

Toxizität und cytostatische Wirkung von $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$ nach i. v. und intratumoraler Injektion

Toxicity and Cytostatic Effect of $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$ after i. v. and i. t. Injection

M. Wenzel, M. Schneider und J. Bier *

Biologisch Chemische Abteilung des Pharmazeutischen Instituts der Freien Univ. Berlin, Königin-Luise-Str. 2-4, D-1000 Berlin-Dahlem 33

Z. Naturforsch. **35 c**, 848-850 (1980);
eingegangen am 18. Dezember 1979

Cytostatic Drug, Intratumoral Injection, $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$

In tumor bearing mice intratumoral injection of $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$ -solution increases the cytostatic effect while decreasing its toxicity in comparison to i. v. injection. Intratumoral injections of water-in-oil emulsions of the platinum-compound are less cytostatic but have a considerably lower toxicity.

Klinische Beobachtungen [1] und tierexperimentelle Befunde mit Bleomycin [2] deuten darauf hin, daß nach intratumoraler Applikation von Cytostatika das Tumor-Wachstum stärker gehemmt wird als nach i. v.-Injektion. Nach eigenen Untersuchungen mit Bleomycin [4] und anderen Cytostatika [3] ist nicht nur kurz nach der intratumoralen Injektion die Cytostatika-Konzentration im Tumor im Vergleich zur i. v.-Gabe wesentlich erhöht, sondern noch nach 24-48 Stunden. Gleichzeitig ist in den übrigen Organen die Cytostatika-Konzentration reduziert. Daher müßte die Toxizität von Cytostatika abnehmen, falls sie intratumoral appliziert werden.

* Kiefer-Chirurgische Abteilung des Klinikum Berlin-Steglitz.

Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. M. Wenzel.

0341-0382/80/0900-0848 \$ 01.00/0

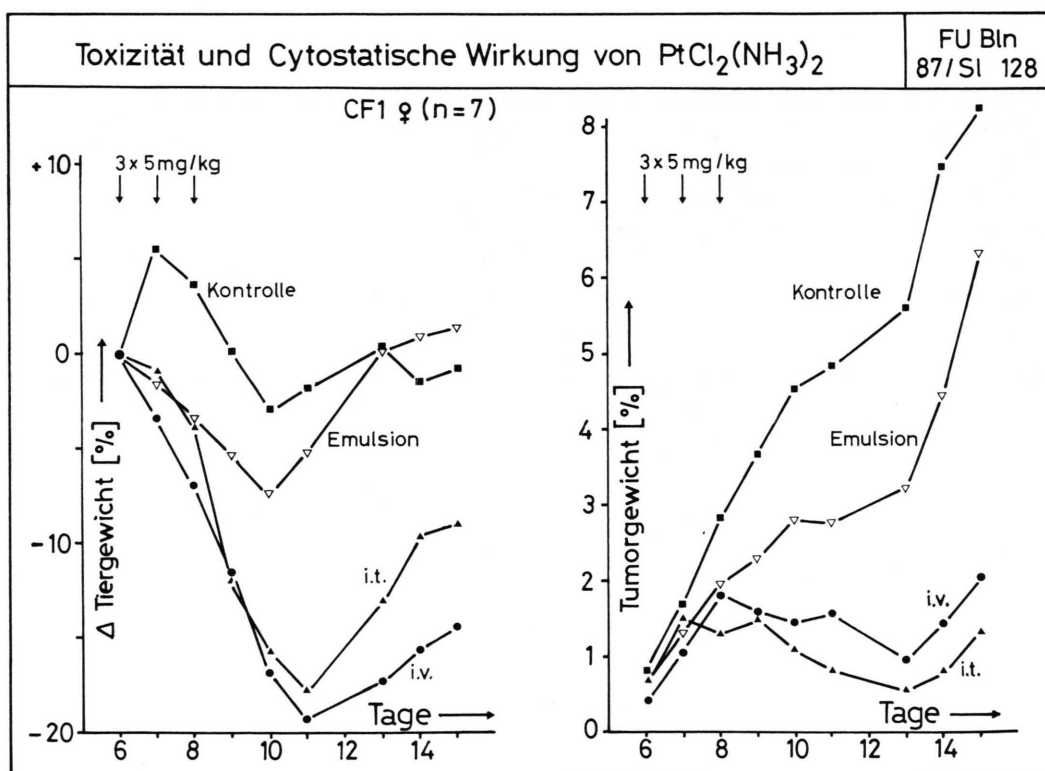


Abb. 1. Toxizität und cytostatische Wirkung von $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$ bei Injektion von Lösungen (i. v. und i. t.) und Emulsion (i. t.). Durch Transplantation von ca. 10^6 Ehrlich-Carcinom-Zellen erhielt man bei CF 1 Mäusen nach 6 Tagen einen soliden Tumor (im musculus gastrocnemius) von etwa 0,5-1% des Körpergewichtes. Ab 6. Tag erhielten die Mäuse ($n=7$) an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je 5 mg $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2/\text{kg}$. Gesamtdosis: 15 mg/kg. Links: Änderungen des Körpergewichtes bezogen auf das Ausgangsgewicht. Rechts: Tumorgewicht in % des Körpergewichtes.



Dieses Werk wurde im Jahr 2013 vom Verlag Zeitschrift für Naturforschung in Zusammenarbeit mit der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. digitalisiert und unter folgender Lizenz veröffentlicht: Creative Commons Namensnennung-Keine Bearbeitung 3.0 Deutschland Lizenz.

Zum 01.01.2015 ist eine Anpassung der Lizenzbedingungen (Entfall der Creative Commons Lizenzbedingung „Keine Bearbeitung“) beabsichtigt, um eine Nachnutzung auch im Rahmen zukünftiger wissenschaftlicher Nutzungsformen zu ermöglichen.

This work has been digitalized and published in 2013 by Verlag Zeitschrift für Naturforschung in cooperation with the Max Planck Society for the Advancement of Science under a Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Germany License.

On 01.01.2015 it is planned to change the License Conditions (the removal of the Creative Commons License condition "no derivative works"). This is to allow reuse in the area of future scientific usage.

Von diesen Befunden ausgehend haben wir bei Mäusen mit einem soliden Ehrlich Carcinom untersucht, inwieweit sich diese unterschiedlichen Injektions-Arten auf den cytostatischen Effekt und die Toxizität von *cis*-PtCl₂(NH₃)₂ [5, 6] auswirken.

Abb. 1 zeigt die Versuchsergebnisse bei einer Dosierung von 3 × 5 mg PtCl₂(NH₃)₂ pro kg: Nach intratumoraler Injektion einer Cytostatika-Lösung ist die Wirksamkeit im Vergleich zur i. v.-Injektion erhöht, nicht jedoch nach intratumoraler Injektion der gleichen Dosis als Wasser-in-Öl Emulsion (Abb. 1 rechts). Die Toxizität des Cytostatikums ist im Vergleich zur i. v.-Injektion vermindert, besonders nach Gabe einer Emulsion, wie die Gewichtskurven der Tiere zeigen (Abb. 1 links).

Obwohl in Abb. 1 die Unterschiede zwischen i. v.- und i. t.-Behandlung (als Lösung) nur an zwei Tagen die Signifikanz-Schranke von $p = 0.05$ unterschritten, sind die aus Abb. 1 ableitbaren Tendenzen auch bei höherer Dosierung (3 × 10 mg/kg) reproduzierbar, wie Abb. 2 beweist. Auch hier erhält man bei i. t.-Injektion einer Lösung eine etwas stärkere, bei i. t.-Injektion einer Emulsion eine geringere Inhibition des Tumor-Wachstums als bei i. v.-Injektion einer Cytostatika-Lösung. Ähnlich wie in Abb. 1 war auch bei dieser hohen Dosierung die Toxizität bei intratumoraler Injektion einer Wasser-in-Öl Emulsion gegenüber der Toxizität bei der Applikation von Lösungen (sowohl i. v. als auch i. t.) ver-

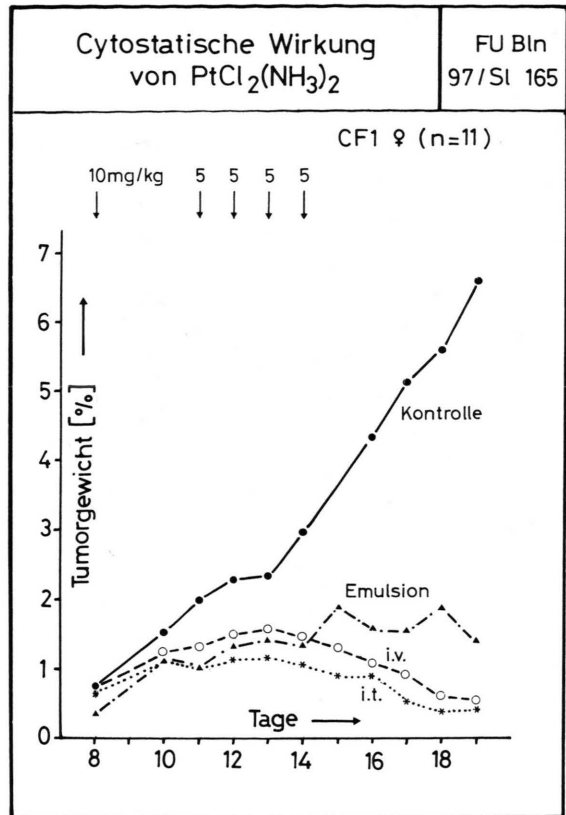


Abb. 2. Cytostatische Wirkung von PtCl₂(NH₃)₂ nach Injektion von Lösungen i. v. und i. t. sowie nach i. t.-Injektion einer Emulsion. Dosierung: Siehe Pfeile, Gesamtdosis: 30 mg/kg. Einzelheiten vergl. Abb. 1 und Text ($n = 11$).

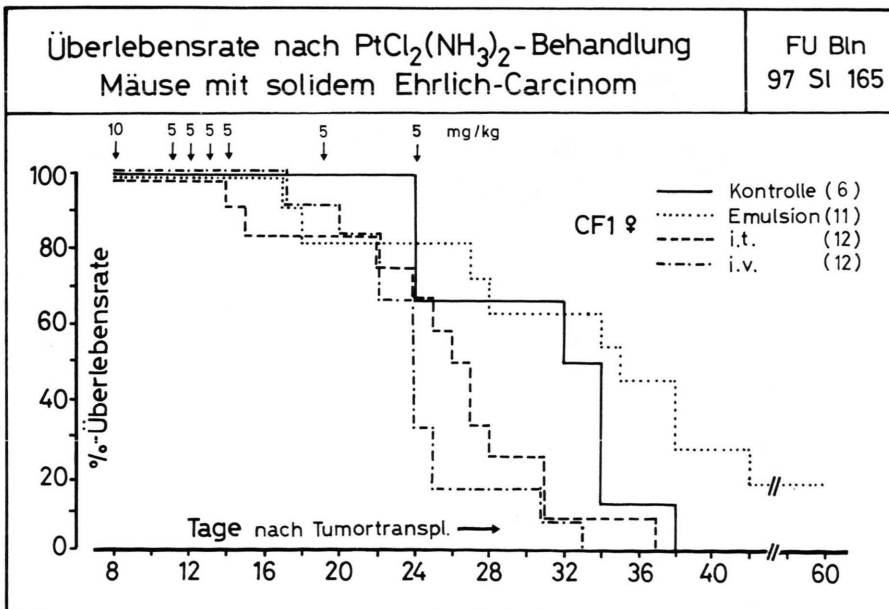


Abb. 3. Überlebensrate nach i. v.- und i. t.-Injektion von PtCl₂(NH₃)₂-Lösung und i. t.-Injektion einer Emulsion. Dosierung: Siehe Pfeile, Gesamtdosis: 40 mg/kg. Einzelheiten vergl. Abb. 1.

mindert. Die verringerte Toxizität ist auch aus der Überlebensrate der Tumortiere gemäß Abb. 3 ablesbar: Am längsten überlebten die Tumor-Tiere, die $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$ in Emulsionsform erhalten haben. Analog zu der Tendenz in Abb. 1, links, zeigt sich beim Vergleich der Überlebensrate ebenfalls eine geringe Überlegenheit bei der i. t.-Gabe von Cytostatika-Lösung gegenüber der i. v.-Injektion.

Mit diesen Ergebnissen werden die Schlußfolgerungen bestätigt, die man aus der unterschiedlichen Cytostatika-Konzentration in Tumoren und Organen nach i. v.- bzw. i. t.-Injektion ableiten kann [3, 4]. Dagegen steht die geringere Wirkung von Emulsionen der Platin-Verbindung im Gegensatz zu den Befunden von Takahashi *et al.* [2], die mit Bleomycin-Emulsionen nach intratumoraler Gabe einen verstärkten cytostatischen Effekt im Vergleich zur i. v.- oder i. t.-Gabe von Lösungen feststellen konnten.

Die hier vorgelegten Befunde rechtfertigen es, weitere Versuche zur Verbesserung der Emulsions-Technik bei der Chemotherapie von Tumoren zu unternehmen.

Methodik

Als Versuchstiere dienten weibliche erwachsene CF 1 Mäuse mit einem Gewicht zwischen 25–30 g (Firma Hagemann, Bösingfeld, Deutschland).

Die soliden Tumoren wurden durch intramuskuläre Injektion von 5×10^6 Ehrlich Ascites Carcinom-Zellen in den rechten Hinterschenkel (musculus gastrocnemius) bei den Mäusen erzeugt. Die Behandlung begann 6 Tage nach Transplantation des Tumors. Die Tumorgroße wurde durch Messen des Durchmessers des gesunden und des Tumorbeines nach Dethlefsen *et al.* [7] bestimmt.

Herstellung der Lösung

Festes *cis*- $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$ [8] wurde in H_2O unter leichtem Erwärmen (50°C) gelöst (Löslichkeit: 2,3 mg $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2/\text{ml H}_2\text{O}$).

Herstellung einer Wasser-in-Öl Emulsion

2 Teile Sesamöl werden mit 2 Teilen des Emulgators (Span 80) auf 0°C abgekühlt und mit einem Homogenisator verrührt. Anschließend werden unter Schütteln auf einem „Whirlimix“ 6 Teile der wäßrigen Pt-Lösung tropfenweise hinzugefügt. Die cremige Emulsion wurde dann ebenfalls unter Schütteln mit 4 Teilen Sesamöl verdünnt. Gesamtzusammensetzung: 6 Teile Sesamöl, 2 Teile Emulgator, 6 Teile Pt-Lösung.

Dank

Wir danken Frau Scholl und Frau Römer für die Durchführung der Messungen.

- [1] H. Gastpar u. A. Hermann, Therapie maligner Tumoren, **Bd. I**, Seite 679–695, (E. Holde, F. Meythaler u. R. Mesnil de Rochemont, Hrsg.), Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1966.
- [2] T. Takahashi, S. Neda, K. Kono u. S. Mayima, *Cancer* **38**, 1507 (1976).
- [3] M. Wenzel, M. Schneider, J. Bier, P. Benders u. G. Schachschneider, *Z. Krebsforsch.* **95**, 147 (1979).
- [4] J. Bier, P. Benders, M. Wenzel u. K. Bitter, *Cancer*, **44**, 1194 (1979).
- [5] B. Rosenberg, *Naturwissenschaften* **60**, 399 (1973).
- [6] F. K. Leh u. W. Wolf, *J. Pharmac. Sci.* **65**, 315 (1976).
- [7] L. Dethlefsen, J. Prewitt u. M. Mendelsohn, *J. Nat. Cancer Inst.* **40**, 389 (1968).
- [8] K. Jörgensen, *Z. Anorg. Chem.* **24**, 153 (1900).