

# Estudo de bioequivalência entre duas formulações contendo oxalato de escitalopram

*Bioequivalence trial between two escitalopram oxalate 20mg coated tablet formulations*

*Estudo de bioequivalencia entre dos formulaciones de oxalato de escitalopram*

Carlos Sverdloff<sup>1</sup>, Camila Leles Guimarães<sup>2</sup>,  
Vinícius Marcondes Rezende<sup>3</sup>, Amanda Hayashi Yamanouchi<sup>4</sup>,  
Camila Kaori Aihara<sup>5</sup>, Marcela Ferreira<sup>6</sup>, Ana Cristina Mazuqueli<sup>7</sup>,  
Thiago de Oliveira Monaco<sup>8</sup>, Fernando Bastos Canton Pacheco<sup>9</sup>

- 1.ATCGen. Campinas-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8676-5431>
- 2.MAGABI Pesquisas Clínicas e Farmacêuticas Ltda. Itapevi-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0116-2517>
- 3.ATCGen. Campinas-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-6586-0496>
- 4.ATCGen. Campinas-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2195-5012>
- 5.Eurofarma Laboratórios S.A. Itapevi-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7754-8950>
- 6.CAEP – Centro Avançado de Estudos e Pesquisas Ltda. Campinas-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4013-6511>
- 7.CAEP – Centro Avançado de Estudos e Pesquisas Ltda. Campinas-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-9240-3613>
- 8.Eurofarma Laboratórios S.A. Itapevi-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8538-5023>
- 9.CAEP – Centro Avançado de Estudos e Pesquisas Ltda. Campinas-SP, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-9383-3244>

## Resumo

**Objetivo.** Avaliar bioequivalência entre a formulação de oxalato de escitalopram Eurofarma vs Lexapro® comprimidos revestidos de 20 mg em voluntários saudáveis sob condições de jejum. **Método.** Estudo aberto, randomizado, dose única, 2x2 cruzado em 36 participantes adultos sadios sob condições de jejum comparando duas formulações de escitalopram comprimido revestido. As concentrações do analito em plasma humano foram determinadas utilizando um método validado de cromatografia líquida acoplada ao detector de espectrometria de massas (LC-MS/MS). **Resultados.** A análise estatística determinou a média geométrica da razão entre teste/referência, os intervalos de confiança, coeficiente de variação intra-sujeito e poder do teste para os parâmetros farmacocinéticos  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$ , e  $ASC_{0-\infty}$ . Os intervalos de confiança para a média geométrica (90%CI) do medicamento teste/medicamento referência para escitalopram foram 94,626 a 104,087% para  $C_{max}$ , 92,006% a 97,992% para  $ASC_{0-t}$ , e 89,949% a 96,600% para  $ASC_{0-\infty}$ . O poder do teste foi de 100% para todos os parâmetros e os CV intra-sujeito foram 10,035% para  $C_{max}$ , 6,628% para  $AUC_{0-t}$ , e 7,504% para  $AUC_{0-\infty}$ . **Conclusão.** As formulações apresentaram-se bioequivalentes e, portanto, são intercambiáveis, de acordo com os critérios brasileiros, uma vez que os intervalos de confiança para as razões de  $C_{max}$  e  $AUC_{0-t}$  estiveram entre 80% e 125%, como requerido pela resolução Anvisa RE nº 1170/2006.

**Unitermos.** Escitalopram; bioequivalência; HPLC; LC-MS/MS; antidepressivo

## Abstract

**Objective.** To evaluate the bioequivalence between 20 mg escitalopram oxalate Eurofarma vs Lexapro® coated tablets in healthy subjects under fast conditions. **Method.** An open label, monocentric, randomized, 2x2 crossover study in 36 healthy adults under fasting conditions comparing two formulations of escitalopram coated tablets. Analyte concentrations in human plasma were determined using a validated liquid chromatography with a tandem mass

spectrometer detector method (LC-MS/MS). **Results.** Statistical analysis has determined geometric mean of test/reference ratio, confidence intervals, coefficient of variation intra-subject and power of the test to the pharmacokinetic parameters  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ , and  $AUC_{0-\infty}$ . The geometric mean ratio (90%CI) of the test drug/reference drug for escitalopram were 94.626 to 104.087% for  $C_{max}$ , 92.006% to 97.992% for  $AUC_{0-t}$ , and 89.949% to 96.600% for  $AUC_{0-\infty}$ . Power of the test was 100% for all parameters and intra CV were 10.035% for  $C_{max}$ , 6.628% for  $AUC_{0-t}$ , and 7.504% for  $AUC_{0-\infty}$ . **Conclusion.** Both formulations are bioequivalent and, therefore, they are interchangeable, according to the Brazilian criteria, since confidence intervals for  $C_{max}$  and  $AUC_{0-t}$  ratios were within 80% and 125%, according to Anvisa resolution RE nº 1170/2006.

**Keywords.** escitalopram, bioequivalence, HPLC, LC-MS/MS, antidepressive

---

## Resumen

**Objetivo.** Evaluar la bioequivalencia entre la formulación de oxalato de escitalopram de Eurofarma vs Lexapro® 20 mg comprimidos recubiertos en voluntarios sanos en ayunas.

**Método.** Estudio abierto, aleatorizado, de dosis única, cruzado 2x2 en 36 participantes adultos sanos en ayunas que comparó dos formulaciones de comprimidos recubiertos de escitalopram. Las concentraciones de analitos en plasma humano se determinaron utilizando un método validado de cromatografía líquida acoplada al detector de espectrometría de masas (LC-MS/MS). **Resultados.** El análisis estadístico determinó la media geométrica de la relación de las medicaciones de prueba/referencia, los intervalos de confianza, el coeficiente de variación dentro del sujeto y el poder del test para los parámetros farmacocinéticos  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  y  $AUC_{0-\infty}$ . Los intervalos de confianza para la media geométrica (IC del 90 %) del fármaco de prueba/fármaco de referencia para escitalopram fueron de 94,626 a 104,087 % para  $C_{max}$ , de 92,006 % a 97,992 % para  $AUC_{0-t}$  y de 89,949 % a 96,600 % para  $AUC_{0-\infty}$ . El poder del test fue de 100 % para todos los parámetros y los CV intra-sujeto fueron de 10,035 % para  $C_{max}$ , 6,628 % para  $AUC_{0-t}$  y 7,504 % para  $AUC_{0-\infty}$ . **Conclusión.** Las formulaciones demostraron ser bioequivalentes y, por lo tanto, intercambiables, de acuerdo con los criterios brasileños, ya que los intervalos de confianza para las relaciones  $C_{max}$  y  $AUC_{0-t}$  estaban entre 80% y 125%, como lo exige la resolución Anvisa RE nº 1170/2006.

**Palabras clave.** Escitalopram, bioequivalencia, HPLC, LC-MS/MS, antidepressivo

---

Trabalho realizado no CAEP – Centro Avançado de Estudos e Pesquisas Ltda. Campinas-SP, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 09/03/2023

Aceito em: 07/06/2023

**Endereço para correspondência:** Carlos Sverdloff. Email: [carsver@atcgen.com.br](mailto:carsver@atcgen.com.br)

---

## INTRODUÇÃO

O oxalato de escitalopram é um sal de escitalopram, um S-enantiômero puro derivado do citalopram racêmico; possui atividade antidepressiva, sendo utilizado para tratamento de depressão e distúrbio de ansiedade generalizada. Como um inibidor seletivo da recaptção de serotonina (ISRS), o escitalopram bloqueia o transportador de serotonina, diminuindo a recaptção de serotonina pelos neurônios do sistema nervoso central (SNC) e potencializando a atividade

serotoninérgica do SNC<sup>1</sup>. O Escitalopram também se diferencia de outros ISRSs pela ação alostérica em seu alvo - este pode ser o mecanismo responsável por sua eficácia superior observada e início mais rápido em comparação com outros ISRS<sup>2</sup>.

O escitalopram foi desenvolvido por Lundbeck e Forest Laboratories para tratamento de depressão baseado no conhecimento prévio disponível de citalopram, que permitiu um desenvolvimento em curto período. O início do desenvolvimento foi em 1997 e dois anos depois os primeiros pacientes estavam participando dos estudos clínicos que seriam utilizados para documentação para autorização de comercialização<sup>3</sup>. O processo resultou em aprovação pelo FDA em 14/08/2002<sup>4</sup>. No Brasil, o medicamento Lexapro<sup>®</sup>, reconhecido como medicamento referência pela ANVISA até o momento atual, foi registrado como antidepressivo em 18/09/2002 e foi incluído como substância controlada na lista C1 da portaria SVS/MS n.º 344/98 em 28/01/2003<sup>5,6</sup>.

Este estudo teve como objetivo avaliar comparativamente a biodisponibilidade de dois produtos contendo oxalato de escitalopram, na forma de comprimido revestido de 20mg, a fim de determinar se são bioequivalentes, visando a obtenção e/ou renovação do registro como medicamento genérico e/ou similar para o produto teste.

## **MÉTODO**

### **Formulações do estudo**

O medicamento teste, oxalato de escitalopram, 20mg, comprimido revestido, foi fabricado por Eurofarma Laboratórios S/A. O medicamento referência utilizado no estudo foi Lexapro<sup>®</sup> (oxalato de escitalopram, 20mg, comprimido revestido), fabricado e registrado no Ministério da Saúde do Brasil por Lundbeck Brasil Ltda.

### **Participantes da pesquisa**

Os participantes da pesquisa foram selecionados através do banco de dados do centro de pesquisas e convidados para participar de uma palestra, na qual foram informados sobre o processo de seleção para o estudo e decidiram voluntariamente participar do estudo; cada um dos participantes assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado previamente pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP em conjunto com o protocolo de estudo (009/2011 – CAAE 1042.146.000-11).

Inicialmente, foram selecionados e randomizados 36 participantes da pesquisa sadios de ambos os sexos, conforme os critérios de inclusão e exclusão determinados no protocolo. No entanto, por motivos de exclusões, desistências e intercorrências na etapa analítica, um total de 26 participantes da pesquisa foram incluídos na análise estatística.

Todos os participantes retirados da análise estatística não finalizaram o estudo devido a critérios pré-estabelecidos: 3 por vômito, 2 por diarreia, 4 por motivos pessoais (descontinuação da participação no estudo) e um por ter violado os critérios de protocolo (utilização de medicação concomitantes proibida).

### **Desenho do estudo**

Estudo de biodisponibilidade relativa, monocêntrico, aberto, aleatorizado, cruzado (*crossover 2x2*), com dois períodos, dois tratamentos (medicamento teste = T e medicamento referência = R), duas sequências (RT e TR), balanceado, de única dose, comparando duas preparações contendo 20mg de oxalato de escitalopram, comprimido revestido, em voluntários de ambos os sexos, adultos, saudáveis, em condições de jejum.

### **Administração da medicação**

A administração dos medicamentos teste ou referência foi realizada no período da manhã (aproximadamente às 07:00), após período de jejum de, no mínimo, oito horas. A administração da medicação foi realizada sob condições de jejum conforme requerido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária<sup>7</sup>. O intervalo entre as administrações dos medicamentos para cada participante de pesquisa foi de 2 minutos.

Os participantes receberam, em cada um dos períodos de internação, um comprimido revestido contendo 20mg de

oxalato de escitalopram, administrado por via oral em esquema de dose única, com 200mL de água mineral à temperatura ambiente.

### **Coletas de sangue**

Foram coletadas as amostras de sangue dos participantes antes da administração - 01:00 (basal) e 01:00, 02:00, 02:20, 02:40, 03:00, 03:20, 03:40, 04:00, 04:20, 04:40, 05:00, 05:30, 06:00, 08:00, 10:00, 12:00, 16:00, 24:00, 48:00 e 72:00 após administração, utilizando EDTA como anticoagulante.

### **Processamento de amostras biológicas**

Imediatamente após as coletas, as amostras de sangue foram centrifugadas a 3.500rpm por 10min a 4°C. O plasma foi separado e transferido para dois tubos criogênicos previamente identificados para o congelamento em ultra freezer (-70°C).

### **Quantificação de escitalopram em plasma**

#### *Validação do método*

A validação do método bioanalítico para quantificação de escitalopram em plasma humano utilizando difenidramina como padrão interno e anticoagulante EDTA através de extração precipitação com acetronitrila e cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas foi realizada atendendo aos critérios de aceitação para seletividade, curva de calibração, precisão, exatidão, efeito residual, efeito

matriz e testes de estabilidade em solução e em matriz biológica.

As condições cromatográficas adotadas para a validação e quantificação das amostras de voluntários incluíram uso de coluna cromatográfica ACE 5, C8, 5 $\mu$ m (50x4,6mm i.d.), com pré-coluna Gemini, Phenomenex, C18, 5 $\mu$ m (4x30mm i.d.), mantidas a 40°C. As amostras foram mantidas a 6°C no amostrador automático durante toda a análise instrumental. A fase móvel utilizada consistiu em mistura metanol/água (55/45; v/v) contendo 2,5mM de ácido fórmico, em fluxo de 1,0mL/min. O volume de injeção foi 20 $\mu$ L e tempos de retenção de 1,05 $\pm$ 0,16 min para o analito e 1,15 $\pm$ 0,17 min para o padrão interno, sendo 2min o tempo de corrida.

O método apresentou-se linear entre as concentrações de 0,400ng/mL e 40,000ng/mL seguindo um modelo linear de resposta, com equação  $y=a+bx[1/x]$ , onde "y" é a resposta, "x" é a concentração do analito e "1/x" a ponderação selecionada.

O limite inferior de quantificação (LIQ) estabelecido para o método foi de 0,400ng/mL e as amostras de controle de qualidade validadas foram 1,200ng/mL, 16,000ng/mL e 32,000ng/mL.

Os parâmetros validados estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Resumo dos parâmetros validados do método bioanalítico.

|  |                            |
|--|----------------------------|
| Analito                                  | Escitalopram               |
| Padrão interno                           | Difenidramina              |
| Matriz biológica                         | Plasma Humano              |
| Anticoagulante                           | EDTA                       |
| Linearidade                              | 0,400 ng/mL a 40,000 ng/mL |
| Equação da curva                         | $y = a + bx [1/x]$         |
| Limite Inferior de Quantificação (LIQ)   | 0,400 ng/mL                |
| Controle de Qualidade Baixo (CQB)        | 1,200 ng/mL                |
| Controle de Qualidade Médio (CQM)        | 16,000 ng/mL               |
| Controle de Qualidade Alto (CQA)         | 32,000 ng/mL               |
| Tempo de Estabilidade pós processamento  | 65 horas                   |
| Ciclos de congelamento e descongelamento | 3 ciclos                   |
| Tempo de estabilidade de curta duração   | 17 horas                   |
| Tempo de estabilidade de longa duração   | 112 dias                   |

### *Estabilidade*

Os testes de estabilidade foram conduzidos em plasma nas concentrações de 1,200ng/mL e 32,000ng/mL e cumpriram com os critérios de aceitação quando as amostras foram submetidas a 17 horas à temperatura ambiente (estabilidade de curta duração), 65 horas após o término de extração das amostras (estabilidade pós processamento), 3 ciclos de congelamento e descongelamento e 112 dias de longa duração a -70°C.

### *Soluções padrão e reagentes*

Os reagentes utilizados incluíram água deionizada obtida por equipamento de purificação Millipore, metanol grau HPLC (Carlo Erba), acetonitrila grau HPLC (Carlo Erba), ácido fórmico grau analítico (Carlo Erba) e ácido trifluoroacético grau analítico (Mallinckrodt).

Foram utilizados os padrões de referência oxalato de escitalopram (Shangai Pharmatech - China) como analito e dimenidrinato (USP - EUA) como padrão interno para

preparo das soluções padrão primárias em metanol/água (50:50; v/v).

### **Quantificação de compostos nas amostras biológicas**

Os compostos foram extraídos das amostras de plasma humano e quantificados por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas (LC-MS/MS) utilizando o equipamento API 5500 (Sciex/Applied Biosystems), equipado com fonte de ionização *electrospray* em modo positivo (ESP+) e detectando analito e padrão interno utilizando MRM com as transições  $m/z$  325,3>109,0 e 256,2>165,1, respectivamente.

### **Softwares utilizados**

Para o cálculo das concentrações das amostras na etapa analítica, foi utilizado o software *Analyst* versão 1.4.2.

O software *WinNonlin*<sup>TM</sup> versão 5.3 e o pacote Microsoft Office versão 2007 foram utilizados para realizar as análises estatísticas.

## **RESULTADOS**

### **População do estudo**

O estudo foi concluído com 26 participantes adultos saudáveis, com idades entre 19 e 48 anos e com índice de massa corporal (IMC) entre 18,86 e 29,72kg/m<sup>2</sup>, conforme os critérios de inclusão e exclusão determinados no protocolo.

## Análise farmacocinética e estatística

Os parâmetros farmacocinéticos  $C_{\text{máx}}$ ,  $ASC_{0-t}$ ,  $ASC_{0-\infty}$  foram determinados utilizando o software *WinNonlin*<sup>TM</sup> versão 5.3 e o pacote Microsoft Office versão 2007.

Os parâmetros farmacocinéticos estão apresentados nas Tabelas 2, 3 e 4; e as concentrações médias de escitalopram ao longo do tempo para cada formulação estão apresentadas na Figura 1. Nota-se que as médias aritméticas das razões  $ASC_{0-t}$ ,  $ASC_{0-\infty}$  (referência=0,838, teste=0,848) são maiores que 80%, tanto para o medicamento teste como para o referência, apesar do cálculo ter sido feito com truncamento em 72h, conforme preconizado pela legislação<sup>8</sup>.

Tabela 2. Médias geométricas dos parâmetros farmacocinéticos calculados para as formulações Teste (Eurofarma) e Referência (Lexapro®) (n=26).

|                   | $T_{1/2}$ | $T_{\text{max}}$ | $C_{\text{max}}$ | $ASC_{0-t}$ | $ASC_{0-\text{inf}}$ | $ASC_{0-t}/ASC_{0-\text{inf}}$ |
|-------------------|-----------|------------------|------------------|-------------|----------------------|--------------------------------|
| <b>Teste</b>      | 25,112    | 3,013            | 23,702           | 587,666     | 698,999              | 0,841                          |
| <b>Referência</b> | 26,507    | 3,172            | 23,923           | 615,858     | 744,007              | 0,828                          |

Unidades: T (h),  $C_{\text{max}}$  (ng/mL), ASC (ng\* h/mL).

Tabela 3. Médias aritméticas dos parâmetros farmacocinéticos calculados para as formulações Teste (Eurofarma) e Referência (Lexapro®) (n=26).

|                   | $T_{1/2}$ | $T_{\text{max}}$ | $C_{\text{max}}$ | $ASC_{0-t}$ | $ASC_{0-\text{inf}}$ | $ASC_{0-t}/ASC_{0-\text{inf}}$ |
|-------------------|-----------|------------------|------------------|-------------|----------------------|--------------------------------|
| <b>Teste</b>      | 26,762    | 3,218            | 24,525           | 619,168     | 771,042              | 0,848                          |
| <b>Referência</b> | 28,826    | 3,391            | 24,629           | 652,461     | 844,541              | 0,838                          |

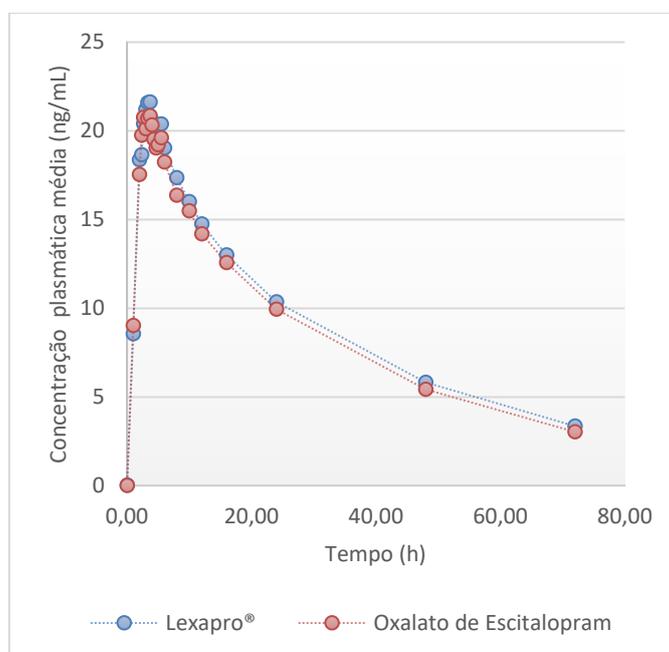
Unidades: T (h),  $C_{\text{max}}$  (ng/mL), ASC (ng\* h/mL).

Tabela 4. Média Geométrica, IC (90%), CV e poder do teste para a razão (Teste/Referência) das médias de  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$ ,  $ASC_{0-\infty}$ . Dados transformados em logaritmo natural.

| Razão (teste / referência) | Média Geométrica (%) | IC (90%)         | CV (%) Intra | Poder do Teste (%) |
|----------------------------|----------------------|------------------|--------------|--------------------|
| $C_{max}$                  | 99,244               | 94,626 – 104,087 | 10,035       | 100                |
| $ASC_{0-t}$                | 94,952               | 92,006 – 97,992  | 6,628        | 100                |
| $ASC_{0-\infty}$           | 93,215               | 89,949 – 96,600  | 7,504        | 100                |

A média da concentração máxima  $C_{max}$  obtida para o medicamento referência, Lexapro® foi 24,629ng/mL em 3,4h. Para o medicamento teste, oxalato de escitalopram, a média da concentração máxima  $C_{max}$  foi de 24,525ng/mL ocorreu em 3,2h.

Figura 1. Concentrações médias de escitalopram ao longo do tempo para cada formulação.



### Análise de tolerabilidade e segurança

Foram reportados 45 eventos adversos desde a internação até o pós-estudo.

Quanto à relação com a medicação, 16 eventos adversos foram classificados como causalidade possível, 10

como causalidade provável, 14 como causalidade improvável e 5 como não relacionado com o medicamento estudado. Nenhum evento adverso sério foi relatado.

O evento adverso mais comum foi cefaleia, representando 31% do total de eventos relatados pelos participantes que constituem a população de segurança. Tal evento foi classificado como improvável de ser relacionado com o medicamento administrado, caracterizando, desta forma, evento adverso que pode ocorrer devido ao confinamento dos participantes ou outras condições fisiológicas. Os demais eventos adversos com alta frequência foram náusea, representando 13%, seguido por diarreia com 11% do total de eventos reportados.

Apenas um evento adverso de diarreia foi considerado intenso e todos 44 os demais eventos foram leves ou moderados.

## **DISCUSSÃO**

O estudo foi adequadamente planejado e conduzido, conforme o guia de boas práticas clínicas GCP/ICH (1996) ICH Topic E6<sup>9</sup> e Documento das Américas<sup>10</sup> (2005), obtendo-se os parâmetros farmacocinéticos  $C_{máx}$ ,  $ASC_{0-t}$ ,  $ASC_{0-\infty}$ , cujos valores do intervalo de confiança (90%) estão contidos dentro do limite aceitável, para a razão entre as médias geométricas dos produtos teste e referência (80-125%), de acordo com a legislação brasileira<sup>8</sup>.

A quantidade de participantes que concluiu o estudo foi de 26 adultos saudáveis de ambos os sexos, condizente com estudos publicados por outros autores<sup>11-14</sup>.

Embora não haja restrição quanto à administração de oxalato de escitalopram em jejum ou com alimentos, o estudo foi conduzido em condições de jejum como requerido pela legislação brasileira<sup>7,12,15</sup>.

Ambas as formulações foram bem toleradas durante o estudo e nenhum evento adverso grave foi reportado. Os eventos adversos mais frequentes foram cefaleia, náusea e diarreia, concordando com os achados de outro autor<sup>11</sup>.

Considerando os alertas de segurança das agências nacional e internacionais com relação à ritmos cardíacos anormais e prolongamento dose-dependente do intervalo QT, assim como as contraindicações relatadas na bula do medicamento referência; considerando ainda e o fato de que apenas 1 participante do estudo apresentou taquicardia de intensidade leve como evento adverso, é possível afirmar que a dose administrada foi adequada e não causou eventos que pudessem colocar em risco a saúde e segurança dos participantes deste estudo.

O período de *washout* de 14 dias mostrou-se adequado, já que praticamente todas as amostras de coleta basal dos participantes do segundo período tiveram concentração abaixo do limite inferior de quantificação (LIQ). A única amostra que apresentou concentração quantificável no tempo 0:00h do segundo período correspondeu ao dobro do

LIQ, ou seja, valor muito inferior às demais concentrações, o que não interferiu no resultado do estudo.

Assim como em outros trabalhos publicados, a técnica analítica selecionada para o estudo para a quantificação de escitalopram nas amostras de plasma humano foi LC-MS/MS<sup>12-14,16-19</sup>.

O escitalopram foi quantificado em sua forma inalterada conforme requerido pela legislação brasileira<sup>20</sup>.

Os medicamentos referência e teste apresentaram média de concentração plasmática máxima  $C_{\text{máx}}$  de 24,629ng/mL e 24,525ng/mL, respectivamente, coerentes com aqueles encontrados em literatura<sup>12, 14</sup>.

## **CONCLUSÃO**

A bioequivalência entre as formulações foi comprovada tanto em termos de taxa, quanto extensão de absorção, uma vez que os critérios requeridos pela autoridade regulatória brasileira foram atendidos (IC 90% entre 80-125%). Sendo assim, a formulação teste, oxalato de escitalopram, fabricada pela Eurofarma Laboratórios S/A e a formulação referência, Lexapro<sup>®</sup>, ambos na forma de comprimido revestido de 20mg são bioequivalentes e, portanto, intercambiáveis.

## **REFERÊNCIAS**

1. PubChem Compound Summary for CID 146571, Escitalopram oxalate (Internet). 2004 (acessada em: 18/07/2022). Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Escitalopram-oxalate>
2. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, *et al.* DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018.

- Nucleic Acids Res 2018;46:D1074-82.  
<https://doi.org/10.1093/nar/gkx1037>
- 3.Lundbeck. Annual Report 2000. Disponível em:  
<https://web.archive.org/web/20070927215329/http://www.materials.lundbeck.com/lundbeck/82/fullpdf/1.pdf>
- 4.Administration. FFD. FDA - Approved Drugs. New Drug Application (NDA) 021323. Escitalopram Oxalate (internet). 2002. (acessado em: 18/07/2022). Disponível em:  
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021323>
- 5.ANVISA. ANdVS. Registro do medicamento Lexapro (oxalato de escitalopram) (internet). 2002. (acessado em: 18/07/2022). Disponível em:  
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351172809200253/?nomeProduto=lexapro%20>
- 6.Sanitária. AANdV. Lista A de Medicamentos de Referência (Internet). 2022 (acessado em: 18/07/2022). Disponível em:  
<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/medicamentos-de-referencia/lista-de-medicamentos-de-referencia>
- 7.Sanitária. AANdV. Lista 1 – Forma de administração (formas farmacêuticas de liberação imediata). Resolução - RE nº 1170, de 19 de abril de 2006. atualizada em 31/03/2022 (Internet). 2022 (acessado em: 18/07/2022). Disponível em:  
<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/equivalencia-terapeutica/bioequivalencia/listas>
- 8.Resolução - RE 1.170, de 19 de abril de 2006. Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos. 2006.  
[http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%281%29RE\\_1170\\_2006\\_COMP.pdf/52326927-c379-45b4-9a7e-9c5ecabaa16b](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%281%29RE_1170_2006_COMP.pdf/52326927-c379-45b4-9a7e-9c5ecabaa16b)
- 9.ICH. ICH E6 (R2) Good clinical practice - Scientific guideline on line: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 1997.  
[https://database.ich.org/sites/default/files/E6\\_R2\\_Addendum.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf)
- 10.Saúde OPd. Documento das Américas. IV Conferência Pan-Americana para harmonização da regulamentação farmacêutica. 2005.  
<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/pesquisa-clinica/manuais-e-guias/documento-das-americas-boas-praticas-clinicas.pdf/view>
- 11.Nilausen DO, Zuiker RG, van Gerven J. The perception and pharmacokinetics of a 20-mg dose of escitalopram orodispersible tablets in a relative bioavailability study in healthy men. Clin Ther 2011;33:1492-502. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.09.012>
- 12.Li Q, Huo H, Hu W, Sui Y, Tang Y. Comparison of Bioavailability and Bioequivalence of Generic and Brand Name Formulations of Escitalopram Oxalate Tablets in Healthy Chinese Population Under

- Fasting and Fed Conditions. *Drug Des Devel Ther* 2020;14:5167-77. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S271970>
13. Jiang T, Rong Z, Xu Y, Chen B, Xie Y, Chen C, *et al.* Pharmacokinetics and bioavailability comparison of generic and branded citalopram 20 mg tablets: an open-label, randomized-sequence, two-period crossover study in healthy Chinese CYP2C19 extensive metabolizers. *Clin Drug Investig* 2013;33:1-9. <https://doi.org/10.1007/s40261-012-0010-8>
14. Almeida S, Pedroso P, Filipe A, Neves RI, Tanguay M, Torns A, *et al.* Bioequivalence of two formulations of escitalopram. *Arzneimittelforschung* 2012;62:307-12. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1309042>
15. Ltda LB. LEXAPRO® (oxalato de escitalopram). Bula do medicamento. Responsável Técnica Michele Medeiros Rocha CRF/RJ nº 9597. 2021 (acessada em 18/07/2022). Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/g/?nomeProduto=LEXAPRO>
16. Singh SS, Shah H, Gupta S, Jain M, Sharma K, Thakkar P, *et al.* Liquid chromatography--electrospray ionisation mass spectrometry method for the determination of escitalopram in human plasma and its application in bioequivalence study. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2004;811:209-15. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2004.09.001>
17. Mendes GD, Babadopulos T, Bau FR, Chen LS, De Nucci G. Comparative bioavailability of two escitalopram formulations in healthy human volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010;48:554-62. <https://doi.org/10.5414/cpp48554>
18. Sousa CEM, Bedor N, Sousa GD, Oliveira GHO, Leal LB, Bedor DCG, *et al.* Selective LC-MS/MS determination of citalopram enantiomers and application to a pharmacokinetic evaluation of generic and reference formulations. *Biomed Chromatogr* 2022;36:e5237. <https://doi.org/10.1002/bmc.5237>
19. Agarwal S, Gowda KV, Selvan PS, Chattaraj TK, Pal TK. Bioequivalence of two commercial preparations of escitalopram oxalate/clonazepam using a liquid chromatography-electrospray mass spectrometry method. *Arzneimittelforschung* 2008;58:551-6. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296556>
20. Sanitária. AANdV. Lista 2 - Analito para Estabelecimento da Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência. Resolução - RE nº 1170, de 19 de abril de 2006. atualizada em 31/03/2022. 2022 (acessado em: 18/07/2022). Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sectorregulado/regularizacao/medicamentos/equivalencia-terapeutica/bioequivalencia/listas>