

Avaliação da bioequivalência entre duas formulações de Trazodona – comprimidos revestidos de 100 mg

Assessment of bioequivalence between two formulations of Trazodone - 100 mg coated tablets

DOI:10.34119/bjhrv6n1-324

Recebimento dos originais: 23/01/2023

Aceitação para publicação: 23/02/2023

Isabela da Costa César

Doutora em Ciências Farmacêuticas

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço: Av. Pres. Antônio Carlos 6627, Belo Horizonte - MG, CEP: 31270-901

E-mail: isacesar@gmail.com

Leonardo de Souza Teixeira

Doutor em Ciências da Saúde

Instituição: Instituto de Ciências Farmacêuticas

Endereço: Alameda Coronel Eugênio Jardim 53, Goiânia - GO, CEP: 74175-100

E-mail: leonardo.teixeira@icf.com.br

Daniel Rossi de Campos

Doutor em Farmacologia

Instituição: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda

Endereço: Rua Macedo Costa, 55, Jardim Santa Genebra, Campinas - SP, CEP: 13080-180

E-mail: daniel.campos@sanofi.com

RESUMO

Introdução: A trazodona é um antidepressivo atípico derivado da triazolopiridina, indicado para o tratamento da depressão com ou sem episódios de ansiedade, dor associada à neuropatia diabética e outros tipos de dor crônica. **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo avaliar a bioequivalência entre a formulação teste de Trazodona 100 mg (Sanofi Medley Farmacêutica Ltda) e o produto de referência, Donaren (Apsen Farmacêutica S/A) de acordo com a legislação vigente. **Método:** Foi realizado um estudo cruzado, aberto, randomizado, de dose única com indivíduos saudáveis de ambos os sexos. A fase clínica foi realizada com 48 indivíduos que receberam os medicamentos em condições de alimentação. A fármaco foi quantificado no plasma por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas (LC-MS/MS). A avaliação da bioequivalência foi baseada em critérios de aceitação pré-definidos de 80,00 – 125,00% para o intervalo de confiança de 90% para a razão dos produtos teste e referência para os dados log-transformados da área sob a curva (ASC) e da concentração plasmática máxima (C_{max}), conforme recomendação da Anvisa. **Resultados:** As razões geométricas médias (intervalos de confiança de 90%) para C_{max} e ASC_{0-t} foram 103,22% (96,13 – 110,84) e 99,06% (94,80 – 103,150), respectivamente. Não houve eventos adversos durante o estudo. **Conclusão:** As formulações teste e de referência foram consideradas estatisticamente bioequivalentes de acordo com os requisitos regulatórios. A formulação do teste tem sido disponibilizada no mercado local, contribuindo para o acesso da população a medicamentos genéricos de qualidade para o tratamento de transtornos depressivos.

Palavras-chave: Trazodona, bioequivalência, Depressão.

ABSTRACT

Introduction: Trazodone is an atypical antidepressant derived from triazolopyridine, indicated for the treatment of depression with or without episodes of anxiety, pain associated with diabetic neuropathy and other types of chronic pain. **Objective:** This study aimed to evaluate the bioequivalence between the test formulation of Trazodone 100 mg (Sanofi Medley Farmacêutica Ltda) and the reference product, Donaren (Apsen Farmacêutica S/A) in accordance with the current legislation. **Method:** A crossover design, open-label, randomized, single-dose study was conducted with healthy individuals of both genders. The clinical phase was conducted with 48 subjects who received the drug under fed conditions. The drug was measured in plasma by liquid chromatography coupled to mass spectrometry (LC-MS/MS). Bioequivalence assessment was based on predefined acceptance criteria of 80.00 – 125.00% for the 90% confidence interval for the ratio of the test and reference products for the log-transformed data of AUC and C_{max}, as recommended by Anvisa. **Results:** Geometric mean ratios (90% confidence intervals) for C_{max} and AUC_{0-t} were 103.28% (98.10 – 108.64) and 102.50% (99.87 – 105.19), respectively. There were no adverse events during the study. **Conclusion:** The test and reference formulations were considered statistically bioequivalent according to regulatory requirements. The test formulation has been available in the local market, contributing to the population's access to quality generic drugs for the treatment of depressive disorders.

Keywords: Trazodone, bioequivalence, Depression.

1 INTRODUÇÃO

De acordo com uma pesquisa do Ministério da Saúde, o Brasil é o quinto país com maior incidência da doença no mundo [1]. Dados da OMS também revelaram que a pandemia de COVID-19 desencadeou um aumento de 25% na prevalência de ansiedade e depressão em todo o mundo [2]. Assim, o acesso da população a medicamentos genéricos seguros, eficazes e de qualidade são essenciais para o enfrentamento desses cenários de aumento da incidência de transtornos mentais.

A trazodona é um derivado da triazolopiridina que difere quimicamente dos demais antidepressivos disponíveis no mercado nacional. A indicação clássica da trazodona continua sendo os quadros depressivos, principalmente quando a ansiedade e a insônia estão presentes. Além disso, a trazodona também pode ser indicada nos casos de dor associada à neuropatia diabética e de outros tipos de dores crônicas [3,4].

A trazodona é rápida e quase completamente absorvida após administração oral. A taxa e a extensão de absorção são afetadas pela presença de alimentos. Quando trazodona é tomada logo após a ingestão de alimentos, pode haver um ligeiro aumento (até 20%) na quantidade de droga absorvida, uma diminuição na concentração plasmática máxima do fármaco e um

prolongamento do tempo para atingir a concentração plasmática máxima. As concentrações plasmáticas máximas de trazodona ocorrem em, aproximadamente, 1 hora após a administração em jejum ou em 2 horas após a administração com alimentos. As concentrações plasmáticas de trazodona diminuem seguindo um modelo bicompartimental. A meia-vida da trazodona na fase inicial (distribuição) é de cerca de 3-6 horas e a meia-vida na fase terminal (eliminação) é de cerca de 5-9 horas [3, 5, 6].

Os estudos de bioequivalência, exigidos pelo órgão regulatório (ANVISA) para o registro de medicamentos genéricos, consiste na demonstração de biodisponibilidades equivalentes entre produtos, quando estudados sob um mesmo desenho experimental [7]. A política de medicamentos genéricos, estabelecida em 1999, tem como intuito de assegurar a oferta de medicamentos de qualidade e de baixo custo a população brasileira [8].

O objetivo desse estudo foi o de demonstrar a bioequivalência entre formulação genérica de Trazodona 100 mg da Sanofi Medley Farmacêutica Ltda em comparação ao medicamento de referência - Donaren produzido pela Apsen Farmacêutica S/A.

2 METODOLOGIA

O protocolo do estudo e os respectivos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram previamente submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), credenciado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) sob parecer nº 3.367.810 (CAAE: 14140319.8.0000.8098).

O estudo foi do tipo aberto, randomizado, cruzado, com dois tratamentos (teste e referência), duas sequências e com intervalo (*washout*) de 7 dias entre os períodos de confinamento. O estudo foi realizado envolvendo 48 voluntários de ambos os sexos. A participação dos voluntários seguiu critérios de inclusão e exclusão estabelecidos pelo protocolo do estudo.

Os voluntários permaneceram em jejum até 30 minutos antes da administração. Neste momento, os voluntários receberam uma dieta específica hipercalórica. Após duas horas da administração do medicamento, foi permitida a ingestão de líquidos (exceto bebidas contendo xantinas) *ad libitum*. Após a administração dos medicamentos, foram coletadas as amostras de 7,5 mL de sangue (em cada período), em tubos contendo o anticoagulante EDTA, nos seguintes tempos: 0:00 (pré-administração), 0:30, 0:45, 1:00, 1:30, 1:45, 2:00, 2:15, 2:30, 2:45, 3:00, 3:20, 3:40, 4:00, 6:00, 8:00, 10:00, 12:00, 24:00, 36:00 e 48:00 horas. Após as coletas, os tubos foram centrifugados a 3.000 rpm durante 10 minutos para separação do plasma. Alíquotas de plasma foram transferidas para tubos criogênicos e armazenadas a -70 °C até a análise.

As amostras biológicas (plasma) foram analisadas por método bioanalítico desenvolvido e validado, utilizando a técnica de cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas (LC-MS/MS). O limite de quantificação foi de 5 ng/mL.

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

O critério para determinação da bioequivalência entre as formulações foi que os intervalos de confiança 90% (IC 90%) dos parâmetros $C_{\text{máx}}$ e ASC_{0-t} estivessem entre os limites de 80 e 125%, conforme preconizado na legislação vigente [7].

3 RESULTADOS

O estudo em foi iniciado com 48 voluntários, sendo finalizado com 43 voluntários.

As avaliações da bioequivalência entre as formulações teste e referência foram apresentadas na Tabela 1. A razão entre a média geométrica da formulação teste e referência (T/R) de $C_{\text{máx}}$ foi 103,224%, com intervalo de confiança 90% (IC 90%) de 96,129 a 110,843%. Para ASC_{0-t} , a razão T/R foi de 99,056%, com IC 90% de 94,803 a 103,500%.

Tabela 1- Avaliação estatística da bioequivalência entre as formulações teste e referência de trazodona 100 mg (n = 43).

| Parâmetro | Razão | Limite inferior (%) | Limite superior (%) | Poder (%) | Coefficiente de variação intra-sujeito (%) |
|------------------|---------|---------------------|---------------------|-----------|--|
| $C_{\text{máx}}$ | 103,224 | 96,12 | 110,84 | 99,95 | 19,80 |
| ASC_{0-t} | 99,056 | 94,80 | 103,50 | 100,00 | 12,13 |

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

Na Tabela 2 foram apresentados os parâmetros farmacocinéticos obtidos após administração das formulações referência e teste.

Tabela 2 - Parâmetros farmacocinéticos de trazodona 100 mg (média \pm erro-padrão) dos estudos com administração em dose única das formulações referência e teste na condição pós-prandial.

| | (n = 43) | |
|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Referência | Teste |
| $t_{1/2}$ (h) | 10,795 (\pm 0,445) | 10,360 (\pm 0,446) |
| T _{máx} (h) | 3,141 (\pm 0,158) | 3,188 (\pm 0,261) |
| C _{máx} (ng/mL) | 1144,167 (\pm 41,722) | 1179,091 (\pm 42,740) |
| ASC _{0-t} (h*ng/mL) | 13119,492 (\pm 603,53) | 12980,863 (\pm 561,284) |
| ASC _{0-inf} (h*ng/mL) | 13933,980 (\pm 731,007) | 13757,187 (\pm 681,749) |

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

4 DISCUSSÃO

O estudo de bioequivalência conduzido em situação pós-prandial, como preconizado pelas recomendações locais [9], bem como pela bula do medicamento de referência [3], resultou em valores baixos de variabilidade intra-individual para ambas as métricas C_{max} e ASC_{0-t} (Tabela 1). Tais valores de variabilidade intra-individuais inferiores a 20% corroboram os resultados dos estudos de bioequivalência anteriormente publicados para essa molécula [5]. Além disso, os valores das razões entre as médias geométricas para C_{max} e ASC_{0-t} se apresentaram próximas a 100%, demonstrando as semelhanças *in vivo* entre as formulações teste e referência (Tabela 1). Ressalta-se também que os parâmetros farmacocinéticos da formulação teste (Tabela 2) se apresentam muito próximos àqueles do medicamento de referência, bem como aos descritos em bula [3] e na literatura internacional [5,6] para esse fármaco, corroborando com a robustez do medicamento teste, bem como do desenho clínico proposto para esse estudo de bioequivalência.

5 CONCLUSÃO

As formulações teste e de referência foram consideradas estatisticamente bioequivalentes de acordo com os critérios exigidos pela Anvisa. Diante disso, a formulação teste foi aprovada, registrada e incluída pela Anvisa na lista de medicamentos genéricos (Trazodona 100 mg, Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.) disponíveis no Brasil. A disponibilização do medicamento genérico da Trazodona 100 mg permitirá o acesso da população brasileira a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade para o tratamento da depressão, ansiedade e da dor neuropática.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Depressão. 2021. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/depressao-1>.
2. Nações Unidas Brasil. Pandemia de COVID-19 desencadeia aumento de 25% na prevalência de ansiedade e depressão em todo o mundo. 2022. <https://brasil.un.org/pt-br/173825-pandemia-de-covid-19-desencadeia-aumento-de-25-na-prevalencia-de-ansiedade-e-depressao-em>.
3. Donaren. [Bula]. São Paulo: Apsen, 2020. <https://www.apsen.com.br/Bula/Donaren/Bula-Donaren-Profissional.pdf>.
4. Cuomo A, Bianchetti A, Cagnin A, De Berardis D, De Fazios I, Incalzi RA, Marra C, Neviani F, Laurenzi PF, Nicoletti F. Trazodone: a multifunctional antidepressant. Evaluation of its properties and real-world use. *J Gerodontology Geriatr*. 2021;169:120-129. <https://doi.org/10.36150/2499-6564-N320>
5. Prashant K, Agrawa YK. Bioequivalence Study of Trazodone: Single Oral Dose under Fasting Condition in Healthy Human Subjects. *J Pharmacol Clin Toxicol*. 2015;3(4):1055. <https://www.jsimedcentral.com/Pharmacology/pharmacology-3-1055.pdf>.
6. Prashant K, Agrawa YK. Pharmacokinetics of single oral dose trazodone: a randomized, two-period, cross-over trial in healthy, adult, human volunteers under fed condition. *Front Pharmacol*. 2015; 6:224. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00224>
7. Brasil. Resolução – RE 1.170 de 19 de abril de 2006. Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2006. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2006/res1170_19_04_2006.html.
8. Lopes RA, Neves FAR. Metanálise de estudos de bioequivalência: a intercambialidade de genéricos e similares que contêm Hidroclorotiazida é possível, mas não àqueles com Maleato de Enalapril. *J Bras Nefrol*. 2010;32(2):173-181. <https://doi.org/10.1590/S0101-28002010000200006>.
9. Brasil. Resolução – RE 1.170, Lista 1 - Forma de administração (formas farmacêuticas de liberação imediata). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2022. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sectorregulado/regularizacao/medicamentos/equivalencia-terapeutica/bioequivalencia/listas/lista-1-31-03-2022.pdf/view>.