

00563 2eg. 1



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO BIOFARMACIA

DETERMINACION DE LA RADIOFARMACOCINETICA DEL  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> ( $^{99m}\text{Tc}$ -MERCAPTOACETILTRIGLICINA) EN VOLUNTARIOS SANOS.

**T E S I S**

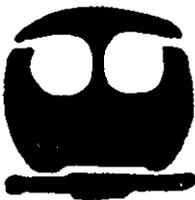
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRIA EN FARMACIA (BIOFARMACIA)

P R E S E N T A :

**Q.F.B. EVA MARIA MOLINA TRINIDAD**

DIRECTOR DE TESIS: M. en C. BENJAMIN SANDOVAL GUZMAN

ASESOR: OBP CONSUELO ARTEAGA DE MURPHY



MEXICO, D. F.

1998

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

25/11/98



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

División de Estudios de Posgrado  
Biofarmacia

CONSEJO NACIONAL DE CIENCIAS

Y TECNOLOGIA "CONACYT" :

Por medio de la presente manifiesto a ustedes un sincero agradecimiento por la beca que me fue otorgada en 1993 para realizar mis estudios de Posgrado en la Facultad de Química, específicamente la Maestría de Farmacia (Biofarmacia), que se imparte en dicha Facultad. Hago de su conocimiento que en el presente mes concluyo mis créditos con la presentación oral y escrita de la tesis intitulada "Determinación de la Radiofarmacocinética del  $^{99m}\text{Tc}$ -mercaptoacetiltriglicina ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub>) en voluntarios sanos", la cual se llevo a cabo con la ayuda de las instituciones que a continuación señalo: Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ), Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ) y la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo, agradeciendo de antemano, las facilidades que dicho consejo me otorgo para la conclusión de mis estudios.

QFB. EVA MARÍA MOLINA TRINIDAD.



ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

CD. UNIVERSITARIA, D.F. FEBRERO DE 1988.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVÉNIDA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA  
DIRECCIÓN

ING. LEPOLDO SILVA GUTIÉRREZ  
Director General de la Administración Escolar  
Presente.

AT'N: Lic. Antonio Díaz García  
Jefe de la Unidad de Registro e Información

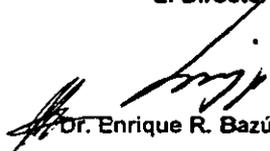
Me es grato informarle que la alumna EVA MARÍA MOLINA TRINIDAD presentará próximamente su examen para obtener el grado de Maestría en Farmacia (Biofarmacia) ante el siguiente jurado:

Presidente:	Dr. Carlos Hoyo Vadillo
Primer Vocal	M. en C. Margarita Rodríguez Alvarado
Secretario:	M. en C. Inés Fuentes Noriega
Primer Suplente:	M. en C. Marcela Hurtado (UAM Xochimilco)
Segundo Suplente:	M. en C. Hilda Cárdenas (UAM Xochimilco)

Sin otro particular de momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Atentamente  
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"  
Ciudad Universitaria, D. F., 13 de agosto de 1997.

El Director

  
Dr. Enrique R. Bazúa Rueda

C. c. p. Integrantes del Jurado  
C. c. p. Coordinador de Área  
C. c. p. Departamento de Control Escolar  
C. c. p. Interesado  
\*ggm.



El presente proyecto de investigación fue interinstitucional. En el departamento de producción de isótopos radiactivos del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ) se realizaron los estudios correspondientes al Control de Calidad del "núcleo-equipo" en estudio, producido en esta Institución, bajo la asesoría de la Q.F.B. Guillermina Ferro Flores. El trabajo experimental dedicado a los Análisis Bioquímicos Clínicos fueron realizados en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (FESC-UNAM). La parte correspondiente a los estudios de Farmacocinética Clínica fueron llevados a cabo en el Departamento de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ), con el asesoramiento de la Q.B.P. Consuelo Arteaga de Murphy y en la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del M. en C. Benjamín Sandoval Guzmán

<b>ÍNDICE.</b>	<b>PÁGINAS</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>I.- CAPÍTULO 1: Radiofármacos utilizados en el diagnóstico de la función renal.</b>	3
1.1. Generalidades	5
1.2. Importancia de la unión a proteínas plasmáticas	6
1.3. Importancia de la depuración renal	8
1.4. Radiofármacos específicos de la secreción tubular	8
<b>II.- CAPÍTULO 2: Generalidades del complejo <math>^{99m}\text{Tc}</math>-Triaminotiof (<math>^{99m}\text{Tc}</math>- <math>\text{MAG}_3</math>).</b>	
2.1. Propiedades físicas y químicas del $^{99m}\text{Tc}$	12
2.2. Propiedades nucleares del tecnecio	13
2.3. Obtención del $^{99m}\text{Tc}$	15
2.4. Ventajas del $^{99m}\text{Tc}$	16
2.5. Estructura química del $\text{MAG}_3$	17
2.6. Formación del complejo $^{99m}\text{Tc}$ - $\text{MAG}_3$	17
2.7. Farmacocinética del $^{99m}\text{Tc}$ - $\text{MAG}_3$	18
2.8. Evaluación biológica del $^{99m}\text{Tc}$ - $\text{MAG}_3$	20
<b>III.- CAPÍTULO 3: Desarrollo experimental.</b>	
Objetivo general	22
Objetivos específicos	22
3.1. Metodología	23
3.2. Preparación del "núcleo-equipó" Bz- $\text{MAG}_3$	25
3.3. Preparación del $^{99m}\text{Tc}$ - $\text{MAG}_3$	26
3.4. Control de calidad del $^{99m}\text{Tc}$ - $\text{MAG}_3$	26
3.5. Pruebas biológicas	27
3.6. Prueba de estabilidad	28
3.7. Validación del método analítico para Bz- $\text{MAG}_3$ en solución salina fisiológica utilizando la técnica de HPLC descrita por Ferro y colaboradores por HPLC	28
3.8. Eficiencia de marcado	31
3.9. Validación del método analítico para cuantificar el radiofármaco $^{99m}\text{Tc}$ - $\text{MAG}_3$ en suero de voluntarios sanos mediante la de radiaciones gamma en un detector de cristal de centelleo tipo pozo.	32
3.10. Estudios de distribución biológica del complejo $^{99m}\text{Tc}$ - $\text{MAG}_3$	35
3.11. Análisis bioquímicos clínicos de 10 voluntarios sanos	36
3.12. Estudio radiofarmacocinético	37
3.13. Unión a proteínas en el suero de los voluntarios	38
3.14. Obtención de datos	38
<b>IV.- CAPÍTULO 4: Resultados.</b>	
4.1. Control de calidad del $^{99m}\text{Tc}$ - $\text{MAG}_3$	40
4.2. Pruebas biológicas	41
4.2.1. Prueba de esterilidad del $^{99m}\text{Tc}$ - $\text{MAG}_3$	41
4.2.2. Prueba de pirógenos del $^{99m}\text{Tc}$ - $\text{MAG}_3$	41
4.3. Validación del método analítico para evaluar al "núcleo-equipó" utilizando la técnica de HPLC descrita por Ferro y colaboradores	41
4.3.1. Linealidad	43
4.3.2. Precisión	44
4.3.3. Repetibilidad	44
4.3.4. Exactitud	45
4.3.5. Estabilidad	45

## ÍNDICE.

	PÁGINAS
4.3.6. Sensibilidad	46
4.4. Eficiencia de marcado	46
4.5. Validación del método analítico para cuantificar el radiofármaco $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ en suero, mediante la detección de radiaciones gamma en un detector de cristal de centelleo tipo pozo	
4.5.1. Linealidad	47
4.5.2. Precisión	48
4.5.3. Repetibilidad	49
4.5.4. Exactitud	49
4.5.5. Estabilidad	50
4.5.6. Sensibilidad	51
4.5.7. Especificidad	51
4.6. Estudios de biodistribución del complejo $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ en ratones	52
4.7. Análisis bioquímicos clínicos	52
4.8. Estudio farmacocinético	54
4.9. Estudio de unión a proteínas	57
4.10. Biodistribución	59
4.11. Eliminación urinaria	61
4.12. Depuración	62
<b>V.- CAPÍTULO 5: Discusión de resultados.</b>	
5.1. Control de calidad	67
5.2. Pruebas biológicas	67
5.3. Validación del método analítico para evaluar el 'núcleo-equipo' $\text{B}^7\text{-MAG}_3$ utilizando la técnica de HPLC	67
5.4. Eficiencia del marcado	68
5.5. Validación del método analítico para cuantificar el radiofármaco $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ en suero, mediante la detección de radiaciones gamma en un detector de cristal de centelleo tipo pozo	68
5.6. Estudio de biodistribución del $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ en ratón	70
5.7. Análisis bioquímicos clínicos	71
5.8. Análisis farmacocinético	71
5.9. Unión a proteínas	74
5.10. Biodistribución	74
5.11. Análisis de datos urinarios	74
5.12. Análisis de depuración	75
<b>VI.- CONCLUSIONES</b>	78
<b>VII.- BIBLIOGRAFÍA</b>	81
<b>VIII.- APÉNDICES</b>	85

## INTRODUCCIÓN.

### ANTECEDENTES.

Muchas funciones del riñón se localizan en sitios anatómicos específicos del órgano y las alteraciones patológicas producen anomalías funcionales previsibles. Por esto un programa bien planeado para valorar la función renal mediante la Medicina Nuclear implica producir nuevos y mejores radiofármacos renales que permitan establecer un diagnóstico fisiopatológico, predecir la evolución y el pronóstico del padecimiento <sup>(1, 6, 26)</sup>.

Específicamente para la evaluación de la secreción tubular renal se utilizan radiofármacos que se caracterizan por su alta capacidad de unión a proteínas plasmáticas, y su excreción renal se lleva a cabo principalmente por los túbulos renales.

El tecnecio 99 metaestable presenta características ideales para ser utilizado en medicina nuclear, tales como la energía del fotón de 140 KeV, fácil de detectar con las gammacámaras actuales, tiempo de vida media de 6 horas y sus características químicas de metal de transición apropiadas a la formación de múltiples compuestos de coordinación. Además, la pequeña dosis de radiación que proporciona el <sup>99m</sup>Tc permite la administración de cantidades mayores de radiactividad en intervalos de tiempos cortos.

Los radiofármacos útiles para evaluar la función renal que se marcan con tecnecio-99m son: <sup>99m</sup>Tc-penicilamina-acetozolamida, <sup>99m</sup>Tc-glucoheptanato (<sup>99m</sup>Tc-GH), <sup>99m</sup>Tc-ácido dietilentriaminopentaacético (<sup>99m</sup>Tc-DTPA). Davison y col. desarrollaron varios ligandos de diaminoditiol-(N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>) como el <sup>99m</sup>Tc-DADS.

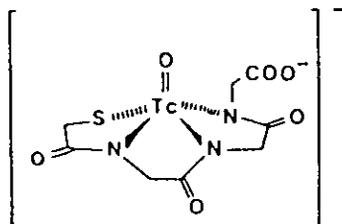
La mercaptoacetiltriglicina (MAG<sub>3</sub>) es un compuesto triamido-mercaptado que con el <sup>99m</sup>Tc forma el complejo pentacoordinado estable del <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>, un radiofármaco que por sus propiedades físicas, biológicas y nucleares se considera como un complejo útil en el radiodiagnóstico renal.

El primer estudio clínico demostró que la triamida-monotiol-(N<sub>3</sub>S) de la mercaptoacetiltriglicina (MAG<sub>3</sub>) es apropiada para sustituir al <sup>131</sup>I-OIH <sup>(8,32)</sup>. Estudios farmacocinéticos en animales y humanos demostraron diferencias notables en el complejo <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> y el <sup>131</sup>I-OIH con respecto a la depuración, biodistribución y unión a proteínas <sup>(18, 19)</sup>.

El primero tiene una mayor velocidad de eliminación urinaria, mejor eficiencia extractiva y una mayor depuración renal. Además la calidad de imágenes, la habilidad para generar curvas de perfusión y la dosimetría son mejores que la del <sup>131</sup>I-OIH <sup>(19)</sup>.

El Departamento de Materiales Radiactivos del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares ha desarrollado el precursor, llamado "núcleo-equipó", de Bz-MAG<sub>3</sub> que consiste de una formulación alcalina y que al marcarlo con <sup>99m</sup>Tc forma el complejo <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>, con pureza radioquímica del 98 %. En México el benzoil-mercaptoacetilglicina (Bz-MAG<sub>3</sub>) de importación (Mallinckrodt) se utiliza de rutina para estudios de función renal y particularmente en los trasplantes renales <sup>(1)</sup>.

El <sup>99m</sup>Tc del complejo <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> tiene número de oxidación de +5 y el complejo tiene grado de oxidación de -1. La estructura del <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> es la siguiente:



El "núcleo-equipó" Bz-MAG<sub>3</sub> producido en el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ) se debe validar para determinar si presenta ventajas en su formulación, estabilidad y costo con respecto al producto extranjero. El <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> preparado con <sup>99m</sup>Tc y el "núcleo-equipó" también se debe validar y estudiar su comportamiento farmacocinético.

Los objetivos de realizar éste trabajo fueron: validar tanto el "núcleo-equipó" como el radiofármaco y realizar estudios farmacocinéticos del <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> en 10 voluntarios sanos e informar valores de referencia de parámetros radiofarmacocinéticos en sujetos mexicanos.

# **CAPÍTULO 1.**

**RADIOFÁRMACOS UTILIZADOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA  
FUNCIÓN RENAL.**

## **1.1. Generalidades.**

El estudio de la función renal total en forma cuantitativa está bien definido y se basa principalmente en los valores de la depuración de la creatinina, pero se considera como una medida del índice global y no da información particular de los procesos de secreción y reabsorción tubular en el riñón<sup>(4)</sup>. La medida de la función individual renal es útil para evaluar de forma prediagnóstica y diagnóstica algunas patologías renales ya conocidas o sospechadas<sup>(4)</sup>.

Para la evaluación cuantitativa individual de la función renal, es necesario realizar una citoscopia y una cateterización uretral, la que se considera como una técnica invasiva incómoda, riesgosa, cara e inexacta por la contaminación de sangre con orina o bien por el drenado de la orina sobre el catéter<sup>(5)</sup>.

La creatinina, utilizada como una medida de la velocidad de filtración glomerular<sup>(41)</sup>, y ciertos compuestos exógenos cuando son introducidos al flujo sanguíneo son excretados por el sistema hepatobiliar y por el tracto urinario. La vía de excreción depende de la unión a proteínas, del tipo de compuestos o del estado funcional del órgano blanco<sup>(2)</sup>.

Las pruebas de perfusión y excreción renal usando radiofármacos son métodos alternativos útiles para evaluar trastornos renales<sup>(1)</sup> ya que proporcionan la imagen renal además de una valoración más exacta de la función renal individual, en especial cuando se realizan trasplantes renales.

Diversos radiofármacos se concentran en el parénquima renal y por ello cualquier lesión parenquimatosa focal (tumor, absceso, quiste o infarto) producirá un defecto focal visible en gammagrafía (un espectro de rayo gamma de un radionúclido se valora por la identificación cualitativa del rayo gamma emitido del mismo, debido a la transición de energía por el decaimiento radiactivo del radionúclido)<sup>(42)</sup>. Así las lesiones en el interior del parénquima renal, las formas irregulares de los riñones y las columnas de Bertini hipertrofiadas pueden diagnosticarse mejor mediante

métodos nucleares. Además agentes marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  como  $^{99m}\text{Tc}$ -glucoheptanato,  $^{99m}\text{Tc}$ -ácido 2,3-dimercaptosuccínico, complejos  $^{99m}\text{Tc}$ -diaminoditiol y complejos  $^{99m}\text{Tc}$ -triaminotiol <sup>(1)</sup> son útiles para evaluar el tránsito intrarenal, el flujo plasmático y la actividad secretora de los túbulos renales <sup>(2)</sup>.

Los estudios de imágenes renales y los estudios funcionales utilizando radiofármacos se consideran métodos confiables para la evaluación de la estructura y localización anatómica del sistema genitourinario y para determinar la resolución diferencial, parcial o total de los riñones. Los estudios renales usando radionúclidos complementan la investigación y la práctica médica en urología, nefrología y en trasplante renal.

Para realizar un estudio completo y evaluar la función del riñón a nivel tubular es necesario determinar la depuración renal la cual se refiere a la relación que existe entre la velocidad de excreción urinaria y la concentración plasmática <sup>(7)</sup>.

También es necesario conocer el valor del flujo renal plasmático (RPF); así como el flujo renal plasmático efectivo (ERPF), el  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> es un radiofármaco que se utiliza para medir el ERPF (cantidad de plasma que pasa a través del riñón por unidad de tiempo de forma específica en el tejido renal secretor) <sup>(1,4,6)</sup>.

A veces, es necesario a nivel de diagnóstico diferencial evaluar la función del riñón mediante el uso de gammagrafías que no es más que la detección de un isótopo radiactivo distribuido en un órgano blanco, en este caso el riñón. Para ser más específicos, la función del riñón se evalúa a través del uso de renogramas basados en el estudio del flujo de un radiofármaco que pasa a través de los riñones en función del tiempo <sup>(1,6)</sup>.

Cuando se realizan trasplantes renales, además de diagnosticar la función del riñón mediante el estudio de los parámetros mencionados anteriormente es necesario determinar la tasa de filtración glomerular (GFR) referida a la cantidad de una sustancia que pasa a través de las membranas capilares glomerulares hacia el riñón por unidad de tiempo. También se considera la evaluación de la reabsorción tubular y de la secreción tubular. Algunas veces, si el estudio lo amerita se determina el índice de extracción tubular referido al volumen plasmático por unidad de tiempo en el cual una sustancia es retirada completamente mediante el mecanismo de extracción tubular <sup>(6,8)</sup>.

## **1.2. IMPORTANCIA DE LA UNIÓN A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS.**

En Biofarmacia es conocido que fármacos ácidos y básicos se unen a proteínas plasmáticas, en especial a la albúmina, y a veces a las globulinas.

Los fármacos neutro liposolubles, que pueden asociarse con la fracción de globulina de lipoproteínas complejas por solución en el componente lipídico. La unión a las proteínas plasmáticas consiste en la interacción de grupos ionizados polares o no polares de un fármacos con los grupos correspondientes de una proteína. Los fármacos ácidos, a la temperatura normal del cuerpo y a dosis terapéuticas normales, parecen unirse a la albúmina por un solo punto, posiblemente en el nitrógeno terminal de un grupo aminoácido. El desplazamiento competitivo de los puntos de unión o del punto de substratos normales puede ser un factor modificador de la acción de un fármaco con gran afinidad por las proteínas.

Es importante indicar que el plasma supone una fracción relativamente pequeña del volumen total disponible para la distribución de los fármacos y que para disminuir la cantidad de fármaco que existe en el cuerpo en forma activa, difusible y no unida, deben formarse complejos fármaco- proteína de considerable estabilidad.

Con lo que respecta a los radiofármacos que se unen fuertemente a proteínas se sigue el mismo criterio, como es el caso del  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  quien por sus características químicas se une a proteínas en un 90%. Además éste radiofármaco debido a que es específico para evaluar la función renal a nivel tubular, se evalúa en función de los valores de depuración renal, se considera también el efecto de la unión a proteínas plasmáticas sobre la velocidad de eliminación, ya que como la velocidad de eliminación esta relacionada con el tiempo de vida media, esta se ve afectada solamente cuando el porcentaje de unión a proteínas plasmáticas es del 90% o más.

En la mayoría de los estudios farmacocinéticos se mide la cantidad total del fármaco y la cantidad de fármaco libre es la única que se distribuye a tejidos y experimenta procesos de eliminación, los diferentes volúmenes de distribución calculados mediante los métodos farmacocinéticos habituales, dependerán de la cantidad de fármaco que esté unido a proteínas plasmáticas y de la cantidad de fármaco que esté unido a tejidos <sup>(29)</sup>.

### **1.3. IMPORTANCIA DE LA DEPURACIÓN RENAL.**

En Biofarmacia, con respecto a los fármacos, se consideran los factores de disposición como la distribución, metabolismo y excreción.

La orina es una vía fundamental para la eliminación de muchos fármacos y metabolitos del organismo. Si un fármaco no se biotransforma en absoluto como en el caso del radiofármaco  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ , su depuración renal es igual a su depuración plasmática.

Existen varias maneras de calcular la depuración del fármaco, y hay varios tipos de depuración. En Biofarmacia se indican dos formas de determinar la depuración:

**Depuración plasmática media = Dosis / Área total bajo la curva de  
concentración plasmática**

$$= D / \int C_p \cdot dt$$

**Depuración renal media = Cantidad total excretada en la orina / Área  
total bajo la curva de concentración plasmática**

$$= X_u / \int C_p \cdot dt$$

Si un fármaco excreta por la orina la totalidad del medicamento administrado, entonces  $X_u = D$ , y la depuración renal media = depuración plasmática media.

El riñón está bien adaptado para la excreción de sustancias polares. Suponiendo que el fármaco está uniformemente distribuido en todo el agua del cuerpo y que no se biotransforma en absoluto; si el fármaco se excreta activamente por los túbulos como el  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ , el tiempo para eliminar la mitad del fármaco se acortará a 1 hora; aunque claro está que depende del valor del coeficiente de reparto.

Los procesos que posiblemente contribuyen a modificar la velocidad de cambio de la cantidad de sustancias en los túbulos renales son: filtración glomerular, secreción tubular activa, reabsorción tubular pasiva (retorno por difusión) y excreción tubular activa (es importante para algunos compuestos endógenos) <sup>(7,29)</sup>.

## **1.4. RADIOFÁRMACOS ESPECÍFICOS DE LA SECRECIÓN TUBULAR.**

Este tipo de radiofármacos se caracterizan por tener una alta capacidad de unión a proteínas plasmáticas, por lo cual su eliminación renal se efectúa en los túbulos renales.

**1.4.1. ÁCIDO PARAAMINOHIPÚRICO (PAH):** se elimina en forma parcial por filtración glomerular (15-20%) y por secreción tubular (70-80%). En condiciones normales el 90% del PAH es transferido al lumen tubular. Varios ácidos y bases de diferentes estructuras y propiedades químicas son secretados en forma activa. La reabsorción pasiva tubular de ácidos y bases depende de las propiedades físicas como la liposolubilidad y el pka y de las características fisiológicas como el pH y el fluido tubular. Debido a su estructura molecular es difícil marcarlo con un radionúclido emisor de radiaciones gamma.

**1.4.2.-ORTO-YODOHIPURATO DE SODIO (OIH):** este compuesto es un derivado del ácido hipúrico. El marcado del OIH por radioisótopos del yodo es efectuado por reacciones simples de intercambio isotópico. El aumento de impurezas radioquímicas depende de factores tales como la luz, la temperatura y la actividad específica. El <sup>131</sup>I-OIH es eliminado por secreción tubular (80%) y por filtración glomerular (20%). Este radiofármaco es útil para valorar la función renal en casos de insuficiencia renal crónica, hipertensión, hidronefrosis, trasplante renal y en enfermedades neoplásicas.

Las imágenes obtenidas al utilizar el <sup>131</sup>I-OIH por medio de la administración i.v., vistas a los 30 minutos muestran las áreas tubulares renales antes de que el radiofármaco sea eliminado en su totalidad <sup>(9)</sup>.

**1.4.3.- DIURÉTICOS MERCURIALES:** Una de las características de éstos compuestos es que se unen fuertemente a la albúmina sérica; se extraen del plasma mediante las células tubulares y se acumulan en la corteza renal. Debido a que se unen a los aminoácidos azufrados, se concentran en la médula renal en baja proporción y su eliminación es muy lenta, por esta razón se utilizan poco para obtener imágenes renales. Uno de los primeros compuestos utilizados para éstos fines fue la  $^{197}\text{Hg}$ -clomerodrina.

**1.4.4.- RADIOFÁRMACOS MARCADOS CON  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ :** el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  en medicina nuclear es muy útil; por las características que presenta como la energía de emisión fotónica de 140 KeV, que lo hace fácilmente detectable por las cámaras de centelleo actuales y su  $t_{1/2}$  de 6.02 h <sup>(2,10)</sup>.

**1.4.4.1.-  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -penicilamina-acetozolamida:** Este compuesto fue sintetizado y se observo que su eliminación por el mecanismo de secreción tubular es lenta <sup>(1,11)</sup>.

**1.4.4.2.-  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -glucoheptanato ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GH):** es un carbohidrato cuyo marcado con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  es fácil en presencia de un reductor como el estaño. Es estable y se puede utilizar 5 horas después de su preparación, presenta una depuración sanguínea rápida (13% es retenida en riñones), se elimina por orina (40% en una hora y 80% a las 24 horas). La captación hepática es significativa en pacientes con insuficiencia renal <sup>(3,11)</sup>, por lo cual no es muy usado.

**1.4.4.3.-  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ácido 2,3-dimercaptosuccínico ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA):** El  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA es depurado lentamente de la sangre y gran parte se concentra en la corteza renal (42% de la dosis administrada a las 7 horas). Su eliminación urinaria es lenta (40% se elimina a las 2 horas) y por su alta captación por los riñones, se utiliza específicamente para obtener imágenes renales, principalmente para ver lesiones profundas <sup>(3,11)</sup>.

Debido a las desventajas que implica utilizar el  $^{131}\text{I}$ -OIH por las características radionucleídicas del yodo-31 y por las imágenes gammagráficas de pobre resolución que se obtienen, se pensó sustituirlo por un radiofármaco marcado con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

**1.4.4.4. COMPLEJOS  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DIAMINODITIOL ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DADS):** Conocidos como complejos diamidadisulfuro,  $\text{N}_2\text{S}_2$  marcados con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  y  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -N,N-Bis (mercaptoacetamida) etilendiamina <sup>(10,11)</sup>. El DADS fue sintetizado por Davison y col. y Fritzberg en 1979 <sup>(1,12)</sup> como un ligando específico para la formación del complejo de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  con la finalidad de reemplazar el uso del  $^{131}\text{I}$ -OIH en pruebas de funcionamiento renal.

El complejo fue evaluado clínicamente en pacientes con trasplantes renales manifestando una buena eficiencia de extracción renal <sup>(11)(13)</sup> y estudios de biodistribución han demostrado que el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DADS es secretado de forma activa por las células tubulares renales en mayor medida que por el mecanismo de filtración glomerular <sup>(11)(14)</sup>. Debido a que la extracción renal efectiva no fue mejor que la del  $^{131}\text{I}$ -OIH, no lo sustituyó, pero dio la pauta para sintetizar otros compuestos que mejoraran las características biológicas del  $^{131}\text{I}$ -OIH para medir el funcionamiento renal <sup>(11)</sup>.

**1.4.4.5.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -CO<sub>2</sub>.DADS:** Con el objeto de mejorar la eficiencia en la evaluación de la secreción tubular, se estudiaron ligandos dentro de la estructura de  $\text{N}_2\text{S}_2$ . Se introdujo un grupo carboxilo a la molécula, basándose en la semejanza con la glicina del  $^{131}\text{I}$ -OIH, dando lugar al N,N'-bis(benzoilmercaptoacetil)-2,3-diaminopropanoato <sup>(15)</sup>.

La molécula presenta un centro asimétrico establecido por el grupo carboxilo y se forman 2 enantiómeros (A y B) y 3 isómeros (D, L y DL) <sup>(10)</sup>. Se aislaron los componentes A y B para realizar estudios en animales y se comprobó que el enantiómero A ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -CO<sub>2</sub>.DADS-A) presentaba mejores propiedades biológicas que el B e incluso que el  $^{131}\text{I}$ -OIH, con respecto a la calidad y resolución de imágenes <sup>(15)</sup>.

Estudios farmacocinéticos con voluntarios sanos utilizando los dos radiofármacos demuestran que el enantiómero  $^{99m}\text{Tc-CO}_2\text{.DADS-A}$  supera en calidad y resolución de imágenes al  $^{131}\text{I-OIH}$ , no así para valorar la eficiencia extractiva renal (mediante estudios de depuración renal y plasmática). Además la preparación del  $^{99m}\text{Tc-CO}_2\text{.DADS}$  requiere de una técnica analítica sensible y poco práctica como lo es la cromatografía de alta resolución (HPLC) para la separación de los enantiómeros.

**1.4.4.6. COMPLEJOS  $^{99m}\text{Tc-TRIAMINOTIOL}$  ( $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ ):** considerando las características del  $^{99m}\text{Tc-CO}_2\text{.DADS}$  con respecto a la formación de isómeros se cambió el grupo central de átomos donadores de pares de electrones  $\text{N}_2\text{S}_2$  a  $\text{N}_3\text{S}$ , sustituyendo el grupo carboxilo en el tercer nitrógeno amido, formando la mercaptoacetiltriglicina ( $\text{MAG}_3$ ). Este compuesto se sintetiza protegiendo el átomo de azufre con un grupo benzoilo.

La molécula se une al oxo-tecnecio mediante los 3 nitrógenos amida y por el azufre, formando un complejo pentacoordinado estable mercaptoacetiltriglicina (oxo) tecneciato <sup>(10)</sup>.

## CAPÍTULO 2.

COMPLEJO  $^{99m}\text{Tc}$ -TRIAMINOTIOL ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub>).

## 2.1. PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS DEL <sup>99m</sup>Tc.

### 2.1.1. PROPIEDADES FÍSICAS.

El Tecnecio es de color gris plateado brillante, se oscurece lentamente al oxidarse por contacto con el aire húmedo; forma redes de cristales hexagonales empacadas; se comporta como un superconductor a bajas temperaturas y es ligeramente paramagnético <sup>(1,10)</sup>.

Las propiedades físicas del tecnecio se desglosan en la siguiente tabla:

<b>PROPIEDADES FÍSICAS DEL TECNECIO.</b>	
Número atómico	43
Peso atómico	98.913 (98.8, 98.906)
Radio iónico	56 pm (0.56Å)
Radio atómico	127 pm (1.36 Å)
Radio metálico	135 pm
Densidad	11.50 g/cm <sup>3</sup> (11.487 g/cm <sup>3</sup> )
Punto de fusión	2250 +/- 50°C
Punto de ebullición	4877 °C (4567°C)
Calor de fusión	5.5 Kcal/átomo-g
Calor de vaporización	120 Kcal/átomo-g
Temperatura de superconductor	- 281.8°C (8.8°K)
Potencial de ionización	7.28 eV; 0.702 MJ/mol
Electronegatividad	24.8 nM (Alfred-Rochow), 1.9 (Pauling)
Afinidad electrónica	0.608 MJ/mol
Configuración electrónica	(Kr)4d <sup>5</sup> 5s; (Kr)5s <sup>2</sup> 4d <sup>5</sup>
Número de oxidación	-3, -1, 0, +1, +7
Número de coordinación	4, 10
Radioisótopos informados	23 (del 92 al 107)

TABLA 2.1 Propiedades físicas del tecnecio.(1,10)

### 2.1.2. PROPIEDADES QUÍMICAS.

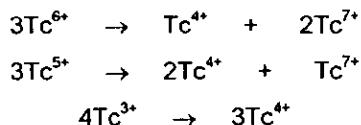
El Tecnecio <sup>(1,10,33)</sup>:

- 1.- Forma aniones XO<sub>4</sub><sup>-</sup> que al reaccionar con cationes pesados da lugar a sales insolubles.
- 2.- Forma heptaóxidos volátiles y heptasulfuros insolubles en ácidos.

- 3.- Es resistente a la oxidación cuando se encuentra en forma de lingote, pero fácilmente se oxida cuando se encuentra pulverizado o se somete a la combustión.
- 4.- Es insoluble en HF o HCl, pero soluble en ácidos nítrico, sulfúrico, y en agua regia, concentrados.
- 5.- En presencia de azufre forma disulfuros y en presencia del carbono da lugar a los carburos. <sup>(1,10,33)</sup>

### **Propiedades óxido-reductoras.**

El Tecnecio reducido es muy inestable y tiende a separarse como precipitado insoluble de TcO<sub>2</sub> (IV) o de forma reversible regresar a su máximo estado de oxidación Tc (VII) <sup>(10)</sup>.



La reducción se debe realizar en presencia de un agente complejante o de un ligando adecuado que en medio acuoso estabilice al tecnecio reducido <sup>(10,33)</sup>.

Las reacciones de oxido reducción que se llevan a cabo con el Tc son muy complicadas, dependen de la naturaleza del reductor empleado, del tipo de ligandos en solución y de las condiciones de reacción.

## **2.2. PROPIEDADES NUCLEARES DEL TECNECIO.**

El Tecnecio existente es el isótopo de masa 99, se mencionan sus propiedades nucleares (<sup>99</sup>Tc) y las de su isómero metaestable (<sup>99m</sup>Tc).

Por desintegración espontánea del  $^{99}\text{Mo}$  con emisión de radiaciones beta (-) se obtienen los dos isómeros del  $^{99}\text{Tc}^{(10)}$ .



Los métodos de obtención del molibdeno son:

- 1.- Irradiación con neutrones: se puede irradiar el Molibdeno natural y el Molibdeno enriquecido con el isótopo 98.
- 2.- Fisión del uranio-235. se realiza en un reactor nuclear por medio de neutrones térmicos.

El proceso de decaimiento del  $^{99m}\text{Mo}$  se ilustra en la FIG. 2.1:

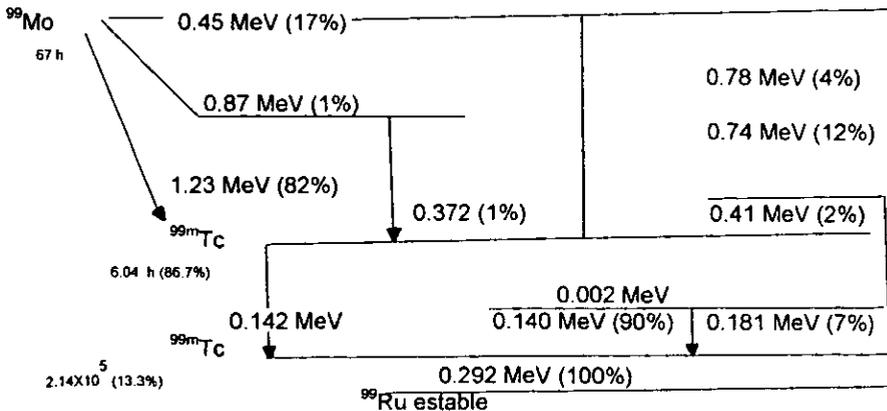


FIGURA 2.1. Decaimiento radiactivo del  $^{99}\text{Mo}$ .(10,33)

El  $^{99m}\text{Tc}$  (tecnecio metaestable) se desintegra por transición isomérica (100%) y emite radiación electromagnética de 140 KeV de energía (90%) hasta llegar al  $^{99}\text{Tc}$ . FIG. 2.2.

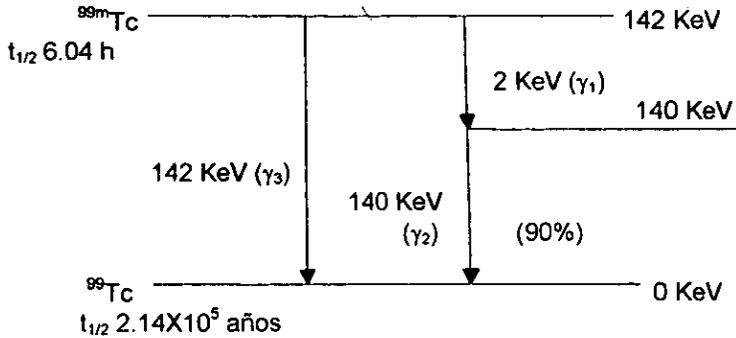
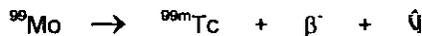


FIGURA 2.2 Decaimiento radiactivo del  $^{99m}\text{Tc}$ . (10,33)

El  $^{99m}\text{Tc}$  se considera monoenergético y emisor gamma de 140 KeV <sup>(1)</sup>.

### 2.3. OBTENCIÓN DEL $^{99m}\text{Tc}$ .

Se obtiene por desintegración espontánea del  $^{99}\text{Mo}$  <sup>(10)</sup>:



La reacción anterior indica el principio del generador  $^{99}\text{Mo} - ^{99m}\text{Tc}$ .

Un generador consiste en un radionúclido padre que se desintegra espontáneamente para generar un radionúclido hijo con una  $t_{1/2}$  menor <sup>(1,10)</sup>. Los generadores de Tecnecio son de tres tipos: de adsorción, de sublimación y de extracción. El primero es el más utilizado:

De adsorción: en este sistema, el Mo (en forma de molibdato) se adsorbe en una superficie de partículas de algunos óxidos metálicos (alúmina,  $Al_2O_3$ ) dentro de una columna de vidrio o plástico en un contenedor de un metal inerte (plomo) y que por desintegración radiactiva del radionúclido padre (molibdeno-99) se genera el radionúclido hijo (tecnecio-99m). El Tc en forma de pertechnetato, se separa al hacer pasar por la columna un electrolito débil como el HCl (0.5 N) o solución salina isotónica. El eluato es la solución que arrastra al  $^{99m}TcO_4^-$  y se colecta en un frasco con blindaje de plomo. Para su uso en medicina nuclear se deben mantener en condiciones estériles la columna, el sistema de elución, el eluato y el frasco colector. FIG. 2.3.



FIGURA 2.3 . Generador  $^{99}Mo-^{99m}Tc$ . (11)

## 2.4 VENTAJAS DEL $^{99m}Tc$ .

El  $^{99m}Tc$  es el radionúclido más utilizado en medicina nuclear debido a las siguientes propiedades y características:

- 1.- El  $^{99m}Tc$  se obtiene fácilmente de un generador de  $^{99}Mo-^{99m}Tc$  que son de fácil manejo y accesibles.
- 2.- Emite energía de radiación gamma (140 KeV); útil para usarse en gammagrafías de órganos profundos y permite que la dosis de radiación sea 1 o 2 veces menor que la que se utiliza con otros radionúclidos y es fácil de detectar con los detectores actuales.

- 3.- Debido a que su  $t_{1/2}$  es de 6.04 horas, se pueden realizar estudios dinámicos utilizando cantidades de radiactividad mayores a las de otros radionúclidos.
- 4.- El tiempo utilizado para la realización de estudios clínicos es corto.
- 5.- Se utiliza en diferentes formas químicas para obtener gammagrafías tanto estáticas como dinámicas de tiroides, glándulas salivales, estómago, pulmones, hígado, bazo, riñones, hueso y corazón.

## **2.5. ESTRUCTURA QUÍMICA DEL $MAG_3$ .**

En 1985 se sintetizaron los ligandos triamidasulfuro  $N_3S$  con la finalidad de introducir en el quelato DADS <sup>(1,12)</sup> un grupo carboxilo, que no permitiera la formación de estereoisómeros, dando lugar a la mercaptoacetiltriglicina ( $MAG_3$ ), compuesto utilizado en medicina nuclear para estudios de funcionamiento renal <sup>(10,21)</sup>.

El átomo de azufre se protege con un radical benzoilo para estabilizar el ligando, y ya formado el complejo se pierde el benzoilo.

## **2.6. FORMACIÓN DEL COMPLEJO $^{99m}Tc-MAG_3$ .**

El  $MAG_3$  se une al oxo-tecnecio (V) mediante los 3 nitrógenos de los grupos amida y por el azufre, dando lugar a un complejo pentacoordinado estable [mercaptoacetiltriglicinato(oxo)tecneciato(V)], cuya relación estequiométrica es 1:1 metal/ligando ( $^{99m}Tc-MAG_3$ ). FIG. 2.4.

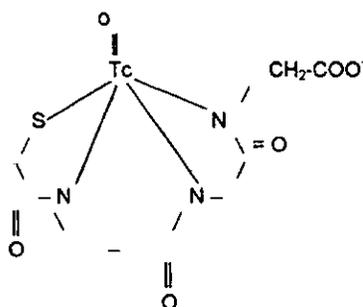


FIGURA 2.4. [ $^{99m}\text{TcO-MAG}_3$ ]. (10)

El complejo se forma por reacciones redox, de intercambio de ligandos y de sustitución de ligandos por:

- 1.- Reducción del  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  con ditionito de sodio en medio básico y en presencia del compuesto precursor (Bz-MAG<sub>3</sub>).
- 2.- Reducción del  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  con cloruro estanoso en presencia del compuesto precursor (Bz-MAG<sub>3</sub>).
- 3.- Intercambio de ligandos como el gluconato de sodio.
- 4.- Sustitución de los ligandos cloro del  $^{99m}\text{TcO}(\text{Cl})_4^-$ .

Este compuesto se ha caracterizado por espectrofotometría ultravioleta (U.V.), visible, infrarrojo (IR), de masas, por resonancia magnética nuclear (RMN), y por cristalografía de rayos X <sup>(16)</sup>.

## 2.7. FARMACOCINÉTICA.

Como el PAH (p-aminohipurato) se excreta aproximadamente en un 90 % en la arteria renal plasmática en solo paso a través del parénquima renal, es utilizado para evaluar el funcionamiento renal a nivel tubular.

Los aniones orgánicos cuya estructura es  $R-CO-CNH-CH_2-CO)_n-OH$ , como el MAG ( $n=3$ ) se excretan via mecanismo de secreción renal tubular, mediante un proceso de sustrato específico que depende de la interacción del grupo carboxilo de la molécula del  $MAG_3$  o de la parte carboxilada del anión con receptores en las células renales tubulares. <sup>(22,54)</sup>

El  $^{99m}Tc-MAG_3$  se une a proteínas en un 90.1%, sólo la fracción libre se elimina por filtración glomerular y no más del 2% de  $^{99m}Tc-MAG_3$  se reabsorbe. <sup>(18,19,20,21)</sup>

La depuración del complejo  $^{99m}Tc-MAG_3$  corresponde a la proporción de extracción tubular (TER) que se define como el volumen plasmático virtual por minuto o la depuración plasmática en la cual una sustancia, relacionada con la concentración plasmática en la arteria renal, es completamente eliminada por extracción tubular. Por lo tanto, la depuración del  $^{99m}Tc-MAG_3$  se designa como TER(MAG<sub>3</sub>).

De acuerdo a Bernd <sup>(8)</sup> la depuración del  $^{99m}Tc-MAG_3$  se calcula en base a la superficie corporal de  $1.73 m^2$  y está dada en unidades de Bq (becquerel) mL/min y corresponde a  $265 \pm 98$  mL/min en plasma y  $449 \pm 228$  mL/min en sangre total o según otros estudios la depuración corresponde a 172 mL/min. en sangre total. El tiempo de vida media del  $^{99m}Tc-MAG_3$  en plasma es 25 min., el volumen aparente de distribución Vd es  $3.67 \pm 1.08$  L en plasma y  $5.55 \pm 2.99$  L en sangre total <sup>(8, 21, 22)</sup>.

El  $^{99m}Tc-MAG_3$  se acumula en hígado y en células tubulares ( $\approx 1\%$ ) <sup>(20, 23, 24)</sup> y su excreción depende de la depuración renal ( $\approx 99\%$ ) y de la unión a proteínas.

## 2.8. EVALUACIÓN BIOLÓGICA DEL $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ .

El complejo  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  evaluado en estudios biológicos en ratas (Sprague Dawley) presentó una eliminación urinaria rápida, una eficiencia extractiva mejor, con respecto a los otros radiofármacos utilizados <sup>(10,25)</sup>. Como el complejo se une fuertemente a las proteínas (88-90%), presenta un mecanismo extractivo vía secreción tubular <sup>(10,21)</sup>.

Con respecto a las propiedades farmacocinéticas del complejo en voluntarios sanos se han realizado estudios indicando clínicamente la función del  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  <sup>(10,25, 26, 27)</sup>.

	MAG <sub>3</sub>
Volumen de distribución (L) a los 30 minutos	9.9 ± 2.9
Depuración sanguínea (L/min.)	0.73 ± 0.2
Porcentaje de eliminación urinaria (%) a los 30 minutos	73
Porcentaje de eliminación urinaria (%) a las 3 horas	98.5
Porcentaje de unión a proteínas (%)	88
t <sub>1/2</sub> α (min.)	2.4 ± 1.0
t <sub>1/2</sub> β (min.)	25.0 ± 13.5
Volumen de distribución plasmática/peso (%)	10.9 ± 2.3

TABLA 2.2. Algunos parámetros farmacocinéticos del MAG<sub>3</sub> .(21)

El dato de unión a proteínas plasmáticas indica que sólo el 2% del MAG<sub>3</sub> se elimina por filtración glomerular, por lo cual la depuración renal de ésta sustancia es la relacionada al índice de extracción tubular (TER=tubular extraction rate). El coeficiente de extracción tubular (TEC= tubular extraction coefficient, indica la proporción de la sustancia extraída en la sangre capilar peritubular y en plasma) del MAG<sub>3</sub> es de 0.55, la del para-aminohipurato es de 1 y para el orto-yodohipurato es de 0.83. Los valores de TER y TEC se utilizan para medir la función renal global <sup>(1,8,10)</sup>.

### **Estudio Farmacocinético**

Estudios realizados por cromatografía de alta resolución (HPLC) en muestras de orina de voluntarios sanos indican que no existen metabolitos del  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> y los estudios en pacientes muestran una mejor calidad de imágenes, mejores condiciones para generar curvas de perfusión y menor dosis de exposición a la radiación <sup>(1,10,26)</sup>.

## **CAPÍTULO 3.**

**DESARROLLO EXPERIMENTAL.**

## **Objetivo General.**

Mediante el "núcleo-equipo" de Bz-MAG<sub>3</sub> desarrollado en el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares realizar un estudio de farmacocinética clínica del radiofármaco <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> en 10 voluntarios sanos para determinar parámetros farmacocinéticos en sujetos mexicanos.

## **Objetivos Específicos.**

- 1.- Validar el "núcleo-equipo" Bz-MAG<sub>3</sub> preparado en el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ).
- 2.- Verificar la calidad radioquímica del radiofármaco preparado con el "núcleo-equipo" Bz-MAG<sub>3</sub> producido en el ININ y con <sup>99m</sup>Tc-pertecnetiato.
- 3.- Realizar estudios de distribución biológica del complejo <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> en ratón.
- 4.- Determinar la unión a proteínas en voluntarios sanos.
- 5.- Determinar los parámetros farmacocinéticos del radiofármaco <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> por medio de muestras de suero y orina en humanos.
- 6.- Determinar el modelo farmacocinético que explique el comportamiento del <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> en humanos.

### 3.1. METODOLOGÍA.

Para poder realizar el siguiente trabajo, en particular el estudio de biodistribución en ratón, se utilizaron ratones sanos de la cepa Balb-C. Para el estudio de farmacocinética clínica se utilizaron 10 voluntarios sanos.

#### 3.1.1. Material, equipo y reactivos de trabajo.

##### **MATERIAL.**

Tubos de ensayo de 6 y 10 mL

Micropipetas

Pipetas volumétricas de 1, 5 y de 10 mL

Pipetas pasteur o aspirador

Matraz aforado de 10, 25, 50, 100 y 1000 mL.

Gradillas

Catéteres tipo mariposa con tapón

Cartuchos de ultrafiltración TTK PM 30 *Millipore*

Jeringas de insulina, y de 5 y de 10 mL

Filtro de membrana de 0.22 y 0.45  $\mu\text{m}$  *Millipore*

Algodón

Papel Whatman 3 M

##### **EQUIPO.**

Cromatógrafo LDC HPLC marca *Waters*

Bomba *Waters* 510, power, operating pressure X 1000 (psi)

Detector de arreglo de fotodiodos *Waters* TM 996

Jeringa de inyección 0.10 mL (100  $\mu\text{L}$ )

Inyector automático con loop de 20  $\mu\text{L}$

Columna  $\text{C}_{18}$  de dimetiloctadecilsilil,  $\mu$ -Bondapack 10  $\mu\text{m}$  y de 300 x 3.9 mm

Software *Millenium 2000*

Regulador de voltaje electrónico (*Vogar ER-10*) 120 vac-60 Hz

Espectrofotómetro UV: de luz ultravioleta *Beckman*, modelo 35

Integrador

Registrador

Colector de fracciones *Waters*

Potenciómetro *Bausch & Lomb*

Agitador *Vortex*

Balanza analítica *Mettler H35*

Centrífuga *International*

Calibrador de dosis *Capintec*

Detector de cristal de centelleo tipo pozo, monocanal *Frieseke & Hoepner*

Detector de cristal de centelleo tipo pozo *Canberra*

Gammacámara *Siemens MultiSpect 2*

Computadora PC *Acer*

Generador de  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$  "GETEC"

Radiofármaco  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub>

### **REACTIVOS GENERALES.**

Agua destilada, estéril libre de pirógenos

Agua grado HPLC: 8 Megahoms

Solución amortiguadora de citratos, pH 4.0

Solución amortiguadora de fosfatos, pH 7.0, y 7.4

Etanol absoluto, RA: *Merck*

Acetonitrilo HPLC, *Aldrich*

Solución de NaCl 0.9%

Ácido tricloroacético al 10%

### 3.2. PREPARACIÓN DEL "NÚCLEO-EQUIPO" DEL Bz-MAG<sub>3</sub>.

La preparación del "núcleo-equipo" que se describe a continuación, es la formulación que se utiliza en el ININ <sup>(1,28)</sup>.

- 1.- Se prepara una solución de gluconato de sodio en solución salina al 0.9% saturada de nitrógeno:
- 2.- Se disuelve el complejo Bz-MAG<sub>3</sub> en la solución de gluconato con calentamiento y agitación hasta completa disolución, enfriar a temperatura ambiente (Solución A).
- 3.- Por separado, se prepara una solución de 0.2 g de SnCl<sub>2</sub> anhidro en 1 mL de HCl concentrado (Solución B).
- 4.- En atmósfera de nitrógeno, se añade la cantidad seleccionada de la solución B a la solución A (Solución C).
- 5.- Se filtra la solución C por filtros *Millipore* estériles con membrana de 0.22 µm.
- 6.- En frascos de vidrio, tipo penicilina, se colocan alícuotas de 2 mL de la solución C.
- 7.- Los viales se congelan con nitrógeno líquido y se liofilizan.
- 8.- Se sellan los viales con tapón de hule y retapa de aluminio.
- 9.- Se almacenan los viales en refrigeración (0-8°C).

El procedimiento anterior se lleva a cabo en una campana de flujo laminar, para mantener condiciones estériles.

La concentración por vial del "núcleo-equipo" se muestra en la formulación:

Bz-MAG <sub>3</sub>	1.0 mg
Gluconato de sodio	15.0 mg
Cloruro estanoso anhidro	0.1 mg

### 3.3.- PREPARACIÓN DEL $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ :

El pertechnetato de sodio se eluye del generador de molibdeno-tecnecio "GETEC".

Se midió la radiactividad del eluato en un calibrador de dosis, se diluyó con solución salina al 0.9%, estéril y apirógena, a tener una actividad equivalente a  $3.7 \times 10^7$  Bq (1 mCi/mL).

Se agregaron 4 mL de pertechnetato a un "núcleo-equipo" de Bz-MAG<sub>3</sub>.

Se incubó el frasco en un baño de agua hirviendo por 15 minutos, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se empleó de inmediato.

### 3.4. CONTROL DE CALIDAD DEL $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ .

**Pureza radioquímica:** se evaluó por cromatografía de alta resolución (HPLC) y cromatografía en papel <sup>(18, 28, 33)</sup>.

1.- **Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC):** Preparación de  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ : de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente.

1.- Se inyectaron 20  $\mu\text{L}$  del complejo  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  en el sistema de inyección del cromatógrafo y se hizo pasar el flujo de la muestra inyectada en la columna (fase estacionaria), la fase móvil consiste de una mezcla de una solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M de pH = 7.4 y etanol 90:10.

2.- Se detectó la respuesta con un detector de arreglo de diodos ultravioleta a 205.4 nm, el flujo (1mL/min) de salida del tubo se dirigió a un integrador y registrador, acoplados a un detector de centelleo gamma con analizador monocanal. Se anotaron los tiempos de retención del  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ , gluconato de  $^{99m}\text{Tc}$ , pertechnetato libre ( $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ) y otras impurezas.

3.- A las fracciones colectadas se les midió la radioactividad por medio del detector de centelleo.

## **2.- Cromatografía en papel (CP):**

Se utilizaron tiras cromatográficas de papel Whatman 3M como fase estacionaria, se marcó uno de los extremos como el origen (1 cm) y el otro como frente del solvente (12 cm). Se usó una mezcla de acetonitrilo-agua 60:40 como fase móvil.

1.- El procedimiento consistió en tomar una gota del radiofármaco y colocarla en el origen de la tira cromatográfica y de inmediato introducirla en una cámara cromatográfica. Una vez que el solvente llegó al frente, se retiró de la cámara y se dejó en reposo a temperatura ambiente hasta sequedad completa.

3.- La tira se cortó en 12 segmentos de 1 cm c/u y la radioactividad se midió individualmente en un contador de centelleo con analizador monocanal.

4.- Se determinó el porcentaje de los componentes: el  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  complejo puro y de las impurezas: el  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  (pertechnetato libre) y el  $^{99m}\text{TcO}_2$  (tecnecio coloidal). Además del Rf de cada uno.

## **3.5. PRUEBAS BIOLÓGICAS.**

### **Pruebas de esterilidad:**

1.- Se sembró asépticamente 1 mL del radiofármaco en tubos de ensayo que contenían medio de cultivo líquido de tioglicolato y en tubos con caldo digerido de caseína-soya.

2.- Los tubos con medio de cultivo de tioglicolato se incubaron a 37 °C y los de caseína-soya a 25 °C y se revisaron diariamente durante 14 días posteriores a la incubación <sup>(35, 36)</sup>.

### **Pirógenos:**

La detección de pirógenos del  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  se llevó a cabo utilizando la técnica del lisado de amebocitos del *Limulus* (LAL) como lo indica la farmacopea mexicana y la USP XXII <sup>(37,42)</sup>.

1.- Preparación del control positivo: Se reconstituyó de forma aséptica el frasco que contiene la endotoxina con 5 mL de agua estéril y libre de pirógenos, la

concentración es de 500 µg/mL. Se tomaron 100 µL de la solución y 100 µL del reactivo de LAL y se colocaron en un tubo de ensaye estéril y libre de pirógenos,

2.- Preparación del control negativo: agua estéril y libre de pirógenos. Se colocaron 100 µL del agua y 100 µL del reactivo de LAL en un tubo de ensaye estéril y apirógeno,

3.- Preparación de la muestra: se colocaron 100 µL del radiofármaco y 100 µL del reactivo del LAL en un tubo de ensaye estéril y libre de pirógenos. Se repitió el procedimiento con una dilución 1:10 del radiofármaco.

4.- Después de incubar los tubos de ensaye a 37°C durante 60 minutos se invirtieron a 180°C. La presencia de un gel fijo en el control positivo, indica la presencia de endotoxinas bacterianas.

### **3.6. PRUEBA DE ESTABILIDAD.**

La estabilidad se evalúa utilizando el procedimiento descrito en el apartado 3.4 a partir de la fecha de producción del "núcleo-equipó" por un período de 9 semanas, que es el tiempo apropiado para mantener el porcentaje de marcado en un intervalo del 97% al 99% de acuerdo a la estabilidad química del "núcleo-equipó" <sup>(28)</sup>. El liofilizado de Bz-MAG<sub>3</sub> estéril y libre de pirógenos se debe conservar en refrigeración a una temperatura de 0 a 8 ° C.

### **3.7. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA BZ-MAG<sub>3</sub> EN SOLUCIÓN SALINA FISIOLÓGICA UTILIZANDO LA TÉCNICA DE HPLC DESCRITA POR FERRO Y COLABORADORES <sup>(28)</sup>.**

#### **Condiciones cromatográficas del análisis.**

1.- Velocidades de flujo de la fase móvil: 1 mL/min.

2.- Longitud de onda de máxima absorbancia de la muestra: 250 nm.

3.- Sensibilidad del detector: 0.19 AUFS

4.- Tiempo de corrida: 5 min

5.- Presión: menor a 1000 psi

6.- Volumen de inyección: 20  $\mu$ L

### **Preparación de soluciones.**

#### **Solución A:**

Amortiguador de fosfatos 0.05 M pH 7.4 (fase móvil):

#### **Solución B:**

Amortiguador (A): etanol 90:10.

### **Procedimiento.**

La validación se realizó empleando como fase móvil la mezcla de etanol 90:10 con la solución amortiguadora de fosfatos 0,05 M de pH = 7.4.

Las muestras del Bz-MAG<sub>3</sub> se disolvieron con 4 mL de solución salina fisiológica (SSF) al 0.9% y se filtraron con membrana de 0.22  $\mu$ m.

#### ***Preparación de la curva patrón.***

A partir de la concentración inicial del "núcleo-equipo" de Bz-MAG<sub>3</sub> (1mg/4mL), se realizaron las diluciones necesarias para llegar a las siguientes concentraciones 0.33, 0.25, 0.18, 0.125 y 0.0625  $\mu$ g/mL con SSF estéril y libre de pirógenos.

Se evaluaron los siguientes parámetros: linealidad, precisión, exactitud, repetibilidad, estabilidad y sensibilidad.

#### **Linealidad por el método HPLC.**

Se determinó construyendo una curva de calibración por duplicado (debido al manejo del <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup> radiactivo), utilizando las concentraciones anteriormente mencionadas de una solución estándar de Bz-MAG<sub>3</sub>.

Se graficó la respuesta obtenida (área del cromatograma) en función de la concentración ( $\mu$ g/mL).

Con los datos obtenidos se calculó (con el software *Millenium 2000*) la pendiente, la ordenada al origen y el coeficiente de correlación (ecuación de la recta), así como los promedios de respuesta para cada nivel, la desviación estándar y el coeficiente de variación.

#### Precisión por el método HPLC.

Se determinó la precisión del método analizando por triplicado soluciones patrón de Bz-MAG<sub>3</sub> en un intervalo de concentraciones de 0.0625 - 0.33 µg/mL.

Para determinar la precisión en un mismo día se analizaron por sextuplicado soluciones patrón de Bz-MAG<sub>3</sub> a una concentración de 0.22 µg/mL correspondientes al 98.5 % de área del "núcleo-equipo".

Con los datos obtenidos se calculó el coeficiente de variación.

#### Repetibilidad por el método HPLC.

La repetibilidad del método se evaluó durante 3 días, analizando diariamente y por sextuplicado soluciones de Bz-MAG<sub>3</sub> en un intervalo de concentraciones de 0.0626 - 0.33 µg/mL. Se calculó el coeficiente de variación para los resultados obtenidos.

#### Exactitud por el método HPLC.

Se prepararon por sextuplicado diluciones del Bz-MAG<sub>3</sub> en solución salina a una concentración de 0.22 µg/mL y se aplicó el método descrito en 3.4.

La exactitud del método se evaluó calculando el coeficiente de variación de los datos obtenidos.

#### Estabilidad del "núcleo-equipo"

La estabilidad o vida de anaquel del "núcleo-equipo" de Bz-MAG<sub>3</sub> se evaluó midiendo semanalmente la pureza radioquímica del compuesto Bz-MAG<sub>3</sub> marcado

con tecnecio-99m por un período de 9 semanas a partir de la fecha de producción del mismo, debido a que después de éste período el "núcleo-equipo" es inestable químicamente.

#### Sensibilidad por el método HPLC.

Se evaluó calculando la concentración mínima cuantificable y la detectable.

##### 1.- Concentración mínima cuantificable.

Se analizaron 5 muestras de una solución de Bz-MG<sub>3</sub> a una concentración de 0.0625 µg/mL), posteriormente se realizó una dilución 1:2 de ésta solución, y se analizaron de nueva cuenta 5 muestras, así en forma sucesiva se repitió el procedimiento hasta encontrar la concentración a la cual la altura del pico graficado es 5 veces el nivel del "ruido basal".

##### 2.- Concentración mínima detectable.

Se repitió el mismo procedimiento con el Bz-MG<sub>3</sub> a una concentración de 0.0625 µg/mL, posteriormente se realizó una dilución 1:2 de ésta solución y se analizaron 5 muestras, en forma sucesiva hasta observar la concentración en la que la relación de alturas de pico es 2 a 1 del Bz-MG<sub>3</sub> y el nivel de "ruido basal".

#### **3.8. EFICIENCIA DEL MARCADO.**

Se marcaron 17 "núcleo-equipos" con tecnecio-99m y se calculó el porcentaje de marcado.

**3.9. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA CUANTIFICAR EL RADIOFÁRMACO  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  EN SUERO MEDIANTE LA DETECCIÓN DE RADIACIONES GAMMA EN UN DETECTOR DE CRISTAL DE CENTELLEO TIPO POZO.**

**Condiciones de análisis del pozo.**

Canal  $\Delta E$  :2048

Potencial : 1057 voltios

Ventana 203 - 368

Tiempo de lectura : 1 minuto

Área : cuentas por minuto (cpm)

**Procedimiento.**

Preparación del radiofármaco:

El  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ . Se preparó de acuerdo al procedimiento mencionado en el apartado 3.3.

NOTA: Se utilizaron 10 "núcleo-equipos" de un mismo lote para el estudio.

Solución Testigo.

Del radiofármaco se tomó lo equivalente a 83.5 MBq\* (2.2575 mCi) con una jeringa de 5 mL y llevó a un volumen de 1000 mL con solución salina en un matraz aforado.  $C_0 = 83.5 \text{ Mbq}^* (2.2575 \mu\text{Ci/mL})$ .

Mbq\* = megabecquerles

Diluciones.

Se realizaron diluciones a partir de la solución testigo añadiendo un volumen de suero para llegar a las siguientes concentraciones:  $C_0 = 6142 \text{ Bq/mL} (0.166$

$\mu\text{Ci/mL}$ ); 2456.8, 1228.4, 614.2, 307.1, 151.7 y 74 Bq/mL (66.4, 33.2, 16.6, 8.3, 4.15 y 2.075 nCi/mL).

#### Detección de la radiactividad.

Se leyeron en el detector de cristal de centelleo las cuentas por minuto (cpm) de cada uno de los tubos de cristal de centelleo con suero y se anotó la hora exacta de cada lectura para hacer las correcciones por el decaimiento del radionúclido. El intervalo de tiempo de cada lectura fue de 1 minuto.

#### Validación del método analítico.

Para confirmar que el método analítico es confiable, se evaluaron los siguientes parámetros: linealidad, precisión, exactitud, repetibilidad, estabilidad y sensibilidad.

#### Linealidad del método.

Se prepararon 3 curvas con suero añadiendo el testigo en un intervalo de concentraciones de 74 - 2457 Bq/mL (2.075 - 66.4 nCi/mL). Se leyó las cpm de cada tubo y se graficó la respuesta de la actividad en función de la concentración.

#### Precisión del método.

Para determinar la precisión en un mismo día se analizaron por triplicado muestras séricas a las que se les adicionó  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  a la concentración de 6142 Bq/mL\* (0.166  $\mu\text{Ci/mL}^*$ ); realizando diluciones para llegar a las siguientes concentraciones: 2456.8, 1228.4, 614.2, 307.1, 151.7 y 74 Bq/mL (66.4, 33.2, 16.6, 8.3, 4.15 y 2.075 nCi/mL\*) y se calculó el coeficiente de variación para cada una de las concentraciones.

Bq/mL\* = becquerels/mililitro

$\mu\text{Ci/mL}^*$  = microcuries/mililitro

nCi/mL\* = nanocuries/mililitro

Repetibilidad del método.

Se evaluó durante 3 días, analizando diariamente y por triplicado soluciones de  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  a las concentraciones anteriormente mencionadas.

Se calculó el coeficiente de variación para los resultados obtenidos en los 3 casos.

Exactitud del método.

1.- Se prepararon soluciones testigo del  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  a las siguientes concentraciones: 2456.8, 1228.4, 614.2, 307.1, 151.7 y 74 Bq/mL (66.4, 33.2, 16.6, 8.3, 4.15 y 2.075 nCi/mL), se analizan de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente (ver procedimiento).

2.- Se prepararon muestras séricas a las cuales se les adicionó  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  a las concentraciones anteriormente mencionadas, y se procesaron de acuerdo con el método descrito en la parte correspondiente al procedimiento.

Se determinó el porcentaje de actividad de las soluciones testigo y de las muestras séricas mediante la relación de la respuesta de las muestras séricas y la respuesta obtenida en la solución testigo, para cada una de las concentraciones mencionadas.

Con los datos obtenidos se calculó el coeficiente de variación.

Estabilidad del  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ .

Se realizó un estudio de estabilidad marcando 1 "núcleo-equipo" del lote estudiado en el estudio farmacocinético, determinando el porcentaje de la pureza radioquímica del  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ , a intervalos de 0.16-5 horas después de su preparación.

Sensibilidad del método.

La sensibilidad del método se evaluó calculando la concentración mínima cuantificable y la concentración mínima detectable.

1. Concentración mínima cuantificable.

Para determinar la concentración mínima cuantificable, se analizaron 5 muestras de una solución testigo con  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  a una concentración de 0.0176  $\mu\text{Ci/mL}$ , posteriormente se realizó una dilución 1:2 de ésta solución, y se analizaron de nuevo 5 muestras, así sucesivamente se repitió el procedimiento hasta encontrar la concentración a la cual (mediante el decaimiento radiactivo del radiofármaco) las cuentas son al menos 5 veces a las cpm de la radiación ambiental o "ambiente" o "fondo".

2. Concentración mínima detectable.

Se analizaron 5 muestras de una solución testigo con  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  a una concentración de 0.0176  $\mu\text{Ci/mL}$ , posteriormente se realizó una dilución 1:2 de la misma y se analizaron 5 muestras, y sucesivamente se repitió el procedimiento hasta observar que la concentración manifiesta una respuesta de actividad igual a la del "ambiente".

**3.10.- ESTUDIOS DE DISTRIBUCIÓN BIOLÓGICA DEL COMPLEJO  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  EN RATONES.**

Las pruebas se realizaron en ratones sanos de la cepa Balb-C, con intervalo de peso entre 25 y 35 g; se emplearon 5 ratones por cada intervalo de tiempo.

- 1.- Con una jeringa de insulina se inyectó en la vena caudal 0.1 mL de la solución de  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ .
- 2.- Se colocó al ratón en un contenedor adecuado para recolectar la orina excretada.

- 3.- Se pesaron antes y después de ser anestesiados los ratones con cloroformo en una cámara de anestesia, y se sacrificaron a intervalos de tiempo ya establecidos (10, 30, 60, 90, y 120 minutos); de manera rápida se colectó la orina excretada en el momento de morir.
- 4.- Mediante la técnica quirúrgica de laparotomía exploradora se procedió a abrir la caja torácica y abdominal del animal <sup>(38, 39)</sup>.
- 5.- Se obtuvo la sangre por punción cardíaca y se extrajeron los: intestinos, estómago, riñones, hígado, bazo, vejiga y pulmones.
- 6.- Se midió la radioactividad en los órganos, sangre, orina y cavidad corporal utilizando el contador de centelleo, ajustando el aparato a 20,000 cpm dentro de la ventana del <sup>99m</sup>Tc.
- 7.- Se calculó el porcentaje de la dosis distribuida en cada uno de los órganos, tejidos y resto del cuerpo <sup>(18)</sup>.

### **3.11.- ANÁLISIS BIOQUÍMICO CLÍNICO DE 10 VOLUNTARIOS SANOS.**

Las pruebas clínicas practicadas a los 10 voluntarios se realizaron antes del estudio farmacocinético e incluyen: biometría hemática, química sanguínea y el análisis general de orina.

Toma de muestras.

- 1.- La muestra de sangre para los análisis clínicos se tomó de sujetos que se encontraban en reposo durante 30 minutos y previamente hidratados.
- 2.- Las muestras de 5 a 6 mL de sangre se colectaron en tubos de ensaye, de 10 mL, se agitaron suavemente, se colocaron en un baño de hielo y después de 5 minutos se centrifugaron a 600 r.p.m. por 10 minutos a 4°C.
- 3.- El suero se transfirió inmediatamente a un frasco de vidrio, limpio y estéril y se guardó a -20°C.

### **3.12. ESTUDIO RADIOFARMACOCINÉTICO.**

1.- El marcado del Bz-MAG<sub>3</sub> con <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub> se realizó de acuerdo con el procedimiento mencionado en el punto 3.3 y se le hizo control de calidad por cromatografía en papel (sección 3.4) antes de inyectarlo. En un calibrador de dosis se midió la radiactividad del radiofármaco contenido en dos jeringas una para el sujeto y la otra para hacer el testigo del 100%. La dosis administrada por voluntario fue de 74-185 MBq (2-5 mCi) de <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>.

2.- El número de sujetos involucrados en el estudio fueron 10, los cuales siguieron un tratamiento como se menciona en el protocolo experimental (ver apéndice C). Se administró la dosis a cada sujeto en forma de bolo i.v., y se anotó el tiempo. Se extrajeron muestras de 8 mL de sangre del brazo contralateral cada 5 minutos. Se registraron en una bitácora los tiempos exactos de la extracción de cada muestra sanguínea.

3.- Se separó el suero y colocaron en tubos de ensaye, bien identificados 3 alícuotas de 1 mL cada uno de cada tiempo de muestreo.

4.- Se colectaron muestras de orina a la 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4 y 24 horas postinyección y se anotó el tiempo exacto de la recolección, el volumen de la muestra y la apariencia física. Se tomaron 3 alícuotas de 1 mL en tubos de ensayo de cada muestra para cada tiempo.

5.- Preparación del testigo: de acuerdo con la eficiencia del detector de cristal de centelleo tipo pozo se realizaron las diluciones necesarias para poder contar 1 mL por triplicado. El promedio de las cuentas por minuto de las tres alícuotas multiplicadas por el volumen de la dilución de la dosis testigo se tomó como el equivalente al 100% de la dosis total inyectada.

6.- Las muestras de suero y orina de 1 mL se tomaron en un día por sujeto, medidas por triplicado, se procedieron a leer en el detector de cristal de centelleo tipo pozo, para determinar la actividad de cada muestra.

### **3.13. UNIÓN A PROTEÍNAS EN EL SUERO DE LOS VOLUNTARIOS.**

#### *Por Ultrafiltración.*

1.- 1 mL de suero (por triplicado) se ultrafiltró en una celda de Amicon a través de una membrana *Millipore TTK PM = 30* (Límite de exclusión 30,000 Dalton; 5 bar de presión de N<sub>2</sub>).

2.- Se determinó la actividad de la fracción libre y de la fracción unida a proteínas teniendo como referencia la actividad neta total en una muestra de suero (1 mL).

3.- Para el cálculo de la fracción unida a proteínas; se consideró que el contenido de proteínas en el suero es  $\cong 7.2\text{g}/100\text{mL}$  (basado en los valores normales de proteínas totales calculados por los análisis clínicos, estandarizados por peso).

#### *Por Precipitación.*

1.- Se colocaron 0.5 mL de suero-<sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> y 4.5 mL de ácido tricloroacético al 10% en un tubo de ensayo. Se centrifugaron los tubos a 1500 r.p.m. durante 15 minutos.

2.- Se decantó el sobrenadante y midió la radiactividad del mismo y del precipitado. Se determinó la unión a proteínas del suero tomando como referencia la radiactividad total del precipitado más la del sobrenadante.

### **3.14. OBTENCIÓN DE DATOS.**

1.- En el detector de centelleo se determinó la radiactividad de todas las muestras de suero y de orina al mismo tiempo que las alícuotas del testigo y se corrigieron por decaimiento del radionúclido.

Se graficó la radiactividad en cuentas netas/minuto/mL sobre el eje de las ordenadas y el tiempo en el eje de las abscisas.

2.- Se determinó la unión a proteínas utilizando los métodos analíticos anteriormente mencionados: ultrafiltración y precipitación.

3.- Los datos de radiactividad (concentración) en cpm en función de tiempo (h) se introdujeron a los programas de computación: para el análisis independiente de compartimientos se utilizaron los programas **CHAN** para **STATISTICAL MOMENTS**, **BIEXP** para el ajuste al modelo de dos compartimientos, el **P. PHARM.** utilizado para el ajuste poblacional y el **PCNONLIN versión 4** que realiza un análisis de regresión no lineal, evaluando los modelos de dos y tres compartimientos. Se obtuvieron los siguientes parámetros farmacocinéticos:

- 1). Constantes de eliminación ( $K_e$ ) y constantes de transferencia correspondientes al modelo abierto de dos y tres compartimientos  $K_{10}$ ,  $K_{12}$ ,  $K_{13}$ ,  $K_{23}$ ,  $K_{21}$ , y  $K_{31}$ .
- 2). Los interceptos A, B, C y  $C_0$ .
- 3). El tiempo de vida media de eliminación  $T_{1/2\alpha}$  y  $T_{1/2\beta}$ ,  $T_{1/2\gamma}$
- 4). El área bajo la curva total ( $ABC_T$ ) y el área bajo la curva del primer momento estadístico total AUMC.
- 5). Los volúmenes de distribución aparente ( $V_d$ ).
- 6). La depuración total (CL total).
- 7). El tiempo medio de residencia MRT.

El análisis de biodistribución en los voluntarios se realizó utilizando el programa **ANACOM** elaborado por el Dr. Mesquita <sup>(44)</sup>.

La depuración se determinó utilizando las fórmulas descritas de acuerdo con el modelo exponencial de dos y tres compartimientos determinados por el programa **PCNONLIN** anteriormente mencionado.

La suma de la radiactividad de las muestras de orina se utilizaron para calcular la cantidad, en porcentaje, eliminada durante el tiempo de estudio <sup>(18,19,22,29, 30, 32,43, 44)</sup>.

Con la obtención de los datos anteriores se evaluó el comportamiento del radiofármaco en el organismo.

## **CAPÍTULO 4.**

### **RESULTADOS.**

4.1. CONTROL DE CALIDAD DEL  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ .

En la tabla 4.1 se muestran los resultados de la pureza radioquímica, de 6 "núcleo-equipos" del mismo lote marcados con  $^{99m}\text{TcO}_4$ , utilizando la técnica de HPLC.

TABLA 4.1. Resultados de la pureza radioquímica del  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ , por HPLC.  
n = 6.

No. de "núcleo-equipos"	$^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ (%)	$^{99m}\text{Tc}$ coloidal* (%)	$^{99m}\text{Tc}$ libre* (%)
1	99.7	0.227	0.073
2	99.3	0.149	0.551
3	99.4	0.138	0.462
4	98.8	0.138	1.062
5	98.4	0.188	1.412
6	99.1	0.158	0.742
Media	99.1	0.166	0.715
D.E.	0.46	0.035	0.472
C.V. (%)	0.47	21.08	66.02
Tiempo de retención (min.)	6.16	1.53	8.43

\* Impurezas

En la tabla 4.1.1 se indican los resultados de la pureza radioquímica de 7 "núcleo-equipos" marcados con  $^{99m}\text{TcO}_4$ , utilizando la técnica de cromatografía en papel.

TABLA 4.1.1. Resultados de la pureza radioquímica del  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ ,  
utilizando la técnica de cromatografía en papel. n=7.

No. sistema	% $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$	% $^{99m}\text{Tc}$ coloidal	% $^{99m}\text{Tc}$ libre
1	98.83	0.225	0.937
2	98.80	0.144	1.053
3	99.08	0.137	0.786
4	99.09	0.129	0.788
5	98.63	0.137	1.229
6	98.42	0.186	1.399
7	98.00	0.300	1.770
Media	98.69	0.179	1.140
D.E.	0.387	0.063	0.358
C.V. (%)	0.392	35.23	31.49
Rf	0.5	0.0	1.0

## 4.2.- PRUEBAS BIOLÓGICAS.

### 4.2.1. Prueba de esterilidad.

En la tabla 4.2.1 se muestran los resultados de la prueba de esterilidad aplicada al radiofármaco  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ , ésta se realizó por triplicado.

TABLA 4.2.1. Datos de la prueba de esterilidad del  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ .

Medio de cultivo	Tiempo transcurrido en incubación	
	Primera semana	Segunda semana
Medio líquido de tioglicolato	sin crecimiento bacteriano	sin crecimiento bacteriano
Medio de caldo digerido de caseína - soya	sin crecimiento bacteriano	sin crecimiento bacteriano

### 4.2.2. Prueba de pirógenos.

Dicha prueba se realizó utilizando la técnica de LAL (lisado de Amebocitos de Limulus). Se utilizaron 3 "núcleo-equipos" de Bz-MAG<sub>3</sub> marcados con  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ . Los resultados se muestran en la tabla 4.2.2.

TABLA 4.2.2. Resultados de la prueba de pirógenos del  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  con el método del LAL.

Tipo de control o muestra	Observaciones
Control negativo	Solución transparente y líquida
Control positivo	Formación de un gel en el fondo del tubo
$^{99m}\text{Tc-MAG}_3$	negativo
Dilución 1:10 de $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$	negativo

## 4.3.- VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA EVALUAR EL "NÚCLEO-EQUIPO" UTILIZANDO LA TÉCNICA DE HPLC DESCRITA POR FERRO Y COL (28).

En la figura 4.3. se muestra el espectro de absorción del Bz-MAG<sub>3</sub>, detectado por HPLC con un detector de absorción U.V. a una  $\lambda = 250 \text{ nm}$ .

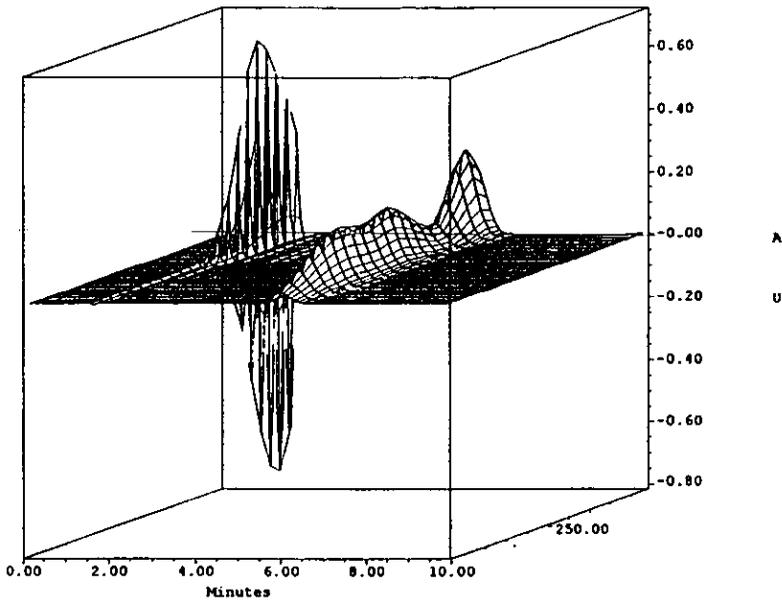


FIGURA 4.3. ESPECTRO DE ABSORCIÓN DEL Bz-MAG<sub>3</sub> ABSORCIÓN REPRESENTADA EN AUF DE ABSORBANCIA EN FUNCIÓN DEL TIEMPO EN MINUTOS.

En la figura 4.3.1 se muestra el cromatograma típico del <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>, donde se muestra la presencia del <sup>99m</sup>Tc-pertecnetato y una impureza lipofílica.

RADIOCROMATOGRAMA EN HPLC DEL <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>

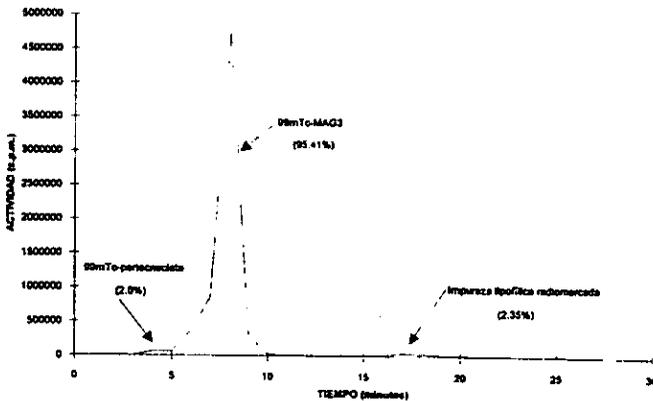


FIGURA 4.3.1. Radiocromatograma del <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> obtenido por HPLC. El primer pico representa al <sup>99m</sup>Tc-pertecnetato, el segundo pico muestra al radiofármaco, y el tercer pico indica una impureza lipofílica.

**4.3.1. Linealidad.**

En la figura 4.3.1.1 se muestra la linealidad del método de HPLC empleado para la cuantificación del Bz-MAG<sub>3</sub> en SSF en un intervalo de concentración de 0.0625-0.33 µg/ml.

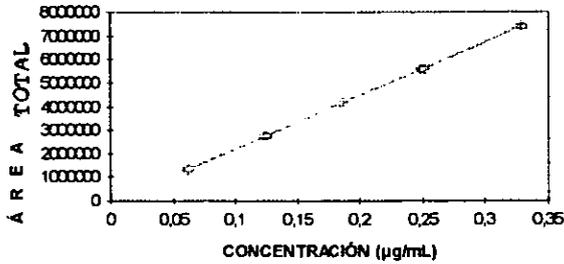


FIGURA 4.3.1.1. LINEALIDAD DEL Bz-MAG<sub>3</sub>.

Se obtuvo la ecuación de la línea recta con una pendiente de 22619722, un intercepto de -56828.49 y un coeficiente de correlación de 0.9999; la ecuación que describe la línea recta es la siguiente:

$$Y = 22619722X - 56828.49$$

En la tabla 4.3.1 se muestran los resultados de la linealidad del sistema.

**TABLA 4.3.1 Datos de la linealidad del Bz-MAG<sub>3</sub>. n=2**

Nivel	Área bajo la curva promedio (Y)	Concentración promedio µg/ml (X)	C. V. (%)
1	1365260	0.0625	1.079
2	2750983	0.1250	1.4653
3	4214690	0.1875	1.6601
4	5566516	0.2500	0.3017
5	7420243	0.3300	2.3836

r = 0.9999  
 r<sup>2</sup> = 0.9998  
 C.V. (%) = 1.67E-8

**4.3.2. Precisión.**

En la tabla 4.3.2.a se muestran los resultados correspondientes a la precisión del método analítico, en el intervalo de concentraciones de 0.0625-0.33 µg/ml del Bz-MAG<sub>3</sub>.

**TABLA 4.3.2.a. Precisión del método analítico, datos en áreas bajo la curva promedio del Bz-MAG<sub>3</sub>. n=3.**

Concentración (µg/ml)	Media ± D.E.	% C.V.
0.0625	1365260 ± 14745	1.08
0.1250	2750983 ± 40312	1.47
0.1875	4214690 ± 69968	1.66
0.2500	5566516 ± 16796	0.30
0.3300	7420243 ± 176875	2.38

En la tabla 4.3.2.b se muestran los resultados de la precisión del sistema.

**TABLA 4.3.2.b. Precisión del método por HPLC. Concentración = 0.22 µg/m. n=6**

Nivel	Área (%)	Área Total (uV*sec)
1	98.35	4938945
2	98.47	4992397
3	98.45	4961227
4	98.42	4995794
5	98.31	4931497
6	98.37	4858560

Media = 4929737 ± 47379.5

C.V. (%) = 0.961

**4.3.3. Repetibilidad.**

En la tabla 4.3.3 se muestran los resultados obtenidos a la repetibilidad del método analítico, en el intervalo de concentraciones de 0.0625-0.33 µg/ml del Bz-MAG<sub>3</sub>.

**TABLA 4.3.3. Repetibilidad del método.**

Datos en áreas bajo la curva promedio del Bz-MAG<sub>3</sub>, n=3.

Concentración (µg/ml)	Media ± D. E.	% C. V.
0.0625	1365260 ± 10426	0.76
0.1250	2750983 ± 28505	1.04
0.1875	4214690 ± 49475	1.17
0.2500	5566516 ± 11876	0.21
0.3300	7420243 ± 125069	1.69

**4.3.4. Exactitud.**

En la tabla 4.3.4 se muestran los resultados de la exactitud del método para una concentración de 0.22 µg/mL correspondiente a un porcentaje de área de 98.5 del Bz-MAG<sub>3</sub>, por sextuplicado:

**TABLA 4.3.4. Resultados de la exactitud del sistema. n=6**

Muestras	Área (%)	Área total (uV*sec)
1	98.5	4857756
2	98.5	4932470
3	98.5	4895794
4	98.5	4961227
5	98.5	4992397
6	98.5	4938945

Media = 4929765 ± 47631  
C.V. = 0.966

**4.3.5. Estabilidad.**

Para evaluar la estabilidad o vida de anaquel del "núcleo-equipo" Bz-MAG<sub>3</sub>, se determinó la pureza radioquímica del radiofármaco <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> cada semana posterior a la fecha de producción hasta completar 9 semanas. Ver tabla 4.3.5.

TABLA 4.3.5. Datos de estabilidad del Bz-MAG<sub>3</sub>.

Semana	% <sup>99m</sup> Tc-MAG <sub>3</sub>	% <sup>99m</sup> Tc coloidal	% <sup>99m</sup> Tc libre
0	99.35	0.098	0.55
1	99.41	0.096	0.49
2	99.46	0.087	0.45
3	99.41	0.016	0.57
4	99.25	0.019	0.73
5	99.17	0.150	0.68
6	99.12	0.170	0.71
7	99.82	0.130	0.05
8	99.90	0.010	0.09
9	99.16	0.190	0.65
Media	99.41	0.096	0.48
D.E.	0.267	0.065	0.25
C. V. (%)	0.269	67.70	52.07

#### 4.3.6. Sensibilidad.

##### 4.3.6.1. Concentración mínima cuantificable.

La concentración mínima cuantificable del Bz-MAG<sub>3</sub> que se registró fue de 60 pg/mL.

##### 4.3.6.2. Concentración mínima detectable.

La concentración mínima detectable registrada del Bz-MAG<sub>3</sub> fue de 6 pg/mL.

#### 4.4. EFICIENCIA DEL MARCADO.

En la tabla 4.4 se muestran los resultados obtenidos de la pureza radioquímica de 17 "núcleo-equipos" marcados con <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>, utilizando la técnica de cromatografía en papel.

TABLA 4.4. Resultados de la pureza radioquímica del  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ , n = 17.

No de "núcleo-equipo"	$^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ (%)	$^{99m}\text{Tc}$ coloidal (%)	$^{99m}\text{Tc}$ libre (%)
1	98.8	0.225	0.937
2	99.0	0.144	1.053
3	99.0	0.137	0.786
4	99.1	0.129	0.788
5	98.6	0.137	1.229
6	98.4	0.186	1.399
7	98.0	0.280	1.770
8	99.0	0.008	0.992
9	98.0	0.788	1.212
10	98.0	0.950	1.050
11	98.0	1.540	0.460
12	99.0	0.550	0.450
13	96.0	3.390	0.610
14	96.0	3.150	0.850
15	99.0	0.310	0.690
16	98.0	1.430	0.570
17	96.0	3.200	0.800
Media	98.11	0.974	0.923
D.E.	1.094	1.175	0.348
C.V. (%)	1.115	121.0	37.67
Rf	0.500	0.0	1.0

#### 4.5.- VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA CUANTIFICAR EL RADIOFÁRMACO $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ EN SUERO, MEDIANTE LA DETECCIÓN DE RADIACIONES GAMMA EN UN DETECTOR DE CRISTAL DE CENTELLEO TIPO POZO.

##### 4.5.1. Linealidad del método.

En la figura 4.5.1 se muestra la linealidad del método utilizando el detector de cristal de centelleo tipo pozo, para la cuantificación del  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  en suero, en un intervalo de 74 - 2457 Bq/mL (2.075 a 66.4 nCi/ml).

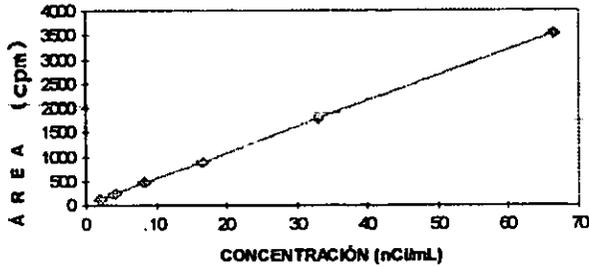


FIGURA 4.5.1. LINEALIDAD DEL MÉTODO PARA DETERMINAR EL RADIOFÁRMACO <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> EN SUERO

Se obtuvo la ecuación de línea recta con una pendiente de 53913.56, un intercepto de -4.308 y un coeficiente de correlación de 0.9995. La ecuación que describe la línea recta es la siguiente:

$$Y = 53913.56X - 4.308$$

En la tabla 4.5.1 se muestra la linealidad del sistema.

TABLA 4.5.1. Resultados de la linealidad del <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>.

Muestras	Concentración promedio (nCi/ml) X	Actividad (cpm) Y
1	2.075	139
2	4.150	231
3	8.300	473
4	16.60	890
5	33.20	1799
6	66.40	3540

r = 0.9999  
 $r^2 = 0.9999$   
 %CV = 2.8

#### 4.5.2. Precisión del método.

En la tabla 4.5.2 se muestra los resultados de la precisión del método analítico, en un intervalo de concentraciones de 2.075-66.4 nCi/ml del <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>.

**TABLA 4.5.2.** Precisión del método para evaluar  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  en suero.  
 Datos Actividad promedio (cpm). n=3.

Concentración (nCi/ml)	Media $\pm$ D.E.	% C.V.
2.075	139 $\pm$ 1.00	0.72
4.150	231 $\pm$ 13.65	5.91
8.300	473 $\pm$ 18.50	3.91
16.60	890 $\pm$ 11.53	0.11
33.20	1799 $\pm$ 77.86	4.32
66.40	3540 $\pm$ 68.60	1.94

#### 4.5.3. Repetibilidad del método.

En la tabla 4.5.3 se muestran los resultados obtenidos de la repetibilidad del método analítico, en un intervalo de concentración de 2.075 a 66.4 nCi/ml del  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ .

**TABLA 4.5.3.** Repetibilidad del método.  
 Datos en actividad (cpm). n = 3

Concentración (nCi/ml)	Media $\pm$ D.E.	% C.V.
2.075	140 $\pm$ 9.8	7.0
4.150	215 $\pm$ 11.9	5.6
8.300	467 $\pm$ 9.4	2.0
16.60	884 $\pm$ 11.2	1.3
33.200	1756 $\pm$ 47.2	2.7
66.40	3299 $\pm$ 38.8	1.2

#### 4.5.4. Exactitud del método

En la tabla 4.5.4 se muestran los datos obtenidos para evaluar la exactitud del método empleado para cuantificar el  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  en suero, dentro de un intervalo de concentraciones de 2.075-66.50 nCi/ml.

TABLE 4.5.4. Exactitud del método.  
Datos promedio. n=6

Conc. <sup>99m</sup> Tc-MAG <sub>3</sub> solución (nCi/ml)	Actividad (cpm) Y	Conc. <sup>99m</sup> Tc-MAG <sub>3</sub> suero (nCi/ml)	Actividad (cpm) Y'	% Recobro Y'/Y * 100
2.075	139	2.075	138	99.28
4.150	243	4.150	233	95.88
8.300	494	8.300	481	93.32
16.60	899	16.60	894	99.44
33.200	1869	33.200	1812	96.95
66.40	3536	66.40	3474	98.24

#### 4.5.5. Estabilidad del método.

Estudio de estabilidad marcando 1 "núcleo-equipo" del lote utilizado en el estudio farmacocinético, determinando el porcentaje de la pureza radioquímica del radiofármaco, a diferentes tiempos después de su preparación. Los resultados se indican en la tabla 4.5.5.

TABLE 4.5.5. Datos de estabilidad del radiofármaco <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>.

Tiempo (h)	% <sup>99m</sup> Tc-MAG <sub>3</sub>	% <sup>99m</sup> Tc coloidal	% <sup>99m</sup> Tc libre
0.16	99.5	0.01	0.49
0.50	99.6	0.06	0.44
1.00	99.5	0.02	0.48
1.50	99.7	0.03	0.27
2.00	99.3	0.05	0.65
2.50	99.6	0.09	0.31
3.00	99.6	0.16	0.24
4.00	99.4	0.07	0.54
4.50	99.6	0.07	0.33
5.00	99.6	0.09	0.31
Media	99.5	0.07	0.41
D. E.	0.12	0.04	0.13
C. V. %	0.12	66.6	32.9

#### 4.5.6. Sensibilidad del método.

##### 4.5.6.1. Concentración mínima cuantificable.

La concentración mínima cuantificable del  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  fue de 1.6 nCi/ml.

##### 4.5.6.2. Concentración mínima detectable.

La concentración mínima detectable del radiofármaco  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  que se registró fue de 0.3 nCi/ml.

#### 4.5.7. Especificidad.

No se detectaron picos que correspondan a otros radionúclidos empleados para determinar la especificidad del método para cuantificar  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  en las pruebas con soluciones blanco, ni se detectaron alteraciones en las lecturas de actividad (cpm) al utilizar soluciones de suero adicionadas con el  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  y los radiofármacos ensayados. En la figura 4.5.7 se observa el cromatograma típico.

CROMATOGRAFÍA EN PAPEL DEL  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ .

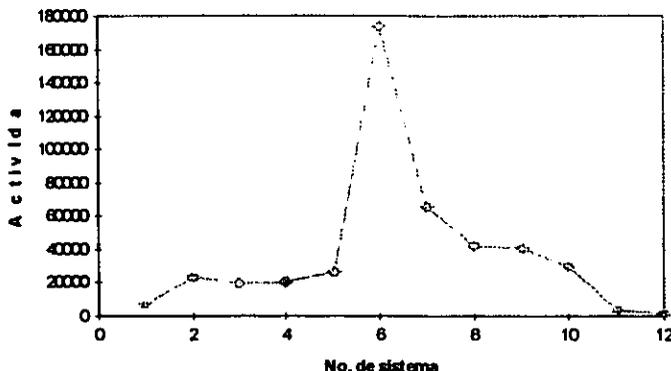


FIGURA 4.5.7. Radiocromatograma del  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  obtenido por el detector de cristal de centelleo tipo pozo, el primer pico representa al  $^{99m}\text{Tc-pertecneiato}$ , el segundo pico muestra al complejo  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ , y el tercer pico indica una impureza.

#### 4.6. ESTUDIO DE BIODISTRIBUCIÓN DEL COMPLEJO $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ EN RATONES.

Los resultados del estudio de biodistribución en ratones, se muestran en la tabla 4.6. Los valores reportados representan la media aritmética del porcentaje de la cantidad administrada del radiofármaco  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  para 5 ratones a cada tiempo postinyección.

TABLA 4.6. RESULTADOS DE BIODISTRIBUCIÓN DEL  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  EN RATONES, n= 5. PORCENTAJE DE LA DOSIS ADMINISTRADA DISTRIBUIDA EN DIFERENTES ÓRGANOS, SANGRE Y ORINA (%).

Tiempo postinyección (min)	SANGRE	RIÑONES	ESTÓMAGO	INTESTINO	HÍGADO	BAZO	PULMONES	CUERPO	VEJIGA Y ORINA
10	5.0 ± 0.56	19.44 ± 3.59	0.45 ± 0.05	4.24 ± 0.57	4.54 ± 0.31	0.12 ± 0.04	0.45 ± 0.11	14.2 ± 2.6	51.68 ± 1.33
30	0.909 ± 0.32	0.846 ± 0.57	0.292 ± 0.2	2.98 ± 0.76	0.72 ± 0.36	0.013 ± 0.02	0.083 ± 0.06	0.73 ± 0.3	93.33 ± 2.27
60	0.117 ± 0.06	0.167 ± 0.1	0.12 ± 0.03	3.19 ± 1	0.57 ± 0.3	0.022 ± 0.03	0.012 ± 0.01	0.29 ± 0.09	95.49 ± 1.31
90	0.081 ± 0.03	0.197 ± 0.07	0.035 ± 0.03	3.6 ± 0.76	0.48 ± 0.27	0.026 ± 0.03	0.09 ± 0.08	0.16 ± 0.13	95.86 ± 1.21
120	0.033 ± 0.01	0.058 ± 0.03	0.032 ± 0.03	3 ± 0.12	0.21 ± 0.04	0.024 ± 0.04	0.031 ± 0.03	0.22 ± 0.05	96.08 ± 0.67

#### 4.7. ANÁLISIS BIOQUÍMICOS CLÍNICOS.

Los resultados de los análisis químico-clínicos de 10 voluntarios sanos que participaron en el estudio farmacocinético se muestran en las tablas 4.7, y 4.7.1.

TABLA 4.7. ANÁLISIS QUÍMICO CLÍNICOS DE 10 VOLUNTARIOS SANOS.

	QUÍMICA	SANGUÍNEA									
No. voluntario	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	VALORES
	NORMALES										
GLUCOSA (mg/dL)	96,38	73,3	81,35	115,2	83,25	78,4	72,7	56,8	113,87	84,23	60 a 110
UREA (mg/dL)	14,12	24	23,85	38,72	41,28	49	36,3	31,2	14,54	33,45	20 a 40
CREATININA (mg/dL)	0,473	0,87	0,89	0,873	0,455	0,86	0,87	0,42	0,7547	0,872	0,6 a 1,1
PROT. TOT. (g/dL)	7,25	7,36	7,52	7,5	6,64	7,67	7,119	7,26	6,74	6,76	6,7 a 8,7
	BIOMETRÍA	HEMÁTICA									
No. voluntario	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
HEMOGLOBINA (g/dL)	14,5	16,1	17,8	14,8	15,1	14,8	12,5	12,8	13,9	16	14 a 18
HEMATOCRITO (%)	44	49	46	46	46	45	38	41	47	43	45 a 60
CMHB (%)	32	32	38	30,83	32,82	32	33	31,3	31	33	32 a 36
LEUCOCITOS /mm <sup>3</sup>	5850	5900	6250	6575	5400	6900	6400	7025	5950	5800	5E3 a 10E3
ERITROCITOS/mm <sup>3</sup>	5E+06	5E+06	5E+06	5E+06	5E+06	5E+06	4E+06	4E+06	5E+06	5E+06	4,5E6 a 5,8E6
V. GLOBULAR MEDIO	93	94	93	95	93	93	92	93	94	94	92 a 95
	CONTEO	DIFERENCIAL									
No. voluntario	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
LINFOCITOS (%)	34	44	33	42	41	40	36	56	36	40	20 a 40
MONOCITOS (%)	2	0	0	3	1	2	0	2	0	1	2 a 8
N. SEGMENTADOS (%)	63	54	66	49	58	57	60	39	62	50	45 a 68
N. BANDA (%)	1	2	0	0	0	0	1	1	1	0	0 a 7
EOSINOFILOS (%)	0	0	0	5	0	1	1	2	0	0	1 a 4
BASOFILOS (%)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0 a 1

TABLA 4.7.1. ANÁLISIS QUÍMICO CLÍNICO DE 10 VOLUNTARIOS SANOS.

	EXAMEN	GENERAL	DE	ORINA							
No. voluntario	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	VALORES
											NORMALES
COLOR	amarillo	amarillo	amarillo	amarillo	amarillo	amarillo	amarillo	amarillo	amarillo	amarillo	amarillo
OLOR	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal
APARENCIA	claro	claro	turbio	claro	claro	claro	claro	claro	claro	claro	claro
DENSIDAD	1,016	1,016	1,016	1,016	1,02	1,016	1,016	1,016	1,016	1,016	1,01 e 1,03
pH	6	6	7	6	6	7	6	6	6	6	6 e 7
CETONAS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NITROS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BILIRRUBINAS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GLUCOSA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UROBILINÓGENO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PROTEINAS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HEMOGLOBINA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	EXAMEN	MICROSCÓ	DE	SEDIMENTO.							
	PICO										
No. voluntario	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
LEUCOCITOS/CAMPO	0	0	0	2	2	0	0	1	1	1	0
ERITROCITOS/CAMPO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C. EPITELIALES/CAMPO	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0
CRISTALES	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0
URATOS AMORFOS	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SEDIMENTO	escaso	escaso	escaso	escaso	escaso	escaso	escaso	escaso	escaso	escaso	escaso

#### 4.8. ESTUDIO FARMACOCINÉTICO.

Los resultados de los parámetros farmacocinéticos utilizando el programa de estimación no lineal PC NONLIN se muestran en la tabla 4.8 y 4.8.1 para el modelo de dos y tres compartimientos respectivamente.

TABLA 4.8. DATOS DE CORRELACIÓN, CRITERIOS DE AKAIKE Y DE SCHWARZ Y PRUEBA DE F, PARA EL MODELO DE DOS Y TRES COMPARTIMIENTOS DETERMINADOS POR EL PROGRAMA DE ESTIMACIÓN NO LINEAL PC NONLIN.

No. vol.	AIC*		SC**		r		F calculada	F tablas	F tablas	F tablas
	2 comp.	3 comp.	2 comp.	3 comp.	2 comp.	3 comp.		P = 0.025	P = 0.05	P = 0.01
1	-	-183.74	-	-	0.995	1	25	5.10	3.88	6.93
	141.166		143.385	187.069						
2	-	-	-	-	0.997	0.997	0	6.41	4.67	9.07
	112.119	108.118	114.339	111.447						
3	-97.506	-	-99.840	-	0.964	0.998	77	5.26	3.98	7.20
		139.575		143.076						
4	-	-	-	-	0.970	0.999	116	5.26	3.98	7.20
	120.167	169.119	122.501	172.619						
5	-	-	-	-	0.969	0.997	43	4.97	3.80	6.70
	149.153	183.782	151.255	186.949						
6	-	-	-	-	0.998	0.999	2	4.97	3.80	6.70
	162.385	163.783	164.496	166.949						
7	-	-	-	-	0.994	0.999	29	5.46	4.10	7.56
	122.919	149.742	125.374	153.424						
8	-	-	-	-	0.997	0.997	7	4.97	3.80	6.70
	165.982	176.346	168.093	179.513						
9	-	-	-	-	0.986	1	162	4.97	3.80	6.70
	145.260	203.122	147.371	206.289						
10	-	-	-	-	0.986	1	219	5.26	3.98	7.20
	148.260	207.127	150.554	210.627						

\* AIC = criterio de Akaike.  
 \*\* SC = criterio de Schwarz.

TABLA 4.8.1. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DETERMINADOS POR EL PROGRAMA DE ESTIMACIÓN NO LINEAL PC NONLIN. MODELO DE DOS COMPARTIMIENTOS.

No. VOL.	Cmax	Vd	t1/2	k10	k12	k21	t1/2 alfa	t1/2 beta	AUC*100	CL	AUMC*100	MRT	Vss
	(cpm/min*L)	(L)	(h)	(1/h)	(1/h)	(1/h)	(h)	(h)	(cpm*h/min*L)	(mL/min)	(cpm*h2/min*L)	(h)	(L)
1	0,335493	4,250	0,4	1,80	3,15	1,68	0,11	1,4	0,1865	128	0,29862	1,6	12,2
2	0,765117	3,479	0,8	0,92	1,84	1,29	0,19	2,2	0,8310	53	2,18576	2,6	8,4
3	0,295	4,844	2,4	0,00	1,86	0,14	0,35	3,5	0,1025	167	5,18870	5,1	70,6
4	0,160383	7,152	2,6	0,27	1,37	0,41	0,35	12,5	0,5925	32	9,52187	16,1	31,1
5	0,129647	6,870	1,2	0,58	1,28	0,19	0,35	12,4	0,2240	66	2,95633	13,2	52,5
6	0,357511	5,508	0,4	1,82	1,84	0,91	0,18	1,6	0,1964	167	0,30180	1,5	15,4
7	0,269855	4,773	0,9	0,76	1,83	0,27	0,25	9,4	0,3574	66	3,65083	10,2	36,8
8	0,208843	5,459	0,4	1,84	3,08	1,15	0,12	1,9	0,1135	167	0,22675	2,0	20,1
9	0,184551	4,931	1,8	0,38	1,73	0,48	0,28	9,6	0,4906	143	5,95648	12,1	22,5
10	0,134	7,015	1,4	0,49	1,95	0,39	0,25	9,9	0,2734	57	3,31825	12,1	41,7
PROMEDIO	0,2840	5,428	1,2	0,89	1,97	0,69	0,24	6,4	0,3368	59	3,36054	7,7	31,1
D.E.	0,1877	1,2	0,8	0,69	0,64	0,53	0,09	4,7	0,2351	54,6	2,948	5,6	19,7

TABLA 4.8.2. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DETERMINADOS POR EL PROGRAMA DE ESTIMACIÓN NO LINEAL PC NONLIN. MODELO DE TRES COMPARTIMENTOS.

No.	Cmax	Vd1	k21	k31	k10	k12	k13	t1/2	AUC*100	CL	AUMC*100	MRT	Vd2	t1/2 alfa	t1/2 beta	t1/2 gamma
Vol.	cpm/min* L	L	1/h	1/h	1/h	1/h	1/h	1/h	cpm*h/min* L	mL/min	cpm*h2/ min*L	h	L	1/h	1/h	1/h
1	0,5042	2,8	5,66	0,46	2,11	6,19	2,43	0,33	0,23699	100	0,833	3,5	21	0,05	0,352	3,6369
2	0,7646	3,5	1,29	0,14	0,92	1,84	0,00	0,75	0,83160	53	2,192	2,6	8	0,19	2,173	4,8853
3	0,5094	2,8	2,62	0,09	0,16	2,84	2,36	0,43	0,31200	77	5,537	17,8	81	0,10	0,693	13,0370
4	0,2592	4,4	3,23	0,28	0,44	3,28	1,47	1,57	0,58880	33	9,864	16,8	33	0,09	0,693	13,5630
5	0,2048	4,3	2,14	0,15	0,94	1,88	1,46	0,74	0,21830	68	2,752	12,6	51	0,13	0,693	12,9684
6	0,3770	5,2	1,81	0,12	0,93	1,40	1,59	0,74	0,40651	81	6,771	16,7	81	0,14	0,693	17,0579
7	0,3264	3,9	2,20	0,12	0,80	1,78	1,48	0,87	0,40959	52	7,278	17,8	56	0,13	0,693	17,5914
8	0,2144	5,3	1,45	0,07	0,54	2,85	1,80	1,30	0,40082	50	20,826	52,0	148	0,11	1,164	44,8245
9	0,2569	3,5	3,24	0,24	0,49	3,08	1,42	1,42	0,52556	29	8,368	15,9	28	0,09	0,693	13,3012
10	0,2634	3,6	2,80	0,21	0,86	3,76	2,43	0,81	0,30712	51	4,958	16,1	49	0,08	0,597	14,0381
MEDIA	0,3680	3,9	2,64	0,19	0,82	2,89	1,65	0,89	0,42391	59,4	6,938	17,2	56	0,11	0,844	15,4907
D.E.	0,1773	0,9	6,3	0,12	0,52	1,39	0,7	0,4	0,18482	22	5,645	13,5	40	0,04	0,506	11,2707

Los parámetros farmacocinéticos estimados por el programa de momentos estadísticos CHAN se muestran en las tablas 4.8.2. y 4.8.3.

TABLA 4.8.3. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS ESTIMADOS POR EL PROGRAMA DE MOMENTOS ESTADÍSTICOS CHAN, DURANTE 4 HORAS.

No. VOL.	ke	kas	AUC*100	AUMC*100	t1/2	MRT	Vss	R
	(1/h)	(1/h)	(cpm*h/min*L)	(cpm*h2/min*L)	(h)	(h)	(L)	
1	0,2122	0,3760	0,2059	0,7319	3,266	3,346	15,066	-0,9815
2	0,3653	0,2678	0,7539	1,9287	1,897	2,568	22,658	-0,9834
3	0,2872	4,2378	0,2652	0,6926	2,413	2,612	14,077	-0,9842
4	0,1902	0,2148	0,2762	1,2859	3,643	4,656	19,338	-0,9983
5	0,2236	0,3174	0,1203	0,3790	3,099	3,151	23,334	-0,9881
6	0,3489	0,4850	0,1795	0,3625	1,986	2,020	22,166	-0,9707
7	0,3175	0,4364	0,1815	0,4159	2,183	2,292	16,265	-0,9948
8	0,2885	0,3653	0,1037	0,2839	2,402	2,737	30,084	-0,984
9	0,2296	0,2560	0,2445	0,8552	3,018	3,907	14,545	-0,9777
10	0,2171	0,2515	0,1289	0,5126	3,192	3,977	29,000	-0,9652
PROMEDIO	0,2680	0,7218	0,2460	0,7548	2,710	3,126	20,653	-0,9858
D.E.	0,0619	1,2386	0,1883	0,5159	0,606	0,841	5,820	0,0085

TABLA 4.8.4. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS ESTIMADOS POR EL PROGRAMA DE MOMENTOS ESTADÍSTICOS CHAN, DURANTE 24 HORAS.

No. VOL.	ke	kss	AUC*100	AUMC*100	t1/2	MRT	Vss	R
	(1/h)	(1/h)	(cpm*h/min*L)	(cpm*h <sup>2</sup> /min*L)	(h)	(h)	(L)	
1	0,0605	0,0752	0,59448	7,90051	11,461	13,2902	25,641	-0,9921
2	0,0713	0,1053	0,21251	2,01844	9,726	9,4979	39,809	-0,9849
3	0,0501	0,0715	0,38713	5,41642	13,831	13,9913	46,584	-0,9974
4	0,0432	0,0538	0,26345	4,89556	16,048	18,5827	80,412	-0,9882
5	0,0627	0,0798	0,52843	6,62367	11,049	12,5346	21,589	-0,9841
6	0,0533	0,0663	0,28826	4,34894	12,993	15,0868	49,198	-0,9947
PROMEDIO	0,0569	0,0753	0,3790	5,2006	12,5180	13,8306	43,8688	-0,9902
D.E.	0,0100	0,0172	0,1537	2,052	2,2575	2,9977	21,0532	0,0054

#### 4.9. UNIÓN A PROTEÍNAS.

En la tabla 4.9. se muestran los resultados obtenidos de unión a proteínas utilizando el método de ultrafiltración.

TABLA 4.9. PORCENTAJE DE UNIÓN A PROTEÍNAS DEL COMPLEJO <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> EN 10 VOLUNTARIOS SANOS, UTILIZANDO EL MÉTODO DE ULTRAFILTRACIÓN A LOS 43 MINUTOS POSTINYECCIÓN DEL RADIOFÁRMACO.

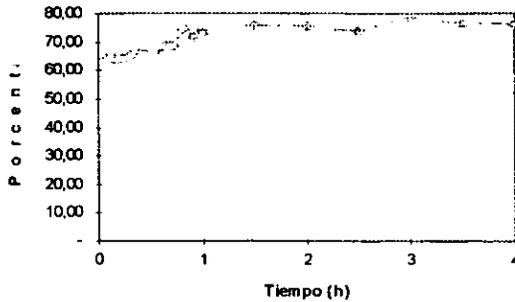
No. vol.	99mTc-MAG3-P	99mTc-MAG3
1	81	19
2	77	23
3	78	22
4	92	8
6	86	14
5	87	13
7	82	18
8	93	7
9	81	19
10	96	4
media	85,3	14,7
D.E.	6,6	6,6
c.v.(%)	7,7	44,9

Los resultados de unión a proteínas utilizando el método de precipitación con ácido tricloroacético se muestran en la tabla 4.9.1.

**TABLA 4.9.1. RESULTADOS DE UNIÓN A PROTEÍNAS DEL <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> EN 7 VOLUNTARIOS SANOS DURANTE LAS 24 H. UTILIZANDO EL MÉTODO DE PRECIPITACIÓN. (%)**

Tiempo (h)	1	2	3	4	5	6	7	PROMEDIO	D. E.	C.V. (%)
0,08	70	54	68	60	59	74		64,17	7,6529	11.9.
0,16	71	59	63		59	68	63	63,83	4,8339	7.6
0,25	71	62	68	57	59	67	66	64,29	5,0897	7.9
0,33	73		70	59	65	61		63,60	5,6392	8.9
0,42	74	67	67	58	71	66	72	67,86	5,2735	7.7
0,5	75	60	66	67	64	68	71	67,29	4,8208	7.2
0,58	75	73	46	67	69	67	75	67,43	10,0641	14.9
0,66	77	70	68	63	63	69	74	69,14	5,2099	7.5
0,72	74	62	65	68	67	71	72	68,43	4,1975	8.1
0,83	78	68			75	75	77	74,60	3,9115	5.2
0,92	78	68	67		72	73	71	71,50	3,9370	5.5
1	75	68	70	73	83	75	71	73,57	4,8941	6.7
1,5	79	79	66	80	79	73	76	76,00	5,0332	6.6
2	81	83	55	72	82	74	81	75,43	9,9475	13.2
2,5	81	80	52		85	69	77	74,00	12,0333	18.3
3	82	83	77	82	74	76	78	78,86	3,4847	4.4
3,5	84	79	45	87	79	74	86	76,29	14,5340	19.1
4	83	70	41	83	95	75	88	76,43	17,6244	23.1
24	81	77	50	59	89	73	94	74,71	15,7132	21.0
								71.00	4.86	8.8

El comportamiento de unión a proteínas para 4 y 24 horas se indican en las figuras 4.9. y 4.9.1 respectivamente.



**FIGURA 4.9. Porcentaje de unión a proteínas promedio de 10 voluntarios sanos, utilizando el método de precipitación.**

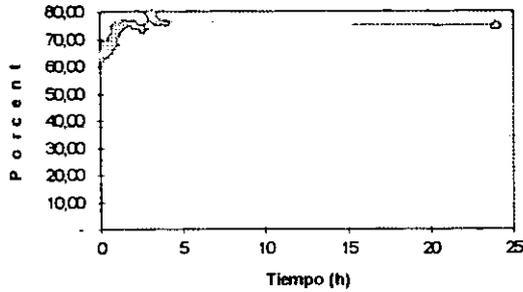


FIGURA 4.9.1. Porcentaje de unión a proteínas promedio de 7 voluntarios sanos, utilizando el método de precipitación.

4.10. BIODISTRIBUCIÓN.

Los resultados obtenidos en el análisis de biodistribución en humanos se muestran en las tablas 4.10. y 4.10.1 utilizando el programa ANACOM.

TABLA 4.10. BIODISTRIBUCIÓN DEL RADIOFÁRMACO <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>2</sub>, DURANTE 4H EN 10 VOLUNTARIOS SANOS.

DOSIS DE RADIACIÓN (MBq)	66,6	94,47	66,68	88,1	62,9	102,49	66,87	63,64	87,32	25,63	
Órgano \ vol.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Promedio
Unidades	mGy/MBq										
Riñón	0,03262	0,01998	0,03177		0,03133	0,02860	0,03737	0,03497	0,05421	0,05628	0,03635
Cuerpo entero	0,00099	0,00059	0,00068	0,00153	0,00094	0,00084	0,00103	0,00119	0,00189	0,00165	0,00115
Vejiga	0,00074	0,00041	0,00062	0,00111	0,00070	0,00062	0,00088	0,00113	0,00149	0,00146	0,00092
Testículos	0,00024	0,00017	0,00020	0,00036	0,00023	0,00020			0,00049		0,00027
Ovarios							0,00068	0,00081		0,00109	0,00086
Médula ósea	0,00121	0,00084	0,00107	0,00186	0,00115	0,00102	0,00118	0,00139	0,00232	0,00190	0,00139
I.G. inferior	0,00110	0,00072	0,00094	0,00167	0,00105	0,00093	0,00124	0,00157	0,00221	0,00204	0,00135
V. biliar	0,00166	0,00131	0,00153	0,00262	0,00159	0,00143	0,00232	0,00265	0,00303	0,00370	0,00216
Hígado	0,00090	0,00081	0,00085	0,00144	0,00086	0,00078	0,00102	0,00103	0,00157	0,00157	0,00106
Bazo	0,00179	0,00135	0,00171	0,00289	0,00171	0,00156	0,00209	0,00204	0,00305	0,00318	0,00214
Útero							0,00052	0,00061		0,00083	0,00065

mGy/Bq = miligrey/becquerles

TABLA 4.10.1. DOSIS DE RADIACIÓN DEL RADIOFÁRMACO <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>, DURANTE 24H EN 7 DE LOS 10 VOLUNTARIOS SANOS.

DOSIS DE RADIACIÓN (MBq)	85,1	82,9	102,49	55,87	63,64	87,32	25,53	
Órgano \ vol.	1	2	3	4	5	6	7	Promedio
Unidades	mGy/MBq							
Riñón	0,06008	0,03671	0,03341	0,04446	0,04297	0,05676	0,06420	0,04837
Cuerpo entero	0,00243	0,00209	0,00195	0,00262	0,00319	0,00230	0,00282	0,00248
Vejiga	0,00205	0,00195	0,00182	0,00296	0,00377	0,00194	0,00295	0,00249
Testículos	0,00068	0,00065	0,00080			0,00064		0,00064
Ovarios				0,00189	0,00234		0,00198	0,00207
Médula ósea	0,00303	0,00265	0,00247	0,00317	0,00390	0,00286	0,00337	0,00306
I.G. inferior	0,00301	0,00282	0,00263	0,00404	0,00512	0,00285	0,00407	0,00350
V. biliar	0,00375	0,00299	0,00276	0,00577	0,00700	0,00354	0,00626	0,00458
Higado	0,00185	0,00133	0,00123	0,00172	0,00190	0,00175	0,00213	0,00170
Bazo	0,00350	0,00235	0,00215	0,00300	0,00315	0,00330	0,00398	0,00306
Útero				0,00140	0,00173		0,00149	0,00154

mGy/Bq = miligrey/becquerles

El comportamiento de biodistribución del radiofármaco a las 4 y 24 horas se observan en las figuras 4.10 y 4.10.1.

Biodistribución del radiofármaco <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> a las 4 h en 10 voluntarios sanos.

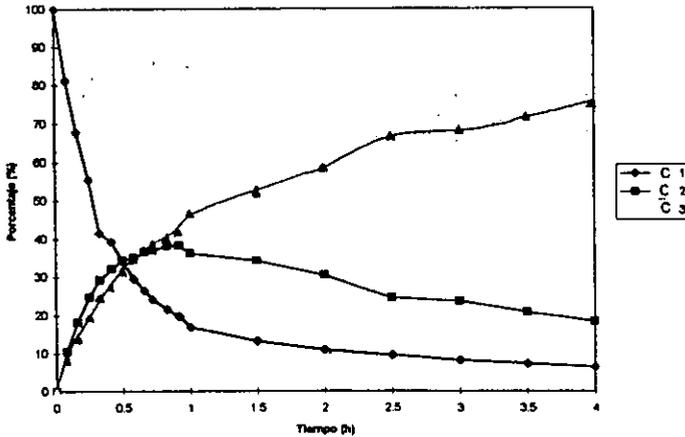


FIGURA 4.10. GRÁFICA QUE MUESTRA LA BIODISTRIBUCIÓN DEL RADIOFÁRMACO <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> A LAS 4H, EN 10 VOLUNTARIOS SANOS UTILIZANDO EL PROGRAMA ANACOM.

Biodistribución del radiofármaco <sup>99m</sup>Tc-MAG3 a las 24 h en 7 voluntarios sanos

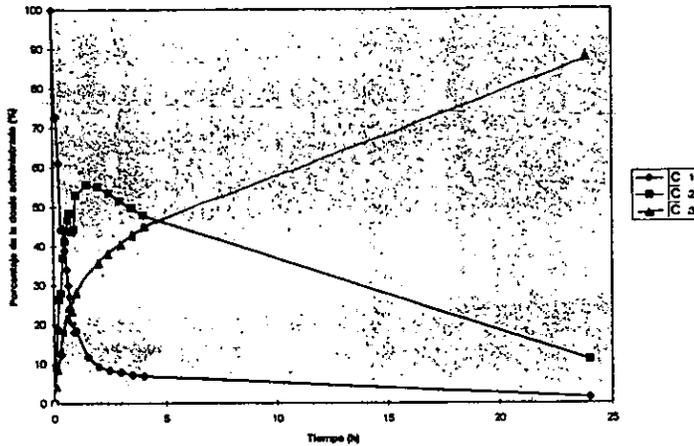


FIGURA 4.10.1. GRÁFICA QUE MUESTRA LA BIODISTRIBUCIÓN DEL RADIOFÁRMACO <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> A LAS 24 H, EN 10 VOLUNTARIOS SANOS UTILIZANDO EL PROGRAMA ANACOM.

4.11. ELIMINACIÓN URINARIA.

La tablas 4.11 y 4.11.1 muestran los resultados correspondientes al porcentaje eliminado del radiofármaco para cada individuo durante el tiempo de estudio.

TABLA 4.11. DATOS DE PORCENTAJE ELIMINADO DEL RADIOFÁRMACO <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> DURANTE 4H EN 10 VOLUNTARIOS SANOS (%).

No. voluntario	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10	
t (h)	P(%)	t(h)	P(%)	t(h)	P(%)	t(h)	P(%)	t(h)	P(%)	t(h)	P(%)	t(h)	P(%)	t(h)	P(%)	t(h)	P(%)	t(h)	P(%)	
		1	44,7	1	30,15			1,08	66,99	1	73,69	1,06	72,77	1,1	32,63	1	69,15	1	44,09	
1,5	33,36	1,5	49,2			1,5	54,45	1,58	70,76	1,5	77,8	1,56	78,5	1,8	36,8	1,5	76	1,6	47,7	
2	40,63	2	52,7	2,02	34,36	2	57,12	2	73,07	2	80,53	2,06	80,8	2,1	38,2	2	78,9	2,1	50	
		2,5	54,3	2,52	36,64	2,5	59,24	2,56	74,67	2,5	82,47	2,56	82,6	2,8	39,0	2,5	80,9	2,6	51,71	
3	43,36	3	56	3,02	38,15	3	60,15	3,06	75,85	3	83,86	3,06	83,8	3,1	39,7	3	83,3	3,1	52,7	
		3,5	57,1	3,52	39,31	3,5	61,06	3,56	76,63	3,5	84,82	3,56	84,5	3,6	39,8	3,5	84,2	3,5	53,4	
4	44,22	4	57,9	4	40,45	4	61,69	4,06	77,17	4	85,65	4,06	85,1	4,1	40,1	4	84,9	4,1	53,6	

Promedio = 63.1

D.E. = 18.9

TABLA 4.11.1. DATOS DE PORCENTAJE ELIMINADO DEL RADIOFÁRMACO <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> DURANTE 24H EN 7 VOLUNTARIOS SANOS (%).

No. voluntario	1		2		3		4		5		6		7	
t(h)	P(%)	t(h)	P(%)	t(h)	P(%)	t(h)	P(%)	t(h)	P(%)	t(h)	P(%)	t(h)	P(%)	
		1,1	67	1	73,7	1	72,8	1,1	32,6	1	69,2	1	44,1	
1,5	54,45	1,6	71	1,5	77,8	2	78,5	1,6	36,8	1,5	76	1,6	47,7	
2	57,12	2	73	2	80,5	2	80,8	2,1	38,2	2	78,9	2,1	50	
2,5	59,24	2,6	75	2,5	82,5	3	82,6	2,6	39,0	2,5	80,9	2,6	51,7	
3	60,15	3,1	76	3	83,9	3	83,8	3,1	39,7	3	83,3	3,1	52,7	
3,5	61,06	3,6	77	3,5	84,8	4	84,5	3,6	39,8	3,5	84,2	3,5	53,4	
4	61,69	4,1	77	4	85,7	4	85,1	4,1	40,1	4	84,9	4,1	53,6	
24	64,6	25	78	24	85,7	24	85,1	24	40,6	24	85	24	55,1	

Promedio = 70.54

D.E. = 17.66

#### 4.12. DEPURACIÓN.

La tabla 4.12 muestra los resultados obtenidos de depuración total obtenida utilizando diferentes programas: BIEXP para el modelo de dos compartimientos, P. PHARM para análisis poblacional, CHAN para el modelo independiente de Momentos Estadísticos y el PCNONLIN el cual realiza análisis de regresión no lineal.

TABLA 4.12. DATOS DE DEPURACIÓN SÉRICA DEL <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> OBTENIDA DE DIFERENTES PROGRAMAS PARA EL MODELO DE DOS COMPARTIMIENTOS, DONDE A = 1.73 m<sup>2</sup>.

No. vol.	PC NONLIN (24h)	BIEXP (43 min)	BIEXP (4h)	BIEXP (24h)	CHAN (4h)	CHAN (24h)	P. PHARM. (24h)
1	128	215	122	32	75	32	139
2	53		38	72	199	70	58
3	23		82	65	97	55	85
4	32	124	64	76	88	72	77
5	66	178	127	31	126	29	131
6	167	245	100	60	186	54	161
7	60	204	139		124		141
8	167	318	185		209		189
9	31		52		80		71
10	57	170	102		151		
PROMEDIO	78.4	208	101	56	133.5	52	72
D.E.	55	59	44	20	50.43	18	56

La tabla 4.12.1. indican los datos de depuración calculados por los programas PC NONLIN y P. PHARM para el modelo de tres compartimientos.

TABLA 4.12.1. DATOS DE DEPURACIÓN SÉRICA DEL <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> PARA EL MODELO DE TRES COMPARTIMIENTOS, DONDE A = 1.73 m<sup>2</sup>

No. vol.	PC NONLIN	P. PHARM. (Xw/AUC)	P. PHARM. (D/AUC)
1	100	85	189
2	53	47	81
3	76	46	112
4	33	25	39
5	68	64	83
6	81	100	113
7	52	79	92
8	48	46	112
9	29	31	39
10	51	37	67
PROMEDIO	59	56	93
D.E.	22	25	44

La tabla 4.12.2. muestra los datos de depuración sérica calculados por la función de Tauxe, Russell y Taylor.

TABLA 4.12.2. DATOS DE DEPURACIÓN SÉRICA DEL <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> OBTENIDA A LOS 43 MINUTOS DE ACUERDO A LA FUNCIÓN DE TAUXE, RUSSELL Y TAYLOR EN 10 VOLUNTARIOS SANOS (22), A = 1.73 m<sup>2</sup>.

$$CL_{MAG3} = F_{max} (1 - \exp(\alpha (1/c - Vlag)))$$

No. vol.	CL (mL/min)		
1	182	F = 0,635	L/min
2	56	alfa = 0,01408	1/L
3	97	Vlag = 6,4226	L
4	104		
5	172		
6	220		
7	151		
8	286		
9	84		
10	161		
PROMEDIO	151		
D.E.	69		

La tabla 4.12.3. muestra los datos de depuración de creatinina determinados para los 10 voluntarios sanos.

**TABLA 4.12.3. DATOS DE DEPURACIÓN DE CREATININA EN 24H DE 10 VOLUNTARIOS SANOS, DONDE A = 1.73 m<sup>2</sup>**  
**CL = [orina][Vorina]/[suero]**

No. vol.	Vorina (mL/min)	[orina] (mg/dL)	[suero] (mg/dL)	CL (mL/min)
1	2,750	34,364	0,473	159
2	2,500	66,561	0,673	165
3	2,300	60,474	0,860	139
4	1,800	98,000	0,673	174
5	1,570	67,261	0,465	165
6	1,485	66,444	0,660	105
7	2,800	32,183	0,873	86
8	1,948	47,341	0,418	166
9	1,850	60,320	0,755	108
10	1,542	90,953	0,872	105
PROMEDIO	2,055	62,360	0,674	139
D.E.	0,499	21,276	0,178	35

La tabla 4.12.4. muestra los datos de depuración sérica calculados de acuerdo a la fórmula estipulada por Sapirstein para el modelo de dos compartimientos a las 4 h

**TABLA 4.12.4. DATOS DE DEPURACIÓN SÉRICA OBTENIDA A LAS 4H CONSIDERANDO UNA A = 1.73 m<sup>2</sup> DE ACUERDO A LA FÓRMULA ESTIPULADA POR SAPIRSTEIN EN 10 VOLUNTARIOS SANOS PARA EL MODELO DE DOS COMPARTIMIENTOS. (54)**  
**CL = Vd(Aalfa + Bbeta) / A + B - CLfg**

No. vol.	Vd (mL)	A (cpm/min*mL)	B (cpm/min*mL)	alfa (1/h)	beta (1/h)	CLfg (mL/min)	CL (mL/min)
1	7553	15733	3144	2,28	0,208	124	154
2	9347	20115	8363	0,84	0,083	38	66
3	4938	23602	5341	2,46	0,290	82	82
4	6967	11896	4567	2,61	0,190	64	152
5	5620	13349	2489	3,170	0,323	127	134
6	11238	16199	1323	1,480	0,064	103	152
7	5331	20,688	3481	2,750	0,320	140	115
8	8110	11804	2253	3,500	0,290	186	253
9	6477	10578	3474	1,780	0,140	51	104
10	8175	9190	2309	2,670	0,210	102	175
PROMEDIO	7376	13249	3675	2,364	0,212	102	139
D.E.	1949	6427	2020	0,795	0,095	45	53

La tabla 4.12.4. muestra los datos de depuración sérica calculados de acuerdo a la fórmula estipulada por Sapirstein para el modelo de dos compartimientos a las 24h.

**TABLA 4.12.5. DATOS DE DEPURACIÓN SÉRICA OBTENIDA A LAS 24H CONSIDERANDO UNA  $A = 1.73 \text{ m}^2$  DE ACUERDO A LA FÓRMULA ESTIPULADA POR SAPIRSTEIN EN 10 VOLUNTARIOS SANOS PARA EL MODELO DE DOS COMPARTIMIENTOS. (54)**

$$CL = Vd(A\alpha + B\beta) / A + B - CL_f$$

No. vol.	Vd (mL)	A (cpm/min*mL)	B (cpm/min*mL)	alfa (1/h)	beta (1/h)	CL <sub>f</sub> (mL/min)	CL (mL/min)
1	8608	10450	2874	1,540	0,056	32	136
2	7858	10332	1003	1,797	0,065	72	148
3	11887	15531	1034	1,340	0,002	6	241
4	7634	15679	1197	1,460	0,047	72	140
5	15006	6747	850	1,350	0,039	77	250
6	6906	10626	2552	1,440	0,057	30	111
7	12170	6459	1265	1,360	0,051	50	172
PROMEDIO	10010	10832	1539	1	0	48	171
D.E.	3028	3693	818	0	0	27	54

La tabla 4.12.6 muestra los valores de algunos parámetros farmacocinéticos y el porcentaje de eliminación del radiofármaco a diferentes tiempos de muestreo.

**TABLA 4.12.6. DATOS DE ALGUNOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DEPURACIÓN SÉRICA OBTENIDA A DIFERENTES TIEMPOS DE MUESTREO, UTILIZANDO DIFERENTES MÉTODOS.  $A = 1.73 \text{ m}^2$  EN 10 VOLUNTARIOS SANOS PARA EL MODELO DE DOS COMPARTIMIENTOS.**

TIEMPO	30 min	43 min	1 hora	3 horas	4 horas	24 horas
Eliminación en orina (%)	50 ± 24			62 ± 18	71 ± 16	
Concentración en suero (%)	5.8 ± 1.8	4.5 ± 1.7	3.6 ± 1.4	1.6 ± 0.8	1.2 ± 0.6	0.43 ± 0.17
t <sub>1/2</sub> (h)	0.42 ± 0.11					
V <sub>dcc</sub> (l)	3.06 ± 1.19			5.8 ± 1.36		
CL <sub>BETA</sub> *V <sub>dcc</sub>	89 ± 45	81 ± 43		29 ± 13		
CL <sub>BIEXP</sub>	190 ± 42	166 ± 68	155 ± 51	102 ± 45	109 ± 38	51 ± 15
CL <sub>ORINA/SUERO</sub>	196 ± 43	233 ± 111				
CL <sub>RUSSELL</sub>		143 ± 62				

La tabla 4.12.7. muestra los datos de depuración obtenidos a los 43 minutos y a los 30 y 43 minutos para el método orina/suero en los 10 voluntarios.

TABLA 4.12.7. DATOS DE DEPURACIÓN SÉRICA OBTENIDA A LOS 30 Y 43 MINUTOS DE MUESTREO, UTILIZANDO DIFERENTES MÉTODOS., EN DONDE  $A = 1.73 \text{ m}^2$  EN 10 VOLUNTARIOS SANOS PARA EL MODELO DE DOS COMPARTIMIENTOS.

MÉTODOS	BIEXP	SAPIRSTEIN	ORINA/SUERO	ORINA/SUER O	RUSSELL
No. voluntario/ tiempo	43 min	43 min	30 min	43 min	43 min
1	188	64		149	156
2	52	21	75	102	52
3	118	52		94	98
4	129	64		179	107
5			216	334	165
6	247	153	273	478	217
7	170	123	208	292	123
8	292	139	164	273	258
9	118	53	145	203	79
10	182	58	169	230	169
MEDIA	166	81	196	233	143
D.E.	68	43	43	111	64

## **CAPÍTULO 5**

### **DISCUSIÓN DE RESULTADOS.**

## **5.1. CONTROL DE CALIDAD DEL $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ .**

Se evaluó mediante la pureza radioquímica del Bz-MAG<sub>3</sub> marcado con  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  por la técnica de HPLC. De acuerdo con la tabla 4.1 se muestra un valor promedio de 99.1%. Por la técnica de cromatografía en papel se muestra un valor promedio de 98.69%, dichos valores son aceptables, de acuerdo a las pruebas de control de calidad del "núcleo-equipos" que especifica la aceptación de pureza radioquímica mayor del 98% (34).

## **5.2. PRUEBAS BIOLÓGICAS.**

### **5.2.1. Pruebas de esterilidad.**

De acuerdo con los datos mostrados es la tabla 4.2.1. el "núcleo-equipos" cumple con la prueba de esterilidad estipulado para el control de calidad del mismo.

### **5.2.2. Prueba de pirógenos.**

La tabla 4.4.2 muestra los resultados obtenidos al aplicar la prueba de pirógenos al Bz-MAG<sub>3</sub>. El "núcleo-equipos" cumple dicha prueba para control de calidad.

## **5.3. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA EVALUAR EL "NÚCLEO-EQUIPO" Bz-MAG<sub>3</sub> UTILIZANDO LA TÉCNICA HPLC.**

### **5.3.1. LINEALIDAD.**

En la regresión de cpm vs concentración de Bz-MAG<sub>3</sub>. Dado que el C.V.= 1.67E-8 es menor al 1.5%,  $r > 0.99$  y  $r^2 > 0.99$ , se cumple el criterio para considerar que el sistema es lineal.

### **5.3.2. PRECISIÓN.**

De acuerdo con los resultados establecidos en las tablas 4.3.2.a. y 4.3.2.b. el sistema es preciso dado que el C.V.= 0.961 es menor de 1.5 %.

### **5.3.3. REPETIBILIDAD.**

El criterio comúnmente utilizado para evaluar la precisión a través de la repetibilidad, es que el coeficiente de variación expresado en porcentaje no exceda al 10% para sistemas biológicos, en este caso el valor obtenido se encontró en un intervalo de 0.21 a 1.69 %, como se observa en la tabla 4.3.3., por lo cual el método se considera repetible en el intervalo de concentraciones estudiadas.

#### **5.3.4. EXACTITUD.**

De acuerdo con la tabla 4.3.4. se indica que el coeficiente de variación es menor al 2%, por lo que se cumple el criterio de exactitud.

#### **5.3.5. ESTABILIDAD.**

Como se muestra en las tablas 4.3.5. la estabilidad del "núcleo-equipo" Bz-MAG<sub>3</sub> se evalúa en función de la pureza radioquímica del radiofármaco <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>, indicando una pureza radioquímica del 99% , la cual es excelente con 1% de impurezas como coloide o tecnecio libre.

#### **5.3.6. SENSIBILIDAD.**

##### **5.3.6.1. Concentración mínima cuantificable.**

De las concentraciones probadas para determinar la concentración mínima cuantificable se observó una respuesta adecuada en la concentración de 60 pg/mL.

##### **5.3.6.2. Concentración mínima detectable.**

La concentración mínima detectable registrada en el HPLC del Bz-MAG<sub>3</sub> en este estudio indico una respuesta de 6 pg/mL.

#### **5.4. EFICIENCIA DEL MARCADO.**

Se evalúa con respecto a la pureza radioquímica utilizando la técnica de cromatografía en papel y fue de un valor promedio de 98 % como se muestra en la tabla 4.4.

#### **5.5. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA CUANTIFICAR EL RADIOFÁRMACO <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> EN SUERO, MEDIANTE LA DETECCIÓN DE RADIACIONES GAMMA EN UN DETECTOR DE CRISTAL DE CENTELLEO TIPO POZO.**

##### **5.5.1. LINEALIDAD.**

En sistemas biológicos se considera que el C.V.  $\geq$  10% debido a la variación que existe al manejar muestras biológicas; como se observa en la tabla 4.5.1. el valor de C.V.= 2.8 calculado es menor del 10%,  $r > 0.99$  y  $r^2 > 0.98$ , se cumple el criterio para considerar que el sistema es lineal.

La regresión de Actividad (cpm) vs Cs (nCi/mL) es estadísticamente significativa si el valor de la varianza debida a la regresión lineal entre la varianza residual ( $F_{calc}$ ) excede al valor de  $F_{tablas}$  con un grado de libertad en el numerador y  $k \cdot (n-1)$  grados de libertad en el denominador, donde  $k$  es el número de rectas comparadas y  $n$  es el número de datos por recta.

Como se observa en la tabla 5.5.1. el valor de  $F_{calc} = -2.635$  el cual es menor que el de  $F_{tablas} = 4.54$  ( $P = 0.05$ ) con 1 grado de libertad en el numerador y 16 en el denominador, por lo cual la regresión entre la concentración sérica y la actividad en cuentas por minuto es significativa.

Para poder asegurar que la función es lineal, la relación entre la varianza debida a la falta de ajuste entre la varianza del error puro ( $F_{calc}$ ), no deberá exceder el valor de  $F_{tablas}$  con  $k-2$  grados de libertad en el numerador y  $k \cdot (n-1)$  grados de libertad en el denominador.

Como se observa en la tabla 5.5.1. el valor de  $F_{cal} = 8.18E-7$  y el de  $F_{tablas} = 4.75$ , por lo tanto la función es lineal.

**TABLA 5.5.1. Resultados del análisis estadístico de las tres curvas de calibración.**

	Pendiente	Ordenada					
Limite sup int conf	0.01918	-0.8617					
Limite inf int conf	0.01852	-0.0002					
T calculada	0.00123	-0.0280					
Fuente de variación	GI	SC	MC	Fcal	$F_{tablas}$ ( $P=0.01$ )	$F_{tablas}$ ( $P=0.01$ )	$F_{tablas}$ ( $P=0.01$ )
Regresión	1	-2775624	-2775624	-2.635	8.68	6.20	4.54
Error de regresión	16	16853625	1053352				
Ajuste	4	3844281	961070	0.8865	9.33	6.55	4.75
Error puro	12	13009344	1084112				

### 5.5.2. PRECISIÓN.

El sistema es preciso ya que el C.V. es menor del 10%. Ver tabla 4.5.2.

### 5.5.3. REPETIBILIDAD.

Para evaluar la precisión mediante la repetibilidad, se considera que el coeficiente de variación no sea mayor al 10%, en este estudio el valor obtenido se encontró en un intervalo de 1.2 a 7 %, como se observa en la tabla 4.5.3. por lo cual el método se considera repetible en el intervalo de concentraciones estudiadas.

#### 5.5.4. EXACTITUD.

En los métodos analíticos en fluidos biológicos es común que se presente un error sistemático constante. En la tabla 4.5.4. se presenta el valor de recuperación del radiofármaco en la muestra sérica en un intervalo de 93.32 a 99.44 % de recobro, y un valor promedio de 97.185 % y la D.E. = 2.336 con un %CV = 2.4, lo cual se considera adecuado en los estudios que involucran muestras biológicas. Al cuantificar las muestras séricas, se preparo al mismo tiempo y en las mismas condiciones que las muestras en la curva patrón.

#### 5.5.5. ESTABILIDAD DEL MÉTODO.

Se evaluó en función de la pureza radioquímica promedio realizadas en cromatografía de papel en donde se muestra en la tabla 4.5.5. una pureza radioquímica promedio de 99.5% y un coeficiente de variación de 0.12%, lo cual es aceptable de acuerdo con lo mencionado con anterioridad.

#### 5.5.6. SENSIBILIDAD.

##### 5.5.6.1. Concentración mínima cuantificable.

De las concentraciones probadas para determinar la concentración mínima cuantificable se observó una respuesta adecuada en la concentración de 1.6 nCi/mL.

##### 5.5.6.2. Concentración mínima detectable.

De las concentraciones probadas para determinar la concentración mínima detectable se observó una respuesta de 0.3 nCi/mL.

#### 5.5.7. ESPECIFICIDAD.

El método fue específico para el radiofármaco estudiado como se muestra en la figura 4.5.7.

#### 5.6. ESTUDIO DE BIODISTRIBUCIÓN DEL $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ .

Por los resultados observados en la tabla 4.6. se aprecia que la mayor distribución del radiofármaco administrado en ratón, manifestado en porcentaje de la dosis administrada se da en riñón, vejiga y orina (94%). Lo cual indica que el  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  es específico para riñón.

## 5.7. ANÁLISIS BIOQUÍMICOS CLÍNICOS.

Mediante las tablas 4.7 y 4.7.1 se puede apreciar que los 10 voluntarios que se utilizaron en el estudio farmacocinético gozan de buena salud, ya que, los datos de Biometría Hemática, Química Sanguínea y del Examen General de Orina de cada uno caen dentro de los intervalos normales establecidos en la práctica clínica.

## 5.8. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO.

En la selección de los modelos farmacocinéticos se utilizan ecuaciones multiexponenciales, los cuales describen el comportamiento de los valores de concentración sérica en éste caso con respecto al tiempo.

Al graficar los datos de Cs (cpm/mL) vs tiempo, se observa que el modelo de dos compartimientos no parecía ser el mejor modelo para explicar los resultados obtenidos, ya que en los voluntarios 1,3,4,5,7,8,9 y 10 se aprecia un comportamiento más cercano al modelo de tres compartimientos. Ver tabla 4.8.

Los datos de los voluntarios 2 y 6 se ajustaron al modelo de dos compartimientos y los datos del resto de los voluntarios se ajustaron al modelo de tres compartimientos.

Los criterios para aceptar el modelo de 2 y/o el modelo de 3 compartimientos fueron los siguientes:

### 1.- Correlación.

En la tabla 4.8. se muestra el coeficiente de correlación  $r$  para el modelo de 2 y 3 compartimientos. Se observa que existe independencia entre los datos y que la mejor correlación es la que se acerca más a la unidad; por lo cual el modelo que mejor describe el comportamiento de los datos de los 10 voluntarios es el de tres compartimientos.

**2.- Criterio de AIC y de SC:** Estos criterios se basan en el análisis de los valores de la suma de los cuadrados de las observaciones y una función de restricción proporcional al número de parámetros en el modelo.

Ambos criterios son comparativos sobre todo cuando se ajustaron los datos a un modelo de 3 compartimientos. En este caso, los resultados son concluyentes al analizarse con respecto a los demás parámetros estadísticos.

De acuerdo a la tabla 4.8., analizando los valores del criterio de AIC se observa que los valores de AIC calculados para los voluntarios 1,3,4,5,7,8,9,y 10

ajustados al modelo de 3 compartimientos son más pequeños que los valores calculados para el modelo de dos compartimientos; excepto los valores determinados para el voluntario 2. Para el voluntario 6 los valores de AIC para el modelo de 2 y 3 compartimientos son casi iguales.

Según la tabla 4.8., se observa un comportamiento similar al analizar el criterio de Schwarz para los voluntarios 1,3,4,5,7,8,9, y 10. Para los voluntarios 2 y 6 los valores son casi los mismos.

Se dice que el modelo sometido a un ajuste de los datos, que presente el menor valor de ambos criterios (AIC y SC) será el que mejor describa los datos.

Por lo anterior, los valores observados de menor magnitud tanto del criterio de Akaike como el de Schwarz lo representan los valores determinados para el modelo de 3 compartimientos.

**3.- Prueba de F:** La prueba de F permite comparar dos modelos cuando estos presentan valores muy parecidos de los dos criterios.

Con lo que respecta a los valores de  $F_{\text{calculado}}$  con los valores de  $F_{\text{tablas}}$ , se aprecia que para una probabilidad de 0.01, 0.025 y 0.05 el valor de  $F_{\text{tablas}} > F_{\text{calculados}}$  para los voluntarios 2 y 6; no así para los voluntarios 1,3,4,5,7,8, 9 y 10 en los que se observa que el valor de  $F_{\text{tablas}} < F_{\text{calculado}}$ .

Como el valor de  $F_{\text{calculado}} > F_{\text{tablas}}$  se puede decir que la suma de cuadrados de los residuales en donde se utilizó peso de -1, de los modelos de dos y tres compartimientos son significativamente diferentes, considerando la probabilidad seleccionada. Por lo que el modelo de tres compartimientos describe adecuadamente a los datos ajustados con el algoritmo utilizado. Podemos decir entonces que el radiofármaco presenta un modelo de tres compartimientos en donde la eliminación se da en el compartimiento central y es de primer orden.

Bubeck<sup>(8)</sup> reporta los siguientes parámetros farmacocinéticos determinados a los 40 minutos:

**TABLA 5.8. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS REPORTADOS POR BUBECK<sup>(8)</sup>.**

	PLASMA	SANGRE TOTAL
CL (mL/min)*	265 ± 98	449 ± 228
b <sub>1</sub> (min <sup>-1</sup> )	0.353 ± 0.166	0.476 ± 0.356
b <sub>2</sub> (min <sup>-1</sup> )	0.033 ± 0.012	0.032 ± 0.018
T <sup>A</sup> (min)	2.37 ± 1.03	231 ± 1.62
T <sup>B</sup> (min)	25 ± 13.5	24.7 ± 9.5
V <sub>1</sub> * (l)	3.67 ± 1.08	5.55 ± 2.99
V <sub>2</sub> * (l)	3.38 ± 1.22	6.01 ± 1.22
V <sub>1</sub> + V <sub>2</sub> * (l)	7.05 ± 1.58	11.56 ± 3.12

De acuerdo con los datos de la tabla 4.8.1 en donde se muestran los parámetros farmacocinéticos determinados por el programa PC NONLIN para los datos ajustados al modelo de dos compartimientos se observa que los valores correspondientes al  $Vd_{\text{promedio}} = 5.4 \pm 1.2$  L, la  $CL_{\text{promedio}} = 78 \pm 55$  mL/min,  $t_{1/2 \alpha \text{ promedio}} = 14.4 \pm 5.4$  min y  $t_{1/2 \beta \text{ promedio}} = 6.4 \pm 4.7$  h determinados a las 24 horas, no corresponden a los reportados por Bubeck<sup>(6)</sup> y por Dubovsky<sup>(10,21)</sup> a los 30 minutos (ver tabla 2.2).

Comparando éstos parámetros con los informados se puede apreciar que el  $Vd_{\text{promedio}} = 3.06 \pm 1.19$  calculado por el programa BIEXP en los 10 voluntarios a los 30 minutos tampoco corresponde a los valores reportados. El  $t_{1/2} = 25.2 \pm 6.6$  determinado a los 30 minutos por el programa BIEXP (ver tabla 4.12.6) si corresponde al tiempo de vida media reportado (ver tablas 2.2 y 5.8).

Como el comportamiento del radiofármaco en el organismo a las 24 h de muestreo se ajusto al modelo de 3 compartimientos, por lo menos en 8 voluntarios (ver la tabla 4.8.2) se muestran los parámetros farmacocinéticos determinados por el programa PC NONLIN en donde  $Vd_{\text{promedio}} = 3.9 \pm 0.88$  L, la  $CL_{\text{promedio}} = 59 \pm 22$  mL/min,  $t_{1/2 \alpha \text{ promedio}} = 6.6 \pm 2.28$  min,  $t_{1/2 \beta \text{ promedio}} = 50.6 \pm 30.36$  in y  $t_{1/2 \gamma \text{ promedio}} = 15.5 \pm 11.27$  h determinados a las 24 horas.

Por otra parte en la tabla 4.8.3 se muestran los parámetros farmacocinéticos estimados por el programa de CHAN de momentos estadísticos en donde  $Vd_{\text{promedio}} = 20.7 \pm 5.82$  L,  $CL_{\text{promedio}} = 134 \pm 50.43$  mL/min,  $t_{1/2 \text{ promedio}} = 2.7 \pm 0.61$  h, y  $MRT_{\text{promedio}} = 3.1 \pm 0.84$  h determinados a las 4 horas.

En la tabla 4.8.4 se muestran los parámetros farmacocinéticos estimados por el programa de CHAN de momentos estadísticos en donde  $Vd_{\text{promedio}} = 43.9 \pm 21$ ,  $CL_{\text{promedio}} = 52 \pm 18$  mL/min,  $t_{1/2 \text{ promedio}} = 12.5 \pm 2.26$  h, y  $MRT_{\text{promedio}} = 13.8 \pm 2.99$  h determinados a las 24 horas.

Se puede apreciar que estos valores están por arriba de los reportados en la literatura, debido a que existe mucha variación con respecto a los programas utilizados para calcular los diferentes parámetros farmacocinéticos, además hay que considerar el modelaje farmacocinético, el ajuste utilizado y la estimación de los parámetros de acuerdo al modelo compartimental al cual se ajustan los datos.

Se puede decir que los parámetros farmacocinéticos estimados son confiables, ya que es la primera vez que se realiza éste estudio en voluntarios mexicanos y hay que considerar que los valores reportados están basados en otro tipo de población (caucásicos).

## 5.9. UNIÓN A PROTEÍNAS.

La influencia de unión a proteínas es importante en el proceso de secreción. Cuando un fármaco se secreta en gran cantidad, el tiempo de contacto es suficiente para transportar mucho fármaco dentro del lumen, por tanto la concentración del fármaco es grande en este sitio.

En éste caso existe unión a proteínas séricas, las referencias bibliográficas mencionan que el  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  se une a proteínas en un 90.1% <sup>(18,19,20,21)</sup> y en el presente trabajo se informa un porcentaje de unión a proteínas de  $85 \pm 6.6 \%$  promedio de 10 voluntarios utilizados en este estudio.

Con respecto a las técnicas utilizadas para evaluar la unión a proteínas se observó que la técnica adecuada para determinar unión a proteínas es la de ultrafiltración (ver tablas 4.9). Con respecto a la técnica inespecifica de precipitación el porcentaje promedio de unión a proteínas determinado fue de  $71\% \pm 4.86$  (ver tabla 4.9.1 y figuras 4.9 y 4.9.1).

## 5.10. BIODISTRIBUCIÓN.

En la tabla 4.10 y 4.10.1 se muestran la dosis de radiación absorbida en mGy/MBq para los 10 voluntarios a las 4h y en la tabla 4.10.1 para 7 voluntarios durante 24 h. Se observa que la mayor irradiación es para el riñón y la vejiga.

En las figuras 4.10 y 4.10.1, se muestra el comportamiento gráfico de distribución compartimental representado en porcentaje de dosis de irradiación administrada, utilizando el programa de distribución ANACOM del Dr. Mesquita - programa de análisis compartimental, constituido de un código computacional proyectado para análisis de datos cinéticos en términos de modelos <sup>(55)</sup> -, observándose tres compartimientos en donde el suero representa al compartimiento C1, el riñón al compartimiento C2 y orina al compartimiento C3 durante 4h y 24 h.

La cantidad del radiofármaco disminuye con respecto al tiempo en suero (C1), se distribuye en riñón (C2) y aumenta la cantidad del mismo en orina (C3) al ser eliminado, es decir se visualiza el comportamiento de decaimiento exponencial denotado en tres compartimientos.

Por lo tanto, el radiofármaco  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  se distribuye en riñón.

## 5.11. ANÁLISIS DE DATOS URINARIOS.

Como no se pudo muestrear la orina a los 30 minutos después de la administración del radiofármaco sólo se considero el muestreo en un intervalo de 1h a 4h para 10 voluntarios y hasta las 24h para 7 sujetos. Por lo cual el cálculo

de porcentaje eliminado de dicho fluido biológico se realizó bajo estas consideraciones.

En la tabla 4.11 se muestran los datos de porcentaje eliminado del  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  durante 4h en 10 voluntarios sanos, se observa que a las 4 horas se ha eliminado la mayor parte del radiofármaco con un porcentaje eliminado promedio de  $63.1 \pm 18.91$  %. Taylor <sup>(26,27,10)</sup> informa 73% de eliminación urinaria a los 30 minutos y 98.5% a las 3 h. Los resultados del porcentaje eliminado del  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  a las 3 horas es de  $62 \pm 18$  %, a las 4 horas  $70 \pm 16$  % (ver tabla 4.12.6) y a las 24 h:  $70.54 \pm 17.66$  (ver la tabla 4.11.1).

## **5.12. ANÁLISIS DE DEPURACIÓN.**

Las técnicas de depuración incluyen: métodos de análisis compartimental, los cuales requieren de 4 a 6 muestras; modelos simplificados (único-compartimiento, el cual requiere uno o dos muestras); y el modelo simplificado que utiliza una sola muestra; y el método de conteo externo de la gammacámara el cual no requiere muestras de plasma. Todas éstas técnicas tienen sus ventajas y desventajas.

Los sistemas multicompartimentales (más de dos compartimientos) no son precisos o muy poco precisos. El modelo de dos compartimientos parece ser más preciso para medir la función renal mediante el cálculo de depuración cuando se administra un radiofármaco mediante dosis única, y se requieren por lo menos 6 muestras de sangre. Estas técnicas requieren de la colección de orina.

El modelo simplificado juega un papel importante en la parte clínica, sobre todo cuando se utiliza una sola muestra así como el método de la gammacámara.

En el caso del  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  a los 43 minutos es correcto determinar la depuración, asumiendo la velocidad de desaparición del radiofármaco para su cálculo (se multiplica la pendiente de la función exponencial por el valor del volumen de distribución). Cuando se calcula la depuración utilizando una sola muestra se asume un comportamiento tipo función exponencial (método Tauxe).

La técnica de la gammacámara tiene una amplia fuente de error, pero da medidas de la función renal individual con menor precisión; asumiendo que el error estándar de la estimación de la depuración en técnicas de conteo externo es de alrededor del 20%. Este error es significativo estadísticamente, pero usualmente se acepta cuando no existen otros métodos para evaluar la función renal individual. Existen otros métodos para evaluar la función renal individual más precisos como el PET (tomografía de emisión por positrón) y el SPECT (tomografía de emisión computarizada de un solo fotón).

Bernd<sup>(8)</sup> reporta que la depuración estimada de  $265 \pm 98$  en plasma y  $449 \pm 228$  en sangre total expresado en unidades de Bq mL/min del  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  (ver tabla 5.12). Se calcula en base a la superficie corporal de  $1.73 \text{ m}^2$  determinada por la fórmula de Haycock<sup>(50)</sup>.

Otros reportes indican que la depuración del radiofármaco es de 730 mL/min en sangre total<sup>(10, 21)</sup>. Para sujetos normales se estima una depuración de 370 mL/min<sup>(21, 22)</sup>. Ver tabla 5.12.

**TABLA 5.12. DATOS DE DEPURACIÓN REPORTADOS POR DIFERENTES AUTORES UTILIZANDO DEFERENTES TÉCNICAS DE MUESTREO EN PLASMA Y SANGRE TOTAL ( mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).**

	Depuración	plasmática		Depuración	total
1 muestra	Muestras	múltiples		Muestras	múltiples
43 min.	40 min.	60 min.	90 min.	30 min.	40 min.
370 <sup>(22)</sup>	143 <sup>(46)</sup>	340 <sup>(32)</sup>	212 <sup>(50)</sup>	730 <sup>(21)</sup>	449 <sup>(8)</sup>
172 <sup>(22)</sup>	265 <sup>(8)</sup>	75 <sup>(20)</sup>			
145 <sup>(22)</sup>					
239 <sup>(33)</sup>					
351 <sup>(33)</sup>					

En este caso se calculo la supercie corporal expresada en  $A \text{ (m}^2\text{)}$  de cada sujeto en base a la estatura expresada como  $h \text{ (cm)}$  y el peso corporal  $w$  de los mismos, de acuerdo a la expresión matemática de Haycock ( $A = 0.024265 h^{0.3964} w^{0.5378}$ )<sup>(50)</sup> y se ajustó para todos los individuos a  $1.73 \text{ m}^2$ .

La depuración de creatinina promedio fue de  $139 \pm 35$  determinada para los 10 voluntarios, el valor cae dentro del intervalo normal [ 98 - 160 mL/min]. Lo cual justifica que los sujetos tratados en el estudio son sanos. Ver la tabla 4.12.3.

Según lo reportado por Russell & col.<sup>(54)</sup> estiman un valor de depuración del  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  de  $212 \pm 533$ , para el modelo de dos compartimientos. Ver tabla 5.12.

Comparando los datos reportados que se muestran en la tabla 5.12. con respecto a los datos obtenidos por el programa PC NONLIN para el modelo de dos compartimientos a las 24 horas en donde  $Cl_{\text{promedio}} = 78.4 \pm 55$ ; se puede apreciar que el valor de depuración determinado por dicho programa cae dentro de los valores reportados; aunque se puede observar que existe mucha variación con respecto al calculo de depuración reportado en la bibliografía utilizando diferentes técnicas.

No existe un valor de depuración de referencia reportado para el  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  ajustado al modelo de tres comportamientos, por lo cual no se puede calcular el valor de depuración calculado para el ajuste realizado en este trabajo

utilizando el programa PC NONLIN. El valor estimado de  $Cl_{\text{promedio}} = 59 \pm 22$  para el modelo de tres compartimentos (ver tabla 4.12.1).

Por otra parte el uso de diferentes métodos para el cálculo de depuración plasmática y en sangre total basadas en las concentraciones plasmáticas es discutible.

Por tanto, para una mejor exactitud y reproducibilidad de la determinación de la depuración, se requieren condiciones en estado estacionario para excluir errores causados por procesos intercompartimentales. Sin embargo, el método simple formulado por Sapirstein y col. <sup>(54)</sup> es apropiado para determinar otros parámetros farmacocinéticos como el Vd y la CL asumiendo el modelo de dos compartimentos.

Comparando los valores calculados de depuración del radiofármaco  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  por el programa de momentos estadísticos CHAN, los cuales corresponden a:  $CL_{\text{promedio}} = 135 \pm 50$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> a las 4 h y  $CL_{\text{promedio}} = 52 \pm 18$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> a las 24 h; se puede apreciar que de acuerdo a los datos reportados utilizando diferentes métodos de muestreo para el cálculo de depuración (ver tabla 5.12), los valores determinados de depuración caen dentro de los reportados (ver tabla 4.12).

Los valores de depuración utilizando el método de Sapirstein a las 4h y 24h son  $Cl_{\text{promedio}} = 139 \pm 53$  y  $Cl_{\text{promedio}} = 171 \pm 54$  respectivamente, los cuales caen dentro de los valores reportados (ver tablas 4.12.4 y 4.12.5).

Por otra parte, se calculó la depuración sérica de los 10 voluntarios a los 43 minutos: utilizando la fórmula de Sapirstein <sup>(54)</sup> el valor de  $CL = 81 \pm 43$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Utilizando la fórmula de Tauxe <sup>(22)</sup> la  $CL = 143 \pm 64$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Aplicando el programa para el ajuste del modelo de dos compartimentos BIEXP  $CL = 166 \pm 68$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Calculando la depuración mediante la relación en suero/orina  $CL = 233 \pm 111$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (ver tabla 4.12.7).

Utilizando el método de Russell y Taylor la  $Cl_{\text{promedio}} = 151 \pm 69$  a los 43 minutos, este valor cae dentro de los valores reportados en la literatura (ver tabla 4.12.2).

Por lo anterior se puede apreciar que la depuración calculada por los diferentes métodos caen dentro de los valores reportados a los 43 minutos (ver tabla 5.10), excepto los valores de depuración calculados por Sapirstein.

Cabe hacer notar que la depuración del  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  es igual a la extracción tubular que indica la proporción de la sustancia extraída en la sangre peritubular y plasma, y se utiliza para comparar la secreción tubular de agentes con diferentes fracciones de filtración glomerular <sup>(8)</sup>.

## CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES

1.- El proceso de validación para el "núcleo-equipo" permitió comprobar que el método analítico para cuantificar Bz-MAG<sub>3</sub> es el confiable para evaluar el "núcleo-equipo".

2.- El control de calidad evaluado en función de la pureza radioquímica del Bz-MAG<sub>3</sub> cumple las especificaciones del porcentaje de marcado del "núcleo-equipo" con el TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>, así como la estabilidad del mismo, ya que se debe utilizar el mismo día de marcado. En cuanto a las pruebas biológicas, cumple las especificaciones indicadas en la USP XX.

3.- Los resultados de validación para el radiofármaco nos indican que el método analítico utilizado es adecuado para determinar Tc-MAG<sub>3</sub> en suero.

4.- Los estudios de biodistribución en ratón indican que el radiofármaco 99mTc-MAG<sub>3</sub> es específico para riñón y que de acuerdo con las características de secreción del Bz-MAG<sub>3</sub> y debido a la fuerte unión a proteínas (85%) se comprobó que el mecanismo de extracción se realiza vía secreción tubular. Como el radiofármaco se biodistribuye en riñón y en vejiga el 99mTc-MAG<sub>3</sub> se puede utilizar en pruebas de radiodiagnóstico renal diferencial.

5.- Considerando las características de este estudio y con base en los análisis químicos clínicos los sujetos en estudio resultaron ser sanos, por lo cual los parámetros farmacocinéticos determinados se consideran valores normales de individuos mexicanos en un intervalo de edad de 22 a 34 años.

6.- La selección del modelo se considero con base en los criterios de ajuste calculados por el programa PC NONLIN. De acuerdo al análisis realizado con lo que respecta a la D.E. el 99mTc-MAG<sub>3</sub> se estima que el radiofármaco se ajusta al modelo de dos compartimientos. Comparando el valor de C.V. se dedujo que el radiofármaco se ajusta al modelo de tres compartimientos para todos los voluntarios excepto los voluntarios 2 y 6 los cuales se ajustan al modelo de dos compartimientos. Los valores de D.E. y C.V. no se consideraron concluyentes.

Considerando los intervalos de confianza, el ajuste se inclino hacia el modelo de tres compartimientos.

En base a los criterios de Akaike y de Schwarz y a la prueba de F, se concluye que el comportamiento del radiofármaco 99mTc-MAG<sub>3</sub> se ajusta al modelo de tres compartimientos.

## CONCLUSIONES

7.- El valor de unión a proteínas reportado en sujetos mexicanos es de 89 %, y el valor obtenido en los 10 sujetos utilizados en el estudio fue del 85% utilizando la técnica de ultrafiltración.

8.- El estudio de biodistribución en humanos permite evaluar más correctamente el funcionamiento renal, así como la estimación de dosis de radiación por individuo y evaluar el comportamiento cinético de distribución del radiofármaco. En este caso solo se reportan las dosis de radiación y el comportamiento cinético ajustado a un modelo de dos compartimientos para el  $^{99m}\text{Tc-MAG3}$ . Se necesita realizar el análisis adecuado para determinar el modelo fisiológico de distribución que explique el comportamiento del mismo.

9.- Con lo que respecta a la eliminación del  $^{99m}\text{Tc-MAG3}$ , se reporta que se elimina el 75% a los 30 minutos. En este caso, el porcentaje eliminado de orina del radiofármaco a las 4 h fue del 63% y a las 24 h fue de 71%. Se estima que una hora después de la administración de la dosis el porcentaje de fármaco eliminado debe de ser mayor del 90%. Los datos de porcentaje eliminado se calcularon a partir de una hora debido a que resultaba difícil muestrear la sangre y la orina al mismo tiempo.

10.- Los valores reportados en este estudio para la depuración sérica calculados en base al modelo de dos compartimientos mediante los diferentes programas (PCNONLIN, BIEXP y CHAN) y fórmulas informadas (Tauxe, Russell y Taylor), indican que los datos de depuración sérica del  $^{99m}\text{Tc-MAG3}$  caen dentro de los valores reportados en la bibliografía (estos estudios generalmente reportan datos en los cuales analizan una muestra, dos y a veces 10 ó mas). Se han reportado valores determinados a los 43 minutos, considerando que el radiofármaco se elimina un 70% a los 30 minutos, por lo cual no existe una referencia exacta para determinar el valor de depuración, considerando la estimación de este parámetro en base al modelo de dos compartimientos.

Con lo que respecta al valor de depuración estimados mediante el modelo de tres compartimientos de los programas PCNONLIN y CHAN se aprecia un valor de depuración promedio único, ya que es la primera vez que se reportan estos valores en base a los modelos de ajuste utilizados para el cálculo de éste parámetro.

## CONCLUSIONES

Por lo anterior, los cálculos de depuración son específicos para cada individuo, de acuerdo a las consideraciones tomadas en el protocolo de investigación que determina la estimación de los parámetros farmacocinéticos para los 10 voluntarios. Además es necesario hacer notar que los datos de depuración reportados en la literatura están basados en la utilización de diferentes metodologías.

Es importante mencionar que el cálculo de depuración utilizando 1 o varias muestras no es un factor determinante para evaluar la depuración, es por esto que en la práctica para obtener la depuración por individuo se muestrea una sola vez, solo cuando el estudio lo amerita, en especial en la práctica clínica cuando el objetivo es obtener una referencia aproximada de depuración para evaluar el funcionamiento renal cuando se realiza trasplante de riñón.

Cuando existe alguna duda con respecto a este parámetro es más conveniente realizar el estudio de la farmacocinética clínica.

En general se debe considerar en primer lugar las características de decaimiento del  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ , las condiciones de marcado del Bz-MAG<sub>3</sub> como la pureza radioquímica y las mediciones de las muestras analíticas, así como el método analítico utilizado para cuantificar las muestras séricas y urinarias. Además de la variabilidad biológica de los sujetos.

Los datos reportados en este proyecto si son concluyentes, y es necesario realizar otro estudio a las mismas condiciones con la finalidad de evaluar la reproducibilidad de este estudio, utilizando la misma formulación del Bz-MAG<sub>3</sub> (producido en el ININ) y considerando las características propias de la población en estudio.

## **BIBLIOGRAFÍA.**

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Reyes Herrera L.C. Síntesis y Evaluación de la  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 como un Nuevo Radiofármaco en el diagnóstico de la Función Renal. *TESIS*. Toluca, Méx. 1991: 20-34.
- 2.- Blafox M. Donald, & et al. *Radionuclide studies of the Genitourinary System*. Grune & Stratton, New York, 1974: 385-395.
- 3.- Merck sharp & Dohme International. *El manual Merck*, 7ma. edición. Nueva Editorial Interamericana S.A. de C.V. México, D.F. 1986: 1982-1983.
- 4.- J. Beschi R. & et al. The Genitourinary System. *Clinical Nuclear Medicine*. 1986: 344-366.
- 5.- Alazaki P. Naomi and Mishkin S. Fred. *Fundamentals of Nuclear Medicine*. Society of Nuclear Medicine, New York, 1984: 12.
- 6.- Bennington, Fouty, Hougie. *El Laboratorio en el Diagnóstico Clínico* Ediciones.-Científicas.La Prensa Médica Mexicana, S.A. 1986: 193-228.
- 7.- Gibaldi M. & et al. *Farmacocinética*. De. Reverté, Barcelona, España. 1976: 12.
- 8.- Bernd Bubeck, Wolfgang Brandau, and et al. Pharmacokinetics of Technetium-99m-MAG3 in Humans. *J Nucl Med* 1990; 31: 1285-1293.
- 9.- Morquecho Paniagua J.A. Síntesis y marcado del orto- $^{131}\text{I}$ -hipurato de sodio. *TESIS*. México, D.F. 1980: 6-13.
- 10.- Arteaga de Murphy C. El Tecnecio en la Medicina Nuclear. *Sociedad Mexicana de Medicina Nuclear*. Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán, 1989: 9-19.
- 11.- Gopal B. Saha. *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. Third edition, Springer-Verlag. New York Usa. 1992: 122.
- 12.- Davison A, M. & et al. A tetraentate ligand designed specifically to coordinate technetium. *The Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 10, No. 6. 1979: 641.
- 13.- Matarrese M., and et al. Mechanism of action of  $^{99m}\text{Tc}$  renal agents based on sulfur-donating chelates. *Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 29, No. 5, 1988: 801.
- 14.- Fritzberg R. Alan and et al. Biodistribution and renal excretion of  $^{99m}\text{Tc}$ -N,N'-bis-(mercaptoacetamido) Ethylenediamine. Effect of renal tubular transport inhibitors. *Int. Journal of Nuclear Medicine and Biology*, Vol. 9. 1982: 79.
- 15.- Fritzberg R. Alan and et al. Synthesis and biological evaluation of Tc-99m N,N'-bis (mercaptoacetyl) - 2, 3 - diamino - propanoate: A potential replacement for  $^{131}\text{I}$ -o-iodohuppurate. *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 23, No. 7. 1982: 592-598.
- 16.- Bubeck B. and et al. Pharmacokinetics and metabolism of Tc-99m-MAG<sub>3</sub>. *Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 29, No. 5, May 1988: 906.

## BIBLIOGRAFÍA

- 17.- Taylor Andrew J. & et al. Comparison de Tc-99m mercaptoacetyltriglycine (MAG<sub>3</sub>) and OIH in normal subjects and patients. *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 27, No. 6, 1986: 962.
- 18.- Andrew Taylor, Jr, MD, and et al. Clinical Comparison of I - 131 Orthoiodohippurate and the kit Formulation of Tc-99m Mercaptoacetyltriglycine'. *Radiology*, Vol. 170, No. 3, 1989: 721-725.
- 19.- Charles D. Russell, and et al. Quantitation of Renal Function with Technetium -99m MAG<sub>3</sub>. *J Nucl Med* 29: 1988: 1931- 1933.
- 20.- Kym M. Bannister, and et al. Kit Preparation of Technetium- 99m- Mercaptoacetyltriglycine: Analysis, Biodistribution and Comparison with Technetium-99m-DTPA in Patients with Impaired Renal Function. *The Journal of Nuclear Medicine*. Vol. 31, No. 9, September. 1990: 1568-1573.
- 21.- Dubovsky Eva V. and Charles D. Russell. <sup>99m</sup>Tc - MAG<sub>3</sub> : The Multipurpose Renal *Radiopharmaceutical Nuclear Medicine Annual*. Raven Pres.Ltd. New york. 1991: 1-30.
- 22.- Charles D. Russell, and et al. Estimation of Technetium-99m-MAG<sub>3</sub> Plasma Clearance in Adults from One or two Blood Samples. *J Nucl Med* 30: 1989,1955-1959.
- 23.- Lorie A. Shattuck, and et al. Evaluation of the Hepatobiliary Excretion of Technetium - 99m- MAG<sub>3</sub> and Reconstitution Factors Affecting Radiochemical Purity. *J Nucl Med*. 35: 1994, 349-355.
- 24.- W. Branda, and et al. Technetium-99m labeled Renal Function and Imaging Agents: III. Synthesis of <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> and Biodistribution of By-products. *Appl. Radiat. Ison. Int. J. Riat. Appl. Instrum. Part. A*.Vol. 39 No. 2, 1988: 121-129.
- 25.- Taylor Andrew Jr. & et al. The clearances of I-131 OIH and Tc-99m MAG<sub>3</sub> are not always proportional to renal plasma flow. *Journal of Nuclear Medicine*, Vol.30, No. 5, May 1989: 823.
- 26.- Taylor Andrew Jr. & et al. Comparison of Iodine-131-OIH and Technetium-99m-MAG<sub>3</sub> renal imaging in volunteers. *Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 27, No. 6, June 1986: 795-803.
- 27.- Ali Jafri Rafagat, and et al. Comparison of Technetium-99m-MAG<sub>3</sub> with Iodine-131 Hippuran in patients with renal disorders. *Journal of nuclear Medicine*, Vol. 29, No. 2, February 1988: 147-158.
- 28.- L. Reyes-Herrera, G.Ferro-Flores and et al. An Alkaline Kit, Formulation to obtain [<sup>99m</sup>Tc] MAG<sub>3</sub> in High Radiochemical Yields. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, Letters. December 27 th 1994: 1-10.
- 29.- Warner John. *Farmacocinética Clínica*. Editorial Reverté. Barcelona, España, 1983: 6, 110, 116.
- 30.- Gibaldi Milo & et al. *Farmacocinética*. Editorial Reverté. Barcelona, España. 1982: 6-94.

## BIBLIOGRAFÍA

- 31.- Arteaga de Murphy Consuelo. *Manual de Radiofarmacocinética*. Sociedad Mexicana de Medicina Nuclear. Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear A. C. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, Departamento de Medicina Nuclear. México, 1992: 23, 40 - 42.
- 32.- Taylor Andrew, Jr., M.D. Tc - 99m MAG3. Basic concepts and clinical applications. *Mallinckrodt Medical*. Emory University. Atlanta, Georgia. 1994: 2-4.
- 33.- Andrew Taylor, Jr., and et al. Prospective validation of a single Sample Technique to determine Technetium - 99m -MAG3 Clearance. *J Nucl Med* 1992; 33: 1620-1622.
- 34.- Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares. Departamento de materiales radiactivos. Monografía. Producción de núcleo-equipos de Bz -MAG3 -Sn.
- 35.- *British Pharmacopeia*. Vol. II. London Her Majesty's stationery office. 1980.
- 36.- *USP XXII*. The United States Pharmacopeia. The National Formulary. United States Pharmacopeia Convention, Inc., 17th edition, 1989.
- 37.- Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear (ALASBIM). *Manual de producción de radiofármacos*.
- 38.- Vargas Domingues. *Cirugía menor de urgencias*. De. Interamericana Mc Graw Hill. México, D.F. 1992: 95-99.
- 39.- A. Simon Turner. *Techniques in large animal surgery*. Second edition. Lea & Febiger. Philadelphia London. 1989: 19.
- 40.- Merckotest. *Diagnóstica Merck*. México, Edo. de México. E. Merck, Darmstadt, R.F. de Alemania.
- 41.- Pitts. *Fisiología del riñón y líquidos corporales*. Ed. Interamericana, 3ra. edición. 1976: 60, 61.
- 42.- *USP Pharmacopeia National Formulary*. USP/NF, USP XX NF XV. United States Pharmacopeial Convention, Inc. 1980: 975-979.
- 43.- Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina. división de investigación y estudios de posgrado. *Conceptos básicos relativos a la investigación con Radionúclidos en Medicina*. Tomo I. 1987: 37-46.
- 44.- OIEA, INNSZ, ININ. *Apuntes del taller avanzado de capacitación en radiofarmacocinética*. Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán.

## BIBLIOGRAFÍA

- 45.- Blaurock M. Donald. Procedures of Choice in Renal Nuclear Medicine. *J. Nucl. Med.* 1991; 32:1301-1309.
- 46.- Bubeck B. and et al. Technetium - 99m Labeled renal Function and Imaging Agents : II Clinical evaluation of  $^{99m}\text{Tc}$   $\text{MAG}_3$  ( $^{99m}\text{Tc}$  Mercaptoacetylglycylglycylglycine). *Nucl. Med. Biol.* Vol. 15, No. 1, *Int. J. Radiat. Appl. Instrum. Part B.* 1988: 109-118.
- 47.- Scott D. Edwards, and et al. potential  $^{99m}\text{Tc}$  Radiopharmaceuticals for Renal Imaging : Tris (N-substituted-3-hydroxy-2-methyl-4-pyridinonato) technetium (IV) Cations. *Nucl. Med. Biol.* Vol. 20, No. 7. 1993: 857-863.
- 48.- Bormans G., and et al. Evaluation of  $^{99m}\text{Tc}$ -mercaptoacetyltri-peptides in Mice and Baboon. *Nucl. Med. Biol.* Vol. 19, No. 3. *Int. J. Radiat. Appl. Instrum. Part B.* 1992: 375-388.
- 49.- Masamichi Fukuoka, and et al. Synthesis and Preclinical Evaluation of Technetium-99m-Labeled Hippurate Analogues. *Nucl. Med. Biol.* Vol. 22, No. 2, 1995: 181-191.
- 50.- Russell Charles D., and et al. A single -injection, Two sample Method for Measuring renal  $^{99m}\text{Tc}$ - $\text{MAG}_3$  Clearance in Both Children and Adults. *Nucl. Med. Biol.* Vol. 22, No. 1, 1995: 55-60.
- 51.- Bormans G., and et al. Investigation of the Labeling Characteristics of  $^{99m}\text{Tc}$ -Mercaptoacetyltriglycine. *Nucl. Med. Biol.* Vol. 22, No. 3. 1995: 339-349.
- 52.- Mesquita Carlos Enrique. Manual del programa Ana Comp. *Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN.* Departamento de Aplicações Industriais-TE. São Paulo-SP Brasil. 1995.
- 53.- IAEA - TECDOC - 805. Production of  $^{99m}\text{Tc}^m$  radiopharmaceuticals for brain, heart and kidney imaging. Final report of a co-ordinated research programme International atomic energy agency IAEA 1995: 39-45.
- 54.- Sapirstein L. & et. al. Volumes of distribution and clearances of Intravenously Injected Creatinine in the Dog. *American Journal of Physiology.* 1955, 181: 330-336.

## APÉNDICES:

- 1.- Apéndice A: Carta de consentimiento.
- 2.- Apéndice B: Monografía del  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ .
- 3.- Apéndice C: Protocolo experimental para la determinación de la radiofarmacocinética del  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  en 10 voluntarios sanos.
- 4.- Apéndice D: Resultados detallados de la validación del sistema Bz-MAG<sub>3</sub> por HPLC.
- 5.- Apéndice E: Niveles séricos del  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  después de la administración por bolo intravenoso y parámetros farmacocinéticos estimados por el programa PCNONLIN.
- 6.- Apéndice F: Gráficas de concentración sérica del  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ .
- 7.- Apéndice G: Documentación para la producción y para la evaluación de controles de calidad del Bz-MAG<sub>3</sub>.

Yo \_\_\_\_\_ acepto participar voluntariamente en el proyecto de Tesis intitulado " DETERMINACIÓN DE LA RÁDIAFARMACOCINÉTICA DE  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  ( $^{99m}\text{Tc-MERCAPTOACETILTRIGLICINA}$ ) EN VOLUNTARIOS SANOS".

Manifiesto además que se me informó la manera en la que se llevara a cabo esta investigación, en qué consiste y que para cumplir los objetivos planteados de dicho proyecto es necesario que me realicen los siguientes Análisis Clínicos:

1.- Análisis de orina: densidad como medida de concentración de la capacidad tubular; estudio de proteínas para evaluar la función glomerular y el examen microscópico de sedimento como indicador de transtomos tubulares.

2.- Química Sanguínea: depuración de creatinina, urea, proteínas totales y glucosa.

3.- Biometría Hemática.

Asimismo se me ha explicado los procedimientos y técnicas que se emplearán en la determinación de la visualización renal utilizando  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ . El estudio involucra la obtención de gammagrafías (renogramas).

Además es de mi conocimiento lo que concierne al procedimiento del análisis de muestras séricas y de orina que proporcionaré para llevar a cabo el estudio de la Farmacocinética del radiofármaco.

También se me ha informado que puedo retirar mi consentimiento de participación en éste estudio en cualquier momento si así conviene a mis intereses y que todos los resultados obtenidos se utilizaran exclusivamente con fines diagnósticos y de manera confidencial. En caso de solicitar los resultados de mi estudio, se me entregaran por escrito y de manera personal.

Firma

Fecha: \_\_\_\_\_

Testigo: QFB. Eva María Molina Trinidad.  
Dirección: Dpto. Medicina Nuclear, INNSZ.  
Firma: \_\_\_\_\_

Testigo: Consuelo Arteaga de Murphy.  
Dirección: Dpto. Medicina Nuclear, INNSZ  
Firma: \_\_\_\_\_

## MONOGRAFÍA <sup>99m</sup>Tc-MAG III

### DESCRIPCIÓN:

Solución estéril, incolora, apirógena e isotónica del radiofármaco de <sup>99m</sup>Tc-mercaptoacetiltriglicina (<sup>99m</sup>Tc-MAG III).

### PREPARACIÓN:

Cuando se hace reaccionar la solución de pertechnetato de sodio (<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>Na) con la mezcla liofilizada de benzoilmercaptoacetiltriglicina (BzMAG III), gluconato de sodio y cloruro estanoso, el <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>Na es reducido y compleja a la molécula de gluconato. Con posterior calentamiento de la solución en un baño de agua hirviendo durante 15 minutos, ocurre un intercambio de ligantes y el grupo benzoilo de la BzMAG III se pierde, formándose el complejo <sup>99m</sup>Tc-MAG III.

El BzMAG III es un ligante tetradentado que se enlaza al oxo-tecnecio (V) por medio de los tres nitrógenos de los grupos amida y por el azufre.

### INSTRUCCIONES:

Al frasco que contiene el reactivo se le añaden de 3 a 5 mL de solución de <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>Na, estéril y libre de pirógenos y con una actividad no mayor de 30 mCi. Se incuba por 15 minutos en un baño de agua hirviendo y posteriormente se deja enfriar durante 15 minutos a temperatura ambiente. Cuando no se utilice inmediatamente debe guardarse en refrigeración (2-8°C). No debe emplearse después de 12 horas de su reconstitución.

Debe tenerse la precaución de no utilizar soluciones de <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>Na que contengan agentes oxidantes. Es deseable que para evitar dosis de radiación innecesarias a vías biliares se le haga ingerir al paciente agua antes del estudio.

### ENSAYOS:

#### PUREZA RADIOQUÍMICA:

1.- Cromatografía ascendente en papel:

Soporte	Papel Whatman-1
Solvente	Acetonitrilo : agua (60:40)
Tiempo	45 minutos
Rf: <sup>99m</sup> Tc-reducido	0.0
Rf: <sup>99m</sup> Tc-MAG III	0.65
Rf: <sup>99m</sup> TcO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	1.0

El compuesto no debe de contener más del 10% de impurezas.

2.- Cromatografía en mini-columna:

Para la determinación de probables impurezas lipofílicas, se puede realizar una cromatografía en mini-columna o cartuchos Sep-Pack C18, 51910 Waters, bajo el siguiente protocolo:

1.- Mediante una jeringa eluir 10 mL de etanol puro a través del cartucho Sep-Pack.

2.- Posteriormente eluir en el cartucho 10 mL de HCl 0.001 N.

3.- Drenar la mini-columna haciendo pasar con una jeringa 5 mL de aire a través de ésta.

4.- Aplicar en el cartucho 0.1 mL de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG III mediante el uso de una jeringa de 1.0 ml con aguja.

5.- Eluir, lentamente, 10 mL de ácido clorhídrico 0.001 N a través de la mini-columna Sep-Pack utilizando para ello una jeringa de 10 mL. Colectar esta fracción en un tubo o vial para conteo.

6.- De la misma forma, eluir lentamente el cartucho con 10 mL de una solución 1:1 de etanol : solución salina inyectable. Colectar esta fracción en un segundo tubo o vial para conteo.

7.- Finalmente, colocar el cartucho en un tercer vial para conteo.

8.- Calcular el % de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG III:

$$\% \text{ } ^{99m}\text{Tc}\text{-MAG III} = \frac{\text{Actividad en el tubo \# 2}}{\text{Actividad del tubo 1 + 2 + 3}} \times 100$$

Si el % de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG III es menor del 90%, el núcleo-equipos no deberá utilizarse.

**CONTROLES BIOLÓGICOS:**

Se realiza mediante la administración intravenosa del radiofármaco en ratones blancos de laboratorio, de 25 a 30 g de peso, los cuales se sacrifican a diferentes intervalos de tiempo (10, 30, 60, 90 y 120 min). Se determina la depuración sanguínea, la concentración del radiofármaco en riñones y la excreción urinaria.

Treinta minutos después de la inyección, menos del 1.5 % de la dosis debe encontrarse en el torrente sanguíneo y el 90 % de la actividad debe haberse excretado por orina. La captación en el sistema hepatobiliar, bazo, estómago e intestino debe ser despreciable.

Ensayos de esterilidad, pirógenos y toxicidad. Se realizan según métodos generales.

**DETERMINACIÓN DE ACTIVIDAD:**

Se determina en una cámara de ionización calibrada con una dispersión no mayor de 5 %.

**FARMACOLOGÍA:**

Una vez que se administra por vía intravenosa una solución de  $^{99m}\text{Tc}$ -mercaptoacetilglicina, ésta se une fuertemente a proteínas plasmáticas de una manera reversible, de tal manera que el trazador es rápidamente excretado por los riñones vía secreción tubular activa y filtración glomerular. La concentración y la excreción del trazador en el riñón puede ser monitoreada para evaluar la función renal.

En personas sanas con función renal normal (niveles séricos de creatinina de 1.2 mg/dL) el  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG III se une en un 89% a proteínas plasmáticas con un aclaramiento plasmático de aproximadamente 0.3 L/min. La cantidad del trazador excretado en la orina en las primeras 3 horas representa el 90% de la dosis inyectada. En estudios realizados en tres pacientes con deficiencia renal (creatinina sérica mayor de 6.3 mg/dL), el aclaramiento sanguíneo del  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG III fue decreciendo, así como la cantidad excretada en la orina en las primeras tres horas. En estos pacientes, el 78 % del trazador se unió a proteínas plasmáticas después de la inyección intravenosa. El aclaramiento plasmático medio fue de 0.03 litros/minuto con un 21.3% de la dosis inyectada excretada en orina en las primeras tres horas. Tanto en sujetos sanos como en pacientes con problemas renales, el perfil plasmático concentración-tiempo mostró un comportamiento biexponencial.

**INDICACIONES:**

El  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG III es un agente adecuado para estudios de funcionamiento renal, nefrografía isotópica, centelleografía secuencial y estudios de depuración.

**CONTRAINDICACIONES.**

Ninguna. No es aconsejable el uso de sustancias radiactivas en mujeres embarazadas o en período de lactancia, ni en pacientes menores de 18 años, a menos que el beneficio resultante del examen sea superior a los riesgos potenciales.

**DOSIS:**

La dosis sugerida para un paciente con un peso promedio de 70 Kg, es de 185 a 370 Mbq (5 a 10 mCi).

**PRESENTACIÓN:**

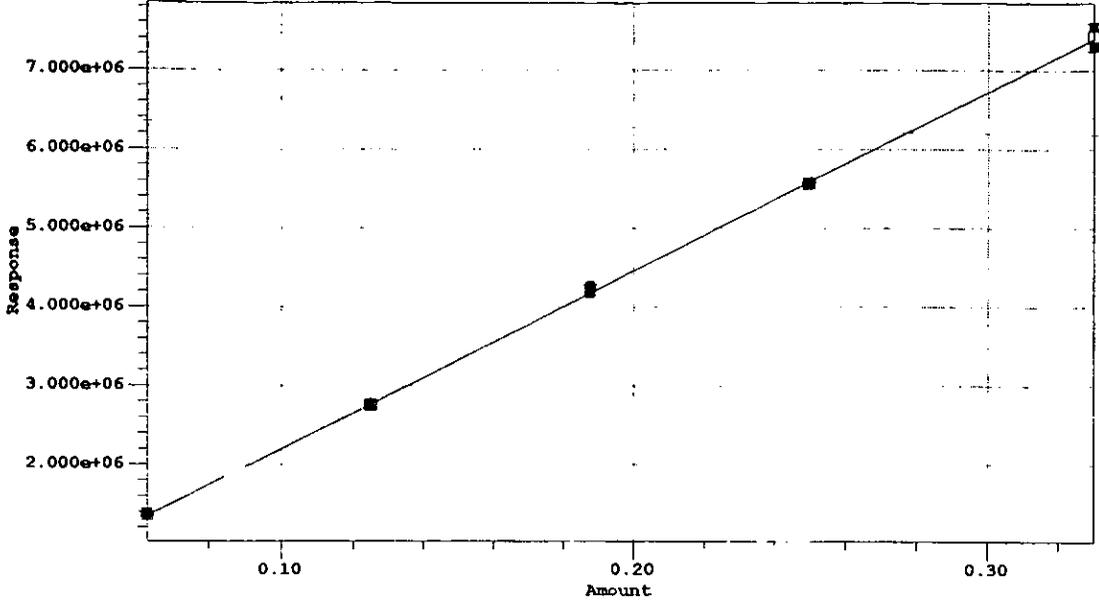
Estuche con 6 núcleo-equipos.

### **Protocolo experimental para la determinación de la radiofarmacocinética en 10 voluntarios sanos.**

- 1.- Para participar en el estudio es necesario que el voluntario sea clínicamente sano y en se encuentre en un intervalo de edad de 20 a 40 años.
- 2.- No tomar medicamentos, ni bebidas alcohólicas por lo menos dos semanas antes del estudio y durante el mismo.
- 3.- El sujeto deberá estar previamente hidratado, comer sus alimentos como normalmente acostumbra.
- 4.- Se administrará a c/uno de los voluntarios una dosis única del radiofármaco por vía intravenosa.
- 5.- El voluntario no tomará ningún alimento, pero beberá agua durante la toma de muestras, después de la administración del radiofármaco.
- 6.- La toma de muestras sanguíneas (8 mL de sangre) se llevará a cabo a los siguientes tiempos: 0.08, 0.16, 0.25, 0.33, 0.42, 0.5, 0.58, 0.66, 0.72, 0.83, 0.92, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, y 24 h.
- 7.- La toma de muestras de orina se efectuaran a los siguientes tiempos: 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4 y 24 h.
- 8.- El estudio se realizará en un mismo día.

Processing Method : mag3      System : 996      Channel : 243  
 Date : 26-MAY-95      Type : LC      Name : Bz-MAG3  
 Retention Time : 5.500      Order : 1      A : -56828.492467  
 B : 22619722.333635      C : 0.000000      D : 0.000000  
 E : 0.000000      F : 0.000000      R : 0.999943  
 R^2 : 0.999887      Standard Error : 29045.820902

**Apéndice D**

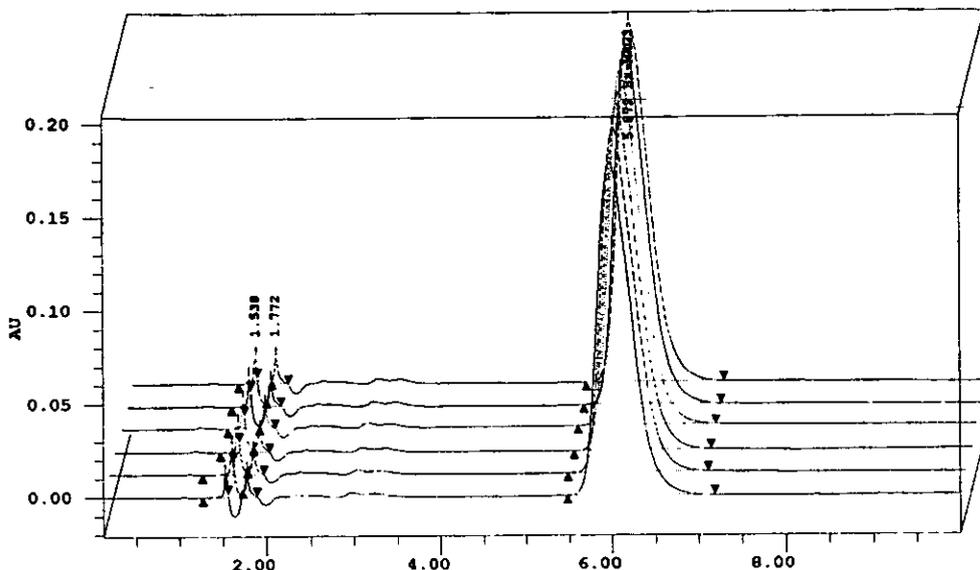


**Point Table**

#	Level	Amount	Response	Manual	Ignore?
1	1	0.062500	1354834.000000	No	No
2	1	0.062500	1375686.500000	No	No
3	2	0.125000	2722478.250000	No	No
4	2	0.125000	2779487.500000	No	No
5	3	0.187500	4165215.500000	No	No
6	3	0.187500	4264165.000000	No	No
7	4	0.250000	5554639.500000	No	No
8	4	0.250000	5578392.000000	No	No
9	5	0.330000	7295174.000000	No	No
10	5	0.330000	7545312.500000	No	No

**Average Table**

#	Level	Average Amount	Average Response	Standard Deviation	Repetitions
1	1	0.062500	1365260.250000	14744.944155	2
2	2	0.125000	2750982.875000	40311.627265	2
3	3	0.187500	4214690.250000	69967.862445	2
4	4	0.250000	5566515.750000	16795.553820	2
5	5	0.330000	7420243.250000	176874.629586	2



Minutes

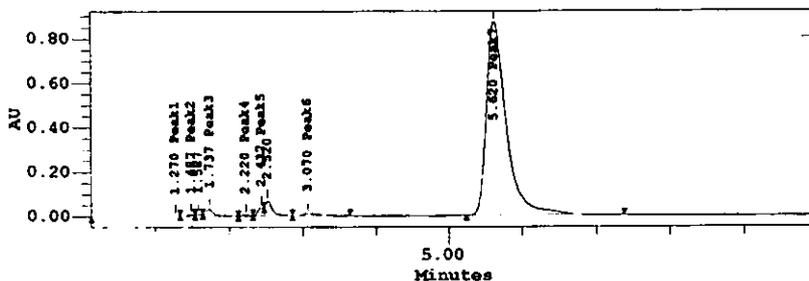
----- ( 0.18AU) SampleName: Bz-MAG3 Vial: 2 Injection: 1  
 ----- ( 0.19AU) SampleName: Bz-MAG3 Vial: 3 Injection: 1  
 ----- ( 0.19AU) SampleName: Bz-MAG3 Vial: 4 Injection: 1  
 ----- ( 0.19AU) SampleName: Bz-MAG3 Vial: 5 Injection: 1  
 ----- ( 0.19AU) SampleName: Bz-MAG3 Vial: 6 Injection: 1  
 ----- ( 0.19AU) SampleName: Bz-MAG3 Vial: 7 Injection: 1

**Peak Results**

#	Name	Ret Time (min)	Area (uV*sec)	Height (uV)	Amount	Int Type
1		1.527	34641	12426		VB
2		1.528	29885	15318		BB
3		1.532	30259	15376		BB
4		1.533	35159	15186		VB
5		1.535	31350	14931		BB
6		1.538	32831	14189		BB
7		1.772	49794	14020		BB
8		1.777	46043	13681		BB
9		1.778	47846	13136		BB
10		1.782	47942	12258		BB
11		1.783	49717	12162		BB
12		1.785	47482	11525		BB
13	Bz-MAG3	5.872	4938945	192526		BB
14	Bz-MAG3	5.895	4992397	192130		BB
15	Bz-MAG3	5.915	4961227	91 190028		BB
16	Bz-MAG3	5.935	4895794	185932		BB
17	Bz-MAG3	5.950	4931497	185398		BB
18	Bz-MAG3	5.993	4858560	179035		BB

Project Name: DESARROLLO  
 Sample Name: magbuff9  
 Vial: 1  
 Injection: 1  
 Channel: 996  
 Date Acquired: 22/05/95 09:44  
 Scale Factor: 1.00  
 Acq Meth Set: mag3  
 Processing Method: mag3

Sample Type: Unknown  
 Volume: 10.00  
 Run Time: 10.0 min  
 Date Processed: 22/05/95 09:58  
 Dilution: 1.00000



Peak Results

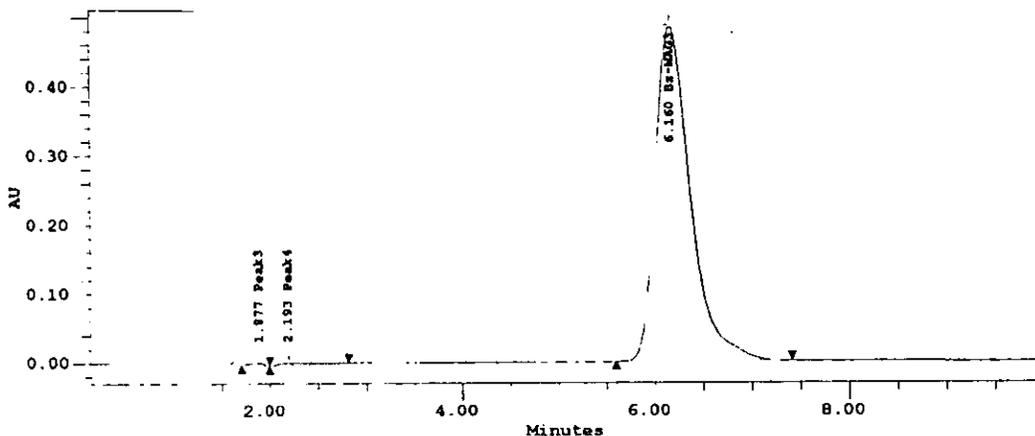
#	Name	Ret Time (min)	Area (uV*sec)	Height (uV)	Amount	% Area	5 Sigma
1	Peak1	1.270	186714	3976		1.02	
2	Peak2	1.487	79331	10284		0.43	
3		1.587	56797	10274		0.31	
4	Peak3	1.737	307155	32939		1.68	
5	Peak4	2.220	55997	7547		0.31	
6	Peak5	2.437	206128	39147		1.13	
7		2.520	539347	71520		2.96	
8	Peak6	3.070	229109	14478		1.26	
9	Peak7	5.620	16584060	874020		90.90	1428
10	Bz-MAG3	6.168					
11	Peak9	8.435					

Peak Results

#	K Prime	Resolution	Selectivity
1	-0.153		
2	-0.009		0.058
3	0.058		-6.500
4	0.158		2.731
5	0.480		3.042
6	0.624		1.301
7	0.680		1.089
8	1.047		1.539
9	2.747	5.187	2.624
10			
11			

Project Name: DESARROLLO  
 Sample Name: L-20/06/95  
 Vial: 1  
 Injection: 1  
 Channel: 996  
 Date Acquired: 26/06/95 14:16  
 Scale Factor: 1.00  
 Acq Meth Set: mag3  
 Processing Method: mag3

Sample Type: Unknown  
 Volume: 10.00  
 Run Time: 10.0 min  
 Date Processed: 26/06/95 14:26  
 Dilution: 1.00000



Peak Results

#	Name	Ret Time (min)	Area (uV*sec)	Height (uV)	Amount (mg/mL)	% Area
1	Peak1	1.385				
2	Peak2	1.535				
3	Peak3	1.877	36658	3433		0.30
4	Peak4	2.193	107751	3503		0.87
5	Peak5	2.402				
6	Peak6	3.118				
7	Bz-MAG3	6.160	12257584	494722	0.544	98.84
8	Peak9	8.435				

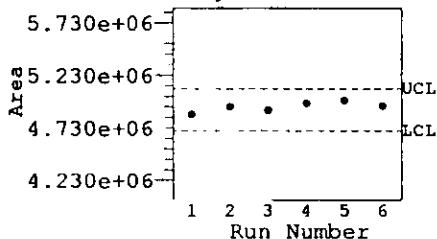
Peak Results

#	5 Sigma	K Prime	Resolution	Selectivity
1				
2				
3	1188	0.251		
4		0.462		1.841
5				
6				
7	996	3.107		6.721
8				93

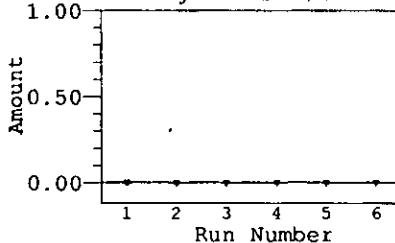
**TABLA DE RESULTADOS**

#	Total Area (uV*sec)	Vial	% Area	Area (uV*sec)	Retention Time (min)
1	5021570	7	98.35	4938945	5.872
2	5070128	6	98.47	4992397	5.895
3	5039428	5	98.45	4961227	5.915
4	4974626	4	98.42	4895794	5.935
5	5016373	3	98.31	4931497	5.950
6	4939244	2	98.37	4858560	5.993

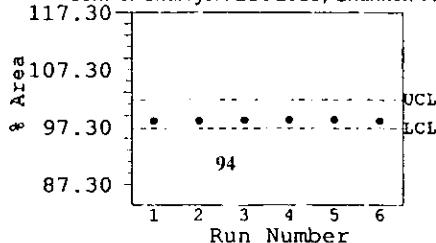
Control Chart for: Bz-MAG3, Channel: 996

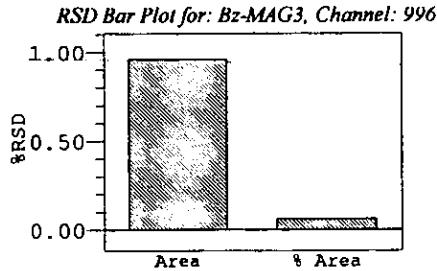


Control Chart for: Bz-MAG3, Channel: 996



Control Chart for: Bz-MAG3, Channel: 996





Component Summary for Area

#	SampleName	Vial	Inj	Channel	(uV*sec)
1	Bz-MAG3	7	1	996	49794
2	Bz-MAG3	6	1	996	29885
3	Bz-MAG3	5	1	996	30259
4	Bz-MAG3	4	1	996	31350
5	Bz-MAG3	3	1	996	35159
6	Bz-MAG3	2	1	996	46043

-- Component Summary for Area Summary --

Mean: 37082 +/- 8681.0 uV\*sec  
 %RSD: 23.410

Component Summary for Area

#	Bz-MAG3 (uV*sec)
1	4938945
2	4992397
3	4961227
4	4895794
5	4931497
6	4858560

-- Component Summary for Area Summary --

Bz-MAG3 Mean: 4929737 +/- 47379.5 uV\*sec  
 Bz-MAG3 %RSD: 0.961

*Component Summary for Area*

#	Peak2 (uV*sec)	Peak3 (uV*sec)	Peak4 (uV*sec)	Peak5 (uV*sec)
1	165701	200267		312423
2	186725	203287		313302
3	96144	204128		315871
4	150920	168993	54704	
5	97204	167542	52397	
6	93781	166698	50678	

-- Component Summary for Area Summary --

Peak2 Mean: 131746 +/- 41098.1 uV\*sec  
 Peak2 %RSD: 31.195  
 Peak3 Mean: 185152 +/- 19127.0 uV\*sec  
 Peak3 %RSD: 10.330  
 Peak4 Mean: 52593 +/- 2020.1 uV\*sec  
 Peak4 %RSD: 3.841  
 Peak5 Mean: 313865 +/- 1791.7 uV\*sec  
 Peak5 %RSD: 0.571

*Component Summary for Area*

#	(uV*sec)	Peak6 (uV*sec)	Bz-MAG3 (uV*sec)	Peak9 (uV*sec)
1	87225	62695	4857756	
2	84972	64872	4932470	
3	82468	69049	4895794	
4			4961227	
5			4992397	
6			4938945	

-- Component Summary for Area Summary --

Mean: 84888 +/- 2379.6 uV\*sec  
 %RSD: 2.803  
 Peak6 Mean: 65539 +/- 3229.0 uV\*sec  
 Peak6 %RSD: 4.927  
 Bz-MAG3 Mean: 4929765 +/- 47631.0 uV\*sec  
 Bz-MAG3 %RSD: 0.966  
 Peak9 Mean: uV\*sec  
 Peak9 %RSD:

**PARAMÉTRIOS FARMACOCINÉTICOS ESTIMADOS DESPUÉS DE AJUSTAR LOS VALORES AL MODELO DE TRES COMPARTIMIENTOS PARA EL VOLUNTARIO 1**

PARÁMETRO	ESTIMADO	ERROR ESTÁNDAR
Cmax	504152	.040364
Volume	2.828510	.226318
K21	5.660115	.543359
K31	.462021	.098665
K10	2.109529	.267951
K12	6.190860	.877640
K13	2.429581	.225497
K10-HL	.328579	.041684
Alpha-HL	.047186	.005212
Beta-HL	.351481	.034424
Gamma-HL	3.639880	.902529
AUC	.238988	.019730
CI	5.966825	.493584
AUMC	.832948	.278344
MRT	3.485312	.879578
Vss	20.796246	3.554196

PARAMÉMETRO	ERROR		LIMITE DE CONFIANZA 95%			
	ESTIMADO	ESTÁNDAR	UNIVARIADO		PLANAR	
A	.351245	.035099	274770	.427720	.201609	500881
B	.123916	.006981	.108706	.139126	.094154	.153677
C	.028992	.004560	.019055	.038928	.009550	.048434
Alfa	14.689597	1.624128	11.150920	18.228274	7.765568	21.613626
Beta	1.972077	.193338	1.550829	2.393326	1.147832	2.796323
Gamma	.190431	.047266	.087448	.293415	-.011073	.391936

**VALORES OBSERVADOS Y CALCULADOS AL AJUSTAR AL MODELO DE TRES COMPARTIMIENTOS: VOLUNTARIO 1**

X	Y		RESIDUAL	PESO	SD-YHAT	STANDARDIZADA
	OBSERVADA	CALCULADA				
.8000E-01	.2433	.2428	.4136E-03	.1457	.3278E-02	1.405
.1600	.1504	.1520	-.1642E-02	.2356	.2316E-02	-1.423
.2500	1141	.1123	.1804E-02	.3106	.1296E-02	.9783
.3300	9671E-01	.9462E-01	.2089E-02	.3664	.1150E-02	1.209
.4200	.7960E-01	.8162E-01	-.2025E-02	.4451	.9829E-03	-1.261
.5000	.7319E-01	.7281E-01	.3777E-03	.4841	.7802E-03	.2319
.5800	.6538E-01	.6551E-01	-.1301E-03	.5419	.6478E-03	-.8244E-01
.6600	.5813E-01	.5931E-01	-.1177E-02	.6095	.6092E-03	-.7904
.7200	.5308E-01	.5524E-01	-.2161E-02	.6675	.6149E-03	-1.534
.8300	.5002E-01	.4887E-01	.1152E-02	.7083	.6369E-03	.8531
.9200	.4576E-01	.4452E-01	.1235E-02	.7743	.6410E-03	.9682
1.000	.4137E-01	.4121E-01	.1603E-03	.8564	.6331E-03	.1335
1.500	.2962E-01	.2822E-01	.1399E-02	1.196	.5782E-03	1.409
2.060	.2065E-01	.2172E-01	-.1066E-02	1.716	.5810E-03	-1.397
2.500	.1812E-01	.1891E-01	-.7853E-03	1.955	.4996E-03	-1.052
3.000	.1774E-01	.1671E-01	.1032E-02	1.997	.4044E-03	1.303
3.500	.1489E-01	.1501E-01	-.1217E-03	2.379	.4494E-03	-.1792
4.000	.1357E-01	.1358E-01	-.1151E-04	2.611	.6124E-03	-.2404E-01

OBSERVACIONES DE LA SUMA DE CUADRADOS CORREGIDA = .568853E-01

OBSERVACIONES DE SUMA DE CUADRADOS CORREGIDAS PONDERADAS = .194068E-01

SUMA DE RESIDUALES CUADRADOS = .284693E-04

SUMA DE RESIDUALES CUADRADOS PESADOS = .189358E-04

S = .125618E-02 CON 12 GRADOS DE LIBERTAD

CORRELACION (Y, YHAT) = 1.00

AIC criterio = -183.74025

SC criterio = -187.06913

**PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS ESTIMADOS DESPUÉS DE AJUSTAR LOS VALORES AL MODELO DE TRES COMPARTIMIENTOS DEL VOLUNTARIO 2**

PARÁMETRO	ESTIMADO	ERROR ESTÁNDAR
Cmax	.764626	.037676
Volume	3.481443	.183716
K21	1.293954	1.732616
K31	.141999	8396.981612
K10	.919468	15.685702
K12	1.837617	3.157071
K13	.000452	12.360943
K10-HL	.753856	12.863290
Alfa-HL	.185701	.046585
Beta-HL	2.172830	66.305042
Gamma-H	4.885366	288544.094928
AUC	.831595	14.183113
Cl	3.201076	54.477741
AUMC	2.191739	326.602726
MRT	2.635584	347.843056
Vss	8.436706	970.059344

PARÁMETRO	ESTIMADO	ERROR ESTÁNDAR	LIMITE DE CONFIANZA 95%			
			UNIVARIADO	PLANAR		
A	.546225	.110427	.307663	.784788	.082030	1.010420
B	.218239	18.630232	-40.029905	40.466384	-78.096590	78.533069
C	.000161	18.751302	-40.509540	40.509862	-78.823605	78.823927
Alfa	3.732601	.937308	1.707672	5.757530	-.207505	7.672707
Beta	.319007	9.744389	-20.732454	21.370468	-40.642921	41.280934
Gamma	.141882	8388.368977	18121.816684	18122.100449	-35261.560578	35261.844342

**VALORES OBSERVADOS Y CALCULADOS AL AJUSTAR AL MODELO DE TRES COMPARTIMIENTOS. VOLUNTARIO 2**

X	Y	Y	RESIDUAL	PESO	SD-YHAT	ESTANDARIZADA
	OBSERVADO	CALCULADO	RESIDUAL			
.8000E-01	.6153	.6181	-.2817E-02	.2557	.1706E-01	-.2980
.1600	.4876	.5081	-.2059E-01	.3227	.9399E-02	-1.410
.2500	.4447	.4165	.2822E-01	.3537	.8177E-02	1.956
.3300	.3794	.3560	.2340E-01	.4147	.7545E-02	1.756
.4200	.2990	.3049	-.5897E-02	.5261	.6306E-02	-.4896
.5000	.2641	.2707	-.6592E-02	.5956	.5284E-02	-.5661
.5800	.2245	.2442	-.1969E-01	.7007	.4663E-02	-1.820
.6600	.2210	.2235	-.2435E-02	.7118	.4522E-02	-.2259
.7200	.2131	.2108	.2289E-02	.7384	.4585E-02	.2176
.8300	.1934	.1923	.1150E-02	.8133	.4766E-02	.1168
.9200	.1889	.1805	.8396E-02	.8328	.4858E-02	.8698
1.000	.1703	.1718	-.1503E-02	.9235	.4903E-02	-.1667
1.500	.1340	.1374	-.3356E-02	1.174	.5746E-02	-.4754
2.000	.1175	.1157	.1751E-02	1.339	.5608E-02	.2729
2.500	.1060	.9847E-01	.7494E-02	1.485	.4594E-02	1.125
3.000	.8818E-01	.8392E-01	.4256E-02	1.784	.4856E-02	.7651
3.500	.6525E-01	.7155E-01	-.6304E-02	2.411	.4383E-02	-1.371
4.000	.6007E-01	.6101E-01	-.9417E-03	2.619	.5853E-02	-.5549

OBSERVACIONES DE LA SUMA DE CUADRADOS CORREGIDA = .408532  
 OBSERVACIONES DE SUMA DE CUADRADOS CORREGIDAS PONDERADAS = .226638  
 SUMA DE RESIDUALES CUADRADOS = .245572E-02  
 SUMA DE RESIDUALES CUADRADOS PESADOS = .126432E-02  
 S = .986183E-02 CON 13 GRADOS DE LIBERTAD  
 CORRELACIÓN (Y, YHAT) = .997  
 AIC criteria = -108.11792  
 SC criteria = -111.44680

**PARAMÉTROS FARMACOCINÉTICOS ESTIMADOS DESPUÉS DE AJUSTAR LOS VALORES AL MODELO DE TRES COMPARTIMIENTOS DEL VOLUNTARIO 3**

PARAMÉTRICO	ESTIMADO	ERROR ESTÁNDAR
Cmax	.509362	.032059
Volumen	2.805472	.176511
K21	2.619627	.85021
K31	.087882	.658680
K10	.163271	13.654584
K12	2.842923	.456978
K13	2.363231	13.07765
K10-HL	4.245388	354.698487
Alfa-HL	.098014	.015057
Beta-HL	.693333	.377905
Gamma-HL	130.375852	11823.987836
AUC	3.119739	260.576149
CI	458051	38.296572
AUMC	553.671339	99148.548664
MRT	177.473628	16973.611263
Vss	81.292006	985.579770

PARAMÉTRICO ESTIMADO	ERROR ESTÁNDAR	LIMITE DE CONFIANZA 95%				
		UNIVARIADO	PLANAR			
A	.369113	.028928	.305443	.432784	.243728	.494498
B	.124602	.016702	.087842	.161362	.052212	.196993
C	.015646	.034131	-.059477	.090769	-.132292	.163584
Alpha	7.071885	1.087448	4.678420	9.465350	2.358504	11.785267
Beta	.999731	.545454	-.200808	2.200271	-1.364457	3.363920
Gamma	.005317	.482647	-1.056985	1.067618	-2.086644	2.097277

**VALORES OBSERVADOS Y CALCULADOS AL AJUSTAR AL MODELO DE TRES COMPARTIMIENTOS VOLUNTARIO 3**

X	Y OBSERVADA	Y CALCULADA	RESIDUAL	PESO RESIDUAL	SD-YHAT	ESTANDARIZADA
.8000E-01	.3498	.3403	.9524E-02	.1356	.8965E-02	3.072
.1600	.2238	.2409	-.1704E-01	.2119	.4776E-02	-2.891
.2500	.1786	.1757	.2898E-02	.2656	.4151E-02	.5410
.3300	.1488	.1410	.7804E-02	.3188	.3235E-02	1.480
.4200	.1220	.1164	.5537E-02	.3889	.2624E-02	1.119
.5800	.8896E-01	.9148E-01	-.2520E-02	.5332	.2276E-02	-.5990
.6300	.8226E-01	.8626E-01	-.3995E-02	.5766	.2154E-02	-.9830
.7200	.7682E-01	.7852E-01	-.1697E-02	.6174	.1923E-02	-.4236
.8300	.7114E-01	.7096E-01	.1757E-03	.6667	.1752E-02	.4502E-01
.9200	.6758E-01	.6579E-01	.1790E-02	.7018	.1764E-02	.4738
1.000	.6285E-01	.6173E-01	.1123E-02	.7547	.1857E-02	.3148
1.500	.4199E-01	.4334E-01	-.1355E-02	1.130	.2143E-02	-.5436
2.020	.3143E-01	.3202E-01	-.5873E-03	1.509	.1627E-02	-.2519
2.520	.2574E-01	.2547E-01	.2699E-03	1.843	.1549E-02	.1314
3.020	.2314E-01	.2148E-01	.1657E-02	2.050	.1498E-02	.8606
3.520	.1860E-01	.1905E-01	-.4476E-03	2.550	.1267E-02	-.2511
4.000	.1726E-01	.1760E-01	-.3415E-03	2.748	.1910E-02	-.3843

OBSERVACIONES DE LA SUMA DE CUADRADOS CORREGIDA = .123697  
 OBSERVACIONES DE SUMA DE CUADRADOS CORREGIDAS PONDERADAS = .391027E-01  
 SUMA DE RESIDUALES CUADRADOS = .516148E-03  
 SUMA DE RESIDUALES CUADRADOS PESADOS = .134197E-03  
 S = .349281E-02 CON 11 GRADOS DE LIBERTAD  
 CORRELACION (Y,YHAT) = .998

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS ESTIMADOS DESPUÉS DE AJUSTAR LOS VALORES AL MODELO DE TRES COMPARTIMIENTOS PARA EL VOLUNTARIO 4

PARÁMETRO	ESTIMADO	ERROR ESTÁNDAR
Cmax	.259175	.011719
Volumen	4.425578	.200013
K21	3.227628	.466516
K31	.275017	.047408
K10	.440176	.032691
K12	3.280378	.362856
K13	1.473408	.204800
K10-HL	1.574703	.116808
Alfa-HL	.090681	.009747
Beta-HL	.693161	.115152
Gamma-HL	13.562963	1.572484
AUC	.588798	.034538
Cl	1.948035	.114410
AUMC	9.863591	1.612135
MRT	16.752068	1.878472
Vss	32.633616	2.370102

PARAMÉTRO ESTIMADO	ERROR ESTÁNDAR	LIMITE DE CONFIANZA 95%			
		UNIVARIADO		PLANAR	
A	.167217	.009723	.145817 .188617	.125075 .209360	
B	.066377	.005611	.054027 .078727	.042057 .090697	
C	.025581	.002506	.020066 .031096	.014720 .036442	
Alpha	7.645521	822804	5.834538 9.456506	4.079199 11.211842	
Beta	.999980	.166289	.633980 1.365980	.279226 1.720733	
Gamma	.051106	.005931	.038052 .064160	.025398 .076813	

VALORES OBSERVADOS Y CALCULADOS AL AJUSTAR AL MODELO DE TRES COMPARTIMIENTOS: VOLUNTARIO 4

X	Y OBSERVADA	Y CALCULADA	RESIDUAL	PESO	SD-YHAT	STANDARDIZADA
.8000E-01	.1794	.1775	.1961E-02	.2135	.3031E-02	2.109
.1600	.1270	.1311	-.4181E-02	.3018	.1711E-02	-2.044
.2500	.1037	.1017	.2052E-02	.3694	.1471E-02	1.075
.3300	.8564E-01	.8629E-01	-.6471E-03	.4474	.1104E-02	-.3421
.4200	.7886E-01	.7539E-01	.3468E-02	.4859	.8835E-03	1.819
.5000	.6877E-01	.6885E-01	-.8223E-04	.5571	.8333E-03	-.4628E-01
.5800	.6332E-01	.6398E-01	-.6622E-03	.6051	.7999E-03	-.3884
.6600	.5791E-01	.6012E-01	-.2206E-02	.6616	.7487E-03	-1.347
.7200	.5810E-01	.5765E-01	.4535E-03	.6595	.7072E-03	.2733
.8300	.5512E-01	.5376E-01	.1364E-02	.6951	.6603E-03	.8377
.9200	.5166E-01	.5101E-01	.6536E-03	.7417	.6670E-03	.4177
1.000	.4681E-01	.4881E-01	-.1996E-02	.8185	.7007E-03	-1.367
1.500	.3921E-01	.3851E-01	.7039E-03	.9772	.8971E-03	.5967
2.000	.3132E-01	.3208E-01	-.7590E-03	1.223	.7900E-03	-.7140
3.000	.2557E-01	.2525E-01	.3203E-03	1.498	.7341E-03	.3389
3.500	.2362E-01	.2340E-01	.2243E-03	1.622	.8932E-03	.3095
24.00	.7480E-02	.7503E-02	-.2304E-04	5.122	.6472E-03	-2.474

OBSERVACIONES DE LA SUMA DE CUADRADOS CORREGIDA = .281454E-01  
 OBSERVACIONES DE SUMA DE CUADRADOS CORREGIDAS PONDERADAS = .173240E-01  
 SUMA DE RESIDUALES CUADRADOS = .509989E-04  
 SUMA DE RESIDUALES CUADRADOS PESADOS = .236055E-04  
 S = .146491E-02 CON 11 GRADOS DE LIBERTAD  
 CORRELACION (Y,YHAT) = .999  
 AIC criterio = -169.11854  
 SC criterio = -172.61890

PARAMÉTRROS FARMACOCINÉTICOS ESTIMADOS DESPUÉS DE AJUSTAR LOS VALORES AL MODELO DE TRES COMPARTIMIENTOS PARA EL VOLUNTARIO 5

PARÁMETRO	ESTIMADO	ERROR ESTÁNDAR
Cmax	.204771	.012810
Volume	4.349738	.271974
K21	2.142130	.636789
K31	.146696	.055230
K10	.937941	.146603
K12	1.882063	.339249
K13	1.459074	.309737
K10-HL	.739009	.115391
Alfa-HL	.125696	.019437
Beta-HL	.693147	.209714
Gamma-HL	12.968455	4.692043
AUC	.218320	.031528
Ci	4.079799	.589740
AUMC	2.752404	1.390891
MRT	12.607224	4.740950
Vss	51.434944	13.499696

PARAMÉTRO ESTIMADO	ERROR ESTÁNDAR	LIMITE DE CONFIANZA 95%			
		UNIVARIADO	PLANAR		
A	.150353	.123718	.176989	.098526	.202181
B	.046702	.023187	.070217	.000947	.092458
C	.007715	.002515	.012916	-.002403	.017834
Alpha	5.514456	3.670406	7.358506	1.926304	9.102608
Beta	1.000000	.345720	1.654279	-.273097	2.273096
Gamma	.053449	.011630	.095268	-.027922	.134820

VALORES OBSERVADOS Y CALCULADOS AL AJUSTAR AL MODELO DE TRES COMPARTIMIENTOS: VOLUNTARIO 5

X	Y	Y	RESIDUAL	PESO	SD-YHAT	ESTANDARDIZADA
	OBSERVADA	CALCULADA		RESIDUAL		
8000E-01	.1536	.1475	.6065E-02	.9003E-01	.4826E-02	2.629
.1600	.1033	.1097	-.6397E-02	.1339	.2442E-02	-1.755
2500	.7575E-01	.8186E-01	-.6113E-02	.1825	.2126E-02	-1.973
3300	.7069E-01	.6552E-01	.5167E-02	.1956	.1818E-02	1.645
.4100	.5993E-01	.5422E-01	.5713E-02	.2307	.1447E-02	1.897
5000	.4601E-01	.4538E-01	.6291E-03	.3005	.1158E-02	.2339
5800	.3847E-01	.3977E-01	-.1297E-02	.3594	.1050E-02	-.5267
.6600	.3496E-01	.3554E-01	-.5751E-03	.3955	.1019E-02	-.2458
7500	.3141E-01	.3188E-01	-.4669E-03	.4402	.1000E-02	-.2120
8300	.2933E-01	.2929E-01	.3837E-04	.4714	.9741E-03	.1806E-01
.9100	.2727E-01	.2714E-01	.1272E-03	.5070	.9426E-03	.6213E-01
1.010	.2464E-01	.2489E-01	-.2530E-03	.5611	.9101E-03	-.1304
1.500	.1815E-01	.1758E-01	.5699E-03	.7618	.9681E-03	.3645
2.000	.1188E-01	.1326E-01	-.1376E-02	1.164	.9078E-03	-1.167
2.500	.9930E-02	.1058E-01	-.6541E-03	1.392	.6961E-03	-.5598
3.000	.9270E-02	.8898E-02	.3724E-03	1.492	.5967E-03	.3181
3.500	.8480E-02	.7809E-02	.6706E-03	1.630	.6929E-03	.6395
4.000	.7350E-02	.7086E-02	.2643E-03	1.881	.8496E-03	.3284
24.60	.2030E-02	.2072E-02	-.4173E-04	6.811	.6149E-03	-3.486

OBSERVACIONES DE LA SUMA DE CUADROS CORREGIDA = .267878E-01  
 OBSERVACIONES DE SUMA DE CUADROS CORREGIDAS PONDERADAS = .690902E-02  
 SUMA DE RESIDUALES CUADROS = .180421E-03  
 SUMA DE RESIDUALES CUADROS PESADOS = .334884E-04  
 S = .160500E-02 CON 13 GRADOS DE LIBERTAD  
 CORRELACION (Y, YHAT) = .997  
 AIC criterio = -183.78194  
 SC criterio = -186.94863

**PARAMÉTRICOS FARMACOCINÉTICOS ESTIMADOS DESPUÉS DE AJUSTAR LOS VALORES AL MODELO DE TRES COMPARTIMIENTOS PARA EL VOLUNTARIO 6**

PARÁMETRO	ESTIMADO	ERROR ESTÁNDAR
Cmax	377029	.018384
Volumen	5.222414	.254684
K21	1.812975	1.221601
K31	.116159	1.001728
K10	.927473	9.374570
K12	1.402233	.744590
K13	1.588535	8.466955
K10-HL	.747350	7.546828
Alfa-HL	.144203	.024337
Beta-HL	.693152	.715971
Gamma-HL	17.057925	310.606506
AUC	.406512	4.097902
Cl	4.843650	48.874111
AUMC	6.771261	220.426613
MRT	16.656993	374.606094
Vss	80.680644	1001.752561

PARAMÉTRICO ESTIMADO	ERROR ESTÁNDAR	LÍMITE DE CONFIANZA 95%		
		UNIVARIADO	PLANAR	
A .291811	.036329	.213327	.370294	.139098 .444524
B .074181	.019473	.032111	.116250	-.007678 .156039
C .011030	.038125	-.071327	.093402	-.149228 .171302
Alfa 4.806748	.812030	3.052466	6.561030	1.393266 8.220230
Beta .999993	1.033947	-1.233713	3.233700	-3.346352 5.346339
Gamma .040635	.740658	-1.559458	1.640728	-3.072826 3.154096

**VALORES OBSERVADOS Y CALCULADOS AL AJUSTAR AL MODELO DE TRES COMPARTIMIENTOS: VOLUNTARIO 6**

X	Y OBSERVADA	Y CALCULADA	RESIDUAL	PESO RESIDUAL	SD-YHAT	ESTANDARIZADA
.8000E-01	.2847	.2781	.6547E-02	.1103	.7324E-02	1.796
.1600	.2039	.2094	-.5485E-02	.1539	.3779E-02	-.9453
.2500	.1558	.1564	-.6813E-03	.2015	.3236E-02	-.1332
.3300	.1154	.1240	.8553E-02	.2720	.2796E-02	-1.946
.4200	.1030	.9835E-01	.4624E-02	.3049	.2184E-02	1.049
.5000	.8845E-01	.8219E-01	.6258E-02	.3549	.1791E-02	1.492
.5800	.7322E-01	.7027E-01	.2945E-02	.4287	.1605E-02	.7698
.6600	.6085E-01	.6131E-01	-.4628E-03	.5159	.1542E-02	-.1340
.7200	.5343E-01	.5599E-01	-.2560E-02	.5875	.1517E-02	-.7994
.8300	.4830E-01	.4842E-01	-.1184E-03	.6499	.1462E-02	-.3900E-01
.9200	.4485E-01	.4370E-01	.1151E-02	.6999	.1411E-02	.3936
1.000	.4083E-01	.4027E-01	.5571E-03	.7689	.1379E-02	.2008
1.500	.2495E-01	.2715E-01	-.2202E-02	1.258	.1398E-02	-1.113
1.750	.2110E-01	.2324E-01	-.2135E-02	1.488	.1279E-02	-1.171
2.000	.1988E-01	.2023E-01	-.3547E-03	1.579	.1136E-02	-.1929
2.500	.1978E-01	.1606E-01	.3718E-02	1.587	.1161E-02	2.046
3.000	.1415E-01	.1346E-01	.6859E-03	2.219	.1211E-02	.5029
3.500	.1137E-01	.1181E-01	-.4442E-03	2.761	.9894E-03	-.3413
4.000	.1026E-01	.1074E-01	-.4802E-03	3.060	.1445E-02	-.8421

OBSERVACIONES DE LA SUMA DE CUADRADOS CORREGIDA = .965547E-01  
 OBSERVACIONES DE SUMA DE CUADRADOS CORREGIDAS PONDERADAS = .250419E-01  
 SUMA DE RESIDUALES CUADRADOS = .248468E-03  
 SUMA DE RESIDUALES CUADRADOS PESADOS = .959467E-04  
 S = .271671E-02 CON 13 GRADOS DE LIBERTAD 102  
 CORRELACION (Y, YHAT) = .999  
 AIC criterio = -163.78264  
 SC criterio = -166.94932

**PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS ESTIMADOS DESPUÉS DE AJUSTAR LOS VALORES AL MODELO DE TRES COMPARTIMIENTOS PARA EL VOLUNTARIO 7**

PARÁMETRO	ESTIMADO	ERROR ESTÁNDAR
Cmax	.326439	.015781
Volumen	3.945608	.190675
K21	2.201552	.560685
K31	.119843	.038300
K10	.796995	.131706
K12	1.777197	.277633
K13	1.480502	.203723
K10-HL	.869701	.143543
Alfa-HL	.129883	.018341
Beta-HL	.693148	.158947
Gamma-HL	17.591438	6.435826
AUC	.409587	.063233
Cl	3.144628	.486109
AUMC	7.277532	3.928209
MRT	17.767959	7.020370
Vss	55.873624	14.592768

PARÁMETRO	ESTIMADO	ERROR ESTÁNDAR	LÍMITE DE CONFIANZA DE 95%			
			UNIVARIADO	PLANAR		
A	.232410	.015845	.197106	.267714	.162365	.302455
B	.082872	.016871	.045281	.120462	.008290	.157453
C	.011157	.002767	.004991	.017324	-.001077	.023392
Alfa	5.336686	.754367	3.655840	7.017532	2.001819	8.671553
Beta	.999999	.229541	.488547	1.511452	2.001819	8.671553
Gamma	.039403	.014430	.007251	.071554	-.024388	.103193

**VALORES OBSERVADOS Y CALCULADOS AL AJUSTAR AL MODELO DE TRES COMPARTIMIENTOS: VOLUNTARIO 7**

X	Y	Y	RESIDUAL	PESO	SD-YHAT	ESTANDARDIZADA
	OBSERVADA	CALCULADA	RESIDUAL			
8000E-01	.2367	.2393	-.2611E-02	.9968E-01	.5853E-02	-1.018
.1600	.1850	.1807	.4292E-02	.1276	.3081E-02	.9064
.2500	.1393	.1368	.2510E-02	.1693	.2728E-02	.6160
.3300	.1071	.1105	-.3432E-02	.2203	.2278E-02	-.9413
.4100	.8990E-01	.9204E-01	-.2138E-02	.2624	.1788E-02	-.6092
.5000	.7526E-01	.7733E-01	-.2066E-02	.3135	.1507E-02	-.6309
.5800	.7239E-01	.6782E-01	.4566E-02	.3259	.1501E-02	1.427
.6600	.5855E-01	.6057E-01	-.2017E-02	.4029	.1565E-02	-.7292
.7100	.5834E-01	.5685E-01	.1491E-02	.4044	.1594E-02	.5433
1.060	.4453E-01	.4022E-01	.4306E-02	.5296	.1402E-02	1.8
1.500	.2559E-01	.2909E-01	-.3496E-02	.9219	.1325E-02	-2.143
2.000	.2094E-01	.2153E-01	-.5928E-03	1.127	.1267E-02	-.4183
3.000	.1457E-01	.1404E-01	.5305E-03	1.619	.8020E-03	.3878
3.500	.1251E-01	.1222E-01	.2873E-03	1.886	.8455E-03	.2391
4.000	.1121E-01	.1105E01	.1616E-03	2.104	.1016E-02	.1702
24.00	.4300E-02	.4334E-02	-.3382E-04	5.486	.8614E-03	-2.494

OBSERVACIONES DE LA SUMA DE CUADRADOS CORREGIDA = .669625E-01  
 OBSERVACIONES DE SUMA DE CUADRADOS CORREGIDA PONDERADAS = .183696E-01  
 SUMA DE RESIDUALES CUADRADOS = .110801E-03  
 SUMA DE RESIDUALES CUADRADOS PESADOS = .407167E-04  
 S = .201784E-02 CON 10 GRADOS DE LIBERTAD  
 CORRELACION (Y,YHAT) = .999

AIC criterio = -149.74196  
 SC criterio = -153.42419

**PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS ESTIMADOS DESPUÉS DE AJUSTAR LOS VALORES AL MODELO DE TRES COMPARTIMIENTOS PARA EL VOLUNTARIO 8**

PARÁMETRO	ESTIMADO	ERROR
		ESTÁNDAR
C <sub>max</sub>	.214359	.014884
Volume	5.318192	.369027
K <sub>21</sub>	1.450656	.443145
K <sub>31</sub>	.072268	.125256
K <sub>10</sub>	.535067	.938886
K <sub>12</sub>	2.850875	.502643
K <sub>13</sub>	1.795879	.473547
K <sub>10-HL</sub>	1.295440	2.269690
Alfa-HL	.113742	.013154
Beta-HL	1.164458	.628025
Gamma-HL	44.824470	141.182904
AUC	.400620	.693600
CI	2.845588	4.934257
AUMC	20.826362	108.291632
MRT	51.985305	180.702106
V <sub>ss</sub>	147.928767	260.110628

PARAMÉTR	ESTIMADO	ERROR	LIMITE DE CONFIANZA 95%			
		ESTÁNDAR	UNIVARIADO	PLANAR		
A	.179321	.012902	.151448	207193	.125087	.233555
B	.030079	.003726	.02203	.038128	.014418	.045740
C	.004959	.005519	-.006965	.016882	-.018242	.028160
Alfa	6.094028	.705439	4.570020	7.618036	3.128613	9.059443
Beta	.595253	.321358	-.098998	1.289504	-.755620	1.946126
Gamma	.015464	.048754	-.089863	.120790	-.189481	.220408

**VALORES OBSERVADOS Y CALCULADOS AL AJUSTAR AL MODELO DE TRES COMPARTIMIENTOS: VOLUNTARIO 8**

X	Y		RESIDUAL	PESO	SD-YHAT	ESTANDARIZADA
	OBSERVADA	CALCULADA				
8000E-01	.1491	.1438	.5318E-02	.1058	.5418E-02	2.062
.1600	.9298E-01	.9993E-01	-.6948E-02	.1696	.2665E-02	-1.773
.2500	.6921E-01	.6994E-01	-.7318E-03	.2279	.2272E-02	-.2153
.3300	.5608E-01	.5365E-01	.2430E-02	.2812	.1894E-02	.7698
.4200	.4181E-01	.4222E-01	-.4114E-03	.3772	.1419E-02	-.1447
.5000	.3800E-01	.3577E-01	.2226E-02	.4150	.1148E-02	.7938
.5800	.3309E-01	.3144E-01	.1647E-02	.4766	.1046E-02	.6270
.6600	.2811E-01	.2843E-01	-.3179E-03	.5611	.1029E-02	-.1328
.7200	.2573E-01	.2673E-01	-.9970E-03	.6130	.1028E-02	-.4390
.8300	.2455E-01	.2439E-01	.1619E-03	.6424	.1007E-02	.7304E-01
.9200	.2291E-01	.2294E-01	-.3261E-04	.6884	.9739E-03	-.1523E-01
1.000	.2158E-01	.2187E-01	-.2934E-03	.7308	.9438E-03	-.1411
1.560	.1443E-01	.1674E-01	-.2308E-02	1.093	.1003E-02	-1.466
2.060	.1303E-01	.1363E-01	-.5989E-03	1.210	.1026E-02	-.4137
2.500	.1670E-01	.1156E-01	.5138E-02	.9444	.8854E-03	2.850
3.000	.8980E-02	.9777E-02	-.7972E-03	1.756	.7175E-03	-.6198
3.500	.8280E-02	.8442E-02	-.1624E-03	1.905	.7717E-03	-.1371
4.000	.7290E-02	.7442E-02	-.1522E-03	2.163	.1048E-02	-.1870
23.88	.3400E-02	.3428E-02	-.2759E-04	4.639	.9063E-03	-5.880

OBSERVACIONES DE LA SUMA DE CUADRADOS CORREGIDA = .230111E-01  
 OBSERVACIONES DE SUMA DE CUADRADOS CORREGIDAS PONDERADAS = .592348E-02  
 SUMA DE RESIDUALES CUADRADOS = .124813E-03  
 SUMA DE RESIDUALES CUADRADOS PESADOS = .495288E-04  
 S = .195190E-02 CON 13 GRADOS DE LIBERTAD  
 CORRELACION (Y,YHAT) = .997  
 AIC criterio = -176.34615  
 SC criterio = -179.51283

PARAMÉTROS FARMACOCINÉTICOS ESTIMADOS DESPUÉS DE AJUSTAR LOS VALORES AL MODELO DE TRES COMPARTIMIENTOS PARA EL VOLUNTARIO 9

PARÁMETRO	ESTIMADO	ERROR ESTANDAR
Cmax	256923	.007848
Volumen	3.542302	.108146
K21	3.238010	.296314
K31	.244257	.023302
K10	.488856	.025079
K12	3.075572	.247326
K13	1.424866	.111052
K10-HL	1.417896	.072659
Alfa-HL	.093423	.006789
Beta-HL	.693148	.063405
Gamma-H	13.301169	1.020088
AUC	.525560	.021754
CI	1.731877	.071763
AUMC	8.367672	.963586
MRT	15.921439	1.229002
Vss	27.570783	1.252908

PARÁMETRO	ESTIMADO	ERROR ESTANDAR	LIMITE DE CONFIANZA 95%			
			UNIVARIADO	PLANAR		
A	.162988	.006629	.148667	.177308	.135123	.190852
B	.071414	.003791	.063224	.079604	.055478	.087350
C	.022522	.001312	.019687	.025356	.017006	.028037
Alfa	7.419451	.539714	6.253470	8.585432	5.150685	9.688217
Beta	.999999	.091566	.802183	1.197816	.615089	1.384910
Gamma	.052112	.004001	.043469	.060754	.035295	.068929

VALORES OBSERVADOS Y CALCULADOS AL AJUSTAR AL MODELO DE TRES COMPARTIMIENTOS: VOLUNTARIO 9

X	Y OBSERVADA	Y CALCULADA	RESIDUAL	PESO	SD-YHAT	ESTANDARDIZADA
.8000E-01	.1798	.1784	.1381E-02	.1830	.2146E-02	1.993
.1600	.1312	.1329	-.1767E-02	.2508	.1191E-02	-1.168
.2500	.1020	.1034	-.1381E-02	.3226	.1041E-02	-1.029
.3300	.8811E-01	.8757E-01	.5440E-03	.3734	.7928E-03	.3984
.4200	.7698E-01	.7618E-01	.7988E-03	.4274	.6190E-03	.5963
.5000	.7215E-01	.6925E-01	.2902E-02	.4560	.5737E-03	2.218
.5800	.6527E-01	.6404E-01	.1230E-02	.5040	.5553E-03	.9917
.6600	.5912E-01	.5989E-01	-.7682E-03	.5565	.5289E-03	-.6509
.7200	.5677E-01	.5723E-01	-.4633E-03	.5795	.5043E-03	-.3985
.8300	.5119E-01	.5305E-01	-.1863E-02	.6427	.4669E-03	-1.680
.9200	.4968E-01	.5010E-01	-.4241E-03	.6622	.4569E-03	-.3877
1.000	.4849E-01	.4775E-01	.7425E-03	.6785	.4649E-03	.6906
1.500	.3552E-01	.3677E-01	-.1245E-02	.9262	.5661E-03	-1.505
2.000	.3016E-01	.2996E-01	.2026E-03	1.091	.4998E-03	.2608
2.500	.2528E-01	.2563E-01	-.3526E-03	1.301	.3892E-03	-.4696
3.000	.2308E-01	.2282E-01	.2624E-03	1.425	.3672E-03	.3646
3.500	.2106E-01	.2092E-01	.1368E-03	1.562	.4310E-03	.2136
4.000	.2009E-01	.1959E-01	.4980E-03	1.638	.5097E-03	.8964
25.00	.6070E-02	.6121E-02	-.5072E-04	5.420	.4143E-03	-4.695

OBSERVACIONES DE LA SUMA DE CUADRADOS CORREGIDA = .328236E-01  
 OBSERVACIONES DE SUMA DE CUADRADOS CORREGIDAS PONDERADAS = .170029E-01  
 SUMA DE RESIDUALES CUADRADOS = .248683E-04  
 SUMA DE RESIDUALES CUADRADOS PESADOS = .121012E-04  
 S = .964813E-03 CON 13 GRADOS DE LIBERTAD  
 CORRELACION (Y,YHAT) = 1.00  
 AIC criterio = -203.12187  
 SC criterio = -206.28855

**PARAMÉTROS FARMACOCINÉTICOS ESTIMADOS DESPUÉS DE AJUSTAR LOS VALORES AL MODELO DE TRES COMPARTIMIENTOS PARA EL VOLUNTARIO 10**

PARÁMETRO	ESTIMADO	ERROR ESTÁNDAR
Cmax	263399	.018356
Volumen	3.568734	.248519
K21	2.795160	.177909
K31	.211694	.013551
K10	.857640	.067642
K12	3.758006	.329316
K13	2.434906	.200993
K10-HL	.808203	.063685
Alfa-HL	.078355	.005681
Beta-HL	.596595	.041565
Gamma-HL	14.038101	1.001957
AUC	.307121	.012302
CI	3.060688	.122739
AUMC	4.958424	.566645
MRT	16.144880	1.237864
Vss	49.414434	2.148767

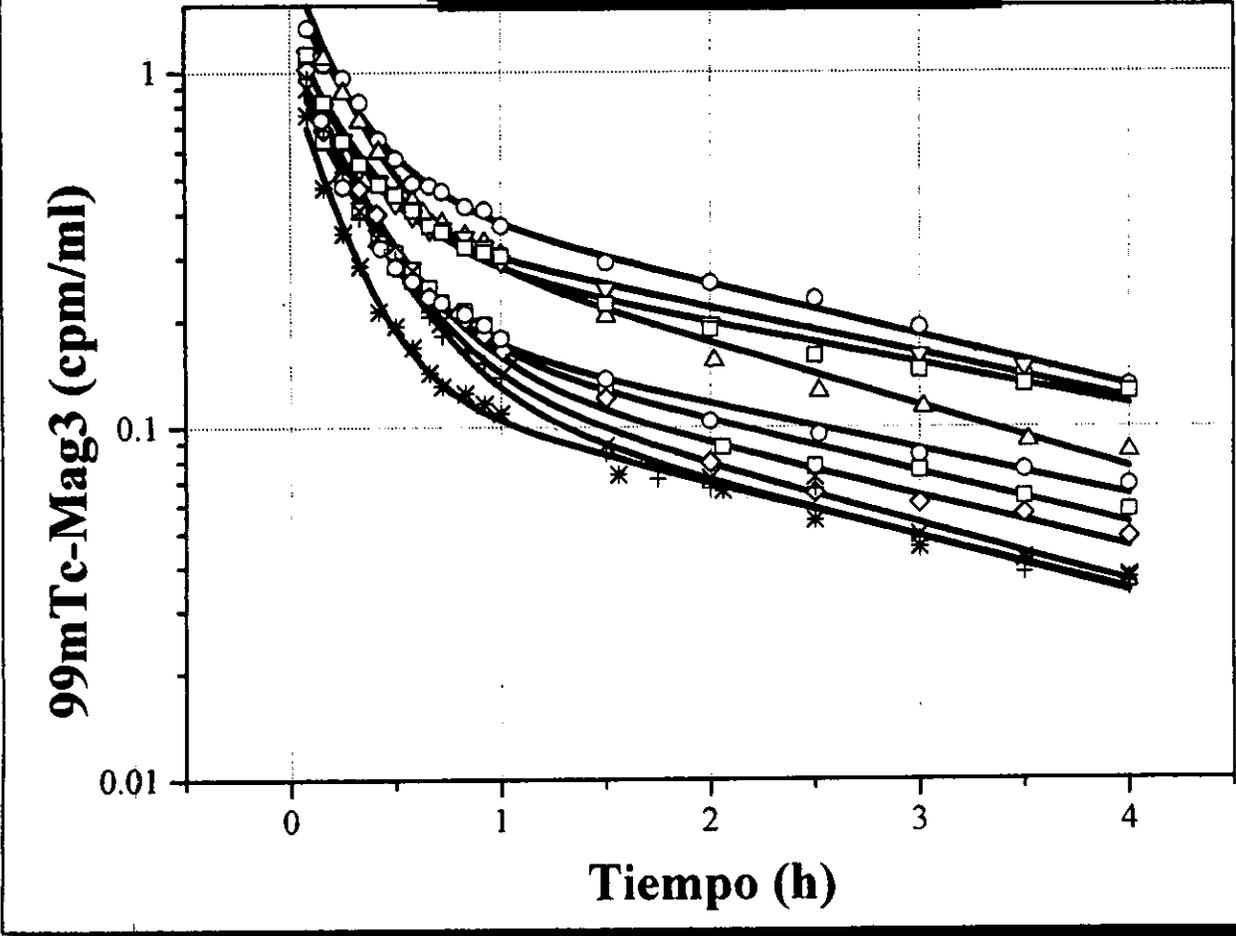
PARAMÉTRO ESTIMADO	ERROR ESTÁNDAR	LIMITE DE CONFIANZA 95%			
		UNIVARIADO		PLANAR	
A	.203586	.166759	.240413	.131064	.276108
B	.047817	.042325	.053309	.037001	.058633
C	.011996	.010845	.013147	.009729	.014263
Alpha	8.846190	7.433015	10.259364	6.063266	11.629114
Beta	1.161840	.983500	1.340179	.810640	1.513039
Gamma	.049376	.041612	.057141	.034080	.064666

**VALORES OBSERVADOS Y CALCULADOS AL AJUSTAR AL MODELO DE TRES COMPARTIMIENTOS: VOLUNTARIO 10**

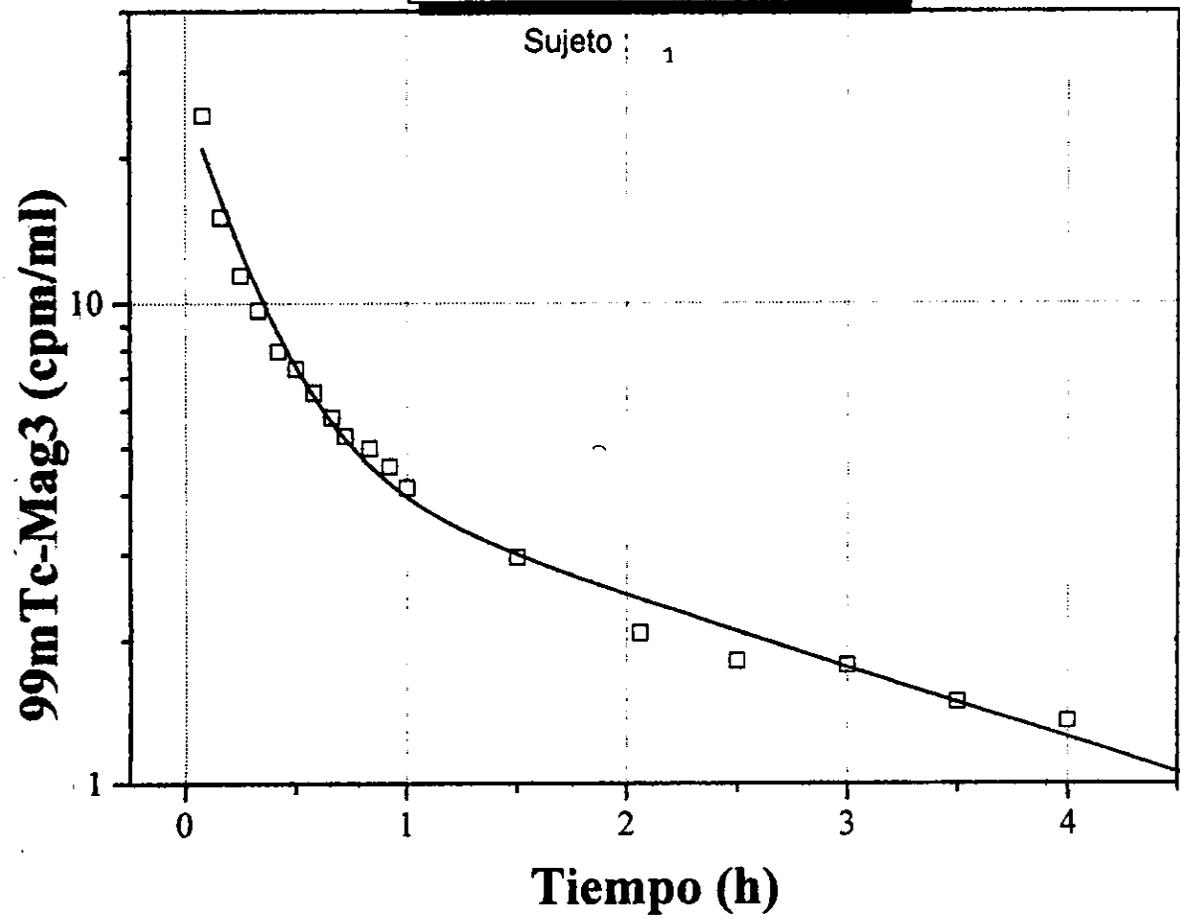
X	Y OBSERVADA	Y CALCULADA	RESIDUAL	PESO RESIDUAL	SD-YHAT	ESTANDARDIZADA
.1500	.1064	.1061	.3537E-03	.1595	.1184E-02	1.851
2.500	.6904E-01	.6991E-01	-.8710E-03	.2460	.8420E-03	-1.841
.4300	.4642E-01	.4530E-01	.1125E-02	.3658	.4192E-03	1.674
5.000	.4087E-01	.4089E-01	-.2389E-04	.4155	.3412E-03	-.3619E-01
5800	.3741E-01	.3723E-01	.1752E-03	.4539	.3093E-03	.2737
.6600	.3370E-01	.3441E-01	-.7150E-03	.5039	.2880E-03	-1.172
.7200	.3253E-01	.3264E-01	-.1108E-03	.5220	.2713E-03	-.1831
.8300	.3025E-01	.2988E-01	.3742E-03	.5614	.2479E-03	.6350
.9200	.2815E-01	.2794E-01	.2075E-03	.6033	.2434E-03	.3662
1.000	.2573E-01	.2641E-01	-.6797E-03	.6600	.2498E-03	-1.273
1.500	.1984E-01	.1951E-01	.3303E-03	.8559	.2961E-03	.7778
2.000	.1503E-01	.1555E-01	-.5198E-03	1.130	.2455E-03	-1.376
2.520	.1376E-01	.1315E-01	.6087E-03	1.234	.1872E-03	1.567
3.000	.1203E-01	.1181E-01	.2206E-03	1.412	.1835E-03	.6147
3.500	.1094E-01	.1091E-01	.2840E-04	1.552	.2115E-03	.8847E-01
4.000	.9930E-02	.1030E-01	-.3744E-03	1.710	.2399E-03	-1.353
24.00	.3680E-02	.3668E-02	.1238E-04	4.615	.2228E-03	1.603

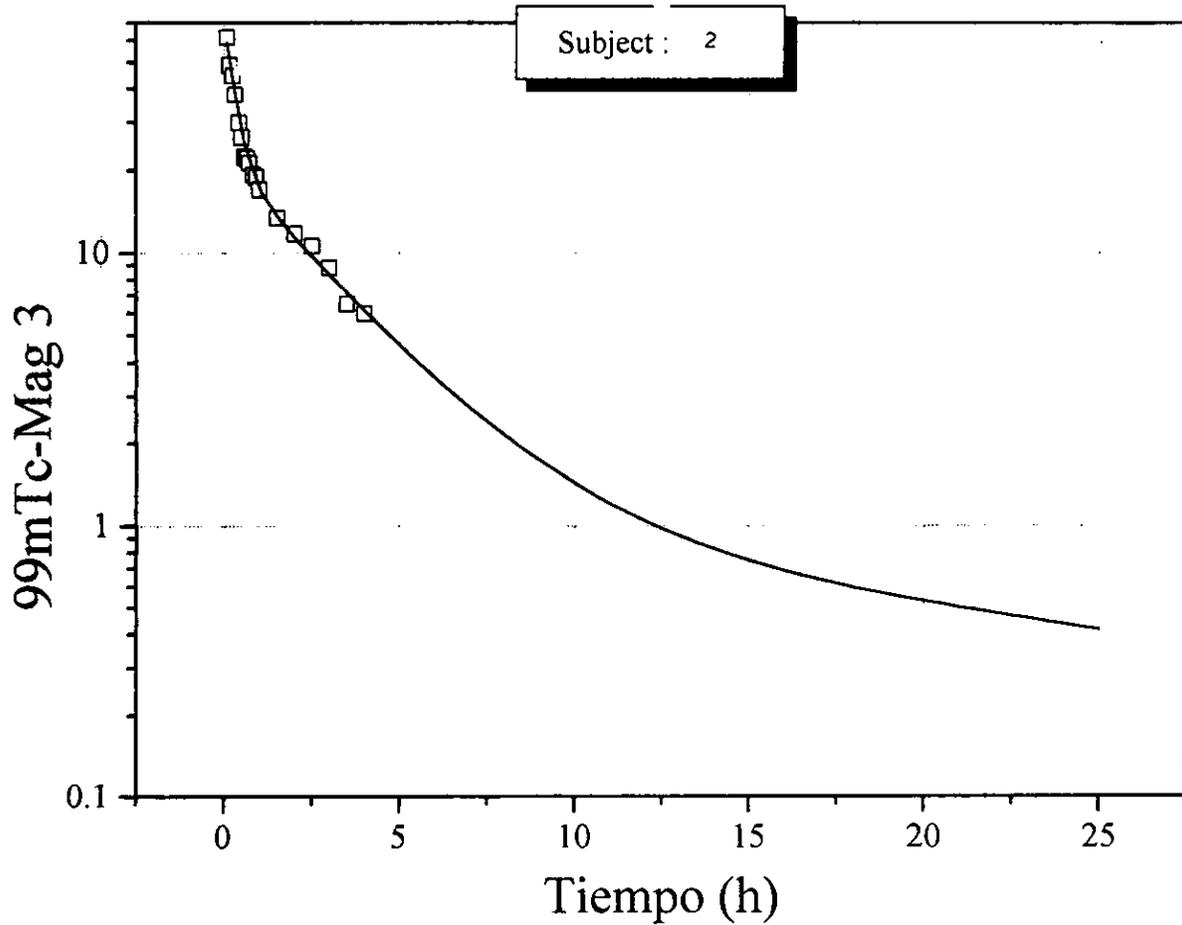
OBSERVACIONES DE LA SUMA DE CUADROS CORREGIDA = .101855E-01  
 OBSERVACIONES DE SUMA DE CUADROS CORREGIDAS PONDERADAS = .419551E-02  
 SUMA DE RESIDUALES CUADROS= .428873E-05  
 SUMA DE RESIDUALES CUADROS PESADOS = .252363E-05  
 S = .478979E-03 CON 11 GRADOS DE LIBERTAD  
 CORRELACION (Y, YHAT) = 1.00

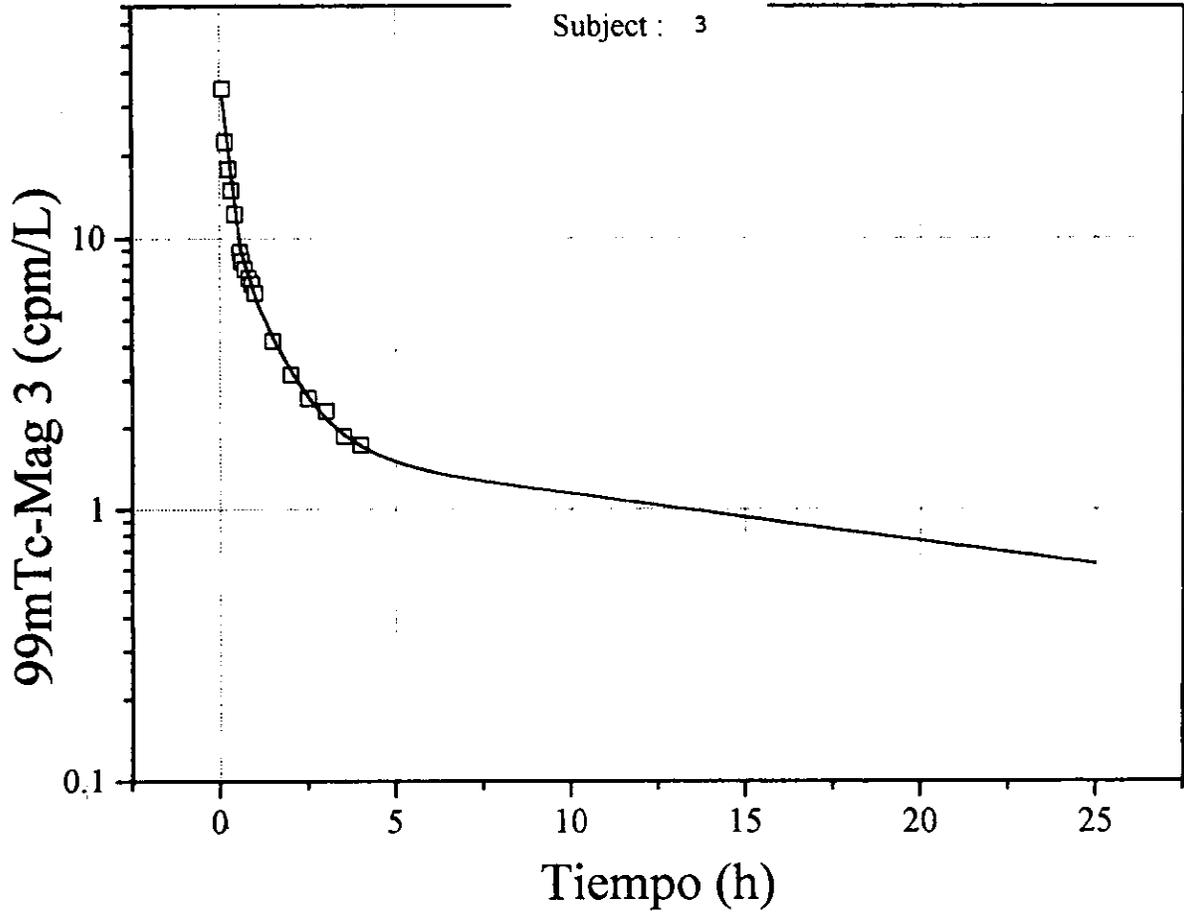
### Ajustes individuales

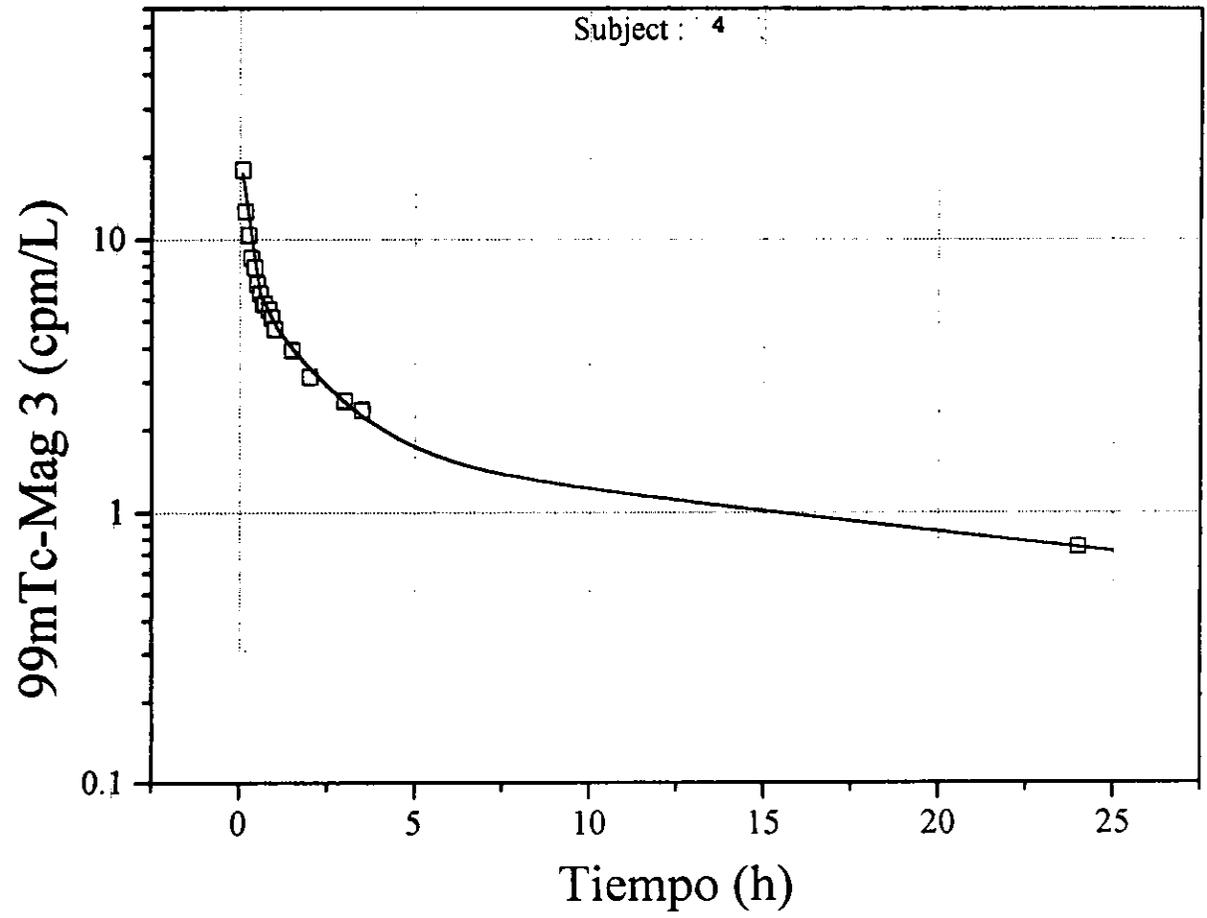


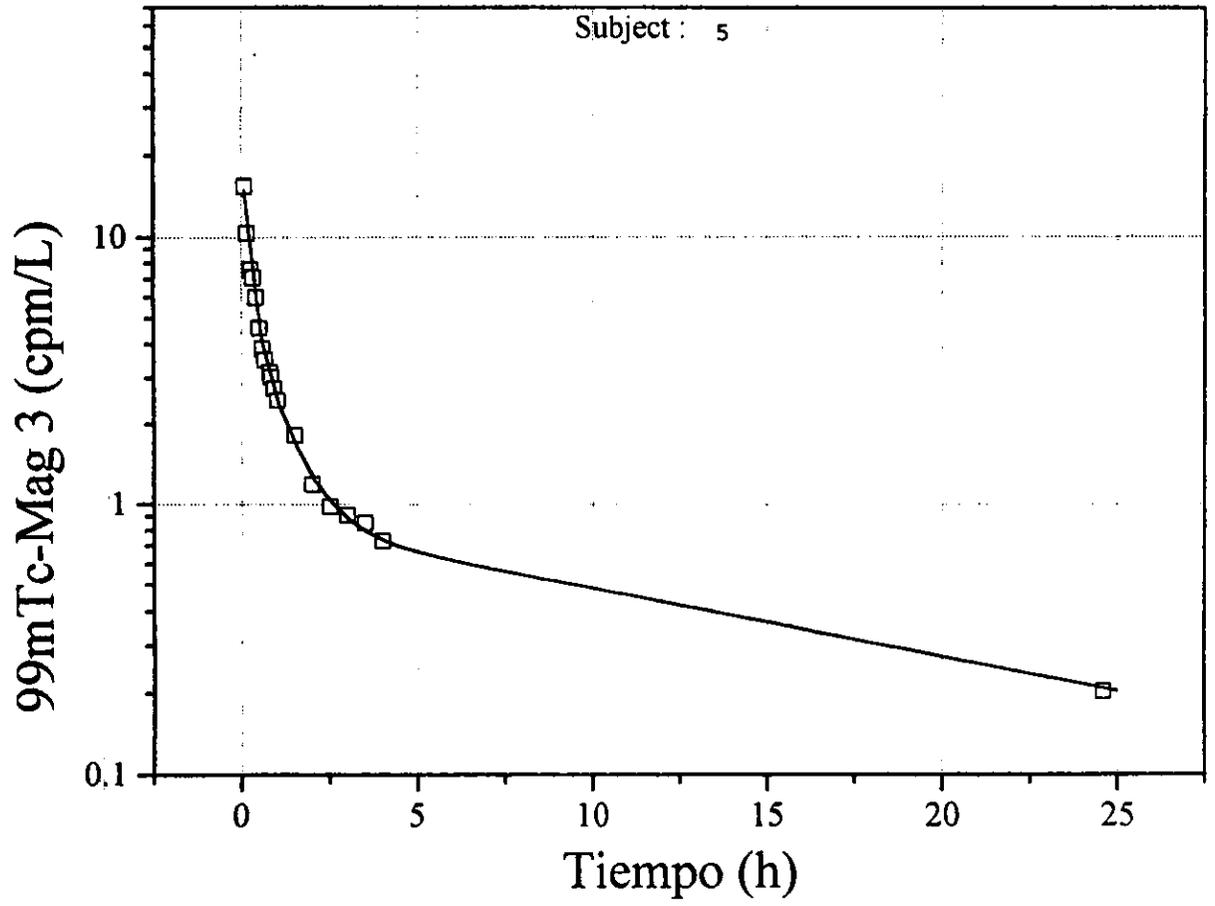
# Ajuste Individual

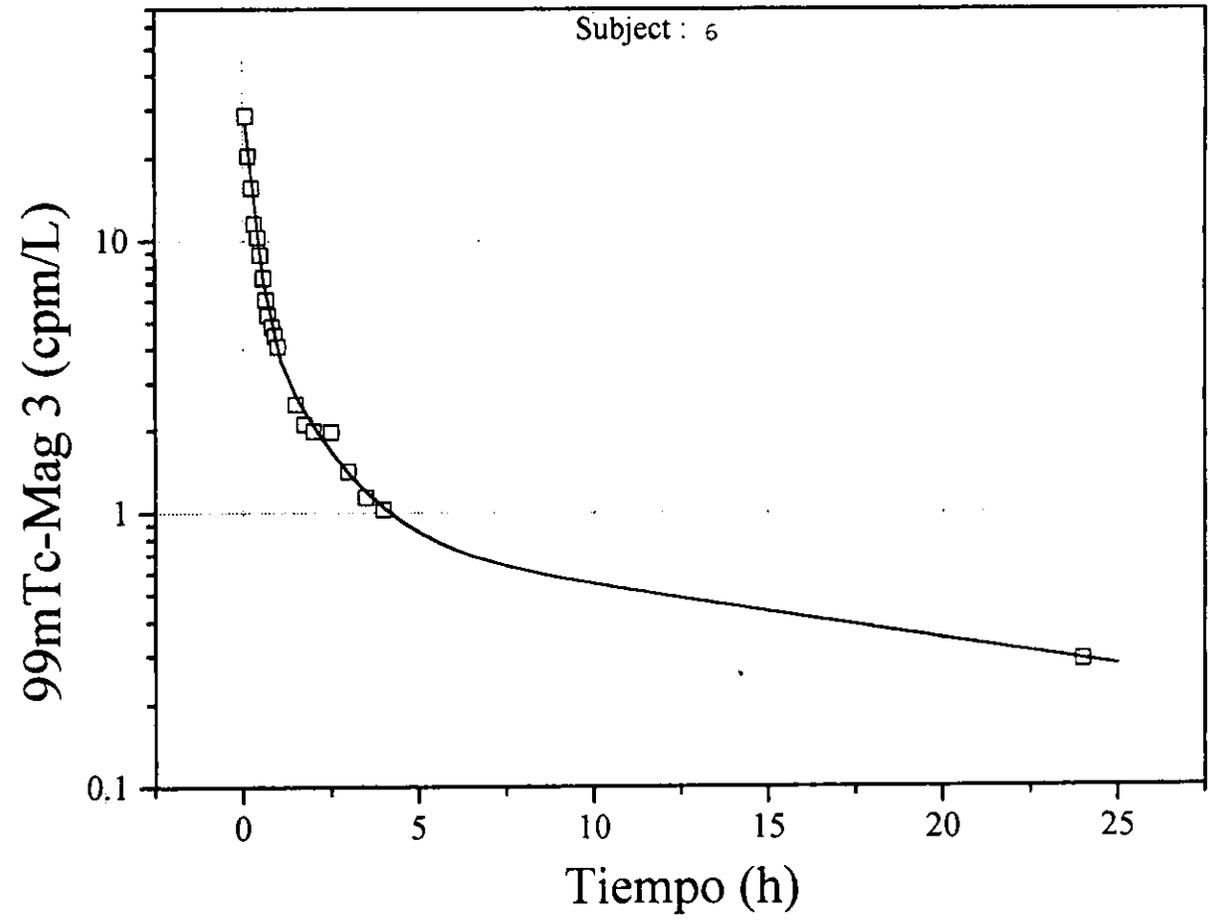


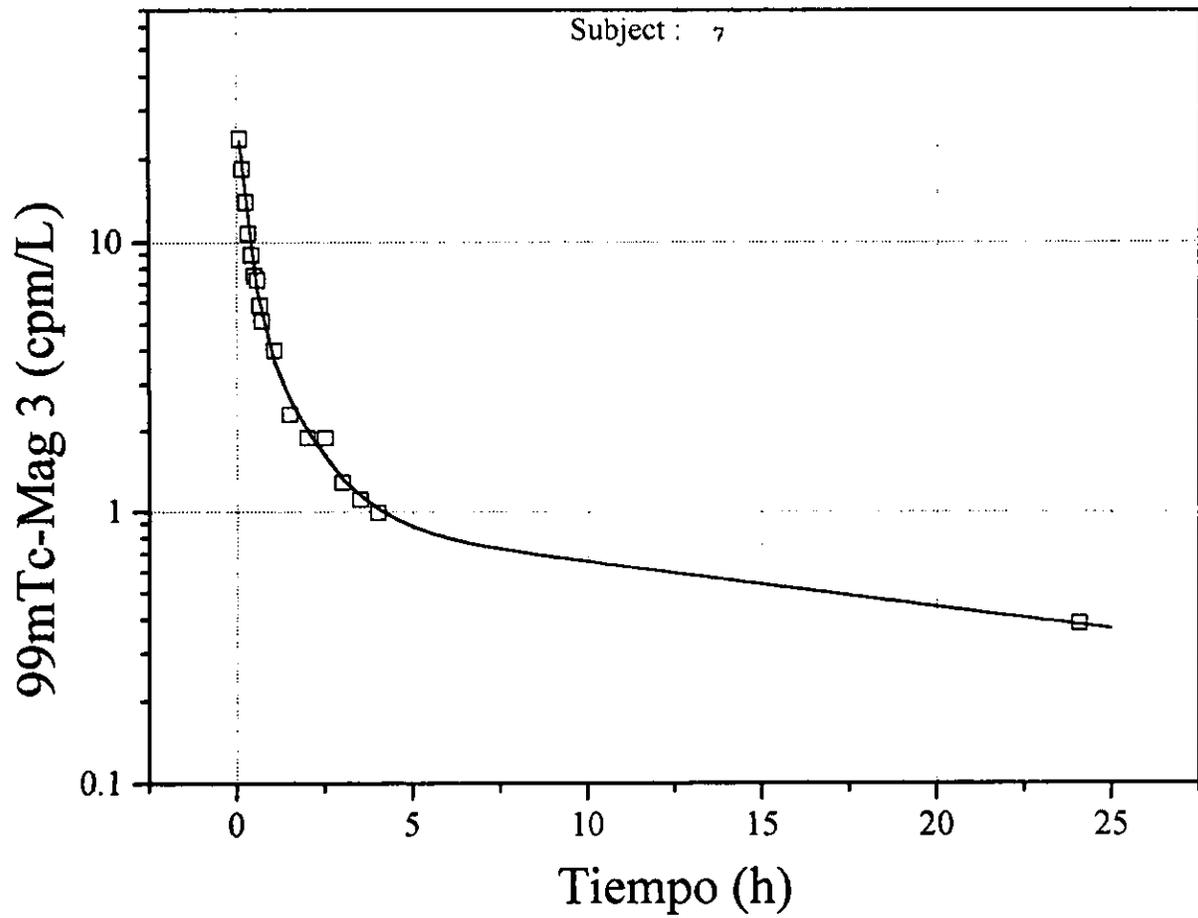


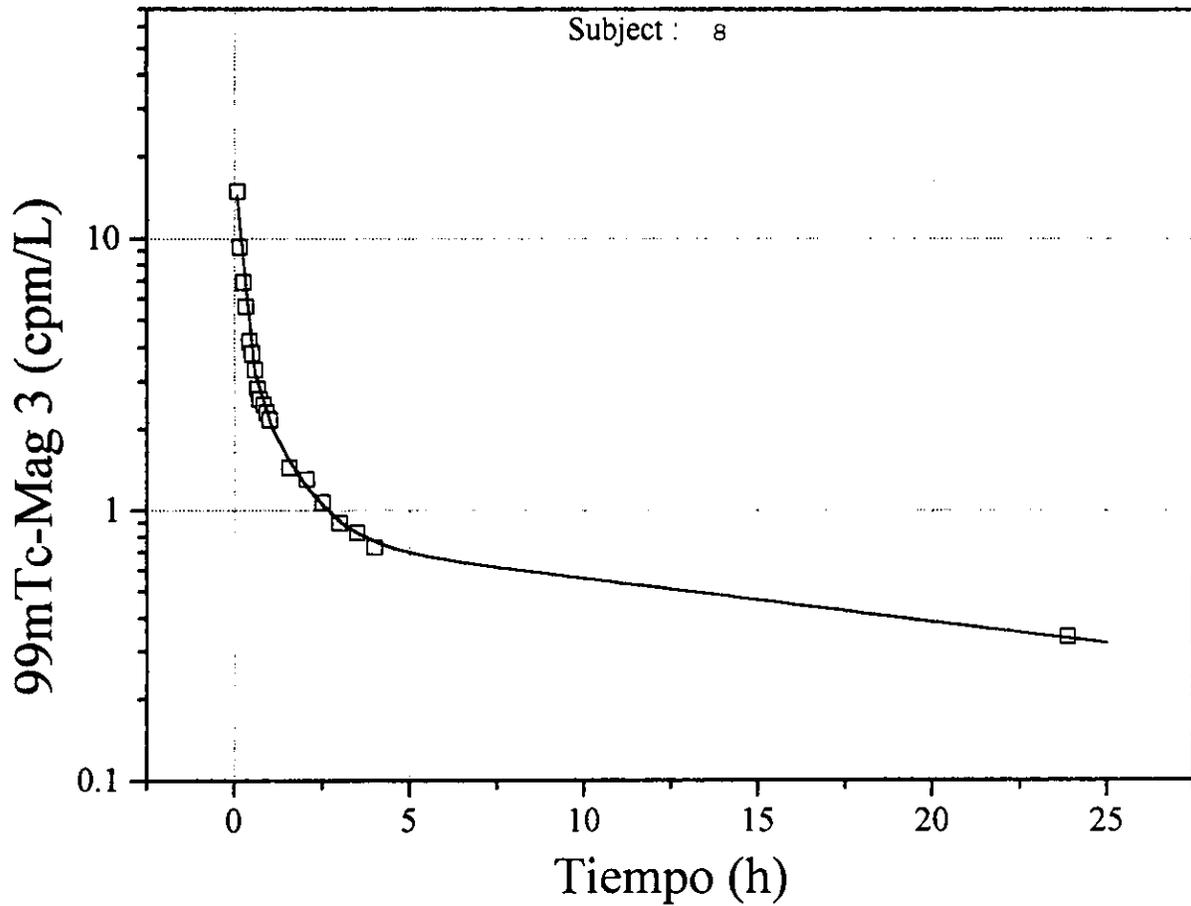


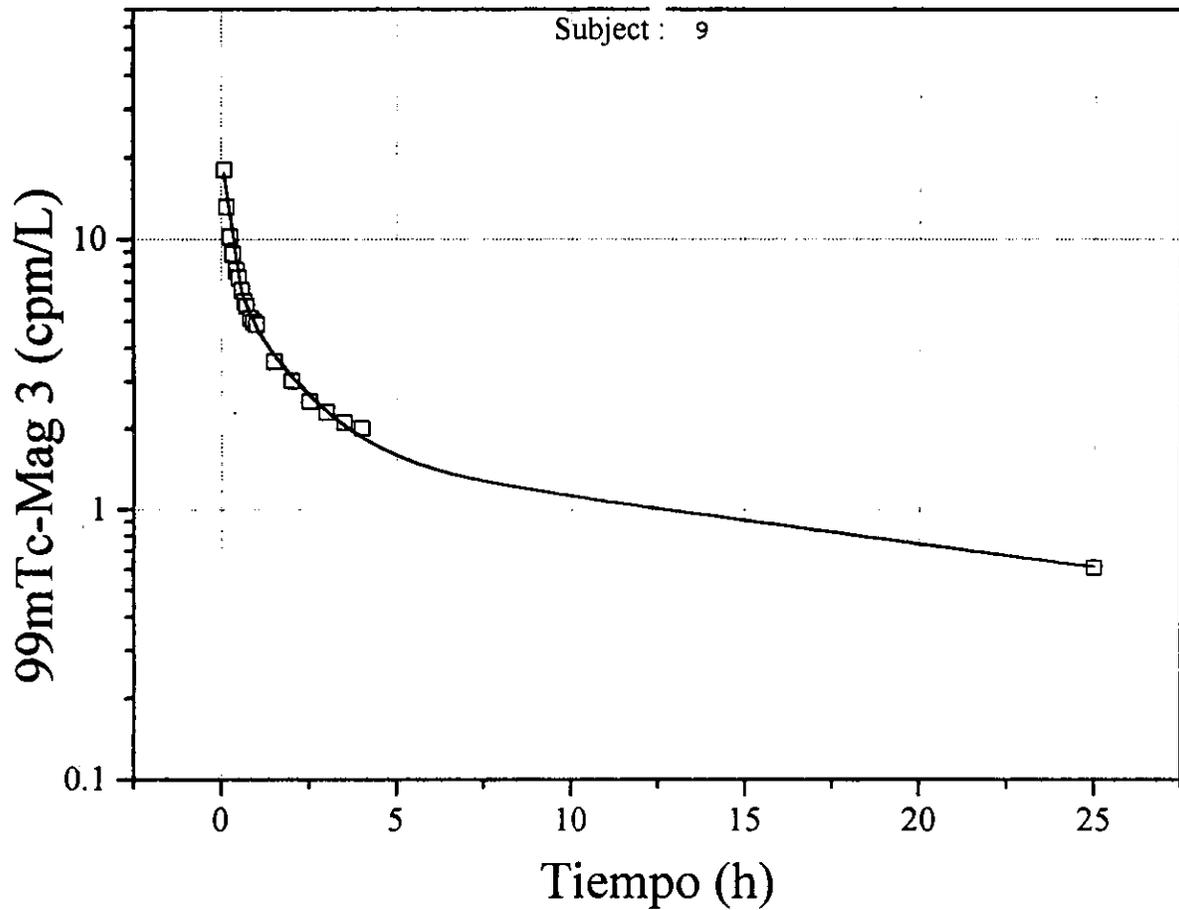


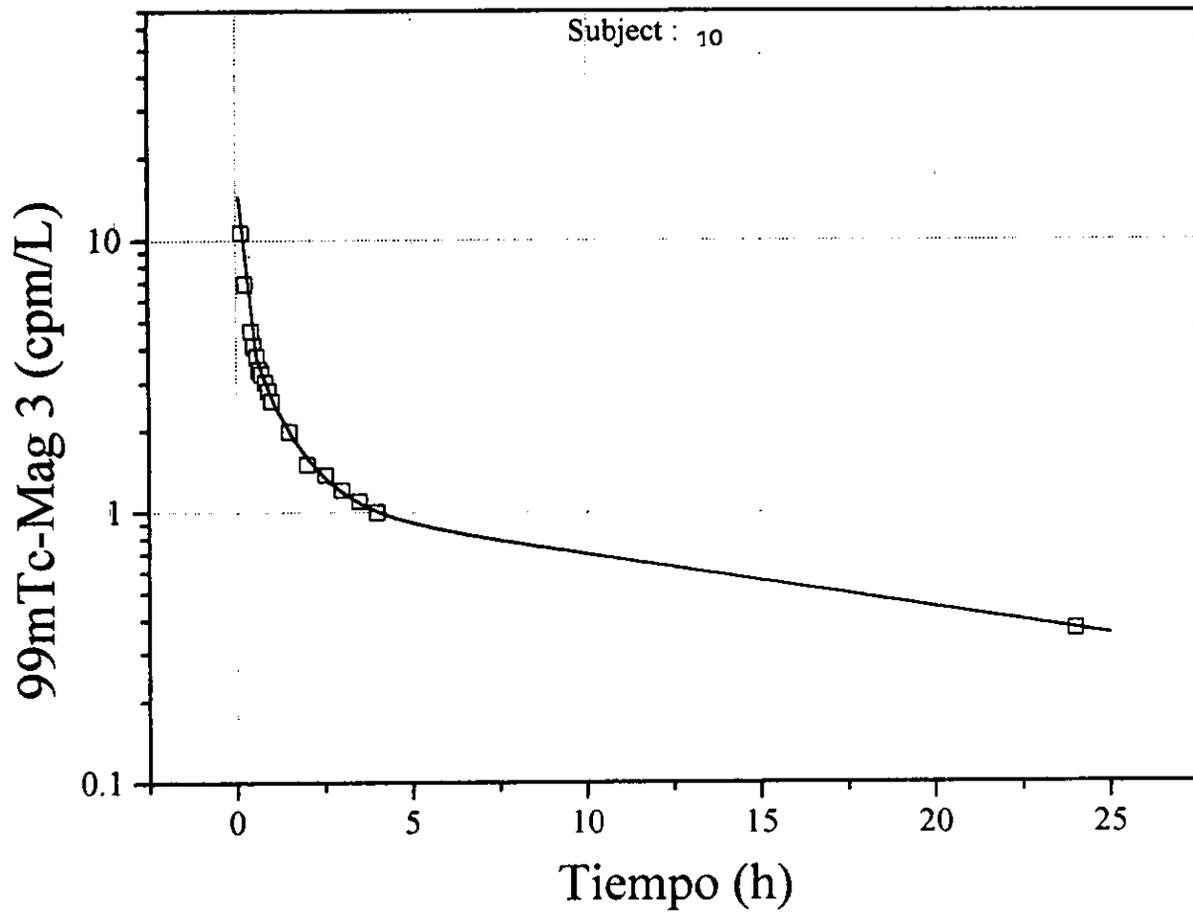














INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES  
 DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS  
 UNIDAD DE CONTROL DE CALIDAD

SOLICITUD DE CONTROL DE CALIDAD

PRODUCTO: \_\_\_\_\_ LOTE No. \_\_\_\_\_ No. DE FRASCOS o mls. POR LOTE \_\_\_\_\_  
 ISOTOPO: \_\_\_\_\_ FECHA DE PRODUCCION \_\_\_\_\_ FECHA DE CADUCIDAD \_\_\_\_\_  
 FECHA DE LIOFILIZACION \_\_\_\_\_

SE SOLICITA CONTROL DE:  
 MATERIA PRIMA  CONTROL PROCESO  CONTROL DE PRODUCTO TERMINADO  INSPECCION

TIPO DE PRUEBA SOLICITADA

PRUEBAS FISICAS:	PRUEBAS QUIMICAS:	PRUEBAS BIOLÓGICAS:
APARIENCIA <input type="radio"/>	PUREZA QUIMICA <input type="radio"/>	ESTERILIDAD <input type="radio"/>
CONCENTRACION RADIACTIVA <input type="radio"/>	PUREZA RADIOQUIMICA <input type="radio"/>	PIROGENOS <input type="radio"/>
PUREZA RADIONUCLIDICA <input type="radio"/>	pH <input type="radio"/>	DISTRIBUCION BIOLÓGICA <input type="radio"/>
TAMAÑO DE PARTICULA <input type="radio"/>		TOXICIDAD <input type="radio"/>
NUMERO DE PARTICULAS <input type="radio"/>		

MUESTRA ENVIADA DE \_\_\_\_\_ (frascos, mls. ) CON UNA ACTIVIDAD DE \_\_\_\_\_ mCi.  
 CALIBRADA A LAS \_\_\_\_\_ hrs. DEL \_\_\_\_\_ DE \_\_\_\_\_ DE 19 \_\_\_\_\_

OBSERVACIONES: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

RECIBIDA POR:

PREPARADA POR:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_





INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES  
 DEPARTAMENTO DE MATERIALES RADIACTIVOS  
 UNIDAD DE CONTROL DE CALIDAD

ININ  
 PRODUCTO: \_\_\_\_\_ LOTE No. \_\_\_\_\_  
 FECHA DE PRODUCCION: \_\_\_\_\_ FECHA DE CADUCIDAD: \_\_\_\_\_  
 TECNICA: \_\_\_\_\_ Centro Nuclear a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

SOPORTE: _____	SOLVENTE (SOLUCION ELECTROLITICA) _____
VOLTAJE: _____	INTENSIDAD CORRIENTE: _____ DURACION (FRENTE) _____

fondo : _____ 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____ 6 _____ 7 _____ 8 _____ 9 _____ 10 _____ 11 _____ 12 _____ 13 _____ 14 _____ 15 _____ 16 _____ 17 _____ 18 _____ fondo : _____	fondo _____ 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____ 6 _____ 7 _____ 8 _____ 9 _____ 10 _____ 11 _____ 12 _____ 13 _____ 14 _____ 15 _____ 16 _____ 17 _____ 18 _____ fondo : _____
---	---

Actividad total _____ R <sub>f</sub> (V.M.) _____ COMPUESTO % _____ R <sub>f</sub> (V.M.) _____ IMPUREZA % _____ R <sub>f</sub> (V.M.) _____ IMPUREZA % _____	Actividad total _____ R <sub>f</sub> (V.M.) _____ COMPUESTO % _____ R <sub>f</sub> (V.M.) _____ IMPUREZA % _____ R <sub>f</sub> (V.M.) _____ IMPUREZA % _____
--	--

PROMEDIO: 1. COMPUESTO : \_\_\_\_\_  
 2. IMPUREZA : \_\_\_\_\_  
 3. IMPUREZA : \_\_\_\_\_  
 EL PRODUCTO ( ) CUMPLE ESPECIFICACIONES.  
 PRACCIÓN: \_\_\_\_\_

149-017





ININ

INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NUCLEARES

GERENCIA DE SERVICIOS TECNICOS NUCLEARES

DEPARTAMENTO DE ANALISIS QUIMICOS

SOLICITUD DE SERVICIOS

1.- NOMBRE DEL SOLICITANTE, NUMERO DE SU EXTENSION Y FIRMA.	2.- NOMBRE Y NUMERO DEL PROYECTO O TAREA.	3.- DESCRIPCION DE LA MUESTRA O PRODUCTO DE QUE SE TRATA.	
4.- PRECAUCIONES DE CONSERVACION, MANEJO Y GRADO DE PUREZA DE LA MUESTRA			
<input type="checkbox"/> Tóxico <input type="checkbox"/> Corrosivo <input type="checkbox"/> Radiactivo <input type="checkbox"/> Hipoalérgico <input type="checkbox"/> Volátil <input type="checkbox"/> Inestable <input type="checkbox"/> Explosivo <input type="checkbox"/> Altropuro <input type="checkbox"/> Industrial <input type="checkbox"/> Técnico    Otros, Especifique: _____			
5.- FORMA FISICA EN QUE SE ENCUENTRA LA MUESTRA.	6.- NUMERO DE IDENTIFICACION DE LA(S) MUESTRA(S).	7.- MAGNITUD DEL PESO O VOLUMEN DE LA(S) MUESTRA(S).	
8.- TIPO DE ESTIMACION REQUERIDA.	9.- OTRO TIPO DE DETERMINACION SOLICITADA.	<input type="checkbox"/> Humedad <input type="checkbox"/> Conductividad <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> Densidad <input type="checkbox"/> Sólidos Totales Otros, Especifique: _____	
10.- ELEMENTOS QUIMICOS QUE SE SOLICITAN.	11.- CANTIDAD APROXIMADA DEL ELEMENTO EN EL PRODUCTO POR ANALIZAR.	12.- OBSERVACIONES:	
Ve. Ba. GERENCIA QUE SOLICITA EL SERVICIO.	Ve. Ba. Recepción de Muestras	Ve. Ba. Depto. de Análisis Químicos	
PARA USO EXCLUSIVO DEL DEPARTAMENTO DE ANALISIS QUIMICOS.			
_____ Ho. De Control	_____ Fecha De Recepción De La Solicitud	_____ Fecha De Recepción De La Muestra	_____ Fecha De Reporte De Los Resultados

IF-AD-02

INSTRUCTIVO DE COMPROMISOS Y RESPONSABILIDADES DEL:

I.AQ-005

USUARIO:

1. Llenar correctamente la solicitud de servicios analíticos
2. Enviar la muestra debidamente preparada y envasada para su análisis
3. Enviar la muestra correctamente identificada
4. Enviar la cantidad de muestra adecuada dependiendo del No. de elementos a analizar.
5. La muestra deberá venir acompañada de su respectiva solicitud de servicios.
6. Traer la muestra dentro del horario establecido de recepción.
7. Horario de recepción de:  
LUNES A JUEVES DE 9:00 HRS. A 13:00 HRS.

NOTA:

Cualquier omisión de lo mencionado anteriormente será suficiente para la no aceptación de la muestra.

DEPARTAMENTO DE ANALISIS QUIMICOS.

1. Los resultados analíticos se entregarán en un plazo no mayor de 10 - días hábiles.
2. Si por causas de fuerza mayor esto no fuera posible, se le comunicará telefónicamente al interesado, dándole prioridad a sus muestras.
3. Los resultados analíticos de las muestras se enviarán en el formato - da resultados del Departamento de Análisis Químicos debidamente firmados por los signatarios autorizados por la D.G.N.