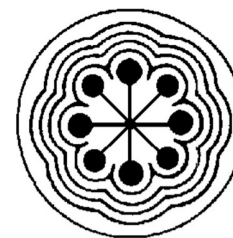




ESTUDIO DE LA BIODISTRIBUCIÓN DE UNA FORMULACIÓN SNEEDS RADIOMARCADA CON ^{99m}Tc COMO POTENCIAL SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN ORAL DE FÁRMACOS CITOTÓXICOS



ININ

Frida G. Guadarrama Avilés¹, Blanca Ocampo García^{2,*}, Enrique Morales Avila^{3,*}, Liliana Aranda Lara¹, Keila Isaac Olivé¹

1. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México

2. Laboratorio Nacional de Investigación y Desarrollo de Radiofármacos, Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares.

3. Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México

*Autores de correspondencia: blanca.ocampo@inin.gob.mx, emoralesav@uaemex.mx

<https://teams.microsoft.com/l/meetup-join/19%3a5084129a94b44b6090b6050ad32fcb5%40thread.tacv2/1653761924184?context=%7b%22Tid%22%3a%22a9e17f9e-90be-41d0-84eb-6a48ebe9fec0%22%2c%22Oid%22%3a%224ba8fc47-012e-43fe-9462-c6409aad94fe%22%7d>

RESUMEN

Se prepararon SNEEDS a partir de la formulación optimizada por un trabajo previo en la Facultad de Química de la UAEM (labrafil, RH40, fosfatidil colina y quitosano en etanol). Las nanoparticulas se caracterizaron físico-químicamente. obteniendo un diámetro hidrodinámico de 31.3nm ± 3.2 % con índice de polidispersión de 0.1096. El radiomarcado se llevó a cabo encapsulando ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-Tyr3-Octreótido. Se administró vía oral 50 µL de ^{99m}Tc-SNEEDS a 4 grupos de ratones. El perfil de biodistribución mostró que el SNEEDS administrado por vía oral, pasa por el estómago y alcanza intestino y colon. Se observó depuración principalmente renal.

INTRODUCCIÓN

Los nanotransportadores basados en lípidos como los sistemas de liberación de fármacos auto-nanoemulsificantes (SNEEDS, por sus siglas en inglés) son una alternativa para mejorar la biodisponibilidad oral de fármacos con pobre solubilidad. Los SNEEDS son mezclas isotrópicas homogéneas de un compuesto activo en una combinación de lípidos, tensoactivos y codisolventes, que tras una suave agitación en una fase acuosa, forman espontáneamente nanoemulsiones O / W encapsulando al fármaco y protegiéndolo.

OBJETIVO

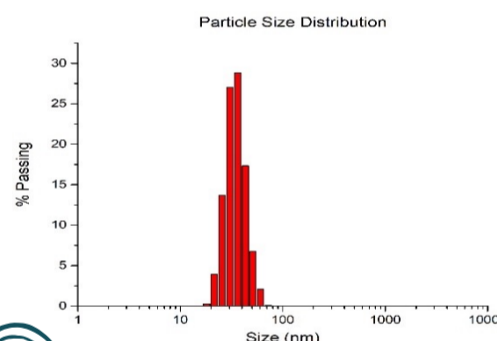
- Determinar la biodistribución del sistema SNEEDS marcado con ^{99m}Tc en ratones, para evaluar su posible uso como nanosistema de administración de fármacos citotóxicos orales.

METODOLOGÍA

- Preparación del SNEEDS. Caracterización por DLS.
- Preparación del ^{99m}Tc-HYNIC-Tyr3-Octreótido. Determinación de la pureza radioquímica por ITLC-SG con metanol : acetato de amonio 1M (1:1) como fase móvil.
- Preparación del sistema SNEEDS/^{99m}Tc-HYNIC-Tyr3-Octreótido (carga del ^{99m}Tc-HYNIC-Tyr3-Octreótido) Determinación de la eficiencia de carga por HPLC.
- Evaluación de la biodistribución del ^{99m}Tc-HYNIC-Tyr3-Octreótido y del SNEEDS/^{99m}Tc-HYNIC-Tyr3-Octreótido en un modelo murino sano.

RESULTADOS

- Se preparó una nanoemulsión con los siguientes componentes: solución de quitosano 0.25%: metanol (1:1), fosfatidilcolina 3%, labrafil y surfactante RH40.



El análisis de DLS indicó tamaño de partícula de 31.3nm ± 3.2% con índice de polidispersión de 0.11.

- Se preparó el radiofármaco ^{99m}Tc-HYNIC-Tyr3-Octreótido y se mezcló con el SNEEDS previamente preparado. La pureza radioquímica se determinó por ITLC utilizando metanol:NH₄Ac 1M (1:1), y fue mayor al 95%.

- La eficiencia de carga del ^{99m}Tc-Oct en el SNEEDS %E.C = 98.8 ± 1.8

RESULTADOS

- El ^{99m}Tc-Oct se acumuló más en sus órganos blanco cuando fue administrado en el SNEEDS

Órgano	% A.I / g de tejido											
	1 h			3 h			5 h			24 h		
	SNEEDS	^{99m} Tc-OCT	Relación	SNEEDS	^{99m} Tc-OCT	Relación	SNEEDS	^{99m} Tc-OCT	Relación	SNEEDS	^{99m} Tc-OCT	Relación
Sangre	0.698	0.00001	69800	0.084	0.00001	8400	0.056	0.00001	5600	0.008	0.004	2
corazón	0.672	0.001	672	0.18	0.001	180	0.049	0.003	16.33	0.007	0.005	1.4
pulmón	30.103	0.005	6020.6	14.364	0.002	7182	2.829	0.002	1414.5	0.785	0.005	157
hígado	0.172	0.004	43	0.085	0.002	42.5	0.025	0.002	12.5	0.006	0.019	0.315
páncreas	0.435	0.09	4.8333	0.217	0.002	108.5	0.101	0.003	33.66	0.015	0.005	3
bazo	0.122	0.002	61	0.086	0.002	43	0.026	0.008	3.25	0.028	0.008	3.5
riñones	1.644	0.006	274	1.237	0.005	247.4	0.494	0.003	164.66	0.047	0.028	1.678
intestino	8.149	0.275	29.63	0.311	0.005	62.2	0.323	0.003	107.66	0.634	0.031	20.45
músculo	0.094	0.002	47	0.075	0.001	75	0.027	0.003	9	0.009	0.012	0.75
hueso	0.064	0.002	32	0.268	0.006	44.66	0.102	0.012	8.5	0.269	0.017	15.82
colon	0.452	0.031	14.58	0.429	0.092	4.6630	0.479	0.099	4.83	1.101	0.165	6.67
estómago	12.517	0.901	13.89	5.812	0.312	18.628	0.976	0.06	16.26	0.392	0.06	6.533

CONCLUSIONES

La biodistribución del ^{99m}Tc-HYNIC-Tyr3-Octreótido difiere de la del SNEEDS/^{99m}Tc-HYNIC-Tyr3-Octreótido evidenciando *in vivo* que el ^{99m}Tc-HYNIC-Tyr3-Octreótido se incorporó a la nanoemulsión.

El SNEEDS se biodistribuye según los lípidos de cadena corta, se absorbe en el intestino pasando a sistema linfático, llega a los pulmones, corazón, y de ahí se distribuye a todo el cuerpo llegando a colon.

La formulación desarrollada tiene potencial uso en la aplicación de fármacos vía oral.

REFERENCIAS

- Expert Opinion on Drug Delivery, 12:7, 1121-1133
- AAPS Pharm. Sci. Tech. 2012;13:967-977
- Nat Rev Drug Discov. 2007;6(3):231-48.

AGRADECIMIENTOS

A CONACyT por beca otorgada a Frida G, Guadarrama Avilés a través del Programa de Posgrado Maestría en Física Médica de la UAEMex, y por el financiamiento otorgado a través de proyecto de Ciencia Frontera 2019 número 263397.