

302827

7  
2290



**UNIVERSIDAD MOTOLINIA, A. C.**

**ESCUELA DE QUIMICA**  
**CON ESTUDIOS INCORPORADOS A LA U. N. A. M.**

**PREPARACION DEL RADIOFARMACO DE**  
**ETAMBUTOL MARCADO CON  $^{99m}\text{Tc}$**   
**REDUCIDO CON  $\text{SnCl}_2$**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE**  
**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

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

**MARIA DEL ROBLE GUERRERO GOMEZ**

**México, D. F.**

**1993**

**TESIS CON**  
**FALLA DE ORIGEN**



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 está 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.

## CONTENIDO

Pág:

### CAPITULO I .- INTRODUCCION

1.1.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
1.2.- OBJETIVOS	6
1.3.- HIPOTESIS	6

### CAPITULO II .- ANTECEDENTES

2.1.- DEFINICION DE RADIOFARMACOS Y SU IMPORTANCIA	8
2.2.- TECNECIO	8
2.2.1.- HISTORIA Y ANTECEDENTES	8
2.2.2.- CARACTERISTICAS GENERALES :	10
2.2.2.1.- FISICAS	10
2.2.2.2.- PROPIEDADES QUIMICAS	11
2.2.2.3.- OXIDO REDUCCION	12
2.2.3.- EL TECNECIO EN LA MEDICINA NUCLEAR	13
2.2.3.1.- FORMACION DE COMPLEJOS	13
2.2.3.2.- SU IMPORTANCIA EN LA MEDICINA NUCLEAR	14
2.3.- ETAMIBUTOL	15
2.3.1.- CARACTERISTICAS Y ACCIONES	16
2.3.2.- PARAMETROS FARMACOCINETICOS EN HUMANOS	17
2.3.3.- ELIMINACION DEL ORGANISMO	19
2.4.- ELIMINACION DE FARMACOS	19
2.4.1.- FISIOLOGIA RENAL/EXCRECION DE FARMACOS	19
2.4.1.1.- FILTRACION GLOMERULAR	22
2.4.1.2.- SECRECION TUBULAR	23
2.4.1.3.- REABSORCION TUBULAR	24

2.5.- RADIOFARMACOS	24
2.5.1.- RADIOFARMACOS RENALES	24
2.5.1.1.- GENERALMENTE UTILIZADOS	24
2.5.1.2.- PROPUESTO	24
2.5.1.2.1.- ESTRUCTURA	25
2.5.1.2.2.- APLICACIONES	25

### CAPITULO III .- PARTE EXPERIMENTAL

3.1.- DIAGRAMA DE FLUJO	27
3.1.1.- MARCADO	27
3.1.2.- PUREZA RADIOQUIMICA	27
3.1.3.- EVALUACION BIOLOGICA	28
3.2.- MATERIAL, REACTIVOS Y EQUIPO	29
3.2.1.- MATERIAL DE LABORATORIO	29
3.2.2.- MATERIAL BIOLOGICO	29
3.2.3.- EQUIPO	29
3.2.4.- REACTIVOS	30
3.3.- METODOLOGIA	30
3.3.1.- TECNICAS DE MARCADO PROBADAS	30
3.3.1.1.- ACIDO HIPOFOSFOROSO Y NITROGENO	31
3.3.1.2.- ACIDO HIPOFOSFOROSO	31
3.3.1.3.- CANTIDADES ESTEQUIOMETRICAS. $\text{SnCl}_2/\text{HCl}$	31
3.3.1.4.- ORDEN DE ADICION	32
3.3.1.5.- EFECTO DE LA TEMPERATURA	32
3.3.1.6.- AGENTE ESTABILIZADOR	32
3.3.1.7.- $\text{SnCl}_2$ SIN DILUIR EN HCl	33
3.3.2.- VARIABLES A CONSIDERAR	33
3.3.3.- PUREZA RADIOQUIMICA	34
3.3.4.- EVALUACION BIOLOGICA	35

## **CAPITULO IV .- RESULTADOS Y DISCUSION**

<b>4.1.- RESULTADOS</b>	<b>37</b>
<b>4.2.- DISCUSION</b>	<b>47</b>

## **CAPITULO V .- CONCLUSIONES**

<b>BIBLIOGRAFIA.</b>	<b>52</b>
----------------------	-----------

## CAPITULO 1

## INTRODUCCION

### 1.1.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA :

Existen actualmente varios fármacos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  utilizados en estudios de funcionamiento renal, como son el DTPA (ácido dietilentriaminopentaacético), que se utiliza principalmente en estudios de filtración glomerular, y el MAG<sub>3</sub> (mercaptoacetilglicina) que, como es excretado por secreción tubular principalmente, es el fármaco de elección en estudios de funcionamiento renal; pero este fármaco, además de que no se produce en México y su importación implica un alto costo, es difícil de preparar en un laboratorio de radiofarmacia hospitalario. Por lo anteriormente expuesto, se propone en este trabajo el desarrollo de una técnica confiable y sencilla para obtener un radiofármaco de etambutol marcado con  $^{99m}\text{Tc}$  reducido con cloruro estanoso dihidratado, obteniendo un porcentaje de marcado adecuado en un laboratorio de radiofarmacia hospitalario, para ser utilizado en estudios de funcionamiento renal como sustituto del  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub>, con lo que se podría comprobar la utilidad de este trabajo.

Se ha informado en la literatura médica, de dos derivados de la etilendiamina marcados con  $^{99m}\text{Tc}$ ; uno derivado del diaminoditiol para estudios de funcionamiento renal, y el segundo, un derivado del triaminoditiol para obtener imágenes del cerebro. En ambos casos, el tecnecio está coordinado a dos átomos de nitrógeno y dos de azufre en posiciones simétricas (3).

Debido a que el etambutol es un derivado de la etilendiamina y su eliminación del organismo es principalmente por vía renal, (por secreción tubular en primer lugar y por filtración glomerular en segundo lugar), se ha informado que el pertecnecio reducido con ácido hipofosforoso, puede formar un complejo con el etambutol. El etambutol tiene dos átomos de oxígeno en lugar de los dos átomos de azufre como en los compuestos

mencionados anteriormente, lo que permite la formación de un complejo  $^{99m}\text{Tc}/\text{etambutol}$ , estable, para ser utilizado en estudios de funcionamiento renal.(3, 17)

### 1.2.- OBJETIVOS :

1) Desarrollar una técnica de laboratorio sencilla para marcar el etambutol con tecnecio reducido con cloruro estanoico, para así, obtener un radiofármaco con una alta eficiencia de marcado (entre 90 y 100%), de fácil preparación en un laboratorio de radiofarmacia hospitalario.

2) Probar la utilidad del fármaco obtenido para ser utilizado en estudios de funcionamiento renal, al evaluarlo en voluntarios sanos.

### 1.3.- HIPOTESIS :

Si el etambutol es un fármaco cuya principal vía de eliminación del organismo es la excreción renal y, si es posible marcar el etambutol con  $^{99m}\text{Tc}$ , en presencia de cloruro estanoico como agente reductor, por medio de una técnica sencilla, rápida y confiable, entonces el complejo así formado será útil en medicina nuclear para estudios de funcionamiento renal, especialmente en los casos en que se trate de secreción tubular.

## CAPITULO II

## ANTECEDENTES

### 2.1.- DEFINICION DE RADIOFARMACOS Y SU IMPORTANCIA

El término radiofármaco ha sido muy debatido porque a diferencia de un fármaco, no implica efecto farmacológico en el sentido estricto de la palabra; se ha considerado llamarle "trazador radiactivo" pero, debido a que en su uso se aplican los principios básicos de la farmacocinética y del control de calidad de los fármacos, se ha conservado el término radiofármaco. Así, la definición dada por el "MANUAL DE CONTROL DE CALIDAD DE RADIOFARMACOS" es la siguiente : "... toda sustancia que, por su forma farmacéutica y cantidad y calidad de radiación emitida puede ser usada en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de los seres vivos, cualquiera que sea la vía de administración empleada... "

(2)

Esta definición incluye "tratamiento de las enfermedades" pero no se refiere a algún principio activo, sino a la radiactividad en sí. El punto queda aclarado con la definición de los objetivos de los radiofármacos para uso diagnóstico : "... son aquellos verdaderos trazadores radiactivos que son administrados con el fin de visualizar la anatomía de un órgano o sistema, evaluar el comportamiento fisiopatológico a nivel de los tejidos, analizar a través de su metabolismo el comportamiento bioquímico o determinar cuantitativamente sus parámetros farmacocinéticos comparando estos resultados con los obtenidos en una población de seres humanos normales voluntarios..." (2)

### 2.2.- TECNECIO.

#### 2.2.1.- Historia y antecedentes

" Al diseñar en 1865 la tabla periódica de los elementos. Mendeleev dejó varios lugares vacíos para algunos elementos aún desconocidos y predijo que los dos espacios abajo

del manganeso, los correspondientes a los números 43 y 75, serían eventualmente ocupados por elementos parecidos a éste y además, parecidos entre sí. (2)

En 1928 se confirmó sin lugar a dudas el renio (elemento número 75). En 1937, Carlo Perrier, y Emilio Gino Segrè identificaron definitivamente al elemento químico que quedaba entre el manganeso y el renio. Este elemento, el número 43, fue bautizado hasta después de la Segunda Guerra Mundial con el nombre de **TECNECIO**. Este nombre, que viene del adjetivo Griego *Teknetos* o artificial, se ratificó oficialmente en la Convención de Química Pura y Aplicada en Amsterdam en 1945, por ser el primer elemento químico preparado artificialmente." (2)

El tecnecio aislado por Perrier y Segrè en 1937 fue una mezcla de los radioisótopos metaestables : El  $^{99m}\text{Tc}$  y el  $^{99}\text{Tc}$ , con períodos de semidesintegración o vida media ( $t_{1/2}$ ) de 61 y 97 días respectivamente. En 1938 Segrè y Seaborg aislaron el isótopo  $^{99}\text{Tc}$ .

Después de la Segunda Guerra Mundial (a fines de la década de los 50's), el grupo formado por Margaret Greene y Walter Tucker en los Estados Unidos, desarrolló un generador de tecnecio a partir de molibdeno, llamado generador  $^{99}\text{Mo}-^{99m}\text{Tc}$  a nivel de laboratorio no especializado.(2)

Dos años después, Powell Richards, fue el primero en sugerir que las características fisicoquímicas del isómero nuclear metaestable, podrían ser útiles en medicina nuclear. Actualmente, a más de 50 años de su descubrimiento, la importancia del tecnecio va más allá de lo que hubieran podido imaginar sus descubridores, y en la disciplina química, como metal de transición artificial ha revolucionado a las ramas organometálica, analítica, y muy especialmente a la química de coordinación. (2)

### 2.2.2.- Características Generales

"El tecnecio es un metal de transición del segundo período de la Tabla Periódica, localizado entre el molibdeno y el rutenio y que, actualmente pertenece a la familia VIIA (hasta antes de 1970 se le conocía como la VIIB), entre el manganeso y el renio. Este, es de color gris plateado, brillante, que ennegrece lentamente al ser expuesto al aire húmedo más no al aire seco; forma redes de cristales hexagonales, estrechamente empacados, con número de coordinación 12 y similares a los del renio, del rutenio y del osmio. Es ligeramente paramagnético y a bajas temperaturas se comporta como superconductor; por ser un metal refractario tiene la tendencia a formar cúmulos metálicos al igual que el molibdeno, rutenio y renio entre otros. Normalmente el tecnecio no se encuentra en la corteza terrestre y se ha sugerido que todo el tecnecio presente en nuestro planeta es de origen secundario, o sea, que proviene tanto de la fisión espontánea del uranio como de la activación del molibdeno, del niobio y del rutenio por la radiación cósmica de alta energía." (2)

Casi todo el tecnecio que se encuentra en el medio ambiente es el isótopo 99, con una actividad específica de 17mCi/g (629 MBq) que proviene de :

- a) El decaimiento radiactivo natural
- b) Las pruebas de las armas nucleares
- c) La producción de hexafluoruro de uranio y
- d) Los desechos de las centrales nucleares.

#### 2.2.2.1.- Características físicas :

Las características físicas de este metal son :

VIDA MEDIA  
ENERGIA GAMMA  
FORMA DE DECAIMIENTO  
PRODUCCION DE FOTONES EXTERNOS  
FUENTE

6.2 hrs  
140 KeV  
IT  
90 %  
GENERADOR

### 2.2.2.2.- Propiedades químicas :

Algunas de las propiedades químicas de los tres elementos de la familia VIIA son semejantes entre sí, pero hay características que son diferentes y específicas para cada miembro de la familia. El comportamiento químico del tecnecio es más semejante al del renio que al del manganeso; el manganeso es en general más estable como divalente ( $Mn^{2+}$ ) y el tecnecio y el renio como tetra y heptavalentes."(2)

"Aunque el tecnecio y el renio muestran valencias que van del 3-, 1-, 1+ al 7+, los dos números de oxidación más frecuentes son el 7+ representados por los heptaóxidos y por los permatalatos y el 4+ ejemplificado con los dióxidos, tetracloruros y halogenometalatos. Los compuestos de coordinación pentavalentes son estables al igual que los tri y divalentes." (2)

Las propiedades químicas del tecnecio son :

- 1.- El tecnecio forma heptaóxidos volátiles y también heptasulfuros insolubles en ácidos.
- 2.- Forma aniones  $XO_4^-$  que se combinan con cationes pesados para dar sales insolubles.
- 3.- En placa o en lingote, resiste a la oxidación, pero cuando está finamente pulverizado o en forma de esponja, es oxidado fácilmente y por combustión llega hasta heptaóxido.
- 4.- Es insoluble en HF ó HCl y se disuelve en ácido nítrico, ácido sulfúrico y agua regia concentrados.
- 5.- Se combina a altas temperaturas con el azufre para formar disulfuros y con el carbono para formar carburos.

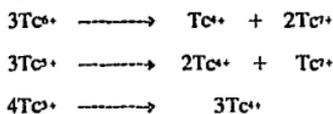
6.- En forma de esponja, y dependiendo del grado de pulverización, se disuelve en soluciones ácidas, neutras o alcalinas, tanto de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 5%, como de agua de bromo.

La determinación del potencial de oxidorreducción del tecnecio ha sido exacta y además, confirma la posición intermedia del tecnecio dentro de la familia, muestra el poco poder oxidante del perrenato y del pertecneiato en comparación con el permanganato y, sugiere que los tecneciatos (VI) serían bastante estables en bases débiles. (2)

### 2.2.2.3.- Oxido-Reducción :

La química del tecnecio ha resultado ser muy complicada debido a los múltiples estados de oxidación que puede presentar.

Zucchini, al correlacionar algunos de los compuestos con su comportamiento de oxidorreducción, hace hincapié en el hecho de que el tecnecio reducido es muy inestable y que tiende a separarse como pertecneiato insoluble de TcO<sub>2</sub> (IV) o bien, regresar al estado de máxima oxidación, o sea, el Tc(VII) (Zucchini 1982) :



En consecuencia, la reducción se deberá realizar en presencia de un agente complejante o de un ligante adecuado que estabilice en solución, al tecnecio reducido y por ello se deben tener en cuenta los siguientes factores :

- 1) El potencial redox tanto del tecnecio como del agente reductor.

2) La estequiometría de la reacción, o sea, la concentración del tecnecio, del reductor y del ligante

3) El orden seguido al agregar los diferentes reactivos y el pH en el que se lleve a cabo la adición.

4) El grado de estabilidad del complejo que se forma dependerá, sobre todo del tiempo y de la temperatura de la reacción.

Al respecto del cambio de valencias del tecnecio, Davison señala enfáticamente lo complicado que resulta el proceso de oxidorreducción del tecnecio y el hecho de que el producto final dependerá de muchos factores, pero especialmente de la naturaleza del reductor empleado, de la potencia de ligantes en solución, y de las condiciones en que se lleva a cabo la reacción. (Davison 1983) (2)

## 2.2.3.- EL TECNECIO EN LA MEDICINA NUCLEAR

### 2.2.3.1.- Formación de complejos :

En medicina nuclear se puede utilizar el pertecneciato como tal o bien, reducido y unido a diversas sustancias que así marcadas se llamarán *radiofármacos*.

El primer paso en la reducción es a  $Tc^{00}$  pero, en ausencia de ligantes o en solución neutra o alcalina se reduce hasta el bióxido insoluble hidratado :  $Tc^{00}O_2 \cdot nH_2O$ . La importancia de la acidez  $[H^+]$  y de los ligantes radica en la propiedad de mantener estable, en solución, al tecnecio en estados de oxidación menores de 7. Los ligantes se unen al tecnecio por enlaces covalentes-coordinados y forman así los complejos o compuestos de coordinación que adquieren diferentes geometrías (como octaedro, pirámide cuadrada, bipirámide pentagonal, etc.).

### 2.2.3.2.- Importancia del tecnecio en la medicina nuclear

La química del tecnecio y los radiofármacos del tecnecio están íntimamente correlacionados. Las propiedades nucleares casi ideales del isótopo  $Tc^{99m}$ , su disponibilidad en términos de un sistema generador barato, y la química tan variada que presenta, hacen que el tecnecio  $^{99m}$  ocupe uno de los lugares predominantes entre los radionúclidos que se utilizan en la actualidad en medicina nuclear. (1)

Cerca del 85% de todos los trabajos de exploración realizados en la práctica de la medicina nuclear, en los Estados Unidos, (aproximadamente 12 millones anuales), emplean isótopos de  $Tc^{99m}$ . (2)

Se necesitaron aproximadamente 25 años desde la primera producción de tecnecio (llevada a cabo por Perrier y Segrè en 1937) hasta la primera aplicación del  $^{99m}Tc$ -pertechnetato en humanos. A pesar de esto, el tiempo de retraso entre el desarrollo y la aplicación clínica del tecnecio se redujo dramáticamente en los años siguientes, y el  $^{99m}Tc$  llegó a ser y es actualmente el radionúclido más ampliamente utilizado para la preparación de radiofármacos. (4)

Fueron dos los principales factores que contribuyeron a la introducción a gran escala del  $^{99m}Tc$  a un uso rutinario, ambos tuvieron lugar a principio de la década de los 60's:

1) El desarrollo de la cámara de centelleo de Anger y

2) El desarrollo de generadores de pertechnetato, cuya introducción al mercado permitió a los centros de medicina nuclear de cualquier tamaño y con cualquier situación logística, una fuente virtualmente continua de un elemento radioisotópico con propiedades físicas casi ideales, tanto en términos de su óptima interacción con las cámaras gamma como en términos de su uso seguro en humanos, especialmente en comparación con los indicadores preexistentes. (4)

Estos fueron dos desarrollos tecnológicos independientes, cuyo efecto combinado fue el de caracterizar el desarrollo de la medicina nuclear clínica en los años por venir. De hecho, el uso de la cámara gamma permitió obtener mapas de distribución de la radiactividad en el organismo con una resolución espacial mucho mayor que con los exploradores rectilíneos, permitiendo por lo tanto, mejores detalles anatómicos. Además, y lo más importante de todo es que con la cámara gamma fue posible medir los cambios en la radiactividad en órganos enteros o en grandes porciones del organismo, que ocurren en fracciones de segundo. Esto parece representar la herramienta característica de la medicina nuclear clínica. El acceso morfofuncional al proceso de diagnóstico de enfermedades, opuesto al proceso clásico de imágenes planas, la radiología. (4)

Todo esto nos ayuda a entender el porque el  $^{99m}\text{Tc}$  llegó a ser tan pronto, y es actualmente, el radioisótopo más ampliamente utilizado en medicina nuclear *in vivo*, con un lugar en gran expansión en el mercado. (4)

### 2.3.- ETAMBUTOL

Los medicamentos que se utilizan en la actualidad en el tratamiento de la tuberculosis, se dividen en : agentes de primera línea o de primera elección y agentes de segunda línea o de segunda elección. (11)

Los agentes de primera línea, combinan una gran efectividad con un grado aceptable de toxicidad; el ETAMBUTOL, la isoniacida, la rifampicina, la estreptomycin y la pirazinamida se encuentran clasificados dentro de ésta categoría. La gran mayoría de los pacientes pueden ser tratados satisfactoriamente con los fármacos antes mencionados. Ocasionalmente, debido a la resistencia bacteriana ocasionada por factores relativos al paciente puede ser necesario recurrir a un fármaco de segunda línea, entre los que se

encuentran : etionamida, ácido aminosalicílico, cicloserina, amikacina, kanamicina y capreomicina. (8,15)

### 2.3.1.- Características y acciones

El etambutol se usa en el tratamiento primario y en el tratamiento de mantenimiento de la tuberculosis inactiva o de reacción significativa a la tuberculina y solamente debe ser empleado en conjunción con algún otro fármaco antituberculoso al que los microorganismos infectantes sean sensibles. (3)

Químicamente es el : Diclorhidrato de (+)-2,2'(etilendiimino)di-1-butanol

El etambutol es un derivado del etilendiamina, y su fórmula condensada es la siguiente :  $C_{10}H_{14}N_2O_2$ . Su fórmula desarrollada se puede observar en la figura 1.

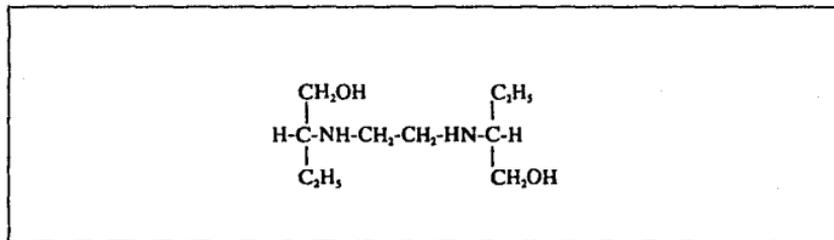


Figura 1.- Fórmula desarrollada del etambutol

El etambutol es un compuesto sintético, hidrosoluble y termoestable, generalmente se utiliza el isómero D de su estructura. Se distribuye comercialmente como clorhidrato. (3, 9, 13, 14)

Es un polvo cristalino blanco, inodoro o casi inodoro. Fácilmente soluble en agua, soluble en etanol y metanol, ligeramente soluble en cloroformo y prácticamente insoluble en éter. Tiene un peso molecular de 201.31. (5, 12, 18)

Casi todas las cepas de *Mycobacterium sp* son sensibles al etambutol. La sensibilidad de otros microorganismos no tuberculosos al etambutol es variable. (18)

Las micobacterias absorben rápidamente el etambutol cuando este es añadido a cultivos que se encuentran en la fase exponencial de crecimiento. Aún así, el crecimiento no se ve significativamente inhibido antes de las 24 hrs. El fármaco es tuberculostático y es efectivo con una concentración inhibitoria mínima (MIC) de 0.5 a 8 µg/mL, pero posee una casi nula actividad esterilizante (habilidad de un agente antituberculoso para matar a todos o casi todos los bacilos tuberculosos en lesiones tan rápido como sea posible). La resistencia al etambutol se desarrolla muy lentamente *in vitro* y no se ha reportado resistencia cruzada. (13, 17)

Aunque el mecanismo de acción exacto del etambutol contra las micobacterias es desconocido, Takayama (1979), propone que el etambutol inhibe la síntesis de la pared celular impidiendo la incorporación de ácidos micólicos (la pared celular de las micobacterias posee un alto contenido lipídico, que incluye la clase distintiva de lípidos conocida como ácidos micólicos). Pöso (1983), también propone que su actividad contra *Mycobacterium sp* pero no contra otras bacterias, puede ser debido a la inhibición de la síntesis de la espermidina, demostrando además que dicha inhibición solo ocurre con el isómero dextro del etambutol. (13, 17)

### 2.3.2.- Parámetros farmacocinéticos en humanos

Aproximadamente del 75 al 80% de una dosis oral de etambutol, se absorbe en el tracto gastrointestinal. Las concentraciones en plasma son máximas en el hombre después de

2 a 4 horas de administrado el medicamento. A las 24 horas, el 66% de la dosis se excreta inalterada en orina; cerca del 15% del medicamento absorbido se metaboliza por oxidación y conversión a un aldehído y un ácido tricarbóxico. (1, 8)

La depuración renal, es de aproximadamente 7 mL/min·kg y esto demuestra que el fármaco se excreta por secreción tubular además de por filtración glomerular. (Tabla. 1) (1, 8, 11)

Tabla 1.- Parámetros farmacocinéticos del etambutol en humanos

$T_{1/2}$ (hrs)	Bio Disp (%)	Vd (L/kg)	Union pp (%)	Clr (mL/min.kg)
3-4	77 ± 8	1.6 ± 2	40	7

El etambutol puede acumularse en pacientes con función renal disminuida. Aún así, puede ser administrado a estos pacientes reduciendo la dosis y ajustando los intervalos de dosificación, según la tasa de filtración glomerular de cada paciente en particular. (17) (Tabla 2)

Tabla 2.- Dosis e intervalos de dosificación ajustados a pacientes con función renal disminuida

TASA DE FILTRACION GLOMERULAR	DOSIS	INTERVALO ENTRE DOSIS
25 a 50 mL/min 10 A 25 mL/min Menos de 10 mL/min	15-20 mg/kg 7.5-15 mg/kg 5 mg/kg	Menos de 24 horas De 24 a 36 horas Mayor de 36 hrs

El etambutol generalmente es administrado por vía oral a los pacientes en tratamiento contra la tuberculosis, aunque también puede ser administrado en forma parenteral. (13)

### 2.3.3.- Eliminación del organismo

A las 24 horas, el 66 % de una dosis ingerida de etambutol es excretada inalterada en orina; cerca del 15 % del medicamento absorbido es metabolizado por oxidación y conversión a un aldehído y un ácido tricarbóxico. La depuración renal, es de aproximadamente 7 mL/min-Kg y es evidente que el fármaco es excretado por secreción tubular además de por filtración glomerular. (8)

## 2.4.- ELIMINACION DE FARMACOS

### 2.4.1.- Fisiología renal/Excreción de fármacos

El metabolismo, el almacenamiento y la excreción son los tres mecanismos por medio de los cuales los fármacos son retirados finalmente de sus sitios de acción. El depósito y el almacenamiento de los fármacos en los depósitos de grasa, en el sistema retículo endotelial y el hueso tienen un papel muy importante en la eliminación de agentes liposolubles, sustancias coloidales y metales pesados respectivamente. La mayor parte de la eliminación de los fármacos se efectúa por excreción renal, sistema biliar, intestino y algunas veces los pulmones, siendo la más importante de estas vías, la excreción renal. En los últimos años ha crecido el conocimiento de los mecanismos fisiológicos básicos del funcionamiento renal. (6, 7)

El riñón tiene un papel homeostático muy importante en el mantenimiento del volumen y la composición de los líquidos corporales. Es además, el principal órgano excretor

de casi todos los agentes terapéuticos y de sus metabolitos, es por esto, que es necesario conocer los mecanismos renales para evaluar la excreción de los medicamentos, entre otras cosas, debido a que la alteración del funcionamiento renal puede afectar mucho el grado de excreción y por lo tanto, la duración de la actividad del medicamento, o la magnitud de su efecto tóxico o farmacológico. (7)

El riñón tiene una estructura tal, que puede llevar a cabo la función de eliminar los fármacos. (6)

Cada riñón es un conjunto de aproximadamente 1 millón de nefronas. Por lo tanto, en la mayor parte de los casos no es necesario estudiar todo el riñón sino solamente las actividades de una nefrona para explicar la función de todo el órgano. (10)

La nefrona está compuesta básicamente de : 1) un *glomérulo* a través del cual el líquido se filtra saliendo de la sangre, y 2) un largo *túbulo* donde el líquido filtrado se convierte en orina cuando va circulando hasta la *pelvis* del riñón. (Figura 2)(10)

La fisiología básica de la nefrona puede describirse como sigue : La sangre penetra en el glomérulo por la arteriola aferente, y lo abandona por la arteriola eferente. El glomérulo es una red hasta de 50 capilares paralelos incluidos en la cápsula de Bowman. La presión de la sangre en el glomérulo hace que filtre líquido hacia la cápsula de Bowman, desde donde pasa primero al túbulo proximal situado en la corteza del riñón, junto con los glomérulos. Desde ahí el líquido pasa al asa de Henle. Desde el asa de Henle el líquido pasa al túbulo distal que se halla de nuevo en la corteza renal. Finalmente el líquido penetra en el túbulo colector, que reúne líquidos de varias nefronas. El túbulo colector pasa desde la corteza nuevamente a través de la médula, paralelamente a las asas de Henle. Luego se vacía en la pelvis del riñón. (10)

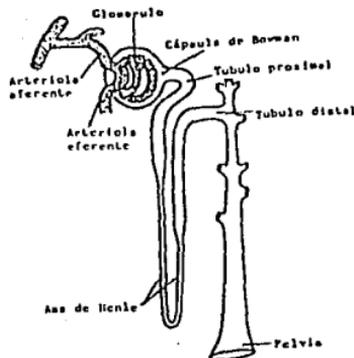


Figura 2.- Estructura de la nefrona

Cuando el filtrado glomerular sigue a través de los túbulos, gran parte de su agua, y cantidades variables de sus solutos, son reabsorbidos hacia los capilares tubulares. El agua y los solutos que no son reabsorbidos se transforman en orina. (10)

Cuando la sangre penetra en la arteriola eferente del glomérulo, la mayor parte se dirige a la red capilar peritubular que rodea los túbulos. Desde esta red, hay asas capilares rectas, denominadas vasos rectos, que se extienden hacia abajo penetrando en la médula para rodear las partes inferiores de los segmentos delgados antes de volverse a dirigir hacia arriba para vaciarse en las venas corticales. (10)

La función básica de la nefrona es limpiar o "depurar" el plasma sanguíneo de sustancias indeseables (como sustancias de desecho o fármacos) cuando la sangre la atraviesa. (10)

El mecanismo por virtud del cual la nefrona aclara el plasma de sustancias indeseables es el siguiente : 1) Filtra gran parte del plasma, generalmente la quinta parte del mismo, a través de la membrana glomerular hacia los túbulos de la nefrona. 2) Cuando este líquido filtrado sigue por los túbulos, la sustancia indeseable no es reabsorbida, mientras que las sustancias importantes, especialmente el agua y muchos electrolitos, son reabsorbidos y

vuelven a penetrar en el plasma de los capilares peritubulares. En otras palabras, los túbulo separan las partes indeseables del líquido tubular de las porciones importantes para la economía, y estas últimas son devueltas a la sangre, mientras que las primeras pasan a la orina. (10)

La mayoría de los productos de excreción aparecen en el filtrado glomerular y se reabsorben de manera incompleta por el túbulo renal. Otras sustancias pueden secretarse también por las células de los tubulos renales en la orina tubular y salen de esta manera del cuerpo. Además, algunas sustancias son reabsorbidas y secretadas. Es importante aclarar que los términos reabsorción y secreción se refieren a la dirección del transporte neto sin ninguna implicación del mecanismo celular que funciona en el proceso. En consecuencia, los factores importantes para determinar el volumen y la composición de la orina son :

- 1) La filtración glomerular
- 2) La secreción tubular y
- 3) La reabsorción tubular.

#### **2.4.1.1.- Filtración glomerular**

Desde el punto de vista funcional, el glomérulo renal es semejante a otros lechos capilares, y la filtración glomerular esta sujeta a las mismas leyes físicas que gobiernan el transporte de los líquidos, iones y moléculas a través de la membrana capilar. Todos los componentes del plasma llegan a la cápsula glomerular con excepción de las proteínas, los lípidos y las sustancias ligadas a las proteínas. (7)

El filtrado glomerular esta influido por factores que no afectan a otros lechos capilares. (7)

La formación de orina se inicia de manera rápida. En el filtrado glomerular no solo van productos de desecho, sino también componentes esenciales del líquido extracelular, como el agua, electrólitos y sustancias nutritivas que deben reabsorberse casi en su totalidad para mantener el volumen y la composición del líquido extracelular. Esto es debido a que, la función homeostática del órgano, exige que se reabsorban casi todos los ingredientes del filtrado. (7)

#### 2.4.1.2.- Secreción tubular

Existen dos mecanismos importantes para la eliminación de compuestos orgánicos extraños que pueden ser identificados en el túbulo proximal : uno para el transporte de ácidos orgánicos y otro para el de bases orgánicas. Aunque ambos mecanismos dependen de la energía derivada del metabolismo celular, son independientes en el grado de que las sustancias que compiten para el transporte de un sistema no influyen en el otro. Se ha demostrado también que algunos compuestos que sufren secreción tubular no se excretan necesariamente en grandes cantidades en la orina emitida. Esta es una consecuencia de la reabsorción tubular. Aunque la secreción es un mecanismo activo, la reabsorción de estos compuestos es pasiva y depende primariamente de la permeabilidad del epitelio tubular a la fracción no iónica del ácido o base considerado. (7)

La producción de orina y el pH urinario son factores importantes para determinar el grado de excreción de los salicilatos, del probenecid, de algunos benzoatos y de muchas aminas terciarias; todas estas sustancias también están sujetas a secreción activa. Sin embargo, las mismas variables fisiológicas, producción y pH de la orina tienen relativamente poca influencia en la excreción de los hipuratos y de otros compuestos liposolubles a los que es impermeable el epitelio renal. (7)

### 2.4.1.3.- Reabsorción tubular

La reabsorción tubular (a diferencia de la filtración glomerular) no tiene relación con el mecanismo mediante el cual el líquido y los solutos vuelven a la circulación después de salir de otros lechos capilares. Esta reabsorción se logra principalmente por transporte activo de electrolitos y otros solutos del líquido tubular a la célula tubular y después al líquido extracelular. Pero los mecanismos íntimos del transporte tubular de reabsorción no se conocen bien aún. (7)

## 2.5.- RADIOFARMACOS

### 2.5.1- Radiofármacos renales

#### 2.5.1.1.- Generalmente utilizados

En la actualidad existen algunos fármacos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  que se utilizan en estudios de funcionamiento renal, a saber : DTPA (ácido dietilentríaminopentaacético), que se utiliza principalmente en estudios de filtración glomerular; y  $\text{MAG}_3$  (mercapto acetil triglicina) que, al ser excretado por secreción tubular principalmente, es el fármaco de elección en medicina nuclear para este tipo de estudios, aunque, presenta el inconveniente de ser difícil de preparar en un laboratorio de radiofarmacia hospitalario, además de ser caro.(2)

#### 2.5.1.2.- Propuesto

Causse et al en 1990, concibieron la idea de que, ya que el etambutol es un derivado del etilendiamina, y contiene dos átomos de nitrógeno y dos de oxígeno en su molécula, podría ser posible que formara complejos con el tecnecio reducido (por ácido hipofosforoso), y resultar en un compuesto con una alta eficiencia de marcado para ser utilizado como radiofármaco en estudios de funcionamiento renal. Un complejo así formado, es fácil de preparar y tiene buena estabilidad a pH fisiológico. (3)

### 2.5.1.2.1.- Estructura

La estructura propuesta para el complejo formado,  $^{99m}\text{Tc}$ /etambutol, se puede observar en la figura 3. :

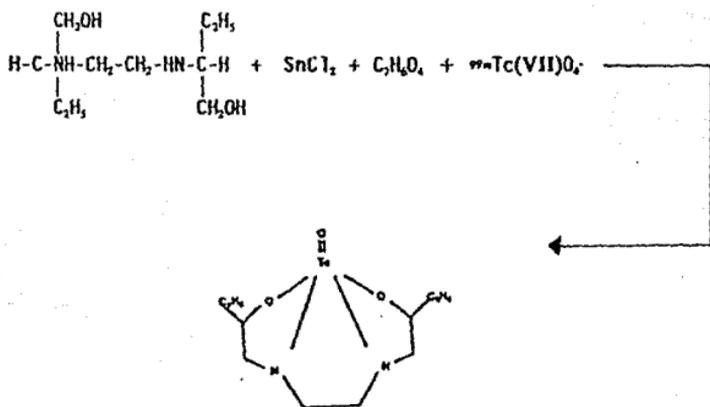


Figura 3.- Estructura propuesta para el complejo formado

### 2.5.1.2.2.- Aplicaciones

La principal aplicación para el que se propone el radiofármaco a desarrollar, es para estudios de fisiología renal especialmente cuando se trate de estudios de secreción tubular en cualquier laboratorio de radiofarmacia hospitalario.

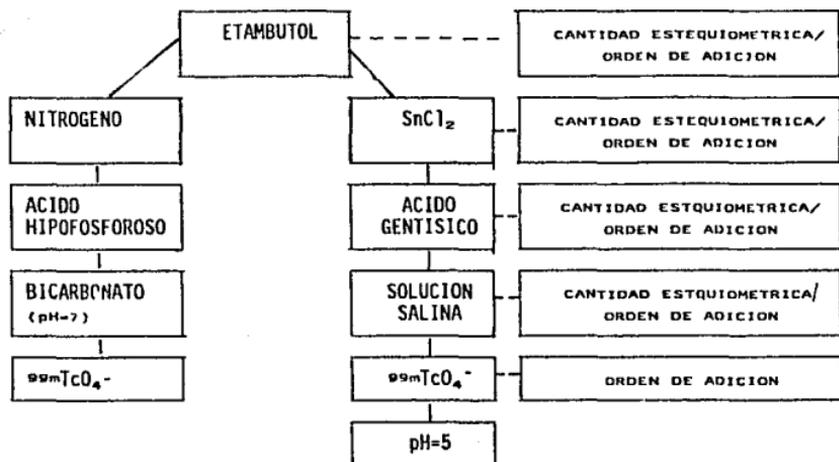
### CAPITULO III

## PARTE EXPERIMENTAL

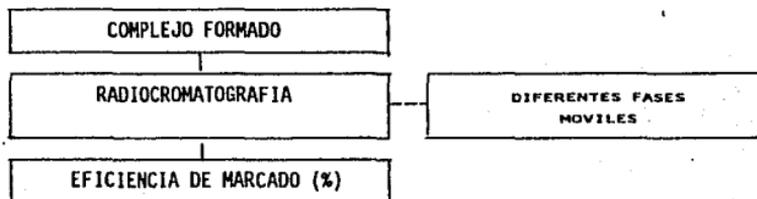
### 3.1.- DIAGRAMA DE FLUJO

#### 3.1.1.- MARCADO

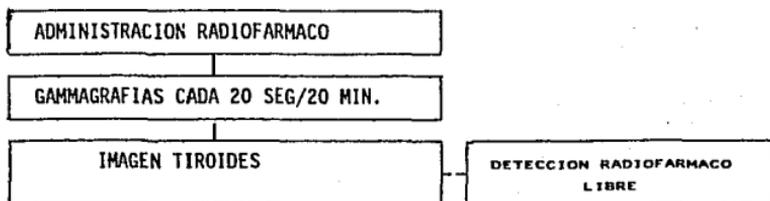
VARIABLES :



#### 3.1.2.- PUREZA RADIOQUIMICA



### 3.1.3.- EVALUACION BIOLOGICA



### **3.2.- MATERIAL REACTIVOS Y EQUIPO**

#### **3.2.1.- MATERIAL DE LABORATORIO.**

- 1) Tubos de ensayo de diferentes capacidades
- 2) Vasos de precipitado de diferentes capacidades
- 3) Pipetas volumétricas de diferentes capacidades
- 4) Gradillas
- 5) Aplicadores
- 6) Papel filtro Whatman No. 1
- 7) Microcámaras para cromatografía
- 8) Contenedores de plomo
- 9) Filtros Millipore 0.4 y 0.25

#### **3.2.2.- MATERIAL BIOLÓGICO**

Dos voluntarios sanos (un hombre y una mujer), mayores de edad.

Voluntario 1.- Sexo : Femenino, Edad : 27 años, Estado general de salud : Bueno

Voluntario 2.- Sexo : Masculino, Edad : 25 años, Estado general de salud : Bueno

#### **3.2.3.- EQUIPO**

- 1) Balanza analítica marca Mettler H35
- 2) Detector de cristal de centelleo de yoduro de potasio (TI). Marca Nuclear Chicago.
- 3) Escalador con analizador de pulsos marca Canberra (Para escoger la energía del Tc).
- 4) Potenciómetro modelo 2051T. Marca Corning Weston.
- 5) Horno de 0 a 300°C marca IEM

- 6) Calibrador de dosis tipo cámara de ionización. Marca Nuclear Chicago Media.
- 7) Refrigerador. Marca IEM
- 8) Agitador Vortex Supermixer. Marca Lablines Ins. Inc.
- 9) Cámara para gammagramas. Marca Canberra

### 3.2.4.- REACTIVOS

- 1) Pertecneiato obtenido de un generador marca **GETEC**.
- 2) Cloruro estanoso dihidratado marca Merck. Grado reactivo
- 3) Etambutol marca Biochemie GES MBH. Grado USP
- 4) Acido clorhídrico, marca Merck. Grado reactivo
- 5) Hidróxido de sodio marca Merck. Grado reactivo
- 6) Solución salina isotónica. Grado reactivo
- 7) Acetona marca Leitz. Grado reactivo
- 8) Nitrógeno gaseoso. Prepurificado
- 9) Acido hipofosforoso al 1 % v/v marca Sigma. Grado reactivo
- 10) Bicarbonato de sodio marca Merck. Grado reactivo
- 11) Metanol marca Merck. Grado reactivo
- 12) Acido gentsico marca Sigma. Grado reactivo
- 13) Solución buffer EDTA/fostatos (pH = 7). Grado reactivo

### 3.3.- METODOLOGIA

- 3.3.1.- Técnicas de marcado probadas :

### 3.3.1.1.- Utilización de ácido hipofosforoso y nitrógeno

Adicionar a un tubo de ensayo :

100  $\mu$ L de ácido hipofosforoso  
0.5 mL de  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  (aproximadamente 5 mCi)  
Purgar 10 veces con nitrógeno gaseoso.  
Agitar en vortex por 5 minutos  
Adicionar 60 mg de bicarbonato de sodio  
Agitar en vortex por 5 minutos  
Ajustar pH a 6.5 con solución de hidróxido de sodio 0.1N  
Adicionar 30 mg de etambutol

### 3.3.1.2.- Utilización de ácido hipofosforoso

Adicionar a un tubo de ensayo :

100  $\mu$ L de ácido hipofosforoso  
0.5 mL de  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  (aproximadamente 5 mCi)  
Agitar en vortex por 5 minutos  
Adicionar 60 mg de bicarbonato de sodio  
Agitar en vortex por 5 minutos  
Ajustar pH a 6.5 con solución de hidróxido de sodio 0.1N  
Adicionar 30 mg de etambutol

### 3.3.1.3.- Determinación de cantidades estequiométricas. Utilización de $\text{SnCl}_2/\text{HCl}$

Adicionar a cuatro tubos de ensayo los siguientes reactivos en las cantidades indicadas :

	1	2	3	4
$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1mg/mL)	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL
$^{99m}\text{TcO}_4^-$ (= 5mCi)	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL
Etambutol	50 mg	25 mg	10 mg	5 mg
Concentración (Etambutol/ $\text{SnCl}_2$ )	50:1	25:1	10:1	5:1

### 3.3.1.4.- Determinación del orden de adición :

A dos tubos de ensaye por separado adicionar los siguientes reactivos en el orden de adición que se indica :

a) Disolver 10 mg de cloruro estanoso en 10 mL de ácido clorhídrico 0.5N. A 1 mL de cloruro estanoso disuelto, adicionar 50 mg de etambutol. Agregar 1 mL (aproximadamente 5 mCi) de  $^{99m}\text{TcO}_4$ .

b) A 1 mL de cloruro estanoso disuelto, adicionar 1 mL de  $^{99m}\text{TcO}_4$  (aproximadamente 5 mCi), a esto agregar 50 mg de etambutol.

### 3.3.1.5.- Efecto de la temperatura

A 1 mg de cloruro estanoso disuelto en 1 mL de ácido clorhídrico 0.5N, adicionar 50 mg de etambutol; a esto agregar 1 mL de  $^{99m}\text{TcO}_4$  (aproximadamente 5 mCi), llevar a 2 mL con solución salina isotónica. Dividir en dos tubos (1 mL por tubo). Calentar el tubo 1 en baño maría por 5 minutos y después correr cromatografías a los 5 y 30 minutos. Con el contenido del tubo 2 a temperatura ambiente.

### 3.3.1.6.- Adición de agente estabilizador

A un tubo de ensaye adicionar los siguientes reactivos en el orden indicado

50 mg de etambutol  
1 mg de cloruro estanoso disuelto en 1 ml de ácido clorhídrico 0.5N  
1 mg de ácido gentsílico  
1 mL de  $^{99m}\text{TcO}_4$  (aproximadament 5 mCi)

3.3.1.7.- Utilización del  $\text{SnCl}_2$  sin diluir :

Adicionar los siguientes reactivos, en el orden de adición indicado a un tubo de ensaye.

<b>ETAMBUTOL</b>	<b>50.000 mg</b>
<b>ACIDO GENTISICO</b>	<b>5.000 mg</b>
<b>CLORURO ESTANOSO</b>	<b>1.000 mg</b>
<b><math>^{99\text{m}}\text{TcO}_4</math></b>	<b>300-400 <math>\mu\text{Ci}</math></b>

3.3.2.- VARIABLES A CONSIDERAR :

I.- Determinación de cantidades estequiométricas.

- a) Etambutol
- b)  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$
- c)  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
- d) Acido gentísico

II.- Preparación del radiofármaco .

- a) Radiactividad
- b) Tiempo de agitación

III.- Estabilidad del complejo.

- a) A pH fisiológico

IV.- Eficiencia de marcado.

- a) Radiocromatografía
- b) Eficiencia de marcado
- c) Estabilidad con respecto al tiempo.

### 3.3.3.- Pureza radioquímica.

#### PASO 1 :

1) Realizar una micro-radio-cromatografía, utilizando aproximadamente 0.8 mL. de acetona, agua destilada, metanol o buffer EDTA/fosfatos como fase móvil y papel Whatman No. 1 como fase estacionaria :

a) En una tira de papel filtro de 7.0 X 0.5 cm, depositar -con un aplicador- una gota de la solución, introducir la tira de papel en la microcámara de cromatografía y dejar que corra hasta el frente, cortar la tira en dos fragmentos iguales (frente y origen) y medir la radiactividad de cada uno de los fragmentos.

(16)

b) Realizar cromatografías a los 0', 5', 15', 30', 60', 90', 120', 150', 180' y a las 24 horas después del marcado.

c) Determinar las cuentas por minuto del origen (fragmento inferior del cromatograma) y del frente (fragmento superior) en el detector de cristal de centelleo de yoduro de potasio (TI), tipo pozo.

d) Determinar la eficiencia de marcado de acuerdo a las cuentas obtenidas.

Utilizar la siguiente fórmula :

$$\% \text{ eficiencia} = \frac{\text{ctas/min origen}}{\text{ctas/min frente} + \text{ctas/min origen}} \times 100$$

### 3.3.4.- Evaluación biológica.

#### PASO 1 :

- 1) Administrar a dos probables donadores sanos, por vfa intravenosa, una dosis de aproximadamente 50 mg de etambutol marcado con 5 a 10 mCi de <sup>99m</sup>Tecnecio.
- 2) Realizar gammagrafias de los riñones de los probables donadores, tomando imágenes cada 20 segundos durante 20 minutos
- 3) Tomar una imagen de la tiroides al terminar las gammagrafias de los riñones, para comprobar que no haya quedado tecnecio libre que pudiera ser captado por la tiroides.

## CAPITULO IV

## RESULTADOS Y DISCUSION :

### 4.1.- RESULTADOS

En la tabla I se exponen los resultados de los porcentajes de marcado obtenidos con la utilización de ácido hipofosforoso y nitrógeno como agentes reductores. En estas pruebas se utilizaron dos fases móviles diferentes : buffer EDTA/Fosfatos pH=7 y acetona.

En la tabla II se presentan los resultados obtenidos, en cuanto a la utilización exclusivamente de ácido hipofosforoso como agente reductor y en este caso, la utilización de tres fases móviles diferentes.

En la tabla III se presentan los resultados obtenidos de % de marcado con las cantidades estequiométricas (concentraciones) probadas experimentalmente y la que se determinó como óptima para lograr un porcentaje de marcado adecuado con la utilización de cloruro estano disuelto en ácido clorhídrico 0.5 N como agente reductor.

En la tabla IV se indican los resultados obtenidos en cuanto a porcentaje de marcado al variar el orden de adición de los reactivos.

En la figura I se puede ver el efecto nocivo de la temperatura sobre el complejo formado.

La tabla V señala los resultados de estabilidad obtenidos del complejo con respecto al tiempo, al utilizar ácido gentsico como agente estabilizador.

En el cuadro II se resumen las modificaciones realizadas a las diferentes variables que se manejaron en este trabajo, para la obtención de los resultados satisfactorios. En la figura II se

pueden apreciar estos resultados y en la tabla VI se presentan los resultados de pureza radioquímica (porcentaje de marcado) obtenidos con el uso de cloruro estano sin disolver en ácido clorhídrico.

**Tabla 1.-** Porcentaje de marcado obtenido  
utilización ácido hipofosforoso y nitrógeno

<b>FASE MOVIL :</b>	<b>TIEMPO :</b>	<b>% MARCADO :</b>
EDTA/FOSFATOS	0'	57
	5'	53
	15'	43
ACETONA	0'	31
	5'	41
	15'	27

**Tabla II.- Porcentaje de marcado obtenido  
utilización ácido hipofosforoso**

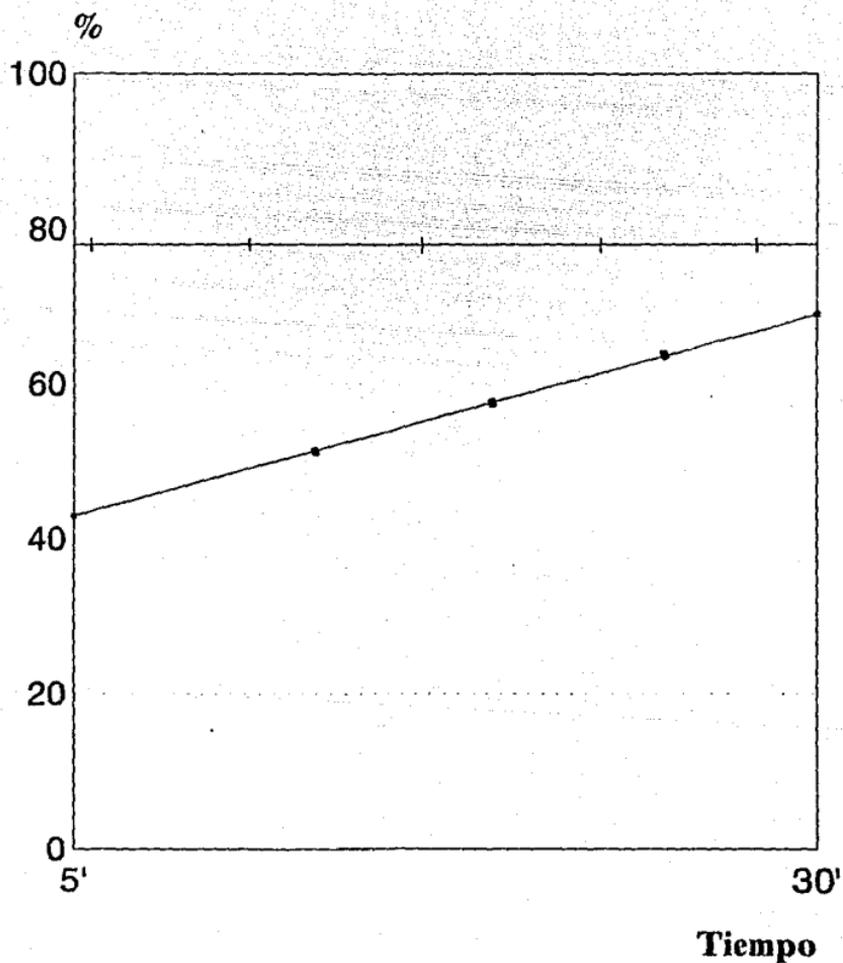
<b>FASE MOVIL :</b>	<b>TIEMPO :</b>	<b>% MARCADO :</b>
EDTA/FOSFATOS	0'	3
	5'	2
	15'	3
METANOL/AGUA	0'	3
	5'	48
	15'	7
	30'	3
ACETONA	0'	6
	5'	17
	15'	40
	30'	25
	60'	57

**Tabla III.- Porcentaje de marcado obtenido  
utilización cloruro estano  
determinación cantidades estequiométricas**

TIEMPO	CONCENTRACIONES			
	50:1	25:1	10:1	5:1
5'	77%	33%	78%	75%
15'	89%	80%	34%	77%
30'	89%	80%	87%	77%
60'	65%	78%	79%	78%

**Tabla IV. - Porcentaje de marcado obtenido en la determinación del orden de adición**

TIEMPO	ORDEN DE ADICION	
	$(\text{SiCl}_2 + \text{Etantol}) + {}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$	$(\text{SiCl}_2 + {}^{99\text{m}}\text{TcO}_4) + \text{Etantol}$
5'	72%	70%
30'	71%	55%
60'	53%	61%



→ Calor + Ambiente

Figura I.- Porcentaje de marcado obtenido  
Efecto de la temperatura sobre el complejo

**Tabla V.- Utilización de agente estabilizador (Acido gentísico)**

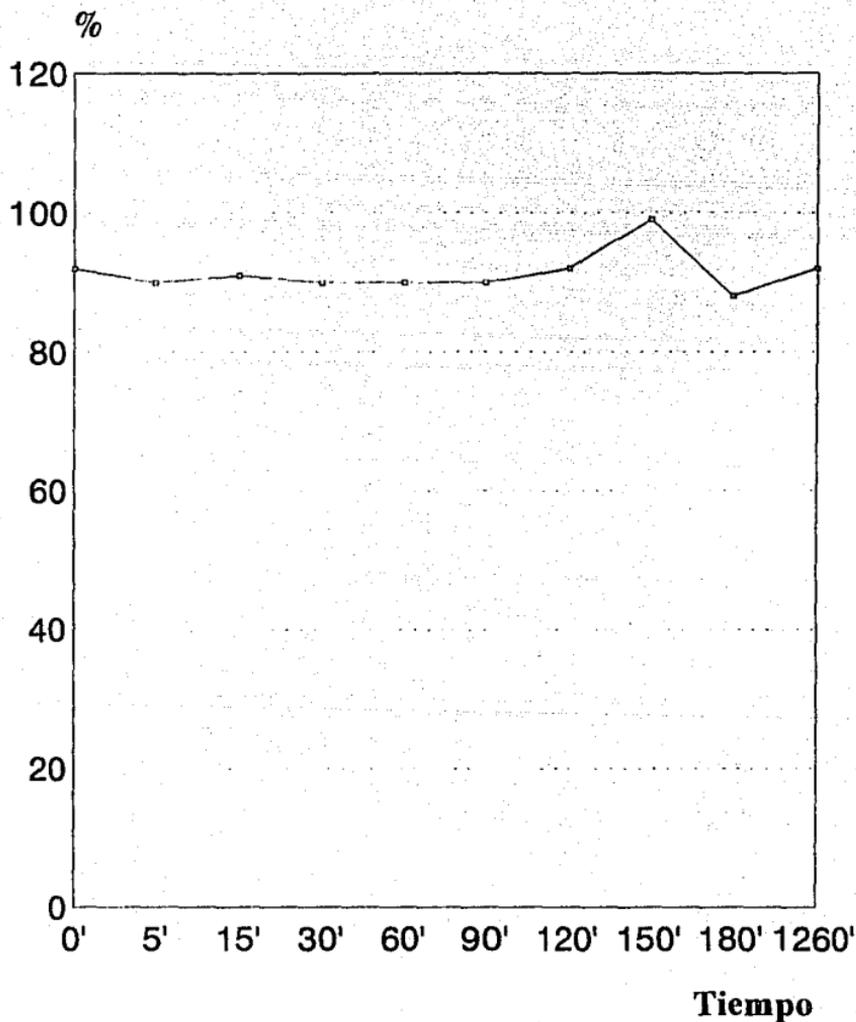
<b>TIEMPO</b>	<b>PORCENTAJE (%) DE MARCADO</b>
5'	77
15'	89
30'	84
60'	66
120'	82
180'	78

**Cuadro 1.-** Cantidades estequiométricas óptimas, orden de adición adecuado y utilización de agente estabilizador

ORDEN ADICION	CANTIDADES
ETAMBUTOL	50.000 mg
ACIDO GENTISICO	5.000 mg
CLORURO ESTANOSO	1.000 mg
$^{99m}\text{TcO}_4^-$	300-400 uCi

**Tabla VI.-** Pureza radioquímica del complejo al usar  $\text{SnCl}_2$ , sin diluir en HCl

TIEMPO (min)	MARCADO (%)
0	92
5	90
15	91
30	90
60	90
90	90
120	92
150	99
180	88
1260	92



**Figura II.- Porcentaje de marcado obtenido**  
**Cantidades estequiométricas, orden de adición, agente estabilizador**  
**SnCl<sub>2</sub> sin diluir**

## 4.2. DISCUSION

Actualmente existen algunos fármacos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  (como son el DTPA y el MAG,) que se utilizan en estudios de funcionamiento renal, sin embargo la utilización de rutina del MAG, esta restringida debido a que no se produce en México y a que su importación implica un alto costo que algunos laboratorios de radiofarmacia hospitalarios no pueden afrontar, debido a esto, se procedió en el presente estudio a preparar un radiofármaco de etambutol marcado con  $^{99m}\text{Tc}$  que cumpliera con ciertos requisitos en cuanto a facilidad de preparación en México en cualquier laboratorio de radiofarmacia hospitalario y que además tuviera un costo accesible para cualquier laboratorio de este tipo.

Se escogió el etambutol como fármaco acarreador tanto por sus características estructurales que hacen factible la posibilidad de formar un complejo estable con el  $^{99m}\text{Tc}$ , como por la vía de eliminación del organismo que tiene este fármaco (secreción tubular), lo que lo hizo el candidato ideal para la preparación de un radiofármaco útil para estudios de funcionamiento renal, sobre todo en el caso de tratarse de estudios de secreción tubular.

Se procedió a utilizar el agente reductor ( $\text{SnCl}_2$ ) sin disolver en el ácido clorhídrico 0.5 N y con esto se logró al fin, obtener el porcentaje de marcado deseado (entre 90 y 100%) desde tiempo cero hasta tres horas después de preparado el radiofármaco

Se seleccionó la última técnica probada, en la que se conjugaron los siguientes factores :

1) Determinación del orden de adición adecuado, 2) Adición del agente estabilizador y, 3) Utilización del agente reductor sin disolver; debido a que fue con este conjunto de situaciones que se logró obtener el porcentaje de marcado deseado (entre 90 y 100%), con una estabilidad de 3 horas (tiempo suficiente y adecuado para el uso del radiofármaco en un laboratorio de radiofarmacia hospitalario), y la corroboración, por medio de la aplicación del

radiofármaco obtenido a voluntarios sanos, de que el radiofármaco es verdaderamente útil y seguro para su utilización en estudios de funcionamiento renal..

## CAPITULO V

## CONCLUSIONES :

- 1) Se desarrolló una técnica de marcado de etambutol con cloruro estanoso como agente reductor, sencilla y rápida .
- 2) Se obtuvo una eficiencia de marcado de entre 90 y 100%, por medio de una técnica sencilla de llevar a cabo en cualquier laboratorio de radiofarmacia hospitalario .
- 3) Se comprobó la eficiencia tanto del marcado como de la utilización del radiofármaco desarrollado al probarlo en seres humanos (voluntarios sanos) obteniendo resultados satisfactorios.
- 4) Se puede decir que el complejo así formado es útil en medicina nuclear para estudios de funcionamiento renal, especialmente en los casos en que se trate de secreción tubular debido a que esta es la vía de eliminación del etambutol (fármaco acarreador).

Por todo lo antes expuesto y por los resultados obtenidos en este trabajo, se considera, que la obtención de este radiofármaco es una aportación considerablemente positiva para los laboratorios de radiofarmacia hospitalaria en México, hablando tanto de cuestiones económicas como de tiempo (pues no es necesario solicitar el producto de importación con el considerable ahorro de tiempo y dinero que esto implica).

ESTA TESIS  
FORMA PARTE DE LA  
BIBLIOTECA

## BIBLIOGRAFIA

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1) American Medical Association. DRUG EVALUATIONS. 6th edition. Chicago Illinois . 1986.
- 2) Arteaga de Murphy Consuelo. EL TECNECIO EN LA MEDICINA NUCLEAR. Sociedad Mexicana de Medicina Nuclear. INN Salvador Zubiran. México, D.F. 1989.
- 3) Causse J.E. Dr. LABELING OF ETHAMBUTOL WITH 99-Tc USING A NEW REDUCTION PROCEDURE. PHARMACOKINETIC STUDY IN THE MOUSE AND RAT. Lab. Biochemie D. Hopital Lapeyronie 34055, Montpellier Cedex France. Applied Radiation Isotopes. Vol. 4 No. 5 pp 493-496. 1990.
- 4) Deutsh; Nicolini; Wagner. TECHNETIUM IN CHEMISTRY AND NUCLEAR MEDICINE. Ed. Cortina Internacional. New York U.S.A. 1990.
- 5) Comisión permanente de la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS. Secretaría de Salud. Quinta edición. México. 1988.
- 6) Goldstein Avram; Aronow Lewis; Kalman Sumner. FARMACOLOGIA. 2ª edición. Editorial Limusa. México. 1978.
- 7) Goodman Louis; Gilman Alfred. BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA. 5ª edición. Editorial Interamericana. México. 1978.

- 8) Goodman Gilman Alfred; Rall Theodore; Niels Allan; Palmer Tayle. THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS. 8th edition. Pergamo Press. U.S.A. 1990.
- 9) Griffiths; Flegler & Lloyd. USAN AND THE USP DICTIONARY OF DRUG NAMES. United States Pharmacopeial Convention Inc. U.S.A. 1988.
- 10) Guyton C. Arthur TRATADO DE FISILOGIA MEDICA. 4ª edición. Editorial Interamericana. México. (1971).
- 11) Jawetz Ernst; Menick Joseph; Adelberg Edward. MICROBIOLOGIA MEDICA. 12ava edición. Editorial El Manual Moderno. México D.F. 1987.
- 12) Katzung; Bertram. FARMACOLOGIA BASICA Y CLINICA. 3ª edición. Editorial El Manual Moderno. México. 1987.
- 13) Martindale. THE EXTRA PHARMACOPOEIA, THE BRITISH PHARMACOPOEIA. The Pharmaceutical Press. 29th edition. London. 1989.
- 14) Merck & Co. Inc. THE MERCK INDEX. Windholz/Budavari editors. 10th edition. Rahway New Jersey. U.S.A. 1983.
- 15) Remington. REMINGTON FARMACIA. 17ª Edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 1987
- 16) Robbins P.J. CHROMATOGRAPHY OF TECHNETIUM-99m RADIOPHARMACEUTICALS. The Society of Nuclear Medicine Inc. New York, N.Y. 1984.

17) Rosenstein Emilio Dr. DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS. PLM. Editorial PLM, S.A. de C.V. 38ª edición. México. 1992.

18) Stainer R.Y.; Adelberg E.A.; Ingraham J.L. MICROBIOLOGIA. Ediciones REPLA, S.A. 1ª edición. México. 1986

19) U.S. Pharmacopeial Convention Inc. THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. The National Formulary. XXII edition. U.S.A. 1991.