

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Características dos voluntários selecionados para o ensaio de bioequivalência. D.P.I. = desvio do peso ideal; D.P=desvio padrão	74
Tabela 2 Recuperação média do procedimento de purificação das amostras de plasma para ciclobenzaprina (padrão) e amitriptilina (padrão interno). Cada valor representa a média de seis determinações. CV = coeficiente de variação	86
Tabela 3 Parâmetros relativos à curva de calibração do método analítico para quantificação de ciclobenzaprina em plasma por CLAE com detecção por espectrometria de massas na faixa de concentração 0,25 a 15,0 ng/mL	87
Tabela 4 Precisão e exatidão intra-ensaio e inter-ensaios referentes a método analítico para quantificação de ciclobenzaprina em plasma por CLAE com detecção por espectrometria de massas. Cada valor representa a média de seis determinações para precisão e exatidão intra-ensaio e seis determinações por dia durante 4 dias para precisão e exatidão inter-ensaios.	88
Tabela 5 Estabilidade de ciclobenzaprina em amostras de plasma, analisadas imediatamente após o preparo, mantidas à temperatura de -20°C e submetida a um ciclo de congelamento e descongelamento. Cada resultado representa a média de três determinações. Desvio = desvio em relação à amostra recém-preparada	89
Tabela 6 Estabilidade de ciclobenzaprina em amostras de plasma, analisadas imediatamente após o preparo, mantidas à temperatura de -20°C e submetidas a dois ciclos de congelamento e descongelamento. Cada resultado representa a média de três determinações. Desvio = desvio em relação à amostra recém-preparada	90
Tabela 7 Estabilidade de ciclobenzaprina em amostras de plasma, analisadas imediatamente após o preparo, mantidas à temperatura de -20°C e submetidas a três ciclos de congelamento e descongelamento.	90

Cada resultado representa a média de três determinações. Desvio = desvio em relação à amostra recém-preparada

Tabela 8 Estabilidade de ciclobenzaprina em amostras de plasma, analisadas após permanência à temperatura ambiente por 4 horas. Cada resultado representa a média de três determinações. Desvio = desvio em relação às amostras recém-preparadas 91

Tabela 9 Estabilidade de ciclobenzaprina em amostras de plasma analisadas 24 horas após o procedimento de purificação. Cada resultado representa a média de três determinações. Desvio = desvio em relação à amostra recém-preparada 93

Tabela 10 Estabilidade de ciclobenzaprina em amostras de plasma analisadas 48 horas após o procedimento de purificação. Cada resultado representa a média de três determinações. Desvio = desvio em relação à amostra recém-preparada 93

Tabela 11 Concentrações plasmáticas médias de ciclobenzaprina após administração dos produtos referência (Flexeril[®] lote 2092441A) e teste (Miosan[®] lote 309024) a 23 voluntários sadios. D.P. = desvio padrão; C.V. = coeficiente de variação; NQ = não quantificável 96

Tabela 12 Parâmetros farmacocinéticos referentes à absorção de ciclobenzaprina obtidos após administração do produto teste (Miosan[®] lote 309024) a 23 voluntários sadios. D.P. = desvio padrão; C.V. (%) = coeficiente de variação. 98

Tabela 13 Parâmetros farmacocinéticos referentes à absorção de ciclobenzaprina obtidos após administração do produto referência (Flexeril[®] lote 2092441A) a 23 voluntários sadios. D.P. = desvio padrão; C.V. (%) = coeficiente de variação. 99

Tabela 14 Parâmetros farmacocinéticos referentes à eliminação plasmática de ciclobenzaprina obtidos após administração do produto teste (Miosan[®] lote 309024) a 23 voluntários sadios. D.P. = desvio padrão; C.V. (%) = coeficiente de variação. 101

Tabela 15 Parâmetros farmacocinéticos referentes à eliminação 102

plasmática de ciclobenzaprina obtidos após administração do produto referência (Flexeril[®] lote 2092441A) a 23 voluntários sadios. D.P. = desvio padrão; C.V. (%) = coeficiente de variação.

Tabela 16 Resultados da análise da variância (ANOVA) para avaliação dos efeitos de produto, grupo e período em relação aos parâmetros C_{max} , AUC_{0-t} e $AUC_{0-\infty}$, em escala logarítmica, obtidos após administração dos produtos teste (Miosan[®] lote 309024) e referência (Flexeril[®] lote 2092441A) a 23 voluntários sadios 103

Tabela 17 Resultado da análise da variância (ANOVA) para avaliação dos efeitos de produto, grupo, período e voluntário dentro do grupo em relação ao parâmetro C_{max} , transformado em escala logarítmica, obtido após administração dos produtos teste (Miosan[®] lote 309024) e referência (Flexeril[®] lote 2092441A) a 23 voluntários sadios 104

Tabela 18 Resultado da análise de variância (ANOVA) para avaliação dos efeitos de produto, grupo, período e voluntário dentro do grupo em relação ao parâmetro ASC_{0-t} , transformado em escala logarítmica, obtido após administração dos produtos teste (Miosan[®] lote 309024) e referência (Flexeril[®] lote 2092441A) a 23 voluntários sadios 105

Tabela 19 Resultado da análise de variância (ANOVA) para avaliação dos efeitos de produto, grupo, período e voluntário dentro do grupo em relação ao parâmetro $ASC_{0-\infty}$, transformado em escala logarítmica, obtido após administração dos produtos teste (Miosan[®] lote 309024) e referência (Flexeril[®] lote 2092441A) a 23 voluntários sadios 106

Tabela 20 Intervalos de confiança 90% (IC 90 %) para as relações entre os parâmetros C_{max} , ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$ em escala logarítmica, obtidos após administração dos produtos teste (Miosan[®] lote 309024) e referência (Flexeril[®] lote 2092441A) a 23 voluntários sadios 107

Tabela 21 Razões entre os valores médios dos parâmetros farmacocinéticos C_{max} , ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$, transformados em escala logarítmica, obtidos após administração dos produtos teste (Miosan[®] lote 309024) e referência (Flexeril[®] lote 2092441A) a 23 voluntários 108

sadios

- Tabela 22** Valores do poder do teste estatístico para os parâmetros C_{max} , ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$ obtidos após a administração dos produtos dos produtos teste (Miosan[®] lote 309024) e referência (Flexeril[®] lote 2092441A) a 23 voluntários sadios 109
- Tabela 23** Intervalos de confiança 95% (IC 95 %) para as relações dos parâmetros $t_{(1/2)\beta}$ obtidos após administração dos produtos teste (Miosan[®] lote 309024) e referência (Flexeril[®] lote 2092441A) a 23 voluntários sadios, calculados para cada produto individualmente e para os dois produtos em conjunto (Global) 110
- Tabela 24** Intervalos de confiança 95% (IC 95 %) para as relações dos parâmetros $t_{(1/2)\gamma}$ obtidos após administração dos produtos teste (Miosan[®] lote 309024) e referência (Flexeril[®] lote 2092441A) a 23 voluntários sadios, calculados para cada produto individualmente e para os dois produtos em conjunto (Global) 110

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Obtenção de amostras de plasma padrão de ciclobenzaprina da curva de calibração	57
Quadro 2 Obtenção de amostras de plasma de controle de qualidade de ciclobenzaprina	59
Quadro 3 Parâmetros relacionados a detecção por espectrometria de massas	61
Quadro 4 Desenho amostral para ensaio de bioequivalência de comprimidos contendo ciclobenzaprina	76

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Fórmula estrutural do cloridrato de ciclobenzaprina 7
- Figura 2** Cromatogramas referentes a: (A) plasma branco, obtido de voluntário sadio e (B) plasma branco adicionado de padrão de ciclobenzaprina (15 ng/mL) e de padrão interno (amitriptilina 25 ng/mL). 85
- Figura 3** Curvas médias de decaimento plasmático após a administração oral dos produtos teste (Miosan[®] lote 309024) e referência (Flexeril[®] lote 2092441A) a 23 voluntários sadios. As barras verticais representam o erro padrão da média. 97

RESUMO

A ciclobenzaprina é um relaxante muscular de ação central estruturalmente similar aos antidepressivos tricíclicos.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a bioequivalência de comprimidos contendo 10 mg de cloridrato de ciclobenzaprina em voluntários sadios.

O estudo de bioequivalência entre o produto teste (Miosan[®]) e referência (Flexeril[®]) foi do tipo randomizado, aberto e cruzado. Os produtos foram administrados por via oral aos voluntários em dose única de 10 mg de cloridrato de ciclobenzaprina. Amostras de sangue foram coletadas até 240 horas após a administração do fármaco e quantificadas por método previamente validado através de cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a um detector de massas.

As curvas médias de decaimento plasmático dos produtos teste (Miosan[®]) e referência (Flexeril[®]) foram semelhantes ASC_{0-t} (teste: 193,00 ngxh/mL; referência: 191,66 ngxh/mL) e $ASC_{0-\infty}$ (teste: 211,34 ngxh/mL; referência: 209,35 ngxh/mL). Assim como os parâmetros farmacocinéticos relativos à absorção de ciclobenzaprina, C_{max} (teste: 7,16 ng/mL; referência: 6,95 ng/mL), t_{max} (teste: 4,61 h; referência: 4,48 h), K_a (referência: 0,79; teste: 0,67) e $t_{(1/2)a}$ (referência: 1,79 h; teste: 2,02 h). Os parâmetros farmacocinéticos relativos à eliminação plasmática de ciclobenzaprina Cl (teste: 31,15 L/h; referência: 31,73 L/h), V_d (teste: 1378,54 L e referência (1357,87 L), k_{β} (referência: 0,08; teste: 0,08), $t_{(1/2)\beta}$ (referência: 9,43 h; teste: 9,20 h), k_{γ} (referência: 0,02; teste: 0,02) e $t_{(1/2)\gamma}$ (referência: 32,92 h; teste: 31,67 h) também apresentaram-se semelhantes entre os dois produtos.

A análise multivariada realizada por meio da análise de variância (ANOVA), para a avaliação dos efeitos produto, grupo e período, revelou a ausência destes efeitos, indicando que o delineamento do estudo foi adequado.

Os resultados do intervalo de confiança (I.C. 90 %) para a razão de C_{max} (93,0 % – 112,0 %), ASC_{0-t} (92,6 % – 111,1 %) e $ASC_{0-\infty}$ (93,1 % – 110,4 %), encontram-se dentro dos limites estabelecidos pela ANVISA e FDA (80 – 125 %).

A análise estatística dos parâmetros C_{max} , ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$ indicam que não há diferenças entre os dois produtos contendo 10 mg de cloridrato de ciclobenzaprina. Com base nos resultados deste estudo, conclui-se que os produtos avaliados são bioequivalentes e podem ser considerados intercambiáveis na terapêutica.

Palavras-chave: ciclobenzaprina, farmacocinética, bioequivalência, CLAE-MS/MS

ABSTRACT

Cyclobenzaprine is a centrally acting muscle relaxant that has similarity with a tricyclic antidepressant.

The purpose of this study was to evaluate the bioequivalence of two brands of cyclobenzaprine 10 mg tablets in healthy volunteers.

The procedure of bioequivalence between test product (Miosan[®]) and reference product (Flexeril[®]) was a randomized, open and crossover study. The products were administered in a single oral dose of 10 mg of cyclobenzaprine hydrochloride to healthy volunteers. Blood samples were collected until 240 hours after administration and quantified by validated method using high-pressure liquid chromatography with mass spectrometric detection.

The average plasmatic decay curves of test (Miosan[®]) and reference (Flexeril[®]) products were similar ASC_{0-t} (test: 193,00 ngxh/mL; reference: 191,66 ngxh/mL), in the same way that absorption parameters C_{max} (test: 7,16 ng/mL; reference: 6,95 ng/mL), t_{max} (test: 4,61 h; reference: 4,48 h), K_a (reference: 0,79; test: 0,67) e $t_{(1/2)a}$ (reference: 1,79 h; test: 2,02 h). The elimination parameters Cl (test: 31,15 L/h; reference: 31,73 L/h), V_d (test: 1378,54 L e reference (1357,87 L), k_{β} (reference: 0,08; test: 0,08), $t_{(1/2)\beta}$ (reference: 9,43 h; test: 9,20 h), k_{γ} (reference: 0,02; test: 0,02) e $t_{(1/2)\gamma}$ (reference: 32,92 h; test: 31,67 h) were similar between products too.

The multivariate analysis accomplished trough analysis of variance (ANOVA), for assessment of product, group and period effects, revealed the absence of any of these effects in the present study, indicating that the crossover design was properly performed.

The 90 % confidence intervals for the ratio of C_{max} (93,0 % – 112,0 %), AUC_{0-t} (92,6 % – 111,1 %) and $AUC_{0\infty}$ (93,1 % – 110,4 %) values for the test

and reference products are within the 80 – 125 % interval proposed by ANVISA e FDA.

A análise estatística dos parâmetros C_{max} , ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$ indicam que não há diferenças entre os dois produtos contendo 10 mg de cloridrato de ciclobenzaprina. Com base nos resultados deste estudo, conclui-se que os produtos avaliados são bioequivalentes e podem ser considerados intercambiáveis na terapêutica.

Statistical analysis of C_{max} , AUC_{0-t} e $AUC_{0-\infty}$ parameters indicated no significant difference between two brands of 10 mg cyclobenzaprine hydrochloride products. Based in the results of this study, we can conclude that the two products are bioequivalent and can be considered interchangeable in the medical practice.

Key-words: cyclobenzaprine, pharmacokinetic, bioequivalence, HPLC-MS/MS.