

COMUNICACION CORTA

Dependencia de la farmacocinética del anticuerpo monoclonal ior t1 en conejos con respecto a la dosis

Alexander Montenegro, Jorge Ducongé, Yamilet Perdomo*, Eduardo Fernández, Osmar E. Fernández, Ariel Barreto, Daniel Alvarez, Araís Serrano* y María A. Bécquer.

Laboratorio de Farmacocinética, Centro de Investigaciones y Evaluaciones Biológicas, Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de la Habana, San Lázaro y L, Código Postal 10 400, *Laboratorio de Inmunodiagnóstico, Centro de Inmunología Molecular, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 18 de junio de 1997. Aceptado: 29 de enero de 1998.

Palabras clave: farmacocinética, dosis-dependencia, anticuerpo monoclonal.
Key words: pharmacokinetics, dose-dependence, monoclonal antibody.

La mayoría de los fármacos empleados en la terapia se caracterizan por ejercer su efecto a bajas dosis y tener procesos cinéticos de orden uno. Debido a ello, pueden ser caracterizados por parámetros farmacocinéticos que van a ser constantes para cada molécula. Aquellos principios activos que experimentan procesos cinéticos saturables dentro del organismo, pueden manifestar una farmacocinética dosis-dependiente, pues se produce una variación de sus patrones farmacocinéticos en dependencia de la dosis administrada.¹

Previamente se realizó un estudio de la cinética del ior t1, un anticuerpo monoclonal (AcM) anti CD6 de isotipo IgG_{2a} en conejos F1 tras la administración de 2 mg por animal, equivalente a un promedio de 0,9 mg del ior t1 por kilogramo de peso de cada animal, cantidad que se acerca a la de las dosis administradas a los pacientes.²

Por ello, el objetivo de este trabajo consistió en estudiar la influencia de la dosis en el comportamiento farmacocinético del ior t1 en conejos, bajo la administración del AcM en las dosis extrema superior e inferior del intervalo de dosificación propuesto para los ensayos clínicos.

El ior t1 utilizado (Centro de Inmunología Molecular, Ciudad de La Habana), cumplió con los requisitos de comercialización. La técnica analítica empleada fue un ELISA tipo sandwich, diseñada por su productor específicamente para detectar IgG_{2a}.

Se emplearon conejos machos F1 (Centro Nacional de Producción de Animales de Laboratorio, Ciudad de La Habana) los cuales estuvieron bajo condiciones reguladas de temperatura, luz, agua y comida, cuyos pesos oscilaron en cada experimento como se indica a continuación:

Ior t1 (mg)	Peso (kg)	Peso promedio (kg)
1,2	2 a 2,5	2,4 (n = 8)
2,0	2 a 2,5	2,25 (n = 9)
3,5	2 a 2,5	2,2 (n = 9)

Los tiempos de muestreo para cada uno de los experimentos fueron los que se detallan a continuación:

Iort1 (mg)	Tiempos (h)
1,2	0,16; 0,25; 0,42; 0,66; 1; 1,5; 2; 4; 8; 12; 24; 48 y 72 h
2,0	0,08; 0,16; 0,25; 0,41; 0,66; 1; 1,5; 2; 4; 8; 12; 24; 48 y 72 h
3,5	0,08; 0,16; 0,25; 0,42; 0,66; 1; 1,5; 2; 4; 8; 12; 24; 48 y 72 h

La ecuación del modelo de mejor ajuste a los datos experimentales se escogió según los criterios de Akaike y de Schwartz.³ La caracterización farmacocinética se realizó por el programa pKcalc.⁴

La modelación bicompartimental fue la de mejor ajuste al transcurso farmacocinético en las tres dosis administradas. Sin embargo, se recomendó la utilización de los parámetros modelos no compartimentales debido a la gran variación interconejos de las constantes

intercompartimentales y del tiempo de vida media alfa en todos los experimentos realizados (Tabla 1).

Por lo anterior, en estos estudios también se realizó el cálculo de los tiempos medios de residencia y de tránsito a partir de los valores promedios reportados para la muestra de conejos incluida en cada ensayo. Este es un enfoque que puede dar una nueva dimensión en el análisis de la posible influencia de la dosis en la farmacocinética del ior t1 y de su distribución periférica.⁵

Resaltó la gran similitud entre los MRT_b y MRT_c calculados para cada una de las dosis estudiadas (Tabla 2), signo de que las moléculas del ior t1 permanecen un tiempo promedio similar en el organismo y en el espacio de muestreo, o sea, el suero. De igual forma, los MRT_p, MRT_p/MRT_b, MRT_p/MRT_c y el F_{tis} fueron prácticamente idénticos entre las dosis extremas (1,2 y 3,5 mg), lo que habla por sí solo y de modo claro y explícito de la independencia del comportamiento farmacocinético con respecto a la dosis del ior t1 en conejos.

Los aspectos aquí detallados son una prueba rotunda de la linealidad farmacocinética del AcM estudiado. La menor similitud de los parámetros correspondientes a la dosis de 2 mg con respecto a las otras dos ensayadas, debió darse por alguna situación experimental que no se pudo definir, pues no hay ninguna posible explicación fisiológica para que exista un fenómeno diferente en esta do-

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos del ior t1 en conejos F1, después de la administración de tres dosis del AcM por bolo intravenoso.

Parámetros	Dosis					
	1,2		2,0 (mg)		3,5	
	\bar{X}	CV	\bar{X}	CV	\bar{X}	CV
$t_{1/2\alpha}$ (h)	25,57	10,0	22,1	8,06	30,1	17,3
$\beta \cdot 10^4$ (h)	2,71	10,0	3,15	10,25	2,35	17,80
B ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	7,54	36,0	9,34	15,3	15,27	22,7
$t_{1/2\beta}$ (h)	0,81	>100	2,78	45,94	4,35	14,2
A ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	11,45	46,0	10,27	17,0	43,8	14,06
AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$) 10^2	3,02	14,2	4,36	19,06	9,21	9,8
AUMC ($\mu\text{g} \cdot \text{h}^2/\text{mL}$) 10^3	10,06	18,0	12,36	29,71	30,06	21,3
MRT (h)	34,02	11,0	26,95	7,75	32,33	14,4
Vss (mL)	137,0	13,8	104,4	16,75	123,7	12,3
Vz (mL)	151,0	16,6	120,9	20,06	167,0	16,9
Vc (mL)	66,96	24,5	113,5	25,3	59,64	8,4
CL (mL/h)	4,05	14,6	4,25	15,05	3,84	10,3

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos no compartimentales del ior t1 en conejos F1, después de de la administración de tres dosis del AcM por bolo intravenoso.

Parámetro	1,2	2,0 (mg)	3,5
MRTb	33,3	27,1	32,6
MRTc	15,9	17,1	15,6
MRTp	7,4	10,0	17,0
MRTp/MRTc	1,09	0,58	1,09
MRTp/MRTb	0,52	0,37	0,52
MTTc	1,9	0,74	3,84
MTTp	2,5	0,45	5,56
IMRTp	16,2	20,7	13,6
Cld	28,9	86,2	11,6
Prp	0,88	0,95	0,75
Ftis	0,51	0,35	0,5

sis intermedia. Este detalle se reveló con la modelación compartimental, sin embargo, es con la modelación no compartimental cuando se hace más notable la superposición tan resaltante entre la caracterización farmacocinética de los perfiles séricos de las dosis máxima y mínima.

Resaltó la mala correlación de los parámetros estudiados con respecto a la dosis administrada (Tabla 3), con lo cual se descarta la posibilidad de

una farmacocinética no lineal en los intervalos de dosis administradas. Fue notable la correlación casi lineal entre el AUC y la dosis, por lo que se cumple la Ley de Dost, característica de los sistemas lineales. Criterio que ratifica la linealidad de la farmacocinética del ior t1 en conejos.¹ Teniendo en cuenta que el estudio se desarrolló en animales que no expresan el receptor para el cual era específico el AcM en estudio, sólo quedaba la posibilidad de saturación de

alguna unión inespecífica o de algún mecanismo de eliminación mediado por receptores; fenómeno que de existir, no se observó por no alcanzarse la concentración necesario para producir un cambio en la cinética de eliminación del AcM en estudio, a las dosis administradas. Los ensayos se hicieron en especies no relevantes para el ior t1 por no haber sido exitosos los intentos de obtener un xenoinjerto en ratones atímicos.

BIBLIOGRAFIA

1. Wagner J.G. Pharmacokinetics for the pharmaceutical scientist. Technomic Publ. Inc. Basel, Suiza, 1993.
2. Montenegro A., et al. Variaciones de la farmacocinética en conejos del anticuerpo monoclonal ior t1 producidas por la radioiodación con los métodos de iodagen y cloramima T. First International Symposium of Nuclear and Related Techniques in Agriculture, Industry, Health and Environment, Havana, Cuba, October 28-30, 1997.
3. Imbimbo B.P. et al. Efficiency of different criteria for selecting pharmacokinetic multiexponential equations. *Biopharm. and Drug Disposition*, 12, 139, 1991.
4. Shumaker, B. pKcal, Cincinnati, Ohio, Estados Unidos, 1985.
5. Veng-Pedersen P. Mean time parameters in pharmacokinetics. Definition, Computation and Clinical Implications (Part II). *Clin. Pharmacokinetics*, 17, 424, 1989.

Tabla 3. Análisis de correlación y regresión lineal con respecto a la dosis normalizada (1; 1,8 y 3,2) para los tres ensayos realizados en conejos.

Parámetros	r	p
t_{100}	0,686	0,519
MRT	-0,75	0,952
CL/kg	0,140	0,911
Vss/kg	0,083	0,947
Vz/kg	0,702	0,505
AUC	0,99	0,091

Audix



Electroaudiómetro automatizado que revoluciona las técnicas actuales de audiometría. Analiza múltiples frecuencias simultáneamente. Audiogramas con sólo seis registros.

Audix utiliza una novedosa técnica electrofisiológica basada en el registro de Potenciales Evocados Auditivos de Estado Estable a Múltiples Frecuencias (PEMF), permite realizar la exploración audiométrica en forma objetiva de ambos oídos simultáneamente. Los PEMf son respuestas periódicas que se obtienen a determinadas frecuencias de estimulación en la corteza cerebral, en el intervalo comprendido entre 80 y 110 Hz. Los PEMf se generan por superposición de los potenciales auditivos de tallo cerebral de manera que no se afectan por la sedación ni el sueño. Pueden obtenerse audiogramas en neonatos o pacientes que rehusan a colaborar.

Ventajas

- Sistema automatizado.
- Disminuye el tiempo de evaluación.
- Resultados confiables.
- Excelente presentación.
- Fácil interpretación del registro.
- Registro inmediato y flexible.
- Análisis detallado e impresión completa.

*PESQUISAJES MASIVOS
MEDICINA OCUPACIONAL
PEDRIATRIA Y NEONATOLOGIA
AJUSTE DE PROTESIS AUDITIVAS*

Especificaciones técnicas

- Número total de canales activos: dos canales bipolares PEATC y PEMf.
- Conectores *touch proof*.
- Ganancia: 100 000, 200 000, 500 000.
- Ancho de banda: 0,05-20 000 Hz.
- Impedancia de entrada: 100 MW.
- Rechazo de modo común: > 100 dB.
- Ruido propio: 1 mVpp (0,5-30 Hz).
- Medición de impedancia: automática con indicación simultánea de todos los electrodos en pantalla.
- Filtro de interferencia de línea digital: 50-60 Hz programable.
- Seguridad eléctrica: Clase I, Tipo BF [IEC 601-1 (1988)].
- Peso: 10 kg.
- Medidas: 29 cm ancho; 42 cm largo; 16 cm altura.
- Voltaje: 110 V, 60 Hz.
- Potencia: 30 W.

Sistema de conversión analógico-digital

- Precisión: 12 bits.
- Circuito de muestreo: Sample & Hold en cada canal, garantizando un muestreo simultáneo en todos los canales.
- Frecuencia de muestreo máxima para dos canales: 33 KHz.



Avenida 25 y 158, Playa, Apartado Postal: 16041, La Habana, Cuba.
Teléfonos: (537) 33 6568; 21 7442; 21 7390. Fax: (537) 33 6707.
Correo electrónico: neuronica@cneuro.edu.cu