Avaliação da bioequivalência entre duas formulações de succinato de desvenlafaxina monoidratado – 50 mg comprimido revestido de liberação prolongada – administradas em jejum e pós-prandial em voluntários sadios de ambos os sexos

Bioequivalence evaluation of two desvenlafaxine succinate monohydrate formulations 50-mg extended-release coated tablet administered in fasted and fed conditions in healthy male and female volunteers

José Predrazzoli-Júnior¹, Silvana Aparecida Calafati¹, Edvaldo Capobiango Coelho¹, Maira Eduarda Zanin¹, Florência Goltara Duarte², Flávia Tinti Bonetti², Vanessa Dutra², Juliana Loschi², Gabriela Cristina de Lima², Marcelo Gomes Davanço², Daniel Rossi de Campos²

DOI: 10.21115/JBES.v9.n2.p198-206

Palavras-chave:

desvenlafaxina, bioequivalência, antidepressivo, farmacocinética

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste trabalho foi avaliar a bioequivalência entre duas formulações de succinato de desvenlafaxina monoidratado 50 mg comprimido revestido de liberação prolongada, sendo a formulação teste produzida por Medley Farmacêutica Ltda. e a formulação referência (PristiqTM) comercializada por Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. **Métodos:** Os estudos foram conduzidos em voluntários sadios e as formulações administradas em dose única, sob o estado jejum e pós-prandial. Cada estudo foi conduzido de maneira independente, sendo ambos do tipo aberto, dois períodos, utilizando um delineamento do tipo *crossover* 2x2, envolvendo 48 voluntários, com intervalo de sete dias entre os períodos (*washout*). **Resultados:** Na administração em jejum, a razão entre a média geométrica da formulação teste e referência (T/R) de C_{max} foi 107,49%, com intervalo de confiança (IC) 90% de 100,81 a 114,60%. Para ASC_{0-t} , a razão T/R foi de 104,90%, com IC 90% de 97,53 a 112,82%. Na administração pós-prandial, a razão T/R de C_{max} foi 103,17%, com IC 90% de 95,08 a 111,94%. Para ASC_{0-t} , a razão T/R foi 103,40%, com IC 90% de 94,97 a 112,58%. **Conclusões:** As formulações teste e referência foram consideradas estatisticamente bioequivalentes em ambas as condições de administração, jejum e pós-prandial, de acordo com os critérios exigidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). A formulação teste foi o primeiro medicamento similar (Zodel[®], 50 e 100 mg) registrado pela Anvisa nessa categoria e disponibilizado para comercialização, contribuindo assim com a ampliação da disponibilidade do tratamento para o transtorno depressivo maior e a redução de custos ao paciente.

Recebido em: 04/07/2017. Aprovado para publicação em: 02/08/2017

1. Unidade Integrada de Farmacologia e Gastroenterologia (Unifag), Universidade São Francisco, Campus Bragança Paulista, SP, Brasil.
2. Medley Farmacêutica Ltda. (Sanofi Generics), Industrial Development, Campinas, SP, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Unidade Integrada de Farmacologia e Gastroenterologia (Unifag), Universidade São Francisco, Campus Bragança Paulista, SP, Brasil.

Financiamento: Os estudos foram financiados pela Medley Farmacêutica Ltda. (uma empresa do Grupo Sanofi).

Código do estudo: DESVEL07529 (jejum) / DESVEL07530 (alimentado).

Autor correspondente: José Predrazzoli-Júnior. Unidade Integrada de Farmacologia e Gastroenterologia (UNIFAG). Av. São Francisco de Assis, 218, Jardim São José, Bragança Paulista, SP, Brasil. CEP: 12916-900. Telefones: +55 (11) 2454-8977 / +55 (11) 2454-8978. E-mail: jose.pedrazzoli@usf.edu.br

Keywords:

desvenlafaxine, bioequivalence, antidepressant, pharmacokinetics

ABSTRACT

Objective: The objective of this work was to evaluate the bioequivalence between two desvenlafaxine succinate monohydrate formulations 50-mg extended-release tablet, the test product manufactured by Medley Farmacêutica Ltd. and reference product (Pristiq™) commercialized by Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. **Methods:** The studies were performed in healthy volunteers and the formulations were administered in single-dose under fasted and fed conditions. Each study was conducted independently and performed of type open, two periods, using a 2x2 crossover design, involving 48 volunteers, with seven days of minimum interval between periods (washout). **Results:** In the fasted administration, the ratio between the geometrical mean of test formulation and reference (T/R) of C_{max} was 107.49%, with confidence interval 90% (CI 90%) of 100.81 to 114.60%. For AUC_{0-t} , the ratio T/R was of 104.90%, with CI 90% from 97.53% to 112.82%. In the fed administration, the ratio T/R of C_{max} was 103.17% with CI 90% of 95.08 to 111.94%. For AUC_{0-t} , the ratio T/R was 103.40%, with CI 90% of 94.97 to 112.58%. **Conclusions:** The test and reference formulations were considered statistically bioequivalent in the two administration conditions, fasted and fed, according to the requirements of Brazilian National Health Surveillance Agency (Anvisa). The test formulation was the first similar medicine (Zodel®, 50 e 100 mg) to be registered by Anvisa in this category and available to commercialization, thus contributing to increase the availability of treatment for major depressive disorder and the reduction of costs to the patient.

Introdução

A desvenlafaxina é um metabólito ativo da venlafaxina (O-desmetilvenlafaxina) e pertence à classe dos inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (Andrade, 2009; Perry & Cassagnol, 2009). Em fevereiro de 2008, a agência regulatória americana (*Food and Drug Administration*) aprovou o fármaco para o tratamento do Transtorno Depressivo Maior (TDM) em adultos (Center for Drug Evaluation and Research, 2008). O TDM é uma doença mental caracterizada por um estado persistente de baixa autoestima e perda de interesse ou prazer em atividades normalmente agradáveis. É uma condição incapacitante grave que inclui uma série de sintomas e afeta negativamente os hábitos alimentares, sociais, de trabalho e saúde em geral (Milanović *et al.*, 2015). É ainda uma das principais causas de incapacidade de pessoas entre 15 e 44 anos nos Estados Unidos, resultando em cerca de 400 milhões de dias de afastamento por ano, um número significativamente maior do que as outras condições físicas e mentais (World Health Organization, 2008).

Estudos atuais de Health Economics confirmam o impacto econômico do transtorno depressivo. Estima-se que os gastos com esses doentes tenham sido de aproximadamente US\$ 173,2 bilhões em 2005 e subido para US\$ 210,5 bilhões em 2010, que se distribuem entre os custos diretos com saúde (serviços médicos e farmacêuticos relacionados ao tratamento em si), custos aos locais de trabalho e custos relacionados a suicídios. Para cada dólar gasto com os custos diretos em 2010, gastou-se US\$ 1,90 indiretamente e mais US\$ 4,70 para o local de trabalho (Greenberg *et al.*, 2015).

A desvenlafaxina (na forma de sal de succinato), na dose de 50 mg/dia, é bem tolerada e eficaz para o tratamento da TDM. O mecanismo de ação do fármaco envolve o bloqueio dos transportadores de serotonina e norepinefrina na

membrana pré-sináptica, inibindo a recaptação desses neurotransmissores e potencializando os seus efeitos na fenda sináptica (Andrade, 2009; Pfizer, 2015; Pfizer, 2011; Liebowitz *et al.*, 2008; Boyer *et al.*, 2008).

A farmacocinética da desvenlafaxina na administração em dose única é linear e proporcional à dose no intervalo de 50 a 600 mg por dia. O estado de equilíbrio é atingido após quatro ou cinco dias de administrações diárias do fármaco. O sal succinato de desvenlafaxina monoidratado é bem absorvido, com biodisponibilidade oral absoluta de 80%. Em um estudo para avaliar o efeito da presença de alimentos (refeição com alto teor de gorduras) na administração do fármaco, observou-se aumento de 16% na concentração plasmática máxima (C_{max}), enquanto as áreas sob a curva (ASCs) foram semelhantes entre as condições jejum e pós-prandial. Dessa forma, a administração pode ser efetuada independentemente das refeições, visto que não há diferença clinicamente significativa na administração concomitante com alimentos. O tempo médio para atingir a concentração plasmática máxima (t_{max}) é de aproximadamente 7,5 horas após administração do medicamento referência Pristiq™ (Pfizer, 2015; Nichols *et al.*, 2012).

A ligação do fármaco às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 30% (baixa) e independente da dose administrada. Em avaliação na administração intravenosa, o volume de distribuição foi de 3,4 L/kg, caracterizando alta distribuição do fármaco em compartimentos teciduais (Pfizer, 2015; Nichols *et al.*, 2012).

A meia-vida de eliminação média do fármaco ($t_{1/2}$) é de aproximadamente 11 horas e cerca de 45% da dose administrada do fármaco é excretada sob a forma inalterada na urina. Sobre o metabolismo da desvenlafaxina, a principal via envolvida é a glucuronidação através da UDP-glucuroniltransferase (isoformas UGT1A1, UGT1A3, UGT2B4, UGT2B15

e UGT2B17) e, em menor extensão, através do metabolismo oxidativo (N-desmetilação) pela isoforma do citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (DeMaio *et al.*, 2011). Devido a essas características no metabolismo, a desvenlafaxina apresenta vantagens em relação a outros antidepressivos como a venlafaxina (metabolizada extensivamente pela isoforma CYP2D6), pois a interação com outros fármacos é reduzida ou inexistente (Colvard, 2014) "container-title": "Mental Health Clinician", "page": "35-39", "volume": "4", "issue": "1", "source": "mhc.cnp.org (Atpyon).

No Brasil, o medicamento referência Pristiq™ (Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.) está registrado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) nas apresentações de 50 e 100 mg (comprimido revestido de liberação prolongada) (Pfizer, 2015). Até 2015, na lista de medicamentos genéricos e similares da Anvisa, não havia nenhuma formulação com o fármaco desvenlafaxina disponível. Diante da possibilidade de desenvolvimento de medicamentos similares e genéricos com o fármaco desvenlafaxina no Brasil, a empresa Medley Farmacêutica Ltda., atendendo às características técnicas do medicamento referência, realizou a pesquisa e o desenvolvimento de uma formulação similar com esse fármaco.

Diante disso, para fins de registro na agência regulatória, o objetivo deste estudo foi avaliar a bioequivalência entre as formulações teste (produzida por Medley Farmacêutica Ltda.) e referência (Pristiq™ – Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.). O registro deste produto (Zodel®) como medicamento similar no país possibilitará maior disponibilidade de tratamento com o fármaco desvenlafaxina no TDM e redução dos custos ao paciente.

Métodos

Estudos de bioequivalência

Aprovação ética e responsabilidade na condução dos estudos

Os protocolos dos estudos em jejum e pós-prandial e os respectivos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLEs) foram previamente submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), credenciado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) da Universidade São Francisco (Bragança Paulista, São Paulo, Brasil), sob parecer nº 917.340 (jejum) e nº 917.343 (pós-prandial).

Anteriormente à assinatura do TCLE, todos os voluntários dos estudos foram esclarecidos detalhadamente sobre o tipo de medicamento a ser utilizado, a dose administrada, as possíveis reações adversas do medicamento, o volume sanguíneo a ser coletado em cada fase do estudo, o material a ser utilizado na coleta das amostras biológicas, a equipe encarregada das coletas, as restrições de dieta a cumprir, os

benefícios esperados para a comunidade com os resultados gerados nos estudos e que eles poderiam se retirar do estudo a qualquer momento.

Os estudos foram conduzidos em conformidade com o estipulado pelo protocolo aprovado no CEP, pelas Resoluções nº 251/97 e 466/12 (Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde) (Conselho Nacional de Saúde, 1997; Conselho Nacional de Saúde, 2012), de acordo com a Declaração de Helsinque (1964) e suas respectivas revisões (Tóquio, 1975, Veneza, 1983, Hong Kong, 1989, Somerset Oeste, 1996, Edimburgo, 2000, Seul, 2008 e Fortaleza, 2013) (World Medical Association, 2013) e com a Resolução RDC nº 16/07 (Anvisa) (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2007).

Desenho experimental

Ambos os estudos (jejum e pós-prandial) foram do tipo aberto, randomizado, cruzado, com dois tratamentos (teste e referência), duas sequências, dois períodos, utilizando um delineamento do tipo *crossover*, envolvendo 48 voluntários sadios para cada estudo, de ambos os sexos, com intervalo (*washout*) de sete dias entre os períodos de confinamento.

A definição do tamanho amostral (n) se deu de acordo com a Resolução – RE nº 898/03 (Guia para Planejamento e Realização da Etapa Estatística de Estudos de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência), baseando-se no coeficiente de variação (CV) intraindividual de $C_{máx}$ e ASC do fármaco (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2003).

Para evitar ou reduzir a ocorrência de eventos adversos, os estudos foram conduzidos com a menor dosagem (50 mg), visto que o fármaco desvenlafaxina apresenta cinética linear e, de acordo com a bula do Pristiq™ (Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.), os sintomas de náusea e vômito são descritos como muito comum e comum, respectivamente (Pfizer, 2015). Para evitar desconforto aos voluntários (princípio da não maleficência), foi administrado concomitantemente o antiemético dimenidrato (Dramin® B6 DL Solução Injetável, Takeda Pharma Ltda.). A possibilidade de interação entre desvenlafaxina e dimenidrato foi considerada baixa por duas razões principais. Primeiro, as vias de administração foram diferentes (desvenlafaxina – administração oral; dimenidrato – administração intravenosa). Segundo, a principal via de metabolização da desvenlafaxina é a glucoronização e, em menor extensão, a via oxidativa da isoforma do citocromo P450 3A4 (DeMaio *et al.*, 2011; Spina *et al.*, 2012)2012, enquanto o metabolismo do dimenidrato envolve a isoforma CYP2D6 (Takeda, 2009).

Conforme preconizado na Resolução RDC nº 37/11 da Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2011), a decisão por selecionar a menor dosagem (50 mg) para o estudo de bioequivalência foi tecnicamente justificada. Para fins de registro, a apresentação de 100 mg foi considerada bioisenta com base na cinética linear da desvenlafaxina.

Voluntários

No estudo em jejum, os voluntários foram confinados 12 horas antes da administração e receberam uma ceia padronizada na noite de internação. Após isso, os voluntários permaneceram em jejum por, no mínimo, 9 horas anteriores à administração. Após duas horas da administração, foram servidos 200 mL de água e, a partir desse horário, a ingestão de líquidos (exceto bebidas contendo xantinas) foi *ad libitum*. O almoço, lanche da tarde e jantar pós-administração foram padronizados para todos os voluntários.

No estudo pós-prandial, os voluntários foram confinados 12 horas antes da administração e receberam uma ceia padronizada na noite de internação. Após isso, os voluntários permaneceram em jejum (no mínimo 9 horas) até 30 minutos antes da administração. Neste momento, os voluntários receberam uma dieta específica hipercalórica. Após duas horas da administração do medicamento, foi permitida a ingestão de líquidos (exceto bebidas contendo xantinas) *ad libitum*. O almoço, lanche da tarde e jantar pós-administração foram padronizados para todos os voluntários.

Crítérios de inclusão e exclusão

Para participação dos voluntários nos estudos, foram admitidas as seguintes características e condições (critérios de inclusão): idade entre 18 e 50 anos, homem ou mulher (não grávida e/ou em regime de amamentação), índice de massa corpórea entre 18,5 e 29,9 kg/m², boas condições de saúde a juízo médico (medidas de pressão arterial, pulso, temperatura, exame físico, eletrocardiograma e exames laboratoriais complementares) e assinatura do TCLE. Os exames laboratoriais complementares contemplaram a avaliação do hemograma completo, dosagem de ácido úrico, colesterol total, triglicerídeos, transaminase glutâmico-pirúvica, transaminase glutâmico-oxalacética, fosfatase alcalina, bilirrubina total e frações, proteínas totais, creatinina, glicemia em jejum, sorologia para HIV, hepatite B e C. As voluntárias do sexo feminino foram submetidas ao exame beta-Gonadotrofina Coriônica Humana (HCG) plasmático, antes e após o estudo, e ao exame beta-HCG urinário antes de cada período de internação para descartar a possibilidade de gravidez.

Foram admitidos os seguintes critérios de exclusão na seleção dos voluntários: hipersensibilidade aos fármacos administrados, tabagismo, ingestão diária de mais de cinco xícaras de café ou chá, presença ou histórico de doenças hepáticas, gastrointestinais ou outras que poderiam influenciar na farmacocinética, resultados dos exames clínicos complementares anormais, histórico de abuso de álcool e/ou drogas, uso de medicação regular duas semanas antes do início do estudo (exceto anticoncepcionais), internação hospitalar por qualquer motivo oito semanas antes do início do primeiro período do estudo, participação em qualquer estudo farmacocinético dentro dos seis meses que antecedem o estudo,

doação ou perda de 450 mL ou mais de sangue nos três meses que antecedem o estudo, resultado reagente para exame beta-HCG para voluntários do sexo feminino, resultado positivo no teste urinário para detecção de drogas e qualquer outra condição que impediria a participação do voluntário segundo critério do investigador do estudo.

Administração dos medicamentos e coletas das amostras biológicas

Nos estudos em jejum e pós-prandial, os medicamentos teste (Desvenlafaxina 50 mg – comprimido revestido de liberação prolongada; Medley Farmacêutica Ltda.; Lote: P14090100, Validade: 10/2016) e referência (PristiqTM 50 mg – comprimido revestido de liberação prolongada; Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.; Lote: J16810; Validade: 08/2015) foram administrados com 200 mL de água.

Em cada um dos períodos de confinamento, os voluntários receberam, uma e seis horas após a administração dos medicamentos em estudo, o antiemético dimenidrinato (Dramin[®] BL – via intravenosa – 30 mg/100 mL de soro fisiológico/30 min) com objetivo de evitar a ocorrência de eventos adversos.

O período de coleta das amostras biológicas contemplou, aproximadamente, quatro vezes a meia-vida da desvenlafaxina ($t_{1/2} = 11$ horas).

No estudo com administração em jejum, em cada período, foram coletadas 22 amostras de 8,5 mL de sangue, em tubos contendo o anticoagulante heparina de lítio, nos seguintes tempos: 0,00 (pré-administração), 1,00; 2,00; 3,00; 4,00; 5,00; 5,50; 6,00; 6,33; 6,66; 7,00; 7,33; 7,66; 8,00; 8,33; 8,66; 9,00; 10,0; 12,0; 24,0; 36,0 e 48,0 após a administração do medicamento.

No estudo com administração pós-prandial, em cada período, foram coletadas 24 amostras de 8,5 mL de sangue, em tubos contendo o anticoagulante heparina de lítio, nos seguintes tempos: 0,00 (pré-administração), 1,00; 2,00; 3,00; 4,00; 5,00; 6,00; 6,50; 7,00; 7,33; 7,66; 8,00; 8,33; 8,66; 9,00; 9,33; 9,66; 10,0; 10,5; 11,0; 12,0; 24,0; 36,0 e 48,0 após a administração do medicamento.

Após a coleta, os tubos foram centrifugados a 3.000 rpm durante 10 minutos para separação do plasma. Alíquotas de plasma foram transferidas para tubos criogênicos e armazenadas a -20°C até análise.

Avaliação de segurança

Para fins de acompanhamento de segurança, os voluntários foram observados durante os estudos visando à detecção de eventos adversos. Além da comunicação de eventos adversos pelo voluntário ou simples observação, foram registradas e avaliadas as seguintes variáveis para detecção de eventos adversos: sinais vitais (pulso, pressão arterial e temperatura) obtidos durante a internação, resultados dos exames laboratoriais (hematologia, bioquímica e análise de urina), eletro-

cardiograma e achados de exame físico ao final do estudo e avaliados de forma comparativa àqueles obtidos na fase de seleção dos voluntários.

Os eventos adversos foram registrados nas folhas apropriadas do Formulário de Relato de Caso, descrevendo detalhadamente o evento, informações sobre o momento de ocorrência, duração, as ações médicas tomadas e o desfecho.

Método bioanalítico

Extração das amostras biológicas

Adicionaram-se 50 µL de padrão interno (PI) (orfenadrina 1 µg/mL em metanol) e 50 µL de hidróxido de sódio 1 M em 450 µL de plasma humano (amostra biológica). A mistura foi agitada rapidamente (30 segundos) e, então, adicionou-se 1,25 mL da solução hexano/acetato de etila (50:50 v/v) e agitou-se por 5 minutos em mesa agitadora. Posteriormente, centrifugaram-se os tubos de extração sob refrigeração (4°C) por 5 minutos em 13.200 rpm para separação da fase orgânica. Transferiram-se 900 µL da fase orgânica para secagem sob fluxo de nitrogênio (N₂) e, após secagem, os resíduos foram ressuspensos em 150 µL de metanol/água/ácido fórmico (80:20:0,1 v/v/v). A mistura foi agitada por 2 minutos e, para inserção no sistema cromatográfico, aproximadamente 150 µL foram transferidos para *inserts* descartáveis e alíquotas de 15 µL foram injetadas no sistema de cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massas em “tandem” (CLAE-EM/EM).

Condições cromatográficas e espectrometria de massas

As análises cromatográficas foram realizadas utilizando uma coluna Agilent Polaris C₁₈ (50 x 2 mm; 5 µm) acondicionada sob temperatura de 22°C. Utilizou-se um cromatógrafo líquido de alta eficiência (Shimadzu LC 20AD) acoplado a um espectrômetro de massas em “tandem” (Micromass/Quatro Micro™) programado com fluxo de 0,3 mL/min, volume de injeção de 15 µL e tempo de corrida de 2,5 minutos. A fase móvel foi constituída de acetonitrila/acetato de amônio/ácido fórmico (800:200:0,5 v/v/v) pH 4,5. Para detecção do analito (desvenlafaxina) e PI (orfenadrina) por espectrometria de massas no modo EM/EM (“tandem” ou MS/MS), foi utilizada uma fonte de ionização por *electrospray* operando no modo positivo (ES+) e monitorando as transições (m/z) 264,39>58,65 e 270,20>181,13 para desvenlafaxina e orfenadrina (PI), respectivamente. A aquisição dos dados no sistema de CLAE-EM/EM foi realizada por meio do programa Micro-mass MassLynx™ 4.1 (Waters Corporation).

Validação do método bioanalítico

O método bioanalítico foi desenvolvido e validado conforme a legislação vigente da Anvisa, RDC nº 27/12 (Agência

Nacional de Vigilância Sanitária, 2012), utilizando a técnica de CLAE-EM/EM. Foram avaliados os parâmetros seletividade, efeito residual, efeito matriz, linearidade, precisão, exatidão, estabilidade em matriz biológica (curta duração, ciclos congelamento/descongelamento, longa duração e pós-processamento) e estabilidade das soluções do analito e PI.

A curva de calibração (linearidade) contemplou os padrões em matriz biológica (plasma humano) nas concentrações 1,00; 5,00; 10,0; 25,0; 50,0; 100; 200 e 250 ng/mL. Os controles de qualidade (CQ) utilizados para avaliação da precisão e exatidão foram: CQ baixo (CQB = 3 ng/mL), CQ médio (CQM = 125 ng/mL), CQ alto (CQA = 190 ng/mL) e CQ diluição (CQD = 425 ng/mL). Os ensaios de precisão e exatidão intra- e interensaios atenderam aos critérios estabelecidos na legislação vigente (CV% ≤ 15% e erro-padrão relativo (EPR) ± 15% para CQs; e CV% ≤ 20% e EPR ± 20% para o limite inferior de quantificação).

Os ensaios de estabilidade em plasma foram realizados utilizando os controles de qualidade CQB (3 ng/mL) e CQA (190 ng/mL). A estabilidade em plasma foi demonstrada quando não se observou desvio superior a 15% da média das concentrações obtidas com relação ao valor nominal. A estabilidade do analito e PI em soluções foi avaliada com soluções primárias e de trabalho. A estabilidade em solução foi demonstrada quando não se observou desvio superior a 10% da média das concentrações obtidas com relação ao valor nominal.

A faixa de concentração validada em plasma e os controles de qualidade interpolados nas corridas analíticas foram determinados considerando os níveis de concentração plasmática dos estudos publicados na literatura científica e o desenho experimental proposto, de modo que fosse possível obter adequadamente os parâmetros farmacocinéticos para comparação estatística entre a formulação teste e referência.

Parâmetros farmacocinéticos

Os parâmetros farmacocinéticos foram calculados utilizando o programa Phoenix WinNonlin™ (Pharsigh Corp., version 6.3 for Windows) utilizando o modo “Bioequivalence”. A C_{máx} e o T_{máx} foram obtidos diretamente dos dados experimentais do perfil farmacocinético de concentração plasmática *versus* tempo. A ASC de zero ao último tempo de coleta (ASC_{0-t}) foi calculada pelo método dos trapézoides e a ASC de zero extrapolada ao infinito (ASC_{0-inf}) foi calculada pela equação: ASC_{0-t} + C_n/k_{el} (C_n foi a última concentração quantificável do fármaco e k_{el} a constante de eliminação obtida na fase de decaimento).

Análise estatística

O tratamento estatístico dos resultados foi realizado de acordo com os critérios estabelecidos pelas resoluções Resolução RE nº 1.170/06 da Anvisa (Agência Nacional de Vigi-

lância Sanitária, 2006) e a Resolução RE nº 898/03 da Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2003). Primeiramente, foi realizada análise multivariada para avaliação dos efeitos de produto, sequência e período utilizando análise de variância (ANOVA) para os parâmetros $C_{máx}$, ASC_{0-t} e ASC_{0-inf} na escala logarítmica. Posteriormente, foram determinados os intervalos de confiança 90% (IC 90%) para a diferença das médias dos dados na escala logarítmica dos produtos teste e referência, para os parâmetros $C_{máx}$, ASC_{0-t} e ASC_{0-inf} . O critério para determinação da bioequivalência entre as formulações foi que os intervalos de confiança 90% (IC 90%) dos parâmetros $C_{máx}$ e ASC_{0-t} estivessem entre os limites de 80 e 125%, conforme preconizado na legislação vigente (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2006; Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2003).

RESULTADOS

Disposição dos voluntários

Ambos os estudos (em jejum e no estado pós-prandial) foram iniciados com 48 voluntários. Na administração em jejum, quatro voluntários foram excluídos do estudo no primeiro período devido à ocorrência do evento adverso vômito e um

voluntário desistiu de prosseguir no estudo devido a motivos pessoais, tendo participado apenas do primeiro período. Na administração pós-prandial, um voluntário foi excluído do estudo no primeiro período devido à ocorrência do evento adverso vômito, dois voluntários foram excluídos do estudo no início do segundo período devido ao teste de detecção de drogas positivo e dois voluntários desistiram de prosseguir no estudo por motivos pessoais, tendo participado apenas no primeiro período. Assim, ambos os estudos foram concluídos com 43 voluntários (21 do sexo feminino e 22 do sexo masculino no estudo em jejum e 22 do sexo feminino e 21 do sexo masculino no estudo pós-prandial).

Farmacocinética

Na tabela 1 foram apresentados os parâmetros farmacocinéticos obtidos após administração das formulações referência e teste nas condições em jejum e pós-prandial.

Bioequivalência

As avaliações da bioequivalência entre as formulações teste e referência nas condições de administração em jejum e pós-prandial foram apresentadas nas tabelas 2 e 3, respectivamente.

Tabela 1. Parâmetros farmacocinéticos (média $\pm$ erro-padrão) dos estudos com administração em dose única das formulações referência e teste nas condições em jejum e pós-prandial

	Jejum (N = 43)		Pós-prandial (N = 43)	
	Referência	Teste	Referência	Teste
K_{el} (h ⁻¹)	0,072 ($\pm$ 0,004)	0,070 ($\pm$ 0,004)	0,075 ($\pm$ 0,003)	0,079 ($\pm$ 0,003)
$t_{1/2}$ (h)	11,283 ($\pm$ 0,752)	11,401 ($\pm$ 0,817)	10,397 ($\pm$ 0,794)	9,538 ($\pm$ 0,475)
$t_{máx}$ (h)	6,694 ($\pm$ 0,314)	6,217 ($\pm$ 0,334)	7,124 ($\pm$ 0,351)	7,070 ($\pm$ 0,342)
$C_{máx}$ (ng/mL)	114,145 ($\pm$ 4,738)	123,746 ($\pm$ 5,710)	127,004 ($\pm$ 5,746)	132,937 ($\pm$ 6,921)
ASC_{0-t} (h*ng/mL)	2616,959 ($\pm$ 137,752)	2771,028 ($\pm$ 158,618)	2458,935 ($\pm$ 121,286)	2576,904 ($\pm$ 139,360)
ASC_{0-inf} (h*ng/mL)	2860,129 ($\pm$ 171,955)	3040,684 ($\pm$ 195,179)	2685,220 ($\pm$ 145,815)	2727,4 43 ($\pm$ 149,956)

N: número de voluntários; K_{el} : constante de eliminação; $t_{1/2}$: meia-vida de eliminação; $t_{máx}$: tempo para atingir a concentração plasmática máxima; $C_{máx}$: concentração plasmática máxima; ASC: área sob a curva.

Tabela 2. Avaliação estatística da bioequivalência entre as formulações teste e referência na administração em jejum (n = 43)

Parâmetro	N	Razão	Limite inferior (%)	Limite superior (%)	Poder (%)	Coefficiente de variação intrassujeito (%)
$C_{máx}$	43	107,49	100,81	114,60	99,99	17,80
ASC_{0-t}	43	104,90	97,53	112,82	99,94	20,26
ASC_{0-inf}	43	105,51	97,51	114,17	99,81	21,99

N: número de voluntários; $C_{máx}$: concentração plasmática máxima; ASC: área sob a curva.

Tabela 3. Avaliação estatística de bioequivalência entre as formulações teste e referência na administração pós-prandial (n = 43)

Parâmetro	N	Razão	Limite inferior (%)	Limite superior (%)	Poder (%)	Coefficiente de variação intrassujeito (%)
$C_{m\acute{a}x}$	43	103,17	95,08	111,94	99,72	22,76
ASC_{0-t}	43	103,40	94,97	112,58	99,54	23,75
ASC_{0-inf}	43	101,03	91,92	111,04	98,65	26,46

N: número de voluntários; $C_{m\acute{a}x}$: concentração plasmática máxima; ASC: área sob a curva.

Na administração em jejum, a razão entre a média geométrica da formulação teste e referência (T/R) de $C_{m\acute{a}x}$ foi 107,49%, com intervalo de confiança 90% (IC 90%) de 100,81 a 114,60%. Para ASC_{0-t} , a razão T/R foi de 104,90%, com IC 90% de 97,53 a 112,82%. Na administração pós-prandial, a razão T/R de $C_{m\acute{a}x}$ foi 103,17, com IC 90% de 95,08 a 111,94%. Para ASC_{0-t} , a razão T/R foi 103,40, com IC 90% de 94,97 a 112,58%.

Os perfis farmacocinéticos de concentração plasmática *versus* tempo da desvenlafaxina na administração das formulações teste e referência sob as condições de jejum e pós-prandial foram apresentados nas figuras 1 e 2, respectivamente.

Discussão

Dados nacionais obtidos na cidade de São Paulo demonstram que, dentre os pacientes idosos com depressão, 71,3% realizaram pelo menos uma consulta ambulatorial e 5,2% tiveram pelo menos uma internação nos 3 meses que antecederam a pesquisa. A proporção de pacientes com três ou mais consultas é de 40,8% entre os que apresentavam o quadro em comparação a 26,1% naqueles que não apresentavam a doença (Huang *et al.*, 2014). Estudo semelhante

realizado na cidade de Hamburgo em 2014 mostra valores ainda mais preocupantes: um terço dos pacientes com depressão teve pelo menos uma internação no período de 6 meses precedente a pesquisa e estima-se que eles tenham custado para o sistema de saúde mais do que o dobro do gasto dos pacientes sem depressão. No total, o custo médio com insumos médicos e com medicamentos dos pacientes depressivos foi de 8.144 euros e dos não depressivos foi 3.137 euros. As análises realizadas neste estudo mostraram uma associação positiva significativa entre depressão e os custos com saúde (Bock *et al.*, 2014). Nesse contexto, faz-se necessária a busca por alternativas que reduzam o montante desses valores, seja para o próprio paciente, para as operadoras de saúde ou para o Estado, por meio da reabilitação da sua saúde e da sua funcionalidade precocemente, bem como de insumos com valores menores, como medicamentos similares e genéricos.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a bioequivalência entre duas formulações de succinato de desvenlafaxina monodratado 50 mg comprimido revestido de liberação prolongada.

A metodologia bioanalítica desenvolvida e validada demonstrou-se adequada para quantificação do fármaco des-

Figura 1. Perfis de concentração plasmática *versus* tempo de desvenlafaxina na administração em jejum das formulações teste e referência (média, n = 43).

Figura 2. Perfis de concentração plasmática *versus* tempo de desvenlafaxina na administração pós-prandial das formulações teste e referência (média, n = 43).

venlafaxina em plasma humano. A validação do método compreendeu aos requisitos técnicos da legislação vigente da Anvisa, proporcionando confiabilidade com relação aos resultados obtidos.

No que diz respeito à farmacocinética da desvenlafaxina, a $t_{1/2}$ teve valor próximo ao descrito na bula do medicamento referência e na literatura científica em ambas as condições de administração (Andrade, 2009; Perry & Cassagnol, 2009; Pfizer, 2015), indicando que o desenho do estudo foi adequado para avaliar a farmacocinética da desvenlafaxina, principalmente na fase de eliminação.

O parâmetro $t_{máx}$ foi de, aproximadamente, 7 horas (Tabela 1), em ambas as condições de administração, o que corrobora também com a descrição da bula (7,5 h) do medicamento referência (Pfizer, 2015). A proximidade entre os valores de $t_{máx}$ das condições jejum e pós-prandial indica que a administração com alimentos não provoca retardo significativo na absorção do fármaco. Ainda, as médias das ASC_{0-t} e ASC_{0-inf} dos estudos em jejum e pós-prandial apresentaram valores próximos, indicando também que a administração na presença de alimentos não interfere na farmacocinética do fármaco. Esse comportamento é previsto na literatura científica e na bula do medicamento referência (Pfizer, 2015; Nichols *et al.*, 2012).

Os resultados da ASC_{0-t} e ASC_{0-inf} (Tabela 1) evidenciaram que o desenho experimental foi adequado para os estudos, visto que a relação entre as ASCs (ASC_{0-t}/ASC_{0-inf}) é superior a 0,9 em ambas as condições de administração.

Com relação a avaliação da bioequivalência, os limites inferior e superior dos IC 90% dos parâmetros $C_{máx}$ e ASC_{0-t} estiveram compreendidos entre o intervalo de 80 a 125%, caracterizando a bioequivalência entre as formulações teste e referência. Além disso, o poder do teste obtido (aproximadamente 99%), em ambas as avaliações (jejum e pós-prandial), indica que a amostragem e o tratamento estatístico adotados foram adequados para garantir a confiabilidade dos resultados de bioequivalência entre as formulações. Ainda, os CVs intrassujeito obtidos para os parâmetros envolvidos na avaliação de bioequivalência caracterizaram que o fármaco não possui alta variabilidade ($CV < 30\%$):

Conforme representado pelas figuras 1 e 2, foi possível ilustrar o perfil farmacocinético (concentração plasmática *versus* tempo) da desvenlafaxina até 48 horas após a administração em ambas as condições (jejum e pós-prandial). Na sobreposição dos perfis farmacocinéticos das formulações, é possível verificar a semelhança entre elas, corroborando aos resultados estatísticos que comprovaram a bioequivalência.

Conclusões

As formulações teste e referência foram consideradas estatisticamente bioequivalentes em ambas as condições de administração, jejum e pós-prandial, de acordo com os critérios exigidos pela Anvisa. Diante disso, a formulação teste

foi aprovada, registrada e incluída pela Anvisa na lista de medicamentos similares (Zodel®, 50 e 100 mg, Medley Farmacêutica Ltda.) disponíveis no Brasil. O medicamento similar Zodel® foi o primeiro registrado nesta categoria no país e disponibilizado para comercialização aos pacientes. A disponibilidade de medicamentos similares e genéricos para o fármaco desvenlafaxina permitirá aos pacientes maior acesso ao tratamento do TDM e a menor custo.

Agradecimentos

Os autores agradecem aos demais membros do Departamento de Pesquisa e Desenvolvimento da Medley Farmacêutica Ltda. pelas informações técnicas fornecidas.

Referências bibliográficas

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução RDC nº 1.170, de 19 de Abril de 2006. Diário Oficial da União, Brasília.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução RDC nº 16, de 2 de Março de 2007. Diário Oficial da União, Brasília.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução RDC nº 27, de 17 de Maio de 2012. Diário Oficial da União, Brasília.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução RDC nº 37, de 3 de Agosto de 2011. Diário Oficial da União, Brasília.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução RE nº 898, de 2 de maio de 2003. Diário Oficial da União, Brasília.
- Andrade C. Desvenlafaxine. Indian J Psychiatry. 2009;51:320-3.
- Bock JO, Luppá M, Brettschneider C, Riedel-Heller S, Bickel H, Fuchs A, et al. Impact of depression on health care utilization and costs among multimorbid patients—from the MultiCare Cohort Study. 2014;9:e91973.
- Boyer P, Montgomery S, Lepola U, Germain JM, Brisard C, Ganguly R, et al. Efficacy, safety, and tolerability of fixed-dose desvenlafaxine 50 and 100 mg/day for major depressive disorder in a placebo-controlled trial. Int Clin Psychopharmacol. 2008;23:243-53.
- Center for Drug Evaluation and Research. Approval letter of Pristiq (desvenlafaxine succinate) tablets for the treatment of major depressive disorder [site na Internet]. 2008 [citado 2017 abr 1]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/021992s000_ClinPharmR_P1.pdf. Acesso em: 19 abr. 2017.
- Colvard, MD. Key differences between Venlafaxine XR and Desvenlafaxine: An analysis of pharmacokinetic and clinical data. Mental Health Clinician. 2014;4:35-9.
- Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 251, de 07 de agosto de 1997. Diário Oficial da União, Brasília.
- Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Diário Oficial da União, Brasília.
- DeMaio W, Kane CP, Nichols AI, Jordan R. Metabolism Studies of Desvenlafaxine. J Bioequiv Availab. 2011;3:151-60.
- Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, Pike CT, Kessler RC. The Economic Burden of Adults With Major Depressive Disorder in the United States (2005 and 2010). J Clin Psychiatry. 2015;76:155-62.
- Huang H, Menezes PR, da Silva SA, Tabb K, Barkil-Oteo A, Scazufca M. The association between depressive disorders and health care utilization: results from the São Paulo Ageing & Health Study (SPAH). Gen Hosp Psychiatry. 2014;36:199-202.

- Liebowitz MR, Manley AL, Padmanabhan SK, Ganguly R, Tummala R, Tourian KA. Efficacy, safety, and tolerability of desvenlafaxine 50 mg/day and 100 mg/day in outpatients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:1877-90.
- Milanović SM, Erjavec K, Poljičanin T, Vrabec B, Brečić, P. Prevalence of depression symptoms and associated socio-demographic factors in primary health care patients. *Psychiatr Danub.* 2015;27:31-7.
- Nichols AI, Richards LS, Behrle J, Posener JA, Paul J. Effect of Food on the Pharmacokinetics of Desvenlafaxine in Healthy Subjects. *J Bioequiv Availab.* 2012;4:24-9.
- Perry R, Cassagnol M. Desvenlafaxine: a new serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of adults with major depressive disorder. *Clin Ther.* 2009;31:1374-404.
- Pfizer. Bula de Pristiq™ (succinato de desvenlafaxina monoidratado) [site na Internet]. 2015 [citado 2017 jun 21]. Disponível em: http://www.pfizer.com.br/sites/g/files/g10032056/f/product_attachments/Pristiq_PS.pdf. Acesso em: 19 abr. 2017.
- Pfizer. Medication Guide – Pristiq® (Extended-Release Tablets) [site na Internet]. 2011 [citado 2014 nov 3]. Disponível em: <http://labeling.pfizer.com/showlabeling.aspx?id=498>. Acesso em: 19 abr. 2017.
- Spina E, Trifirò G, Caraci F. Clinically significant drug interactions with newer antidepressants. *CNS Drugs.* 2012;26:39-67.
- Takeda. Bula para profissional de saúde – Dramim B6DL® [site na Internet]. 2009 [citado 2014 nov 3]. Disponível em: http://www.takedabrasil.com/~media/countries/br/files/bulas/dramimb6dl_drb6dl_nspc_0217_vps_bula%20profissional.pdf. Acesso em: 19 abr. 2017.
- World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 Update [site na Internet]. Geneva, Switzerland; 2008:160. [citado 2014 nov 3]. Disponível em: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf. World Medical Association. Declaration of Hensinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil; 2013. Acesso em: 19 abr. 2017.