

B2 - COMPARAÇÃO FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DA ALFAPEGINTERFERONA 2A DE 40KDA E ALFAPEGINTERFERONA 2B DE 48KDA EM VOLUNTÁRIOS SADIOS

Paulo Dornelles Picon¹, Guilherme Becker Sander², Marisa Boff Costa³, Karine Medeiros Amaral³, Amanda Quevedo³, Indara Carmanim Saccilotto²

Instituições: (1)UFRGS, (2)HCPA, (3)Fundação Médica do RS

Introdução: O comportamento farmacocinético de uma molécula de fármaco de natureza proteica unida a uma estrutura química que pertence família do polietilenglicol produzida em Bio-Manguinhos (BIP48) é discutido neste estudo. O processo de peguilação consiste de um método de modificação da estrutura proteica com o propósito de minimizar as limitações que estão associadas às proteínas terapêuticas: retardar a absorção, reduzir o volume de distribuição e reduzir o clareamento do produto. A soma destes três fatores em conjunto a um incremento significativo no tempo de permanência da molécula no organismo justifica a possibilidade de administração semanal do produto.

Objetivo: Comparar o comportamento farmacocinético e farmacodinâmico da alfapeginterferona-2a de 40KDa (Pegasys®) e da alfapeginterferona-2b de 48KDa (BIP48).

Métodos: Realizou-se um estudo de fase I, aleatório, cruzado, duplo cego e unicêntrico incluindo 31 voluntários do sexo masculino, sadios, com idade entre 19 e 35 anos. O estudo foi realizado em duas etapas com duração de 14 dias consecutivos cada uma e com cinco semanas de “wash-out” entre cada administração subcutânea (180 µg de um dos produtos) na região deltóide. A variável principal foi a avaliação da concentração sérica de alfapeginterferona, determinada por ensaio imunoenzimático em 15 coletas durante o tempo do estudo. As variáveis de farmacodinâmica foram a α -2 microglobulina, 2’5’-oligoadenilato sintetase, neopterina e atividade antiviral em soro.

Resultados: Não foram observadas diferenças para as medidas de magnitude (C_{max} (p=0,318), $ASC_{(0-336)}$ (p=0,464) nem de absorção ($CAV_{(0-336)}$ (p=0,384), MIT (p=0,299). Os parâmetros farmacocinéticos de tempo apresentaram resultados significativamente maiores para a alfapeginterferona-2b (BIP48) em comparação a alfapeginterferona-2a (Pegasys®) (T_{max} : 73 vs 54 horas (p=0,0010); $MRT_{(0-336)}$: 133 vs 115 horas (p=0,0324);

Ke: 0.008 vs 0.009 horas⁽⁻¹⁾ (p=0,0153); t_{1/2}: 192 vs 118 horas (p=0,0218), respectivamente). Os resultados dos parâmetros farmacodinâmicos de magnitude apresentaram intensidade semelhante entre as alfapeginterferona para a variável atividade antiviral em soro (P=0,584). Quando estudamos a β-2 microglobulina e a neopterinina, a intensidade foi maior para o Pegasys®. O comportamento médio das determinações séricas basais e do aumento de neopterinina, β2MG e 2'5'OAS apresentaram perfis semelhantes em comparações individuais, mas com maior magnitude de indução pelo Pegasys®. Observou-se que a atividade antiviral no pico máximo de concentração sérica foi similar para ambos os produtos e gerou o efeito biológico esperado.

Conclusões: A alfapeginterferona-2b(BIP48) apresentou os perfis farmacocinéticos de magnitude semelhantes aos da alfapeginterferona-2a e diferentes quanto aos parâmetros de tempo. Quanto ao perfil farmacodinâmico, concluiu-se, que a alfapeginterferona-2b (BIP48), induz atividade antiviral e ativa os genes suscetíveis ao interferon, mas com magnitude inferior ao produto referência.