

KFK-58

**KERNFORSCHUNGSZENTRUM  
KARLSRUHE**

Januar 1961

KFK 58

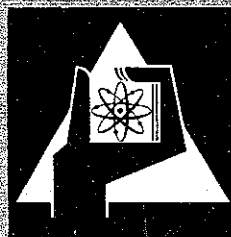
Institut für Strahlenbiologie

Vergleichende Untersuchungen über die Dekorporationseffektivität  
einiger neuerer Chelatbildner

A. Catsch, D. Schindewolf-Jordan

**KERNREAKTOR**  
BAU- UND BETRIEBS-GESSELLSCHAFT M.B.H.  
Verwaltung der Zentralbibliothek

AUS 1961



**KERNREAKTOR**  
**BAU- UND BETRIEBS-GESSELLSCHAFT M.B.H.**  
**KARLSRUHE**

### Vergleichende Untersuchungen über die Dekorporationseffektivität einiger neuerer Chelatbildner

Wird bei Chelatbildnern die Zahl der Elektronendonorengruppen vermehrt, so kann dies zu einer Erhöhung der Stabilität der Chelate mit 3- und mehrwertigen Metallionen und damit auch der Dekorporationseffektivität führen. Die 6zählige Äthylendiamin- $\text{NNN}'\text{N}'$ -tetraessigsäure (I) ist beispielsweise weniger wirksam als die 7zählige  $\beta\beta'$ -Diaminodiäthyläther- $\text{NNN}'\text{N}'$ -tetraessigsäure (II)<sup>1,2</sup> und die 8- bzw. 10zählige Diäthylentriamin- $\text{NNN}'\text{N}'\text{N}''$ -pentaessigsäure (III)<sup>1-8</sup> und Triäthylentetraamin- $\text{NNN}'\text{N}'\text{N}''\text{N}'''$ -hexaessigsäure (IV)<sup>9,10</sup>. Daneben spielt aber auch die Art der Donorgruppen eine entscheidende Rolle, indem zum Beispiel die ebenfalls 8zählige Äthylenglykol-bis-( $\beta$ -aminoäthyläther)- $\text{NNN}'\text{N}'$ -tetraessigsäure (V) in ihrer Effektivität der III unterlegen ist<sup>1</sup>. Die vorliegende Untersuchung über die Dekorporation von Radiocer durch die oben angeführten und einige neuere Polyaminopolycarboxylsäuren stellt einen Beitrag zur Frage dar, inwieweit die Molekülkonfiguration und Substitutionen am Liganden dessen Effektivität beeinflussen. Wird in der I eine Acetatgruppe durch einen Cyclohexyrling ersetzt, so erhält man die ebenfalls 6zählige  $\text{N}'$ -(2-Hydroxycyclohexyl)äthylendiamin- $\text{N}'\text{NN}$ -triessigsäure (VI). Der Ersatz einer Äthylengruppe in II und III durch einen Cyclohexyrling ergibt die 2-( $\beta$ -Aminoäthoxy)-cyclohexylamin- $\text{NNN}'\text{N}'$ -tetraessigsäure (VII) bzw.  $\text{N}$ -[(2-Dicarboxymethylamino)cyclohexyl]-äthylendiamin- $\text{NN}'\text{N}'$ -triessigsäure (VIII). Die gleiche Zahl und Art der Donorgruppen wie V zeigen die 1,2-Propylenglykol-bis-( $\beta$ -aminoäthyläther)- $\text{NNN}'\text{N}'$ -tetraessigsäure (IX), 2,3-Butylenglykol-bis-( $\beta$ -aminoäthyläther)- $\text{NNN}'\text{N}'$ -tetraessigsäure (X) und 1,4-Butylenglykol-bis-( $\beta$ -aminoäthyläther)- $\text{NNN}'\text{N}'$ -tetraessigsäure (XI). Die  $\beta\beta'\beta''$ -Triamino-triäthylamin- $\text{NNN}'\text{N}'\text{N}''\text{N}'''$ -hexaessigsäure (XII) und 1,2,3-Triaminopropan- $\text{NNN}'\text{N}'\text{N}''\text{N}'''$ -hexaessigsäure (XIII)

sind durch eine von IV abweichende Ligandengruppierung gekennzeichnet. Die weiterhin untersuchte 12zählige Tetraäthylenpentaamin- $\text{NNN}'\text{N}'\text{N}''\text{N}'''\text{N}''''$ -heptaessigsäure (XIV) enthielt nicht näher bestimmbare Verunreinigungen an Homologen.

7-9 Wochen alte Ratten mit einem mittleren Gewicht von 155 g wurden intravenös mit je  $1 \mu\text{C}$  trägerfreiem  $^{144}\text{CeCl}_3$  (pH 3) und anschliessend oder nach 3 Tagen intraperitoneal mit je  $250 \mu\text{M}$  der Calcium-Natrium-Chelate der Polyaminosäuren injiziert. Der  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalt der Organe wurde in % der entsprechenden Kontrollwerte bei unbehandelten Tieren ausgedrückt.

Bei frühzeitiger Verabfolgung (Tab. I) zeigen die Analogen der III, IV und V gegenüber den Ausgangssubstanzen keine Erhöhung der Effektivität oder sogar, wie im Falle der XI und XIII, eine eindeutige Verschlechterung, wobei sich die Effektivitätsunterschiede allgemein in stärkerem Masse im Skelett manifestieren. Die VII erwies sich im Vergleich zu II in zwei unabhängigen Versuchen als wirksamer. Besonders hervorzuheben ist, dass die VI eine erheblich stärkere Lebereffektivität zeigt, als auf Grund der fehlenden Wirksamkeit im Skelett hätte erwartet werden können. Die Ursache dürfte darin zu suchen sein, dass die VI teilweise als Laktone vorliegt; veresterte Chelatbildner bzw. solche mit Laktongruppen zeigen jedoch auf Grund ihrer Anreicherung im intracellulären Raum eine besonders stark ausgeprägte Lebereffektivität<sup>11</sup>. Der Vergleich von XIV und III zeigt, dass der Vermehrung der Donorgruppen durchaus nicht immer eine Effektivitätserhöhung zu entsprechen braucht; die Bildung weniger stabiler bimetallischer Chelate dürfte allerdings im Fall der XIV nicht mehr zu vernachlässigen sein. Bei später Verabfolgung (Tab. II) zeigen alle Chelatbildner einen ausgeprägten Effektivitätsverlust. Auffallend ist jedoch, dass die V und ihre Analogen IX und X in diesem Falle eine stärkere Reduktion des  $^{144}\text{Ce}$ -Gehalts der Leber bewirken als die bei frühzeitiger Verabreichung wirksameren II und VII. Da im Moment weder Chelatstabilitätskonstanten noch Daten über das Verhalten der in Frage stehenden Liganden im Stoffwechsel zur Verfügung stehen, kann auch noch keine plausible Erklärung für diese Diskrepanz vorgeschlagen werden.

Die an Radioceren erhobenen Befunde können natürlich, wie wir bereits früher betonten<sup>4</sup>, nicht ohne weiteres auf andere Elemente übertragen werden. Besonders interessant dürfte es sein, die Effektivität der hier geprüften Substanzen, vor allem der VII, für Plutonium zu unter-

Tab. I.  $^{144}\text{Ce}$ -Verteilung nach Verabreichung verschiedener Chelatbildner (Organgehalt in % der Kontrollwerte mit Mutungsbereich für  $P = 0,05$ ). Die Chelatbildner wurden unmittelbar nach Injektion von  $^{144}\text{Ce}$  i.p. verabreicht. Sektion am 4. Tag.  $N$  = Anzahl der Tiere.

Chelat- bildner	$N$	Leber	Nieren	Skelett
I	8	30 (22 -40 )	36 (30-45)	112 ( 97 -130 )
VI	10	6,2 ( 5,0 - 7,8)	34 (29-40)	128 (112 -145 )
II	12	20 (14 -28 )	24 (16-35)	35 ( 25 - 50 )
VII	13	3,4 ( 2,4 - 4,8)	22 (15-32)	28 ( 22 - 35 )
II	7	10 ( 6,7 -16 )	30 (22-43)	40 ( 21 - 74 )
VII	7	5,1 ( 3,3 - 8,0)	33 (23-46)	29 ( 16 - 53 )
III	12	1,2 ( 0,84- 1,7)	19 (13-28)	8,2 ( 6,4- 11 )
VIII	12	1,3 ( 0,93- 1,9)	20 (14-29)	14 ( 11 - 17 )
IV	11	2,4 ( 1,9 - 3,0)	15 (11-21)	6,0 ( 4,6- 8,0)
XII	12	21 (16 -27 )	25 (18-34)	27 ( 20 - 36 )
XIII	10	27 (22 -33 )	28 (21-37)	101 ( 77 -132 )
V	10	16 (11 -23 )	23 (16-34)	62 ( 52 - 71 )
IX	10	13 ( 9,2 -19 )	29 (20-41)	68 ( 58 - 80 )
X	10	12 ( 8,1 -18 )	35 (24-51)	83 ( 71 - 98 )
XI	10	55 (38 -79 )	51 (35-74)	115 ( 98 -136 )
XIV	8	4,2 ( 3,6 - 4,8)	22 (17-29)	23 ( 20 - 25 )

Tab. II.  $^{144}\text{Ce}$ -Verteilung nach Verabreichung verschiedener Chelatbildner (Organgehalt in % der Kontrollwerte mit Mutungsbereich für  $P = 0,05$ ). Die Chelatbildner wurden am 3. Tag nach Injektion von  $^{144}\text{Ce}$  i.p. verabreicht. Sektion am 7. Tag.  $N$  = Anzahl der Tiere.

Chelat- bildner	$N$	Leber	Nieren	Skelett
VI	10	67 (59- 76)	93 (77-112)	101 (88-115)
II	14	103 (88-121)	95 (71-128)	83 (73- 94)
VII	14	95 (81-112)	96 (71-129)	88 (77- 99)
III	13	28 (23- 33)	86 (63-117)	72 (62- 82)
VIII	13	65 (55- 78)	77 (56-105)	75 (66- 86)
IV	12	55 (48- 63)	86 (68-109)	75 (67- 84)
XII	13	100 (87-115)	119 (93-151)	108 (96-129)
XIII	13	86 (81- 96)	115 (91-146)	92 (83-104)
V	14	79 (63- 99)	84 (61-115)	95 (81-110)
IX	14	89 (71-112)	87 (63-117)	97 (84-113)
X	14	74 (59- 93)	93 (68-127)	99 (85-115)
XI	14	106 (85-132)	104 (76-142)	99 (85-115)

suchen, und zwar aus folgendem Grund: II und III zeigen bei Plutonium im Gegensatz zu Radiocer keine Effektivitätsunterschiede<sup>2</sup>. Würde die für Radiocer im Vergleich zu II höhere Wirksamkeit der VII auch für Plutonium ihre Gültigkeit behalten, so könnte dies einen gewissen Fortschritt für die Therapie der Plutoniuminkorporation darstellen<sup>12</sup>.

*Summary.* The influence of several new polyaminopolycarboxylic acids on the distribution of carrierfree radiocerium in the organs of the rat was studied. Some theoretical and practical implications of the experimental findings are discussed.

A. CATSCH und D. SCHINDEWOLF-JORDAN

*Institut für Strahlenbiologie am Kernforschungszentrum Karlsruhe (Deutschland), 4. Januar 1961.*

<sup>1</sup> A. CATSCH und D. KH. LÊ, *Strahlenther.* 104, 609 (1957).

<sup>2</sup> J. F. FRIED, E. H. GRAUL, J. SCHUBERT und W. M. WLSTFALL, *Atompraxis* 5, 1 (1959).

<sup>3</sup> V. H. SMITH, *Nature* 181, 1792 (1958).

<sup>4</sup> A. CATSCH und H. MELCHINGER, *Strahlenther.* 107, 437 (1958).

<sup>5</sup> H. FOREMAN, in *Metal-Binding in Medicine* (Philadelphia und Montreal 1960), p. 160.

<sup>6</sup> J. F. FRIED, A. LINDENBAUM und J. SCHUBERT, *Fed. Proc.* 18, 229 (1959).

<sup>7</sup> A. CATSCH, *Klin. Wschr.* 1959, 657.

<sup>8</sup> F. D. SOWBY und D. M. TAYLOR, *Nature* 187, 612 (1960).

<sup>9</sup> A. CATSCH und D. SCHINDEWOLF-JORDAN, *Nature*, im Druck.

<sup>10</sup> A. CATSCH und G. P. TOCCHINI-VALENTINI, *Strahlenther.*, im Druck.

<sup>11</sup> A. CATSCH, *Int. J. appl. Radiat. Isotop.*, im Druck.

<sup>12</sup> Für die Überlassung der Substanzen danken wir der J. R. Geigy A.G., Basel.