



**MEDICAMENTOS
TOTALMENTE CONFIABLES**



Venlafaxina
150 mg



**Estudio de
Bioequivalencia**



Venlafaxina

150 mg

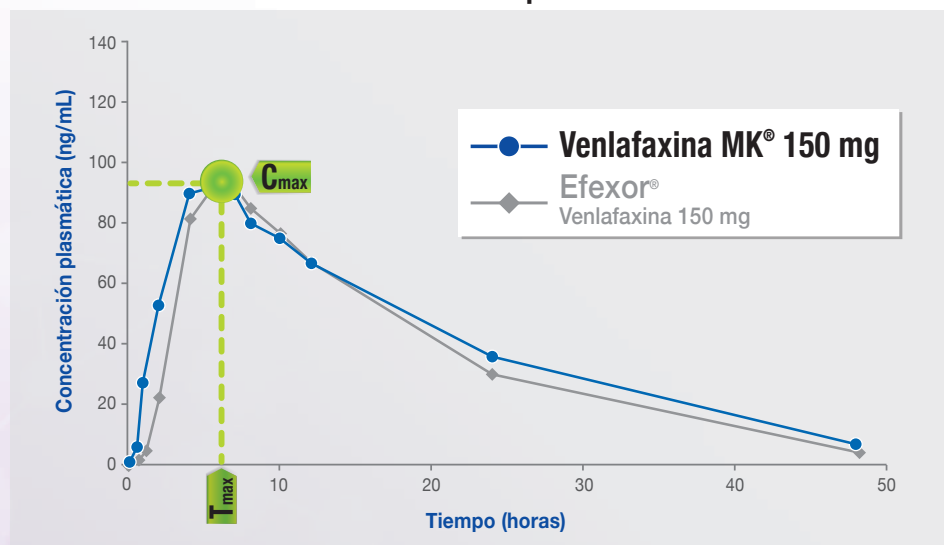


Estudio de **Bioequivalencia** realizado por el **CIDEIM***
Certifica que Venlafaxina MK® es Bioequivalente con el producto Referente.

▶ Parámetros farmacocinéticos de Venlafaxina del producto Prueba (Venlafaxina MK®) y el producto de Referencia (Efexor®) bajo una dosis oral pre-prandial única de 150 mg

Parámetro Farmacocinético	Venlafaxina MK®	Efexor®	Intervalo de Confianza del 90%
AUC _{0-t} ng.h/mL	1967,1 ± 1039,3	1764,5 ± 896,8	104,51 - 121,82
AUC _{0-∞} ng.h/mL	2187,2 ± 1245,6	1897,0 ± 1029,5	106,13 - 126,33
C _{máx} ng/mL	98,84 ± 34,61	101,36 ± 30,73	91,68 - 101,79
T _{máx} (h)	5,6 ± 1,1	6,1 ± 1,1	

Curvas de Biodisponibilidad

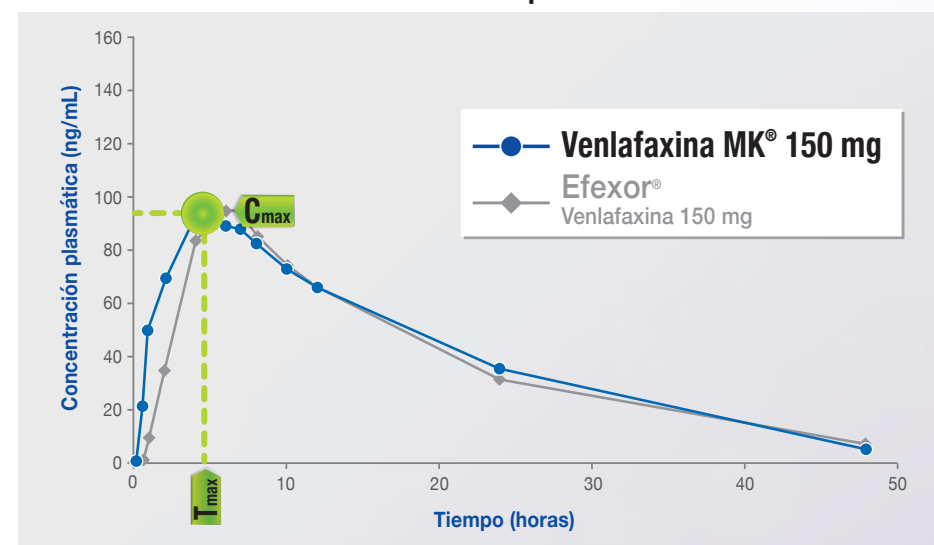


Promedio de la concentración de Venlafaxina en condición pre-prandial (ng/mL en el tiempo)

▶ Parámetros farmacocinéticos de Venlafaxina del producto Prueba (Venlafaxina MK®) y el producto de Referencia (Efexor®) bajo una dosis oral post-prandial única de 150 mg

Parámetro Farmacocinético	Venlafaxina MK®	Efexor®	Intervalo de Confianza del 90%
AUC _{0-t} ng.h/mL	1982,7 ± 1184,9	1850,3 ± 1096,0	88,68 - 99,93
AUC _{0-∞} ng.h/mL	2170,8 ± 1236,3	2076,8 ± 1447,5	85,66 - 101,20
C _{máx} ng/mL	102,41 ± 45,33	101,15 ± 39,33	90,57 - 108,46
T _{máx} (h)	5,6 ± 2,4	5,8 ± 1,2	

Curvas de Biodisponibilidad



Promedio de la concentración de Venlafaxina en condición post-prandial (ng/mL en el tiempo)

* CIDEIM (Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas): Institución autorizada por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) en Colombia para el desarrollo y ejecución de estudios clínicos y Biofarmacéuticos en humanos.

Presentaciones:

Venlafaxina MK® caja por 7 Tabletas de Liberación Prolongada de 37,5 mg, 75 mg ó 150 mg

REFERENCIAS

1. VaGrothe DR, Scheckner B, Albano, D: Treatment of Pain Syndromes with Venlafaxine. Pharmacotherapy, May 2004, Vol. 24 Issue 5, p621-630
2. Olver JS, Burrows GD, Norman TR: The treatment of depression with different formulations of venlafaxine: a comparative analysis. Human Psychopharmacology: Clinical & Experimental, Jan2004, Vol. 19 Issue 1, p9-17
3. Wellington K, Perry CM: Venlafaxine Extended-Release: A Review of its Use in the Management of Major Depression. CNS Drugs, 2001, Vol. 15 Issue 8, p643-670
4. Loprinzi CI et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet 2000;356:2059—63.
5. Stahl, S.M., Grady, M.M., Moret, C., & Briley, M.. SNRIs: Their pharmacology clinical efficacy and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. CNS Spectrum, 2005; 10, 732–747.
6. SOP10014. Protocolo de Validación de Métodos Bioanalíticos. Unidad de Estudios Biofarmacéuticos. CIDEIM.
7. SOP10152 Validación de Venlafaxina en Plasma por Cromatografía Líquida.
8. Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation. FDA. Mayo de 2001.
9. Food and Drugs Administration. Guidance for industry: statistical approaches to establishing bioequivalence. Rockville, MD: Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2001.
10. Cepeda MS, Farrar JT, Roa JH, Boston R, Meng QC, Ruiz F, et al. Ethnicity influences morphine pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther. 2001;70(4):351-61.
11. Steven m. Troy, clifford dilea, et col.t Bioavailability of once-daily venlafaxine extended release compared with the immediate-release formulation in healthy adult volunteers therapeutic research ® vol. 58, no. 8, august 1997
12. Jignesh Bhatt, Arvind Jangid, Gantala Venkatesh, Gunta Subbaiah, Sadhana Singh. Liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC–MS–MS)method for simultaneous determination of venlafaxine and its activemetabolite O-des-methyl venlafaxine in human plasma. Journal of Chromatography B, 829 (2005) 75–81
13. Clinton W. Wright, Mark S. Aikman, Erica Werts, Julia Seabolt, and Jean-Marc C. Haeusler, Bioequivalence of Single and Multiple Doses of Venlafaxine Extended-Release Tablets and Capsules in the Fasted and Fed States: Four Open-Label, Randomized Crossover Trials in Healthy Volunteers Clinical Therapeutics/Volume 31, Number 11, 2009 Pages 2722–2734



MEDICAMENTOS
TOTALMENTE CONFIABLES



Venlafaxina

37,5 mg - 75 mg - 150 mg



Bioequivalencia de dos formulaciones de liberación retardada de Venlafaxina en estado de ayuno y post-prandial.

Ricardo Rojas, Mauricio Palacios*, Mauricio Vargas, Milena Pérez Guzmán

Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM)

Resumen

Objetivo: Comparar los parámetros farmacocinéticos de dos formulaciones orales de Venlafaxina comercializadas en Colombia con el fin de determinar su Bioequivalencia (Venlafaxina MK® 150 mg Tabletas Liberación Prolongada, de Tecnoquímicas S.A. formulación de Prueba, versus Efexor® XR Cápsulas Retard de Wyeth Inc, formulación de Referencia).

Método: Ensayo clínico en cuatro periodos, en estado de ayuno y post-prandial. Se realizó un estudio en ayuno y post-prandial de farmacocinética y Bioequivalencia, con un diseño cruzado, aleatorizado, abierto, cuatro periodos y dos secuencias en voluntarios colombianos sanos, de ambos sexos. Se midieron las concentraciones plasmáticas de Venlafaxina por Ultra Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (UPLC) con detector de Fluorescencia. Los ensayos clínicos en ayuno y post-prandial de Bioequivalencia se llevaron a cabo con un tiempo de lavado de 7 días entre los dos periodos de dosificación. Se calcularon los parámetros farmacocinéticos: vida media de eliminación, Concentración máxima en plasma (C_{max}), Tiempo para el C_{max} , Área Bajo la Curva de la concentración plasmática (AUC) hasta la última medición de la concentración plasmática y se proyectó al tiempo infinito. La observación clínica se usó para determinar la tolerabilidad.

Resultados: 21 voluntarios (10 mujeres y 11 hombres) terminaron todas las fases del protocolo. El diseño del estudio no presentó efecto de periodo, de secuencia, ni de género. Los IC 90% calculados de los parámetros transformados se encontraron entre los rangos predefinidos para este estudio (0.8-1.25).

Se reportaron náuseas en cuatro voluntarios, cefalea en doce voluntarios y embotamiento en dos voluntarios, un voluntario presentó emesis y otro voluntario presentó convulsiones tónicas generalizadas, por lo que fue retirado. Los eventos adversos fueron calificados como leves y probablemente relacionados con el medicamento en estudio.

Conclusión: En un estudio diseñado y conducido bajo las guías de Buenas Prácticas Clínicas, la proporción y extensión de la absorción de dos formulaciones orales de Venlafaxina 150 mg Tabletas Liberación Prolongada en ayuno y post-prandial en adultos sanos colombianos fueron similares y con los parámetros definidos se pueden concluir como Bioequivalentes en los dos escenarios.

Palabras clave: Venlafaxina, Biodisponibilidad, Bioequivalencia, ensayo clínico, Farmacocinética, Área Bajo la Curva.

para considerar dos formulaciones Bioequivalentes tanto para la extensión de la absorción (AUC_{0-t} y $AUC_{0-\infty}$), como para la tasa de absorción (C_{max}). La inclusión de mujeres, no afectó los resultados y no se encontraron diferencias por sexo en la farmacocinética de la Venlafaxina.

La dosis administrada a los voluntarios es la habitual en la mayoría de los tratamientos con base en Venlafaxina, y con ella se describieron efectos adversos leves que son prevalentes en la terapéutica, y que mejoran con medidas no farmacológicas.

CONCLUSIÓN

En estos estudios con población colombiana sana de ambos géneros, en ayuno y post-prandial se demostró que la formulación de Prueba en Tabletas de Liberación Prolongada de Venlafaxina de 150 mg (Venlafaxina MK®) fue Bioequivalente con la formulación de Referencia Cápsulas Retard de 150 mg de Venlafaxina (Efexor®) basándose en la tasa y extensión de la absorción del principio activo. Las dos formulaciones fueron bien toleradas.

CORRESPONDENCIA:

Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM)
Dirección: Carrera 125 No 19 - 225, Cali, Colombia.
Tel: (572) 5552164 Fax: (572) 5552164
E-mail: cideim@cideim.org.co

AUTOR DE CORRESPONDENCIA:

Mauricio Palacios, Mauricio.palacios@correounivalle.edu.co
Patrocinador: Laboratorio Tecnoquímicas S.A.
Dirección: Calle 23 No. 7-39. Teléfono: (2) 8825555 Cali, Colombia.

tónicas generalizadas. No se encontró una mayor frecuencia con ninguna de las dos formulaciones y el efecto está descrito en un porcentaje importante de los pacientes que ingieren por primera vez Venlafaxina. Con base en esto se calificó de leve, asociado al medicamento y se decidió continuar en el estudio. La mayoría de los voluntarios refirió algún grado de mejoría con medidas no farmacológicas. Tres voluntarios se retiraron por este efecto al final del primer periodo.

TABLA 1. Parámetros farmacocinéticos después de la administración oral de dos formulaciones de Venlafaxina 150 mg en 21 voluntarios sanos colombianos. Estudio en ayuno.

Parámetro (unidad)	Producto Prueba	Producto Referencia
C_{max} (ng/mL)		
Mean ± SD	98,84 ± 34,61	101,36 ± 30,73
Range	52,87 - 200,44	51,07 - 163,12
AUC_{0-t} (ng.h/mL)		
Mean ± SD	1967,1 ± 1039,3	1764,5 ± 896,8
Range	912,0 - 5281,9	771,9 - 4296,3
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)		
Mean ± SD	2187,2 ± 1245,6	1897,0 ± 1029,5
Range	895,8 - 6245,7	742,0 - 4897,6
T_{max} (h)		
Mean ± SD	5,6 ± 1,1	6,1 ± 1,1
Range	4,0 - 7,0	4,0 - 8,0
K_e (1/h)		
Mean ± SD	0,062 ± 0,021	0,072 ± 0,019
Range	0,031 - 0,101	0,044 - 0,121

TABLA 2. Parámetros farmacocinéticos después de la administración oral de dos formulaciones de Venlafaxina 150 mg en 21 voluntarios sanos colombianos. Estudio post-prandial.

Parámetro (unidad)	Producto Prueba	Producto Referencia
C_{max} (ng/mL)		
Mean ± SD	102,41 ± 45,33	101,15 ± 39,33
Range	51,91 - 221,44	50,92 - 183,64
AUC_{0-t} (ng.h/mL)		
Mean ± SD	1982,7 ± 1184,9	1850,3 ± 1096,0
Range	820,9 - 4840,4	798,1 - 4968,2
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)		
Mean ± SD	2170,8 ± 1236,3	2076,8 ± 1447,5
Range	794,3 - 5297,8	903,9 - 7007,9
T_{max} (h)		
Mean ± SD	5,6 ± 2,4	5,8 ± 1,2
Range	2,0 - 12,0	4,0 - 7,0
K_e (1/h)		
Mean ± SD	0,065 ± 0,022	0,063 ± 0,020
Range	0,021 - 0,105	0,027 - 0,116

TABLA 3. Comparación de los IC 90, utilizando los datos transformados logarítmicamente para los parámetros farmacocinéticos relevantes de 21 voluntarios sanos que recibieron 2 formulaciones de Venlafaxina 150 mg en ayunas, dosis única, en un estudio de Bioequivalencia aleatorizado, 2 secuencias, 2 periodos, abierto, cruzado.

Parámetro	Ratio%	IC estándar 90 % (Prueba/Referencia)	
$\ln(C_{max})$	96,60	91,68	101,79
$\ln(AUC_{0-t})$	112,83	104,51	121,82
$\ln(AUC_{0-\infty})$	115,79	106,13	126,33

TABLA 4. Comparación de los IC 90, utilizando los datos transformados logarítmicamente para los parámetros farmacocinéticos relevantes de 21 voluntarios sanos que recibieron 2 formulaciones de Venlafaxina 150 mg en estado post-prandial, dosis única, en un estudio de Bioequivalencia aleatorizado, 2 secuencias, 2 periodos, abierto, cruzado.

Parámetro	Ratio%	IC estándar 90 % (Prueba/Referencia)	
$\ln(C_{max})$	99,11	90,57	108,46
$\ln(AUC_{0-t})$	94,14	88,68	99,93
$\ln(AUC_{0-\infty})$	93,11	85,66	101,20

DISCUSIÓN

La población colombiana es heterogénea por los procesos de mestizaje entre las razas indígenas, negra y blanca, y esto afecta la farmacocinética de algunos medicamentos⁽¹⁰⁾. El presente estudio considera este aspecto en el diseño de los presentes estudios en ayuno y post-prandial para poder establecer Bioequivalencia de las dos formulaciones en Tabletas de Liberación Prolongada de 150 mg de Venlafaxina y otra de Cápsulas Retard de 150 mg de Venlafaxina.

Con las dos formulaciones de Venlafaxina se determinó una concentración plasmática media de 33 ng /mL para el estudio en ayuno y de 34 ng/mL para el estudio post-prandial, las descritas en poblaciones de voluntarios Americanos, Indios o Americanos⁽¹¹⁻¹³⁾, reportan concentraciones máximas y concentraciones a las 24 horas similares a las encontradas en este estudio, lo que demuestra el buen comportamiento de la formulación de liberación prolongada estudiada, dentro de los parámetros descritos para estas variables.

Las propiedades farmacocinéticas analizadas de las dos formulaciones de Venlafaxina que se comercializan en Colombia se establecieron dentro de los estándares que los organismos regulatorios (INVIMA y FDA) han definido

INTRODUCCIÓN

La Venlafaxina es un fármaco diseñado para el tratamiento de la depresión, pertenece al grupo de los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), viene en forma de tabletas de liberación prolongada, lo que redunda en un mejor perfil posológico. La Venlafaxina es uno de los IRSN que ha demostrado tener una respuesta terapéutica más rápida, logrando controlar los síntomas depresivos en lapsos más cortos que los observados con Fluoxetina, siendo similar en este sentido a las cualidades farmacodinámicas de los antidepresivos tricíclicos. Se ha descrito que la acción de la Venlafaxina sobre los estados de humor suele prescindir de efectos timoanestésicos propios de otros antidepresivos.⁽¹⁾

La Venlafaxina y su metabolito activo, o-desmetilvenlafaxina, ejercen sus efectos antidepresivos al inhibir la recaptación de serotonina y norepinefrina. El bloqueo de la recaptación de la serotonina es mayor que el de la norepinefrina e *in vivo*, la Venlafaxina muestra una afinidad mayor hacia ciertos receptores de 5-HT^(2, 3). La Venlafaxina se diferencia de los antidepresivos tricíclicos en que no tiene ninguna actividad sobre los receptores histamínicos, muscarínicos o α -adrenérgicos, lo que le permite estar libre de los efectos cardiovasculares asociados a estos antidepresivos. A pesar de su falta de actividad sobre los receptores muscarínicos, la Venlafaxina sigue mostrando algunos efectos secundarios de tipo anticolinérgico.^(4, 5)

Por esta razón, se diseñó un estudio de Bioequivalencia en voluntarios sanos con el fin de describir la farmacocinética de una formulación de Venlafaxina “Venlafaxina MK®” 150 mg Tabletas de Liberación Prolongada, de Tecnoquímicas S.A. versus “Efexor®” XR 150 mg Cápsulas Retard de Wyeth Inc. Estos estudios se realizaron en ayuno y post-prandial en dosis única, dos tratamientos, cuatro periodos, cruzado, *in vivo* en voluntarios adultos sanos.

Los resultados de este estudio respaldarán el uso de esta formulación y que cumplirá con los requisitos regulatorios de los países donde se comercializa.

MATERIALES Y MÉTODOS

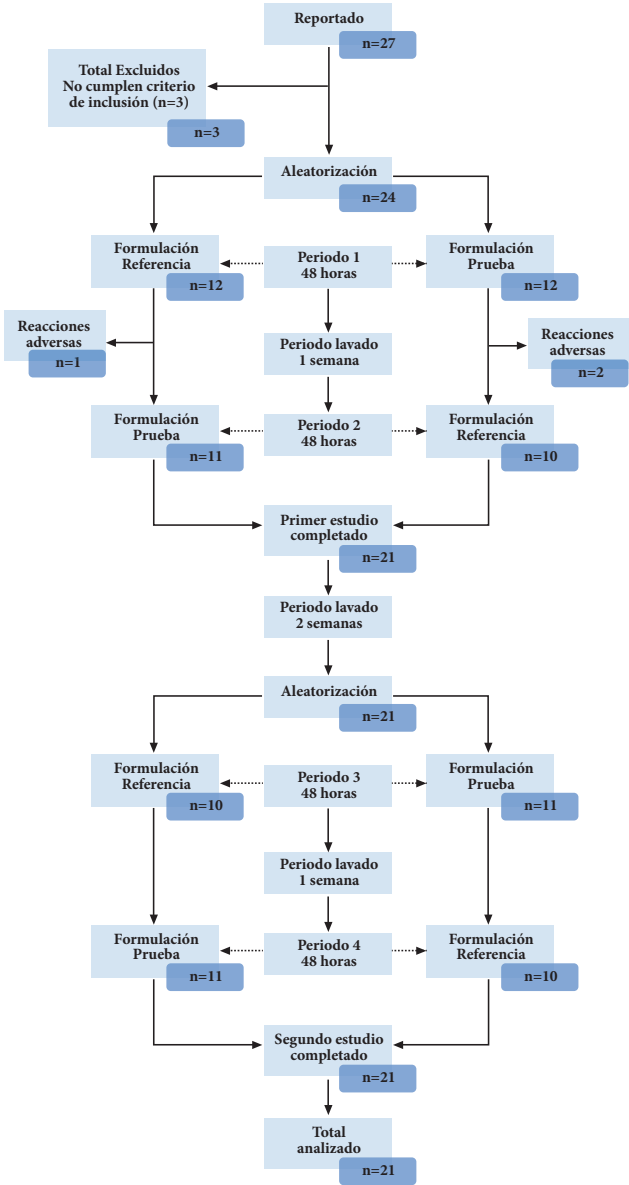
Diseño del estudio y procedimientos

Se realizó un ensayo clínico cruzado, aleatorizado, abierto, de dos secuencias y cuatro periodos, en estado de ayuno y post-prandial. En cada periodo, los voluntarios recibieron una dosis única de 150 mg de Venlafaxina (una tableta) de la formulación de Prueba (Venlafaxina MK® de Tecnoquímicas S.A.) o una cápsula de la formulación de

Referencia (Efexor® de Wyeth Inc) y se evaluaron durante una semana los parámetros farmacocinéticos (Figura 1).

El protocolo de investigación fue aprobado y supervisado por el Comité de Ética en Investigación de CIDEIM en concordancia con la declaración de Helsinki y las regulaciones colombianas de ética en investigación con humanos. Los sujetos fueron hospitalizados el día de la administración del medicamento a evaluar durante 12 horas. En este tiempo se controlaron estrictamente la alimentación, la deambulación y la seguridad de los voluntarios.

FIGURA 1. Diseño del estudio. Disposición de los sujetos en el estudio de Bioequivalencia en ayuno y post-prandial de Venlafaxina 150 mg.



Sujetos y métodos

Se convocó a hombres y mujeres adultos sanos, no fumadores, entre 18 y 37 años, con índice de masa corporal entre 20 y 27 kg/m². Luego de aceptar participar mediante un proceso de consentimiento informado, fueron evaluados en su historia clínica, descartando aquellos que tuviesen antecedentes o hallazgos de enfermedad renal, hepática, cardiovascular, gastrointestinal, endocrina, alergia a medicamentos, antecedentes de alcoholismo, drogadicción o cualquier estado agudo o crónico que a criterio médico considerara que no debía ser incluido. Se completó el tamizaje con pruebas de laboratorio (Hematología, química sanguínea, test de función hepática y renal, función tiroidea, perfil metabólico, niveles de hormonas tiroideas y uroanálisis). Las mujeres fueron interrogadas sobre el método de planificación y se les realizaron pruebas de embarazo durante el tamizaje y antes de cada periodo del estudio.

A los participantes se les instruyó sobre la importancia de abstención alcohólica por lo menos 2 semanas antes; además, evitar el consumo de psicoactivos, medicamentos, vitaminas, productos naturales, productos homeopáticos, entre otros, sin consultarlo previamente con el personal encargado del estudio.

Aleatorización.

El orden para recibir la formulación de Prueba o de Referencia para cada sujeto durante cada periodo fue determinado con un sistema de codificación al azar (programa Aleatorizador CIDEIM, diseñado por la Unidad de Bioestadística y Epidemiología de la Institución) a cualquiera de las secuencias, asegurando un número igual de sujetos en cada asignación. Con el mismo procedimiento, se aleatorizó la secuencia de los dos tratamientos, donde la formulación de Referencia corresponde al Producto A (Efexor® 150 mg Cápsulas Retard, de Wyeth Inc , Lote 1G258C , Registro Sanitario: INVIMA 2008 M-011741R-1, Fecha de vencimiento: Mayo de 2014) y el producto B corresponde a la formulación de Prueba (Venlafaxina MK® 150 mg Tabletas de Liberación Prolongada, de Tecnoquímicas S.A, Lote 2B1001, Registro Sanitario: INVIMA 2011 M-0012093, Fecha de vencimiento: Febrero de 2014).

Muestreo de sangre y análisis del principio activo

Para la evaluación de la farmacocinética de las dos formulaciones en estado de ayuno se verificó el ayuno de 12 horas y las condiciones generales del sujeto. Se extrajo la primera muestra de sangre (tiempo cero) e inmediatamente después, se suministró el medicamento correspondiente al periodo y la secuencia asignada a cada voluntario. Luego, se obtuvieron muestras de sangre en tubo con anticoagulante (heparina) a las 0,5; 1; 2; 4; 6; 7; 8; 10; 12; 24 y 48 horas después de la administración del medica-

mento. Los tubos fueron centrifugados a 1000 rpm durante 10 minutos y el plasma separado fue almacenado a -75 ± 5°C hasta que fue analizado.

Para los periodos en estado post-prandial, se procedió a administrar el desayuno estándar, y 30 minutos después se administró la formulación a estudiar y se realizó el mismo muestreo que en los periodos en estado de ayuno. “La Venlafaxina se cuantificó en plasma utilizando un método validado por Ultra Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (UPLC) con detector de Fluorescencia.”^(6,7)

La cuantificación de Venlafaxina en plasma se realizó con una Columna Chromolith® Performance RP-18e 100 x 3.0 mm de Merck y un flujo de 0,70 mL/min. La fase móvil consistió de una mezcla de Buffer Acetato de Amonio 30 mM a pH 4.2 y Acetonitrilo (81 : 19 v/v). Las curvas de calibración del fármaco en plasma se realizaron entre 20 y 500 ng/mL (R²>0.999). El LLQ se estimó en 2 ng/mL con una alta precisión (CV 3.82%) y exactitud (desviación menor del 5%).

La estabilidad del principio activo en plasma se determinó al comparar muestras frescas con muestras que se mantuvieron congeladas y se evaluaron a intervalos periódicos hasta por 3 meses. En todos los tiempos evaluados el coeficiente de variación con respecto a los estándares frescos fue menor del 10% para todas las concentraciones de Venlafaxina evaluadas, lo cual indica que no existen diferencias significativas entre las medias de las muestras.

Análisis farmacocinético y estadístico

Se realizó un análisis no compartimental de los parámetros cinéticos con el programa WinNonlin 5.3 (Pharsight Corporation, Cary USA). La concentración máxima (C_{máx}) y el tiempo para alcanzarla (t_{máx}) se obtuvieron directamente a partir de los resultados de las concentraciones plasmáticas. El AUC_{total} se calculó mediante la suma de las AUC parciales: a) AUC₀₋₄₈ entre el tiempo cero y el último tiempo con concentraciones detectables (48 horas), calculada mediante la regla trapezoidal, y garantizando el cálculo de al menos el 80% de la AUC con la última muestra, b) AUC_{t-∞}, calculada como el cociente C/K, siendo C la última concentración detectable y K la pendiente de la recta obtenida mediante regresión lineal a partir de los puntos correspondientes a la fase de eliminación del fármaco mediante una regresión lineal del logaritmo natural de las concentraciones.⁽⁹⁾

Además, se calcularon la constante de eliminación (Ke), la vida media (t½), el aclaramiento (Cl) y el tiempo de residencia medio (MRT), ajustados a la biodisponibilidad. Se calcularon tras realizar el análisis no compartimental.

Con la prueba de Shapiro-Wilk se valoró la normalidad de los parámetros farmacocinéticos y con ANOVA de dos vías

se valoró el efecto de los sujetos, el tratamiento (secuencia) y los periodos. Se estimó el promedio y los intervalos de confianza 90% (IC 90%) de las diferencias relativas entre las formulaciones de Prueba y de Referencia (Test/Referencia) en cada sujeto. La Bioequivalencia entre las dos formulaciones fue aceptada si el IC 90% de los parámetros farmacocinéticos C_{max}, AUC₀₋₄₈ y AUC_{0-∞} transformados logarítmicamente se encontraban entre el rango 0,80-1,25. Los cálculos estadísticos se realizaron con el programa SPSS 15.0 Statistical Analysis Software (SPSS, Chicago,IL, USA).

Tolerabilidad

A todos los participantes del estudio se les evaluó la seguridad y la tolerabilidad. La evaluación de la seguridad se realizó a través de la información de los eventos adversos por los sujetos, las observaciones del investigador y el monitoreo de los signos vitales. Todos los eventos adversos fueron calificados por los investigadores en su intensidad (leve, moderada, grave) y su relación con el fármaco del estudio (remoto, poco probable, probable, posible, definido). Los sujetos que experimentaron eventos adversos clínicos fueron registrados en el formulario de informe de caso (CRF), independientemente de la presunta relación con el fármaco del estudio.

RESULTADOS

La Equivalencia Farmacéutica se estableció mediante la comparación de las propiedades fisicoquímicas de las dos formulaciones, y el perfil de disolución para el producto de Prueba y el de Referencia para declarar la conformidad de estos antes del desarrollo del estudio *in vivo*.

Los resultados de estas pruebas cumplieron con las especificaciones exigidas para la declaración de Equivalencia Farmacéutica. Adicionalmente el estudio de comparación de perfiles de disolución mostró un f₁ de -7,4 (especificación de 0 a 15) y f₂ de 55,9 (especificación de 50 a 100) con lo cual los productos se pueden considerar Equivalentes Farmacéuticos.

Características antropométricas

De 27 sujetos admitidos al estudio, se retiraron 3 voluntariamente antes de comenzar el estudio y 3 más se retiraron después del primer periodo; con lo cual, 21 sujetos sanos (10 mujeres y 11 hombres) completaron todas las fases del estudio y sus muestras fueron analizadas. Los parámetros antropométricos de estos voluntarios fueron (promedio ± SD [rango]) edad, 22 ± 5.6 [18-37] años; peso, 63 ± 9.1 [46-85] kg; estatura, 165 ± 8.2 [150-182] cm e IMC 23,9 ± 2.5 [18,8 – 26,8] kg/m².

Propiedades farmacocinéticas

Todas las muestras fueron procesadas y tenidas en cuenta para los análisis farmacocinéticos. La concentración promedio (SD)

de las dos formulaciones de Venlafaxina después de una dosis de 150 mg en los 21 voluntarios en estado de ayuno y post-prandial se muestra en la Figuras 2 y 3. Se validó la normalidad y se descartó efecto de secuencia, periodo o género para todos los parámetros farmacocinéticos. Los principales parámetros farmacocinéticos se listan en las Tablas 1 y 2. El resultado de la evaluación estadística de la comparación de las variables farmacocinéticas transformadas se presenta en las Tablas 3 y 4.

FIGURA 2. Curva de concentración plasmática promedio (SD) de Venlafaxina – tiempo después de la administración de una dosis de 150 mg de la formulación de Prueba (Venlafaxina MK® Tabletas de Liberación Prolongada 150 mg, de Tecnoquímicas S.A.) y de Referencia (Efexor® Cápsulas Retard 150 mg, de Wyeth Inc.) en 21 voluntarios sanos; estudio en ayuno.

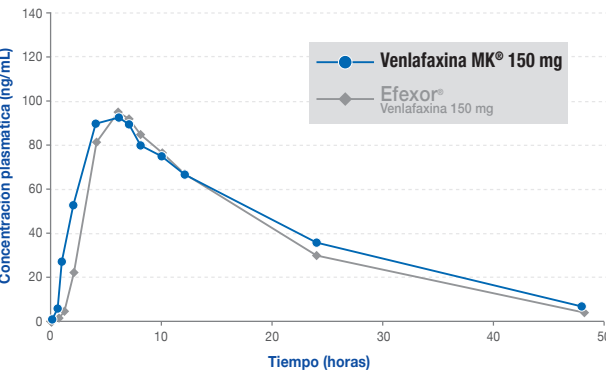
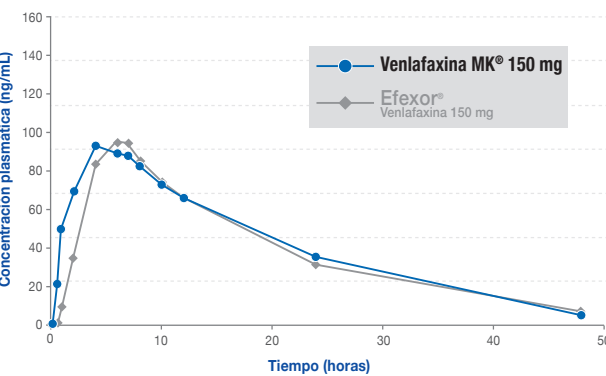


FIGURA 3. Curva de concentración plasmática promedio (SD) de Venlafaxina – tiempo después de la administración de una dosis de 150 mg de la formulación de Prueba (Venlafaxina MK® Tabletas de Liberación Prolongada 150 mg, de Tecnoquímicas S.A.) y de Referencia (Efexor® Cápsulas Retard 150 mg, de Wyeth Inc.) en 21 voluntarios sanos en estado post-prandial.



Eventos adversos

Se presentó cefalea pulsátil de intensidad leve a moderada en 12 voluntarios, 5 de los cuales lo reportaron en los dos periodos, embotamiento en 2 voluntarios, un voluntario presentó emesis y otro voluntario presentó convulsiones