

# Distribución selectiva en tejido renal de los inhibidores de la calcineurina voclosporina, ciclosporina y tacrólimus

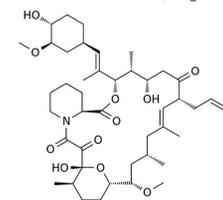
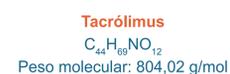
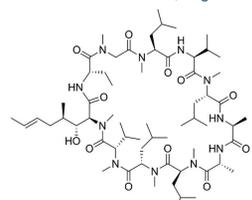
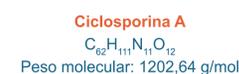
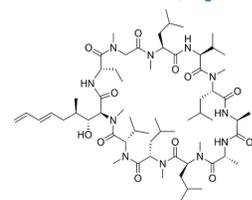
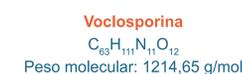
Simon Zhou<sup>1</sup>, Krishani Kumari Rajanayake<sup>2</sup>, Miao He<sup>2</sup>, Bo Wen<sup>2</sup>, Ankhbayar Lkhagva<sup>2</sup>, Ernie Yap<sup>1</sup>, Duxin Sun<sup>2</sup>, Jennifer Cross<sup>1</sup>, Kory Engelke<sup>1</sup>, Robert B Huizinga<sup>1</sup>  
Presentado por Montse Ferrés<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Aurinia Pharmaceuticals Inc., Victoria, Canada. <sup>2</sup>University of Michigan College of Pharmacy, Ann Arbor, Michigan, Estados Unidos. <sup>3</sup>Otsuka Pharmaceutical S.A., Barcelona, España

## INTRODUCCIÓN

### INHIBIDORES DE CALCINEURINA

- Los inhibidores de calcineurina (ICN) ciclosporina A (CSA) y tacrólimus (TAC) marcaron un hito en el tratamiento inmunosupresor cuando se introdujeron por primera vez para el trasplante de órganos sólidos en la década de los 80s<sup>1</sup>.
- Voclosporina, un nuevo ICN, se ha convertido recientemente en la primera terapia oral aprobada en Estados Unidos y Europa para el tratamiento de la nefritis lúpica (NL) activa en pacientes adultos, basándose en los resultados positivos de los ensayos clínicos de Fase 2 y 3<sup>2</sup>.
- A diferencia de CSA y TAC, voclosporina tiene un perfil farmacocinético y farmacodinámico consistente, eliminando la necesidad de monitorización terapéutica. En ensayos clínicos en pacientes con NL, voclosporina se asoció con un perfil lipídico y glucémico favorable, sin interacción farmacológica con micofenolato de mofetilo (MMF)<sup>2-6</sup>.
- La evidencia emergente sugiere que los tratamientos con moléculas pequeñas pueden mostrar una disposición diferencial dentro de los tejidos de los órganos. Esto sugiere que los ICNs pueden distribuirse y retenerse de manera diferente en el riñón, lo que podría explicar las diferencias en los perfiles de eficacia y seguridad de cada ICN demostradas en los ensayos clínicos<sup>7-11</sup>.



## OBJETIVO DEL ESTUDIO

Evaluar la disposición renal de CSA, TAC y voclosporina. Se evaluó la disposición de cada ICN en el riñón en relación con su exposición sistémica en ratones y humanos.

## MÉTODOS

### DISPOSICIÓN RENAL EN RATONES CD-1

- Se administraron dosis únicas de 30 mg/kg de CSA, TAC y voclosporina por vía intravenosa a ratones.
- Los riñones se extrajeron a diferentes tiempos, hasta un máximo de siete horas, se congelaron rápidamente en nitrógeno líquido y se almacenaron a -20°C hasta su seccionado.
- Secciones de tejido renal de 10 µm se montaron en láminas de vidrio recubiertas con óxido de indio y estaño.
- Las secciones se trataron con una matriz de 10 mg/mL de ácido α-ciano-4-hidroxicinámico en 85% de acetonitrilo/13% de etanol + 2% de agua + 0,1% de ácido trifluoroacético usando un pulverizador de tejidos HTX, se secaron durante 10 minutos en vacío y se sometieron a espectrometría de masas por desorción e ionización asistida por matriz (MALDI-MSI [fuente de presión atmosférica (AP)-MALDI acoplada a Thermo Orbitrap ID-X]).

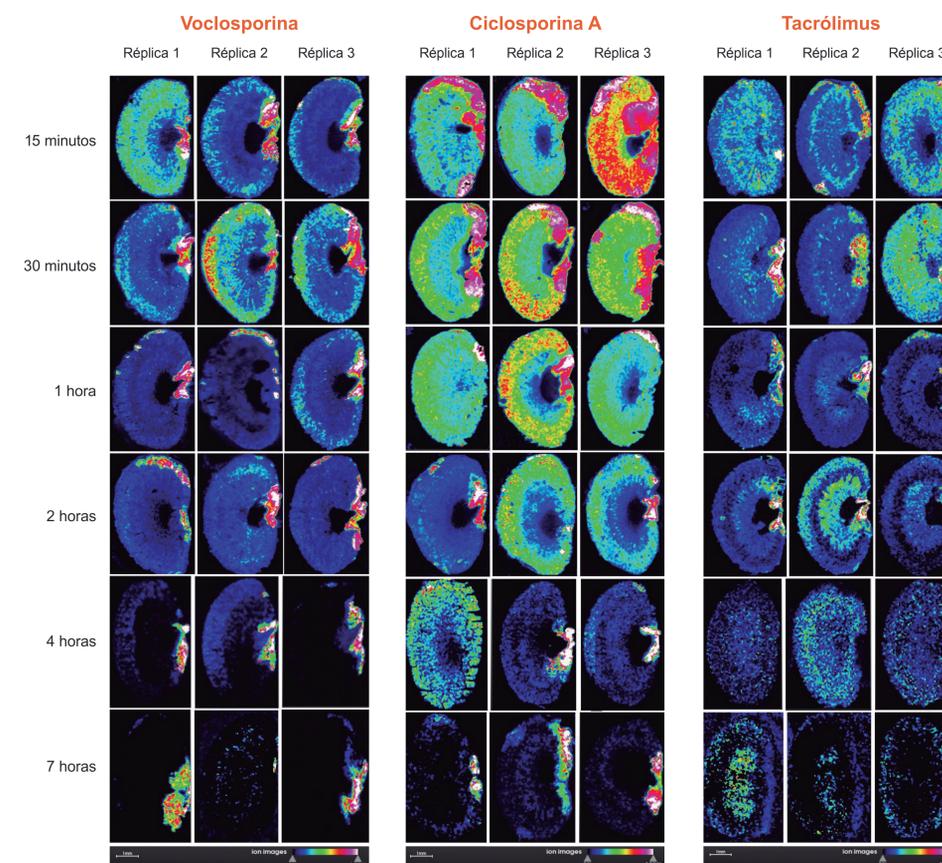
### DISPOSICIÓN RENAL EN HUMANOS

- El aclaramiento sistémico (CL), el aclaramiento renal (CLr), el aclaramiento aparente (CL/F) y la fracción no unida (fu) de CSA y TAC en sujetos humanos sanos se obtuvieron de la literatura<sup>12-14</sup>.
- Los datos farmacocinéticos de voclosporina en humanos se obtuvieron de Aurinia Pharmaceuticals Inc.
- Para evaluar el grado de secreción renal vs la reabsorción de cada ICN, se comparó el CLr de cada fármaco con su filtración pasiva esperada (tasa de filtración glomerular [GFR] x fu) y su aclaramiento sistémico respectivo.

## RESULTADOS

### DISTRIBUCIÓN RENAL DIFERENCIAL Y RETENCIÓN DE ICNs EN RATONES

- MALDI-MSI demostró una distribución y retención diferencial de voclosporina, CSA y TAC en riñones de ratón.
- Voclosporina mostró una distribución moderada en la corteza y fue excretada rápidamente, con bajos niveles del fármaco presentes en el riñón después de dos horas.
- Tanto CSA como TAC demostraron una mayor retención y distribución difusa dentro del riñón en comparación con voclosporina. CSA mostró mayor grado de retención que TAC.
- TAC mostró una retención prolongada en la médula de hasta 7 horas.



- Distribución cortical moderada
- Retención mínima a las 2 horas

- Distribución difusa en el riñón

- Distribución y retención cortico-medular

Cada panel representa el riñón de un solo animal, con tres réplicas obtenidas en cada punto de tiempo para cada inhibidor de calcineurina. Las imágenes fueron obtenidas mediante MALDI-MSI. A mayor concentración del fármaco presente, mayor es la intensidad del color en la imagen, siendo el azul indicativo de bajas concentraciones y el blanco indicativo de altas concentraciones.

### REABSORCIÓN Y SECRECIÓN RENAL DIFERENCIAL DE ICNs EN HUMANOS

- Voclosporina tiene un CLr de 7,82 mL/min, lo que representa aproximadamente el 200% de su tasa de filtración pasiva esperada de 3,75 mL/min en humanos<sup>2,14,15</sup>.
- Según la literatura, CSA tiene un CLr medida de 1,48 mL/min en humanos sanos, lo que representa aproximadamente el 10% de la filtración pasiva esperada de 12,5 mL/min<sup>12</sup>.
- TAC tiene un CLr de 0,014 mL/min, lo que representa aproximadamente el 1% de la filtración pasiva esperada de 1,25 mL/min<sup>12</sup>.

	CL	CL/F	fu	CLr esperado (filtración pasiva)	CLr actual	CLr actual/CLr esperado
<b>Voclosporina*</b>	NA	1060 mL/min	3%	3,75 mL/min	7,82 mL/min	208,5%
<b>Ciclosporina A</b>	210-240 mL/min	NA	10%	12,5 mL/min	1,48 mL/min	11,8%
<b>Tacrólimus</b>	37,5 mL/min	NA	1%	1,25 mL/min	0,014 mL/min	1,1%

\*Datos farmacocinéticos de voclosporina específicos para la formulación en cápsulas blandas administradas por vía oral. Filtración pasiva = GFR x fu. CLr esperado > CLr real sugiere reabsorción renal. CLr esperado < CLr real sugiere secreción renal. CL, aclaramiento; CLr, aclaramiento renal; CL/F, aclaramiento aparente; F, biodisponibilidad; fu, fracción libre en plasma; NA, no aplicable.

## CONCLUSIONES

- MALDI-MSI reveló una retención y distribución diferencial de CSA, TAC y voclosporina en ratones, consistente con sus respectivos aclaramientos renales en humanos.
- Según la literatura, tanto CSA como TAC mostraron una mayor exposición en el riñón de los ratones y una reabsorción renal >90%, con CSA y TAC, mientras que el manejo renal de voclosporina sugirió un componente de secreción tubular significativo.
- La mayor tasa de secreción y la menor exposición general del tejido renal a voclosporina pueden estar asociadas con un mejor perfil de seguridad en comparación con una distribución más difusa y mayor retención renal de CSA y TAC.
- Las futuras investigaciones en humanos sobre la distribución y el manejo renal de voclosporina, ciclosporina A y tacrólimus proporcionarán información clave para definir los diferentes perfiles clínicos de los ICNs.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

DS ha recibido apoyo para investigación de Aurinia Pharmaceuticals Inc. WB, KKR, MH, BW y AL no tienen nada que declarar. EY, JC y KE son empleados y accionistas de Aurinia Pharmaceuticals Inc. RBH es accionista de Aurinia Pharmaceuticals Inc. El apoyo editorial y de redacción médica fue proporcionado por Estefanía Anguita Espinosa de Evidence Health España S.L.U. Este estudio está financiado por Aurinia Pharmaceuticals Inc. Para más información, por favor contacte a Información Médica de Aurinia en [medinfo@auriniapharma.com](mailto:medinfo@auriniapharma.com).

## REFERENCIAS

- Flechner SM et al. Clin Transplant. 2008;22(1):1-15.
- LUPKYNIS® [package insert]. Rockville, MD: Aurinia Pharma U.S., Inc., 2021.
- van Gelder T et al. Nephrol Dial Transplant. 2022;37(5):917-922.
- Ardoin S et al. Kidney Int Rep. 2022;7:S99.
- Rovin BH et al. Lancet. 2021;397(10289):2070-2080.
- Arriens C et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2023;75(7):1399-1408.
- Smith DA et al. Drug Metab Dispos. 2019;47(6):665-672.
- Lin JH. Curr Drug Metab. 2006;7(1):39-65.
- Iwasaki K et al. Drug Metab Pharmacokin. 1998;13(5):472-477.
- Tanaka C et al. Drug Metab Dispos. 2000;28(5):582-589.
- Li Y et al. Clin Pharmacol. 2020;12:83-96.
- Ptchinskii R et al. Clin Pharmacokinet. 1986;11(2):107-132.
- Moller A et al. Drug Metab Dispos. 1999;27(6):633-636.
- Mayo PR et al. J Clin Pharmacol. 2013;53(8):819-826.
- Aurinia Pharmaceuticals Inc. Data on File. 2020; NDA 213716. 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies.

