

FARMACOCINETICA DE LA VINCRISTINA Y DE LA VINBLASTINA (1)

Romero Castillo Primitivo*, M. Robert[†], J. Reyes** y V.M. Loyola-Vargas*

* Depto. de Bioquímica Vegetal y **Depto. de Farmacio y Productos Naturales. D.E. Pg. Facultad de Química UNAM.

† Centro de Investigación Científica de Yucatán.

RESUMEN

El análisis de la VBL y de la VCR por radioinmunoensayo permitió extender la observación inicial con el fármaco marcado con tritio y demostrar que en lugar de un sistema de dos fases, como inicialmente se había determinado, hay un sistema de 3 fases, el cual se explica como un modelo abierto de tres compartimientos.

Estos estudios farmacocinéticos permitieron conocer mejor los parámetros farmacocinéticos de la VBL y de la VCR, lo cual ha permitido conocer mejor su acción en el organismo y sus efectos citotóxicos.

Introducción.

Los alcaloides diméricos vincristina (VCR) y vinblastina (VBL), los cuales provienen de la planta *Catharanthus roseus*, son usados ampliamente como agentes anticancerígenos. Estos alcaloides difieren ligeramente en su estructura; específicamente, el grupo metilo del átomo N de la vindolina en la VBL es substituído por un grupo formilo en la VCR, pero tienen diferencias profundas en su toxicidad, dosis y actividad clínica (1, 2, 3). En algunos casos, la VCR y la VBL poseen una actividad equivalente (leucemia P-1534 y escitos S-180); y en otros neoplasmas (sarcoma osteogénico Kidway, linfosarcoma Mecca, leucemias P388, AKR y B82A), la VCR ha demostrado un mejor efecto citotóxico sobre la VBL, o alternativamente, la VBL ha sido más efectiva que la VCR en el carcinoma ascítico de Ehrlich, en el tumor ascítico de Freund, en el carcinoma Walker 256 y en el melanoma B16 (4). Observaciones similares se han llevado a cabo en la clínica, donde en el carcinoma del pecho, melanoma maligno y carcinoma broncogénico, estos agentes han demostrado actividad equivalente: Por otro lado, la VBL probó ser el mejor agente en el cáncer del ovario y ligeramente mejor en la enfermedad de Hodgkin, en tanto que la VCR lo fue en las leucemias linfocíticas agudas y mielocíticas, en el linfosarcoma y en el sarcoma celular reticular (5, 6).

La dosis y la toxicidad clínica de la VCR y la VBL también son diferentes. La neurotoxicidad es el principal problema encontrado en el uso clínico de la VCR, mientras que la mielosupresión es el factor limitante en el uso de la VBL (7, 8).

Hasta hace poco la investigación farmacocinética de la VBL y de la VCR había sido severamente limitada por la falta de técnicas analíticas suficientemente sensibles, sin

embargo, el uso de VBL y VCR marcadas con tritio (9, 10) y más tarde utilizando carbono-14 en el anillo aromático de la VBL Owellen y Karke (11) permitieron obtener los datos de eliminación y de distribución del fármaco en los tejidos del cuerpo humano.

La inyección de (³H)-VBL a dos pacientes con cáncer progresivo muestra una fase rápida inicial con un tiempo de vida media de 4.78 minutos y 4.25 minutos. El volumen del compartimiento central fue de 29.7 y 39.4 litros. Para la segunda fase el tiempo de vida media fue de 185 a 195 minutos, mientras que el volumen de distribución total fue de 86.4 y 111.4 litros. La constante de eliminación fue calculada en 343 y 414 ml./min. respectivamente.

En este estudio se ha estimado que se elimina del 4.5 al 6.5% de la dosis original en la orina, de fármaco no metabolizado en las primeras 8 horas; 8.4% en las primeras 24 horas y 9.1% a las 40 horas.

En las heces se detectó de un 5.3 a un 9.5% de radioactividad en el primer día y a las 72 horas apareció de un 25 a un 41%. Después de este tiempo se eliminó muy poca radioactividad.

Sin embargo, la administración de fármacos marcados radiactivamente en humanos siempre ha estado restringida por lo que Root (12) desarrolló una medida de la concentración de VBL y de VCR haciendo uso del radioinmunoensayo. Varios laboratorios han reportado subsecuentemente técnicas de radioinmunoensayo más rápidas o sensibles para estudiar la farmacodinámica de estos importantes fármacos oncológicos (13-16).

Usando el radioinmunoensayo para los alcaloides de *C. roseus* se han podido medir los niveles en suero, en tiempos más prolongados que con el fármaco marcado con tritio, y se encontró (17) que se comportan como un modelo abierto de 3 compartimientos, Figura 1, muy similar al que se ha encontrado para el compuesto relacionado vindosina (18, 19). La primera fase indica un volumen grande del compartimiento central (Vc), el cual es 3 a 4 veces el volumen de la sangre y es cercano al volumen extra-celular. En contraste con la vindosina y la VCR en las cuales el volumen central es igual al volumen sanguíneo. Las fases β y γ son casi idénticas a la de la vindosina. Este modelo de 3 compartimientos muestra que hay considerable fármaco en el cuerpo después de 24 horas y que su eliminación es bastante lenta. Con la (³H)-VBL no se puede medir la fase γ debido al bajo nivel de radioactividad en la sangre después de 40 horas.

La estimación inicial de los parámetros farmacocinéticos

1 Con el patrocinio económico del CONACyT donativo PCCBNA-020845.

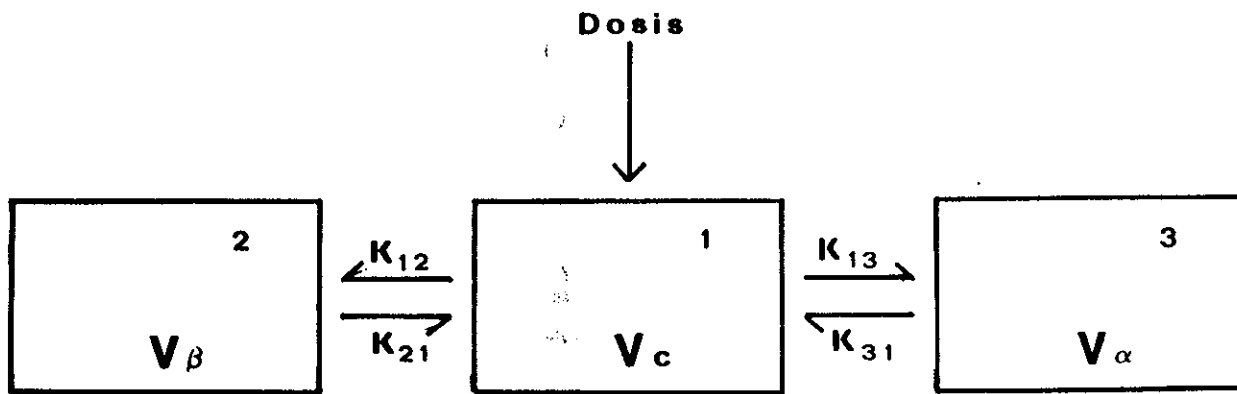


Figura 1. Modelo abierto de tres compartimientos usado para calcular los parámetros farmacocinéticos.

Los datos obtenidos con el programa modificado CSTRIP (19) para la VCR indica que un modelo abierto de 3 compartimientos se ajusta mejor a estos datos, que el modelo abierto de dos compartimientos, propuesto por Akaike y Owellen (20, 21).

Las constantes de velocidad de primer orden de las 3 fases de decaimiento α , β , y γ fueron: 0.369 ± 0.235 ; 0.036 ± 0.032 y $7.5 \pm 4.2 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$ respectivamente. La vida media biológica de la VCR en el suero en la fase γ fue de 22.6 ± 16.7 horas. El volumen del compartimiento central (V_c) después de estandarizarse a 1.73 m^2 de área de superficie corporal fue de 4.09 ± 3.46 litros/ 1.73 m^2 y el volumen aparente de distribución en el estado constante (V_{dss}) fue de $141.9 \pm 86.9 \text{ ml./min./}1.73 \text{ m}^2$.

En forma similar a investigaciones previas, un estudio de 14 pacientes tratados con un amplio rango de dosis de VCR (22) (0.45 a 1.73 mg./m^2) es consistente con una rápida eliminación de la VCR a partir de la sangre (23, 24) lo cual se ajusta mejor a un modelo de decaimiento triexponencial de un fármaco con una sola inyección, hay varios modelos posibles de un sistema abierto de 3 compartimientos (25). En un modelo abierto de 3 compartimientos en donde el fármaco es inyectado en el compartimiento central 1 y la eliminación se lleva a cabo a partir de este mismo compartimiento, las micro constantes de velocidad para 14 pacientes, obtenidas por análisis de los datos con modelo

CSTRIP (19) y NONLIN (26) fueron como sigue: $K_{10} = 0.062 \pm 0.052 \text{ min}^{-1}$; $K_{12} = 0.110 \pm 0.046 \text{ min}^{-1}$; $K_{21} = 0.040 \pm 0.014 \text{ min}^{-1}$; $K_{13} = 0.160 \pm 0.170 \text{ min}^{-1}$ y $K_{31} = 2.84 \pm 1.16 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$. Estos resultados indican que la distribución de la VCR a partir del compartimiento central hacia los compartimientos 2 y 3 ocurre casi a la misma velocidad. La distribución del fármaco del compartimiento 2 al compartimiento 1 se lleva a cabo a una velocidad 14.3 veces mayor que la distribución del compartimiento 3 al 1. La última constante de velocidad K_{31} , debido a su valor más pequeño parece ser el paso limitante de la velocidad en este modelo. Estas micro constantes de velocidad son útiles para la simulación de la dosis del fármaco pero tienen un significado fisiológico limitado.

Basados en las diferencias de los parámetros farmacocinéticos de la VCR, la VBL y de la vindosina, principalmente de la eliminación del plasma que es de 123, 863 y 294 ml./min./70 Kg. respectivamente, Nelson (27) intentó correlacionar estas diferencias con las propiedades farmacológicas de estos fármacos. La neurotoxicidad de la VCR ha sido explicada en base a su baja eliminación.

Un gran volumen V_{dss} , un prolongado tiempo de vida media γ , y una constante de velocidad baja del compartimiento 3 al compartimiento central, K_{31} , sugiere una ávida unión de la VCR al tejido y un desprendimiento lento del fármaco a partir de los tejidos lo cual puede estar relacio-

Eje 5 Ote. Rojo Gómez No. 424
Col. Agrícola Oriental
Del. Iztacalco
08500 México, D.F.
Tel.: 558-10-44 558-59-45 Telex: 1773699 POLIME

** Equipos completos para el lavado y llenado de productos farmacéuticos líquidos y semi-líquidos.*

** Líneas automáticas y semi-automáticas.*
** Solicite información y precios.*

ENGOMADORA PARA ETIQUETAS

nado con el desarrollo de la neurotoxicidad.

Similarmente la VBL se une fuerte y preferentemente en el tejido extravascular del cuerpo (11,28). Estos datos considerados con otros estudios del plasma (29), demuestran que, aunque la VBL se une a los componentes de la sangre, esta unión no evita su rápida distribución en los órganos del cuerpo.

La unión de la VBL y la VCR en el suero total se incrementa linealmente con el aumento de la concentración de los dos fármacos y con el aumento de la concentración de las proteínas.

Se ha observado que los fármacos se unen primariamente a las globulinas α y β (11,29). De todas maneras, esta asociación no es lo suficientemente fuerte para impedir la rápida distribución en otros compartimientos del cuerpo (29).

La actividad específica de la fracción de las plaquetas con la VBL, es mucho más alta que para otras fracciones de la sangre, pero a pesar de que hay unión significativa de la VBL en las plaquetas no se ha evidenciado interferencia del fármaco con la función de las plaquetas.

La unión de la VBL en la fracción de leucocitos es consistente con los datos *in vitro* de Creasey (30) y se ha sugerido que la VBL se localiza en los elementos celulares debido a su unión con la tubulina en la célula.

Un estudio típico en un paciente, indica que la distribución de la (^3H)-VBL en la sangre, fue como sigue: en las plaquetas 34.2%, glóbulos blancos 13.2%, glóbulos rojos 18.0% y en el plasma 5% (11). No se conocen datos similares para la VCR.

Después de inyectar la VBL marcada se retiene una gran cantidad de radioactividad en el cuerpo, y se retiene cerca del 73% al final del día 6. A partir de los datos de radioinmunoensayo (17), se propone que el fármaco remanente se une firmemente a varios tejidos, como se ha demostrado en la rata (31), y se evidencia por el excesivo volumen final de distribución. Así, este fármaco está restringido en su difusión a partir del compartimiento extracelular, ya sea debido a su unión específica o quizás debido a una conversión metabólica que da una forma menos capaz de atravesar la barrera de la membrana celular.

Debido a la persistencia del fármaco en la sangre, aunque a niveles bajos, la VBL se redistribuye lentamente en varios tejidos y pasa lenta pero constantemente a través de la barrera cerebral sanguínea, la cual es resistente al flujo del fármaco, a los nervios periféricos y al sistema nervioso central.

El metabolismo de la VBL produce la dihidroleublastina (DVBL), la cual es activa biológicamente *in vivo* e *in vitro*, con actividad citotóxica igual o mayor que la de la VBL (32). Se ha encontrado que la dosis letal 50 es menor para la DVBL que para la VBL (33). En base a estos datos, se considera que la DVBL es un producto metabólico activo. A partir de estudios en animales (28), se ha encontrado que es más probable que la VBL sea convertida a DVBL primariamente en el hígado; aunque, si hay también un metabolismo intracelular de VBL a DVBL, aún se desconoce.

Se ha reportado recientemente, con resultados obtenidos con alcaloides radioactivos, que la excreción biliar es la ruta principal de la eliminación de la VCR en los humanos (34,35), aunque los factores responsables para la excreción preferencial de la VBL en la orina y de la VCR en las heces, aún no es conocida (20,34). El metabolismo de estos alcaloides en los cuales hay una información limitada, puede ser uno de los factores (36,37).

CONCLUSIONES

La falta de técnicas analíticas lo suficientemente sensibles, para medir estos dos alcaloides no había permitido su estudio farmacocinético, lo cual se ha hecho en fechas muy recientes.

Los primeros estudios farmacocinéticos indicaron que la VCR y la VBL se comportaban como un modelo de dos compartimientos, lo cual fué rectificado al utilizar la técnica del radioinmunoensayo para estos alcaloides, e indicó que se comportaban como un modelo de 3 compartimientos, siendo los parámetros farmacocinéticos muy similares para ambas.

Con el uso del radioinmunoensayo se permitió medir la concentración de estos alcaloides en tiempos más prolongados en el plasma humano, lo que permitió entender más su acción, ya que se observó que la VBL y la VCR pasan rápidamente del plasma a los tejidos extravasculares en los cuales se fija y se desprende de él en forma muy lenta, lo que permite por un lado una acción anticancerígena más prolongada en los tejidos neoplásicos, pero por el otro favorece su acción citotóxica en los tejidos normales, principalmente en la médula ósea (VBL) y en el tejido nervioso (VCR), lo cual es de efecto indeseable para el tratamiento en los pacientes.

Con estudios farmacocinéticos posteriores que permitan conocer mejor el metabolismo y la eliminación de estos



FARMAENVASES GRAFICOS, S.A.

MONROVIA 710 MEXICO 13, D.F. TELS 539-67-54 y 532-76-65

*Cajas Plegadizas e Impresos en General
Para la Industria Farmacéutica Mexicana
desde hace 25 años*

alcaloides se podrán realizar estudios tendientes a obtener fármacos con pequeños cambios estructurales, que tengan una menor acción citotóxica sobre los tejidos normales y un mayor efecto en los tejidos neoplásicos.

BIBLIOGRAFIA

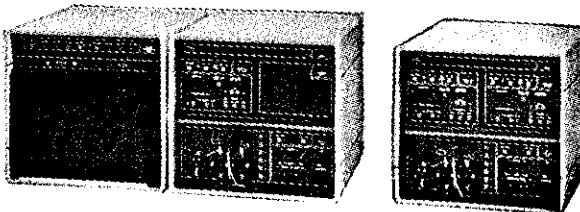
- 1.- V.S. Sethi, P. Surrat and Ch. L. Spurr. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **12**, 31-35, 1984.
- 2.- Gerzon J. Dimerio Catharanthus alkaloids. In: Cassady IM, J.D. Dourus (eds.) *Development of anti-cancer drugs based on natural products prototype*. Academic Press, New York, p. 271, 1981.
- 3.- K. See-Lasley, R.J. Ignoffo. *Manual of Oncology therapeutics*. Mosby, St Louis, p. 13, 1981.
- 4.- J.A. Houghton, L.G. Williams, P.M. Torrance, *Can. Res.*, **44**, 582-590, 1984.
- 5.- A Goldin and S.K. Carter. Screening and evaluation of anti-tumor agents. In: J.F. Holland and E. Frei (eds.), *Cancer Medicine*, p. 605-628. Philadelphia: Lea and Febiger, 1973.
- 6.- A. Goldin, S. Carter and N. Mantel. Evaluation of antineoplastic activity: requirements of test systems. In: A.C. Sartorelli and D.G. Johns (eds.), *The Handbook of Experimental Pharmacology, Part I. Antineoplastic and Immunosuppressive Agents*, p. 12-32, Berlin: Springer-Verlag, 1974.
- 7.- K. Gerzon. Dimeric catharanthus alkaloids. In: J.M. Cassady and J.D. Dourus (eds.), *Anticancer Agents Based on Natural Product Models*, p. 271-317, New York: Academic Press, 1980.
- 8.- S. Rosenthal and S. Kaufman. Vincristine neurotoxicity. *Ann. Intern. Med.*, **80**, 733-737, 1974.
- 9.- R.J. Owellen and D.W. Donigan. ³H-vincristine: preparation and preliminary pharmacology. *J. Med. Chem.* **15**, 894-897, 1972.

- 10.- R.A. Bender, M.C. Castle, D.A. Margileth and V.T. Oliverio. The pharmacokinetics of (³H)-vincristine in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* **22**, 430-438, 1977.
- 11.- R.J. Owellen and C.A. Hartke. The pharmacokinetics of 4-acetyl tritium vinblastine in two patients. *Cancer Res.*, **35**, 975-981, 1975.
- 12.- M.A. Root, K. Gerzon and R.W. Dyke. A radioimmunoassay for vinblastine and vincristine. In: *Federation of Analytical Chemistry and Spectroscopy Societies*, p. 125, 1975.
- 13.- J.J. Langone, M.R. D'Onofrio and H. VanVunakis. Radioimmunoassay for the Vinca alkaloids vincristine and vinblastine. *Anal. Biochem.*, **95**, 214-221, 1979.
- 14.- R.J. Owellen, M. Blair, A. Vantosh and I.C. Hains. Determination of tissue concentrations of Vinca alkaloids by radioimmunoassay. *Cancer Treat. Rep.*, **65**, 469-475, 1981.
- 15.- V.S. Sethi, S.S. Burton and D.V. Jackson. A sensitive radioimmunoassay for vincristine and vinblastine. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **4**, 183-187, 1980.
- 16.- J.D. Teale, J.M. Clough and V. Marks. Radioimmunoassay of vinblastine and vincristine. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **4**, 169-172, 1977.
- 17.- R.J. Owellen, C.A. Hartke and I.O. Hains. Pharmacokinetics and metabolism of vinblastine in humans. *Cancer Res.*, **37**, 2597-2602, 1977.
- 18.- R.J. Owellen and I.O. Hains. Clinical Pharmacokinetics of vincristine and vindesine as determined by radioimmunoassay. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **17**, 102, 1976.
- 19.- A.F. Sedman and J.G. Wagner. CSIRP, a FORTRAN IV, computer program for obtaining initial polyexponential parameter estimates. *J. Pharm. Sci.*, **65**, 1006-1010, 1976.
- 20.- R.J. Owellen, M.A. Root and I.O. Hains. Pharmacokinetics of vindesine and vincristine in humans. *Cancer Res.*, **37**, 2603-2607, 1977.
- 21.- K. Jamaoka, I. Nakagawa and I. Ono. Application of Akaike's information criterion in the evaluation of linear pharmacokinetics equations. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **6**, 165-175, 1978.
- 22.- V.S. Sethi, D.V. Jackson, D.R. White, J.J. Stuart and H. B. Muss. Pharmacokinetics of vincristine sulfate in adult cancer patients. *Cancer Res.*, **41**, 3551-3555, 1981.
- 23.- R.A. Bender, M.C. Castle, D.A. Margileth and V.T. Oliverio. The pharmacokinetics of (³H)-vincristine in man. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **22**, 430-438, 1977.
- 24.- R.L. Nelson, R.W. Dyke and M.A. Root. Comparative pharmacokinetics of the vinca alkaloids in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* **21**, 112, 1977.
- 25.- J.G. Wagner. *Fundamentals of clinical pharmacokinetics*. Hamilton, Ill.: Drug Intelligence Publications, 1975.
- 26.- D.M. Metzler, G.L. Elfring and A.J. McEwen. A Package of computer programs for pharmacokinetics modeling. *Biometrics*, **30**, 562, 1974.
- 27.- R.L. Nelson, R.W. Dyke and M.A. Root. Comparative pharmacokinetics of vindesine, vincristine and vinblastine in patients with cancer. *Cancer Treat. Rev.*, **7**, 17-24, 1980.
- 28.- C.I. Beer and J.F. Richards. The metabolism of vinca alkaloids. Part II. The fate of tritiated vinblastine in rats. *Lloydia*, **27**, 352-360, 1964.
- 29.- D.W. Donigan and R.J. Owellen. Interaction of vinblastine, vincristine and colchicine with serum proteins. *Biochem. Pharmacol.*, **22**, 2113-2119, 1973.
- 30.- W.A. Creasey, K.G. Bensch and S.E. Malawista. Colchicine, vinblastine and griseofulvin pharmacological studies with human leukocytes. *Biochem. Pharmacol.*, **20**, 1579-1588, 1971.
- 31.- R.J. Owellen, D.W. Donigan, C.A. Hartke and I.O. Hains. Correlation of biologic data with physico-chemical properties among the Vinca alkaloids and their congeners. *Biochem. Pharmacol.*, in press.
- 32.- D.V. Jackson, M.C. Castle, R.A. Bender. Biliary excretion of vincristine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **24**, 101, 1978.
- 33.- V.S. Sethi, P. Surrat and Ch. L. Spurr. Pharmacokinetics of vincristine, vinblastine and vindesine in rhesus monkeys. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **12**, 31-55, 1984.
- 34.- S.M. El Darc, V.M. White, F.P. Chen, L.B. Mellett, D.L. Hill. Distribution and metabolism of vincristine in mice, rats, dogs and monkeys. *Cancer Treat. Rep.*, **61**, 1269, 1977.
- 35.- V.S. Sethi, M.C. Castle, P. Surrat, D.V. Jackson, C.L. Spurr. Isolation and partial characterization of human urinary metabolites of vincristine sulfate. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **22**, 173, (1981a).

ANALIZADORES QUIMICOS SOLIDO/LIQUIDO/GAS
MEDIDORES CONC/HUMEDAD/pH, MONITORES FLUIDO/RESIDUAL/VISC
BOMBAS PTFE ACIDO/ALCALI/SOLV, TRATAMIENTO AGUA/RESIDUAL/IND

PRODUCTOS TECNOQUIMICOS
DORUBIEL ROSALES, S.A.
 PROFESA 77 STA. MONICA 54050 EDO. MEXICO
 TELS. 397-50-76 y 572-30-08

CROMATOGRAFIA IONICA ES LA SOLUCION CUANDO SE REQUIERE FACILIDAD Y RAPIDEZ AL ANALIZAR ORGANICOS E INORGANICOS



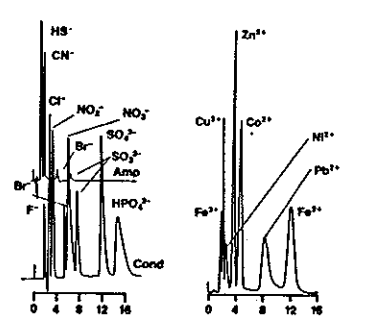
EL ANALIZADOR TOMA LOS MICROLITROS NECESARIOS DE LA MUESTRA LIQUIDA, DILUIDA Y FILTRADA, OBTENIENDO EL ANALISIS EN PPM O PPB PARA MAS DE 100 IONES DIFERENTES Y HASTA MAS DE 10 IONES EN MENOS DE 10 MINUTOS.

Iones inorgánicos

- amonio
- arsenato
- bario
- bromato
- bromuro
- calcio
- carbonato
- clorato
- cloruro
- chromato
- fluoruro
- hipoclorito
- iodato
- ioduro
- litio
- magnesio
- nitrito
- nitro
- ortofosfato
- perclorato
- potasio
- sodio
- sulfato
- sulfuro
- tiocianato
- tioculfato

Iones orgánicos

- acetato
- acrilato
- amias aromáticas
- benzoato
- butilato
- citrato
- cloracetato
- dietanolamina
- dimetilamina
- etilamina
- formiato
- glucolato
- hidroxidato
- lactato
- malato
- malonato
- metacrilato
- metilamina
- ni butilamina
- oxalato
- succinato
- tartarato
- trichloroacetato
- trietanolamina



CROMATOGRAFOS IONICOS
ANALIZADORES DE AMINO ACIDOS
SISTEMAS DE CINETICA RAPIDA

DIONEX