

# SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	I
LISTA DE QUADROS	V
LISTA DE FIGURAS	VI
RESUMO	VII
ABSTRACT	X
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>5</b>
<b>2.1 CICLOBENZAPRINA</b>	<b>6</b>
2.1.1 HISTÓRICO	6
2.1.2 ESTRUTURA QUÍMICA	7
2.1.3 MECANISMO DE AÇÃO	8
2.1.4 FARMACOCINÉTICA	8
2.1.5 INDICAÇÕES, USOS E POSOLOGIA	11
2.1.6 REAÇÕES ADVERSAS	11
<b>2.2 DEFINIÇÕES</b>	<b>12</b>
2.2.1 BIODISPONIBILIDADE	13
2.2.2 BIODISPONIBILIDADE ABSOLUTA	14
2.2.3 BIODISPONIBILIDADE RELATIVA	14
2.2.4 BIOEQUIVALÊNCIA	15
2.2.5 EQUIVALENTES FARMACÊUTICOS	15
2.2.6 EQUIVALENTES TERAPÊUTICOS	16
2.2.7 ALTERNATIVAS FARMACÊUTICAS	17
2.2.8 MEDICAMENTO INOVADOR	18
2.2.9 MEDICAMENTO REFERÊNCIA	18
2.2.10 MEDICAMENTO GENÉRICO	18
2.2.11 MEDICAMENTO SIMILAR	19
<b>2.3 FATORES QUE INFLUENCIAM A BIODISPONIBILIDADE DE MEDICAMENTOS</b>	<b>20</b>
2.3.1 FATORES FISIOLÓGICOS RELACIONADOS AO TRATO GASTROINTESTINAL	21

(TGI)	
2.3.2 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS DO FÁRMACO	24
2.3.3 CARACTERÍSTICAS DA FORMA FARMACÊUTICA E SEUS EXCIPIENTES	26
<b>2.4 MODELOS COMPARTIMENTAIS</b>	<b>28</b>
2.4.1 MODELO MONOCOMPARTIMENTAL	29
2.4.2 MODELO MULTICOMPARTIMENTAL	30
<b>2.5 BIODISPONIBILIDADE E BIOEQUIVALÊNCIA</b>	<b>32</b>
<b>2.6 REALIZAÇÃO DOS ENSAIOS DE BIOEQUIVALÊNCIA</b>	<b>35</b>
2.6.1 PLANEJAMENTO	36
2.6.2 PROTOCOLO DE ENSAIO	38
2.6.3 TAMANHO DA AMOSTRA	40
2.6.4 SELEÇÃO DE VOLUNTÁRIOS	41
2.6.5 PADRONIZAÇÃO DO ENSAIO	43
2.6.6 PERÍODO DE COLETA DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS	44
2.6.7 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS AVALIADOS	45
2.6.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS	48
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>49</b>
3.1 OBJETIVO GERAL	50
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	50
<b>4. MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>51</b>
<b>4.1 MATERIAL</b>	<b>52</b>
4.1.1 AMOSTRAS	52
4.1.2 SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS DE REFERÊNCIA	52
4.1.3 SOLVENTES, REAGENTES E MATERIAIS	53
4.1.4 EQUIPAMENTOS	54
<b>4.2 MÉTODOS</b>	<b>55</b>
4.2.1 DESENVOLVIMENTO DO MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE CICLOBENZAPRINA EM PLASMA	55

4.2.1.1	PREPARO DE PADRÕES	56
4.2.1.2	PREPARO DAS AMOSTRAS DE PLASMA PADRÃO DA CURVA DE CALIBRAÇÃO	56
4.2.1.3	PREPARO DAS AMOSTRAS DE PLASMA PADRÃO DE CONTROLE DE QUALIDADE	58
4.2.1.4	PROCEDIMENTO DE PURIFICAÇÃO DAS AMOSTRAS	59
4.2.1.5	CONDIÇÕES PARA ANÁLISE CROMATOGRÁFICA	60
4.2.2	VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE CICLOBENZAPRINA EM PLASMA	61
4.2.2.1	ESPECIFICIDADE	62
4.2.2.2	RECUPERAÇÃO	63
4.2.2.3	LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO	64
4.2.2.4	LINEARIDADE	64
4.2.2.5	PRECISÃO	65
4.2.2.6	EXATIDÃO	66
4.2.2.7	ESTABILIDADE	67
4.2.2.7.1	ESTABILIDADE EM CICLOS DE CONGELAMENTO E DESCONGELAMENTO	68
4.2.2.7.2	ESTABILIDADE DE CURTA DURAÇÃO	69
4.2.2.7.3	ESTABILIDADE PÓS-PROCESSAMENTO	69
4.2.2.7.4	ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO	70
4.2.2.7.5	ESTABILIDADE DAS SOLUÇÕES-PADRÃO	70
4.2.3	AVALIAÇÃO DA BIOEQUIVALÊNCIA ENTRE OS MEDICAMENTOS TESTE E REFERÊNCIA	71
4.2.3.1	CASUÍSTICA	71
4.2.3.2	PROCEDIMENTO DO ENSAIO DE BIOEQUIVALÊNCIA	75
4.2.3.3	COLETA DE AMOSTRAS	77
4.2.4	QUANTIFICAÇÃO DE CICLOBENZAPRINA NAS AMOSTRAS DE PLASMA	77
4.2.5	AVALIAÇÃO DA BIOEQUIVALÊNCIA ENTRE OS PRODUTOS	78

4.2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	81
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>83</b>
5.1 DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE CICLOBENZAPRINA EM PLASMA HUMANO	82
5.1.1 ESPECIFICIDADE	82
5.1.2 RECUPERAÇÃO	86
5.1.3 LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO	86
5.1.4 LINEARIDADE	87
5.1.5 PRECISÃO	87
5.1.6 EXATIDÃO	88
5.1.7 ESTABILIDADE	89
5.1.7.1 ESTABILIDADE EM CICLOS DE CONGELAMENTO E DESCONGELAMENTO	89
5.1.7.2 ESTABILIDADE DE CURTA DURAÇÃO	91
5.1.7.3 ESTABILIDADE PÓS-PROCESSAMENTO	92
5.1.7.4 ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO	94
5.1.7.5 ESTABILIDADE DAS SOLUÇÕES-PADRÃO	94
5.2 QUANTIFICAÇÃO DAS AMOSTRAS DE PLASMA DE VOLUNTÁRIOS	94
5.3. ENSAIO CLÍNICO DE BIOEQUIVALÊNCIA	95
5.4 AVALIAÇÃO DA BIOEQUIVALÊNCIA ENTRE OS MEDICAMENTOS TESTE E REFERÊNCIA	95
5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	103
<b>6. DISCUSSÃO</b>	<b>111</b>
<b>7. CONCLUSÕES</b>	<b>123</b>
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>125</b>
ANEXO A	137
ANEXO B	140
ANEXO C	146
ANEXO D	170