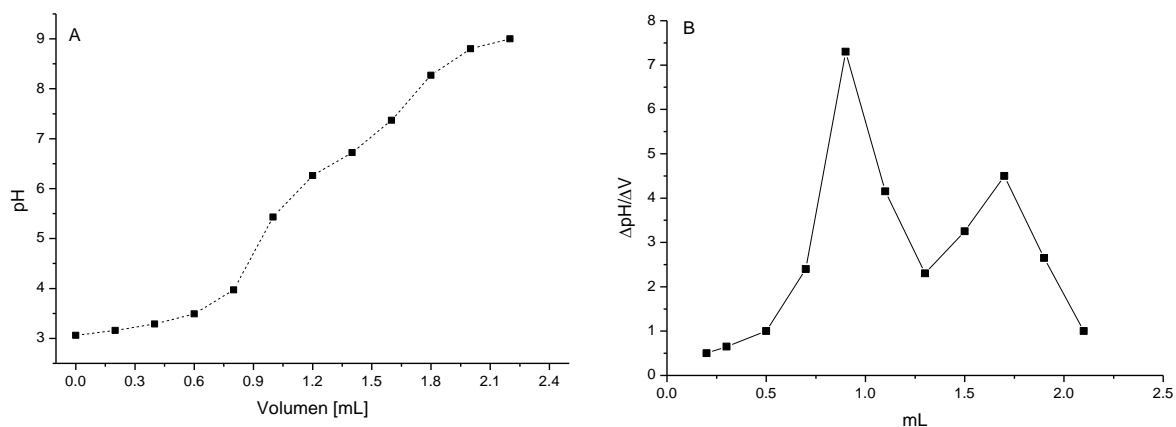


Figura 20. A) Gráfica de volumen [mL] vs pH. B) Gráfica de la primera derivada del experimento 12, Gly + Dien + Ác asc. +  $\text{LuCl}_3$ .

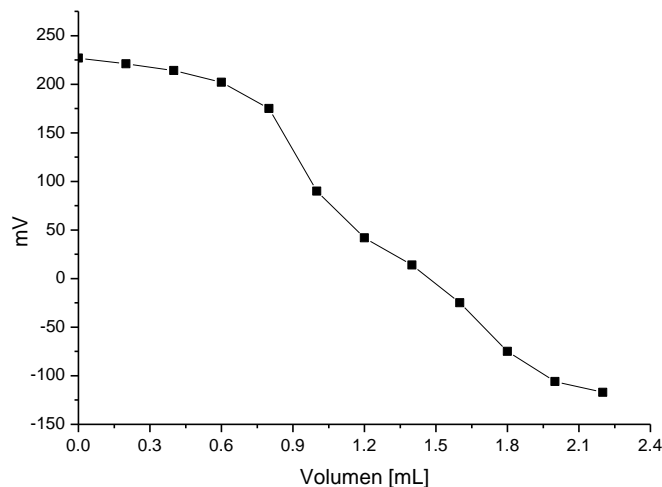


Figura 21. Gráfica de volumen [mL] vs mV del experimento 12, Gly + Dien + Ác asc. +  $\text{LuCl}_3$ .

Calculando la primera derivada (figura 20 B), podemos observar que con la adición de 0.9 mL de NaOH se lleva a cabo la neutralización de 11  $\mu\text{moles}$  de iones hidrógeno y con ello la formación de una especie a un pH de 4.7. Considerando la concentración de  $\text{H}^+$  al inicio (0.871 mM), se pueden calcular 5.23  $\mu\text{moles}$  de  $\text{H}^+$  derivados de la presencia de  $\text{HClO}_4$  y el contacto con los ligandos. Restando dicho valor de la cantidad de moles de  $\text{H}^+$  añadidos, se tienen 6.02  $\mu\text{mol}$   $\text{H}^+$  asociados a los ligantes que se unen al Lutecio. Considerando la formación del monoanión  $\text{Hasc}^-$  (1.5  $\mu\text{mol}$ ), quedarían 4.5  $\mu\text{moles}$  de  $\text{H}^+$  neutralizados de los ligandos, con una relación 3:1 respecto al Lutecio. Tomando en cuenta que la glicina zwitteriónica y la dietilentriamina no tienen posibilidad de coordinar ( $\text{pK}_a$  2.35 y 8.64, respectivamente, para mayor

información de los pKa's de las especies ir a la tabla 15, anexo 1), podría proponerse la formación de un compuesto de coordinación  $[\text{Lu}(\text{Hasc})(\text{OH})_2(\text{OH}_2)_4]$  con número de coordinación de ocho.

Con la adición de la misma cantidad de equivalentes de NaOH se observa un segundo punto de inflexión, por lo que la neutralización de 21  $\mu\text{moles}$  de iones hidrógeno forma una segunda especie a un pH de 7.8 en solución.

La titulación potenciométrica-espectrofotométrica se muestra en la figura 22. Debido a que este sistema presenta diferentes cambios en la absorbancia de los espectros, para entender mejor el comportamiento de la gráfica se dividió en tres zonas, la primera zona de 200 nm a 225 nm, la segunda zona de 225 nm a 255 nm y la tercera zona de 255 a 325 nm, es importante mencionar que todos los espectros fueron normalizados en la línea base.

El espectro inicial a pH 3.06 muestra una banda de absorción ancha centrada en 240 nm, correspondiente al ácido ascórbico en su forma no disociada (Lawendel, 1957). Las longitudes de onda reportadas para cada especie se encuentran en la tabla 16, anexo 2. Conforme se adiciona el NaOH, la intensidad de dicha banda disminuye (flecha verde) hasta un pH 5.43. A partir del pH 5.43 comienza a aparecer en el espectro una banda ancha con dos hombros centrada a una longitud de onda de 270 nm (flecha naranja). De acuerdo al pKa<sub>1</sub> del ácido ascórbico (pKa<sub>1</sub> = 4.19) en este intervalo de pH se presenta la forma monoaniónica del ascorbato, por lo que la aparición de dicha banda podría asociarse a la formación del complejo Lu-Ascorbato (Lawendel, 1957).

Los electrones 4*f* de los lantánidos producen dos tipos de transiciones, *f-f* y *f-d*. Las transiciones *f-f* dan lugar a bandas agudas y estrechas de intensidades relativamente débiles que están prohibidas por la regla de selección de Laporte, mientras que las transiciones *f-d* permitidas son relativamente amplias e intensas. Las transiciones espectrales observadas en los iones lantánidos son transiciones *f-f*. Dado que la subcapa 4*f* de los iones Ln(III) está bien protegida por las subcapas 5*s*<sup>2</sup> y 5*p*<sup>6</sup> llenas, los niveles de energía de los electrones 4*f* están poco influenciados por el entorno del ion Ln(III). Sin embargo, debido a que el Lu(III) es un ion de configuración *f*<sup>14</sup>, no tendría transiciones electrónicas en el espectro de UV-Vis (Suresh Purohit and N Bhojak, 2013).

De manera similar, a una longitud de onda de 215 nm va apareciendo un hombro (flecha naranja). Esta señal puede asociarse a la formación de especies carboxilato libres. Se ha reportado que para el glifosfato al aumentar el pH se incrementa la intensidad de la señal centrada en 215 nm, debido a la formación de carboxilatos (McConnell & Hossner, 1993). El comportamiento de este experimento genera dos puntos isobésticos (círculos azules), el primero aparece en 228 nm y el segundo en 251 nm. Los puntos de intercepto (intercepción?) se encuentran desplazados debido a un fenómeno conocido como “out of focus”,

el cual ocurre a partir del pH 3.49, debido a que los productos que se forman con el ion lantánido absorben en longitudes de onda diferentes provocando un ligero desplazamiento de entre 10 a 15 nm (Sen, 2016). Dichos puntos isobésticos ponen en evidencia que las especies observadas están relacionadas entre sí: la señal en 240 nm forma una especie que aparece en 270 nm, mientras que sucede lo mismo, pero en menor grado con la especie en 215 nm. Para esta última, la relación no es tan clara, pues el punto isobéstico solo se observa hasta un pH menor a 4.

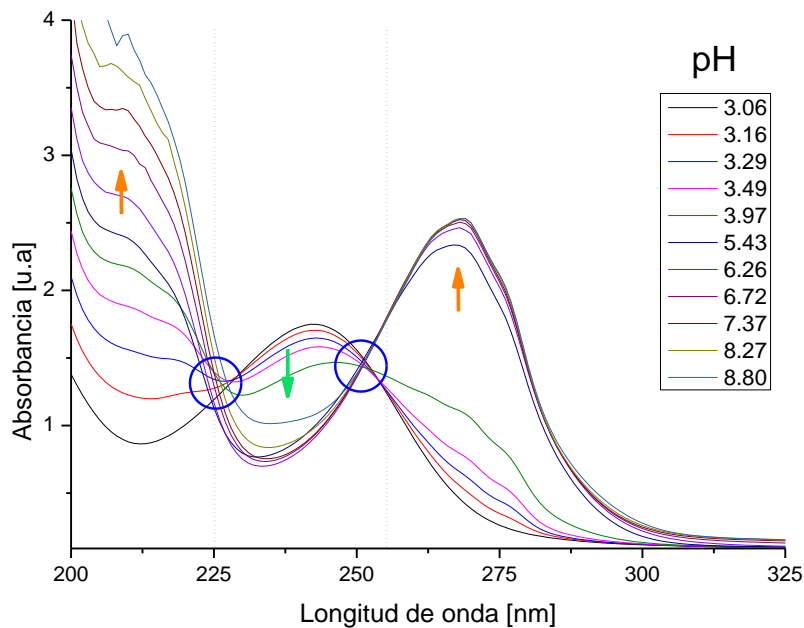


Figura 22. Gráfica de Longitud de onda [nm] vs absorbancia [u.a] del experimento 12, Gly + Dien + Ác asc. + LuCl<sub>3</sub>.

A partir de los datos espectrométricos, se realizó la deconvolución de cada uno de los espectros, y se construyeron las correspondientes gráficas de distribución de especies del experimento 12 (figura 23).

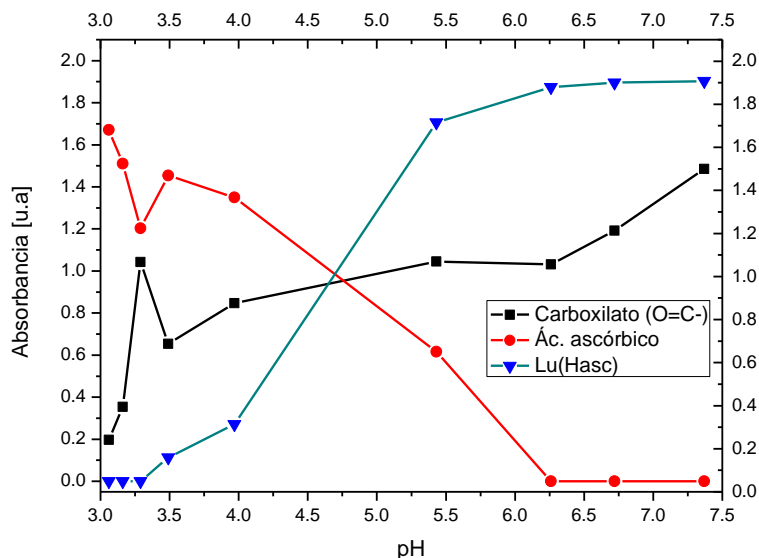


Figura 23. Diagrama de distribución de especies del experimento 12, Gly + Dien + Ác asc. + LuCl<sub>3</sub>.

En el diagrama se observa un cambio en las bandas centradas en 215 nm asignada, al grupo carboxilato (-■-) (McConnell & Hossner, 1993), 240 nm asignada al ácido ascórbico libre (-●-) y 270 nm asignada al complejo Lu-ascorbato (-▼-) (Lawendel, 1957). El diagrama muestra que la especie predominante a pH 3 es el ácido ascórbico y conforme se adiciona la base, va incrementando la señal de los carboxilatos libres. A un pH 3.49 comienza la formación de una nueva especie designada como el complejo Lu-ascorbato (Lu(Hasc)), llegando a ser la especie predominante a un pH 6.26. Por su parte, la señal de los carboxilatos libres permanece constante en el rango de pH de 4 a 6.2, aumentando su presencia a partir de pH 6.26.

A pesar de ser un sistema conformado por tres ligandos, debido a las propiedades espectroscópicas de estos, solo se puede identificar en el espectro la presencia del ácido ascórbico. La glicina y la dietilentriamina no son activas en el UV-Vis. La glicina, al tener un grupo carboxilato, podría asociarse a la señal en 215 nm, por lo que se puede deducir que no está coordinada al centro metálico.

Estructuralmente el ácido ascórbico es un ácido dibásico con un grupo ene-diol bifuncional incorporado a un anillo heterocíclico de lactona, soluble en agua y mejor conocido por sus propiedades antioxidantes. En química de coordinación es un ligando bidentado (H<sub>2</sub>L) relativamente débil que forma quelatos del tipo MHL<sup>+n-1</sup> a pH bajos e intermedios y quelatos no protonados del tipo ML<sup>+n-2</sup> a pH elevados. (MARTELL, 1982). El ácido ascórbico en su forma monoaniónica es un compuesto altamente estable debido a la resonancia que presenta su estructura química, es decir, la carga negativa es distribuida por los oxígenos de las posiciones 1 y 3 como se aprecia en la figura 24.



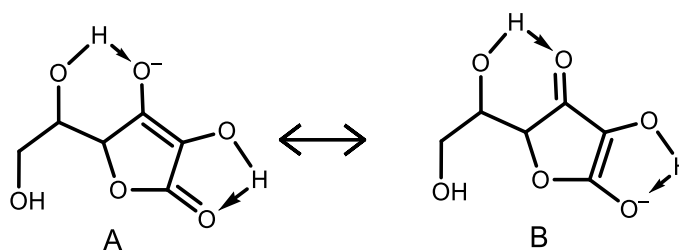


Figura 23. Distribución de la carga negativa entre los oxígenos de las posiciones 1 y 3. A. La carga negativa se presenta en el oxígeno de la posición 3. B. La carga negativa se presenta en el oxígeno de la posición 1.

El ácido ascórbico como ligando monoaniónico se forma en soluciones ácidas y es debido a la carga negativa en el anión que puede formar dos posibles arreglos estructurales (figura 25) de los cuales la figura 25 A es generalmente la observada, por lo que el complejo predominante tiende a tener la estructura representada en la figura 25 A de acuerdo con los datos de rayos X reportados (MARTELL, 1982).

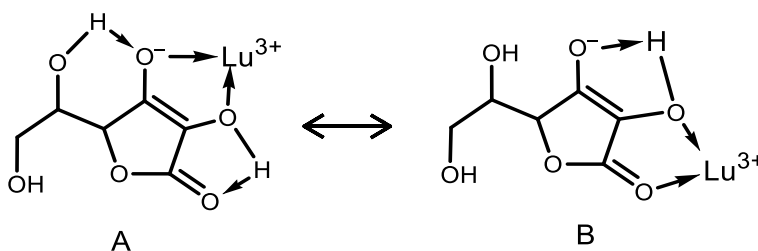


Figura 24. Representación de la estructura monoaniónica del ácido ascórbico coordinada con el ion metálico central.

A pesar de que la dietilentriamina es soluble en agua, algunos autores sugieren el estudio de la química de coordinación de este ligando en solventes apróticos, como lo son: Dimetilsulfóxido (DMSO), Dimetilformamida (DMF) y acetonitrilo (AN) debido a la tendencia a hidrólisis de los iones lantánidos en soluciones alcalinas (Comuzzi et al., 2000; SASTRI, BÜNZLI, RAO, RAYUDU, & PERUMAREDDI, 2003), sin embargo, los autores (Agorhom, Skinner, & Zanin, 2014) en su estudio mencionan que la dietilentriamina en solución acuosa a pH 7 muestra el valor óptimo para coordinarse con los iones metálicos, por lo que bajo estos antecedentes y por la falta de información experimental se propone la formación del complejo de la dietilentriamina con lutecio(III) a partir de pH 6.72.

La glicina (Gly) es una especie química en forma zwitteriónica. Remko y cols., mencionan que, en medio acuoso, su coordinación está en función del tamaño del ion metálico. Para iones pequeños se coordina a través de los átomos donadores: nitrógeno y oxígeno del carbonilo, mientras que para iones grandes forman puentes oxígeno-oxígeno salinos coordinados como zwitteriones (Remko & Rode, 2006).

Por lo tanto, se puede proponer que en el experimento 12, al adicionar el hidróxido de sodio se van desprotonando los potenciales ligandos, coordinando el centro metálico. El ligante que podría formar un complejo, parece ser el ascorbato, mientras que la presencia de señales asignadas a carboxilatos podría relacionarse al ligando de glicina libre, que no participa en la coordinación o la desprotonación de las moléculas de agua coordinadas. Aunque quizás esta última suposición no sea correcta, pues afectaría el campo cristalino del complejo desplazando la banda de absorción, fenómeno no observado en el UV-Vis.

#### 11.4. Estudio de la titulación potenciométrica y espectroscópica del experimento 28: Glicina y Ác. Ascórbico

El experimento 28 es un sistema conformado por dos ligandos: Glicina ( $C_2H_5NO_2$ ) y Ác. Ascórbico ( $C_6H_8O_6$ ), coordinados al lutecio ( $Lu^{3+}$ ). En este caso la concentración de hidróxido de sodio utilizado en la titulación fue de 6.25 mM, para evitar la saturación de las lecturas espectrométricas. La titulación se presenta en las figuras 26 y 27. En la titulación potenciométrica (figura 26) se aprecian dos puntos de inflexión correspondientes a los volúmenes 3-3.5 mL y 5.5-6.5 mL, donde se determinó un cambio de pH entre 4.12 a 5.69, y 7.26 a 7.83, respectivamente (Tabla 12). De igual manera estos puntos de inflexión son notorios en la medición del voltaje que ocurre durante las reacciones, los cuales se observan en la figura 27. En este caso, el cambio de voltaje va de 166 a 75 mV (primera inflexión) y de -15 a -49 mV (segunda inflexión), lo cual indica que la formación de las nuevas especies es de carácter no iónico.

**Tabla 12. Datos obtenidos del experimento 28, tras la titulación potenciométrica y espectrofotométrica**

Volumen (mL)	pH	mV
0	3.06	227
1.5	3.22	218
2	3.42	207
2.5	3.63	195
<b>3</b>	<b>4.12</b>	<b>166</b>
<b>3.5</b>	<b>5.69</b>	<b>75</b>
4	6.17	47
4.5	6.58	24
5	6.91	4
<b>5.5</b>	<b>7.26</b>	<b>-15</b>
<b>6.5</b>	<b>7.83</b>	<b>-49</b>
7.5	8.25	-74

8	8.25	-77
8.5	8.3	-85
9	8.45	-89
9.5	8.51	-96
10	8.76	-103
10.5	8.84	-107
11	8.9	-111

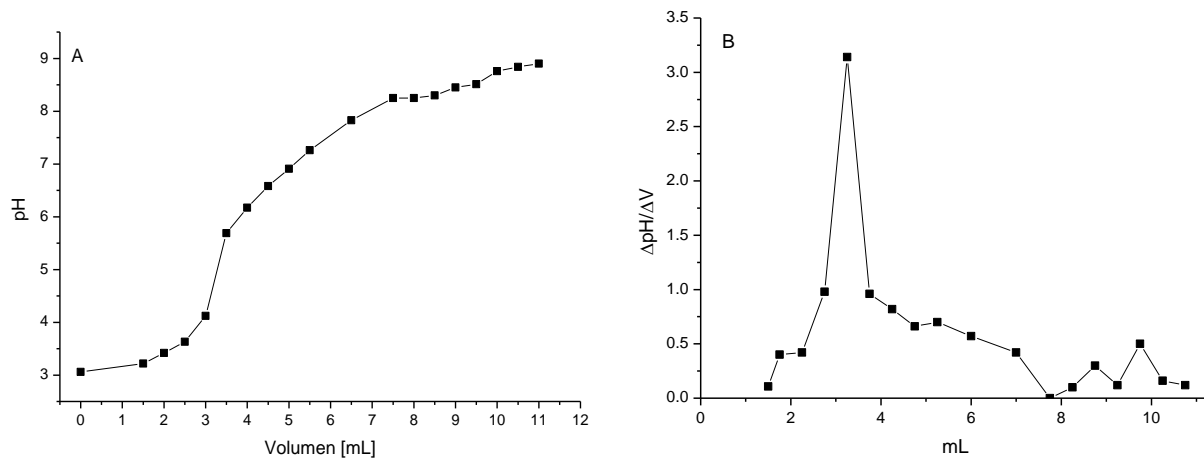


Figura 25. A) Gráfica de volumen [mL] vs pH. B) Gráfica de la primera derivada del experimento 28, Glicina + Ác. Ascórbico +  $\text{LuCl}_3$ .

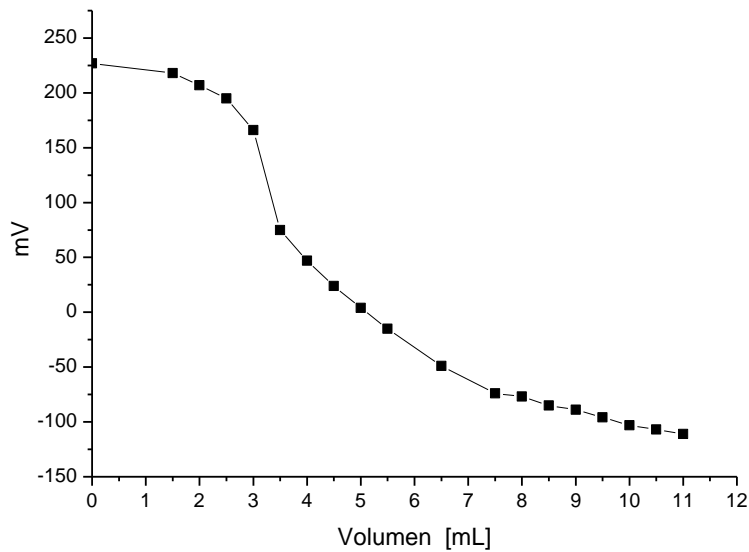


Figura 26. Gráfica de volumen [mL] vs mV del experimento 28, Glicina + Ác. Ascórbico +  $\text{LuCl}_3$ .

Calculando la primera derivada de la figura 26 B podemos observar que con la adición de 3.25 mL de NaOH se lleva a cabo la neutralización de 20.3  $\mu$ moles de iones hidrógeno y con ello la formación de una especie a pH de 4.9. La cantidad de iones hidrogeno al inicio de la titulación fue de 5.23  $\mu$ moles (pH 3.06), por lo que se neutralizaron en realidad 15.18  $\mu$ moles de  $H^+$  asociados a los ligantes. Restando los 1.88  $\mu$ moles asociados al ácido ascórbico, quedarían 13.3  $\mu$ moles de sitios de coordinación, lo que origina una relación de 7:1 respecto al Lutecio. Nuevamente, debido a la forma zwitteriónica de la glicina, se puede proponer un compuesto de coordinación  $[Lu(Hasc)(OH)_2(OH_2)_4]$  con número de coordinación de ocho.

Con la adición de 6 mL de NaOH, se observa el segundo punto de inflexión, por lo que la neutralización de 37.5  $\mu$ moles de iones hidrógeno forma una segunda especie a un pH de 7.5 en solución. Es importante aclarar que la adición de NaOH en exceso puede causar la formación de  $Lu(OH)_3$  que por su insolubilidad forma un precipitado blanquecino.

La titulación potenciométrica se realizó de forma simultánea con lecturas espectroscópicas, por lo que cada adición equivale a cada espectro (figura 28). El espectro muestra inicialmente a pH 3.06 una banda de absorción ancha centrada en una longitud de onda de 240 nm correspondiente al ácido ascórbico en su forma no disociada (Lawendel, 1957). Conforme se adiciona el NaOH, la intensidad de dicha banda disminuye (flecha verde) hasta un valor de pH 5.69, ya que posterior a este, los espectros incrementan en intensidad (flecha naranja). A mayores valores de pH 4.9, se observa bien definida una banda ancha con dos hombros, en 270 nm, que se asoció al complejo Lu-ascorbato (Lawendel, 1957). El perfil de los espectros de UV-Vis del experimento 28, es similar al observado en el experimento 12, por lo que se puede proponer que es la misma especie formada. La diferencia más notable es la intensidad del hombro en 215, pues es mayor para el experimento 28, con respecto al experimento 12.

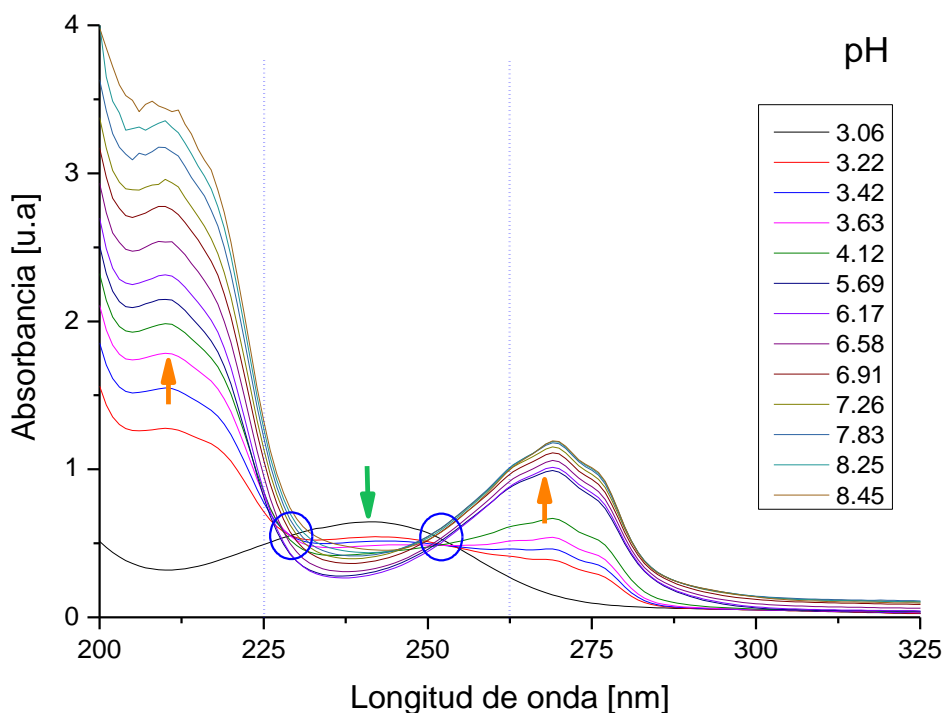


Figura 27. Gráfica de Longitud de onda [nm] vs absorbancia [u.a.] del experimento 28, Glicina + Ác. Ascórbico +LuCl<sub>3</sub>.

De manera general, la banda centrada en 210 nm va incrementando su absorbancia durante todo el proceso de titulación (flecha naranja). Este incremento se puede asociar a la presencia de grupos carboxilato libres (McConnell & Hossner, 1993).

El comportamiento de los espectros es similar al experimento 12, incluso los puntos isobésticos concuerdan en los mismos valores de longitud de onda. El primer punto isobéstico aparece en 228 nm y el segundo en 253 nm. Es importante mencionar que a partir del pH 5.69 ocurre un “out of focus” debido a que los productos que se forman absorben en longitudes de onda diferentes, provocando un desplazamiento de aproximadamente 10 a 15 nm, debido a la coordinación con el ion lantánido (Sen, 2016). Ya que los espectros del experimento 28 son similares a los determinados para el experimento 12, y que en este experimento no hay dietilentriamina, se puede concluir que la dietilentriamina no está coordinando al centro metálico en el experimento 12.

La deconvolución de los espectros de este experimento, también mostró tres longitudes de onda (215, 250 y 270 nm), de forma similar al experimento 12 (figura 29). A partir del pH 3.22 inicial, el ácido ascórbico libre (cuadrados negros) va disminuyendo su presencia con la adición de hidróxido, para convertirse en su forma monoaniónica y con ello se va incrementando la presencia del complejo Lu-ascorbato (triángulos

azules). Al mismo tiempo, los grupos carboxilatos (círculos rojos) van incrementando su presencia sin tener una relación significativa con las otras especies en la reacción.

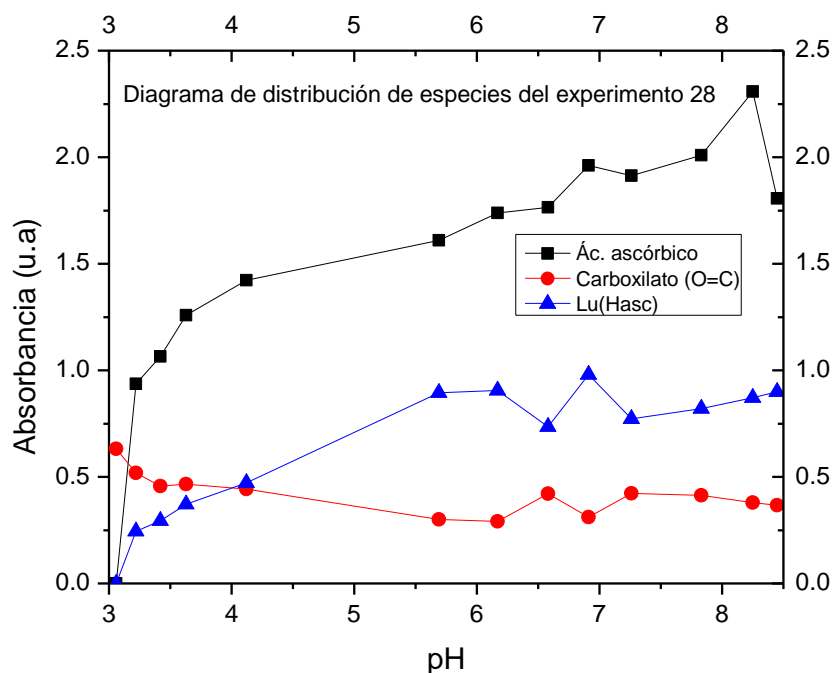


Figura 28. Diagrama de distribución de especies del experimento 28.

### 11.5. Estudio de la titulación potenciométrica y espectroscópica del experimento 40: Ác. Ascórbico, Dien y PLGA

El experimento 40 es un sistema conformado por tres ligandos: Ác. Ascórbico ( $C_6H_8O_6$ ), dien ( $C_4H_{13}N_3$ ) y PLGA [ $C_5H_8O_5$ ] $_n$  coordinados al lutecio ( $Lu^{3+}$ ), siguiendo las mismas condiciones de los experimentos anteriores. La titulación se siguió por métodos potenciométricos, los cuales se representan en las figuras 30 y 31. En la figura 30 se aprecian dos puntos de inflexión correspondientes a los volúmenes 0.9-1 mL y 1.4-1.5 mL, donde se determinó un cambio de pH entre 4.37 a 5.21, y 7.16 a 8.15, respectivamente (tabla 13). De igual manera estos puntos de inflexión son notorios en la medición del voltaje que ocurre durante las reacciones, los cuales se observan en la figura 31. En este caso, el cambio de voltaje va de 151 a 102 mV (primera inflexión) y de -10 a -67 mV (segunda inflexión), lo cual indica que la formación de las nuevas especies es de carácter no iónico.

Tabla 13. Datos obtenidos del experimento 40 tras la titulación potenciométrica y espectrofotométrica		
Volumen (mL)	pH	mV
0	3.09	225
0.3	3.2	219
0.5	3.34	211
0.6	3.44	205
0.7	3.61	195
0.8	3.8	181
<b>0.9</b>	<b>4.37</b>	<b>151</b>
<b>1</b>	<b>5.21</b>	<b>102</b>
1.1	5.94	60
1.2	6.39	33
1.3	6.78	11
<b>1.4</b>	<b>7.16</b>	<b>-10</b>
<b>1.5</b>	<b>8.15</b>	<b>-67</b>
1.6	8.9	-111
1.7	9.24	-130
1.8	9.45	-141
1.9	9.56	-149
2	9.6	-151

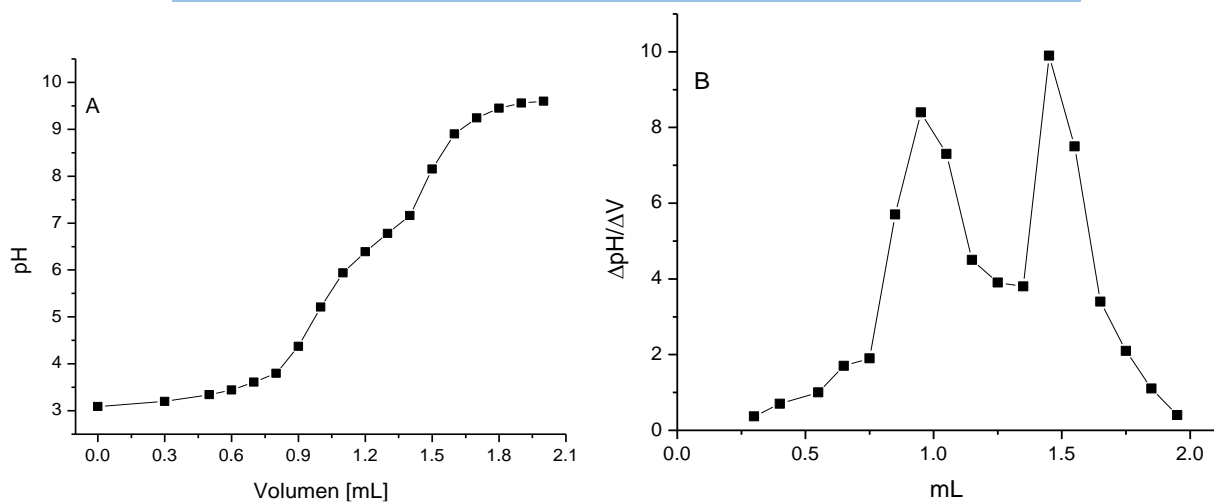


Figura 29. A) Gráfica de volumen [mL] vs pH. B) Gráfica de la primera derivada del experimento 40, Ác. Ascórbico + Dien + PLGA +  $\text{LuCl}_3$ .

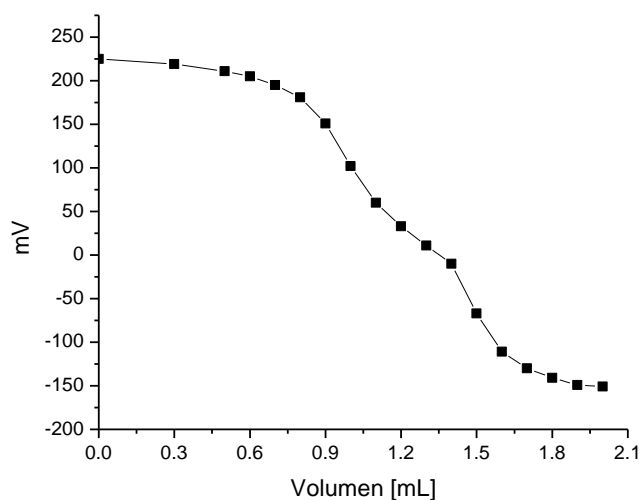


Figura 30. Gráfica de volumen [mL] vs mV del experimento 40, Ác. Ascórbico + Dien + PLGA +  $\text{LuCl}_3$ .

Calculando la primera derivada de la figura 30 B se observa que con la adición de 0.95 mL de NaOH se lleva a cabo la neutralización de 12  $\mu\text{mol}$  de iones hidrógeno y con ello la formación de una especie a un pH de 4.8. Nuevamente, considerando 4.88  $\mu\text{moles}$  de  $\text{H}^+$  iniciales (pH 3.09), quedan 7.0  $\mu\text{moles}$  asociados a los sitios de coordinación. Restando los 1.5  $\mu\text{moles}$  asociados al ascorbato, quedarían en evidencia 5.5  $\mu\text{moles}$  de sitios de coordinación, con una relación 4:1 respecto a Lutecio.

Con la adición de 1.45 mL de NaOH se observa el segundo punto de inflexión, por lo que la neutralización de 18  $\mu\text{moles}$  de iones hidrógeno forma una segunda especie a un pH de 7.7 en solución. La adición de NaOH en volúmenes mayores puede causar la formación de  $\text{Lu}(\text{OH})_3$  como un precipitado blanquecino.

La titulación potenciométrica se realizó de forma simultánea con lecturas espectroscópicas, por lo que cada adición equivale a cada espectro (figura 32). El espectro inicial pH 3.09 muestra una banda de absorción ancha y centrada en 240 nm correspondiente al ácido ascórbico en su forma no disociada (Lawendel, 1957). Al adicionar NaOH la absorción de las bandas decrece (flechas naranjas) hasta un pH 4.37, poniendo en evidencia la desaparición de esta especie y la formación de ascorbato, que se presume se coordina al lutecio.

A un pH 5.21, se observó la formación de una nueva banda centrada en 270 nm, similar a las bandas asignadas como complejos de lutecio en los experimentos 12 y 28, con la diferencia que esta banda no muestra claramente los hombros que presentaban aquellas. Sin embargo, con la adición de más equivalentes de base, esta banda va disminuyendo su absorbancia, mientras que alrededor de 210 nm aparece una nueva banda (flechas amarillas). En este experimento no fueron identificados puntos isobésticos como en los



experimentos anteriores. Se puede inferir que el complejo formado en este experimento solo puede obtenerse en un rango de pH entre 4.37 y 5.94, ya que a valores mayores se descompone.

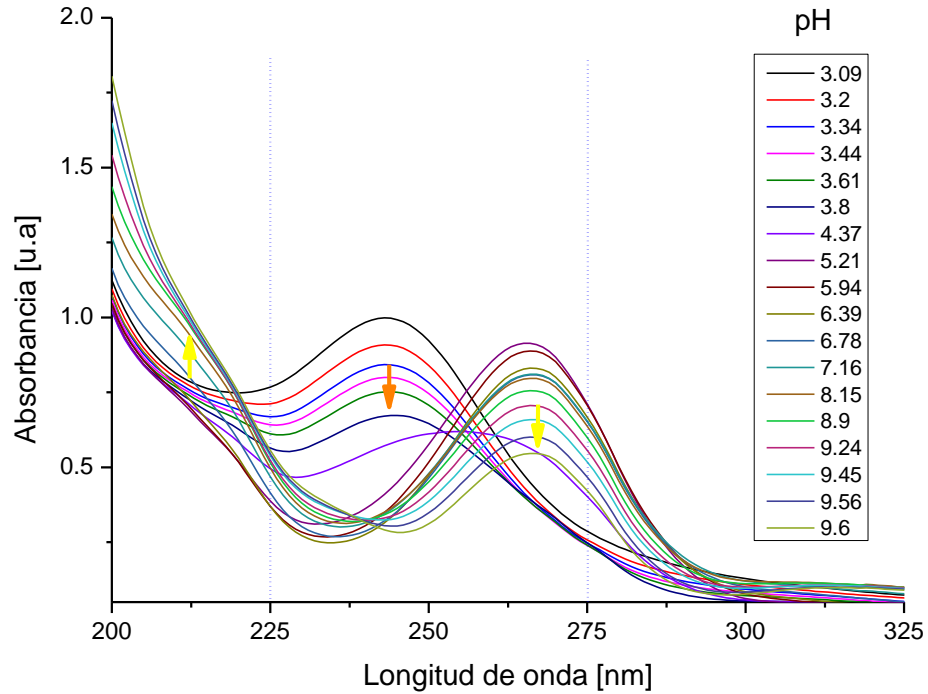


Figura 31. Gráfica de Longitud de onda [nm] vs absorbancia [u.a.] del experimento 40, Ác. Ascórbico + Dien + PLGA +  $\text{LuCl}_3$ .

La deconvolución de cada uno de los espectros generó la gráfica de distribución de especies del experimento 40 (figura 33). Desde el inicio, la adición de hidróxido disminuye la presencia de la señal del ácido ascórbico (-■-) y la formación del complejo Lu-ascorbato ( $\text{Lu}(\text{Hasc})$ ) (-▲-), disminuyendo su presencia. Las especies se mantienen en equilibrio relativamente constante en un rango de pH entre 6 y 9.

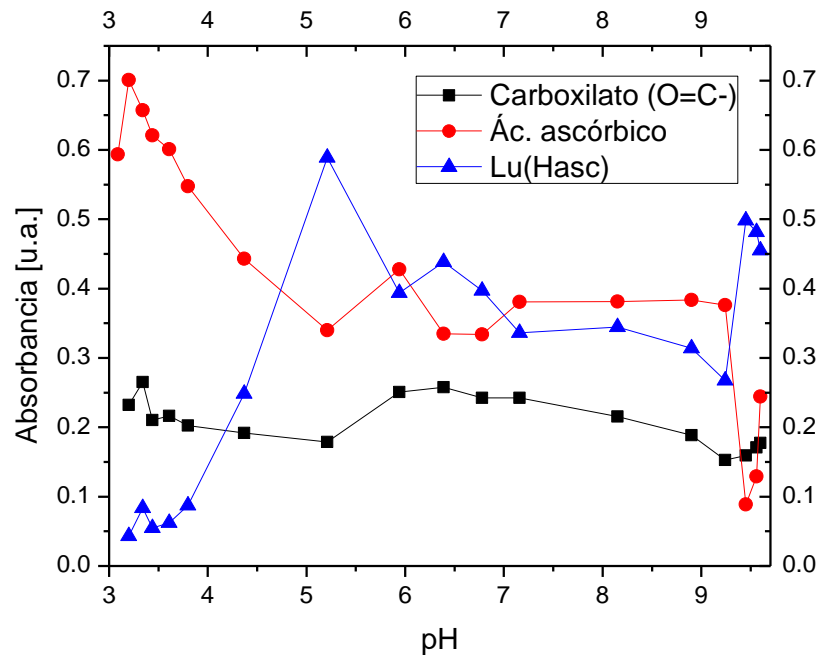


Figura 32. Diagrama de distribución de especies del experimento 40, Ác. Ascórbico + Dien + PLGA +  $\text{LuCl}_3$ .

La señal asociada a los carboxilatos libres (cuadrados negros) permanece relativamente constante en todo el rango de pH.

El ácido poli(láctico-co-glicólico) mejor conocido como PLGA es un polímero biodegradable utilizado en la liberación controlada de fármacos encapsulados, del cual se han estudiado ampliamente las técnicas empleadas para la identificación del mecanismo de liberación (Fredenberg, Wahlgren, Reslow, & Axelsson, 2011). Además, se ha estudiado clínicamente durante muchos años, debido a que presenta una toxicidad baja, se puede emplear sin procedimientos quirúrgicos y es posible ajustar las propiedades físicas generales de la matriz polímero-fármaco controlando los parámetros relevantes como el peso molecular del polímero, la relación láctico:glicólico y la concentración del fármaco para lograr la dosis deseada y el intervalo de liberación dependiendo del tipo de fármaco (Makadia & Siegel, 2011).

Estructuralmente se conforma por dos monómeros el ácido láctico y el ácido glicólico figura 34 en una proporción generalmente hallada como 75:25 respectivamente, por lo que para el estudio de la química de coordinación es necesario analizar a cada monómero por separado.

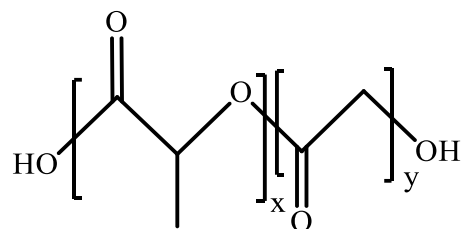


Figura 33. Estructura general del polímero PLGA, en donde X representa el número de monómeros de ácido láctico y Y el número de monómeros de ácido glicólico.

El ácido glicólico es un ligando bidentado que coordina metales a través del oxígeno del carbonilo y del hidroxilo de las posiciones 1 y 2. Durante la formación del complejo metal-glicolato sirve de referencia para estudios teóricos de infrarrojo de los grupos carboxilo e hidroxilo coordinados. La estructura del ácido glicólico con el metal coordinado se presenta en la figura 35. (Stumpf, Fanghänel, & Grenthe, 2002) (Nakamoto, McCarthy, & Miniatas, 1965). El ácido láctico de igual manera actúa como un ligando bidentado coordinando por los átomos de oxígenos del carboxilo e hidroxilo, similar a los complejos metal-glicolato.

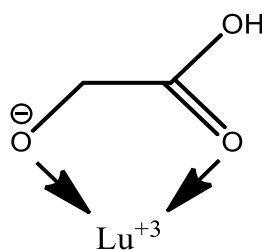


Figura 34. Estructura del ácido glicólico coordinando como un ligando bidentado en donde de los átomos de oxígeno del carbonilo e hidroxilo son los átomos donadores.

Por lo tanto, es posible pensar en que al ión lutecio(III) se le coordinó un ligando Hasc<sub>7</sub> y dos hidroxilos para formar un compuesto iónico. El complejo tiene la presencia, además, del polímero PLGA, tal vez por medio de dos sitios de coordinación de la cadena, formando un anillo quelato de cinco miembros. También hay coordinación de dos átomos neutros de oxígeno, generando el posible complejo [Lu(Hasc)(OH)<sub>2</sub>(PLGA)<sub>2</sub>]. Debido a que estos centros donadores no son muy fuertes, son reemplazados por grupos hidroxilos, ocasionando la descomposición del complejo.

### 11.6. Estudio de la titulación potenciométrica y espectroscópica del experimento 41: Ác. Ascórbico, Dien y $\gamma$ -PGA

El experimento 41 es un sistema de tres ligandos: Ác. Ascórbico ( $C_6H_8O_6$ ), dien ( $C_4H_{13}N_3$ ) y  $\gamma$ -PGA [ $C_5H_7NO_3$ ]<sub>n</sub> coordinados al lutecio ( $Lu^{3+}$ ). La titulación se siguió por métodos potenciométricos los cuales se presentan en las figuras 36 y 37. En la figura 36 se aprecia un solo punto de inflexión correspondiente al volumen de 3.5 mL, donde se determinó un cambio de pH entre 4.14 a 5.38 (tabla 14). De igual manera este punto de inflexión es notorio en la medición del voltaje que ocurre durante las reacciones, el cual se observa en la figura 37. En este caso, el cambio de voltaje va de 164 a 92 mV, lo cual indica que la formación de las nuevas especies es de carácter no iónico.

**Tabla 14. Datos obtenidos del experimento 41 tras la titulación potenciométrica y espectrofotométrica.**

Volumen (mL)	pH	mV
0	3.34	211
0.5	3.36	210
1	3.41	207
1.5	3.47	203
2	3.56	198
2.5	3.67	192
3	3.82	183
<b>3.5</b>	<b>4.14</b>	<b>164</b>
<b>4</b>	<b>5.38</b>	<b>92</b>
4.25	6.03	54
4.5	6.32	38
4.75	6.63	20
5	6.86	6
5.25	7.15	-10

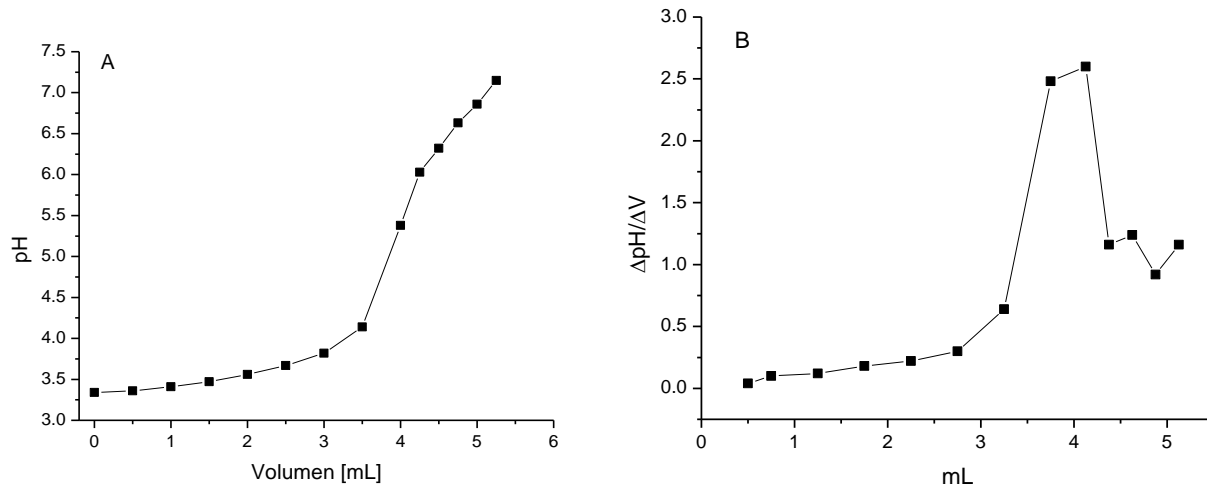


Figura 35. A) Gráfica de volumen [mL] vs pH. B) Gráfica de la primera derivada del experimento 41, Dien + Ác. Asc + Ác. poli-L- $\gamma$ -glutámico +  $\text{LuCl}_3$ .

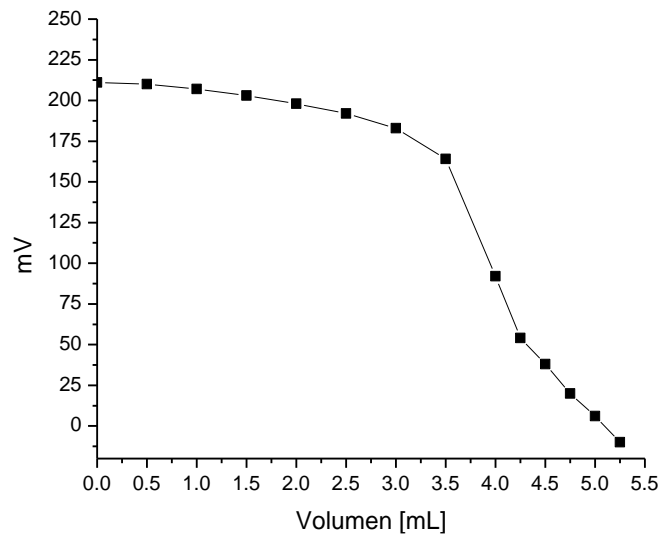


Figura 36. Gráfica de volumen [mL] vs mV del experimento 41, Dien + Ác. Asc + Ác. poli-L- $\gamma$ -glutámico +  $\text{LuCl}_3$ .

La figura 36 B muestra la primera derivada de la titulación potenciométrica donde podemos observar que con la adición de 3.75 mL de NaOH se lleva a cabo la neutralización de 47  $\mu\text{mol}$  de iones hidrógeno y con ello la formación de una especie a un pH de 4.76. La adición de más NaOH causa la formación de  $\text{Lu}(\text{OH})_3$  como precipitado blanquecino.

En la titulación potenciométrica, el espectro (figura 38) al pH inicial (pH = 3.34) muestra una banda ancha centrada en 265 nm, correspondiente al ácido ascórbico en su forma monoaniónica (Lawendel, 1957). En este caso no se observó en el espectro la señal del ácido ascórbico libre en 240 nm, como en los experimentos anteriores. A valores mayores de pH la señal en los espectros se desplaza 5 nm hacia la

derecha, originando bandas anchas con dos hombros, similares a las observadas en los experimentos 12 y 28. Estas bandas van incrementando su intensidad con el avance de la titulación (flechas naranjas). Es importante resaltar que este experimento no presenta puntos isobésticos, y sólo se realizó hasta  $\text{pH } 7 \pm 2$ . Posterior a este  $\text{pH}$ , la absorbancia de la mezcla se incrementa, probablemente por la precipitación del polímero, lo que aumenta la turbidez y se imposibilita la correcta lectura del espectrofotómetro. Por tanto, se tomó la decisión de concluir el experimento en un intervalo de  $\text{pH}$  de entre 6.8 a 7.20.

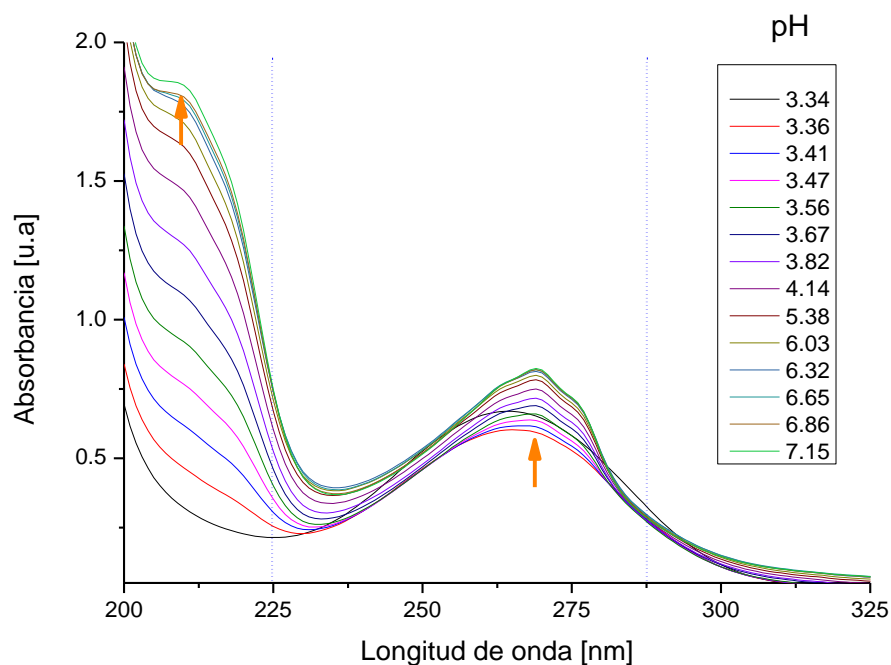


Figura 37. Gráfica de Longitud de onda [nm] vs absorbancia [u.a.] del experimento 41, Dien + Ác. Asc + Ác. poli-L- $\gamma$ -glutámico +  $\text{LuCl}_3$ .

Para entender la formación de los complejos en función del  $\text{pH}$ , se realizó la deconvolución de cada uno de los espectros, lo que permitió construir una gráfica de distribución de especies (figura 39). Con la deconvolución, fue posible identificar la señal del ácido ascórbico (240 nm), traslapada con la señal del complejo Lu-ascorbato en 270 nm. Al parecer no todo el ácido ascórbico forma el complejo en este caso.

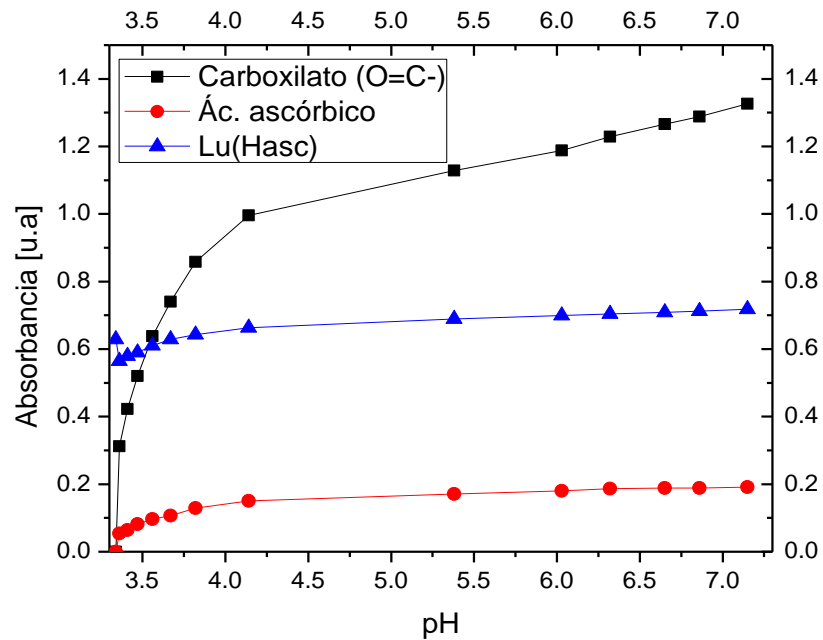


Figura 38. Diagrama de distribución de especies del experimento 41, Dien + Ác. Asc + Ác. poli-L- $\gamma$ -glutámico +  $\text{LuCl}_3$ .

En el diagrama se puede observar que tanto la especie del ácido ascórbico como el complejo Lu-ascorbato se mantienen constantes durante todo el rango de pH estudiado. La formación del complejo Lu-ascorbato no parece ser el proceso más eficiente, por la competencia del  $\gamma$ -PGA. La señal para los carboxilatos (215 nm) incrementa abruptamente en el rango inicial de pH entre 3.34 a 4.14, para posteriormente seguir incrementando su intensidad, pero con un crecimiento más lento hasta pH 7.15. Esto puede asociarse a la desprotonación de los grupos carboxilato del  $\gamma$ -PGA.

El ácido poli-L- $\gamma$ -glutámico o  $\gamma$ -PGA es un biomaterial aniónico, insoluble en agua y soluble en disolventes orgánicos. Estructuralmente contiene grupos  $\alpha$ -amino y  $\gamma$ -carboxilos pertenecientes al ácido glutámico que se polimerizan por un enlace  $\gamma$ -amida tal como se muestra en la figura 40. Las multifuncionalidades del  $\gamma$ -PGA, es decir, su biodegradabilidad, baja toxicidad, compatibilidad y comestibilidad, lo han convertido en un biopolímero prometedor con un campo amplio de aplicaciones, como: factor de prevención de la osteoporosis, estabilizador en la industria alimentaria, humectante en cosméticos y en productos biomédicos (Tsujimoto, 2010) (Karmaker & Saha, 2008).

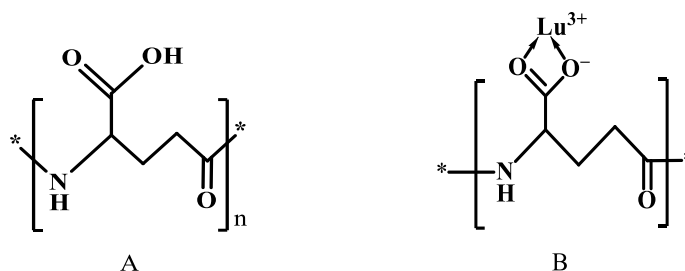


Figura 39. A) Estructura del  $\gamma$ -PGA en donde "n" representa el número de moléculas. B)  $\gamma$ -PGA coordinado con el lutecio.

El  $\gamma$ -PGA es un ligando bidentado que coordina a los metales a través de los átomos de oxígenos del carboxilato. Sin embargo, el ácido carboxílico de este polímero es dinámico debido a que puede sufrir además reacciones orgánicas y unirse a otro tipo de compuestos. Esto es positivo para los fines de esta investigación, ya que este puede brindarle bifuncionalidad al complejo sintetizado (Valliant et al., 2013) la estructura del  $\gamma$ -PGA quelada se presenta en la figura 41.

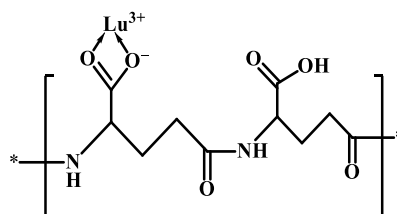


Figura 40. Estructura del  $\gamma$ -PGA-Lu<sup>3+</sup>, observe que el segundo ácido carboxílico puede o no coordinar con otro ion metálico ya que tiene la capacidad también de llevar a cabo reacciones orgánicas.

Por lo tanto, se puede también pensar en la posible formación de un complejo [Lu(Hasc)(OH)<sub>2</sub>( $\gamma$ -PGA)<sub>2</sub>]. El  $\gamma$ -PGA brinda mayor estabilidad que usar como ligante el PLGA. En esta propuesta se conserva el número de coordinación de 8 y la esfera de coordinación O<sub>8</sub>, ya que la banda del complejo se mantiene en todos los casos constante en 270 nm.



## 5. Conclusiones

Se realizó un diseño experimental con un total de 41 experimentos, de los cuales sólo 4 fueron seleccionados, puesto que cumplieron con las características tanto energéticas, como de química de coordinación requeridas, experimentos: (Gly, Dien, Asc), (Gly, Asc), (Dien, Asc, PLGA) y (Dien, Asc,  $\gamma$ -PGA).

Cuando se analizaron los resultados de los parámetros energéticos, se observó un aumento en la energía libre de Gibbs ( $\Delta G$ ) de los sistemas respecto a los cálculos en estado gaseoso, debido a la interacción entre las moléculas del disolvente y el soluto, generando impedimentos estéricos, distorsión en los enlaces, incluso las moléculas de agua pueden coordinarse con el ion central.

Los resultados energéticos ( $\Delta G$ ) tras la ejecución de la Dinámica Molecular para los experimentos fueron de: 470.381 kcal/mol para el experimento (Gly, Dien, Asc); 506.273 kcal/mol para el experimento (Gly, Asc); 571.607 kcal/mol para el experimento (Dien, Asc, PLGA) y 485.325 kcal/mol para el experimento (Dien, Asc,  $\gamma$ -PGA). Estos 4 sistemas demostraron ser termodinámicamente más estables que el complejo Lu-DOTA simulado (633.683 kcal/mol).

Los datos de la titulación potenciométrica y espectrofotométrica muestran dos puntos de inflexión, el primero observado a un pH de 4.8 en promedio y el segundo a pH 7.7, excepto para el experimento (Dien, Asc,  $\gamma$ -PGA), donde no se observó el segundo.

A partir de los equivalentes de ácido neutralizados y de las bandas observadas en espectroscopia, podemos proponer un complejo común del tipo  $[\text{Lu}(\text{Hasc})(\text{OH})_2(\text{OH}_2)_4]$  con número de coordinación de ocho, una esfera de coordinación de ocho átomos de oxígeno, y en el caso específico de los experimentos (Dien, Asc, PLGA) y (Dien, Asc,  $\gamma$ -PGA), se observó la coordinación de PLGA y  $\gamma$ -PGA, como ligandos bidentados que sustituyen moléculas de agua de la esfera de coordinación.

El complejo  $[\text{Lu}(\text{Hasc})(\text{OH})_2(\text{PLGA})_2]$  propuesto solo es estable en un rango de pH entre 4.37 y 5.94. A valores mayores de pH se pierde su señal en el espectro de UV-vis, por lo que se deduce que se descompone.

Para el complejo  $[\text{Lu}(\text{Hasc})(\text{OH})_2(\gamma\text{-PGA})_2]$  propuesto, se observa su formación desde menores valores de pH, manteniendo constante su presencia a partir de pH 4.0. Este complejo no se descompone con el aumento de pH, lo que indica que el ligante  $\gamma$ -PGA brinda mayor estabilidad al complejo.

De acuerdo a lo anteriormente descrito, existe la posibilidad de hacer complejos radiomarcados de Lutecio, empleando materiales poliméricos como  $\gamma$ -PGA, para posibles aplicaciones radiofarmacéuticas.

Finalmente se observó que, en las condiciones empleadas, los ligantes bidentados son favorecidos, con excepción de la glicina ya que, con la información experimental obtenida, no es posible determinar si está coordinando o no. En cuanto al único ligante tridentado (dietilentriamina) se demuestra que las condiciones no son favorables para llevar a cabo su coordinación.

Como perspectivas, debido a lo observado en dicha investigación, se puede concluir que el átomo de Lutecio al ser un ácido duro de Lewis, prefiere un ambiente de coordinación con átomos de oxígeno y cargados negativamente, debido a la densidad electrónica generada. Por lo tanto, con base en, la investigación realizada se sugiere para investigaciones futuras, elegir ligandos que contengan en su estructura átomos de oxígeno donadores y de carácter aniónico.

## 6. Referencias

- Abbasi, A., Lindqvist-Reis, P., Eriksson, L., Sandström, D., Lidin, S., Persson, I., & Sandström, M. (2005). Highly hydrated cations: Deficiency, mobility, and coordination of water in crystalline nonahydrated scandium(III), yttrium(III), and lanthanoid(III) trifluoromethanesulfonates. *Chemistry - A European Journal*. <https://doi.org/10.1002/chem.200401339>
- Agorhom, E. A., Skinner, W., & Zanin, M. (2014). Diethylenetriamine depression of Cu-activated pyrite hydrophobised by xanthate. *Minerals Engineering*, *57*, 36–42. <https://doi.org/10.1016/j.mineng.2013.12.010>
- Aime, S., & Botta, M. (1990). Solution structure and dynamics of DTPA-Ln(III) complexes (DTPA=diethylene triamine penta acetate; LnLa, Pr, Eu). *Inorganica Chimica Acta*. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(00\)91917-0](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)91917-0)
- Allan, D. C., Arias, T. A., Payne, M. C., Joannopoulos, J. D., & Teter, M. P. (2002). Iterative minimization techniques for ab initio total-energy calculations: molecular dynamics and conjugate gradients. *Reviews of Modern Physics*. <https://doi.org/10.1103/revmodphys.64.1045>
- Allen, M. P., Tildesley, D. J., & Banavar, J. R. (2008). Computer Simulation of Liquids. *Physics Today*. <https://doi.org/10.1063/1.2810937>
- American Chemical Society. (2017). Chemical and engineering news : "news edition" of the American Chemical Society. *Chemical & Engineering News*.
- Banerjee, S., Pillai, M. R. A., & Knapp, F. F. (Russ). (2015). Lutetium-177 Therapeutic Radiopharmaceuticals: Linking Chemistry, Radiochemistry, and Practical Applications. *Chemical Reviews*, *115*(8), 2934–2974. <https://doi.org/10.1021/cr500171e>
- Beckford Vera, D. R., Eigner, S., Henke, K. E., Lebeda, O., Melichar, F., & Beran, M. (2012). Preparation and preclinical evaluation of 177Lu-nimotuzumab targeting epidermal growth factor receptor overexpressing tumors. *Nuclear Medicine and Biology*, *39*(1), 3–13. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2011.07.001>
- Bodo, E. (2015). Lanthanum(III) and Lutetium(III) in Nitrate-Based Ionic Liquids: A Theoretical Study of Their Coordination Shell. *The Journal of Physical Chemistry B*, *119*(35), 11833–11838. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.5b06387>
- Brücher, E., Glaser, J., Grenthe, I., & Puigdomènech, I. (1985). On the hydration of the lutetium(III) Ion in water acetone mixtures. A 1h and 35Cl NMR study. *Inorganica Chimica Acta*. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(00\)84550-8](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)84550-8)
- Byegård, J., Skarnemark, G., & Skålberg, M. (1999). The stability of some metal EDTA, DTPA and DOTA complexes: Application as tracers in groundwater studies. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. <https://doi.org/10.1007/BF02347463>
- Cai W, Li J, Y. S. (2012). Molecular Dynamics. *Elsevier*, *1*, 249–265. Recuperado de <http://li.mit.edu/A/Papers/12/Cai12LiComprehensiveNuclearMaterials.pdf>
- Car, R., & Parrinello, M. (1985). Unified Approach for Molecular Dynamics and Density-Functional Theory. *Physical Review Letters*, *55*(22), 2471–2474. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.55.2471>
- Chen, W., Wang, R., Xu, T., Ma, X., Yao, Z., Chi, B., & Xu, H. (2017). A mussel-inspired poly( $\gamma$ -glutamic acid) tissue adhesive with high wet strength for wound closure. *Journal of Materials Chemistry B*, *5*(28), 5668–5678. <https://doi.org/10.1039/C7TB00813A>

- Choppin, G. R., & Peterman, D. R. (1998). Applications of lanthanide luminescence spectroscopy to solution studies of coordination chemistry. *Coordination Chemistry Reviews*.  
[https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(98\)00125-8](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(98)00125-8)
- CIOROI MARIA, MOISI MIHAELA, C. R. (2009). SPECTOPHOTOMETRIC EVALUATION FOR THE STABILITY OF THE SEA, ASCORBIC ACID FROM THE SWEET BRIAR EXTRACT (ROSA CANINA) AND WHITE RHAMNOIDES), BUCKTHORN (HYPPOPHAE). *The Annals of the University Dunarea de Jos of Galati*, 77–82.
- Claxton, T. A., & Benson, G. C. (2006). ADDENDUM: STEREOCHEMISTRY AND SEVEN COORDINATION. *Canadian Journal of Chemistry*. <https://doi.org/10.1139/v66-261>
- Computational Chemistry and Molecular Modeling*. (2008). <https://doi.org/10.1007/978-3-540-77304-7>
- Comuzzi, C., Di Bernardo, P., Polese, P., Portanova, R., Tolazzi, M., & Zanonato, P. L. (2000). Lanthanide(III) complex formation with diethylenetriamine in anhydrous N,N-dimethylformamide. *Polyhedron*, 19(24–25), 2427–2434. [https://doi.org/10.1016/S0277-5387\(00\)00541-6](https://doi.org/10.1016/S0277-5387(00)00541-6)
- Diego, J. P. d. (2008). *Tema 5. Cinética química, termodinámica y equilibrio (II)*. Recuperado de <http://ocw.uc3m.es/ciencia-e-oin/quimica-de-los-materiales/Material-de-clase/tema-5.-cinetica-quimica-termodinamica-y-equilibrio-ii>
- Doolaanea, A. A., Harun, A. F., & Mohamed, F. (2014). Quantification of Nigella sativa oil (NSO) from biodegradable PLGA nanoparticles using FTIR spectroscopy. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*.
- F. Daghighian, P. Shenderov, K. S. Pentlow, M. C. Graham, B. Eshagian, C. L. Melcher, and J. S. S. (1993). *Evaluation of LSO: Ce scintillation crystal for PET*, *IEFE Trans. Nucl. Sci* 40.
- Fendler, W. P., Rahbar, K., Herrmann, K., Kratochwil, C., & Eiber, M. (2017). 177 Lu-PSMA Radioligand Therapy for Prostate Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 58(8), 1196–1200. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.191023>
- Fortin MA, Orlova A, Malmström PU, T. V. (2007). Labelling chemistry and characterization of [90Y/177Lu]-DOTA-ZHER2:342-3 Affibody molecule, a candidate agent for locoregional treatment of urinary bladder carcinoma. *NCBI*, 19, 285-91. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17203203>
- Fredenberg, S., Wahlgren, M., Reslow, M., & Axelsson, A. (2011). The mechanisms of drug release in poly(lactic-co-glycolic acid)-based drug delivery systems—A review. *International Journal of Pharmaceutics*, 415(1–2), 34–52. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.05.049>
- Gibbens-Bandala, B., Morales-Avila, E., Ferro-Flores, G., Santos-Cuevas, C., Meléndez-Alafort, L., Trujillo-Nolasco, M., & Ocampo-García, B. (2019). 177Lu-Bombesin-PLGA (paclitaxel): A targeted controlled-release nanomedicine for bimodal therapy of breast cancer. *Materials Science and Engineering: C*, 105, 110043. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110043>
- Gillespie, R. J. (1960). ELECTRON CORRELATION AND MOLECULAR SHAPE. *Canadian Journal of Chemistry*, 38(6), 818–826. <https://doi.org/10.1139/v60-118>
- Gilson, M. K., & Honig, B. (1988). Calculation of the total electrostatic energy of a macromolecular system: Solvation energies, binding energies, and conformational analysis. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. <https://doi.org/10.1002/prot.340040104>
- He, X., & Zhang, J. Z. H. (2005). A new method for direct calculation of total energy of protein. *The Journal of Chemical Physics*, 122(3), 031103. <https://doi.org/10.1063/1.1849132>

- Helmholz, L., & Kruh, R. F. (1952). The Crystal Structure of Cesium Chlorocuprate,  $\text{Cs}_2\text{CuCl}_4$ , and the Spectrum of the Chlorocuprate Ion. *Journal of the American Chemical Society*.  
<https://doi.org/10.1021/ja01125a012>
- Hernández-Jiménez, T., Ferro-Flores, G., Ocampo-García, B., Morales-Avila, E., Escudero-Castellanos, A., Azorín-Vega, E., ... Pedraza-López, M. (2018). 177Lu-DOTA-HYNIC-Lys(Nal)-Urea-Glu: synthesis and assessment of the ability to target the prostate specific membrane antigen. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 9. <https://doi.org/10.1007/s10967-018-6239-9>
- Heyden, A., Lin, H., & Truhlar, D. G. (2007). Adaptive Partitioning in Combined Quantum Mechanical and Molecular Mechanical Calculations of Potential Energy Functions for Multiscale Simulations. *The Journal of Physical Chemistry B*, 111(9), 2231–2241. <https://doi.org/10.1021/jp0673617>
- Hitzenberger, M., Hofer, T. S., & Weiss, A. K. H. (2013). Solvation properties and behaviour of lutetium(III) in aqueous solution—A quantum mechanical charge field (QMCF) study. *The Journal of Chemical Physics*, 139(11), 114306. <https://doi.org/10.1063/1.4820879>
- Hochuli, E., Döbeli, H., & Schacher, A. (1987). New metal chelate adsorbent selective for proteins and peptides containing neighbouring histidine residues. *Journal of Chromatography A*.  
[https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)93969-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)93969-4)
- Janicki, R., Starynowicz, P., & Mondry, A. (2008). Complexes of Yb 3+ with EDTA and CDTA – Molecular and Electronic Structure. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2008(19), 3075–3082. <https://doi.org/10.1002/ejic.200800249>
- Karmaker, S., & Saha, T. K. (2008). Chelation of Vanadium(IV) by a Natural and Edible Biopolymer Poly( $\gamma$ -glutamic acid) in Aqueous Solution: Structure and Binding Constant of Complex. *Macromolecular Bioscience*, 8(2), 171–176. <https://doi.org/10.1002/mabi.200700121>
- King, R. B. (1970). Chemical Applications of Topology and Group Theory. III. Relative Interligand Repulsions of Coordination Polyhedra. *Journal of the American Chemical Society*.  
<https://doi.org/10.1021/ja00725a012>
- Lawendel, J. S. (1957). Ultra-violet absorption spectra of L-ascorbic acid in aqueous solutions [6]. *Nature*.  
<https://doi.org/10.1038/180434a0>
- Laxmi, D., & Priyadarshy, S. (2002). HyperChem 6.03. *Biotech Software & Internet Report*.  
<https://doi.org/10.1089/152791602317250351>
- Lis, S., Mathur, J. N., & Choppin, G. R. (1991). Luminescence study of eu(III) complexes extracted in the organic phase. *Solvent Extraction and Ion Exchange*. <https://doi.org/10.1080/07366299108918075>
- Liu, S., & Edwards, D. S. (2001). Bifunctional Chelators for Therapeutic Lanthanide Radiopharmaceuticals. *Bioconjugate Chemistry*, 12(1), 7–34. <https://doi.org/10.1021/bc000070v>
- Lozano-Aponte, J., & Scior, T. (2014). ¿Qué sabe ud. acerca de... dinámica molecular? *Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas*.
- Luna-Gutiérrez, M., Ferro-Flores, G., Ocampo-García, B. E., Santos-Cuevas, C. L., Jiménez-Mancilla, N., De León-Rodríguez, L. M., ... Isaac-Olivé, K. (2013). A Therapeutic System of 177 Lu-labeled Gold Nanoparticles-RGD Internalized in Breast Cancer Cells. *J. Mex. Chem. Soc.*, 57(3), 212–219.
- Makadia, H. K., & Siegel, S. J. (2011). Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier. *Polymers*, 3(3), 1377–1397.  
<https://doi.org/10.3390/polym3031377>

- MARTELL, A. E. (1982). *Chelates of Ascorbic Acid*. <https://doi.org/10.1021/ba-1982-0200.ch007>
- Martin, R. P., Mosoni, L., & Sarkar, B. (1971). Ternary coordination complexes between glycine, copper (II), and glycine peptides in aqueous solution. *Journal of Biological Chemistry*.
- McConnell, R., & Hossner, L. (1993). Ultraviolet Spectra of Acetic Acid, Glycine, and Glyphosate. *Journal of the Arkansas Academy of Science*.
- Meller, J. (2001). Molecular Dynamics. *Encyclopedia of life sciences, Nature Publishing Group*, 1–8.
- MORENO, J. A. B., & VELOZA, D. P. (2017). *SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS DE NÍQUEL Y COBALTO(II), CONTENIDOS EN LIGANDOS DERIVADOS DE 1H-PIRAZOL PARA LA SENSIBILIZACIÓN DE TiO<sub>2</sub> Y SU APLICACIÓN EN FOTOCATÁLISIS HETEROGÉNEA EMPLEANDO LUZ VISIBLE*. 43–44. Recuperado de <http://repository.uamerica.edu.co/bitstream/20.500.11839/6044/1/6121847-2017-1-IQ.pdf>
- Muetterties, E. L., & Wright, C. M. (1967). Molecular polyhedra of high co-ordination number. *Quarterly Reviews, Chemical Society*. <https://doi.org/10.1039/qr9672100109>
- Nakamoto, K., McCarthy, P. J., & Miniatis, B. (1965). Infrared spectra and normal coordinate analysis of metal—glycolato complexes. *Spectrochimica Acta*, 21(3), 379–388. [https://doi.org/10.1016/0371-1951\(65\)80129-1](https://doi.org/10.1016/0371-1951(65)80129-1)
- Orlova, A., Jonsson, A., Rosik, D., Lundqvist, H., Lindborg, M., Abrahmsen, L., ... Tolmachev, V. (2013). Site-Specific Radiometal Labeling and Improved Biodistribution Using ABY-027, A Novel HER2-Targeting Affibody Molecule-Albumin-Binding Domain Fusion Protein. *Journal of Nuclear Medicine*. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.110700>
- Pennenvan, R. A., Ryan, R. R., & Rosenzweig, A. (2012). *Structural systematics in actinide fluoride complexes*. [https://doi.org/10.1007/3-540-06125-8\\_1](https://doi.org/10.1007/3-540-06125-8_1)
- Peter W. Atkins, R. S. F. (2011). Computational Chemistry. En *Molecular Quantum Mechanics* (fifth, pp. 332–333). Recuperado de [https://books.google.com.mx/books?hl=es&lr=&id=9k-cAQAQBAJ&oi=fnd&pg=PR7&dq=mechanics+quantum&ots=NU5dg9\\_wCv&sig=fWuKKtNw0hEmqOR0wnWLMxl6q4U#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.mx/books?hl=es&lr=&id=9k-cAQAQBAJ&oi=fnd&pg=PR7&dq=mechanics+quantum&ots=NU5dg9_wCv&sig=fWuKKtNw0hEmqOR0wnWLMxl6q4U#v=onepage&q&f=false)
- Phillips, J. C., Braun, R., Wang, W., Gumbart, J., Tajkhorshid, E., Villa, E., ... Schulten, K. (2005). Scalable molecular dynamics with NAMD RID A-1249-2010 RID D-1811-2010 RID D-5561-2009. *Journal of Computational Chemistry*. <https://doi.org/10.1002/jcc.20289>
- Pineda Loperena Jazmín, Resendis Ballesteros Adriana, Rojas González Carlos Andrés, S. V. L. D. (s/f). *TEORIA DE FUNCIONES DE LA DENSIDAD* (pp. 1–11). pp. 1–11. Recuperado de [http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/DensityFunctionalTheory\\_21556.pdf](http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/DensityFunctionalTheory_21556.pdf)
- Rangel-Vázquez, N.-A., Salgado-Delgado, R., García-Hernández, E., & Rangel-Vázquez, R. (2008). ANÁLISIS TEÓRICO, COMPUTACIONAL Y CINÉTICO DE LA HIDRÓLISIS DEL GRUPO URETANO. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 9(6).
- Rasaneh, S., Rajabi, H., Babaei, M. H., Daha, F. J., & Salouti, M. (2009). Radiolabeling of trastuzumab with <sup>177</sup>Lu via DOTA, a new radiopharmaceutical for radioimmunotherapy of breast cancer. *Nuclear Medicine and Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2009.01.015>
- Remko, M., & Rode, B. M. (2006). Effect of Metal Ions (Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, and Zn<sup>2+</sup>) and Water Coordination on the Structure of Glycine and Zwitterionic Glycine. *The Journal of Physical Chemistry A*, 110(5), 1960–1967. <https://doi.org/10.1021/jp054119b>

- Ren, P., & Ponder, J. W. (2003). Polarizable Atomic Multipole Water Model for Molecular Mechanics Simulation Polarizable Atomic Multipole Water Model for Molecular Mechanics Simulation. *Society*. <https://doi.org/10.1021/jp027815>
- Sara Aldabe, Pedro Aramendía, La. L. (2002). *Química I Fundamentos*. COLIHUE.
- SASTRI, V. S., BÜNZLI, J.-C., RAO, V. R., RAYUDU, G. V. S., & PERUMAREDDI, J. R. (2003). KINETICS AND MECHANISMS OF RARE EARTH COMPLEXATION. En *Modern Aspects of Rare Earths and Their Complexes* (pp. 481–567). <https://doi.org/10.1016/B978-044451010-5/50021-3>
- Sastri, V. S., Bünzli, J. C., Rao, V. R., Rayudu, G. V. S., & Perumareddi, J. R. (2003). Modern Aspects of Rare Earths and Their Complexes. En *Modern Aspects of Rare Earths and Their Complexes*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-51010-5.X5014-7>
- Sen, A. (2016). Isosbestic Point in Spectroscopy Explained Get better grade in exam. Recuperado de <https://www.youtube.com/watch?v=OOtfkZHq4MI>
- Shriver, D.F. and Atkins, P. W. (1999). (1999). *Inorganic Chemistry*. (3rd Editio; O. Oxford University Press, Ed.). Recuperado de [https://www.scirp.org/\(S\(351jmbntvnsjt1aadkposzje\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1738565](https://www.scirp.org/(S(351jmbntvnsjt1aadkposzje))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1738565)
- Spedding, F. H., Csejka, D. A., & DeKock, C. W. (2007). Heats of Dilution of Aqueous Rare Earth Chloride Solutions at 25° 1 . *The Journal of Physical Chemistry*. <https://doi.org/10.1021/j100880a001>
- Spedding, F. H., & Pikal..., M. J. (1966). Apparent Molal Volumes of Some Aqueous Rare Earth Chloride and Nitrate Solutions at 25 1. *The Journal of Physical ...*
- Spedding, F. H., Pikal, M. J., & Ayers, B. O. (2007). Apparent Molal Volumes of Some Aqueous Rare Earth Chloride and Nitrate Solutions at 25° 1 . *The Journal of Physical Chemistry*. <https://doi.org/10.1021/j100880a003>
- Stumpf, T., Fanghänel, T., & Grenthe, I. (2002). Complexation of trivalent actinide and lanthanide ions by glycolic acid: a TRLFS study. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (20), 3799–3804. <https://doi.org/10.1039/B204679B>
- Suresh Purohit and N Bhojak. (2013). The Absorption Spectra of Some Lanthanide (III) Ions. *Research & Reviews*, 2(2), 3. Recuperado de [https://www.researchgate.net/publication/283516614\\_The\\_Absorption\\_Spectra\\_of\\_Some\\_Lanthanide\\_III\\_Ions](https://www.researchgate.net/publication/283516614_The_Absorption_Spectra_of_Some_Lanthanide_III_Ions)
- Tarrillo, J. E. H. (2014). Compuestos de coordinación. Recuperado de <https://es.slideshare.net/jhonerikhurtadotarrillo5/nomenclatura-de-compuestos-de-coordinacion>
- Terrier, C., Vitorge, P., Gageot, M.-P., Spezia, R., & Vuilleumier, R. (2010). Density functional theory based molecular dynamics study of hydration and electronic properties of aqueous La<sup>3+</sup>. *The Journal of Chemical Physics*, 133(4), 044509. <https://doi.org/10.1063/1.3460813>
- Treichel, P. M. (2002). Progress in Inorganic Chemistry, Volume 16. *Journal of Organometallic Chemistry*. [https://doi.org/10.1016/s0022-328x\(00\)95079-4](https://doi.org/10.1016/s0022-328x(00)95079-4)
- Trujillo-Nolasco, R. M., Morales-Avila, E., Ocampo-García, B. E., Ferro-Flores, G., Gibbens-Bandala, B. V., Escudero-Castellanos, A., & Isaac-Olive, K. (2019). Preparation and in vitro evaluation of radiolabeled HA-PLGA nanoparticles as novel MTX delivery system for local treatment of

- rheumatoid arthritis. *Materials Science and Engineering: C*, 103, 109766. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109766>
- Tsujimoto, T. (2010). Chelation of Calcium Ions by Poly( $\gamma$ -Glutamic Acid) from *Bacillus subtilis* (Chungkookjang). *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 20(10), 1436–1439. <https://doi.org/10.4014/jmb.1004.04043>
- Tu, Y.-J., Lin, Z., Allen, M. J., & Cisneros, G. A. (2018). Molecular dynamics investigation of water-exchange reactions on lanthanide ions in water/1-ethyl-3-methylimidazolium trifluoromethylsulfate ([EMIm][OTf]). *The Journal of Chemical Physics*, 148(2), 024503. <https://doi.org/10.1063/1.4997008>
- Valliant, E. M., Romer, F., Wang, D., McPhail, D. S., Smith, M. E., Hanna, J. V., & Jones, J. R. (2013). Bioactivity in silica/poly( $\gamma$ -glutamic acid) sol–gel hybrids through calcium chelation. *Acta Biomaterialia*, 9(8), 7662–7671. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.04.037>
- Vilchis-juárez, A., Ferro-flores, G., Santos-cuevas, C., Morales-avila, E., Ocampo-garcía, B., Díaz-nieto, L., ... Gómez-oliván, L. (2014). Peptides Conjugated to 177 Lu-Labeled Gold Nanoparticles in Tumor-Bearing Mice. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 10(3), 393–404. <https://doi.org/10.1166/jbn.2014.1721>
- Webb, M. J., & Canham, G. W. R. (2009). Descriptive inorganic chemistry at the second year level. *Journal of Chemical Education*. <https://doi.org/10.1021/ed059p1012>
- Wei, Y., & Brainard, R. L. (2009). Advanced Processes for 193-nm Immersion Lithography. En *Advanced Processes for 193-nm Immersion Lithography*. <https://doi.org/10.1117/3.820233>
- Windley, B. F. (2002). The continental crust: its composition and evolution. *Physics of the Earth and Planetary Interiors*. [https://doi.org/10.1016/0031-9201\(86\)90093-2](https://doi.org/10.1016/0031-9201(86)90093-2)
- Wren, H. (1924). A comprehensive treatise on inorganic and theoretical chemistry. By J. W. Mellor, D.Sc. Vol. V. Pp. x+1004. London: Longmans, Green and Co., 1924. Price 63s. *Journal of the Society of Chemical Industry*, 43(48), 1183–1183. <https://doi.org/10.1002/jctb.5000434804>
- Yook, S., Cai, Z., Lu, Y., Winnik, M. A., Pignol, J.-P., & Reilly, R. M. (2016). Intratumorally Injected 177Lu-Labeled Gold Nanoparticles: Gold Nanoseed Brachytherapy with Application for Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Breast Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 57(6), 936–942. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.168906>
- Zhang, L., Han, J., Wang, H., Car, R., & E, W. (2018). Deep Potential Molecular Dynamics: A Scalable Model with the Accuracy of Quantum Mechanics. *Physical Review Letters*, 120(14), 143001. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.120.143001>



## Anexo 1

<b>Tabla 15. pKa's de las sustancias químicas utilizadas.</b>			
<b>Sustancia química</b>	<b>pKa<sub>1</sub></b>	<b>pKa<sub>2</sub></b>	<b>pKa<sub>3</sub></b>
Lutecio	7.9		
Glicina	2.35	9.78	
Ácido Ascórbico	4.1	11.8	
Dien	8.64	9.67	10.37
PLGA	3.85		
Ácido láctico	3.39		
Ácido glicólico	3.83		
$\gamma$ -PGA	4.9		

## Anexo 2

<b>Tabla 16. Longitudes de onda de las sustancias químicas usadas.</b>		
<b>Sustancia química</b>	<b>Longitud de onda (nm)</b>	<b>Referencia</b>
Ácido ascórbico	245 sin disociar 265 monodisociado.	(Lawendel, 1957)
	262	(CIOROI MARIA, MOISI MIHAELA, 2009)
Glicina	214	(McConnell & Hossner, 1993)
Dien	303	(Agorhom et al., 2014)
PLGA	203 (en metanol) 215 (en metanol + NaOH) 250 (PLGA-NPs)	(Doolaanea, Harun, & Mohamed, 2014)
$\gamma$ -PGA	250 (libre) 280 (coordinado/sustitución del grupo -OH del ácido carboxílico por Dopamina)	(Chen et al., 2017)