

JAK JE TO S HYDROFOBICITOU NOVÝCH LÉČIV NA BÁZI DITHIOKARBAMÁTŮ?

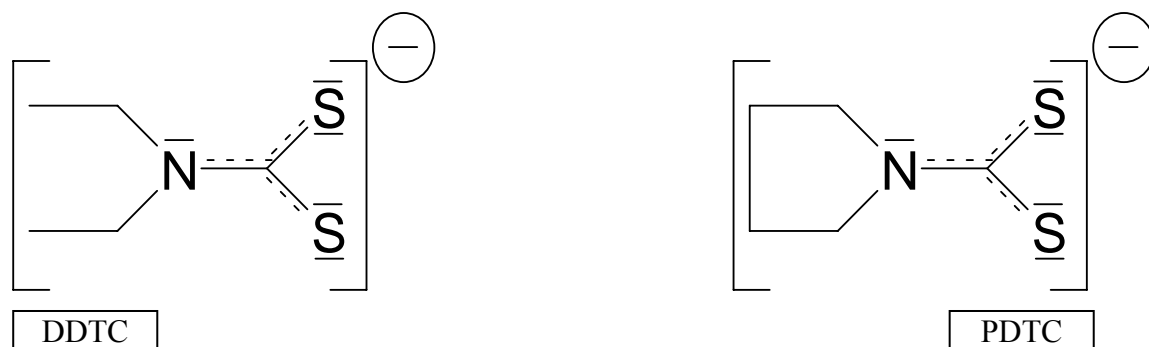
Magdalena Megová

Katedra analytické chemie, UP Olomouc, Tř.Svobody 8.

E-mail: magdalenamegova@seznam.cz

Dithiokarbamáty jsou z farmakologického hlediska velmi lukrativním předmětem zájmu. Oplývají řadou zajímavých vlastností, pro které jsou již řadu let intenzivně zkoumány a které předurčují jejich široké využití v lékařské praxi.

Největším předmětem zájmu v lékařských kruzích jsou dvě skupiny dithiokarbamátů (viz obr. 1), a to diethyldithiokarbamáty (DDTC) a pyrrolidindithiokarbamáty (PDTC).



Obr. 1 Obecná struktura diethyldithiokarbamátu (DDTC) a pyrrolidindithiokarbamátu (PDTC).

Mezi chemické vlastnosti dithiokarbamátů patří jejich nestabilita v kyselém prostředí a schopnost vytvářet různé typy komplexů s přechodnými kovy. Většinou pak jde o cheláty se složením $[M(R_2NCS_2)_2]$ nebo $[M(R_2NCS_2)_3]$, které jsou výrazně stabilní (viz tab.1), nepříliš reaktivní a špatně rozpustné ve vodných rozpouštědlech.

Tab.1 Konstanty stability $\log \beta$ a pK_B (zjištěné extrakční a polarografickou metodou)¹

	Zn^{2+}		Ni^{2+}		pK_B
	extrakce	polarografie	extrakce	polarografie	
PDTC	9,8-10,4	10,5	13,2	12,4-13,0	3,29
DDTC	11,4	11,6	12,9	12,1	3,38

Obě skupiny dithiokarbamátů mají antioxidační účinky², ale poněkud se od sebe liší ve své biologické aktivitě. DDTC blokuje enzym acetaldehyddehydrogenasu, jež přeměňuje acetaldehyd, vznikající v játrech při odbourávání alkoholu, na kyselinu octovou, čehož se využívá při léčbě alkoholismu (disulfiram, resp. Antabus[®]).³ Diethyldithiokarbamátu se používá také ke zvýšení imunity⁴ a pyrrolidindithiokarbamátu při léčbě virových onemocnění⁵. Na základě těchto poznatků se studuje i jejich možné využití při hledání nových medikamentů k léčbě AIDS u pacientů nakažených virem HIV.⁶ Organizace WHO doporučuje DDTC jako přípravek k degradaci cisplatinu, která se používá při léčbě onkologických onemocnění.⁷ Krom toho byly také komplexy PDTC a DDTC s mědí navrženy jako látky účinné proti rakovině prsu.⁹ Novým a velmi závažným zjištěním je, že DDTC může v neuronech vyvolávat vzrůst koncentrace mědi a působit tak poruchy v centrální nervové soustavě a vést až k Parkinsonově chorobě.^{10,11} Vzhledem k tomu, že komplexy kovů s dithiokarbamáty se široce využívají jako pesticidy, je třeba uvážit i to, že nejsou člověku jen ku prospěchu, ale mohou ohrozit i jeho zdraví.

V literatuře se běžně uvádí, že na základě snadného pronikání dithiokarbamátů přes buněčnou membránu volnou difúzí, lze usuzovat na jejich lipofilní charakter.¹² Tato tvrzení jsou podpořena jejich známou a výše zmiňovanou neochotou rozpouštět se ve vodných rozpouštědlech. Vypočtená hodnota $\log K_{ow}$ diethyldithiokarbamátu zinečnatého je 1,507 (dle Lipiského¹³) a i přes značnou přibližnost tohoto určení je v příkrém rozporu se závěry vyplývajícími z literatury. Důležitým krokem v našem výzkumu je tedy zodpovězení otázky: jak je to s hydrofobicitou dithiokarbamátů?

Vhodným nástrojem pro získání vědomostí o hydrofobně – hydrofilních vlastnostech těchto látek, může být micelární elektrokinetická chromatografie (MEKC).¹⁴ Distribuce látek mezi micelou (představující nepolární prostředí) a vodným elektrolytem je významným modelem předurčujícím jejich chování při rozdělování mezi membránu a polární prostředí v buňce nebo mimo ni. Pro kvantifikaci parametrů charakterizující distribuci látky mezi dvě fáze se používá především výpočet rozdělovacího koeficientu. Mezi rozdělovacím koeficientem micela-elektrolyt, K_{mw} , a oktanol-voda, K_{ow} , existuje známý vztah, který lze popsat Collanderovou rovnicí¹⁵:

$$\log K_{mw} = a \log K_{ow} + b$$

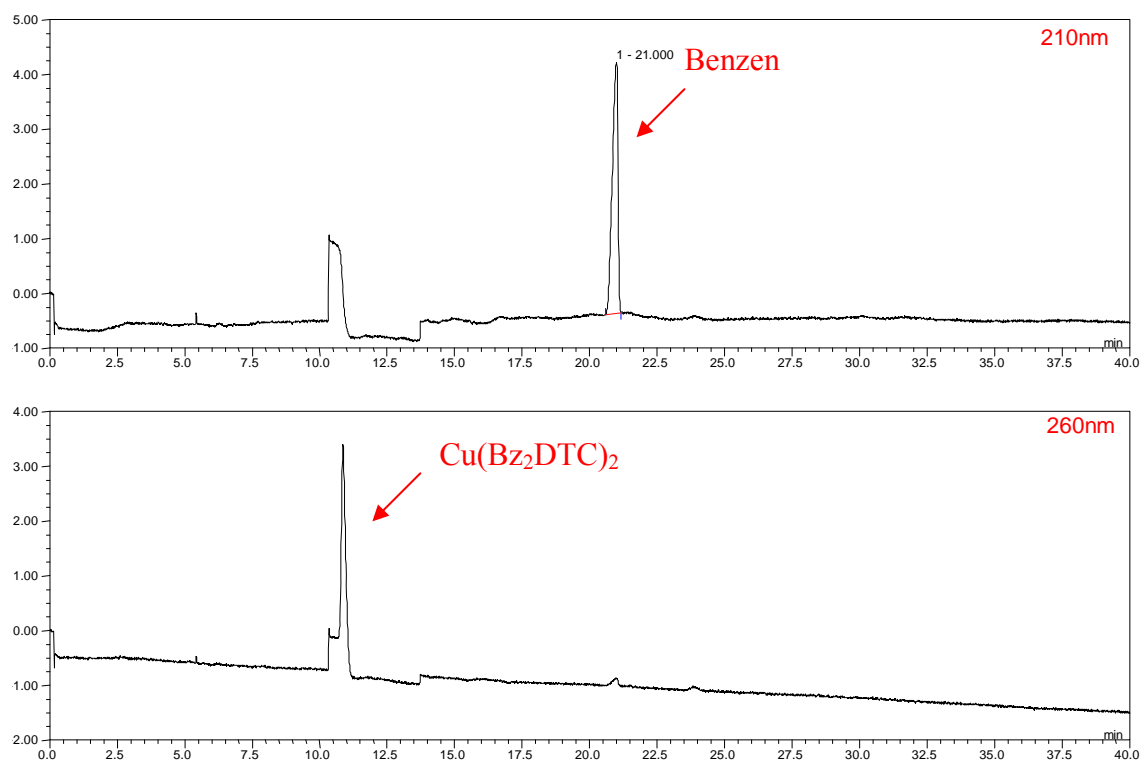
Rozdělovací koeficient micela-voda je možno vypočítat s využitím kapacitních faktorů. Kapacitní faktor pro neutrální analyty lze pro MEKC vyjádřit následujícím vztahem:

$$k' = \frac{\mu_n}{\mu_{mic} - \mu_n} = \frac{t_r - t_{eof}}{t_{eof} \left(1 - \frac{t_r}{t_{mic}} \right)}$$

kde μ_n je elektroforetická mobilita agregátu micela-analyt, μ_{mic} je elektroforetická mobilita micel, t_{eof} je migrační čas markeru elektroosmotického toku, t_r je migrační čas analytu (přesněji agregátu analyt-micela) a t_{mic} je migrační čas micel.

Další možnou metodou pro určení distribučních charakteristik dithiokarbamátů se jeví liposomální elektrokinetická chromatografie (LEKC), jejíž princip je totožný s MEKC, ale použitím liposomů jako pseudostacionární fáze se díky jejich struktuře tvořené fosfolipidovou dvojvrstvou pravděpodobně docílí modelu bližšího skutečné biologické membráně.

Předmětem našeho zájmu je šest typů komplexů typu $M(Et_2DTC)_2$ nebo $M(Bz_2DTC)_2$, kde $M = Ni, Cu, Zn$, které jsou v současné době intenzívně studovány pro jejich biologickou aktivitu s cílem potvrzení jejich cytostatických účinků. Náš výzkum se zabývá zjištěním hydrofobicity těchto látek pomocí MEKC. Na obr. 2 můžete vidět elektroforegram směsi pyrrolidindithiokarbamátu měďnatého (maximum absorpce při 260 nm) a benzen (maximum absorpce při 210 nm) v systému fosfát sodný, pH = 7 o koncentraci 20 mM při napětí 20 kV s 50mM SDS.



Obr. 2 Elektroforegram směsi pyrrolidindithiokarbamát měďnatý, benzen.

Literatura:

1. R. R. Scharfe, V. S. Sastri, C. L. Chakrabarti: *Anal. Chem.* *45*, 413-415 (1973).
2. A. Bowle, L. A. O'Neill: *Biochem. Pharmacol.* *59*, 13-23 (2000).
3. R. C. Falladi, R. Pietruszko: *Science* *7*, 216: 637-639 (1982).
4. M. Meisner, J. Schmidt, M. Schywalsky, K. Tschaikowsky: *Int J Immunopharmacol.* *22*, 83-90 (2000).
5. X. Si, B. M. McManus, J. Zhang, J. Yuan, C. Cheung, M. Esfandiarei, A. Suarez, A. Morgan, H. Luo: *Journal of Virology* *79*, 8014-8023 (2005).
6. E. C. Reisinger, P. Kern, M. Ernst, P. Block, H. D. Flad, M. Ditrich: *Lancet* *335* 679-682 (1990).
7. D. Bouvet, A. Michalowicz, S. Crauste-Manciet, D. Brossard, K. Provost: *Inorg. Chem.* *45*, 3393-3398 (2006).
8. K. G. Daniel, D. Chen, S. Orlu, Q. C. Cui, F. R. Miller, Q. P. Dou: *Breast Cancer Res.* *7*, R897-R908 (2005).
9. Viola-Rhenals Rieber MS, Rieber M: *Biochem. Pharmacol.* *71*, 722-734 (2006).
10. T. M. Dawson, V. L. Dawson: *Science* *31*, 302: 819-822 (2003)
11. T. P. Brown, P. C. Rumsby, A. C. Capleton, L. Rushton, L. S. Levy: *Environ. Health Perspect.* *114*, 156-164 (2006).
12. Y. Zhang, L. Danielsson, Z. Becze: *Wat. Res.* *32*, 2073-2080 (1998).
13. A. C. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Fernet: *Adv. Drug Delivery Rev.* *23* (1-3), 3-25 (1997)
14. I. Rogachev, C. Serra, A. Farran, J. L. Cortina, J. Gressel, A. Warshawsky: *Reactive & Functional Polymers* *54*, 17-24 (2003).
15. R. Collander: *Acta Chem. Scand.* *5*, 774 (1951).