



Biologialag aktív fémvegyületek gyógyászati alkalmazása

Kelemen Hajnal¹, Székely-Szentmiklósi Blanka², Hancu Gabriel³

¹Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, ²Gyógyszerészeti Kémia Tanszék, ³Marosvásárhely Gedeon Richter Románia S.A.

Utilizarea terapeutică a compușilor metalici biologic active.

Chimia farmaceutică anorganică este o ramură științifică cu dezvoltare foarte accelerată, care cuprinde posibilitatea utilizării farmaceutice a elementelor cu importanță vitală cât și a elementelor radioactive. Medicamentele cu conținut de metal sunt următoarele: compușii de aur (antiinflamatoare), compușii de bismut (antiulceroase), compușii de stibiu (antiparazitare). Au apărut și alți ioni în terapie ca: Ti, Sn, V, Mn, Ru, Gd, Fe și Pt. Acești compuși se utilizează în terapia anticancerasă, în terapia cardiovasculară respectiv ca substanțe de contrast în diagnostică. Cu utilizarea complexilor de liganzi, ionii paramagnetici pot fi direcționate către organe specifice, ceea ce face posibil utilizarea diferitelor izotopi radiodiagnostici și terapeutici. Cunoașterea mai largă a rolului metalelor în biochimie va crea posibilitatea formulării medicamentelor noi în multe alte domenii, cum ar fi medicamentele destinate bolilor neurologice și cele anti-infecțioase.

Cuvinte cheie: compuși metalici, antiulceroase, anticancerose, terapia cardiovasculară, substanțe de contrast.

A biologicai aktivitással rendelkező molekulák – mint pl. a fehérjék, szénhidrátok, nukleinsavak, alkaloidok, szintetikus gyógyszermolekulák – mind tartalmaznak elektronpár-donor atomokat. Ilyenek, pl. az amino-, imidazolguanidino- vagy peptid-, karboxilát-, karbonil- vagy hidroxil-, tioéter-, szulfhidril- vagy diszulfid- stb. atomok. Így e vegyületek potenciális ligandumok, amelyek protonálódási egyensúlyokban és fémion-koordinációs folyamatokban egyaránt részt vesznek.

Dr. Kelemen Hajnal

540490 Marosvásárhely - Tîrgu Mureș,

Transilvania utca 55/11

Tel: +40-747 248 349

E-mail: kelemen_h@yahoo.com

The therapeutical use of biological active metallic compounds.

The inorganic pharmaceutical chemistry is a very rapidly developing field of science, which includes the possibility of pharmaceutical use of elements with vital importance and also radioactive elements. Drugs which contain metals are the following ones: compounds with gold (anti-inflammatory drugs), compounds with bismuth (anti-ulcerous drugs), compounds with antimony (anti-parasite drugs). Lately other ions turned up in therapy: Ti, Sn, V, Mn, Ru, Gd, Fe and Pt. These compounds are used in anti-cancerous therapy, in cardiovascular therapy respectively as contrast substances in diagnostic. The so called ligand design allows paramagnetic ions to be targeted to specific organs making possible the use of different radiodiagnostic and therapeutic isotopes. The expanding knowledge of the role of metals in biochemistry is expected to provide scope for the design of new drugs in many other areas too, like neuropharmaceutical and anti-infective drugs.

Keywords: metallic compounds, anti-ulcerous drugs, anti-cancerous therapy, cardiovascular therapy, contrast substances.

A biomolekulák élettani hatása függ:

- aktív formájuk kialakulásának és bomlásának sebességétől,
- transzportjuk sebességétől,
- a receptor iránti affinitástól.

A receptor iránti affinitás függ a kémiai és elektron-szerkezettől, a konformációtól, a konfigurációtól, sztereokémiától. Mivel a fémion koordináció hat az előbbi folyamatokra, így a molekula biológiai hatására is. Pl. néhány rákellenes antraciklin-származék Fe(III)komplexe kevésbé toxikus, mint az eredeti molekula, de farmakológiai aktivitása változatlan [3, 5]. Egyes szalicilsav-származékok Cu(II) komplexeinek lázcsillapító hatása nagyobb, mint az anyamolekuláé [9].

Jelenleg sok szervesen elem vagy vegyület és komplex tartalmú gyógyszer található a terápiában (1. táblázat) [1, 3, 4, 12, 15, 16].

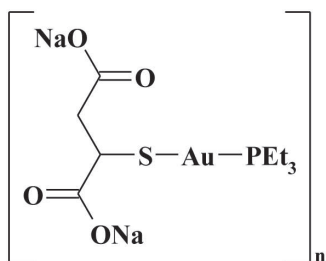
A szervesen elemek fontos szerepet játszanak az orvosi biológiai folyamatokban. Számos vegyület a fémiontartalmú metalloenzimek által aktiválódik vagy biotranszformálódik, míg mások a fémion-anyagcserében játszanak közvetlen vagy közvetett szerepet [8].

Arany-tartalmú reumaelleni gyógyszerek

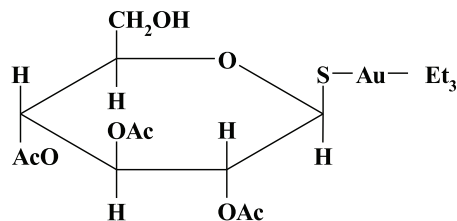
Az 1970-es évek végétől kezdve számos Au(I)-tiolát komplexet használnak a gyógyászatban a különféle reumatikus ízületi gyulladások kezelésére. Ilyenek, pl. a Na-aurotiomalát (1. ábra), aurotioglükóz és a Na-aurotiopropanol-szulfonát. A legtöbb Au(I) komplexben - amelyek lánc vagy gyűrű formájú polimeriek -, a tiolát kén atomja hidat képez az Au(I) ionok között.

Az egyetlen orálisan adagolható Au tartalmú gyógyszer az auranofin (2. ábra). Jelentős mértékben citotoxikus, és a pikkelysömörrel szemben is aktív [8, 12].

Az $[Au(CN)_2]^-$ komplexszel kezelt betegek vizeletében és a plazmatestekben egy olyan közös metabolit iont lehet kimutatni, ami könnyen bediffundál a sejtekbe és gátolhatja a fehérvérsejtek oxidatív bomlását. Ez az Au tartalmú gyógyszerek aktív metabolitja is lehet. Rákellenes és HIV elleni aktivitással is rendelkezik. Az aranytartalmú gyógyszerekkel kezelt dohányosok vörösvérsejtjeinek magas Au tartalma a dohányfüstben lévő HCN belégzésének tulajdonítható [8].



1. ábra. Na-aurotiomalát kémiai szerkezete



2. ábra. Auranofin kémiai szerkezete

A Bi(III) iont tartalmazó gyomorfekély-elleni gyógyszerek

Több mint két évszázada használják a Bi(III)-tartalmú vegyületeket gyomor- és bélrendellenességek gyógyítására [3, 5]. Ezek nitrátokat, szalicilátokat vagy kolloidális Bi(III)-citrát keveréket tartalmaznak. A Bi(V) igen erős oxidálószer. A Bi(III)-tartalmú gyógyszerek szerkezete nagyrészt ismeretlen. A Bi(III)ion koordinációs száma igen változatos (3 – 10 között van), és igen gyakran a komplexek geometriája sem szabályos.

A Bi(III)-nak a *Helicobacter pylori* nevű baktérium elleni hatása fontos szerepet játszik a gyomorfekély elleni aktivitásában is. Ez a baktérium számos rákos megbetegedésnél is megtalálható. A Bi(III) ion biológiai hatását valószínűleg úgy fejt ki, hogy a fehérjékhez és az enzimekhez kapcsolódik [8].

Fémionokat tartalmazó rákellenes komplexek

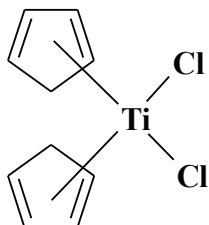
A titanocén-diklorid (3. ábra) rákellenes hatását 1979-ben fedezték fel, és azóta néhány más metallocén (V, Nb, Mo, Fe, Ge, Sn) aktivitását is megfigyelték. A titanocén-diklorid komplex a gyomor-, a bél- és a mellhártya ellen hatásos. Ez a vegyület jelenleg a klinikai kísérletek III. fázisában van [10].

A Ga-sóknak is rákellenes hatásuk van, valószínűleg a Ga(III)ion a transferrin fehérjével jut a tumoros sejtekhez. Megfigyelték, hogy a Ga-sók és a ciszplatin együttes alkalmazása szinergikus hatást fejt ki a tüdőrák és a húgyvezeték (húgyhólyag) rákos betegségeinek kezelésében [9].

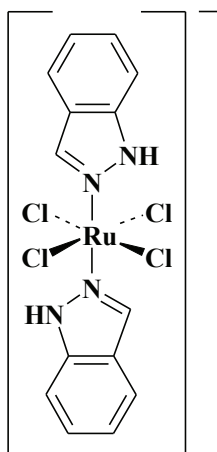
1.táblázat. Szervetlen elem tartalmú gyógyszerek

| <i>ELEM</i> | <i>KÉSZÍTMÉNY</i> | <i>KÉPLET</i> | <i>HATÁS, FELHASZNÁLÁS</i> |
|----------------|--|--|---|
| Ag | Flamazine | Ag(szulfadiazin) | Antibakteriális hatású |
| Al | Timsó | KAl(SO ₄) ₂ | Összehúzó, savmegkötő |
| | Aluminium hydroxide | Al(OH) ₃ | Savmegkötő |
| As | Arzénessav | H ₃ AsO ₃ | Bőrrel ill. vérképzéssel kapcsolatos rendellenességek (állatgyógyászat) |
| Au | Auranofin | Au(PEt ₃)(acetyl-tioglikóz) | Ízületi gyulladás kezelése |
| | Tauredon | Na ₂ Au(tiomalát) | Ízületi gyulladás kezelése |
| | Solganal | Au(tioglikóz) | Ízületi gyulladás kezelése |
| B | Boramid | H ₃ BO ₃ | Fertőtlenítő |
| Bi | De-nol | K ₃ [Bi(citrát) ₂] | Gyomorfekély kezelése, savmegkötő |
| Ca | Antacid | CaCO ₃ | Savmegkötő |
| Ce | | Ce(NO ₃) ₃ | Égési sebek kezelése |
| Co | Cobaltamine S | B ₁₂ -vitamin koenzim | Táplálék adalékanyag |
| Cu | | CuCO ₃ | Táplálék adalékanyag |
| F | Concaden | SnF ₂ , NaF | Fogpaszták adalékanyaga |
| Fe | | Fe-citrát | Táplálék adalékanyag |
| | | Fe-szukcinát | Táplálék adalékanyag |
| | Nipride | Na ₂ [Fe(NO)(CN) ₅] | Értágító |
| Gd | Magnevist, Gadovist,Omniscan, Multihance | Gd(kelát) | MRI kontrasztanyag |
| Ge | Germanium 1-32 | Karboxietil-Ge-szeszkvioxid | Rákellenes és vérnyomáscsökkentő hatású |
| Hg | | Alkil-HgOH | Vizelethajtó |
| I ₂ | Jódtinktúra | I ₂ | Fertőtlenítő |
| Li | Camcolit | Li ₂ CO ₃ | Mániás depresszió elleni szer |
| Mg | Magnézia | MgO, MgCO ₃ | Hashajtó, savmegkötő |
| N | Kéjgáz | N ₂ O | Általános érzéstelenítő |
| Pt | Ciszplatin | cisz-Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂ | Rákellenes szer |
| S | Fixírsó | Na ₂ S ₂ O ₃ | Antiallergiás szer, cianid elleni ellenméreg |
| Sb | Triostam, Pentostam | NaSb(glukonát) | Leishmaniasis ellenes szer |
| Se | Selsun | SeS ₂ | Fejbőr korpásodása ellen |
| Tc | Ceretec | Tc-propilénamin-oxim | Röntgen- és radiodiagnosztikai anyag |
| Xe | | Xenon-gáz | Altatószer (Kísérleti fázisban) |
| Zn | Calamine | ZnCO ₃ , Fe ₂ O ₃ | Bőrápolószer |
| | Kuriozin | Zn-hialuronát | Lábszárfekély ellenes szer |
| Zr | | Zr-laktát | Izzadásgátló |

A Ru(III) komplexek aktívabbak a rákos áttétekkel, mint az elsődleges tumorokkal szemben. Az imidazolt tartalmazó komplex (4.ábra) különösen aktív a vastagbél-



3. ábra. Titanocén-diklorid kémiai szerkezete



4. ábra. Ru(III) komplex kémiai szerkezete

rák ellen [2].

Az MRI kontrasztanyagok

Manapság az MRI (Magnetic Resonance Imaging) a klinikai diagnózis felállításának egyik igen hatékony eszköze. A betegségekben a ^1H NMR spektroszkópia (főként a H_2O protonjait perturbálják) segítségével a normális és a beteg szövetek között levő különbséget, paramágneses anyagok, más szóval kontrasztanyagok beadagolásával detektálják. A legtöbb kontrasztanyag Gd(III)-, Mn(II)- vagy Fe(III) ionokat tartalmazó komplex. Ezek az ionok kisebb-nagyobb számú párosítatlan elektront tartalmaznak és relaxációs idejük is viszonylag hosszú. Klinikai

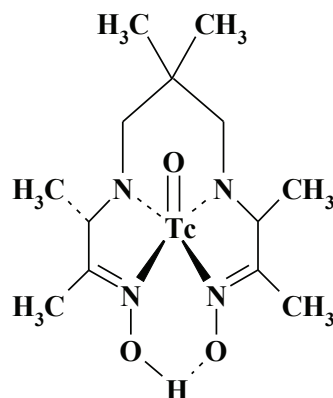
célokra jelenleg négy Gd(III)komplexet alkalmaznak, az egyiket, pl. az agy ereiben található rendellenességek kimutatására használják [9, 15, 16].

A dextránnal kezelt vas-oxid tartalmú szuperparamágneses nanorészecskéket szintén használják MRI kontrasztanyagként. A testbe jutott részecskék eloszlása függ a méretüktől. Pl. a 30 nm átmérőjű (Sinergem) részecskék a vér áramlásának a megjelenítésére, a 160 nm nagyságúak (Endorem) a májra specifikusak, míg a 300 nm-nél nagyobb átmérőjűek (pl. a Lumirem) a gyomor vizsgálatára alkalmasak. Az utóbbi per os alkalmazható [8].

Radioaktív atommagokat tartalmazó gyógyszerkészítmények

A radioaktív anyagok iránt való klinikai érdeklődés nemcsak a nagy intenzitású γ -sugárzó magokra, mint pl. a ^{99}Tc , ^{201}Tl , ^{111}In , ^{67}Ga , ^{51}Co , ^{51}Cr és ^{169}Yb , összpontosul. Diagnosztikai szempontból a β -sugárzó anyagok is jók, mint pl. a terápiás célokra más alkalmazott ^{89}Sr , ^{153}Sm és a ^{186}Re izotópok [6, 11]. Számos ^{99}Tc -ot vagy egyéb radionuklidot tartalmazó anyagot használnak a klinikai gyakorlatban. A Tehnécium komplexe (5.ábra) az agyban lezajló perfúziót (véráramlást) megjelenítő anyag, amelyet a szélütés (agyvérzés, *stroke*) kimutatására alkalmaznak. Ez a vegyület először felszívódik az agy szöveteiben, ahol olyan hidrofílebb anyaggá alakul át, amely ott hosszú ideig meg is marad.

A monoklonális antitestekkel összekapcsolt radionukleotidok, - ilyen, pl. az ^{111}In és a *satumobab pentetide* komplexe-, a vastag- és végbélrák és a petefészekrák klinikai diagnosztizálásában használatosak [3].

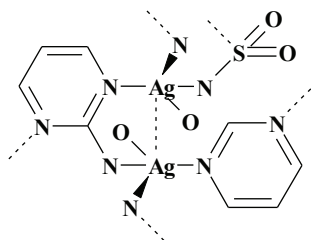


5. ábra. Tehnécium komplex kémiai szerkezete

A fullerénekbe való beépítés új módszereket nyújthat a radioaktív magoknak a beteg helyre való eljuttatásában [8].

A fertőzések elleni komplexek

Az Ag(I) vegyületeket régóta használják a gyógyászatban, mint antibakteriális anyagokat. Az Ag(I) ion alacsony koncentrációban is aktív és csak kis mértékben mérgező. Néhány országban a csecsemők szemébe a születésük után a mai napig azonnal 1%-os AgNO_3 -ot cseppentenek, hogy megelőzzék a *ophthalmia neonatorum* kialakulását. Az Ag(I)-ból és szulfadiazin A-ból álló vegyületet (6.ábra) antibakteriális és gombaölő szerként használják.

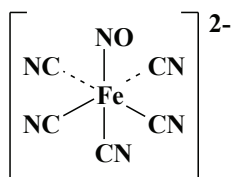


6. ábra. Ag(I)- szulfadiazin komplex kémiai szerkezete

Ez egy vízben oldhatatlan polimer, amelyből lassan Ag(I) ionok szabadulnak fel, és főként bakteriális fertőzések megelőzésére alkalmazzák súlyos égési sérüléseknél krém formájában (Dermazine, Flamazine) [4,15, 16].

A Sb vegyületeket több évszázada használják az orvoslásban. Az Sb(III)-komplexek általában mérgezőbbek, mint az Sb(V) vegyületek. Két Sb(V) tartalmú gyógyszert, a Glükantim-t és a Pentostam-ot már a klinikai gyakorlatban is alkalmaznak a *leishmaniasis*, intracelluláris paraziták által okozott, többféle megjelenési formájú megbetegedés kezelésére [14].

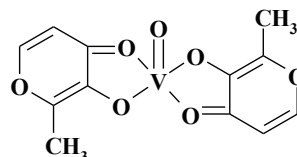
A szív és érrendszer kezelése



7. ábra. Nátrium-nitroprussziát kémiai szerkezete

A Fe(III)ionot tartalmazó nátrium-nitroprussziát (7.ábra) a gyógyászatban alkalmazott egyetlen fém-nitrozil komplex. Igen gyakran használják a magas vérnyomás kezelésére. Vérnyomáscsökkentő hatása már másodpercekkel a beadás után jelentkezik és a kívánt vérnyomás általában 1-2 perc múlva áll be. Így nagyon gyakran alkalmazzák a magas vérnyomás csökkentésére a szívrohamoknál és az operációknál. A terápiás hatás a NO felszabadulásának sebességétől függ, amely ellazítja a vaszkuláris simaizomokat. In vivo körülmények között a vegyület $[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})]^{3-}$ redukálódik, amelyből cianidion szabadul fel, és $[\text{Fe}(\text{CN})_4(\text{NO})]^{2-}$ és NO is keletkezik [4, 8].

Az inzulinhatású fémkomplexek



8. ábra. Bisz-oxovanádium(IV)-maltol komplex kémiai szerkezete

Közel 35 éve fedezték fel, hogy a V(V)- és a V(IV) komplexek képesek az inzulin néhány tulajdonságát utánozni: serkentik a glükóz felvételét és oxidációját, valamint a glikogén-szintézist. A szerves ligandumot tartalmazó vanádium-komplexek (8. ábra) gyakran kevésbé mérgezőek, jobban oldódnak vizes közegben és zsírolthatóságuk is nagyobb [5, 13].

Fémionok kölcsönhatása szerves vegyületekkel (gyógyszerek)

A szerves gyógyszerek hatásának kifejlődése során a fémionok fontos szerepet játszanak.

A Galardinok csoportjába tartozó gyógyszereket (glikomed, batimastat és a BB-2516) az ízületi gyulladás, a szív- és érrendszeri rendellenességek, és bizonyos rákos megbetegedések kezelésére használják. Ezek a vegyületek a mátrix metalloproteináz, a Zn(II) ion által aktivált enzimek gátlóinak családjába tartoznak. Az enzimek túlermelődése és aktiválása a szervezetben számos betegség,

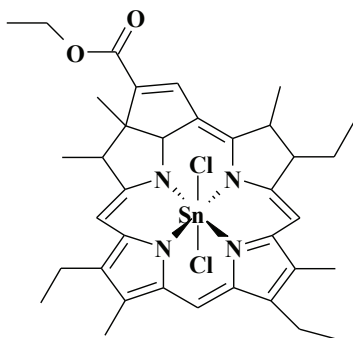
pl. a rák, az ízületi gyulladás és a sclerosis multiplex velejárója lehet. A fent említett enzimek inhibitorai általában egy olyan donorcsoportot tartalmaznak, amely az aktíváló Zn(II) ionhoz koordinálódik [9].

A bleomicinek, pl. az A2 a glikopeptid antibiotikumok egyik csoportja, amelyek számos tumorfajta ellen aktívak. A bleomicin-szulfátot egyéb kemoterápiával kombinálva a fej- és nyakrák, bizonyos limfómák és a hererák kezelésére használják [3].

A bleomicin rákellenes hatása valószínűleg abból származik, hogy megköti a vasat, az aktivált O_2 -t, a hasított DNS-t és az RNS-t is. Az oxibleomicinek képződéséért valószínűleg, a Fe környezetében levő delokalizált π -elektronok és a jelentős $Fe \rightarrow$ pirimidin π -pálya viszont koordináció a felelős.

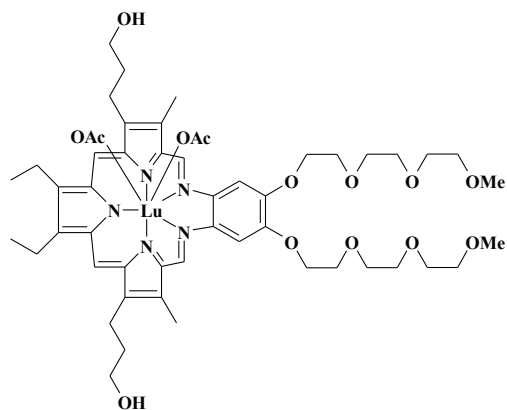
Fotodinámiás terápia

A fotodinámiás terápia a megbetegedett szöveteknek és sejteknek a látható fényre érzékeny anyagokkal való kezelésével foglalkozik. A gyógyászati kutatások elsősorban a



9. ábra. Sn(IV) etil-etiopurpurin kémiai szerkezete

rákos, a porfíriás és hematológiai betegségek, valamint a különböző sárgasági tünetek kezelésére összpontosulnak. Ezekben olyan fotoszenzibilis anyagokra van szükség, amelyek a tumoros szövet fényel történő roncsolásában szelektivitást mutatnak [7].



10. ábra. Lu(III) komplexek kémiai szerkezete

Az Sn(IV) központi atomot tartalmazó etil-etiopurpurin (9. ábra) egy ún. második generációs, jelenleg klinikai vizsgálati stádiumban levő anyag. Szelektív módon koordinálódik a vérplazma nagy sűrűségű lipoproteinjeihez [8].

Jelenleg Lu(III) komplexek (10. ábra) is a klinikai stádiumban vannak a rákos szövetek kezelésére.

Ennek a komplexnek jelentős a fényelnyelése, minek következtében hosszú élettartamú triplett állapotú komplex keletkezik, amely a levegő oxigénjével reagál és citotoxikus SO_2 képződik. Ezt a vegyületet vizsgálják érlelmeszesedés, valamint a koleszterinek és más zsírtartalmú anyagoknak az erekben való lerakódása által okozta bajok kezelésére [8].

Következtetés

A szerves kémia fontos szerepe a gyógyításban. A fémtartalmú gyógyszereknek a sejtmembránnal, a fehérjékkel, az enzimekkel és a DNS-sel való kölcsönhatásának a megismerése is lényeges.

Fémmentes szerves komplexek (titanocén-diklorid) is alkalmazhatók a gyógyításban.

Fontos eredmények születtek a V-tartalmú, inzulint utánozó vegyületek fejlesztése terén, a Ru-tartalmú NO gyökfogók, a Lu-tartalmú fényérzékeny anyagok kifejlesztése terén is.

Irodalom

- Gunda T., Sztaricskai F. – A gyógyszerészi kémia alapjai, University Press, Debrecen, 2011.
- Howerton B.S., Heidary D.K., Glazer E.C. – Strained ruthenium complexes are potent light-activated anticancer agents, *J Am Chem Soc.* 2012, 134(20):8324-7.
- Kelemen Hajnal – Specifikus hatású kemoterápiás szerek, University Press, Târgu Mureş, 2004.
- Kelemen Hajnal, Gyéresi Á. – Szervetlen gyógyszerészeti kémia, Erdélyi Múzeum Egyesület, Kolozsvár, 2003.
- Kőrös E. – Bioszervetlen kémia, Gondolat Kiadó, Budapest, 1980.
- Lei M., Yue W., Taiwei C. – $^{99m}\text{Tc}/\text{Re}$ complexes bearing bisnitroimidazole or mononitroimidazole as potential bioreductive markers for tumor: Synthesis, physicochemical characterization and biological evaluation, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, 58: 50-63.
- Lovell F.L., Tracy W. B. L., Chen J. et al – Activatable Photosensitizers for Imaging and Therapy, *Chem. Rev.*, 2010, 110 (5): 2839–2857.
- Nagy L., Csintalan Gabriella, Kálmán Eszter et al. – Fémionok és fémkomplexek alkalmazása az orvostudományban I., *Acta Pharmaceutica Hungarica*, 2003, 73(4): 221-236.
- Nagy L., Csintalan Gabriella, Kálmán Eszter et al. – Fémionok és fémkomplexek alkalmazása az orvostudományban II. Platinakomplexek kemoterápiás alkalmazásai a rákos megbetegedések kezelésében, *Acta Pharmaceutica Hungarica*, 2004, 74(4): 213-222.
- O'Connor K., Gill C., Tacke M. et al.– Novel titanocene anticancer drugs and their effect on apoptosis and the apoptotic pathway in prostate cancer cells, *Apoptosis*, 2006, 11(7): 1205-14.
- Oliveira B.L., Moreira I.S., Fernandes P.A. et al –Theoretical studies on the binding of rhenium(I) complexes to inducible nitric oxide synthase, *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 2013, 45:13-25.
- Pitea Michaela, Ghiran Doina, Mureşan Ana – Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1997.
- Rehder D. – The future of/for vanadium, *Dalton Trans.*, 2013, 42:11749-11761.
- Soto J., Rojas E., Guzman M. et al. – Intralesional antimony for single lesions of bolivian cutaneous leishmaniasis, *Clin Infect Dis.* 2013, 56(9):1255-60.
- *** Agenda Medicală 2013, Ediția de buzunar, Editura Medicală, București, 2013.
- *** Memomed 2013, Ediția nouăsprezecea, Editura Minesan, Editura Universitară București, 2013.