

Disposición Farmacocinética y Biodistribución del Anticuerpo Monoclonal *ior EGF/R3* en Ratas, Conejos y Perros

Eduardo FERNANDEZ-SANCHEZ ^{1*}, Jorge DUCONGE ¹, Amarilys SURROCA ¹, Yamilé PERDOMO ², Carlos GONZALEZ & María de los Angeles BECQUER

¹ Laboratorio de Farmacocinética, Dpto. de Farmacología/ CIEB, Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana, Cuba.

² Centro de Inmunología Molecular, La Habana, Cuba.

RESUMEN. El anticuerpo monoclonal *ior EGF/r3*, por sus propiedades bloqueadoras del receptor al factor de crecimiento epidérmico, presenta propiedades relevantes en la terapia del cáncer. Se realizó su estudio de caracterización farmacocinética en ratas Wistar a tres niveles de dosis: 0,5, 1 y 2 mg, bolus i.v. Mediante un Análisis por Radiorreceptor se obtuvieron las concentraciones a diferentes intervalos, desde 30 min hasta 96 h, en réplicas de 5x. Las dosis mayores se ajustaron a un transcurso bi-exponencial, mientras que en la dosis de 0,5 mg sólo fue posible alcanzar un ajuste mono-exponencial. Se estimaron los parámetros característicos y se encontraron diferencias fundamentales en el $t_{1/2\beta}$ (31,66-68,07 h, $p<0,05$) y en el CL (1,35-2,68 mL/h, $p<0,05$). Se reporta una conducta dosis-dependiente. No se reportan altas captaciones a órganos, con excepción del hígado y riñón, órganos asociados al aclaramiento del monoclonal, aunque sus valores no sobrepasan al 7,03% de radio-actividad/órgano. Se estudió también su farmacocinética en conejos y perros. Los datos fueron en ambos casos ajustados a transcurros bi-exponenciales. En ambos se demuestra una regularidad farmacocinética, sin notables diferencias entre animales, mostrando parámetros confiables para su aplicación clínica. El $t_{1/2\beta}$ alcanzó valores de 35,31 y 34,99 h, respectivamente, lo cual ratifica su potencialidad para una administración terapéutica.

SUMMARY. "Pharmacokinetic Disposition and Biodistribution of the Monoclonal Antibody *ior EGF/r3* in rats, dogs and rabbits". MoAb *ior EGF/r3* is well known by its antitumoral properties due to its anti-EGFr action. This survey was focused on the pharmacokinetic analysis of this drug in three different species, i.e., Wistar rats (at three dosage: 0.5, 1 and 2 mg), F1 rabbits and Beagle dogs, by bolus iv administration. The serum MoAb concentrations in rats were measured by radiobinding assay at several time points ranging from 30 min to 96 h, as 5 replication. At higher doses the pharmacokinetic biexponential decay profiles were fitted according to bicompartamental analysis, but at lower 0.5 mg dose the data points were better fitted using a monocompartmental modeling approach. It was reported the pharmacokinetic parameters with significant differences for $t_{1/2\beta}$ (31.66-68.07 h, $p<0.05$) and CL (1.35-2.68 mL/h, $p<0.05$); showing a dose- dependence disposition pattern. There no exist significant uptake of the ^{99m}Tc- *ior EGF/r3* into the organs, but liver and kidney, which are both associated with its elimination clearance, although their values were not higher than 7.03 percentage of radioactivity/total organ weight. The pharmacokinetically characterized drug in rabbits and dogs was better fitted to biexponential elimination profiles. The regularity of the drug disposition time course was provided in both species, without significantly differences between animals. Finally, the elimination half-lives of 35.3 h (rabbits) and 35 h (dogs), supported its potential for further clinical administration.

KEY WORDS: Monoclonal Antibody *ior EGF/ r3*, Pharmacokinetics, Biodistribution.

PALABRAS CLAVE: Anticuerpo monoclonal *ior EGF/r3*, Farmacocinética, Biodistribución.

* Autor a quien dirigir la correspondencia.