

Estudio de Bioequivalencia en Dosis Única de Micofenolato Mofetilo 500 en Sujetos Voluntarios Sanos

Gustavo A. Yerino¹, Emilia K. Halabe¹, Ethel C. Feleder¹ * F.P.Clinical Pharma S.R.L.- Juncal 4484 3º piso, Buenos Aires.
Silvia Dominguez², German Kuhn², Analía Sanchez² * Sandoz S.A. - Crámer 4130, Buenos Aires.

INTRODUCCIÓN

El micofenolato de mofetilo (MMF) es un profármaco del ácido micofenólico (MPA), utilizado en la terapéutica inmunosupresora para inhibir el rechazo de trasplantes de órganos sólidos. El MPA presenta una baja y errática absorción oral. Su prodroga, el MMF (2-morfolino-etil-éster), se desarrolló para incrementar su biodisponibilidad, debido a que es bien absorbida desde el tracto gastrointestinal y rápidamente hidrolizada para convertirse en el principio activo, el MPA. Laboratorios Sandoz S.A. desarrolló una formulación oral sólida conteniendo 500 mg de micofenolato de mofetilo (producto test) equivalente farmacéutico al Cellcept® de Productos Roche (producto referencia).

La evaluación de Bioequivalencia de los medicamentos inmunosupresores es un requisito regulatorio en Argentina debido a que se trata de fármacos con alta variabilidad en las concentraciones séricas y que requieren monitoreo terapéutico.

OBJETIVO

El objetivo del presente estudio fue evaluar el cumplimiento de los criterios de bioequivalencia en promedio entre la nueva formulación de Laboratorios Sandoz y el medicamento de referencia Cellcept® de Productos Roche. Adicionalmente, se evaluó la tolerancia y seguridad de las formulaciones en estudio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio abierto, de dosis única, cruzado (2 periodos-2 secuencias), randomizado y balanceado en sujetos voluntarios sanos en ayunas. Se realizó una visita de screening para evaluar criterios de inclusión/exclusión del estudio. Cada período de tratamiento consistió en una hospitalización de 12 horas seguida de extracciones sanguíneas ambulatorias. Período de lavado: 14 días. Se incluyeron sujetos voluntarios sanos, ambos sexos, de 21 a 55 años, IMC 19-27 kg/m². Se descartaron enfermedades mediante anamnesis, exámen físico, exámenes de laboratorio, electrocardiograma y radiografía de tórax. El estudio fue conducido respetando los principios contenidos en las buenas prácticas de investigación clínica. En cada período, se les administró una dosis única de 500 mg de MMF como un comprimido del producto Test (MMF 500 Sandoz, lote 101/vto.07/09) o del producto de Referencia (Cellcept® Roche, lote M 1629/vto. 08/09). Se extrajeron muestras sanguíneas: 0 (pre-dosis); 0.5; 0.75; 1; 1.5; 2; 3; 5; 6; 7; 8; 10; 12; 24; y 36 hs post administración de la medicación. Las concentraciones de MPA fueron cuantificadas por un método validado de HPLC fase reversa extracción líquido-líquido con detección FLD. El ácido micofenólico se determinó en plasma humano por precipitación de proteínas, utilizando warfarina como SI. El análisis primario consistió en el cálculo de los parámetros farmacocinéticos (ABC0-36, ABCinf, Cmax, Tmax, Ke, T1/2) a partir de las concentraciones plasmáticas individuales usando el modelo no- compartamental. A efectos de evaluar la diferencia entre grupos se utilizó un test de ANOVA para diseño cruzado para los principales parámetros farmacocinéticos (ABC0-36, ABCinf, Cmax). La bioequivalencia entre formulaciones se determinó a través del cociente de medias T/R (ln-transformadas) y su intervalo de confianza del 90% comprendido entre las razones 0.80 y 1.25.

RESULTADOS

Se incluyeron 26 voluntarios sanos. Finalizaron el estudio 25 sujetos, hubo un drop-out. Las características demográficas y antropométricas de la población se resumen en la tabla 1.

Análisis de la varianza: No se observó diferencia estadísticamente significativa para el efecto formulación, sujeto, período ni secuencia entre ambos grupos mediante test de ANOVA para ABC0-36, ABC0-inf. Se evidenció efecto sujeto entre grupos para CMax (p=0.001), sin efecto formulación, período ni secuencia.

Farmacocinética de las formulaciones: La figura 1 muestra las curvas medias concentración-tiempo de ácido micofenólico luego de la administración de 500 mg del producto test o referencia. Ambas curvas muestran un perfil característico de liberación convencional de las formulaciones de administración oral. Se observa un segundo pico plasmático entre la hora 5 y 10 en la curva concentración vs tiempo para ambas formulaciones. El segundo pico es factible que se atribuya a un mecanismo de recirculación enterohepática, tal como se describe en la literatura.

La estadística descriptiva de los parámetros farmacocinéticos se resume en la tabla 2.

Análisis de bioequivalencia: Tanto la razón de medias geométricas (ln-transformadas) del ABC0-36, ABCinf y Cmax como los intervalos de confianza del 90% se encuentran dentro del rango 0.80 a 1.25 establecido para definir bioequivalencia. Se resumen los datos en la tabla 3

Eventos adversos: Se observaron tres episodios de eventos adversos (gastrointestinales) no serios de intensidad leve relacionados con la medicación del estudio en un mismo sujeto, todos con resolución completa.

Tabla 3. Análisis de Bioequivalencia

Parámetro	Media de Cuadrados Mínimos			CV%	Razon [%Ref]	Intervalo Confianza 90%	
	MMF 500 Sandoz	Cellcept	Diferencia			inferior	superior
Ln(Cmax) ng/dl	8.76	8.78	-0.02	43.09	98.14	80.34	119.89
Ln(ABC0-36) ng/dl	9.96	9.95	0.01	14.21	101.21	94.50	108.39
Ln(ABCinf) h*ng/dl	10.13	10.12	0.01	21.90	100.75	90.71	111.90

Tabla 1. Datos Demográficos y Antropométricos

Edad (media ± SD)	34.84 ± 8.65 años
Sexo masculino/femenino: n (%)	15 (61.53%) / 10 (38.46%)
Raza caucásica / no caucásica	26 (100%)
Talla (media ± SD)	168.28 ± 8.28 cm
Peso (media ± SD)	71.52 ± 8.86 kg
Índice de Masa Corporal	25.17 ± 1.57 kg/m ²

Fig.1. Curvas Medias Concentración- Tiempo

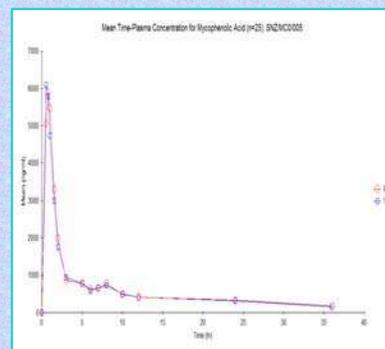


Tabla 2. Estadística Descriptiva Parámetros PK

Parámetro	Media		DS		CV%	
	MMF 500 Sandoz	Cellcept	MMF 500 Sandoz	Cellcept	MMF 500 Sandoz	Cellcept
Cmax(ng)	7774.32	8253.78	5140.89	5511.88	66.13	66.78
Tmax(h)	0.91	1.10	0.90	0.93	99.02	84.27
ABC0-t (ng.h/ml)	21907.27	22410.16	5932.38	8563.48	27.08	38.21
Ke(1/h)	0.05	0.06	0.02	0.03	40.27	53.79
T 1/2(h)	15.99	16.23	8.82	10.96	55.16	67.53
ABCINF(ng.h/ml)	26680.59	28624.87	9721.38	19107.88	36.44	66.75

CONCLUSIONES

El Micofenolato de Mofetilo® 500 mg de Laboratorios Sandoz demostró ser **BIOEQUIVALENTE** al Cellcept® de Productos Roche. Ambos productos demostraron ser bien tolerados y seguros cuando se administraron en sujetos sanos.