

SECCION A : QUIMICA

ALCANCES DE LA QUIMICA BIOINORGANICA EN MEDICINA, HIDROMETALURGIA Y LA CIENCIA DE MATERIALES

L. Beyer *, J. Angulo-Cornejo **

* Universidad de Leipzig/Alemania, Facultad de Química y Mineralogía, Instituto de Química Inorgánica .

Talstr. 35 041034 Leipzig República Federal Alemana

** Universidad Nacional Mayor de San Marcos , Facultad de Química e Ingeniería Química.

Departamento de Química Inorgánica .

Av. Venezuela S/N, Ciudad Universitaria, Apartado 05-018 Breña , Lima - Perú

Abstract- Bioinorganic Chemistry is the most recent discipline of Inorganic Chemistry. In spite of its newness, it has found several applications in various fields as Medicine, Hidrometallurgy and Material Science. In this review is presented an overview of the state of the art of the research in this area. Through real examples of the principles and applications as in the study of biominerals, biomineralization processes, bioceramic, biolixiviation and metallic complexes for medicinal use (therapeutic effect and diagnostics).

The goal of this paper is to highlight the importance of this arising discipline and the possibilities that it offers for Peruvian and Latin-American science.

Key Words: Hidrometallurgy, biomineralization, biolixiviation, metallic complexes, medicinal use, benzoylthiourea

Resumen- La Química Bioinorgánica es la disciplina más reciente de la Química Inorgánica. A pesar de su juventud, ha encontrado múltiples aplicaciones en diversos campos como la Medicina, Hidrometalurgia y la Ciencia de los Materiales. En este artículo se presenta un panorama de la situación actual de las investigaciones en esta área a través de ejemplos concretos de los principios y aplicaciones como en el estudio de biominerales, procesos de biomineralización , biocerámica , biolixiviación y complejos metálicos para uso medicinal (efecto terapéutico y de diagnóstico). El objetivo de este trabajo es resaltar la importancia de esta naciente disciplina y las posibilidades de inserción que ella ofrece para la ciencia peruana y latinoamericana.

Palabras Clave: Biocerámica, biomineralización, biolixiviación, complejos metálicos, hidro-metalurgia, ciencias de materiales, uso medicinal.

INTRODUCCION

La Química Inorgánica, desarrollada como una disciplina propia de las ciencias luego de su separación en el siglo pasado de la Química Orgánica, a partir de la Química General propuesta por A. L. LAVOISIER (1743-1794), J. v. LIEBIG (1803-1873), L. GMELIN (1788-1853), J. J. BERZELIUS (1779-1848) y otros importantes autores, continúa en nuestro siglo en un proceso de diferenciación. Así,

surge por ejemplo la Química de Coordinación, la Química Organometálica, la Química de Cuerpos Sólidos Inorgánicos, la Química Inorgánica Técnica o la Química Inorgánica Teórica, respectivamente, como disciplinas especiales de la Química Inorgánica adquiriendo el carácter de disciplinas casi independientes. Siguiendo este proceso de creación de subdisciplinas, se han originado aquellas que se ocupan solamente de la Química Inorgánica de

diversos grupos de elementos, tanto en el conocimiento exclusivo de los elementos como de sus compuestos inorgánicos, respectivamente. En este sentido mencionamos como ejemplo la química de

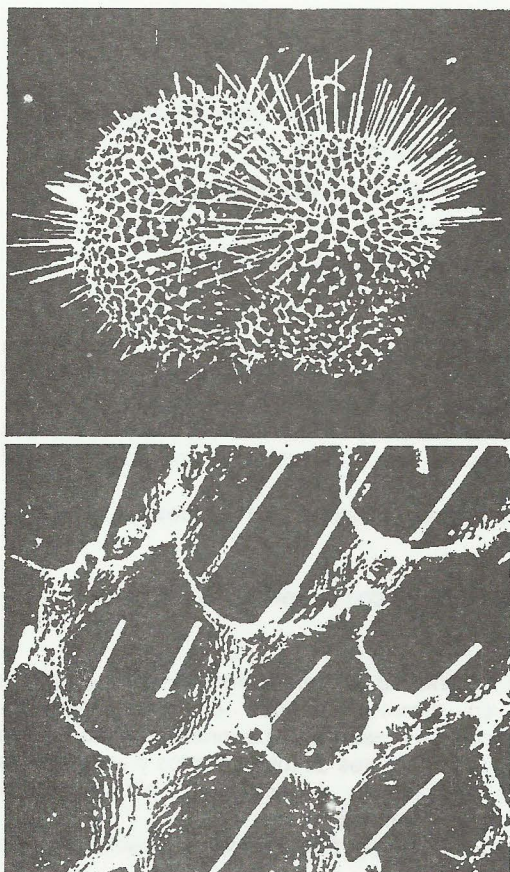


Fig. 1 Foraminíferos (*Globigerinoides sacculifer*) con capa y agujas de *calcita*. (Philos. Trans. R. Soc. London B 304(1984).

los Gases Nobles (a partir de 1962), la Química de Fósforo, la Química de los Silicatos o la Química de Dioxido del Carbono.

Naturalmente, este proceso de especialización sigue su marcha con la evolución de la ciencia, utilizando los métodos más desarrollados, y con el incremento a nivel mundial del número de investigadores e investigaciones acorde con las necesidades del progreso en general.

Por otro lado, se nota una fuerte tendencia a un acercamiento a las ciencias básicas, tal como ocurrió al final del siglo pasado con la creación de la Fisicoquímica

que permitió acercar la Química a la Física involucrando el instrumento de las Matemáticas, proceso que fuera iniciado por grandes personalidades como W. OSTWALD (1853-1932), S. ARRHENIUS (1859-1927) y J. H. Van't HOFF (1852-1911).

En este contexto aparece la Química Bioinorgánica la que puede considerarse como una de las más recientes ciencias con carácter propio. Aunque por definición la Química Inorgánica se reconoce preferentemente a diferencia de la Química Orgánica como la Química de la Naturaleza no viva-(la Biología en cambio es la ciencia de la Naturaleza viva)- esto es, en el entendimiento de los Químicos un puente que combina o une estas dos caras de la Naturaleza. La Química Bioinorgánica involucra tanto los conocimientos, los procedimientos y los métodos de investigación de la Química Inorgánica así como los de las Ciencias Biológicas incluyendo los de la Medicina. El proceso de creación de subdisciplinas no escapa a la Química Bioinorgánica, la que recientemente dio paso a la creación de la Química Biometalorgánica [1], entre otras subdisciplinas.

No hay ninguna duda sobre la importancia de la investigación en este campo en favor de la sociedad con miras a resolver problemas de la salud humana, la obtención de nuevos materiales de mejor calidad y en otras áreas importantes como la Hidrometalurgia. Estos aspectos trataremos de explicarlos mejor mediante algunos ejemplos elegidos de la Química Bioinorgánica.

Biominaerales

Biominaeralización.

En la naturaleza hay varios procesos y materiales en los que sustancias de carácter inorgánico se forman en organismos vivos. Las cáscaras de los huevos forman un esqueleto externo (exo) que consisten en gran porcentaje de carbonato de calcio, CaCO_3 .

Los *foraminíferos* (*globigerinoides sacculifer*) tienen una capa de agujas compuestas de *calcita*, CaCO_3 (fig. 1).

En los órganos *Otoliths* de tres especies de *pirañas* de Brasil se han encontrado los biomateriales *vaterita*, *calcita* y *aragonita* (todos CaCO_3) junto con matrices orgánicas comprendidas entre 0,25-10% [2]. Los huesos en el cuerpo humano forman el esqueleto interno (endo) que consisten en gran parte de *hidroxiapatita*, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$; en los animales los dientes están compuestos principalmente de *fluoroapatita*, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$.

La *aulonia hexágona* (fig.2), un pequeño animal de mar, tiene un esqueleto completamente construido de sílice en forma de un Buckminster-Fullereno C_{60} formado por hexágonos y pentágonos aislados.

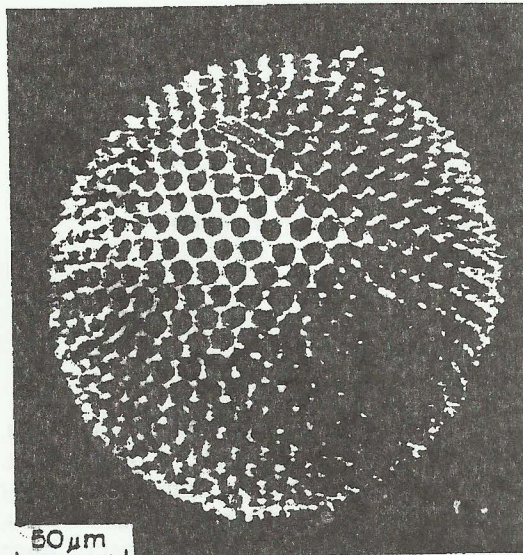


Fig. 2 *Aulonia hexágona*, pequeño animal marino que cuenta con un esqueleto de sílice, formado por hexágonos y pentágonos (H. Kroto, *Angew. Chem.* 104(1992) p.121)

Los caparazones de los caracoles poseen congregaciones de *magnetita*, Fe_3O_4 . Las *pedras de los riñones* contienen un gran porcentaje de oxalato de calcio, $\text{Ca}(\text{C}_2\text{O}_4) \cdot x\text{H}_2\text{O}$. Es decir, la formación de sustancias inorgánicas en los cuerpos vivos se forman por un proceso. Esa propiedad estructural específica con capacidad de intercambiar iones y compuestos permite explicar las funciones de estos materiales en los organismos vivos: la función de apoyo (huesos, esqueletos-exo y -endo), la función

protectora contra ataques desde afuera (cáscaras), la función atacante (dientes), la función acumuladora o desintoxicante (para evitar p.ej. un exceso de calcio,

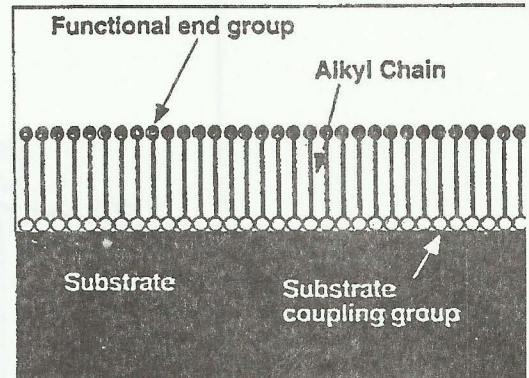


Fig. 3 Monocapas con grupos funcionales ($-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{PO}_4\text{H}_2$ y o.) en una superficie de polímero orgánico para la formación de cristales de material inorgánico [5].

fosfato, metales pesados), la función orientadora (magnética; según el magnetismo de la tierra).

La Química Bioinorgánica se ocupa precisamente de aclarar la formación de estos materiales e intenta tomarlos como modelos para sintetizar materiales con propiedades similares para usos especiales [3, 4]. Los procesos de formación de gérmenes de cristalización y el crecimiento de los cristales de péptidos en medio vivo dentro de vesículas merecen especial interés. Así, a valores de pH definidos, las proteínas ácidas, pierden sus protones. En la carga negativa resultante de esta "superficie" de las proteínas que están orientadas en una dirección preferida se ubican por ejemplo, los iones de calcio, y a partir de estos "centros activos" se desarrollan los cristales de *vaterita*, con orientación definida. Este ejemplo de la Naturaleza sirve como modelo para producir capas artificiales con cristales inorgánicos soportados sobre polímeros orgánicos en condiciones suaves y a partir de disoluciones acuosas. Otro ejemplo instructivo es el publicado en 1994 [5], en el que se muestran aspectos importantes como el tratamiento de la superficie de poliestireno con ácido sulfúrico para producir grupos $-\text{SO}_3\text{H}$, así como el

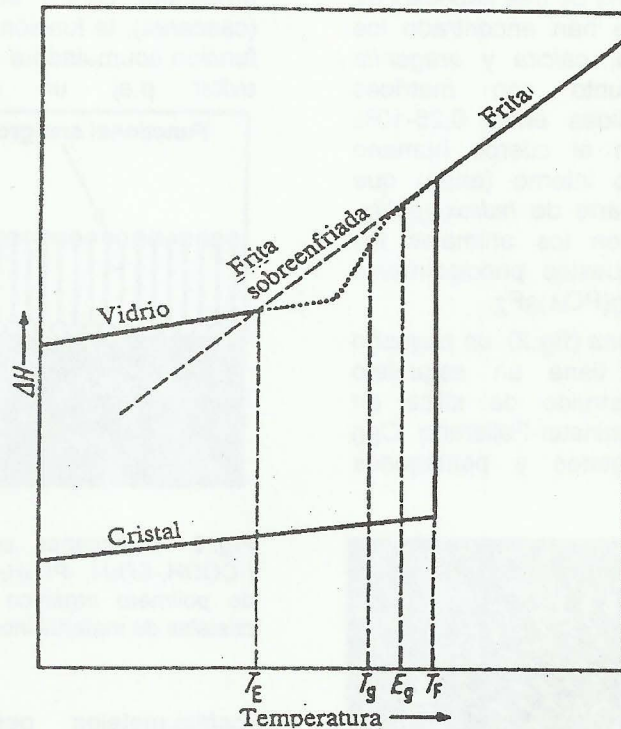


Fig. 4 Diagrama H/T del enfriamiento de una fundición de vidrio

recubrimiento electroquímico de los polímeros orgánicos conductores de corriente eléctrica con polímeros que tienen grupos -COOH , $\text{-PO}_4\text{H}_2$, -NH_2 (fig.3). La superficie así preparada se trata con una disolución de iones metálicos produciendo de esa manera "gérmenes" de cristalización de los que finalmente pueden cristalizar minerales inorgánicos, como por ejemplo. FeO(OH) , Fe_3O_4 , SnO_2 en dirección preferida y con parámetros definidos.

Las películas (capas finas) cerámicas para los fines de la microelectrónica se obtienen a temperaturas menores que 100°C y a partir de disoluciones acuosas de buena calidad.

Las películas delgadas hasta hace poco se obtenían por otros métodos, entre otros en la epitaxia por destrucción térmica de compuestos apropiados, de esta forma es posible por ejemplo dejar crecer los microcristales de *apatita* en una matriz de *colágeno* por ejemplo. Repitiendo este procesamiento cuantas veces sea posible se obtienen biomateriales artificiales de gran calidad.

Biocerámica

En la medicina actual tanto en la cirugía, la ortopedia y la odontología, respectivamente, se requiere utilizar *implantes*, para sustituir partes de huesos, dientes, etc. Con tal fin desde hace muchos años los médicos utilizan aleaciones especiales no corrosivas o ematerial *corindón*, Al_2O_3 , elaboradas en forma específica. Estos materiales a pesar de que son apropiados para tal finalidad, por ser biocompatibles, tienen la desventaja de crear reacciones repulsivas por parte del organismo vivo, debido a que se trata de materiales artificiales. Muchas veces, se forman así capas patológicas alrededor del implante produciéndose posteriormente problemas graves. Para evitar estas reacciones, se está trabajando en la búsqueda de nuevos materiales sintéticos biocompatibles y *bioactivos*, simultáneamente, con la intención principal de que los nuevos materiales implantados puedan unirse en forma natural con los huesos del organismo vivo sin generar problemas de rechazo.

La necesidad de conocer estos materiales nos lleva a redescubrir el vidrio. Este material se entiende por definición como una fundición subenfriada de cristalización truncada; termodinámica-mente involucra al estado metaestable (fig. 4). El vidrio es de estructura amorfa que tiene la propiedad de ser transparente a la luz.

Según W. H. ZACHARIASEN, el vidrio es preparado con sustancias que participan en la formación de la red vítrea (p.ej. sílice, SiO_2 , BeF_2 , B_2O_3) y por sustancias que la transforman (p.ej. Na_2O , K_2O), completándose con sustancias adicionales para lograr propiedades especiales (PbO , CoO etc.).

Entre las propiedades que presenta el vidrio podemos destacar su resistencia química frente al ataque de ácidos (excepto HF) y a disoluciones salinas por lo que podría ser utilizado como material de implante, pero lamentablemente tiene poca dureza, fácilmente se destruye y no presenta bioactividad. En la actualidad es posible manipular adecuadamente el vidrio para evitar las propiedades no deseadas, habiéndose logrado un biomaterial apropiado como material de implante de huesos en medicina.

La primera idea fundamental consiste en crear *microcristales* - en la

mayoría cristales de *mica*, especie *fluoroflogopita*, $\text{Na}_{0,5-1}\text{Mg}_3[\text{AlSi}_3\text{O}_{10}\text{F}_2]$ (fig. 5) - dentro de una matriz de vidrio amorfo de composición especial y preparada por un tratamiento especial. Esos microcristales deben tener cierta tensión al ser expuestos a la presión de la "fundición subenfriada", de ahí resultan las propiedades mecánicas y ópticas características de estos materiales. Esta vitrocerámica opaca no se rompe al aplicarle presión, presenta buena dureza y durabilidad y se le puede tratar con maquinaria mecánica (torno automático; taladro, fresadora etc.).

La segunda idea fundamental consiste en la necesidad de lograr en la vitrocerámica la formación de cristales de *apatita* para conseguir bioactividad, de manera que el implante pueda crecer sin problemas conjuntamente con el hueso. Estas contribuciones importantes son reportadas por G. H. Beall [6] y D. G. Grossmann [7], L. L. Hench [8,9] y W. Vogel [10]. Veamos un ejemplo concreto de biomaterial que se usa en clínicas. A Partir de la composición: [Mol-%] SiO_2 (19-54%), Al_2O_3 (8-15%), MgO (2-21%), $\text{Na}_2\text{O}/\text{K}_2\text{O}$ (3-8%), F^- (3-23%), CaO (10-34%), P_2O_5 (2-10%) cristalizan en el proceso del enfriamiento (fig. 6) de la fundición de una matriz vítrea los

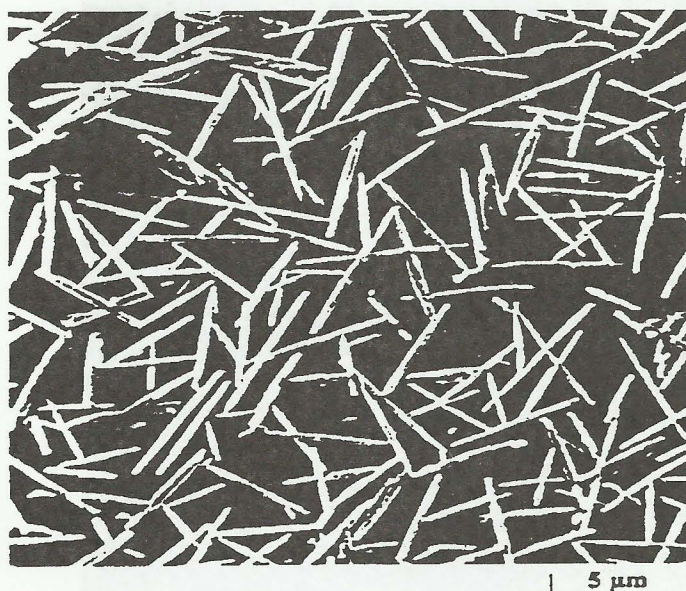


Fig 5 REM - fotografía de una vitrocerámica de *mica*. Los cristales de mica (en la foto claro) dentro de una matriz de vidrio (en la foto negro) [11]

microcristalitos inclinados de *mica*, tipo *fluoroflogopita* y de *cordierita* $Mg_2Al_3[AlSi_5O_{18}]$ y de *fluoroapatita* [5d], es decir, el material (fig.7).

El desarrollo de la síntesis de biocerámicas en la actualidad (y en el futuro) consiste eliminar de la matriz la sílice, SiO_2 , utilizando solamente la composición $Na_2O-CaO-Al_2O_3-P_2O_5$. Un resumen más reciente sobre este aspecto se encuentra en [11].

Biolixiviación

En los dos capítulos anteriores hemos tratado la formación de "Biominales" tomando en cuenta como fuente de investigación los respectivos procesos realizados en la naturaleza. La destrucción y transformación de minerales naturales por microorganismos puede ser también

objeto de la Química Bioinorgánica, procedimiento utilizado en la Hidrometalurgia para obtener disoluciones con cierto contenido de metal (*bioleaching*) y enriquecerlos para finalmente precipitarlos de manera convencional.

Existen bacterias con capacidad de acelerar la oxidación del azufre (*thiobacillus thiooxidans*) en minerales sulfurados en presencia de aire o la oxidación del hierro(II) a hierro(III) (*thiobacillus ferrooxidans*):

Thiobacillus thiooxidans



Thiobacillus ferrooxidans

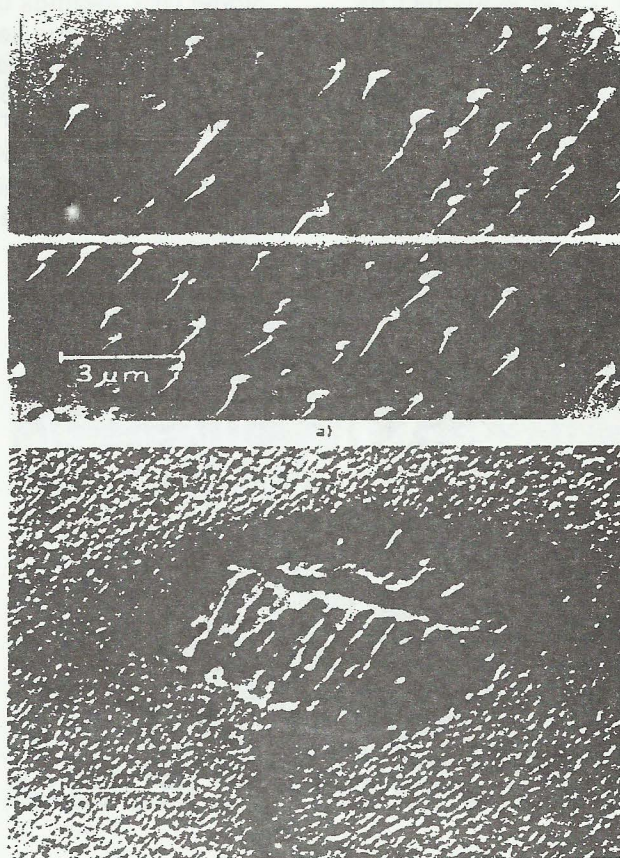
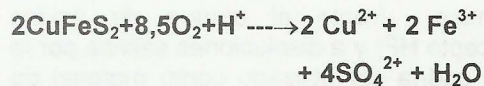


Fig 6 REM-fotografía de gotas dentro de una matriz de vidrio

Las mismas bacterias se alimentan del oxígeno y del dióxido de carbono del aire (*autolitotrofia química*).

El sistema funciona aún a temperaturas elevadas y en medio fuertemente ácido (pH 1-3) [12].

Existen bacterias (*acetobacter metanolicus*, *aspergillus*) que pueden metabolizar cierta materia orgánica (sacáridos) transformándola en ligandos quelatantes (ácidos orgánicos) con capacidad de disolver minerales no azufrados, por ejemplo dióxido de circonio, ZrO_2 , óxidos de tierras raras, minerales laberínticos de níquel, minerales carbonatados de cobre y otros. Finalmente, ciertas bacterias (*acetobacter spec.*; *pseudomonas*) en forma enfiada o muerta son capaces de fijar iones metálicos permitiendo así un enriquecimiento y una separación específica de los metales de disoluciones, por ejemplo el mercurio de aguas de desecho.

Complejos metálicos para uso medicinal

La importancia del conocimiento de los llamados biometales en el cuerpo humano para el funcionamiento normal del organismo (p.ej., los complejos de hierro: hemoglobina y mioglobina para el transporte y depósito de oxígeno;

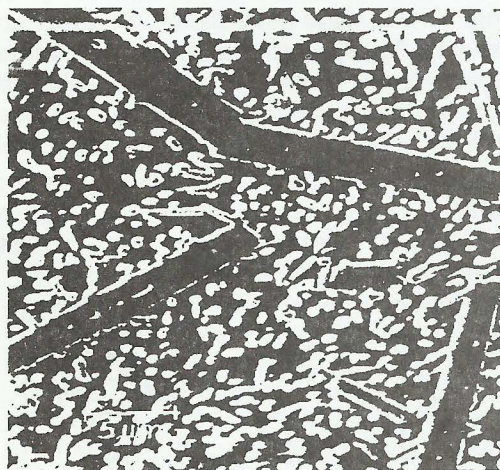


Fig 7 REM-foto de una biovitrocerámica. En la matriz de vidrio (en la foto zona de color negro) se encuentran microcristales de fluoroflogopita y de cordierita (en la foto parte blanca). Los cristales grandes están formados por apatita [10].

los complejos de sodio y potasio para la concentración de líquidos intra y extracelulares, los complejos de cinc, tal como p.ej. la carboanhidrasa para la actuación del CO_2 , etc.) y el conocimiento de la toxicidad de metales pesados en concentraciones elevadas, además de las investigaciones respecto al uso de complejos metálicos en la medicina para comprender mejor la interacción de los iones metálicos con los compuestos orgánicos (péptidos, ácidos aminoacéticos etc.) en el organismo.

La importancia de los complejos metálicos en los biosistemas, nos motiva a explicar brevemente dos líneas de trabajo en el área de la Química Bioinorgánica; una de ellas en la terapia de enfermedades y la otra en el diagnóstico.

Complejos metálicos con efecto terapéutico

Complejos metálicos cancerostáticos.

B. ROSENBERG y colab. [13] descubrieron en el año 1965 por casualidad que bajo la influencia de una débil corriente eléctrica alterna se producía el crecimiento de bacterias *escherichia coli* en forma anormal (*filamentos*) como resultado de una inhibición en la separación de las células. Las razones que explican la causa de este comportamiento anormal resultó ser la acción del complejo $cis-[Pt^{IV}Cl_4(NH_3)_2]$ que se ha formado por disolución de una parte del platino de los Pt-electrodos en presencia de los metabolitos producidos por las bacterias (Cl^- , NH_4^+) bajo la influencia de la luz. Las intensas investigaciones condujeron al descubrimiento de *Cisplatin*® (*Platinex*®, *Platinol*®, *Neoplatin*®), *Diamindicloroplatino (II)*, $[Pt^{II}Cl_2(NH_3)_2]$, los cuales tienen gran importancia como remedios cancerostáticos [14]. Estos compuestos se utilizan desde el año 1978 para combatir con éxito el cáncer de testículos y en combinación con otros remedios para el cáncer de pulmones y para el tratamiento de tumores en varios órganos. Actualmente, se encuentran en desarrollo muchas investigaciones para obtener complejos metálicos de gran eficacia que eviten los problemas

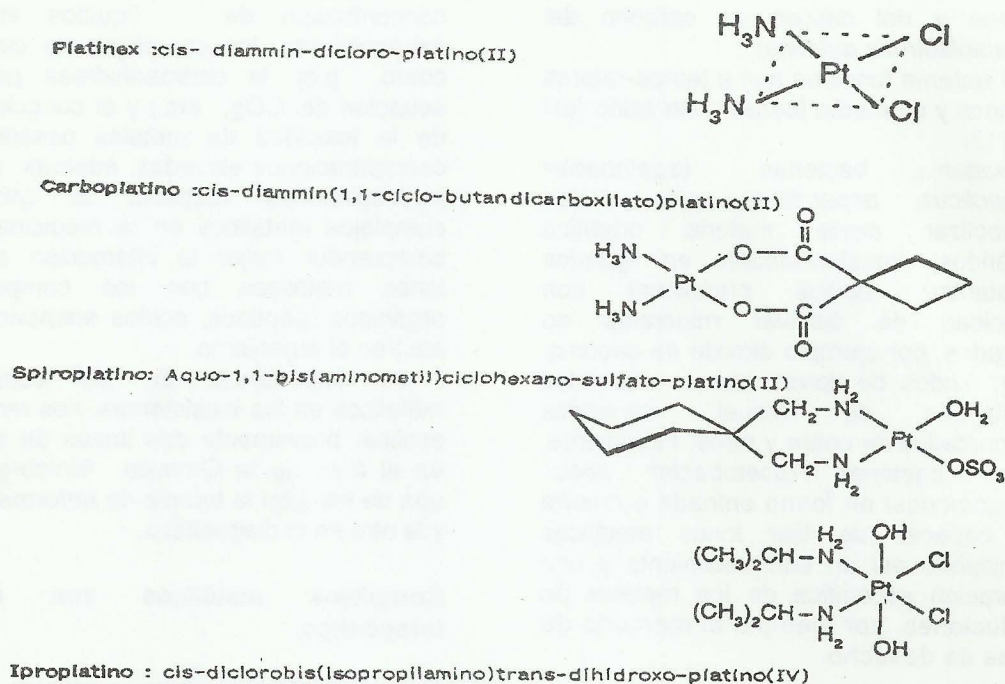


Fig. 8 Complejos metálicos cancerostáticos

de la "segunda acción" provenientes de la toxicidad del metal pesado. En la (fig. 8) se muestran complejos metálicos con actividad cancerostática. Por otra parte ahora se habla de varias generaciones de complejos metálicos cancerostáticos. [15]. Entre ellos tenemos compuestos de interés, como son los metalorgánicos Diciclopenta dienil-dihalogenuro-metal(II), Cp_2MX_2 [16], así como también los compuesto *Budotitan* (cis-dietoxibis(1-fenilbutan)-1, 3 dionato) titanio(IV) y el *trans*-imidiazolotetraclorobis(imidazol)-ruthenato(III) [17].

Haciendo una comparación de las características estructurales más importantes de los complejos bioactivos de

platino, es posible generalizar lo siguiente:

Los ligandos con el resto -NH en la posición *cis*, son capaces de formar puentes de hidrógeno.

Los ligandos restantes-"lábiles"- (Cl^- , $-COO^-$, X etc.) en los complejos mixtos son relativamente fáciles de sustituir y el ángulo MXM debe estar dentro de un rango definido (fig. 9). Estas características arriba mencionadas confirman la teoría sobre la acción de los complejos en las células malignas, así lo demuestra la acción del *Cisplatin*®. El *cis*- $[Pt^{II}Cl_2(NH_3)_2]$ por su parte hidroliza parcialmente el líquido intracelular producido por las bajas concentraciones del ión cloruro.

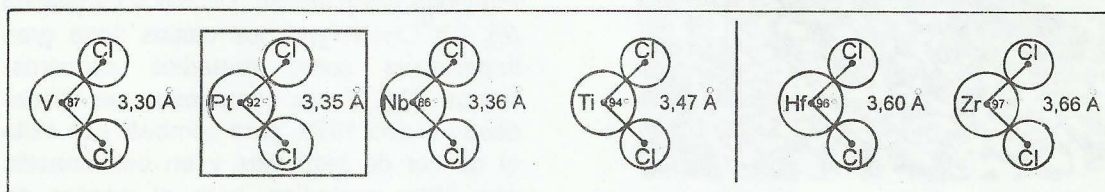


Fig. 9 ángulo $ClMCl$ [$^\circ$] y distancia $Cl...Cl$ [Å] en *cis*- $[Pt^{II}Cl_2(NH_3)_2]$ en comparación con los de metalocenos Cp_2MCl_2 . Mientras que los compuestos con $M=Mo, V, Nb$ y Ti tienen actividad cancerostática, los con $M=Hf$ y Zr no muestran actividad.

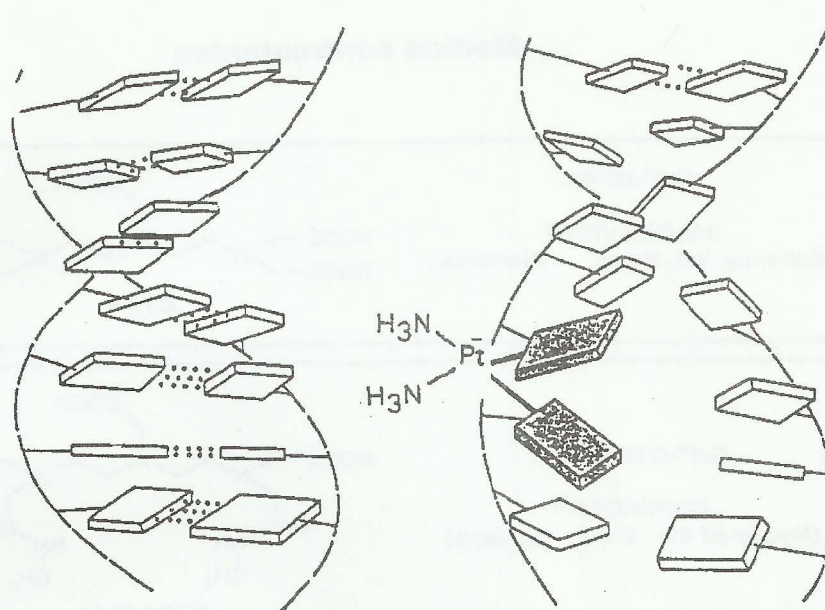
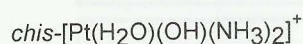
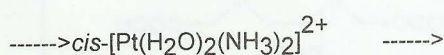
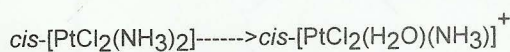


Fig. 10 Presentación esquemática del montonaje de los pares de bases en la hélice del DNA (a) y su bloqueo artificial del resto de *Cisplatino* $(\text{NH}_3)_2\text{Pt} <$



Complejos metálicos para el diagnóstico.

Complejos de gadolinio(III)-Contrastantes para Tomografía de Resonancia Magnética.

Aquí podemos observar que mientras el grupo $(\text{NH}_3)_2\text{Pt}^{\text{II}} <$ queda intacto, en lugar de los ligandos Cl^- u OH^- , respectivamente, coordinan los átomos N-donantes de los núcleos de guanina(N7), adenina(N1,N7) y citosina(N3), que se encuentran dentro de los pares de bases tipo WATSON-CRICK de la doble hélice del ADN, unidos por fuertes puentes de hidrógeno. De esta forma se rompen estos puentes entre los pares de bases por intervención del complejo de platino(II), produciendo un cambio en los ángulos entre los planos de los pares de bases (**fig.10**). De ahí resulta un cambio en la doble hélice que frena la llamada *replicación* responsable de la separación de las células y su multiplicación patológica.

Para un mejor entendimiento de estos procesos la Química Bioinorgánica contribuye con la síntesis, el estudio estructural y cinético de los complejos tipo.

La Tomografía de Resonancia Magnética (MRT) es un método de diagnóstico ilustrativo en Medicina, basándose en una espectroscopía $^1\text{H-r.m.n}$ de los protones del agua de los líquidos internos [18]. El contraste se produce por la diferente intensidad de las señales r.m.n. Esa intensidad proviene en primer lugar de la relajación de los protones del agua, asimismo los diferentes tejidos presentan señales de relajaciones con la misma intensidad y en consecuencia no es posible visualizar un cuadro contraste. Este problema se puede resolver con la inyección de contrastantes los cuales son complejos paramagnéticos de gadolinio(III) con poliaminopoli-carboxilatos [19]. En la **figura (11)** se muestran los ligandos para los contrastantes comerciales de gadolinio(III), los que presentan un carácter aniónico y son solubles en agua. El efecto contrastante consiste en una interacción

Medios contrastantes

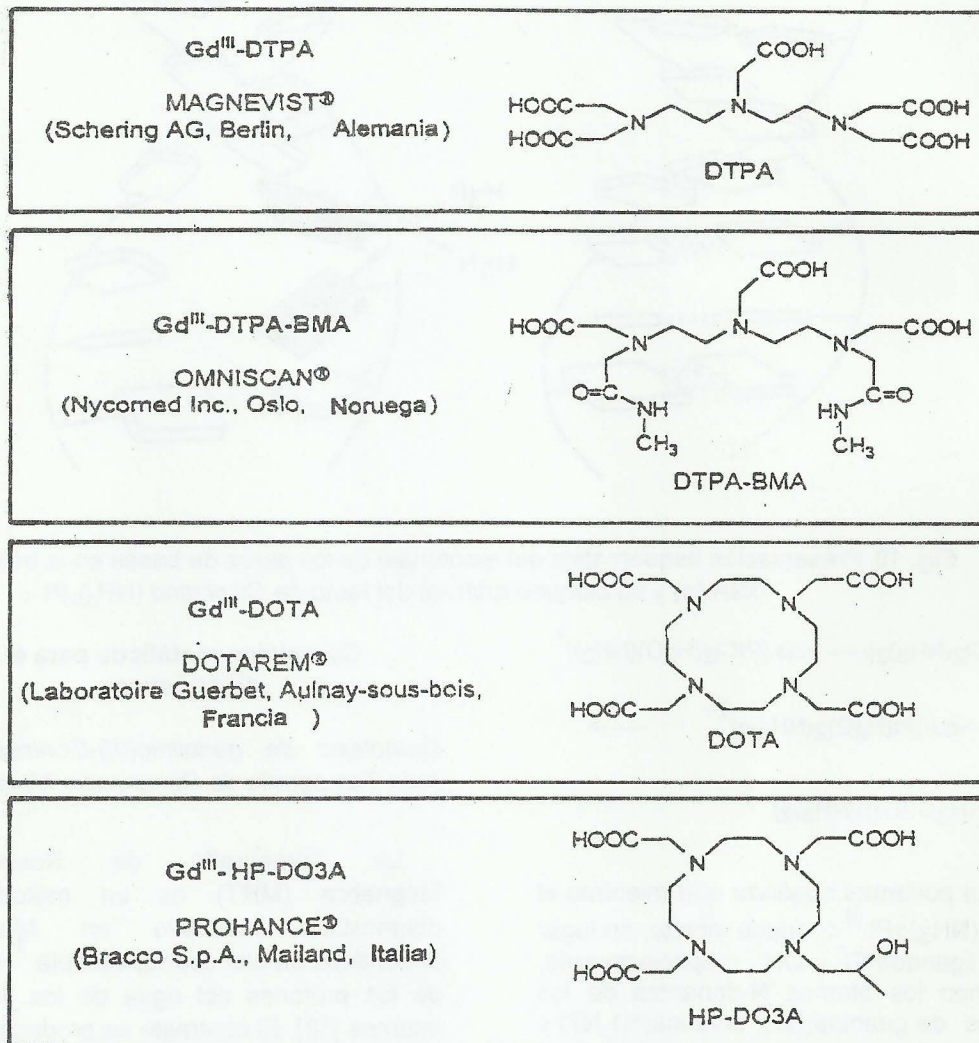


Fig. 11 Contrastantes comerciales para la Tomografía de Resonancia Magnética (complejos de gadolinio (III) con los ácidos poliaminopolicarboxílicos en la figura). Nombre comercial del contrastante y empresa productora.

dipolar entre los siete electrones no apareados del gadolinio(III) y el espín nuclear de los protones del agua que se encuentran en su vecindad lo que provoca una aceleración de la relajación r.m.n. resultando un aumento en la intensidad de las señales. Una medida comparativa para la relajación es la *relaxividad longitudinal* R_1 [$s^{-1} \text{mMol}^{-1}$ solución

acuosa del complejo de Gd^{III}] y se diferencia de la *relaxividad de la esfera de coordinación interna* R_{1is} y la *relaxividad de esfera de coordinación externa* R_{1os} ($R_1 = R_{1is} + R_{1os}$). La figura 12 caracteriza esta situación en forma esquemática. Se debe además tener en cuenta que hay ciertas contribuciones de intercambio de moléculas de agua de la

esfera externa-externa y de la esfera externa-interna. A pesar de que el mayor contraste se podría obtener usando los cationes hidratados puros $Gd(H_2O)_n^{3+}$, no es posible aplicarlos en la realidad por la fuerte toxicidad de estos iones. Esta situación motivó la necesidad de sintetizar complejos de gadolinio (III) con mejor acción contrastante y elucidar la función del agua coordinada.

En recientes investigaciones sobre complejos de gadolinio (III), L. Beyer y sus colaboradores sintetizaron complejos con los ácidos isoméricos N-Tris(2-aminometil) amin - N', N', N'', N'', N''', N''' -hexaacético, H₆ttha, y Trietilenotetraamin N, N, N', N'', N''', N'''-hexaacético, H₆ttaha, y otros ácidos [20-23], habiéndose obtenido monocristales apropiados de gua₂ [Gd (Httha)]. 5H₂O y de gua₃[Gd(ttaha)] · 3H₂O, que permitieron hacer el análisis estructural por rayos X; se utilizó como catión tipo *counter* el guanidinio, (gua), [(NH₂)₃C]⁺ (fig.13; [22]).

El catión guanidinio, gua, tiene la extraordinaria capacidad de formar varios puentes de hidrógeno (fig. 13) que facilitan la monocristalización de los complejos policarboxilatos que normalmente precipitan en forma amorfa. Estos dos complejos muestran en solución una gran diferencia en la señal ¹H-r.m.n.-relaxividad (pH 7.2, 40°C, 20 Mhz) [22]:

$[Gd(ttha)]^{3-}$	$2,97 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$
$[Gd(Httaha)]^{2-}$	$7,3 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$

Los dos valores representan el límite más bajo y más alto que se hayan encontrado hasta hoy en día (en comparación: el contrastante comercial *Magnevist*® tiene un valor de $4,2 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$ a 25°C, pH 7.4).

Este comportamiento significativo se puede entender por la estructura de los complejos isoméricos: en el caso de $[Gd(ttha)]^{3-}$ no coordina el agua con el gadolinio(III) mientras que en el caso de $[Gd(ttaha)]^{2-}$ que en estado sólido es un polímero, pero en disolución acuosa se rompen los puentes coordinadores y entran

dos moléculas de agua a la esfera interna de coordinación según la figura 14 [20]. Esas dos moléculas de agua se pueden detectar a través de las investigaciones de la luminescencia en el compuesto comparado con un complejo análogo de europio(III) [22]. (Fig. 14)

Complejos de tecnecio para radiodiagnósticos.

El elemento tecnecio (número 43) fue sintetizado por E.G. SEGRE y C. PERRIER (1937/38) por el bombardeo de molibdeno con deuterones (⁹⁶Mo(d,n)⁹⁷Tc). Dentro de los 20 isótopos radioactivos actualmente conocidos, el isótopo ⁹⁹Tc es el más usado se descompone bajo la radiación-β produciendo a ⁹⁹Ru ($\tau_{1/2} = 2,14 \cdot 10^5 \text{ a}$). El isótopo ^{99m}Tc es aplicado en medicina como contraste por su propiedad de emitir radiación-γ (141 keV), (tiene más energía que el ⁹⁹Tc por estar el núcleo más energéticamente excitado) y tener una vida media corta ($\tau_{1/2} = 6 \text{ h}$). Una solución apropiada para sintetizar complejos metálicos para uso medicinal se obtiene de un generador ⁹⁹Mo/^{99m}Tc-, que consiste de [⁹⁹MoO₄]²⁻ adsorbido en una columna de Al₂O₃. Por descomposición radioactiva se forma el [^{99m}TcO₄]⁻, que se puede eluir en forma continua de una columna con una solución de sal fisiológica (0,15 M).

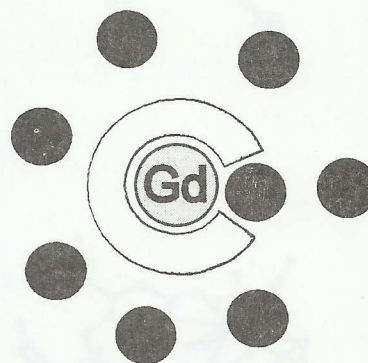
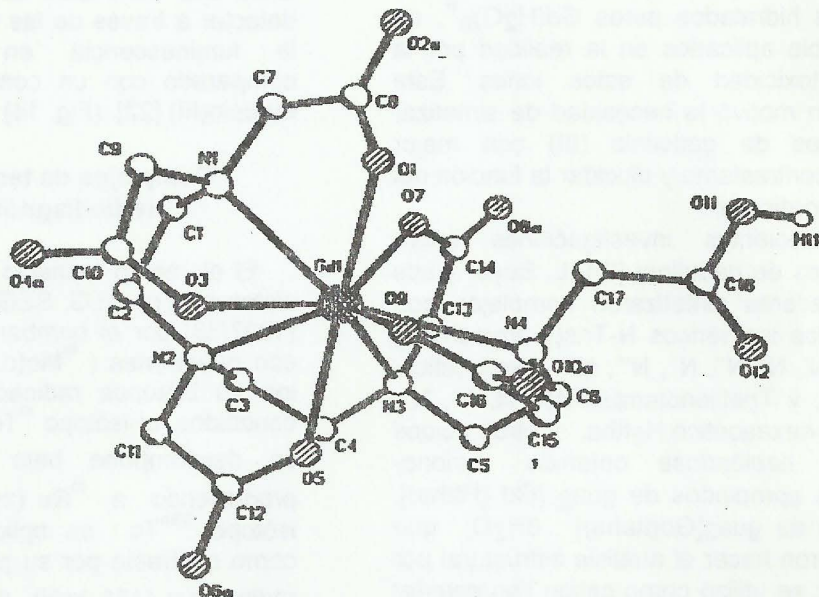


Fig . 12 Esquema de la composición de un contrastante de gadolinio (III) con ligando policarboxilato (circuito no totalmente cerrado), agua en la esfera interna de la coordinación y el *bulk* de mucha agua en la esfera externa de coordinación (según R. Ruloff, tesis de doctorado, Leipzig, 1997)

a)

Gd^{III} - TTHA

b)

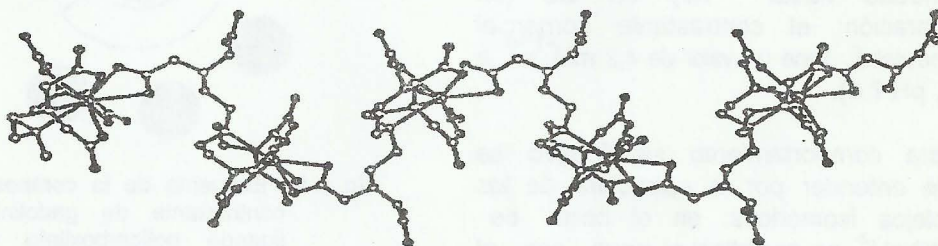
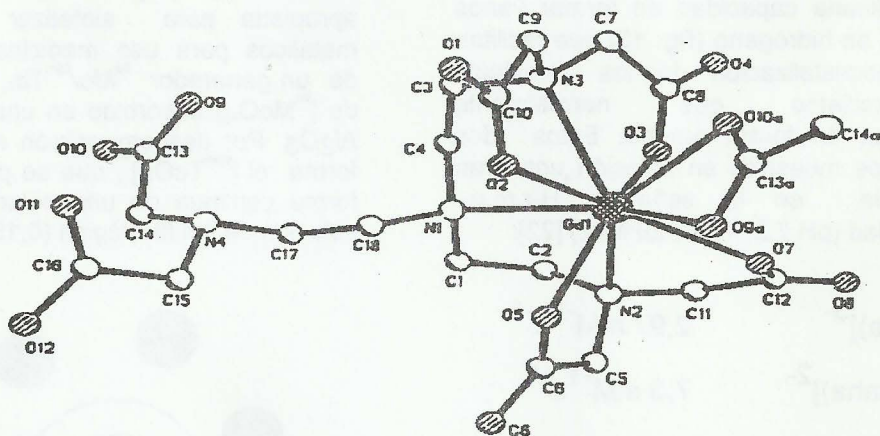
Gd^{III} - TTAHA

Fig. 13 Estructura molecular de $[(\text{NH}_2)_3\text{C}]_3[\text{Gd}(\text{ttha})]$ (a) y $[(\text{NH}_2)_3\text{C}]_2[\text{Gd}(\text{Httaha})]$ (b) [22].

El pertechnetato sirve para sintetizar los complejos de tecnecio con ligandos típicos los cuales presentan características específicas [24]. La finalidad de las investigaciones en este campo consiste en obtener contrastantes que se localicen específicamente en los órganos del cuerpo humano. La posterior detección de la radiación γ proporciona información sobre las alteraciones patológicas de los órganos.

Los primeros intentos por utilizar el $[^{99m}\text{TcO}_4^-]$ se realizaron en 1961 los que se aplicaban directamente para diagnosticar algunas enfermedades tales como las enfermedades de la glándula ("techintium essential" la primera generación).

Los complejos neutros de tecnecio (**fig.15**) con amina/oxima, ligandos p.ej. con cerebro, acumulándose en el cerebro. Los complejos de tecnecio con poliaminopolicarboxilatos se están investigando en la actualidad [25].

El interés radica en incrementar la eficiencia en la aplicación para lo cual se están desarrollando complejos de la segunda generación. En principio, el ^{99m}Tc en forma de complejos apropiados se ubican en las moléculas biológicamente activas o se generan en los complejos de tecnecio grupos bioactivos (**fig.16**). En los dos casos hay una mejor interacción con los respectivos receptores en el organismo.

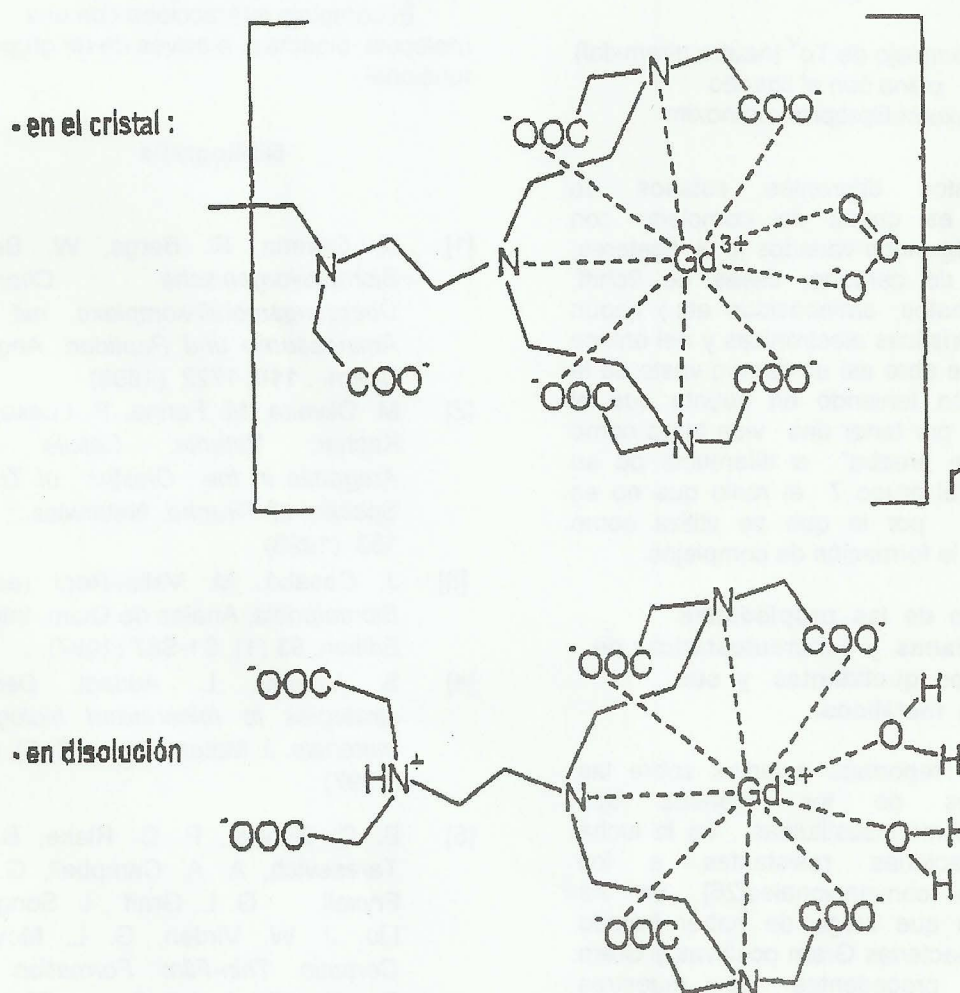


Fig. 14 Complejo de Gd-TTAHA en disolución acuosa [26].

Así se conecta por ejemplo los complejos de tecnecio con receptores de esteroides (progesterona, testosterona, estradiol etc.). El tecnecio, elemento del 7º grupo del sistema periódico, presenta varios estados de oxidación cuando actúa como átomo central en los complejos.

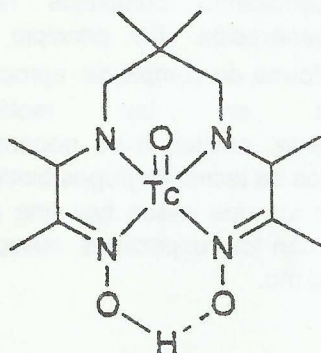


Fig. 15 Complejo de Tc^V (neutro piramidal) plano con el ligando hexametilpropilenaminoxim

En estos diferentes estados de oxidación es capaz de complejarse con diferentes ligandos variados (p.ej. tioéteres, monóxido de carbono, bases de Schiff, ditiocarbamatos, aminoácidos etc.) según las características electrónicas y del enlace químico. Se abre así un campo vasto de la investigación teniendo en cuenta que el ^{99m}Tc sirve por tener una vida larga como "isótopo de prueba" a diferencia de su vecino en el grupo 7 el renio que no es radioactivo por lo que se utiliza como modelo en la formación de complejos.

Evaluación de las propiedades antibacterianas y tuberculostáticas de los ligandos quelatantes y sus complejos metálicos.

Se han reportado estudios sobre las aplicaciones de los ligandos tipo aciltioureas monosustituidas, en la lucha contra bacterias resistentes a los antibióticos convencionales[26]. Se ha encontrado que luego de haber tratado cepas de bacterias Gram positivas y Gram negativas procedentes de muestras clínicas, con 1-o-nitrofenil-, 1-p-nitrofenil-3-benzoiltiourea, se observó una mayor actividad del ligando con sustituyente 1-

ortonitrofenil-. Por otro lado, Angulo y col. [27] han reportado un estudio interesante, sobre la actividad tuberculostática del 1,1-dietil-3-benzoiltiourea con resultados sumamente alentadores. Se espera que los complejos metálicos puedan mejorar la actividad antibacteriana y tuberculostática de los ligandos.

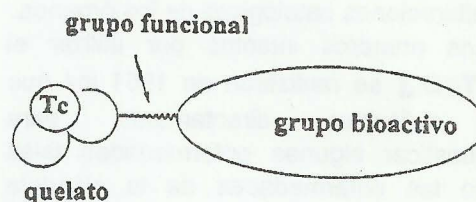


Fig. 16 Esquema de un radiodiagnóstico de tecnecio de segunda generación.

El complejo interacciona con una molécula bioactiva, a través de un grupo funcional.

Bibliografía

- [1] K. Severin, R. Berge, W. Beck: *Biometallorganische Chemie-Übergangsmetall-komplexe mit α -Aminosäuren und Peptiden*. *Angew. Chem.*, **110**, 1722 (1998)
- [2] M. Oliveira, M. Farina, P. Ludka, B. Kachar: *Vaterite, Calcite and Aragonite in the Otoliths of Three Species of Piranha*. *Naturwiss.*, **83**, 133 (1996)
- [3] J. Casabó, M. Vallet-Regí (edit.): *Biomaterials*, Anales de Quim. Intern. Edition, **93** (1), S1-S87 (1997)
- [4] S. Weiner, L. Addadi: *Design strategies in mineralized biological materials*. *J. Mater. Chem.*, **7** (5), 689 (1997)
- [5] B. C. Bunker, P. C. Rieke, B. J. Tarasevich, A. A. Campbell, G. E. Fryxell, G. L. Graff, L. Song, J. Liu, J. W. Virden, G. L. McVay: *Ceramic Thin-Film Formation on Functionalized Interfaces Through Biomimetic Processing*. *Science.*, **264**, 48 (1994)

- [6] G. H. Beall, M. R. Montierth, P. Smith: *Glas-Email-Keramo-Techn.*, **22**, 409 (1971)
- [7] D. G. Grossmann: DOS 2208236 8 (1972).
- [8] M. Ogino, F. Ohuchi, L. L. Hench, J. Biomed. Mater. Res., **14** (1980).
- [9] L. L. Hench, J. Wilson: *An Introduction to Bioceramics*, World Scientific, Singapore, 1993.
- [10] W. Vogel W. Höland: *Zur Entwicklung von Bioglasceramiken für die Medizin (El Desarrollo de Biovitroceramicas para la Medicina)*. *Angew. Chem.*; **99**, 541(1987). *Angew. Chem. Int. Edit.*, **268**, 527 (1987)
- [11] C. Rüssel, D. Ehrh: *Neue Entwicklungen in der Glaschemie. (Nuevos desarrollos en la Química del Vidrio)* *Chemie in uns. Zeit*, **32**, 126 (1998)
- [12] U. Iske: *Möglichkeiten der Nutzung biotechnologischer Verfahren für die Gewinnung von Metallen aus Erzen, Mineralien und Abprodukten der chemischen Industrie. (Posibilidades del uso de procesos biotecnológicos para la obtención de metales de los minerales y de productos de deshecho de la industria química)*. *Chem. Techn.*, **408**, 464 (1988)
- [13] B. Rosenberg: *Inhibition of Cell Division in Escherichia coli by Electrolysis Products from a Platinum Electrode*. *Nature (London)*, **205**, 698 (1965)
- [14] B. Rosenberg, L. van Camp, J. E. Trosko, V. H. Mansouri: *Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumour Agents*. *Nature (London)*, **222**, 385 (1969)
- [15] A. Pasini, F. Zunino: *Neue cis-Platinanaloga- auf dem Weg zu besseren Cancerostatica*. *Angew. Chem.* **99**(1987) 632-641 (review). *Angew. Chem. Int. Edit.*, **26**, 615 (1987)
- [16] P. Köpf-Maier, H. Köpf: *Non-Platinum-Group Metal Antitumor Agents: History, Current Status, and Perspectives*. *Chem. Rev.*, **87**, 1137 (1987)
- [17] B. K. Keppler: *Metal Complexes in Cancer Therapy*. 1. Edit. VCH, Weinheim, 1993.
- [18] M. Reiser, W. Semmler (Edit): *Magnetresonanztomographie (Tomografía de Resonancia Magnética)*. Edit. Springer, Berlin, 1992.
- [19] D. Parker, J. A. G. Williams: *Getting excited about lanthanide complexation chemistry*. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 3613 (1996)
- [20] R. Ruloff, K. Arnold, L. Beyer, F. Dietze, W. Gründer, M. Wagner, E. Hoyer: *Chelate Formation of N-Tris(2-aminoethyl)amine-N,N',N'',N''',N''''-hexaacetic Acid (H₆ttaha) and N-(pyridyl-2-ylmethyl)ethylenediamine-N,N',N''-triacetic Acid (H₃pedta) with Gadolinium(III)-Syntheses, Stability Constants and NMR-Relaxivities*. *Z. anorg. allg. Chem.*, **621**, 807 (1995)
- [21] R. Ruloff, P. Prokop, J. Sieler, E. Hoyer, L. Beyer: *Labilizing of a Carboxyl Group of the Coordinated Triethylenetetramine-N,N,N',N'',N''',N''''-hexaacetic Acid (H₆ttaha): Coordination Numbers 10 for [La(H₆ttaha)]³⁺ and 9 for [Dy(H₆ttaha)]³⁺ in their Guanidinium Salts*. *Z. Naturforsch.*, **51 b**, 963 (1996)
- [22] R. Ruloff, T. Gelbrich, J. Sieler, E. Hoyer, L. Beyer: *Structures of Two Isomeric Gadolinium(III) Polyamino Polycarboxylates- relation to their Significant Differences in H-NMR Relaxation*. *Z. Naturforsch.*, **52 b**, 805 (1997)
- [23] R. Ruloff, T. Gelbrich, E. Hoyer, J. Sieler, L. Beyer: *Controlled Crystallization of the Gadolinium(III) Complex of Diethylenetriamine Pentaacetate: Monomeric and Dimeric Structure*. *Z. Naturforsch. b*, en imprenta.
- [24] J. R. Dilworth, S. J. Parrott: *The biomedical chemistry of technetium and rhenium*. *Chem. Soc. Rev.*, **278**, 43 (1998)

- [25] J. Torres, R. Gonzalez, C. Kremer, A. León, E. Kremer: *Kinetic Study of the Substitution of $[Tc(tu)_6]^{3+}$ by Polyaminocarboxylics* *Acids. Radiochim. Acta*, **77**, 235 (1997)
- [26] R. G. Quiróz Huamán. Comparación de la Actividad Antibacteriana de los ligandos 1-o-nitrofenil-, 1 - p - nitrofenil - 3 - benzoiltiurea, Tesis para optar el Título Profesional de Químico-Farmacéutico; Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima Perú, 1996
- [27] J. R. Angulo Cornejo, ; F. Choquesillo Peña; D. Bazalar Velásquez; Benzoiltiureas: Evaluación de su Actividad Tuberculostática. II Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas, "Marco Garrido Malo", Lima 1996.