

# Estudio De Bioequivalencia En Voluntarios Sanos De Zidovudina, Abacavir Y Lamivudina En Dosis Única De Dos Formulaciones Diferentes: Trivudin® Y Tricivir®

E. Karina Halabe<sup>1</sup>, Gustavo Yerino<sup>1</sup>, Ethel C. Feleder<sup>1</sup>, Soledad González<sup>2</sup>, Mariana Rodríguez<sup>2</sup>, Fernando Rodríguez<sup>2</sup>, Elvira Zini<sup>2</sup> 1 F.P. Clinical Pharma S.R.L. [info@fpclinicalpharma.com.ar](mailto:info@fpclinicalpharma.com.ar) 2 Laboratorios Richmond S.A.I.C.F. [info@richmondlab.com.ar](mailto:info@richmondlab.com.ar)

## Introducción

La terapia combinada con drogas antirretrovirales para el tratamiento del VIH en adultos constituye actualmente el tratamiento de primera elección. La combinación de tres nucleósidos análogos inhibidores de la transcriptasa reversa (NRTIs), es recomendada como una de las primeras líneas de tratamiento. En tal sentido, el desarrollo de formulaciones orales conteniendo una triple combinación a dosis fija resulta fundamental para favorecer la adherencia de los pacientes al tratamiento. Laboratorios Richmond ha desarrollado una formulación sólida oral Trivudin® que contiene una combinación a dosis fija de tres NRTIs: Abacavir 300 mg, Lamivudina 150 mg y Zidovudina 300 mg equivalente farmacéutico al producto al Tricivir® de GlaxoSmithKline S.A

## Objetivo

Determinar los niveles plasmáticos de zidovudina, lamivudina y abacavir alcanzados luego de la administración de una dosis única por vía oral de las dos formulaciones, para establecer la fracción biodisponible de las tres drogas y evaluar el cumplimiento de los criterios de bioequivalencia en promedio entre ambos productos.

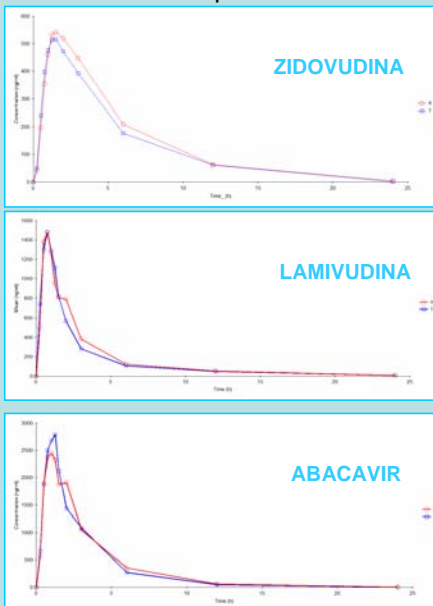
## Resultados

30 sujetos voluntarios sanos de sexo masculino y raza caucásica fueron incluidos y finalizaron el estudio. Los datos demográficos fueron: Edad 27,43 (4,11) años. , Talla 170,87 (6,54) cm, Peso 71,42 (11,63) kg, IMC 24,35 (3,05) Kg/m<sup>2</sup>. Se reportaron eventos adversos NO serios de índole GI y hemodinámico en 2/30 sujetos (6,6%). NO hubieron eventos adversos serios.

Para los tres analitos, las concentraciones plasmáticas medias (n= 30) en función del tiempo se comparan para TRIVUDIN y TRICIVIR (T/R) en la Figura 1.

La estadística descriptiva de los parámetros PK se muestra en la Tabla 1. El análisis de la varianza para diseños cruzados no mostró una diferencia significativa para los efectos fijos de secuencia, formulación y período en los tres parámetros analizados (LnCmax y LnABC<sub>0-24</sub> y LnABC<sub>inf</sub>). El análisis de bioequivalencia de las variables ln-transformadas mostró que el estimador puntual (Razón T/R) y los IC 90% se hallaron dentro de la región 0.80-1.25 Tabla 2.

Figura 1: Curvas concentraciones plasmáticas medias fc- tiempo



## Materiales y Métodos

El diseño del estudio fue abierto, cruzado (2 periodos-2 secuencias), con asignación aleatoria, en voluntarios sanos de sexo masculino, cuyas edades oscilaban entre 21 y 35 años. El período de lavado fue de 14 días. El estudio fue conducido respetando los principios Buenas Prácticas Clínicas. Todos los sujetos firmaron el consentimiento informado. Los sujetos incluidos fueron evaluados a través de anamnesis, examen físico y de laboratorio, ECG y Rx tórax. Se administró una dosis única de Abacavir 300 mg, Lamivudina 150 mg y Zidovudina 300 mg La seguridad de las formulaciones se evaluó por colección de eventos adversos, examen físico y laboratorio de seguridad a la finalización. Se obtuvieron muestras sanguíneas hasta 24hs post-dosis. Los niveles fueron cuantificados por cromatografía líquida de alta performance (HPLC) de fase reversa por método de estándar interno, con detección UV. Los parámetros farmacocinéticos PK (ABC<sub>0-24</sub>, ABC<sub>inf</sub>, Cmax, Tmax, Vida media) se calcularon a partir de las concentraciones plasmáticas utilizando un modelo no-compartamental. Se realizó ANOVA para diseño cruzado con efectos fijos y aleatorio. La bioequivalencia entre formulaciones se determinó a través del cociente de medias T/R (ln-transformadas) y su intervalo de confianza del 90% con software comercial validado.

Tabla 1: Estadística descriptiva parámetros PK

		Variable	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	ABC 0-24 (h*ng/ml)	ABC INF (h*ng/ml)	Vida media (h)
Zidovudina	Test	Media	2288.994	0.775	3740.896	3795.786	3.905
		DE	670.025	0.331	1625.776	1722.759	3.136
		CV%	29.3	42.7	43.5	45.4	80.3
	Ref	Media	2345.997	0.967	4136.453	4130.301	3.388
		DE	963.331	0.594	1214.427	1270.895	1.417
		CV%	41.1	61.4	29.4	30.8	41.8
Lamivudina	Test	Media	688.095	1.600	3886.40	3782.89	3.271
		DE	213.381	1.110	3016.37	2951.11	0.816
		CV%	31.0	69.3	2287.99	2265.24	24.9
	Ref	Media	708.473	1.558	3417.730	3380.314	3.189
		DE	287.398	0.739	1514.540	1614.346	0.942
		CV%	40.6	47.4	44.3	47.8	29.5
Abacavir	Test	Media	4117.605	0.908	8347.197	8840.848	3.633
		DE	1424.568	0.356	3546.067	4270.940	8.793
		CV%	34.6	39.2	42.5	48.3	242.0
	Ref	Media	4152.980	1.142	8799.675	8412.475	2.485
		DE	1418.608	0.691	3883.398	3630.363	1.618
		CV%	34.2	60.5	44.1	43.2	65.1

Tabla 2: Análisis de Bioequivalencia

Variable	Ref GeoMCM*	Test GeoMCM*	Razon [%Ref]	90 IC Inf	90 IC Sup	Prob <80.00	Prob >125.0	Poder
<b>ZIDOVUDINA</b>								
Ln (ABC0-24) h*ng/ml	3969.29	3501.73	88.22	79.93	97.37	0.05	0.0000	0.98
Ln(ABCINF) h*ng/ml	3945.43	3538.15	89.68	80.71	99.64	0.04	0.0000	0.97
Ln(Cmax) ng/ml	2133.42	2216.58	103.90	90.32	119.52	0.00	0.02	0.84
<b>LAMIVUDINA</b>								
Ln (ABC0-24) h*ng/ml	3152.38	2982.10	94.60	86.68	103.24	0.0015	0.0000	0.99
Ln(ABCINF) h*ng/ml	3097.82	2927.48	94.50	86.05	103.79	0.0027	0.0000	0.97
Ln(Cmax) ng/ml	652.71	646.61	99.07	88.24	111.22	0.0020	0.0010	0.94
<b>ABACAVIR</b>								
Ln (ABC0-24) h*ng/ml	7978.35	7594.02	95.18	81.90	110.63	0.0296	0.0023	0.79
Ln(ABCINF) h*ng/ml	7620.18	7901.40	103.69	89.54	120.07	0.0028	0.0194	0.81
Ln(Cmax) ng/ml	3923.33	3851.27	98.16	81.87	117.70	0.0327	0.0157	0.65

## Conclusiones:

Los resultados de este ensayo de dosis única en sujetos adultos sanos, muestran que en relación a los principios activos evaluados; abacavir, lamivudina y zidovudina; el producto Test, TRIVUDIN®, (comprimidos recubiertos) es **BIOEQUIVALENTE** al producto de referencia TRICIVIR® (comprimidos recubiertos).

El producto test demostró ser seguro y bien tolerado cuando se administro en dosis única en sujetos sanos.