

Reconocimiento a la trayectoria del Prof. Dr. Juan Miguel Castagnino†

Compuestos de germanio en Farmacología y Medicina

► Enrique José Baran^{1a*}

¹ Doctor en Ciencias Químicas.

^a Centro de Química Inorgánica (CEQUINOR/ CONICET, UNLP, CICPBA), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Bvd. 120, N° 1465 (1900) La Plata, Argentina.

* Autor para correspondencia.

Resumen

Después de presentar las características más relevantes de la química del germanio (IV), se discuten los efectos farmacológicos de algunos de sus compuestos organometálicos, en particular los del spirogermanio, el llamado Ge-132, los germatranos y los sesquisulfuros organogermánicos. Se mencionan también estudios de compuestos porfirínicos y otros ligandos macrocíclicos, así como la sustitución de Si por Ge en el fungicida flusilazol. Finalmente, se analiza el empleo del ⁶⁹Ge en Medicina Nuclear y se hacen breves comentarios sobre los efectos toxicológicos del germanio.

Palabras clave: Germanio; Compuestos organometálicos; Farmacología; Aplicaciones médicas; Toxicología

Germanium compounds in Pharmacology and Medicine

Abstract

After the presentation of the most relevant characteristics of the chemistry of germanium (IV), the pharmacological effects of some of its organometallic compounds are discussed, in particular those of spirogermanium, the so-called Ge-132, the germatranes and the organogermanium sesquisulfides. Studies with porphyrinic compounds and other macrocyclic ligands, as well as the substitution of Si by Ge in the fungicidal compound flusilazole are also mentioned. Finally, the use of ⁶⁹Ge in Nuclear Medicine is analysed, and brief comments on the toxicological effects of germanium are also made.

Keywords: Germanium; Organometallics; Pharmacology; Medical applications; Toxicology

Compostos de germânio em Farmacologia e Medicina

Resumo

Depois de apresentaras características mais relevantes da química do germânio (IV) são discutidos os efeitos farmacológicos de alguns de seus

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

compuestos organometálicos, em particular os do spirogermânio, o chamado Ge-132, os germanos e os sesquissulfetos organogermânicos. São também mencionados estudos de compostos porfirínicos e outros ligantes macrocíclicos, assim como a substituição de Si por Ge no composto fungicida flusilazol. Finalmente, o uso de ⁶⁹Ge em Medicina Nuclear é analisado, e são feitos breves comentários sobre os efeitos toxicológicos do germânio.

Palavras-chave: Germânio; Organometálicos; Farmacologia; Aplicações médicas; Toxicologia

Introducción

El germanio pertenece al grupo 14 del Sistema Periódico de los Elementos Químicos, esto es, al grupo del carbono; se ubica entre el silicio y el estaño y muestra fuertes analogías estructurales y químicas con el primero de estos elementos. Es un elemento relativamente escaso en la Naturaleza y aunque su existencia había sido predicha por Mendeleev en 1871 (1) (2), recién fue descubierto en 1886 por el químico alemán Clemens Winkler, durante sus estudios del recientemente descrito y raro mineral argirodita, $4Ag_2S \cdot GeS_2$ (3) (4). Usualmente se lo encuentra asociado a varios sulfuros de zinc y cadmio, así como en el mineral germanita, un tioarseniuro complejo de cobre, hierro y zinc, que comúnmente contiene otros elementos e incluye hasta un 6% de germanio (5).

Cuando la germanita o las cenizas o polvos, generados durante el procesamiento de algunos minerales de zinc, que contienen trazas de germanio, se calientan con HCl concentrado se genera $GeCl_4$ el que puede fijarse con una base fuerte y se hidroliza en GeO_2 . Finalmente, el elemento puede obtenerse por reducción del dióxido con H_2 o C (3) (5). Por otro lado, el germanio de muy alta pureza, requerido por la industria electrónica usualmente se obtiene por el llamado procedimiento de refinado por zonas (5) (6).

Los compuestos más importantes del germanio son el dióxido, el disulfuro y los tetrahaluros. Asimismo, el elemento forma una amplia y variada gama de hidruros y es capaz de generar fácilmente compuestos organogermánicos, muchos de los cuales son sumamente estables (3) (5).

La ingesta diaria de germanio por los seres humanos ha sido estimada en 1,5 mg/día. Los alimentos de origen vegetal usualmente contienen menos de 1 p.p.m. de Ge, aunque algunos hongos, algunos tipos de nueces y cebadas y, especialmente, el ajo, contienen niveles apreciablemente más elevados (7) (8). Por otra parte, no se conocen requerimientos biológicos o fisiológicos para el germanio por parte de ningún organismo viviente (8).

Sin embargo, a comienzos del siglo XX algunos compuestos de germanio fueron ensayados para el tratamiento de la tuberculosis, sugiriéndose que la administración de esos compuestos estimulaba la producción de

hemoglobina y el metabolismo del hierro (8). Aunque el impacto de estos estudios fue relativamente modesto, ya que no estaban sustentados por resultados científicos muy concretos, alrededor de los años '50 de la pasada centuria se generó una cierta euforia, originada inicialmente en Japón, sobre la utilización de compuestos de germanio como suplementos dietarios con aparente actividad antiviral y hepatoprotectora y que estimularían la respiración celular y el metabolismo del hierro (8) (9). Posteriormente se sugirió que, eventualmente, algunos de esos suplementos podrían tener efectos terapéuticos beneficiosos para pacientes con sida (7) (8). Aunque muchas de estas informaciones y especulaciones fueron divulgadas a través de folletos comerciales o de libros sin mayor soporte científico, comenzaron a generar un cierto interés acerca de la posible actividad farmacológica de los compuestos del germanio.

En consecuencia, cuando la búsqueda de nuevos compuestos con actividad antitumoral pasó de estudios con metales de transición a los de elementos representativos, el germanio pasó a ser una opción razonable, junto a sus vecinos en el Sistema Periódico, galio y estaño (10) (11). En particular, dos compuestos organogermánicos fueron investigados intensivamente tanto a nivel de laboratorio como en estudios clínicos: el spirogermanio y el así llamado Ge-132.

Actividad farmacológica de compuestos de germanio

Spirogermanio

Desde el punto de vista químico el spirogermanio (8,8-dietil-2-[3-(N-dimetilamino)-propil]-2-aza-8-germaspiro[4,5]decano) es una clase de azaspirano que contiene un átomo de N unido a un grupo sustituyente propil-dimetilamino (Fig. 1). Su síntesis es relativamente complicada, dado que involucra un total de ocho etapas y usualmente se lo aísla en forma de su dihidroclorhidrato (12).

Estudios iniciales de laboratorio, tanto *in vitro*, como *in vivo*, así como una serie de estudios toxicológicos sugirieron inmediatamente que el compuesto podría ser muy adecuado como agente antitumoral. De esta manera, el spirogermanio se transformó en el

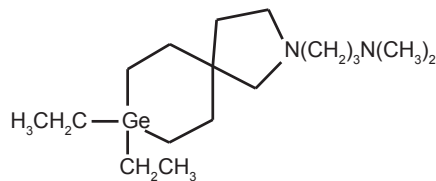


Figura 1. Estructura esquemática del spirogermanio.

primer compuesto órgano-germánico en ser ensayado clínicamente (9) (11).

Los estudios de fase clínica I mostraron, en general, una muy buena tolerancia a la droga, con baja o moderada toxicidad, aunque en algunos casos se observaron signos de neurotoxicidad (9) (11) (13). Sin embargo, una vez que se cesa el tratamiento, los efectos neurotóxicos desaparecen rápidamente, sin dejar secuelas (11).

Un importante número de tumores fue investigado durante la fase clínica II (carcinomas de ovarios, colorectales, renales, mamarios y prostáticos, así como diferentes tipos de linfomas y melanomas) (9) (11) (13). En general, los estudios de esta fase mostraron una baja o modesta actividad antitumoral; sin embargo, el hecho de que la droga es bien tolerada, junto a la ausencia de mielotoxicidad y toxicidad renal, sugieren que el spirogermanio merecería seguir siendo investigado, eventualmente para su uso en combinación con otros agentes quimioterapéuticos (11).

Todavía no se conoce prácticamente nada acerca del mecanismo de acción de este compuesto, aunque experiencias *in vitro* demostraron que inhibe la síntesis del ADN, del ARN y de proteínas. Esto induce a pensar que la inhibición de la síntesis de proteínas podría ser su principal modo de acción (9) (13).

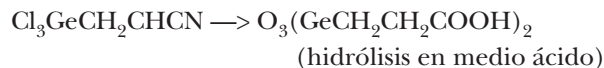
Buscando efectos farmacológicos adicionales para el spirogermanio se encontró que presenta una cierta actividad antimalárica (7) (9) y antiartrítica (7) (11) (14). La primera de las observaciones es de gran interés farmacológico ya que se determinó que el spirogermanio tiene una significativa actividad aún frente a cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes a la cloroquina (7) (15) (16).

En lo que hace a su actividad antiartrítica, se lo ha comparado con la auranofina, un complejo de Au(I) bien conocido y ampliamente estudiado con reconocida actividad de ese tipo (17) (18). Se encontró que el spirogermanio mostraba una actividad antiartrítica más potente que la auranofina (sobre una base de mg/kg), sin producir las diarreas comúnmente asociadas a los tratamientos con auranofina (11).

Ge-132: Sesquióxido de carboxietilgermanio

Este fue el segundo compuesto órgano-germánico ensayado clínicamente. Fue, inicialmente, sintetizado

en Japón en 1967, por hidrólisis ácida del compuesto generado por reacción entre triclorogermanio y acrilonitrilo (11) (19):



La estructura cristalina del compuesto fue determinada en 1976. Pertenece al sistema cristalino monoclinico, grupo espacial $C2/c$, con $a = 9,180 \text{ \AA}$, $b = 4,838 \text{ \AA}$, $c = 22,694 \text{ \AA}$, $\beta = 90,87^\circ$ y $Z = 4$ (19). Se trata de un material polimérico con una estructura infinita en capas, cuya unidad estructural es un anillo de doce miembros, conformado por seis tetraedros GeO_4 puenteados por átomos de oxígeno. Las cadenas de carboxilato se ordenan, alternativamente, por encima y por debajo de las unidades Ge-O alrededor del anillo (19). En la Figura 2 se presenta un esquema estructural simplificado que muestra la coordinación de los átomos de Ge en uno de los planos que constituyen la red. El peculiar ordenamiento de átomos de Ge y O que puede verse en este esquema es el que ha dado origen al nombre de “sesquióxido” a este compuesto.

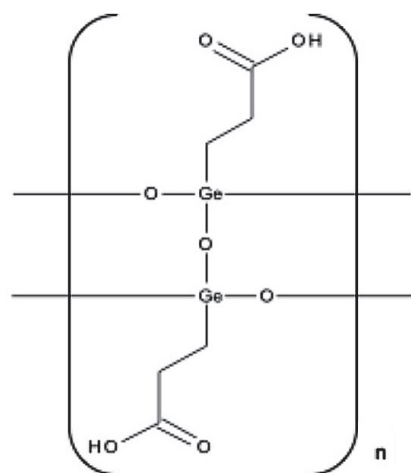


Figura 2. Dibujo esquemático mostrando la coordinación de los átomos de germanio en uno de los planos que constituyen la red del sesquióxido de carboxietilgermanio (Ge-132).

También este compuesto muestra una muy baja toxicidad y, por esta razón, fue ensayado intensivamente como potencial agente antitumoral. Es particularmente interesante de mencionar que el Ge-132 es un inmunopotenciador, que induce fuertemente al interferón- γ (IFN- γ) y exalta el incremento de macrófagos y células supresoras-T. Asimismo, se ha encontrado que el compuesto refuerza los efectos de la bleomicina y del 5-fluorouracilo (9), también inhibe la resorción ósea por osteoclastos y así

muestra una interesante capacidad para mejorar problemas de osteoporosis (9). Otro hallazgo interesante es que es capaz de producir una fuerte inhibición de la glicosilación no enzimática de aminoácidos con glucosa (reacción de Maillard), resultados que muestran la acción antidiabética del compuesto (9).

Casi todas las experiencias comentadas se obtuvieron en estudios de laboratorio y con animales de experimentación, las que fueron seguidas luego por diversos ensayos clínicos (8) (9) (11) (13). Estos ensayos tuvieron su inicio en 1978, cuando diversas instituciones médicas y de investigación en Japón, iniciaron un programa conjunto de estudios clínicos con esta droga en voluntarios humanos (7) y fueron seguidos luego en otros lugares del mundo. Los resultados de todas estas experiencias fueron relativamente modestos desde el punto de vista clínico (4) (20) (21). Sin embargo también en este caso, como en el del spirogermanio, se ha sugerido reiteradamente que esta droga podría ser eventualmente muy útil como droga auxiliar en las terapias antitumorales (21) y, consecuentemente, en años recientes se ha preparado y ensayado un importante número de compuestos relacionados al Ge-132 (21) (22) (23) (24).

Otros compuestos de germanio

Un compuesto muy interesante, preparado hace pocos años y denominado Ge-Vit (Fig. 3), puede obtenerse conjugando el sencillo compuesto órgano-germánico $(\text{CH}_3)_3\text{Ge}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}(\text{OH})$ con ácido ascórbico (vitamina C). Se genera una especie soluble en agua que muestra una excelente actividad para el tratamiento de la dermatitis atópica (una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, muchas veces asociada con otras enfermedades como el asma y la rinitis alérgica) (24), y que eventualmente abre interesantes perspectivas farmacológicas para este nuevo tipo de compuestos organometálicos de germanio.

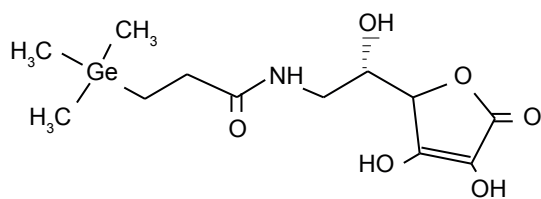


Figura 3. Estructura esquemática del compuesto denominado Ge-Vit.

Otro grupo de compuestos órgano-germánicos con actividad farmacológica que fue investigado reiteradamente es el de los así llamados germatranos. Se trata de compuestos tricíclicos, derivados de la trietanolamina (5-aza-2,8,9-trioxo-1-germatriciclo[3.3.3.0]undecano) los que en años recientes han recibido considerable

atención no sólo por sus inusuales propiedades químicas y físicas, sino también por su amplio espectro de actividad biológica (9) (25). Se han propuesto diferentes métodos para la síntesis de estos compuestos (25) (26) y, como se muestra en la Figura 4, ellos contienen un átomo de germanio hipervalente con un enlace trananular a un átomo de nitrógeno (longitudes de enlace Ge-N entre 2,01 y 2,29 Å), que es el responsable de su estabilidad química (9) (26) (27). La toxicidad y actividad biológica de estos compuestos depende fuertemente de las características del residuo R (9) (27).

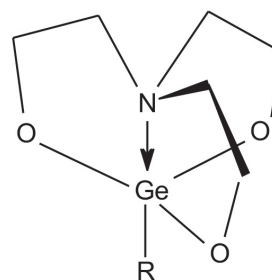


Figura 4. Estructura esquemática de los germatranos.

Un importante número de compuestos de este tipo ha demostrado poseer una muy interesante actividad antitumoral y neurotrópica (9) y, por esta razón sería muy valioso seguir en la exploración y el estudio de los mismos. También es interesante de mencionar, dentro de esta misma línea de investigación, la preparación y estudio de propiedades de una gran variedad de sesquisulfuros organogermánicos del tipo mostrado esquemáticamente en la Figura 5. En experiencias con animales, estos compuestos mostraron en general, una excelente actividad antitumoral y a dosis más bajas que el Ge-132, así como también una buena actividad antioxidante (11).

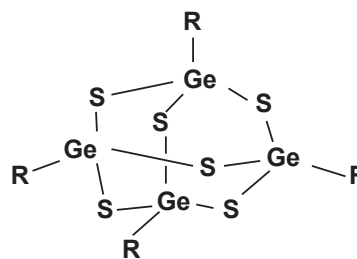


Figura 5. Estructura esquemática de los sesquisulfuros organogermánicos.

Es bien conocido el hecho que diversos complejos metálicos de metalocenos y ligandos multidentados policíclicos presentan actividad antitumoral y, en ciertos casos, algunos otros efectos farmacológicos (28) (29) (30). En este contexto, una variedad de compuestos de germanio de estos tipos han sido investigados reiteradamente. Complejos de Ge con la porfina y la ftal-

locianina (ambos ligandos macrocíclicos se muestran en la Figura 6) son bien conocidos (31), y un aspecto remarcable del complejo con la ftalocianina es que el elemento se presenta en ella como Ge(II). Aunque este complejo es muy sensible a la luz, muestra curiosamente, una elevada estabilidad redox (31). La posible actividad antitumoral de varios porfirinatos de Ge(IV) ha sido ensayada en años recientes, en el laboratorio, frente a diversos tipos de tumores experimentales y algunos de ellos mostraron una buena actividad (9) (11) (32).

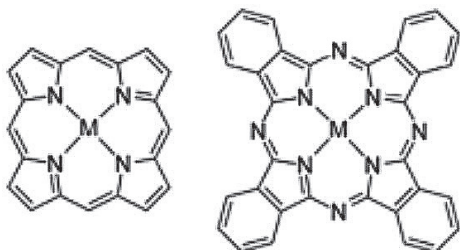


Figura 6. Complejos metálicos de la porfina (izq.) y de la ftalocianina (der.).

Un aspecto interesante de estos complejos es que, aparentemente, hasta ahora no ha sido explorado su posible uso como fotosensibilizadores en terapias fotodinámicas.

Es bien conocido el hecho que los tejidos cancerosos son altamente hipóxicos y la baja eficiencia y aún el fracaso de las radioterapias están muchas veces relacionados a la ausencia de concentraciones adecuadas de O_2 en la región de las células afectadas (33) (34). Por esta razón ha habido una intensa búsqueda de sistemas químicos adecuados para exaltar el efecto de las radiaciones y, entre ellos, los complejos porfirínicos han ocupado un lugar prominente desde hace mucho tiempo (35) (36).

Entre los compuestos de germanio del tipo metalocenos, aquellos con derivados del ciclopentadienilo (28) (30) han sido los más investigados. En particular, resultados muy promisorios se han podido obtener con el decafenilgermanoceno $[\eta^5-(C_6H_5)_5C_5]_2Ge(II)$ (Fig. 7) y con

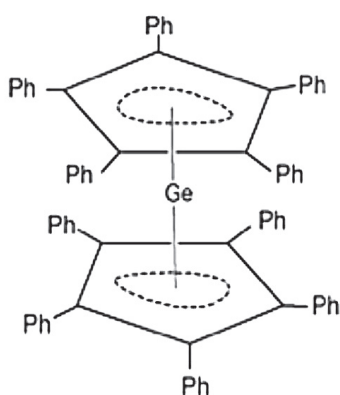


Figura 7. Estructura esquemática del decafenilgermanoceno.

el decabencilgermanoceno, $[\eta^5-(C_6H_5CH_2)_5C_5]_2Ge(II)$. En tumores experimentales, estos dos complejos han demostrado una muy alta actividad y baja toxicidad (37) (38).

Más recientemente se sintetizaron una serie de germa- γ -lactonas y las mismas fueron ensayadas por actividad antibacteriana. Se las obtuvo por reacción entre ácidos triclorogermilpropiónicos sustituidos, $[GeCl_3CH(R)-CH_2-COOH]$, ($R = CH_3, C_6H_5, o-CH_3C_6H_4, p-CH_3C_6H_4, o-OCH_3C_6H_4$ y $p-OCH_3C_6H_4$) con 8-hidroxiquinolina o 2-metil-8-hidroxiquinolina, en solución metanólica y en presencia de NH_4OH concentrado (39). Varios de estos nuevos compuestos mostraron una potente actividad antibacteriana, que además es altamente selectiva frente a bacilos gram negativos tales como *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y *Proteus vulgaris*. En especial, los compuestos se mostraron altamente efectivos, aún a dosis relativamente bajas, frente a *P. mirabilis*, un importante patógeno que habitualmente infecta las vías urinarias (39).

Asimismo, vale la pena de comentar que hace más de dos décadas en diferentes países europeos se comercializa un producto registrado como medicamento homeopático, producido por Sanum-Kehlbeck (Hoya, Alemania), bajo el nombre de *Sanum-German*[®] e identificado como un "suplemento nutricional", sin otros detalles específicos (7) (8).

Finalmente, es interesante mencionar la posibilidad de introducir germanio en el bien conocido y ampliamente utilizado fungicida flusilazol. Este compuesto (bis(4-fluorofenil) (metil) (1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil) silano), que es un fungicida organosilícico desarrollado por DuPont, es utilizado como agente antimicótico para controlar hongos en una variedad de frutas y verduras y otros cultivos (40). Su estructura cristalina y molecular fue determinada en 1989 (41) y algunos años después fue posible sintetizar el compuesto análogo de germanio, esto es, reemplazar el Si por Ge en esta molécula (42). El germaflusilazol (Fig. 8), como fue denominado, mantiene una excelente actividad fungicida (9) (42) y todo su comportamiento biológico resulta ser totalmente análogo al del flusilazol (42).

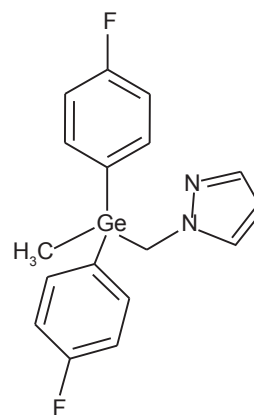


Figura 8. Estructura esquemática del germaflusilazol.

Además, ambos compuestos, el flusilazol y el germaflusilazol, también mostraron actividad frente a hongos patógenos humanos (42).

Germanio en la Medicina Nuclear

El núclido radiactivo ^{68}Ga es uno de los isótopos radiactivos más utilizados en la Medicina Nuclear (43) (44), para estudios que utilizan la metodología de tomografía por emisión de positrones (PET, “*positron emission tomography*”) (45) (46). El precursor de este núclido es el ^{68}Ge (43) (44) (47), a través de la reacción nuclear $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga} + \beta^+$. El hecho de que el ^{68}Ge es el radioisótopo de germanio de mayor tiempo de semidesintegración ($t_{1/2} = 287$ días) (48) da a este generador una vida útil de entre uno y dos años, lo que permite realizar estudios PET sin el requerimiento de un ciclotrón cercano. Por su parte, el ^{68}Ga tiene un tiempo de semidesintegración de 68,3 minutos y decae al isótopo estable ^{68}Zn , según: $^{68}\text{Ga} \rightarrow ^{68}\text{Zn} + \beta^+$ (48) (este proceso da cuenta del 90% del decaimiento del ^{68}Ga ; el 10% restante ocurre a través de un mecanismo de captura K) (44).

Diferentes procedimientos han sido utilizados para la separación del ^{68}Ga de su precursor ^{68}Ge , incluyendo la extracción con solventes o la elución del galio de columnas cromatográficas con diferentes soportes orgánicos o inorgánicos (49) (50). Ha habido un notable crecimiento en el desarrollo y perfeccionamiento de estos sistemas durante la última década. La posibilidad de obtener directamente el galio en su forma catiónica como $^{68}\text{Ga(III)}$ ha permitido sintetizar una gran variedad de complejos del mismo, lo que llevó a un explosivo crecimiento de los radiofármacos basados en ^{68}Ga a través de los que se ha logrado acceder a diferentes sitios del organismo en forma cada vez más sencilla, directa y rápida (44) (49) (50).

Toxicidad de los compuestos de germanio

La información sobre toxicidad del germanio sigue siendo relativamente escasa, pero usualmente se admite que el germanio y sus compuestos son sólo ligeramente tóxicos (51). Se sabe que la absorción intestinal de GeO_2 y de compuestos alquil-germánicos es rápida y eficiente y también los polvos y vapores de germanio son rápidamente captados por el organismo (8) (51). El tiempo medio de retención del germanio en el cuerpo es relativamente breve, del orden de 1-2 días. En el cuerpo el germanio se encuentra mayormente en el riñón, hígado, bazo y tracto gastrointestinal (51). Estudios con animales demostraron que el Ge inorgánico es mucho más tóxico que el orgánico (52).

Aunque se considera que el GeO_2 presenta muy baja toxicidad en mamíferos, debido a su rápida eliminación, algunos estudios recientes han sugerido que esta especie podría estar involucrada en cuadros de nefrotoxicidad detectados en seres humanos, luego de la administración prolongada de compuestos de germanio (8) (53), un aspecto que debería ser considerado muy seriamente en el caso de la utilización de fármacos basados en este elemento. En particular, se han notificado disfunciones renales en numerosos casos, durante los tratamientos con Ge-132 (8).

Se ha sugerido que el análisis de la concentración de Ge en el cabello podría ser un muy buen indicador inicial del desarrollo de toxicidad por germanio (8). Diferentes métodos analíticos han sido propuestos para realizar esta determinación, entre otros, análisis por activación de neutrones, espectrometría de rayos X inducida por partículas (PIXE), espectrometría atómica de absorción por llama, fluorescencia de rayos X por reflexión total y espectrometría atómica de absorción electrotérmica (54) (55). Sin embargo, en años recientes se ha impuesto claramente la utilización de la técnica de espectrometría de masas, de plasma acoplado inductivamente (ICO-MS; “*inductively coupled plasma mass spectrometry*”), un tipo de espectrometría de masas que utiliza plasma inductivamente acoplado, para ionizar la muestra (54). Asimismo, se ha utilizado con éxito la técnica de espectrometría de masas, induciendo el plasma con microondas MIP-MS (del inglés: *microwave induced plasma mass spectrometry*) (56).

Conclusiones y perspectivas

Es evidente que un importante número de compuestos de germanio, especialmente los complejos organometálicos, muestran un importante potencial terapéutico. En general, muestran una toxicidad relativamente baja y muy pocos efectos colaterales, lo que amerita seguir en la exploración de nuevas posibles aplicaciones médicas. Como ya se ha sugerido reiteradamente, algunos de los compuestos mencionados podrían ser útiles como fármacos complementarios o auxiliares en la aplicación de otros agentes antitumorales.

Por otro lado, la actividad citotóxica y antiviral de alguno de los compuestos de germanio, junto a su capacidad de movilización del sistema inmune, sugieren que los mismos también podrían ser efectivos en los tratamientos de sida (7).

Asimismo, nuevos estudios y desarrollos de compuestos antibacterianos que contienen germanio, tales como las germa- γ -lactonas descritas más arriba, o los compuestos solubles en agua, generados por interacción de especies órgano-germánicas sencillas con vitamina C o moléculas similares, resultan también muy interesantes y promisorias para nuevos desarrollos en

este campo; también podría ser de interés seguir explorando la actividad antiartrítica y antimalárica de algunos de los compuestos de germanio discutidos en este trabajo.

Conflictos de intereses

El autor declara no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

Agradecimientos

El autor es Profesor Emérito de la Universidad Nacional de La Plata y agradece profundamente el continuado apoyo de esta institución a su labor.

Correspondencia

Prof. Emér. Dr. ENRIQUE J. BARAN
Correo electrónico: baran@quimica.unlp.edu.ar

Referencias bibliográficas

- Boeck G, Zott R. [Zum 100. Todestag: Dmitrij Ivanovich Mendeleev]. *Chem unserer Zeit* 2007; 41 (1): 12-20 (artículo en alemán).
- Baran EJ. 2019-Año internacional de la tabla periódica de los elementos químicos. *Anales Acad Nac Cs Exactas Fís Nat* 2019; 71 (1): 11-4.
- Greenwood NN, Earnshaw A. *Chemistry of the elements*. 1st.ed. Oxford: Pergamon Press; 1984.
- Weeks ME. *Discovery of the elements*. 6th.ed. Easton (PA). *Journal of Chemical Education*; 1960.
- Heslop RB, Jones K. *Inorganic Chemistry. A guide for advanced study*. Amsterdam: Elsevier; 1976.
- Moore WJ. *Seven solid states*. New York: Benjamin; 1967.
- Goodman S. Therapeutic effects of organic germanium. *Med Hypoth* 1988; 26 (3): 207-15.
- Schauss AG. Nephrotoxicity and neurotoxicity in humans from organogermanium compounds and germanium dioxide. *Biol Trace Elem Res* 1991; 29 (3): 267-80.
- Lukevics E, Ignatovich L. Biological activity of organogermanium compounds. En: Gielen M, Tiekink ERT, editors. *Metallotherapeutic drugs and metal-based diagnostic agents: the use of metals in medicine*. Chichester: John Wiley & Sons; 2005, p. 279-95.
- Köpf-Meier P, Köpf H. Non-platinum group metal anti-tumor agents. History, current status, and perspectives. *Chem Rev* 1987; 87 (5): 1137-52.
- Ward SG, Taylor RC. Anti-tumor activity of the main group metallic elements: aluminum, gallium, indium, thallium, germanium, lead, antimony and bismuth. En: Gielen MF, editor. *Metal-based anti-tumour drugs*. Londres: Freund Publishing House Ltd; 1988, p. 1-54.
- Rice ML, Wheeler JM, Geschickter CF. Spirans XXII. Synthesis of 4,4-dialkyl-4-germacylcyclohexanone and 8,8-dialkyl-8-germaazaspiro [4,5] decanes. *J Heterocycl Chem* 1974; 11 (6): 1041-7.
- Pieper T, Borsky K, Keppler BK. Non-platinum antitumor compounds. En: Clarke MJ, Sadler PJ, editors. *Metallopharmaceuticals I*. Berlin: Springer; 1999, p. 171-99.
- DiMartino MJ, Lee JC, Badger AM, Mulrehad KA, Mirabelli CK, Hanna N. Antiarthritic and immunoregulatory activity of spirogermanium. *J Pharmacol Exper Therap* 1986; 236 (1): 103-10.
- Heim ME. Platinum and non-platinum complexes in clinical trials. Current status and new developments. En: Keppler BK, editor. *Metal complexes in cancer chemotherapy*. Weinheim: Verlag Chemie; 1993, p. 9-24.
- Slavik M, Blanc O, Davis J. Spirogermanium: a new investigational drug of novel structure and lack of bone marrow toxicity. *Investigational/New Drugs* 1983; 1 (3): 225-34.
- Baran EJ. La nueva farmacoterapia inorgánica III. Compuestos de oro (crisoterapia). *Acta Farm Bonaerense* 1986; 5 (1): 21-6.
- Baran EJ. Metalofármacos: una nueva perspectiva para la Farmacología y la Medicina. *Anales Acad Nac Cs Ex Fís Nat* 2011; 63 (1): 5-21.
- Tsutsui M, Kakimoto N, Axtell DD, Oikawa H, Asai K. Crystal structure of "carboxyethylgermanium sesquioxide". *J Am Chem Soc* 1976; 98 (25): 8287-9.
- Mainwaring MG, Poor C, Zander DS, Harman E. Complete remission of pulmonary spindle cell carcinoma after treatment with oral germanium sesquioxide. *Chest* 2000; 117 (2): 591-3.
- Zhang CL, Li TH, Niu SH, Wang RF, Lu ZF, Guo FQ, *et al*. Synthesis and evaluation of novel germanium sesquioxides as antitumor agents. *Bioinorg Chem Applic* 2009; article 908625.
- Rubina K, Abele E, Arsenyan P, Abele R, Veveris M, Lukevics E. Synthesis of silicon and germanium containing heteroatomic sulfides as cholesterol level lowering and vasodilating agents. *Metal Based Drugs* 2001; 8 (2): 85-93.
- Shangguan GF, Xing F, Qu X, Mao J, Zhao D, Zhao X, *et al*. DNA binding specificity and cytotoxicity of novel antitumor agent Ge132 derivatives. *Bioorg Med Chem Lett* 2005; 15 (12): 2962-5.
- Lim DH, Li M, Seo JA, Lim KM, Ham SW. A novel organogermanium protected dermatitis induced by oxazolone. *Bioorg Med Chem Lett* 2010; 20 (14): 4032-4.
- Wang Q, Huang R. A new and convenient synthesis of germatranes using molecular sieves (3 Å) as dehydrating agents. *Tetrahedr Lett* 2000; 41 (17): 3153-5.
- Karlov SS, Zaitseva GS. Germatranes and their analogs. Synthesis, structure and reactivity (Review). *Chem Heterocycl Compds* 2001; 37 (11): 1325-57.
- Lukevics E, Ignatovich L, Shul'ga T, Michenko O, Belyakov S. Synthesis, molecular structure and biological activity of bromobenzylgermatranes. *J Organomet Chem* 2002; 659 (1-2): 165-71.
- Köpf-Meier P, Köpf H. Antitumor cyclopentadienyl metal complexes: current status and recent pharmaco-

- logical results. En: Gielen MF, editor. Metal-based anti-tumor drugs. Londres: Freund Publishing House Ltd; 1988, p. 55-102.
29. Köpf-Maier P. Antitumor bis(cyclopentadienyl)metal complexes. En: Keppler BK, editor. Metal complexes in cancer chemotherapy. Weinheim: Verlag Chemie; 1993, p. 259-96.
 30. Caruso F, Rossi M. Antitumor titanium compounds and related metallocenes. En: Sigel A, Sigel H, editors. Metal ions in biological systems. New York: Marcel Dekker; 2004, Vol. 42, p. 353-84.
 31. Sayer P, Gouterman M, Connell CR. Metalloid porphyrins and phthalocyanins. *Acc Chem Res* 1982; 15 (3): 73-9.
 32. Miyamoto TK. Antineoplastic dialkylgermanium(V) porphyrins. *Main Group Met Chem* 1994; 17 (1-4): 145-50.
 33. Baran EJ. La nueva farmacoterapia inorgánica. IV. Complejos de platino con actividad antitumoral. *Acta Farm Bonaerense* 1986; 5 (2): 97-106.
 34. Gambino D. Potential therapeutic applications of metal compounds directed towards hypoxic tissues. *Curr Med Chem* 2010; 17 (31): 3616-31.
 35. Ali H, van Lier JE. Metal complexes as photo- and radiosensitizers. *Chem Rev* 1999; 99 (9): 2379-450.
 36. Lucky SS, Soo KC, Zhang Y. Nanoparticles in photodynamic therapy. *Chem Rev* 2015; 115 (4): 1990-2042.
 37. Köpf-Meier P, Janiak C, Schumann H. Monomeric, air-stable metallocenes of main group elements as antitumor agents. *Inorg Chim Acta* 1988; 152 (2): 75-6.
 38. Köpf-Meier P, Janiak C, Schumann H. Antitumor properties of organic metallocene complexes of tin and germanium. *J Cancer Res Clin Oncol* 1988; 114 (5): 502-6.
 39. Amtul Z, Follmer C, Mahboob S, Ur-Raman A, Mazhar M, Khan KM, *et al.* Germa- γ -lactones as novel inhibitors of bacterial urease activity. *Biochem Biophys Res Comm* 2007; 356 (2): 457-63.
 40. Moberg WK, Basarab GS, Cuomo J, Liang PH. Biologically active organosilicon compounds. En: Baker DR, Fenyés JG, Moberg WK, Cross B, editors. Synthesis and chemistry of agrochemicals. ACS Symposium Series, Washington DC, American Chemical Society, 1987, Vol. 355. p. 288-301.
 41. Tacke R, Becker B, Schomburg D. The synthesis and crystal and molecular structure of the fungicide bis(4-fluorophenyl)-methyl(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methyl)silane (flusilazole, DPX H 6573). *Appl Organomet Chem* 1989; 3 (2): 133-9.
 42. Tacke R, Becker B, Berg D, Brandes W, Dutzmann S, Schaller K. Bis(4-fluorophenyl)methyl(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methyl)-germane, a germanium analogue of the agricultural fungicide flusilazole: synthesis and biological properties. *J Organomet Chem* 1992; 438 (1-2): 45-55.
 43. Baran EJ. La nueva farmacoterapia inorgánica. XIX. Compuestos de galio. *Lat Amer J Pharm* 2008; 27 (5): 776-9.
 44. Rey AM. Radiometal complexes in molecular imaging and therapy. *Curr Med Chem* 2010; 17 (31): 3673-83.
 45. Ollinger JM, Fessler JA. Positron emission tomography. *IEEE Signal Proc Magaz* 1997; 14 (1): 43-55.
 46. Muehllehner G, Karp JS. Proton emission tomography. *Phys Med Biol* 2006; 51 (13): R117-37.
 47. Anderson CJ, Welch MJ. Radiometal-labeled agents (non-technetium) for diagnostic imaging. *Chem Rev* 1999; 99 (9): 2219-34.
 48. Seelman-Eggebert W, Pfennig K, Münzel H. Nuklidkarte, 4ta. edición, Karlsruhe, Gesellschaft für Kernforschung, 1974.
 49. Rösch F. Past, present and future of $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generators. *Appl Radiat Isot* 2013; 76 (1): 24-30.
 50. Velikyan I. Prospective of ^{68}Ga -radiopharmaceutical development. *Theranostics* 2014; 4 (1): 47-80.
 51. Gerber GB. Germanium. En: Seiler HG, Sigel H, Sigel A, editores. Handbook on toxicity of inorganic compounds. New York: Marcel Dekker; 1988, p. 301-5.
 52. Li L, Ruan T, Lyu Y, Wu B. Advances in effect of germanium and germanium compounds in animals. A review. *J Biosci Med* 2017; 5 (7): 56-73.
 53. Schauss AG. Nephrotoxicity in humans by the ultratrace element germanium. *Renal Fail* 1991; 13 (1): 1-4.
 54. Pozebon D, Scheffler GL, Dressler VL. Elemental hair analysis: a review of procedures and applications. *Anal Chim Acta* 2017; 992 (1): 1-23.
 55. Anke M, Gleit M Germanium. En: Seiler HG, Sigel A, Sigel H, editors. Handbook on metals in clinical and analytical chemistry. New York: Marcel Dekker; 1994, p. 381-6.
 56. Sinohara A, Chiba M, Inaba Y. Determination of germanium in human specimens: comparative study of atomic absorption spectrometry and microwave-induced plasma mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 1999; 23 (7): 625-31.

Recibido: 19 de abril de 2022

Aceptado: 26 de septiembre de 2022