

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN**

**ESTUDIO DEL PERFIL FARMACOCINÉTICO DEL RADIOFÁRMACO  $^{188}\text{Re}$ -  
Lanreótido EN RATAS WISTAR**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A:**

**MORALES MARQUEZ JOSÉ LUIS**

**ASESORA: M. C. EVA MARÍA MOLINA TRINIDAD**



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.

## *AGRADECIMIENTOS*

*A DIOS.*

Por haberme ayudado a vencer todas las dificultades que encontre en mi camino para poder llegar hasta donde estoy ahora, y para que me siga permitiendo seguir adelante en todos mis anhelos y propósitos.

*A mi MADRE.*

ROSA MARQUÉZ HERNÁNDEZ, por que siempre me apoyaste incondicionalmente económica y moralmente, por estar siempre procurándome sin esperar nada a cambio por todo esto y por el simple hecho de ser mi madre gracias, te quiero mucho aunque casi no te lo diga.

*A mis HERMANOS.*

Ángel, Georgina, Raúl, Gabriel, Guadalupe, Ricardo, Juanita, Saúl, y Gustavo por que de todos ellos he aprendido y valorado esas pequeñas cosas que parecen no tener importancia pero en realidad han sido importantes en mi vida

Sobre todo a ÁNGEL, GEORGINA, RAÚL ya que Gracias a su GRAN SACRIFISIO tomando el papel que no les correspondía lograron sacarnos adelante a mis hermanos y a mí, estoy infinitamente agradecido a DIOS por haberme dado unos hermanos como ustedes los QUIERO MUCHO.

*A mi Asesora.*

Dr. Eva Ma. Molina Trinidad, por el empeño, el cariño y la dedicación a este trabajo, ya que a pesar de sus múltiples ocupaciones siempre tuvo el tiempo para dedicarme su atención, y por sus consejos para ser una mejor persona con mis semejantes.

*A mis Sinodales.*

Por MFC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza, MC. Francisco López Mejía, QFB. Virginia Oliva Arellano y MFC. Cecilia Hernández Barba, por tomarse un poco de su tiempo para la revisión del presente trabajo en especial a la profesora Ma. Eugenia por las Facilidades que me dio cuando no podía asistir a la facultad GRACIAS.

*A mis Amigos.*

Alejandra, Hortensia, Nelly, Paty, Ricardo, Jorge, Manuel Enrique, Jesus (chucho), Silvia, Nancy, Juanita, Sandy, Lili, Oscar, Rafael, Daniel, ya que todos ustedes me han ayudado en algún momento de mi vida.

*A la Familia Catalán Gonzalez.*

Por todo lo bien que se han portado conmigo y por todo lo que me han dado.

# INDICE GENERAL

	Pág.
<b>Abreviaturas</b> .....	1.0
<b>Resumen</b> .....	2.0
<b>I. Introducción</b> .....	3.0
<b>II. Marco Teórico</b> .....	5.0
2.1 Generalidades .....	5.0
2.1.1 Historia.....	5.0
2.2 Farmacocinética.....	7.0
2.3 Modelos Compartimentales.....	8.0
2.3.1 Modelo Monocompartimental.....	10.0
2.3.2 Modelo Bicompartimental.....	11.0
2.4 Radiofarmacocinética.....	13.0
2.5 Constantes Farmacocinéticas .....	14.0
2.6 Clasificación de Radiofármacos .....	14.0
2.6.1 Radiofármacos de Diagnóstico.....	15.0
2.6.2 Radiofármacos de Terapia.....	15.0
2.7 Generadores.....	16.0
2.7.1 Partes de un Generador Isotópico.....	16.0
2.8 Teoría del Decaimiento Radiactivo tipos de Radiación.....	17.0
2.8.1 Radiación alfa.....	19.0
2.8.2 Radiación beta.....	19.0
2.8.3 Radiación gamma.....	20.0
2.9 Control de Calidad.....	20.0
2.9.1 Inspección Visual.....	20.0
2.9.2 Tamaño y Número de partículas.....	21.0
2.9.3 pH.....	21.0
2.9.4 Pureza de Radionúclidos.....	21.0
2.9.5 Pureza Radioquímica.....	22.0
2.9.6 Determinación de la Actividad.....	22.0
2.9.7 Pureza Química.....	22.0
2.9.8 Prueba de Esterilidad y Pirógenos.....	23.0

2.9.9 Estabilidad.....	24.0
2.9.10 Isotonicidad.....	24.0
2.9.11 Biodistribución.....	24.0
2.9.12 Afinidad Biológica.....	25.0
2.9.13 Toxicidad.....	25.0
<b>III. Monografía del <sup>188</sup>Re-Lanreótido.....</b>	<b>26.0</b>
3.1 Propiedades del <sup>188</sup> Re-Lanreótido.....	26.0
<b>Objetivos.....</b>	<b>28.0</b>
<b>IV. Metodología.....</b>	<b>29.0</b>
4.1 Material.....	29.0
4.2 Reactivos.....	29.0
4.3 Equipo.....	29.0
4.4 Preparación del Complejo Amida.....	31.0
4.5 Control de Calidad del <sup>188</sup> Re-Lanreótido.....	34.0
4.5.1 Pureza Radioquímica .....	34.0
4.5.2 Prueba de Esterilidad.....	35.0
4.5.3 Prueba de Pirógenos.....	35.0
4.5.4 Prueba de Estabilidad.....	36.0
4.5.5 Inducción del tumor.....	36.0
4.5.6 Estudio de la Radiofarmacocinética.....	36.0
4.5.7 Estudio de la Biodistribución.....	37.0
<b>V. Resultados.....</b>	<b>39.0</b>
5.1 Control de calidad del <sup>188</sup> Re-Lanreótido.....	39.0
5.2 Inducción del tumor del <sup>188</sup> Re-Lanreótido.....	39.0
5.3 Radiofarmacocinética del <sup>188</sup> Re-Lanreótido.. ..	40.0
5.4 Parámetros Farmacocinéticos del <sup>188</sup> Re-Lanreótido.....	41.0
5.5 Biodistribución del <sup>188</sup> Re-Lanreótido... ..	44.0
5.6 Biodistribución Normal del <sup>188</sup> Re-Lanreótido.....	49.0
<b>VI. Análisis de Resultados y Discusión.....</b>	<b>50.0</b>
<b>VII. Conclusiones.....</b>	<b>54.0</b>
<b>VIII. Apéndice Otros aspectos en Control de Calidad.....</b>	<b>56.0</b>
<b>IX. Propiedades del Renio.....</b>	<b>59.0</b>
<b>X. Apéndice de tablas.....</b>	<b>61.0</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>69.0</b>

## INDICE DE FIGURAS

	<b>Pág.</b>
Fig. 1 Curva del decaimiento Radiactivo	18
Fig. 2 Estructura Química del Lanreótido	26
Fig. 3 Estructura del péptido Lanreótido tridimensional	32
Fig. 4 Estructura molecular del $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido	33

## INDICE DE TABLAS.

	<b>Pág.</b>
Tabla 1.0	
Resultados del control de calidad del $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido	39
Tabla 2.0	
Valores farmacocinéticos teóricos del $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido	40
Tabla 3.0	
Resultados experimentales del $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido	40
Tabla 4.0	
Parámetros secundarios, teóricos y experimentales obtenidos del $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido con los programas Biexp y Winnolin	41
Tabla 5.0	
Parámetros estadísticos calculados a partir del programa Winnolin	41
Tabla 6.0	
Valores de la Biodistribución del $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido en diferentes órganos	44
Tabla 7.0	
Captación del $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido en diferentes órganos	46
Tabla 8.0	
Valores del porcentaje de Actividad por gramo de tejido del $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido en sangre, hígado y riñón	46



## INDICE DE GRAFICOS.

**Pág.**

Gráfico 1	Perfil Farmacocinético Teórico del $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido	42
Gráfico 2	Perfil Farmacocinético experimental del $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido	43
Gráfico 3	Perfil de Distribución del $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido	45
Gráfico 4	Biodistribución del $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido en diferentes en hígado	47
Gráfico 5	Perfil de Distribución del $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido en Hígado y Riñón	48
Gráfico 6	Biodistribución Normal del $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido en ratones Balb-C	49

## ABREVIATURAS.

Bq = Bequerelio

$\mu$ Ci = Microcurie

Ci = Curie

Cpm = Cuentas por minuto

$^{188}\text{Re}$  = Renio 188

$t_{1/2}$  = Tiempo de vida media

t(h)= Tiempo en horas

$C_{p0}$  = Concentración a tiempo cero

Vd = Volumen de distribución

A = Intercepto de la constante alfa

B = Intercepto de la constante beta

$\alpha$  = Constante de eliminación alfa

$\beta$  = Constante de eliminación beta

$k_{12}$  = Constante de distribución

$k_{21}$  = Constante de difusión o constante de velocidad de transferencia desde el compartimento periférico hacia el central.

$k_{10}$  = Constante de eliminación

ABC = Área bajo la curva

$K_{el}$  = Constante de eliminación

%A/g = Por ciento de actividad por gramo

S = Desviación estándar

F = Prueba F

AIC = Criterio de Akaike

SC = Criterio Swart

PET= Tomografía de Emisión de Positrones

Kev= Kilo Electrón Volt

FEUM= Farmacopea de los Estados Unidos Mexicano

USP = Pharmacopeia United States

MADC= Modelo Abierto de Dos Compartimentos.

## RESUMEN

En toda descripción cualitativa o cuantitativa del destino de un fármaco en el organismo se considera un modelo hipotético del cuerpo, sin embargo, dicho modelo resulta del todo inútil si no es verificado por observaciones experimentales; para lograrlo primero se deducen los resultados matemáticos, tomando en cuenta el equilibrio de materiales y velocidades. Se debe comparar los pronósticos fundados en el modelo con lo observado en experimentos.<sup>(1)</sup>

Lo anterior es, de alguna manera lo que se realizó para llevar a cabo el estudio de la Radiofarmacocinética y la Biodistribución del  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido en un modelo fisiológico (rata).

De los datos obtenidos experimentalmente se realizó primero una determinación teórica del perfil farmacocinético, posteriormente se llevo a cabo la determinación de los parámetros farmacocinéticos experimentales para observar el comportamiento del radiofármaco  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido y verificar si, seguía la misma tendencia que la teórica.

La farmacocinética se realizó utilizando dos programas de computación el programa Biexp y el programa Winnolin con la finalidad de determinar un mejor ajuste de los datos y así obtener los parámetros farmacocinéticos más confiables.

De igual manera se llevo a cabo el estudio de la biodistribución para evaluar la afinidad del  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido por el hepatoma y determinar la afinidad del radiofármaco por éste, así como detectar las posibles vías de eliminación del  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido.

## I. INTRODUCCIÓN.

Hoy la farmacocinética constituye una herramienta imprescindible para el uso seguro y eficaz de los fármacos en determinados grupos de pacientes a través de la farmacocinética clínica.

La farmacocinética se proyecta con fuerza sobre el diseño de fármacos y profármacos, así como en el desarrollo de nuevas formulaciones tecnológicas a través de la Biofarmacia, lo que permite asegurar a nivel básico, fisicoquímico o, más frecuentemente, tecnológico la biodisponibilidad óptima de un fármaco en sus respectivas formas farmacéuticas o, si se quiere, obtener de él el máximo rendimiento terapéutico.<sup>(2)</sup>

La importancia del estudio de la farmacocinética así como de las diferentes etapas en las que se divide la misma (absorción distribución, biotransformación y excreción) de un fármaco es esencial, ya que aporta los datos para llevar a cabo su adecuada administración dando, además una idea más precisa sobre la duración de su acción y su comportamiento en el organismo.

En la actualidad se emplea un gran número de fármacos en la práctica médica que no pueden usarse de manera racional ni segura sin un conocimiento acabado de su farmacodinamia y farmacocinética, así como de su toxicidad.

El objeto de la cinética se funda en las relaciones que existen entre el movimiento de los organismos y las fuerzas que actúan sobre ellos. La farmacocinética es, por tanto, la ciencia de las relaciones entre el movimiento de un medicamento a través del organismo y los procesos que lo afectan (las fuerzas que actúan sobre él). Es una disciplina que describe la evolución en el tiempo del medicamento en el organismo.<sup>(3)</sup>

Actualmente en medicina nuclear se usan casi el 95% de los radiofármacos con fines de diagnóstico, el resto se utiliza para el tratamiento terapéutico.

Un **RADIOFÁRMACO** es toda sustancia que contiene un átomo radiactivo dentro de su estructura y que, por su forma farmacéutica, cantidad y calidad de radiación puede ser administrado en pacientes con fines de diagnóstico y/o terapéuticos.

Los radiofármacos normalmente no tienen ningún efecto farmacológico. Es decir, estos no muestran ninguna relación de la dosis-respuesta y así difiere de los fármacos convencionales. Para la administración a los humanos, estos deben ser estériles y libres de pirógenos, deben cumplir con todas las medidas de control de calidad requeridas de un fármaco convencional.

Las radiaciones emitidas del radiofármaco son medidas por el grado de radiación que se emite de acuerdo a las características del radionúclido. De esta manera la morfología o la función fisiológica del órgano puede evaluarse.

El radiofármaco seleccionado debe ser seguro y no tóxico para la administración humana. Las radiaciones del radionúclido escogido deben ser detectadas fácilmente por instrumentos nucleares, y la dosis de radiación debe de ser mínima para administrarse al paciente. <sup>(4)</sup>

En este caso se utilizó el <sup>188</sup>Re-Lanreótido que es empleado para el tratamiento de cáncer, ya que es poco conocido y es de interés sus estudios en el área farmacéutica.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1 GENERALIDADES

#### 2.1.1 HISTORIA

La acción del organismo sobre el fármaco, ha constituido, el objetivo de la farmacocinética, que surge hace alrededor de 75 años, pero cuya aplicación práctica data de algo más de 50 años. <sup>(2)</sup>

La farmacocinética posee una base matemática clara, ya que describe los fenómenos de transferencia de las concentraciones de fármaco, regidos por constantes cinéticas de velocidad, sea desde el lugar de absorción hacia el plasma, de intercambio entre los distintos sectores o compartimientos orgánicos, o de eliminación y acumulación en los excretorios o lugares de excreción del fármaco. <sup>(2)</sup>

La farmacocinética es la descripción cuantitativa de la rapidez con que avanzan los diversos pasos en la disposición del fármaco estos son: Absorción de fármacos que les permite llegar al sistema circulatorio general, Distribución a diversos órganos y tejidos del cuerpo, y Eliminación por Biotransformación y Excreción.

La velocidad de estos procesos sirven para estudios farmacológicos, en primer lugar, puesto que determinan con cierta precisión el destino de los medicamentos en el cuerpo y, de esa manera, posibilitan el estudio de los factores que lo condicionan. En segundo lugar, los médicos emplean datos farmacocinéticos para calcular y seleccionar vías, dosis y frecuencias de administración de fármacos.

Desde el punto de vista clínico, este tipo de valoraciones farmacocinéticas resulta particularmente esencial cuando en el caso de un fármaco determinado, las dosis que causan efectos tóxicos no son mucho más elevadas que las requeridas para que el fármaco ejerza su acción terapéutica.

Una cantidad particular (dosis) de un medicamento administrado provocará un efecto, según la siguiente secuencia:

dosis → concentración en el agua del plasma → concentración en el sitio de acción → intensidad del efecto.

La intensidad con que actúa el medicamento depende casi siempre de su capacidad para concentrarse en el sitio de acción (receptor); en forma similar, la duración de su efecto se relaciona

con su mayor o menor persistencia en este lugar. De igual manera la concentración de la sustancia en los receptores cambia cuando ésta ingresa, se distribuye y sale de diversas partes del cuerpo, o bien cuando se realizan en ella reacciones de biotransformación (degradación metabólica)

En general se supone que la intensidad de la acción farmacológica se correlaciona mejor con la concentración del fármaco libre en el plasma que con la dosis y se evalúa mediante estudios farmacocinéticos.<sup>(1)</sup>

La Medicina Nuclear es hoy una especialidad médica reconocida y practicada en todo el mundo. A mediados del siglo XX se utilizaron moléculas o fármacos marcadas con radionúclidos (radiofármacos), para la realización de estudios diagnósticos in Vivo o in Vitro, o con fines terapéuticos.

A principios de la década de los 70's, el desarrollo y evolución de los radiofármacos se acentuó gracias a la electrónica, al aporte de nuevos instrumentos de detección para el diagnóstico por imágenes (cámara gamma) y a la aparición de nuevos radionúclidos (en particular, el  $^{99m}\text{Tc}$ ).

El uso de generadores (en especial,  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ), ha exigido la preparación in situ de los distintos radiofármacos a partir del radionúclido. De esta manera, las diferentes técnicas implementadas y la variedad de radiofármacos disponibles permiten estudiar los distintos procesos fisiológicos y bioquímicos que ocurren en el organismo, en situación normal o patológica. Actualmente se ha observado un resurgimiento en los procedimientos terapéuticos, los cuales están orientados a una radioterapia dirigida y específica, utilizando anticuerpos monoclonales, péptidos bioactivos y determinados radionúclidos. Los avances más significativos se están obteniendo en el campo de la oncología, reumatología y endocrinología mediante el uso de radionúclidos emisores beta.<sup>(5)</sup>

En 1885 W.C. Rontgen descubrió un tipo de radiaciones penetrantes que denominó rayos X<sup>(1)</sup>. En 1896 Henri Becquerel descubrió accidentalmente que cristales de sulfato de uranio potasio emiten una radiación invisible que puede velar una placa fotográfica cuando la placa se descubre para evitar la luz después de una serie de experimentos concluyó que la radiación emitida por los cristales era de un nuevo tipo la cual no requería estimulación externa y era tan penetrante que no podía velar placas fotográficas protegidas e ionizar gases. Dicho proceso de radiación por uranio de inmediato recibió el nombre de radiactividad.<sup>(6)</sup>

Experimentos subsecuentes realizados por otros científicos mostraron que otras sustancias eran más poderosamente radiactivas. Las investigaciones más importantes de este tipo fueron

conducidas por Marie y Pierre Curie. En 1898 ambos descubrieron el polonio y el radio. Esta investigación le permitió a M. Curie dar a conocer la existencia de la radiactividad. <sup>(7)</sup>

## **2.2 FARMACOCINÉTICA.**

La farmacocinética: es la ciencia que trata acerca de la velocidad de absorción, la extensión de la absorción, la velocidad de distribución entre los compartimientos corporales, la velocidad de eliminación y los fenómenos relacionados. <sup>(2)</sup>

La absorción: es el proceso de movimiento de un fármaco desde el proceso de su administración hacia el compartimiento extracelular del cuerpo.

Por cuanto hay una gran similitud entre las diversas membranas que puede atravesar un fármaco para poder llegar al líquido extracelular, podría esperarse que el sitio de administración (o vía) no tuviera mayor importancia en el proceso de absorción del fármaco. En realidad existe diferencia ya que, muchos factores además de la estructura y la composición de la membrana, determinan la facilidad con la que es absorbido un fármaco. <sup>(2)</sup>

Distribución: se define como la repartición de un fármaco entre los numerosos sitios que pueden contenerlo dentro del organismo.

Puede considerarse que el organismo está compuesto por distintos compartimientos: entérico (gastrointestinal), plasmático, intersticial, líquido cefalorraquídeo, bilis, secreciones glandulares, orina vesícula de depósito, citoplasma o espacio intracelular. Algunos de estos "compartimientos", como la orina y las secreciones, son abiertos pero dado que su contenido se relaciona con las existentes en los compartimientos cerrados, también pueden ser incluidos. <sup>(2)</sup>

Biotransformación: la mayoría de los fármacos están sujetos a la acción de enzimas en el organismo y son convertidas en derivados metabólicos denominados metabolitos. El proceso de conversión se denomina biotransformación. <sup>(2)</sup>

Excreción: algunos fármacos no son biotransformados en el organismo; otros sí, pero luego es necesario eliminar sus productos. Se deduce que la excreción está involucrada en la eliminación de todos los fármacos sus metabolitos o ambos. Aunque el riñón constituye el órgano de excreción



más importante, algunas sustancias son excretadas en la bilis, el sudor, la saliva, el jugo gástrico o por los pulmones. <sup>(2)</sup>

## 2.3 MODELOS COMPARTIMENTALES.

Los seres vivos constituyen sistemas complejos en los que resulta difícil establecer relaciones cuantitativas entre la dosis del fármaco, la vía de administración empleada y la cantidad o concentración de fármaco en distintas zonas anatómicas y el tiempo transcurrido.

Con el fin de lograr una adecuada descripción de la evolución temporal de los niveles del fármaco, se recurre a modelos en los que se expresan matemáticamente las velocidades de los procesos de adsorción, distribución y eliminación, que finalmente llevan a ecuaciones que permiten describir y predecir las cantidades o concentraciones del fármaco en el cuerpo en función del tiempo <sup>(2)</sup>.

Uno de los objetivos principales de los modelos farmacocinéticos es desarrollar métodos cuantitativos para describir la relación de la concentración del fármaco o su cantidad en el organismo en función del tiempo. La complejidad del modelo farmacocinético variará con la vía de administración, la magnitud y la duración de la distribución en distintos líquidos y tejidos corporales, los procesos de eliminación y la aplicación que se intenta dar al modelo farmacocinético. Con frecuencia existen numerosos modelos matemáticos posibles para un fármaco determinado. En estos casos, el modelo que deberá elegirse será el más simple que describa adecuadamente y con precisión la farmacocinética del fármaco.

Hay una amplia variedad de posibles usos de los modelos farmacocinéticos, que incluyen:

- Predicción de la concentración del fármaco en sangre/plasma o tejidos
- Cálculo de un régimen de dosificación.
- Determinación cuantitativa del efecto de la enfermedad sobre la disponibilidad del fármaco
- Establecer los mecanismos de las alteraciones inducidas por la enfermedad sobre la disponibilidad del fármaco
- Determinación de los mecanismos de las interacciones fármaco-fármaco.
- Predicción de la relación entre la concentración del fármaco y efecto.

Hay tres tipos principales de modelos farmacocinéticos: compartimentales, no compartimentales y fisiológicos. Los modelos compartimentales describen la farmacocinética de la disponibilidad del

fármaco agrupando los tejidos corporales que son cinéticamente indistinguibles y describen la transferencia del fármaco entre los tejidos del organismo en términos de constantes de velocidad. Los modelos no compartimentales describen la farmacocinética de la disponibilidad del fármaco utilizando parámetros de promedios del tiempo y de la concentración. Los modelos fisiológicos intentan describir la disponibilidad en términos de parámetros fisiológicos reales, como los coeficientes de flujo sanguíneo y de partición tisular. <sup>(8)</sup>

Los modelos compartimentales son los más utilizados en farmacocinética. Un compartimiento representa una fracción de material biológico en el que el fármaco se supone uniformemente distribuido y en el que presenta las mismas propiedades cinéticas <sup>(2)</sup>

### **2.3.1 MODELO MONOCOMPARTIMENTAL**

Un modelo farmacocinético es un modo de representación esquemática, que representa de forma simbólica la evolución in vivo experimentalmente observada como consecuencia de la administración de un medicamento. El modelo lo describe y explica los datos experimentales y reduce un gran número de estos datos a un pequeño número de parámetros estandarizados.

El modelo permite por tanto:

- Prever los resultados de experiencias todavía no realizadas,
- Sugerir protocolos experimentales,
- Simular la evolución cronológica de cantidades de principio activo y/o metabolitos, en regiones del organismo no accesibles a la experimentación,
- Proponer esquemas terapéuticos o posologías adaptadas a cada paciente,
- Simular la influencia de diversas formas galénicas sobre la evolución cuantitativa del destino in vivo del principio activo. <sup>(9)</sup>

El modelo compartimental más sencillo es, evidentemente, el que representa al organismo, a efectos de distribución, constituido por un solo compartimiento, o modelo monocompartmental. Dicho modelo fue propuesto en 1924 por E. Widmark y J. Tanberg. Sin embargo, no se tomó en cuenta hasta la década de los 50's, en la que F.H. Dost desarrolló su tarea con mayor amplitud y ensayó sus aplicaciones clínicas.

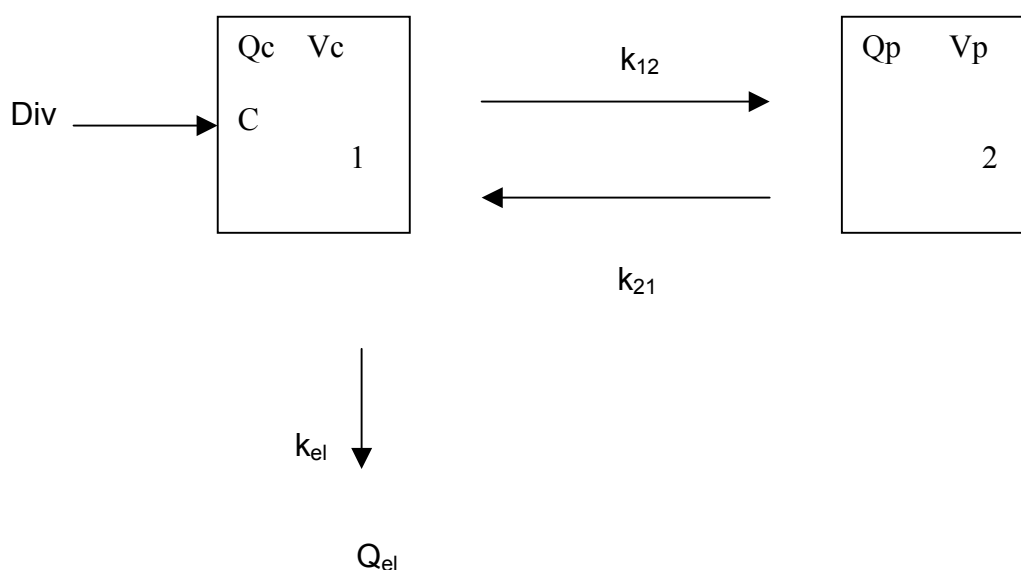
El modelo considera al organismo como un compartimiento único de carácter fundamentalmente acuoso. Así, tras una administración intravenosa rápida, las moléculas del fármaco sufrirían una distribución instantánea a aquellas zonas del organismo a las que el fármaco en cuestión accede.

### 2.3.2 MODELO BICOMPARTIMENTAL.

La mayoría de los fármacos requieren un modelo algo más complejo que el modelo monocompartimental para su tratamiento farmacocinético. El modelo siguiente en orden de complejidad, es el modelo bicompartmental, que fue introducido por T. Teorell en 1937. No obstante, la divulgación del modelo fue fruto de J. Loo y S.Riegelman (1968). Este modelo intenta reflejar el hecho de que la distribución del fármaco en el organismo no es un proceso instantáneo.

Es evidente que aquellos tejidos con mayor aporte sanguíneo relativo recibirán en los momentos inmediatamente posteriores a la administración intravenosa del fármaco un mayor aporte relativo de éste, que se concentrara en el hecho de que el equilibrio en la distribución del fármaco entre dichos tejidos y el plasma se alcanzara rápidamente, al contrario de lo que sucederá con aquellos tejidos con un menor aporte sanguíneo relativo. <sup>(2)</sup>

De acuerdo con esta idea, se podría dividir al organismo en dos compartimientos, uno que corresponde a los tejidos en los que se alcanza un rápido equilibrio en la distribución del fármaco (que puede considerarse instantánea) y otro que corresponde a los tejidos en los que el equilibrio en la distribución precisa un tiempo más o menos dilatado para alcanzarse. El primer compartimiento reseñado recibe el nombre de “compartimiento central” y el segundo el de “compartimiento periférico. El esquema del modelo es el siguiente:



En el esquema anterior,  $Q_c$  representa la cantidad de fármaco en el compartimiento central,  $V_c$  es el volumen de dicho compartimiento,  $Q_p$  es la cantidad de fármaco en el compartimiento periférico,  $V_p$  es el volumen del compartimiento periférico,  $k_{12}$  es la constante de distribución del fármaco en el compartimiento central (compartimiento 1) al periférico (compartimiento 2),  $k_{21}$  es la constante de retorno de periférico a central y  $k_{el}$  es la constante de eliminación del fármaco. La ecuación que riga la variación de la cantidad de fármaco en el compartimiento central es la siguiente:

$$\frac{dQ_c}{dt} = -k_{21} \cdot Q_p - k_{12} \cdot Q_c - k_{el} \cdot Q_c$$

Si bien se pueden emplear modelos más complejos (con tres o más compartimientos) lo cierto es que, en la práctica, el modelo bicompartimental permite una adecuada descripción farmacocinética de la mayoría de los fármacos. <sup>(2)</sup>

## 2.4 RADIOFARMACOCINÉTICA

Se puede considerar como la parte de la farmacología que estudia la velocidad de los cambios de concentración que sufren los radiofármacos en el organismo y en especial, los mecanismos de transporte, distribución, metabolismo y excreción. Así mismo se podría pensar en la farmacodinamia como la rama que estudia los mecanismos de interacción radiofármaco órgano-blanco, incluyendo la efectividad y la dosis/respuesta.

Los objetivos de la Radiofarmacocinética son:

- El diagnóstico clínico. La observación de la cinética in vivo ha sido la base de la medicina nuclear; el diagnóstico clínico se realiza al observar las imágenes secuenciales de la llegada del paso y de la salida del radiofármaco de diferentes órganos y sistemas.
- El desarrollo de radiofármacos mejores y más selectivos o específicos.
- y Utilizar los datos para cálculos de dosis de radiación.

Las siglas LADMER, empleadas en farmacología para indicar la liberación, absorción, distribución, metabolismo excreción y respuesta de los fármacos las más usadas, actualmente para explicar el comportamiento de los radiofármacos son DME. Los mecanismos de DME de los radiofármacos son de interés para el diseño de nuevos agentes y para establecer la comparación con los comúnmente utilizados en medicina nuclear. Experimentalmente la distribución y eliminación se pueden determinar por medio de la concentración de la radiactividad de muestras seriadas de sangre y orina, comparadas con un patrón o testigo igual a la dosis inyectada para el tratamiento matemático de los datos experimentales se puede utilizar el modelo compartimental o el análisis modelo-independiente. <sup>(10)</sup>

## 2.5 CONSTANTES FARMACOCINÉTICAS.

Las constantes de velocidad, indican la velocidad de los cambios en la concentración del radiofármaco en los diferentes compartimientos.

Las dos constantes de eliminación  $\alpha$  y  $\beta$  son constantes de velocidades híbridas, así llamadas, porque representan una mezcla de los procesos de distribución, difusión y de eliminación del compartimiento central, determinadas por las constantes  $k_{12}$ ,  $k_{21}$  y  $k_{10}$ , respectivamente. Al estar influenciadas por las microconstantes de velocidad  $K$ , no se pueden identificar con algún proceso en particular y solamente se puede decir que alfa es la constante rápida y que beta es la más lenta. <sup>(10)</sup>

## 2.6 CLASIFICACIÓN DE LOS RADIOFÁRMACOS

Un radiofármaco puede ser un elemento radiactivo como  $^{133}\text{Xe}$ , o un compuesto etiquetado como el complejo  $^{131}\text{I}$  unido a proteínas y el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  unido a diferentes moléculas orgánicas.

Aunque el término "radiofármaco" normalmente es empleado en la mayoría de los casos, también se conoce como radiotrazador o agente de radiodiagnóstico.

Un radiofármaco debe de ser estéril, apirógeno para poder ser administrado en humanos.

**Un radiofármaco esta constituido de dos componentes: un radionúclido y una molécula y/o fármaco.** La utilidad de un radiofármaco es dictada por las características de estos dos

componentes. **Una molécula y/o fármaco** es escogido en base a su localización preferencial en un órgano específico o su participación en la función fisiológica del órgano que unido al radionúclido adecuado da lugar al radiofármaco.

### **2.6.1 RADIOFÁRMACOS PARA USO DIAGNÓSTICO:**

Se consideran verdaderos trazadores radiactivos y se administran con el fin de:

- a) Visualizar la anatomía de un órgano o sistema
- b) Evaluar el comportamiento fisiológico a nivel de los tejidos
- c) Analizar a través de su metabolismo el comportamiento bioquímico
- d) Determinar cuantitativamente parámetros farmacocinéticos. <sup>(5)</sup>

### **2.6.2 RADIOFÁRMACOS PARA USO TERAPÉUTICO:**

La conjunción química entre una molécula acarreadora altamente selectiva, y un radionúclido terapéutico diseñados en una forma farmacéutica se denomina radiofármaco terapéutico.

Se administran al paciente con el propósito de irradiar tejido interno. Su valor terapéutico se basa en el efecto de las radiaciones sobre el tejido blanco y en la selectividad de la localización de la fuente radiactiva (in situ).

Es de suma importancia para los estudios de terapia realizar modelos farmacocinéticos para determinar los parámetros farmacocinéticos y de biodistribución que ayudan a determinar con estudios posteriores la dosimetría adecuada de un radiofármaco. <sup>(5)</sup>

## **2.7 GENERADORES**

Existen tres formas principales de obtener radionúclidos de forma artificial:

- El reactor Nuclear

- El ciclotrón
- y El Generador Isotópico

Este último sistema es el más habitual en el medio hospitalario. Un generador isotópico es un dispositivo en el que se tiene una solución química estéril de un radionúclido de periodo corto (hijo), procedente de la desintegración de otro radionúclido de periodo más largo (padre) el radionúclido descendiente se desintegra originando un elemento estable o un radionúclido de periodo muy largo, pero de muy baja energía.

### **2.7.1 PARTES QUE CONSTITUYEN UN GENERADOR ISOTÓPICO.**

Un generador isotópico esta constituido de:

- Un recipiente estéril donde se ubica el radionúclido padre, absorbido en un material inerte
- Un fluido estéril, que se denomina eluyente, capaz de extraer (eluir), selectivamente el radionúclido descendiente que se ha formado. La forma más habitual de extracción es mediante una aguja de acero inoxidable conectada al recipiente estéril donde se encuentra el radionúclido padre.
- Un vial vacío, a fin de conservar la esterilidad entre las eluciones, donde se recoge el radionúclido hijo eluido.
- Una protección adecuadamente blindada.

Las condiciones que debe reunir un generador para su utilización en medicina nuclear son:

- Disponibilidad del radionúclido padre
- La energía emitida en la desintegración del hijo se debe encontrar en un intervalo de 60 – 250 Kev
- El eluyente debe ser fisiológico
- El eluido debe estar libre del radionúclido padre y de material adsorbente, así como utilizarse en forma química farmacéutica adecuada para ser administrada a un paciente, o para ser convertida fácilmente a un radofármaco
- Finalmente deben poder realizarse repetidas eluciones<sup>(11)</sup>

## 2.8 TEORÍA DEL DECAIMIENTO RADIOACTIVO Y TIPOS DE RADIACIÓN.

La radiactividad es un fenómeno espontáneo y la velocidad con que el material radiactivo se desintegra es una constante que es independiente de las condiciones físicas y químicas del material. Esta constante que expresa el porcentaje de átomos que se desintegran por unidades de tiempo, recibe el nombre de constante de desintegración ( $\lambda$ ) y es una característica de cada núclido radiactivo. <sup>(12)</sup>

El decaimiento radiactivo se expresa mediante la Ley Exponencial del Decaimiento Radiactivo.

$$N = N_0 e^{-\lambda t}$$

Donde

$N$  = número de átomos radiactivos al tiempo  $t$ .

$N_0$  = número inicial de átomos radiactivos en la muestra.

$e$  = base de los logaritmos naturales 2.7182.

$\lambda$  = constante de decaimiento radioactivo

$t$  = tiempo transcurrido

La actividad es el número medio de desintegraciones nucleares que se producen por unidad de tiempo. Para un radionúclido determinado, la actividad informa de la cantidad de materia. <sup>(13)</sup>

La actividad específica es la cantidad de radiactividad que tiene el radio fármaco expresado en función de la masa del radiofármaco (Ci/mol, mCi/ml, mEq/mol). <sup>(13)</sup>

Concentración radiactiva: es la cantidad del radiofármaco referida al volumen (mCi/ml, mBq/ml).

Como la actividad es proporcional al número de átomos radiactivos existentes en cualquier instante, la relación anterior también puede expresarse por:

$$A = A_0 e^{-\lambda t}$$

Donde

$A$  = Actividad del núclido a tiempo  $t$

$A_0$  = Actividad del núclido a  $t_0$  o inicial



Lo cual puede representarse gráficamente, de la siguiente manera:

### Desintegración de una sustancia radiactiva en función del tiempo

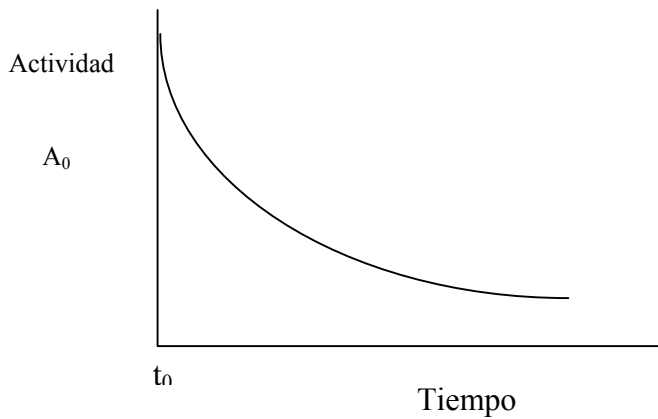


Fig. 1

La vida media ( $t_{1/2}$ ) es el tiempo necesario que debe transcurrir para que se desintegre la mitad de los átomos radiactivos existentes en un tiempo inicial, por lo tanto al cabo de una vida media se tendrá que

$$A = A_0/2 \quad (14)$$

En las sustancias radiactivas ocurren tres tipos de decaimiento radiactivo:

- 1.- Decaimiento  $\alpha$  (alfa) el cual las partículas emitidas son núcleos de He
- 2.- Decaimiento  $\beta$  (beta) en el cual las partículas emitidas son electrones o positrones y
- 3.- Decaimiento  $\lambda$  (gamma) en el caso de los rayos emitidos son fotones de alta energía <sup>(15)</sup>

#### 2.8.1 Radiación alfa ( $\alpha$ ).

Las partículas alfa, que constituyen la radiación alfa son partículas compuestas constituidas por dos protones y dos neutrones. La partícula alfa identifica al núcleo de Helio, que es un átomo de Helio

menos dos electrones. A medida que una partícula alfa pierde energía, su velocidad disminuye, luego atrae electrones a su envoltura K y se convierte en un átomo de Helio común.

### **2.8.2 Radiación beta ( $\beta$ ).**

La radiación beta es de dos tipos porque hay dos clases de electrones el electrón negativo o negatrón, y el electrón positivo o positrón. Cuando estos electrones son emitidos por núcleos radiactivos se llaman partículas beta. Su poder de penetración es mayor que las alfa.

Son frenadas por metros de aire, una lamina de aluminio o unos cm. de agua.

### **2.8.3 Radiación gamma ( $\lambda$ ).**

La radiación gamma es básicamente diferente de la radiación alfa y beta ya que es electromagnética, mientras que aquellas son particuladas, los rayos gamma se irradian como fotones o cuantos de energía a una velocidad de  $3 \times 10^{12}$  m/seg. La radiación gamma difiere de los rayos X, rayos ultravioleta, luz visible etc.; en la longitud de onda. <sup>(8)</sup>

En este tipo de radiación el núcleo no pierde su identidad, mediante esta radiación el núcleo se desprende de la energía que le sobra para pasar a otro estado de energía mas baja. Emite rayos gamma, o sea fotones muy energéticos, es una radiación muy penetrante, atraviesa el cuerpo humano y sólo se frena con planchas de plomo y muros gruesos de hormigón. De los tres tipos es la más peligrosa al ser tan penetrante y tan energética.

## **2.9 CONTROL DE CALIDAD.**

Los radiofármacos empleados para diagnóstico no tienen acción farmacológica, aquellos que son empleados para uso terapéuticos si, estos tienen un mecanismo de acción y producen un efecto, pero su administración en humanos hace imperativo que se cumplan los requisitos exigidos a los productos farmacéuticos convencionales, además de los específicos por tratarse de sustancias radiactivas.

Luego de la preparación de un radiofármaco y previo a su utilización en pacientes, es necesario verificar la calidad del mismo, para lo cual debe ser sometido a una serie de controles. <sup>(16)</sup>

### **2.9.1 INSPECCIÓN VISUAL.**

La apariencia física de un radiofármaco es importante tanto en el momento de la recepción del producto como antes de ser administrado. El profesional radiofarmacéutico deberá estar familiarizado con el color y estado físico de los diferentes radiofármacos.

### **2.9.2 TAMAÑO Y NÚMERO DE PARTÍCULAS.**

Las suspensiones coloidales o preparaciones de agregados deben poseer un determinado tamaño de partículas de acuerdo al órgano que se desea estudiar. El tamaño de las partículas coloidales se determina por filtración a través de membranas de diferentes diámetros de porosidad.

### **2.9.3 pH.**

Todos los radiofármacos deben poseer una concentración adecuada de iones hidrógeno, para su estabilidad e integridad. El pH ideal de un radiofármaco para la administración endovenosa debe ser alrededor de 7.4 (pH de la sangre), aunque puede variar de 2 a 9, debido a la alta capacidad reguladora de la sangre, no así para la vía de administración intratecal.

El pH de una solución es medido con un electrodo de vidrio y pHmetro. En el caso de radiofármacos preparados a nivel de radiofarmacia hospitalaria, la evaluación colorimétrica con papel pH, es el método de elección.<sup>(16)</sup>

### **2.9.4 DETERMINACIÓN DE LA PUREZA DE LOS RADIONÚCLIDOS.**

El método más utilizado para examinar la pureza radionúclida en los emisores gamma es la espectrometría gamma. Sin embargo, no es totalmente seguro porque:

- a) En general no llegan a detectarse las impurezas emisoras de partículas beta.
- b) Cuando se emplean detectores de yoduro sódico, los picos originados por las impurezas pueden quedar enmascarados por los del radionúclido principal o, en otras palabras, resulta insuficiente el poder de resolución del aparato; este problema se puede evitar con el empleo de detectores semiconductores sólidos de gran poder de resolución.
- c) Si el instrumento no ha sido ajustado con una fuente normal de pureza radionúclida conocida y en condiciones idénticas de geometría, es difícil determinar si los picos

adicionales se deben a impurezas o si resultan de ciertos efectos secundarios como retrodispersión, suma de coincidencias o rayos x fluorescentes.

La presencia de impurezas de radionúclidos puede causar error de dosificación, incremento de radiación, absorbida y/o error diagnóstico.

### **2.9.5 DETERMINACIÓN DE LA PUREZA RADIOQUÍMICA.**

La pureza radioquímica puede estudiarse mediante diversas técnicas, pero tienen particular importancia la cromatografía en papel y la cromatografía en capa delgada y CLAR. Después de terminar la separación, se determina la distribución de la radiactividad en el cromatograma. Para la separación puede utilizarse también la electroforesis.

Otra técnica útil se basa en la vigilancia de la distribución biológica del radiofármaco, inyectados en animales de laboratorio apropiados.

### **2.9.6 DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD.**

El análisis se realiza usando equipos de detección seleccionados en base al tipo y energía de la radiación emitida siendo práctica común en radiofarmacia hospitalaria el empleo de un calibrador de dosis o activímetro. Por ser un resultado variable en función del tiempo, la radiactividad de un radiofármaco debe referirse a la fecha y hora de la determinación.

### **2.9.7 DETERMINACIÓN DE LA PUREZA QUÍMICA.**

La pureza química de un radiofármaco es la fracción de masa total presente en una forma química deseada. Las impurezas radioquímicas pueden ser introducidas inadvertidamente en el radiofármaco, antes, durante y después de la marcación.

Fundamentalmente importan las impurezas que puedan alterar el comportamiento fisicoquímico y/o biológico del radiofármaco o producir efectos tóxicos en el paciente.

La determinación de las impurezas químicas se realiza por colorimetría, en ensayos a la gota o análisis por activación.

## **2.9.8 PRUEBAS DE ESTÉRILIDAD Y PIRÓGENOS.**

Algunas monografías de radiofármacos precisan que el producto debe ser estéril y estar libre de pirógenos. La semivida de los productos farmacéuticos radioactivos es tal, que de ordinario, antes de poner el producto en circulación sólo se pueden practicar las pruebas de pirógenos. En general las pruebas de esterilidad han de completarse retrospectivamente.

### **ESTÉRILIDAD.**

La verificación de esterilidad se efectúa por incubación de una muestra en medios de cultivo que sean capaces de ofrecer condiciones ideales para la multiplicación de los más diversos organismos. Los medios de cultivo utilizados son: medio fluido de tioglicolato que permite el crecimiento de aerobios y anaerobios a una temperatura de incubación de 30-35 °C por 7- 14 días y medio digerido de soya y caseína para microorganismos aerobios, a temperatura ambiente por 7-14 días. Se siembra como mínimo un volumen de muestra igual o mayor a la dosis administrada.

### **PIRÓGENOS.**

Los pirógenos son ciertas proteínas y polisacáridos producto del metabolismo de los microorganismos de 0.05 a 1 µm de tamaño. En su gran mayoría son endotoxinas, producto del metabolismo bacteriano.

La fuente más común de pirógenos es el agua, los productos químicos y el material de vidrio, por lo que se recomienda el uso de soluciones estériles recientemente preparadas, reactivos de alta pureza, material despirogenizado y una correcta metodología de trabajo.

Para los radiofármacos, el límite de concentración de endotoxinas es 175 UE/V por mililitro de inyección, donde V es el volumen máximo recomendado de dosis total en mililitros a la fecha o tiempo de expiración.

## **2.9.9 ESTABILIDAD.**

La naturaleza particular de los radiofármacos exige establecer un periodo de utilización o una fecha límite, sobrepasada la cual no se recomienda su empleo.

### **2.9.10 ISOTONICIDAD.**

Se llama isotónica a las soluciones que tienen igual presión osmótica. En el caso de una solución inyectable se debe considerar la isotonicidad con respecto al suero sanguíneo.

En la mayoría de los fármacos que se administran por vía endovenosa, el volumen utilizado es tan pequeño que puede tolerarse desviaciones importantes de la isotonicidad, sin que ello ocasione inconvenientes a los pacientes, dada la rápida dilución en sangre.

### **2.9.11 BIODISTRIBUCIÓN.**

Los estudios de biodistribución en animales de experimentación constituyen un control de rutina en radiofarmacia industrial, son evaluaciones esenciales para el establecimiento y eficacia de todo nuevo agente de radiodiagnóstico y radioterapia.

La dosis y el volumen de producto que se desea inyectar dependen del radiofármaco, de la vía de administración y de la finalidad del estudio.

### **2.9.12 AFINIDAD BIOLÓGICA.**

Algunos radiofármacos incluyen marcación de anticuerpos y péptidos, los que requieren controles específicos que garanticen su inmunoreactividad.

### **2.9.13 TOXICIDAD.**

En el diseño del nuevo radiofármaco es necesario considerar el balance riesgo-beneficio que resulta de su utilización en humanos. El riesgo debe ser considerado en términos de toxicidad, cuyo estudio tiene por objetivo establecer aproximadamente un factor de seguridad y determinar cual será la reacción por sobredosis.<sup>(16)</sup>

### III. MONOGRAFIA DEL Lanreótido

#### 3.1 FORMULA QUÍMICA

<sup>188</sup>Re-Lanreótido

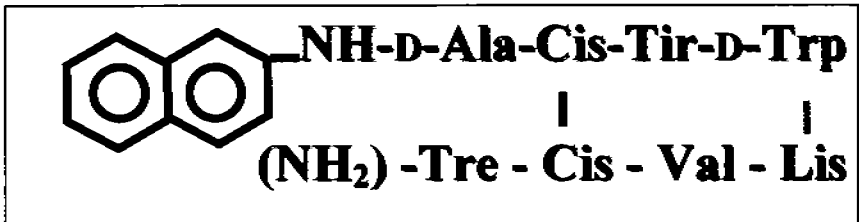


Fig. 2 ANALOGO DE LA SOMATOSTATINA Taylor T. E. *Biochem Biophys Res Commun* (1988); 153:81-88

#### 3.2 PROPIEDADES DEL RADIOFÁRMACO.

<sup>188</sup>Re-HEDP

##### 3.2.1 DESCRIPCIÓN.

Solución de Hidroxietiléndisodiofosfonato marcado con Renio-188, límpida y ligeramente amarilla, estéril.

##### 3.2.2 CONTROLES FISICOQUÍMICOS.

pH. Entre 5.0 y 6.0

**3.2.3 PUREZA RADIOQUÍMICA.**

Cromatografía ascendente. Mayor de 98 %

Soporte	Whatman № 1	Whatman № 3 mm.
Disolvente	Acetona	HEDP 0.01 en NaCl 0.9 %
Rf <sup>188</sup> Re-HEDP	0.0	0.9-1.0
Rf <sup>188</sup> ReO <sub>4</sub>	0.9-1.0	0.9-1.0
Rf <sup>188</sup> Re-Red. Hid	0.0	0.0

**3.2.4 ACTIVIDAD.**

Calibrador de dosis. Medir la dosis a inyectar.

**3.2.5 ENDOTOXINAS BACTERIANAS.**

No más de 175 EUV.

**3.5.6 ESTABILIDAD Y ALMACENAMIENTO.**

El radiofármaco es estable a temperatura ambiente durante 6 h, salvo indicación contraria del productor. <sup>(16)</sup>



# OBJETIVOS

## OBJETIVO GENERAL

- Determinar el comportamiento Farmacocinético del radiofármaco  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido en ratas Wistar utilizando dos programas de computación Biexp y Winnolin, para obtener el perfil farmacocinético que mejor se ajuste al  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar los parámetros farmacocinéticos del  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido, seleccionando el que mejor se ajuste para determinar su perfil farmacocinético.
- Llevar a cabo el estudio de Biodistribución del radiofármaco  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido y determinar la afinidad del mismo por los diferentes órganos en ratas Wistar.
- Determinar las posibles vías de eliminación del radiofármaco  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido
- A partir de los resultados obtenidos experimentalmente seleccionar el modelo farmacocinético que mejor se ajuste a dichos resultados.

## IV. METODOLOGÍA.

### 4.1 MATERIAL.

- Tubos de ensayo de 6 y 10 ml.
- Micropipeta
- Pipetas volumétricas de 1, 5 y 10 ml
- Pipetas pasteur aspirador
- Matraz aforado de 10, 25, 50, 100 y 1000 ml
- Gradillas
- Jeringas de insulina
- Jeringas de 5 y 10 ml
- Filtro de membrana de 0.22 y 0.45  $\mu\text{m}$  Millipore
- Papel Whatman 3 m.
- Algodón
- Agua destilada, estéril libre de pirógenos

### 4.2 REACTIVOS.

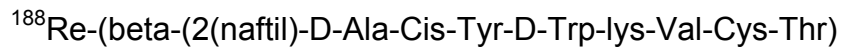
- Radiofármaco  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido ( HEDP, péptido  $\beta$ - naftil).
- 0.125 mg de  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
- 0.0125 mg. de ácido gentísico
- Solución de NaCl 0.09%
- Solución salina fisiológica 0.9 %
- ácido gentísico.

### 4.3 EQUIPO

- Potenciómetro Bausch & Lomb
- Agitador vortex
  
- Balanza analítica Mettler H35
- Centrífuga internacional

- Calibrador de dosis CAPINTEC
- Detector de cristal de centelleo tipo pozo Canberra
- Gammacámara Siemens Multispect 2
- Computadora
- Generador de Tungsteno-Renio.  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$

#### 4.4 PREPARACIÓN DEL COMPLEJO



El radiofármaco se preparó siguiendo la formulación siguiente:

80 mg de HEDP (Hidroxietildimetilfosfonatos), en 500 microlitros de ácido clórhídrico 0.5 N y 50  $\mu\text{l}$  de HCl al 30%, para llevar a un volumen de 1 ml con HCl 0.5 N.

La solución se ajustó a un pH= 2.0;

Se peso 47.6 mg del agente reductor ( $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) y se llevo a un volumen de 10 ml con HCl 0.5 N. y el péptido se reconstituyo con 1 mL de agua estéril y libre de pirógenos (1mg / ml).

El procedimiento fue mezclar 1 ml de HEDP (Hidroxietildimetilfosfonatos), 2 ml de  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  y 0.5 ml del peptido pH=1. Se añadio 1 ml de  $^{188}\text{ReO}_4^-$  (=176 MBq) se eluye del generador de  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  (Oak Ridge Nacional Laboratory, TN) en solución salina fisiológica al 0.9%, y se midio la radiactividad del radionúclido usando un calibrador de dosis. Se llevo la formulación a ebullición durante 90 minutos.

La pureza del radiofármaco fue determinada por cromatografía en papel, usando silica gel en fibra de vidrio ITCL (las Ciencias de Gelman el Ann Arbor, Mich. EE.UU.) Empleando como fase móvil, una solución salina al 0.9% y una mezcla de metanol-HCl 1.0 N (85:15).

Con el primer sistema  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido tiene un un Rf:  $^{188}\text{ReO}_2^- = 0.0$ ,  $^{188}\text{ReO}_4^-$  y  $\text{Re-HEDP} = 0.9-1.0$   $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido =0.0.

Con el segundo sistema un Rf:  $\text{ReO}_2^- = 0.0$ ,  $\text{ReO}_4^-$ ,  $\text{Re-HEDP}$  y  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido= 0.9-1.0.

Se evaluó la estabilidad del radiofármaco del complejo del renio 24 h después de la preparación por ITLC-SG. (Por cromatografía en papel).

El perfil del radiofármaco se determino por HPLC.

## ESTRUCTURA DEL Péptido.

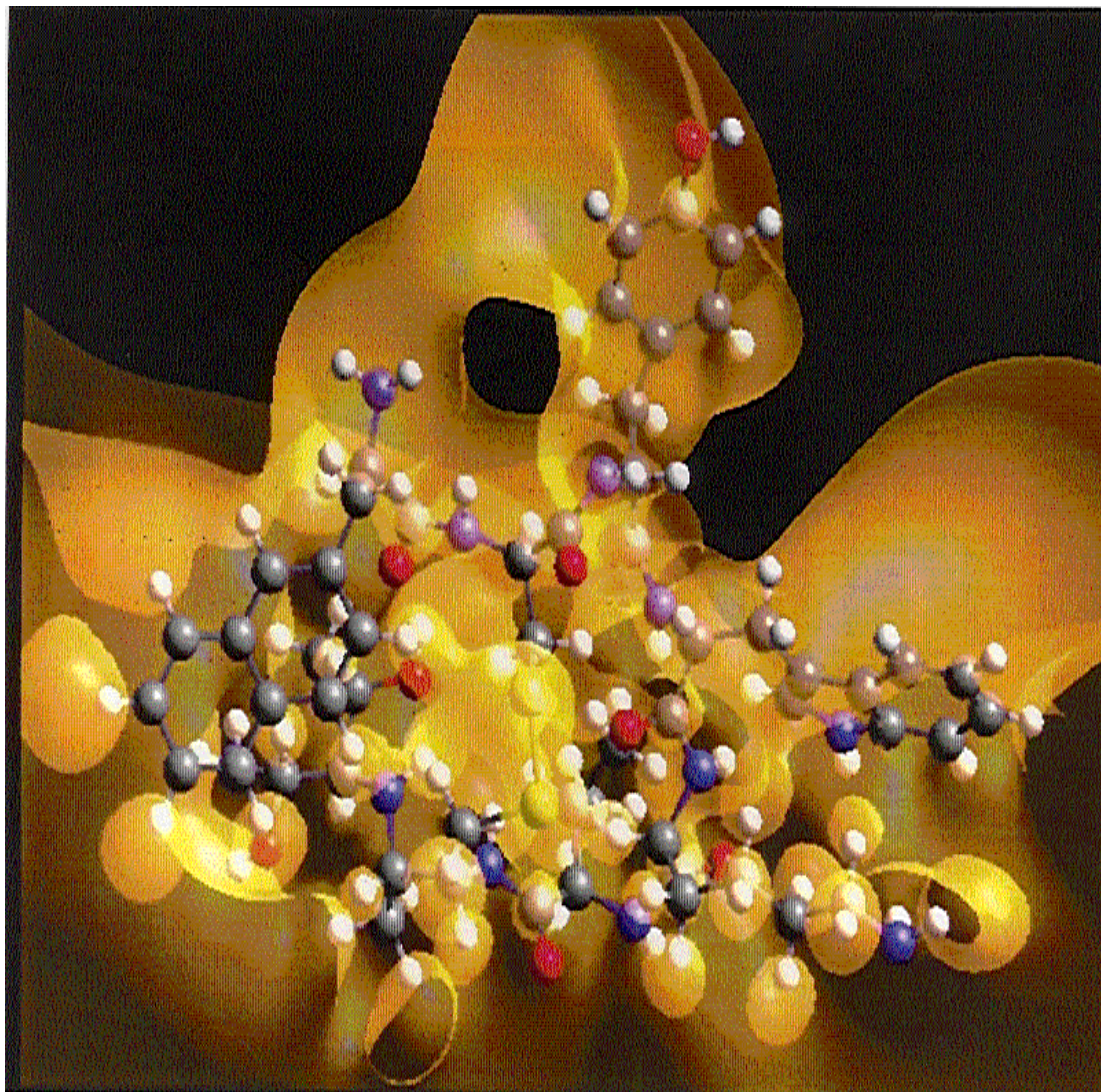


Fig. 3 Estructura del péptido calculada por DFT y simulada por Cerius <sup>Taylor T. E.</sup>  
*Biochem Biophys Res Commun* (1988); 153:81-86

# ESTRUCTURA MOLECULAR DEL $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido.

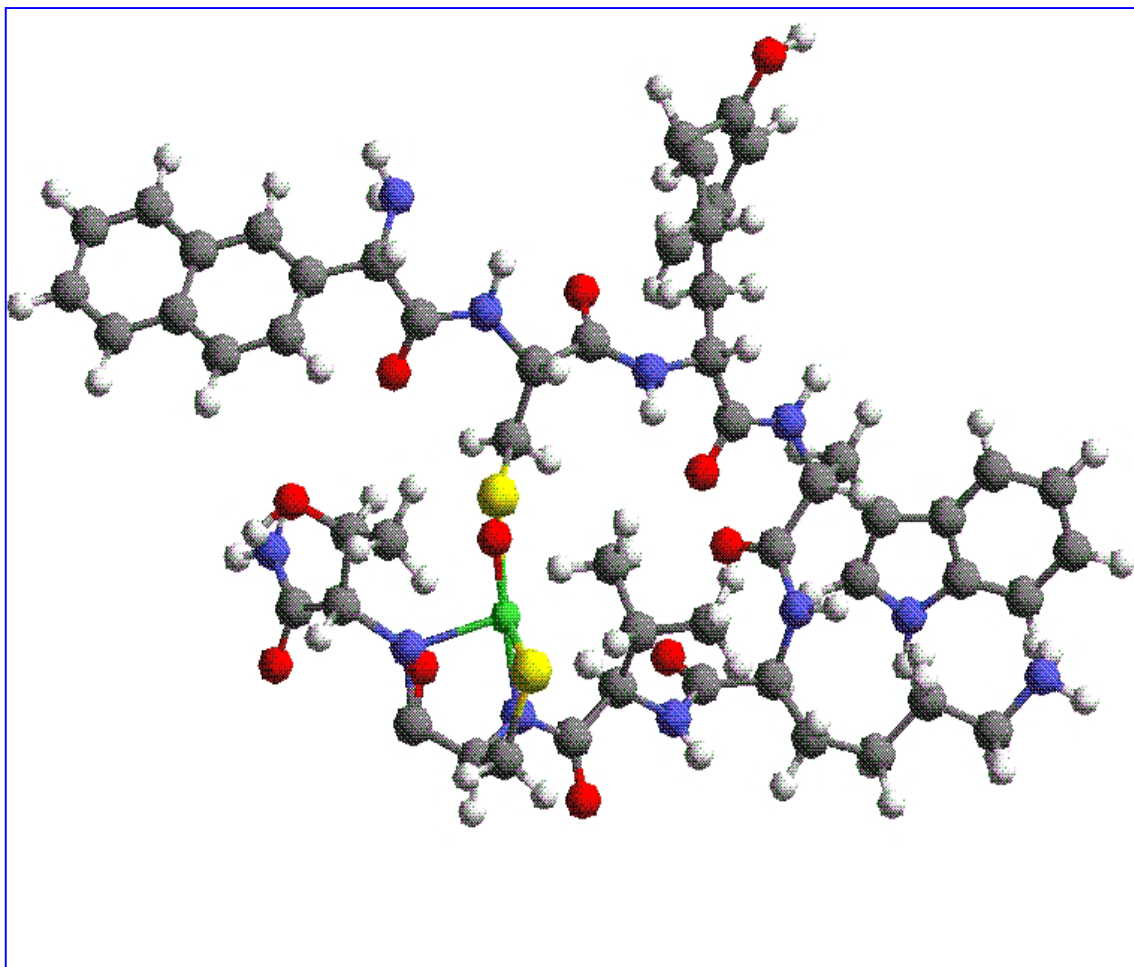


Fig. 4 Estructura del  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido calculada por DFT y simulada por Cerius  
Taylor T. E. *Biochem Biophys Res Commun* (1988); 153:81-86

## 4.5 CONTROL DE CALIDAD DEL RADIOFÁRMACO ( $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido)

Se evaluó de acuerdo a lo que indica la FEUM 8va. Ed. y la USP 27

### 4.5.1 PUREZA RADIOQUÍMICA.

La pureza radioquímica del  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido se evaluó por Cromatografía en Papel de la siguiente manera:

1. Se utilizaron tiras cromatográficas de papel Whatman como fase estacionaria, se marco uno de los extremos como el origen a 1 cm. de distancia de uno de los extremos del papel, y otro como frente del solvente a 12 cm., se utilizo una mezcla de solución salina al 0.9 % y una mezcla de metanol- HCl 1.0 N (85:15) como fase móvil.
2. El procedimiento consistió en tomar una gota del radiofármaco y colocarlo a la distancia de 1 cm. que previamente se había marcado como el origen de la cromatografía.
3. Cuando el solvente llego al frente se retiro de la cámara y se dejo en reposo a temperatura ambiente hasta que se seco completamente.
4. La tira se corto en 6 segmentos de 1 cm. cada uno y la radiactividad se midió individualmente en un contador de centelleo tipo pozo.
5. Finalmente se determino el porcentaje del componente obteniendo los siguientes porcentajes como se muestra en la tabla siguiente:

Segmento	% $^{188}\text{Re}$ - Lanreótido	% $^{188}\text{ReO}_4^-$
1	97.0	3.0
2	97.0	3.0
3	98.5	2.5
4	99.0	1.0
5	98	2.0
6	99.0	1.0
— X	98.0	2.08

#### 4.5.2 PRUEBA DE ESTERILIDAD.

1. Se sembró asépticamente 1.0 ml del radiofármaco en tubos de ensaye que contenían medio de cultivo fluido de tioglicolato y tubos de caldo digerido caseína-soya.
2. Los tubos con medio de cultivo con tioglicolato se incubaron a una temperatura de 30- 35 °C y los de caseína-soya a una temperatura de 22 a 25 °C y se reviso diariamente durante 14 días posteriores a la incubación.

#### 4.5.3 PIRÓGENOS.

La detección de pirógenos del  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido, se realizo utilizando la técnica de Lisado de Amebocitos Limulos (LAL) como lo indica la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 8 ed. (FEUM) y la USP XXVII.

1. **Preparación del control positivo:** se reconstituyo de forma aséptica el frasco que contiene la endotoxina con 5 ml de agua estéril libre de pirógenos, cuya concentración es de 500 µg / ml, se tomaron 100 µl con una micropipeta, de la solución y 100 µl del reactivo de LAL, se depositaron en un tubo de ensaye estéril y libre de pirógenos.
2. **Preparación del control negativo:** se adicionaron 100 µl de agua estéril y libre de pirógenos y 100 µl del reactivo de LAL en un tubo de ensaye estéril y libre de pirógenos.
3. **Preparación de la muestra:** se colocaron 100 µl del radiofármaco y 100 µl del reactivo de LAL en un tubo de ensaye estéril y libre de pirógenos. Se repitió el procedimiento con una dilución 1:10 del radiofármaco.
4. Se incubaron los tubos de ensaye a 37 °C durante 60 min. Después de transcurrido este tiempo se giraron los tubos a una inclinación de 180 °C, la presencia de un gel fijo en el control positivo indica la presencia de endotoxinas bacterianas.

#### 4.5.4 PRUEBA DE ESTABILIDAD.

Se prepararon 12 formulaciones de  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido y se les determino su pureza radiactiva durante 6 semanas utilizando el método de cromatografía en papel donde el  $R_f = 1.0$ , la fase móvil empleada fue una mezcla de solución SSF y metanol-HCl.



La estabilidad se evaluó por cromatografía, midiendo el porcentaje de marcado del radiofármaco y sus impurezas, a partir de la fecha de producción del núcleo equipo por un periodo de 6 semanas, que es el tiempo adecuado para mantener el porcentaje de marcado en un intervalo del 97% al 99%.

#### **4.5.5 INDUCCIÓN DEL TUMOR.**

1. Se utilizaron células hepáticas obtenidas de un hepatoma humano; las células fueron resuspendidas en un medio al 10% de suero de nonatos bovino y antibiótico (100 unidades/ml de penicilina y 100 g/ml de estreptomicina)).
2. Se inyectaron  $1 \times 10^6$  en el lomo de cada rata Wistar( 6 ratas)
3. Se observó su desarrollo durante 8 semanas hasta 6 meses
4. El tamaño del tumor se midió en mm. los cuales presentaban un tamaño de 8-12 mm.

#### **4.5.6 ESTUDIO DE LA RADIOFARMACOCINÉTICA**

1. Se determino el estudio de la radiofarmacocinética teóricamente a través de los 2 programas Biexp y Winnolin, a los tiempos de 0.083, 0.25, 0.5, 1.1, 3.5, 8.0, 12.0, 15.0, 18.0, 24.0, 30.0, 36.0, 42.0, 48.0, 54.0, 60.0, 66.0 y 72.0 hrs. Para tener una idea general del comportamiento farmacocinético que sigue el radiofármaco y así determinar el perfil que esperaríamos experimentalmente.
2. Los cálculos necesarios se determinaron manualmente para ser introducidos en los programas correspondientes y poder determinar los parámetros farmacocinéticos correspondientes.
3. Para el estudio experimental del radiofármaco, se utilizaron ratas Wistar a las cuales se les marco y dividió en 6 grupos aleatoriamente, dividiéndolas en grupos de 3 cada uno.
4. posteriormente se les inyecto el radiofármaco vía intravenosa por la vena caudal a una dosis de 176 MBq; que se considerara como el 100 % de Actividad, a todas las ratas excepto a las ratas control, tomando el tiempo después de la administración.
5. Después se les sacrifico a cada grupo a tiempos de 0.083, 0.25, 0.5, 1.1, 3.0 y 24 hrs.
6. Se tomaron muestras de sangre del corazón, para el estudio de la radiofarmacocinética por punción cardiaca, mediante una jeringa de insulina a los tiempos antes mencionados.
7. Se llevo acabo la lectura de la radiactividad como % A / g de tejido, en el detector de cristal de Centelleo Tipo Pozo Canberra.
8. Los valores obtenidos se organizaron y se realizo el tratamiento de los datos en los 2 diferentes software Biexp y Winnolin.

#### 4.5.7 ESTUDIO DE LA BIODISTRIBUCIÓN

1. De igual manera las pruebas se realizaron utilizando ratas Wistar (n=21) con un peso en un intervalo de 250- 300 g; de las cuales se emplearon 3 para cada tiempo.
2. Con una jeringa de insulina se inyectó en la vena caudal una dosis de 0.1 ml de la solución del  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido, que equivalen a 176 MBq.
3. Se sacrificaron por dislocación a los tiempos de 0.083, 0.25, 0.5, 1.1, 3.0 y 24 hrs.
4. Se extrajeron los siguientes órganos: pulmón, hígado, bazo, estómago, intestino delgado, intestino grueso, riñón, músculo y hueso.
5. Se midió la radiactividad en todos los órganos extraídos, además de lomo, ascitis y heces mediante el detector de cristal de Centelleo Tipo Pozo Canberra.
6. Los valores obtenidos se recolectaron y se hizo el tratamiento de los datos en los programas Biexp y Winnolin, para determinar la Biodistribución del  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido

## V. RESULTADOS

### 5.1 CONTROL DE CALIDAD DEL <sup>188</sup>Re-Lanreótido.

En la siguiente tabla se presentan los resultados del estudio de Control de Calidad realizados al radiofármaco <sup>188</sup>Re- Lanreótido.

TABLA 1.0 RESULTADOS DEL CONTROL DE CALIDAD REALIZADOS AL RADIOFÁRMACO <sup>188</sup>Re- Lanreótido.

PRUEBA	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Pureza Radioquímica	Mayor 98 %	98 %
Esterilidad	Estéril	Estéril
Pirógenos (técnica de LAL)	No más de 175 UE/ml	Menor de 175 UE/ml
Estabilidad	97 % - 99 %	97.5 %

### 5.2 INDUCCIÓN DEL TUMOR DEL <sup>188</sup>Re-Lanreótido :

El tamaño del tumor que se presento fue de 8-12 mm.

## RESULTADOS

### 5.3 RADIOFARMACOCINÉTICA DEL $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido.

En la tabla 2 se muestran los resultados teóricos obtenidos del porcentaje de Actividad/gramo de tejido del radiofármaco  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido a diferentes tiempos.

TABLA 2.0 VALORES RADIOFARMACOCINÉTICOS TEÓRICOS DEL  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido

t(h)	%A/g de tejido	Estimado %A/g	Residual %A/g
8,30E-02	4,913	4,913	-1,69E-06
0,25	0,5522	0,5522	1,47E-07
0,5	7,54E-02	7,54E-02	3,03E-08
1,1	5,87E-02	5,87E-02	1,19E-08
3	5,65E-02	5,65E-02	1,24E-08
5	5,43E-02	5,43E-02	2,22E-08
8	5,11E-02	5,11E-02	2,38E-08
12	4,72E-02	4,72E-02	2,38E-08
15	4,45E-02	4,45E-02	2,50E-08
18	4,19E-02	4,19E-02	3,10E-08
24	3,71E-02	3,71E-02	3,07E-08
30	3,29E-02	3,29E-02	3,84E-08
36	2,92E-02	2,92E-02	4,27E-08
42	2,59E-02	2,59E-02	3,73E-08
48	2,30E-02	2,30E-02	3,55E-08
54	2,04E-02	2,04E-02	3,66E-08
60	1,81E-02	1,81E-02	3,46E-08
66	1,60E-02	1,60E-02	3,80E-08
72	1,42E-02	1,42E-02	3,92E-08

En la tabla 3 se muestran los % A/ g de tejido obtenidos experimentalmente, así como el valor estimado y el valor residual del  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido

TABLA 3.0 VALORES RADIOFARMACOCINÉTICOS OBTENIDOS EXPERIMENTALMENTE DEL  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido

t(h)	%A/g de tejido	Estimado %A/g	Residual %A/g
0,25	0,552	0,5519	1,02E-04
0,5	7,60E-02	8,03E-02	-4,34E-03
1,1	2,90E-02	4,72E-02	-1,82E-02
3	6,00E+02	4,72E-02	1,28E-02
24	6,00E+02	4,72E-02	1,28E-02

## RESULTADOS

### 5.4 PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DEL <sup>188</sup>Re-Lanreótido.

La tabla 4.0 muestra los resultados de los parámetros secundarios determinados a partir de los programas de computación Biexp y Winnolin tanto teóricos como experimentales siguiendo un Modelo Abierto de Dos Compartimientos(MADC) con eliminación de 1er. Orden

TABLA 4.0 PARAMETROS SECUNDARIOS OBTENIDOS EXPERIMENTALMENTE Y TEÓRICOS CON LOS PROGRAMAS BIEXP Y WINNOLIN.

PARAMETROS	PROGRAMA BIEXP		PROGRAMA WINNOLIN	
	Teóricos	Experimentales	Teóricos	Experimentales
Cpo (μCi / ml*ml)	15.19	15.19	24.36	7.73
Vd (ml)	6.58	6.58	6.58	12.93
t <sub>1/2</sub> (h)	34.5	34.5	34.5	34.5
A (μCi/min*ml)	15.13	15.13	15.13	0.076
B (μCi/min*ml)	0.06	0.06	0.06	0.04
A (h <sup>-1</sup> )	13.69	13.7	13.70	10.89
β (h <sup>-1</sup> )	0.02	0.02	0.02	0.02
k <sub>12</sub> (h <sup>-1</sup> )	9.93	13.64	9.94	10.82
k <sub>21</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.07	0.05	0.074	0.066
k <sub>10</sub> (h <sup>-1</sup> )	3.70	0.02	3.70	0.02
ABC(μCi*h/min*ml)	27.02	5000	27.02	5000
t. de residencia prom (h)	36.50	36.50	34.65	34.65

La tabla 5 corresponde a los parámetros estadísticos calculados a partir de la radiofarmacocinética del <sup>188</sup>Re-Lanreótido teóricos y experimentales.

TABLA 5.0 PARÁMETROS ESTADÍSTICOS CALCULADOS A PARTIR DEL PROGRAMA WINNOLIN.

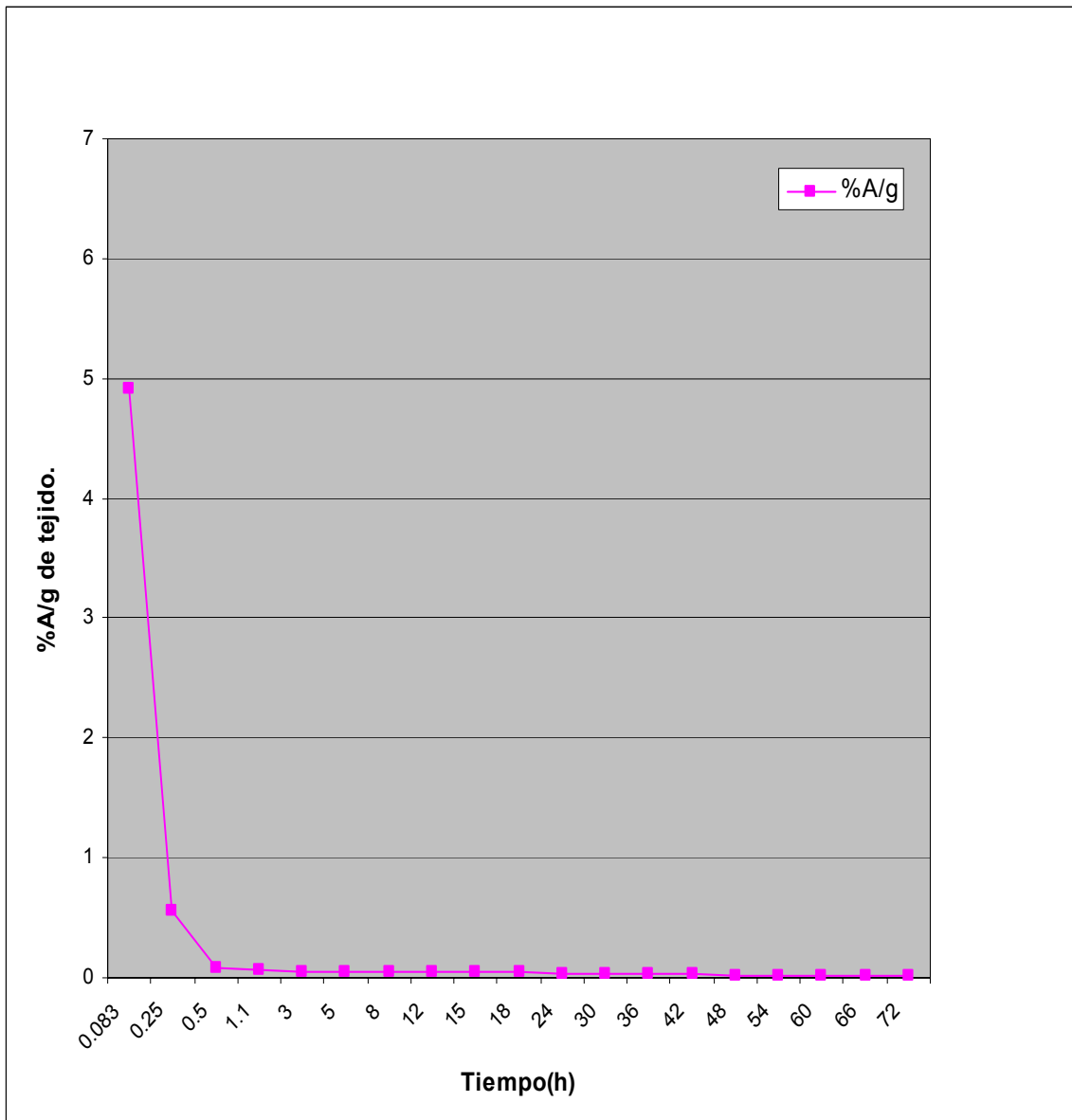
Función	TEÓRICOS	EXPERIMENTALES
	Valor	Valor
S	4,39E-07	2,61E-02
DF	15	1
CORR_(OBS,PRED)	1	0,9983
AIC	-496,79639	-28,468
SC	-493,01863	-30,03

# RESULTADOS

## RADIOFARMACOCINÉTICA

La gráfica 1 muestra el perfil farmacocinético del radiofármaco  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido obtenida a partir de datos teóricos.

Grafico1.0 Perfil Farmacocinético del  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido en ratas Wistar en función del Tiempo (Datos Teóricos).

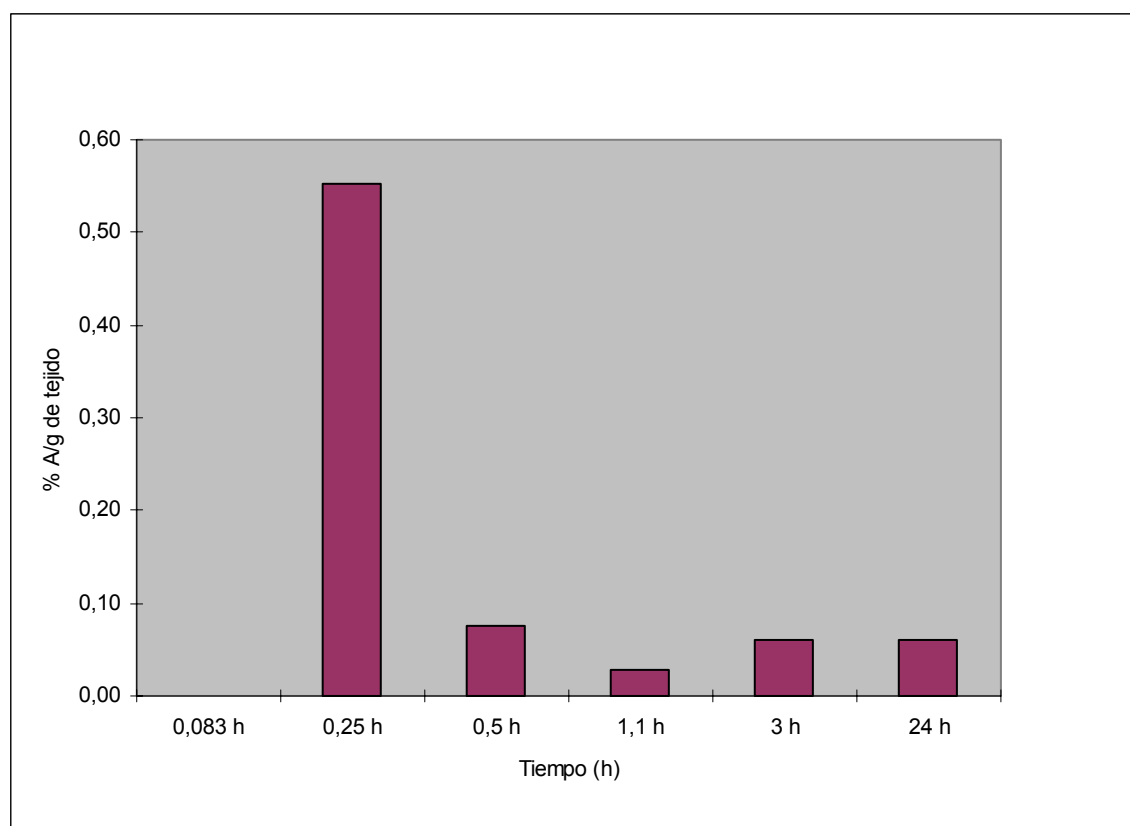


# RESULTADOS

## RADIOFARMACOCINÉTICA

En la gráfica siguiente se observa el perfil Farmacocinético experimental del  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido en muestras de sangre de ratas Wistar siguiendo un MADC.

Grafico 2.0 Perfil Farmacocinético del  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido en ratas Wistar.



## RESULTADOS

### 5.5 BIODISTRIBUCIÓN DEL <sup>188</sup>Re-Lanreótido.

En la tabla 6 se presentan los resultados de Biodistribución del Radiofármaco <sup>188</sup>Re-Lanreótido en ratas Wistar a 6 diferentes tiempos (n=3).

TABLA 6.0 VALORES DE BIODISTRIBUCIÓN OBTENIDOS A DIFERENTES TIEMPOS DEL <sup>188</sup>RE-Lanreótido EN RATAS WISTAR CON TUMOR EN LOMO Y ASCITIS MEDIDOS EN %A/g de tejido

ÓRGANOS	TIEMPO					
	0,083 h	0,25 h	0,5 h	1,1 h	3 h	24 h
CORAZÓN	0.050	0.079	0.025	0.009	0.02	0.06
PULMÓN	0.100	0.634	0.108	0.045	0.32	0.17
HÍGADO	0.190	1.211	0.198	0.065	0.95	0.28
BAZO	0.030	0.055	0.025	0.013	0.06	0.29
ESTÓMAGO	0.020	0.486	0.024	0.037	1.6	0.13
INTEST D	0.060	0.906	0.04	1.05	0.01	0.15
INTEST. G	0.040	0.844	0.092	0.996	0	0.09
RIÑÓN	0.190	0.379	0.176	0.171	2.66	5.78
MÚSCULO	0.020	0.055	0.01	0.008	0	0.02
HUESO	0.140	0.647	0.109	0.029	0.22	0.98
TUMOR LOMO	0.040	0.12	0.034	0.026	0	0.15
ASCITIS	0.000	0.044	0.016	0.012	0.02	0.22
HECES	0.100	-	-	-	-	1.53

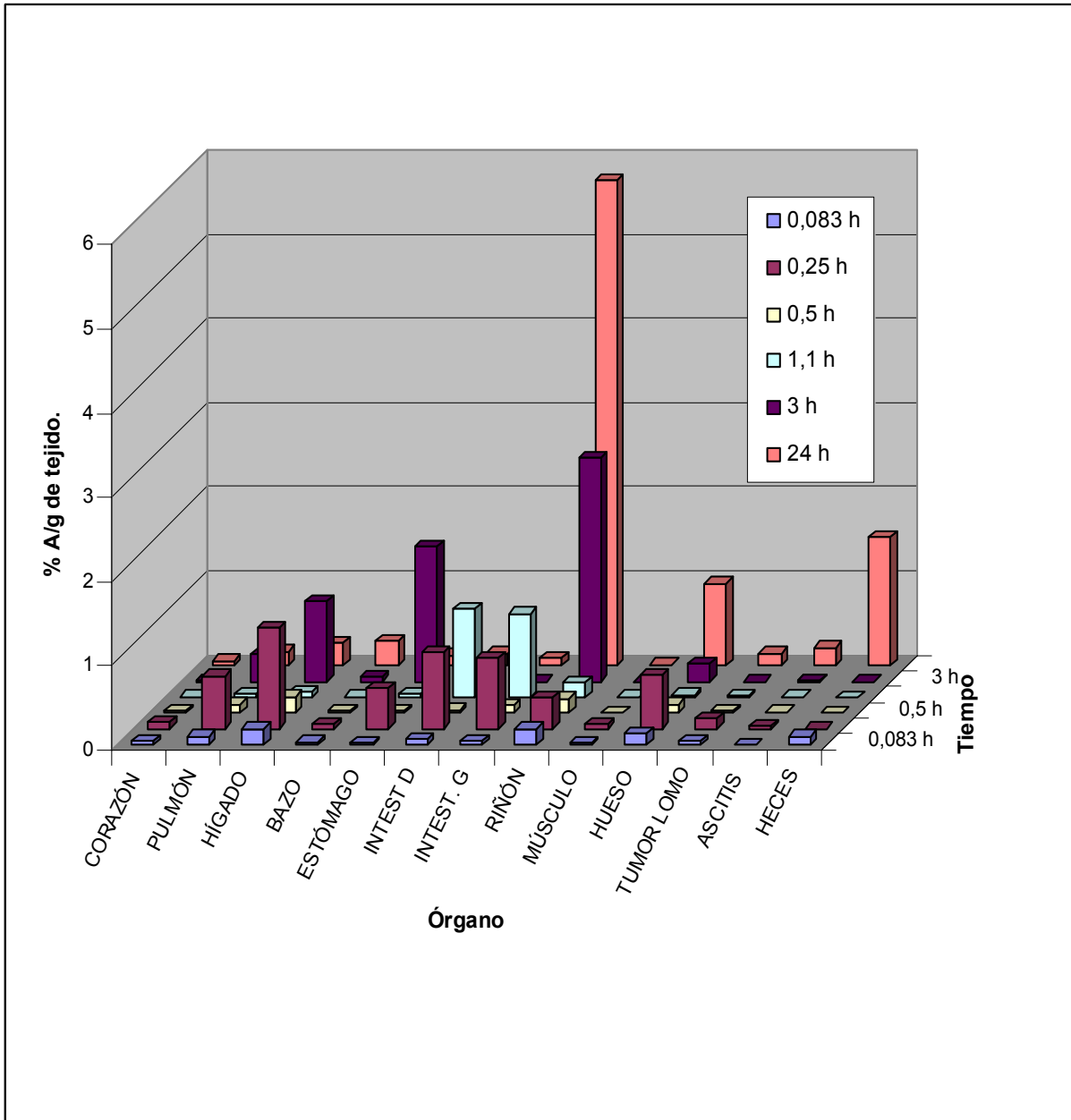


# RESULTADOS

## BIODISTRIBUCIÓN

En la gráfica siguiente se presentan los resultados obtenidos en el cual se observa el perfil de Biodistribución del  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido en los diferentes órganos.

Gráfico 3.0 Biodistribución del  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido en diferentes Órganos de rata Wistar.



## RESULTADOS

### CAPTACIÓN DEL RADIOFÁRMACO

La tabla 7 muestra el % A/g de tejido del radiofármaco  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido, que fue captado en hígado, lomo, ascitis y sangre a diferentes tiempos

TABLA 7.0 CAPTACIÓN DEL RADIOFÁRMACO EN DIFERENTES ÓRGANOS  
A DIFERENTES TIEMPOS MEDIDOS EN %A/g de tejido.

ORGANOS	TIEMPO					
	0,083 h	0,25 h	0,5 h	1,1 h	3 h	24 h
SANGRE		0.552	0.076	0.029	0.06	0.06
HÍGADO	0.190	1.211	0.198	0.065	0.95	0.28
TUMOR LOMO	0.040	0.12	0.034	0.026	0	0.15
ASCITIS	0.000	0.044	0.016	0.012	0.02	0.22

### ELIMINACIÓN DEL $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido

En la siguiente tabla se muestran los valores medidos en % A/g de tejido del  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido determinando los órganos por los que se elimina el radiofármaco.

TABLA 8.0 VALORES DEL PORCENTAJE DE ACTIVIDAD POR GRAMO DE TEJIDO DEL  
 $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido EN SANGRE, HÍGADO Y RIÑÓN.

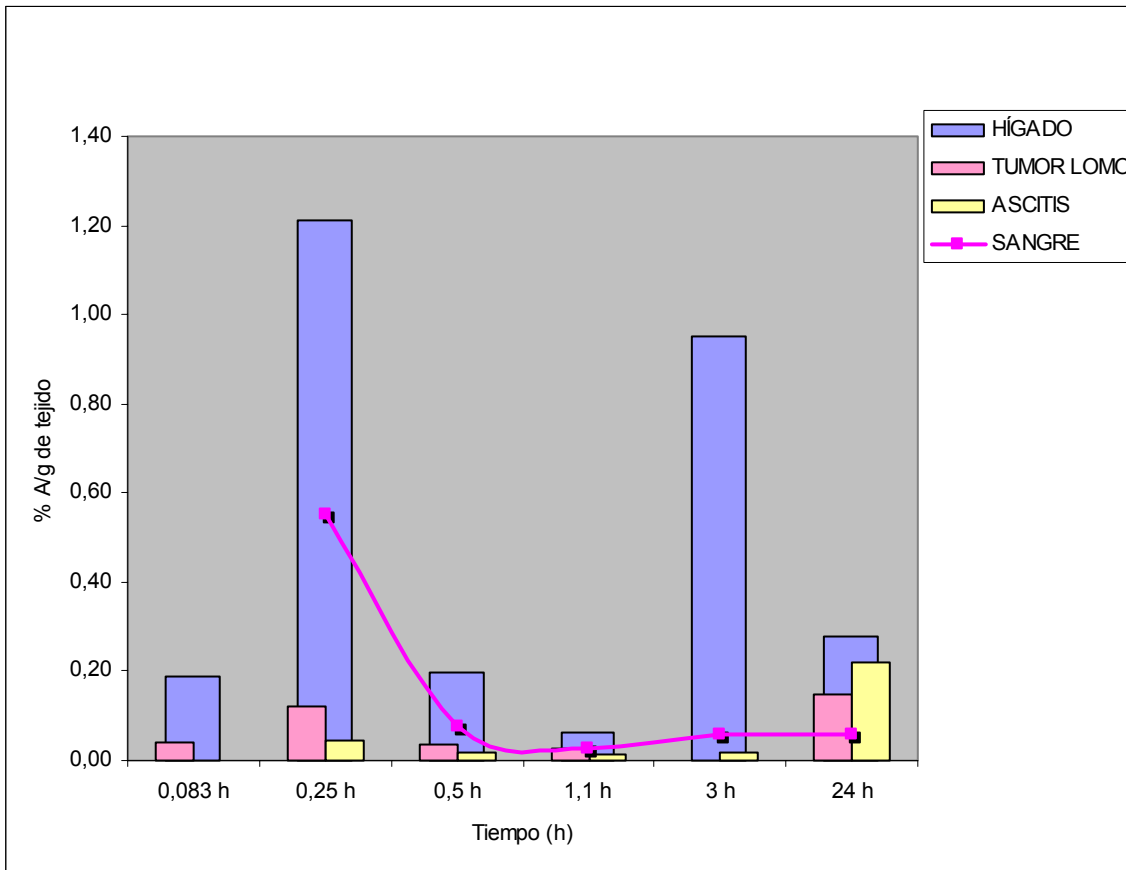
ORGANOS	TIEMPO					
	0,083h	0,25 h	0,5 h	1,1 h	3 h	24 h
SANGRE	-	0,552	0,076	0,029	0,06	0,06
HÍGADO	0,190	1,211	0,198	0,065	0,95	0,28
RIÑÓN	0,190	0,379	0,176	0,171	2,66	5,78

## RESULTADOS

### CAPTACIÓN DEL RADIOFÁRMACO

La siguiente gráfica muestra el perfil de Distribución del  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido en Hígado, Lomo y Ascitis, como también se muestra el perfil farmacocinético en sangre.

Gráfico 4.0 Perfil de Distribución del  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido.

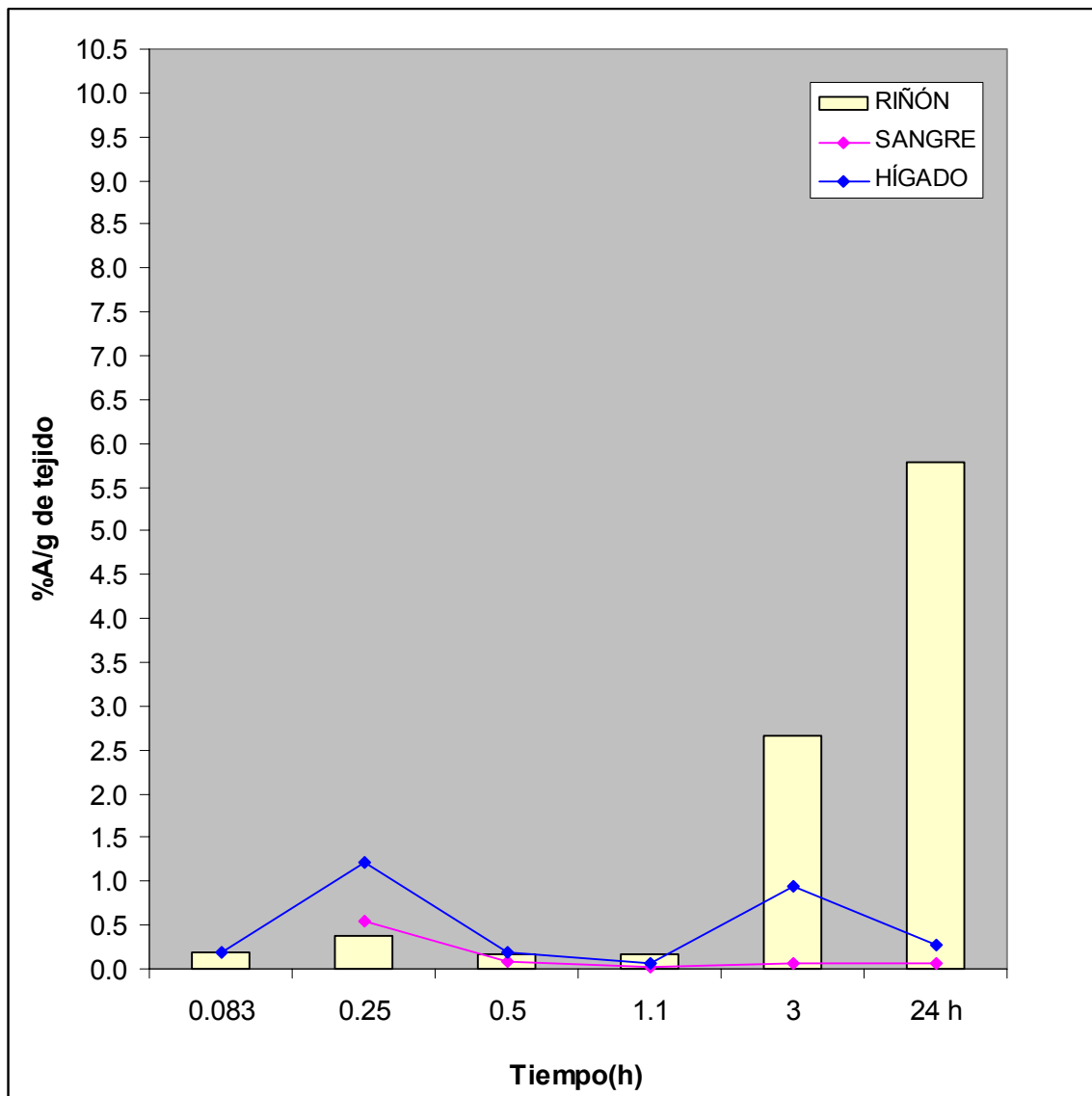


## RESULTADOS

### ELIMINACIÓN DEL $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido.

La gráfica 5 nos muestra los órganos riñón e hígado por las que probablemente es eliminado el radiofármaco  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido.

Grafico 5.0 Perfil de Distribución del  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido en Hígado y Riñón.

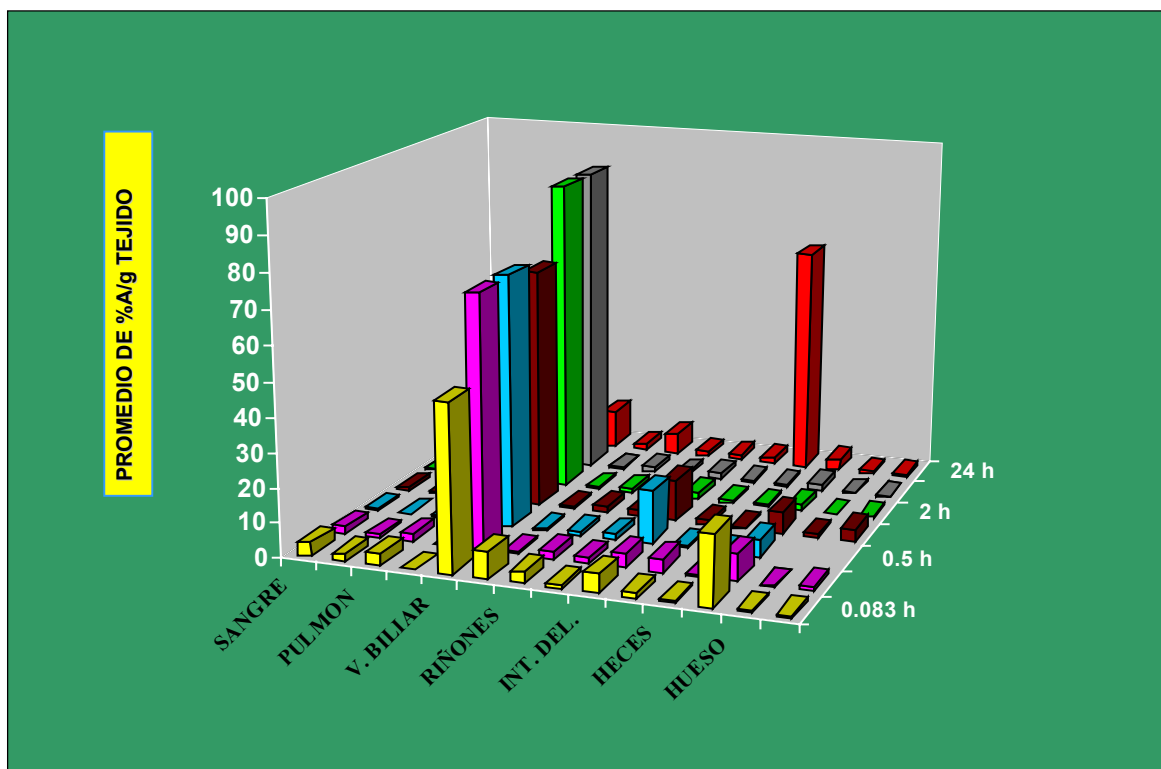


## RESULTADOS

### 5.6 BIODISTRIBUCIÓN NORMAL DEL $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido.

La gráfica 6 muestra los valores del porcentaje de Actividad /g de tejido de la Biodistribución normal del radiofármaco  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido, obtenidos en otros estudios (en ratones sanos Balb-C) <sup>(21)</sup>.

Grafico 6.0 Biodistribución normal del  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido en ratones Balb-C  
(n=3 para cada tiempo)



## VI. ANALISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

La manipulación de radiofármacos constituye una actividad importante dentro de la medicina nuclear y es de gran relevancia el control de calidad de los mismos empleados en el diagnóstico y tratamiento de pacientes.

Los parámetros que se establecieron para evaluar el control de calidad del  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido permitieron comprobar la eficiencia del núcleo-equipo (Lanreótido) considerándolo adecuado para ser marcado con el  $^{188}\text{Re}$  como se muestra en la tabla 1 ya que el grado de pureza radioquímica fue de 98 %, dado que el parámetro para que esta condición se cumpla tiene que ser mayor o igual al 98 % lo cual muestra que el radiofármaco cumple con la pureza química para ser administrado.

La medicina nuclear cuenta con aplicaciones terapéuticas importantes empleando para ello principalmente radionúclidos emisores de partículas alfa y beta. Con la finalidad de desarrollar radiofármacos efectivos para terapia, es necesario seleccionar cuidadosamente el radionúclido apropiado en conjunción con la localización in vivo y las propiedades farmacocinéticas de la molécula acarreadora.

Muchos factores fisiológicos y bioquímicos influyen en la localización in vivo y la depuración del radiofármaco y de ello dependerá la dosimetría de radiación y la respuesta biológica de las células blanco respecto a los demás tejidos.

Teóricamente el comportamiento del  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido se observa en el gráfico 1 Determinando así el perfil farmacocinético que debería seguir experimentalmente o que se debería esperar, particularmente en este caso gráficamente se considero un modelo abierto de dos compartimientos, debido a la tendencia que se observa en la gráfica.

Experimentalmente el perfil radiofarmacocinético que se obtuvo del radiofármaco ( $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido), se muestra en la grafica 2, así como también se determinaron los valores estimados y los valores residuales experimentales calculados a partir del programa Winnolin.

El perfil radiofarmacocinético del  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido, que se aprecia en la gráfica 1 sigue una tendencia de un modelo abierto de 2 compartimientos hasta las 24 hrs. ya que a un tiempo de 0.25 hrs. se observa una pendiente y posteriormente sigue una tendencia casi lineal, esto es lo que esperaríamos teóricamente, sin embargo observando la gráfica 2 nos indica el perfil

farmacocinético que sigue el radiofármaco a un tiempo de 0.083 hrs. no se determina ninguna actividad, si no hasta un tiempo de 0.25 hrs. se aprecia como la actividad del radiofármaco se encuentra por arriba de 0.50 % A/g de tejido y conforme transcurre el tiempo la actividad del radiofármaco tiende a disminuir, aunque, a un tiempo de 1.1 hrs. disminuye un poco más que a 3 y 24 hrs. Esto puede deberse a un error en la toma de muestra pero fuera de este punto el comportamiento farmacocinético es como se esperaba teóricamente lo cual nos lleva a decir que el modelo abierto de 2 compartimientos seleccionado resulto ser el más adecuado.

En la tabla 4 solo se hace una comparación de los parámetros farmacocinéticos, calculados tanto teóricos como experimentales de 2 programas o software diferentes (Winnolin y Biexp), encontrando que los valores del programa Biexp, teóricos y experimentales no difieren mucho, en tanto para el programa Winnolin los valores teóricos de este programa se asemejan a los valores teóricos obtenidos en el programa Biexp, no siendo así para los valores experimentales del programa Winnolin pudiéndose deber al ajuste que cada programa utiliza.

Estadísticamente se puede seleccionar el modelo más adecuado según criterios como lo es, la correlación, y que se determino en la tabla 5, se tiene que la correlación teóricamente es de 1 y experimentalmente se obtuvo un valor de 0.99, lo cual podemos decir que es aceptable.

Los parámetros calculados en la tabla 5 nos dan una idea de él modelo seleccionado que en este caso fue el adecuado y su ajuste es el correcto para los datos seleccionados ya que para los criterios de AIC y SC (parámetros estadísticos para la selección de un modelo farmacocinético) entre más bajo sea el valor calculado se tiene la confianza de que el modelo es el más apropiado y correcto para el calculo de los parámetros farmacocinéticos establecidos en la tabla 4.

Los estudios de biodistribución en animales de experimentación constituyen un control de rutina en radiofarmacia, las evaluaciones son esenciales para el establecimiento y eficacia para un nuevo radiofármaco ya sea de diagnóstico o terapia.

La biodistribución se alcanzo rápidamente a un tiempo de 0.25 hrs para los siguientes órganos: pulmón, hígado, estómago, intestino delgado, intestino grueso, y hueso; sin embargo decayó rápidamente con el tiempo excepto para el hígado, bazo, riñón, hueso y heces.

Lo cual nos lleva a determinar que durante los diferentes tiempos el órgano en el que se encontró la mayor reactividad fue en el hígado, como se observa en la gráfica 3.

Por otra parte si se observa el valor de la  $k_{10}$  y el valor de beta ( $\beta$ ) en la tabla 4, se podrá notar que los valores son iguales lo que nos lleva a determinar que la eliminación se lleva a cabo en el compartimiento central dándonos un indicio más de que se trata de un Modelo Abierto de Dos Compartimientos, ya que la constante de eliminación viene dada por la  $k_{10}$ .

La retención del  $^{188}\text{Re}$ - Lanreótido se realiza principalmente en el hígado como se aprecia en el gráfico 4, al transcurso del tiempo, a un tiempo de 0.25 hrs. alcanza un porcentaje de A/g de tejido alto (1.20 % A/g de tejido) después disminuye y a un tiempo después de 3 hrs. vuelve a incrementar la captación. La disminución se ve más pronunciada a los tiempos de 0.083, 0.5, 1.1, y 24 hrs.

El %A/g de tejido del  $^{188}\text{Re}$ - Lanreótido, fue incrementando con respecto al tiempo alcanzando su máximo a las 24 hrs. Que fue de 5.78 %A/g de tejido como se muestra en la gráfica 5, observando que la vía de eliminación del radiofármaco fue la renal y la biliar.

La biodistribución normal no se realizó debido a que ya se había realizado en otros estudios en ratones Balb- C como se muestra en el gráfico 6. <sup>(21)</sup>



## VII. CONCLUSIONES.

- El modelo farmacocinético que mejor se ajusto a los datos obtenidos experimentalmente del  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido fue el modelo abierto de dos compartimentos y de acuerdo a los resultados obtenidos se determinaron los parámetros radiofarmacocinéticos con los programas Biexp y Winnolin.
- El perfil farmacocinético que sigue el radiofármaco teóricamente y experimentalmente indican que ambos siguen un comportamiento bicompartimental.
- Los resultados de los parámetros secundarios obtenidos experimentalmente de los programas Biexp y Winnolin no muestran diferencias significativas entre dichos programas, comparados con los resultados teóricos y entre ellos mismos, lo cual indican que dichos programas son confiables.
- En el grafico de biodistribución se muestra que el órgano en el que se llevo a cabo la mayor captación del  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido fue el hígado, lo cual explica que el radiofármaco es más selectivo para dicho órgano.
- La radiactividad en heces y en orina fue mayor conforme transcurría el tiempo sugiriendo como vía de eliminación la vía biliar y renal.

- La ventaja de utilizar o de auxiliarse de programas de computación diseñados para este fin es que se pueden obtener rápidamente datos y resultados que permiten la elección del modelo más adecuado o el que mejor se ajuste al estudio, siendo de gran utilidad para el estudio y determinación de la farmacocinética de fármacos. Aunque es recomendable utilizar los datos con el método tradicional (gráfico y residuales).
- Finalmente y de acuerdo al estudio llevado a cabo podemos concluir que el  $^{188}\text{Re}$ -Lanreótido puede ser empleado y/o constituir una alternativa terapéutica para tumores hepáticos, ya que la técnica de preparación es fácilmente reproducible, sin dejar de mencionar que se tendrían que realizar estudios más avanzados a futuro. Cabe mencionar que la formulación utilizada para estos estudios fue desarrollada en el ININ (Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares) México.
- El papel del Q.F.B. en el área de la medicina nuclear es de esencial importancia ya que, representa una alternativa para el diseño de nuevos radiofármacos, con fines de diagnóstico y/o terapia que se dirijan hacia el tumor y que sean captados por el mismo, sin que afecten o dañen tejidos circundantes así mismo que sean seguros y no tóxicos para el paciente.

## VIII. APENDICE

### OTROS ASPECTOS A CONSIDERAR EN CONTROL DE CALIDAD.

#### ADICIÓN DE BACTERIOSTÁTICOS

Los radiofármacos inyectables se dispensan generalmente en recipientes cerrados de tal modo que se puedan retirar dosis sucesivas en varias veces.

No siempre es posible indicar un bacteriostático para un radiofármaco inyectable e incluso para algunas preparaciones resulta indeseable su adición, así la adición de un bacteriostático no es preceptiva. Si se añade, debe hacerse constar en la etiqueta su naturaleza, si no se añade, también esto debe hacer constar.

#### ETIQUETADO.

En general sobre el recipiente inmediato, debe de figurar la siguiente información.

- Nombre de la preparación
- Indicación de que el producto es radioactivo
- Nombre y dirección del fabricante
- Radiactividad total existente en la fecha y en la hora que se indican (cuando el tiempo de vida media es superior a 30 días, basta con especificar la fecha).
- La fecha límite o el periodo de utilización.
- Un número u otra indicación que permite identificar el origen del producto, por ejemplo número de fabricación de lote.
- En el caso de una solución, el volumen total de la misma.
- Condiciones especiales de conservación en lo que respecta a temperatura y luz.

En el caso de una solución, en lugar de declarar la radiactividad total, podrá expresarse la concentración radiactiva.

#### CONSERVACIÓN.

Los radiofármacos deben guardarse en recipientes bien cerrados y se almacenarán en un lugar reservado al efecto. Las condiciones de conservación deberán ser tales que la producción máxima

de radiación a la que estén expuestas las personas quede reducida a un nivel aceptable. Hay que preocuparse de que se cumplan los reglamentos nacionales sobre protección contra las radiaciones ionizantes. Los recipientes de vidrio se pueden oscurecer por efecto de las radiaciones.

## APLICACIONES DIAGNÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS.

La medicina nuclear diagnostica se basa en el uso de los radiofármacos, donde un radionucleido se incorpora a una molécula orgánica o inorgánica que se dirige selectivamente a un órgano de interés o que se incorpore a un proceso metabólico o fisiológico del organismo. Dado que el radionucleido es un emisor gamma o de positrones, se pueden obtener por medio de detección externos llamados gammacameras y equipos de tomografía de emisión de positrones(PET), imágenes in vivo de funcionamiento de los diversos órganos o sistemas, las cuales se procesan en sistemas de computo y se imprimen en placas radiográficas o fotográficas.

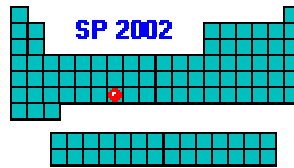
Lo más importante de los radiofármacos para diagnostico es que pueden obtenerse estudios dinámicos lo que no puede lograrse con el ultrasonido o la tomografía convencional.


Los radiofármacos son únicos en su capacidad para detectar sitios bioquímicos específicos tales como los receptores y las enzimas.

Entre los radionucleidos terapéuticos más utilizados se encuentran:  $^{131}\text{I}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{166}\text{Hf}$ ,  $^{165}\text{Dy}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ , y  $^{166}\text{Dy}$ . Las moléculas acarreadoras más utilizados son los fosfonatos y diversas biomoléculas como por ejemplo. péptidos y anticuerpos monoclonales. <sup>(16)</sup>

## IX. PROPIEDADES DEL RENIO.

75	RENIO	Re
$1s^2 2s^2 p^6 3s^2 p^6 d^{10} 4s^2 p^6 d^{10} f^{14} 5s^2 p^6 d^5 6s^2$		



DESCUBRIMIENTO		
Año	Descubridores	Nacionalidad
1.925	Walter Noddack, Ida Eva Tacke y Otto Berg	 Alemania

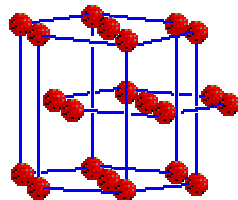
La existencia del elemento y la similitud de sus propiedades químicas con las del [manganeso](#) se predijeron en 1.871 por Mendeleev. Fue descubierto por O. Berg, W. Noddack y I. Tacke de Alemania en 1.925 en los minerales tantalita, wolframita y columbita por medio de análisis espectrográfico de rayos X, y se encontró posteriormente en cantidades más grandes en la molibdenita

### ABUNDANCIA Y ESTADO NATURAL

Es un elemento muy escaso que se encuentra acompañando al [molibdeno](#) en la molibdenita. Es el 79º en orden de abundancia en la corteza terrestre.

### PROPIEDADES

Es un metal blanco plateado brillante, dúctil y maleable con una alta densidad y un elevado punto de fusión siendo, después del [wolframio](#), el menos fusible de los metales comunes. Es un buen emisor de electrones y su resistividad eléctrica es elevada.



Estructura:

Empaquetamiento hexagonal compacto

Químicamente es bastante estable, reaccionando lentamente con el aire y el agua, pero puede oxidarse en caliente. Se combina con los halógenos y se ataca con los ácidos sulfúrico y nítrico.

## APLICACIONES

Se usa en aleaciones para termopares (con el Wolframio), varillas de soldadura, imanes criogénicos y para filamentos eléctricos y de flashes fotográficos. Se usa también como catalizador. <sup>(17)</sup>

### ISOTOPOS

Z	Nombre del Núclido	Vida Media	Spin	Abundancia (%)	Masa Atómica (uma)
75	Renio-182	2,67 días	7	0,00	182
75	Renio-182m	12,7 horas	2	0,00	182
75	Renio-183	70 días	5/2	0,00	183
75	Renio-184	38 días	3	0,00	184
75	Renio-184m	165 días	8	0,00	184
75	Renio-185	Estable	5/2	37,07	184,953
75	Renio-186	3,78 días	1	0,00	186
75	Renio-187	41.000 millones de años	0	62,93	186,9557
<b>75</b>	<b>Renio-188</b>	<b>16,94 horas</b>	<b>1/2</b>	<b>0,00</b>	<b>188</b>

## X. APENDICE DE TABLAS

Biodistribución del <sup>188</sup>Re-Lanreótido en ratas Wistar con tumor inducidas con células hepáticas obtenidas de un hepatoma humano.

TABLA 1.0 BIODISTRIBUCIÓN <sup>188</sup>Re-Lanreótido RATAS CON TUMOR EN LOMO Y ASCITIS

AMBIENTE	212	peso órg	cpm	cpm netas	cpm/g tejido	%Actividad/g
RATA 1	SANGRE	0,5	889	677	1354	0,19
233 g	CORAZÓN	0,8384	649	437	521	0,07
5 min	PULMÓN	0,1269	408	196	1545	0,21
	HÍGADO	0,8	2392	2180	2725	0,38
	BAZO	0,83	434	222	267	0,04
	ESTÓMAGO	0,6	385	173	288	0,04
	INTEST D	0,5	392	180	360	0,05
	INTEST. G	0,6	434	222	370	0,05
	RIÑÓN	0,91	2095	1883	2069	0,29
	MÚSCULO	0,3	295	83	277	0,04
	HUESO	0,01	242	30	3000	0,42
	TUMOR LOMO	1,0643	634	422	397	0,06
	ASCITIS	2,0211	392	180	89	0,01
	COLA		888652	888440		
	DOSIS microCi			-212		
	TESTIGO 1		19435	19223	1859433	1608159
	TESTIGO 2		18379	18167		
	TESTIGO 3		18605	18393		<b>719719</b>

TABLA 2 BIODISTRIBUCIÓN <sup>188</sup>Re-Lanreótido RATAS CON TUMOR EN LOMO Y ASCITIS

AMBIENTE	212	peso órg g	cpm	cpm netas	cpm/g tejido	%Actividad/g
RATA 2	SANGRE	0,6	576	364	607	0,042
359 g	CORAZÓN	0,8	416	204	255	0,018
5 min	PULMÓN	0,5	430	218	436	0,030
	HÍGADO	0,7	1070	858	1226	0,086
	BAZO	0,6	280	68	113	0,008
	ESTÓMAGO	0,5	249	37	74	0,005
	INTEST D	0,4	266	54	135	0,009
	INTEST. G	0,2	245	33	165	0,012
	RIÑÓN	0,6	1124	912	1520	0,106
	MÚSCULO	0,4	217	5	13	0,001
	HUESO	0,2	193	0	0	0,000
	TUMOR LOMO	1,2529	395	183	146	0,010
	ASCITIS	2,5	279	67	27	0,002
	COLA		336842	336630		
	DOSIS microCi			-212		
	TESTIGO 1		18875	18663	1804900	1767376
	TESTIGO 2		17758	17546		
	TESTIGO 3		18150	17938		<b>1430746</b>

TABLA 3.0

BIODISTRIBUCIÓN <sup>188</sup>Re-Lanreótido RATAS CON TUMOR EN LOMO Y ASCITIS

AMBIENTE	212	peso órg g	cpm	cpm netas	cpm/g tejido	%Actividad/g
RATA 3	SANGRE	0,8029	726	514	640	0,075
405 g	CORAZÓN	1,0031	656	444	443	0,052
5 min	PULMÓN	0,3	347	135	450	0,053
	HÍGADO	2,0232	2157	1945	961	0,113
	BAZO	0,8866	477	265	299	0,035
	ESTÓMAGO	1,3	351	139	107	0,013
	INTEST D	0,1703	395	183	1075	0,126
	INTEST. G	0,3506	412	200	570	0,067
	RIÑÓN	1,2556	2133	1921	1530	0,180
	MÚSCULO	0,2195	240	28	128	0,015
	HUESO	0,1328	224	12	90	0,011
	TUMOR LOMO	1,2856	624	412	320	0,038
	ASCITIS	0		0	0	0,000
	HECES	0,16	347	135	844	0,099
	COLA		886207	885995		
	DOSIS microCi			-212		
	TESTIGO 1		18850	18638	1796333	1736580
	TESTIGO 2		17697	17485		
	TESTIGO 3		17979	17767		<b>850585</b>

TABLA 4.0

BIODISTRIBUCIÓN <sup>188</sup>Re-Lanreótido RATAS CON TUMOR EN LOMO Y ASCITIS

AMBIENTE	190	peso órg g	cpm	cpm netas	cpm/g tejido	%Actividad/g
RATA 1	SANGRE	0,3	676	486	1620	0,130
233 g	CORAZÓN	0,8	596	406	507,5	0,041
15 min	PULMÓN	0,2	500	310	1550	0,124
	HÍGADO	0,5	1766	1576	3152	0,253
	BAZO	0,44	395	205	466	0,037
	ESTÓMAGO	0,1252	363	173	1382	0,111
	INTEST D	0,0216	280	90	4167	0,334
	INTEST. G	0,05	250	60	1200	0,096
	RIÑÓN	0,8	2305	2115	2644	0,212
	MÚSCULO	0,4	325	135	338	0,027
	HUESO	0,0813	251	61	750	0,060
	TUMOR LOMO	0,5	417	227	454	0,036
	ASCITIS	1	368	178	178	0,014
	HECES	0				
	COLA		497200	497010		
	DOSIS microCi			-190		
	TESTIGO 1		17135	16945	1733167	1743976
	TESTIGO 2		17726	17536		
	TESTIGO 3		17704	17514		<b>1246966</b>



TABLA 5.0

BIODISTRIBUCIÓN <sup>188</sup>Re-Lanreótido RATAS CON TUMOR EN LOMO Y ASCITIS

AMBIENTE	190	peso órg g	cpm	cpm netas	cpm/g tejido	%Actividad/g
RATA 2	SANGRE	0,5	339	149	298	0,030
223 g	CORAZÓN	0,7	488	298	426	0,042
15 min	PULMÓN	0,03	355	165	5500	0,547
	HÍGADO	2	1052	862	431	0,043
	BAZO	0,9	285	95	106	0,011
	ESTÓMAGO	1,2	272	82	68	0,007
	INTEST D	0,0682	230	40	587	0,058
	INTEST. G	0,0424	304	114	2689	0,267
	RIÑÓN	0,85	1965	1775	2088	0,208
	MÚSCULO	0,32	305	115	359	0,036
	HUESO	0,008	204	14	1750	0,174
	TUMOR LOMO	0,7	320	130	186	0,018
	ASCITIS	2	0	0		
	COLA		672478	672288		
	DOSIS microCi			-190		
	TESTIGO 1		16741	16551	1677500	1677500
	TESTIGO 2		17161	16971		
	TESTIGO 3		16993	16803		<b>1005212</b>

TABLA 6.0

BIODISTRIBUCIÓN <sup>188</sup>Re-Lanreótido RATAS CON TUMOR EN LOMO Y ASCITIS

AMBIENTE	190	peso órg g	cpm	cpm netas	cpm/g tejido	%Actividad/g
RATA 3	SANGRE	0,2	681	491	2455	1,496
236 g	CORAZÓN	1	442	252	252	0,154
15 min	PULMÓN	0,0806	353	163	2022	1,232
	HÍGADO	0,5	2928	2738	5476	3,336
	BAZO	0,8	344	154	193	0,117
	ESTÓMAGO	0,1436	506	316	2201	1,341
	INTEST D	0,0351	324	134	3818	2,326
	INTEST. G	0,0219	268	78	3562	2,170
	RIÑÓN	1,2	1602	1412	1177	0,717
	MÚSCULO	0,6	290	100	167	0,102
	HUESO	0,01	218	28	2800	1,706
	TUMOR LOMO	0,5	440	250	500	0,305
	ASCITIS	2	429	239	120	0,073
	COLA		1261328	1261138		
	DOSIS microCi			-190		
	TESTIGO 1		16604	16414	1648000	1425297
	TESTIGO 2		16498	16308		
	TESTIGO 3		16908	16718		<b>164159</b>

TABLA 7.0

BIODISTRIBUCIÓN <sup>188</sup>Re-Lanreótido RATAS CON TUMOR EN LOMO Y ASCITIS

AMBIENTE	118	peso órg g	cpm	cpm netas	cpm/g tejido	%Actividad/g
RATA 1	SANGRE	0,02	132	14	700	0,033
326 g	CORAZÓN	1,1	380	262	238	0,011
30 min	PULMÓN	0,2	460	342	1710	0,080
	HÍGADO	0,7	1490	1372	1960	0,092
	BAZO	0,9	292	174	193	0,009
	ESTÓMAGO	0,3	196	78	260	0,012
	INTEST D	0,3	143	25	83	0,004
	INTEST. G	0,2	488	370	1850	0,087
	RIÑÓN	1,1	2292	2174	1976	0,092
	MÚSCULO	0,4	160	42	105	0,005
	HUESO	0,7	132	14	20	0,001
	TUMOR LOMO	0,9	380	262	291	0,014
	ASCITIS	3	532	414	138	0,006
	COLA		81520	81402		
	DOSIS microCi			-118		
	TESTIGO 1		22300	22182	2218200	2218200
	TESTIGO 2					
	TESTIGO 3					<b>2136798</b>

TABLA 8.0

BIODISTRIBUCIÓN <sup>188</sup>Re-Lanreótido RATAS CON TUMOR EN LOMO Y ASCITIS

AMBIENTE	118	peso órg g	cpm	cpm netas	cpm/g tejido	%Actividad/g
RATA 2	SANGRE	1	660	542	542	0,023
366 g	CORAZÓN	0,6	452	334	557	0,023
30 min	PULMÓN	0,3	424	306	1020	0,043
	HÍGADO	0,5	2140	2022	4044	0,169
	BAZO	0,8	384	266	333	0,014
	ESTÓMAGO	0,08	118	0	0	0,000
	INTEST D	0,09	148	30	333	0,014
	INTEST. G	0,08	168	50	625	0,026
	RIÑÓN	1	3068	2950	2950	0,123
	MÚSCULO	1,1	304	186	169	0,007
	HUESO	0,01	186	68	6800	0,284
	TUMOR LOMO	0,7	368	250	357	0,015
	ASCITIS	0,9	216	98	109	0,005
	COLA		69188	69070		
	DOSIS microCi			-118		
	TESTIGO 1		22504	22386	2238600	2461995
	TESTIGO 2					
	TESTIGO 3					<b>2392925</b>

TABLA 9.0

BIODISTRIBUCIÓN <sup>188</sup>Re-Lanreótido RATAS CON TUMOR EN LOMO Y ASCITIS

AMBIENTE	118	peso órg g	cpm	cpm netas	cpm/g tejido	%Actividad/g
RATA 3	SANGRE	0,5	1628	1510	3020	0,173
330 g	CORAZÓN	1	820	702	702	0,040
30 min	PULMÓN	0,3	1168	1050	3500	0,201
	HÍGADO	1,7	9936	9818	5775	0,332
	BAZO	1	1012	894	894	0,051
	ESTÓMAGO	1,2	1388	1270	1058	0,061
	INTEST D	0,09	280	162	1800	0,103
	INTEST. G	0,1	400	282	2820	0,162
	RIÑÓN	1	5548	5430	5430	0,312
	MÚSCULO	0,5	284	166	332	0,019
	HUESO	0,1	192	74	740	0,042
	TUMOR LOMO	1	1412	1294	1294	0,074
	ASCITIS	2	1416	1298	649	0,037
	HECES	0,15	160	42	280	0,016
	COLA		301100	300982		
	DOSIS microCi			-118		
	TESTIGO 1		21520	21402	2140200	2042311
	TESTIGO 2					
	TESTIGO 3					<b>1741329</b>

TABLA 10.0

BIODISTRIBUCIÓN <sup>188</sup>Re-Lanreótido RATAS CON TUMOR EN LOMO Y ASCITIS

AMBIENTE	116	peso órg g	cpm	cpm netas	cpm/g tejido	%Actividad/g
RATA 1	SANGRE	0,4	312	196	490	0,025
440 g	CORAZÓN	1,2	408	292	243	0,012
70 min	PULMÓN	0,2	308	192	960	0,049
	HÍGADO	0,8	1144	1028	1285	0,065
	BAZO	0,9	356	240	267	0,014
	ESTÓMAGO	0,27	224	108	400	0,020
	INTEST D	0,051	211	95	1863	0,095
	INTEST. G	0,0297	116	0	0	0,000
	RIÑÓN	1,1	4304	4188	3807	0,194
	MÚSCULO	0,8	232	116	145	0,007
	HUESO	0,04	136	20	500	0,025
	TUMOR LOMO	0,5	284	168	336	0,017
	ASCITIS			-116		
	HECES			-116		
	COLA		36884	36768		
	DOSIS microCi			-116		
	TESTIGO 1		20488	20372	2037200	1965199
	TESTIGO 2					
	TESTIGO 3					<b>1928431</b>

TABLA 11.0

BIODISTRIBUCIÓN <sup>188</sup>Re-Lanreótido RATAS CON TUMOR EN LOMO Y ASCITIS

AMBIENTE	116	peso órg g	cpm	cpm netas	cpm/g tejido	%Actividad/g
RATA 2	SANGRE	0,4	368	252	630	0,043
474 g	CORAZÓN	1,2	268	152	127	0,009
70 min	PULMÓN	0,2	280	164	820	0,056
	HÍGADO	0,8	988	872	1090	0,074
	BAZO	1	312	196	196	0,013
	ESTÓMAGO	0,085	212	96	1129	0,077
	INTEST D	0,0039	186	70	17949	1,220
	INTEST. G	0,0032	256	140	43750	2,973
	RIÑÓN	1,1	3228	3112	2829	0,192
	MÚSCULO	0,8	260	144	180	0,012
	HUESO	0,1	168	52	520	0,035
	TUMOR LOMO	0,7	656	540	771	0,052
	ASCITIS	1,8	524	408	227	0,015
	HECES		94	-22		
	COLA		316312	316196		
	DOSIS microCi			-116		
	TESTIGO 1		21244	21128	2112800	1787754
	TESTIGO 2					
	TESTIGO 3					<b>1471558</b>

TABLA 12.0

BIODISTRIBUCIÓN <sup>188</sup>Re-Lanreótido RATAS CON TUMOR EN LOMO Y ASCITIS

AMBIENTE	116	peso órg g	cpm	cpm netas	cpm/g tejido	%Actividad/g
RATA 3	SANGRE	1,2	568	452	377	0,020
414	CORAZÓN	0,8	216	100	125	0,006
70 min	PULMÓN	0,3	292	176	587	0,030
	HÍGADO	2,2	2448	2332	1060	0,055
	BAZO	0,8	312	196	245	0,013
	ESTÓMAGO	2	616	500	250	0,013
	INTEST D	0,0297	1168	1052	35421	1,835
	INTEST. G	0,07	136	20	286	0,015
	RIÑÓN	1,2	3040	2924	2437	0,126
	MÚSCULO	0,6	164	48	80	0,004
	HUESO	0,17	204	88	518	0,027
	TUMOR LOMO	2	452	336	168	0,009
	ASCITIS	2,8	584	468	167	0,009
	HECES			-116		
	COLA		121188	121072		
	DOSIS microCi			-116		
	TESTIGO 1		20632	20516	2051600	2051600
	TESTIGO 2					
	TESTIGO 3					<b>1930528</b>

TABLA 13.0

BIODISTRIBUCIÓN <sup>188</sup>Re-Lanreótido RATAS CON TUMOR EN LOMO Y ASCITIS

AMBIENTE	209	peso órg g	cpm	cpm netas	cpm/g tejido	%Actividad/g
RATA 2	SANGRE	0,3	963	754	2513	0,146
383 g	CORAZÓN	1	400	191	191	0,011
180 min	PULMÓN	0,3	350	141	470	0,027
	HÍGADO	0,9	2458	2249	2499	0,145
	BAZO	0,9	579	370	411	0,024
	ESTÓMAGO	0,3	266	57	190	0,011
	INTEST D	0,4	1283	1074	2685	0,156
	INTEST. G	0,3	392	183	610	0,035
	RIÑÓN	1,3	1374	1165	896	0,052
	MÚSCULO	0,4	393	184	460	0,027
	HUESO			-209		0,000
	TUMOR LOMO	0,8	631	422	528	0,031
	ASCITIS	0,6	964	755	1258	0,073
	HECES	0,3	16030	15821	52737	3,056
	COLA			-209		
	DOSIS microCi			-209		
	TESTIGO 1		16131	15922	1595800	1725189,189
	TESTIGO 2		16242	16033		
	TESTIGO 3		16128	15919		1725398,189

TABLA 14.0

BIODISTRIBUCIÓN <sup>188</sup>Re-Lanreotido RATAS CON TUMOR EN LOMO Y ASCITIS

AMBIENTE		peso órg g	cpm	cpm netas	cpm/g tejido	%Actividad/g
RATA 1	SANGRE	0,3	236	110	367	0,015
364 g	CORAZÓN	0,9	284	158	176	0,007
24 h	PULMÓN	0,4	380	254	635	0,026
	HÍGADO	0,9	480	354	393	0,016
	BAZO	0,8	644	518	648	0,026
	ESTÓMAGO	0,4	388	262	655	0,027
	INTEST D	0,4	336	210	525	0,021
	INTEST. G	0,5	240	114	228	0,009
	RIÑÓN	1	14536	14410	14410	0,589
	MÚSCULO	0,6	140	14	23	0,001
	HUESO	0,2	500	374	1870	0,076
	TUMOR LOMO	1,4	660	534	381	0,016
	ASCITIS	2,4	732	606	253	0,010
	HECES	0,1	932	806	8060	0,330
	COLA		21620	21494		
	DOSIS microCi			-126		
	TESTIGO 1		17928	17802	1822467	2466581,705
	TESTIGO 2		19484	19358		
	TESTIGO 3		17640	17514		2445087,705

TABLA 15.0

BIODISTRIBUCIÓN <sup>188</sup>Re-Lanreótido RATAS CON TUMOR EN LOMO Y ASCITIS

AMBIENTE	126	peso órg g	cpm	cpm netas	cpm/g tejido	%Actividad/g
RATA 2	SANGRE	0,9	224	98	109	0,006
414 g	CORAZÓN	1	184	58	58	0,003
24 h	PULMÓN	0,3	196	70	233	0,012
	HÍGADO	0,6	568	442	737	0,039
	BAZO	1	448	322	322	0,017
	ESTÓMAGO	0,1	132	6	60	0,003
	INTEST D	0,1	172	46	460	0,024
	INTEST. G	0,15	168	42	280	0,015
	RIÑÓN	1	8852	8726	8726	0,463
	MÚSCULO	0,8	168	42	53	0,003
	HUESO	0,09	300	174	1933	0,103
	TUMOR LOMO	1	396	270	270	0,014
	ASCITIS	0,9	508	382	424	0,023
	HECES	0,3	192	66	220	0,012
	COLA		18856	18730		
	DOSIS microCi			-126		
	TESTIGO 1		17926	17800	1842800	1904098,96
	TESTIGO 2		19928	19802		
	TESTIGO 3		17808	17682		<b>1885368,96</b>

TABLA 16.0

BIODISTRIBUCIÓN <sup>188</sup>Re-Lanreótido RATAS CON TUMOR EN LOMO Y ASCITIS

AMBIENTE	126	peso órg g	cpm	cpm netas	cpm/g tejido	%Actividad/g
RATA 3	SANGRE	0,9	308	182	202	0,013
345 g	CORAZÓN	0,9	256	130	144	0,009
24 h	PULMÓN	0,3	188	62	207	0,013
	HÍGADO	0,9	552	426	473	0,029
	BAZO	0,8	684	558	698	0,043
	ESTÓMAGO	0,4	188	62	155	0,010
	INTEST D	0,3	124	-2	-7	0,000
	INTEST. G	0,2	132	6	30	0,002
	RIÑÓN	1	11080	10954	10954	0,681
	MÚSCULO	0,4	148	22	55	0,003
	HUESO	0,1	312	186	1860	0,116
	TUMOR LOMO	0,8	316	190	238	0,015
	ASCITIS	0,9	613	487	541	0,034
	HECES	1	2016	1890	1890	0,117
	COLA		12532	12406		
	DOSIS microCi			-126		
	TESTIGO 1		17878	17752	1818167	1621608,108
	TESTIGO 2		19482	19356		
	TESTIGO 3		17563	17437		1609202,108

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1.- Harol Kalant; Walter H. E. Roschlau; Principios de Farmacología Médica, 6ª. Edición; 2003. pp.54-55.
- 2.- J. Doménech, J. Martínez, J. Ma. Plá. Biofarmacia y Farmacocinética. Edit. Síntesis, Madrid, España. pp.31-36. 2001
- 3.- Bruce Clark, Introducción a la Farmacocinética; Edit Acribia; 2da. Ed. España, 1989, pp.1-2.
- 4.- Saha B. Gopal. Fundamentals of Nuclear Pharmacy. Springer Veerlag. 3ra. Ed. USA 1992. pp 80-81.
- 5.- [http://.www.radiofarmacia.com](http://www.radiofarmacia.com)
- 6.- Raymond A. Serway, Robert J. Beichner. Física para Ciencias e Ingeniería, 5 Ed; Tomo 1, 1998. pp. 628
- 7.- A. Fini, Ma. L. Gonzáles Rodríguez. Aplicaciones Farmacológicas de la Radiactividad. Centro de Química Farmacéutica, La Habana Cuba. 2002. pp. 8
- 8.- Remington Genaro Alfonso. Farmacia. 19 ed. Edit. Panamericana. Tomo 1. Buenos Aires. Argentina. 1995. pp. 1245
- 9.- J.M. Aïache, Biofarmacia, Edit. El Manual Moderno; 2da. Ed; 1983, pp.15-16
- 10.- QBP. Consuelo Arteaga de Murphy. Manual de Radiofarmacocinética. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubiran. Departamento de Medicina Nuclear. México 1992. pp. 1-2, 6
- 11.- Silvia Onofre Ojeda. Tesis UNAM. Recopilación Bibliográfica sobre Radiofármacos utilizados en Medicina Nuclear. año 2004. pp.53-54.
- 12.- Ortega Aramburu Xavier. Jorba Bisbal Jaime. Radiaciones Ionizantes Utilización y Riesgos. 2 ed. Tomo 2. Edit. Upc. pp. 600
- 13.- Rodex Teixidor, J. Guardia Masso. Medicina Interna. Técnicas, Isotópicas. 1997. pp. 850-852.
- 14.- G. Ferro. M. Pedraza. Disimetría de Emisores Internos: Modelos Dosimétricos. 2000. México. pp. 49
- 15.- Mallo J. Radiofarmacia en Farmacia Hospitalaria. S.E.F.H. 2 ed. Madrid. España. EMISA. 1992. pp. 554-559

- 16.- FEUM. 8<sup>VA</sup>. Edición. pp. 797-802
- 17.- <http://www.colegiolosrosales.com/sp/index.htm>
- 18.- <http://ssa.org.mx>
- 19.- Consuelo Arteaga de Murphy, Martha Pedraza López, Guillermina Ferro Flores, Eduardo Murphy Stack, Leonora Chávez Mercado, Jorge A. Ascencio, Laura García Salinas, Salomón Hernández Gutiérrez; Uptake of <sup>188</sup>Re-β- naphthyl-peptide in cervical carcinoma tumours in athymic mice; Nuclear Medicine and Biology.28 (2001). pp 319-326.
- 20.-E. Molina-Trinidad, C. Arteaga de Murphy, H. Jung-Cook; Quality control of a detector for the calculations of radiopharmacokinetic parameters of <sup>99m</sup>Tc-glucarate in rats; Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, vol. 260 № 3 (2004). pp. 477-480
- 21.- Eva. Ma. Molina Trinidad, Consuelo Arteaga de Murphy, Guillermina Ferro Flores, Eduardo Murphy Stack, Helgi Jung Cook, Salomón Hernández Gutierrez; Radiopharmacokinetic and Dosimetric Parameters of <sup>188</sup>Re-Ianreotide in athymic mice with induced human cancer tumors. (Artículo en proceso de revisión Journal Radiopharmacocinetic 2005).
- 22.- Patricia Bernal Trujillo, MD; Margarita Osorio, MD; Mercedes Mendoza de García, Lic. Gonzalo Ucros Rodríguez, MD; Roberto Esguerra, MD Rafael Gómez MD, O. Vélez MD, C. Gutiérrez MD, JM Restrepo MD, V. Idrov MD, F. Acosta MD. Tratamiento de Lesiones Hepáticas Tumorales con Renio-188 Lipiodol. Experiencia en Colombia (1). Alasbimn Journal 6(24). Abril 2004. Article № Aj21-1.
- 23.- Winnolin Computer Program 2000 PHARSIGHT. Corp. Cal. USA.
- 24.- Biexp. Murphy C. Programa computacional. 1989.