

2014

Pt

Gd

In

P

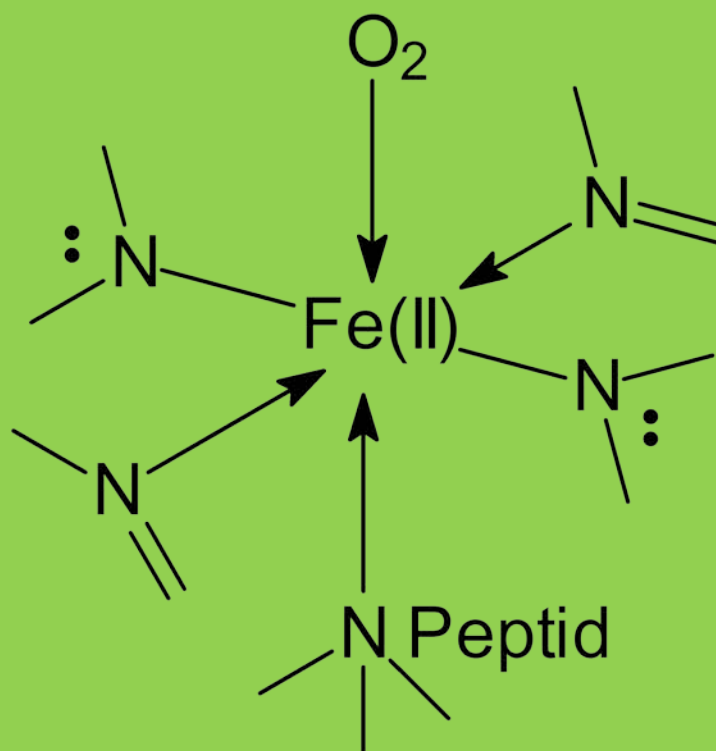
Tc

Ge

# Gyógyszerészi Bioszervetlen Kémiai Ismeretek

Szemelvények oktatásához

Kontrasztanyagok, Radiodiagnosztikumok,  
Pt-komplexek, Biszfosfonátok



HUBER IMRE

PTE, ÁOK Gyógyszerészi Kémiai Intézet





# Gyógyszerészi Bioszervetlen Kémiai Ismeretek

(Szemelvények oktatáshoz)

Huber Imre



„Megújuló gyógyszerészi kompetenciák gyakorlatorientált elsajátítását szolgáló digitális tananyagok fejlesztése magyar és angol nyelven, az egyetemi oktatók felkészítése a 21. század oktatási kihívásaira”  
Azonosítószám: TÁMOP -4.1.2.A/1-11/1-2011-0016

Pécsi Tudományegyetem – Pécs, 2014.

© Huber Imre

A projekt az Európai Unió támogatásával  
az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

Kézirat lezárva: 2014. április 15.



A kiadásért felel a: Pécsi Tudományegyetem

Felelős szerkesztő: Dr. Huber Imre, PhD, tudományos főmunkatárs,  
PTE ÁOK Gyógyszerészi Kémiai Intézete

Műszaki szerkesztő: Bencze Zsolt és Erdősné Moravec Zsuzsanna

Lektorálta: Dr. Lázár László, PhD, egyetemi docens,  
SZTE GYTK Gyógyszerkémiai Intézete

ISBN 978-963-642-615-6

Terjedelem: 124 old

## Tartalom

<b>I.</b>	<b>BEVEZETÉS</b> .....	<b>7</b>
<b>II.</b>	<b>NEMFÉMEK ÉS FÉMEK BIOLÓGIAI SZEREPE</b> .....	<b>9</b>
	II.1 AZ ELEMEEK ÁTTEKINTÉSE .....	12
<b>III.</b>	<b>KONTRASZTANYAGOK</b> .....	<b>20</b>
	III.1 RÖNTGENKONTRASZTANYAGOK .....	22
	III.1.1 Vízdékony, nephrotrop, magas ozmolalítású röntgenkontrasztanyagok .....	23
	III.1.2 Vízdékony, nephrotrop, alacsony ozmolalítású röntgenkontrasztanyagok .....	27
	III.1.3 Vízdékony, hepatotrop röntgenkontrasztanyagok.....	34
	III.1.4 Nem vízdékony röntgenkontrasztanyagok.....	38
	III.2 AZ MRI KONTRASZTANYAGAI .....	40
	III.3 A CT KONTRASZTANYAGAI.....	55
	III.4 AZ ULTRAHANGVIZSGÁLATOK KONTRASZTANYAGAI .....	59
<b>IV.</b>	<b>RADIOAKTÍV DIAGNOSZTIKUMOK</b> .....	<b>62</b>
	IV.1 RADIOAKTÍV DIAGNOSZTIKUMOK .....	65
<b>V.</b>	<b>PLATINAKOMPLEXEK A GYÓGYÁSZATBAN</b> .....	<b>85</b>
<b>VI.</b>	<b>KELÁCIÓS TERÁPIA</b> .....	<b>104</b>
<b>VII.</b>	<b>BISZFOSZFONÁTOK A GYÓGYÁSZATBAN</b> .....	<b>110</b>
<b>VIII.</b>	<b>KOMPLEXEK GEOMETRIÁJA</b> .....	<b>120</b>
<b>IX.</b>	<b>ÖNELLENŐRZŐ FELADAT- ÉS KÉRDÉSSOR HALLGATÓK SZÁMÁRA</b> .....	<b>123</b>
<b>X.</b>	<b>AJÁNLOTT IRODALOM</b> .....	<b>124</b>

## I. BEVEZETÉS

A bioszervetlen kémia olyan, tudományok közé beágyazódó önálló tudományág, amely szervetlen molekulák vagy szervetlen molekularészeket is tartalmazó nagyobb molekulák (kovalens vegyületek, kovalens datív vegyületek, koordinatív vegyületek) biológiai közegben mutatott farmakológiai, kémiai, fizikai kémiai, biofizikai és biokémiai viselkedését vizsgálja és írja le.

A medicinális bioszervetlen kémia főbb területei: gyógyszerek és táplálékok esszenciális elemei, gyógyszeres terápiában használatos elemek, radiofarmakonok, kontrasztanyagok, a kelációs terápia gyógyszerei, valamint enzimregulátorok és mimetikumok. A genetikában is egyre több úgynevezett „metalloid” vegyületet alkalmaznak kísérleti célokkal.

Jelen tananyag általános és speciális ismereteket is tartalmaz a bioszervetlen kémia azon területéről, amely meglehetősen közel áll a gyógyszerészethez („bioinorganic medicinal chemistry”) gyógyszerészhallgatók és más, gyógyszereket tanulmányozni kívánó, érdeklődő hallgatók számára. Ezen ismeretek szemléltetésére gyógyszereket vagy gyógyszernek minősülő más típusú engedélyezett készítményeket (kontrasztanyagokat, diagnosztikumokat, komplexképzőket), valamint még kutatási szakaszban található molekulákat, a legújabb eredmények közül is igyekszik válogatott példákat bemutatni.

Jellemzően tehát az alkalmazott bioszervetlen kémia területéről, a gyógyszerészi bioszervetlen kémia egyes területeit bemutató tananyagot tanulmányozhat az olvasó.

A tananyag aktualitását és fontosságát a bioszervetlen kémia területéről származó gyógyszerek és diagnosztikumok, azok szintézisének és analitikájának néhány évtizede megfigyelhető térhódítása adja.

Az anyag *nem* a bioszervetlen kémia minden egyes területének minél teljesebb felsorolására, kimerítő ismertetése, hanem a legfontosabbak, a gyógyszerész számára (ha olyan helyen kezd dolgozni) a gyakorlatban legtöbbször megjelenő készítménytípusok kémiájának ismertetésére törekszik.

Az ábrákra és vegyületekre, irodalmi citátumokra vonatkozó számozások és egyéb jelölések csak fejezeten belül érvényesek, a következő vagy előző fejezetre nem terjednek át!

Az emberi test a periódusos rendszerben található elemek közül valamivel több, mint ötven féle ionos vagy kovalensen kötött atomot tartalmaz. A periódusos rendszer többi szereplője vagy toxikus, vagy neutrális az emberi szervezetre vonatkozóan. Az ötven biológiailag és élettanilag fontos elem sói és kovalens származékai közül mintegy harminc esszenciálisnak számít, tehát hiányuk az élet közvetlen megszűnéséhez vezetne. Az ötven közül a maradék húsz olyan nyomelem, amelynek tartós hiánya vezethet súlyos megbetegedéshez. A harminc közül tízegynéhány olyan van, amelyek

származékai nagy mennyiségben, akár kilogrammos nagyságrendben kell, hogy rendelkezésre álljanak naponta: szén, nitrogén, oxigén, hidrogén, kén, foszfor, kalcium, magnézium, nátrium, kálium, klór. A biológiában, biokémiában és élettanban általában ezeket az ionokat, kovalens vegyületeket tárgyaljuk.

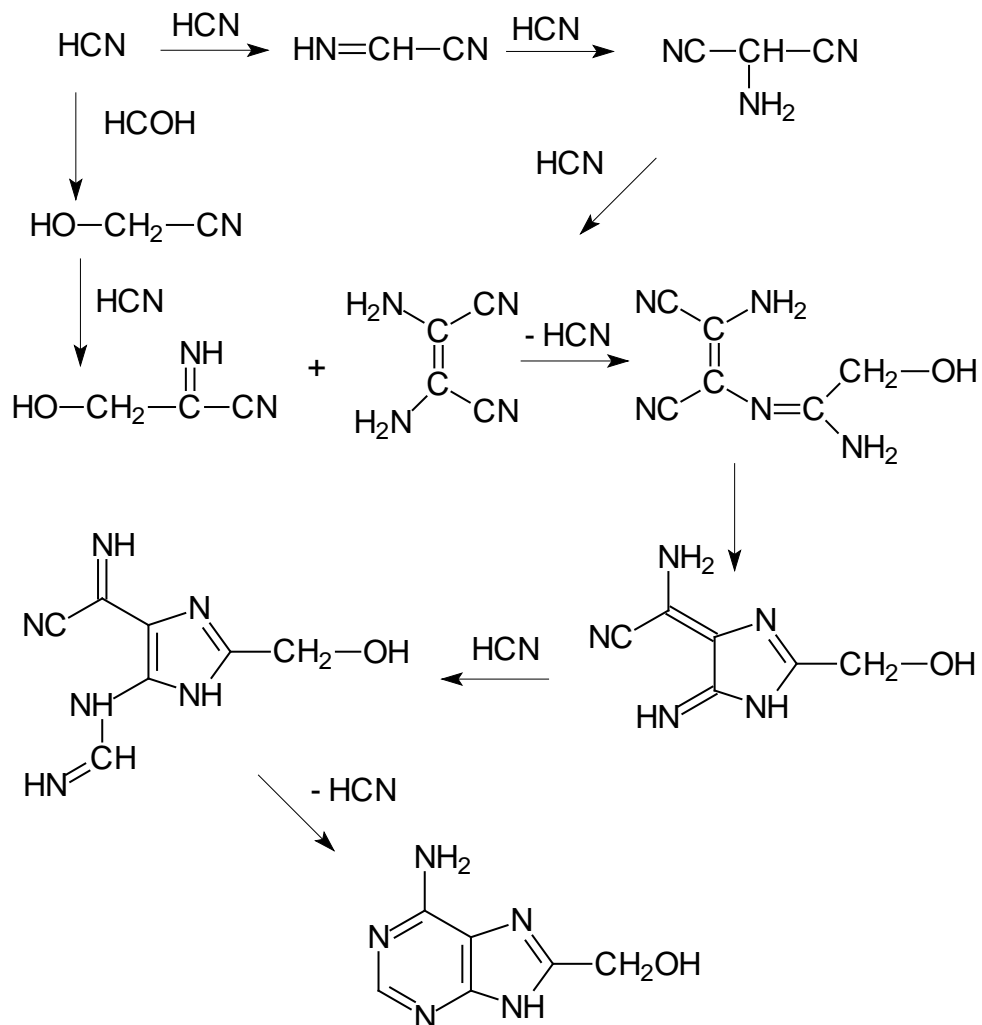
Jelen tananyagban olyan elemek származékai is tárgyalásra kerülnek, amelyek soha nem kerülnének az emberi szervezetbe, ha nem lenne annak orvosi indikációja: technécium, platina, túlium, európium, ruténium, stb.

A tanulmányok sikerének elősegítése érdekében a hallgatóság számára javasolt a molekulamodellek valamelyikének, illetve a viszonylag könnyen hozzáférhető számítógépes sztereo-animációs programok egyikének alkalmazása. Jelen tananyag elkészítésére a *ChemAxon MarvinSketch* programja szolgált. Az itt szereplő animációk is ennek segítségével, a *MarvinView* programrész alkalmazásával vizsgálhatók, alakíthatók és elemezhetők. Ez a program szabadon hozzáférhető a ChemAxon honlapon ([www.chemaxon.com](http://www.chemaxon.com)). Mérete mintegy 333 MB.



## II. Nemfémek és fémek biológiai szerepe

A biológiai evolúciót megelőzhetette a kémiai evolúció. A kémiai evolúció során számtalan olyan vegyület keletkezhetett, amelyek halmazából a kialakulóban lévő életformák szabadon táplálkozhattak. A kémiai evolúció szerepe tehát logikusan annyi, hogy lehetővé téve a biológiai életformák túlélését, építő anyagot biztosítottak az élethez. Ez a megállapítás megfelel mind az evolúciós, mind pedig a kreációs elméleteknek. Az előző mondatok nem korlátozhatók kizárólag a Földre. Univerzális jelleggel bírnak, hiszen kimutatható volt szerves vegyületek jelenléte a világegyetem Földön kívüli részein és meteoritokban is. Mindenesetre a szerves kémiai evolúció megelőzheti, megelőzhetette a szerves kémiát. Bizonyos idő elteltével akár párhuzamosan is folytatható egymás mellett a kettő, kielégítve a biológiai szükségletek, „elvárások” legszélesebb repertoárját is. Kérdés persze, hogy a szerves kémiai evolúcióból kialakulhatott-e a szerves kémiai.



II.1. Ábra:

A 8-(hidroximetil)adenin szintézise hidrogén-cianidból és formaldehidből.

A tudomány erre is kínál megoldási javaslatot, mint oly sok más kérdésre: kimutatták, hogy hidrogén-cianidból és formaldehidből megfelelő körülmények között, ha igen alacsony hozamokkal is, de lehet szerves anyagot, mégpedig 8-hidroxi-metil-adenint (II.1. Ábra) készíteni [A. W. Schwartz, C. G. Baker: *Science*, **245**, 1102-1104 (1989)].

Az élet feltételezi, hogy folyamatos anyagcsere zajlik az adott organizmusban. Az anyagcsere nem kizárólag a szerves „nagy-molekulák” részvételével történik. A szervetlen kémiai evolúció során kialakult anyagok, fémek és nemfémek ionjai és vegyületei, mint „ősi”, korai, egyszerű komponensek, elengedhetetlen részei az élet kémiájának, a biokémiának. Az anyagcsere a számos különböző élő szervezetben tehát minden kémiai elem részvételével történik. Ugyanakkor az is tény, hogy nem minden kémiai elem azonos arányban vesz részt az anyagcsere-folyamatokban. A különböző fajok esetében sem egyforma ez az arány! A szervetlen ionok szerepe is természetesen változatos fajonként és a humán működésben is. Az elemek néhány fontosabb biológiai funkciója: vázalkotó (makroszkeletális); molekuláris vázalkotó; információátviteli töltéshordozó; fiziológiás szintézis, metabolizmus és biodegradáció Lewis-sav/bázis típusú katalizátora; elektrontranszfer és/vagy redoxi folyamatok katalizátorai; speciális, szubsztrátspecifikus enzimek alkatrészei; fényenergiát hasznosító komplex központi elemei; stb. A testünket felépítő elemek biológiai szerepükhöz mért mennyiségük és napi fontosságuk szerint is besorolhatók: az alapvető táplálékelemek naponta nagy mennyiségben (0,5-1000 g) fogyasztandók. A létfontosságú elemek definíciójuk szerint azok az elemek, melyeknek teljes hiánya visszafordíthatatlan betegséghez vezet. A nyomelemek pedig azok az elemek, melyeket napi 25 mg-ot nem meghaladó dózisban fogyasztunk!

Az emberi test vonatkozásában a szervetlen elemekre visszavezethető átlagos elemi összetétel látható az alábbi táblázatban. A különböző (ionos, kovalens vagy kovalens datív) kötésekben található anyagmennyiségek, különböző oxidációs állapotú alakok elemi formában kifejezve együttesen szerepelnek.

II/1. Táblázat: Átlagos emberi test (75 kg) elemi összetétele (g) és a javasolt *pro die* adagolásuk (mg).

Elem neve	Vegyjele, esszenciális jelleg megállapítása (évszám)	Mennyiség (g)	Adagolási javaslat <i>pro die</i> (mg)
oxigén	O	45500	
szén	C	12600	
hidrogén	H	7000	
nitrogén	N	2100	
kalcium	Ca	1050	800-1200
foszfor	P	700	250-400
kén	S	175	3
kálium	K	140	2000-2500
klór	Cl	105	3200
nátrium	Na	105	1100-3300

Elem neve	Vegyjele, esszenciális jelleg megállapítása (évszám)	Mennyiség (g)	Adagolási javallat <i>pro die</i> (mg)
magnézium	Mg	35	300-400
vas	Fe (XVII. sz.)	4,2	10-20
cink	Zn (1896)	2,3	15
szilícium	Si (1972)	1,4	
rubídium	Rb	1,1	
fluor	F (1931)	0,8	1,5-2
cirkónium	Zr	0,3	
bróm	Br	0,2	
stroncium	Sr	0,14	
réz	Cu (1925)	0,11	1,5-3
alumínium	Al	0,10	
ólom	Pb	0,08	
antimon	Sb	0,07	
kadmium	Cd (1977)	0,03	
ón	Sn (1970)	0,03	
jód	I (1820)	0,03	0,15
mangán	Mn (1931)	0,02	2-5
vanádium	V (1971)	0,02	
szelén	Se (1957)	0,02	0,05-0,07
bárium	Ba	0,02	
arzén	As (1975)	0,01	
bór	B	0,01	
nikkel	Ni (1971)	0,01	
króm	Cr (1959)	0,005	0,05-0,2
kobalt	Co (1935)	0,003	0,2
molibdén	Mo (1953)	<0,005	0,075-0,25
lítium	Li	0,002	

A szervetlen ionok és komplexeik tehát lehetnek életfontosságúak, ugyanakkor azonban toxikusak is. Lehetnek hiánybetegségeink és mérgezéses eseteink! Ezért fontos az, hogy minél alaposabban ismerjük meg ezen anyagok élelmiszerekkel történő adagolását, biohasznosulását és -elérhetőségét, felszívódását, raktározását, metabolizmusát és kiürülését. Orvosi, gyógyszerészeti szempontokból különösen a viszonylag alacsony dózisokban alkalmazandó nyomelemeknek van relevanciája. Alap kutatási fontossággal bírnak azok az elemek és ionjaik, melyek biológiai szerepe még nem tisztázott!

## II.1 Az elemek áttekintése

A következő oldalakon az elemek néhány kiemelkedő, tankönyvi és kézikönyvi szinten ismert, tisztázott vagy feltételezett (?), még kutatás tárgyát képező biológiai szerepéről olvashatunk címszavakban, a teljesség igénye nélkül, felsorolás szerűen [N. P. E. Barry, P. J. Sadler: Exploration of the medical periodic table: towards new targets, *Chem. Commun.*, **49**, 5106-5131 (2013)]. A felsorolt adatok keresőszóként is alkalmazhatók adatbázisokban. Az esszenciálisnak tekintett elemek dőlt betűvel szerepelnek a felsorolásban.

*Hidrogén, (H):* Részt vesz a szervezet pH értékeinek biztosításában. Vér: 7,4; lizoszómák: 4-5; endoszómák: 5,5 (transzferrin); patkóbél: 6-6,5; vastagbél: 5,5-7; gyomor: 1-3. Izotópja a deutérium, mellyel szerves gyógyszerkészítmények útját követhetjük az élő szervezetben.

*Hélium, (He):* Az oxigénnel előállított gázkeverékét COPD (chronic obstructive pulmonary disease) kezelésére alkalmazzák. A <sup>3</sup>He izotópot MRI képalkotási technikában alkalmazzák.

*Lítium, (Li):* A lítium-karbonáttal bipoláris betegségeket kezelnek.

*Berillium, (Be):* Berillium vegyületek úgynevezett krónikus „berillium betegséget” képesek provokálni, amely az immunrendszer intenzív reakcióját jelenti.

*Bór, (B):* A boromycin antibakteriális hatású makrolid-poliéter típusú antibiotikum. Egyelőre nem tudni, hogy esszenciális elem-e. Részeredmények szerint köze van a Ca<sup>2+</sup> anyagcseréhez és a szteroid metabolizmushoz. A „neutron capture” terápiában alkalmazzák.

*Szén, (C):* A nanoméretű széncsöveket (carbon nanotube) speciális gyógyszerbeviteli (megoszlási) eszközként alkalmazzák. Az emberi test naponta 3-6 ml szénmonoxidot termel, melynek szerepe egyrészt a szervkilökődés gátlása, másrészt a neurotranszmisszióban is lehet része.

*Nitrogén, (N):* A nitrogén-oxid (NO) izomrelaxáns, értágító (vasodilator) vérnyomáscsökkentő. Neurotranszmitter szerepe is van.

*Oxigén, (O):* Életfontosságú szerepe mellett az emberi szervezetre káros hatású ionokat és gyököket képes alkotni, mint peroxid anion (O<sub>2</sub><sup>2-</sup>), szuperoxid anion (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) és még számos más származékot (ózon, hidrogén-peroxid, hidroxilgyök, stb), melyeket a nemzetközi szakirodalom, mint „reactive oxygen species” (ROS) vegyületcsoportot említ.

*Fluor, (F):* Keménnyé teszi a fogzománcot, mely szerepét fluorapatitként tölti be.

*Neon, (Ne):* Az ionterápiában alkalmazzák.

*Nátrium, (Na):* Szerteágazó biológiai szerepkörei mellett kb. 0,14 M vérszintet elérő fölösleges nátrium-klorid bevitel jelentősen és szignifikánsan megemeli az artériás vérnyomást.

*Magnézium, (Mg):* Az aszparaginsav magnéziumsója étrendkiegészítő, a magnézium-szulfát laxatív, a magnézium-oxid és -hidroxid pedig gyomorsavkötő hatású. A klorofill komplex központi ionja.

*Alumínium, (Al):* Néhány alumínium vegyület számos vakcina gyógyszer technológiai segédanyaga. Az alumínium-oxid és -hidroxid gyomorsavkötő anyag.

*Szilícium, (Si):* Kötőszöveti szerepe még nem tisztázott. Valószínű, hogy szerepet játszik az alumínium-toxicitás megelőzésében, kialakulásában. Néhány ásványi kőzetgyapot, azbeszt tartalomanyaga, mint nátriumot, magnéziumot és vasat tartalmazó poliszilikát vegyületkeverék. Ezek különösen belélegezve károsítják az emberi szervezetet. Napi 10 mg szilíciumot veszünk fel növényi étrendünkből, például rizsből. A szilatránok (silatranes) serkentik a haj növekedését?

*Foszfor, (P):* A foszfor vegyületei és a polifoszfátok szinte minden sejtben megtalálhatók. Orális nátrium-foszfát alkalmazásával a belek purgálhatók, tisztíthatók. A növények fémanycseréjét több más foszfát mellett az inozitol-hexafoszfát szabályozza (például  $Zn^{2+}$  felszívódás).

*Kén, (S):* A kén-hidrogénnek, mint jelátvivő molekulának, szerepe van az értágításban és ezen keresztül a vérnyomás szabályozásában. Kutatások folynak a kén-dioxiddal is ilyen irányokban. A szulfitok antioxidáns élelmiszeripari konzerváló anyagok.

*Klór, (Cl):* Újabb kutatási eredmények szerint a cisztikus fibrózist a kloridionok membrántranszportjának, a CFTR gén elégtelen működése által kiváltott, defektos működése okozza. Más kutatások szerint neutrofil sejtek myeloperoxidáz enzimrendszere hipoklórossav/hipoklorit rendszert generál. A klór származékai kiterjedten alkalmazott felületi fertőtlenítők. Az ivóvízrendszert is ilyen vegyületekkel tartják karban, annak fertőtlenítésére is alkalmazzák (minden mikroorganizmusra „cid” hatású).

*Argon, (Ar):* Védőgázként kerül felhasználásra a gyógyszer technológiában, valamint az argon plazmakoaguláló hatását felhasználva gasztrointesztinális léziók vérzéseinek kontrollálására is alkalmazzák.

*Kálium, (K):* A kálium-klorid étrendkiegészítő. Testünkben mintegy 110-140 g káliumion található. Ennek mintegy 0,012%-a  $^{40}K$  izotóp, amely  $\beta$ -sugárzó (elektronsugárzó). Felezési ideje nagyon hosszú. Másodpercenként mintegy 5000  $^{40}K$  izotóp aktivizálja magát.

*Kalcium, (Ca):* A kalcium-karbonát antacid. A kalciumionok oxalátja, foszfátjai és karbonátja vesekőképző.

Szkandium, (Sc): A  $^{47}\text{Sc}$  izotópot radionuklidként alkalmazzák.

Titán, (Ti): A titán egyes ötvözeit műtéti protézisek előállítására használják. Néhány új titán vegyület (például budotitane,  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ ) a platinakomplexeiket követően először került átmenetifémként klinikai kipróbálás alá. A kipróbálásból nem került ki gyógyszer, egyelőre. Újabb származékokat fejlesztenek.

*Vanádium, (V):* Néhány vanádium származék az inzulin hatását fokozza. A vanádium(IV)-ionok *bisz*(2-etil-3-hidroxi-4-pironato)-oxokomplexe II. típusú diabéteszben klinikai kipróbálás alatt van. A vanadátok foszfátomimetikumok.

Króm, (Cr): A króm(III)-pikolinát táplálékkiegészítőként van forgalomban. A krómionok esszenciális jellege még nem bizonyított.

*Mangán, (Mn):* Egyes mangán származékok SOD (superoxide dismutase) mimetikumok. Ilyen például a Mn(II)-szalén-klorid (szalén=szalicialdehid-etiléndiamin kelátor). A mangán(II)-ionok makrociklusos komplexeit fájdalomcsillapító, neuroprotektív hatásra vizsgálják. A mangán(II)-dipiridoxil-difoszfát MRI kontrasztanyag.

*Vas, (Fe):* Vas vegyületekkel, mint például vas(II)-fumaráttal, vas(II)-szukcináttal vashiányos klinikai állapotokat lehet kompenzálni, javítani. Organovas gyógyszerjelölt a ferrokin (ferroquine), melyet a klorokin (kinolin vázas antimaláriás szer) ferrocén analógjaként választottak ki gyógyszerre fejlesztésre 2013-ban. A szuperparamágneses tulajdonságú vas-oxid (magnetit –  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  vagy maghemit –  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) MRI kontrasztanyag. A nátrium-[pentaciano-nitrozil-ferrát(III)] (nitroprusszid nátrium) vérnyomáscsökkentő hatású szer.

*Kobalt, (Co):* A  $\text{B}_{12}$  vitamin központi eleme (2-3  $\mu\text{g}/\text{die}$ ). Az anaemia perniciosa gyógyszere. Egyik legújabb származéka (CTC-96, Doxovir) Herpes simplex ellenes kenőcsök hatóanyaga lehet. Az antivirális hatóanyag a Co(III)-ion egy molekula acacen (acetilaceton-etiléndiamin) és két molekula 2-metilimidazol által képzett komplexe.

*Nikkel, (Ni):* Allergiás reakciókat okozhat (nikkelezett testékesítő bizsuk). Nyomelemként táplálék-kiegészítő. Viszonylag keveset tudunk az emberi szervezetben betöltött biológiai szerepéről.

*Réz, (Cu):* Vannak Cu(II)-*bisz*hisztidin alapú komplexek, melyeket a Menkes szindróma kezelésére használunk. A  $^{64}\text{Cu}$  izotópot PET képalkotó eljárásban hasznosítják.

*Cink, (Zn):* A cink-glukonátot étrendkiegészítőként, a cink-oxidot szárító hatású kenőcsökben, a cink-citrátot pedig fogkrémekben fogkőellenes szerként használjuk.

Gallium, (Ga): A  $^{67}\text{Ga}$  izotóp komplexeit radioimaging  $\gamma$ -sugárzóként, a  $^{66/68}\text{Ga}$  izotóp komplexeit (hidrokinolinát) PET képalkotó imaging technikákban vizsgálják klinikai kipróbálásban. A  $^{68}\text{Ga(III)}$  komplexeit főleg mesenchimális tumorok, tumoros osteomalacia és neuroendokrin tumorok képalkotásában próbálják hasznosítani.

Germánium, (Ge): Germániumból olyan nanorészecskéket állítottak elő, amelyeket, mint lehetséges „radiosensitizer” (a tumorsejteket radioterápiára érzékenyítő) molekulákat vizsgálnak.

Arzén, (As): Az  $\text{As}_2\text{O}_3$  leukémiában engedélyezett gyógyszer. Tüdőkarcinómában is kipróbálás alatt van. A 3-nitro-4-hidroxifenil-arzénsav (Roxarson) szárnyasok növekedését segítő táplálék-kiegészítő. A Darinaparsin nevű gyógyszer perifériás T-sejtes limfóma kezelésére szolgál. Klinikai kipróbálás keretében vizsgálnak számos arzénvegyületet hipoxiás szolid tumorok és nem reszpondáló, előrehaladott szolid tumorok kezelésére.

Szelén, (Se): Eddig 25 humán szelenoprotein gént azonosítottak. Az általuk determinált fehérjék közül több antioxidáns enzim. A szelén(IV)-szulfid régóta ismert gombagátló hatása révén samponok népszerű komponense.

Bróm, (Br): Napi 2-8 mg bromidot kell étrendünkben biztosítani (hal, gabonamagok és diók). A bromid az eozinofil peroxidáz szubsztrátja ( $\text{Br}^-/\text{H}_2\text{O}_2$  és HOBr, bromid-hipobromit).

Kripton, (Kr): A  $^{83}\text{Kr}$  izotóp lehetséges szerepét vizsgálják, mint légúti MRI képalkotó segédanyag.

Rubídium, (Rb): Folyamatban vannak vizsgálatok a  $^{82}\text{Rb}$  izotóppal (pozitron emitter), mint lehetséges PET kontrasztanyaggal (kardiális szarkoidózis).

Stroncium, (Sr): Az érzékeny fogak kezelése a fogpaszták stroncium(II)-klorid hatóanyagával is történhet. A  $^{89}\text{Sr}$  radionukliddal ( $\beta$ -sugárzó) például csontmetasztázisok kezelhetők (Metastrone).

Ittrium, (Y): Az  $^{90}\text{Y}$   $\beta$ -emitter radionuklid. Az  $^{86}\text{Y}$  pozitron emitter, potenciális PET kontrasztanyag.

Cirkónium, (Zr): A  $^{89}\text{Zr}$  pozitron emitter, PET kontrasztanyagok alkotórésze. Több vegyülete ( $\text{Al}^{3+}/\text{Zr}^{4+}$  glicin komplexek kloridjai és hidroxidjai) izzadásgátló hatásúak. A cirkónium(IV)-oxid alapú kerámiákat ortopédiai protézisek alapanyagaként alkalmazzák.

Nióbium, (Nb): A heteropoliniobiátok ( $[\text{SiNb}_{12}\text{O}_{40}]^{16-}$ ) vírusgátlók.

Molibdén, (Mo): A  $\text{MoO}_4^{2-}$  transzportfolyamatok résztvevője. A tetratiomolibdenát ( $\text{MoS}_4^{2-}$ ) rézkelátor, így rézintoxikációs tünetek kezelésére alkalmas (Wilson betegség). Klinikai tesztelése folyik mamma és nyelöcső karcinómákban.

Technécium, (Tc): A  $^{99}\text{Tc}$  metastabil izotópja ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) a klinikai gyakorlatban a legelterjedtebben alkalmazott  $\gamma$ -sugárzó radioizotóp. Egy származéka cervix tumorban használható diagnosztikumként van klinikai II. fázisban. A Cardiolit és Neurit nevű Tc készítmények engedélyezett folát-receptor pozitív tumordiagnosztikumok. Ugyanilyen indikációban klinikai III. fázisban vizsgálják az Etarfolatid nevű anyagot. Proszтата karcinóma diagnosztizálására fejlesztés alatt áll egy további Tc-komplex ( $^{99\text{m}}\text{Tc-MIP-1404}$ ). PET kontrasztanyag jelöltként vizsgálnak egy  $^{94\text{m}}\text{Tc}$  izotópot, mely természetesen pozitron emitter.

Ruténium, (Ru): A Ru(III)-bisz(nitrogén-heterociklusos) komplexei közül néhányat, mint rákellenes és metasztázisok kezelésére alkalmas anyagot vizsgálnak.

Ródium, (Rh): A  $^{105}\text{Rh}$  izotóp  $\beta$ -emitterként használatos terápiás radionuklid. A kétmagvú Rh(II) komplexek tumorellenes és fotokemoterápiás (photochemotherapeutic) hatású vegyületek.

Palládium, (Pd): A  $^{103}\text{Pd}$  izotóp elektronbefogó tulajdonságán alapuló radiotherapeutikum. Speciális származéka a Pd-bakterioferoforbid („palladium bacteriopherophorbide”), amelyet fotodinámiás terápia modellben vizsgálnak. Ennek a fotoszenzibilizáló hatásnak köszönhetően fázis III. klinikai kipróbálása folyik prosztatákarcinóma lokális kezelésében. Szintén ilyen alappal indult egy klinikai vizsgálat vesetumorban is.

Ezüst, (Ag): Antimikrobiális hatása, valamint égési sérülések kezelésére történő alkalmazása régebbi keletű. Szulfadiazinokkal és karbénekkel alkotott komplexeit nanorészecskék előállítására használják. „Anticoat absorbent<sup>TM</sup>” nevű származékát fázis IV. klinikai követésben tesztelik, mint az alsó végtag revaszkularizációs sérüléseinek komplikációit megelőzni képes anyagot.

Kadmium, (Cd): Indukálja a metallothioneinek (detoxikáló enzimek) fiziológias képződését.

Indium, (In): Az  $^{111}\text{In}$  izotóp  $\gamma$ -sugárzó tulajdonsága hasznosítható a radiológiában.

Ón, (Sn): Keveset tudunk esszencialitása biokémiájáról. „Purlytin” (ón(IV)-etiopurpurin etilát) nevű származéka fázis II. klinikai kipróbálás alatt áll, melynek célja a molekula fotoszenzitiváló hatásának kiaknázása a pszoriázis és resztenózis fotodinámiás kezelésében.

Antimon, (Sb): A Leishmania protozoon fajok okozta megbetegedések kezelésére alkalmas antimon(V) származék a Glucantime (meglumin-antimonát) és a Pentostam (nátrium-stiboglükonát).

Tellúr, (Te): A tellúr ammónium-triklór-dioxoetilén származéka immunmoduláns hatású.



*Jód, (I):* A thyroid hormonok bioszintézisében betöltött szerepe jól ismert. Szerves származékai röntgenkontrasztanyagok. A  $^{123}\text{I}$  és  $^{125}\text{I}$  izotópokat radiológia leképezésben, a  $^{131}\text{I}$  izotópot pedig radioterápiában hasznosítják.

*Xenon, (Xe):* A gáz anaesztetikus hatású. A  $^{129}\text{Xe}$  izotóp MRI kontrasztanyagként használatos.

*Cézium, (Cs):* A  $^{131}\text{Cs}$  izotópot elektronbefogó tulajdonsága alapján alkalmazzák brachiterápiában.

*Bárium, (Ba):* A bárium(II)-szulfát a legrégebben alkalmazott röntgenkontrasztanyag a nyelőcső, a gyomor és a patkóbél leképezésére.

*Lantán, (La):* A lantán(I)-karbonát (Fosrenol) néhány országban 2004. októbere óta engedélyezett gyógyszer a hiperfoszfatemia kezelésére.

*Cérium, (Ce):* A Flammacerium (cérium(III)-nitrát és ezüst(I)-szulfadiazin hatóanyaggal) készítmény néhány országban engedélyezett égési sérülések kezelésére. A cérium(IV)-szulfát antiszeptikus hatású.

*Szamárium, (Sm):* A Phlogosol és Phlogosam készítmények hatóanyaga a gyulladáscsökkentő nátrium-szamárium-diszulfoszalicilát. A  $^{153}\text{Sm}$  izotóp  $\beta$ -emitter tulajdonságú terápiás radionuklid. A „Samarium-153-lexidronam pentasodium” molekula fázis II. klinikai kipróbálás alatt áll.

*Európium, (Eu):* Potenciálisan alkalmazható (vizsgálják) PARACEST MRI kontrasztanyagként. CEST = Chemical Exchange Saturation Transfer, mely folyamat a protonokat cseréli mágneses vízre. PARACEST = paramágneses fémkomplexek, melyek nem csak a protonokat, hanem a vízmolekulákat is mágnesessé teszik.

*Gadolínium, (Gd):* A gadolínium(III) DTPA és DOTA komplexeit MRI kontrasztanyagként alkalmazzák a klinikumban. A  $^{157}\text{Gd}$  izotóp neutronbefogó tulajdonságú. A „gadolínium(III)-texaphyrin” radiológiai és kemoterápiás szenzitizáló hatása klinikai kipróbálás alatt van.

*Holmium, (Ho):* A  $^{166}\text{Ho}$  izotóp  $\beta$ -emittáló tulajdonságú radiofarmakon. A „Holmium-166 polylactate” mikroemulzió májrák ellenes fázis II. klinikai tesztelése folyamatban van.

*Túlium, (Tm):* A  $^{167}\text{Tm}$  izotópot csontsűrűség méréseknél alkalmazzák.

*Ytterbium, (Yb):* A  $^{90}\text{Yb}$  izotóp  $\beta$ -emittáló radiofarmakon.

*Lutécium, (Lu):* A  $^{177}\text{Lu}$  izotóp  $\beta$ -emittáló radiofarmakon. A lutécium(III) „texaphyrin” komplexének mamma, melanoma és CHD plack-ellenes klinikai vizsgálatait leállították. Az „IMP-288-lutetium” nevű vegyület kissejtes tüdőkarcinóma (SCLC) ellenes hatása fázis II. klinikai kipróbálás alatt áll.

Tantál, (Ta): Inert (kilökődésre nem hajlamos) implantátum előállítására való alkalmasságát vizsgálják.

Volfrám, (W): A  $WO_4^{2-}$  (volframát) anionok sói antidiabetikus és antivirális hatásúak.

Rénium, (Re): A  $^{186}Re$  és  $^{188}Re$  izotópok  $\beta$ -emittáló tulajdonságú anyagok. Radioterápiás alkalmazhatóságukat vizsgálják.

Ozmium, (Os): Az  $OsO_4$  szinovektómiás műtéteknél történő alkalmazhatóságát vizsgálják.

Iridium, (Ir): Az  $^{192}Ir$  izotópot  $\gamma$ -emittáló tulajdonságánál fogva alkalmazzák vaszkuláris brachiterápiában.

Platina, (Pt): A klinikumban széles körben alkalmazott rákellenes komplexei: ciszplatín, karboplatin, oxaliplatín, nedaplatin, lobaplatin és heptaplatin. A lipoplatin fázis II. klinikai kipróbálás alatt van. A dicikloplatín, platina-nanorészecskék és kétmagvú platinakomplexek (CT-47463) preklinikai szakaszba értek.

Arany, (Au): Az Aurotiomalát parenterális és az Auranofin orális szerek néhány országban a rheumatoid arthritisz kezelésében kaptak engedélyt. Az Auranofin fázis II. kipróbálása folyamatban van krónikus lymphoid leukémia, lymphoid lymphoma és prolymphoid leukémia indikációkban. Az Auranofin klinikai tesztelését tervezik amoebiázis és Giardia intestinalis által okozott betegség kezelésére.

Higany, (Hg): Antimikrobiális hatása régről ismert. Diuretikumként és a vakcinagyártásban egyre kevésbé használatos, kizszorulóban van.

Tallium, (Tl): A kálium versenytársa, képes azt kiszorítani fiziológiás szerepéből. Ennél fogva toxikus lehet. A  $^{201}Tl$  izotóp elektronbefogó tulajdonságú, így alkalmas anyag lehet az izotópdiaosztikában (SPECT = Single Photon Emission Computed Tomography).

Ólom, (Pb): Neurotoxikus és anaemizáló hatású (gátolja a haem-szintézist). Az  $^{212}Pb$  izotóp  $\alpha$ -emitter és ezen az alapon ígéretes radiofarmakon.

Bizmut, (Bi): Gasztrointesztinális betegségek kezelésében régóta használatosak: bizmut(III)-szubszalicilát, -szubgallát és -szubcitrát. Ranitidinnel együttesen alkalmazzák a gasztrointesztinális fekélyterápiában. A  $^{212}Bi$  izotópot *in vivo*  $^{212}Pb$  izotópból  $\beta$ -bomlás során generálják ( $t_{1/2}=10,6$  óra), amit azután radioterápiás  $\alpha$ - és  $\beta$ -emitterként hasznosítanak. A bizmut(III)-szubcitrátot az omeprazollal kombinációs terápiában alkalmazzák Helicobacter pylori fertőzésben. A „Lintuzumab-Bi213” fázis II. klinikai vizsgálat myeloid leukémiában zajlik.

Asztácium, (At): Az  $^{211}At$  izotóp ( $\alpha$ -emitter,  $t_{1/2}=7,2$  óra) izotópjelzésre alkalmas, célzott radifarmakon.

Radon, (Rn): Radioaktív anyag, akumulálódhat mélykutak fúrásánál. Stabilis izotópja a  $^{222}\text{Rn}$  ( $\alpha$ -emitter,  $t_{1/2}=3,8$  nap, az  $^{238}\text{U}$  bomlásterméke). A tüdőrák egyik fő okának tartják.

Rádium, (Ra): A  $^{223}\text{Ra}$  izotóp ( $\alpha$ -emitter,  $t_{1/2}=11,4$  nap) „csontkereső” (főként a csontokba kötődik ki a vérből) radionuklid. Csontmetasztázisok kezelésére alkalmas. Az „Alpharadin” ( $^{223}\text{Ra}$ -klorid) fázis II. kipróbálása elkezdődött kasztráció-rezisztens prosztatakarcinómából képződött oszeális metastázisok kezelésére.

Aktínium, (Ac): Az  $^{225}\text{Ac}$  izotóp ( $\alpha$ -emitter,  $t_{1/2}=10,0$  nap) antitestek izotópjelzésére alkalmas (radioimmunoterápia). Az „Actinium-225-labeled humanized anti-CD33 monoclonal antibody HuM195” nevű fázis I. klinikai vizsgálat célja: leukémia myelodiszpláziás szindróma kezelése. A „Lintuzumab-Ac225” vizsgálaté pedig akut myeloid leukémia kezelése.

### III. Kontrasztanyagok

A medicina egyik történetileg meghatározó alapkérdése volt, hogy miként lehetne betekintést nyerni a vizsgált emberi testbe, annak anatómiájába és fiziológiájába (vagy patofiziológiájába) anélkül, hogy azt sebészi beavatkozás során felnyitnánk? A kérdés olyannyira fontos volt, hogy lassan, de biztosan kialakultak azok a módszerek, melyeket a *noninvazív* képalkotó technikák közé sorolhatunk! Ezek segítségével ma már rutinszerűen kaphatunk képet a vizsgált szervezet anatómiai és funkcionális részleteiről. Az anatómia szó eredeti görög jelentése szerint részekre vágást jelent, tehát invazív beavatkozást takar. Ma az emberi test virtuális felszeletelése (a tomográfia) komputer által vezérelt formája a CT (komputer tomográfia) röntgensugarakat vagy  $\beta^+$  sugárzást, míg az MRI mágneses térerőt alkalmaz. A képalkotó eljárások kidolgozása, alapkutatói vizsgálataiban során derült fény arra, hogy bizonyos anyagokkal a vizsgált testtájékról kialakuló technikai kép javítható. A kontrasztosabb képekkel pedig sokkal jobb és pontosabb információk nyerhetők. Ennek eredménye, hogy a diagnosztikai tevékenység hatékonysága maximalizálható. Így alakultak ki az úgynevezett **kontrasztanyagok**, melyeknek tökéletesedése folyamatos kutatások tárgyát képezi napjainkban is. Közös jellemzőjük, hogy valamilyen formában komplexek, melyeket biológiai közegben használunk fel a gyógyászatban. A komplexek központi atomja olyan nagy iontömegű fém (Lewis sav), melynek komplexe kölcsönhatásba tud kerülni valamilyen sugárzással vagy mágneses térrel, tehát a fotoelektromos aktivitása kiaknázzható. A központi iont „becsomagoló” ligandumok, mint Lewis bázisok, barátságossá (nemtoxikus anyaggá) teszik a fémionokat a vizsgálat alá vetett szervezet számára, hiszen a szabad (nem komplexált) fémionok az esetek nagy részében mérgezőek (lennének). Ezért alapvető követelmény az ilyen komplexekkel szemben, hogy rendkívül stabil koordinatív kötésekkel rendelkezzenek, vagyis igen stabilis (nem disszociáló) komplexeket alkossanak.

A gyógyszerészi praxisban adott esetben, különösen a kórházi, klinikai gyógyszerészet területén, ezeket a képalkotó diagnosztikában alkalmazott kontrasztanyagokat ugyanúgy gyógyszerként kell kezelni, mint az egyéb gyógyszerkészítményeket, hiszen azok jogi értelemben gyógyszernek számítanak! A különbség annyi, hogy a kontrasztanyagok kezelése, tárolása, felhasználásra történő előkészítése (a kontrasztanyagok kémiaja és felhasználási területe miatt) megkülönböztetett figyelmet követel. A kontrasztanyagok alkalmazási módjaik szerint lehetnek *intravénás* (*iv*) vagy *per os* (*po*) készítmények. Nephrotrop (vesén keresztül ürülők) vagy hepatotrop (májon keresztül, az epével ürülők) kontrasztanyagok találhatóak az engedélyezett gyógyszerkészítmények között. A kontrasztanyagokkal szemben támasztott gyógyszerészeti elvárások: 1. a szervezetbe kerülés (beadás) után minél hamarabb jussanak el a vizsgálandó testtájékra, 2. maradéktalanul ürüljenek ki, 3. nem metabolizálódhatnak! Fontos kíváncsi még, hogy ne kötődjön a plazmafehérjékhez, ne legyen toxikus vagy allergén, a komplex legyen nagyon stabil (ne engedje „szabadon” a toxikus fémiont!), kinetikailag legyen inert és természetesen növelje a kontrasztot az alkalmazott képalkotó technikában.

A röntgenkontrasztanyagok alkalmazásuk során a röntgensugárzásból többet (pozitív röntgenkontrasztanyagok) vagy éppen kevesebbet (negatív röntgenkontrasztanyagok) nyelnek el, az ultrahangokból a sonográfiai kontrasztanyagok a szöveti hangreflexióhoz képest más hullámhosszú hanghullámokat reflektálnak, az MRI technikában használatos fémkomplex alapú kontrasztanyagok pedig a mágnesesség relaxációs idejét változtatják meg (a paramágneses kontrasztanyagok a protonok  $T_1$  relaxációs idejét, a szuperparamágnesesek pedig a  $T_2$  relaxációját csökkentik). Így válnak a kapott képek kontrasztossá. A pillanatnyi felvételek segítségével morfológiai információk nyerhetők. Azonban nem kizárólag „állókép” alkotására van lehetőség. Folyamatos üzemmódban (MR, CT szeletek folyamatos, több egymást követő ciklus felvételei) a vizsgált szerv funkciójáról is számos információ nyerhető, mellyel a differenciál diagnosztika segíthető.

Fontos, hogy az alábbiakban csak a kémiai szerkezeti jellemzőkre térünk ki. A felhasználás módja és indikációja csak néhány fontosabb, jellemző esetben kerül említésre.

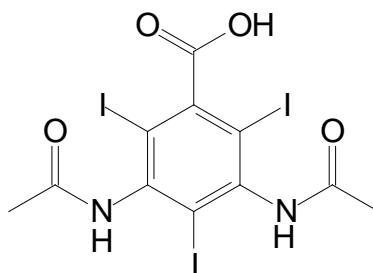
### III.1 Röntgenkontrasztanyagok

Wilhelm Conrad Röntgen 1901-ben kapott Nobel-díjat többek között az X sugárzás (jegyzőkönyvében önmaga jelölte így, ma már rtg sugárnak is hívjuk) 1895-ös felfedezéséért. Azonnal elkezdtek használni az akkori orvosi diagnosztikában. Egy évvel később már állatkísérleti eredmények szóltak az első röntgenkontrasztanyagokról. A báriumot, bizmutot és jódot tartalmazó vegyületeket, mint a röntgensugárzást elnyelő anyagokat már a XIX. század legutolsó éveiben ismerték, azonban humán felhasználásuk csak mintegy 15-20 évvel később kezdődött el. A legelső kísérletek emberi testről eltávolított részek, végtagok felhasználásával történtek. A *halogenidek* alkalmazására lefolytatott első *in vivo* kísérletek kudarcba fulladtak, mert például a vízoldékony jodidok befecskendezése mellett a betegek toxikus tüneteket (jodizmus, ozmotikus mellékhatások) kezdtek mutatni. A *bárium(II)-szulfát* első humán gasztroenterológiai felhasználása az 1910-es évek közepén történt meg. Néhány év múlva már (1921) az első jódozott kontrasztanyagot is bevetették myelographia (gerincvizsgálat) kapcsán. Ez az anyag volt a *Lipiodol*, amely zsírsavészter-jód komplexet takar: a szerkezetileg pontosan nem ismert *sztearinsav etilészter jódkomplexét*. Néhány év múlva már urográfias célokkal is alkalmaztak jódkomplexeket. Az első ilyen a *karbamid-jód komplex*<sup>1</sup> volt, melyet a betegek nem jól toleráltak és a kiürülése is lassú volt. Az első jól tolerálható urográfias kontrasztanyagcsoport az *uroszelektánok* csoportja volt, amit azóta is rutinban alkalmaznak<sup>2</sup>. Az uroszelektánok *jódozott piperidon-ecetsav* származékok, tehát már nem komplexek, hanem szervesen kötött jódatomot hordoznak. A modern jódozott kontrasztanyagok között számos benzol származékot (mint például trijód-benzoésavakat) találhatunk. Ezek a dijódozott származékokat követve kerültek a klinikumba. Minél több nem-disszociáló (kovalensen kötött) jódatom található a szerkezetben, annál jobb a röntgenkontrasztanyag. Ezeknek előnye még az is, hogy a jodidokhoz képest alacsony az ozmolalitásuk (*Omnipaque*, *Ultravist*, *Iodamide*, *Optiray*, stb). A jódatomokat hordozó készítmények esetében alkalmazás előtt fontos tudni a betegről, hogy jóderzékeny-e, illetve hogy allergiás-e a tengeri kagyló alapú ételekre!

Az alábbiakban ismertetésre kerülnek a Magyarországon vagy más országokban is engedélyezett hatóanyagok szerkezetei<sup>3</sup>. A hatóanyag szerinti ATC lista nyilvántartásában szerepelnek a gyári készítménynevek is.

## III.1.1 Vízdékony, nephrotrop, magas ozmolalitású röntgenkontrasztanyagok

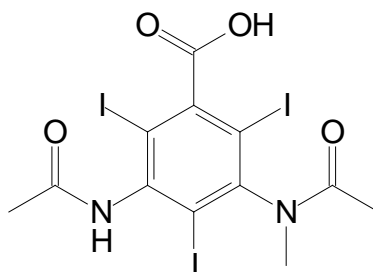
A vesén keresztül kiválasztódó, vízdékony, magas ozmolalitású készítmények jellemzően *trijódbenzoészav* származékok. Vízdékonyságukat a sóképzésre rendelkezésre álló szabad karboxilcsoport biztosítja. Általában a 3,5-diaminobenzoesav jódozását követően, a trijód származék acetilezésével állíthatók elő. Így készítik a *diatrizoinsavat* is. A molekula a *Gastrográfin* és a *Peritrast* készítmények hatóanyaga. Per os vagy rektális alkalmazása során a gasztrointesztinum leképezése történik.



III.1. Ábra:

*Diatrizoinsav*: 3,5-diacetilamino-2,4,6-trijódbenzoészav.

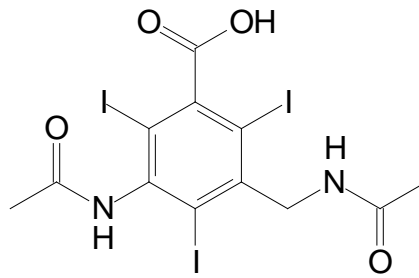
A *diatrizoinsav*hoz képest a következő hatóanyagban (*metrizoinsav*) az egyik amidocsoport nitrogénje tercier.



III.2. Ábra:

*Metrizoinsav*: 3-acetilamino-5-(acetilmetilamino)-2,4,6-trijódbenzoészav.

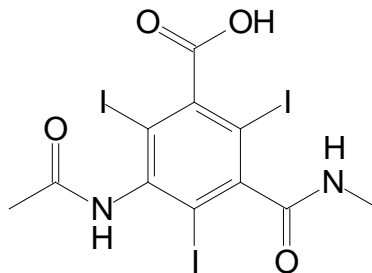
A *jodamid* molekulában az egyik acetilamino-csoportot egy metilén-csoport választja el a benzoésav aromás gyűrűjétől.



III.3. Ábra:

*Jodamid*: 3-acetilamino-5-(acetilaminometil)-2,4,6-trijódbenzoésav.

A *jotalaminsav* szerkezetében az egyik savamid szubsztituens „fordított” savamid, vagyis metilkarbamoil-csoport. Így ez a molekula izoftalamid származék.

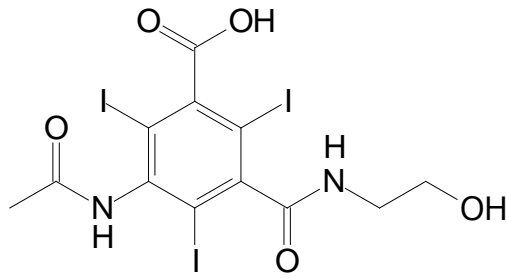


III.4. Ábra:

*Jotalaminsav*, Acidum iotalamicum (Ph Eur): 3-acetilamino-5-(metilkarbamoil)-2,4,6-trijódbenzoésav.

A *joxitalaminsav* oxietilcsoportot tartalmazó aminoalkohol származék: 3-acetamido-5-[(2-hidroxietyl)karbamoil]-2,4,6-trijódbenzoésav. A *Telebrix Gastro* készítmények hatóanyaga. Kizárólag diagnosztikai céllal alkalmazható gyermek és felnőtt betegek vizsgálata során. Alkalmazása történhet orálisan és rektálisan is. A gyomorbélhuzam klasszikus röntgen és CT módszerekkel történő leképezésére engedélyezett.

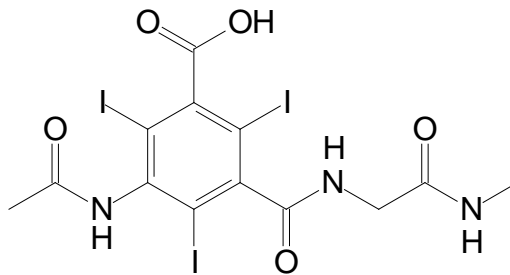




III.5. Ábra:

*Joxitalaminsav*: az aminoalkohol molekularész segíti a vízdékonyságot.

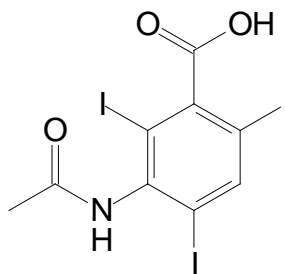
A *joglicinsav* molekulájában a „fordított” savamid megkettőződve található, vagyis (metilkarbamoil)-metilkarbamoil-csoportot hordoz. Szintén izoftámid származék.



III.6. Ábra:

*Joglicinsav*: 3-acetilamino-5-[(metilkarbamoil)-metilkarbamoil]-2,4,6-trijódbenzoészav.

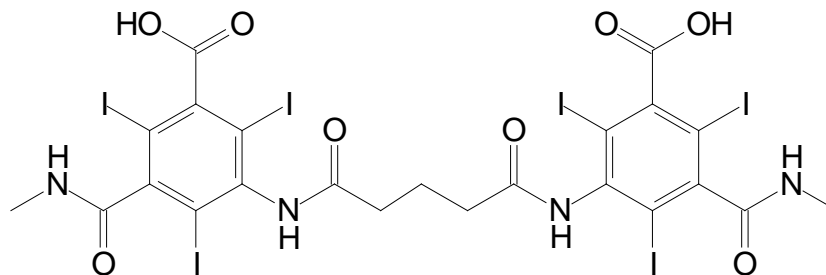
Az *acetrizoinsav* szerkezetéből az egyik acetilamino-csoport pedig egyszerűen hiányzik.



III.7. Ábra:

*Acetrizoinsav*: 3-acetilamino-2,4,6-trijódbenzoészav.

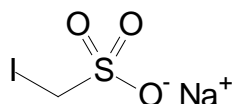
A *jokarminsav* formálisan a *jotalaminsav* 3-helyzetű acetilamino-csoportján metilén-áthidalt dimere.



III.8. Ábra:

*Jokarminsav*: a 3-acetilamino-5-(metilkarbamoil)-2,4,6-trijódbenzoészav metilén-áthidalt dimere.

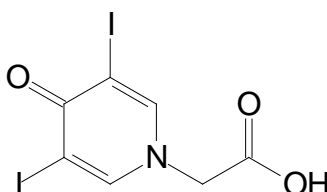
Az eddigi szerkezetektől merőben különböző szerkezetű, vízdékony, magas ozmolalitású kontrasztanyag a *metjodal*. Ez jódozott szulfonsav származék nátrium sója.



III.9. Ábra:

*Metjodal*: jódmétánszulfonsav-nátrium.

Szintén nem aromás benzoészav származék a *dijodon*. Szerkezetileg a dihidropiridin-4-onok közé tartozik, annak 3,5-dijód derivátuma.

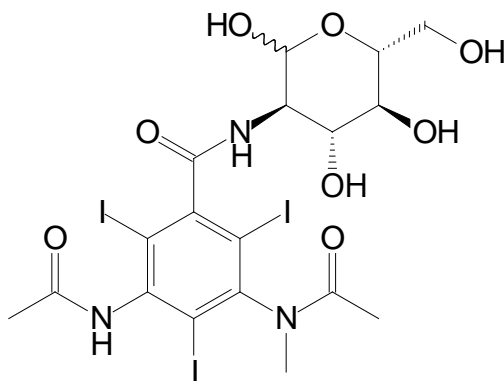


III.10. Ábra:

*Dijodon*: 3,5-dijód-4-oxo-1(4H)-piridinil-ecetsav.

### III.1.2 Vízoldékony, nephrotrop, alacsony ozmolalitású röntgenkontrasztanyagok

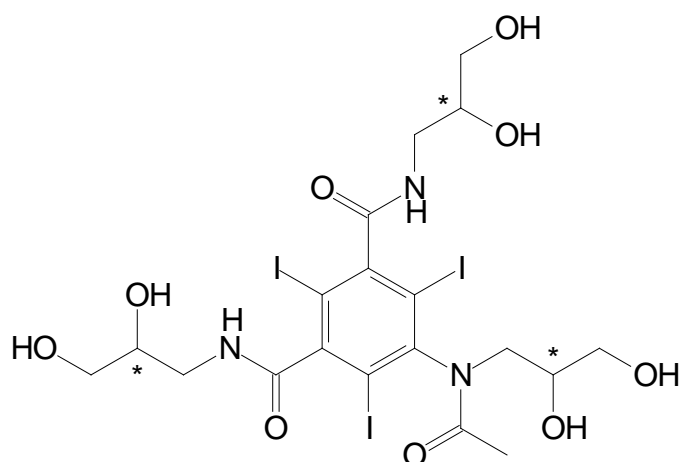
A következő molekulák szintén vízoldékony, nephrotrop, de alacsony ozmolalitású röntgenkontrasztanyagok. Vízoldékonyosságukat a szerkezetükben viszonylag nagy számban megtalálható hidrofil hidroxilcsoportok biztosítják. Alacsony ozmolalitásuknál fogva kevesebb a mellékhatásuk is. Aminocukor származék a *metrizamid*, mely két anomer keveréke. Formálisan a *metrizoinsav* (III.2. Ábra) amidja.



III.11. Ábra:

*Metrizamid: a metrizoinsav amidja.*

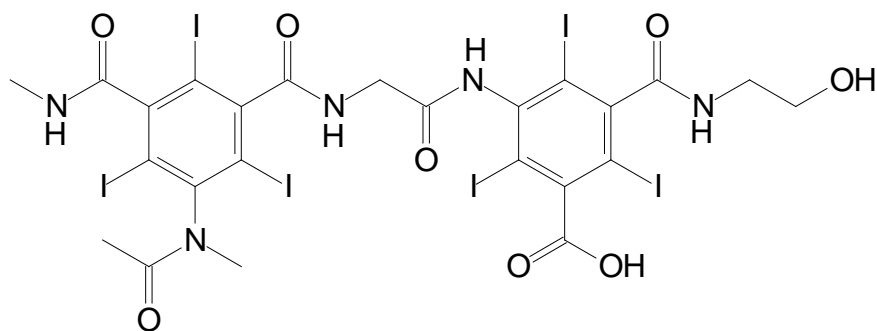
A *johexol* molekula dibenzoésavamid (izoftálamid) típusú röntgenkontrasztanyag, amelyben három aminoalkohol ( $\alpha,\beta$ -dihidroxi-propilamin) oldallánc található. Mindhárom sztereogén centrumot hordoz, de a királis molekula csak hat enantiomert takar. A forgalmazott készítmények (*Omnipaque* injekció) e hat sztereoizomer keverékei, tehát racemátok. A sztereoizomerek maximálisan lehetséges száma ebben az esetben  $2^3=8$  lenne, de mivel két szubsztituens egyforma, ezért csak hat enantiomer lehetséges. A két egyforma szubsztituens kiralitáscentrumai ugyanis két enantiomer pár esetében egymásnak tükörképei, vagyis tükörképi szimmetriaelem található a szerkezetükben. Ennél fogva a két tükörképi szimmetriával rendelkező diasztereomer akirális *mezo* forma! Parenterális adminisztráció mellett felnőtt és gyermek indikációi az alábbiak: cardioangiográfia, arteriográfia, urografía, phlebográfia. Computer tomográfias (CT) céllal: myelográfia, agykamravizsgálatok, arthrografía, pancreatográfia, cholangiopancreatográfia, herniográfia, gastrointestinográfia.



III.12. Ábra:

*Johexol*: hat (a lehetséges nyolcból) enantiomer molekula keveréke.

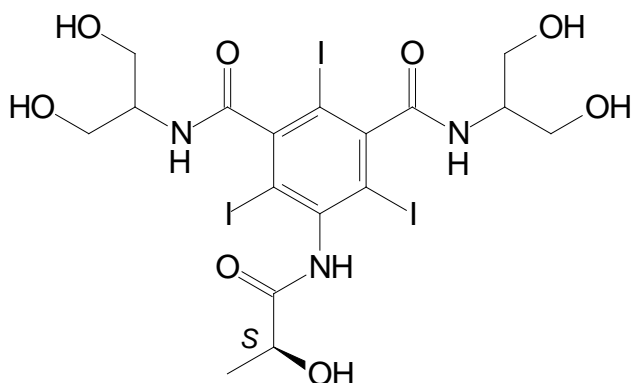
Dibenzooesavamid (izoftálamid) és aminoalkohol típusú vegyület a *joxaglinsav* molekulája is. A szerkezet két hasonló molekula dimere, melynek így (mivel több jódatom található rajta) nagyobb a kontrasztosító képessége. Ez a molekula akirális, a *Hexabrix* injekciós készítmények hatóanyaga. Alkalmazási javallatai között szerepel perifériás és cerebrális angiográfia, coronarográfia, urografía, arthrografía, sialográfia, gasztrointesztinális vizsgálatok.



III.13. Ábra:

*Joxaglinsav*: a dimer típusú molekulákban több a jód, ezért több röntgensugárzást képes elnyelni egy molekula.

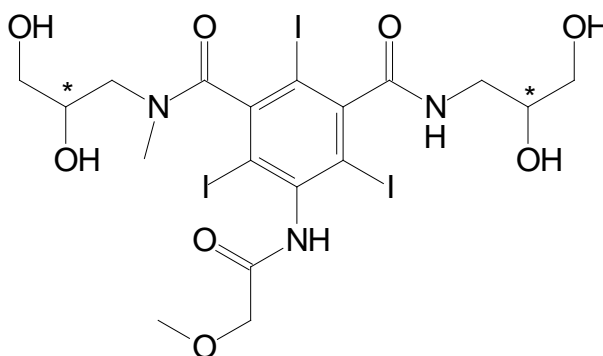
A *jopamidol* királis molekula. Egyetlen sztereogén centrumának konfigurációja S. Ezt az atomot a tejsavamid oldalláncban láthatjuk. Érdekes, hogy a királis szubsztituens az *izomtejsav* (L-tejsav) konfigurációjával megegyező (a *tej-tejsav* D konfigurációjú). A jopamidol is izoftálamid aminoalkohol típusú molekula, enantiomerként forgalmazzák. Ezt a molekulát (*Scanlux* injekció) koponya és egésztest leképezésre alkalmazzák a CECT („contrast enhanced computer tomography”) technikákban is. Használatos még angiográfiára (gyermek indikációban is), cerebrális és perifériás arteriográfiára egyaránt.



III.14. Ábra:

*Jopamidol*: királis molekula, melyet CT indikációkban is használnak.

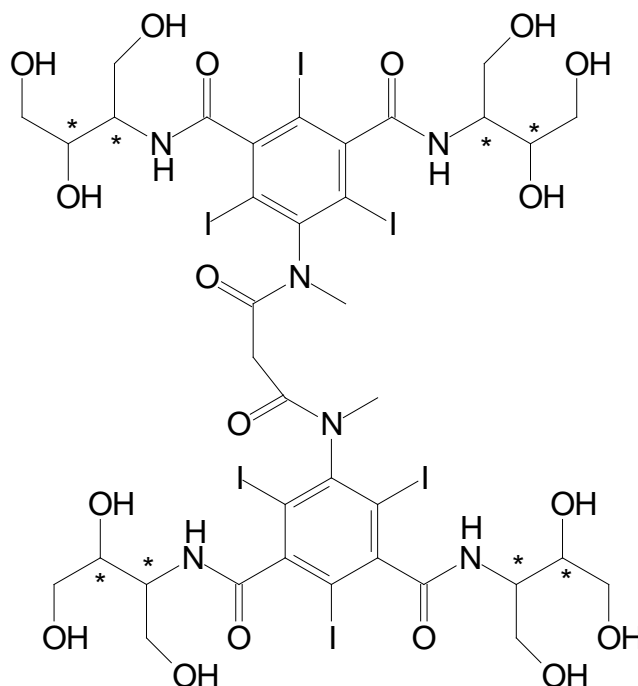
A *jopromid* molekula az *Ultravist* injekciós készítmények hatóanyaga. Alkalmazzák urográfia és CT vezérelt pulmonális angiográfia indikációkban is. A molekula izoftálamid aminoalkohol származék. Két sztereogén centrumot hordoz. Az egyik diasztereomer *mezo*-izomer, mert a két azonos szubsztituens kiralitáscentrumának konfigurációi egymásnak tükörképei. Racemátként van forgalomban.



III.15. Ábra:

*Jopromid*: izoftálamid és metoxi-acetamid funkciókat hordozó aminoalkohol racemátja.

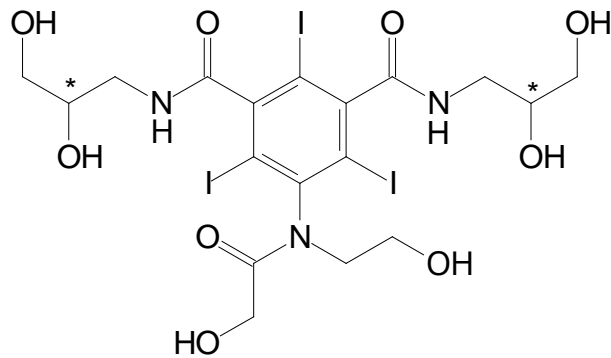
A *Jotrolan* az *Isovist* készítmények hatóanyaga. Kémiaailag izoftalamid dimer, amelyen aminopoliol funkciók helyezkednek el. Négy aminotriol szubsztituensén egyenként kettő, összesen nyolc sztereogén centrum található. Ennél fogva 256 enantiomere lehetséges, melyeknek keveréke van forgalomban. Az enantiomerek száma a molekula szerkezetében található számos tükörképi szimmetriaelem (valamint a négy egyforma konstitúciójú királis szubsztituens) jelenléte miatt az összes lehetségesnél természetesen jóval kevesebb! Indikációi között szerepel központi idegrendszeri (gerinc és koponya) és cholangiopankreatográfiás vizsgálat is.



III.16. Ábra:

*Jotrolan*: a királis molekula enantiomer keverékként van forgalomban.

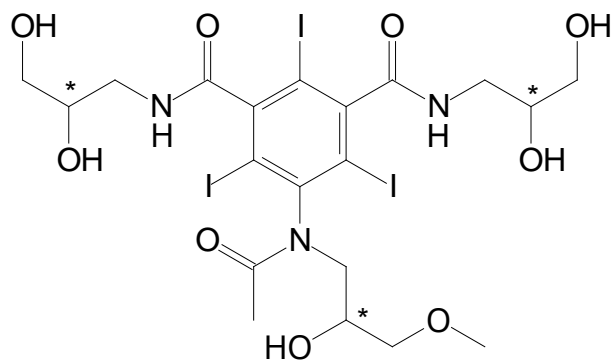
A *joversol* a *jopromid* molekula közeli származéka. Ugyancsak enantiomerek keverékeként forgalmazzák. Az *Optiray* injekciós készítmények hatóanyaga. Sztereokémiájában a *jopromid* (III.15. Ábra) molekulára hasonlít! Két diasztereoizomere közül csak az egyik valódi. Engedélyezett gyermek és felnőtt indikációkban is. Alkalmazható cerebrális, perifériás és abdominális angiográfiához, phlebográfiához és urográfiához. Koponya és teljes test computer tomográfiás (CT) vizsgálatokor is használható.



III.17. Ábra:

*Joversol*: hidroxiacetamid aminoalkohol származék.

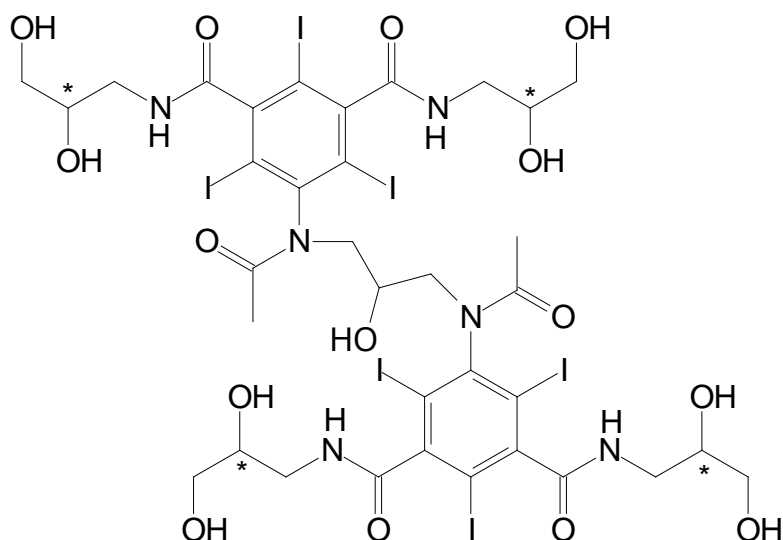
A *jopentol* az igen közeli szerkezeti rokon *joversol* vázával szemben csak öt alkoholos hidroxilcsoportot tartalmaz. Sztereokémiai viszonyai megegyeznek a johexoléval (III.12. Ábra). Szintén racemátjaként van forgalomban.



III.18. Ábra:

*Jopentol*: Izoftálamid aminoalkohol származék.

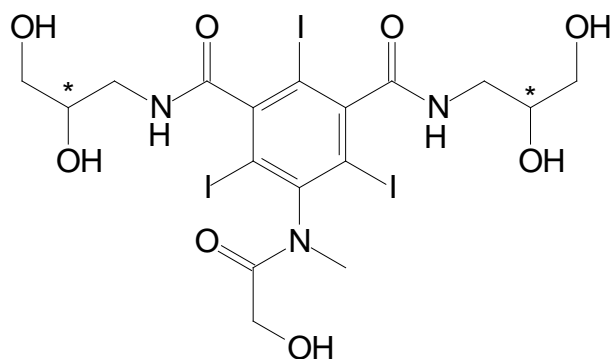
A *jodixanol* gyakorlatilag az előző két származék dimereként is értelmezhető szerkezetileg. A *Visipaque* injekciós készítmények hatóanyaga. Alkalmazási engedélye van cardiográfiához, abdominális és perifériás angiográfiához, perifériás arteriográfiához, urográfiához és venográfiához klasszikus rtg és CT képalkotásban.



III.19. Ábra:

*Jodixanol*: a dimerek mindig több jódatomot tartalmaznak.

A *jomeprol* nagyon közeli rokona a *joversol* és a *jopromid*. Mindegyik izoftálamid és hidroxiacetamid származék. A *jomeprol* a *lomeron* injekciós készítmények hatóanyaga. Koponya és egész test CT vizsgálatára is engedélyezett.

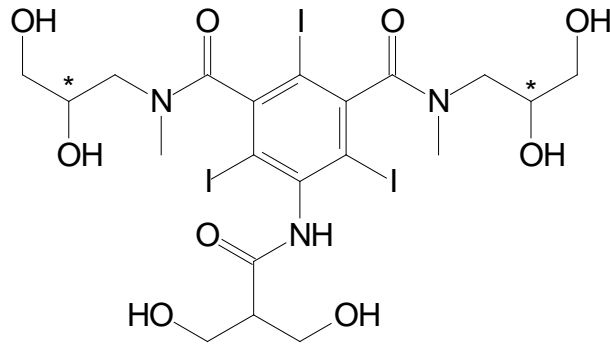


III.20. Ábra:

*Jomeprol*: enantiomer keverék aminoalkohol.



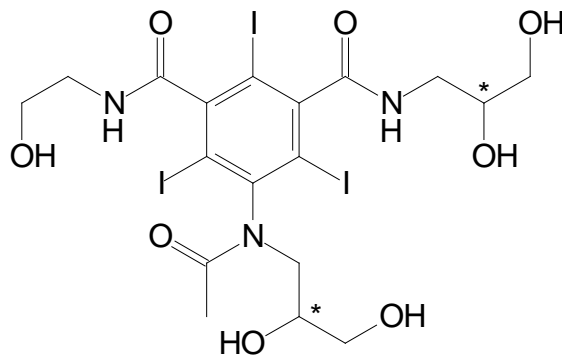
A *jobitridol* molekulában szintén a viszonylag sok hidrofil hidroxilcsoport biztosítja a vízdékonyságot. A *Xenetix* injekciós készítmények hatóanyaga. Alkalmazható gyermek és felnőtt betegek vizsgálatára a következő indikációkban: intravénás urográfia, agyi és teljes test CT, arteriográfia és angiocardiográfia.



III.21. Ábra:

*Jobotridol*: izoftálamid aminoalkohol racemát.

A *joxilan* az *Oxilan* injekciós készítmények hatóanyaga.

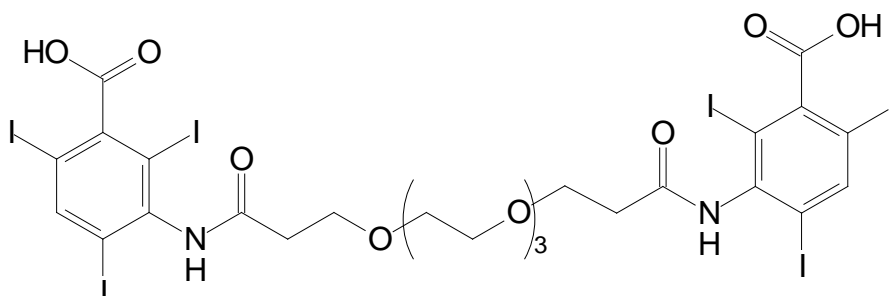


III.22. Ábra:

*Joxilan*: 1,2-aminoalkohol és savamid egyben, szintén racemát.

## III.1.3 Vízoldékony, hepatotrop röntgenkontrasztanyagok

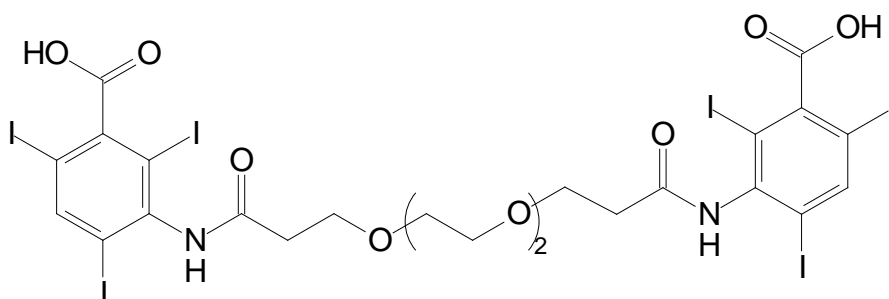
Ezek a kontrasztanyagok beadásukat követően nem a vesén, hanem a májon át az epefolyadékkal eliminálódnak. Ilyen molekula a *jodoxámsav* is, amely formálisan az *acetrizoinsav* három etiléndioxi molekularésszel áthidalt dimere.



III.23. Ábra:

*Jodoxámsav*: a két szabad karboxilcsoport és az etiléndioxi-csoportok hidrofil oxigénjei miatt vízoldékony dimer.

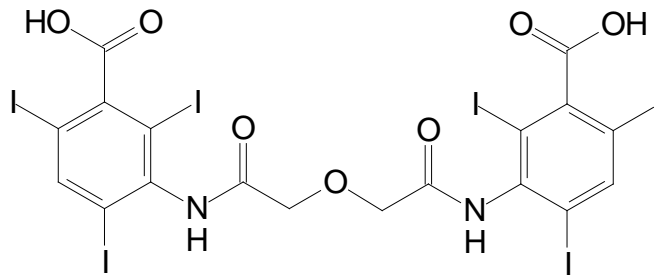
A *jotroxinsav* és a *jodoxámsav* szerkezetileg egyetlen etiléndioxi-csoportban különböznek az áthidaló (spacer) molekularészben.



III.24. Ábra:

*Jotroxinsav*: a két benzoésav molekularész közelebb helyezkedik el egymáshoz képest, mint az előző ábra molekulája.

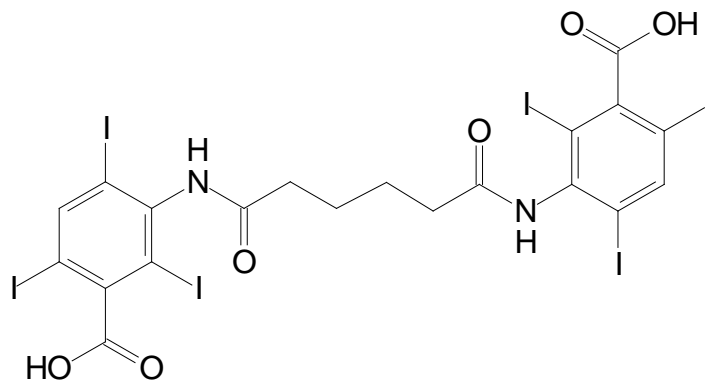
A *joglikámsav* az előző két vegyülethez képest egymáshoz legközelebb tartalmazza a két trijódbenzoesav molekulát, áthidalása a legrövidebb.



III.25. Ábra:

*Joglikámsav*: trijódbenzoesav dimer.

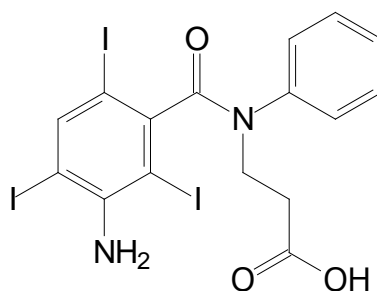
Az *adipjodon* molekulában a két trijódbenzoesavat adipinsav-diamid áthidalás köti össze.



III.26. Ábra:

*Adipjodon*: trijódbenzoesav dimer diamid szimmetrikus molekula.

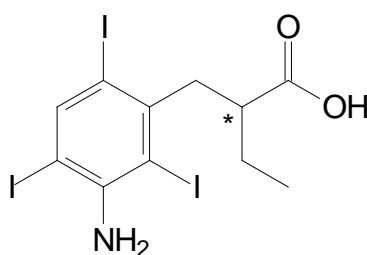
A *jobenzaminsav* 3-amino-2,4,6-trijódbenzoesavamid származék. Amidonitrogénjén fenilsubstituens és egy  $\beta$ -propionsav csoport található. Vízoldékonysága az aminocsoport mellett szabad karbonsav funkciójának is köszönhető.



III.27. Ábra:

*Jobenzaminsav*:  $\beta$ -aminopropionsav származék.

A *jopanoinsav* és kalcium (*kalcium jopodát*) vagy nátrium sója (*nátrium jopodát*) orális bevételre szánt kontrasztanyag, amit leginkább a cholecisztográfiában (epehólyag, epekő, epevezeték leképezése) alkalmaznak. Ennek a molekulának leírták a pajzsmirigy hormonjaira gyakorolt, perifériás metabolizmust gátló hatását<sup>4</sup>. Kiderült róla, hogy szubsztrátja egy olyan (a kismolekulájú szelenoproteinek családjába tartozó) enzimnek, amely a jódtironinról eltávolítja a jódot (dejodináz)<sup>5,6</sup>. Bizonyították, hogy a hormonnál erősebben kötődve a dejodináz enzimhez, a molekula önmagát (kamikaze) „feláldozva” („dejódoztatva”) gátolja a dejódozott thyreoidhormon kialakulását. Ezen az alapon engedélyezték több országban a jopanoinsav alkalmazását hiperthyreoidizmus indikációban is. A közlemények nem szólnak arról, hogy a dejódozódás enantiomerszelektív folyamat e, ami a jopanoinsav molekulát illeti. Azt viszont megállapították, hogy ez az enzimgátlás például a joxaglinsav vagy a jopromid molekulák esetében nem figyelhető meg. Ez érthető is, ha megfontoljuk, hogy a jopanoinsav a thyreoidhormonokhoz igen közeli szerkezetű.

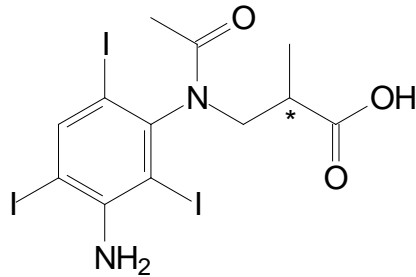


III.28. Ábra:

*Jopanoinsav*: fenilpropionsav, amely racemátként van forgalomban.

Nem benzamid származék!

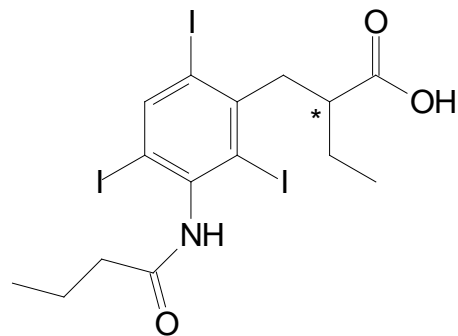
A *jocetaminsav* molekula {3-[*N*-(3-amino-2,4,6-trijódfenil)acetamido]-2-metilpropánsav} az előzőhöz hasonlóan királis (aszimmetrikus). A két lehetséges enantiomer trijód-vegyület racemátja van forgalomban, mint röntgenkontrasztanyag.



III.29. Ábra:

*Jocetaminsav*: nem benzoesavamid, hanem speciálisan szubsztituált acetil-alanin.

A *tiropánsav* molekula (a jopanoinsavhoz hasonlóan) a thyreoidhormonok szerkezetére hasonlít. A molekula {2-[(3-butylkarbamoil-2,4,6-trijódfenil)metil]butánsav} két vajsavrészt tartalmaz: egyet amidocsoportba foglalva, egyet pedig (sztereogén centrumot is hordozva) speciálisan (trijódfenil-csoporttal) szubsztituálva.



III.30. Ábra:

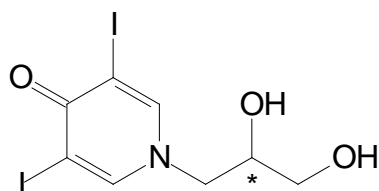
*Tiropánsav*: racemátként került engedélyeztetésre.

## III.1.4 Nem vízdékony röntgenkontrasztanyagok

Az eddig tárgyalt, vízben jól oldódó, vesén vagy epén keresztül ürülő anyagokkal ellentétben ebbe a csoportba vízben egyáltalán nem oldódó származékok tartoznak. Az egyetlen nem jódzott származék a bárium(II)-szulfát.

A vízben nem oldódó egyik készítménycsoport a *jódzott mákolaj-etilészterek* csoportja. Ezek az úgynevezett *Lipiodol* injekciós készítmények. Mivel ezekben kovalensen és gyengébben (komplexben) kötött jód is található, képalkotó kontrasztanyagként és jódpótlásra (jódszubsztitúciós kezelésre) is alkalmazzák őket. Ennél fogva két fő indikációjuk van: a radiológiai a lymphográfia (mivel zsírdékony) az endokrinológiai pedig a jódhányos állapotok kezelése kizárólag olyan esetekben, ahol a jódpótlás másképpen (jódított konyhasó, jódított ásványvíz) nem valósítható meg.

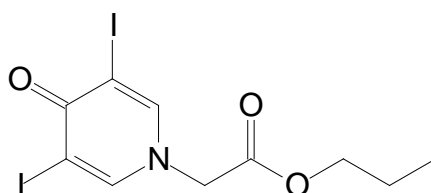
A *jopidol* molekula 3,5-dijód-4-piperidon származék, amelynek királis propándiol csoportja miatt az egész szerkezet aszimmetrikus.



III.31. Ábra:

*Jopidol*: racemátként forgalmazzák.

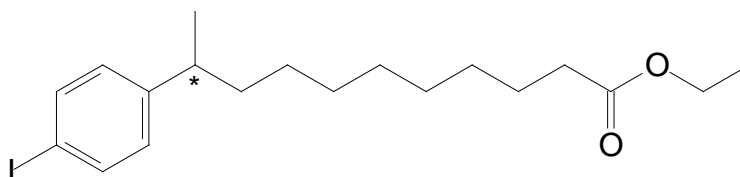
A *propiljodon* molekula {2-(3,5-dijód-4-oxo-1,4-dihidropiridin-1-il)ecetsav propilészter} a dijodon (III.10. Ábra) propilésztere. Észterként vízben már nem oldódik. A szabad sav viszont vízdékony.



III.32. Ábra:

*Propiljodon*: ez a piperidin-4-on származék nem királis.

A *jodofendilát* molekula [10-(*p*-jódfenil)undekánsav etilészter] lipofil szerkezetében nincsen a vízdékonyságot elősegítő molekularész. Egyedül az észtercsoport kevésbé hidrofób.



III.33. Ábra:

*Jodofendilát*: a zsírsavak közül az undekánsav származéka a hatóanyag.

#### Irodalomjegyzék:

1. I. S. Hirsch: *Radiology*, **15**(4), 480-486 (1930).
2. M. N. Chatterjea: *Clinical Chemistry (Organ Function Tests and Laboratory Investigations)*, 2005. (New Delhi)
3. Pharmindex: [www.pharmindex-online.hu/gyogyszerkereso/atc-lista](http://www.pharmindex-online.hu/gyogyszerkereso/atc-lista) (2014. 02. 15.).
4. H. Bürgi, C. Wimpfheimer, A. Burger, W. Zaunbauer, H. Rösler, T. Lemarchand-Béraud: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **43**, 1203-1210 (1976).
5. J. Steinsapir, A. C. Bianco, C. Buettner, J. Harney, P. R. Larsen: *Endocrinology*, **141**, 1127-1135 (2000).
6. K. Renko, C. S. Hoefig, F. Hiller, L. Schomburg, J. Köhrle: *Endocrinology*, **153**, 2506-2513 (2012).

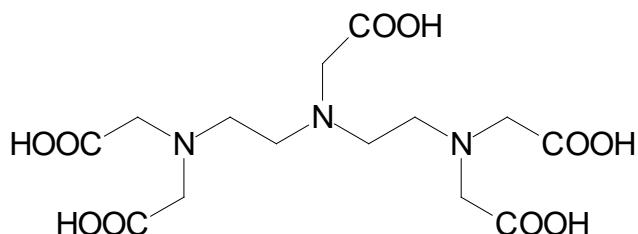
### III.2 Az MRI kontrasztanyagai

A „nuclear magnetic resonance” (NMR) jelenség az 1950-es évek eleje óta ismert és az 1970-es évek elejéig csak a kémiai szerkezet-meghatározásban alkalmazott eszköz volt. Ennek során erős külső, homogén mágneses térbe helyezett mintán folyamatosan változó radiofrekvencián vették fel a rezonancia-spektrumokat. Az  $^1\text{H}$ -NMR spektrum például a szerkezetben található protonok rezonanciajeleit detektálja. Az 1970-es évek elején közöltek adatokat arról, hogy a tumoros szövet és az egészséges szövet MR vizsgálata során eltérő protonjeleket detektáltak, melyek alapján a rákos és az egészséges szövet megkülönböztethető és leképezhető. Ezt a technikát az angolszász szakirodalomba „magnetic resonance imaging” (MRI) kifejezéssel vezették be, azóta is ezt használjuk. Az első ilyen közlemény MRI alkalmazásról 1973-ban jelent meg [P. C. Lauterbur: Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance, *Nature*, **242**, 190-191 (1973)]. Már az 1980-as évek elején világossá vált, hogy kontrasztanyagok alkalmazása mellett az előállítható képek kontrasztosabbak, „világosabbak”. Az MRI képalkotó technikákkal a CT-hez hasonló (szeletelt, MRI tomography, vagy mozgó) képek nyerhetők. Az MRI képalkotás legfőbb előnye, hogy nincsen szükség ionizáló sugarak alkalmazására, valamint hogy változatos szögekből vizsgálható az adott testrész. Az MRI a klasszikus radiológiai és CT képalkotó eljárásokkal szemben nem csak egy paramétert (a röntgensugárzás kioltását vagy többletét) képes detektálni, hanem több paraméterről is információkat adhat. Három fő paramétere a szöveti víztartalom protonsűrűsége, beleértve a véráramét is, valamint a  $T_1$  és  $T_2$  relaxációs időket. A  $T_1$  relaxáció a vizsgált terület (testtájék) protonjainak radiofrekvenciás energia felvételét (aktiválódás) és leadását (relaxáció), ennek képességét jellemzi, míg a  $T_2$  a felvett mágnesesség leadásának képességét demonstrálja. Erős mágneses térben a különböző anyagok mágnesességgel szemben mutatott reakciói az alábbiak lehetnek: diamágnesesek (párosított elektronoktól származó, kismértékű, negatív), paramágnesesek (párosítatlan elektronoktól származó, pozitív), szuperparamágnesesek (pozitív, erős mágnesesség) és ferromágnesesek (pozitív, erős mágnesesség, mely ráadásul maradandó). A négy tulajdonság közül eddig a paramágnesesség került a leggyakrabban alkalmazásra, amennyiben az ilyen anyagok a  $T_1$  relaxációs időt csökkentik. Paramágneses komplex jelenlétében a mágnesességet átvett protonok és deutériumok gyorsabban relaxálódnak. A gyorsabb relaxálódás kontrasztot eredményez a képen. Ez a kontrasztanyag szerepe. Az eddig kifejlesztett MRI kontrasztanyagok extracelluláris megoszlásban vannak jelen képalkotáskor, így biztosítva kontrasztot a szöveti protonok és a vérben található protonok között. A legkorábbi és legerjedtebb MRI kontrasztanyag a gadolínium(III)-ion, amely ritkaföldfém lantanida és természetesen paramágneses: hét párosítatlan elektront tartalmaz a külső héjakon. Az átmeneti fémek közül újabban a Mn(II)- és a Fe(III)-ion kerültek kutatási szakaszba: öt párosítatlan elektronnal a külső héjakon. Klinikai használatban jelenleg számos gadolínium(III)- és egy-két mangán(II)-tartalmú paramágneses, extracelluláris MRI kontrasztanyag van. A gadolínium fém sósavas oldásával nyerhető gadolínium(III)-klorid segítségével készíthetők megfelelően stabil komplexek. Amennyiben ugyanis a



kontrasztanyagként használatos komplex nem eléggé stabil, úgy a gadolínium(III)-ion kiszabadulhat, és toxikus tüneteket okozhat. Néhány hétig is eltart, mire a fele kiürül a szervezetből, olyan erősen kötődik a Fe(III)-ionok plazmakötődési helyeihez, főleg a transferrinhez. Emellett a szabad gadolínium(III)-ion könnyen képez csapadékot a vérben olyan endogén ionokkal, mint a foszfát, karbonát vagy hidroxid. Mindezek eredményeként feltételezték és leközltek olyan adatokat, amelyek alátámasztják a nem megfelelően stabil Gd(III) komplexek toxicitását. A kritikai közleményeket összefoglaló tanulmány<sup>1</sup> szerint a betegek egy addig le nem írt betegség, a nefrogén szisztémás fibrózis (NSF) tüneteit mutatják. Tünetek: megvastagodó és megkeményedő bőr, a felületen erithematózus és sötétebb barna plakkokkal és nagyobb területekkel, érdekes módon az arc és nyak érintettsége nélkül. Az intoxikáció erős fájdalokkal járó ízületi károsodásokkal is járhat.

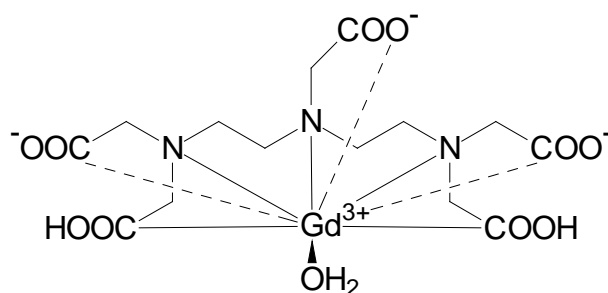
A gadolínium(III)-ionokat tartalmazó paramágneses komplexek, mint MRI kontrasztanyagok a gadolíniumiont nyolc koordinatív kötésben tartják<sup>2,3</sup>. A kilencedik kötést mindig egy vízmolekula foglalja el. A paramágneses centrumhoz közvetlenül kapcsolódó vízmolekula könnyedén és folyamatosan cserélődik, így adva át a mánesességet a környezeti víznek. A gadolínium(III)-ionok, mint általában a lantanidák, kemény savak, ezért a ligandumainknak is kemény bázisoknak kell lenniük annak érdekében, hogy igen stabil komplexeket alkossanak. Ezeket a komplexeket a szakirodalom termodinamikailag és kinetikusan robusztus fémkelátoknak is nevezi. A legszélesebb körben tanulmányozott ilyen komplex a detiléntriamin-pentaacetát (DTPA) Lewis-bázis és gadolínium(III) között kialakuló származék.



III.34. Ábra:

A dietiléndiamin-pentaecetsav (DTPA).

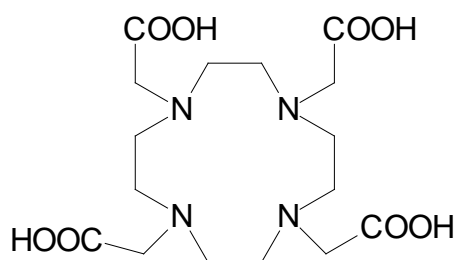
A komplexben a gadolínium(III)-ion, köszönhetően annak, hogy koordinációs száma kilenc, nyolc kötéssel található. A három kötést három acetát anionnal, a további hat datív kötésből ötöt a DTPA nitrogénjeivel és oxigénjeivel létesíti, míg a hatodikat a sztereokémiai zsúfoltság miatt egy molekula vízzel. (Megjegyzés: a következő ábrákon az egyszerűség és áttekinthetőség érdekében legtöbbször csak az elektrondonor ligandumot ábrázoljuk, magát a komplexet a fémionnal nem.)



III.35. Ábra:

A Gd-DTPA akvakomplex. Fantázianeve (vagy nemzetközi szabad neve, „International Nonproprietary Name”, INN) a *gadopentetát*.

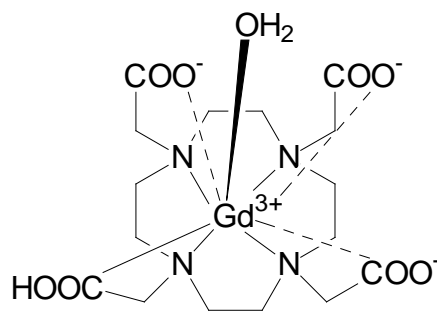
Hasonlóan kemény bázis és többfogú kelátképző a következő ábrán látható 1,4,7,10-tetraazaciklododekán-1,4,7,10-tetraacetát (DOTA) molekula is. A DTPA és a DOTA szerkezete a komplexometriából jól ismert, de a gadolínium esetében nem megfelelő stabilitású komplex képzésére alkalmas etiléndiamin-tetraacetát (EDTA) molekulából vezethető le.



III.36. Ábra:

DOTA: tetraazaciklododekán-tetraecetsav.

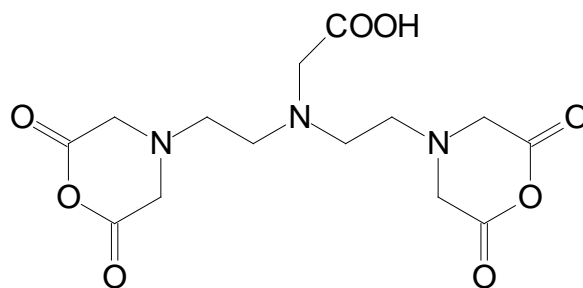
A gadolínium(III)-ion DOTA komplexében (Gd-DOTA) is három acetátiónos, négy nitrogénnel és egy oxigénnel, valamint egy vízzel kötött kovalens datív kötés fedezhető fel.



III.37. Ábra:

A Gd-DOTA akvakomplex. Fantázianeve (vagy nemzetközi szabad neve, INN) a *gadoteridol*.

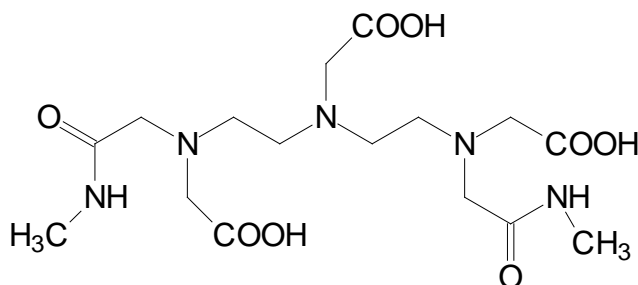
A gadolínium és más ritkaföldfémek vagy átmenetifémek komplexkémiája eléggé egységes, ennél fogva a ligandumszintézisek tervezése nem okozott nagy gondot a kémikusok számára. A legtöbb esetben valamilyen polidentált poliamino-tetraacetát vagy -tetrafoszfát kemény bázist alkalmaztak, vizsgáltak. A reakciók termékeként keletkező komplexek igen nagy stabilitást mutattak. A fenti alapvázak (DTPA, DOTA) vizsgálatát olyan újabb szerkezetű többfogú ligandumok kifejlesztése követte, amelyek úgynevezett difunkciós Lewis-bázisokként szolgáltak modernebb MRI kontrasztanyagok előállítására. Ezeknek közös jellemzője, hogy nem kizárólag a központi atomhoz kapcsolódó ligandumo(ka)t tartalmaznak, hanem a szervezetben megtalálható nagymolekulákhoz kapcsolódó más szubsztituensük is van. Így kovalensen kapcsolódhatnak például fehérjék amino- vagy szulfhidrilcsoportjaihoz, amely kötődéssel lehetővé válik a kontrasztanyagok szervspecifikus kötődése. Másképpen fogalmazva, a difunkciós többfogú ligandumok második funkciója segítségével célzottan egy-egy szervcsoport vagy szerv (esetleg daganatos szerv) vizsgálata válik lehetségessé. Ezeknek a difunkciós ligandumoknak prototípusa a DTPA kettős anhidridje, melyet a DTPA-ból lehet előállítani.



III.38. Ábra:

A DTPA kettős anhidridje.

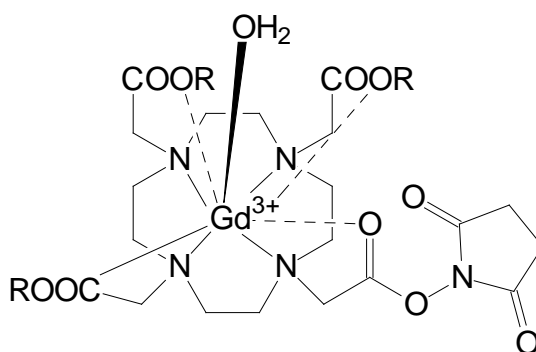
Ebből könnyen készíthető a monoamid vagy diamid származék, amely származékok jó keláló ágensei a fémionnak, mivel az amidocsoport oxigénje is könnyen képez datív kötést.



III.39. Ábra:

A leggyakrabban vizsgált difunkciós ligandumok. Fantázianevek (vagy nemzetközi szabad nevek, INN) a *gadodiamid*.

Egy másik difunkciós ligandcsalád az aktív észterek csoportja. Ilyenek például az N-hidroxiszukcinimiddel szubsztituált észterek. Ezek előnye, hogy igen enyhe körülmények (testhőmérséklet, pH=7,5) között szelektíven reagálnak biomolekulák aminocsoportjaival.



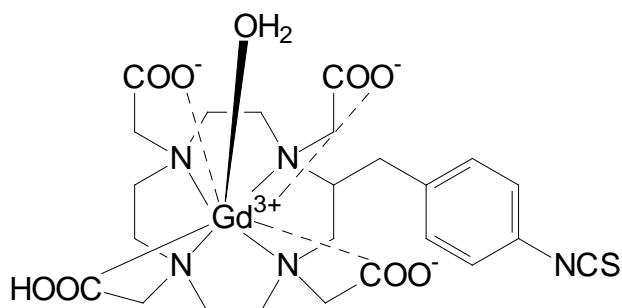
III.40. Ábra:

Aminokkal reagáló difunkciós Gd-DOTA komplex.

Az aktív második funkció a szukcinimiddel szubsztituált észter.

A komplexképző primer észter (R = alkil) az acetát oldalláncban található.

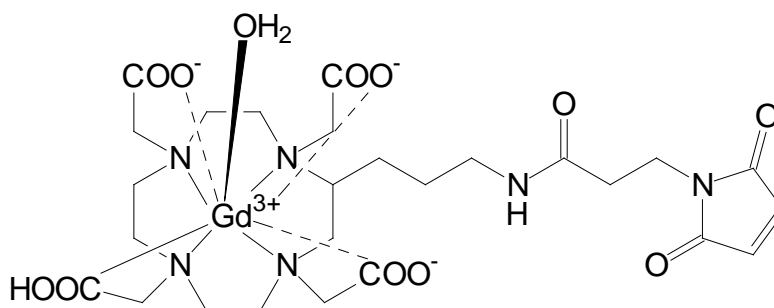
Egy másik típusú aktív oldallánc már a komplexképző ligandum szén alapláncán helyezkedik el. Ilyen például a szintén aminoszelektív arilizotiocianát csoport az alábbi DOTA ligandumon. A komplex egy fiziológias fehérje aminocsoportjával elreagálva kovalensen kötődik (tiokarbamidként) az illető fehérjéhez. Ilyen származékok DTPA sorban is készültek.



III.41. Ábra:

Aminoszelektív Gd-DOTA difunkciós izotiocianát-szubsztituált komplex.

További lehetőség a Michael-reakcióban akceptorként viselkedő szubsztituens(ek) beépítése a DTPA vagy DOTA alapvázba. A Michael-addíció ugyanis szintén enyhe körülmények között, közel neutrális vizes oldatban lezajlik. Több más származék mellett ilyen az alábbi maleimid, amely tiolszelektív, tehát csak szulfhidrilcsoportot fogad addícióban a kettős kötésére.

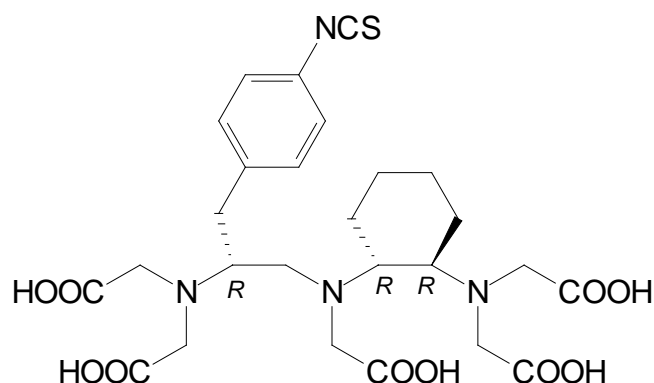


III.42. Ábra:

Tiolszelektív Gd-DOPA difunkciós komplex.

A DTPA és DOTA alapvázak által képzett komplexek stabilitása között különbség van az utóbbi javára! A difunkciós komplexek a DTPA és DOTA alapvázak normál, monofunkciós komplexeihez képest kevésbé stabilak, ezért ilyen származék még nincsen klinikai alkalmazásban. Nagyon kis szerkezeti különbség képes jelentősen negatívan befolyásolni a komplex stabilitását. A következő szerkezet erre példa. Itt ugyanis *trasz*-1,2-diaminociklohexán megfelelő DTPA difunkciós epimerei (két enantiomer pár) közül az *RRR*

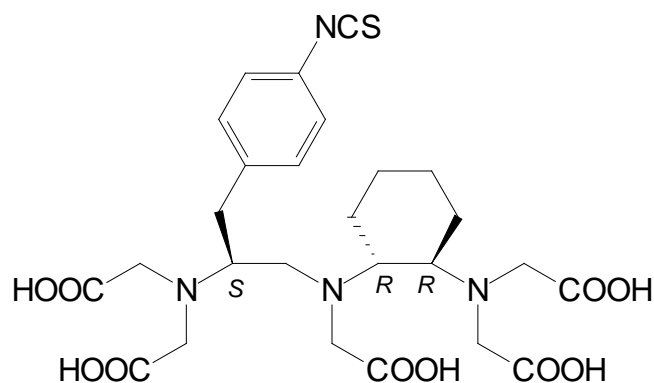
enantiomer és tükörképe kétszer olyan gyorsan és sokkal nagyobb mértékben disszociál a szabad fémionra, mint az *SRR* enantiomer és tükörképe. Ebben az esetben a fémion itrium volt<sup>4</sup>. Ennek komplexei az Y-DTPA és az Y-DTPA.



III.43. Ábra:

Az Y-DTPA komplex difunkciós ligandumának *RRR* enantiomere. Tükörképével, az *SSS* enantiomerrel alkotják a kevésbé stabil diasztereomert.

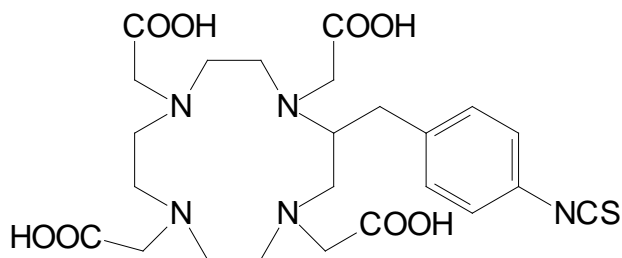
Ez a relatív stabilitásbeli különbség akkor is megfigyelhető maradt, amikor a komplexeket az izotiocanát funkció révén egy antitesthez konjugálták<sup>4</sup>!



III.44. Ábra:

A stabilabb Y-DTPA komplex ligandumának *SRR* enantiomere. Tükörképével, az *RSS* enantiomerrel alkotják a stabilabb diasztereomert.

Sőt (micsoda különbség), ha az Y-DTPA helyett az Y-DOTA komplexek antitest-konjugátumait vizsgálták, akkor azt találták, hogy azokból gyakorlatilag nincsen fémion felszabadulás<sup>4</sup>.



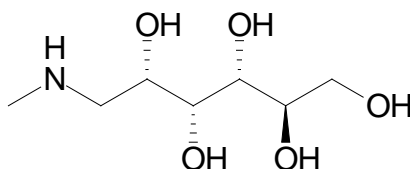
III.45. Ábra:

Az Y-DOTA komplex antitest-konjugátuma stabilnak bizonyult!

A difunkciós komplexek konjugációja nukleinsavakhoz, enzimekhez, monoklonális antitestekhez, célreceptorokhoz és célsejtekhez jelenleg intenzív kutatás tárgyát képezi világszerte. Ennek célja olyan MRI kontrasztanyagok előállítása, amelyekkel célzott (testrészletre, sejtcsoportra), akár molekuláris szintű MRI vizsgálatok folytathatók le.

A továbbiakban hivatalos MRI kontrasztanyag-készítményekről esik néhány szó.

A *gadopentetát-dimeglumin* a *Magnetolux* és a *Magnevist* készítmények hatóanyaga. A *gadopentetát* szerkezete a „III.35. Ábrán” látható, mely komplexnek a dimegluminát származéka a hatóanyag. A só a Gd-DTPA savas protonjai és az 1-dezoxi-1-metilaminoszorbit („*meglumine*”), mint külső sóképző között jön létre.

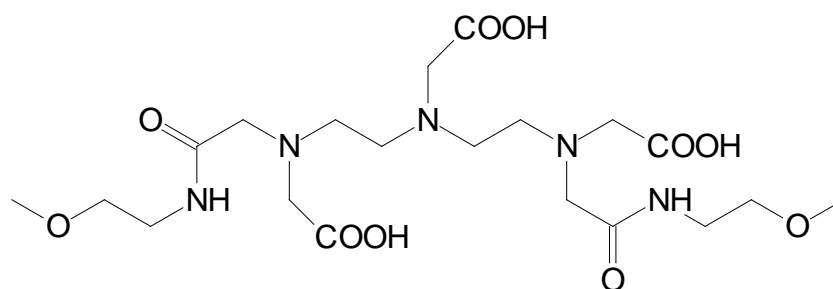


III.46. Ábra:

A *gadopentetát dimeglumin* sóképzője az 1-dezoxi-1-metilaminoszorbit.

A *Dotarem* oldatos injekciós készítmény hatóanyaga a *gadotersav megluminát*. A *gadotersav* szerkezete, a *gadoteridol* a „III.37. Ábrán”, a megluminát (külső sóképző) pedig a „III.46. Ábrán” látható.

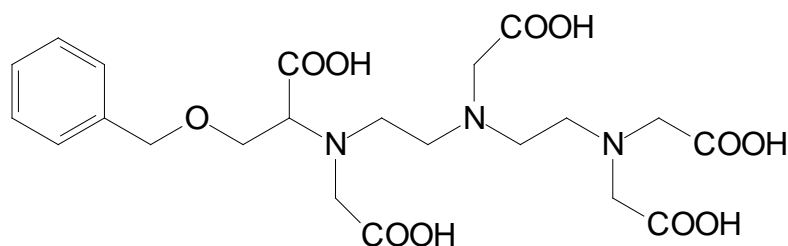
Az *Optimark* oldatos injekció hatóanyaga a *gadoverszetamid*, amely molekula a *gadodiamid* (III.39. Ábra) származéka. Nem tartalmaz külső sóképzőt, a sáját acetát anionok miatt vízdékony.



III.47. Ábra.

A *gadoverszetamid* komplex liganduma *gadodiamid* típusú.

A *Multihance* oldatos injekció hatóanyaga *gadobenát-dimeglumin* só, külső sóképzővel. A gadobenát difunkciós komplex az egyik acetát oldalláncban benzil-szubsztituált, innen a neve.



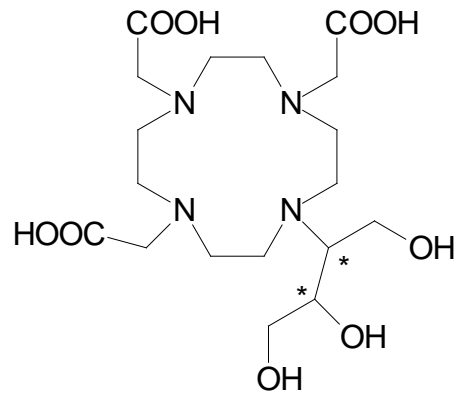
III.48. Ábra:

A *gadobenát* a Gd-DTPA típusú komplex liganduma, melynek racemátja van forgalomban.

Az *Omniscan* oldatos injekció hatóanyaga *gadodiamid* (lásd III.39. Ábra). Külső sóképzőt nem tartalmaz, saját acetátjai révén vízoldékony.

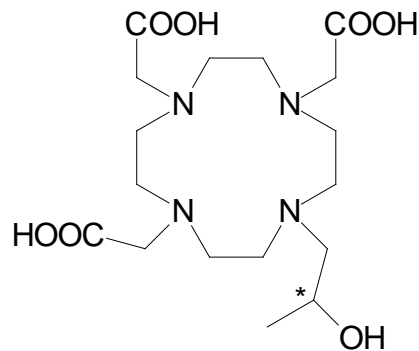
Magyarországon nincsenek forgalomban az alábbi készítmények: *Gadovist*, *ProHance*, *Primovist* és *Vasovist*. Mindegyik gadolínium(III) komplex.





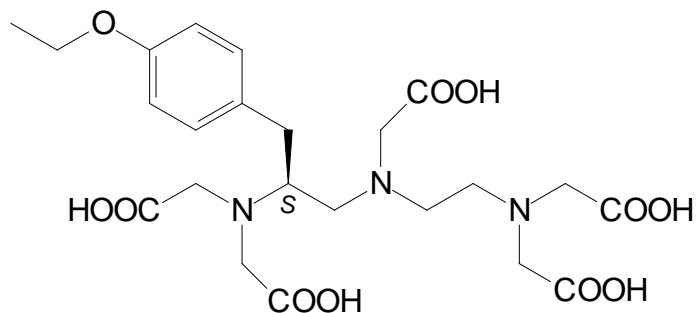
III.49. Ábra:

A *Gadovist* (Gd-DOTA) készítmény komplexáló liganduma racemátként van forgalomban.



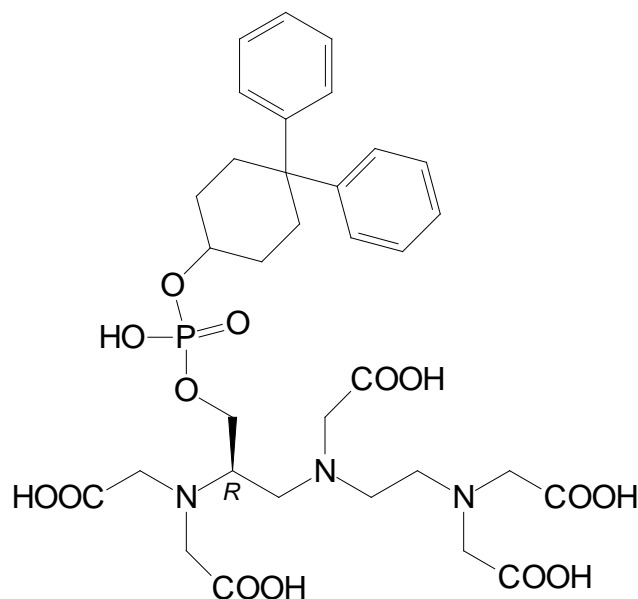
III.50. Ábra:

A *ProHance* (Gd-DOTA) komplexáló liganduma a *Gadovist*-hoz hasonlóan nem tartalmaz külső sóképzőt és racemát.



III.51. Ábra:

A *Primovist* Gd-DTPA típusú komplex liganduma dinátrium sója, enantiomertiszta formában van forgalomban!



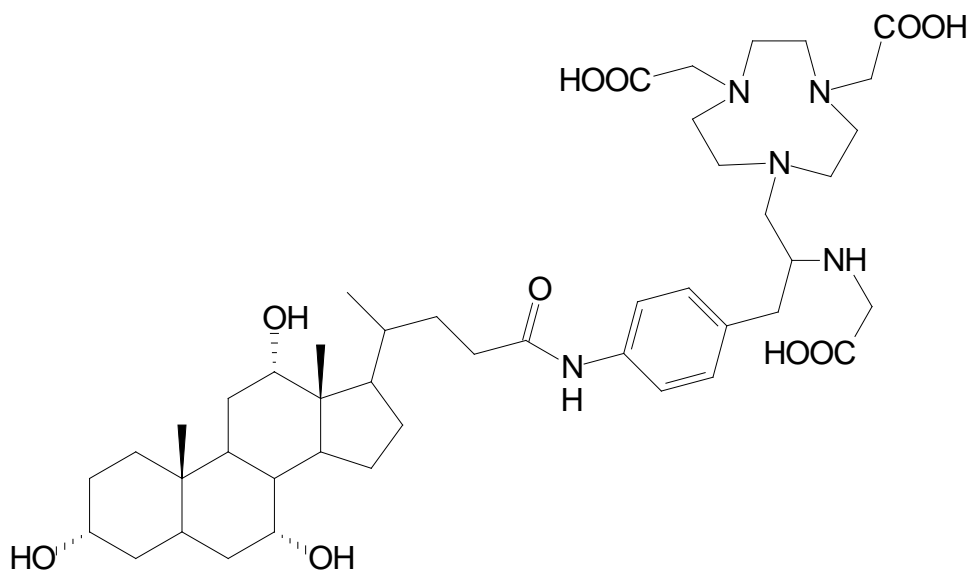
III.52. Ábra:

A Vasovist liganduma ugyancsak nátriumsó és enantiomertiszta.

Hazánkban szuperparamágneses MRI kontrasztanyag nincsen forgalomban.

A gadolínium(III) komplexek előállításával és MRI kontrasztanyagként történő alkalmazásával számos áttekintő (review) közlemény is foglalkozik<sup>2,3</sup>. A hivatalosan forgalomban lévő származékok szerkezetéhez képest újabbakkal is foglalkoznak közlemények.

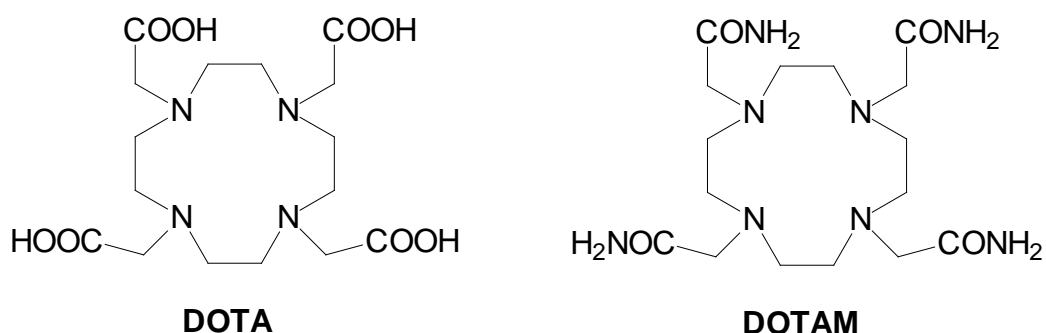
Közlemények szólnak például a máj és a vékonybél potenciálisan lehetséges célzott MRI vizsgálatáról<sup>5-7</sup>. Ennek érdekében állítottak elő olyan kólsav származékokat, melyeket aztán NETA ({4-[2-(bisz-karboximetilamino)-etil]-7-karboximetil-[1,4,7]triazanonán-1-il}-ecetsav) és NETA származékokkal (NE3TA) kapcsolnak össze. A NETA formálisan a DOTA eggyel alacsonyabb gyűrűs homológja. A NETA ligandumokat gadolínium(III)-ionokkal komplexálták, majd összehasonlították azok  $T_1$  relaxációját a Gd-DOTA komplexével. A nanoméretű, micellás szerkezetű kólsav-(Gd-NE3TA)-konjugátumok ígéretes eredményeket adtak a célzott máj-MRI vizsgálatok kontrasztanyag-jelöltjeiként<sup>7</sup>.



III.53. Ábra:

Az ígéretes kólsav-(Gd-NE3TA)-konjugátumok egyike. A NETA molekularész a komplexáló ligandum, a kólsavrész pedig a májat „célzó” egység.

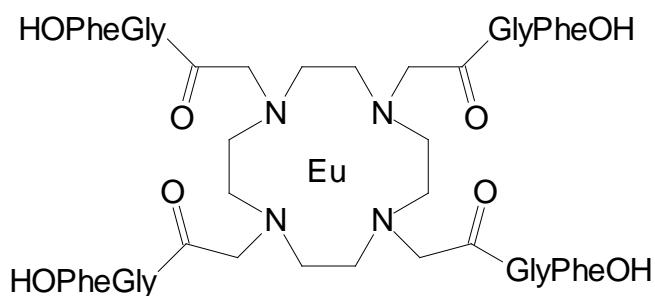
A paramágneses lantanidafémek komplexeit manapság rutinszerűen alkalmazzák a klinikai gyakorlatban, mint MRI kontrasztanyagokat. Ennek alapja, hogy a komplexekben található vízmolekulák sűrűn cserélődnek a környezeti vízmolekulákkal, így mágnesezett protonok kerülhetnek a szövetekbe. A cserélődő protonjelek szelektív telítésével (ami egy speciális NMR technika) kifejlődött egy módszer, amellyel jelentősen fokozható az MRI kontraszt: „chemical exchange saturation transfer” (CEST)<sup>8</sup>. A CEST módszert kombinálva a legkülönbözőbb paramágneses ionokból készült komplexekkel dolgozták ki a PARACEST metodológiát, melynek *in vivo* használata során a korábbi módszerek eredményességét meghaladó teljességgel lehet MR képet alkotni a vizsgált testrészeiről (beleértve a hőmérsékletet és a pH-t is, amik eltérő értéket mutatnak a fiziológiás és a patológiás szövetekben). Számos más között két ígéretes európium és túlium vegyület PARACEST tesztelését is közölték<sup>9</sup>. Vegyületeik szintézisére a klasszikus DOTA és DOTAM származékok előállítására bevált módszert használták.



III.54. Ábra:

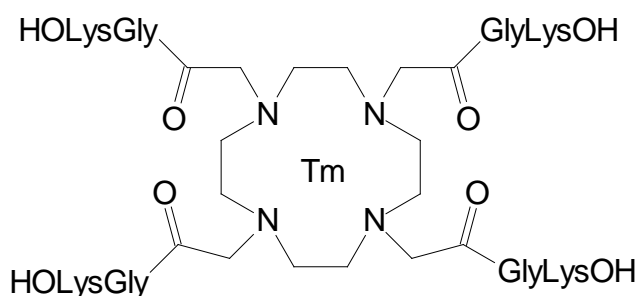
A klasszikus makrociklusos ligandumok.

Az amidálásokhoz azonban itt  $\alpha$ -aminosavakat használtak, így az amidocsoportok dipeptid szubsztituensek lettek. Első lépésben elkészítették a megfelelő alkil-dipeptidet, majd azt peralkilezéssel építették a ciklén (1,4,7,10-tetraazaciklododekán) gyűrűre. Az ilyen módon előállított Eu és Tm komplexeknek jó PARACEST paramétereit kapták a vizsgálatok során.



III.55. Ábra:

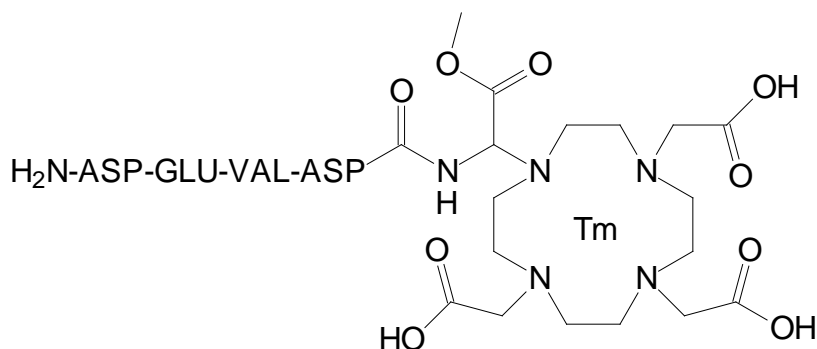
A PARACEST módszerben jól teljesítő Eu-DOTAM peptid típusú kontrasztanyag-jelölt.



III.56. Ábra:

A PARACEST módszerben szintén jól teljesítő Tm-DOTAM peptid típusú kontrasztanyag-jelölt.

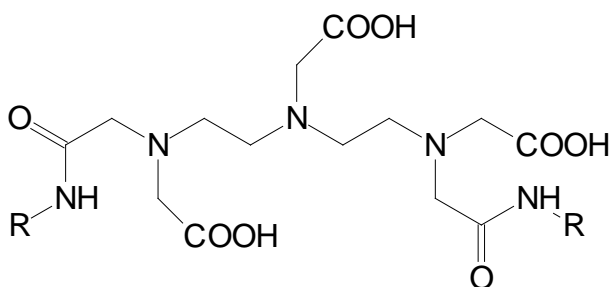
A peptid típusú DOTAM származékok szintézisére szilárd fázisú peptidszintézist („solid phase peptide synthesis”, SPPS) is kidolgoztak<sup>10</sup>. Ezek a peptidek már hosszabb oldalláncúak és az amidocsoportok mellett észter és szabad acetát típusú oldalláncuk is van. Az előző példához hasonlóan ugyancsak túlium származékok és kedvező PARACEST tulajdonságokat mutattak.



III.57. Ábra:

A tetrapeptid Tm-DOTAM származékok egyike.

A legtöbb közlemény talán a DTPA származékokról jelent meg. Ilyen például az, amelyben a gadolínium(III)-ionok DTPA-N,N'-bisz-amid típusú ligandumokkal képzett komplexeiről értekeznek<sup>11</sup>. A közölt származékoknak korábbi, más típusú ligandumokkal készült Gd-DTPAM komplexekhez képest megnövekedett termodinamikai stabilitását vizsgálták.



III.58. Ábra:

A Gd-DTPA-bisz-amid komplexek szerkezete:  $R = (CH_2)_nCOOE$ , ahol  $n = 2, 3, 4$  és  $5$ , valamint  $E = H, Me, Et$ .

A DOTA ligand dinamikai tulajdonságairól NMR alapú kutatási témájú közlemények hazánkban is számosan hozzáférhetők. Ezekre láthatunk néhány példát az irodalomjegyzékben<sup>12-14</sup>.

**Irodalomjegyzék:**

1. J. M. Idée, M. Port, C. Medina, E. Lancelot, E. Fayoux, S. Ballet, C. Coro: *Toxicology*, **8**, 77-88 (2008).
2. S. Aime, C. Cabella, S. Colombatto, S. Geninatti Crich, E. Gianolio, F. Maggioni: *J. Magn. Res. Imaging*, **16**, 394-406 (2002).
3. M. Woods, Z. Kovacs, A. D. Sherry: *J. Supramol. Chem.*, **2**, 1-15 (2002).
4. L. Camera, S. Kinuya, K. Garmestani, C. C. Wu, M. W. Brechbiel, L. H. Pai, T. J. McMurry, O. A. Gansow, I. Pastan, C. H. Paik, J. A. Carrasquillo: *J. Nucl. Med.*, **35**, 882-889 (1994).
5. H. S. Chong, K. Garmestani, L. H. Bryant, M. W. Brechbiel: *J. Org. Chem.*, **66**, 7745-7749 (2001).
6. H. S. Chong, K. Garmestani, L. H. Bryant, D. E. Milenic, T. Overstreet, N. Birch, T. Le, E. D. Brady, M. W. Brechbiel: *J. Med. Chem.*, **49**, 2055-2061 (2006).
7. H. S. Chong, H. A. Song, S. Lim, K. Macrenaris, X. Ma, H. Lee, P. Bui, T. Meade: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18**, 2505-2508 (2008).
8. K. M. Ward, A. H. Aletras, R. S. Balaban: *J. Magn. Reson.*, **143**, 79-87 (2000).
9. M. Suchy, A. X. Li, R. Bartha, R. H. E. Hudson: *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 6156-6166 (2008).
10. B. Yoo, M. D. Pagel: *Bioconjug. Chem.*, **18**(3), 903-911 (2007).
11. S. Dutta, S. K. Kim, D. B. Patel, T. J. Kim, Y. Chang: *Polyhedron*, **26**, 3799-3809 (2007).
12. I. Bányai, É. Csajbók, E. Brücher: *J. Inorg. Biochem.*, **86**, 137 (2001).
13. É. Csajbók, Z. Baranyai, I. Bányai, E. Brücher, R. Király: *Inorg. Chem.*, **42**, 2342-2349 (2003).
14. É. Csajbók, I. Bányai, E. Brücher: *Dalton Trans.*, 2152-2156 (2004).

### III.3 A CT kontrasztanyagai

Az orvosi képalkotó diagnosztika egyik fajtája a CT. Az angolból hazánkban is meghonosodott kifejezés, „*computed tomography*” (CT) a vizsgált test vagy testtájék számítógép által vezérelt „letapogató” vizsgálatát jelenti. Ennek leggyakoribb módja a virtuális szeletelés, annak képei. Természetesen nem kizárólag diagnosztikai állókép, hanem funkciót vizsgáló film is készíthető, sőt, például katéter behelyezése is kontrollálható, vezethető számítógép által. A képalkotáshoz kontrasztfokozó segédanyagokat alkalmaznak. Ezek egyik fő fajtája a röntgensugarat elnyelő kontrasztanyag, a másik pedig a sugárzó radioizotóp (amelynek nem stabil az atommagja, mert többletenergiát tartalmaz, amitől sugárzással kíván megszabadulni). Előbbi esetében a kontrasztanyag beadását követően röntgensugárzást bocsátanak a vizsgálandó területre és a sugárzás elnyelődéséből hoznak létre képet. A sugárzó izotóp beadását követően pedig az izotóp által kibocsátott sugárzás, vagy a sugárzás által a környező szövetekben keltett szekunder sugárzás detektálásából készül a kép a diagnosztikai eljárás során. Mindkét eljárásnak az alapja (a sugárforrás) az alkalmazott atomok külső (kötő elektronokat is tartalmazó) héja helyett az atommagokban történő változás, ezért ezeket *nukleáris medicina* néven is megtalálhatjuk az irodalomban. Ekkor már nemcsak szorosan a radiológia értendő a kifejezés alatt, hanem a terápiás célok is. Az ilyen radioaktív atomokat is tartalmazó molekulák (általában komplexek vagy kovalens vegyületek) a radionuklidok. A kiegyensúlyozott atommag (nukleusz) nuklidjai (protonok és neutronok) nem adnak le energiában gazdag sugárzást. Ezek a nemradioaktív, normális atomok. Azok az atomok, amelyekben a nuklidok száma nem kiegyensúlyozott (eltérő protonszám és neutronszám) a radioaktív izotópok. A gyógyászati célra alkalmazott izotópok a radionuklidok.

Az orvosi képalkotó diagnosztikában használatos *sugárzások* az általános radiológiai sugárzások közül kerülnek ki, amelyek valamilyen radioaktív bomlás termékei. Az *ionizációs sugárzások* részecske (korpuzkuláris) jellegűek: az  $\alpha$ -sugárzás alapján héliumatommag, a  $\beta$ -sugárzás két féle ( $\beta^+$  = pozitron vagy  $\beta^-$  = elektron), a proton ( $p$ ) és a neutron ( $n$ ) pedig a megfelelő nuklid sugárzását jelenti. A képalkotó gyakorlatban alkalmazott sugárzások másik fajtája az *elektromágneses sugárzás*, amely kettős jellegű: részecske és energia is. Az ionizációs részecske jellegű sugárzás (a relatíve „nagy” tömegű  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $p$  és  $n$ ) nem hatol olyan mélyen az anyagba (vagy keresztül az anyagon), mint a nagyobb energiájú elektromágneses *röntgensugárzás* ( $x$ -ray) vagy  $\gamma$ -sugárzás, mivel utóbbi kettő fotonjának csak nagyon kicsi a tömege ( $m = h \times v / c^2$ ). A foton tömege a foton sebességéből (fénysebesség,  $c$ ) és frekvenciájából ( $v$ ) határozható meg. Ugyanezen paraméterek határozzák meg energiáját is:  $E = h \times v$  ( $h$  = Planck állandó). A röntgensugár az atommagon kívül, míg a  $\gamma$ -sugár az atommagban keletkezik. A röntgen és a  $\gamma$ -sugárzás korpuzkuláris jelleggel is bír, ezért nevezzük fotonnak (fénynek) is.

A konvencionális (legrégebb óta használatos, klasszikus) radiográfia (RTG, röntgen) vagy *röntgenképalkotás*, a „*computed tomography*” (CT), amit időnként „*computed axial tomography*” (CAT) névvel is láthatunk, röntgensugarak alkalmazásával dolgozik. A készülék önmaga állít elő rtg-

sugárzást egy vákuumcsőben elhelyezett, nagyfeszültség hatására magas hőmérsékletre melegített katódról származó, felgyorsított elektronsugárzás hatására, amely az anódba ütközve kelt folyamatos röntgensugárzást. A CAT technikában (ami keresztmetszeti képeket ad) egy *röntgenérzékeny kamera* kering a vizsgált test (testrész) körül (járja körül a kívánt számban). A „*single photon emission computed tomography*” (SPECT) technikában, ami egyebekben a CAT megfelelője, a röntgen helyett  $\gamma$ -sugárzást alkalmaznak. A SPECT eljárásban esetenként több  $\gamma$ -kamera-detektor „köröz” a vizsgálandó testrész (agy, szív, stb.) körül. Pozitront emittáló radiofarmakkal, vagy pozitront emittáló radionukliddal jelölt molekulával kezelt beteget a „*positron emission tomography*” (PET) technikával vizsgálják. A PET érzékelő kamerái a SPECT-hez hasonlóan szintén  $\gamma$ -sugárzást detektálnak. Ennek oka, hogy a pozitront emittáló magokból a pozitronok a környező atomok elektronjaival ütközve  $\gamma$ -sugárzást keltenek. A  $\beta^+$ - (pozitron)-sugárzás ugyanis egy elektronnal ütközve anyag-antianyag kölcsönhatás miatt úgynevezett annihilációs sugárzást kelt (a részecskék elveszítik tömegüket, energiává alakulnak), ami megfelel két  $\gamma$ -sugár foton energiájának. A PET vizsgálat során tehát nem alkalmazunk külső sugárforrást, hanem a vizsgálandó testtájékhoz juttatunk el radionuklidot, melynek radioaktív tevékenységét detektáljuk. Az ilyen vizsgálatokhoz használatos hivatalos készítményeket a III.1 és a IV.1 fejezetekben láthatjuk.

A radionuklidok alkalmazásuk során átalakulnak, mely átalakulást *radioaktív bomlásnak* nevezzük. Sok esetben ez az átalakulás az illető elem *transzmutációját* (más elemmé történő alakulását) is jelenti. Az átalakulásban egy vagy több sugárzás is keletkezhet a stabilis elektronkonfiguráció eléréséig. A radioaktív átalakulás első izotópja, amelyből az egész folyamat elindul, az úgynevezett *szülő*-, a keletkező pedig a *leányizotóp*. A leányizotóp lehet forrása további sugárzásoknak is. A radioaktív bomlásoknak a kémiai folyamatokhoz hasonló egyenlete van. Az IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) ajánlásoknak megfelelően például ábrázolhatunk egy jó radionuklidot:



III.59. Ábra:

Az egyik jó izotóp példa a radionuklidok ábrázolására.

A középben látható vegyjel az illető elem szimbóluma (itt I, azaz jód), a bal felső szám az illető anyag atomtömege, azaz a protonok és neutronok számának összege (itt 131). A bal alsó szám (itt 53) megegyezik a protonok számával, vagyis a rendszámmal (a periódusos rendszerben). A jobb felső jel a töltés (mely egyben az oxidációs szám is), a jobb alsó szám pedig a neutronok számát jelzi.



Néhány példa radioaktív bomlások egyenletére:

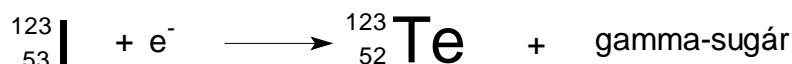
A  $^{131}\text{I}$  izotóp xenonná történő transzmutációja során elektronsugárzást ( $\beta$ ) bocsát ki. Ez egy neutronnak protonná történő átalakulása során történik meg, amely folyamatot  $\gamma$ -sugárzás kíséri.



III.60. Ábra:

Az elektronsugárzás kialakulása.

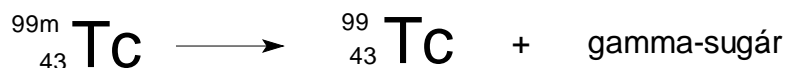
Ennek a folyamatnak ellentéte az, amikor egy radionuklid atom magja elektront ejt csapdába. Ennek során egy proton elektronnal egyesülve neutronná alakul, miközben  $\gamma$ -sugárzás szabadul fel. Ilyen folyamat például a  $^{123}\text{I}$  izotópnak  $^{123}\text{Te}$  izotóppá történő átalakulása.



III.61. Ábra:

Elektronbefogó bomlás során keletkező foton.

Speciális radioaktív folyamat a *metastabil technécium* ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) átalakulása. Ennek során részecske nem kerül sem befogásra, sem pedig kibocsátásra. Ez csupán két technécium radiológiai izomerizációs bomlása, melynek során sem az atomtömeg, sem a rendszám nem változik a kiindulási ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) és a leányizotóp ( $^{99}\text{Tc}$ ) vonatkozásában. A kiindulási izotóp úgynevezett metastabil ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) állapotban volt, amely úgy stabilizálódott, hogy  $\gamma$ -sugárzást adott le.



III.62. Ábra:

Részecske sem nem kerül befogásra, sem nem sugárzódik ki.

A radionuklidok, melyeket orvosi diagnosztikai vagy terápiás céllal, a nukleáris medicina keretein belül használunk, szintetikusán készülnek. A berendezést, amelyben a radionuklid előállításuk folyik, nevezhetjük *nukleáris reaktornak*, *ciklotronnak* vagy akár *radioizotóp-generátornak* is. A kiindulási anyag valamilyen radiokémiai reagens, vegyszer, amit radiokémiai besugárzással alakítunk a kívánt radionukliddá.

A pertechnetát anion előállításuk  $^{99m}\text{Tc}$  izotópként például technécium generátorban történik, ahol radioaktív molibdenát ( $\text{MoO}_4^{2-}$ )  $^{99}\text{Mo}$  izotópja található alumínium-oxidon, mint bevonat, amit neutronnal bombázva kapják a metastabil  $^{99m}\text{Tc}$  izotópot pertechnetát formájában. A neutronnyalábot radioaktív uránizotópkból készítik reaktorban. A  $^{99}\text{Mo}$  felezési ideje hosszú (66 óra), így nehézség nélkül szállítható ki kórházakba, klinikákra, ahol elkészítik belőle generátorban a technécium 99m izotópot. Gyakorlatilag minden célra (minden diagnosztikai eljárásra) így készítik az igen rövid felezési idejű (6 óra)  $^{99m}\text{Tc}$  izotópot. A terméket a helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak (GMP) megfelelően kell kezelni, kiegészülve a radioaktív anyagokra vonatkozó speciális szabályokkal!

Az ilyen vizsgálatokhoz használatos hivatalos készítményeket a III.1 és a IV.1 fejezetekben láthatjuk.

### III.4 Az ultrahangvizsgálatok kontrasztanyagai

A hang hanghullámok formájában terjed valamilyen rugalmas közegben. Közeg híján (például vákuumban) a hang nem terjedhet. Az emberi fül számára a 20 Hz (*mély hang*) és 20 kHz (*magas hang*) közötti rezgési tartomány érzékelhető, általában ez kelt hangingeret a hallóideg számára. A fizika szerint az *alacsony frekvenciájú* (20 Hz alatti, például elefántok érzékelik, messzire terjed) és a *nagyobb energiájú* (20 kHz fölötti frekvenciájú, kutyák, denevérek és delfinek érzékelik, nem terjed messzire) hanghullámok is hangok: *infrahangoknak* nevezzük előbbieket, utóbbiak pedig az *ultrahangok*. A klasszikus ultrahang képalkotó technikák (szonográfia) az ultrahang frekvenciáján működnek. Ennek során longitudinális hullámokat vizsgálnak: a hanghullám a közeg részecskéinek rezgési irányában terjed. Ilyen hullámok esetében a közeg rugalmassága szerint, a közegben jelen lévő eltérő minőségű anyagok rugalmasságának különbsége szerint, például a Doppler-hatás alapján leképezhető. Az *ultrahang szonográfiában* az alacsonyabb energiájú ultrahanghullámokat alkalmazzák, melyek az emberi szervezetet nem károsítják. A hanghullámok, más hullámokhoz hasonlóan, egyik közegből a másikba lépve energiájukban gyengülnek, irányt változtatnak, visszaverődhetnek. Mindezeket a változásokat regisztrálhatjuk például a Doppler-effektus alapján. Az orvosi gyakorlatban ilyen technikákkal leképezhetőek – sok minden más mellett – érszűkületek a nagyvégtagokon, epe- és vesekövek, vizsgálható a húgyhólyag, a szív (kardiológiai echovizsgálat), a vaszkulátúra, a máj, a méh fizikai állapota, vérátáramlása is. A kifejlesztett készülékek az ultrahangot előállítani és detektálni is képesek.

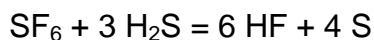
Az orvosi gyakorlatban alkalmazott klasszikus technikák eredményessége, a leképezés élessége, kontrasztossága emelhető az úgynevezett *ultrahang-kontrasztanyagok* használatával<sup>1</sup>. Ezeket a szonográfiai kontrasztanyagokat összetételükben, alakjukban úgynevezett „mikrogömböcskék”, *mikrobuborékok* („microbubbles”) alkotják. A mikrobuborékok átlagos átmérője az 1-7 mikrométeres tartományban van. A mikrobuborékokat a gyakorlatban valamilyen polimer anyag (denaturált albumin, felületaktív poliszacharid, foszfolipid) által formált *héj* és az azt feltöltő *gáz* képezik. A gáz maga általában *levegő* vagy valamilyen perfluorozott szén vagy kén származék, mint például a *kén-hexafluorid*. A mikrobuborékok kontrasztfokozó hatásának (*echogenitás*, visszhangkeltő képesség, *visszhangképesség*) alapja, hogy a bennük foglalt gázok összenyomhatók, míg a körülöttük lévő szövetek gyakorlatilag nem komprimálhatók az alkalmazott frekvenciákon. A mikrogömbök (a bennük elhelyezkedő gázok fizikai tulajdonságainak köszönhetően) tehát képesek összehúzódni és tágulni annak függvényében, hogy éppen milyen hangfrekvencia éri őket, míg a környező szövetek állandónak tekinthetők ebből a szempontból. *A vörösvértetek például sokkal gyengébb jeleket küldenek magukról, mint a mikrobuborékok.* A váltakozó (alternáló) összehúzódás és tágulás (vibrálás) a kontrasztanyagra jellemző, *rezonancia frekvencia* (általában 2-10 MHz). A készülékek speciális szoftverei regisztrálják és kiértékelik az ultrahangnyomás által keltett hangreflexiókat. Ez az *akusztikus nyomás* a mikrogömböket természetesen egészben hagyja (másképpen fogalmazva: a héjanyagban található kémiai kötés ereje meghaladja a belül keletkező

gáznyomást) a mérés idejére. Az UH-vizsgálatot követően a mikrobuborékok fokozatosan felrepednek, a gáz feloldódik a vérben, és a léggéssel kiürül. A mikrobuborékok általában intravaszkuláris alkalmazásra készülnek, így kívánalom, hogy ne szívódjanak fel, ne távozzanak a vérből. Az ilyen kontrasztanyagok bevezetése tette lehetővé az ultrahang technikák diagnosztikai felhasználását a nagyerek mellett ma már a mikrovaszkulátúra vizsgálatára is. Ilyen területek például a májmetasztázisok leképezése, haemodinamikai vizsgálatok elvégzése, neovaszularizáció monitorozása kemoterápiában. Ennek a módszernek előnye a CT és MRI leképezési technikákkal szemben, hogy térben és időben, tehát dinamikusan figyelhető meg az adott testtájék.

Preklinikai szakban van olyan kontrasztanyagok vizsgálata, amelyekkel szerveket, testtájékokat lehet megcélozni. Ez a *célzott ultrahang-vizsgálatok* kezdetét, kidolgozásának lehetőségét jelenti. Ezen kontrasztanyagok olyan héjanyagot tartalmaznak, amelyeket speciális (a célszervhez, annak receptoraihoz szelektíven kötődő) szubsztituensekkel, ligandumokkal szintetizáltak. Ilyen kontrasztanyag jelenleg még nem engedélyezett a gyógyászati felhasználásban, klinikai gyakorlatban. Bevezetésük lehetősége ugyanakkor az ultrahang-kontrasztanyagok által okozott minőségi ugráshoz hasonló jövővel kecsegtet.

Az elsőként engedélyezett (1994) ultrahang-kontrasztanyag az *Albunex* nevű készítmény volt. Ennek a mikrobuboréknak héjanyaga *albumin* származék, amelyben levegő képezte a gázkomponenst. Mint mindegyik korai kontrasztanyagot, ezt is a kardiológia alkalmazta. Tulajdonságait alap kutatásban sokáig vizsgálták<sup>2</sup>. Egy fejlettebb termék a *Levovist*, melyet már általános ultrahang-vizsgálatokra regisztráltak. Ennek a mikrobuboréknak héjalkotó anyaga *galaktóz* alapú, melyen keresztül légbuborékok képződnek felületén a vízben való szuszpendálását követően<sup>3</sup>. Az apró légbuborékokat *palmitinsavval*, mint felületaktív anyaggal stabilizálják a vizsgálat idejére. Ezzel a készítménnyel az újabb időkben is számos vizsgálat történik, mint például az agyi katasztrófán átesett betegek esetében is<sup>4</sup>. A legújabban használatba került készítménycsalád a *Sonovue* készítmények köre. Ezekben a mikrobuborékok falanyagai *foszfolipidek*, a bennük található gáz pedig *kén-hexafluorid*. Hatékonyságukban vetekszenek a CT és MRI képző eljárásokkal, ennek megfelelően összehasonlító vizsgálataik is nagy jelentőséggel bírnak. Ilyen összehasonlító vizsgálatok eredményeiről, költséghatékonysági adatairól májleziók és májmetasztázisok kapcsán egészen friss közleményekben is olvashatunk<sup>5</sup>. A hazánkban is forgalomban lévő „*Sonovue 8 µl por és oldószer diszperziós injekció*” a használati utasításban megadott elkészítés után a diszperzió 1 millilitere 8 µl kén-hexafluoridot tartalmaz a mikrobuborékokban, ami összesen 45 mikrogrammnak felel meg. Elkészítéséhez *Makrogol 4000*, *disztearil-foszfátidilkolin*, *dipalmitil-foszfátidilglicerín-nátrium* és *palmitinsav* szükséges. Közvetlenül intravénás felhasználás előtt készítened. Oldószere fiziológiás nátrium-klorid oldat. A kén halogenidjei közül a legstabilabbak a fluoridok! A *dikén-difluorid* ( $S_2F_2$ ), a *kén-difluorid* ( $SF_2$ ), a *kén-tetrafluorid* ( $SF_4$ ) és a *kén-hexafluorid* ( $SF_6$ ) szintelen gázok. Közülük a legstabilabb az utóbbi,  $SF_6$ . Nem reagál sem oxigénnel, sem pedig hidrogénnel. Előállítható

közvetlenül a két elemből, fluorból és kénből. Első szintézise is így zajlott Moissan által 1900-ban<sup>6</sup>. Speciális reakciója, hogy kén-hidrogénnel viszonylag könnyen szinproporcionálódik:



Hazánkban a *Sonovue* nevű, kén-hexafluorid tartalmú készítmény van forgalomban, amely tartalmaz egy liofilizált porampullát, egy előretöltött oldószeres (fiziológiás só) fecskendő és egy *MiniSpike* átvivő szerkezetet (mely a gázt viszi át az injekciós ampullába). Ezekből a diszperziós injekciót felhasználás előtt szokásos elkészíteni. A porampulla tartalmaz Macrogol 4000-t, disztearil-foszfatidilkolint, dipalmitil-foszfatidilglicerinnátriumsót valamint palmitinsavat. A készítmény használható echokardiográfiában, valamint kis- és nagyerek Doppler vizsgálatára.

### Irodalomjegyzék:

1. D. Cosgrove: *Eur. J. Radiol.*, **60**, 324-330 (2006).
2. P. D. Krishna, V. L. Newhouse: *Ultrasound in Medicine and Biology*, **23**(3), 453-459 (1997).
3. R. Schlieff: *Curr. Opin. Radiol.*, **3**(2), 198-201 (1991).
4. T. Hansberg, K. S. Wong, D. W. Droste, E. B. Ringelstein, R. Kay: *Cerebrovasc. Dis.*, **14**(2), 105-108 (2002).
5. M. Westwood, M. Joore, J. Grutters, K. Redekopp, N. Armstrong, K. Lee, V. Gloy, H. Raatz, K. Misso, J. Severens, J. Kleijnen: *Health Technol. Assess.*, **17**(16), 1-243 (2013).
6. Lengyel B., Proszty J., Szarvas P.: *Általános és Szervetlen Kémia*, 1967., 485. oldal.

## IV. Radioaktív diagnosztikumok

Radioaktív izotópokat (radionuklid) és származékaikat, komplexeiket nem kizárólag kontrasztanyagként lehet használni a nukleáris medicinában. Változatos diagnosztikai („radioactive tracer” = radioaktív nyomkövető), valamint terápiás célokkal („radiopharmaceutical” = radiofarmakon) kerülnek alkalmazásra más orvosi területeken is szervek szerinti specializációban. Cholescintigráfia, csontscintigráfia, tüdőscintigráfia, stb során a szervezetbe juttatott (általában intravénásan) komplexált radioaktív izotóp a szervezet *belsejéből kifelé* adja le radioaktív sugárzását (latin: „*scintilla, scintillum*” = villant, szikrázik, villanás, szikrázás). A sugárzás detektálása a sugárzást alkotó részecske szerint *gammakamera* (SPECT = „*single photon emission computed tomography*”) vagy PET („*positron emission tomography*”) kamera is lehet. Az ezeken a területeken alkalmazott készítmények rövid kémiai és gyógyszerészeti leírásáról olvashatunk a következő két alfejezetben. Ezeket a radionuklid tartalmú gyógyszereket, ezek ampulláit a sugárzás elnyelésére fémólom bevonattal látják el. A külső bevonat általában 0,02-0,30 mm vastagságú. A bevonat épsége, annak megőrzése fontos.

*Idézet az általános érvényű útmutatóból (MYOVIEW oldatos injekció alkalmazási előirat) az ilyen célra szánt gyógyszerek felhasználást megelőző elkészítésére: „A készítmény kezelésével kapcsolatban a radioaktív anyagokra vonatkozó általános szabályokat kell betartani. Továbbá aszeptikus technikát kell alkalmazni az üveg tartalma sterilizálásának megőrzése céljából. A (<sup>99m</sup>Tc)-tetrofoszmin jelzése: az eljárás alatt aszeptikus technikát kell alkalmazni. 1. Helyezze az üveget egy megfelelő ólom védőtokba és törölje át a gumidugó szeptumát a készletben található törölővel. 2. Szűrje át a gumidugót egy steril tüllel (ez a levegőző tű, lásd az alábbi Megjegyzések 1. pontját). Egy ólomvédelemmel ellátott 10 ml-es steril tű segítségével fecskendezzen be az üvegbe 0,9%-os nátrium-klorid injekcióval megfelelően hígított Ph. Eur. nátrium-(<sup>99m</sup>Tc)-pertechnetát injekciót (lásd a Megjegyzések 2. - 4. pontjait). Mielőtt kihúznánk a tűt az üvegből, szívjunk vissza a fecskendő dugattyújával 5 ml-t az oldat fölötti gázból. (lásd alább az 5. számú megjegyzést). Távolítsa el a levegőző tűt. Rázza fel az üveg tartalmát azért, hogy az üvegben levő por teljesen feloldódjon! 3. Inkubálja a készítményt szobahőmérsékleten 15 percen keresztül. 4. Ez alatt mérje meg az üveg teljes aktivitását, töltsse ki a felhasználói címkét és ragassza rá az üvegre. 5. Tárolja a jelzett injekciót 2 °C - 8 °C hőmérsékleten és használja fel 12 órán belül. Tárolja a felhasznált és fel nem használt anyagokat és tartályokat, mint radioaktív hulladékot, amelynek megsemmisítését a hatósági előírásoknak megfelelően kell elvégezni. Megjegyzések: 1. A tű nagysága: 19G - 26G. 2. Az üveghez adagolt Ph. Eur. nátrium-(<sup>99m</sup>Tc)-pertechnetát injekció alumínium tartalmának kisebbnek kell lennie, mint 5 ppm. 3. Az adagolt Ph. Eur. nátrium-(<sup>99m</sup>Tc)-pertechnetát injekció térfogatának 4-8 ml-nek kell lennie. 4. A hígított Ph. Eur. nátrium-(<sup>99m</sup>Tc)-pertechnetát injekció radioaktív koncentrációja, amikor az üvegbe adagoljuk, nem haladhatja meg az 1,5 GBq/ml értéket. 5. 6 ml-nél nagyobb térfogat készítésekor az üvegben a gáztérfogat kisebb lesz 5 ml-nél. Ebben az esetben 5 ml gáz visszaszívásakor az üveg gáztere megtelik levegővel. 6. A jelzett*

injekció pH értéke 7,5 - 9,0. Radiokémiai tisztasági vizsgálat: A radiokémiai tisztaságot a következő módszerrel kell meghatározni. Felszerelés és futtató oldat 1. GMCP-SA TLC csík (2cm x 20 cm) A csíkot ne hőaktiválja! 2. Fedéllel ellátott felszálló kromatográfiás edény. 3. Aceton és diklórmétán 65:35 v/v (frissen készített) elegye 4. 1 ml-es fecskendő 22-25 G tűvel 5. Megfelelő számlálókészülék Módszer 1. Töltsön az aceton/diklórmétán 65:35 térfogatarányú elegyéből a kromatográfiás edénybe annyit, hogy annak alján 1 cm-es folyadékréteg legyen, majd fedje le az edényt, hogy a légtér telítődjön az edényben levő futtató elegy gőzével. 2. Ceruzával húzzon egy vonalat egy GMCP-SA TLC csíkra, 3 cm-re a csík aljától. Alkoholos tollal húzzon egy másik vonalat 15 cm-re a ceruzavonaltól. A ceruzavonal a kiindulási vonalat jelenti, amelyre a mintát cseppentjük. A tollal húzott vonal elmozdulása a fejlesztés befejezését jelenti, akkor, amikor a futtató elegy eléri ezt a vonalat. 3. Ceruzával jelölje meg a csíkot 3,75 cm és 12 cm távolságra a kiindulási vonaltól ( $R_f=0,25$  illetve  $R_f=0,8$ ). (Az így megjelölt helyek lesznek a vágási helyek.) 4. 1 ml-es fecskendőt és a megfelelő tűt használva, cseppentsen 10  $\mu$ l mintát az elkészített injekcióból a kiindulási vonalra. A felcseppentési pontokat ne engedje megszáradni. Helyezze be a csíkot azonnal a kromatográfiás edénybe és fedje az edényt vissza. Vigyázzon arra, hogy a csík ne érjen és ne ragadjon a kromatográfiás edény falához. Megjegyzés: A 10  $\mu$ l térfogatú minta felcseppentése kb. 10 mm átmérőjű foltot eredményez. Ettől eltérő mintatérfogatok megbízhatatlan radiokémiai tisztasági értéket adnak. 5. Amikor a futtató elegy eléri a felső vonalat, vegye ki a csíkot az edényből és hagyja megszáradni. 6. Vágja fel a csíkot 3 darabra a megjelölt vágási helyeknél. Mérje le mindegyik darab aktivitását a számláló készülékkel. A mérést mindegyik darabbal ugyanolyan geometriai körülmények között végezzük el. Minimalizálja a készülék holtideje okozta veszteségeket. 7. Számítsa ki a radiokémiai tisztaságot a következő képlettel:  $(^{99m}\text{Tc})\text{-tetrafoszmin}\% = 100 \times \frac{\text{A közepső darab aktivitása}}{\text{Mindhárom darab összaktivitása}}$  Megjegyzés: A szabad  $(^{99m}\text{Tc})\text{-pertechnetát}$  ion a futtató eleggyel együtt halad és a csík felső részén található. A  $(^{99m}\text{Tc})\text{-tetrafoszmin}$  a csík közepső részén, a redukált-hidrolizált  $(^{99m}\text{Tc})\text{-technécium}$  és más hidrofil szennyezők a csík alsó részén helyezkednek el. Ne használja fel a készítményt, ha radiokémiai tisztasága alacsonyabb, mint 90%. A radioaktív anyagot csak engedéllyel rendelkező szakemberek vehetik át, használhatják és adagolhatják megfelelő kórházi körülmények között. Átvétele, tárolása, használata, szállítása és megsemmisítése a hatósági előírások szerint történhet (lásd 6.6 pont). A radiofarmakon alkalmazása veszélyes lehet más egyénekre a vizelet, hányás stb. sugárzása vagy az ezekkel való érintkezés miatt. Ezért a sugárvédelemmel kapcsolatos nemzeti előírásokat be kell tartani.”

*Idézet az ilyen célú felhasználásra szánt készítmények kezelési útmutatójából:* „A radioaktív anyagot csak megfelelő hatósági engedéllyel rendelkező szakszemélyek használhatják és adagolhatják megfelelő kórházi körülmények között. A felhasználás során a radiofarmakont úgy kell elkészíteni, hogy az megfeleljen mind a sugárvédelmi, mind a gyógyszerészeti minőségi követelményeknek. Megfelelő aseptikus körülményeket kell biztosítani a Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat (GMP) gyógyszerekre vonatkozó

előírásainak betartására. A hiperszenzitivitást, beleértve az anafilaxiás /anafilaktoid reakció kialakulásának lehetőségét is, mindig számításba kell venni a vizsgálat során, ezért a reanimációhoz szükséges eszközök elérhetőségét biztosítani kell. A készítmény kezelésével kapcsolatban az általános, radioaktív anyagokra vonatkozó szabályokat be kell tartani. A radioaktív gyógyszerek alkalmazásakor az összes felhasznált anyagot, beleértve a fel nem használt készítményt és tartályokat dekontaminálni kell, vagy mint radioaktív hulladékot kell kezelni. A radioaktív hulladék eltávolítását az érvényes előírások alapján kell végezni.”

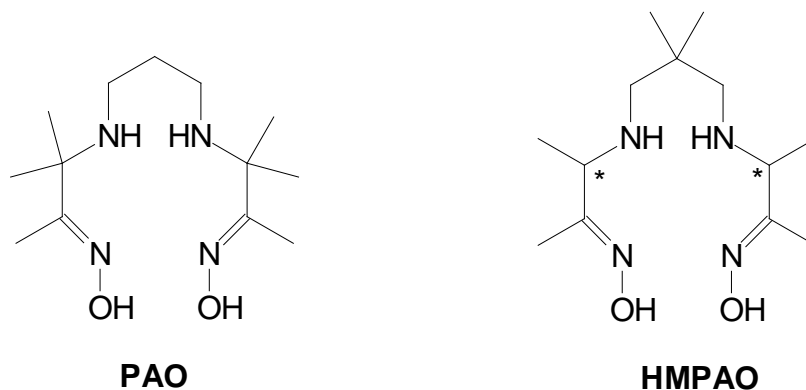
A kontrasztanyagokhoz hasonlóan ezeknél a készítményeknél is elvárás és alapkövetelmény, hogy a komplexnek vagy kovalens származéknak ne legyen önálló farmakológiai hatása. Emellett a lehető legkevesebb mellékhatást produkálva, beleértve az érzékenységi reakciókat is, legyen alkalmazható.



## IV.1 Radioaktív diagnosztikumok

A legszélesebb körben használatos radioaktív izotóp (radionuklid) ebben a körben a *metastabil technécium* ( $^{99m}\text{Tc}$ ) izotóp (lásd III.3 alfejezet). Rövid felezési ideje (hat óra) és  $\gamma$ -sugárzó mivolta lehetővé teszi széles körű alkalmazását, hiszen a betegek nem szenvednek radioaktív terhelést. A  $\gamma$ -sugárzás nagy energiájú és egészen kicsi tömegű fotonjai szinte akadály nélkül távoznak a betegek szöveteiből. Maga az izotóp pedig relatíve olcsó és könnyen hozzáférhető ( $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  generátorból eluálható). Legegyszerűbb kiszárlása a *nátrium-pertechnetát* ( $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ ) injekció, mely az Ph Eur hivatalos nevén: „*Natrii pertechnetatis* ( $^{99m}\text{Tc}$ ) *fissione formati solutio iniectionabilis*” [vagyis Nátrium-pertechnetát( $^{99m}\text{Tc}$ ) injekció (hasadványtermék)]. Hivatalos a „nonfissione” (nem hasadványtermék) is.

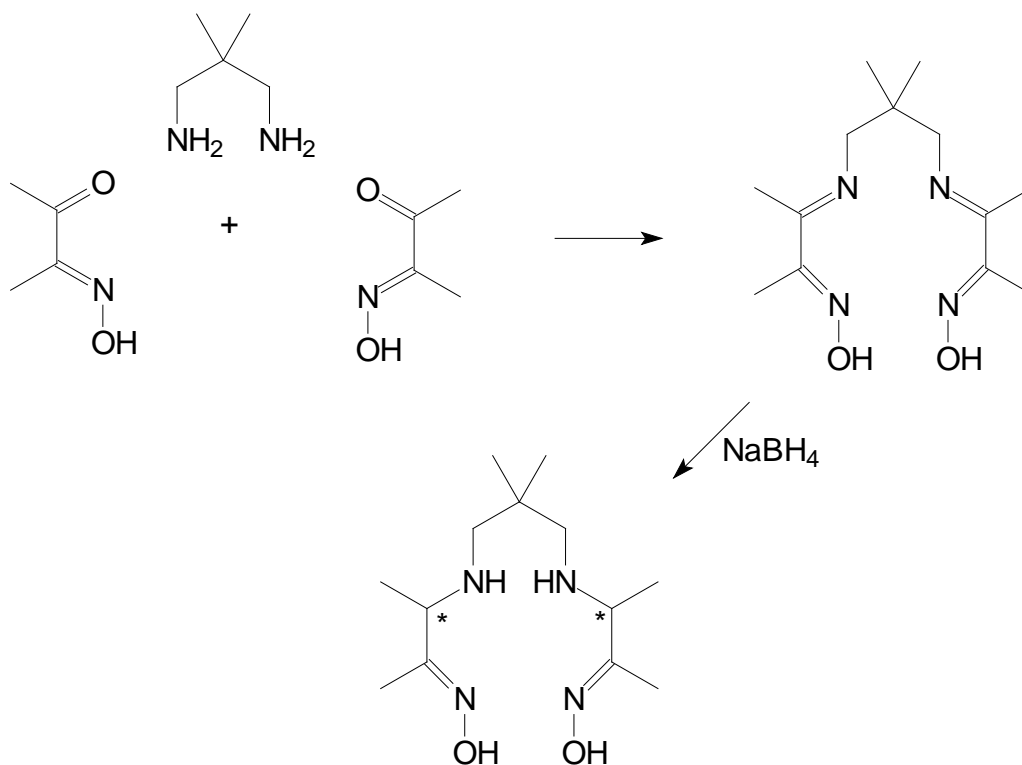
A  $^{99m}\text{Tc}$  izotópot *komplexei* formájában alkalmazzák orvosdiagnosztikai célokra. Az egyik leggyakoribb komplexáló reagense, liganduma az irodalom által röviden csak *hexametil-propilénamin-oxim* (HMPAO) névvel leírt származék. Ennek előállítása először SPECT (lásd III.3 alfejezet) eljárásban történő cerebrális vérátáramlás vizsgálatára valósult meg<sup>1</sup>. A komplexképző HMPAO és technécium-komplexe ( $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO) lipofil, így átjut a vér-agyagáton. Az előállításához mintául szolgált a korábban használt *propilénamin-oxim* (PAO), amelynek komplexeinél előnyösebbnek bizonyultak később a HMPAO komplexek, így utóbbiak kerültek piaci forgalomba.



IV.1. Ábra:

A HMPAO ligandum a PAO analógiájára készült.

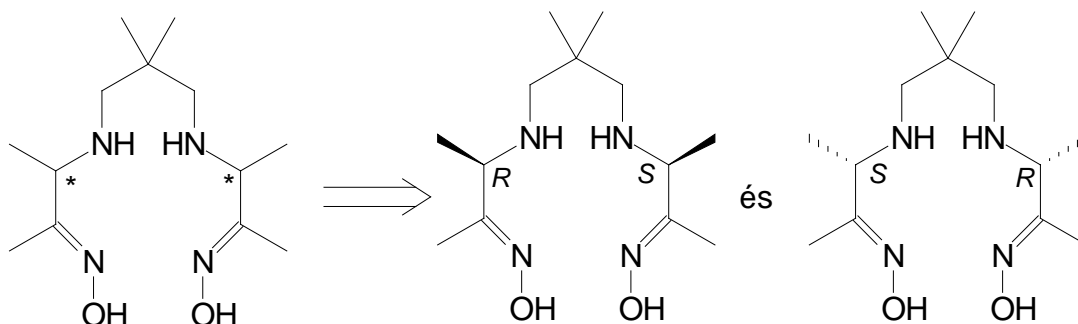
A HMPAO előállításához *2,3-butándionmonoximot* melegítettek *2,2-dimetil-1,3-propándiaminnal*. Ebben a lépésben két *2,3-butándionmonoxim* reagál egy molekula *1,3-propándiaminnal*. A termék egy *Schiff-bázis* típusú *diiminodioxim*, melynek imino kettős kötéseit nátrium-borohidrides redukcióval telítették, így nyerve a végtermék HMPAO molekulát.



IV.2. Ábra:

A HMPAO ligandum szintézise.

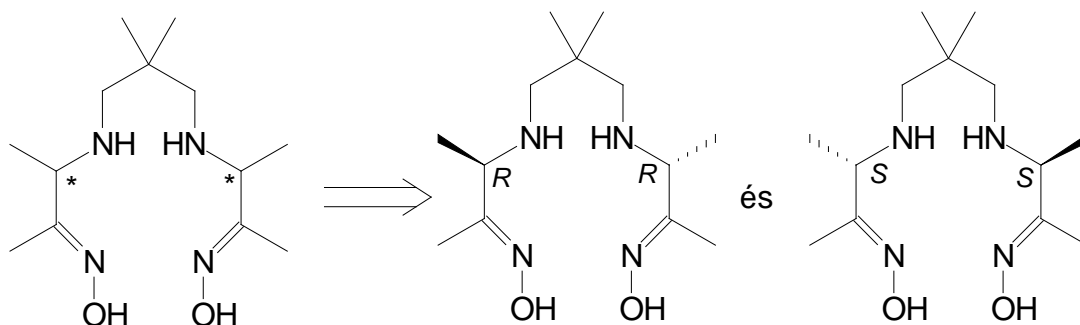
A végtermék sztereokémiaiilag nem egységes. Két diasztereomere közül az egyik belső tükörszimmetriával rendelkező, akirális *mezo*-izomer, a másik pedig királis enantiomer pár. Az akirális és a királis sztereoizomerek egymástól frakcionált kristályosítással elválaszthatók. A szintézisek során előállított technécium-komplexet a királis változat két enantiomeréből készítették, így a komplex maga is királis. Az ilyen módon készült <sup>99m</sup>Tc-HMPAO komplex az Európai Gyógyszerkönyvben is hivatalos, mint „*Technetium (<sup>99m</sup>Tc) exametazime injection*”.



IV.3/1. Ábra:

A HMPAO *mezo*-izomere, melyben a két enantiomer azonos egymással.

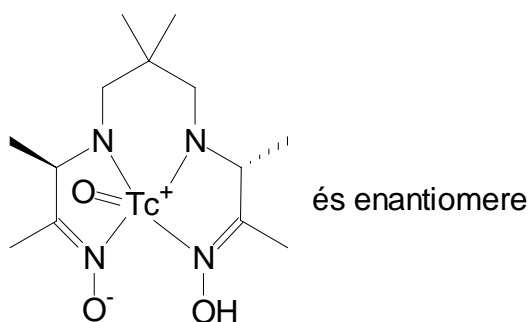
A hivatalos készítmény a királis diasztereomer enantiomereinek keverékét tartalmazza.



IV.3/2. Ábra:

A HMPAO királis diasztereomere, amelyet korábban D,L-HMPAO-ként is írtak. Ma már (*R,R*)- vagy (*S,S*)-HMPAO, illetve 1:1 arányú keverékük, a *rac*-HMPAO.

A királis HMPAO ligandumot nátrium-pertechnetáttal ( $^{99m}\text{Tc}$ ) valamilyen redukálószer (például  $\text{SnCl}_2$ ) jelenlétében komplexálják a megfelelő  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO komplexszé.

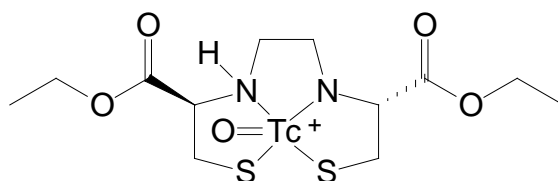


IV.4. Ábra:

Az Európai Gyógyszerkönyvben hivatalos  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO komplex.

A  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO komplexet nem kizárólag gyógyászati célokkal hasznosítják, hanem kutatási problémák megoldására is. Számos más alapkutató program mellett (hiszen gyakorlatilag bármilyen biológiai képlet megjelölhető radioaktív izotóppal) ilyen például a liposzómák megjelölési lehetőségeinek vizsgálata<sup>2</sup>. A megjelölt liposzómák útját a szervezetben aztán már könnyen lehet követni képalkotó eljárással.

A  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO (*Technécium exametazim*) injekció mellett, szintén központi idegrendszeri alkalmazásra került forgalomba a *Technécium bicizát* intravénás injekció. Indikációja szerint a már diagnosztizált agyvérzés pontos helyének meghatározására szolgál konvencionális SPECT és MRI képalkotásban. Mivel a szer a vesén keresztül (változatlan formában) ürül, ezért a beszűkült vesefunkció kontraindikációt jelent, ilyen betegeknek nem adható. Ebben a készítményben a  $^{99m}\text{Tc}$  izotóp komplexáló ágense egy *etil-ciszteinát dimer* (ECD, „*bicisate*”). A  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD komplexben két molekula *L-cisztein-etilésztert* kapcsol össze egy, a két nitrogén között elhelyezkedő etilén-híd. A molekula dihidroklorid sójaként már elég régóta hivatalos például az amerikai gyógyszerkönyvben is: *USP29-NF24 (Page 2063)*.



IV.5. Ábra:

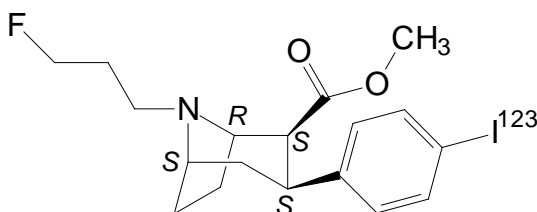
A  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO mellett a  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD, *diciszteinát* komplex is használatos központi idegrendszeri indikációban.

Az orvosi gyakorlatban a SPECT képalkotási eljárások alkalmazása során a két komplex ( $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO és  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD) összehasonlításra is került néhány alkalommal. Így például két beteg esetében cerebrális embolizmust követően történt spontán reperfüzió figyelemmel kísérése során ( $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO-SPECT és  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD-SPECT összevetése)<sup>3</sup>.

Ezeknek a komplexeknek az előállítása közvetlenül a beadás előtt történik a gyártó által készített steril ampullák felhasználásával. A technécium nátrium-pertechneátként ( $\text{NaTcO}_4$ ), a komplexképző pedig liofilizálva kerül ampullázásra. A szervetlen só fiziológiás sóban kell feloldani, majd ezt a komplexképző (ebben az esetben a puffertolt diciszteinát) pirogénmentes, oxidánsmentes és steril ampullájába kell injektálni. A komplex kialakulására, annak optimális (standard) körülményeinek kidolgozására is szokásos vizsgálatokat, validáló módszereket kidolgozni<sup>4</sup>.

Jódvegyületeket is alkalmaznak CT képalkotásban a központi idegrendszer leképezésére. Az alább látható szerkezetű, *Joflupán* (*Ioflupane*, *INN*) nevű készítmény  $^{123}\text{I}$  izotópot tartalmaz. A radioaktív jódizotóp pajzsmirigyben történő esetleges felhalmozódásának elkerülésére (mint általában radioaktív jódot tartalmazó készítmények esetében) néhány száz milligramm *orális nátrium-jodid premedikálása* szükséges. A *Joflupán* intravénás beadása után 3-6 óra múlva végzik el a SPECT vizsgálatot. A  $^{123}\text{I}$  izotóp felezési ideje 13 óra. A CT felvételből megállapítható, hogy a vizsgált betegben találhatóak-e a Parkinson-kórra jellegzetes agyi elváltozások. A

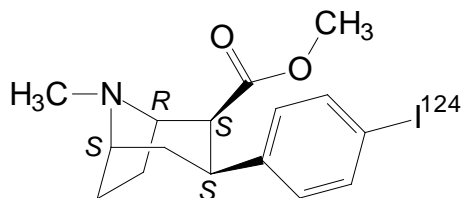
molekula ugyanis szelektíven kötődik a sztriatális agyi területek preszinaptikus dopamin transzporter (DaT) fehérjéjéhez. Maga a molekula *fenil-tropán* származék, egyetlen enantiomere van forgalomban: (1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-(4'-jódifenil)-8-(3'-fluorpropil)-8-azabicyklo-[3.2.1]oktán-2-karbonsav metilészter. A szert 2011-ben engedélyezte az FDA. Ez az első Parkinson-kórban alkalmazható diagnosztikum! A képkalkotó módszer rövid neve DaTSCAN.



IV.6. Ábra:

A *Joflupán* {(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-(4'-jódifenil)-8-(3'-fluorpropil)-8-azabicyklo[3.2.1]-oktán-2-karbonsav metilészter} hatóanyaga egyetlen enantiomer, melyet a DaTSCAN CT képkalkotásban használnak.

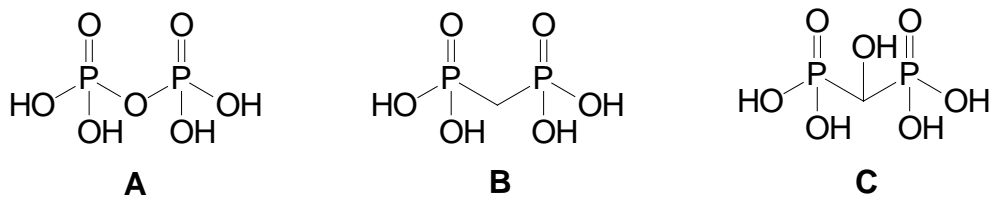
Hasonló alapvázal, de  $^{124}\text{I}$  izotóppal ellátott molekula az alábbi származék is, melyet szintén központi idegrendszeri indikációban (Parkinson-kór és Alzheimer betegség) alkalmaznak. Ez a molekula PET (*pozitron emissziós tomográfia*) eljárásban először onkológiai céllal került a vizsgálatok célkeresztjébe, de jelenleg folyik kardiológiai, reumatológiai és neurológiai felhasználási lehetőségeinek kutatása is<sup>5</sup>.



IV.7. Ábra:

A PET eljárásban használható,  $^{124}\text{I}$  izotópot hordozó molekula.

Az eddigiekben említett radioaktív technécium komplexek a központi idegrendszer leképezésére vannak használatban. A következő néhány vegyülettel a csontrendszert vizsgálják. Közös jellemzőjük, hogy *pirofoszfát* vagy *biszfoszfonát* komplexálja a  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  izotópot. Ilyen biszfoszfonátok (két foszfátrészt hordozó szén, C-P-C = foszfonát) a *medronsav*, az *oxidronsav* és a *butedronsav*.

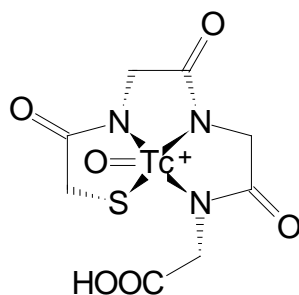


IV.8. Ábra:

A *pirofoszforsav* (A), a *medronsav* (B) és az *oxidronsav* (C) technécium komplexeivel a csontváz diagnosztizálható.

A *technécium 99m* izotópot az urogenitális rendszer diagnosztikai vizsgálataihoz is használják a nukleáris medicinában. Az ezen a területen alkalmazott gyári készítmények esetében a komplexáló ágensek közül a következők vannak forgalomban: *dietiléntriamin-pentaecetsav* (DTPA, lásd a III.34. Ábrán), egy *merkaptocetsav* és három *glicin* alkotta tripeptid (*Technetium Tc99m mertiatide, USP*), *2,3-dimerkaptoborostyánkősav* (*dimercapto-succinic acid, DMSA*) és *D-glükonsav*.

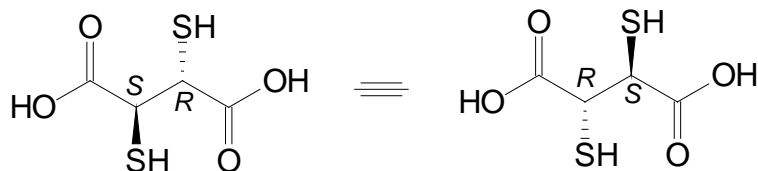
A peptid típusú *Technetium Tc99m mertiatide* nevű gyógyszerkönyvi készítményt „Mag-3”-ként is emlegetik a szakzsargonban, mivel hogy szerkezetileg „Merkaptoacetilglicin” molekula. Ennek a molekulának vizelettel való kiürülése során leképezhető mindkét vese vérátáramlása, a tubuláris átfolyás és ideje, valamint minden, a vizeletelvezetést blokkoló akadály. A vizeletelvezetés szcintigráfiai vizsgálatához használatos diagnosztikumok tisztasági és stabilitási vizsgálatai alapvető fontosságúak az újabb készítmények kifejlesztése érdekében<sup>6</sup>.



IV.9. Ábra:

A „*Technetium Tc99m Mertiatide*” USP injekció hatóanyaga.

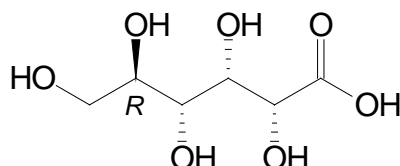
Az igen jó komplexképző *mezo-2,3-dimerkaptoborostyánkősav* <sup>99m</sup>Tc(III) komplexe változatlan formában a vesén keresztül távozik a szervezetből. A vizeletelválasztó rendszeren keresztül haladva alapos leképezést tesz lehetővé. A *mezo* diasztereomer optikailag inaktív, így a komplex sem aktív. Az optikailag aktív *2,3-dimerkaptoborostyánkősav* diasztereomer gyengébb kelátor.



IV.10. Ábra:

A *mezo* diasztereomer 2,3-dimerkaptoborostyánkősav használatos a komplexképzésre. A fenti két enantiomer egymással azonos!

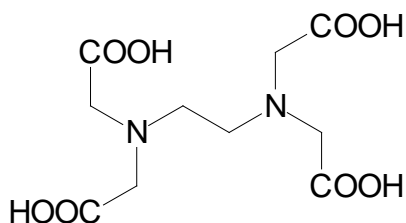
A D-glükonsav és származékai a természetben gyakran fordulnak elő, hiszen a glükóz oxidatív termékei. A glükonátok a gyógyászati segédanyagok körében is gyakran fordulnak elő. Erős komplexképző karaktere alkalmassá teszi stabilis technécium-komplexek előállítására is.



IV.11. Ábra:

A *D*-glükonsav is szerepel a komplexképzők között.

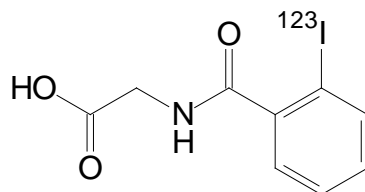
Ugyancsak hivatalos készítmény a *Chromii* ( $^{51}\text{Cr}$ ) *edetatis solutio injectabilis*, Ph. Eur. is. Az  $^{51}\text{Cr}$  izotópját a készítményben a gyógyszerészhallgatók számára a klasszikus, komplexometriából jól ismert *etiléndiamin-tetraecetsav* (EDTA) komplexálja. A komplexben a fém Cr(III)-ion formában van kötve, nem több mint 1 mg/ml-es koncentrációban. Az EDTA feleslegben van jelen a készítményben. A *króm-51* izotópot neutronbesugárással készítik *fémkrómból*. A világoskék oldat radioaktivitásának felezési ideje 28 nap. Gammasugárzó.



IV.12. Ábra:

Az EDTA (*etiléndiamin-tetraecetsav*).

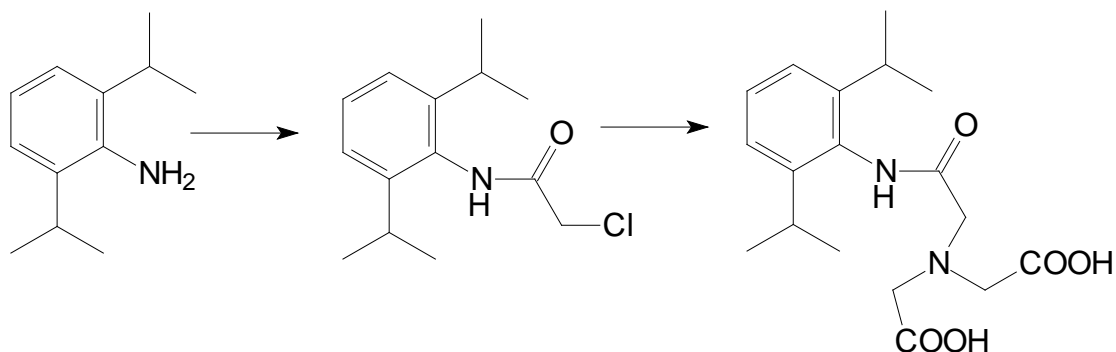
Az urográfiai készítmények között is van jódtartalmú hatóanyag. Ilyen például a *hippursav* (benzoil-glicin)  $^{123}\text{I}$  izotóppal készült származéka. Ennek az anyagnak a  $^{131}\text{I}$  izotóppal szintetizált formája is hivatalos.



IV.13. Ábra:

*A Iodohippurate sodium I123 injection, USP* hatóanyaga.

A máj és az epehólyag anatómiai leképezése és funkciójának ellenőrzése a célja a *cholescintigráfiai* módszereknek. Ennek a szcintigráfiai módszernek a legelső (azóta már lassan elavult) diagnosztikai vegyületcsoportja az úgynevezett HIDA (Hepatobiliary Iminodiacetic Acid) csoport volt. Ezek intravénás adagolás után a májon át az epefolyadékba szekretálódnak, majd onnan ürülnek a vékonybélbe. Közben mindenfelé gammasugárzók, így gammakamerával leképezhető az egész hepatobiliáris rendszer. Ha egy órán belül ez nem következne be, akkor valahol obstruálódott a máj kiválasztó vagy az epekapillárisok gyűjtő funkciója, az epe nem tud képződni vagy elvezetődni. Hogy mi, miért és hol, az látható a készült diagnosztikai képen. Szintézisüket a megfelelő anilin származékokból kiindulva, azokat először klór-acetilkloriddal acilezve, majd az iminodiacetsavat velük alkilezve oldották meg<sup>7</sup>. Az első lépés viszonylag könnyű, a második viszont csak nehézségekkel, alacsony termelés mellett valósítható meg. Szerkezetileg jellemző mindegyik származékra, hogy *lidokain analógok*. A leggyorsabban a *mebrofenin* (lásd: IV.17. Ábra) indul el a hepatikus kiválasztódás útján a hepatociták segítségével, ami szerkezetének is köszönhető<sup>8</sup>. Szerkezetüket tekintve a technécium izotópionok két IDA molekulával képeznek *bisz-komplexet*<sup>9</sup>.

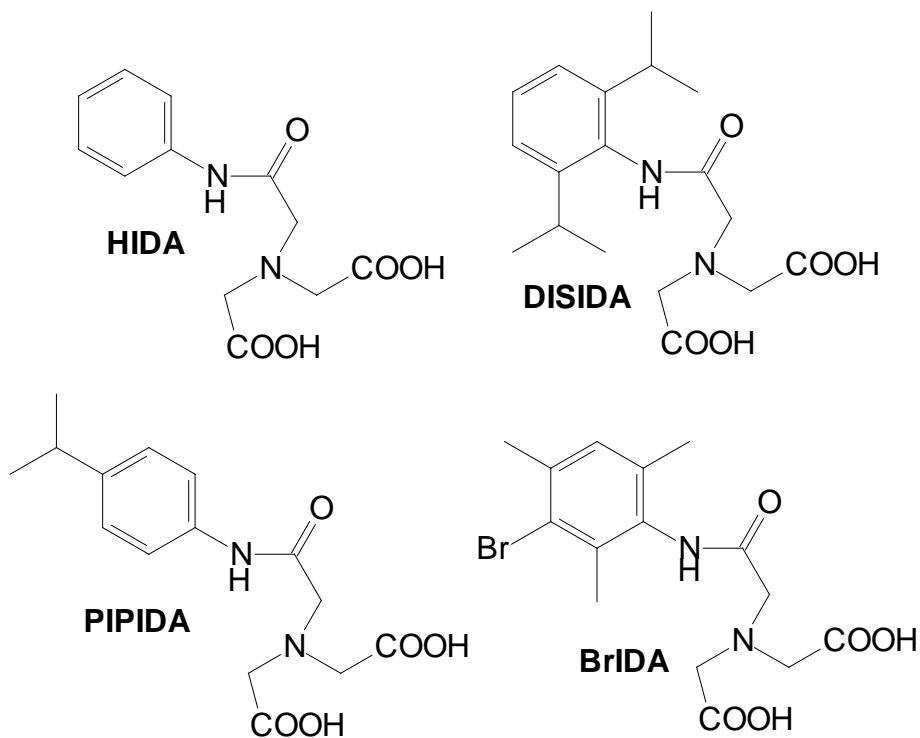


IV.14. Ábra:

A HIDA vegyületek általános szintézise. Itt a termék egy DISIDA vegyület.



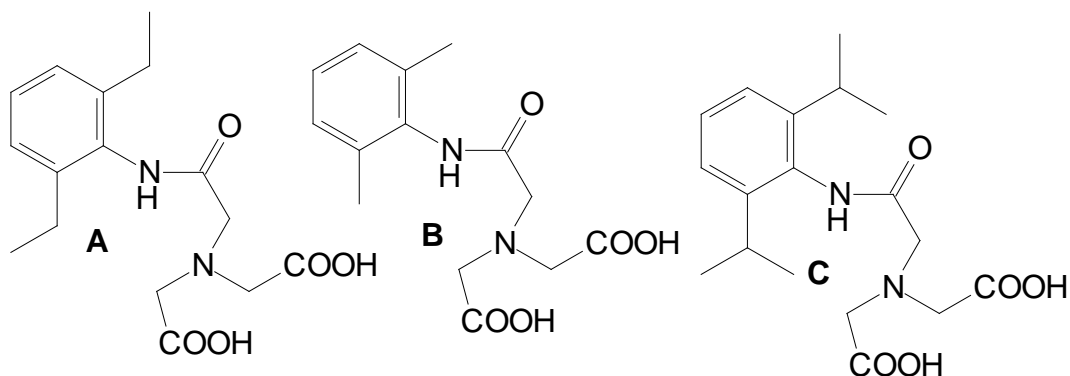
A HIDA vegyületeknek később modernebb származékai, mint PIPIDA, DISIDA és BrIDA megfelelők is elkészültek. Közös vonásuk azonban, hogy iminodiacetsav (IDA = *i*mino*d*iacet*a*c acid) molekularész marad a molekulákon, amely a tulajdonképpeni komplexképző molekularész. A  $^{99m}\text{Tc}$  izotóp két molekula négy karboxilcsoportja között komplexálódik. A később szintetizált származékok mozaikjai a következők: PIPIDA = *p*ara-*i*zopropil-*i*mino*d*iacetát, DISIDA = *d*iizopropil-IDA, és BrIDA = bróm-IDA.



IV.15. Ábra:

A BrIDA származékok a legfiatalabbak, a HIDA vegyületek a klasszikusok.

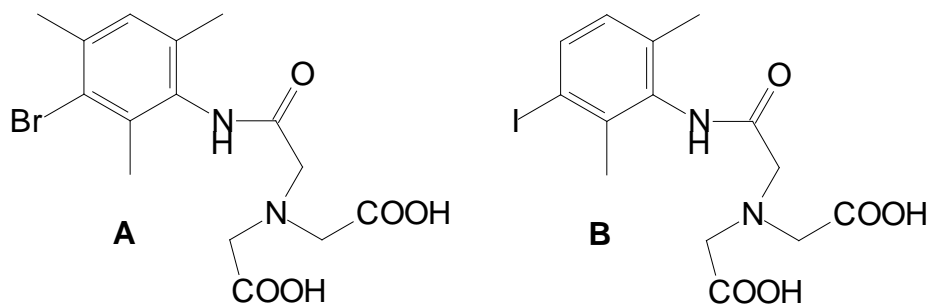
A HIDA típusú radiofarmakonok fantázianeve (a WHO által adományozott, nem védjegyzett szabad név készítményenként, International Nonproprietary Name, INN) is utalnak szerkezeti elemeikre. Például *Etifenine* (dietyl származék), *Lidofenine* (lidokainhoz hasonlít), *Disofenine* (diizopropil származék).



IV.16. Ábra:

**A** = etifenin, **B** = lidofenin, **C** = dizofenin.

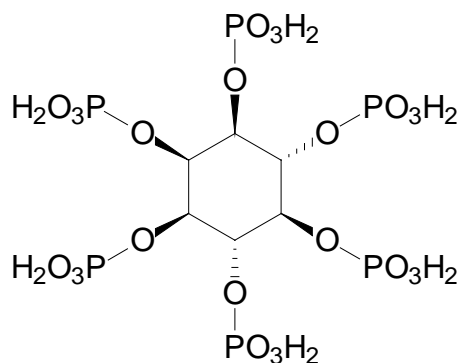
A galtifenin jódozott, a mebrofenin brómozott alkilfenil vegyület.



IV.17. Ábra:

**A** = mebrofenin, **B** = galtifenin.

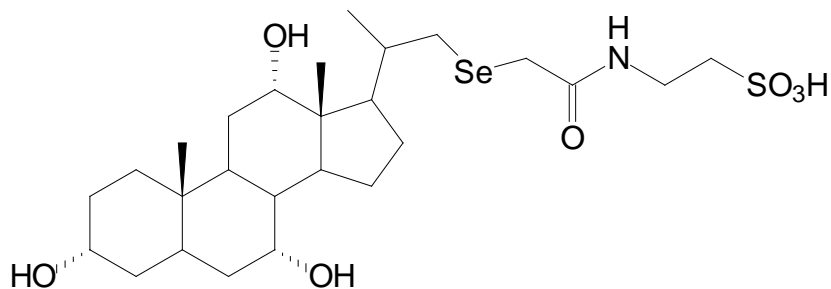
A *Technetium Tc99m phytate* az inozitol hexafoszfát komplexe, ugyancsak használatos a cholezcintigráfiában. Ezt a radiofarmakont azonban már más anatómiai képletek, például a „Sentinel nyirokcsomó” leképezésére is sikerrel alkalmazták<sup>10</sup>.



IV.18. Ábra:

Az inozitol hexafoszfátja (ortofoszfátésztere) is stabil komplexet képez  $^{99m}\text{Tc}$  izotóppal.

Viszonylag ritkábban alkalmazott készítmények a *szelénizotóppal* ( $^{75}\text{Se}$ ) jelölt *epesav, kólsav* származékok csoportja. Ezt a csoportot már régóta tanulmányozzák alapkutatásokban az enterohepatikus körforgás vizsgálatára, anatómiai leképezésére<sup>11</sup>. A  $^{75}\text{Se}$  izotóp gammasugárzó, orális adagolás mellett mintegy 40 napig marad a szervezetben, így gammakamerával jól követhető felszívódása (vagy annak gátoltsága) a vékonybélből, bekerülése és mozgása (vagy annak gátoltsága) a májba és az epekapillárisokba, majd pedig kiürülése (vagy annak gátoltsága) újra a vékonybélbe (a körfolyamat innen kezdődhet előlről). A nem reabszorbeálódott radiofarmakon jelenléte az alsóbb bélszakaszokban (a béltartalommal ürül ki véglegesen) lehetővé teszi azok leképezését is. Az epesavak fiziológiásan *glicinnel* vagy *taurinnal* (2-amino-etánszulfonsav) konjugálva vannak jelen az epében. Ezért a kutatásokba is olyan molekulák kerültek, amelyek ehhez hasonló szerkezettel bírnak. A nem konjugált származékok ugyanis alkalmazhatóságuk vizsgálata során lemaradtak a konjugált származékokkal szemben. Előállítottak tríciummal és  $^{14}\text{C}$  izotóppal jelölt származékokat is, mégis a szelénizotópot tartalmazó anyagok bizonyultak a legjobbnak, legoptimálisabbnak (felszívódás más szövetekbe legyen alacsony, stabilitás legyen magas, radioaktív terhelés maradjon alacsony, stb.). Ezek közül a molekulák közül került ki a *Tauroszelkolinsav* (*Tauroselcholic acid*, INN) fantázianévvel ellátott molekula, amely számos ilyen típusú gyári készítmény hatóanyaga. Kólsav származékok MRI kontrasztanyagként történő alkalmazására péda a „III.53. Ábrán” látható molekula.



IV.19. Ábra:

A *Tauroselkolinsav* molekula hatóanyaga az enterohepatikus körforgás anatómiájának és folyamatának vizsgálatára alkalmas készítménynek.

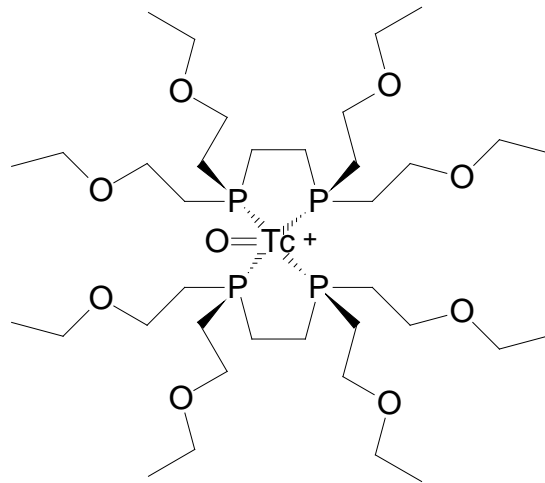
A tüdő diagnosztizálására alkalmazhatóak például radioaktív nemesgázok. Ezek úgynevezett inhalációs készítmények. A nemesgázok előnye, hogy nagyon stabilak, nem bomlanak el alkalmazásuk során, tehát nem okoznak metabolikus mellékhatásokat. Ilyen származékok találhatóak számos készítményben: kripton gáz ( $^{81m}\text{Kr}$ ), xenon gáz ( $^{127}\text{Xe}$  vagy  $^{133}\text{Xe}$ ). Inhalációra használatosak még: *Technetium Tc99m technogas* (szuperfinom nanoszénrészecskék  $^{99m}\text{Tc}$  izotóppal jelezve LungSPECT vagy PulmoSPECT módszerhez tüdőembolizáció vizsgálatára), *Technécium Tc99m nanokolloid* és *Technetium Tc99m pentetic acid* (Itt a komplexképző a már jól ismert *dietiléntriámin-pentaecetsav*, DTPA, lásd a „III.34. Ábrán”. Belélegezve és intravénásan is adható. A vérből a vesén keresztül ürül, tehát urográfiára is használható.). A technécium nanokolloidban ebben az esetben antimon(III)-szulfid nanorészecskéket találunk  $^{99m}\text{Tc}$  izotóppal jelezve. Maga a technécium nanokolloid ( $^{99m}\text{Tc-Sb}_2\text{S}_3$ ) úgy készül, hogy antimon(III)-szulfid nanokolloidba kevernek nátrium(I)-pertechnetátot borohidrid ioncserélő gyanta jelenlétében. Forradalmi változás, hogy a redukálószer itt már (a korábbi készítmények esetében ez nagyon sokszor ekvivalens mennyiségű, tehát igen kevés ón(II)-klorid volt és még most is az) nem  $\text{SnCl}_2$ , hanem szilárd halmazállapotú borohidrid típusú anyag, ami a beadást megelőző előkészítés után egyszerűen kiszűrhető az oldatból<sup>12</sup>.

A tüdő képkalkotó eljárásban történő vizsgálatára hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben a *Technetii ( $^{99m}\text{Tc}$ ) macrolsalbi suspensio iniectionabilis* készítmény is. Ez a szintén hivatalos *Human albumin solution (0255)* alkalmazásával készítenődő. A készítmény maximum 3 mg/ml ón(II) sót tartalmazhat redukálószer gyanánt a foszfát vagy citrát puffer mellett. A kész injekcióban a részecskék mérete 10-100  $\mu\text{m}$  között kell legyen. A készítmény nem használható fel, ha közvetlen a felhasználást megelőző összerázás nem eredményez homogén szuszpenziót!

A pajzsmirigy (Glandula thyreoidea) leképezésére kétféle anyagot használ a nukleáris medicina. Az egyik a jódzott készítmények sora: *Natrii iodidum* ( $^{131}\text{I}$ ) vagy ( $^{124}\text{I}$ ) vagy ( $^{123}\text{I}$ ). Mindhárom készítmény általában hivatalos a gyógyszerkönyvekben. Ezek a normál jódval azonos módon, a fízológíás úton

kumulálódnak a szóban forgó szerv szövetében, ami után valamelyik képalkotó eljárással leképezhető a szerv a hyperthyreoidizmus mértékének megállapítása érdekében (milyen gyorsan kötődik be a jód és mennyi, milyen mértékben). A másik anyag a pertechnetát anion ( $\text{TcO}_4^-$ ), amit nátrium vagy kálium sójaként alkalmaznak. A pertechnetát anion szerkezetileg hasonlít a permanganátra [ $\text{MnO}_4^-$ , mangán(VII) helyett technécium(VII) iont tartalmaz], de nem olyan erős oxidáló szer, és a perklorátra ( $\text{ClO}_4^-$ ), melyhez hasonlóan megakadályozza a jodidok beépülését a pajzsmirigybe (A kálium-perklorát hipertireózisban alkalmazott gyógyszer.). A pertechnetáttal történő leképezés inkább a pajzsmirigy anatómiáját (a mirigy minden részébe bekötődik), semmint a jódfelvétel mennyiségi viszonyait (erre a jódisotópok szolgálnak) tükrözi. A pertechnetát anion előállítását  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  izotópként technécium generátorban történik, ahol radioaktív molibdenát ( $\text{MoO}_4^{2-}$ )  $^{99}\text{Mo}$  izotópjára található alumínium-oxidon, mint bevonat, amit neutronnal bombázva kapják a metastabil  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  izotópot pertechnetát formájában. A neutronnyalábot radioaktív uránizotópokból készítik reaktorban. A  $^{99}\text{Mo}$  felezési ideje hosszú (66 óra), így nehézség nélkül szállítható ki kórházakba, klinikákra, ahol elkészítik belőle generátorban a technécium  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  izotópot. Gyakorlatilag minden célra (minden diagnosztikai eljárásra) így készítik az igen rövid felezési idejű (6 óra)  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  izotópot. Minden ilyen tevékenység során gondoskodni kell a radioaktív anyagokkal végzett munkakörülmények biztosításáról, az előírások betartásának ellenőrzéséről.

A szív és érrendszer képalkotó eljárásai során is számos technécium komplexet alkalmaznak. Ilyen molekula például a *Technetium  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  tetrafosmin* komplexe is, mely a *Myoview* készítmény hatóanyaga. A kizárólag diagnosztikai célra alkalmazható, fehér port tartalmazó porampulla a komplexképző (Lewis-bázis) ágenst (tetrafoszmin), mint ligandumot tartalmazza. Az oldatos injekció előállításához oldószer a pyrogénmentes és steril fiziológiás só. Ebben oldják fel a komplexképzőt, majd a technécium generátorból frissen kioldott pertechnetáttal elegyítve készítik magát a komplexet (közvetlen beadás előtt, lásd a jelen fejezet általános bevezetőjét). A készítmény engedélyezett myocardialis ischemia és/vagy infarktus diagnosztizálására és lokalizációjára, valamint perfúzió és reperfúzió ellenőrzésére SPECT módszerrel. Ez a módszer gyakorlatilag egy érfestéses (angiográfiás) technikai eljárás. Az érfestés lehet artériás (arteriográfia), vénás (phlebográfia) vagy nyirokeres (lymphográfia). Engedélye van még emlődaganat diagnosztizálására is. A *tetrafoszmin (INN)* fantázianeve Lewis-bázisnak a komplexben két molekulája található. Egy molekulája két, etilénhíddal összekötött foszforatomot (az EDTA mintájára etilén-difoszfin), rajtuk pedig két-két (etoxi)etilcsoportot tartalmaz.



IV.20. Ábra:

A *Technetium*  $^{99m}\text{Tc}$  tetrofosmin komplex szerkezete.

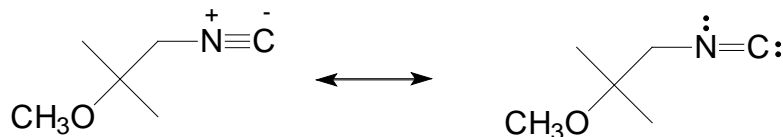
Hasonló indikációkban alkalmazzák a *Technetium*  $^{99m}\text{Tc}$  sestamibi molekulát is. A myocardialis perfúzió leképezésére azért alkalmas a molekula, mert lipofil kation lévén a szívizom vérellátó rendszerében feldúsul, ami a komplexképző ágensnek köszönhető. Maga a komplexképző ligand egy izocianid (izonitril) típusú vegyület, melyből hat darab koordinálódik a  $^{99m}\text{Tc}$  izotóp köré. Az izocianidok két mezomer határszerkezettel bíró vegyületek, melyből az egyik forma egy belső só:



IV.21. Ábra:

Az izocianidok (izonitrilek) rezonancia határszerkezetei.

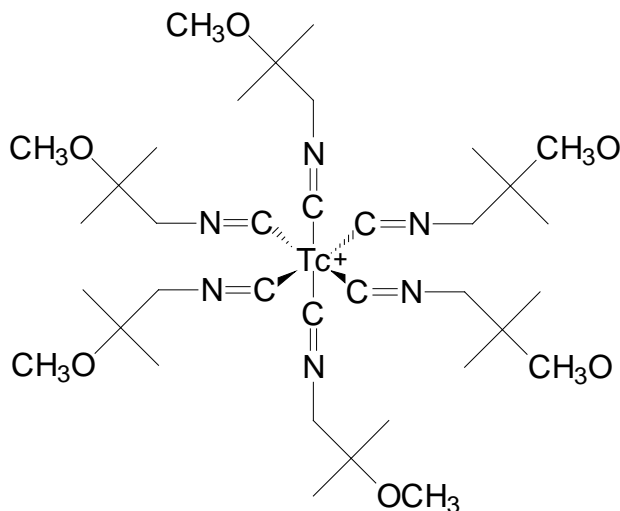
A *Technetium*  $^{99m}\text{Tc}$  sestamibi molekulában is hasonló izocianid származék, a (2-metoxi-2-metil)propilizonitril (2-metoxi-izobutilizonitril) található.



IV.22. Ábra:

A propilizonitril (izobutilizonitril) ligandum mezomerei.

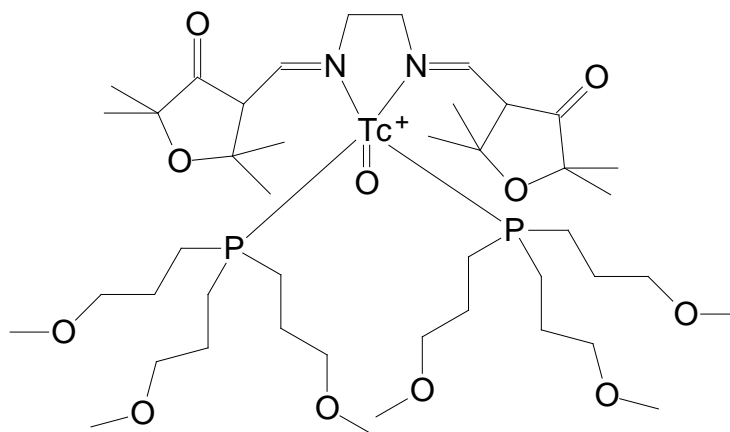
Ebből az izonitril ligandumból hatot koordinál a technécium izotóp, ezért a fantázianeve (INN) is (sesta = 6) metoxi-izobutilizonitril („mibi”), azaz *sestamibi*.



IV.23. Ábra:

A *Technetium*  $^{99m}\text{Tc}$  *sestamibi* komplex szerkezete.

Hasonló anyag még a *Technetium*  $^{99m}\text{Tc}$  *furifosmin* is, amelyben kétféle ligandum is található a technécium izotóp koordinációs szférájában. Az egyik egy difuranonilidén-etiléndiamin, a másik pedig két [tris(3-metoxipropil)]foszfin molekula.



IV.24. Ábra:

A *Technetium*  $^{99m}\text{Tc}$  *furifosmin* vegyes komplexe.

A kardiológiában használatos diagnosztikai szerek közül ismertek és használatosak peptid típusúak is (pl: *Technetium* <sup>99m</sup>Tc *apcítide*), valamint humán albuminnal komplexáltak is (pl: *Technetium* <sup>99m</sup>Tc *human albumin*). Hasonlóan más szervi képalkotó eljárásokhoz, itt is találhatóak jódtartalmú diagnosztikumok, mint például albuminhoz (*Iodone* <sup>125</sup>I *human albumin*) vagy fibrinogénhez (*Fibrinogen* <sup>125</sup>I) kötött komplexek. Ezeknél nyilvánvalóan a fiziológiás makromolekula komplexálja a technéciumot. Egyéb szerkezetű kardiológiai szerek közül említést érdemel még az *Indium* <sup>111</sup>In *imciromab*, amelyet monoklonális antitest („monoclonal antibody” = MAB) komplexál, mely antitest azonban rágcsáló MAB, ezért érzékenységi reakciókat válthat ki. Az engedélyezési eljárásban a cég visszavonta (az FDA közlemények tanúsága szerint) engedélyezési dokumentációját az FDA-tól.

A gyulladások és fertőzések diagnosztikájában is használatosak technécium komplexek, mint a képalkotást segítő diagnosztikumok. Az egyik ilyen komplex a *Technetium* <sup>99m</sup>Tc *immunoglobulin* nevű hatóanyag, amelyet például *brucellosis* diagnózisában és lokalizációjában is használtak<sup>13</sup>. A közleményben összeális érintettségű betegeket csontszcintigráfiának alávetve állapították meg a fertőzési góccok helyét és kiterjedését. Ezt annak köszönhetően teheték meg, hogy a gammasugárzó izotópot poliklonális humán immunoglobulinnal komplexálták, majd az, a beadást követően a fertőzési góccokban kötődött ki. Hasonló céllal használták szemészeti bántalmak által keltett gyulladás kimutatására is Grave ophthalmopátiában<sup>14</sup>. A gyermekkori és felnőttekben is kialakulni képes szemüregi és környéki idiopátiás gyulladás bakteriális fertőzés következménye is lehet. A leképezést SPECT eljárásban gammadetektor kamerákkal végezték. Ugyancsak gyulladással járó folyamatok diagnosztizálásában használható a <sup>99m</sup>Tc-HMPAO (*Technetium exametazime*, lásd IV.4. Ábra) komplexszel jelzett fehérvérsejtek frakcionálása is<sup>15</sup>. Az eozinofil leukocitákhoz ugyanis szelektív kötődést mutat az exametazim technetát, ami a gyulladás differenciáldiagnosztikájában fontos. A gradiens centrifugálás után kapott frakciók radioaktivitási értékeiből ugyanis megállapítható, hogy mennyire emelkedett az eozinofil szám (ennek értéke korrelál a hisztokémiai úton kapott eredménnyel). Gyulladással járó folyamatok technécium izotóppal támogatott diagnózisában granulocita-ellenes antitestek (mint komplexáló ágensek, ligandumok) is használhatók és használatban is vannak. Csípőprotézisek infektálódásának megállapítására például eredményesen használható az „*antigranulocyte antibody scintigraphy*” eljárás is<sup>16</sup>. A *LeukoScan* nevű készítmény hatóanyaga is ilyen antigranulocita antitest (*Technetium* <sup>99m</sup>Tc *sulesomab*, rágcsáló monoklonális antitest), amely természetesen számos más diagnózis felállítására is használható.

Gyulladásos és fertőzéses góccok diagnosztizálását <sup>111</sup>In izotóppal készített komplexek is támogatják. Ilyen hivatalosan engedélyezett komplexek az *Indium* <sup>111</sup>In *oxinate* és *tropolonate* molekulák, melyekkel különféle sejteket jelölhetnek. Leukociták és granulociták tropolonáttal történő jelölésével például sikerrel (nagyon kevés „fals-pozitív” mellett) volt lokalizálható tályog (abszcesszus)<sup>17</sup>. Az indium 111 izotóp három oxinnal (8-hidroxikinolin) és ugyancsak három tropolonnal képez stabil komplexet.





IV.25. Ábra:

Az  $^{111}\text{In}$  koplexáló ligandumai: **A** = oxin, **B** = tropolon.

Gyulladásos és fertőzések gócai (különösen a tüdőben, de extrapulmonálisan is, például lymphoid eredetűek) lokalizálására és monitorozására alkalmas a *Gallium*  $^{67}\text{Ga}$  citrát intravénás injekció, mely a Ph. Eur. hivatalos készítménye. Engedélyezett még a lymphoid rendszer daganatos folyamatainak diagnosztizálására (*Hodgkin és non-Hodgkin lymphoma*) és stádium-besorolására is. A készítmény hatóanyaga a radioaktív  $\text{Ga}^{3+}$  izotópnak citromsavval képzett sója. A gallium gyulladásos és tumoros gócokban feldúsul, köszönhetően a vas(III)-ionhoz hasonló fizikai-kémiai tulajdonságainak. A vizelettel és a béltartalommal ürül, de a csontrendszerben még hetekkel a beadott dózis után is jelentős része érzékelhető. Felezési ideje mintegy 78 óra. Elektronbesugárzás (SPECT) hatására, elektronbefogással bomlik, aminek terméke a stabil cink és gammasugárzás, mely gammakamerákkal detektálható.

Megállapítható, hogy a legtöbb technécium izotóppal működő diagnosztikum a tumordiagnosztikában, a tumorok képalkotó eljárással történő vizsgálatában került alkalmazásra. Ezen kívül hivatalosak még indium izotópot tartalmazó, valamint radioaktív jódval vagy fluorral működő készítmények is. A „IV.10. Ábrán” bemutatott komplexképző, a 2,3-dimerkaptoborostyánkősav (DMBS)  $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$  izotóppal alkotott komplexe például ilyen diagnosztikum. Mások mellett metasztatikus pajzsmirigykarcinoma szcintigráfiája során is sikerrel alkalmazták<sup>18</sup>. Ennek a molekulának a szerkezetében két DMBS molekula található, tehát négy kénatom és egy oxigénatom komplexálja az izotópatomot.

Egy egészen új diagnosztikum, a *Tecnetium*  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  etarfolatide csak néhány éve került alapkutatási programokba, mint diagnosztikum. Ezt a diagnosztikumként használható komplexet egy potenciális gyógyszer (*Vintafolide, Merck-Endocyte*)<sup>19</sup> társkiagnosztikumaként („*companion imaging diagnostics*”)<sup>20</sup> választották ki diagnosztikumká történő kifejlesztésre. A Vintafolide egy olyan gyógyszerjelölt (EC-145), amelynek szerkezetileg van egy *dezacetilvinblasztin* monohidrazid molekularésze. Ez a vinblasztin egy peptid típusú áthidaló résszel (spacer) kapcsolódik egy folsav molekulához. Ezen szerkezeti készség mellett a Vintafolide minden folsavreceptor pozitív tumor esetében (különösen ovárium és tüdőrák) sikerrel vezethető be a terápiás protokollba. Nos, a *Tecnetium*  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  etarfolatide (*Folcepri, Endocyte Europe*) ennek a Vintafolid nevű készítménynek a társkiagnosztikuma. Egyúttal egyik



**Irodalomjegyzék:**

1. R. D. Neirinckx, L. R. Canning, I. M. Piper, D. P. Nowotnik, R. D. Pickett, R. A. Holmes, W. A. Volkert, A. M. Forster, P. S. Weisner, J. A. Marriou, S. B. Chaplin: *J. Nucl. Med.*, **28**, 191-202 (1987).
2. N. Mirahmadi, M. H. Babaei, A. M. Vali, F. J. Daha, F. Kobarfard, S. Dadashzadeh: *Nucl. Med. Biol.*, **35**, 387-392 (2008).
3. K. Ogasawara, K. Mizoi, S. Fujiwara, T. Yoshimoto: *Amer. J. Neuroradiol.*, **20**, 626-628 (1999).
4. J. C. Hung, S. Chowdhury, M. G. Redfern, D. W. Mahoney: *Eur. J. Nucl. Med.*, **24**, 655-659 (1997).
5. D. Martini, P. Panichelli, G. Valentini: *WO2009046897 A1* számú szabadalmi bejelentés (2009. 04. 16.).
6. F. J. van Hemert, H. van Lenthe, K. J. N. Schimmel, B. L. F. van Eck-Smit: *Ann. Nucl. Med.*, **19**, 345-349 (2005).
7. G. T. Krishnamurthy, S. Krishnamurthy: *Nuclear hepatology: A Textbook of Hepatobiliary Diseases*, Springer (2009).
8. G. T. Krishnamurthy, F. E. Turner: *Semin. Nucl. Med.*, **20**, 139-140 (1990).
9. G. Ghibbellini, E. M. Leslie, G. M. Pollack, K. L. R. Brouwer: *Pharmaceutical Research*, **25**, 1851-1860 (2008).
10. S. Ogawa, H. Kobayashi, S. Amada, H. Yahata, K. Sonoda, K. Abe, S. Baba, M. Sasaki, T. Kaku, N. Wake: *Int. J. Clin. Oncol.*, **15**, 52-58 (2010).
11. G. S. Boyd, M. V. Merrick, R. Monks, I. L. Thomas: *J. Nucl. Med.*, **22**, 720-725 (1981).
12. S. Park, K. Park, B. Shin: *US20050186134 A1* számú szabadalmi bejelentés (2005. aug. 25.).
13. A. Kadanali, E. Varoglu, M. Kerek, M. A. Tasyaran: *Clin. Microbiol. Infec.*, **11**, 480-485 (2005).
14. H. Durak, M. Söylev, I. Durak, G. C. Kaya, B. Uysal: *Clin. Nucl. Med.*, **25**, 704-707 (2000).
15. M. R. Puncher, P. J. Blower: *Eur. J. Nucl. Med.*, **21**, 1175-1182 (1994).
16. D. Rubello, L. Rampin, E. Banti, G. Grassetto, A. Massaro, S. Cittadin, L. Pavan, A. M. Cattelan, S. Fanti, A. Al-Nahhas, M. D. Gross, A. Alavi: *Nucl. Med. Commun.*, **29**, 994-998 (2008).

17. A. M. Peters, S. H. Saverymottu, H. J. Raevy, H. J. Danpure, S. Osman, J. P. Lavender: *J. Nucl. Med.*, **24**, 39-44 (1983).
18. O. A. Mojimiyini, R. Udelsman, N. D. Soper, B. J. Shepstone, N. E. Dudley: *Clin. Nucl. Med.*, **16**, 259-262 (1991).
19. F. Dosio, P. Milla, L. Cattel: *Curr. Opin. Investig. Drugs*, **11**, 1424-1433 (2010).
20. P. H. Kuo: *Radiology Today*, **14**, 32-33 (2013).
21. EMA/CHMP/139146/2014 (2014. 03. 20.). Folcepri, Summary of opinion (initial authorisation). Idézet a pozitív állásfoglalásból:

#### „Folcepri etarfolatide

On 20 March 2014, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a positive opinion, recommending the granting of a conditional marketing authorisation for the medicinal product Folcepri intended to be used, after intravenously administered folic acid, in single photon emission computed tomography (SPECT) imaging to select adult patients with ovarian cancer suitable for treatment with the anticancer medicine vintafolide.

Folcepri was designated an orphan medicinal product on 10 September 2012. The applicant for this medicinal product is Endocyte Europe, B.V. Folcepri is to be available as a 100 microgram kit for radiopharmaceutical preparation. The active substance of Folcepri, etarfolatide, consists of folic acid and a technetium-99m chelating peptide. It binds to the folate receptor expressed on the surface of many types of cancers, including ovarian cancer. Following radiolabeling with technetium-99m, Folcepri is used in SPECT imaging to detect cancer cells with folate receptor.

The benefits with Folcepri are its ability to detect adult patients with platinum-resistant ovarian cancer that express the folate receptor on all target lesions and who are therefore suitable for treatment with vintafolide, which targets cancer cells expressing the folate receptor (see Summary of Opinion on Vynfinit). The only side effect reported with Folcepri was pruritus, which was reported uncommonly.

A pharmacovigilance plan for Folcepri will be implemented as part of the marketing authorisation. The text for the approved indication is as follows: "This medicinal product is for diagnostic use only. After radiolabelling with sodium pertechnetate (99mTc) solution, Folcepri is indicated, after intravenously administered folic acid, for single photon emission computed tomography (SPECT) imaging, in combination with Computed Tomography (CT) or Magnetic Resonance Imaging (MRI), for the selection of adult patients for treatment with vintafolide, a folate receptor (FR) targeted therapeutic for use in ovarian cancer". Folcepri is to be prescribed by physicians experienced in radioisotope diagnostic imaging.

Detailed recommendations for the use of this product will be described in the summary of product characteristics (SmPC), which will be published in the European public assessment report (EPAR) and made available in all official European Union languages after the marketing authorisation has been granted by the European Commission."

## V. Platinakomplexek a gyógyászatban

A platinakomplexek tumorellenes hatásának felismerése a XX. század hatvanas éveinek elején, közepén (Rosenberg és munkatársai, 1964)<sup>1</sup> óriási lökést adott a bioszervetlen kémia gyógyszerkutatásban betöltött szerepének drámai hangsúlyosodásához. Itt is, mint számos más esetben a véletlennek meghatározó szerep jutott. Nem a platina tumorellenes hatását vizsgálták ugyanis, amikor olyan eredményeket kaptak, amik meglepték a kutatókat: elektromos feszültség, elektromágnesesség jelenlétében vizsgálták mikroorganizmusok szaporodását, amely vizsgálatokhoz platinaelektrodot használtak. Utóbbi feloldódott az ammóniás közegben és leállította a vizsgált baktériumok osztódását. Ez a tény akkor is bekövetkezett, ha nem volt elektromosság kapcsolva az elektródra. Bebizonyították, hogy ez a hatás a platina(II)-ionok diammin komplexének tulajdonítható. Attól az időszaktól napjainkig több tízezer közlemény számolt be arról, hogy platinakomplexet állítottak elő és vizsgálták tumorellenes hatásukat. A legújabb kutatásokban már nem csak Pt(II), hanem Pt(IV) származékokkal is igen jó eredményeket értek el. A gyógyszergyártók számára azonban a „cash-cow”, a profittozó tyúk, még mindig a platina(II) sorozat.

A platina származékainak gyógyszerként történő alkalmazását nem kizárólag a platina, mint fémion tulajdonságai teszik lehetővé. Meghatározó szerepe van a komplexáló ágens (ligandum) szubsztituáltsági fokának, a komplex geometriájának, sztereokémiájának is. Másként fogalmazva tehát a két molekuláris rész (Lewis-sav és Lewis-bázis) együttesen szabja meg a gyógyszerként történő alkalmazhatóság alapjait. Ezért van az, hogy a különböző komplexekben foglalt, ugyanolyan platina(II)-ion származékainak nem mindegyikéből lett gyógyszer! A hatékonyságot leginkább az alábbi tényezők befolyásolják a komplexek esetében: a ligandumok típusa és száma, a koordinációs geometria, a koordinációs kötések energiája, a központi fémion oxidációs állapota, a koordinációs szférán kívüli kölcsönhatások, a ligandumszubsztitúciós reakciókban mutatott aktivitás és a redoxpotenciál fémion vagy ligandum specifikus volta. A már említett véletlenszerű (szerencsés?) felfedezés, miszerint a platinaelektrod (áram nélkül) forrása volt a platina(II)-ionnak, ami aztán a szintén jelen lévő ammóniával és kloriddal diklór-diamminplatina(II)-komplexet adva meggátolta a sejtek szaporodását, eredményezte az első, rákellenes kemoterápiában használatos platinakomplexet<sup>1</sup>. Rosenberg és munkatársai azonosították a hatásért felelős komplexeket<sup>2,3</sup>: *cisz*-diammin-diklór-platina(II) és *cisz*-diammin-tetraklór-platina(IV), melyek közül a Pt(II)-komplex volt hatékonyabb. A Pt(II) síknégyszetes, míg a Pt(IV) származék oktaéderes elrendeződésű.



V.1. Ábra:

A Pt(II)- és Pt(IV)-ionok komplexei különböző térbeli elrendeződése.

A komplex geometriája is fontosnak bizonyult: a síknégyzetes elrendeződésű szerkezetek közül csak a *cisz* geometriai izomer volt hatékony DNS bénító, gátló. A komplex ligandum-szubsztitúciós reakcióban reagál a DNS molekulákkal. Ez többek között azért lehetséges, mert a kloridok a Pt(II) származékok sószerű kötéséből sokkal könnyebben szabadulnak, mint a jóval erősebb kovalens datív kötéssel kapcsolódó ammónia (ammin) nitrogének. Az ilyen módon szabaddá váló vegyértékeivel a platinaionok a kloridionok helyett például a DNS molekulák guaninjaihoz kapcsolódhatnak, mivel azok 9-es nitrogénjei viszonylag könnyen távozó hidrogént hordoznak. Egy molekula ciszplatin kapcsolódhat ugyanazon DNS szál két szomszédos guaninjához, két szomszédos DNS szál két guaninjához (ez történik a replikáció során) vagy a DNS szálhoz és egy fehérjéhez guaninon keresztül. Ebben a ligandum-szubsztitúciós reakcióban a kloridok előbb vízmolekulákra cserélődnek, így képezve a megfelelő akvakomplexeiket. A kloridon kívül számos más ligandum kinetikai vizsgálatát is elvégezték a szóban forgó ligandum-szubsztitúciós reakcióban. Kiderült, hogy a könnyen szubsztituálható ligandumok, mint például az akvaligandum, mérgezőek, míg az igen nehezen szubsztituálható jodid és rodanid anionok, mint ligandumok nagyon nehezen helyettesíthetők, így ez utóbbiak nem is hatékonyak. A közepesen aktív kloridligandum azonban optimális ebből a szempontból ( $\text{H}_2\text{O} > \text{Cl}^- > \text{I}^- > \text{SCN}^-$  sorrendben csökken a szubsztituálhatóság).

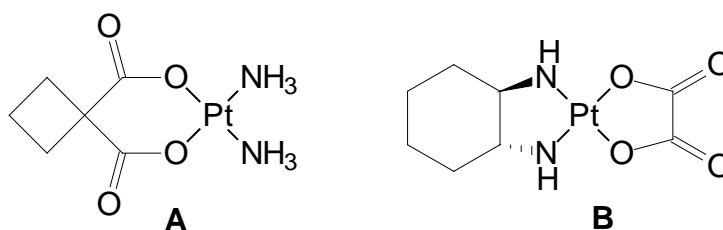


V.2. Ábra:

A *cisz*- és *transz*-diammin-diklór-platina(II)-komplexeik.

A *cisz* izomer klinikai kipróbálása után *ciszplatin* név alatt került törzskönyvezésre és engedélyezésre 1978-ban, mint hererák és petefészekrák ellen hatékony készítmény. Hererákban azóta is sikerrel használatos. Ez a rákfajta kuratív kezelése. Úgynevezett elsővonalbeli terápiákban 1983 óta alkalmazzák. Kombinálható többek között vinblasztinnal, doxorubicinnel és 5-FU-val is.

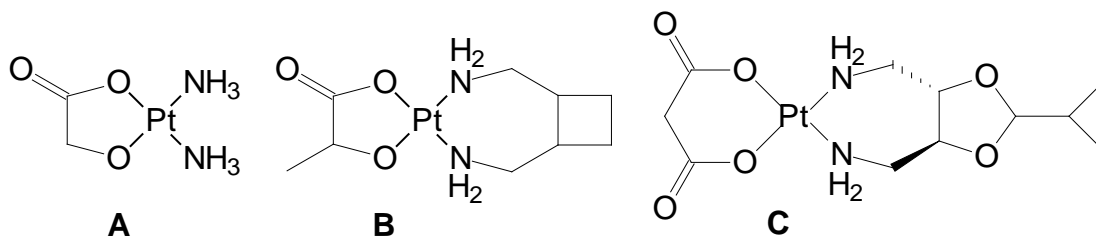
A ciszplatin mellett széles körben alkalmazott származékok még a második generációs *karboplatin* és *oxaliplatin* is. Ezeknek a származékoknak a sejtekbe való bejutását egészen pontosan még nem ismerjük, azonban ez a terület igen fontos gyakorlati probléma. Eddigi ismereteink szerint a sejtmembránon történő áthaladást és a sejten belüli tárolódást is réz-transzporter fehérjék irányítják, kontrollálják<sup>5,6</sup>. A karboplatinban található ciklobután-dikarbonsav ligandum-szubsztitúciós aktivitása jóval gyengébb, mint a ciszplatin kloridligandumáé, de még hatékonyságot biztosít. A legfiatalabb származék, az oxaliplatin esetében oxalát vesz részt a szubsztitúciós reakcióban. Aminoliganduma a *transz*-1,2-diaminociklohexán, amelynek jelenléte csökkenti ugyan a ciszplatinhoz képest az aktivitást, de még hatékony.



V.3. Ábra:

*A karboplatin: A és az oxaliplatin: B.*

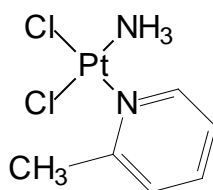
Még fiatalabb származékok a glikolsav Pt(II)-komplexe, a *cisz*-{diamminplatina(II)-glikolát (*nedaplatin*)<sup>16</sup>, továbbá egy tejsav platina(II)-komplex, a diasztereomer keverék *cisz*-{(bis-aminometil)ciklobután-platina(II)-laktát} (*lobaplatin*)<sup>17</sup> és a malonsav Pt(II)-komplexe, a *cisz*-{*transz*(bis-aminometil)izopropildioxol-platina(II)-malonát (*heptaplatin*)<sup>18</sup> is. Az eddig említett hatóanyagok globálisan vagy regionálisan mind engedélyezett, hivatalos gyógyszerek valamilyen hematológiai vagy szoliter tumoros indikáció(k)ban. Valamennyien platina(II) származékok, hiszen platina(IV) származék legutóbbi információk szerint még nincsen kereskedelmi forgalomban.



V.4. Ábra:

*A nedaplatin (A), a lobaplatin (B) és a heptaplatin (C) engedélyes gyógyszerek hatóanyagai.*

Az egyre újabb származékok kapcsán már a rezisztencia kérdése is felmerül. A platina származékokkal kapcsolatban ugyanis a rezisztencia alacsony szintje szintén érdekes kérdés: miért van ez így? A „repair” mechanizmusok ugyanis nem, vagy csak nehezen ismerik fel a Pt-DNS komplexet, aminek okát szintén széles körben vizsgálják (vannak fiziológiás fehérjék, melyek szinte becsomagolják a platinálódott makromolekulákat)<sup>7</sup>. Az egyik ilyen rezisztencia áttörésére vizsgált molekula a *pikoplatin*, amely a ciszplatinnak olyan származéka, amelyben az egyik ammónia ligandumot 2-pikolin helyettesíti<sup>8,9</sup>. Ez a molekula olyan petefészekrákos esetekben hatékony, amelyek ciszplatinra rezisztensek. A pikoplatin molekula aktivitása klórszubsztitúciós ligandumcserében jóval kisebb a ciszplatinénál.

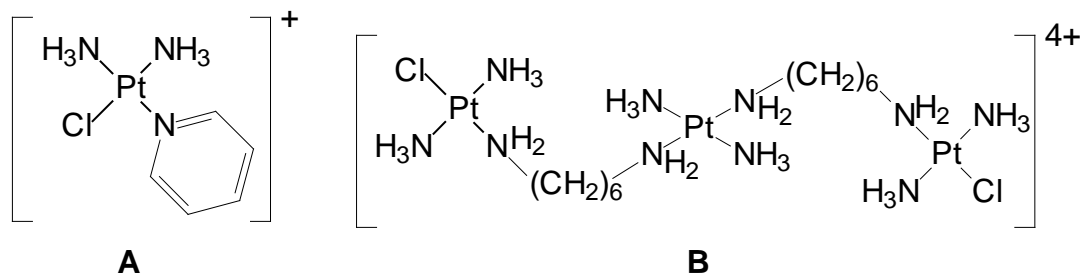


V.5. Ábra:

A *pikoplatin* molekula rezisztens tumorsejtek esetében is hatékony.

A platinakomplexek korai, 1970-es évek beli kutatása során kialakult az a felfogás, hogy a sejtekbe való könnyebb bejutás érdekében a komplexek töltésmentes, neutrális molekulák legyenek. Ma már ez nem minden esetben van így! Olyan molekulák is hatékonyak bizonyultak, amelyek töltést hordoznak<sup>10</sup>. Ilyen származék például a *cisz*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(piridin)Cl]<sup>+</sup> komplex kation és a hárommagvú, két hexametilén-áthidalással szintetizált Pt(II)-komplex kation is (V.6. Ábra), amelyek nitrátként vannak forgalomban. Mindkettőt jellemzi, hogy csak egyetlen kloridligandum található egyetlen platinán, vagyis a ciszplatin platinaionjával ellentétben nem bifunkciósak a ligandum-szubsztitúciós folyamatokban, hanem monofunkciósak. Szerkezetükben a platina(II)-ion két pozitív töltésével szemben csak a klorid negatív töltése áll, szemben a ciszplatinnal, karboplatinnal és oxaliplatinnal, amelyekben a két pozitív töltést kiegyenlíti a két kloridion, a ciklobután-dikarboxilát- vagy az oxalát-anion. Ezzel egyszersmind az a régebbi keletű álláspont is megdőlni látszik, hogy a platinakomplexeknek mindenképpen két gyengén kötött ligandumot (akár kloridok akár oxigéntartalmú szerves anionok) kell tartalmazniuk. A hárommagvú platinakomplex egyrészt (a kialakuló Pt-nukleofilatom kötés mellett) hidrogénhidas szerkezetben is kapcsolódhat a DNS-hez, másrészt jóval szélesebb keresztmetsztést képes létrehozni, távolabbi pontokat képes áthidalni akár egy DNS szálon belül is. A molekulát fázis II. kipróbálásig vitték, de bizonyos tumorfeleségekből mutatott szerény hatása és számos betegen tapasztalt intolerancia miatt további vizsgálatait felfüggesztették<sup>18</sup>.



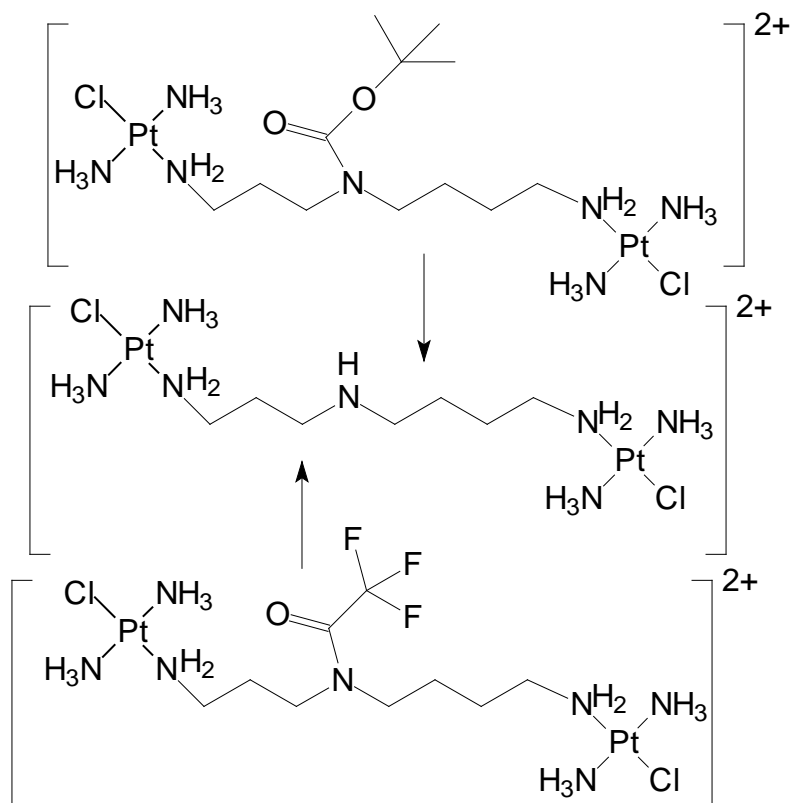


V.6. Ábra:

Az ammónia és az aminligandumok töltés nélküli ligandumok, így belőlük platínával komplex kationok képződnek: *cisz*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(piridin)Cl]<sup>+</sup> (A) és

[{*transz*-(PtCl(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(*transz*-Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>){NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>NH<sub>2</sub>}<sub>2</sub>]}<sup>4+</sup> (B).

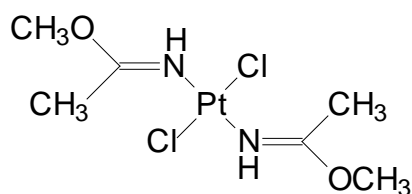
A többmagvú platina(II)-komplexek második generációjának néhány képviselője két platina(II)-iont tartalmaz. Ilyenek például az alábbi ábrán (V.7. Ábra) látható származékok is. Ezek a származékok a ciszplatin hatását 20-30-szorosan meghaladják modell sejtvonalakon, és más mechanizmus szerint is hatnak, más a kezelésre adott celluláris válasz például glioma sejtek esetében<sup>19</sup>. Az ilyen típusú kétmagvú platinakomplexek, mint komplex kationok, könnyen reagálnak (akár elsődleges, akár másodlagos kötéseik kialakításával) foszfolipid molekulákkal is. Ez teszi lehetővé vizsgálatukat például a különböző membránokkal és liposzómákkal<sup>20</sup> szemben, vagyis hogy miként alakul oldhatóságuk biológiai membránokban. Kiderült, hogy sokkal erősebben kötődnek az ilyen típusú molekulák a makromolekulás lipidekhez, mint a ciszplatin. Ez is lehet hatékonyságbeli különbségük oka. Az „V.7. Ábrán” látható származékok közül a két acilezett molekula, mint kétmagvú platina(II)-komplex, tulajdonképpen „prodrug” molekulái a harmadiknak, amely a hatékony származék. Ez a hatékony Pt(II)-komplex időben lassan, pH függő hidrolízis során keletkezik, így csökkentve a dezacilezett, nagyon hatékony származék mellékhatásait. Ez is egy módja (kémiai lehetősége) a mellékhatás profil javításának. Érdekes az acilezett molekulák esetében, hogy nem csak a keletkező, dezacilezett származék kötődik a DNS szálakhoz, hanem önmaguk is képesek keresztkötéseket kialakítani. Ez a kötődés jóval, mintegy egy nagyságrenddel meghaladja a ciszplatin ilyen tulajdonságát<sup>21</sup>.



V.7. Ábra:

A platina(II)-komplex kationok közül az acilezettek előanyagai a dezacilezett származéknak. Mindháromnak önálló farmakológiai hatásai vannak.

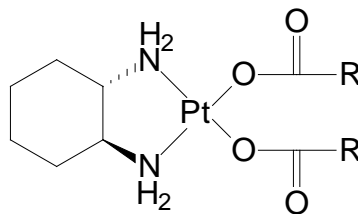
Az az álláspont is túlhaladottnak látszik, amely szerint (a hatástalan *transzplatin* szerkezetéből kiindulva) csak a *cisz* geometriájú molekulák hatékonyak. Erre példák a fenti ábrákon (V.6. és V.7.) bemutatott komplexek is. Ezek mellett vannak már vizsgálat alatt olyan, az ammin (ammónialigandum) komplexek analógjaiként is felfogható aminos (aminligandum) származékok, amelyek *transz* izomerek<sup>11</sup>. Ilyen például az imino-nitrogéneken keresztül kapcsolódó, síknégyzetes, *transz*-[bisz(metoxi-etilimino)diklórplatina(II)] neutrális komplex is, melynek *cisz* megfelelője jóval kevésbé aktív<sup>12</sup>.



V.8. Ábra:

A *transzplatin* (amminkomplex) inaktivitása mellett más amin vagy imin Pt(II)-komplexek lehetnek hatékony sejtosztódásgátló molekulák.

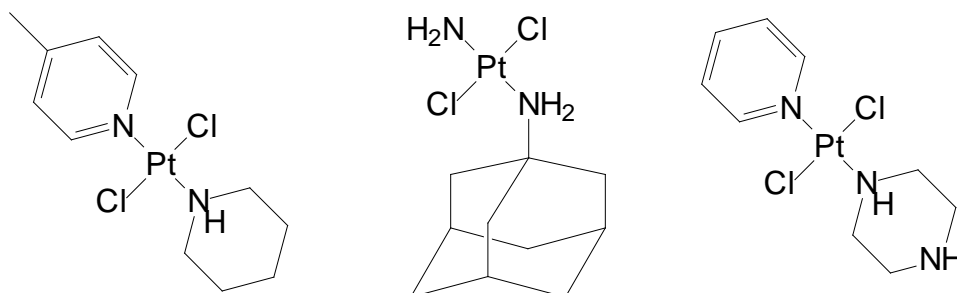
Ez természetesen nem vonatkozik a ligandumban található *transz* geometriára, hiszen attól, hogy a ligandum *transz*, a komplex lehet *cisz*. Természetesen az alábbi komplextípus származékai között is található hatékony, tumorelles szer.



V.9. Ábra:

Ligandumban *transz* geometriát hordozó *cisz*-platina(II)-komplexek (R = változatos méretű karbonsavak, mint alkil és szteroid származékok).

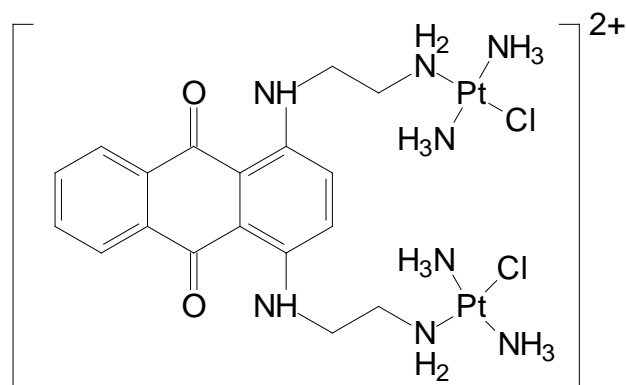
Csupán a szerkezeti sokszínűség demonstrálása érdekében láthatunk még néhány alapkutatásban résztvevő *transz*-platina(II)-komplex molekulát. Szerepelhet komplexképző ligandumként például kinolin, izokinolin, pirazol, imidazol, piridin, pikolin, piperidin, piperazin, adamantilamin és még számos más, nitrogént tartalmazó, aromás vagy alifás és cikloalifás ligandum.



V.10. Ábra:

Példák különböző szerkezetű neutrális platina(II)-komplexekre.

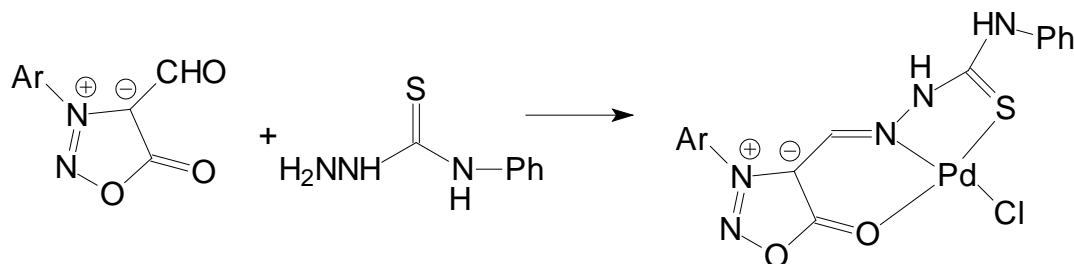
A következő példa olyan kutatási szakaszban lévő kétmagvú platina(II)-komplex, amelynek molekulája nagyon hasonlít a *mitoxantron* (antrakinon származékként hivatalos rákgyógyszer több más indikációval, mint például szklerózis multiplex, SM) szerkezetére. Az antrakinonnal történő kapcsolat lehetővé tette a platinakomplex monitorozását, hiszen fluoreszcens detektorral követhető a szervezetben megtett útja.



V.11. Ábra:

A kétmagvú fluoreszcens tulajdonságú platina(II)-komplex kation.

Érdekes, a platina(II)-komplexekhez hasonló szerkezetű, szintén hatékony tumorellenes hatással rendelkező vegyületek a nemrégiben leírt szidon („sydnone”) származékok palládium(II)-komplexei<sup>22</sup>. Maga a szidon (oxadiazol-5-on ikerion) Sydney városáról kapta a nevét (csakúgy, mint a szintén ikerionos szerkezetű Műchnon, amely oxazol-5-on és Münchenről kapta nevét), amit 3-arilszidon-4-karbaldehiddé alakítva használtak a célvegyületek előállítására. A szintézisben az aldehidet feniltioszemikarbaziddal reagáltatva nyerték a komplexáló ágens tioszemikarbazon származékokat. A komplexáló ligandum molekulákat ezután kálium-[tetraklór-palladát]-kompleksszel reagáltatták, amiből ligandum-szubsztitúciós reakcióban kapták a megfelelő palládium(II)-komplexeiket.

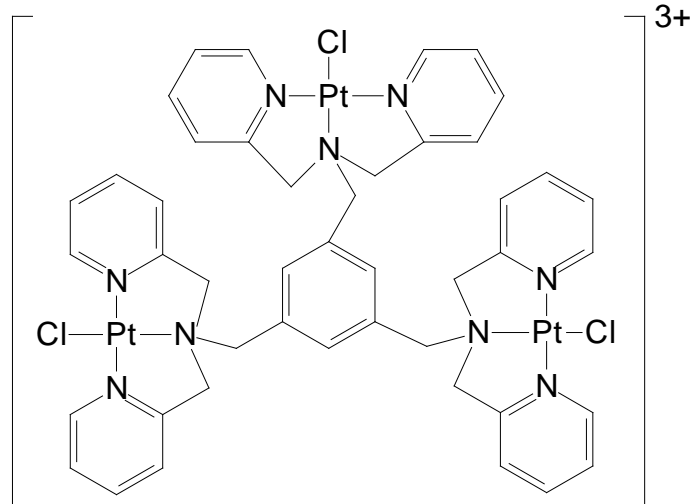


V.12. Ábra:

A platinakomplexekkel analóg palládiumkomplexek szintén hatékony tumorellenes molekulák. Íme egy példa.

A hárommagvú platina(II)-komplexek között találhatóak az alifás aminok által komplexált származékokénál valamivel merevebb szerkezetű, aromás rendszerbe foglalt nitrogének által koordinált származékok is. Ilyen szerkezet például az alábbi ábrán szereplő hexapiridilmetil-platina(II) származék is. Ennek nem-lineáris szerkezete lehetőséget nyújt a hárommagvú Pt(II)-tartalmú

molekula számára ahhoz, hogy erősebb és más típusú keresztkötéseket hozzon létre a lineáris szerkezetű molekulákhoz képest<sup>23</sup>. A farmakológiai alapkutatói eredmények szerint ez a tulajdonság bizonyos esetekben áttörheti a ciszplatinrezisztenciát is.

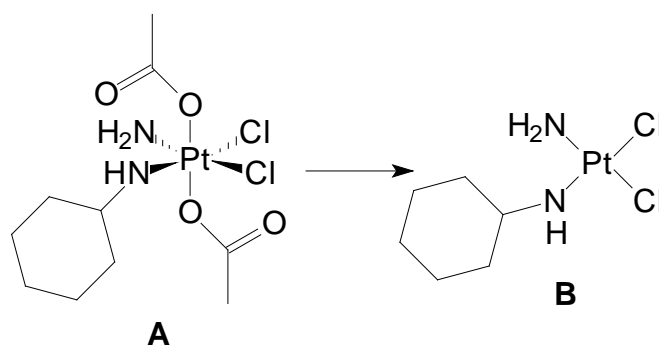


V.13. Ábra:

Az ilyen és hasonló szerkezetű molekulák a DNS szálakhoz távolabbi pontokon kapcsolódva szélesebb, nagyobb „terpeszű” keresztkötést tudnak kialakítani a korábbi származékokhoz képest.

A platina(II)-komplexei elsővonalbeli kemoterápiás gyógyszerek hererák, ováriumtumor, prosztaták, a tüdőrákok különböző formái és kolorektális karcinómák esetén: *ciszplatin*, *karboplatin*, *oxaliplatin*, *nedaplatin*, *lobaplatin* és a *heptaplatin*. Ezek vízben megfelelően oldódó, töltésüket tekintve neutrális molekulák. A szervezetbe kerülve (vizes körülmények között) gyengén kötődő ligandumaik (klór, oxigéntartalmú szerves anion) kicserélődnek vízre, így képezve a megfelelő akvakomplexeket. A platina(II) típusú gyógyszerek toxicitása magas, velük szemben a rezisztencia is egyre szélesebb körben jelenik meg. Ez a két fő hátrány egyúttal egyre inkább korlátozza széleskörű alkalmazhatóságukat. Ez okozza, hogy egyre nagyobb figyelem fordul a stabil szerkezetű, kinetikailag is állandó platina(IV)-komplexek kutatása felé. A platina(IV) származékokról általánosságban elmondható, hogy több molekula úgynevezett „produg”, amiből a szervezetben (beadáskor, bevétele követően) lassan platina(II) származékok képződnek metabolizmus során, valamint hogy több közülük orális alkalmazás mellett is aktív! Metabolizmusuk során a platina(IV)-komplexek platina(II)-vé redukálódnak, amely biológiai redukcióban kéntartalmú fiziológiás anyagok is részt vesznek. A platinatartalmú gyógyszerek metabolizmusában a kéntartalmú aminosavak (cisztein, metionin), glutation vagy a humán szérumalbumin mint [S.N] komplexképzők szerepelnek. Ilyen komplexeket betegek vizeletéből is kimutattak már.

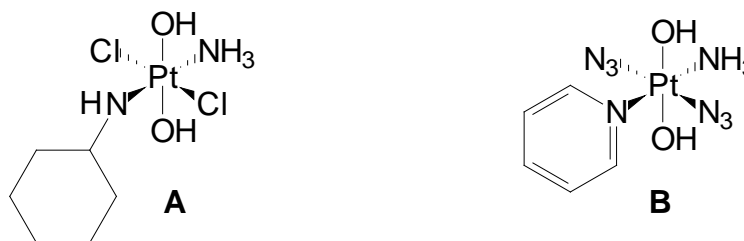
Alaputatások tárgya egy figyelemre méltó Pt(IV)-komplex, a *szatraplatin*, amelyben a fémiot két acetát, két klorid, egy ammónia és egy ciklohexilamin koordinálja. A Pt(IV)-komplex érdekessége, hogy prodrugja (profarmakonja) egy Pt(II)-komplexnek, amely belőle metabolizmusa során *in situ* képződik a szervezetben. Ez a tulajdonképpeni hatékony molekula: *cisz*-{ammin-ciklohexilamin-diklór-platina(II)}-komplex. Az átalakulás során az oktaéderes komplex síknégyszetessé válik, mielőtt elveszíti két axiális acetátligandumát. A síknégyszetessé válás, tehát a redukció után kötődik a molekula a DNS-hez<sup>23</sup>. További érdekessége a molekulának, hogy orális adagolás mellett is hatékony! Ez az első ilyen készítmény. Hatékonyságát tekintve mind *in vitro* mind *in vivo* aktívabb molekula a ciszplatinnál<sup>4</sup>. Indikációs területei a fejnyci, a petefészek és a tüdő rákos folyamatai körül csoportosulnak.



V.14. Ábra:

A Pt(IV)-komplex *szatraplatin* „prodrug” (A) aktív hatóanyaggá (B) történő metabolizmusa.

A Pt(IV)-komplexek között is találhatunk *transz* geometriájú komplexeket. Az oktaéderes elrendeződésű Pt(IV)-komplexekről általában elmondható, hogy sokkal stabilabb szerkezetű komplexek a síknégyszetes Pt(II) származékoknál, ezért reaktivitásuk (mellékhatásaik száma) is jelentősen alacsonyabb. Ilyenek például a *transz,transz,transz*-[Pt(IV)(Cl)<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)ciklohexilamin] neutrális komplex, valamint a *transz,transz,transz*-[Pt(IV)(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)piridil] származék is. Előbbi DNS szálakon belüli és láncok közötti kötéseket képes kialakítani<sup>13</sup>, utóbbi diazido származék pedig úgynevezett fotoaktiválható molekula<sup>14</sup>. A fotoaktiválhatóság olyan lehetőség, amellyel szabályozható, hogy időben és térben (testtájék szerint) mikor váljon aktívvá egy-egy molekula<sup>15</sup>. Az alábbi azidokomplex például besugárzás hatására válik hatékonyvá akkor és ott, amikor és ahol besugározzák az előzetesen kezelt sejteket. Besugárzás nélkül nem mutat sem hatást, sem mellékhatást. Ezzel a potenciális lehetőséggel csökkenthető a platinakomplexek terápiás mellékhatása mind gyakoriságukat, mind súlyosságukat illetően.

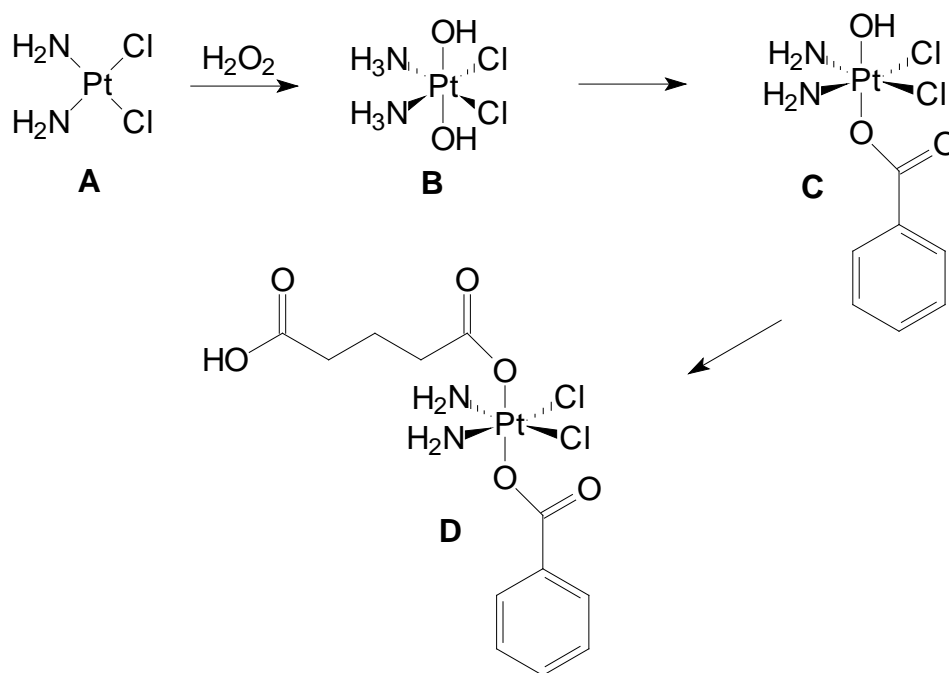


V.15. Ábra:

Oktaéderes platina(IV)-komplexek:

*transz,transz,transz*-[Pt(IV)(Cl)<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)ciklohexilamin] (**A**) és  
*transz,transz,transz*-[Pt(IV)(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)piridin] (**B**).

A platina(IV)-komplexek oktaéderes elrendeződés mellett axiális ligandumokat is tartalmaznak. A két axiális ligandum az esetek zömében azonos, mivel a molekulák szintézisekor csak egyetlen lépést terveztek az acilezésre. Érdekes meglátás, ami szerint két eltérő kémiai viselkedésű ligandumot vezetnek be a szerkezetbe úgynevezett aszimmetrikus acilezés során két lépésben: először az egyik, majd a másik acilezést végzik el<sup>24,25</sup>. Ennek a szintetikus megoldásnak előnye, hogy a két axiális ligandum alkalmas szerkezeti megválasztásával finomabban lehet „hangolni” a molekulák vízdékonyságát, lipofilitását a minél szelektívebb kötődéshez és hatáshoz, valamint redoxpotenciálját a redukciós lépéshez. Az idézett közleményben<sup>24</sup> például ciszplatint [*cisz*-Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] használták kiindulási anyag gyanánt. A síknégyzetes molekulát első lépésben híg hidrogén-peroxiddal oxidálták a platina(IV) származék *oxoplatin*ná [dihidroxi-*cisz*platint: *cisz,cisz,transz*-Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>OH<sub>2</sub>]. Az oxidációt követően azután előbb elvégezték az első, majd a második acilezést, legtöbbször savanhidrideket vagy savkloridot alkalmazva, mint acilező ágenst. Ilyen módon elérték, hogy a diszszimmetrikus diészterek szintézisekor aromás és alkil típusú acilező ligandum egyaránt beépítésre kerülhessen a molekulákba.

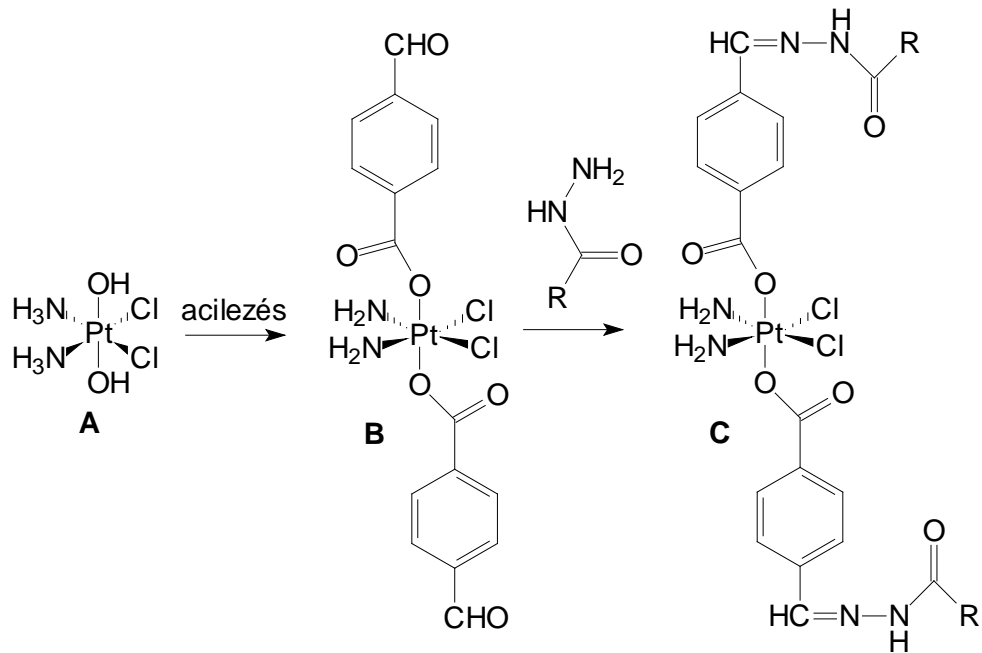


V.16. Ábra:

Diszszimmetrikus diészter (D) szintézise *ciszplatinból* (A) *oxoplatin* molekulán (B) át.

A platínakomplexek sem ismerik fel a tumoros sejteket, nem képesek különbséget tenni az egészséges és a rákos sejtek között. Ez okozza viszonylag kedvezőtlen mellékhatásprofiljukat is. A kutatások ezért azt az általános kérdést fogalmazzák meg, hogy miként lehetne fokozni a platínakomplexek szelektivitását a tumoros sejtek irányába, ezzel is csökkentve a mellékhatások okozta nemkívánatos jelenségek számát? Lehet-e célzott terápiára alkalmas származékokat megtervezni és előállítani? Számos ötlet, elképzelés került alapkutatás szintjén vizsgálatokra. Ilyen például a platina(IV)-komplexek axiális ligandumainak peptid típusú molekularészekkel történő „felszerelése”, ilyen típusú ligandumok szintézise<sup>26,27</sup>. A szintézishez<sup>26</sup> kálium-[tetraklór-platinát(II)]-ból kiindulva készítettek oxoplatint [*cisz,cisz,transz*-Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>OH<sub>2</sub>], amiből 4-formil-benzoilkloriddal alakították ki az axiális szimmetrikus diésztert. Ennek a diészter molekulának aldehydcsoportjaira aztán a megfelelően előállított peptid-hidrazid származékokkal hidrazid-hidrazon ligandumokat építettek ki. Az így nyert peptid származékok hatékonyak bizonyultak malignus endothel sejt vonalakon. Hatékonyságuk meghaladta a nem-peptid típusú platina(IV)-komplexekét.

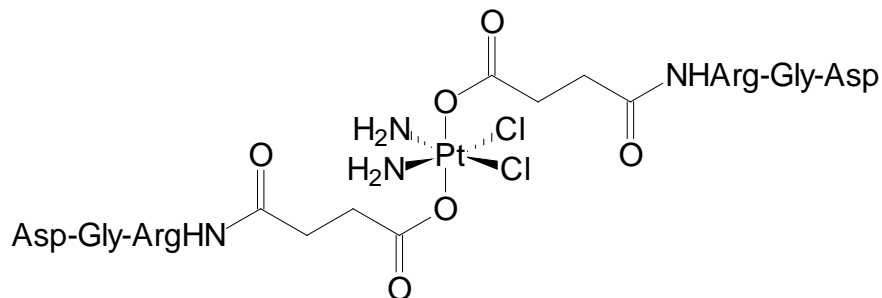




V.17. Ábra:

Tumoros sejtekhez szelektíven kötődő peptid típusú származékok (R=Ala-Met-Val-Ser-Glu-Phe) szintézise.

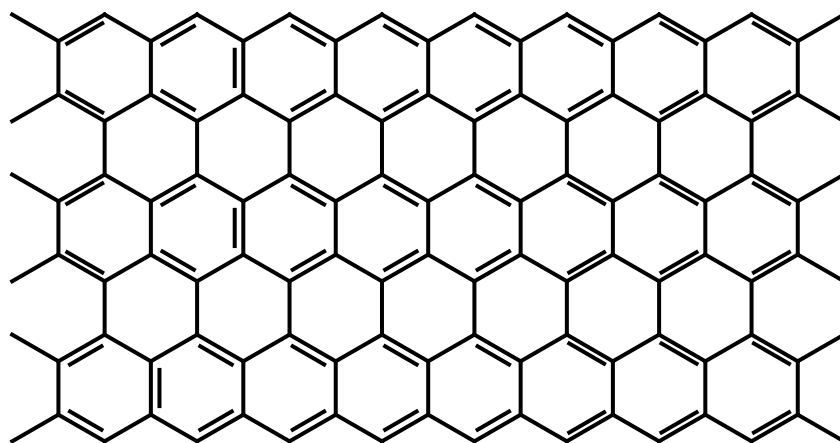
A hidrazid típusú ligandum helyett borostyánkősavamid molekularészhez kapcsolódó peptidket szintetizáltak hasonlóan rákos sejtekhez való szelektív kötődés elősegítésére<sup>27</sup>. Ezek a molekulák tripeptid részeket hordoznak. Szelektív kötődést mutattak metasztatikus tumorsejtek membránjainak integrin molekuláihoz, amik segítségével feltehetően nagy számban jutottak be a sejtekbe (internalizálódtak), majd váltak hatékony sejtosztódást gátló platina(II)-komplexekké. Az „V.17. és 18. Ábrákon” szereplő molekulákat és az azok tumoros sejtekbe történő bejutását elősegítő nagymolekulákat együttesen „*macromolecular drug delivery agents*” megjelöléssel számos helyen megtalálhatjuk a szakirodalomban. A tumoros szövetek megcélzását elősegítő kutatási iránynak ez az egyik ága, melynek számtalan érdekes példája van<sup>28,29</sup>.



V.18. Ábra:

Az amid típusú ligandum is alkalmas célzott bejuttatásra.

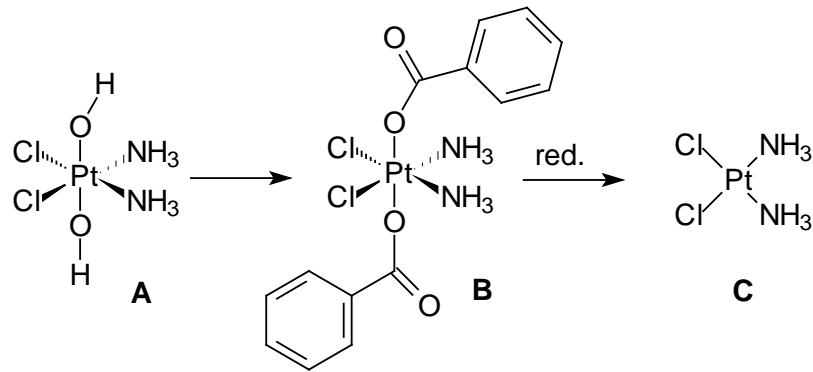
Ugyancsak széles körben tanulmányozott kutatási terület a „szénalapú nanocsövek” („*carbon nanotubes*”) világa<sup>30-32</sup>. Ezeknek a mikrosöveknek, mikroszarvacskáknak az alkalmazása bekerült a platinakomplexek alapkutatási szintű vizsgálatába is. Például olyan közlemény is megjelent, amely nanocsöves módszert alkalmaz platina(IV)-komplexek sejtosztódást gátló farmakológiájának tanulmányozására<sup>33</sup>. A kutatások során olyan méretű nanocsöveket használtak, amelyekbe a platina(IV)-komplex mintegy harmincharmincöt platinamaggal befér. Ilyen módon a cső gyakorlatilag egy védőhéjat alkotva képes szállítani a molekulákat a vérben. Ezt a mikrotechnikát „*multiwalled carbon nanotubes*”, azaz MWCNT megjelöléssel lehet látni a szakirodalomban. Ebben az MWCNT csőben a platinakomplexek molekulái hidrofób-hidrofób kölcsönhatásban rögzülhetnek, de beszámoltak már kovalensen kötődő molekulákról is. Az így csapdába került molekulák majd akkor szabadulnak ki, amikor vízdékonnyá válnak a biológiai redukciójuk (például glutation hatására) során. Ekkor válnak alkalmassá a DNS szalagokhoz való kötődésre. A nanocsövet 60-80 nm széles és néhány  $\mu\text{m}$  hosszú szénhálóból készítik.



V.19. Ábra:

Ilyen szénhálóból készül az MWCNT csövecske.

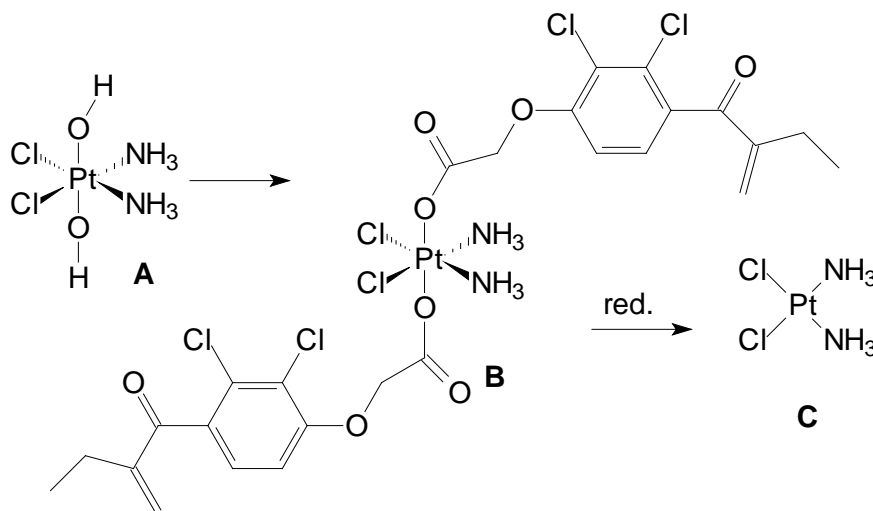
A hivatkozott közleményben<sup>33</sup> a nanocsőbe azután egy vízben nem oldódó platina(IV)-komplexet [*cisz,cisz,transz*-Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>dibenzoát, „V.20. Ábra”] töltöttek, majd vizsgálták annak kioldódását és hatékonyságát tumorsejteken. Megállapították, hogy a platinakomplex betölthető a nanocsőbe, majd onnan kioldódva kifejti tumorgátló hatását a sejt kultúrában.



V.20. Ábra:

Az oxoplatinból (**A**) készített hidrofób Pt(IV)-komplex (**B**) betöltődik a nanocsőbe, majd redukcióját követően vízoldékony ciszplatinként (**C**) oldódik ki.

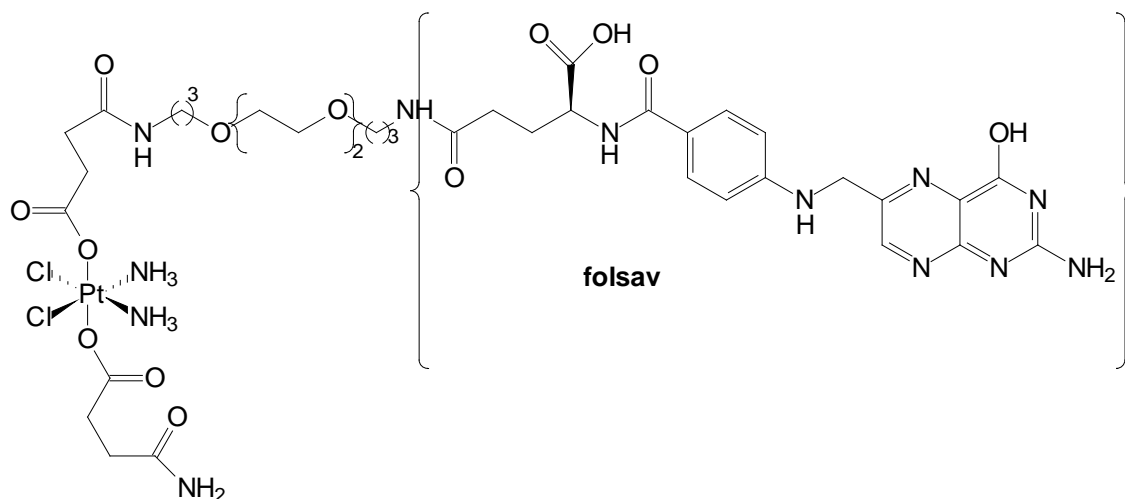
Célzottan hatékony a platina(IV)-ion etakrinsavval alkotott komplexe. A hatás célzott mivolta azon a tényen alapszik, hogy az *etakrinsav* gátolja a citoszolban a *glutathion-S-transzferáz* enzimét és izoenzimeit, melyek felelősek a platina(II)-komplexek esetében jelentkező rezisztenciáért. Ennél fogva, amikor az etakrinsav molekularész kötődik az enzimhez (a *ciszplatin-rezisztens* tumorsejtekben ez magasabb koncentrációban van jelen) és a platina(IV)-komplexből egyszerű hidrolízissel felszabadul (gátolja a glutathion-S-transzferázt), akkor a redukció során szinkron képződő *ciszplatin* már újra hatékony az egyébként *ciszplatin-rezisztens* mamma-, tüdő- és más tumorok sejtvonalain<sup>34</sup>. Maga a komplex az oktaéderes elrendeződésű *transz-dihydroxiciszplatin*ből etakrinsavval készül:



V.21. Ábra:

A *transz*-dihidroxiciszplatin (**A**) átalakítása etakrinsavval: a **B** komplex egy olyan pszeudohibrid gyógyszermolekula, amelyből glutationtranszferáz-gátló (*etakrinsav*) és tumorgátló (*ciszplatin*) képződik egyszerre.

Ugyancsak célzottan (szelektíven a tumormasszában, de nem kizárólag a beteg sejteken) hatékony származéknak bizonyult egy, a folsavra emlékeztető szerkezetű molekula, mely a folátreceptorokhoz kötődik nagyobb mennyiségben. Ezt a szelektív tulajdonságot érhetjük el, ha folsav (vagy annak látszó: folsavanalóg) szerkezeti elemmel látjuk el szintézis során a platina(IV)-komplexet. A daganatos sejtek jó részének folsavigénye ugyanis jóval magasabb az egészséges sejtekénél, ezért a folátreceptorok száma a tumoros sejtek felületén számos tumor esetében megnő. Ezt célozza például az alábbi, „V.22. Ábrán” látható, pteridin molekularésszel ellátott platina(IV)-komplex is. A molekulát egyébként szénhálóból (lásd V.19. Ábra) készült nanocsőbe konjugálva is vizsgálták<sup>35</sup> és azt találták, hogy a folátreceptor pozitív sejtek (ezekben a receptort szintetizáló gén aktív) nagyfokú érzékenységet mutattak az ábrán látható platina(IV)-komplexből (mint prodrugból) felszabaduló vízdékony platina(II)-kompleksszel szemben. A nanocső, mint a platinakomplexet a tumorhoz effektíve eljuttató („*drug delivery tool*”), és a „*célzó*” molekularész ebben az egyetlen molekulában kapott helyet.



V.22. Ábra:

A platina(IV)-komplex itt is oktahedrális téralkatú, amely egy „távartó” (spacer) áthidaláson (dietilénlikol) keresztül kapcsolódik a folsavhoz.

Sokkal szelektívebb az a molekula (*in vivo* is egérmodellen!), amely a nanocső (mint hordozó) mellett „célzó” molekularészként egy epiteliális növekedési faktort (EGF = *epithelial grow factor*) tartalmaz. Ez utóbbi szerkezeti elem kapcsolódik a tumorsejtek felületén található EGF-receptorral, ezt követően a sejtbe kerülve (internalizálódva) az ott szabaddá váló ciszplatin osztódásukban gátolja a tumorsejteket<sup>36</sup>. Ez természetesen csak az „epithelial grow factor receptor (EGFR)” pozitív tumorok (növekedési faktor receptort túltermelő) esetében igaz. Összefoglalva megállapítható, hogy a platinakomplexek tumorellenes klinikai szerepe és alkalmazása az egyre célzottabb terápiára lehetőséget adó molekulák által nem hogy kimerülni látszik, hanem még csak most kezdődik!

**Irodalomjegyzék:**

1. M. Rosenberg, L. VanCamp, T. Krigas: *Nature*, **205**, 698-699 (1965).
2. M. Rosenberg, L. VanCamp, E. B. Grimley, A. J. Thomson: *J. Biol. Chem.*, **242**, 1347-1351 (1967).
3. M. Rosenberg: *Plat. Met. Rev.*, **15**, 42-52 (1971).
4. L. R. Kelland, G. Abel, M. J. McKeage, M. Jones, P. M. Goddard, M. Valenti, B. A. Murrer, K. R. Harrap: *Cancer Res.*, **53**, 2581-2587 (1993).
5. S. Ishida, J. Lee, D. J. Thiele, I. Herskowitz: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **99**, 14298-14302 (2002).
6. B. G. Blair, C. A. Larson, R. Safaei, S. B. Howel: *Clin. Cancer. Res.*, **15**, 4312-4321 (2009).
7. G. Zhu, S. J. Lippard: *Biochemistry*, **48**, 4916-4925 (2009).
8. P. Heffeter, U. Jungwirth, M. A. Jakupec, C. G. Hartinger, M. Galanski, L. Elbling, M. Micksche, B. K. Keppler, W. Berger, *Drug Res. Updates*, **11**, 1-16 (2008).
9. F. I. Raynaud, F. E. Boxall, P. M. Goddard, M. Valenti, M. Jones, B. A. Murrer, M. Abrams, L. R. Kelland: *Clin. Cancer. Res.*, **3**, 2063-2074 (1997).
10. P. Kabolizadeh, J. Ryan, N. Farrell: *Biochem. Pharmacol.*, **73**, 1270-1279 (2007).
11. S. M. Aris, N. P. Farrell: *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1293-1302 (2009).
12. R. Cini, P. A. Caputo, F. P. Intini, G. Natile: *Inorg. Chem.*, **34**, 1130-1136 (1995).
13. K. J. Mellish, C. F. J. Barnard, B. Murrer, L. R. Kelland: *Int. J. Cancer.*, **62**, 717-723 (1995).
14. P. J. Bednarski, F. S. Mackay, P. J. Sadler: *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, **7**, 75-93 (2007).
15. N. J. Farrer, P. J. Sadler: *Aust. J. Chem.*, **61**, 669-674 (2008).
16. N. J. Wheate, S. Walker, G. E. Craig, R. Oun: *Dalton Trans.*, **39**, 8113-8127 (2010).
17. M. J. McKeage: *Expert. Opin. Investig. Drugs*, **10**, 119-128 (2001).
18. D. I. Jordell, T. R. J. Evans, W. Steward, D. Cameron, J. Prendiville, C. Aschele, C. Norberasco, M. Lind, J. Carmichael, N. Dobbs, G. Camboni, B. Gatti, F. DeBraud: *Eur. J. Cancer.*, **40**, 1872-1877 (2004).

19. C. Billecke, S. Finniss, L. Tahash, C. Miller, T. Mikkelsen, N. P. Farrel, O. Bogler: *Neuro-Oncol.*, **8**, 215-226 (2006).
20. Q. Liu, Y. Qu, R. van Antwerpen, N. Farrell: *Biochemistry*, **45**, 4248-4256 (2006).
21. A. Hegmans, J. Kasparikova, O. Vrana, L. R. Kelland, V. Brabec, N. P. Farrell: *J. Med. Chem.*, **51**, 2254-2260 (2008).
22. M. H. Shish, J. C. Chen, G. L. Lin, T. T. Lin, M. H. Sun: *J. Pharm. Pharmacol.*, **66**, 73-83 (2013).
23. M. D. Hall, H. R. Mellor, R. Callaghan, T. W. Hambley: *J. Med. Chem.*, **50**, 3403-3411 (2007).
24. C. F. Chin, Q. Tian, M. I. Setyawati, W. Fang, E. S. Q. Tan, D. T. Leong, W. H. Ang: *J. Med. Chem.*, **55**, 7571-7582 (2012).
25. Y. Shi, S. A. Liu, D. J. Kerwood, J. Goodisman, J. C. Dabrowiak: *J. Inorg. Biochem.*, **107**, 6-14 (2012).
26. D. Y. Q.- Wong, J. Y. Lau, W. H. Ang: *Dalton Trans.*, **41**, 6104-6111 (2012).
27. S. Mukhopadhyay, C. M. Barnes, A. Haskel, S. M. Short, K. R. Barnes, S. J. Lippard: *Bioconjugate Chem.*, **19**, 39-49 (2008).
28. H. T. T. Duong, V. T. Huynh, M. Stenzel: *Biomacromolecules*, **11**, 2290-2299 (2010).
29. H. Chen, S. Pazicni, N. L. Krett, R. W. Ahn, J. E. Penner-Hahn, S. T. Rosen, T. V. O'Halloran: *Angew. Chem., Int. Ed.*, **48**, 9295-9299 (2009).
30. K. Ajima, M. Yudasaka, T. Murakami, A. Maigne, K. Shiba, S. Iijima: *Mol. Pharmaceutics*, **2**, 475-484 (2005).
31. C. Sanchez-Cano, M. J. Hannon: *Dalton Trans.*, 10702-10711 (2009).
32. A. A. Bhirde, V. Patel, J. Gavard, G. Zhang, A. A. Sousa, A. Masedunskas, R. D. Leapman, R. Weigert, J. S. Gutkind, J. F. Rusling: *ACS Nano*, **3**, 307-314 (2009).
33. J. Li, S. Q. Yap, C. F. Chin., Q. Tian, S. L. Yoong, G. Pastorin, W. H. Ang: *Chem. Sci.*, **3**, 2083-2087 (2012).
34. W. H. Ang, I. Khalaila, C. S. Allardyce, L. Juillerat-Jeanneret, P. J. Dyson: *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 1382-1383 (2005).
35. S. Dhar, Z. Liu, J. Thomale, H. Dai, S. J. Lippard: *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 11467-11476 (2008).
36. A. A. Bhirde, V. Patel, J. Gavard, G. Zhang, A. A. Sousa, A. Masedunskas, R. D. Leapman, R. Weigert, J. S. Gutkind, J. F. Rusling: *ACS Nano*, **3**, 307-316 (2009).

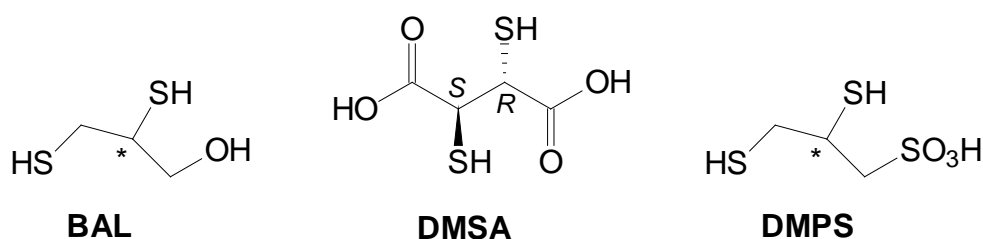
## VI. Kelációs terápia

A fémtóxicitások a legtöbb esetben súlyos, kezelésre szoruló betegségek. A tünetek életmentő kezelése is szükségessé válhat, ekkor az intenzív terápiás osztályokra, detoxikáló kezelésre kerülhet a beteg. A fémmérgezések enyhébb eseteiben (például túladagolt nyomelem) úgynevezett kizsórítós terápia lehet alkalmazni, melynek lényege, hogy a mérgezést okozó nyomelem antagonistáját (biológiai helyettesítőt) kapja a beteg krónikusan, amíg az egyensúly helyre nem áll. A súlyosabb mérgezések vonatkozásában kell az úgynevezett „kelációs terápia” (kelátterápia, „kelos”=rákolló) eszközeire, lehetőségeire gondolni. A mérgezést okozó fémionokat ilyenkor olyan specifikusan vagy szelektíven reagáló Lewis-bázisokkal kezeljük (orálisan vagy parenterálisan, a súlyosság foka szerint), amelyekkel a fémion, mint Lewis-sav komplexbe vihető. Elvárás a komplextől, hogy a beteg szervezet azt ne azonosíthassa, mint toxikus anyagot (tehát maszkírozzon), eltávolítani (eliminálni) legyen képes, valamint, hogy ezen idő alatt megfelelő termodinamikai és kinetikai stabilitást mutasson. Valójában ez történik akkor is, amikor valamilyen toxikus fémiont nem-toxikus komplex formájában diagnosztikai vagy terápiás célokkal, orvosi felügyelet mellett juttatunk be az élő szervezetbe. A kelátterápiának tehát két sarkalatos pontja van, aminek egy keláló ágensnek meg kell felelnie. Az egyik az, hogy igen stabil, nem metabolizálódó (metabolizmusa során nem bomló) komplexek képződését eredményezze. A másik pedig az, hogy minél inkább szelektíven, csak a toxikus ionokat komplexálja a normális működéshez szükséges fémionok érintetlenül hagyása mellett. Mindkét feltétel csak ritkán valósul meg maradék nélkül, mert a komplexáló ágensek rendszerint csoportspecifikusak (több fémiont is komplexálnak), így szükség lehet az elvesztett „hasznos” ionok biológiai szubsztitúciójára, pótlására. Krónikus, mangániont tartalmazó légszennyezés belélegzése előbb utóbb neurotoxikus tüneteket okozhat. Ez például direkt mérgező folyamat, melynek eredményét kezelni kell. A kelációs terápiára természetesen nem kizárólag akkor lehet szükség, amikor kívülről jövő mérgezés okoz megbetegedést. A fémionháztartás (homeosztázis) zavarai is vezethetnek ilyen esetek kialakulásához. Vannak például a cinkháztartásnak olyan genetikai zavarai, amelyekben a cinkionok raktározása az úgynevezett cinkoszómákban (cinkiont tároló vezikulumok) felborul: a szervezet nem képes őket felhasználás után elraktározni (túl sok cink) vagy szükség esetén kiüríteni (látszólag kevés cink) a vezikulumokból. A cinkhomeosztázis zavara olyan betegségekhez vezethet, mint diabétesz (az inzulint csak cinkkomplexe formájában képes tárolni szervezetünk), bélbetegségek, rákbetegségek, neurológiai elváltozások, stb. Ez persze csak egy példa a sok olyan betegség közül, amely úgynevezett relatív iontöbbletet (mérgező, mondjuk neurológiai tünetekkel) képes okozni. Ilyen állapotok kezelésére is szóba jöhet a kelációs terápia.

Az első, fémmérgezések detoxikáló terápiájára kifejlesztett szer a *dimerkaprol* (2,3-dimerkapto-1-propanol) volt, racemátjaként. Ezt a világháborúban alkalmazott harci gáz, az arzént tartalmazó *lewisit* antidótumaként vizsgálták először (titokban) az Egyesült Királyságban. A neve



ezért is talán: „British anti-Lewisit” (BAL)<sup>1</sup> volt. Az arzén mellett használatos még kombinációban etiléndiamin-tetraacetáttal (EDTA) vagy anélkül monoterápiában antimon, ólom, higany és nikkelmérgezések esetén is. Önmaga is toxikus, szűk terápiás indexe miatt sok mellékhatása van (nefrotoxikus). A nehézfémek komplexálásában tiolcsoportjai (mint igen versenyképes ligandumok) révén versenytársa az anyagcsere-folyamatokban részt vevő fiziológiás enzimek szulfhidrilcsoportjainak, így megőrizvén az enzimek aktivitását (rajtuk keresztül az anyagcserefunkciókat). Sokkal kevesebb és kevésbé intenzív mellékhatásokkal rendelkezik a „IV.10. Ábrán” már bemutatott (szintén nehézfém-mérgezésekben engedélyezett és használatos) dimerkaptoborosztánkősav *mezo* diasztereomer és származéka, a még kedvezőbb mellékhatásprofilú DMSA monoizoamilészter<sup>2</sup>. Szintén hasonló szerkezetű és alkalmazású a 2,3-dimerkaptó-1-propánszulfonsav (DMPS) is<sup>3</sup>.

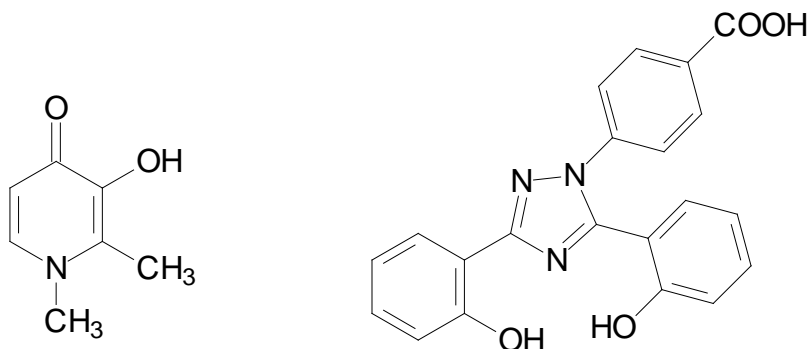


VI.1. Ábra:

A BAL és DMSA molekulák fémion-detoxikáló indikációval rendelkeznek.

Szerzett (nem genetikai) betegség a relatív vastöbblet, amely a fokozott vasbevitel eredménye. Ez a másodlagos vastöbblet annak a ténynek az eredménye, hogy a feleslegben, többletben jelenlévő vasionoknak nincsen fiziológiás kiürülési mechanizmusa (egyetlen út a vérzés). Ilyen vastúladagolás lehet a krónikus transzfúziós kezelés is. A vasfelesleg negatívan befolyásolja számos szerv (szív, máj) működését, ezért más szekunder vastöbbletchez hasonlóan kelációs terápiával kezelik. A kelációs terápiában alkalmazott ligandumoknak a nem-transzferrin-kötött vasionokat kell kötniük annak érdekében, hogy elkerülhető legyen a Fenton-típusú reakciók által okozott (vashoz köthető) oxidatív stressz<sup>4</sup>. A vasfelesleg eltávolítására a kelációs terápiában több molekula is engedélyezett, melyek segítségével a komplexált vasionok a vizelettel ürülnek ki a véráramból. Így például  $\beta$ -thalassemia kórkép hosszútávú kezelésére alkalmas a *deferipron* molekula<sup>5</sup>. Az ebből a molekulából előállított készítményt orális adagolás mellett alkalmazzák. Maga a molekula egy 4-piperidon származék, amely hidroxil- és metilcsoportokat is tartalmaz a piperidon gyűrűn. Három ilyen kétfogú komplexképző deferipron molekula koordinál egy vas(III)-iont, amikor semleges komplex képződik belőlük<sup>6,7</sup>. Fiatalabb molekula a *dezferazirox*, amely egy triazol származék az egyik nitrogéne szubsztituálva. Komplexképző tulajdonságait vas(II)- és vas(III)-ionokkal részletesen tanulmányozták és összehasonlították más molekulákéval<sup>8</sup>. A dezferazirox molekula háromfogú komplexképző, tehát két

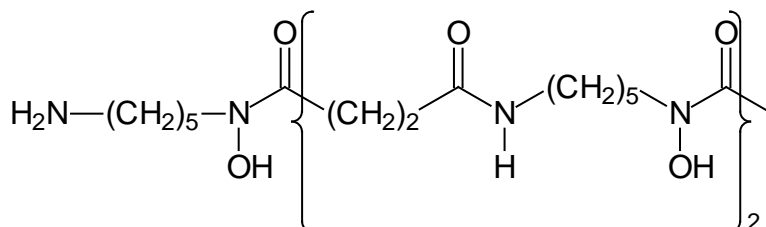
molekula reagál egy vasionnal. Az így képződő neutrális komplexet orális adagolás mellett alkalmazzák.



VI.2. Ábra:

A *deferipron* és a *deferasirox* molekulák.

Ugyancsak vasionok eltávolítására alkalmas a *deferoxamin B* is, amely egy a vasat igen erősen kötő, sziderofor molekula. A vasionokkal 1:1 arányban reagáló sziderofor (a görög vasszállítóból) származékokat mikroorganizmusok termelik. Szintetikus hidroxámsav származékaik régóta ismertek<sup>9</sup>. Parenterális adagolásban alkalmazzák a vasionok mellett az alumíniumionok eltávolítására is.



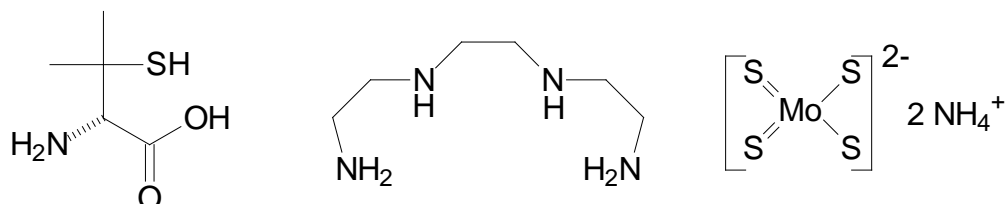
VI.3. Ábra:

A *deferoxamin B* molekula.

A vasionok eltávolítására alkalmas más komplexképző molekulák klinikai alkalmazásáról és annak eredményeiről összefoglaló közlemény is született<sup>10</sup>.

Nemcsak a vasionok képesek kumulálódni szervezetünkben. A rézionok epével történő ürülésének autoszómális (a réz-transzporter gén károsodik)<sup>11</sup>, recesszíven öröklődő rendellenessége a Wilson-kór. Ebben a betegségben a rézionok nem ürülnek, hanem májkárosító módon kumulálódnak a hepatocitákban. A felgyülemelő réztartalom időnként ürül a hepatocitákból a véráramba, így aztán minden szövetben emelkedett rézion-koncentráció alakulhat ki. A Wilson féle szindróma ezért a legérzékenyebb szöveti

területeken okozva elváltozásokat májkárosodást, progresszív neurológiai elváltozásokat és pszichiátriai tüneteket okoz a stádiumtól függően. Ez a betegség a kelációs terápia bevezetése előtt egy gyógyíthatatlan folyamat volt. Manapság, időben történő felfedezés mellett cink-szubsztitúciós és kelációs terápiával a folyamat kézben tartható. Kelációs terápiára ebben az esetben is több anyag alkalmas. Ilyen például a *D-penicillamin*, a *trientin* és az *ammónium-tiomolibdát*.



VI.4. Ábra:

A *D-penicillamin*, a *trientin* és az *ammónium-tiomolibdát* molekulák.

A Wilson-kór első gyógyszere ezek közül a *D-penicillamin* (*D*-2-amino-3-merkaptó-3-metilvajsav vagy *D*-β,β-dimetilcisztein) volt (higanymérgezésben is engedélyezett). Kelációs terápiára ezt az enantiomert használják, mert a másik enantiomer (*L*-penicillamin) toxikus!

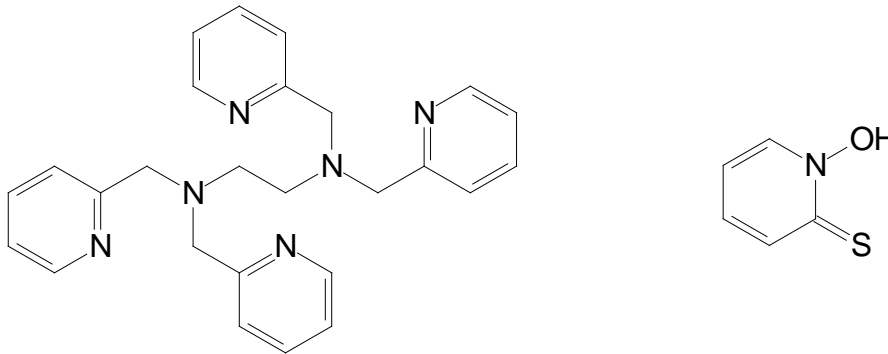


VI.5. Ábra:

Az *L*-penicillamin toxikus!

A *D*-penicillamin kétfogú ligandumként réz(I)- és réz(II)-ionokkal is komplexet alkothat, sőt mindkettővel egyszerre is képes reagálni 1:1 vagy 2:1 arányban<sup>12,13</sup>. Több beteg is érzékenységet mutat a *D*-penicillamin kezelésre, lévén penicillin típusú antibiotikum lebomlási terméke. Ilyen esetekben trientint vagy tiomolibdátot alkalmaznak. A trientin négyfogú ligandumként reagál a rézionokkal 1:1 arányban a négy aminocsoporton keresztül<sup>12</sup>.

A cinkionról általában az az álláspont, hogy nem toxikus a szervezet számára. Magasabb adagban való huzamos ideig tartó bevétele vagy csökkent kiürülése miatt előforduló fölhalmozódása azonban toxikus tünetek megjelenéséhez vezethet<sup>14</sup>. A tünetek lehetnek enyhék, mint szédülés, émelygés, hányinger, gyomorfájdalom, stb., vagy komolyabbak, mint anaemia, immundeficiencia, neutropenia, jelentős eltérések a laborparaméterekben, mint csökkent LDL/HDL hányados, stb.. A kelációs terápiában ilyen esetekben alkalmazott molekulák: az *N,N,N',N'*-tetrakis(2'-piridilmetil)etiléndiamin (TPEN), az *1-hidroxi*piridin-2-*tion* (pirtion) és az EDTA-Ca só. A cinkionokhoz a legnagyobb affinitást az EDTA-Ca mutatja, de mivel nem hatol át a vér-agy-gáton, így a TPEN és a pirtion is használatban van. A legalacsonyabb affinitást a pirtion molekula mutatja a Zn-ionokhoz. A pirtionnak két molekulája komplexál egy cinkiont, míg a TPEN 1:1 arányban képez oktahedrális elrendeződésű komplexet, mint hatfogú ligandum<sup>15,16</sup>.



VI.6. Ábra:

A TPEN és pirtion molekulák.

**Irodalomjegyzék:**

1. R. Peters, L. Stocken, R. Thompson: *Nature*, **156**, 616-619 (1945).
2. K. Kalia, S. J. S. Flora: *J. Occupational Health*, **47**, 1-21 (2005).
3. A. A. van der Linde, S. Pillen, G. P. Gerrits, J. N. B. Bavinc: *Clin. Toxicol. (Phil.)*, **46**, 479-481 (2008).
4. R. C. Hider, T. Zhou: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1054**, 141-154 (2005).
5. I. Wanless, G. Sweeney, A. Dhillon, M. Guido, A. Piga, R. Galanello, M. Gamberini, E. Schwartz, A. Cohen: *Blood*, **100**, 1566-1569 (2002).
6. E. J. Neufeld: *Blood*, **107**, 3436-3441 (2006).
7. B. B. Hasinoff, D. Patel, X. Wu: *Free Radic. Biol. Med.*, **35**, 1469-1479 (2003).
8. S. Steinhauser, U. Heintz, M. Bartholomä, T. Weyhermüller, H. Nick, K. Hegetschweiler: *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2004**, 4177-4192 (2004).
9. M. J. Miller: *Chem. Rev.*, **89**, 1563-1579 (1989).
10. G. J. Kotonghiorghes: *Drugs Fut.*, **30**, 1241-1253 (2005).
11. E. Madsen, J. D. Gitlin: *Annu. Rev. Neurosci.*, **30**, 317-337 (2007).
12. M. L. Schilsky: *Curr. Gastroenterol. Rep.*, **3**, 54-59 (2001).
13. N. M. Hosny, Y. E. Sherif: *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **184**, 2786-2798 (2009).
14. G. J. Fosmire: *Am. J. Clin. Nutr.*, **51**, 225-227 (1990).
15. B. L. Barnett, H. C. Kretschmar, F. A. Hartman: *Inorg. Chem.*, **16**, 1834-1838 (1977).
16. C. A. Blindauer, M. T. Razi, S. Parsons, P. J. Sadler: *Polyhedron*, **25**, 513-520 (2006).

## VII. Biszfoszfonátok a gyógyászatban

A *biszfoszfonát* név magyarul helyesen *geminális biszfoszfonsav* lenne. Az angol nyelvű közleményekből azonban az orvosi szakirodalomban biszfoszfonátként („*bisphosphonate*”) honosodott meg. Szerkezetileg geminális biszfoszfonátok, amelyek alapváza a **P-C-P** sor, amelyen egy szénatomhoz két foszfátrész kapcsolódik.

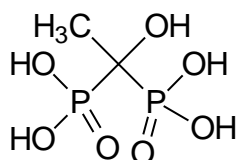
Az alaplánc nem tévesztendő össze a *vicinális biszfoszfonátokkal*, amelyek a **P-C-C-P** láncot tartalmazzák, és ők is biszfoszfonátok.

Ugyancsak kerülendő velük kapcsolatban a *difoszfonát* (difoszfát) megnevezés, amit a kettős foszfátokra (foszfonátokra), esetleg foszforsavészterekre használunk, mint például *adenozin-difoszfát*, amelyben a két foszfátrész nem *szénen*, *hanem oxigénen* keresztül kapcsolódik.

Végül pedig a *bifoszfonát* olyan foszfonátról árulkodik, amelyben savas hidrogén található, tehát valamelyik hidrogénfoszfonát, amely név ebben a vonatkozásban szintén helytelen.

A biszfoszfonátok onkológiai alkalmazása széleskörű és a legrégebbi indikációjuk. Mind a kalciumanyagcsere kóros tüneteként jelentkező hiperkalcémia, mind pedig a tumor indukálta csontmetasztázis mellett kórosan emelkedett szérumkalcium-szint kezeléséről számos összefoglaló tanulmány született<sup>1-7</sup>. A történetileg is következő, hasonlóan elterjedt alkalmazásuk az oszteoporózis klinikai indikációja<sup>8</sup>. Számos közlemény született a metasztatikus csontfájdalmat csillapító hatásukról is<sup>9</sup>. Más területeken bár alkalmazhatóak, ezek szakirodalmi dokumentációja szűkös: ilyenek a Paget-kór és a különböző szarkómák. Hatásmechanizmusukat számos közleményben taglalták<sup>10,11,16</sup>. Ezek között a korai közlemények szinte kizárólag a csontmátrixhoz való kötődésükről szólnak, míg az újabbak<sup>11</sup> már az apoptotikus (a tumorsejtek adhéziós és inváziós képességét gátló) és antiangiogén hatásukat foglalják össze. Szintézisüket több áttekintő tanulmány tárgyalja<sup>12</sup>. A modern hidroxil és amino származékok, valamint a csontmátrix kalciumatomjaihoz (hidroxiapatit) történő kapcsolódásuk molekuláris modellezése („*AMBER force field*”) mostanában is kutatások tárgyát képezi<sup>13,14</sup>. A biszfoszfonát gyógyszerce csoport farmakokinetikájáról is számos közlemény jelent meg<sup>17</sup>.

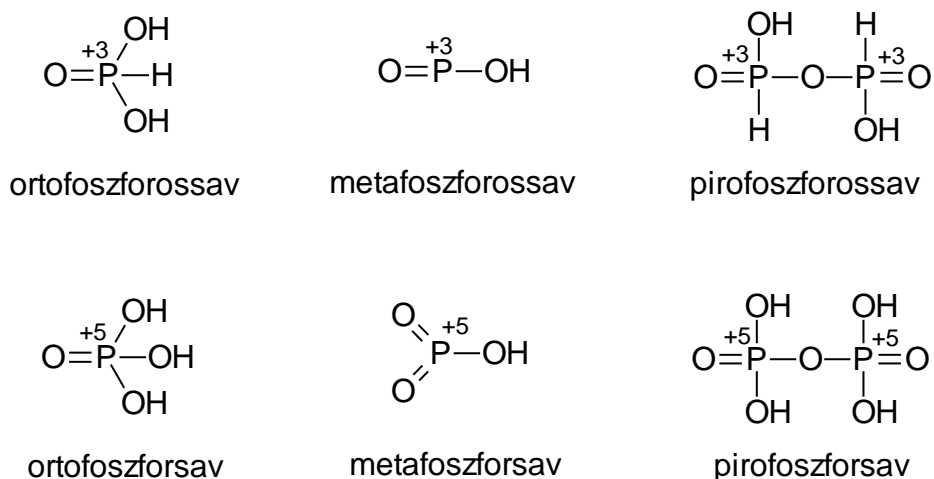
A biszfoszfonátok vegyületcsoportja már egészen korán, a 19. század közepén ismert volt a kémikusok számára, hiszen ekkor állították elő (foszforsavból) és írták le az első ilyen származékot<sup>15</sup>. Az első, gyógyszerként is alkalmazott molekula az *etidronát* volt. Jóllehet szintézise már több mint 100 éve megtörtént<sup>18</sup>, első orvosi felhasználására csak jóval később, mintegy hetven év múlva került sor<sup>19</sup>.



VII.1. Ábra:

Az *etidronát* molekula.

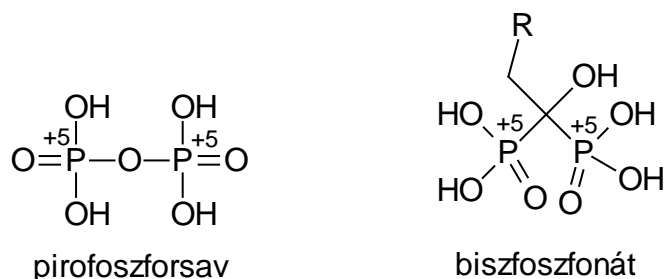
Általános orvosi felhasználásukról csak az ezerkilencszázhetvenes évektől kezdődően beszélhetünk, mégpedig a csontrendszer különböző alapterbetegségei, az összeális metasztázisok és a kalciumanyagcsere zavarai kapcsán. Alkalmazásuk alapötletét a *pirofoszfátoktól* „lesték el”, hiszen ezekről korábban már ismert volt, hogy megakadályozzák például a kalcium-foszfát csapadék *képződését*. A pirofoszfátokat ma is használják, mint vízlágyítókat a mosószeradalékokban. Korábbi kutatásokban „kémcsőkísérleti” körülmények között kiderült, hogy a pirofoszfátok nem csak a foszfátképződést, hanem a kalcium-foszfát *feloldódását* is gátolni képesek. Ez a tény igaznak bizonyult a kalcium-karbonát kristályok hasonló *in vitro* vizsgálata során is. Ezt követően derült fény arra, hogy a *pirofoszfátok fiziológiásan* is megtalálhatóak mind a vérplazma, mind pedig a vizelet vizsgált mintáiban, ahol szintén kifejtik az előbbieken említett hatásukat. Hovatovább sikerült bebizonyítani, hogy a pirofoszfátok fiziológiás szerepe éppen az *in vivo* kalcifikálódás és dekalifikálódás regulációja (csontmintákon végzett ektópiás kalcifikációs vizsgálatok során)<sup>20,21</sup>. A pirofoszfátok *in situ* képződnek ATP-ből. Sor került arra is, hogy a pirofoszfát származékokat megpróbálják alkalmazni, mint litikus csontfolyamatokat gátló anyagokat. Kiderült azonban, hogy hatástalanok, mivel orális adagolást követően és parenterálisan alkalmazás mellett is a fiziológiás koncentrációnál magasabb mennyiségben gyorsan elhidrolizálnak ortofoszfáttá.



VII.2. Ábra:

A különböző foszforos- és foszforsavak, köztük a pirofoszforsav, melynek sói a pirofoszfátok.

A későbbiekben ennek következményeként esett a választás a jelen fejezetben is tárgyalt *geminális biszfoszfónatokra*, amely vegyületek fizikai-kémiai tulajdonságaikat tekintve nagyban hasonlítanak a pirofoszfátokra, ugyanakkor határozott rezisztenciát mutatnak kémiai vagy enzimatis hidrolízissel szemben.



VII.3. Ábra:

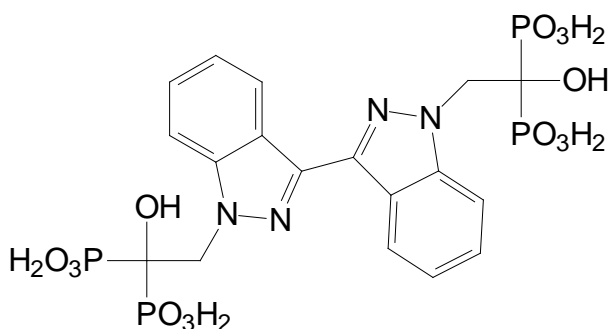
Szerkezeti analógia: a **P-C-P** vázelem jelenléte a **P-O-P** helyett hidrolízisálló molekulákat eredményez a kedvező fizikokémiai paraméterek megtartása mellett. Az R oldallánc szerepe a hatásban fontos.

A biszfoszfónátok szerkezeti elemei a hatás-szerkezet elemzések alapján a következő hatásokért felelősek.

Két alapvető szerkezeti elemük van, amelyek a csontok feloldódását gátolják: a két foszfonát a hidroxilcsoporttal, valamint a C-oldallánc.

Az antireszorptív hatás kiváltása érdekében a molekuláknak első lépésben a csontmátrixhoz kell kötődniük. Ezért a lépésért a két foszfonsavrész a felelős, amelyek a hidroxapatittal  $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$  végzett *in vitro* vizsgálatok és a molekulamodellizési számítások szerint a csontok kalciumionjaihoz kötődnek. Több közleményben lehet az alábbi kifejezést olvasni ebben a vonatkozásban: a két foszfonátrész és a hidroxilcsoport a vicinális szénatomon a „bone hook” (*csonthorog*) szerepét tölti be. Ez a molekularész teszi alkalmassá a biszfoszfónát molekulákat a csontrendszer célzott kezelésére. Gyorsan és erősen kötődnek a csontmátrix kalciumionjaihoz. Ebben a kötődésben a csontok felületén természetesen csak egy „fél” kalciummal reagálnak komplexképzés közben, mert csak ennyi hozzáférhető a számukra, ezért a komplex nem oktaéderes, hanem piramisos vagy síktrigonális elrendeződésű lesz<sup>22</sup>. A komplex kialakításában nem kizárólag a foszfonátrészek és a hidroxilcsoport oxigénje, hanem az oldalláncban található nitrogének vagy kenek (ha vannak) is részt vesznek. Az alábbi ábrákon molekulamodellizés során kapott szerkezeti vonatkozások láthatók egy biszfoszfónát származék esetében. Ez a származék egy új kutatási irány, a négy foszfonátrészt hordozó molekulák vizsgálata során került fókuszba<sup>14</sup>. Oldalláncában kétgyűrűs benzopirazol molekularészt hordoz, amelynek tulajdonképpen dimerje, így van négy foszfonát a molekulán.

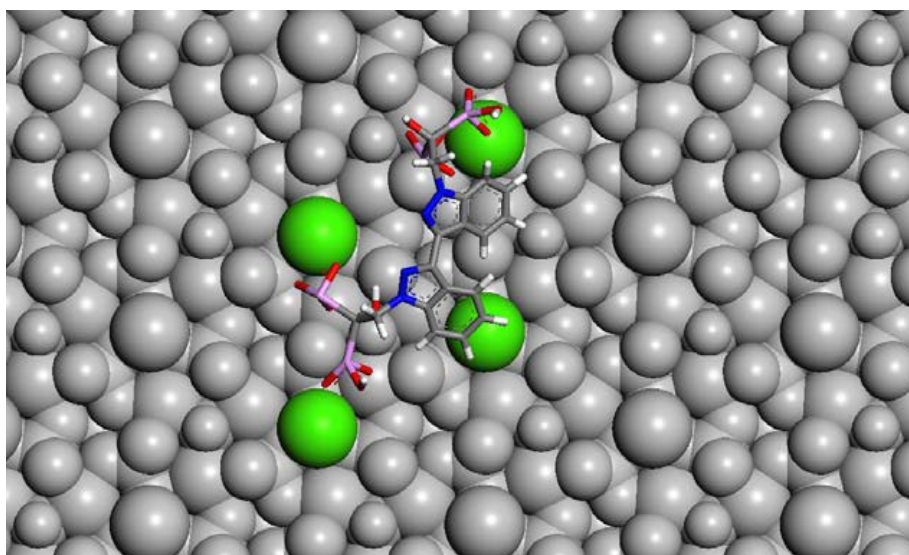




VII.4. Ábra:

Az érdekes szerkezetű, négyfogú „biszfoszfónát”, melynek kalciumkomplexe látható a következő ábrán.

A biszfoszfónát-hidroxiapatit (biszfoszfónát-kalcium) komplex szerkezete a molekulamodellezés alapján<sup>14</sup>: szemléletes a két aromás biciklus és a négy foszfónátrész.

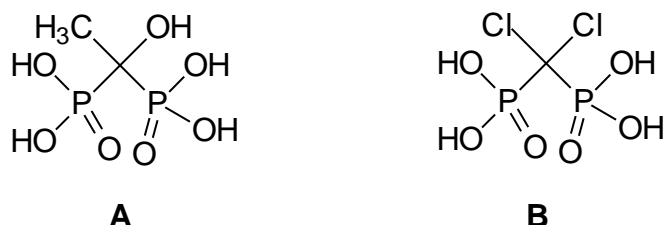


VII.5. Ábra:

A biszfoszfónát molekula reakciója a hidroxiapatit kalciumionjával (csak négy van kiemelve zölddel). Felülnézet. A kép a hivatkozott közleményből<sup>14</sup> került másolásra.

A másik alapvető fontosságú molekularész a C-oldallánc, amelynek az egyes molekulák antireszorptív *potenciáljának* meghatározásában van jelentős szerepe. Alapjában elmondható, hogy az oldalláncban nitrogénatomot nem tartalmazó származékok kevéssé potens molekulák ebben a tekintetben. A nitrogént nem tartalmazó származékok az első generáció képviselői. Ilyenek az

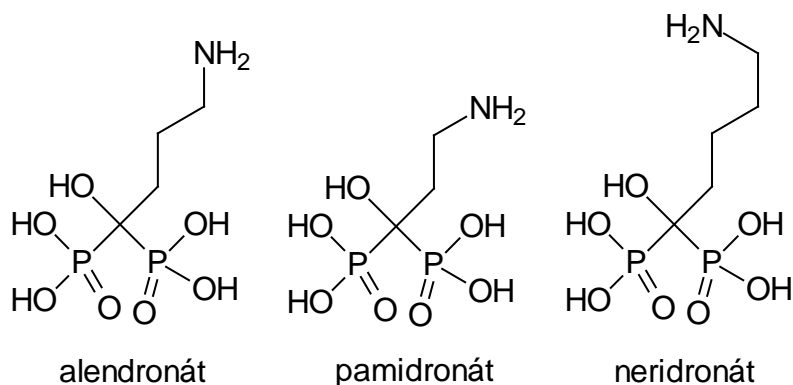
*etidronát* és a *klodronát*. Az etidronátot ma már inkább fogkrémekben alkalmazzák, mint a cariest megelőző anyagot. Az etidronátot potenciálja alapján szokásos etalonnak, tehát egységnyi hatékonyságú biszfoszfonátnak tekinteni. Így a klodronát 10-szer potensebb molekula.



VII.6. Ábra:

Az etidronát (A) és a klodronát (B) az első generáció képviselői.

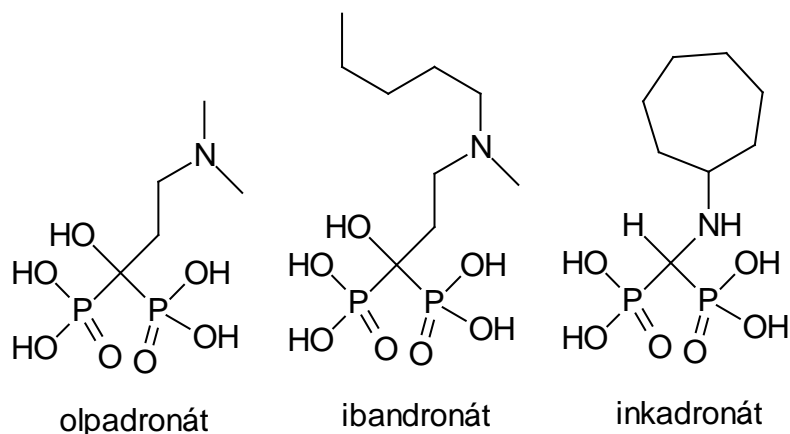
A második generáció képviselői már tartalmaznak nitrogénatomot oldalláncukban, így ezek erősebben kötődnek, nagyobb affinitással bírnak a hidroxipatitthoz. Ilyenek a *pamidronát*, mint primer amin (100 etidronát), az *ibandronát*, mint tercier amin (1000 etidronát) és a *zoledronát*, mint aromás amin (10000 etidronát).



VII.7. Ábra:

A primer amin típusú biszfoszfonát származékok.

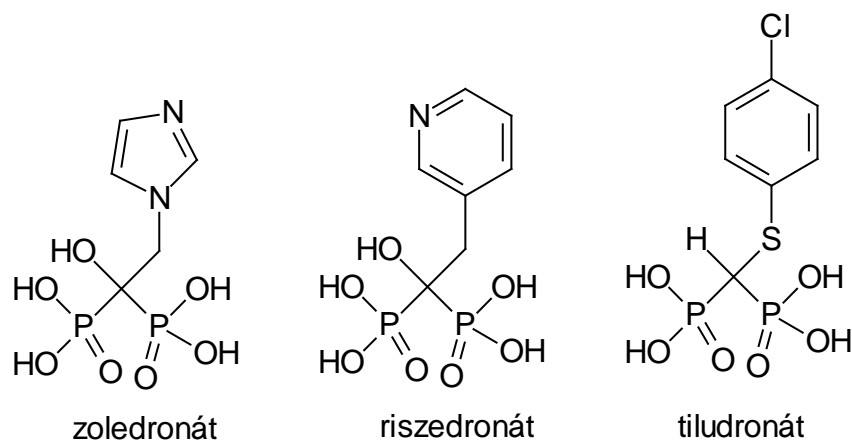
A primer aminok mellett hatékony származékok vannak a szekunder és tercier aminok között is: ilyenek az *inkadronát*, *ibandronát* és *olpadronát* is.



VII.8. Ábra:

Más alkilamin származékok is magas antireszorptív potenciállal rendelkeznek.

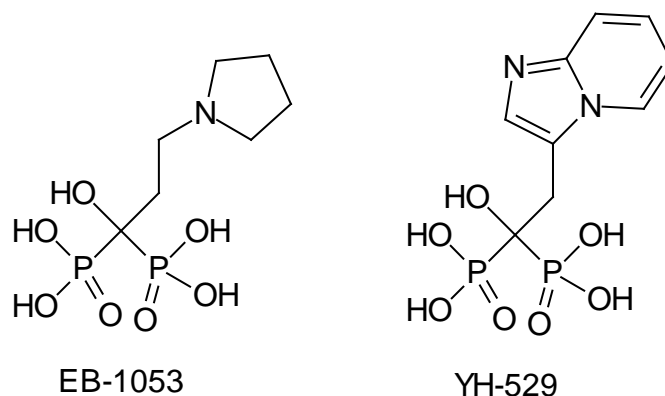
A legmagasabb csont-oldódást gátló potenciált a nitrogént aromás gyűrűben tartalmazó származékok mutatják: ilyen származékok a *riszedronát* és a *zoledronát*. A kereskedelmi forgalomban elérhető molekulák között a *tiludronát* az egyetlen, amelyik kénatomot tartalmaz oldalláncában.



VII.9. Ábra:

Az aromás nitrogént tartalmazó származékok a leghatékonyabb biszfoszfónatok.

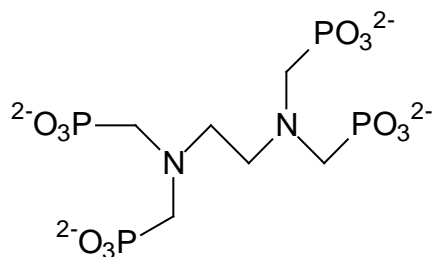
A biszfoszfonátok kutatása folyamatos. Egyre újabb és hatékonyabb molekulák kerülnek programszerűen különböző klinikai fázisú vizsgálatokba. Ilyenek például az EB-1053 és az YH-529 molekulák is.



VII.10. Ábra:

A biszfoszfonátok kutatása és klinikai vizsgálata folyamatosak.

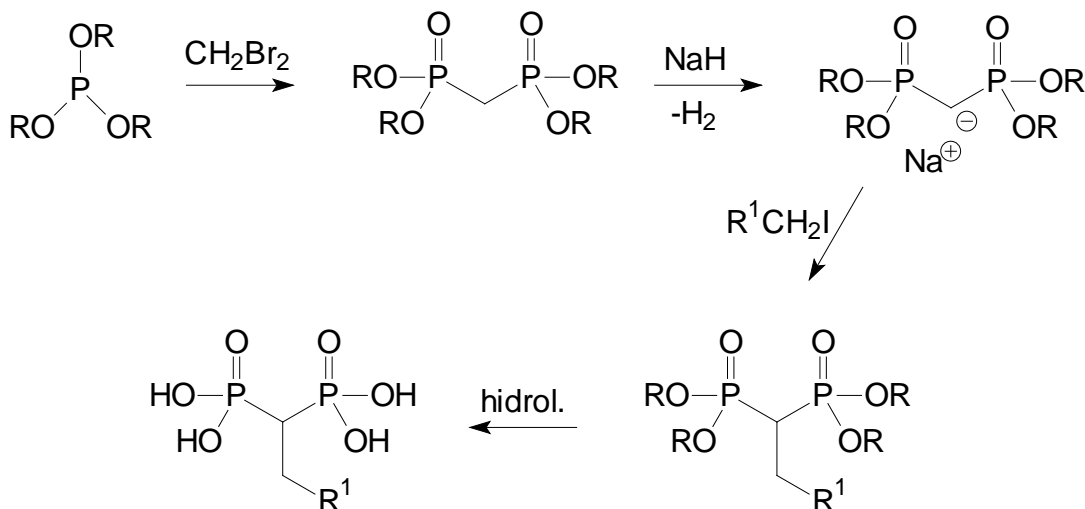
A fiziológiás és a patológiás csontátépülés közötti különbséget az *oszteoklaszt* és *oszteoblaszt* sejtcsoportok közötti diszharmónia okozza. Az egészséges csont folyamatosan átépül. Ez a folyamat a remodelling: a régi csont feloldódása (oszteoklaszt sejtcsoport által) és az új csont képződése, a csontújdonképződés (oszteoblaszt sejtcsoport által) egyensúlyban van. Patológiás remodelling esetén, amely társulhat oszteoporózishoz vagy akár csontmetasztázis(ok)hoz, csonthiányos (oszteoklaszt túlműködés) vagy csont-túlképződéses (oszteoblasztos túlműködés) kórképek jelentkeznek. Tumoros (mamma, prosztata, tüdő, vese) remodelling eredményeként kialakulhat lítikus, blasztos vagy kevert típusú metastázis. Ezek a csontok másodlagos formái. Az ilyen tünetek vezethetnek csigolyakompresszióhoz, patológiás fraktúrák és intenzív fájdalom megjelenéséhez. Ezekhez a tünetekhez társulhat hypercalcaemia is. Végeredményben az életminőség romlása következik be. A csontmetasztázisok szokásos kezelése történhet sebészileg, onkológiai kemoterápiában, radioterápiában, onkoradiológiai kombinációban, radioizotóp kezeléssel radifarmakológiailag és onkológiai biszfoszfonátos kezeléssel. A radioizotópos kezelésekhöz az alábbi radionuklidokat alkalmazzák:  $^{117}\text{Sn}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{32}\text{P}$  és  $^{89}\text{Sr}$ . Mindegyiknek jellemzője, hogy  $\beta$ -sugárzó izotópok, tehát sugárzásuk csak néhány centiméternyire hatol be a környező szövetekbe. A parenterális adminisztrációt követően a fokozott csontátépüléssel rendelkező helyekre, tehát lítikus vagy blasztikus metastázisokba épülnek be és ott főleg a rákos sejteket ölik el. Ilyen gyógyszerek hatóanyagai például az  $^{117}\text{Sn}$ -DTPA (dietyléntriámin-pentaacetát, lásd: III.34. Ábra) komplexe és a  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP (etiléndiámin-tetrametilén-foszfát) komplexe is. Egy különleges biszfoszfonát származék a  $^{32}\text{P}$  izotópot hordozó etidronát, mely a  $^{32}\text{P}$ -HEDP (hidroxietilidén-difoszfát) molekula. A  $^{89}\text{Sr}$  izotópot tartalmazó stroncium(II)-klorid a *Metastron* nevű készítmény hatóanyaga.



VII.11. Ábra:

Az  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP komplex liganduma az etiléndiamin-tetrametilén-foszfát.

A biszfoszfónátok előállítására számos változatos szintetikus módszer áll rendelkezésre a szakirodalomban<sup>12</sup>. Az egyik legjellemzőbb út a trialkil-foszfít származékoknak dibrommetánnal történő melegítése, melynek során mintegy 45%-os hozammal nyerhetőek a különböző tetraalkil-[metán-1,1-bisz(foszfónát)] származékok. Ennek aktív metilénjéről egy proton leválasztható például nátrium-hidriddel. Az ilyen módon készült nátriumsó könnyen reagál alkiljodidokkal, mely reakció voltaképpen a biszfoszfónát kiindulási anyag C-alkilezése. A kapott C-alkil származékot ezután elhidrolizálva viszonylag jó összhozammal állíthatók elő a célvegyület biszfoszfónátok.



VII.12. Ábra:

A biszfoszfónátok egyik általános szintézise

A biszfoszfonátok hatásmechanizmusában részletekkel nem merülünk el. Fontos azt tudnunk azonban, hogy nem kizárólag fizikokémiai, tehát lokális csontfixáló tulajdonsága, hanem celluláris szintű hatása is van mindegyiknek. A hatás alapja a csontmátrixhoz való kötődés a csontok felületén. Az így kialakuló biszfoszfonát-csontkalcium biológiai komplexet aztán az oszteoklasztok (mivel direkt protonpumpa segítségével oldják a csontokat) elemésztve „fölszabálják”, fagocitálják. Az oszteoklasztok biokémiáját az internalizált biszfoszfonátok pedig alapvetően megváltoztatva gyakorlatilag élettelené teszik őket, így csökkentve a feloldott csonttömeget. Molekulárisan a biszfoszfonátok az *oszteoklasztok mevalonát szintézisútjában* okoznak visszafordíthatatlan változásokat, így azok nem lesznek képesek normális funkciójú sejtmembránt szintetizálni. A tumorsejtekben gátolják például a farnezil-difoszfát szintetáz (*farnesyl diphosphate synthase, FPP*) enzimet, aminek következtében feldúsul a sejtekben az izopentenil-difoszfát. Utóbbiból pedig egyenesen képződik az ATP analóg trifoszfát („Apppi”), amely a tulajdonképpeni okozója az apoptózisnak a rákos sejtekben. Tehát a biszfoszfonátok egyrészt képtelenné teszik az oszteoklasztokat a csontreszorpcióra, másrészt pedig direkt apoptotikus hatással vannak a rákos sejtekre<sup>23,24</sup>.

### Irodalomjegyzék:

1. K. W. Brunner, H. Fleisch, H.-J. Senn: *Bisphosphonates and tumor osteolysis*, In: *Recent results in cancer research*, **116.**, Springer Verlag, Berlin, 1989. (ISBN: 3-540-50560-1).
2. R. G. G. Russel, J. A. Kanis: *Tumor-induced hypercalcaemia and its management* (Editor in Chief: Lord Walton of Detchant), International congress and symposium series **176**. Royal Society of Medicine Services Ltd, London, 1991. (ISBN: 1-85315-151-3).
3. K. D. Friedberg, R. Rüfer: *Therapie von knochenerkrankungen mit bisphosphonaten*, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (Hohenheim), 1993. (ISBN: 3-437-11498-0).
4. I. J. Diel, M. Kaufmann, G. Bastert: *Metastatic bone disease (Fundamental and clinical aspects)*, Springer Verlag, Berlin, 1994. (ISBN: 3-540-57356-9).
5. H. Fleisch: *Bisphosphonates in bone disease (From the laboratory to the patient), Third Edition, 1997.*, The Parthenon Publishing Group Ltd., Casterton Hall, UK. 1997. (ISBN: 1-85070-951-3).
6. H. Fleisch: *Bisphosphonates (Pharmacology and use in the treatment of tumour-induced hypercalcaemic and metastatic bone disease)*, *Drugs*, **42**(6), 919-944 (1991).
7. G. L. Plosker, K. L. Goa: *Clodronate (A review of its pharmacological properties and therapeutical efficacy in resorptive bone disease)*, *Drugs*, **47**(6), 945-982 (1994).

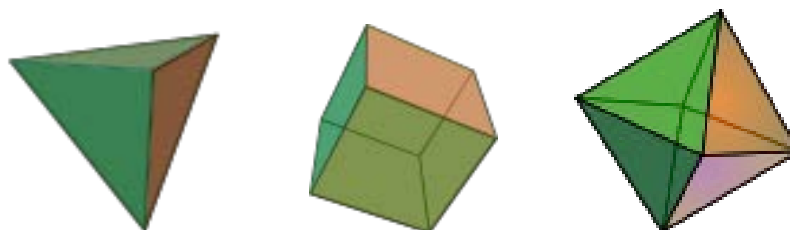
8. R. G. G. Russel, N. B. Watts, F. H. Ebetino, M. J. Rogers: *Osteoporosis Int.*, **19**, 733-759 (2008).
9. A. N. Serafini: *J. Nucl. Med.*, **42**, 895-906 (2001).
10. H. Fleisch: *Endocrine Reviews*, **19**, 80-100 (1998).
11. J. R. Green: *The Oncologist*, **9**, 3-13 (2004).
12. W. M. Abdou, A. A. Shaddy: *ARKIVOC*, **ix**, 143-182 (2009).
13. J. Robinson, I. Cukrowski, H. M. Marques: *J. Mol. Struct.*, **825**, 134-142 (2006).
14. L. F. Duarte, F. C. Teixeira, R. Fausto: *ARKIVOC*, **v**, 117-127 (2010).
15. N. Menschutkin: *Ann. Chem. Pharm.*, **133**, 317-320 (1865).
16. T. J. Martin, V. Grill: *Australian Prescriber*, **23**, 130-133 (2000).
17. J. H. Lin: *Bone*, **18**, 75-85 (1996).
18. H. von Baeyer, K. A. Hofmann: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **30**, 1973-1978 (1897).
19. C. A. L. Bassett, A. Donath, F. Macagno, R. Preisig, H. Fleisch, M. D. Francis: *Lancet*, **2**, 845-846 (1969).
20. H. Fleisch, S. Bisaz: *Am. J. Physiol.*, **203**, 671-675 (1962).
21. H. Fleisch, R. G. G. Russell, F. Straumann: *Nature*, **212**, 901-903 (1966).
22. M. Neves, L. Gano, N. Pereira, M. C. Costa, M. R. Costa, M. Chandia, M. Rosado, R. Fausto: *Nucl. Med. Biol.*, **29**, 329-338 (2002).
23. H. J. Gober, M. Kistowska, L. Angman, P. Jenő, L. Mori, G. De Libero: *J. Exp. Med.*, **197**, 163-168 (2003).
24. H. Mönkkönen, P. P. Lehenkari, M. Kellinsalmi: *Bone*, **34**, S66-S67 (2004).

## VIII. Komplexek geometriája

A szervetlen komplexek geometriája nagyrészt alkalmazható a fémionok szerves komplexeinek téralkatára is, mert a komplexek geometriai alaptulajdonságai többé-kevésbé függetlenek attól, hogy szerves vagy szervetlen ligandum koordinálja-e őket. A tökéletes szimmetriához képest a biológiai rendszerek komplexei természetesen kötésszögekben és kötéstávolságokban *különböznek, torzulnak, vetemedhetnek*. Ennek oka az, hogy a biológiai makromolekulák, mint ligandumok, szterikus okok miatt nehezebben férnek hozzá a fémionokhoz, valamint hogy a ligandumok kötéserőssége is lehet gyengébb, vagy erősebb. Mindenesetre a biológiai komplexek geometriája is követi az alábbi elveket.

Az átmeneti fémek modern komplexkémiaiának, koordinációs kémiájának megalapozója *Alfred Werner* volt<sup>1</sup>. A „mellékvegyérték” bevezetésével elkezdődött a datív kovalens kötések értelmezése, a komplex vegyületek szerkezetének felderítése. Munkássága elismeréseként 1913-ban neki ítelték a kémiai Nobel díjat, amivel elsőként kapott szervetlen kémikus ilyen elismerést. Ez egészen 1973-ig így is maradt! Werner vezette be például az oktahedrális konfiguráció (akkoriban a szerves sztereokémia is forradalmi fejlődésen ment át) fogalmát a komplexkémiaába. Előállította és vizsgálta a *hexolok* (az első szintetikus királis szervetlen anyagok) több képviselőjét és tisztázta sztereokémiájukat. Munkájában az az egyszerű kérdés ösztönözte, hogy mi az oka az azonos kémiai összetételű szervetlen komplexek eltérő színének? Ma már könnyen válaszolhatunk erre a kérdésre.

A komplexek térbeli szerkezete követi a legegyszerűbb téridomok (testek) „euklidészi” geometriáját.



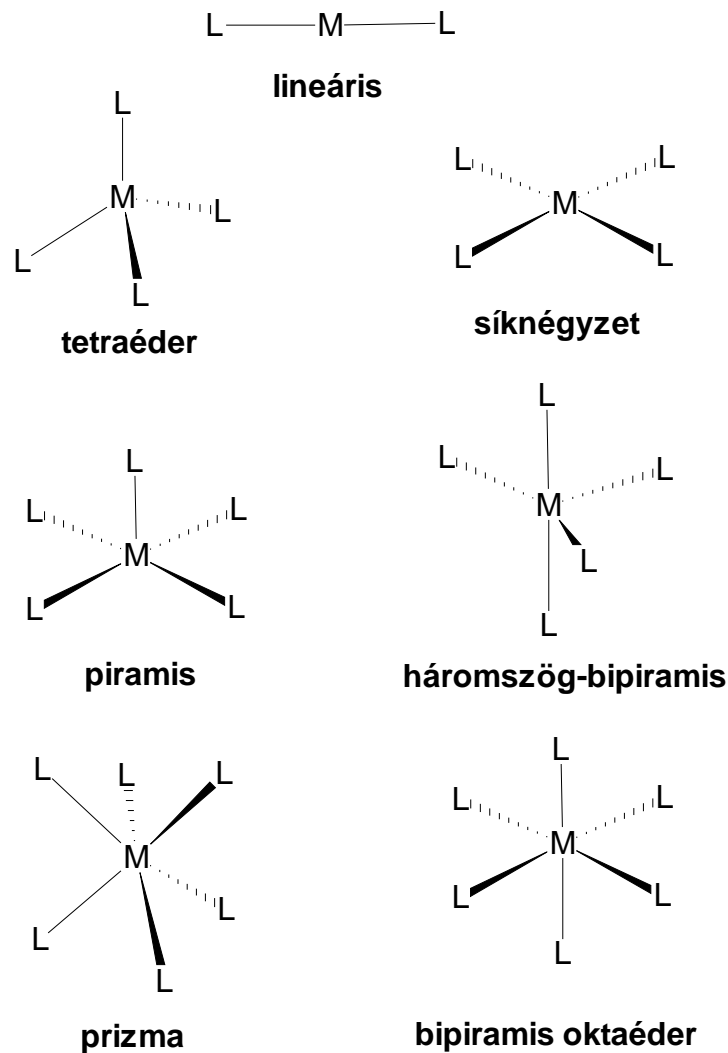
VIII.1. Ábra:

A legegyszerűbb test a négyoldalú (négy háromszög által meghatározott *tetrahedron*), majd a *hexahedron* (hat négyzet által határolt kocka) és az *oktahedron* (nyolc háromszög alkotta bipiramis).

A legegyszerűbb komplex koordinációs száma 2, melynek geometriája *lineáris*. A fémkomplexek négyes koordinációs számához *tetraéderes* (a tetrahedron négy csúcsa) vagy *síknégyzetes* (a négyzet négy csúcsa) elrendeződés tartozik. Az ötös koordináció a fémkomplexek sorában ritka. Ehhez *négyzetes piramisos* vagy *háromszöges bipiramis* (kettős



tetraedrális, két tetrahedron az alapján keresztül kapcsolódik) téralkat tartozik. Gyakori viszont a hatos koordináció, amelyhez *háromszögprizmás* (két tetrahedron egy-egy csúcsán keresztül kapcsolódik) vagy *oktaédes* (bipiramisos, két négyzetes piramis kapcsolódik az alapján keresztül egymáshoz) térbeli elrendeződés tartozik.



VIII.2. Ábra:

A különböző komplexek geometriai elrendeződése ideális esetre vonatkoztatva. A biomolekulák és a szintetikus gyógyszerek, diagnosztikumok fémkomplexei ezektől eltérnek, kissé torzulhatnak.

**Irodalomjegyzék:**

1. W. G. Jackson, J. A. McKeon, S. Cortez: *Inorg. Chem.*, **43**, 6249-6254 (2004).

## IX. Önellenőrző feladat- és kérdéssor hallgatók számára

1. Sorolja csoportokba a röntgenkontrasztanyagokat kémiai szerkezetük és fizikokémiai tulajdonságaik szerint.
2. Milyen, a gyógyászatban alkalmazott kontrasztanyag típusokat ismer?
3. Mik a legfontosabb kémiai elvárások egy gyógyszerként vagy diagnosztikumként használatos fémkomplexszel szemben?
4. Sorolja fel és rajzolja le a fémkomplexek legfőbb geometriai típusait!
5. Milyen fizikai alapokon kerültek alkalmazásra a különféle kontrasztanyag típusok?
6. Milyen radionuklidokat alkalmaznak diagnosztikumként a gyógyászatban?
7. Milyen radioaktív sugárzásokat hasznosít a medicina diagnosztikai illetve gyógyászati célokra?
8. Mik a legfőbb különbségek a diagnosztikus, illetve kuratív célokra felhasznált radioizotópok között?
9. Sorolja fel és rajzolja le az MRI kontrasztanyagokként használatos gadolíniumiont komplexáló Lewis-bázisokat!
10. Milyen komplexáló ágenseket használnak a máj és epeutak diagnózisában használatos úgynevezett HIDA vegyületekben?
11. Milyen medicinális célokra alkalmas a  $^{99m}\text{Tc}$  izotóp?

## X. Ajánlott irodalom

1. Jerry March: Advanced Organic Chemistry, 2007. (6th edition)
2. David Watson: Pharmaceutical Chemistry, 2011.
3. Jaime Delgado, William Remers: Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 1998. (10th edition)
4. Robert Meyers: Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine, 2004. (2nd edition)
5. David Williams, Thomas Lemke: Medicinal Chemistry, 2002. (5th edition)
6. Gergely Pál: Organic and Bioorganic Chemistry, 2008. (3rd edition)
7. Gergely Pál, Penke Botond, Tóth Gyula: Szerves és Bioorganikus Kémia, 1997.
8. Fülöp Ferenc, Noszál Béla, Szász György, Takácsné Novák Krisztina: Gyógyszerészi Kémia, 2010.
9. Pál Gergely: Introduction to Bioinorganic Chemistry for Medical Students, 2008.
10. Kőrös Endre: Bioszervetlen kémia, 1980.
11. Kiss Tamás, Gajda Tamás, Gyurcsik Béla: Bevezetés a bioszervetlen kémiába, 2007.
12. Gergely Pál, Erdődi Ferenc, Vereb György: Általános és bioszervetlen kémia, 2005.
13. Wolfgang Kaim, Brigitte Schwederski: Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life, 1996.
14. Enzo Alessio: Bioinorganic Medicinal Chemistry, 2011.
15. David E. Williams, David M. Taylor: Bioinorganic Chemistry and its Pharmaceutical Applications, Chapter 13. (in: H. John Smith: Introduction to the principles of drug design and action, CRC Press, 2005) pages 617-642.



Nemzeti Fejlesztési Ügynökség  
[www.ujszecsenyiterv.gov.hu](http://www.ujszecsenyiterv.gov.hu)  
**06 40 638 638**



A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.