

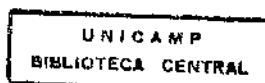
MARLI MADALENA PEROZIN

**ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA DE DUAS FORMULAÇÕES
COMERCIAIS DE COMPRIMIDOS DE SERTRALINA EM
VOLUNTÁRIOS SADIOS**

Orientador: Prof. Dr. Gilberto de Nucci

Campinas

1999



ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA DE DUAS FORMULAÇÕES COMERCIAIS DE COMPRIMIDOS DE SERTRALINA EM VOLUNTÁRIOS SADIOS

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre em Ciências na área de Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Gilberto De Nucci
Departamento de Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas
da Universidade Estadual de Campinas

Campinas

1999

UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	
V.	Ex.
TOMBO BC/	38387
PROC.	229/99
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	30/09/99
CPD	

CM-00126212-0

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

P425e Perozin, Marli Madalena

Estudo de bioequivalência de duas formulações comerciais de comprimidos de sertralina em voluntários sadios / Marli Madalena Perozin. Campinas, SP : [s.n.], 1999.

Orientador : Gilberto de Nucci

Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Cromatografia líquida de alta eficiência. 2. Medicamentos - biodisponibilidade. 3. Farmacocinética. 4. Farmacologia. I. Gilberto de Nucci. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.



Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador:

Prof. Dr. Gilberto De Nucci

Membros:

1. Prof. Dr. Gilberto De Nucci

2. Prof. Dr. Paulo Dalgalarrodo

3. Prof.^a. Dr.^a. Silvia Storpiris

Curso de Pós-Graduação em Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

Data: 29/07/99

A vida é breve, a arte é longa, a ocasião fugidia, a experiência enganosa, o julgamento difícil. É preciso fazer, não somente o que convém, mas fazer também com que o doente, os assistentes e as coisas exteriores concorram para isto.

HIPÓCRATES - Aforismos

Dedico este trabalho aos amigos e mestres Gilberto De Nucci e Antonio José Lapa, um numa e o outro noutra arte, ambos na medicina, ambos na farmacologia. A eles, dedico este afeto, neste paradoxo de dar o que é igual, incomensurável porém, aos que estão tão distantes entre si e tão próximos de mim. Com a influência desta mistura apimentada certamente torno-me melhor e corroboro o provérbio latino do “Si sapis sis apis”.

Dedico-o também aos meus filhos Julienne e Bruno, porque eles são quem são, mas contêm uma beleza que estou sempre a perguntar-me se dela há em mim.

Dedico-o em particular e em especial aos voluntários, dentre eles ao César Augusto Sales, pois concorreram para isto naqueles momentos que nunca, nunca serão reproduzíveis.

AGRADECIMENTOS

Aos meus amores, meus pais, Maria e Adelmo, meus filhos, Julienne e Bruno e aos meus irmãos Magda e Nei. E ainda aos outros amores, deles advindos: Rachid, Cláudia, Thalita, Paula, Amanda, Bruna, Igor Ugo e Nei. A eles pelo que são e pelo sentido que dão à minha vida.

Ao Gilberto com todo o meu afeto e respeito por sua genialidade à frente de seu tempo.

À Gina Gulimeli, pelo apoio e confiança e ao Luiz Eduardo Tassi pela ajuda.

Aos colegas da e na pós-graduação que me ensinaram diferentes formas de amor, inclusive às avessas. Dentre eles para Pamela, Cláudia, Grace, Débora, Léia, Simone, Aldete, Renata Pereira, Renata Zanardo, Soraia, Edmar, Martinha, José Eduardo, Abib, Leonardo, Wellington, Leonardo, Flávio, Heryck, Donato, Renato, Sissi, Simone, Lara, Elen, Luciana Bizeto, Luciana Nathan, Ronilson, Heloísa, Maria Lúcia, Sócrates, Kirk, Tiago, e Kléber.

Aos amigos Anicleto (Nic), Salete e Daniel Poli que significaram enriquecimento neste percurso.

Ao trio, amigos, diversão e solidariedade, Sérgio, Néia e Nilda.

Aos amigos Cândida Maria de Oliveira Martins e Carlos Roberto Oliveira, porque com eles estou sempre a pensar mais e mais ainda.

À Vera, Cíntia e Débora pelo abrigo e pelo respeito às diferenças.

À Lilian por sua generosidade.

Aos funcionários e professores do Departamento de Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas porque de uma ou outra forma há algo deles aqui. Mas para o Vanderlei em particular.

À Dra. Gun, em especial, por uma série de eventos que caracterizam sua singularidade neste universo acadêmico, dentre eles por sua ética.

Ao professor João Batista Calixto, do Departamento de Farmacologia da UFSC pelo estímulo e por ser um companheiro neste percurso.

Ao Pérsio por seu discurso.

ÍNDICE

	Página
RESUMO	
ABSTRACT	
INTRODUÇÃO GERAL	1
OBJETIVO	33
MATERIAIS E MÉTODOS	34
Protocolo Clínico	34
Procedimento	36
Metodologia Analítica	38
Análise farmacocinética e estatística	41
RESULTADOS	43
DISCUSSÃO	49
CONCLUSÃO	51
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
ANEXOS	58

LISTA DE FIGURAS	Página
FIGURA 1. Estrutura química do cloridrato de sertralina	17
FIGURA 2. Cromatogramas de íon selecionado (MRM).	46
FIGURA 3. Gráfico de Probit do valor de AUC	47
FIGURA 4. Curva de concentração de sertralina vs tempo .	48

LISTA DE TABELAS

Página

Tabela I. Valores dos parâmetros farmacocinéticos obtidos de 24 voluntários sadios, de ambos os sexos, após a administração de 50 mg de cada uma das formulações de sertralina (Formulação Teste = TOLREST, ou Formulação Referência = ZOLOFT), em estudo de bioequivalência.

44

Tabela II. Análise estatística das razões individuais da $AUC_{[0-96]}$, $AUC_{[0-\infty]}$, C_{max} ke, $t_{1/2}$ e $C_{max} / AUC_{(0-90)}$ e das diferenças individuais de T_{max} entre as duas formulações de sertralina.

45

LISTA DE QUADROS

Página

QUADRO I – Critério para Episódio Depressivo Maior [Fonte: DSM-IV™]

7

RESUMO

OBJETIVO: esta dissertação tem como objetivo avaliar a biodisponibilidade e bioequivalência de duas preparações comerciais de comprimidos de sertralina (Tolrest do Laboratórios Biosintética e Zolof do Laboratórios Pfizer, Brasil) em 24 voluntários sadios de ambos os sexos, com idade entre 18 e 45 anos. O estudo foi conduzido aberto, randomizado e cruzado, com dois períodos de internamento e intervalo de quatorze dias entre eles. Os voluntários receberam dose única de 50mg da formulação de sertralina de cada laboratório.

As amostras plasmáticas para a determinação dos níveis sanguíneos de sertralina foram obtidas pré-dose e em intervalos frequentes até quatro dias pós-dose. A concentração da sertralina plasmática foi determinada pelo método de cromatografia líquida de alta pressão, acoplada ao espectrômetro de massa (LC-MS-MS) com ionização por eletrospray íon positivo, utilizando a monitorização de íon selecionado.

Da concentração plasmática de sertralina *versus* curva do tempo os seguintes parâmetros farmacocinéticos foram obtidos: área sob a curva da concentração plasmática em função do tempo ($AUC_{[0-96]}$) e área sobre a curva da concentração plasmática extrapolada para o infinito ($AUC_{[0-\infty]}$), concentração plasmática máxima obtida (C_{max}), concentração plasmática máxima obtida sobre a área sobre curva da concentração plasmática em função do tempo ($C_{max}/AUC_{[0-96]}$), tempo empregado para que seja alcançada a concentração plasmática máxima (T_{max}), constante de eliminação terminal (k_e) e a meia vida de eliminação terminal ($t_{1/2}$). Para as análises de bioequivalência somente os métodos estatísticos paramétricos foram realizados.

Resultados: os parâmetros farmacocinéticos apresentaram distribuição normal de acordo com o gráfico de Probit e o teste de Kolmogorov Smirnov e a variância do $AUC_{(0-96)}$, $AUC_{(0-\infty)}$ ou C_{max} foi homoscedástica. As médias geométricas das razões individuais Tolrest/Zolof foram 95,22% para $AUC_{(0-96)}$, 99,87% para C_{max} , 100,4% para $AUC_{(0-\infty)}$, 103,36% para k_e , 96,0% para $t_{1/2}$ e 93,7% para T_{max} .

Conclusão: desde que o intervalo de confiança de 90% para ambos, $C_{\max}$ e $AUC_{(0-96)}$ estiveram na proporção média entre 80 – 125%, o intervalo proposto pela Food and Drug Administration, concluiu-se que Tolrest foi bioequivalente ao Zolof para ambos, extensão e média de absorção, em uma única dose administrada.

ABSTRACT

Objective: to compare the bioavailability of 2 sertraline tablets formulations (Tolrest[®] from Laboratórios Biosintética, and Zoloft[®] from Laboratórios Pfizer, Brazil) in 24 healthy volunteers of both sexes (12 male and 12 female) who received a single 50 mg dose of each sertraline formulation. **Material and methods:** the study was conducted open with randomized two-period crossover design and a 14-day washout period. Plasma samples were obtained over a 96-hour interval and sertraline concentrations were analyzed by combined reversed phase liquid chromatography and tandem mass spectrometry (LC-MS-MS) with positive ion electrospray ionization using selected ion monitoring method. From the plasma sertraline concentration vs. time curves the following pharmacokinetic parameters were obtained: $AUC_{(0-96h)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} , $C_{max}/AUC_{(0-96h)}$, T_{max} , K_e , and $t_{1/2}$. **Results:** pharmacokinetics parameters presented normal distribution according to Probit's plot and Kolmogorov Smirnov's test and the variance of $AUC_{(0-96h)}$, $AUC_{(0-\infty)}$ or C_{max} were homoscedastic. Geometric mean Tolrest[®]/Zoloft[®] individual percent ratio was 95.22% for $AUC_{(0-96h)}$, 99.87% for C_{max} , 100.4% for $AUC_{(0-\infty)}$, 103.6% for K_e , 96.0% for $t_{1/2}$ and 93.7% for T_{max} . **Conclusion:** since the 90% CI for both C_{max} and $AUC_{(0-96h)}$ mean ratio were within the 80-125% interval proposed by Food and Drug Administration, it was concluded that Tolrest[®] was bioequivalent to Zoloft[®] for both extent and rate of absorption in a single dose administration.

LISTA DE ABREVIATÖES

A5-HIA:	Ácido 5-Hidroxi Indol Acético
LCR:	Líquido cefalorraquidiano
5HTP:	5-Hidroxitriptofano
PCA:	p-cloroanfetamina
FEEGQ:	Farmacoeletroencefalograma Quantitativo
SNC:	Sistema Nervoso Central
EEG:	Eletroencefalograma
DREF:	Doença Renal em Estágio Final
HD:	Hemodiálise
MAO:	Monoaminoxidase
DSM:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
CID-9-MC:	<i>Classificação Internacional de Doenças</i> , Nona Revisão, Modificação Clínica
ATC:	Antidepressivos tricíclicos
IMAO:	Inibidores da monoaminoxidase
ISRS:	Inibidores seletivos da recaptção da serotonina
FDA:	Food and Drug Administration
CNS:	Conselho Nacional de Saúde
CONEP:	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
FFPMR:	Freqüência de Fusão de Pequenos Movimentos Rápidos

INTRODUÇÃO GERAL

“A Farmácia Platão: Estudo de Bioequivalência de Duas Formulações Comerciais de Comprimidos de Sertralina em Voluntários Sadios”, foi o primeiro título pensado para esta dissertação. O objetivo seria então, não uma imprudência metodológica ou ferir as normas da objetividade, mas a demonstração de que ele – e aqui pode-se dizer: Sócrates – apontou-me o porque deste percurso. Sócrates é o personagem que nos apresenta a palavra *phármakon* como significante, com toda a tessitura de sua significação dialética, mais ainda na modernidade.

Para Sócrates não se pode curar a cabeça separadamente. Os bons médicos tratam o todo e é “tratando o todo que eles se aplicam a tratar e curar a parte doente”. ... Sócrates mostra que o corpo só pode ser curado na fonte - a alma - de todos os seus bens e males. “Ora, o remédio da alma são certos encantamentos (*epōdaís tisin*). Estes consistem nos belos discursos que fazem nascer na alma a sabedoria (*sophrosúnen*). Quando a alma possui por uma vez a sabedoria e a conserva, é fácil então dar saúde à cabeça e ao corpo inteiro”. E passa-se então ao diálogo sobre a essência da sabedoria, o melhor *phármakon*, o remédio capital. ... e, se o *phármakon* em geral não fosse, antes de toda discriminação, o que, dando-se como remédio, pode (se) corromper em veneno, ou o que se dando como veneno pode se verificar remédio, pode aparecer depois de administrado em sua verdade de remédio. (DERRIDA, 1991)

Phármakon em grego ou nas obras de Platão é um termo de vários significados, tais como *encanto, filtro, droga, remédio, veneno, pintura* (não a natural, mas a tinta artificial), as significações oscilam de um lado a outro, mas nesta análise tem também a definição de *escritura* com todas suas implicações, o *phármakon* nesta farmácia tem a química da escrita, a substância aqui exposta.

Não há remédio inofensivo. O *phármakon* não pode jamais ser simplesmente benéfico, ele pode ser o descaminho ou um caminho, o aqui ora iniciado.

Psicofarmacologia: breve história

A psiquiatria moderna é uma especialidade da medicina que se ocupa das manifestações e tratamentos das anomalias na personalidade, que afetam a vida subjetiva do indivíduo ou suas relações com os demais assim como sua capacidade de adaptar-se à vida em sociedade. (KOLB, 1976)

Desde 1950 drogas com eficácia demonstrada em desordens psiquiátricas severas vêm sendo desenvolvidas. Atualmente de 10 a 15% das prescrições feitas nos Estados Unidos são para medicações que pretendem afetar o processo mental: sedar, estimular ou provocar alterações de humor, pensamento ou comportamento

Modificações de comportamento, humor e emoções ocasionadas por drogas é uma das práticas favoritas dos seres humanos. O uso de drogas psicoativas envolve dois percursos relacionados: seu uso para modificar o comportamento normal e alterar o estado dos sentimentos para propósitos religiosos, cerimoniais ou recreacionais e seus usos para aliviar as aflições mentais. Em 1845, Moreau propôs a intoxicação por haxixe como modelo de psicose a ser utilizado no estudo da insanidade. Quatro décadas mais tarde, Freud apresentou seu estudo sobre a cocaína e sugeriu seu uso potencial na farmacoterapia. Logo depois Kraepelin fundou o primeiro laboratório de psicofarmacologia clínica na Alemanha, e avaliou os efeitos psicológicos de drogas em humanos. Em 1931, Sen e Bose publicaram o primeiro relato do uso da *Rauwolfia serpentina* no tratamento de insanidades. Choque de insulina, convulsão pentilenetetrazol-induzida e terapia eletroconvulsiva seguiram-se em 1933, 1934 e 1937 respectivamente. Os tratamentos para depressão maior e esquizofrenia tornaram-se disponíveis. A anfetamina (um congênere da efedrina, um componente ativo da planta Chinesa *ma huang*), foi a primeira droga sintética utilizada para prevenir a psicose padrão. Em 1943, Hofmann ingeriu uma pequena quantidade de ergot, derivado da dietilamida ácido lisérgico (LSD) e experimentou seu efeito alucinógeno. Seu relato sobre a alta potência do LSD popularizou o conceito de que uma substância tóxica ou produto do metabolismo pode ser uma causa de doença mental. (BALDESSARINI, 1996)

O primeiro relato, na modernidade, do tratamento da excitação psicótica ou mania com sais de Lítio, foi o de Cade em 1949. Por causa da toxicidade do Lítio, esta descoberta foi lentamente sendo aceita pela comunidade médica. Em 1950 a clorpromazina foi sintetizada na França. O reconhecimento de seu efeito singular por Laborit e colegas em 1952, e seu uso em pacientes psiquiátricos por Delay e Deniker, também em 1952, marcaram o início da psicofarmacologia moderna. O termo *tranquilizante* foi introduzido no início de 1950 por Yonkman para caracterizar os efeitos físicos da reserpina. Ainda que popular, este termo é ambíguo e equivocado. (BALDESSARINI, 1996)

Um relato do meprobamato por Berger, em 1954, marcou o início das investigações dos sedativos modernos com propriedades ansiolíticas. Uma droga tuberculostática, a iproniazida, foi introduzida no início dos anos 50. Observou-se que ela produzia o efeito de melhorar o humor em pacientes com tuberculose, foi então rapidamente reconhecida como inibidora da monoaminoxidase e antidepressiva. No final dos anos 40, Häfliger e Schindler sintetizaram uma série de mais de 40 derivados iminodibenzil, para possível uso como drogas anti histamínicas, sedativas, analgésicas e antiparkinsonianas. Uma delas foi a *imipramina* um componente da dibenzazepina que diferia das fenotiazinas somente pela substituição do sulfúrio por uma ponte etil para produzir um anel central análogo ao agente anti-psicótico benzazepina. Nos testes em animais, uns poucos componentes, incluindo a imipramina, foram selecionados com base em suas propriedades sedativas ou hipnóticas, para ensaios. Durante investigação clínica destes análogos fenotiazínicos, Kuhn, em 1958, reconheceu o efeito antidepressivo da imipramina. O primeiro dos benzodiazepínicos ansiolíticos, o clodiazepóxido, foi desenvolvido por Sternbach em 1957. Nos anos seguintes Janssen descobriu as propriedades anti-psicóticas do haloperidol, uma butirofenona, e então uma nova classe de agentes anti-psicóticos tornou-se disponível. Durante os anos 60 a expansão das pesquisas psicofarmacológicas foi rápida e muitas novas teorias sobre os efeitos psicoativos das drogas foram introduzidas. A eficácia clínica de muitos destes agentes foi firmemente estabelecida nesta década. (BALDESSARINI, 1996)

Depressão, sua cor

Esta dissertação visa fundamentalmente determinar a biodisponibilidade e consequentemente a bioequivalência de duas formulações comerciais de comprimidos de sertralina, droga antidepressiva, com indicação clínica para o transtorno depressivo maior. Considero portanto necessária uma breve revisão sobre seu objeto terapêutico, a depressão, mais especificamente o Transtorno Depressivo Maior.

A depressão é uma das desordens psiquiátricas mais comuns. Sua prevalência na população atualmente é estimada entre 5 e 6% e considera-se que 10% da população pode tornar-se deprimida durante sua vida (prevalência no tempo de vida). Os sintomas de depressão são frequentemente sutis e desconhecidos tanto pelo paciente quanto pelos médicos. Deve-se suspeitar de depressão em pacientes com queixas vagas, que resistam à explicação de que estas queixas possam ser manifestações somáticas e daqueles que podem ser simplesmente chamados de “neuróticos”. (POTTER & HOLLISTER, 1998)

O risco de depressão é 2 a 3 vezes maior entre mulheres do que entre homens. O substancial impacto econômico da depressão foi ilustrado em um estudo que mostrou que o potencial de absenteísmo em pessoas com Transtorno Depressivo Maior era praticamente 5 vezes mais alto que o do grupo controle (RICHELSON, 1994).

A depressão como categoria patológica na linguagem psiquiátrica é considerada transtorno do humor.

O DSM (Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais) é um manual norte americano que constitui o resultado de um enorme trabalho que mobilizou muitíssimos pesquisadores e exigiu mais de cinco anos de elaboração para ser validado de maneira empírica na atividade clínica por estudos repetidos, sobretudo nos Estados Unidos. Entretanto, em razão da extrema seriedade da pesquisa que presidiu a elaboração deste manual, sua repercussão foi considerável em todo ocidente. Por outro lado observe-se que ele só pretende ser manual de auxílio para diagnóstico, útil ao clínico em suas orientações

terapêuticas, para avaliar comparativamente a eficácia das terapêuticas e fazer uma coletânea estatística.

O sistema formal de codificação para patologias psiquiátricas usado nos Estados Unidos quando da publicação do último DSM, o IV, era a *Classificação Internacional de Doenças*, Nona Revisão, Modificação Clínica (CID-9-MC). Ambos, o DSM-IV (FRANCES *et al.*, 1995), junto, atualmente, com o CID-10, são importantes referenciais teóricos, nos Estados Unidos e também no Brasil, para que se estabeleça diagnóstico clínico e conseqüente indicação de medicamentos na psiquiatria, dentre eles os antidepressivos. Para as pesquisas farmacológicas o referencial utilizado e citado como critério diagnóstico é o DSM, a partir de 1995, o DSM IV.

O DSM-IV define humor como sendo uma emoção difusa e estável que dá cor à percepção do mundo pela pessoa. Exemplos comuns de humor incluem depressão, elação, raiva e ansiedade. Embora a definição de humor inclua raiva e ansiedade como exemplos, tradicionalmente a expressão *transtorno do humor* é restrita a indivíduos com humor predominantemente deprimido, elevado ou irritável. Atualmente, apesar de sua expressiva extensão o DSM-IV contém no capítulo nominado *transtorno do humor*, somente sete desordens específicas, quais sejam: Transtorno Depressivo Maior, Transtorno Distímico, Transtorno Bipolar I, Transtorno Bipolar II, Transtorno Ciclotímico, Transtorno de Humor Devido à Condição Médica Geral (doença clínica, não psiquiátrica, hipotireoidismo por exemplo) e Transtorno de Humor Induzido por Substância (por exemplo: álcool, anfetamina). (FRANCES *et al.*, 1995)

A Transtorno Depressivo Maior é um dos mais antigos e mais bem estudados critérios no DSM-IV e sofreu relativamente poucas mudanças desde que foi formulado nos anos 70, tem porém algumas limitações para sua aplicação clínica, quais sejam: 1) é restrito para um grupo marcadamente heterogêneo de pacientes, abrangendo desde os mais leves aos mais severos quadros de depressão encontrados na prática clínica; 2) os limiares de gravidade e duração apresentados são muito altos para captar alguns problemas clinicamente significantes e, muito baixos para evitar diagnósticos falsamente positivos; e 3) os

itens são particularmente rígidos para serem aplicados em população clinicamente doente. (FRANCES *et al.*, 1995)

Apesar das limitações referidas, o DSM-IV estabelece critérios para os episódios da Desordem Depressiva Maior que devem ser citados pois os voluntários admitidos em estudos clínicos para drogas antidepressivas são assim diagnosticados pelos critérios do DSM utilizado naquele momento. Esta abordagem apresenta-se sintética, porém necessária para o entendimento daqueles critérios, os mesmos utilizados para seleção de pacientes para os estudos clínicos de quaisquer drogas antidepressivas, tais como a sertralina.

CrITÉrio DSM-IV para EpisÓdio Depressivo Maior

A. Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes, durante o mesmo período de duas semanas e representam uma alteração a partir do funcionamento anterior; pelo menos um ou outro dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer.

Nota: Não incluir sintomas que sejam nitidamente devidos a uma condição médica geral ou alucinações ou delírios incongruentes com o humor.

(1) humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado por relato subjetivo (por ex., sente-se triste ou vazio), ou observação feita por outros (por ex., chora muito). **Nota:** em crianças e adolescentes pode ser humor irritável.

(2) interesse ou prazer acentuadamente diminuídos por todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicado por relato subjetivo ou por observação feita por outros).

(3) perda ou ganho significativo de peso, sem estar em dieta (por ex., mais de 5% do peso corporal em um mês), ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias. **Nota:** em crianças, considerar falha em apresentar os ganhos de peso esperados.

(4) insônia ou hipersonia Quase todos os dias.

(5) agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outros, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento).

(6) fadiga ou perda de energia quase todos os dias.

(7) sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada (que pode ser delirante) quase todos os dias (não meramente auto-recriminação ou culpa por estar doente).

(8) capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita outros).

(9) pensamentos de morte recorrentes (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.

B. Os sintomas não satisfazem os critério para um Episódio Misto.

C. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

D. Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por ex., droga de abuso ou medicamento) ou de uma condição médica geral (por ex., hipotireoidismo).

E. Os sintomas não são melhor explicados pelo Luto, ou seja, após a perda de um ente querido, os sintomas persistem por mais de dois meses ou são caracterizados por acentuado prejuízo funcional, preocupação mórbida com desvalia, ideação suicida, sintomas psicóticos ou retardo psicomotor.

A hipótese monoaminérgica da depressão e os medicamentos antidepressivos

Logo após a introdução da reserpina no início da década de 50 deste século, tornou-se evidente que a droga poderia induzir depressão em pacientes sendo tratados por hipertensão assim como em indivíduos normais. Em poucos anos os estudos farmacológicos revelaram que o principal mecanismo de ação da reserpina era inibir as reservas das aminas neurotransmissoras como a serotonina e a norepinefrina nas vesículas das terminações nervosas pré-sinápticas. A reserpina induz depleção e depleta as reservas das aminas neurotransmissoras; considerou-se portanto que a depressão deveria estar associada com o decréscimo funcional amina dependente na transmissão sináptica. Este simples silogismo propiciou as bases para o que tornou-se conhecido como a hipótese monoaminérgica da depressão. O maior enigma em aplicar esta hipótese era o fato de que embora a ação farmacológica de ambas as classes de antidepressivos, os tricíclicos e os inibidores da MAO fossem rápidas, os efeitos clínicos demandavam semanas e até meses para tornarem-se manifestos. Esforços têm sido realizados para explicar esta observação invocando a resposta compensatória lenta ao bloqueio inicial da recaptação ou inibição da MAO. (POTTER & HOLLISTER, 1998)

Embora a hipótese amina seja indubitavelmente muito simplista, ela tem sustentado a maioria dos modelos experimentais para a descoberta de novas drogas antidepressivas. Como resultado todas as drogas antidepressivas atualmente avaliadas – exceto o bupropion – são classificadas como tendo suas ações primárias no metabolismo, recaptação, ou antagonismo seletivo dos receptores da serotonina, norepinefrina ou ambos. (POTTER & HOLLISTER, 1998)

Tem se sugerido que há um subgrupo de pacientes deprimidos cuja desordem ocorre principalmente no sistema serotonina. Esta teoria vem sendo sustentada por vários estudos *postmortem* que mostram decréscimo no ácido 5-hidroxi indol acético (A5-HIA) no cérebro de vítimas de suicídio e em líquido

cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com desordens afetivas. Alguns autores sugerem que quantidades baixas de A5-HIA no LCR pode ser relacionada a comportamento suicida em depressivos; outros descrevem baixos níveis de serotonina nos núcleos da rafe do tronco cerebral de vítimas de suicídio quando comparados com controles neurológicos. Também observou-se um decréscimo global de serotonina em todas as áreas do cérebro de pacientes deprimidos, assim como decréscimo dos níveis de dopamina no *striatum* e baixa noradrenalina no núcleo vermelho. Demonstrou-se ainda uma distribuição bimodal de A5-HIA no LCR de pacientes deprimidos e aqueles que tinham valores baixos mostravam comportamento grandemente suicida. O decréscimo na serotonina precursora do L-triptofano no soro dos pacientes deprimidos é mais uma evidência do envolvimento da serotonina na patogênese da depressão, mas estes achados não são muito consistentes. Mais recentemente alguns autores encontraram triptofano livre reduzido em depressivos neuróticos assim como em pacientes depressivos endógenos. Se baixos valores basais de A5-HIA refletem redução na serotonina circulante no SNC, então a administração de L-triptofano ou antidepressivos bloqueadores da recaptação da serotonina pode ser de valor terapêutico em alguns pacientes selecionados. Realmente alguma melhora na depressão foi observada com o L-triptofano como descrito por vários autores. Além de que, resultados positivos foram relatados após a administração dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, dentre os quais a sertralina.

O tratamento farmacológico dos pacientes com Transtorno Depressivo Maior pode ser visto como uma história de sucesso na neuropsicofarmacologia. O tratamento com drogas antidepressivas causa melhora clínica significativa em 65 a 75% dos pacientes e recuperação completa em 40 a 50% deles. Não há dúvida de que a recuperação é relacionada à droga, uma vez que esta percentagem de recuperação é consistentemente mais alta do que aquela encontrada em pacientes tratados com placebo. (FRAZER, 1997).

Com os novos antidepressivos lançados no mercado nos últimos dez anos, o perfil das reações adversas e da toxicidade das drogas antidepressivas vem se tornando mais conhecido. Há dois grupos de antidepressivos originais ou de

primeira geração: os tricíclicos (ATC) e os inibidores da monoaminoxidase (IMAO). O protótipo de ATC é a imipramina, cuja eficácia foi originalmente relatada em 1958 por Kuhn. Por outro lado, as novas drogas são um grupo heterogêneo. Duas delas, a amoxapina e maprotilina, são quase similares farmacologicamente (senão estruturalmente) aos ATC, como a desipramina e a nortriptilina. Um outro grupo de novas drogas participam da ação farmacológica comum de bloquearem a recaptação da 5-hidroxitriptamina (5-HT; serotonina) *in vivo* e conseqüentemente foram nomeados inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS). Outras novas drogas (ex.: bupropion, nefazodona, trazodona, venlafaxina e mirtazapina) têm um perfil farmacológico distinto entre si assim como de outros tipos de drogas antidepressivas, compreendendo na verdade um grupo heterogêneo de antidepressivos atípicos. Geralmente eles são comparáveis aos ISRS em seu perfil de efeitos adversos e tolerabilidade pelos pacientes. Contudo bupropion, a nefazodona, a trazodona são inibidores muito fracos da captação de norepinefrina e 5-HT, a venlafaxina, em contraste, inibiu a captação de ambos. (FRAZER, 1997)

Os anos 80 nos trouxeram a fluoxetina, uma droga substancialmente bem sucedida. A partir de 1988 seis novos antidepressivos foram aprovados para uso nos Estados Unidos pelo Food and Drug Administration, quatro dos quais aprovados para comercialização nesse país só a partir de 1992. Estes seis compostos, por ordem de entrada no mercado são: a fluoxetina, o bupropion, a sertralina, a paroxetina, a venlafaxina e a nefazodona. (RICHELSON, 1994)

Todos os antidepressivos parecem ter a mesma eficácia no tratamento da depressão e nenhum deles parece agir mais rápido que outro. Não obstante, as drogas antidepressivas diferem substancialmente em variáveis farmacocinéticas, em seu efeito sobre o metabolismo de outras drogas, em suas potências para bloqueio de recaptação de noradrenalina, serotonina e dopamina, e em suas afinidades para os receptores antagonistas da histamina (H_1), muscarínicos, α_1 -adrenérgicos e dopamina. Embora os antidepressivos de segunda geração mais recentes estejam mais próximos de serem considerados como o agente antidepressivo ideal em comparação com os compostos mais antigos, nenhum

deles preenche ainda os critérios exigidos para uma droga ser considerada ideal. (RICHELSON, 1994) Somente a experiência da observação clínica cotidiana aliada ao conhecimento aprofundado das drogas disponíveis permitirão aos profissionais da área seu manuseio adequado. Esta dissertação pretende contribuir para este conhecimento.

Conceitos

As leis exigem que uma nova droga destinada ao uso na terapêutica em seres humanos, um medicamento, seja segura e eficaz. A maioria das drogas são produzidas e comercializadas por mais de uma indústria farmacêutica. As substâncias ativas só representam uma pequena proporção do peso total das formulações farmacêuticas. Medicamentos que contenham a mesma quantidade da mesma substância ativa, podem contudo apresentar diferenças na composição dos excipientes da forma farmacêutica (por exemplo: diluentes, agentes agregantes, lubrificantes, agentes desintegrantes, revestimentos). Medicamentos que contenham a mesma quantidade da mesma substância ativa podem também apresentar diferenças no processo de fabricação que sejam inerentes ao local (país de produção), tamanho dos grânulos ou pressão de compressão dos comprimidos, por exemplo). As diferentes realidades referentes, por exemplo, à rigidez no controle de qualidade da própria indústria e dos serviços de fiscalização podem também influenciar radicalmente no produto final de um mesmo medicamento.

Os estudos dos produtos farmacêuticos têm fornecido evidências substanciais de que o método de produção empregado e a formulação final da droga podem afetar sensivelmente sua biodisponibilidade. Devido ao excesso de medicamentos contendo a mesma quantidade de ingrediente ativo, os médicos, farmacêuticos e outros profissionais que os prescrevem, dispensam, ou comercializam, devem selecionar produtos que tenham efeito terapêutico equivalente (SHARGEL & YU, 1993). Também para o paciente importa que possa trocar, com garantia, um produto pelo outro. Para facilitar tais decisões, um

conjunto de normas e métodos tem sido desenvolvidos por diferentes organizações em inúmeros países, especialmente nos Estados Unidos (Food and Drug Administration [FDA], 1985; 1993), Europa (União Européia) e Japão. O FDA estabelece que a biodisponibilidade *in vivo* de uma dada formulação farmacêutica pode ser determinada pela medida dos níveis plasmáticos da molécula da droga, ingrediente ativo ou metabólitos ativos, em função do tempo, ou através da quantificação de algum efeito farmacológico agudo.

Biodisponibilidade, em geral, é definida como a fração terapeuticamente ativa da droga, que atinge a circulação sistêmica. É avaliada por meio de parâmetros farmacocinéticos capazes de estimar a velocidade e a extensão (quantidade) da absorção de um fármaco a partir de sua forma farmacêutica.

Equivalentes farmacêuticos são formas farmacêuticas que contêm quantidades idênticas do mesmo princípio ativo, por exemplo: o mesmo sal ou éster da mesma espécie terapêutica, em idênticas formas farmacêuticas, mas não necessariamente contendo os mesmos ingredientes inativos (excipiente). Devem apresentar ainda, padrões iguais quanto: a identidade, potência, qualidade e pureza, uniformidade de conteúdo e velocidade de desintegração e/ou dissolução.

Produtos bioequivalentes são aqueles produtos farmacêuticos cujas velocidade e extensão da absorção não exibem diferenças significativas quando administrados na mesma dose molar, sob condições experimentais similares, seja em dose única ou em doses múltiplas da mesma espécie terapêutica.

Bioequivalência: dois produtos farmacêuticos são considerados bioequivalentes quando as respectivas biodisponibilidades, baseadas na velocidade e na extensão da absorção, são similares. (SHARGEL & YU, 1993)

Os estudos de biodisponibilidade são exigidos, tanto para princípios ativos de drogas aprovadas, como para princípios terapêuticos ainda não aprovados para comercialização pelo órgão regulamentador (FDA, no caso dos Estados Unidos). Em ambos os casos, as novas formulações devem ser aprovadas pelo FDA antes de serem comercializadas.

Nos estudos de bioequivalência, a biodisponibilidade de um novo produto farmacêutico (formulação teste) deve ser comparada à biodisponibilidade de um

produto padrão (formulação referência), cuja segurança e eficácia clínica tenham sido amplamente evidenciadas (SHARGEL & YU, 1993).

Para determinar a biodisponibilidade e estabelecer a bioequivalência de produtos farmacêuticos administrados em esquema de dose única, são recomendados os parâmetros farmacocinéticos enunciados abaixo. Em ordem de importância temos:

- Área sob a curva de concentração de droga *versus* tempo (AUC).
- Concentração máxima atingida no plasma (C_{max}).
- Tempo necessário para atingir a concentração sanguínea máxima (t_{max}).
- Meia-vida de eliminação terminal da droga ($t_{1/2}$).
- Constante de eliminação terminal (k_e).

A comparação entre as formulações (teste x referência) para os 3 parâmetros farmacocinéticos padrões (AUC, C_{max} e t_{max}) pelo emprego de análise estatística apropriada, é requisito fundamental, e quase sempre suficiente, para que se possa concluir sobre a bioequivalência de produtos farmacêuticos, avaliadas quanto a velocidade e extensão da absorção. (HAUSCHKE *et al.*, 1990; STEINIJANS *et al.*, 1991; SALMONSON, 1996) Neste aspecto, a área sob a curva da concentração da droga *versus* tempo (AUC) é um parâmetro adequado para a medida da extensão da absorção, enquanto que no caso de formulações de liberação imediata, a concentração máxima atingida no plasma (C_{max}) e/ou o tempo em que esta ocorre (t_{max}) pode caracterizar a velocidade de absorção. (STEINIJANS *et al.*, 1991)

De acordo com as recomendações internacionais, aceitas por amplo consenso, um produto farmacêutico teste é bioequivalente a outro, tido como referência, quando a diferença entre as médias destes parâmetros (teste – referência) não exceder o limite de $\pm 20\%$, considerando-se o intervalo de confiança de 90% (I. C. 90%), calculado com base na distribuição de t de Student. O limite de $\pm 20\%$, compreende o intervalo de confiança da média das razões individuais entre 0,80 - 1,25, para cada parâmetro, ou seja, entre 80 - 125%,

quando as médias dos parâmetros farmacocinéticos são expressas pelas razões percentuais (SCHALL *et al.*, 1994).

Para a avaliação de bioequivalência são recomendadas as análises estatísticas paramétricas e não paramétricas. Para estas análises, as razões individuais teste/referência são calculadas para os parâmetros C_{max} e AUC, e as diferenças individuais calculadas para o t_{max} , juntamente com os valores dos intervalos de confiança de 90% (I. C. 90%). São calculadas também as médias aritméticas (dados não transformados) ou médias geométricas (dados log-transformados) e os respectivos I. C. 90%. (SHARGEL & YU, 1993)

A inclusão dos valores dos I. C. 90% das médias das razões individuais relativas (%) dentro do intervalo de bioequivalência de 80 - 125%, para o C_{max} e a AUC, e o I. C. 90% para as diferenças de t_{max} , são as condições requeridas para que se possa concluir pela bioequivalência de produtos farmacêuticos. (SHARGEL & YU, 1993)

O emprego de teste paramétrico (ANOVA para dados não transformados e transformados por logaritmo) e não-paramétrico (teste de Wilcoxon de soma dos escores, de acordo com HAUSCHKE *et al.*, 1990), têm sido os mais recomendados.

Legislação

Nos Estados Unidos os critérios estabelecidos pela FDA para realização de estudos de biodisponibilidade e bioequivalência assim como os para a sua não realização, têm suas bases bem estabelecidas. (FDA, 1985; FDA 1993; SHARGEL & YU, 1993) Assim também se dá na Comunidade Européia, que mais recentemente trata dos detalhes para a unificação dos procedimentos para seus 15 países membros.(SALMONSON, 1996)

No Brasil a legislação mais recente trata do assunto numa abordagem mais ética mas não estabelece os critérios para a realização de tais estudos. Em 1988 quando da aprovação das Normas de Pesquisa em Saúde, legislação de abordagem abrangente dos aspectos técnicos, operacionais e éticos do assunto referido, os estudos de biodisponibilidade e bioequivalência não foram então aí referidos. (BRASIL, 1988).

Em 1994 nomeou-se uma subcomissão, da Comissão Permanente da Farmacopéia Brasileira para elaborar Normas sobre Bioequivalência (BRASIL, 1994), cujo trabalho não se deu por não haver financiamento para viabilizar a reunião do integrantes.

Mais recentemente, em 1995, o Conselho Nacional da Saúde (CNS) designou uma comissão com a tarefa de revisar a Resolução 01/88, o que foi realizado num processo amplamente democrático com diversos fóruns de discussão. O trabalho deste grupo resultou na elaboração do texto que veio a se tornar a Resolução 196/96 Sobre Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (BRASIL, 1996), que normatiza e aponta os caminhos operacionais para as pesquisas, seguindo os pressupostos éticos do Código de Nuremberg (1947), da Declaração de Helsinque (1964) e das Diretrizes Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos. A Resolução 196/96 criou a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), vinculada ao CNS, com a função de desenvolver normas complementares para áreas específicas, regulamentando a resolução, e coordenar as ações das pesquisas em seres humanos. A continuidade do

trabalho pela CONEP resultou na Resolução 251 Sobre Novos Fármacos, Medicamentos, Vacinas e Testes Diagnósticos (BRASIL, 1997), onde os estudos de bioequivalência são enfim citados. Porém os critérios para a realização destes estudos não são definidos. O processo para isto vem amadurecendo e as demandas de mercado possivelmente impulsionarão seu estabelecimento.

Sertralina

A sertralina é comercialmente disponível em cápsulas e comprimidos para administração oral, contendo 50, 100 e 200 mg (como sertralina base livre).

O Cloridrato de sertralina, (com nomes comerciais de Zoloft®, Lustral® e Tolrest®) $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$ é o cloridrato [(+)-*cis*-(1S, 4S)-N-metil-4-(3, 4-diclorofenil)-1, 2, 3, 4-tetrahidro-1-naftilamina], cuja formula estrutural é a seguinte (Figura I).

Figura I – Estrutura química do cloridrato de sertralina

Fonte: Goodman & Gilman's, 1996

O peso molecular da sertralina como base livre é 342,7. Ela não é solúvel em etanol, é levemente solúvel em água e seu coeficiente de partição octanol/água é alto. O cloridrato de sertralina é um pó branco e cristalino, preparado por síntese química. A sertralina apresenta dois isômeros quirais, sendo que o de uso clínico é o isômero 1S, 4S. Ela não é produzida em combinação com nenhum outro produto.

A sertralina inibe fortemente a captação de serotonina (5-hidroxi-triptamina; 5-HT) pelos neurônios *in vitro* e inibe apenas fracamente a captação de dopamina (DA) ou noradrenalina (NA). (SALETU *et al.*, 1986) É um dos mais potentes inibidores seletivos da captação de serotonina que se conhece. Em estudos pré-clínicos a sertralina pode ser diferenciada de outros inibidores de captação de 5-HT por sua alta afinidade de ligação com os receptores opióides sigma, embora essa ação não apresente nenhuma relevância fisiológica ou clínica conhecida. (KOE, 1990)

A potência *in vitro* da sertralina reflete-se nos estudos laboratoriais *in vivo*. Por exemplo, a sertralina reverte a depleção da 5-HT cerebral após a administração de p-cloroanfetamina (PCA), indicando o bloqueio da captação de 5-HT, já que a PCA age primeiro penetrando nos neurônios com receptores para 5-HT. A sertralina é também mais potente do que a clomipramina ou amitriptilina neste aspecto (KOE *et al.*, 1983; SALETU *et al.*, 1986; KOE *et al.*, 1990). Comparada à sertralina, para a qual convencionou-se uma potência relativa igual a um, a potência da clomipramina é de 0,16 e a da amitriptilina é de 0,02. (KOE, 1990) Conforme foi determinado *ex vivo*, a sertralina deprime a captação de 5-HT em ratos por, no mínimo, oito horas após sua administração, a captação retorna aos valores do grupo controle em 24 horas. A exemplo dos compostos com ação similar, a sertralina reduz os níveis de 5-HIAA (Ácido 5 Indol Acético) no cérebro por reduzir a renovação do “estoque” de 5-HT e diminui a 5-HT na corrente sanguínea por inibir a captação de 5-HT pelas plaquetas. Após a administração de sertralina, observa-se uma forte potenciação dos efeitos induzidos pelo 5-Hidroxitriptofano (5HTP), o precursor da 5-HT, e as reações bioquímicas *in vitro* e *in vivo* são as mesmas. Por exemplo a sertralina potencia fortemente as alterações de comportamento induzidas pelo 5-HTP nos camundongos. A seletividade da sertralina *in vitro* é também substantiada pelos resultados *in vivo*; assim, a sertralina inibe claramente a captação de [³H]-NE no coração de rato. (HEYM & KOE, 1988) Ela não reverte a hipotermia causada pela reserpina em camundongos, nem consegue provocar a estimulação motora em ratos. Após a administração crônica em cães, são evidentes hiperatividade e midríase

passageiras. As respostas de vasoconstrição à adrenalina, NA ou oclusão bilateral da carótida não são afetadas pela sertralina. Por outro lado, coerentemente com o bloqueio da captação de 5-HT, as respostas cardiovasculares à 5-HT exógena são reforçadas. A sertralina não é um inibidor da monoaminaoxidase (MAO) e não altera as concentrações de 5-HT, DA e NA no cérebro de ratos. A longo prazo, o uso de sertralina em ratos causa uma "regulação descendente" (dessensibilização e portanto necessidade de doses crescentes para obter o mesmo efeito) dos β -adrenoreceptores. (MATTILA *et al.*, 1988)

Demonstrou-se, em ratos, que a sertralina diminuiu o consumo de leite durante a primeira refeição após privação, reduziu a duração da refeição e a real quantidade de tempo que os ratos se alimentavam, lentificou a média do tempo da alimentação e aumentou a incidência de descanso ou inatividade exposto pelos ratos. (SIMANSKY & VAIDYA, 1990) Estudos realizados com sertralina, tratamentos agudo e crônico, em ratos e camundongos geneticamente obesos, demonstraram que ela suprime o apetite causando perda de peso. Sua administração repetida, inibe o ganho de peso em efeito correlacionado com a dose e com o tempo de uso, sem desenvolver tolerância. A ação hipofágica da sertralina está provavelmente mediada por efeitos indiretos nos receptores 5-HT₁ centrais. (HEYM & KOE, 1988; NIELSEN *et al.*, 1992)

Estudos em animais para avaliar sua segurança frente ao uso crônico mostraram que a sertralina é geralmente bem tolerada em doses que representam vários múltiplos da dose clinicamente efetiva. Nos estudos de toxicidade aguda, a DL50 oral da sertralina está acima de 100 mg/kg em ratos e acima de 400 mg/Kg em camundongos. Os sintomas que acompanham a administração de doses muito altas são semelhantes em ambas as espécies e incluem a hiperatividade, convulsões, depressão, fraqueza, redução no consumo de alimentos e inibição do ganho normal de peso. Observa-se exoftalmias, amolecimento de fezes e a respiração torna-se difícil. Os ratos salivam excessivamente.

Os estudos de toxicidade crônica demonstraram que o cloridrato de sertralina (cápsula) administrado durante 12 meses nas doses de 10, 30 e 90

mg/Kg provocou sintomas correlacionados com a dose no sistema nervoso central e autônomo durante as primeiras semanas de tratamento. Estes incluem midríase, salivação, movimentos de lambido e mastigar, movimentos da cabeça, desorientação e inquietação, após 30 e 90 mg/Kg e, somente nos primeiros dias, midríase e movimentos de lambido, na metade dos cães que receberam 10 mg/Kg. A emese e as fezes líquidas apareceram após a administração das duas doses mais altas (30 e 90 mg/Kg). O aumento da atividade da fosfatase alcalina sérica é observado em aproximadamente 50% dos que receberam a dose de 30 mg/Kg. Todos os outros achados séricos bioquímicos, bem como todos os resultados hematológicos e de urinálise, apresentaram-se sem relevância durante um ano de tratamento. Não se observou nenhuma alteração visível a olho nu ou microscópica, no fígado ou em outros tecidos.

Estudos teratológicos foram conduzidos em ratos e camundongos com doses aproximadamente 10 a 20 vezes maiores do que a dose diária máxima em seres humanos (200 mg). O cloridrato de sertralina em doses diárias de até 80 mg/Kg não produz efeitos teratogênicos em ratos, apesar da ossificação do esqueleto fetal ser retardada com 20 e 80 mg, devido à diminuição do peso fetal. Da mesma forma uma dose diária de até 40 mg/Kg diariamente não produz efeitos teratogênicos em coelhos, mas uma ossificação retardada do esqueleto associou-se à toxicidade materna com a dose de 40 mg/kg.

Em estudos de reprodução em ratos, a dose diária de 80 mg/Kg de cloridrato de sertralina não produziu resultados inteiramente consistentes. Num estudo, o índice de gravidez pareceu estar reduzido. Esta observação não foi reproduzida num segundo estudo. Baseado nos resultados destes estudos, bem como estudos realizados no período pré e pós natal, a sertralina, na dose de aproximadamente 10 vezes a dose humana máxima, parece causar redução no índice de sobrevivência neonatal, correlacionada com o tratamento recebido. A sertralina não compromete a sobrevivência pós-natal da prole de ratas tratadas apenas antes do décimo sexto dia de gestação. Somente quando as fêmeas são submetidas a tratamento durante toda gestação, ou em sua parte final, é que a prole é afetada adversamente durante os primeiros quatro dias de vida.

O espectro de atividade farmacológica da sertralina no homem é compatível com os dados obtidos em estudos realizados em animais. Ela é devido a efeitos cardiovascular, anticolinérgico e estimulante de SNC. O perfil de sua atividade no EEG indica que a sertralina é um composto psicotrópico não sedativo, mas em altas doses possivelmente possui alguma atividade sedativa. (DOOGAN & CAILLARD, 1988)

Seu perfil farmacocinético permite sua utilização em dose única diária de 50 mg. Atribui-se seus efeitos antidepressivos unicamente à droga mãe, constatando-se que seu metabólito desmetil é inativo em seres humanos. (DOOGAN & CAILLARD, 1988)

A sertralina produz efeitos antidepressivos agudos claros em comparação com placebo e previne a recorrência da depressão em ensaios de longo prazo. O grau de eficácia em tratamento de curto prazo é similar à amitriptilina. (DOOGAN & CAILLARD, 1988)

No Sistema Nervoso Central a sertralina afeta o EEG de forma mais acentuada aproximadamente 6 horas após sua administração, o que coincide com o nível plasmático máximo da droga. Estes efeitos no EEG parecem ser similares àqueles obtidos com antidepressivos relativamente não sedativos, tais como a desipramina. Os testes psicomotores revelam que a sertralina não exerce efeitos sedativos após doses de até 150 mg, mas observam-se algumas evidências de sedação após a administração de dose única de 400 mg. Estes dados são semelhantes àqueles observados nos estudos pré-clínicos e sugerem que a sertralina exerce atividade antidepressora sem produzir efeitos sedativos ou estimulantes relevantes clinicamente. (SALETU & GRÜNBERGER, 1988)

Os efeitos da sertralina no farmacoencefalograma quantitativo (FEEGQ) foram observados em dois estudos. No primeiro, 12 voluntários sadios receberam doses únicas de 50, 100, 150 e 200 mg de sertralina e placebo (ITIL *et al*, 1988). Os efeitos da sertralina no FEEGQ foram mais pronunciados após 6 horas de administração e, com base na comparação com outros agentes, foi classificada como tendo ação entre antidepressora e ansiolítica. Embora a dose de 50 mg não tenha apresentado nenhum efeito sobre o FEEGQ, as diferenças

mais acentuadas entre os tratamentos e os placebos foram observadas com as doses de 150 e 200 mg.

Estes resultados foram confirmados numa comparação subsequente dos efeitos no EEG de doses únicas de 100, 200, e 400 mg de Sertralina com aqueles de 100mg de zimelidina e placebo, em 10 indivíduos (SALETU *et al.* 1986; SALETU & GRÜNBERGER, 1988). 100 mg de sertralina e 100 mg de zimelidina produziram alterações semelhantes que foram interpretadas como reforço discreto no estado de vigília. A sertralina nas doses de 200 mg e 400 mg causou alterações dissociativas que sugeriram um efeito sedativo comparável com o do placebo. Os efeitos máximos da sertralina foram observados entre 4 e 6 horas após a administração da dose. (SALETU & GRÜNBERGER, 1988) Os resultados destes dois estudos são concordantes quanto à eficácia clínica da sertralina e de seus efeitos psicomotores (veja abaixo), enquanto a eficácia do EEG como medida dos efeitos psicotrpicos das drogas ainda é passível de polêmica.

Os efeitos psicomotores da sertralina foram abordados em mulheres saudáveis às quais administrou-se doses únicas de 25, 50, 75 e 100 mg e placebos num estudo randomizado e cruzado. (HINDMARCH & BHATTI, 1988) Os aspectos investigados incluíram a “frequência da fusão de pequenos movimentos rápidos” (FFPMR), tempo de escolha de reação, um teste do processamento de informação e um teste de direção simulada de automóvel. Foram também completadas escalas visuais analógicas para sedação e um questionário para avaliação do sono. Os aspectos objetivos das investigações demonstraram ausência de qualquer efeito depressor na sertralina, e o único efeito significativo foi um aumento do limiar da FFPMR correlacionado com a dose de sertralina, o que é consistente com o efeito de aumento da vigília causado pela droga. Contudo o limiar do FFPMR também pode ser aumentado pela dilatação da pupila e esta possibilidade não foi excluída. Em contraste, os aspectos subjetivos mostraram alguma evidência de sedação correlacionada com a dose. De modo geral, parece que a sertralina não apresentou nenhuma influência consistente no desempenho psicomotor até a dose de 100 mg.

No sistema cardiovascular a sertralina na doses de 100 mg ao dia e de 50 mg três vezes ao dia, não afetou significativamente os intervalos de tempo sistólico (tempo de ejeção ventricular esquerdo, período pré ejeção ou a razão entre estes dois valores), nem se observam alterações clinicamente relevantes no ECG ou na pressão sanguínea. É particularmente digno de nota a alterações da pressão sanguínea postural. A sertralina não possui nenhum efeito significativo na pressão sanguínea tanto em posição supina quanto ereta, ou no intervalo PR, na duração QRS ou nos intervalos QT do eletrocardiograma em homens sadios. Em apenas um dos estudos em voluntários sadios houve um pequeno aumento na pressão sanguínea sistólica após a administração de sertralina. (MATTILA *et al.*, 1988)

A sertralina bloqueia também de forma potente a captação de 5HT pelas plaquetas humanas. Este efeito é consistente com os dados pré-clínicos. O tratamento de homens sadios com doses de 50, 100, 150 e 200 mg de sertralina não apresentaram nenhum efeito farmacológico significativo exceto a inibição da captação de 5-HT. (BUTLER & LEONARD, 1983)

Parâmetros farmacocinéticos da sertralina

Absorção oral:	Alta
Metabolismo pré-sistêmico:	Amplo
Meia-vida plasmática média ($t_{1/2}$):	26h
Volume de distribuição (Vd):	20l/kg
Ligação proteíno-plasmática:	>98%
Tempo para o pico de concentração plasmática (t_{max}):	5-8h
Clearance:	96 ml/min

As concentrações plasmáticas de sertralina podem ser medidas através de cromatografia gasosa associada à espectrometria de massa. (FOUDA *et al.*, 1987; TREMAINE & JOERG, 1989) Também é possível medi-la através de HPLC (WIENER *et al.*, 1990) e por cromatografia gasosa com detecção da captura de elétron. (TREMAINE & JOERG, 1989)

Após administração oral, a sertralina é lentamente absorvida e a concentração plasmática máxima ocorre (C_{max}) após 6-10 horas (FOUDA *et al.*, 1987). A sertralina passa por uma ampla eliminação pré-sistêmica. A biodisponibilidade absoluta no homem não é conhecida. A meia vida média de eliminação terminal plasmática em homens saudáveis é de 24 a 26 horas e para a desmetilsertralina, seu metabólito ativo, é de 66 horas.

Assim como outras drogas antidepressivas ela se liga fortemente à proteína plasmática (>98%). (VAN HARTEN, 1993). Tal qual a fluoxetina e a paroxetina, a sertralina liga-se particularmente à α_1 ácido glicoproteína. (CATTERSON, & PRESKON, 1996) Contudo concentrações de até 300 $\mu\text{g/l}$ de sertralina e 200 $\mu\text{g/l}$ de N-desmetilsertralina, respectivamente, não alteram a ligação proteico-plasmática de duas drogas altamente ligadas às proteínas, a warfarina e o propranolol. (SALETU & GRUNBERGER, 1988) Os dados obtidos em estudos com animais indicam que o volume de distribuição da sertralina é provavelmente grande, aproximadamente 20 l/Kg. (TREMAINE *et al.*, 1989) Assim provavelmente nem diálise, nem hemoperfusão removem quantidades significativas da droga, o que também é esperado com outros antidepressivos. (WARRINGTON, 1991)

Os parâmetros farmacocinéticos da sertralina em voluntários idosos saudáveis (65 anos de idade) são muito semelhantes àqueles dos indivíduos mais jovens (18-45 anos). Contudo, há menos diferença em homens jovens comparados a mulheres jovens e homens idosos comparados com mulheres idosas. Após a administração crônica de sertralina, a concentração plasmática máxima, meia vida e AUC_{0-24h} em estado de equilíbrio são semelhantes nas mulheres jovens e nos homens e mulheres idosos. Nos homens jovens a meia vida é mais curta e a C_{max} e a AUC são menores do que nos outros três grupos. A meia vida média da

sertralina é de 22h em homens jovens e de 31h em mulheres jovens, 37h em homens idosos e 35h em mulheres idosas. A AUC em estado de equilíbrio (após 30 dias de administração) em adultos jovens é de 70 a 80% da AUC dos outros 3 grupos. Desta forma a eliminação da sertralina parece ser levemente mais rápida em homens jovens do que nas mulheres, ou nos homens idosos. Apesar destas diferenças serem estatisticamente significativas, não há evidências de que a dose de sertralina recomendada seja menos efetiva em homens jovens do que nas mulheres ou nos homens mais velhos. Portanto, não há justificativa para que se recomende qualquer ajuste de dose em função tanto da idade quanto do sexo dos pacientes. A meia vida de eliminação terminal da sertralina não se altera com múltiplas doses, nem com o aumento da dose de 50 mg para 200 mg/dia, indicando uma farmacocinética linear, diretamente proporcional à dose nesta faixa (até 200 mg). As concentrações de sertralina e o tempo (<7 dias) para obter o estado de equilíbrio são consistentes com a meia vida de eliminação terminal. As concentrações do estado de equilíbrio são proporcionais à dose. A biodisponibilidade de um dose única de sertralina administrada em cápsula é aproximadamente 91% daquela obtida após uma dose equivalente em solução. (RONFELD *et al.*, 1988; PAGES *et al.*, 1985)

Quando a sertralina é administrada a indivíduos alimentados, a AUC é 39% maior e a C_{max} é 32% maior do que quando é administrada a indivíduos em jejum. O tempo para alcançar a concentração plasmática máxima não se altera. (De VANE, 1994) Estas observações podem estar relacionadas ao metabolismo pré-sistêmico da sertralina.

A farmacocinética da sertralina parece ser semelhante nos obesos e não obesos. Devido à sua lipossolubilidade é provável que a sertralina seja secretada no leite materno e atravesse a barreira transplacentária, mas não estão disponíveis informações específicas.

A sertralina é amplamente metabolizada no fígado. Para determinar a farmacocinética da sertralina em pacientes com insuficiência hepática crônica e estável devido a cirrose hepática, 10 pacientes foram comparados (idade, peso e sexo) a 10 voluntários sadios num estudo aberto. Cada participante recebeu uma

única cápsula contendo 100 mg de sertralina. As amostras sanguíneas foram colhidas até 264h após a administração para as dosagens das concentrações plasmáticas da sertralina. Os resultados demonstraram que o clearance da sertralina é reduzido, com aumento na C_{max} de 1,7 vezes e prolongamento significativa na meia vida de eliminação em pacientes com comprometimento hepático.(DÉMOLIS *et al.*, 1996).

Apenas 0,2% da dose é secretada inalterada na urina. Proporções aproximadamente iguais da dose são eliminadas pela urina e pelas fezes, indicando uma fraca absorção da droga mãe e/ou uma considerável excreção biliar dos metabólitos.

A farmacocinética de uma dose única de sertralina, não é alterada por disfunções renais leves, moderadas ou severas. Apesar de que não se pode prever que tal situação vá ser diferente quando do uso crônico, pois não há dados a respeito, é preciso muito cuidado nos pacientes com doença renal severa, ao menos até que se acumulem dados a respeito. A depressão maior pode ser uma condição de comorbidade em 6,5% dos pacientes com doença renal em estágio final (DREF). (SCHWENK *et al.*, 1995)

Num estudo com o propósito de determinar a farmacocinética da sertralina, em indivíduos com DREF administrou-se a droga na dose de 100 mg a dois pacientes com DREF, anúricos e mantidos em tratamento com hemodiálise (HD), após completar uma sessão de HD. Estes pacientes retornaram para seu esquema regular de HD, aproximadamente 44 horas (dia três) mais tarde. Durante esta sessão de HD foram colhidos 7 ml de amostras sanguíneas arterial (início da HD) e venosa (fim da HD) a cada hora, nos tempos zero (início da hemodiálise), 1, 2, 3 e 4 horas e dias quatro (4) e cinco (5). Em ambos os pacientes a concentração de sertralina no fim da HD foi maior do que aquela dosada no início, então não se calculou a meia-vida intradiálise. Isto pode representar uma redistribuição da sertralina do tecido para o compartimento sanguíneo, assim como descrito para outras drogas ou compostos endógenos (potássio, uréia), após hemodiálise. As concentrações de sertralina, em ambos os indivíduos, 44 e 50 horas pós-dose foi similar àquela relatada em indivíduos com função renal

normal, após a mesma dose. (TREMAINE & JOERG, 1989) Estes resultados são evidências indiretas de que não há alteração na absorção e distribuição da sertralina em indivíduos com DREF quando comparadas com indivíduos não DREF. A meia-vida de eliminação foi de 42-92 h (normalmente 24-36 h) Este estudo não examinou a farmacocinética do principal metabólito da sertralina, a desmetilsertralina. Desconhece-se ele causa toxicidade em pacientes DREF ou acumula-se. (SCHWENK *et al.*, 1995)

Não há qualquer evidência de correlação entre a concentração plasmática da sertralina e seus efeitos terapêuticos. O metabólito desmetil tem em torno de 10% do efeito farmacológico da sertralina, mas não é tido como clinicamente significativo.

A sertralina passa por um extenso metabolismo pré-sistêmico. Após a administração de um composto marcado com isótopo radiativo, observou-se que a sertralina inalterada responde por menos do que 5% da radioatividade plasmática. Menos do que 0,2% da sertralina administrada é detectada inalterada na urina.

Um importante passo primordial do metabolismo da sertralina é a N-desmetilação. Outros passos primordiais são a glucoronização e a formação de carbamil-O-glucoronida através da etapa intermediária de formação do ácido carbâmico. A N-desmetilsertralina apresenta uma meia vida plasmática de eliminação terminal de 62 a 104 horas. Tanto os estudos bioquímicos quanto farmacológicos mostram que a N-desmetilsertralina é substancialmente menos potente do que a sertralina; a N-desmetilsertralina é aproximadamente 10 vezes menos potente que a sertralina como inibidor da reutilização da serotonina neuronal, é virtualmente inativa no teste do camundongo Porsolt, um modelo animal de depressão, e produz efeitos comportamentais inócuos nos ratos e camundongos tratados com doses tão altas como 1g/Kg. Tanto a sertralina quanto a N-desmetilsertralina sofrem uma deaminação oxidativa e uma subsequente redução, hidroxilação e conjugação glucurônica. (TREMAINE *et al.*, 1989) Após a administração oral de sertralina, quantidades iguais de radioisótopos são excretados na urina e fezes, indicando uma significativa excreção biliar dos metabólitos.

O tratamento com sertralina é frequentemente iniciado com dose de 50 mg, um vez ao dia, o que é suficiente para depressões leves. A dose pode ser aumentada até 200 mg diariamente, dependendo da resposta. A sertralina é bem tolerada em estudos de manutenção de até um ano e meio. Ela foi administrada para mais de 3000 pessoas até o presente, sendo que destes, mais de 600 receberam o composto por mais do que três meses. As comparações foram feitas em estudos duplo-cegos, com placebo ou amitriptilina. A droga é superior ao placebo e equivalente em efeito terapêutico à amitriptilina.

Como o tratamento de depressão deve, frequentemente, ser mantido após a fase aguda, são de interesse os resultados dos estudos acerca da eficácia a longo prazo. Um destes estudos demonstrou que a sertralina é superior ao placebo na prevenção tanto da recaída quanto da recorrência. (MONTGOMERY & DOOGAN, 1991)

Quatro casos de superdosagem (máximo de 2,6 g) foram relatados, em todos os casos houve uma rápida recuperação sem sequelas. O monitoramento dos sinais vitais é recomendado juntamente com as medidas de suporte geral. Não há antídotos específicos para a sertralina. Devido ao grande volume de distribuição da droga, a diurese forçada, a diálise, a hemoperfusão e a transfusão não são muito úteis. No manejo da superdosagem deve-se considerar a possibilidade de ter havido ingestão de outras drogas.

Houve relato de convulsões em pacientes tratados com outros bloqueadores da captação de 5-HT, que também podem ocorrer com o uso da sertralina. O uso da mesma não foi avaliado em pacientes com convulsões (os quais foram excluídos das investigações pré-lançamento da droga). Ela não deve portanto, ser administrada a pacientes com epilepsia instável ou mal controlada e deve ser dada com cautela aos pacientes com epilepsia controlada.

Os eventos adversos mais comumente observados (<5%) associados com o uso da sertralina e não observados com incidência equivalente entre pacientes tratados com placebo, ou observados em menor incidência em pacientes tratados com fluoxetina são as queixas gastrointestinais (que incluem náuseas, diarreias, fezes amolecidas, dispepsia), tremores, vertigens, sonolência, aumento de suores

e boca seca. Há relatos de disfunção sexual masculina (ejaculação retardada e impotência) o que também acontece após tratamento crônico com outros inibidores da 5-HT. (FISHER *et al*, 1995). Tratando-se especificamente de náusea e vômito, a incidência é maior, cerca de 20% dos pacientes que fizeram uso da sertralina apresentaram estes sintomas.(RICKELS & SCHWEIZER, 1990)

Uma significativa perda de peso, por decréscimo no apetite, pode constituir um resultado indesejável para alguns pacientes sob tratamento com sertralina, mas em estudos controlados os pacientes apresentam perda de peso mínima, 1 Kg ou 1 a 2 libras em média, comparados com alterações nos placebos. Só raramente foi preciso interromper a administração de sertralina devido à perda de peso.

Ocasionalmente são descritas elevações assintomáticas dos níveis de transaminases séricas (SGOT e SGTP) correlacionadas com o uso da sertralina (aproximadamente 0,8% dos pacientes, com base nas elevações acima de 3 vezes o limite superior normal), normalmente entre 1 e 9 semanas de tratamento; tais efeitos desaparecem prontamente se for suspenso o tratamento. A sertralina também está associada com uma pequena diminuição (aproximadamente 7%) das concentrações de ácido úrico sérico, efeito que parece não ter importância clínica. Um pequeno aumento médio (mas estatisticamente significativo) no colesterol total (aproximadamente 3%) e triglicérides (aproximadamente 5%) também são observados na terapia com sertralina.

O uso da sertralina é contraindicado em neonatos. Numa revisão crítica da literatura sobre o uso de antidepressivos durante a lactação, os autores observaram que não foram encontrados níveis detectáveis das drogas utilizadas nas amostras sanguíneas colhidas dos lactentes. Também não se observaram clinicamente reações adversas nos lactentes quando do uso de sertralina, ao contrário dos eventos observados quando do uso da fluoxetina e da doxepina pela mãe.(WISNER *et al.*, 1996)

Ainda não foram definidas a segurança e a eficiência da sertralina em crianças.

Não se tem experiência dos efeitos da sertralina durante a gravidez humana. Apesar de não terem sido observados efeitos teratogênicos em animais, é prudente evitar o uso da sertralina durante a gravidez.

O perfil das reações adversas nos pacientes idosos é semelhante ao dos pacientes mais jovens. Não parecem necessários ajustes de doses.

Com relação a doenças hepáticas, sabemos que a sertralina é amplamente metabolizada no fígado. Sua farmacocinética ainda não foi estudada em pacientes com disfunção hepática significativa, tampouco os pacientes com disfunção hepática significativa foram avaliados durante o tratamento com sertralina. Por isto a sertralina deve ser evitada em tais pacientes.

A sertralina ainda não foi avaliada ou usada em volume apreciável em pacientes com histórico recente de infarto do miocárdio ou doenças cardíacas instáveis. Os pacientes portadores destes diagnósticos foram excluídos dos estudos clínicos da fase de pré lançamento do produto. Contudo, os eletrocardiogramas de 774 pacientes aos quais foi administrada a sertralina, em estudos duplo-cegos foram avaliados e os dados indicam que o uso da sertralina não está correlacionado com o desenvolvimento de nenhuma anormalidade significativa do ECG.

Interações medicamentosa com Inibidores da monoaminoxidase são potencialmente perigosas. Apesar de não haver nenhum dado clínico disponível para demonstrar os efeitos do uso combinado da sertralina e dos inibidores da MAO é aconselhável evitar seu uso combinado até que estejam disponíveis tais dados específicos, uma vez que a experiência sugere que tal combinação pode produzir uma síndrome serotoninica potencialmente letal.

Com relação a anticoagulantes orais, num estudo comparando o tempo de protrombina, a AUC (0-120 h) após uma dose de warfarina (0,75 mg/Kg) antes e depois de 21 dias de administração, tanto de sertralina (50-200 mg diariamente) quanto de placebo, houve um aumento médio no tempo de protrombina de 8% relativamente à linha basal quando do uso da sertralina, comparado a 1% de diminuição quando do uso de placebo ($p < 0,02$). O tempo de protrombina deve ser

cuidadosamente monitorado quando a terapia com sertralina é iniciada ou interrompida em pacientes sob tratamento com medicação anticoagulante oral.

Num estudo comparando a disposição do diazepam administrado endovenosamente antes e depois de 21 dias de administração tanto de sertralina (50-200 mg/dia com doses crescentemente escalonadas) quanto de placebo, houve um decréscimo de 32% relativamente à linha basal na eliminação do diazepam para o grupo que recebeu sertralina, comparado a um decréscimo de 19% relativamente à linha basal para o grupo placebo ($p < 0,03$). Houve um aumento de 23% na T_{max} para a desmetildiazepam no grupo que recebeu sertralina comparado a 20% de diminuição no grupo que recebeu placebo ($p < 0,03$).

O risco do uso de sertralina em combinação com outras drogas ativas no SNC ainda não foi sistematicamente avaliado.

Num estudo com voluntários sadios que incluía grupo controle recebendo placebos, a administração de duas doses de sertralina não alterou significativamente os níveis de lítio em estado de equilíbrio ou a eliminação renal de lítio.

Num estudo com voluntários sadios que incluía grupo controle recebendo placebo, a administração de sertralina durante 22 dias (incluindo 200 mg diariamente nos últimos 13 dias) causou uma diminuição estatisticamente significativa de 16% da linha basal na eliminação de tolbutamida administrada em dose de 100 mg endovenosamente. A administração de sertralina não alterou significativamente nem a ligação proteico-plásmática nem o volume aparente de distribuição da tolbutamida, sugerindo que a diminuição na eliminação deveu-se a uma alteração no metabolismo da droga.

A sertralina foi administrada a 10 homens sadios e não apresentou nenhum efeito na atividade de bloqueio β -adrenérgico do atenolol.

Os estudos pré-clínicos demonstraram que a sertralina induz as enzimas microsossomais hepáticas. Estudos clínicos demonstraram que a sertralina induz as enzimas microsossomais de forma mínima mas estatisticamente significativa, como

demonstra a diminuição de apenas 5% na meia-vida da antipirina, que se observa após a administração de 200 mg de sertralina, diariamente durante 21 dias.

Não existem estudos clínicos que definam os riscos ou benefícios do uso combinado de terapias eletroconvulsivas (TEC) e sertralina.

Num estudo em voluntários sadios, doses de até 150 mg/Kg de sertralina, administrada por sete dias não aumentaram os efeitos do álcool nas funções do SNC. Apesar da sertralina não potenciar os efeitos cognitivos e psicomotores do álcool nos experimentos com indivíduos sadios, o uso concomitante de sertralina e álcool em pacientes deprimidos não é recomendado. (DOOGAN & CAILLARD, 1988)

A administração concomitante da cimetidina pode produzir uma diminuição da taxa de eliminação e dos primeiros passos metabólicos da sertralina. Foi realizado um estudo cruzado no qual administrava-se placebo ou 800 mg de cimetidina, diariamente na hora de dormir. Uma dose única de 100 mg de sertralina em comprimidos foi administrada com a refeição noturna no segundo dia de ambos os tratamentos. A AUC da sertralina foi 50% mais alta e a C_{max} 24% também mais alta, durante o tratamento com cimetidina comparado com o tratamento com placebo. A meia-vida da sertralina foi de 22 horas durante o tratamento com placebo e de 28 horas durante o tratamento com cimetidina.

OBJETIVO

A proposta deste estudo foi avaliar a bioequivalência, comparando a biodisponibilidade de duas formulações comerciais de cloridrato de sertralina, em dose única de comprimidos de 50 mg, em 24 voluntários sadios, de ambos os sexos. As formulações comerciais são respectivamente a formulação teste (**Tolrest**[®] dos Laboratórios Biosintética) e referência (**Zoloft**[®] dos Laboratórios Pfizer Limitado)

MATERIAIS E MÉTODOS

Protocolo Clínico

Vinte e quatro voluntários sadios de ambos os sexos (12 do sexo masculino e 12 do sexo feminino) com idade entre 18 e 34 anos (média $\pm$ DP: 24.1 ± 4.32 anos), medindo entre 154 e 177 cm (165.7 ± 6.24 cm) e pesando entre 50 e 79 kg (63.6 ± 9.12 kg), com variação de 15% do peso corporal ideal, foram selecionados para o estudo no Ambulatório da Unidade de Farmacologia Clínica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Ceará. Todos os voluntários foram esclarecidos sobre o estudo antes de darem o seu consentimento por escrito, para participar do mesmo. O protocolo clínico foi aprovado pelo (COMPEPE) Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde e Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará. (Anexo)

Os voluntários não apresentavam doenças cardíacas, hepáticas, renais, pulmonares, gastrintestinais, neurológicas e hematológicas, como comprovado pela avaliação clínica realizada durante um período de 4 semanas antes do início do estudo, que compreendeu a seleção clínica, eletrocardiograma e exames laboratoriais que foram os seguintes:

- Hemograma
- Glicemia de jejum
- Uréia
- Creatinina
- Transaminases oxalacética
- Fosfatase alcalina
- Gama glutamil transpeptidase (δ GT)
- Ácido úrico
- Bilirrubinas totais
- Colesterol total
- Sorologias para hepatites B e C
- Urinálise
- Proteínas totais
- Albumina sérica
- Fosfatase alcalina
- Transaminase pirúvica)
 - Sódio
- Potássio
- Cloretos
- Bilirrubinas frações
- Triglicérides
- Sorologia para HIV

- Teste de gravidez (dosagem de gonadotrofinas) para os voluntários do sexo feminino.

Procedimento

O protocolo do estudo foi submetido ao (COMPEPE) Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde e Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará para aprovação de acordo com a resolução 196/96.

Todos os voluntários foram esclarecidos durante o processo de seleção dos possíveis efeitos adversos causados pela droga em estudo e dos termos do compromisso assumido antes, durante e depois da pesquisa. Antes do internamento, o termo de consentimento foi lido, detalhadamente esclarecido e assinado, em três vias, por todos aqueles que participaram.

O estudo clínico consistiu de um protocolo com estudo aberto e randomizado, cruzado, de duas fases e um intervalo de 14 dias entre cada fase. Em cada fase, os voluntários foram hospitalizados por 48 horas, internados às 22 horas, na véspera do estudo, após terem jantado uma refeição normal e estiveram desde então sob cuidados médicos e de enfermagem. Após as 23 horas foi instituído o jejum, que durou 8 horas. Na manhã seguinte, às 7 horas, eles receberam uma dose única de 50 mg de sertralina das seguintes formulações : 1 comprimido de Tolrest® (lote nº 97051468 com data de vencimento em 05/2000) a formulação teste (Laboratórios Biosintética, Brasil) ou 1 comprimido de Zoloff® (lote nº 61872039-B, com data de vencimento em 10/98) a formulação referência (Laboratórios Pfizer, Brasil), ingeridos com um copo d'água potável (cerca de 200 ml).

Os voluntários permaneceram em jejum por 4 horas após a administração do comprimido de sertralina, quando então a primeira refeição (almoço), dieta geral, foi ingerida, o jantar foi servido 12 horas após a administração do fármaco. Outros alimentos não foram permitidos. A ingestão de líquidos foi permitida à vontade após o almoço, mas bebidas contendo xantinas (chá, café e bebidas a base de cola) foram evitadas. Não foi permitido fumar durante o período de internação. O consumo de bebidas alcoólicas foi limitado durante o período de estudos e evitado completamente desde 48 horas antes do início de cada fase.

A coleta de amostras sanguíneas foi iniciada imediatamente antes da administração do comprimido de 50 mg de sertralina e ainda após 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 48 e 96 horas após a dose.

Os voluntários permaneceram internados até a coleta sanguínea de 48 horas, após o que tiveram alta. 96 horas após a administração do fármaco os voluntários retornaram à Unidade de Farmacologia Clínica para a última coleta de amostra sanguínea.

Em cada coleta de amostra a pressão arterial sistólica e diastólica (medida por método não invasivo, com esfigomanômetro) e a frequência cardíaca foram registradas.

As amostras de sangue (10 ml) de uma veia antecubital foram coletadas em tubos contendo EDTA dissódico (1 mg/ml de sangue). Após, as amostras de sangue foram centrifugadas a 4000 rpm por 10 minutos à temperatura ambiente e o plasma decantado e estocado a -20°C até ser usado no ensaio para análise de seu conteúdo de sertralina. Todas as amostras de cada voluntário foram analisadas no mesmo dia para evitar variação interensaio. As concentrações plasmáticas de sertralina foram determinadas por cromatografia líquida de fase-reversa acoplada à espectrometria de massa (LC-MS-MS) com ionização de "eletrospray" de íons positivos (ES+) no modo de monitoramento de reação múltipla (MRM).

Metodologia analítica

ANÁLISE DAS AMOSTRAS

Meio (0.5) ml do plasma do voluntário e da curva de calibração (soluções padrões preparadas em plasma livre de drogas, contendo de 0.5 a 50 ng de sertralina por ml) foram empregados para a extração em tubos apropriados, após adição de solução padrão interna (desipramina em água, concentração final de 50 ng/ml). Os tubos de tampão carbonato (0.5 ml, pH 9.4) foram agitados em vórtice rapidamente e mantidos à temperatura ambiente por 5 minutos. Então o dietil-éter/hexano (3 ml, 80/20) foi adicionado e as amostras agitadas vigorosamente em vórtice por 30 segundos. Em seguida os tubos foram centrifugados a 2000 rpm, por 10 minutos a 4°C. A fase orgânica, camada superior, foi cuidadosamente removida e transferida com pipeta de Pasteur siliconizada para tubo de ensaio também siliconizado e evaporada em banho-seco a 37°C, sob uma corrente suave de N₂. O resíduo foi reconstituído com 200 µl da fase móvel A (ver condições cromatográficas) e transferidas para microtubos, tampados hermeticamente e colocadas na bandeja do injetor automático, HP 1100. Uma alíquota de 50 µl foi injetada automaticamente no cromatógrafo líquido.

As amostras dos voluntários, as soluções padrões da curva de calibração e as soluções de controle de qualidade foram analisadas em duplicata. As análises foram repetidas quando a variação em relação à média das concentrações da droga nas amostras foi superior a 15%.

As constantes de eliminação terminal de primeira ordem (k_e) da sertralina foi determinada a partir da equação de regressão linear entre o logaritmo da concentração e o tempo. A meia vida ($t_{1/2}$) foi calculada empregando a equação $t_{1/2} = (\ln 2 / k_e)$.

INSTRUMENTAL UTILIZADO

A análise cromatográfica foi realizada com um sistema de cromatografia líquida Hewlett-Packard, modelo 1100 (Hewlett-Packard Co., EUA), composto de uma bomba binária (mod. G1312A), componentes do termostato para a coluna (mod. G1316A), desgaseificador (mod. G1322A), injetor automático (mod. G1329A), e regulador de temperatura do injetor (mod. G1330A).

O sistema de CLAE operou acoplado a um espectrômetro de massa com quadropolos duplos, marca Micromass, modelo Quattro II (Micromass Ltd., Wythenshave, Inglaterra).

A aquisição dos dados foi realizada por um microcomputador, marca Digital, mod. Celebris GL 6200 PC, utilizando o programa MassLynx, versão 2.3 (Micromass Ltd., Wythenshave, Inglaterra), gerenciado pelo Windows NT, versão 4.0 (Microsoft Corp., EUA).

As amostras foram injetadas automaticamente numa coluna cromatográfica de fase-reversa com 150 mm de comprimento por 4,6 mm de diâmetro interno, empacotadas com partículas de 4 μm de diâmetro, constituídas de sílica ligada a um polímero (octadecilssilano) (Genesis, 4 μm , 150 x 4,6 mm, Jones Chromatography Ltd., Inglaterra), precedida de uma guarda-coluna empacotada com o mesmo tipo de material (Genesis, 4 μm , 10 x 4,6 mm, Jones Chromatography Ltd., Inglaterra).

CONDIÇÕES CROMATOGRÁFICAS E ESPECTROMÉTRICAS

A fase móvel preparada no momento de uso e filtrada a vácuo em membrana de náilon com 0,45 μm de porosidade, consistiu de uma mistura de 2 soluções. A solução A era composta de 52% de acetonitrila e 48% de formiato de amônia a 25 mM e a solução B constituída de 80% de acetonitrila e 20% de formiato de amônia a 25 mM. O gradiente, expresso como a porcentagem da solução B, teve o seguinte perfil temporal: 20% a 100% em 4 min; a corrida foi

parada aos 6 minutos. A fase móvel foi bombeada a um fluxo de 0.8 ml/min, através de uma coluna de fase-reversa (Genesis, 4 μ m, C 18, 150 x 4.6 mm), precedida de uma guarda-coluna empacotada com o mesmo tipo de material (Genesis, 4 μ m, 10 x 4,6 mm). A coluna foi mantida em operação à temperatura de 40°C e uma válvula de desvio de fluxo foi empregada para desviar o eluente da coluna para o lixo no momento apropriado. A temperatura do injetor automático foi mantida a 10°C. Para lavar o sistema de injeção, um frasco contendo 2 ml de uma solução a 50% (v/v) de acetonitrila foi colocado na posição “100” da bandeja do injetor. Um divisor de fluxo do eluente oriundo da coluna foi utilizado (aproximadamente 1:15) de modo que somente um fluxo em torno de 50 μ l/min foi conduzido ao espectrômetro de massa. Uma alíquota de 20 μ l da amostra, obtida após a reconstituição do resíduo com 200 μ l da solução A foi injetada automaticamente no sistema LC-MS-MS.

O espectrômetro de massa operou com ionização de “eletrospray” de ions positivos (ES+) no modo de monitoramento de reação múltipla (MRM) dos seguintes ions: desipramina, como padrão interno (MRM de 267,08 > 208,30) e sertralina (MRM de 306,03 > 158,80) cujos tempos de retenção foram de 3,5 e 4,0 min., respectivamente. Outros parâmetros para ambas as substâncias foram: tempo de espera ajustado a 0,1 s, voltagem do cone de 25 V, a energia de colisão de 20 eV e a pressão do gás (argônio) foi de 3×10^{-3} mbar.

PRODUTOS FARMACÊUTICOS

As formulações de sertralina foram os comprimido de Tolrest[®] (lote n^o 97051468 com data de vencimento em 05/2000) a formulação teste (Laboratórios Biosintética, Brasil) e os comprimido de Zoloft[®] (lote n^o 61872039-B, com data de vencimento em 10/98), a formulação referência (Laboratórios Pfizer, Brasil)

Análise farmacocinética e estatística

As curvas individuais da concentração plasmática de sertralina, em função do tempo, foram construídas para cada voluntário, lançando-se no eixo dos *y* as concentrações de sertralina encontradas e no eixo dos *x* os tempos em que as amostras foram coletadas. A concentração plasmática máxima observada ($C_{\max}$) e o tempo necessário para atingi-la ($T_{\max}$) foram obtidos a partir de cada curva.

A área sob cada curva individual de concentração da droga *versus* tempo de 0 a 96 h [$AUC_{(0-96)}$] foi calculada usando-se o método trapezoidal. A extrapolação da $AUC_{(0-96)}$ ao infinito [$AUC_{(0-\infty)}$] foi obtida pela adição do valor C_{96}/k_e à $AUC_{(0-96)}$ calculada (onde C_{96} corresponde à concentração plasmática 96 horas após a administração da droga). A razão $C_{\max}/AUC_{(0-\infty)}$ foi também empregada como um índice adicional de medida da velocidade de absorção (de acordo com ENDRENYI *et al.*, 1991).

A constante de velocidade de eliminação terminal de primeira ordem (k_e) foi estimada pelo cálculo da regressão linear pelo método dos mínimos quadrados, utilizando-se as concentrações que compõem a fase de decaimento terminal. O tempo de meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) foi derivado do k_e onde $t_{1/2} = \ln 2/k_e$.

A distribuição da população foi analisada usando-se o gráfico de Probit e o teste de Kolmogorov-Smirnov (KS). A distribuição normal foi aceita quando não se observasse interrupção no gráfico de Probit para AUC ou valores de $C_{\max}$ e o teste de Kolmogorov-Smirnov não pôde ser considerado inconsistente de acordo com a distribuição de Gaussian, se $p > 0,10$ (o valor de 'p' advém de [DALLAL & WILKINSON, 1996]).

A análise estatística empregada para verificar se as formulações foram bioequivalentes baseia-se na metodologia sugerida por STEINIJANS *et al.* (1991). Assim, a bioequivalência para as formulações de sertralina, foi analisada através do cálculo das razões individuais teste/referência para $AUC_{(0-96)}$, $AUC_{[0-\infty]}$, $C_{\max}$, $C_{\max}/AUC_{[0-\infty]}$, $t_{1/2}$, e k_e e das diferenças individuais para $t_{\max}$, juntamente com as

médias e os intervalos de confiança de 90% (I C 90%). A inclusão dos valores dos I C 90% para as razões percentuais dentro do intervalo de bioequivalência de 80 - 125%, e a inclusão do valor "zero" dentro do I C 90% para as diferenças, foram as condições adotadas para aceitar-se a bioequivalência das formulações. Para tal, os parâmetros farmacocinéticos foram analisados empregando-se testes paramétricos (ANOVA para dados não transformados e transformados por logaritmo) e não paramétricos (teste de Wilcoxon de soma dos escores, de acordo com HAUSCHKE *et al.*, 1990), com o auxílio do programa de computador "Bioequivalence Program for two-Period Crossover Studies", versão 3.4, de Herman P. Wijnand.

RESULTADOS

Para todos os voluntários, ambas as formulações de sertralina foram bem toleradas na dose administrada. Não foram relatadas reações adversas graves e os parâmetros bioquímicos permaneceram inalterados e dentro dos limites da normalidade. Não houve alterações significativas na diversas tomadas de pressão arterial e contagens da frequência cardíaca dos voluntários avaliados. Os dados são apresentados nas tabelas e figuras que se apresentam.

A tabela 1 mostra os parâmetros farmacocinéticos, calculados para cada formulação, obtidos dos 24 voluntários após administração do comprimido de 50mg de sertralina.

A tabela 2 mostra a análise estatística da $AUC_{(0-96)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} , k_e , $t_{1/2}$, e $C_{max}/AUC_{(0-\infty)}$ e suas respectivas razões teste/referência, entre ambas as formulações de sertralina

A figura 2 mostra os gráficos dos cromatogramas íons típicos selecionados.

O método descrito aqui era linear de 0,5 a 50 ng/ml. A precisão medida como desvio padrão relativo (%) da média geral sobre 3 concentrações plasmáticas controle (2, 15 e 40 ng/ml) foram 11,65; 7,75 e 8,14; respectivamente. O limite de detecção foi 0,25 ng/ml

A figura 3 mostra o gráfico de Probit dos valores de AUC *versus* a ordem dos voluntários.

A concentração da sertralina plasmática (média $\pm$ SD) *versus* o perfil do tempo, obtida após uma única dose de cada formulação do comprimido de 50 mg de sertralina é mostrada na figura 4.

Tabela I. Valores dos parâmetros farmacocinéticos obtidos de 24 voluntários sadios, de ambos os sexos, após a administração de 50 mg de cada uma das formulações de sertralina (Formulação Teste = TOLREST®, ou Formulação Referência = ZOLOFT®), em estudo de bioequivalência.

Parâmetros	TOLREST®	ZOLOFT®
$AUC_{(0-96)} (ng\ h\ ml^{-1})$		
Média geométrica	448,6	473,2
I C 90%	392,5 – 504,7	410,9 - 535,5
$AUC_{(0-\infty)} (ng\ h\ ml^{-1})$		
Média geométrica	488,3	526,0
I C 90%	423,3 – 553,3	458,6 - 613,4
$C_{max} (ng/ml)$		
Média geométrica	16,4	15,9
I C 90%	13,6 – 19,2	13,2 - 18,6
$C_{max} / AUC_{(0-96)} (h)$		
Média geométrica	0,042	0,040
I C 90%	0,036 - 0,044	0,038 - 0,043
$k_e (h^{-1})$		
Média geométrica	0,025	0,025
I C 90%	0,024- 0,027	0,023 - 0,027
$t_{1/2} (h)$		
Média geométrica	28,0	29,5
I C 90%	26,5 – 29,6	27,1 - 31,9
$T_{max} (h)$		
Mediana	5,0	5,0
Faixa de valores	2,0 – 18,0	2,0 - 12,0

I C - Intervalo de Confiança.

Tabela II. Análise estatística das razões individuais da $AUC_{[0-96]}$, $AUC_{[0-\infty]}$, C_{max} , k_e , $t_{1/2}$ e $C_{max} / AUC_{(0-90)}$ e das diferenças individuais de t_{max} entre as duas formulações de sertralina.

TOL/ZOL	Análise paramétrica		Análise não-paramétrica*	
	Média geom.	I C 90%	Ponto estimado	I C 90%
$AUC_{[0-96]}$				
% Razão	95,2	90,7 – 100,0	000	000
$AUC_{[0-\infty]}$				
% Razão	94,6	89,3 – 100,3	000	000
C_{max}				
% Razão	99,9	91,73 – 108,8	000	000
$C_{max}/AUC_{[0-96]}$				
% Razão	104,0	94,6 – 114,3	83,4	75,3 – 93,2
k_e				
% Razão	103,6	98,6 – 108,9	100,0	91,0 – 107,2
$t_{1/2}$				
% Razão	96,0	91,3 – 101,0	100,7	93,7 – 110,0
T_{max}				
% Razão	102,3	86,5 – 121,0	000	000

TOL = TOLREST® (Formulação teste); ZOL = ZOLOFT® (Formulação referência)

I C - intervalo de confiança.

2 ng/mL

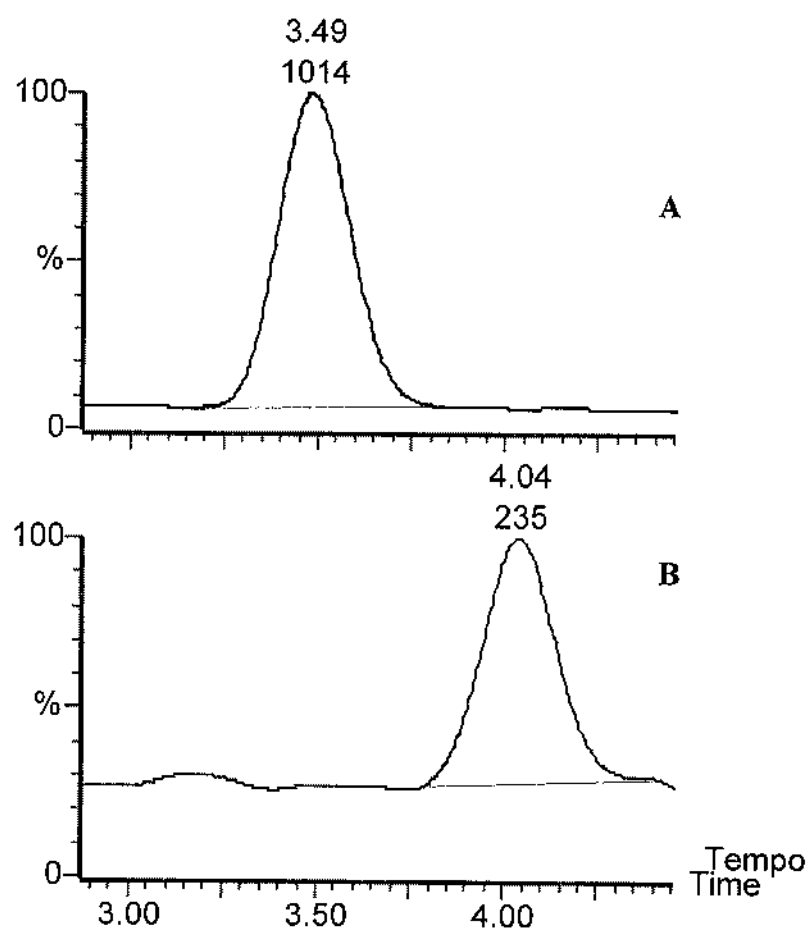


Figura 2: Cromatogramas de íon selecionado (MRM).

A: MRM de dois canais ES+: 267.08>208.30 para desipramina.

B: MRM de dois canais ES+: 306.03>158.80 para sertralina.

Os picos mostram tempo de retenção e área integrada.

Gráfico de Probit (24 voluntários)

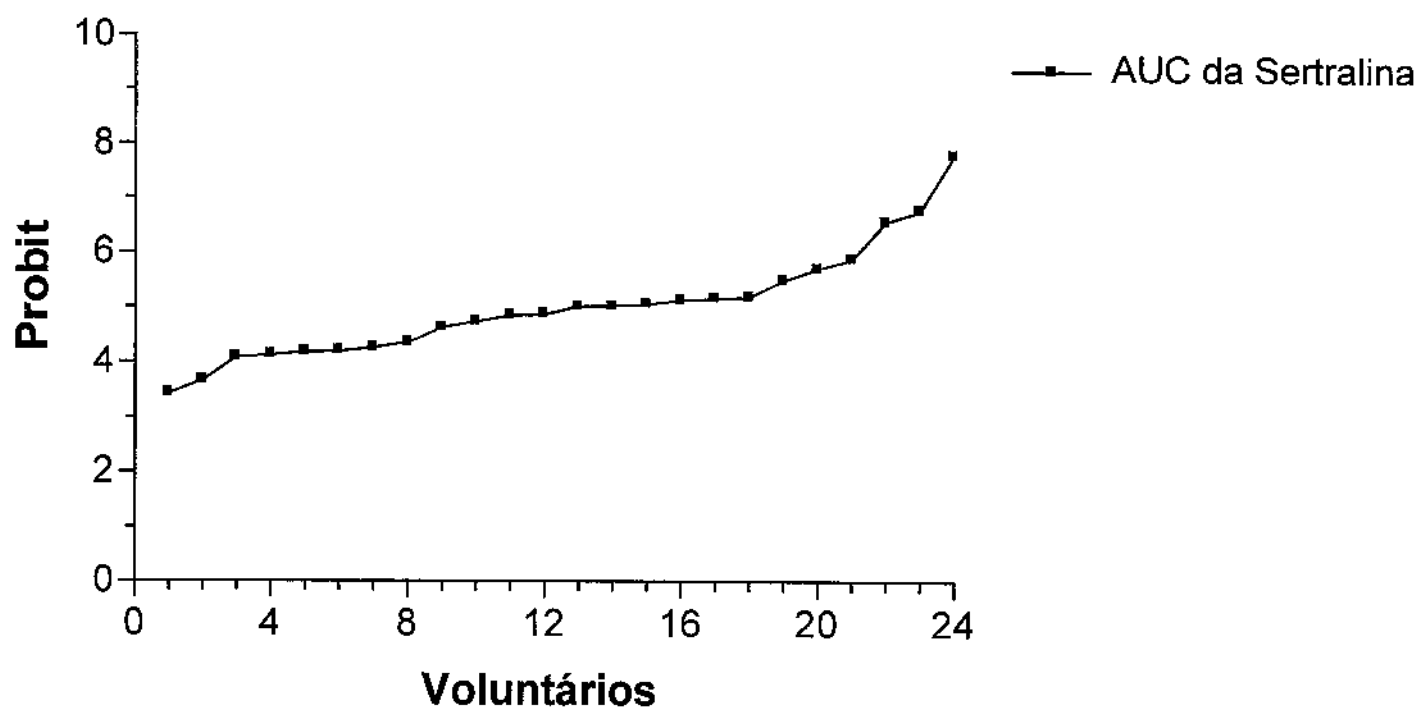


Figura 3: Gráfico de Probit do valor de AUC.

coeficiente de Pearson $r = 0,93$, 95% I C = 0,85-0,97.

distância KS = 0,18 $p > 0,43$.

Sertralina curva da concentração pelo tempo

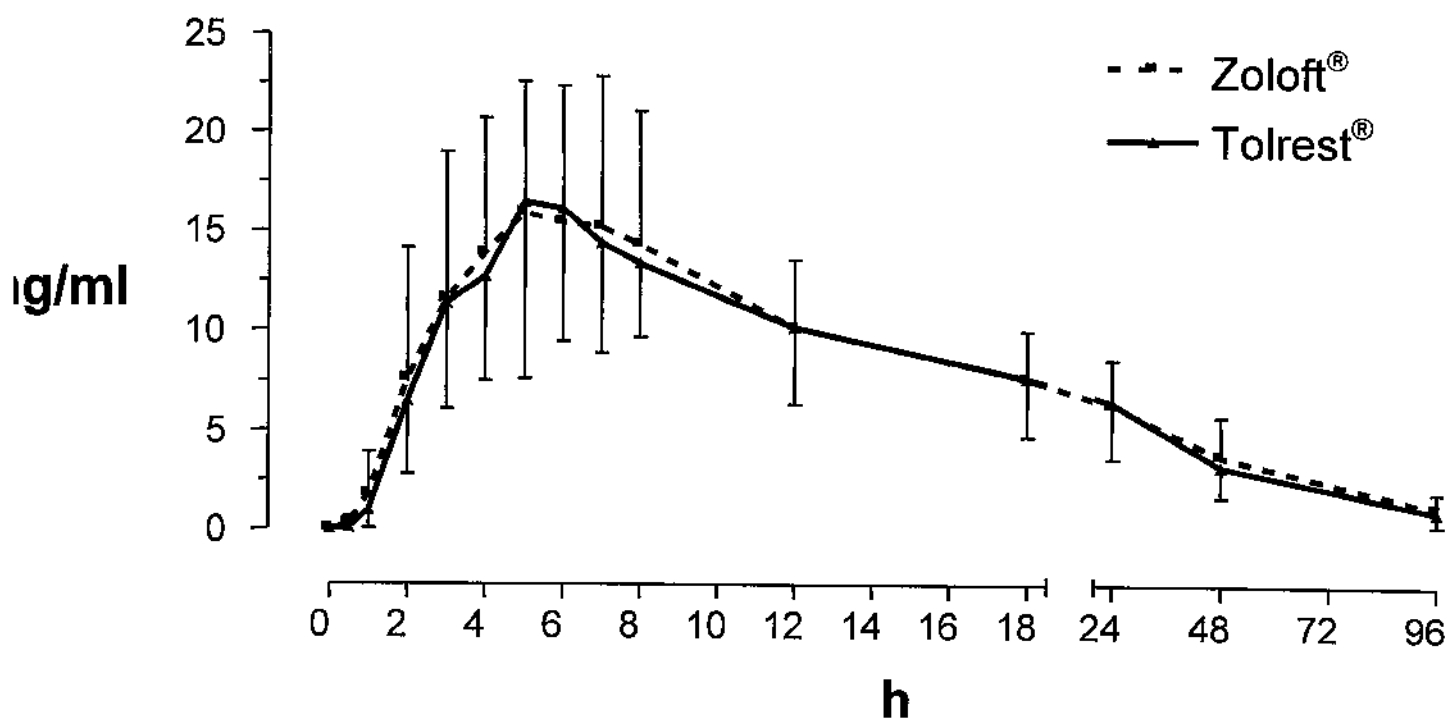


Figura 4. Curva de concentração de sertralina pelo tempo .

Os dados são mostrados como média $\pm$ S.D.

DISCUSSÃO

O objetivo deste trabalho foi avaliar a bioequivalência de duas formulações comerciais de comprimidos de sertralina, droga antidepressiva.

O método LC-MS-MS aqui descrito para quantificação de drogas está de acordo com os conceitos de alta sensibilidade, especificidade e grande volume de amostras requeridos pelos estudos de farmacocinética.(BENNET *et al.*, 1997) Outros métodos descritos para a sertralina usando HPLC quantificam a substância analisada a 25-300 ng /ml (EAP *et al.*, 1996; PATEL *et al.* 1996); comparado à escala de variações de subnanograma como aqui apresentado, este método é mais seletivo e específico porque a obtenção de dados foi realizada com MRM. Por outro lado, implementou-se para rotina o método LC-MS-MS.

O metabolismo da sertralina dá-se no citocromo P450 (CYP), principalmente CYP2D6 e provavelmente CYP1A2. As drogas que são metabolizadas pelo CYP2D6 podem ter dois diferentes fenotipos: metabolismo pobre e metabolismo extensivo. Por outro lado a sertralina, diferente do outros ISRS como a fluoxetina (LANE, 1996) ou paroxetina (ALDERMAN, 1997), é somente um fraco inibidor deste citocromo (KOBAYASHI *et al.*, 1995). Desconhecemos informações de evidências *in vivo* para esta distinção no metabolismo da sertralina.

Para avaliar o fenotipo dos metabolismo da sertralina, podemos assumir a hipótese de distribuição normal no caso de somente um fenotipo metabolizador.

Para responder à pergunta da hipótese de distribuição normal, o gráfico de Probit mostrou ser um dos caminhos mais consistentes (ENDRENYI & PATEL, 1991; JACKSON *et al.*, 1989a, 1989b) Na população estudada por nós, os valores de AUC e C_{max} no gráfico de Probit não mostraram nenhuma interrupção ou quebra na linha gráfica. O teste de Kolmogorov-Smirnov indicou que a população estudada (n=24) não é inconsistente com a população Gaussiana.

A média aritmética de $t_{1/2}$ para esta amostra está de acordo com o conhecimento geral desta droga (RONFELD *et al.*, 1998) e os outros dados estão de acordo com DÉMOLIS *et al.*(1996).

A variância de C_{max} , $AUC_{(0-96)}$ e $AUC_{(0-\infty)}$ não evidencia diferença estatisticamente significativa na amostra estudada, então a homocedasticidade foi aceita.

A adoção de testes paramétricos em análises estatísticas são valores que não pertencem à distribuição Gaussiana e homocedasticidade. Estas duas hipóteses foram aceitas em nosso estudo, então nós realizamos testes paramétricos para a análise de bioequivalência.

Como mostrado na tabela 1, valores farmacocinéticos como média de $AUC_{(0-96)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} , $t_{1/2}$, k_e , $C_{max}/AUC_{(0-96)}$ e $t_{(max)}$ foram similares para ambas as formulações e um importante grau de justaposição foi observado entre o IC de 90% para suas médias geométricas.

A $AUC_{(0-96)}$ e $AUC_{(0-\infty)}$ são ambas reconhecidas como medidas não contaminadas da extensão da absorção. Contudo, a situação para a razão é em estado de fluxo. ENDRENYI *et al.* propôs que a razão $C_{max}/AUC_{(0-96)}$ poderia melhor refletir o índice de absorção que C_{max} . Médias geométricas e o IC de 90% para a razão teste/ referência para ambos $C_{max}/AUC_{(0-96)}$ ou C_{max} sozinho, estão inteiramente incluídos nos 80-125% proposto.

CONCLUSÃO

Uma vez que o I C de 90% para $AUC_{(0-96)}$ e a razão média estão dentro do intervalo de 80-125% proposto pelas autoridades do FDA (1985, 1993), podemos concluir que Tolrest é bioquivalente para extensão de absorção.

As razões médias de C_{max} ou razão de C_{max}/AUC estavam dentro do intervalo proposto, podemos então concluir que a formulação teste (Tolrest®) foi bioequivalente à formulação referência (Zolof®) para a extensão de absorção após a administração de uma única dose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALDERMAN, J.; PRESKORN, S.H.; GREENBLATT, D.J.; HARRISON, W.; PENENBERG, D.; ALLISON J.; CHUNG, M. - Desipramine pharmacokinetics when coadministered with paroxetine or sertraline in extensive metabolizers. *J Clin Psychopharmacol.*, **4**: 284-291, 1997.
- BALDESSARINI, R.J. - Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: GOODMAN, L.S. & GILMAN A. - **The pharmacological basis of therapeutics**. 9.ed. United States of America, Library of Congress, 1996. p.399-459.
- BENNETT, P.K.; YU-TSYR LI; EDOM, R.; HENION, J. - Quantitative determination of orlistat (tetrahydrolipostatin, RO18-O647) in human plasma by HPLC coupled with ion spray tandem mass spectrometry. 1997.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portarias de 10 de janeiro de 1994 . Diário Oficial [da República Federativa do Brasil], Brasília, v. 132 nº 8, p. 197-198, 12 jan. 1994. Seção 2.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução nº 1, de 13 de junho de 1988. Diário Oficial [da República Federativa do Brasil], Brasília, v.127, nº 4, p. 309-319, 5 jan. 1989. Seção 1.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996. *Cadernos de Ética em Pesquisa*, CONEP/CNS, Brasília. **1**: 34-42, 1998.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução nº 251, de 5 de agosto de 1997. *Cadernos de Ética em Pesquisa*, CONEP/CNS, Brasília. **1**: 43-46, 1998.
- BUTLER, J. & LEONARD, B.E. - Plateled serotonergic system in depression and following sertraline treatment. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, **3**: 343-47, 1983.
- CATTERSON, M L. & PRESKON, S.L. - Phamacokinetics of seletive serotonin reuptake inhibitors: clinical relevance. *Pharmacol & Toxicol.*, **78**: 203-208, 1996.
- Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas—Coord. Organiz. Mund. da Saúde; trad. Dorgival Caetano.—Porto Alegre: Artes Médicas, 1993 (F30—F39 Transtornos do humor [afetivos]) p.108-129.
- DALLAL, G.E. & WILKINSON, L.. - An analytic approximation to the distribution of Lilliefors's test statistic for normality. *Am Statistician*, **40**: 294-296, 1986.
- DE VANE, C.L. - Pharmacokinetics of the newer antidepressants: clinical relevance. *Am J Med.*, **97 (suppl 6A)**: 13S-23S, 1994.

- DÉMOLIS, J-L.; ANGEBAUD, P.; GRANGÉ, J-D.; COATES, P.; FUNCK-BRENTANO, C.; JAILLON, P. – Influence of liver cirrhosis on sertraline pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol.*, **42**: 394-397, 1996.
- DERRIDA, J. *A farmácia de Platão*. São Paulo: Iluminuras, 1991. 126 p.
- DOOGAN, D.P. & CAILLARD, V. - Sertraline: a new antidepressant. *J Clin Psychiatry*, **49 (Suppl 8)**: 46-51, 1988.
- EAP, C.B.; BAUMANN, P. – Analytical method for the quantitative determination of selective serotonin reuptake inhibitors for therapeutic drug purposes in patients. *J Chromatogr B Biom Appl.* **686**: 51-63, 1996.
- ENDRENYI, L. & PATEL, M. - Evaluation of two assumptions: single straight line, and single normal distribution. *TIPS* **12**: 293-296, 1991.
- ENDRENYI, L.; FRISCH, S.; YAN, W. – C_{max}/AUC is clearer measure than C_{max} for absorption rates in investigation of bioequivalence. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.*, **29**: 394-399, 1991.
- FISHER, S.; KENT, T.A.; BRYANT, S.G. - Postmarketing surveillance by patient self-monitoring: preliminary data for sertraline versus fluoxetine. *J Clin Psychiatry*, **56**: 288-296, 1995.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Bioavailability and Bioequivalence Requirements. Federal Register, part 320, p. 154-173, 1985.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.. *In vivo* bioequivalence guidances. *Pharmacopeial Forum*, **19**: 6501-6508, 1993.
- FOUDA, H.G.; RONFELD, R.A.; WEIDLER, D.J. - Gas chromatographic-mass spectrometric analysis and preliminary human pharmacokinetics of sertraline, a new anti-depressant drug. *J. Chromatogr.*, **417**: 197, 1987.
- FRANCES, A.; FIRST, M.B.; PINCUS, H.A. - Transtornos do Humor. In: _____ - **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais DSM-IV™**. trad. Dayse Batista; 4.ed. Porto Alegre, Artes Médicas, 1995. p.303-374.
- FRAZER, A. - Antidepressants. *J. Clin. Psychiatry*, **58 (suppl. 6)**: 9-39, 1997.
- HAMELIN, B.A.; TURGEON, J.; VALLE, F., BELANGER, P.M, PAQUET, F.; LeBEL, M. - The disposition of fluoxetine but not sertraline is altered in poor metabolizers of debrisoquin. *Clin Pharmacol Ther.*, **60(5)**: 512-521, 1996.

- HAUSCHKE, D.; STEINIJANS, V. W. ; DILETTI, E. – A distribution-free procedure for the statistical analysis of bioequivalence studies. *Int J Clin. Pharmacol Ther Toxicol.*, **28**: 72-78, 1990.
- HEYM, J. & KOE, B.K. – Pharmacology of sertraline: a review. *J Clin Psychiatry*, **49 (suppl. 8)**: 40-45, 1988.
- HINDMARCH, I. & BHATTI, J.Z. - Psychopharmacological effects of sertraline in normal healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **35**: 221-3, 1988.
- HIPÓCRATES, **Aforismos** Tradução de José Dias de Moraes, São Paulo: Edições Zumbi, 1959. 116 p.
- ITIL, T.M.; MUKHERJEE, S.; DAYICAN, G.; SHAW, G.; ITIL, K.Z. - A dose-finding study with sertraline, a new 5-HT reuptake blocking antidepressant using quantitative pharmac-EEG and brain mapping. *Psychopharmacol.*, **96 (Suppl.)**: 281, 1988.
- JACKSON, R. TUCKER, T.; WOODS, H.F. - Testing for bimodality in frequency distributions of data suggesting polymorphisms of drug metabolism –histograms and probit plot. *Br J Clin Pharmacol.*, **28**: 647-653, 1989.
- JACKSON, R; TUCKER, T.; WOODS, H.F. - Testing for bimodality in frequency distributions of data suggesting polymorphisms of drug metabolism - hypothesis testing. *Br J Clin Pharmacol.*, **(28)**: 655-662, 1989.
- KOBAYASHI, K.; YAMAMOTO, T., CHIBA, K.; TANI, M.; ISHIZAKI, T.; KUROIWA, Y. - The effects of selective serotonin reuptake inhibitors and their metabolites on S-mephenytoin 4'-Hydroxylase activity in human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol.*, **40 (5)**: 481-485, 1995.
- KOE, B.K. - Preclinical pharmacology of sertraline: a potent and specific inhibitor of serotonin reuptake. *J Clin psychiatry*, **51 (12, suppl. B)**: 13-17, 1990.
- KOE, B.K.; LEBEL, L.A.; WELCH, W.M. – [³H] Sertraline binding to rat brain membranes. *Psychopharmacol.*, **100**: 470-476, 1990.
- KOE, B.K.; WEISSMAN, A.; WELCH, W.M.; BROWNE, R.G. - Sertraline, 1S, 4S-N-methyl-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1naphthylamine, a new uptake inhibitor with selectivity for serotonin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **226**: 686-700, 1983.
- KOLB, L.C. – Los comienzos de la psiquiatría. In _____ - **Psiquiatria Clinica Moderna**. 5 ed. México, La Prensa Medica Mexicana, 1976. p.1.
- LANE, R.M. - Pharmacokinetic drug interaction potential of selective serotonin reuptake inhibitors. *Int Clin Psychopharmacol.* **11 (Suppl. 5)**: 31-61, 1996.

- LORENZO, B. - Potential artefacts in the use of caffeine to determine acetylation phenotype. *Br J Clin Pharmacol.*, **28**: 207-208, 1989.
- MATTILA, M.J.; SAARIALHO-KERE U.; MATTILA, M. - Acute effects of sertraline, amitriptyline and placebo on the psychomotor performance of healthy subjects over 50 years of age. *J. Clin. Psychiatry*, **49 (Suppl. 8)**: 52-8, 1988.
- MONTGOMERY, S.A. & DOOGAN, D.P. - The influence of different relapse criteria on the assessment of long-term efficacy of sertraline. In: Ashcroft, G.W., ed. - *Depression: a once in a lifetime event?* London, Clinical Neuroscience Press, 1991. p. 37-46.
- NIELSEN, J.A.; CHAPIN, D.S.; JOHNSON Jr., J.L.; TORGERSEN, L.K. - Sertraline, a serotonin-uptake inhibitor, reduces food intake and body weight in lean rats and genetically obese mice. *Am J Clin Nutr.*, **55**: 185S-8S, 1992.
- PAGES, L.J.; GARD, D.C.; MARTINEZ, J.J.; JALLAD, N.S.; FOU DA, H.G.; SHAW, G.I.; WEIDLER, D.J. - Safety and pharmacokinetics of sertraline in healthy young males. *J. Clin. Psychopharmacol.*, **6 (5)**: 286-291, 1985.
- PATEL, J.; SPENCER, E.P.; FLANAGAN, R.J. - HPLC of sertraline and norsesertraline in plasma or serum. *Biomed Chromatogr.*, **10**: 351-354, 1996.
- POTTER, W.Z. & HOLLISTER, L.E. - Antidepressant agents. In: KATZUNG, B.G. *Basic & Clinical Pharmacology* 2. ed. Stamford: Appleton & Lange, 1998. p. 483.
- PRESKORN, S.H. - Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clin Pharmacokinet.*, **32 (suppl 1)**: 1-21, 1997.
- RICHELSON, E. - Farmacologia de antidepressivos: características da droga ideal. *Mayo Clin Proc.*, **69**: 1069-1081, 1994.
- RICKELS, k. & SCHWEIZER, E. - Clinical overview of serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*, **51 (12, suppl B)**: 9-12, 1990.
- RONFELD, R.A.; SHAW, G.L.; TREMAINE L.M. - Distribution and pharmacokinetics of the selective 5-HT blocker sertraline in man, rat and dog. *Psychopharmacol.*, **96 (Suppl.)**: 269, 1988.
- SALETU, B. & GRÜNBERGER, J. - Drug profiling by computed electroencephalography and brain maps, with special consideration of sertraline and its psychometric effects. *J. Clin. Psychiatry*, **49 (Suppl. 8)**: 59-71, 1988.

- SALETU, B.; GRNBERGER, J.; LINZMAYER, L. - On central effects of serotonin reuptake inhibitors: quantitative EEG and psychometric studies with sertraline and zimelidine. *J. Neural Transm.*, **67**: 241-266, 1986.
- SALMONSON, T. Current practice of bioavailability / bioequivalence requirements for immediate release products in European Union. In: MIDHA, K. K. & NAGAI, T. Bioavailability, Bioequivalence and Pharmacokinetics Studies. International Conferences of International Pharmaceutical Federation "Bio-International '96", Tokyo, Business Center for Academic Societies Japan (BCASJ), 1996, p. 51-55.
- SCHALL, R.; LUUS, H.G.; STEINIJANS, V.W.; HAUSCHKE, D. - Choise of characteristics and their bioequivalence ranges for the comparison of absoption rates of immediate-release drug formulations. *Int J Clin Pharmacol Ther.*, **32 (7)**: 323-328, 1994.
- SCHWENK, M.H.; VERGA, M.A.; WAGNER, J.D. - Hemodialyzability of sertraline. *Clin Nephrol.*, **44 (2)**: 121-124, 1995.
- SHARGEL, L. & YU, A.B.C. - Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. 3.ed. Connecticut, Appleton & Lange, 1993. 625p.
- SIMANSKY, K.J. & VAIDYA, H. - Behavioral mechanisms for the anorectic action of the serotonin (5-HT) uptake inhibitor sertraline in rats: comparision with directly acting 5-HT agonists. *Brain Research Bulletin*, **25**: 953-960, 1990.
- STEINIJANS, V.W.; HARTMANN, M.; HUBER, R.; RADTKE, H.W. - Lack of pharmacokinetic interaction as an equivalence problem. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.*, **29 (8)**: 323-328, 1991.
- TREMAINE, L.M. & JOERG E.A. - Automated gas chromatographic-eletron-capture assay for the selective serotonin uptake blocker sertraline. *J. Chromatogr.*, **496**: 423-9, 1989.
- TREMAINE, L.M.; WELCH W.M.; RONFELD, R.A. - Metabolism and disposition of the 5-hydroxytryptamine uptake blocker sertraline in the rat and dog. *Drug Metab Dispos.*, **17**: 542-550, 1989.
- TREMAINE, L.M.; WELCH, W.M.; RONFELD, R.A. - Metabolism and disposition of the 5-hydroxytryptamine uptake blocker sertraline in rat and dog. *Drug Met. Disp.*, **17**: 542-50, 1989.
- VAN HARTEN, J. - Clinical pharmacokinetics of seletive serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet.*, **24 (3)**: 203-220, 1993.

- WARRINGTON, S.J. - Clinical implications of pharmacology of sertraline. In: Ashcroft, G.W., ed. - *Depression: a once in a lifetime event?* London, Clinical Neuroscience Press, 1991. p. 11-31.
- WIENER, H.L.; KRAMER, H.K.; REITH, M.E.A. - Separation and determination of sertraline and its metabolite, desmethylsertraline, in mouse cerebral cortex by reverse-phase high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, **527**: 467-472, 1990.
- WISNER, K.L.; PEREL, J.M.; FINDLING, R.L. - Antidepressant treatment during breast-feeding. *Am J Psychiatry*, **153 (9)**: 1132-7, 1996.

ANEXOS



Universidade Federal Ceará
Comitê de Ética em Pesquisa Clínica do Centro
de Ciências da Saúde e do Complexo Hospitalar

Fortaleza, 08 de agosto de 1997

Of. nº 061/97

Processo nº 031/97

Deptº/Serviço: Departamento de Fisiologia e Farmacologia do CCS/UFC

Projeto: "ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE DE 2 PREPARAÇÕES COMERCIAIS DE
SERTRALINA EM VOLUNTÁRIOS SADIOS"

Levamos ao conhecimento de V.Sa., que o **COMEPE** - Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde e Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde, Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996, publicada no Diário Oficial da União em 16 de outubro de 1996, aprovou o projeto em apreço, na reunião do dia **07 de agosto de 1997**.

Atenciosamente,

Dra. Mirian Parente Monteiro

Relator(a) do Processo

Cópia do protocolo clínico enviado ao Comitê de Ética

PROTOCOLO CLÍNICO

Serão selecionados 24 voluntários ambos os sexos (12 masculinos e 12 femininos), com idade de 18 a 45 anos, os quais ficarão internados por um período total de 4 dias, divididos em 2 períodos de 48 horas, intercalados por 14 dias. Os voluntários não terão tomado nenhum outro medicamento por 4 semanas anteriores à data de internação. A seleção dos voluntários será realizada através consulta médica, incluindo rigorosos anamnese e exame físico, no Ambulatório de Farmacologia Clínica, além de realização de eletrocardiograma e exames laboratoriais que corroborarão para a confirmação do estado de higidez:

- Hemograma completo e Velocidade de Hemossedimentação
- Uréia e Creatinina séricas
- Transaminases, Fosfatase-alcalina, Gama-GT, Bilirrubinas
- Ácido úrico, Colesterol e Triglicérides
- Glicemia de jejum
- Proteínas totais e Albumina
- Sódio, Cloro e Potássio
- Urina I
- Protoparasitológico
- Sorologia para hepatite B, hepatite C e HIV

Nos voluntários de sexo feminino será feito exame para detecção de gravidez (β -HCG, dosagem de gonadotrofinas coriônicas).

Os voluntários terão esclarecidas todas suas dúvidas e caso concordem assinarão o termo de consentimento esclarecido (modelo anexo) para participação no estudo.

Os voluntários serão internados na véspera do início do estudo e terão desde então, assistência e cuidados médicos e de enfermagem especializados. Receberão dieta geral até as 23 horas, quando começarão jejum visando o início do ensaio clínico previsto para as 7 horas do dia seguinte. Após as 8 horas de jejum, será feita coleta de sangue (10 ml) através de "butterfly" heparinizado introduzido em veia superficial do antebraço do voluntário. Será feita uma coleta imediatamente antes da administração de 50mg (via oral) de uma das formulações de Cloridrato de sertralina, e outras, nos seguintes intervalos a partir da administração da droga: 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48 e 96 horas

Os voluntários permanecerão em jejum para sólidos até 4 horas após a ingestão de sertralina, a partir de então, receberão dieta geral.

No total serão coletadas 28 amostras de sangue (14 em cada etapa) para dosagem sérica da sertralina.

Em cada fase, os voluntários receberão por via oral uma das seguintes preparações farmacêuticas de sertralina:

Cloridrato de sertralina Pfizer® (1) - Zoloft 50mg
Cloridrato de sertralina Biosintética® (2) - Tolrest 50mg

A concentração sérica de sertralina será determinada por Cromatografia Líquida de Alta Resolução (HPLC). Parâmetros farmacocinéticos tais como concentração máxima atingida (C_{max}), tempo para atingir a concentração máxima (T_{max}) e área sob a curva durante 24 horas (AUC-24h) serão calculados e testes estatísticos paramétricos e não-paramétricos serão realizados para avaliação de possíveis diferenças significativas entre as duas preparações estudadas.

Três dias após o final do estudo, os voluntários serão reavaliados clinicamente e pelos mesmos exames subsidiários realizados na fase pré-estudo.

Os voluntários serão ressarcidos pelas suas despesas e prejuízos financeiros em R\$ 240,00 (duzentos e quarenta reais) ao final do estudo.

Durante um período de seis meses, a partir da data de início do estudo clínico, os voluntários estarão sob cobertura de um Seguro de Vida em grupo da Companhia Vera Cruz, para casos de morte, invalidez permanente e acidentes.

Em caso de aparecimento de algum efeito colateral, os voluntários serão avaliados e medicados por um dos responsáveis pelo ensaio clínico.

TERMO DE CONSENTIMENTO

ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA DE DUAS PREPARAÇÕES COMERCIAIS DE SERTRALINA EM VOLUNTÁRIOS SADIOS

Responsáveis:

O abaixo assinado (nome do voluntário, idade e nº HC), declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como voluntário do projeto de pesquisa supra-citado, de responsabilidade dos médicos Maria Elisabete Amaral de Moraes, Manoel Odorico de Moraes e Fernando Frota Bezerra da Unidade de Farmacologia Clínica do HUWC UFC e Gilberto de Nucci e Marli Madalena Perozin, da Unidade de Farmacologia Clínica – HC/UNICAMP. O abaixo assinado está ciente que:

I - O objetivo da pesquisa é verificar se comprimidos de sertralina formulados pelo Laboratórios Biosintética Ltda (Tolrest® 50mg) atinge níveis plasmáticos equivalentes ao comprimido formulado pelo Laboratórios Pfizer Ltda (Zoloft® 50mg).

II - Durante o estudo será internado duas vezes por 48 horas, com intervalo de 14 dias. Em ambas as ocasiões ser-lhe-á administrado 1 (um) comprimido de 50mg de sertralina por via oral e serão coletadas 13 amostras de sangue de 10ml cada através de butterfly heparinizado, em cada internação.

III - A participação neste estudo não lhe acarretará nenhum benefício terapêutico.

IV - A administração oral de sertralina pode causar efeitos colaterais como náuseas, diarreia, boca seca, fezes amolecidas, retardo na ejaculação, tremor, tontura, insônia, sonolência, sudorese ou dispepsia. Além dos efeitos citados, a administração de qualquer medicamento pode causar reações idiossincráticas imprevisíveis.

V - Será submetido antes da primeira internação e após a segunda internação aos seguintes exames laboratoriais: hemograma, velocidade de hemossedimentação, transaminases, fosfatase alcalina, bilirrubina total, proteínas totais e albumina, uréia, creatinina, sódio, potássio, colesterol, triglicérides, urina I, sorologias para hepatites B e C, sorologia para HIV e eletrocardiograma.

VI - Obteve todas as informações necessárias para poder decidir conscientemente sobre sua participação no referido ensaio clínico.

VII - Está livre para interromper a participação no ensaio clínico a qualquer momento, a não ser que esta interrupção seja contraindicada por motivo médico.

VIII - A interrupção não causará prejuízo ao seu atendimento, cuidado e tratamento pela equipe da Unidade de Farmacologia Clínica.

IX - Os resultados obtidos durante este ensaio serão mantidos em sigilo e a Unidade de Farmacologia Clínica não identificará o voluntário por ocasião da exposição e/ou publicação dos mesmos.

X - Durante o período de 180 dias a partir da data da assinatura do mesmo, o voluntário estará assegurado (Seguro de Vida em Grupo) pela empresa Vera Cruz Seguradora.

XI - Caso haja gastos adicionais para tratamento médico e o motivo do tratamento seja decorrente do uso da medicação durante o ensaio clínico, estes gastos serão absorvidos pela Unidade de Farmacologia Clínica/HC/UNICAMP.

XII - A Unidade de Farmacologia Clínica o manterá informado em relação ao progresso da pesquisa, caso julgue a informação relevante para o voluntário.

XIII - Caso surja alguma intercorrência, deverá procurar o serviço de Pronto-socorro do Hospital de Clínicas da UNICAMP e solicitar que o mesmo comunique-se com os médicos responsáveis pelo ensaio clínico.

XIV - Poderá comunicar-se com a Secretaria da Comissão de Ética (tel: 2398656) para apresentar recursos ou reclamações em relação ao ensaio clínico.

XV - O voluntário receberá a quantia de R \$ 240,00 (duzentos e quarenta reais) referente ao ressarcimento das despesas e tempo dispendidos na realização deste estudo clínico.

XVI - É condição indispensável para participação no ensaio clínico, que esteja em boa saúde e portanto não esteja no momento sob tratamento médico ou fazendo uso de quaisquer drogas ou medicações.

XVII – Aos voluntários do sexo feminino é condição indispensável para participação no ensaio clínico que não esteja grávida, condição esta comprovada laboratorialmente pela sorologia (Beta-HCG).

Fortaleza, dia, mes e ano.

Nome do voluntário: assinatura do mesmo

Dr. Manoel Odorico de Moraes - Tel: 234-3631

Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes – Tel: 243-9346 e 981-4751

Dr. Fernando Frota Bezerra – Tel: 243-9105 e 981-7961

Dra. Marli Madalena Perozin. Tel.: 251-4149

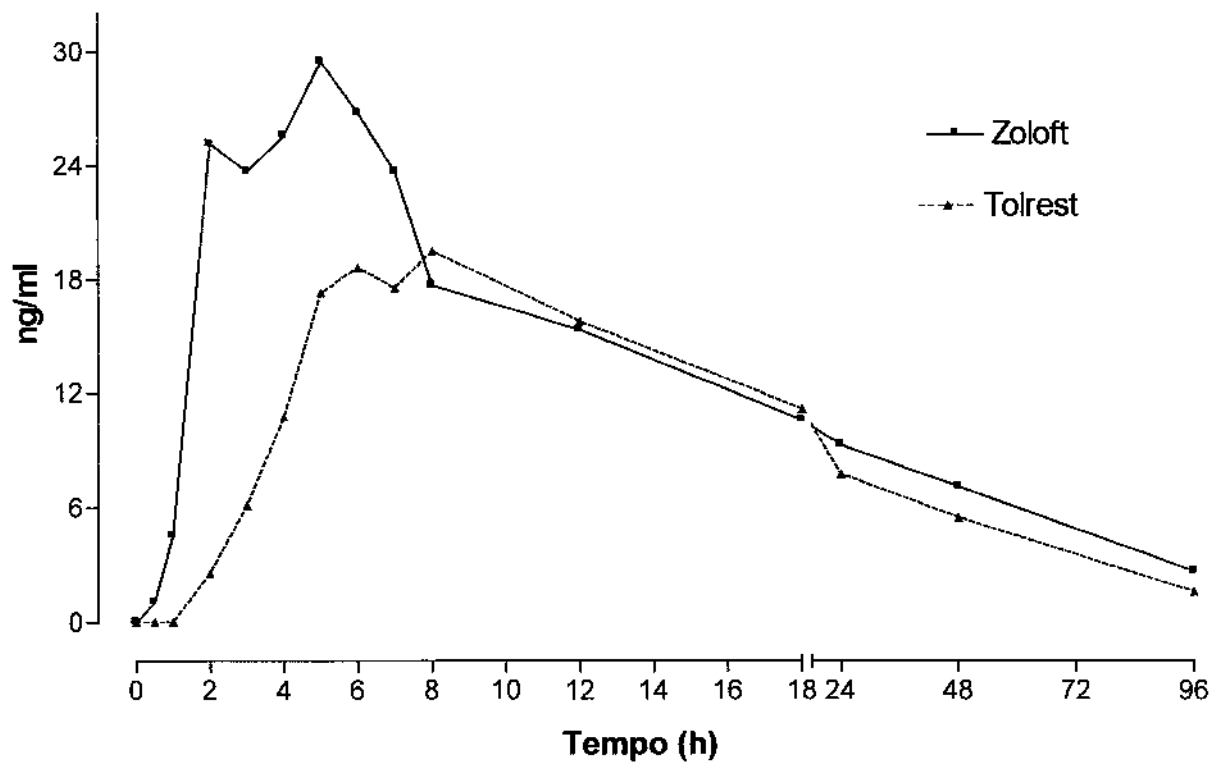
Dr. Gilberto de Nucci: Tel.: 251-6928

Tabela de Randomização dos Voluntários Sadios Submetidos ao Estudo de Bioequivalência de Duas Formulações Comerciais de Sertralina

Vol. n^o.	Vol. Iniciais	Primeiro Período	Segundo Período
I	IGS	Zolof [®]	Tolrest[®]
II	JSL	Zolof [®]	Tolrest[®]
III	SRRS	Tolrest[®]	Zolof [®]
IV	SXR	Tolrest[®]	Zolof [®]
V	MZS	Zolof [®]	Tolrest[®]
VI	VNA	Tolrest[®]	Zolof [®]
VII	RAC	Zolof [®]	Tolrest[®]
VIII	RTC	Tolrest[®]	Zolof [®]
IX	RMAP	Tolrest[®]	Zolof [®]
X	FRFM	Zolof [®]	Tolrest[®]
XI	MSM	Zolof [®]	Tolrest[®]
XII	BHM	Tolrest[®]	Zolof [®]
XIII	JPAR	Zolof [®]	Tolrest[®]
XIV	RNS	Tolrest[®]	Zolof [®]
XV	AMFM	Zolof [®]	Tolrest[®]
XVI	MLGC	Zolof [®]	Tolrest[®]
XVII	FJCM	Tolrest[®]	Zolof [®]
XVIII	MCS	Zolof [®]	Tolrest[®]
XIX	MCL	Zolof [®]	Tolrest[®]
XX	DMO	Tolrest[®]	Zolof [®]
XXI	NVAS	Zolof [®]	Tolrest[®]
XXII	MMO	Tolrest[®]	Zolof [®]
XXIII	LMVA	Zolof [®]	Tolrest[®]
XXIV	DCC	Zolof [®]	Tolrest[®]

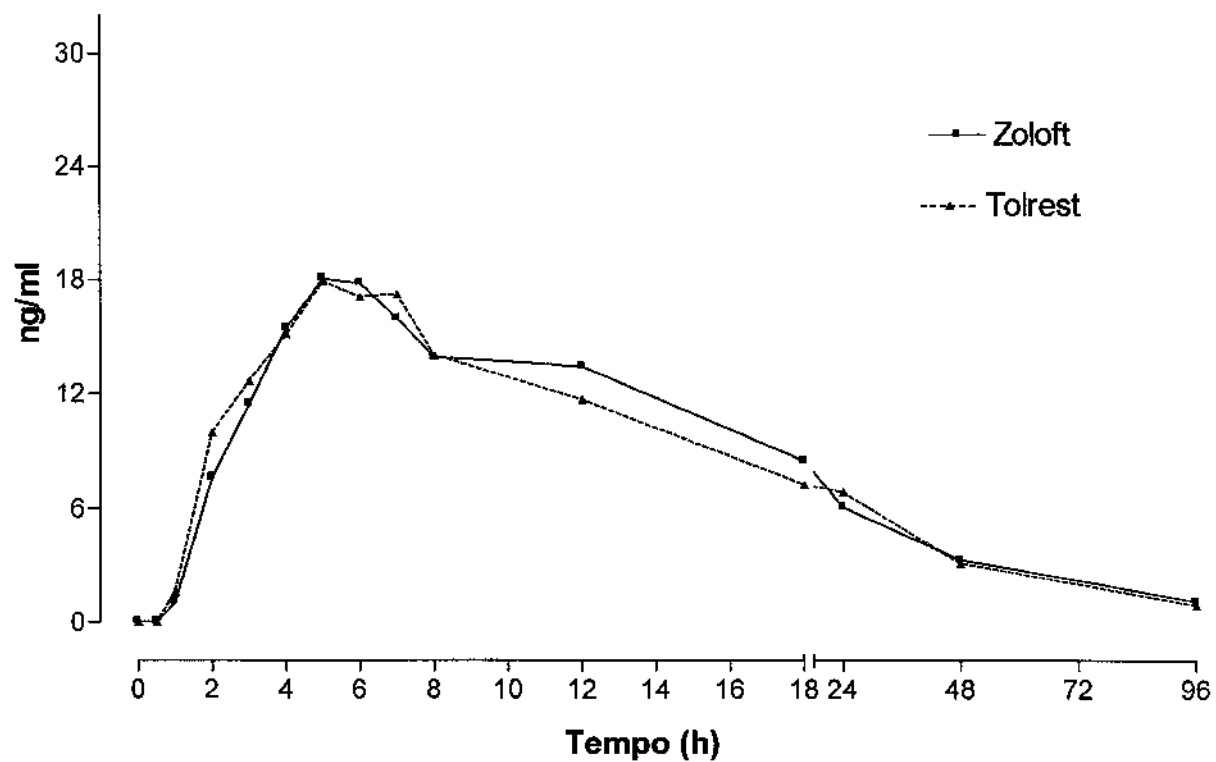
**Dados de Concentração Individual em função do Tempo (Figuras)
e Parâmetros Farmacocinéticos (Tabelas).**

Vol. I - IGS



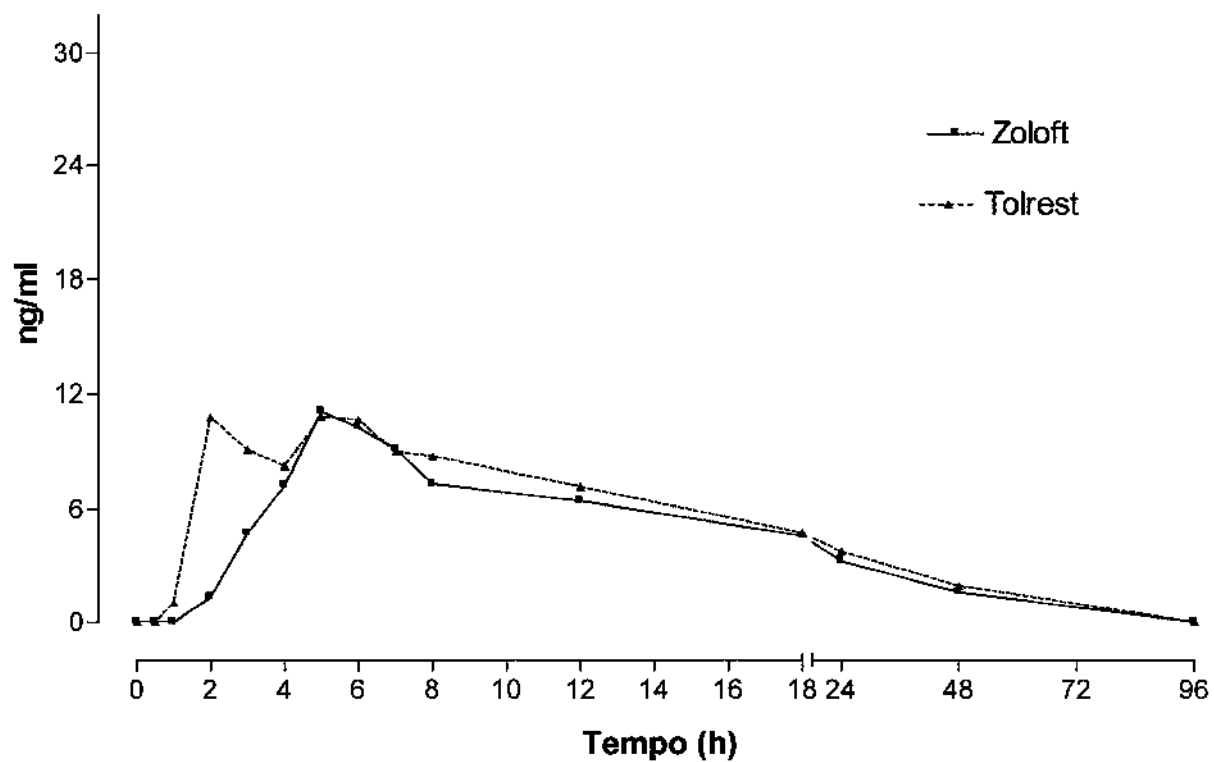
Sertralina		
	Zoloft	Tolrest
AUCall	797.0	615.6
AUCINF(observada)	946.2	680.6
AUC all / inf	84.2	90.4
Cmax	29.5	19.5
Tmax	5.0	8.0

Vol. II - JSL



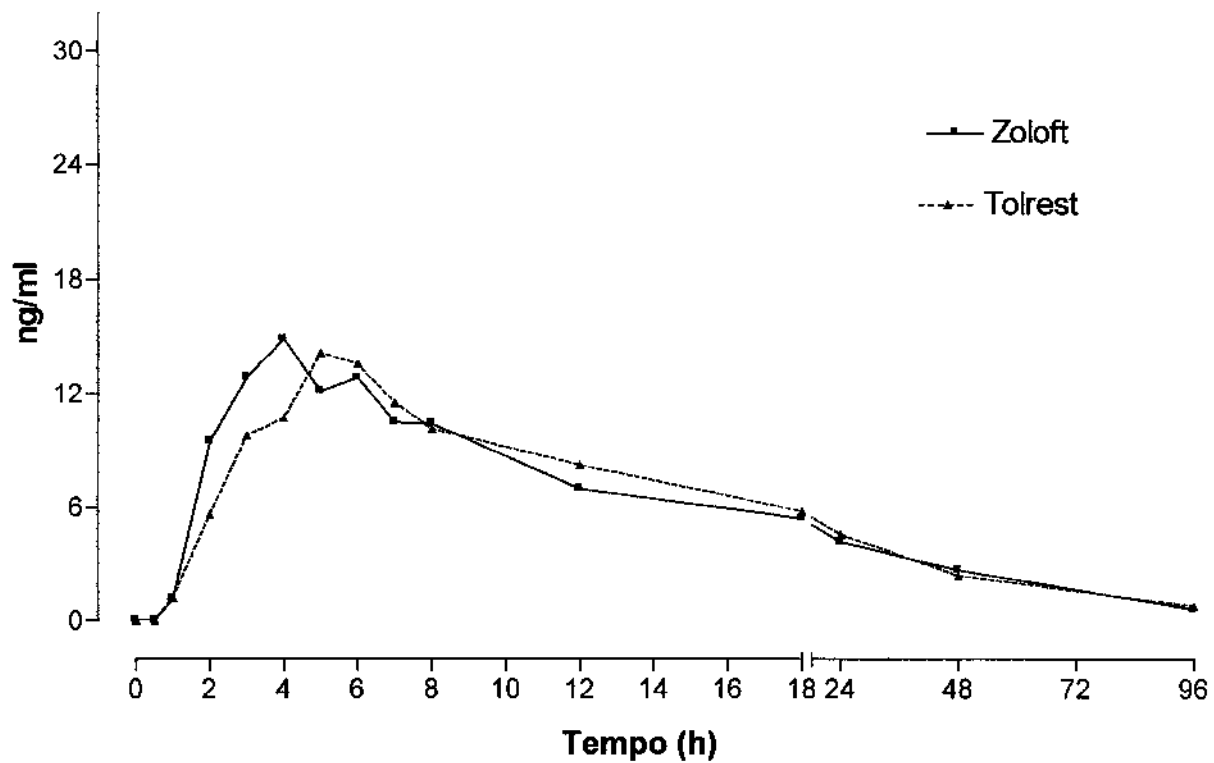
Sertralina		
	Zoloft	Tolrest
AUCall	473.6	462.4
AUCINF(observada)	518.7	494.2
AUC all / inf	91.3	93.6
Cmax	18.0	17.9
Tmax	5.0	5.0

Vol. III - SRRS



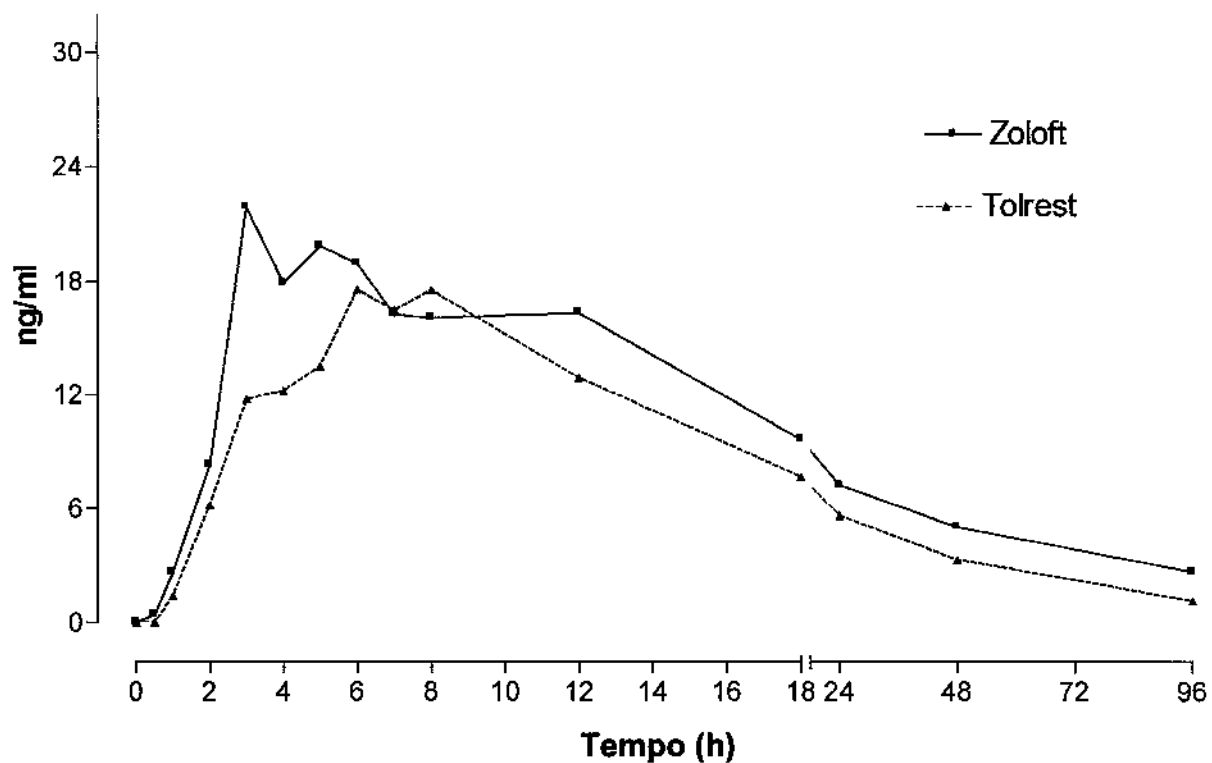
Sertralina		
	Zoloft	Tolrest
AUCall	225.6	269.0
AUCINF(observada)	228.3	287.2
AUC all / inf	98.8	93.7
Cmax	11.1	10.8
Tmax	5.0	2.0

Vol. IV - SXR



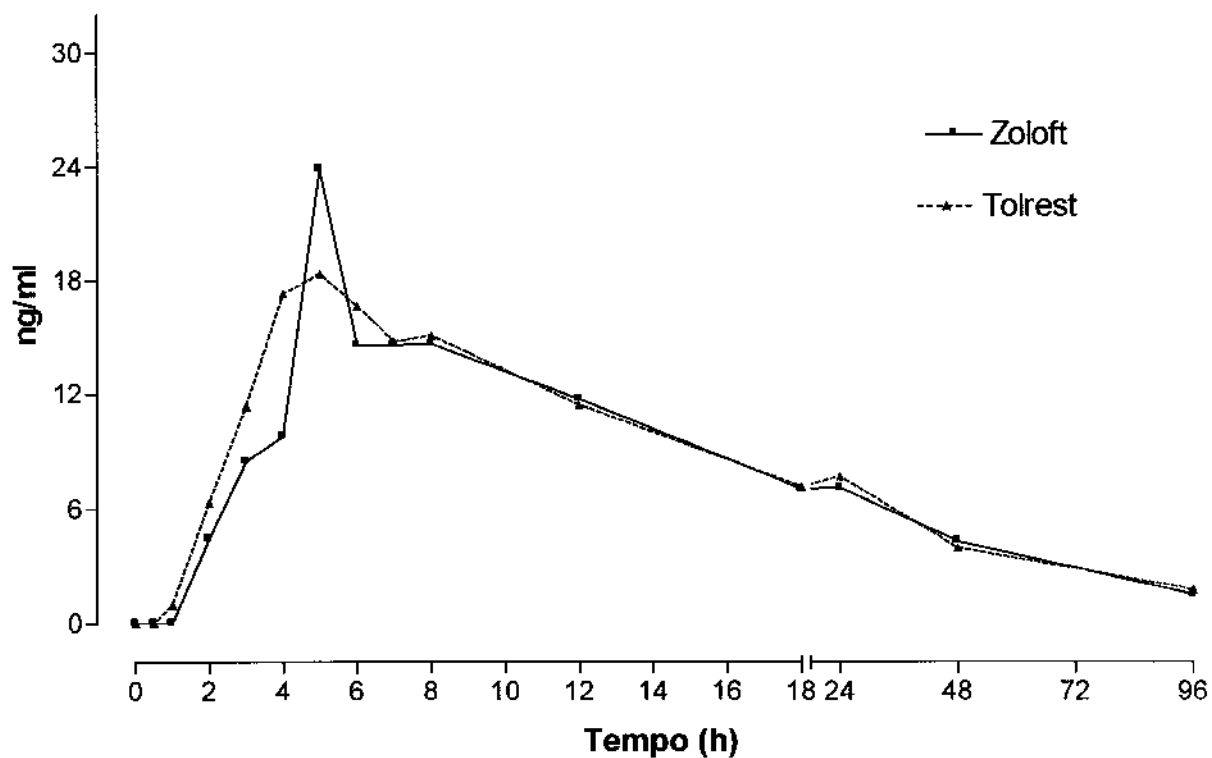
Sertralina		
	Zoloft	Tolrest
AUCall	337.0	337.4
AUCINF(observada)	357.9	367.0
AUC all / inf	94.2	91.9
Cmax	14.9	14.1
Tmax	4.0	5.0

Vol. V - MZS



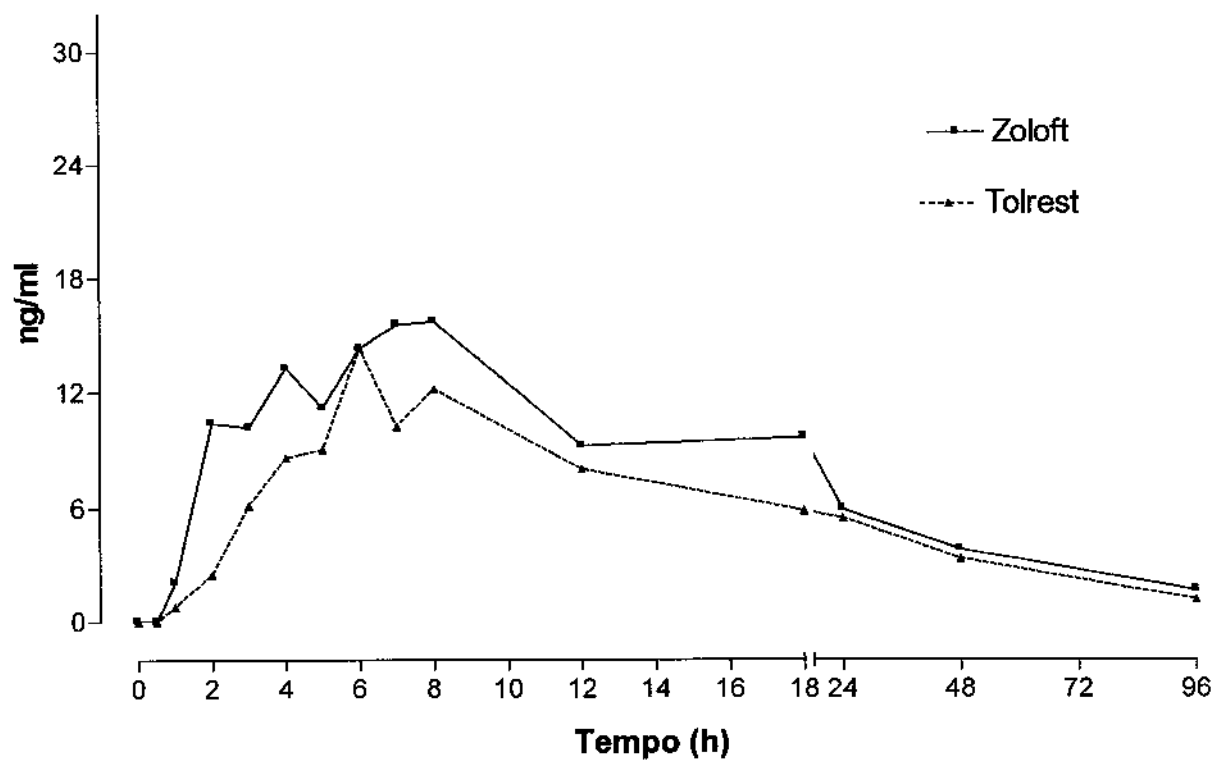
Sertralina		
	Zoloft	Tolrest
AUCall	633.7	460.8
AUCINF(observada)	822.6	511.7
AUC all / inf	77.0	90.0
Cmax	21.9	17.5
Tmax	3.0	6.0

Vol. VI - VNA



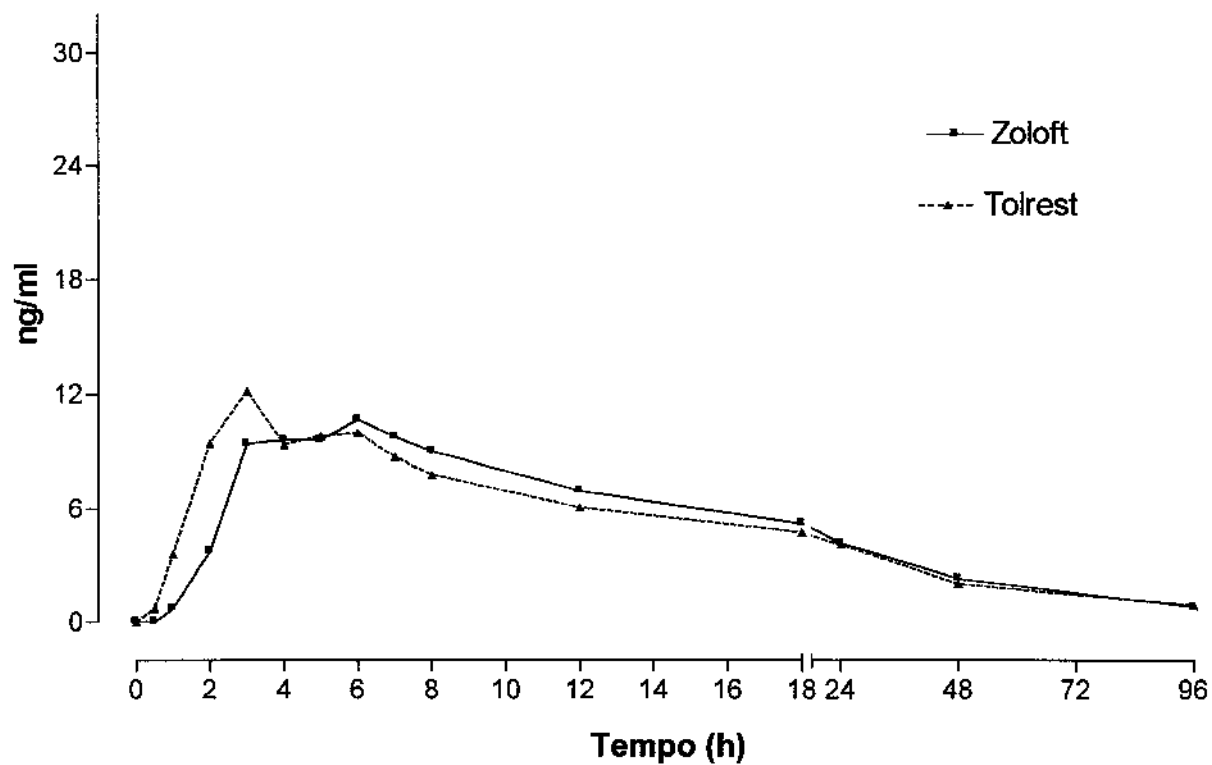
Sertralina		
	Zoloft	Tolrest
AUCall	506.5	519.3
AUCINF(observada)	573.5	609.2
AUC all / inf	88.3	85.2
Cmax	23.9	18.3
Tmax	5.0	5.0

Vol. VII - RAC



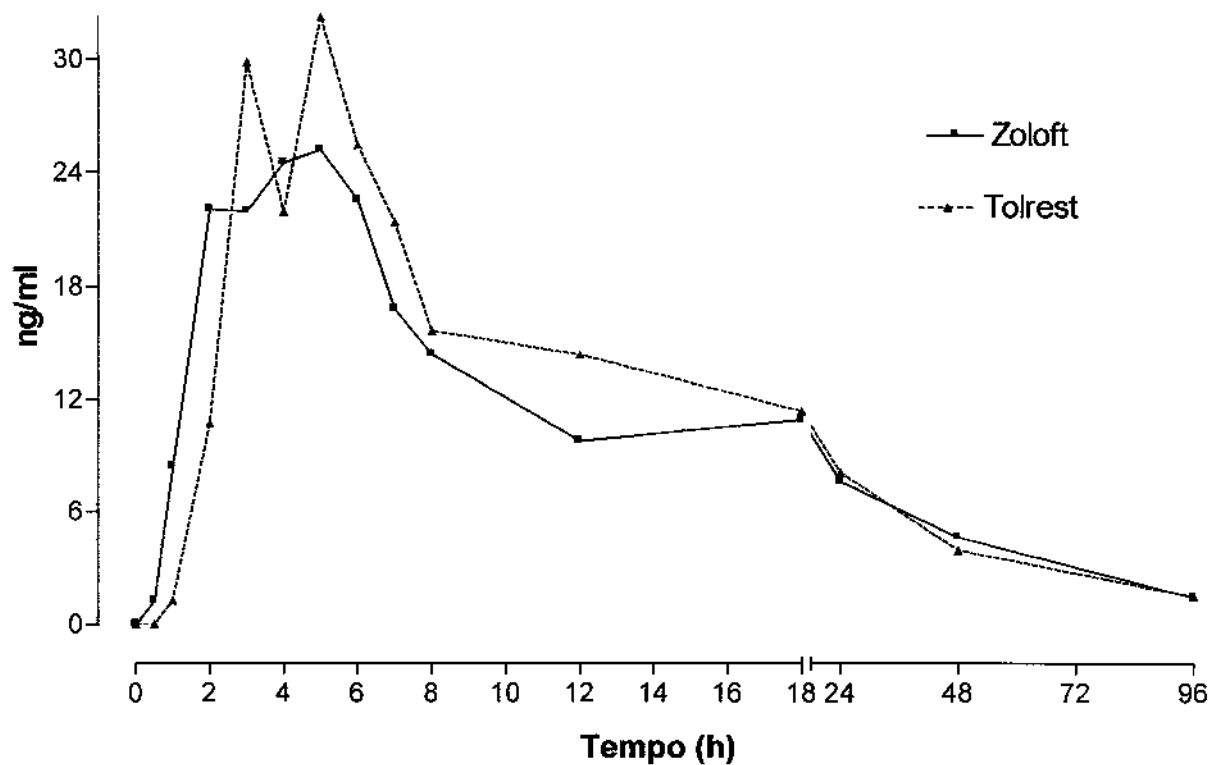
Sertralina		
	Zoloft	Tolrest
AUCall	481.9	383.1
AUCINF(observada)	570.5	433.6
AUC all / inf	84.5	88.4
Cmax	15.7	14.3
Tmax	8.0	6.0

Vol. VIII - RTC



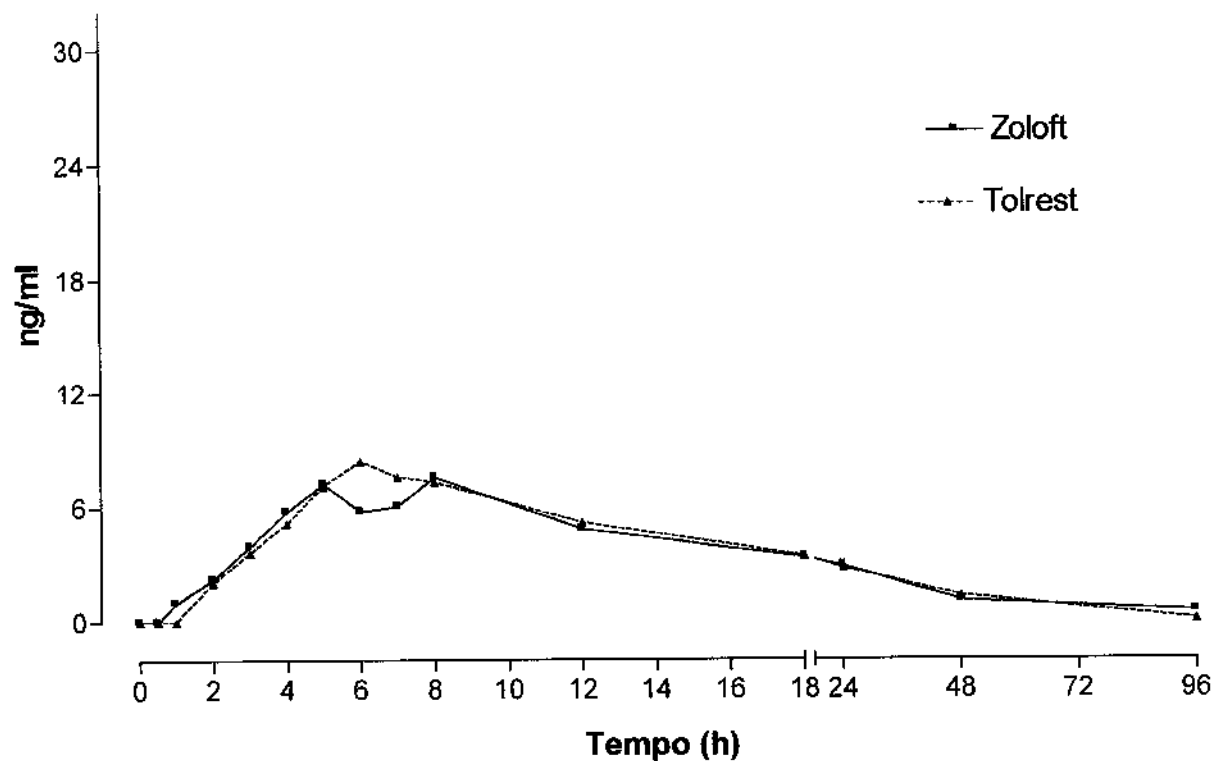
Sertralina		
	Zoloft	Tolrest
AUCall	303.6	293.1
AUCINF(observada)	337.4	331.8
AUC all / inf	90.0	88.3
Cmax	10.7	12.2
Tmax	6.0	3.0

Vol. IX - RMAP



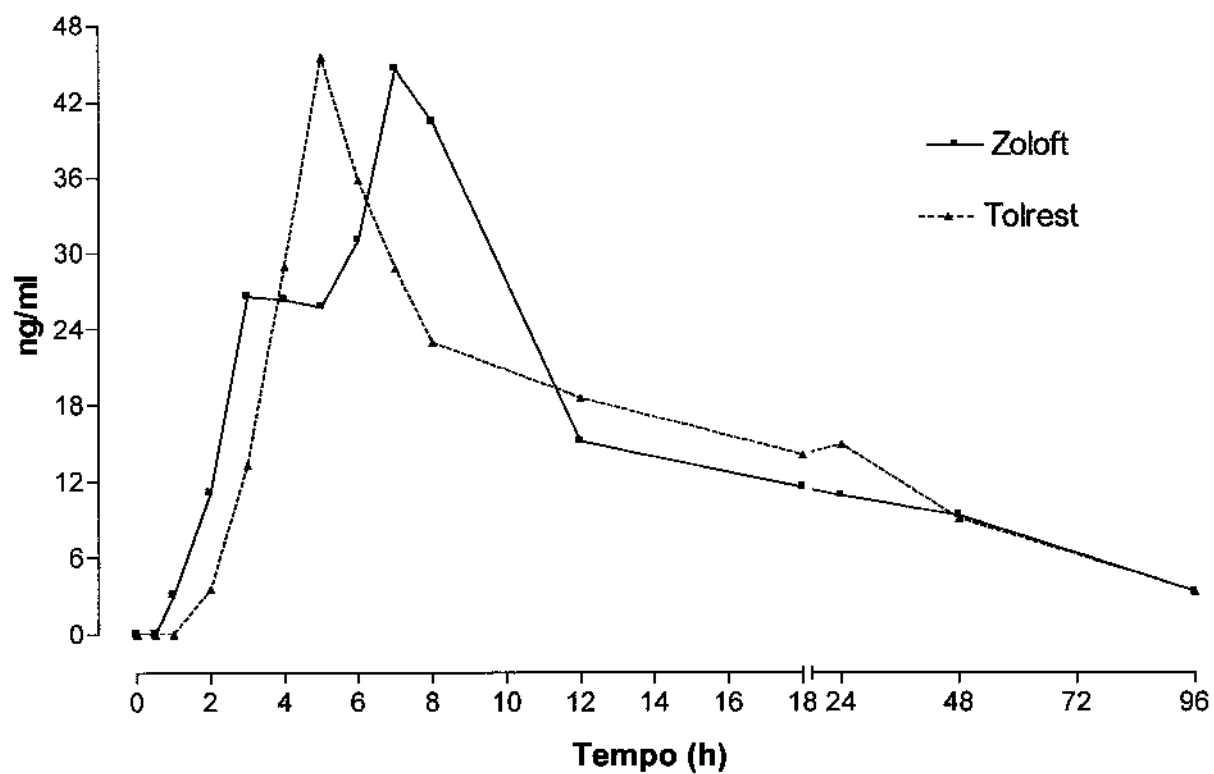
Sertralina		
	Zoloft	Tolrest
AUCall	601.5	616.0
AUCINF(observada)	660.1	677.0
AUC all / inf	91.1	91.0
Cmax	25.1	32.3
Tmax	5.0	5.0

Vol. X - FRFM



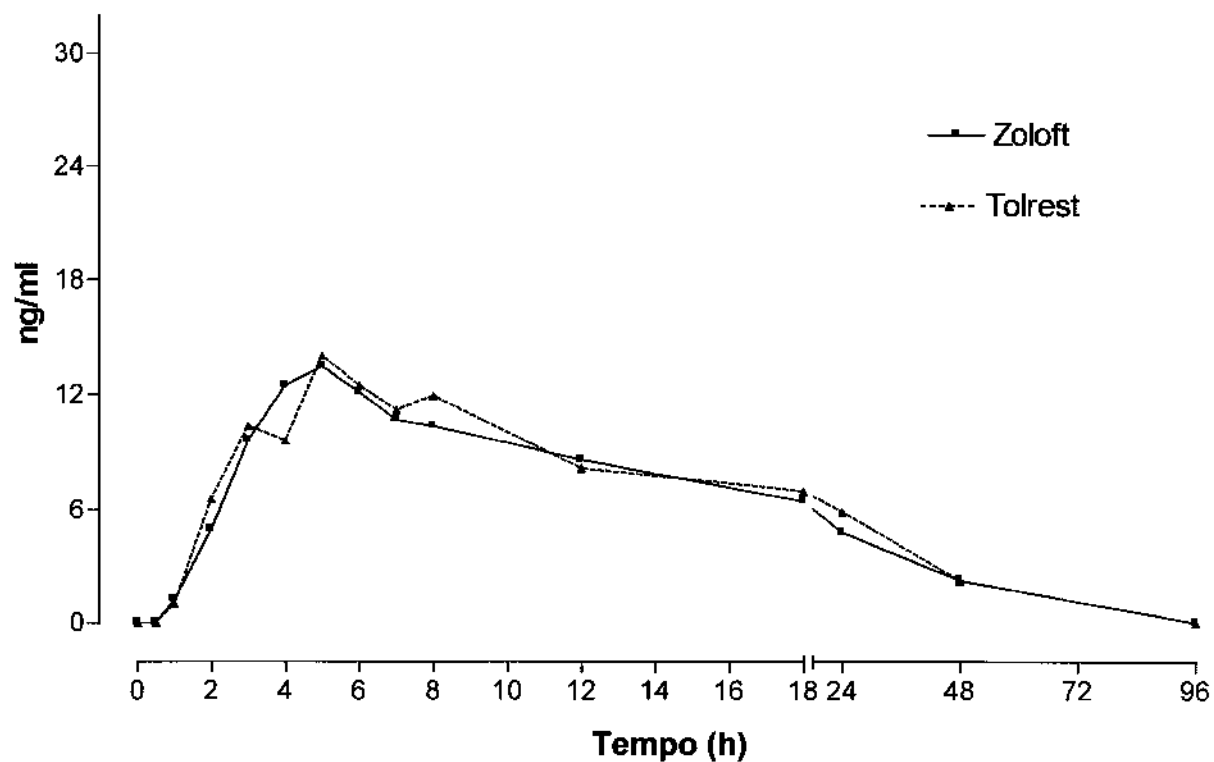
Sertralina		
	Zoloft	Tolrest
AUCall	182.1	182.3
AUCINF(observada)	197.7	190.7
AUC all / inf	92.1	95.6
Cmax	7.5	8.4
Tmax	8.0	6.0

Vol. XI - MSM



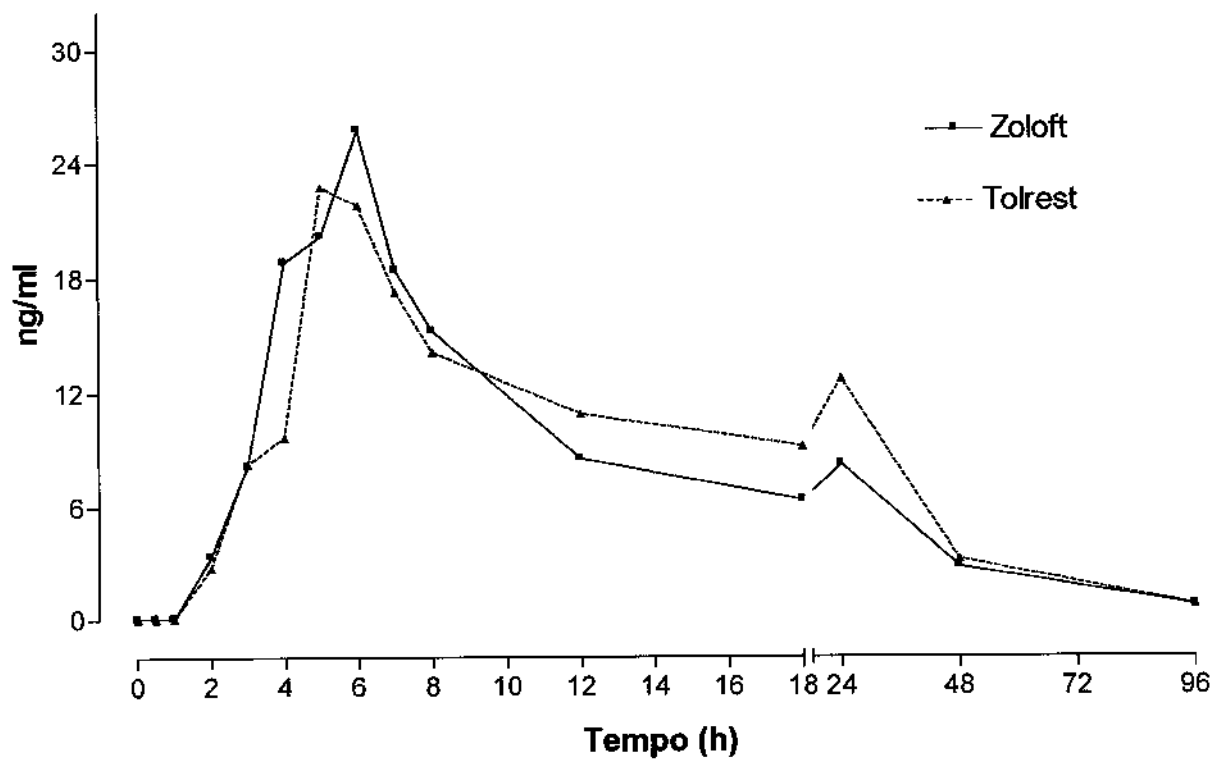
Sertralina		
	Zoloft	Tolrest
AUCall	988.0	1016.9
AUCINF(observada)	1188.5	1178.7
AUC all / inf	83.1	86.3
Cmax	44.6	45.5
Tmax	7.0	5.0

Vol. XII - BHM



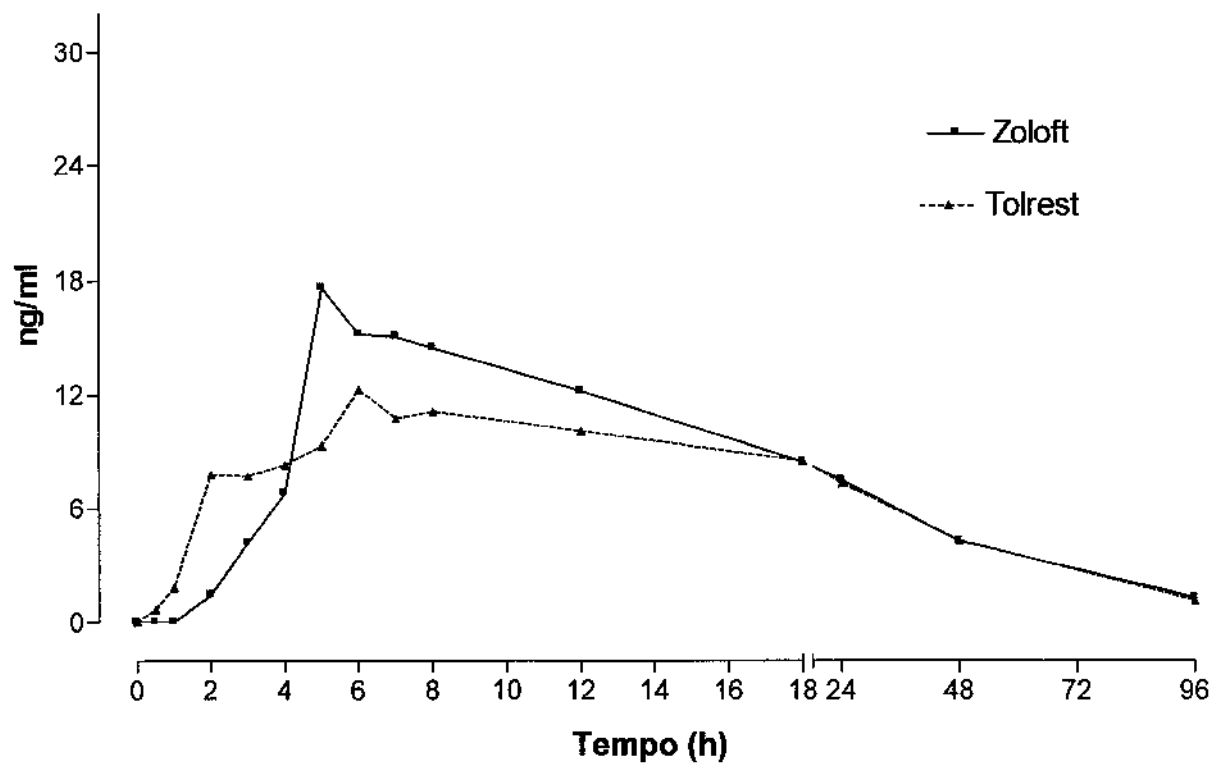
Sertralina		
	Zoloft	Tolrest
AUCall	324.1	346.5
AUCINF(observada)	336.8	351.6
AUC all / inf	96.2	98.6
Cmax	13.5	14.0
Tmax	5.0	5.0

Vol. XIII - JPAR



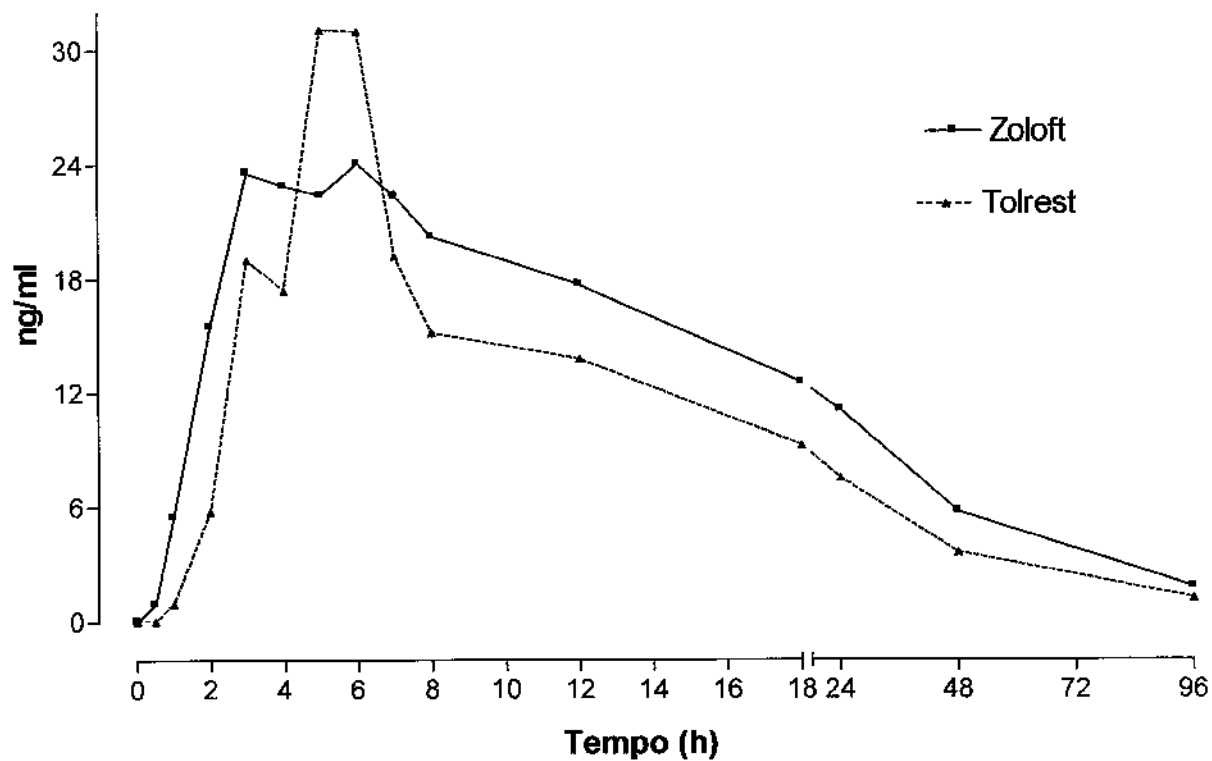
Sertralina		
	Zoloft	Tolrest
AUCall	447.9	543.3
AUCINF(observada)	466.4	560.7
AUC all / inf	96.0	96.9
Cmax	25.7	22.7
Tmax	6.0	5.0

Vol. XIV - RNS



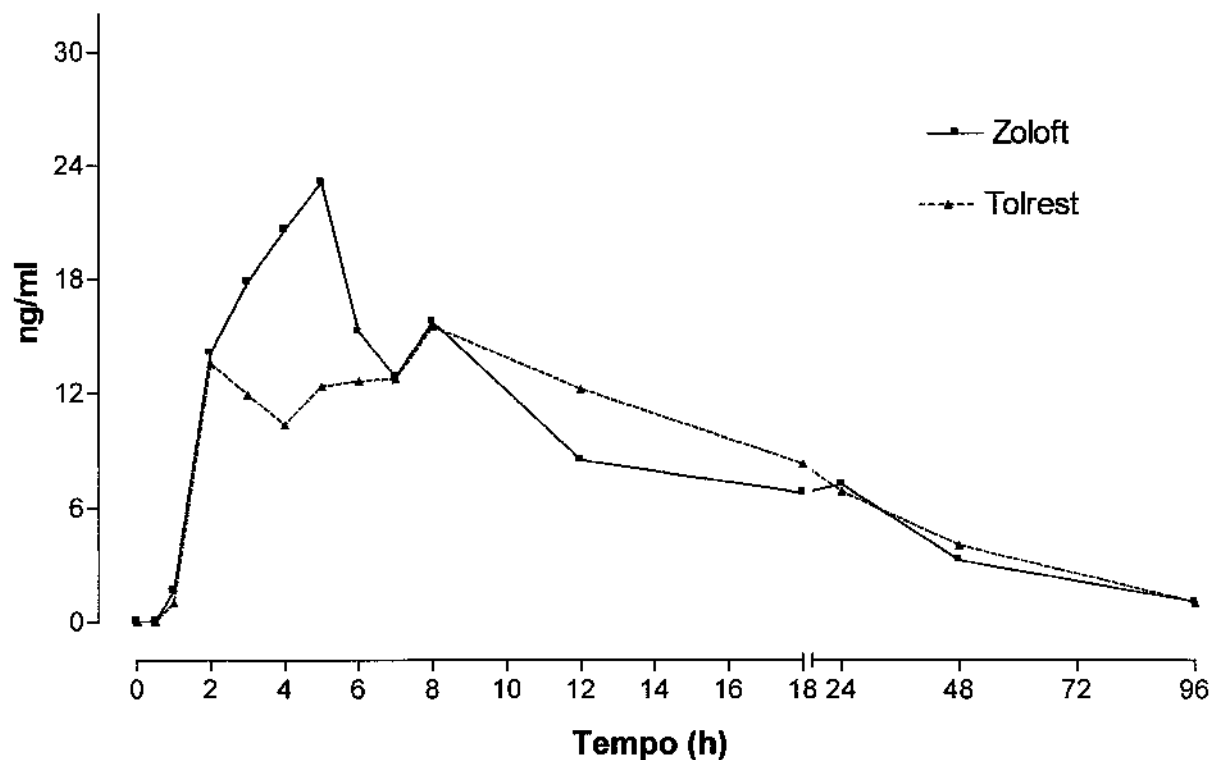
Sertralina		
	Zoloft	Tolrest
AUCall	501.6	476.6
AUCINF(observada)	552.5	520.0
AUC all / inf	90.8	91.7
Cmax	17.6	12.3
Tmax	5.0	6.0

Vol. XV - AMFM



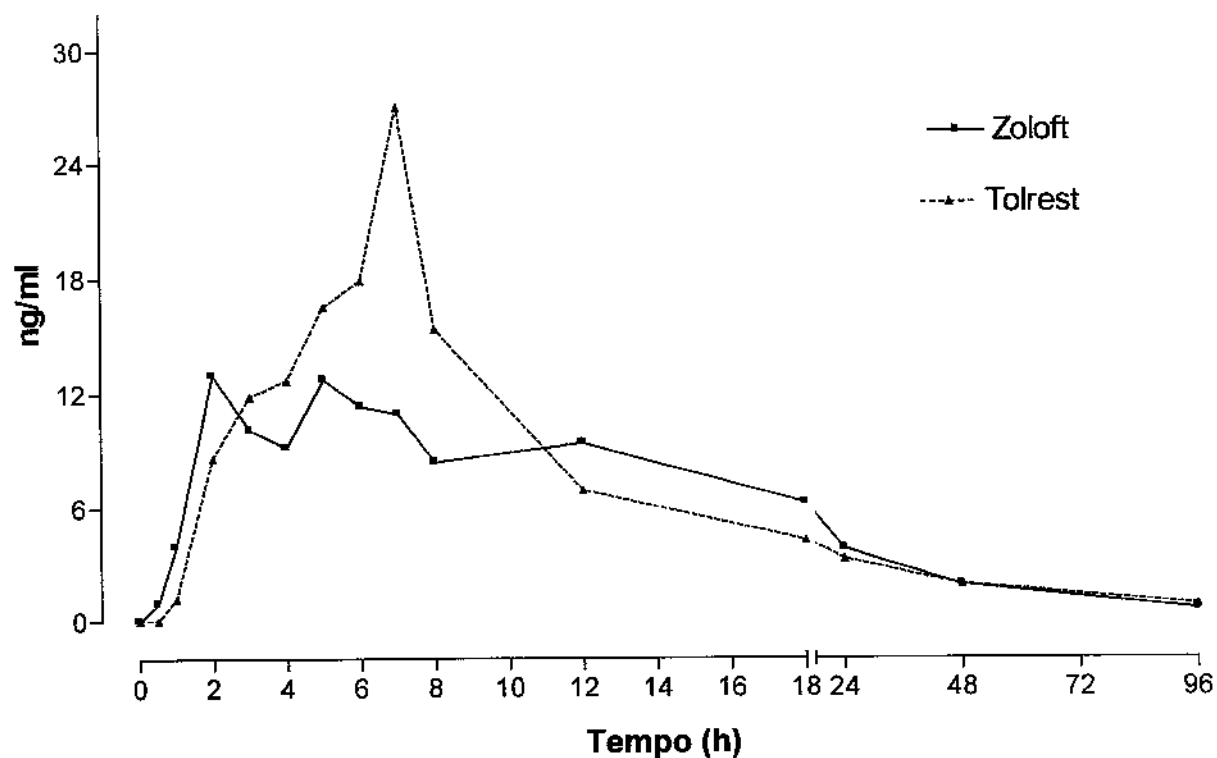
Sertralina		
	Zoloft	Tolrest
AUCall	760.2	553.2
AUCINF(observada)	827.7	597.9
AUC all / inf	91.8	92.5
Cmax	24.1	31.1
Tmax	6.0	5.0

Vol. XVI - MLGC



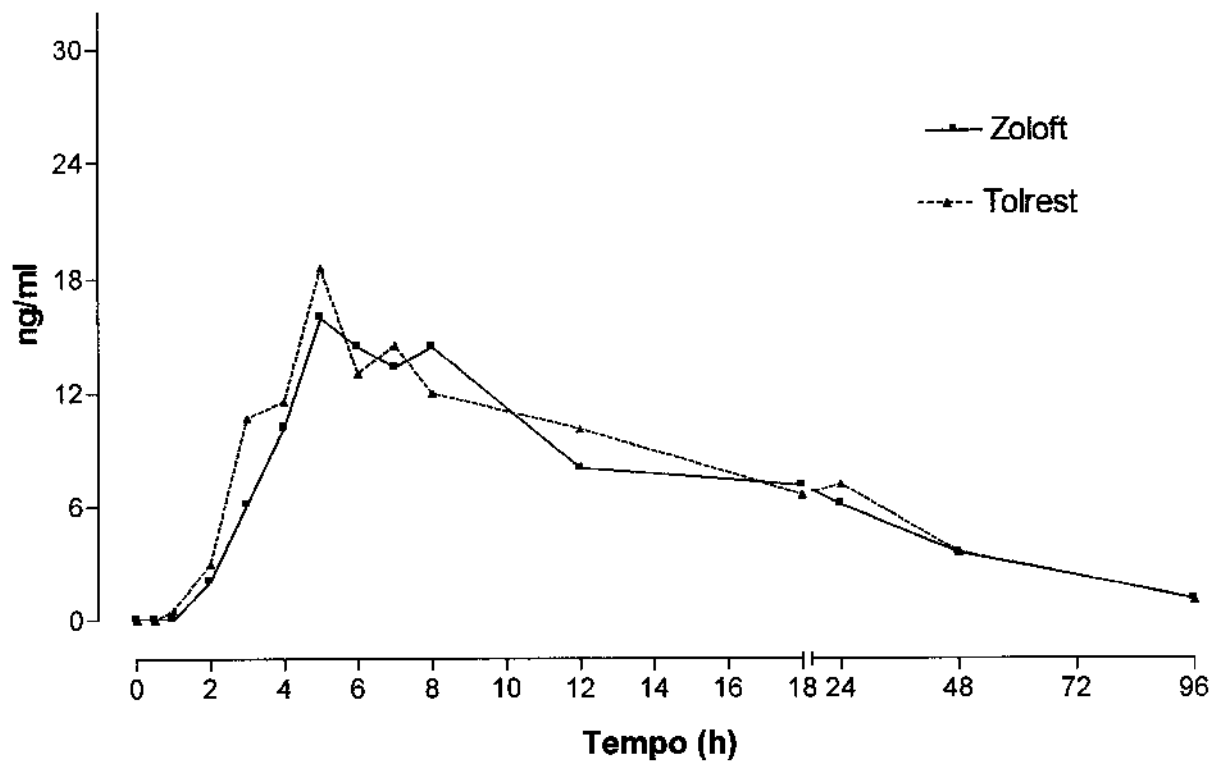
Sertralina		
	Zoloft	Tolrest
AUCall	475.5	494.3
AUCINF(observada)	517.1	533.5
AUC all / inf	92.0	92.7
Cmax	23.1	15.4
Tmax	5.0	8.0

Vol. XVII - FJCM



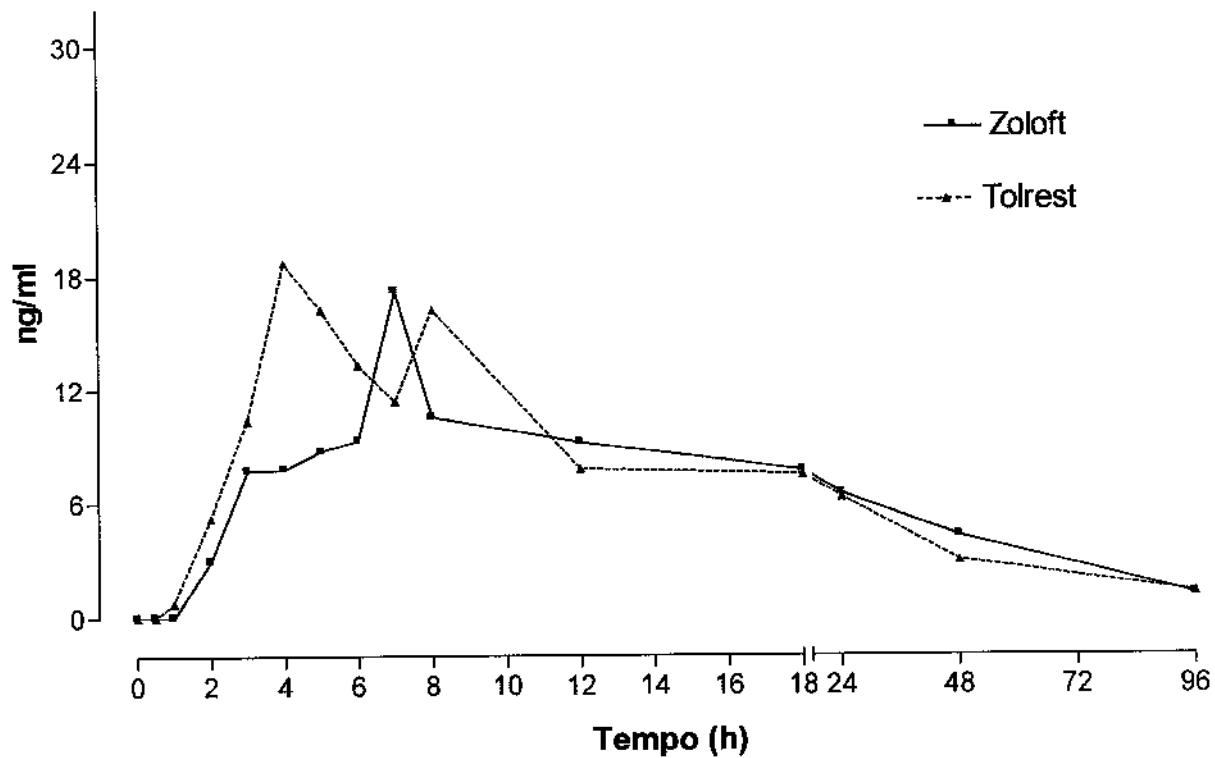
Sertralina		
	Zoloft	Tolrest
AUCall	311.4	327.1
AUCINF(observada)	332.8	369.5
AUC all / inf	93.6	88.5
Cmax	13.0	27.0
Tmax	2.0	7.0

Vol. XVIII - MCS



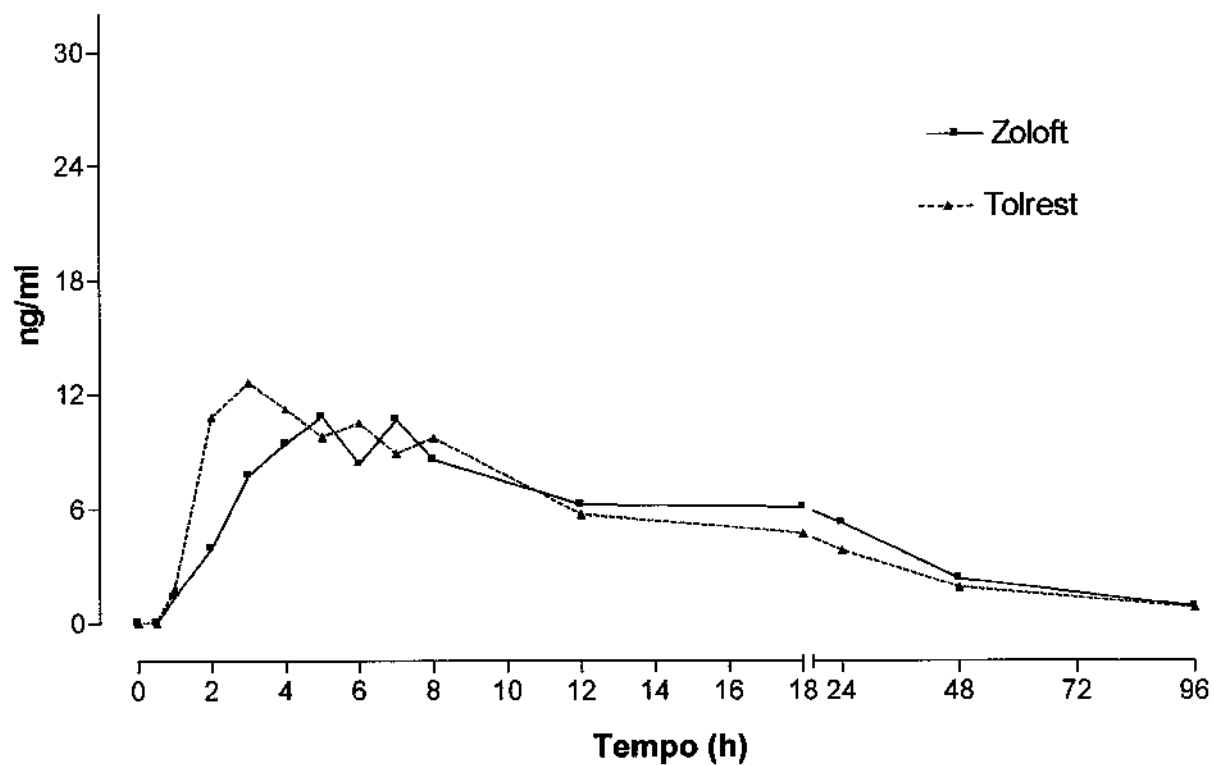
Sertralina		
	Zoloft	Tolrest
AUCall	423.7	450.9
AUCINF(observada)	469.1	489.5
AUC all / inf	90.3	92.1
Cmax	16.0	18.6
Tmax	5.0	5.0

Vol. XIX - MCL



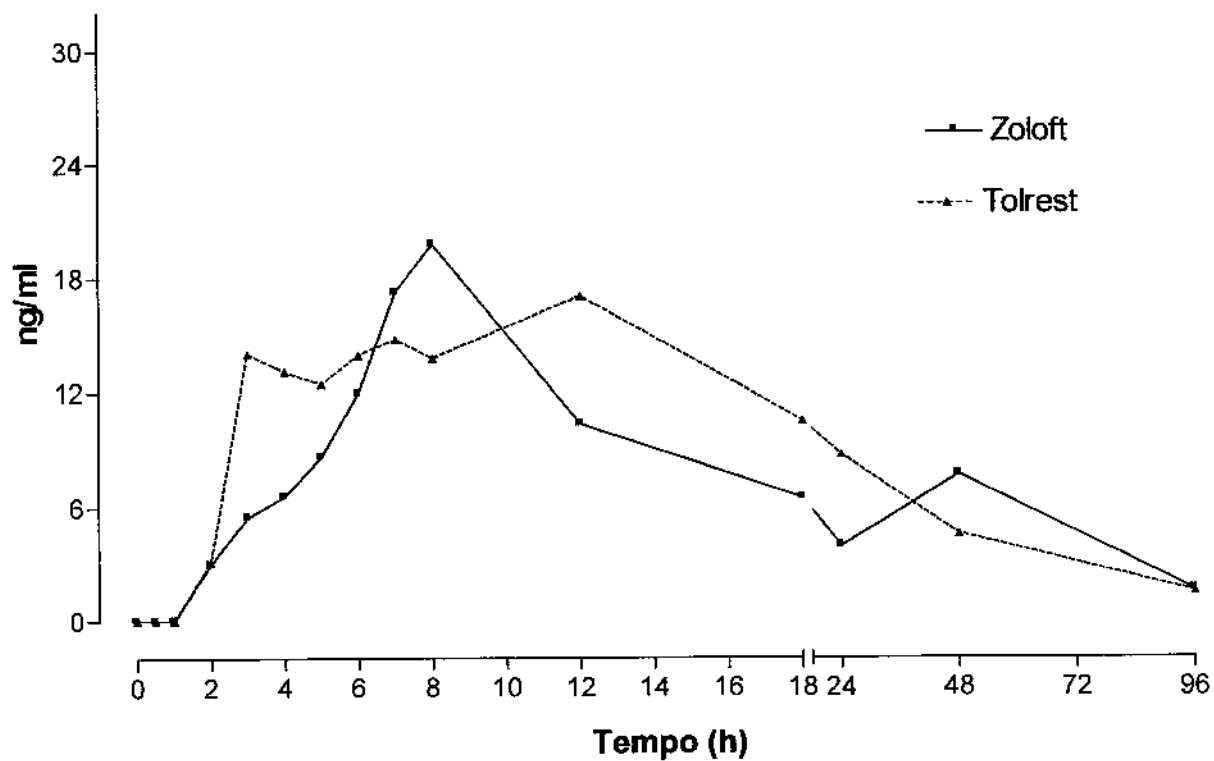
Sertralina		
	Zoloft	Tolrest
AUCall	444.3	425.8
AUCINF(observada)	489.3	478.5
AUC all / inf	90.8	89.0
Cmax	17.2	18.7
Tmax	7.0	4.0

Vol. XX - DMO



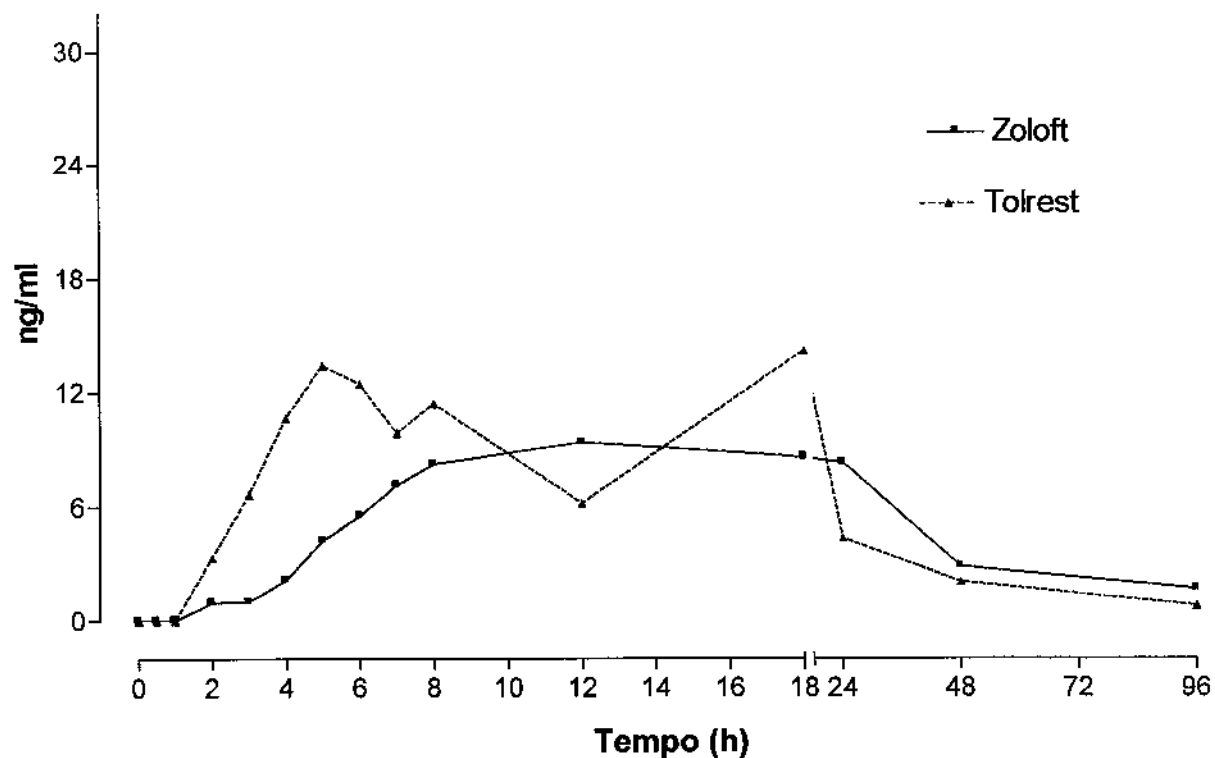
Sertralina		
	Zoloft	Tolrest
AUCall	322.3	288.3
AUCINF(observada)	356.5	322.2
AUC all / inf	90.4	89.5
Cmax	10.8	12.6
Tmax	5.0	3.0

Vol. XXI - NVAS



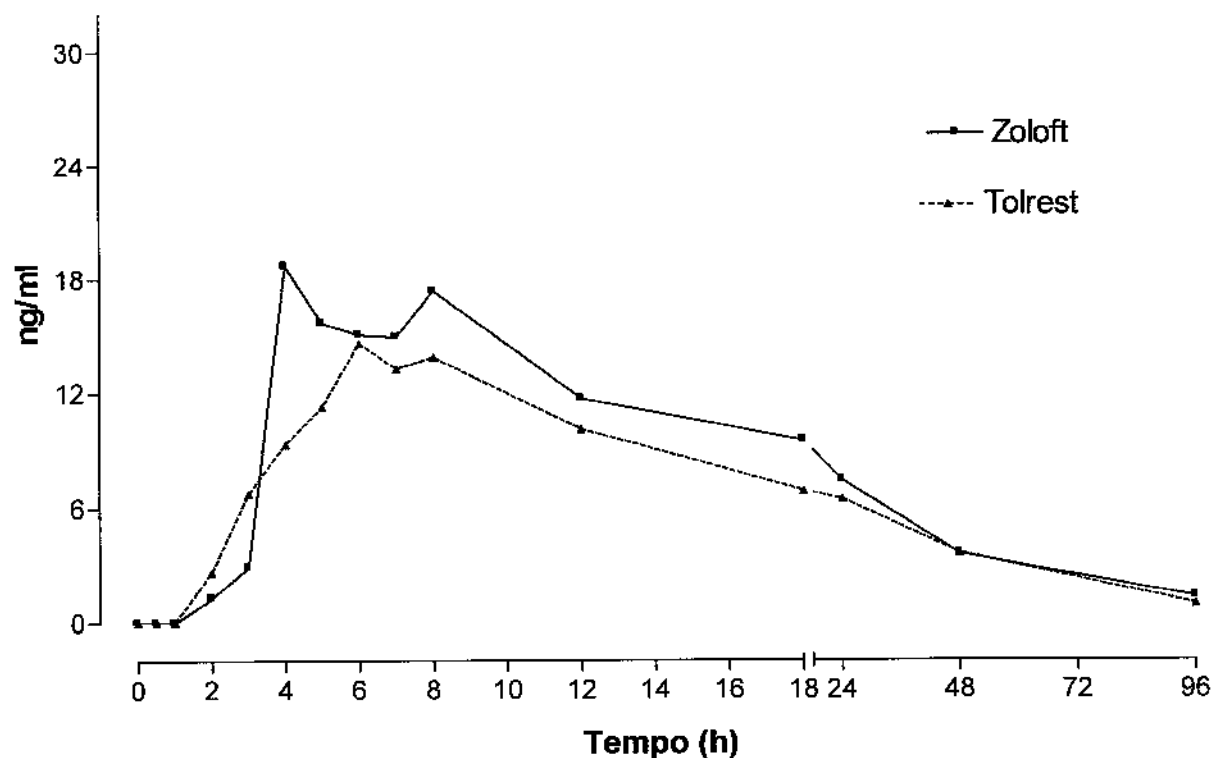
Sertralina		
	Zoloft	Tolrest
AUCall	562.2	581.6
AUCINF(observda)	628.6	639.5
AUC all / inf	89.4	90.9
Cmax	19.8	17.0
Tmax	8.0	12.0

Vol. XXII - MMO



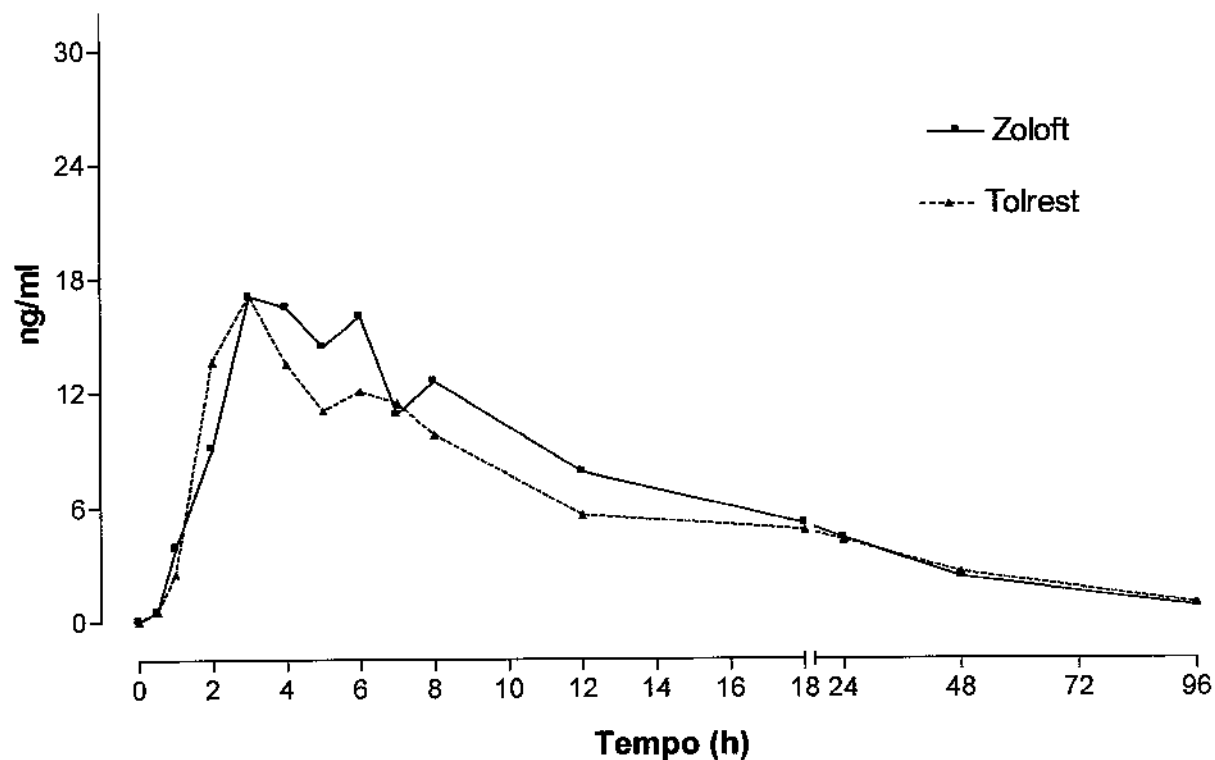
Sertralina		
	Zoloft	Tolrest
AUCall	404.3	355.0
AUCINF(observada)	481.7	386.5
AUC all / inf	83.9	91.8
Cmax	9.4	14.1
Tmax	12.0	18.0

Vol. XXIII - LMVA



Sertralina		
	Zoloft	Tolrest
AUCall	495.4	430.2
AUCINF(observada)	544.3	463.6
AUC all / inf	91.0	92.8
Cmax	18.6	14.6
Tmax	4.0	6.0

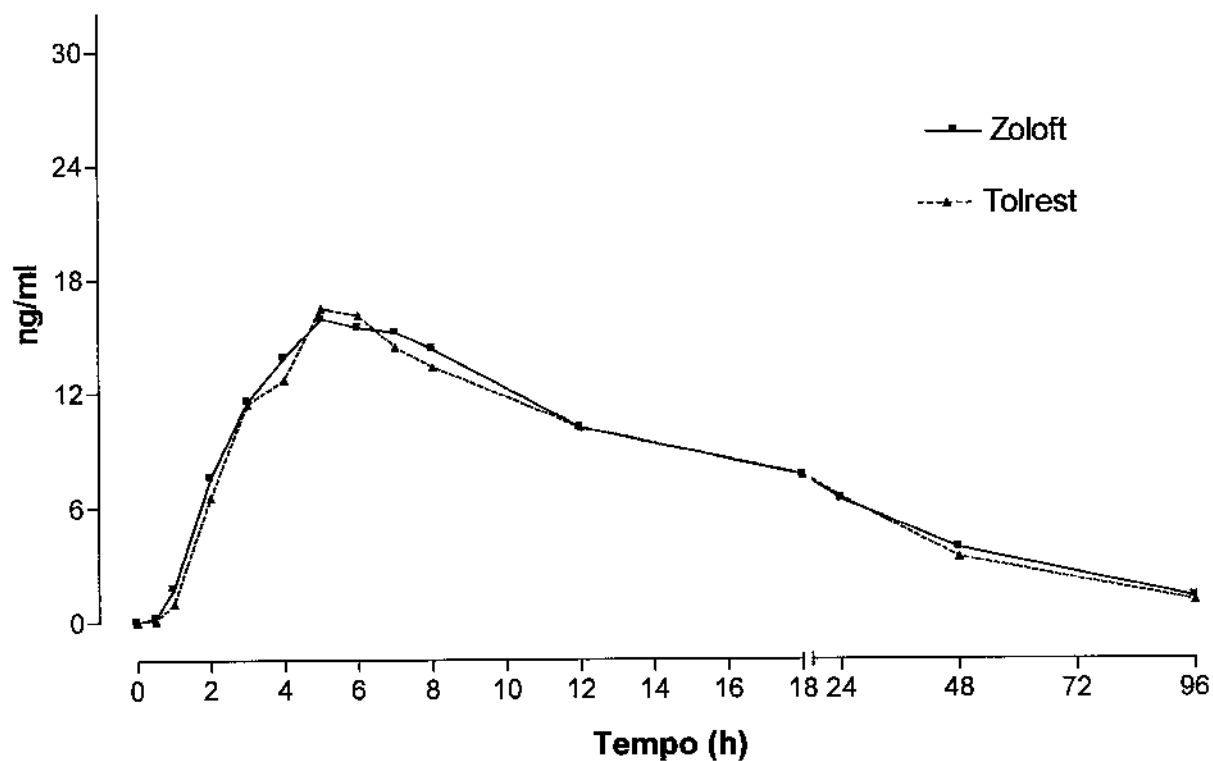
Vol. XXIV - DCC



Sertralina		
	Zoloft	Tolrest
AUCall	352.7	337.4
AUCINF(observada)	382.1	377.9
AUC all / inf	92.3	89.3
Cmax	17.1	17.1
Tmax	3.0	3.0

Dados da Média de Concentração de Sertralina em Função do Tempo (Figura) e Parâmetros Farmacocinéticos (Tabela).

Média da Sertralina



Sertralina		
	Zoloft	Tolrest
AUCall	473.2	448.6
AUCINF(observada)	526.0	488.3
AUC all / inf	90.0	91.9
Cmax	15.9	16.4
Tmax	5.0	5.0

Reprint from
International Journal of

Clinical pharmacology and therapeutics

Volume 36 No.12 - 1998 (661-665)

Comparative bioavailability of two sertraline
tablet formulations in healthy human volunteers
after a single dose administration

M.E.A. MORAES¹, F.E. LERNER², M. PEROZIN², M.O. MORAES¹, F.A. FROTA BEZERRA¹, M. SUCUPIRA²,
G. CORSO^{2,3} and G. DE NUCCI²

¹Pharmacology Department, Ceará Federal University, ²Cartesius Analytical Unit, Pharmacology
Department ICB-USP, Brasil, and ³Dipartimento di Biochimica e Biotecnologia Mediche,
Università di Napoli Federico II, Italy



Dusteri-Verlag Dr. Karl Feistle
München-Deisenhofen

Comparative bioavailability of two sertraline tablet formulations in healthy human volunteers after a single dose administration

M.E.A. MORAES¹, F.E. LERNER², M. PERUZZI², M.O. MORAES¹, F.A. FROTA BEZERRA¹, M. SUCUPIRA², G. CORSO^{2,3} and G. DE NUCCI²

¹Pharmacology Department, Ceará Federal University, ²Cartesius Analytical Unit, Pharmacology Department ICB-USP, Brasil, and ³Dipartimento di Biochimica e Biotecnologia Mediche, Università di Napoli Federico II, Italy

Abstract. *Objective:* To compare the bioavailability of 2 sertraline tablets formulations (Tolrest from Laboratórios Biosintética, and Zoloft from Laboratórios Pfizer, Brazil) in 24 healthy volunteers of both sexes (12 male and 12 female) who received a single 50 mg dose of each sertraline formulation. *Material and methods:* The study was conducted open with randomized two-period crossover design and a 14-day washout period. Plasma samples were obtained over a 96-hour interval and sertraline concentrations were analyzed by combined reversed phase liquid chromatography and tandem mass spectrometry (LC-MS-MS) with positive ion electrospray ionization using selected ion monitoring method. From the plasma sertraline concentration vs. time curves the following pharmacokinetic parameters were obtained: $AUC_{(0-96h)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} , $C_{max}/AUC_{(0-96h)}$, T_{max} , k_e , and $t_{1/2}$. *Results:* Pharmacokinetic parameters presented normal distribution according to Probit's plot and Kolmogorov Smirnov's test, and the variance of $AUC_{(0-96h)}$, $AUC_{(0-\infty)}$ or C_{max} were homoscedastic. Geometric mean Tolrest/Zoloft individual percent ratio was 95.22% for $AUC_{(0-96h)}$, 99.87% for C_{max} , 100.4% for $AUC_{(0-\infty)}$, 103.6% for k_e , 96.0% for $t_{1/2}$ and 93.7% for T_{max} . *Conclusion:* Since the 90% CI for both C_{max} and $AUC_{(0-96h)}$ mean ratio were within the 80 - 125% interval proposed by the Food and Drug Administration, it was concluded that Tolrest was bioequivalent to Zoloft for both extent and rate of absorption in a single dose administration.

Key words: pharmacokinetics - bioequivalence - mass spectrometry

Introduction

Sertraline ((1S,4S)-4-(3,4-Dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl-(methyl) amine hydrochloride) selectively inhibits serotonin uptake into presynaptic nerve sites and exerts antidepressant effects in humans [Koe et al. 1983].

It is commercially available in capsules and tablets containing 50, 100, and 200 mg (as sertraline free base) for oral administration. Sertraline is slowly absorbed following oral administration, peak plasma concentration (C_{max}) occurring 6 - 8 h after dosing. The absolute bioavailability of sertraline is not known in man. Like other antidepressant drugs, sertraline is highly bound to plasma proteins (> 98%) [Van Harten 1993]. Sertraline undergoes exten-

sive presystemic metabolism, being N-desmethylation the main pathway followed by glucuronidation and carbamic acid conjugation [Tremaine et al. 1989]. Unlike other selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) drugs, sertraline does not inhibit its own metabolism at regular doses [Catterson et al. 1996, Preskorn 1997].

The objective of this study was to compare the pharmacokinetic profiles of two commercial tablet formulations of 50 mg of sertraline: Tolrest from Laboratórios Biosintética (test formulation: TOL) and Zoloft from Laboratório Pfizer (reference formulation: ZOL), in healthy male and female volunteers.

Methods

Clinical protocol

Twenty-four healthy volunteers of both sexes (12 male and 12 female) aged between 18 to 34 years old (mean

$\pm$ SEM: 24.1 ± 0.9 year), height between 154 and 177 cm (165.7 ± 1.3 cm), weighing between 50 and 79 kg (63.6 ± 1.9 kg), and within the 15% of the ideal body weight, were selected for the study. All subjects gave written informed consent, and the clinical protocol was approved by the Ethics Committee of Clinical Investigation of the University Hospital.

The volunteers were free from significant cardiac, hepatic, renal, pulmonary, neurological, gastrointestinal, and hematological disease, as assessed by physical and psychiatric examination, ECG, and the following laboratory tests: blood glucose, urea, creatinine, AST, ALT, alkaline phosphatase, γ -GT, total bilirubin, albumin, total protein, triglyceride, total cholesterol, hemoglobin, hematocrit, total and differential white cell counts, erythrocyte sedimentation rate, and routine urinalysis.

The study was conducted in an open randomized 2-period crossover fashion with a 2-week washout period between the doses. During each period, the volunteers were hospitalized at 11.00 p.m. having already had a normal evening meal, and after an overnight fast they received at 07.00 a.m. a single 50 mg sertraline dose of either formulation: Tolrest tablets (lot No. 97051468, expiration date: 05/2000) test formulation (from Laboratórios Biosintética, Brazil) or Zoloft (lot No. 618 72039-B, expiration date: 10/98) reference formulation (from Laboratório Pfizer, Brazil) along with 200 ml of tap water. They were then fasted for 4 h following the drug administration, after which a standard lunch was consumed and an evening meal was provided 10 h after dosing. No other food was permitted during the "in-house" period. Liquid consumption was permitted *ad libitum* after lunch but xanthine-containing drinks including tea, coffee, and cola were avoided.

At each blood sampling time, systolic and diastolic arterial pressure (measured non-invasively with a sphygmomanometer) and heart rate were recorded.

Drug analysis

Blood samples (10 ml) from a suitable antecubital vein were collected into EDTA containing tubes before and 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48, and 96 h after the administration of each sertraline formulation. The blood samples were centrifuged at 4,000 rpm for 10 min at room temperature and the plasma decanted and stored at -20°C until assayed for their sertraline content. All samples from a single volunteer were analyzed on the same day in order to avoid interassay variation. Plasma sertraline concentrations were analyzed by combined reversed phase liquid chromatography tandem mass spectrometry with positive ion electrospray ionization using selected ion monitoring.

Briefly: 0.5 ml of volunteer plasma and calibration curve (plasma pool spiked with the standard solution containing sertraline from 0.5 to 50 ng/ml) was employed for

extraction from appropriate tubes after addition of internal standard solution (desipramine in water, 50 ng/ml final concentration). The tubes after the addition of carbonate buffer (0.5 ml, pH 9.4) were vortex-mixed briefly and allowed to stand at room temperature for 5 min. Then diethyl-ether/hexane (3 ml, 80/20) was added and the samples vortex-mixed for 30 sec. The tubes were centrifuged at 2000 rpm for 10 min at 4°C . The upper organic layer was carefully removed and transferred into new siliconized tubes. The solvent was evaporated under N_2 flow in a dry-bath at 37°C . The samples were reconstituted with mobile phase A (200 μl , see chromatographic conditions) and transferred into microvials, capped, and placed to HP 1100 autosampler rack. 50 μl aliquot were automatically injected into the liquid chromatograph.

Chromatographic conditions

It was performed on HPLC system (HP 1100) equipped with a Genesis 4 μm C18 150×4.6 mm (Jones Chromatography) fitted with a column of the same material. Mobile phases were prepared with 52% acetonitrile 25 mM ammonium formate (mobile phase A) and 80% acetonitrile 25 mM ammonium formate (mobile phase B), the plasma samples were filtered through 0.45 μm filter using vacuum system and the pH (3.5) was not adjusted. A gradient from 80% mobile phase A (time 0) to 100% mobile phase B (time 4 min, stop run at 6 min) at a flow rate of 0.8 ml/min was used to elute the analyte and internal standard. The column was operated at 40°C and a column switch was employed to divert column eluant to waste at appropriated time. 10°C was maintained for the autosampler. A split of the column eluant flow was included (approximately 1 : 15) so that only approximately 50 $\mu\text{l}/\text{min}$ entered into mass spectrometer.

Mass-spectrometric conditions

The drug analysis data were acquired and elaborated with MassLynx (v 2.3 running on a Digital Celebrities GL 6200 PC).

Retention time for desipramine and sertraline were monitored from mass spectrometer at 3.5 and 4 min, respectively. The mass spectrometer equipped with electrospray source (triple quadrupole from Micromass model Quatro II) was run in positive mode (ES+) and set with a multiple reaction mode (MRM) of following ions $267.08 > 208.30$ and $306.03 > 158.80$ for desipramine and sertraline. For both, sertraline and desipramine the dwelling time, the cone voltage, the collision energy, and gas pressure (Argon) were 0.1 sec, 25 Volt, 20 eV and 3×10^{-3} bar, respectively.

2 ng/mL

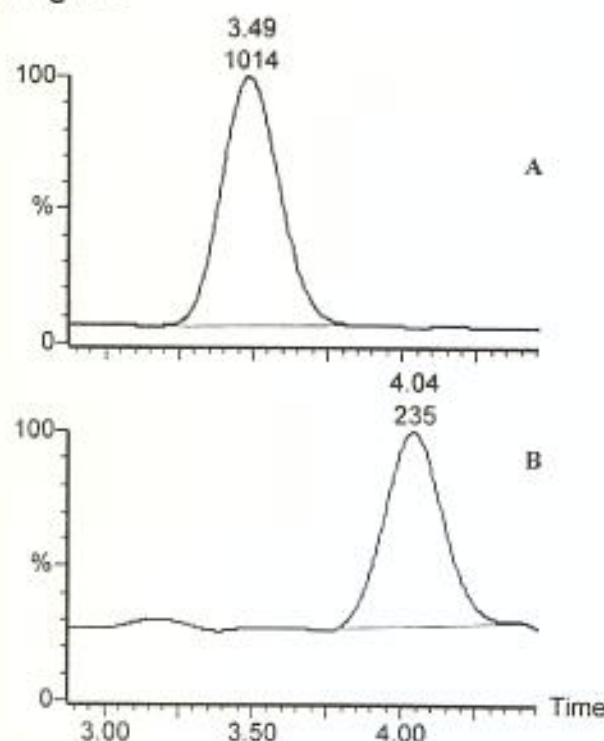


Fig. 1 Selected ion chromatograms (MRM). A: MRM of 2 channels ES+: 267.08 > 208.30 for desipramine. B: MRM of 2 channels ES+: 306.03 > 158.80 for sertraline. The peaks showing retention time and integrated area.

Pharmacokinetics and statistical analysis

The first-order terminal elimination rate constant (k_e) was estimated by linear regression from the points describing the elimination phase on a log-linear plot. Half-life ($t_{1/2}$) was derived from this rate constant ($t_{1/2} = \ln(2)/k_e$). The maximum observed plasma concentration (C_{max}) and the time taken to achieve this concentration (T_{max}) were obtained directly from the curves. The areas under the sertraline plasma concentration vs time curves from 0–96 h ($AUC_{(0-96h)}$) were calculated by applying the linear trapezoid rule. Extrapolation of these areas to infinity ($AUC_{(0-\infty)}$) was done by adding the value C_{96}/k_e to the calculated $AUC_{(0-96h)}$ (where C_{96} = plasma concentration calculated from the log-linear regression equation obtained for the estimation of k_e 96 h after dose).

Population distribution was analyzed using Probit's plot and Kolmogorov-Smirnov's test (KS). Normal distribution was accepted when no breakpoint was observed in a Probit's plot of AUC or C_{max} values, and Kolmogorov-Smirnov's test would be considered not inconsistent with Gaussian's distribution if $p > 0.10$ (the p value comes from [Dallal and Wilkinson 1986]).

Bioequivalence between both formulations was assessed by calculating individual C_{max} , $AUC_{(0-96h)}$, $AUC_{(0-$

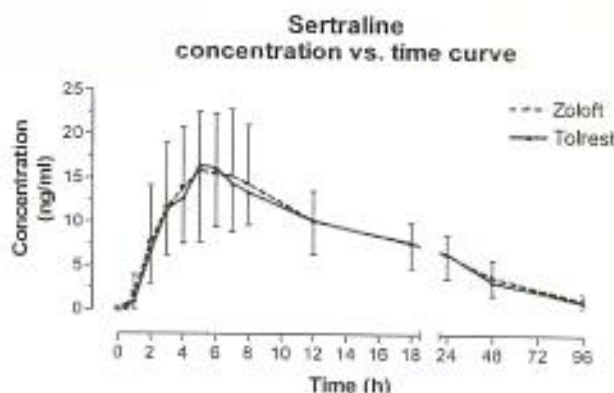


Fig. 2 Sertraline concentration vs. time curve. Data are shown like mean $\pm$ SD.

∞), $t_{1/2}$, k_e , and $C_{max}/AUC_{(0-96h)}$ ratios (test/reference) and T_{max} differences (test – reference) together with their mean and 90% confidence interval (90% CI). The inclusion of the 90% CI for the ratio into 80–125% range, and that of the zero value into the 90% CI for the differences were analyzed by using parametric test (ANOVA for untransformed and log-linear transformed data).

Software used were WinNonlin Professional Network Edition, Version 1.5 m, Bioequivalence Program for Two-Period Crossover Studies, Version 3.4, Microsoft Excel Version 7, GraphPad Prism Version 2.01, and WinSTAT version 3.1.

Results

Both sertraline formulations were well tolerated at the administered dose. No adverse effects were reported and the biochemical parameters remained unchanged and within the reference range.

A typical selected ion chromatogram (MRM) plots are shown in Figure 1.

The method described here was linear from 0.5 to 50 ng/mL. Precision as relative standard deviation (%) of grand mean on 3 plasma quality control concentration (2, 15, and 40 ng/mL) were 11.65, 7.75, and 8.14, respectively. The lower detection limit was 0.25 ng/mL.

The sertraline (mean $\pm$ SD) plasma concentration vs. time profile obtained after the single oral administrations of each sertraline 50 mg tablet formulation are shown in Figure 2.

Figure 3 shows Probit's plot of AUC values versus volunteer rank order.

Table 1 shows mean pharmacokinetic parameters obtained from 24 volunteers after administration of each 50 mg sertraline tablet formulation. T_{max} is expressed like median and range.

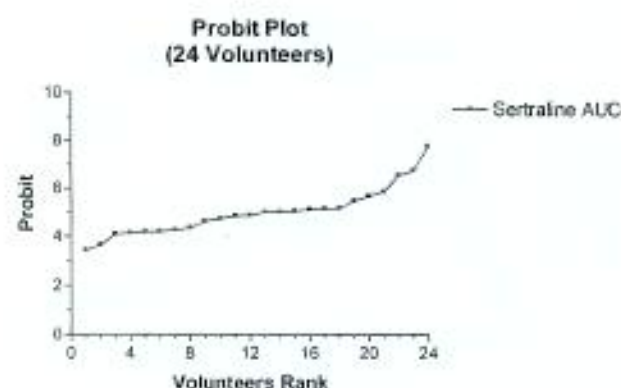


Fig. 3 Probit's plot of AUC value; Pearson's r coefficient = 0.93, 95% CI = 0.85 – 0.97, KS distance = 0.18, $p > 0.43$.

Table 1 Mean pharmacokinetic parameters obtained from 24 volunteers after administration of each 50 mg sertraline tablet formulation.

Parameter	Tolrest	Zoloft
$AUC_{(0-96h)}$ (ng/h/ml $^{-1}$)		
Geom. Mean	448.6	473.2
90% CI	392.5 – 504.7	410.9 – 535.5
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng/ml $^{-1}$)		
Geom. Mean	488.3	526.0
90% CI	423.3 – 553.3	458.6 – 613.4
C_{max} (ng/ml $^{-1}$)		
Geom. Mean	16.4	15.9
90% CI	13.6 – 19.2	13.2 – 18.6
k_e (h $^{-1}$)		
Geom. Mean	0.025	0.025
90% CI	0.024 – 0.027	0.023 – 0.027
$T_{1/2}$ (h)		
Geom. Mean	28.0	29.5
90% CI	26.5 – 29.6	27.1 – 31.9
T_{max}		
Median	5.0	5.0
Range	2.0 – 18.0	2.0 – 12.0
$C_{max}/AUC_{(0-96h)}$ (h $^{-1}$)		
Geom. Mean	0.042	0.040
90% CI	0.036 – 0.044	0.038 – 0.043

Table 2 shows the statistical analysis of individual $AUC_{(0-96h)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} , k_e , $T_{1/2}$, and $C_{max}/AUC_{(0-96h)}$ test/reference ratios, between both sertraline formulations. No period effect was observed for any of the analyzed pharmacokinetic parameters (data not shown).

Discussion

The LC-MS-MS method described here for drug quantification agrees with the concepts of high sensitivity, specificity and high samples throughput required pharma-

Table 2 Statistical analysis of individual $AUC_{(0-96h)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} , k_e , $T_{1/2}$, and $C_{max}/AUC_{(0-96h)}$ ratios differences, between both sertraline formulations.

TOL/ZOL	Statistical analysis	
	Geom. mean	90% CI
$AUC_{(0-96h)}$ % ratio	95.2	90.7 – 100.0
$AUC_{(0-\infty)}$ % ratio	94.6	89.3 – 100.3
C_{max} % ratio	99.9	91.73 – 108.8
k_e % ratio	103.6	98.6 – 108.9
$T_{1/2}$ % ratio	96.0	91.3 – 101.0
T_{max} % ratio	102.3	86.5 – 121.0
$C_{max}/AUC_{(0-96h)}$ % ratio	104.0	94.6 – 114.3

Tol = Tolrest, ZOL = Zoloft

cokinetic studies [Bennett et al. 1997]. Other methods described for sertraline using HPLC quantifies the analyte at 25 – 300 ng/ml [Eap et al. 1996, Patel et al. 1996], compared to subnanogram range as presented here. This method was most selective and specific because acquisition of data was performed with MRM. On the other hand, we had implemented for routine an automatic LC-MS-MS method [Corso et al. 1998].

Metabolisms of sertraline are into the cytochrome P450 (CYP), mainly CYP2D6 and probably CYP1A2. Drugs that metabolized by CYP2D6 may have two difference phenotypes: extensive and poor metabolizers. On the other hand sertraline, unlike other other SSRI as fluoxetine [Lane 1996] or paroxetine [Alderman 1997], is only a mild inhibitor of this cytochrome [Kobayashi et al. 1995, Ozdemir et al. 1998]. There is no information, as to our knowledge, of in vivo evidence for this distinction in sertraline's metabolism.

To evaluate the phenotype of metabolizers of sertraline, we can assume the hypothesis of normal distribution in the case of only one metabolizer's phenotype.

To answer the question for normal distribution hypothesis, Probit's plot shows to be one of the most consistent ways [Endreanyi and Patel 1991, Jackson et al. 1989a, 1989b]. In our population study, Probit's plot of AUC and C_{max} values did not show any breakpoint in its graph line. The Kolmogorov-Smirnov's test indicates that our population study ($n = 24$) is not inconsistent with a Gaussian population.

The arithmetic mean of $t_{1/2}$ for this sample is in accord with the general knowledge of this drug [Ronfeld et al. 1997], and the rest of them is in accord with Démolis et al. [1996].

The variance of C_{max} , $AUC_{(0-96h)}$ and $AUC_{(0-\infty)}$, do not evidence statistically different in the sample study (data not show), so homoscedasticity was accepted.

The assumptions for parametric test in statistical analysis are that values do not belong to Gaussian's distribution and homoscedasticity. These two assumptions were

accepted in our study, so we only performed parametric test for bioequivalence analysis.

As shown in Table 1, pharmacokinetics values like mean $AUC_{(0-96h)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} , $t_{1/2}$, k_e , $C_{max}/AUC_{(0-96h)}$ and T_{max} were similar for both formulation, and an important degree of overlapping was observed between their 90% CI for their geometric means.

$AUC_{(0-96h)}$ and the $AUC_{(0-\infty)}$ are both recognized as uncontaminated measurement of the extent of absorption. However, the situation for the rate is in the state of flux. Endrenyi et al. [1991] proposed that the ratio $C_{max}/AUC_{(0-96h)}$ should better reflect the absorption rate than C_{max} . Geometric means and the 90% CI for test/reference ratio for either $C_{max}/AUC_{(0-96h)}$ or C_{max} alone were entirely included into the 80–125% range proposed.

Since the 90% CI for $AUC_{(0-96h)}$ mean ratio is within the 80–125% interval proposed by the US Food and Drug Administration authorities [1985, 1993], we can conclude, that Tolrest is bioequivalent for extent of absorption. C_{max} mean ratio or the $C_{max}/AUC_{(0-96h)}$ ratio were within the proposed interval, we can conclude the test formulation (Tolrest) was bioequivalent for the rate of absorption after single dose administration.

REFERENCES

- Alderman J, Preskorn SH, Greenblatt DJ, Harrison W, Penenberg D, Allison J, Chung M 1997 Desipramine pharmacokinetics when coadministered with paroxetine or sertraline in extensive metabolizers. *J Clin Psychopharmacol* 4: 284-291
- Bennett PK, Yu-Tsyr Li, Edom R, Henion J 1997 Quantitative determination of orlistat (tetrahydrolipostatin, RO18-0647) in human plasma by HPLC coupled with ion spray tandem mass spectrometry.
- Catterson ML, Preskorn SH 1996 Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors: clinical relevance. *Pharmacol Toxicol* 78: 203-208
- Dallal GE, Wilkinson L 1986 An analytic approximation to the distribution of Lilliefors's test statistic for normality. *Am Statistician* 40: 294-296
- Démolis J-L, Angebaud P, Grangé J-D, Coates P, Funck-Brentano C, Jaillon P 1996 Influence of liver cirrhosis on sertraline pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* 42: 394-397
- Eap CB, Baumann P 1996 Analytical method for the quantitative determination of selective serotonin reuptake inhibitors for therapeutic drug purposes in patients. *J Chromatogr B Biomed Appl* 686: 51-63
- Endrenyi L, Frisch S, Yan W 1991 C_{max}/AUC is clearer measure than C_{max} for absorption rates in investigation of bioequivalence. *Int J Clin Pharmacol Ther* 29: 394-399
- Endrenyi L, Patel M 1991 Evaluation of two assumptions: single straight line, and single normal distribution. *TIPS* 12: 293-296
- Food and Drug Administration 1985 Federal Register part 320: Bioavailability and Bioequivalence Requirements, pp 154-173
- Food and Drug Administration 1993 In vivo bioequivalence guidances. *Pharmacoepial Forum* 19: 6501-6508
- Hamelin BA, Turgeon J, Valle F, Belanger PM, Paquet F, LeBel M 1996 The disposition of fluoxetine but not sertraline is altered in poor metabolizers of debrisoquin. *Clin Pharmacol Ther* 60: 512-521
- Jackson R, Tucker T, Woods HF 1989 Testing for bimodality in frequency distributions of data suggesting polymorphisms of drug metabolism-hypothesis testing. *Br J Clin Pharmacol* 28: 655-662
- Jackson R, Tucker T, Woods HF 1989 Testing for bimodality in frequency distributions of data suggesting polymorphisms of drug metabolism-histograms and probit plot. *Br J Clin Pharmacol* 28: 647-653
- Kobayashi K, Yamamoto T, Chiba K, Tani M, Ishizaki T, Kuroiwa Y 1995 The effects of selective serotonin reuptake inhibitors and their metabolites on S-mephenytoin 4'-hydroxylase activity in human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol* 40: 481-485
- Koe BK, Weissman A, Welch WN, Browne RG 1983. Sertraline, 1S,4S-N-methyl-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamine, a new uptake inhibitor with selectivity for serotonin. *J Pharmacol Exp Ther* 225: 686-700
- Lane RM 1996 Pharmacokinetic drug interaction potential of selective serotonin reuptake inhibitors. *Int Clin Psychopharmacol* 11 (Suppl 5): 31-61
- Lorenzo B 1989 Potential artefacts in the use of caffeine to determine acetylation phenotype. *Br J Clin Pharmacol* 28: 207-208
- Patel J, Spencer EP, Flanagan RJ 1996, HPLC of sertraline and nortriptyline in plasma or serum. *Biomed Chromatogr* 10: 351-354
- Preskorn SH 1997 Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clin Pharmacokinet* 32 (Suppl 1): 1-21
- Tremaine LM, Welch WM, Rosfield RA 1989 Metabolism and disposition of the 5-hydroxytryptamine uptake blocker sertraline in rat and dog. *Drug Metab Dispos* 17: 542-550
- Van Harten 1993 Clinical pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 24: 203-220