

## Cinética de la Radioactividad total (RT) tras la Administración Oral y Endovenosa de Dosis Únicas de Ácido <sup>3</sup>H-octacosanoico a Ratas

Roberto MENÉNDEZ \*, Rosa MAS, Yohani PÉREZ, Rosa Ma. GONZÁLEZ & Sonia JIMÉNEZ

Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas,  
Apto. Postal 6412. La Habana, Cuba.

**RESUMEN.** El D003 es una mezcla de ácidos grasos alifáticos de muy alto peso molecular aislada y purificada de la cera de la caña de azúcar (*Saccharum officinarum* L.), cuyo componente principal es el ácido octacosanoico. También están presentes los ácidos triacontanoico, dotriacontanoico y tetratriacontanoico. Asumiendo la similitud estructural de los componentes, así como que el componente mayoritario de la mezcla es el ácido octacosanoico, los estudios farmacocinéticos del D003 se realizaron siguiendo la farmacocinética del ácido <sup>3</sup>H-octacosanoico. Tanto tras la administración oral como endovenosa (iv) del <sup>3</sup>H-octacosanoico (40 mg/kg), la caída de la radioactividad total (RT) es muy lenta, observándose valores elevados del  $t_{1/2}$  de eliminación. Tras la absorción la RT se distribuye notablemente en diferentes tejidos, aunque el hígado es el órgano donde más se localiza a lo largo de todo el estudio. Durante las primeras 6 h la RT se distribuye preferentemente en hígado, estómago e intestino delgado, donde las concentraciones son superiores a las del plasma. Las concentraciones de RT en tejido adiposo al inicio son bajas, pero posteriormente se incrementan gradualmente. Por la vía oral, la vía excreción de la RT es principalmente por heces (63,3%) aunque por la orina se excreta un 24,7% de la dosis administrada. Por ambas vías, la eliminación de la RT es lenta, lo cual es congruente con la marcada distribución y retención tisular de la RT. La absorción del compuesto marcado a través del tracto gastrointestinal es rápida, a juzgar por los niveles de RT plasmática a los 15 min y el máximo de concentración observado a los 30 min. La biodistribución de RT sugiere la absorción a nivel de estómago e intestino delgado. La cantidad absorbida, estimada de acuerdo al cociente de excreción renal tras la administración oral y endovenosa del compuesto marcado, fue de un 61,15%. Durante las primeras h posteriores a la administración oral, la mayor parte de la RT presente en hígado y plasma esta asociada a la fracción lipídica, lo cual resulta congruente con la naturaleza del compuesto administrado. Sin embargo, la disminución del porcentaje de RT asociada al extracto lipídico respecto a la total del tejido hepático en el tiempo, sugiere la posible degradación paulatina del ácido. La aparición de radioactividad en fosfolípidos, triglicéridos y ésteres de colesterol del tejido hepático y del plasma indica la posible esterificación del ácido octacosanoico o de sus metabolitos a estos compuestos lipídicos. Un porcentaje alto de la RT plasmática se transporta en las lipoproteínas, preferentemente en la fracción donde migran las VLDLs, lo cual es congruente con el incremento paulatino de la RT en tejido adiposo.

**SUMMARY.** "Kinetics of Total Radioactivity (TR) after the Oral and Endovenouse Administration of Single Doses of <sup>3</sup>H-octacosanoic Acid in Rats". D003 is a mixture of higher aliphatic primary alcohols purified from sugar cane wax in which octacosanoic acid is its main component, followed by triacontanoic, dotriacontanoic and tetracosanoic acid. Bearing in mind not only this fact, but also considering the very close structural relationships among the components of the mixture, we follow <sup>3</sup>H-octacosanoic pharmacokinetic as relevant surrogate for D003 pharmacokinetics. After both, oral and endovenous (iv) route, plasma elimination of total radioactivity (TR) slowly decline, as judge by the elimination half-life. After absorption, TR was extensively distributed in the different tissues, but the highest amount of radioactivity was present in liver throughout the study. Within the first 6 h, radioactivity was also preferably located in stomach and small bowel. Radioactivity found in plasma was lower than those found in these organs. At the beginning of the experiment, TR found in adipose tissue was low, however, these values increased thereafter. After oral administration, TR was primarily excreted by feces (63.3%), although urine excretion accounted 24.7% of the administered dose. The excretion profile after both routes indicated a rather slow elimination of TR, which agrees with the extensive distribution and retention of radioactivity in tissues. The maximum concentration of radioactivity in plasma occurred 30 min after oral dosing. This fact together with the level of radioactivity attained in plasma within the first 15 min, indicates a rapid absorption of the labeled compound. Tissue distribution suggest that absorption might occur in stomach and small bowel. Absorption accounted for 61.15%. Within the first hours after oral dosing the total radioactivity in plasma and liver was almost completely extracted by chloroform:methanol. However, the radioactivity of lipid extract decreased thereafter, suggesting octacosanoic acid degradation. Within the first 2 h plasma and hepatic TR was located in phospholipids, cholesterol esters and triglycerides, which suggest that octacosanoic acid and probably octacosanoic metabolites have been esterified. At two hours it was found that part of the plasma radioactivity was located in lipoprotein fractions mainly in VLDLs. Thus, the increase of TR in adipose tissue, suggest that part of it was stored in the fat pool of the adipose tissue.

**PALABRAS CLAVE:** Ácido octacosanoico, D003, Derivado de la caña de azúcar, Farmacocinética.

**KEY WORDS:** D003, Octacosanoic acid, Pharmacokinetics, Sugar cane derivative.

\* Autor a quien dirigir la correspondencia: E-mail: cpn.bioquímica@enic.edu.cu