

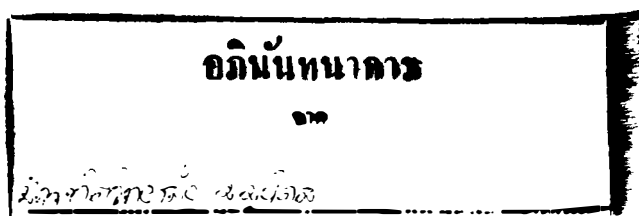


31 AUG 1992

EFFECT OF 3-HYDROXYPYRIDIN-4-ONES (CP20 AND CP94)  
ON THE DISPOSITION OF  $^{59}\text{Fe}$ -TRANSFERRIN  
IN NORMAL AND IRON OVERLOADED RATS

NOPPAWAN PHUMALA

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF  
THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF  
MASTER OF SCIENCE  
(PHARMACOLOGY)



IN  
FACULTY OF GRADUATE STUDIES  
MAHIDOL UNIVERSITY

1992

19325

Thesis Title                      Effect of 3-Hydroxypyridin-4-ones (CP20 and CP94) on the Disposition of  $^{59}\text{Fe}$ -Transferrin in Normal and Iron Overloaded Rats

Name                                Nopawan Phumala

Degree                              Master of Science (Pharmacology)

Thesis Supervisory Committee  
Udom Chantharaksri, Ph.D.  
Kovit Pattanapanyasat, Ph.D.

Date of Graduation              22 April B.E. 2535 (1992)

#### ABSTRACT

3-Hydroxypyridin-4-ones (CP's) are orally active iron chelators shown to be more potent than desferrioxamine in mobilizing iron in cell cultures and iron overloaded animals. The effect of these iron chelators on the iron mobilizing activity have been focused on the intracellular iron storage pool but little attention is pressed on their effect on the disposition of iron from the blood, central compartment (transferrin bound iron).

This study is designed to study the effect of CP20 (1,2-dimethyl-3-hydroxypyridin-4-one) and CP94 (1,2-diethyl-3-hydroxypyridin-4-one) on the disposition of radioactive labeled transferrin iron in both normal and iron overloaded rats. A single dose of chelators and  $^{59}\text{Fe}$ -transferrin were introduced directly into intravenous of conscious rats via jugular vein catheter. The results showed that at high plasma radioiron concentration (when CP's were given 10 min after the  $^{59}\text{Fe}$ -transferrin), both chelators induced urinary iron excretion and CP94 was more potent than CP20 in decreasing radioiron distribution into various organs. Most of the radioiron were excreted in the first 24 hour (10-20% from based line

excretion) in the urine, less in the feces (<5%) and the insignificant amounts of radioactivities (<2%) were excreted in the next 48 hour. In contrast, plasma radioiron was less than 1% of the earlier model as most of the radioiron were already distributed into target organs. Only trace amount of radioactive iron was detected in the urine and feces during 72 hours of followed up.

This study provided evidence that both CP20 and CP94 could effectively chelate/remove iron from the plasma with CP94 more effective than CP20. The source of chelation attribute to the transferrin bound iron. The effective removal of excessive iron from the plasma could reverse the tissue to plasma concentration gradient in hemochromatosis and result in the eventual removal of excessive iron deposited in the inner tissue or cellular pools.

ชื่อวิทยานิพนธ์	ผลของ 3-Hydroxypyridine-4-ones (CP20 และ CP94) ต่อการกระจายตัวของ $^{59}\text{Fe}$ -Transferrin ในหนูปกติ และ หนูที่ได้รับเหล็กเกิน
ผู้วิจัย	นพวรรณ ภูมาลา
ปริญญา	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (เภสัชวิทยา)
คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์	อุดม จันทารักษ์ศรี Ph.D. โกวิท พัฒนาศึกษา Ph.D.
วันสำเร็จการศึกษา	22 เมษายน พ.ศ. 2535

## บทคัดย่อ

สารขับเหล็กในกลุ่ม 3-hydroxypyridin-4-ones (CP's) เป็นสารซึ่งมีประสิทธิภาพในการขับเหล็กแม้ว่าได้รับโดยการกิน และ พบว่าสารในกลุ่มนี้มีความสามารถเหนือกว่า desferrioxamine ในการดึงเหล็กออกจาก cell cultures และเพิ่มการขับเหล็กในสัตว์ทดลองที่มีภาวะเหล็กเกิน อย่างไรก็ตาม การทดลองถึงประสิทธิภาพของสารขับเหล็กในกลุ่มนี้ได้มุ่งเน้นไปยังการดึงเหล็กออกจากแหล่งสะสมเหล็กภายใน cells แต่ ผลของสารกลุ่มนี้ ต่อเหล็กในเลือด (เหล็กที่จับกับโปรตีน transferrin) และ ต่อการกระจายตัวของเหล็กไปยังอวัยวะต่างๆ ยังไม่ได้รับการศึกษาเท่าที่ควร

ดังนั้นในการทดลองนี้ได้ออกแบบเพื่อที่จะศึกษาผลของสารในกลุ่มนี้ได้แก่ CP20 (1,2-dimethyl-3-hydroxypyridin-4-one) และ CP94 (1,2-diethyl-3-hydroxypyridin-4-one) ต่อการกระจายตัวของเหล็กกัมมันตรังสีติดฉลากกับ transferrin ( $^{59}\text{Fe}$ -transferrin) ในหนูปกติ และ หนูที่ได้รับเหล็กเกิน โดยให้  $^{59}\text{Fe}$ -transferrin และ สารขับเหล็กขนาดเดียวทาง intravenous โดยผ่านทาง jugular vein catheter ผลการทดลองพบว่าเมื่อมีความเข้มข้นของเหล็กกัมมันตรังสีสูงใน plasma (เมื่อให้สารขับเหล็กที่ 10 นาทีตามหลังการให้  $^{59}\text{Fe}$  transferrin) สารขับเหล็ก สามารถลดการกระจายตัวของเหล็กกัมมันตรังสี เข้าสู่

อวัยวะต่างๆ โดย CP94 มีประสิทธิภาพ เหนือกว่า CP20 และ พบว่าสารทั้งสองนี้สามารถเพิ่มการจับเหล็กกัมมันตรังสีออกทางปัสสาวะมากกว่าในอุจจาระ เหล็กกัมมันตรังสีส่วนใหญ่ถูกขับออกมาใน 24 ชั่วโมงแรก, พบในปัสสาวะประมาณ 10-20% และในอุจจาระพบน้อยกว่า 5% ในทางตรงกันข้ามกับการทดลองแรก เมื่อให้สารจับเหล็กหลังจากที่เหล็กกัมมันตรังสีกระจายเข้าสู่อวัยวะต่างๆแล้ว และมีเหล็กกัมมันตรังสีเหลืออยู่น้อยกว่า 1% ใน plasma สารจับเหล็กทั้งสองชนิดก็ไม่มียผลต่อการลดปริมาณเหล็กกัมมันตรังสีในอวัยวะต่างๆและมีเหล็กกัมมันตรังสีเพียงเล็กน้อยที่ถูกขับออกมาในระยะเวลาการทดลอง 72 ชั่วโมง

จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าทั้ง CP20 และ CP94 สามารถจับเหล็กจาก plasma ได้อย่างมีประสิทธิภาพโดยที่ CP94 มีความสามารถมากกว่า CP20 ซึ่งหมายความว่า เหล็กที่ถูกขับออกมานั้นอาจมาจาก เหล็กที่จับกับ transferrin ดังนั้นในภาวะเหล็กเกิน เช่น hemochromatosis การดึงเหล็กออกจาก plasma น่าจะมีผลให้เหล็กเข้าสะสมในเนื้อเยื่อต่างๆน้อยลง และ อาจเป็นผลนำมาสู่การดึงเหล็กออกจากแหล่งสะสมเหล็กภายในเนื้อเยื่อ และ cells ในที่สุด