

TRABAJOS DE REVISION

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA
FACULTAD DE FARMACIA

RADIOPROTECCION

SAENZ DE BURUAGA LERENA, J.

Los efectos de las radiaciones han preocupado desde hace bastantes años a investigadores y científicos debido a sus efectos nocivos. Para poder aminorar los daños causados por ellas, había que conocer primero la causa de dicha toxicidad para buscar después la protección contra las mismas.

En un principio se creyó que los efectos de las radiaciones eran enteramente debidos a la acción directa, es decir, a la absorción de la energía de las mismas por las focos sensitivos de las células y en consecuencia el único recurso que podía emplearse para prevenir sus efectos era el empleo de materiales absorbentes entre el origen de la radiación y las células, tales como láminas de plomo. Sin embargo, como los efectos producidos por las radiaciones sobre los sistemas moleculares en disolución eran desproporcionados en relación con la energía comunicada al sistema y mayor aún cuando se trataba de células vivas, hubo que pensar en otros motivos a más de los cambios energéticos ya señalados.

Se pensó que una de las causas podría ser las ionizaciones producidas. A confirmar ésta hipótesis vino el hecho de que varios fisico-químicos habían demostrado que al irradiar agua con radiaciones roentgen o gamma, se formaba agua oxigenada, lo que indicaba que el efecto primario de las radiaciones era ionizar, induciendo excitaciones. Considerando la elevada proporción de agua presente en los seres vivos, era lógico pensar que el sujeto primario de la excitación inducida por la irradiación fuera el agua.

Hoy es totalmente admitido este hecho y demostrado que el efecto de las radiaciones sobre el agua es la formación de radicales libres.

De igual modo, el resultado de la irradiación de moléculas orgánicas pequeñas, puede ser también la ionización y consiguiente ruptura con formación de fragmentos de mayor o menor reactividad según ha demostrado SWALLOW (1) para alcoholes, aminoácidos y compuestos sulfurados. Sin embargo, el rendimiento de estas reacciones en relación con la intensidad de la radiación es, aún incluyendo los efectos secundarios de los radicales libres, en general pequeño. Por ello se sugirió la teoría de que la captación de energía no se realiza de manera errática, sino que de acuerdo con la "teoría del blanco" ("Target Theory"), que fue propuesta en 1923 por DESSAUER (2), desarrollada posteriormente por CROWTHER y col. (3) y completada por LEA (4) y LETARGET (5), la localización se hace preferentemente en moléculas o regiones moleculares claves.

También se han señalado como otros fenómenos secundarios, la formación de sustancias fuertemente tóxicas y la desorganización de orgánulos y membranas celulares con liberación de enzimas, que producen la destrucción de otros componentes celulares.

Por todo ello, hoy día es admitido que la acción de los rayos ionizantes es debido a la absorción de la energía de radiación por las partículas de los tejidos vivos, la cual se manifiesta por vía directa en un fenómeno de potencialización física, lo que provoca modificaciones moleculares que se traducen en fragmentación de cromosomas, destrucción de membranas, despolimerización de polímeros, etc., entre otros efectos. La acción indirecta, se manifiesta por medio de las partículas excitadas del agua, lo que provoca propiedades oxidantes particularmente fuertes, las que provocan en una segunda fase, la aparición de productos de oxidación de proteínas, de ácidos nucleicos, de polisacáridos y sobre todo de lípidos. Esta reacción de oxidación en cadena conduce a una amplificación notable (del orden del décuplo) del efecto inicial de las radiaciones, por lo que puede considerarse como una potencialización química.

El hecho es que ésta energía de ionización, sea directa o indirectamente, produce cambios físico-químicos de la bioestruc-

tura celular, lo que supone perturbaciones metabólicas que a menos corto plazo se manifiestan en efectos genéticos o somáticos diferentes e incluso en muchos casos la muerte del organismo.

Protección.—Respecto a la protección contra las radiaciones ionizantes por medios químicos podemos considerar los orígenes en los trabajos de FRICKE (6), que en el año 1938 indicó que las radiaciones destructoras sobre un compuesto en solución podían ser atenuadas por la presencia de otros compuestos y basándose en estas observaciones BACQ (7) llegó a la conclusión de que si el agua oxigenada participaba en el mecanismo de acción de las radiaciones ionizantes sobre el agua, mediante el tratamiento de los animales de experimentación con cianuro —conocido inhibidor de catalasas y peroxidasas— podía ser modificado el efecto de estas radiaciones. Así observó que únicamente sobrevivían un porcentaje bastante alto de animales (del 50 al 80%) de los tratados con CNNa antes de la irradiación.

En el año 1950, MOLE (8) comunica el débil efecto protector de la tiourea contra las radiaciones y según comprobaron DALE, DAVIES y MEREDITH (9), esta sustancia disminuye *in vitro* el efecto de los rayos roentgen sobre la carbopeptidasa en solución acuosa, mientras que se halle presente durante la irradiación.

BARROW (10) indica que los enzimas o sistemas enzimáticos con grupos tioles son mucho más sensibles a las radiaciones que las que carecen de él y llega a la conclusión de que mediante la adición de cisteína en exceso se podrían activar de nuevo estas enzimas inactivadas *in vitro*. PATT (11) partiendo de las observaciones anteriores observó que la inyección intravenosa de una elevada dosis de cisteína debilitaba en las ratas el efecto letal de una irradiación siempre que se administrase algunos minutos antes de iniciarse la irradiación.

Durante estos últimos veinticinco años han sido muchas las sustancias que se han ensayado como protectoras químicas, pertenecientes a grupos químicos que a primera vista no muestran relación lógica entre sí. SIEGLER y MOYER (12) recogen una clasificación de E. E. Schwartz en la que divide a estas sustancias en dos grandes grupos:

1.—Agentes radioprotectores cuya acción es debida a la privación de oxígeno. En ella figuran sustancias tan variadas como vasoconstrictores, p. e., epinefrina, serotonina, etc., vasodilatadores, del tipo de la acetil- β -metilcolina, depresores del SNC, tal como morfina y pentobarbital, alteradores de hemoglobina, como la p-aminopropiofenona e incluso la hibernación.

2.—Compuestos sulfhídricos. Es el grupo más amplio y figuran sustancias que van desde la cisteína y cisteamina, el Glutathion, S-(2-aminoetil)-tiourea hasta derivados azufrados muy complejos, como veremos más adelante.

Los del primer grupo están justificados porque según uno de los principios más importantes de la radiobiología general, la intensidad de los efectos de la irradiación dependen en gran parte de la tensión parcial de oxígeno del sistema irradiado. Hace bastantes años se sabe que la velocidad de oxidación de Fe^{2+} a Fe^{3+} por los rayos X es doble en presencia de oxígeno que en ausencia de él. Esta misma sensibilidad se observa en todo género de estructuras biológicas, es decir tanto en los mamíferos y en los vegetales como en las bacterias. Se ha querido ver la explicación en el hecho de que el oxígeno acelera las múltiples reacciones metabólicas, con lo que aumenta la efectividad de la radiación. Sin embargo, hoy se admite que por lo menos buena parte de los resultados se deben a la formación del radical HO_2 , que posee una notoria actividad mutágena.

El hecho es que todas aquellas sustancias químicas que disminuyen el contenido en oxígeno o las moléculas capaces de captar este elemento, fijándolo en una forma no agresiva, incrementan la protección.

Respecto a los del segundo grupo, ya hemos indicado que fueron los que primeramente se usaron. Ya en el año 1947 DALE (13) demostró su protección en enzimas *in vitro* y posteriormente BACQ (14) llegó a la conclusión de que la cisteamina tenía un factor de reducción de dosis -FDR*- entre 1,8 y 2 en el ratón y de 4 a 12 en ciertos microorganismos, como en el *E. coli*. Este mismo autor ensayando una serie de sustancias llegó a la conclusión de que una estructura química con una cadena recta de dos o tres átomos de carbono, con un grupo sulfhidrilo en un

* Se entiende por FDR la relación entre la dosis de radiación que produce el mismo efecto con o sin materia protectora.

extremo y un radical intesamente básico (amino o guanidino) en el otro, favorece la acción protectora.

Las acciones de estos compuestos se basaron en un principio en que actuaban como protectores a consecuencia de una anoxia, ya que invitro se oxidan, lo que pudiera hacer disminuir la tensión parcial de oxígeno, reduciendo los efectos de las radiaciones. Así MARKOVICH (15) indica que el efecto protector desaparece si se hace burbujear aire a través del líquido. Sin embargo HOLLAENDER (16) indica que el FDR sobre *E. coli* en presencia de cisteamina es de 4 a 12 y, por tanto, superior al valor 3 obtenido por eliminación completa del oxígeno. Posteriormente BACQ en Lieja y los científicos del Instituto Boris Kidritch de Belgrado confirmaron estos hechos cuando realizaron las experiencias en condiciones totalmente anaerobias.

De todo ello se llegó a la conclusión de que cuando se emplean radioprotectores conteniendo azufre, el grado de protección no va paralelo a la intensidad de la anoxia. Así la β -mercaptoetilamina y algunos de sus disulfuros protegen a bacterias o a células aisladas en presencia o en ausencia de oxígeno, tal como sucede con el bacteriófago T₁, según HOTZ (17) o con la timina en solución acuosa, según LATARJET y col. (18). En mamíferos intactos la protección por inyección de MEA o AET es independiente de la presión de oxígeno de los tejidos. Así JAMIESON y VAN DEN BRENK (19) demostraron que en la mucosa gastrointestinal de la rata la acción es la misma en los controles que en los lotes en los que varía la concentración de oxígeno cuando son tratados con cistamina, cisteamina o AET.

Mecanismo de acción.—Como posibles mecanismos de acción de las sustancias radioprotectoras se han dado varios, mereciendo la mayor atención aquellos que pueden actuar por oponerse a la potencialización física, química o bioquímica que aquellas producen.

Así contra la potencialización física ya fue sugerida en 1957 por ELDJARN y PHEL (20), bioquímicos noruegos, al demostrar que las cisteaminas y en general los radioprotectores con grupos -SH y sustancias S-S, forman rápidamente disulfuros mixtos con proteínas o péptidos según el esquema:



siendo estos derivados mixtos más radiorresistentes a las radiaciones que las moléculas iniciales.

Existe, sin embargo, el inconveniente de que se conocen algunas sustancias, tal como la cistina, que a pesar de formar disulfuros mixtos, no protegen contra las radiaciones y por otra parte, la cisteamina y la cistamina protegen tanto in vivo como in vitro a moléculas o polímeros que no contienen átomos de azufre. Por lo tanto esta teoría resulta insuficiente y es difícil precisar que parte le corresponde en el verdadero mecanismo definitivo del efecto radioprotector.

La protección a la potencialización química, no por la inhibición de la producción sino por la inactivación de los radicales libres por los compuestos sulfhidrilos, tales como tioles, tioamí-
nas, tiocarbamatos, etc., se ha explicado debido a que tales sustancias actúan como "barredores" (scavenging) de los radicales libres, bien del tipo HO y HO₂ o del tipo R, impidiendo que los primeros llegasen a los puntos radiosensibles ya que antes serían "neutralizados" y que los segundos recuperarían el estado anterior a la radiación, según el esquema:



que fue propuesto por Alexander y col. (21) y que fue comprobado por SMALLER (22) en levaduras, por ORMEROD y ALEXANDER (23) en esperma de peces y por BAKER y col. (24) en bacterias, utilizando para su demostración la R. M. N. Sin embargo, todos estos trabajos tienen el inconveniente de que utilizan en sus trabajos concentraciones al 5% de MEA y esta dosis es tóxica para muchos mamíferos y por otro lado que en otros sistemas como la timina en solución acuosa, para una completa protección hacen falta de 5 a 10 moléculas de cistamina por una de timina.

El mecanismo de protección contra la potencialización bioquímica se ha querido justificar bien por la ejercida a bioestructuras, bien por inactivación de enzimas hidrolizantes o

bien por eliminación de bloques de energía. Entre estas tres posibilidades solamente la protección a bioestructuras ha sido puesta de manifiesto. Se basan en que este tipo de sustancias producen cambios bioquímicos y modificaciones en la estructura subcelular.

Como salvo esta última —la protección bioquímica— todas las demás teorías son insuficientes para explicar el posible mecanismo de acción de estas sustancias, es donde actualmente se han fijado las experiencias. Aunque ya BACQ y GOUTIER (25) sugirieron que las sustancias conteniendo azufre afectan marcadamente el metabolismo y la ultraestructura celular de los órganos, aceptando la hipótesis de que se incrementaban la eficacia del sistema reparador o protector, hoy día se ha demostrado que efectivamente hay al menos algo de ello. Así lo prueba, por ejemplo, los trabajos de MASUROVSKY y BUNGE (26) quienes recientemente han indicado que los resultados de la protección contra las radiaciones efectuadas en cultivos de ganglios espinales de mamíferos han demostrado que los derivados transguanílicos del AET (MEG y GED) forman una protección importante de los orgánulos citoplasmáticos esenciales y de las estructuras nucleares de neuronas y de otras células presentes en estos cultivos. La autoradiografía por medio de AET marcado con S^{35} examinadas al microscopio óptico y electrónico ha mostrado uniones de AET numerosas, en particular en las estructuras mencionadas anteriormente. Estas observaciones, muy aproximadas a las realizadas por otros autores, muestran que hay aparentemente una estrecha correlación entre la radioprotección celular y la presencia de derivados azufrados en las estructuras citoplasmáticas y nucleares vitales.

Como resumen podemos indicar que cualquiera que sea el mecanismo de acción de las sustancias radioprotectoras en sistemas vivos, lo mismo que sucede con otros grupos farmacológicos, hay que admitir que cada sistema debe ser estudiado independientemente y que al mismo resultado final se puede llegar por diferentes caminos por distintas sustancias y que probablemente será dependientes de los diversos sistemas, de las concentraciones y de otras variables. Así mismo hay que aceptar que cualquiera que sea el mecanismo que podamos aplicar,

puede que no sea exclusivo, sino que probablemente sean los resultados de diversos mecanismos.

Radioprotectores químicos.—Al hacer la revisión bibliográfica de este tipo de sustancias se observa que como ya hemos indicado anteriormente, es en el segundo grupo —derivados -SH— donde preferentemente se ha centrado la investigación, por ser el grupo más concreto y justificado en toda clase de sistemas su acción, ya sea por la importancia cuantitativa del efecto, por la relación con constituyentes normales de las células vivas o por la gran reactividad química y variedad de efectos farmacológicos, entre otras las causas.

Dentro de él, desde que en 1949 PATT y col. (11) indicaron que la cisteína tenía leve acción protectora, muchos derivados de ella y de la cisteamina han sido preparados. Así FOYE, DUVALL y MICKLES (27) sintetizaron una serie de derivados S-acilados de la mercaptoetilamina en un intento de encontrar compuestos que tengan efectos protectores en las células animales y que sean menos tóxicos que la propia MEA. Indican que algunos de los ésteres presentan una toxicidad reducida para los animales, manteniendo una buena capacidad protectora frente a los rayos X. KAY y FOYE (28) presentan diversos N-2-mercaptoetilpiperazinas y complejos metálicos de 2-mercaptoetilamina, ensayando la protección en ratones contra la R-X a 575 roentges.

JOHNTON y STRINGFELDOW (29) prueban como agentes anti-radiactivos potenciales una serie de sales internas de los ácidos β - (2-mercaptoetilamina)-1-alcansulfónicos, encontrando que solamente el ácido 3,3— ditio-bis (etilenimino) -bis (1-propansulfónico) y el tiol derivado de él, muestran buena actividad radioprotectora, mientras que ninguno de los sulfonatos del tipo isotiuronio muestran actividad significativa, con la posible excepción del ácido 4- (acetamidoditio)-1-butansulfónico. PIPER (30) prepara una serie de aminoácidos derivados del 2-aminoetanotiol, llegando a la conclusión de que las sustancias S-2-amino-3-metilbutilfosfotionato de hidrógeno y sodio, los ácidos S-2-amino-2-metilpropil—2—tiosulfúrico y fosfotiónico proporcionan buena protección a ratones frente a las radiaciones.

FERRIS y col. (31), como parte de un programa también encaminado a la síntesis de drogas antirradiactivas, preparan diversas 2-mercaptoetilaminas-N-sustituidas.

AIRAPETIAN (32) en 1967 preparó el ácido β -mercaptopropiónico de la cisteína y cisteamina.

THARMES (33) preparó 17 derivados organosilícicos de los cuales 6 son derivados de la mercaptoetilamina.

Más recientemente ELLIOT y col. (34) preparan una gran serie de derivados N-alíclicos del 2-aminoetanotiol para ensayar sus propiedades antirradiactivas.

Otro gran grupo lo constituyen los derivados de las sales de tiouronio, cuyo representante más genuino es el AET (aminoetilisotiouronio). Quizás podamos encontrar sus antecedentes en la tiourea, pues desde MOLE (8) informó de la débil protección de ella hasta nuestros días han sido muchos los trabajos en este sentido, siendo uno de los más recientes el de WHEELER y RIBOT (35). Estos autores indican que la acción puede atribuirse a la presencia del equilibrio tiol/tiona, que reacciona con los radicales formados en la radiólisis del agua. Así mismo llegan a la conclusión de que la presencia de un grupo metilo reduce la reactividad protectora de la tiourea y que dos o cuatro grupos metilos, como la 1,3-dimetiltiourea o la tetrametiltiourea, aún reducen todavía más la acción y añaden que ello es debido al efecto inductivo (+I) del grupo metilo en la metiltiourea, reduciendo la libertad de ionización de los átomos de hidrógeno unidos a los átomos de nitrógeno así como aumentando la polaridad del doble enlace carbono-azufre, con lo que se reduce la cantidad de forma tiol presente.

Referente al AET debemos indicar que este compuesto, según la teoría de la intratransguanilación formulada por SHAPIRO, DOHERTHY y BURNER (36), sufre —tanto in vivo como en el laboratorio— una transposición intramolecular pasando a MEG (mercaptoetilguanidina) y que esta es la sustancia que realmente tiene la acción antirradiactiva. FOYE (37) lo explica admitiendo que esta sustancia tiene la capacidad de unirse a iones metálicos impidiendo oxidaciones celulares y según indica más claramente BALAMUKHA (38) es debido a que en teoría, la radiación ionizante forma peróxidos lo que provoca en los tejidos oxidación irreversible del ión cuproso presente en la citocromoxi-

dasas. En estado oxidado el enzima no puede unirse con el oxígeno, perjudicando de este modo el metabolismo de la célula. Sin embargo, el MEG forma un quelato, disociable con el cobre y de esta forma el ión cuproso no es oxidado. Además, como ya hemos indicado anteriormente en los trabajos de MASUROVSKY y BUNGE (26), la presencia de derivados del AET en las estructuras citoplasmáticas y nucleares vitales es innegable, cualquiera que pueda ser el mecanismo, lo que justifica lo anterior.

Por ello se acepta hoy día que efectivamente el AET presenta efectivas propiedades antirradiativas, aunque siempre ha de ser administrado previamente a la exposición a las radiaciones, si bien su contacto durante mucho tiempo con el material biológico es tóxico.

Esta toxicidad ya fue puesta de manifiesto por HOLLANDER (39) y SEMENOV (40) indica que este compuesto y derivados suyos dan lugar a contracciones de los tejidos intestinales, produciendo un efecto semejante a la acetilcolina y según RUSANOV (41) el AET muestra tendencia a rebajar la presión sanguínea y a ejercer un efecto depresor sobre la respiración de gatos anestesiados, reduciendo también la diuresis inhibiendo a la vez la actividad metabólica del epitelio corneal en conejos y ranas.

Debido a esta toxicidad se han buscado, por un lado derivados del AET, de su derivado transguanilado —MEG— e incluso de su disulfuro GED (bis (2-guanidoetil) disulfuro) que produzcan un aumento de su liposolubilidad y por otro lado derivados del AET, MEG y GED que a la vez que tengan mayor acción farmacológica su toxicidad sea menor.

Así, entre otros, FOYE y col. (42) sintetizan derivados N-alquílicos y N,N'-dialquílicos de la MEG, para aumentar la liposolubilidad. Este mismo autor y MICKLES (43) preparan complejos metálicos de MEA y MEG para disponer de derivados estables de ambos y comprobar la hipótesis sobre el mecanismo de protección, indicando que el compuesto de Zinz (II) con MEG muestra una protección apreciable contra las radiaciones en el ratón.

HINO (44) prepara diez tipos de (2-aminoeti) isotioureas N-sustituidas y de ellas por oxidación suave las ditioetilendiguánidas (GED) correspondientes para su ensayo posterior.

MASIRONI y MANCINELLI (45) estudian la actividad radioprotectora del AET y del derivado 2-(7-N-teoflin)-etilisotiouronio

(TET) sobre bacterias, encontrando que efectivamente el AET es tóxico si se tiene en contacto con los microorganismos por un largo periodo de tiempo, mientras que el derivado TET no lo es, teniendo una actividad radioprotectora estimable. Saca la conclusión de que parece ser que no es totalmente necesaria la presencia del grupo -SH, ya que en el TET no se da la transguañilación, si bien sugiere que a nivel celular puede haber una hidrólisis enzimática con la consecuente liberación del grupo -SH.

Basados en todo lo anteriormente expuesto hoy día se siguen preparando derivados de ambos grupos para ensayar sus propiedades antirradiactivas y aún se están estudiando una serie de sustancias que sin tener ninguna relación con las anteriores pero basados en hipótesis de trabajo más o menos sólidas pueden ser consideradas como sustancias radioprotectoras potenciales. Hasta el momento ninguna ha demostrado su efectividad sin llevar aparejada efectos colaterales desagradables, por lo que en este campo de la Química Farmacéutica todavía está por decir cual es o será la estructura más idónea.

BIBLIOGRAFIA

- (1) SWALLOW, A. J.: Radiation Chemistry of Organic Compounds, Pergamon Pres, Londres (1960).
- (2) DESSAUER, H.: Zeit. für Phys., 20, 288 (1923).
- (3) CROWTHER, J. A.: Proc. Roy. Soc., 96-B, (1924).
- (4) LEA, D. E.: Actions of Radiations on Living Cells, Cambridge University Press, Londres (1956).
- (5) LATARGET, R. y col.: Radiations Research, *sup* 1, 4 (1959).
- (6) FRICKE, H.; HAR, E. J. y SMITH, H. P.: J. Chem. Phys., 6, 229 (1938).
- (7) BACQ, Z. M.: Triangulo, V, 2 (1961).
- (8) MOLE, R. H., PHILPOT, J. St. L. y HODGES, G. R.: Nature, 166, 515 (1950).
- (9) DALE, W. M., DAVIES, J. V. y MEREDITH, W. J.: Brit. J. Cancer 3, 31 (1949).
- (10) BARROW, E. S. G.: Symposium on Radiobiology, Wiley, N. Y. (1950).
- (11) PATT, H. M., TYREE, E. B., STRAUBE, R. L. y SMITH, D. E.: Science, 110, 213 (1949).
- (12) SCHWARTZ, E. E.: "Pharmacologic Protection Against Ionizing Radiation", Cap. 78 in Animal and Clinical Pharmacologic Techniques in Drug Evaluation, Sieglar, P. E. y Moyer, J. H., Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago (1967).
- (13) DALE, W. M.: Brit. J. Radiol., *sup* 1, 46 (1947).
- (14) BACQ, Z. M.: Arch. Internat. Physiol., 59, 442 (1951).

- (15) MARKOVICH, H.: Etude radiobiologique du systeme lysogene d'Escherichia coli K. 12 Diss. Paris (1957).
- (16) HOLLAENDER, A. MCCARTHY, A. M.: Science, 130, 1420 (1959).
- (17) HOTZ, G.: Z. Naturforsch. 21, 148 (1966).
- (18) LATARJET, R., EKERT, B. y DEMERSEMAN, P.: Radiation Res., sup. 3, 247 (1963).
- (19) VAN DEN BRENK, H. A. S. y JAMIESON, D.: Intern. J. Radiation Biol., 10, 223 (1966).
- (20) ELDJARN, L. y PIHL, A.: J. Biol. Chem., 225, 449 (1957).
- (21) ALEXANDER, P., BACQ, E. M., COUSENS, S. P., FOX, M., HERVE, A. y LAZAR, J.: Radiation Res., 2, 392 (1955).
- (22) SMALLER, B.: Radiation Res., Sup 3, 153 (1963).
- (23) ORMEROD, M. G. y ALEXAGDER, P.: Radiation Res., 18, 495 (1963).
- (24) BAKER, A., ORMEROD, M. G., DEAN, C. J. y ALEXANDER, P.: Biochim. Biophys. Acta 126, 37 (1966).
- (25) BACQ, Z. M. y GOUTIER, R.: Brookhaven Symposia in Biology "Recovery and Repair Mechanisme in Radiology", 20, 241 (1947).
- (26) MASUROVSKY, E. B. y BUNGE, R. P.: Acta Radiologica, 8, 38 (1969).
- (27) FOYE, W. O., DUWALL, R. N. y MICKLES, J.: J. Pharm. Sci., 51, 139 (1962)
- (28) FOYE, W. O. y KAY, D. H.: J. Pharm. Sci., 51, 1098 (1962).
- (29) JOHNTON, T. P. y STRINGFELLOW. C. R.: J. Med. Chem., 9, 921 (1966).
- (30) PIPER, J. R. y col.: J. Med. Chem., 9 911 (1966).
- (31) FERRIS, A. F. y col.: J. Med. Chem., 9, 391 (1966).
- (32) AIRAPETIAN, G. M.: Izv, SSSR ser. Khim., 2, 334 (1967).
- (33) THARMES, S. F. y McCLESKEY, J. E.: J. Heteroc. Chem., 4, 371 (1967).
- (34) ELLIOT. A., PIPER, J. R., STRINGFELLOW. C. R. y JOHNTON, T. P.: J. Med. Chem., 15, 595 (1972).
- (35) WHEELER, O. H. y RIBOT, R. A.: Chem. and Ind., 1017 (1969).
- (36) SHAPIRO, R., DOHERTY, D. G. y BURNETT, W. T.: Radiation Res. 7, 22 (1957).
- (37) FOYE. W. O. y MICKLES, J.: J. Pharm. Sci., 53, 1030 (1964).
- (38) BALABUKHA, V. S.: Chemical Protection of the Body Against Ionizing Radiation, N. Y., Macmillan (1964).
- (39) HOLLANDER, A. y STRAPLETON, G. E.: Ciba Foundation Symposium on Ionizing Radiaticn and Cell Metaboliam, 130 (1956).
- (40) SEMENOV, L. F.: Farmac. i Toxl., 3, 351 (1965).
- (41) RUSANOV, A. M. y NOVOSELAVA, G. S.: Farmac. i Toxic., 3, 81 (1965).
- (42) FOYE, W. O. y col.: J. Pharm. Sci., 54, 557 (1965).
- (43) FOYE, W. O. y MICKLES. J.: J, Pharm. Sci., 53, 1031 (1964).
- (44) HINO, T.: Chem. Pharm. Bull., 14, 1193 (1966).
- (45) MASIRONI, R. y MANCINELLI. A.: Il Farmaco, Ed. Sc. XVIII, 614 (1963)