UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Programa de Pós-graduação em Fármaco e Medicamentos

Área de Produção e Controle Farmacêuticos

**Avaliação de bioequivalência de comprimidos contendo
100 mg de acetato de ciproterona**

Rute Chuang Kuei Ching

**Dissertação para obtenção do grau de
Mestre**

Orientadora:

Profa. Dra. Valentina Porta

São Paulo

2006

18668

DEDALUS - Acervo - CQ

30100012310

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Ching, Rute Chuang Kuei
C539a Avaliação de bioequivalência de comprimidos contendo 100 mg
de acetato de ciproterona / Rute Chuang Kuei Ching. -- São
Paulo, 2006.
210p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.
Orientador: Porta, Valentina

I. Bioequivalência : Farmacocinética I. T. II. Porta,
Valentina, orientador.

615.7F CDD

RUTE CHUANG KUEI CHING

Avaliação de bioequivalência de comprimidos contendo 100 mg de
acetato de ciproterona

Comissão julgadora

Da

Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Profa. Dra. Valentina Porta

Orientadora/Presidente

Profa. Dra. Cristina Helena dos Reis Serra

1º. Examinador

Dra. Maria Teresa Zulini da Costa

2º Examinador

São Paulo, 7 de Novembro de 2006.

Dedico este trabalho

aos meus pais

Meus sinceros agradecimentos

Aos meus pais, por todo amor, carinho, doação, dedicação e apoio incondicional a família.

Ao meu marido Lai, pelo inestimável apoio, pela paciência, compreensão e ajuda constante e infatigável que muito contribuíram para a realização desta dissertação.

A Profa. Dra. Valentina Porta, pela orientação, paciência e compreensão, pelo apoio e constante incentivo, sempre indicando a direção a ser tomada nos momentos de maior dificuldade.

Aos meus irmãos Ana, Sara, Raquel e Paulo, pelo estímulo, pela grande amizade com que sempre me ouviram e sensatez com que sempre me ajudaram, presentes nos momentos difíceis e alegres da minha vida.

A Profa. Dra. Cristina Helena dos Reis Serra, pela amizade e inestimável contribuição e pelo estímulo.

As Profa. Dra. Edna Tomiko Myiake Kato e Profa. Dra. Adelaide José Vaz por terem iniciado meus passos na pesquisa.

A Dra. Akimi, e ao Dr. Cláudio (gerentes de Pesquisa e Desenvolvimento) da Biolab Sanus Farmacêutica, pela compreensão, pelo apoio e incentivo.

A Lisa (coordenadora de Departamento de Desenvolvimento analítico) pela amizade e compreensão.

Aos amigos Da Sian e Hong, por me apoiarem nos momentos difíceis, pela disponibilidade para oferecer carinho e palavras de incentivo.

Aos amigos Miriam, Emília, André, Kyung, Yu, Sui e Elaine, pelos incentivos e pela amizade.

Aos amigos Tani e Wang, pela atenção e amizade de longa data.

A Eunice Kano, Simone, Eder e Eunice Koono, pelo auxílio na execução do estudo e pela amizade.

A pós-graduanda Tatiane, pelo companheirismo e incentivo.

A Ting Hui Ching, pela paciência e valiosas contribuições na análise estatística dos resultados.

Aos voluntários que participaram do estudo.

As funcionárias do Biofar, Eremita, Valdilene e Tatiana, pelo companheirismo.

Aos secretários Bete, Jorge e Elaine, pela atenção, paciência e dedicação.

Aos funcionários da biblioteca do conjunto das químicas, em especial Leila, pela revisão das referências bibliográficas, pela cordialidade e competência.

Aos meus colegas de trabalho da Biolab Sanus Farmacêutica, que respeitaram e entenderam minha ausência em certos momentos do trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	a
LISTA DE QUADROS	b
LISTA DE TABELAS	c
LISTA DE ANEXOS	e
RESUMO	f
ABSTRACT	i
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	6
2.1 OBJETIVO GERAL	7
2.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS	7
3. REVISÃO DA LITERATURA	8
3.1 HORMÔNIOS ESTERÓIDES	9
3.1.2 ANTIANDROGÊNIOS	12
3.2 ACETATO DE CIPROTERONA	13
3.2.1 HISTÓRICO	13
3.2.2 ESTRUTURA QUÍMICA	14
3.2.3 MECANISMO DE AÇÃO	15
3.2.4 FARMACOCINÉTICA	15
3.2.4.1 ABSORÇÃO	15
3.2.4.2 DISTRIBUIÇÃO	16
3.2.4.3 METABOLISMO E ELIMINAÇÃO	16
3.2.5 INDICAÇÕES E USOS	18
3.2.6 DOSES E ADMINISTRAÇÃO	20
3.2.7 EFEITOS ADVERSOS	22
3.3 GENERALIDADES	25
3.3.1 MEDICAMENTO GENÉRICO	26
3.3.2 MEDICAMENTO SIMILAR	28

3.3.3 MEDICAMENTO INOVADOR	29
3.3.4 MEDICAMENTO REFERÊNCIA	30
3.3.5 EQUIVALENTES FARMACÊUTICOS	30
3.3.6 EQUIVALENTES TERAPÊUTICOS	31
3.3.7 ALTERNATIVAS FARMACÊUTICAS	32
3.3.8 BIODISPONIBILIDADE	33
3.3.9 BIODISPONIBILIDADE RELATIVA	34
3.3.10 BIOEQUIVALÊNCIA	35
3.3.11 BIOEQUIVALÊNCIA INDIVIDUAL, POPULACIONAL E MÉDIA	35
3.4 FATORES QUE AFETAM A BIODISPONIBILIDADE DE MEDICAMENTOS	40
3.4.1 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DO FÁRMACO	41
3.4.1.1 SOLUBILIDADE	41
3.4.1.2 QUIRALIDADE	45
3.4.2 CARACTERÍSTICAS DA FORMA FARMACÊUTICA	47
3.4.3 FATORES FISIOLÓGICOS RELACIONADOS AO TRATO GASTRINTESTINAL	50
3.4.4 RECIRCULAÇÃO ÊNTERO-HEPÁTICA	52
3.4.4.1 TAMANHO DO FÁRMACO OU METABÓLITO	54
3.4.4.2 FÁRMACOS ANIÔNICOS	55
3.4.4.3 CÁTIONS ORGÂNICOS	56
3.4.4.4 HORMÔNIOS	56
3.4.4.5 FATORES QUE AFETAM BIOTRANSFORMAÇÃO E RECIRCULAÇÃO ÊNTERO- HEPÁTICA	57
3.4.4.6 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DA RECIRCULAÇÃO ÊNTERO-HEPÁTICA	57
3.5 REALIZAÇÃO DOS ENSAIOS DE BIOEQUIVALÊNCIA	59
3.5.1 PLANEJAMENTO	59
3.5.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO	61
3.5.3 TIPOS DE ADMINISTRAÇÃO: DOSE ÚNICA OU DOSES MÚLTIPLAS	62

3.5.4 NÚMERO DE VOLUNTÁRIOS	63
3.5.5 SELEÇÃO DE VOLUNTÁRIOS	66
3.5.6 PADRONIZAÇÃO DO ENSAIO	68
3.5.7 COLETA DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS	69
3.5.8 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS AVALIADOS	70
4 MATERIAL E MÉTODOS	71
4.1 MATERIAL	72
4.1.1 AMOSTRAS	72
4.1.2 SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS DE REFERÊNCIA	73
4.1.3 SOLVENTES, REAGENTES E MATERIAIS	73
4.1.4 EQUIPAMENTOS	74
4.2 MÉTODOS	75
4.2.1 DESENVOLVIMENTO DE MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE ACETATO DE CIPROTERONA EM PLASMA	75
4.2.1.1 CONDIÇÕES PARA CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA	76
4.2.1.2 PREPARO DE SOLUÇÕES-PADRÃO DE ESTOQUE E TRABALHO	76
4.2.1.3 PREPARO DE AMOSTRAS DE PLASMA PADRÃO DA CURVA DE CALIBRAÇÃO	77
4.2.1.4 PREPARO DAS AMOSTRAS DE PLASMA DE CONTROLE DE QUALIDADE	78
4.2.1.5 PURIFICAÇÃO DAS AMOSTRAS DE PLASMA PARA QUANTIFICAÇÃO DE ACETATO DE CIPROTERONA	79
4.2.2 VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE ACETATO DE CIPROTERONA EM PLASMA	82
4.2.2.1 ESPECIFICIDADE	82
4.2.2.2 RECUPERAÇÃO	83
4.2.2.3 LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO	83
4.2.2.4 LINEARIDADE	84
4.2.2.5 PRECISÃO	85

4.2.2.6 EXATIDÃO	85
4.2.2.7 ESTABILIDADE	86
4.2.2.7.1 ESTABILIDADE EM CICLOS DE CONGELAMENTO E DESCONGELAMENTO	87
4.2.2.7.2 ESTABILIDADE DE CURTA DURAÇÃO	87
4.2.2.7.3 ESTABILIDADE PÓS-PROCESSAMENTO	87
4.2.2.7.4 ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO	88
4.2.2.7.5 ESTABILIDADE DAS SOLUÇÕES-PADRÃO	88
4.2.3 ENSAIO CLÍNICO DE BIOEQUIVALÊNCIA	88
4.2.3.1 CASUÍSTICA	89
4.2.3.2 PROCEDIMENTO DO ENSAIO DE BIOEQUIVALÊNCIA	92
4.2.3.3 LOCAL E FORMA DE INTERNAÇÃO DOS VOLUNTÁRIOS	93
4.2.3.4 ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS	93
4.2.3.5 PERÍODO DE JEJUM E ALIMENTAÇÃO	94
4.2.3.6 COLETA, PROCESSAMENTO E ARMAZENAMENTO DE AMOSTRAS	94
4.2.3.7 QUANTIFICAÇÃO DE ACETATO DE CIPROTERONA NAS AMOSTRAS DE PLASMA	95
4.2.4 AVALIAÇÃO DA BIOEQUIVALÊNCIA ENTRE OS MEDICAMENTOS TESTE E	95
REFERÊNCIA	
4.2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	98
5 RESULTADOS	99
5.1 DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO	100
DE ACETATO DE CIPROTERONA EM PLASMA	
5.1.1 ESPECIFICIDADE	100
5.1.2 RECUPERAÇÃO	102
5.1.3 LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO	102
5.1.4 LINEARIDADE	103
5.1.5 PRECISÃO	104
5.1.6 EXATIDÃO	104

5.1.7 ESTABILIDADE	105
5.1.7.1 ESTABILIDADE EM CICLOS DE CONGELAMENTO E DESCONGELAMENTO	105
5.1.7.2 ESTABILIDADE DE CURTA DURAÇÃO	107
5.1.7.3 ESTABILIDADE PÓS-PROCESSAMENTO	107
5.1.7.4 ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO	109
5.1.7.5 ESTABILIDADE DAS SOLUÇÕES-PADRÃO	109
5.2 QUANTIFICAÇÃO DE ACETATO DE CIPROTERONA EM AMOSTRAS DE PLASMA DE VOLUNTÁRIOS	110
5.3 ENSAIO CLÍNICO DE BIOEQUIVALÊNCIA	110
5.4 AVALIAÇÃO DA BIOEQUIVALÊNCIA ENTRE OS MEDICAMENTOS TESTE E REFERÊNCIA	112
5.4.1 AVALIAÇÃO DA BIOEQUIVALÊNCIA SEM DISTINÇÃO DE PICOS	112
5.4.2 AVALIAÇÃO DA BIOEQUIVALÊNCIA COM EXCLUSÃO DO SEGUNDO PICO	117
5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	120
5.5.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS FARMACOCINÉTICOS SEM DISTINÇÃO DE PICOS	120
5.5.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS FARMACOCINÉTICOS RECALCULADOS	122
6 DISCUSSÃO	124
7 CONCLUSÕES	140
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	142

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura química de acetato de ciproterona	14
Figura 2 - Recirculação êntero-hepática	54
Figura 3 - Representação esquemática do procedimento de purificação de amostras de plasma contendo acetato de ciproterona e padrão interno	81
Figura 4 - Cromatogramas referentes a amostras de: (A) – plasma obtido de voluntário sadio antes da administração oral de 100 mg de acetato de ciproterona; (B) – plasma obtido de voluntário sadio 4 horas após administração oral de 100 mg de acetato de ciproterona (tempo de retenção = 12,0 minutos), adicionado de padrão interno (tempo de retenção = 6,5 minutos)	101
Figura 5 - Curva de calibração referente ao método analítico para quantificação de acetato de ciproterona em plasma por cromatografia líquida de alta eficiência	103
Figura 6 - Curvas médias “concentração plasmática versus tempo” após administração dos produtos referência (Androcur®, lote 14616A) e teste (Androsteron®, lote PI0004) a 23 voluntários sadios. As barras verticais representam o erro padrão da média.	114
Figura 7 - Curvas médias “concentração plasmática versus tempo” após exclusão do segundo pico. As barras verticais representam o erro padrão da média.	118

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Obtenção de amostras de plasma padrão de acetato de ciproterona da curva de calibração	78
Quadro 2 - Obtenção de amostras de plasma de controle de qualidade de acetato de ciproterona	79
Quadro 3 - Características dos voluntários incluídos no ensaio de bioequivalência de comprimidos contendo 100 mg de acetato de ciproterona	91
Quadro 4 - Desenho amostral para ensaio de biodisponibilidade relativa de comprimidos contendo acetato de ciproterona	92
Quadro 5 - Atrasos nas coletas de amostras durante execução do ensaio clínico de biodisponibilidade relativa de comprimidos contendo acetato de ciproterona	111

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Recuperação média do procedimento de purificação das amostras de plasma para acetato de ciproterona (padrão) e diazepam (padrão interno). Cada valor representa a média de seis determinações.	102
Tabela 2 - Parâmetros relativos a curva de calibração do método analítico para quantificação de acetato de ciproterona em plasma por CLAE na faixa de concentração de 8,5 a 400 ng/mL.	103
Tabela 3 - Precisão e exatidão intra-dia e inter-dias referentes a método analítico para quantificação de acetato de ciproterona em plasma por cromatografia líquida de alta eficiência. Cada valor representa a média de seis e nove determinações, para análise intra e inter-dias, respectivamente.	104
Tabela 4 - Estabilidade de acetato de ciproterona em amostras analisadas imediatamente após o preparo e em amostras submetidas a um ciclo de congelamento e descongelamento. Cada resultado representa a média de três determinações.	105
Tabela 5 - Estabilidade de acetato de ciproterona em amostras analisadas imediatamente após o preparo e em amostras submetidas a dois ciclo de congelamento e descongelamento. Cada resultado representa a média de três determinações.	105
Tabela 6 - Estabilidade de acetato de ciproterona em amostras analisadas imediatamente após o preparo e em amostras submetidas a três ciclo de congelamento e descongelamento. Cada resultado representa a média de três determinações.	106
Tabela 7 - Estabilidade de acetato de ciproterona em amostras de plasma analisadas imediatamente após o preparo e em amostras analisadas após permanecerem à temperatura ambiente por 4 horas. Cada resultado representa a média de três determinações.	107
Tabela 8 - Estabilidade de acetato de ciproterona em amostras de plasma analisadas imediatamente após o preparo e em amostras analisadas 24 horas após o procedimento de purificação. Cada resultado representa a média de três determinações.	108
Tabela 9 - Estabilidade de acetato de ciproterona em amostras de plasma analisadas imediatamente após o preparo e em amostras analisadas 48 horas após o procedimento de purificação. Cada resultado representa a média de três determinações.	108
Tabela 10 - Estabilidade de acetato de ciproterona em amostras de plasma de controle qualidade analisadas imediatamente após o preparo e em amostras mantidas à temperatura de -20°C por 60 dias. Cada resultado representa a média de três determinações.	109
Tabela 11 - Concentrações plasmáticas médias de acetato de ciproterona após a administração dos produtos referência (Androcur® 100 mg) e teste	113

(Androsteron® 100 mg) 23 voluntários sadios.

Tabela 12 - Parâmetros farmacocinéticos obtidos após a administração do produto referência (Androcur®, lote 14616A) a 23 voluntários sadios. 115

Tabela 13 - Parâmetros farmacocinéticos obtidos após a administração do produto teste (Androsteron®, lote PI0004) a 23 voluntários sadios. 116

Tabela 14 - Concentrações plasmáticas médias de acetato de ciproterona após a administração dos produtos referência (Androcur® 100 mg) e teste (Androsteron® 100 mg), com exclusão do segundo pico 117

Tabela 15 - Parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$ recalculados, com a exclusão do segundo pico. 119

Tabela 16 - Resultados da análise de variância (ANOVA) para avaliação dos efeitos de produto, grupo e período em relação aos parâmetros C_{max} , ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$, em escala logarítmica, obtidos após administração dos produtos referência (Androcur®, lote 14616A) e teste (Androsteron®, lote PI0004) a 23 voluntários sadios. 120

Tabela 17 - 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 (Androsteron, lote PI0004) e referência (Androcur®, lote 14616A) a 23 voluntários sadios. 121

Tabela 18 - Poder estatístico dos testes utilizados para determinação do intervalo de confiança 90% (IC 90%) das relações entre os parâmetros farmacocinéticos C_{max} , ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$ dos produtos teste (Androsteron®, lote PI0004) e referência (Androcur®, lote 14616A) transformados logaritmicamente. 121

Tabela 19 - Resultados da análise de variância (ANOVA) para avaliação dos efeitos de produto, grupo e período em relação aos parâmetros ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$ recalculados, em escala logarítmica. 122

Tabela 20 - Intervalos de confiança 90% (IC 90 %) para as relações entre os parâmetros ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$ recalculados em escala logarítmica. 122

Tabela 21 - Poder estatístico dos testes utilizados para determinação do intervalo de confiança 90% (IC 90%) das relações entre os parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$ recalculados dos produtos teste (Androsteron®, lote PI0004) e referência (Androcur®, lote 14616A) transformados logaritmicamente. 123

LISTA DE ANEXOS

ANEXO A	154
ANEXO B	157
ANEXO C	160
ANEXO D	184
ANEXO E	208

RESUMO

O acetato de ciproterona é um esteróide sexual sintético com atividade antiandrogênica, antigonadotrópica e progestagênica.

O objetivo deste estudo foi avaliar a bioequivalência de duas marcas comerciais de comprimidos contendo 100 mg de acetato de ciproterona em voluntários sadios.

O ensaio foi do tipo quantitativo direto, com delineamento aleatório, cruzado e aberto, formando-se dois grupos de voluntários, A e B. Entre as fases houve um período de “wash out” de 27 dias, correspondente a, no mínimo, 10 vezes o valor de meia-vida de eliminação de acetato de ciproterona. Amostras de sangue foram coletadas em tubo heparinizado até 216 horas após a administração dos produtos. A bioequivalência dos produtos foi avaliada quantificando-se o fármaco em plasma, através de metodologia bioanalítica desenvolvida e previamente validada.

As curvas médias de decaimento plasmático obtidas para os produtos teste (Androsteron® 100 mg – Bergamo, lote PI0004) e referência (Androcur® 100 mg – Schering, lote 14616A) foram semelhantes, da mesma forma que as médias dos parâmetros farmacocinéticos $C_{\max}$ (referência: 159,05 ng/mL; teste: 170,40 ng/mL), $t_{\max}$ (referência: 3,59 h; teste: 3,50 h) e ASC_{0-t} (referência: 5563,03 ngxh/mL; teste: 5453,80 ngxh/mL) e $ASC_{0-\infty}$ (referência: 6266,22 ngxh/mL; teste: 6218,31 ngxh/mL).

No presente estudo, a análise de variância (ANOVA) realizada para avaliação do efeito de produto, grupo e período em relação aos parâmetros farmacocinéticos avaliados demonstrou ausência destes efeitos em ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$ para os valores calculados com todos os picos da curva plasmática. A ANOVA indicou ainda ausência de efeito de produto e período para $C_{\max}$, mas presença de efeito grupo para este parâmetro. Entretanto a constatação do efeito grupo não significa que as

formulações avaliadas não sejam bioequivalentes, apenas que há uma diferença entre os grupos de indivíduos.

Os valores do intervalo de confiança 90% para a razão de C_{max} , (91,0 a 117,9%), ASC_{0-t} (88,4 a 107,8%) e $ASC_{0-\infty}$ (90,6 a 107,8%) encontram-se entre 80 a 125 %, intervalo proposto pelo FDA e ANVISA.

Desta forma, a avaliação dos resultados obtidos permite concluir que não houve diferença significativa entre as formulações teste e referência, ou seja, as duas formulações possuem biodisponibilidades estatisticamente equivalentes, em termos de velocidade e extensão da absorção.

ABSTRACT

Cyproterone acetate (6-chloro-1 β ,2 β α -dihydro-17-hydroxy-3'H-cyclopropa[1,2]pregna – 1,4,6-triene-3,20-dione acetate) (CPA) is a synthetic steroid with antiandrogenic and progestogenic properties.

The aim of the present study was to evaluate the bioequivalence of two cyproterone acetate formulations. The bioequivalence of cyproterone acetate 100 mg tablets was determined in healthy volunteers after a single dose in a randomized crossover study, with a 27 days washout period between the doses. Reference (Androcur®) and test (Androsteron®) products were administered to twenty-four volunteers with 200 mL water after overnight fasting. Blood samples were taken up to 216 h post dose, the plasma was separated and the concentrations of cyproterone acetate were measured using a simple and rapid chromatographic method (HPLC).

The pharmacokinetic parameters AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , t_{max} and $t_{(1/2)el}$ were calculated for both formulations from plasma concentration time profiles. The calculated pharmacokinetic parameters were compared statistically to evaluate bioequivalence between the two brands and no significant differences between the two studied formulations were found.

The 90% geometric confidence intervals of the mean ratio of ln-transformed C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ values were between 91,0 and 117,9% (C_{max}), 88,4 and 107,8% (AUC_{0-t}) and 90,6 and 107,8% ($AUC_{0-\infty}$), and thus within the acceptance ranges, satisfying the bioequivalence criteria of the European Committee for Proprietary Medicinal Products and the US Food and Drug Administration Guidelines.

In the light of the present study it can be concluded that the two evaluated cyproterone acetate formulations are bioequivalent in terms of the rate and extent of absorption.

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, com o avanço das pesquisas científicas, tornou-se evidente que a segurança e eficácia clínica relacionadas ao medicamento não podem ser atribuídas exclusivamente ao princípio ativo. A influência das propriedades físicas-químicas do fármaco, dos excipientes empregados na formulação e dos processos de manufatura, bem como as variações das características individuais e aspectos fisiológicos como motilidade gástrica e velocidade de esvaziamento gástrico são preponderantes na alteração da resposta dos medicamentos. Até então, não havia ainda preocupações em relação ao comportamento da forma farmacêutica no organismo, ou seja uma simples análise físico-química atestando teor adequado do fármaco era considerada suficiente para assegurar a eficácia de um medicamento (ABDOU, 1995; LIPKA & AMIDON, 1999).

Assim, administrar as doses adequadas, nos horários corretos ao paciente não é mais suficiente, sendo necessário também que a forma farmacêutica libere o fármaco na quantidade e na velocidade adequadas, tornando-o disponível para ser absorvido através das membranas do trato gastrointestinal (STORPIRTIS *et al.*, 1999). Dessa forma, quando fármacos de ação sistêmica são administrados por via extravascular, a absorção passa a ser um pré-requisito para o efeito terapêutico dos mesmos e, o conceito de biodisponibilidade passa a ser associado diretamente à qualidade do medicamento, uma vez que é definida como uma medida de velocidade e extensão da absorção do fármaco a partir de uma determinada forma farmacêutica, tornando-se disponível na circulação sistêmica (PORTA, 1999).

A equivalência terapêutica entre dois medicamentos geralmente é demonstrada por uma comparação farmacocinética após a administração dos dois

produtos. Este procedimento é adotado em substituição aos ensaios clínicos, que geralmente requerem longo período de tempo e elevado número de pacientes, ou seja, baseia-se no princípio de que perfis similares de concentração plasmática do fármaco *versus* tempo fornecerão resultados similares em termos de eficácia e segurança (KANO, 2002). Dessa forma, a bioequivalência entre medicamentos é um parâmetro derivado de uma propriedade biológica, ou seja corresponde ao estudo comparativo da biodisponibilidade de dois medicamentos que possuem o mesmo fármaco, na mesma indicação terapêutica e que são administrados pela mesma via extra-vascular, estando, portanto sujeitos ao processo de absorção (RITSCHER, 1992). Assim, duas formulações farmacêuticas são ditas bioequivalentes se ao serem administradas ao mesmo indivíduo, nas mesmas condições experimentais e na mesma dose molar, apresentarem biodisponibilidades semelhantes (PORTA, 1999; CONSIGLIERI & STORPIRTIS, 2000).

No contexto dos medicamentos genéricos, a bioequivalência é um requisito fundamental, uma vez que o genérico deve ser intercambiável em relação ao produto inovador, medicamento original que recebeu autorização de registro mediante comprovação de eficácia e segurança.

No Brasil, durante anos, foi possível registrar medicamentos novos apenas por similaridade ao produto inovador do mercado, o que gerou número excessivo de especialidades farmacêuticas com idêntica indicação terapêutica, comercializadas por diferentes laboratórios (CONSIGLIERI & STORPIRTIS, 2000).

Entre 1997 e 1998 foram quase 200 notificações de fraude, destacando-se os casos de Microvlar[®], que foi distribuído um lote teste no mercado e o da comercialização de um lote placebo do Androcur[®] (BRASIL, 2004).

Em 1998, o governo federal instituiu a Política Nacional de Medicamentos, com objetivo de garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, tendo como principais diretrizes o estabelecimento da relação de medicamentos essenciais e a implementação de ações capazes de promover a melhoria das condições de assistência farmacêutica à saúde da população (BRASIL, 2001).

Em 10 de fevereiro de 1999, como parte das diretrizes e prioridades da Política Nacional de Medicamentos, foi promulgada a Lei nº 9787 que estabeleceu o medicamento genérico e dispôs sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos. A resolução nº 391/09.08.99 aprovou o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos, contemplando os critérios sobre produção, registro, controle de qualidade, provas de biodisponibilidade e bioequivalência, prescrição e dispensação de medicamentos genéricos (BRASIL, 1999).

No Brasil, após cerca de quatro anos de implantação, os medicamentos genéricos representam aproximadamente 9% do mercado farmacêutico. Considerando-se que 86% dos fármacos registrados no país são copiáveis, ou seja, estão fora de proteção patentária, e que mais de 50% da população brasileira não tem acesso a medicamentos por problemas econômicos, conclui-se que os medicamentos genéricos, além de serem uma realidade irreversível, correspondem a um mercado em franco desenvolvimento (PRÓ GENÉRICOS, 2004).

Atualmente no país, o acetato de ciproterona é comercializado na forma de comprimidos, na dosagem de 50 e 100 mg, e até o momento, nenhum é comercializado como medicamento genérico. Portanto, além do medicamento de referência, os outros produtos são similares ou alternativas farmacêuticas (BRASIL, 2005).

Existem descritos na literatura vários estudos referentes a farmacocinética de acetato de ciproterona (JENTCH *et al.*, 1976; SPECK *et al.*, 1976; HÜMPEL *et al.*, 1978; HUBER *et al.*, 1988), entretanto ainda não existem estudos comparativos da biodisponibilidade entre os mesmos.

Neste sentido, em virtude de tais produtos serem prescritos pelos profissionais da saúde como similares intercambiáveis, a garantia da segurança e eficácia destes medicamentos torna-se fundamental, sendo a bioequivalência um requisito imprescindível.

OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

No presente trabalho o objetivo geral foi avaliar a equivalência terapêutica entre comprimidos contendo acetato de ciproterona produzidos por diferentes fabricantes do mercado nacional.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ⇒ desenvolver e validar método bioanalítico para quantificação de acetato de ciproterona em amostras de plasma humano;
- ⇒ realizar ensaio de bioequivalência entre os produtos Androcur® 100mg, produzido por Schering do Brasil Química e Farmacêutica Ltda e Androsteron® 100mg, produzido por Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.

REVISÃO DA LITERATURA

3.1 HORMÔNIOS ESTERÓIDES

Os esteróides constituem um grande grupo de substâncias que apresentam uma estrutura básica comum, o núcleo ciclopentanoperidrofenantreno. Apresentam atividades diversas e incluem algumas substâncias tais como ácidos biliares, vitamina D, substâncias carcinogênicas, glicósides cardioativos, colesterol e alguns hormônios, denominados hormônios esteróides (corticoesteróides, estrogênios, progestagênios e androgênios). Supra-renal, testículo, ovário e placenta são os principais produtores de hormônios esteróides (ZANINI & OGA, 1994).

Os corticosteróides apresentam extensas propriedades antiinflamatórias. Cortisol e corticosterona são os principais glicocorticóides naturais, sendo o primeiro predominante no córtex humano e o segundo em animais como o rato (ZANINI & OGA, 1994).

Os estrogênios e os progestagênios são hormônios endógenos responsáveis por numerosas ações fisiológicas. Nas mulheres, estas incluem efeitos no desenvolvimento, ações neuroendócrinas envolvidas no controle da ovulação, preparo cíclico do trato reprodutor para fertilização e implantação do óvulo e importantes ações no metabolismo mineral, dos carboidratos, das proteínas e dos lipídios. Muitas características sexuais secundárias femininas também são influenciadas por esses hormônios (RANG *et al.*, 2004).

Os precursores imediatos dos estrogênios são substâncias androgênicas – a androstenediona ou a testosterona. Existem três estrogênios endógenos principais nos seres humanos – estradiol, estrona e estriol. O estrogênio principal secretado pelos ovários é o estradiol, sendo também o mais potente. O estrogênio atua em conjunto com a progesterona e induz a síntese de receptores de progesterona no

útero, na vagina, na adeno-hipófise e no hipotálamo. Ambos exercem várias ações metabólicas, incluindo ações mineralocorticóides (retenção de sal e de água) e ações anabólicas discretas. Aumentam as concentrações plasmáticas de lipoproteínas de alta densidade, como também aumentam a coagulabilidade do sangue (RANG *et al.*, 2004).

Os efeitos dos estrogênios exógenos dependem do estado de maturidade sexual por ocasião de sua administração (ZANINI & OGA, 1994; RANG *et al.*, 2004):

- ⇒ no hipogonadismo primário: os estrogênios estimulam o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e aceleram o crescimento;
- ⇒ em adultos com amenorréia primária: os estrogênios, quando administrados ciclicamente com um progestagênio, induzem um ciclo artificial;
- ⇒ em mulheres sexualmente maduras: o estrogênio (com um progestagênio) é um contraceptivo;
- ⇒ durante ou após a menopausa: a reposição estrogênica previne os sintomas da menopausa e a perda óssea.

Quando usado de forma intermitente na terapia de reposição pós-menopáusica, os estrogênios causam sangramento semelhante ao da menstruação. Os estrogênios provocam a hiperplasia endometrial, a não ser que sejam administrados ciclicamente com um progestogênio (ZANINI & OGA, 1994; RANG *et al.*, 2004).

O hormônio progestacional natural é a progesterona, que é secretada pelo corpo lúteo na segunda parte do ciclo menstrual e pela placenta durante a gravidez. Ocorre também secreção de pequenas quantidades pelos testículos e pelo córtex supra-renal (RANG *et al.*, 2004). A principal função de progesterona é preparar o endométrio para a nidação do óvulo. Age fisiologicamente sobre o endométrio

preparado pelos estrogênios, em quantidades bem maiores na segunda fase do ciclo menstrual, e se não houver gravidez, a secreção cessa e a menstruação pode ocorrer (ZANINI & OGA, 1994).

O principal hormônio androgênio no homem é a testosterona (ZANINI & OGA, 1994; RANG *et al.*, 2001). Sua produção efetiva se inicia com a puberdade e é responsável pelas modificações fisiológicas, como aumento dos genitais, modificações de crescimento dos pêlos, aumento da estatura e da massa muscular, mudança do tom da voz e da psique e modificações estruturais da próstata e vesícula seminal (ZANINI & OGA, 1994). Os efeitos anabólicos podem ser acompanhados de retenção de sal e da água. A pele torna-se espessa e algumas vezes, escurece, e as glândulas sebáceas tornam-se mais ativas (podendo resultar em acne). Ocorre crescimento de pêlos na face e nas regiões púbica e axilar. Os androgênios produzem uma sensação de bem-estar e aumento do vigor físico, podendo aumentar a libido. O ritmo de produção está correlacionado com medidas psicológicas de agressividade. Na maioria das células-alvo, a testosterona atua através de um metabólito ativo, a diidrotestosterona, na qual é convertida localmente por uma enzima 5 α -redutase (RANG *et al.*, 2001). Interessante é o fato de que a testosterona restaura o impulso sexual, após a castração, enquanto a diidrotestosterona se mostra sem ação, sugerindo que este esteróide ou não chega a córtex cerebral ou não tem receptor específico naquele nível (ZANINI & OGA, 1994).

3.1.2 ANTIANDROGÊNIOS

Os antiandrogênios são compostos que bloqueiam a síntese ou a ação dos androgênios (GOODMAN & GILMAN, 1996). Tanto os estrogênios quanto os progestagênios possuem atividade antiandrogênica. Os estrogênios principalmente ao inibirem a secreção de gonadotrofinas, e os progestagênios, ao competirem com os androgênios nos órgãos-alvo (RANG *et al.*, 2004).

Os antiandrogênios podem ser utilizados no tratamento de hiperplasia ou de carcinoma de próstata, acne, calvície com padrão masculino, síndromes virilizantes em mulheres e puberdade precoce em garotos e na inibição do impulso sexual em homens que são estupradores (GOODMAN & GILMAN, 1996). Nos homens, os antiandrogênios são freqüentemente usados para tratamento de câncer de próstata avançado (MAHLER *et al.*, 1998).

O primeiro antiandrôgenio usado com sucesso no tratamento de hirsutismo e acne foi a benorterona, publicado há 39 anos atrás. Entretanto, apenas o acetato de ciproterona tornou-se disponível para uso terapêutico em vários países para esta finalidade. Outros fármacos como espironolactona e cimetidina também mostraram efeitos antiandrogênicos através de outras ações farmacodinâmicas (HAMMERSTEIN *et al.*, 1983).

3.2 ACETATO DE CIPROTERONA

3.2.1 HISTÓRICO

O acetato de ciproterona foi o primeiro antiandrogênio disponível para uso terapêutico (ZANINI & OGA, 1994; MAHLER *et al.*, 1998). Inicialmente, ao sintetizar acetato de ciproterona, a intenção era obter um análogo de progesterona com meia-vida longa e sem propriedades virilizantes. Ao incorporar ligantes nos espaços passíveis de substituição da molécula de progesterona, foram obtidos vários derivados de hidroxiprogesterona, que apresentavam resistência à degradação mais lenta por metabolismo (MAHLER *et al.*, 1998). Nessa busca, descobriu-se que o acetato de ciproterona era um potente antagonista do androgênio quando comparado com outros derivados obtidos (GOODMAN & GILMAN, 1996; MAHLER *et al.*, 1998).

Nos estágios iniciais da pesquisa sobre antiandrogênios, um fato intrigante foi observado: o acetato de ciproterona melhorou os efeitos da androgenização nas mulheres, enquanto que a ciproterona base, não. A ciproterona base é um antiandrogênio puro, com pouca atividade endócrina adicional (HAMMERSTEIN *et al.*, 1983). Nos homens, a ciproterona base, através de retroalimentação negativa, interfere aumentando a produção de testosterona da glândula periférica. O acetato de ciproterona difere da ciproterona base, pois além de ser um antiandrogênio, também é um progestagênio, que deprime a síntese de gonadotropinas (HAMMERSTEIN *et al.*, 1983; MAHLER *et al.*, 1998; RANG *et al.*, 2004).

O fármaco é comercializado em vários países (Canadá, União Européia entre outros), mas seu uso não foi aprovado nos Estados Unidos (GOODMAN & GILMAN, 2003; Drug Information, 2004/05).

3.2.2 ESTRUTURA QUÍMICA

O acetato de ciproterona é um esteróide sexual sintético com atividade antiandrogênica, antigonadotrópica e progestagênica (HUBER *et al.*, 1988; ZANINI & OGA, 1994; MARTINDALE, 1999; CHRISTIAENS *et al.*, 2003; BEIGI *et al.*, 2004; SIDDIQUE & AFZAL, 2005).

Quimicamente o fármaco é designado como 6-chloro-1 β ,2 β -dihydro-17 α -hydroxy-3'H-cyclopropa[1,2]-pregna-1,4,6-triene-3,20-dione acetate. O acetato de ciproterona, cuja fórmula empírica é C₂₄H₂₉ClO₄ e peso molecular 416,9 Da, apresenta-se como pó branco ou quase branco, cristalino, praticamente insolúvel em água, ligeiramente solúvel em álcool dihidratado, livremente solúvel em acetona, solúvel em metanol e muito solúvel em diclorometano (MARTINDALE, 1999; FARMACOPÉIA BRITÂNICA, 2004). O fármaco deve ser protegido da luz, e sua fórmula estrutural é apresentada na Figura 1 (MARTINDALE, 1999; FARMACOPÉIA BRITÂNICA, 2004).

Figura 1 – Estrutura química de acetato de ciproterona

3.2.3 MECANISMO DE AÇÃO

O acetato de ciproterona exerce duas ações combinadas na supressão de androgênios. Primeiro, sendo um agonista parcial dos receptores androgênicos, compete com a diidrotestosterona pelos receptores sensíveis ao androgênio nos tecidos-alvo (GOODMAN & GILMAN, 1996; MAHLER *et al.*, 1998; SIDDIQUE & AFZAL, 2005), e segundo, através do seu efeito no hipotálamo, deprime a síntese de gonadotropinas, suprimindo os níveis de testosterona, diidrosterona, estradiol e hormônio luteinizante (LH) (ZANINI & OGA, 1994; GOODMAN & GILMAN, 1996; MAHLER *et al.*, 1998).

3.2.4 FARMACOCINÉTICA

3.2.4.1 ABSORÇÃO

Após a administração oral, o acetato de ciproterona é lentamente absorvido no trato gastrointestinal (HUBER *et al.*, 1988; MARTINDALE, 1999), e não sofre efeito de primeira passagem (MAHLER *et al.*, 1998). A biodisponibilidade após a administração oral é de aproximadamente $80 \pm 20\%$ (HUBER *et al.*, 1988).

A ingestão de 100 mg de acetato de ciproterona resulta em níveis séricos máximos médios de cerca de 255 ng/mL, em aproximadamente 3 a 4 horas (MAHLER *et al.*, 1998; MARTINDALE, 1999), e um segundo pico é observado em aproximadamente 6 a 12 horas na maioria dos indivíduos. O primeiro pico é atribuído à absorção inicial e o segundo pode ser devido à recirculação entero-hepática. (BAUMANN *et al.*, 1996).

Concentração plasmática máxima de 15 ng/mL é alcançada em aproximadamente 1,6 horas após a administração oral de 2 mg de acetato de ciproterona combinado com 35 µg de etinilestradiol (Diane®) (CHRISTIAENS *et al.*, 2004).

3.2.4.2 DISTRIBUIÇÃO

O acetato de ciproterona tem uma grande afinidade por tecidos adiposos, onde é armazenado e liberado por mais de 14 dias, se administrados em altas doses (maiores que 100 mg diariamente) (HAMMERSTEIN *et al.*, 1975; HAMMERSTEIN *et al.*, 1983), entretanto esse efeito não é observado em doses menores, como na dosagem de 2 a 5 mg empregada na anticoncepção (HAMMERSTEIN *et al.*, 1975).

Aproximadamente 95% do fármaco ligam-se à albumina plasmática. Cerca de 3,5%-4% dos níveis totais do fármaco apresentam-se sob a forma livre. Uma vez que a ligação é inespecífica, as alterações nos níveis de SHBG (globulinas de ligação aos hormônios sexuais) não afetam a farmacocinética do acetato de ciproterona (KUNHZ *et al.*, 1997)

O volume de distribuição aparente é de $20,6 \pm 3,5$ L/kg (HUBER *et al.*, 1988).

3.2.4.3 METABOLISMO E ELIMINAÇÃO

O acetato de ciproterona (CPA) possui semelhança estrutural com o progestagênio hidroxiprogesterona e é metabolizado no fígado por um mecanismo

de oxidação de várias etapas, incluindo hidroxilações e conjugações (CHRISTIAENS *et al.*, 2003). A biotransformação é realizada principalmente pelo sistema enzimático microsomal citocromo P-450 (KUNHZ *et al.*, 1997; MAHLER *et al.*, 1998).

A depuração sérica total do acetato de ciproterona foi determinada como sendo de aproximadamente $2,32 \pm 0,38$ mL/min/Kg (HUBER *et al.*, 1988).

O principal metabólito é 15 β -hidroxi-acetato de ciproterona (15 β -OH-CPA) com atividade antiandrogênica comparável ao acetato de ciproterona, entretanto sua propriedade progestacional é consideravelmente menor (FRITH & PHILLIPOU, 1985; HUBER *et al.*, 1988; KUNHZ *et al.*, 1997).

As curvas plasmáticas para ambos os compostos são similares. Após a administração oral de 100 mg de acetato de ciproterona, observa-se nível sérico máximo médio de cerca de 255 ± 110 ng/mL de metabólito em aproximadamente 2 a 3 horas. As concentrações séricas de CPA antes de atingir o pico máximo são de aproximadamente 30 a 50% maiores do que os níveis de concentrações séricas de 15 β -hidroxi-acetato de ciproterona. As concentrações séricas de metabólito após 6 horas de C_{max} do fármaco excedem-as (HUBER *et al.*, 1988).

Os níveis séricos de CPA e 15 β -OH-CPA diminuem bifasicamente durante um período de 24 a 120 horas, com meia-vida final de cerca de 40 a 53 horas para CPA (BAUMANN *et al.*, 1996; KUNHZ *et al.*, 1997) e $2,57 \pm 1,00$ dias para 15 β -OH-CPA (HUBER *et al.*, 1988) após a administração oral.

A administração intramuscular de 300 mg do fármaco resulta em concentrações máximas de 191 ± 49 ng/mL de CPA e 164 ± 75 ng/mL de 15 β -OH-CPA em aproximadamente 3 a 4 dias. As meias-vida são de aproximadamente $4,33 \pm 0,74$ dias e $5,16 \pm 1,46$ dias para CPA e 15 β -OH-CPA, respectivamente (HUBER *et al.* 1988).

Uma parte da dose de acetato de ciproterona é excretada inalterada pela bile. A maior parte é excretada sob forma de metabólitos na urina e na bile na proporção de 3:7 (MAHLER *et al.*, 1998; MARTINDALE, 1999).

Em um estudo de farmacocinética, observou-se que com aumento da idade há uma diminuição de depuração sérica total aparente e um aumento de volume de distribuição, de cerca de 25% e 55%, respectivamente, causado provavelmente pela diminuição do volume hepático devido ao envelhecimento, e não por mudanças na biodisponibilidade. Combinados, os dois parâmetros influenciam na meia-vida final de indivíduos idosos, que praticamente dobra, quando comparada à de indivíduos jovens (KUNZ *et al.*, 1997).

3.2.5 INDICAÇÕES E USOS

O acetato de ciproterona inibe a espermatogênese e libido em animais e no homem. Reduz a função das glândulas sebáceas, a espessura da epiderme e influi nos processos de diferenciação que dependem da testosterona (HAMMERSTEIN *et al.*, 1983), razão pelo qual é indicado nos casos de manifestações androgênicas intensas como hirsutismo idiopático, alopecia androgênica, acne e seborréia, puberdade precoce idiopática (maturação sexual precoce não orgânica) (ZANINI & OGA, 1994; GOODMAN & GILMAN, 1996). É também utilizado como adjuvante no tratamento do câncer de próstata, durante o início do tratamento com GnRH (hormônio de liberação das gonadotropinas) (GOODMAN & GILMAN, 1996; DAMIÃO *et al.*, 2004) e no tratamento de câncer de próstata avançado (MAHLER *et al.*, 1998).

O fármaco é amplamente utilizado para o tratamento paliativo de câncer de próstata (MARTINDALE, 1999; DURG INFORMATION, 2004/2005), onde outros fármacos não são efetivos ou bem tolerados, para controlar as ondas de calor causadas pela terapia hormonal neo-adjuvante (MATINDALE, 1999) e tratar sintomas de fogachos de homens submetidos a orquiectomia bilateral (MARTINDALE, 1999; DAMIÃO *et al.*, 2004). O acetato de ciproterona também é muito utilizado, isoladamente ou em associação com etinilestradiol, no tratamento de diferentes formas de acne e hirsutismo em mulheres (BAUMANN *et al.*, 1996; MARTINDALE, 1999; DRUG INFORMATION, 2004/2005).

Os análogos dos hormônios de liberação das gonadotropinas podem em certas circunstâncias, inibir a liberação de gonadotropinas, em virtude do “down regulation” (dessensibilização) dos receptores de GnRH na hipófise. Em virtude dessa ação inibitória sobre a produção de gonadotropinas, os análogos de GnRH são administrados em diversas condições em que se deseja uma supressão gonadal, como na endometriose, puberdade precoce, cânceres dependentes de hormônios sexuais (particularmente o câncer de próstata avançado) e hirsutismo devido à síndrome do ovário policístico (GOODMAN & GILMAN, 2003). O surto de secreção de testosterona que pode ocorrer em pacientes com câncer de próstata tratados dessa maneira pode ser evitado com o uso de acetato de ciproterona. (STONE *et al.*, 2000; GOODMAN & GILMAN, 2003; DAMIÃO *et al.*, 2004).

Tem sido proposto o seu uso no tratamento da hipersexualidade grave em agressores sexuais masculinos (ZANINI & OGA, 1994; HUBER *et al.*, 1988; MARTINDALE, 1999; RANG, 1999).

3.2.6 DOSES E ADMINISTRAÇÃO

Os esquemas de tratamento variam de acordo com o quadro clínico específico (ZANINI & OGA, 1994), e não há evidências de correlação entre concentrações de acetato de ciproterona e efeito terapêutico (MAHLER *et al.*, 1998). A administração de 100 mg por dia de acetato de ciproterona a homens jovens normais reduz em 50% as concentrações plasmáticas de LH (hormônio luteinizante, que no homem também é denominado hormônio estimulante das células intersticiais) e do FSH (hormônio folículo estimulante) e reduz em 75% a testosterona plasmática (GOODMAN & GILMAN, 2003).

Para tratamento de câncer de próstata com o uso de GnRH, a terapia deve ser iniciada com a proteção de três doses de acetato de ciproterona 100 mg por dia administradas durante as 3 primeiras semanas após o início do tratamento (STONE *et al.*, 2000; DAMIÃO *et al.*, 2004).

Para o tratamento antiandrogênico em carcinoma de próstata inoperável, a dose depende da situação em que se encontra o paciente. No caso em que interessa eliminar o efeito de androgênios adrenocorticais após orquiectomia deve-se administrar 100 mg de 1 a 2 vezes ao dia, e quando não houver orquiectomia, 100 mg de 2 a 3 vezes ao dia, após as refeições (MARTINDALE, 1999; DRUG INFORMATION, 2004/05).

As doses variam de 50 a 150 mg ao dia, em uma a três administrações nos efeitos de ondas de calor, em homens submetidos à orquiectomia bilateral ou que recebem tratamento com GnRH (MARTINDALE, 1999).

Para reduzir o impulso em desvios sexuais, o tratamento geralmente é iniciado com 50 mg, 2 vezes ao dia, podendo aumentar a dose por curto período de tempo (MARTINDALE, 1999).

Existem também uma associação de 2 mg de acetato de ciproterona com 35 µg de etinilestradiol utilizada para tratamento e contracepção hormonal nas mulheres com manifestações androgênicas mais leves de acne, seborréia, alterações menstruais e hirsutismo discreto facial (ZANINI & OGA, 1994). A terapia deve começar no primeiro dia do ciclo menstrual, seguida por 21 dias, com um intervalo de descanso de 7 dias (MARTINDALE 1999; DRUG INFORMATION, 2004/05).

Para tratamento de acne, pode-se fazer uma associação de 2 mg de acetato de ciproterona com 35 ou 50 µg de etinilestradiol, sendo que para terapia de longa duração, a menor dose de etinilestradiol é recomendada (MARTINDALE, 1999).

Na maioria dos casos de hirsutismo, o aumento de concentração de androgênios deve-se à síndrome de policistos no ovário. Em alguns casos raros, a glândula adrenal é a responsável pelo aumento de androgênio, como nos casos de hiperplasia adrenal congênita. E em alguns casos, o hirsutismo está associado ao aparecimento de tumor nos órgãos secretores de androgênios. Para o tratamento de hirsutismo severo, recomenda-se um regime de seqüência reverso, com administração de 50 a 150 mg de acetato de ciproterona do quinto a décimo quarto dia do ciclo menstrual, e 30 a 50 µg de etinilestradiol do quinto a vigésimo sexto dia (MARTINDALE, 1999; BEIGI *et al.*, 2004). Com a administração de acetato de ciproterona em altas doses, observam-se freqüentemente fadiga e perda de libido sem uma regressão dos sinais de androgenização (HAMMERSTEIN *et al.*, 1983). Então, logo que um resultado satisfatório é obtido, deve-se tentar reduzir a dose de

acetato de ciproterona para 50, 25 ou 10 mg. Todas estas modificações inibem a ovulação e concepção (HAMMERSTEIN *et al.*, 1983; MARTINDALE, 1999).

3.2.7 EFEITOS ADVERSOS

Em pacientes do sexo masculino, o uso de acetato de ciproterona no decorrer de várias semanas inibe a espermatogênese, o volume de ejaculação e causa infertilidade, que retornam gradualmente em poucos meses, após a interrupção do tratamento. Pode ocorrer produção de espermatozóides anormais, assim como ginecomastia e um alargamento permanente das glândulas mamárias, e casos raros de nódulos benignos têm sido relatados (MARTINDALE, 1999). Em casos muito raros, podem ocorrer osteoporose como consequência da privação androgênica por períodos prolongados (MAHLER *et al.*, 1998; MARTINDALE, 1999).

O uso de acetato de ciproterona no bloqueio androgênico máximo (BAM) aumenta o risco de óbito, quando comparado com outros antiandrogênicos (DAMIÃO *et al.*, 2004). Complicações cardiovasculares, hepatotoxicidade graves e potencialmente letais e fenômenos trombo-embolíticos podem ocorrer com o uso prolongado (Martindale, 1999; DAMIÃO *et al.*, 2004). Devido a isso, recomenda-se restrições no uso de acetato de ciproterona, seja na terapia combinada com GnRH como para combater ondas de calor, devido à supressão total de androgênios (MAHLER *et al.*, 1998; MARTINDALE, 1999; BALTOGIANNIS *et al.*, 2004), por orquiectomia ou por bloqueio androgênico (MAHLER *et al.*, 1998; MARTINDALE, 1999; DAMIÃO *et al.*, 2004). Além de reações alérgicas, alguns efeitos

desagradáveis observados com uso do fármaco são (MARTINDALE, 1999; DRUG INFORMATION, 2004/05):

- ⇒ sistema cardiovascular: hemorragia, hipotensão, síncope, taquicardia, trombose (embolia pulmonar, trombose da veia da retina);
- ⇒ sistema nervoso central: fadiga, diminuição da libido, cefaléia, dores de cabeça, depressões, sonolência e mudança de estado de ânimo;
- ⇒ reações dermatológicas: pele seca, eczema, dermatite exfoliativa, fotosensibilidade, prurido e descoloração da pele;
- ⇒ sistema endócrino e metabólico: hiperglicemia, ginecomastia, nódulo benigno na mama, supressão adrenal, diabetes melitus e ganho de peso;
- ⇒ trato gastrointestinal: constipação, diarreia, dispepsia, náuseas, anorexia, indigestão, pancreatite e vômito;
- ⇒ sistema geniturinário: hematúria;
- ⇒ sangue: anemia, leucopenia e trombocitopenia;
- ⇒ função hepática: disfunção hepática; hepatite, aumento das transaminases, cirrose, hepatomegalia e falência, coma, necrose e carcinoma hepática ;
- ⇒ efeitos neuromuscular e esquelético: fraqueza, osteoporose e miastenia;
- ⇒ olho: atrofia óptica e visão anormal;
- ⇒ sistema respiratório: asma, broncoespasmo, tosse, dispnéia, falta de ar e embolia e trombose pulmonar;
- ⇒ rim: aumento da creatinina e falência renal.

Nos homens os efeitos mais comuns são diminuição da libido, tensão mamária e ginecomastia, vômito, constipação ou diarreia e infertilidade temporária. Os efeitos ocasionais incluem fraqueza ou fadiga e depressão. Disfunção hepática,

anemia, pele seca, trombose são efeitos raros que ocorrem com a administração deste fármaco (CancerHelp UK, 2006).

O acetato de ciproterona como contraceptivo oral pode causar erupção hemorrágica e outros efeitos:

- ⇒ sistema cardiovascular: fenômenos trombo-embolíticos, hemorragia cerebral, trombose cerebral, edema (2%), hipertensão e trombose mesentérico;
- ⇒ sistema nervoso central: dores de cabeça (5%), depressão (3%), tontura (1%) e síndrome pré-menstrual;
- ⇒ reações dermatológicas: eritema, alopecia e melasma;
- ⇒ sistema endócrino e metabólico: dismenorréia (10%), tensão mamária (7%), mudança de libido (3%), aumento de globulinas de ligação aos hormônios sexuais, amenorréia, mudanças no fluxo menstrual, aumento de triglicérides, intolerância a carboidratos, diminuição da lactação (pós-parto) e infertilidade temporária;
- ⇒ sistema gastrointestinal: náusea (2%), mudança no apetite, doença biliar, vômito e ganho ou perda de peso;
- ⇒ sistema geniturinário: mudança de secreção cervical, candidíase vaginal e vaginite;
- ⇒ sistema hematológico: diminuição de antitrombina III, diminuição dos níveis de folato, aumento de protombina e aumento da coagulação;
- ⇒ sistema hepático: tumores benignos de fígado, adenoma hepático, e tromboflebites;
- ⇒ olho: cataratas, mudanças na curvatura da retina, intolerância a lentes de contato, neurite óptica e trombose da retina;

- ⇒ rim: dano a função renal;
- ⇒ sistema respiratório: tromboembolismo pulmonar.

Foram descritos casos de feminização de fetos masculinos após a exposição materna ao fármaco durante o período de diferenciação sexual. Pode provocar interferências em exames laboratoriais (ZANINI & OGA, 1994; MARTINDALE, 1999; DRUG INFORMATION, 2004/05).

3.3 GENERALIDADES

A introdução de medicamentos genéricos, após a expiração das patentes obtidas pelos laboratórios inovadores, trouxe à tona preocupações sobre a biodisponibilidade desses produtos, uma vez que o seu desempenho *in vivo* era totalmente desconhecido (CONSIGLIERI & STORPIRTIS, 2000).

O conceito de biodisponibilidade foi introduzido por OSER *et al.* em 1945, como disponibilidade fisiológica, durante estudos relativos à eficiência de absorção de vitaminas (WAGNER, 1976). No início da década de 60, constataram-se diferenças de biodisponibilidade entre formulações de importantes agentes terapêuticos, tais como fenilbutazona, prednisona, hormônios tireoideanos, varfarina, digoxina, oxitetraciclina, tetraciclina e cloranfenicol (GLEITER *et al.*, 1998). Com o desenvolvimento de trabalhos relacionados à absorção de fármacos, o termo biodisponibilidade foi introduzido na literatura científica no início da década de 70, com publicação de trabalho descrevendo diferenças entre as curvas de decaimento

plasmático obtidas após a administração de quatro formulações contendo digoxina em voluntários, em um estudo cruzado (MARZO & BALANT, 1995).

A evidência de diferenças na biodisponibilidade de várias formulações orais contendo a mesma dosagem de mesmo fármaco, aumentou o interesse por estudos e maior divulgação dos conceitos relativos a biodisponibilidade e bioequivalência (PORTA, 1999; CONSIGLIERI & STORPIRTIS, 2000).

Além de biodisponibilidade e bioequivalência, a introdução de outros termos como alternativas farmacêuticas, equivalentes terapêuticos e equivalência farmacêutica, contribuem para orientar e implementar política de qualidade, protegendo a população na hora de adquirir e consumir medicamentos.

3.3.1 MEDICAMENTO GENÉRICO

Pode ser definido como produto igual ou comparável ao de referência (ou inovador ou original ou de marca) em quantidade de princípio ativo, concentração, forma farmacêutica, modo de administração e qualidade, que pretende ser com ele intercambiável (BRASIL, 1999).

A intercambialidade entre o genérico e seu respectivo medicamento de referência baseia-se no conceito da equivalência terapêutica entre os mesmos, ou seja, deve produzir o mesmo efeito e apresentar a mesma potencialidade de efeitos adversos (NATION & SANSOM, 1994).

Para serem classificados como equivalentes terapêuticos, os produtos devem ser seguros e eficazes, devem comprovar a equivalência farmacêutica, a

bioequivalência e atender as boas práticas de fabricação e controle de qualidade (STORPIRTIS *et al.*, 2004).

O teste de equivalência farmacêutica comprova que o genérico possui o mesmo fármaco (mesma base, sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa), na mesma dosagem e forma farmacêutica, em relação ao medicamento de referência, além de cumprir com as mesmas especificações físicas e físico-químicas relativas ao controle de qualidade. Pode ser considerado como um indicativo de bioequivalência entre os medicamentos em estudo, sem no entanto garanti-la (STORPIRTIS *et al.*, 2004).

Medicamentos genéricos são comparados com o inovador por meio de estudos de biodisponibilidade e bioequivalência (GLEITER *et al.*, 1998), pois a avaliação da equivalência terapêutica por métodos convencionais geralmente requer a realização de ensaios clínicos de longa duração, que envolvem elevado número de pacientes e altos recursos financeiros. Em função destas dificuldades, a comparação clínica direta tem sido substituída por avaliações indiretas, ou seja, com base no princípio de que curvas estatisticamente semelhantes de decaimento plasmático de fármacos produzem o mesmo resultado em termos de eficácia e segurança. Dessa forma, o ensaio de bioequivalência pode ser considerado um substituto da equivalência terapêutica (KANO, 2002), e medicamentos genéricos e seus respectivos inovadores são considerados bioequivalentes quando não apresentam diferença significativa com relação à velocidade e extensão pelas quais o princípio ativo torna-se disponível no local de ação (DIGHE, 1999).

Considerando-se que o medicamento genérico é uma cópia, sua formulação deve conter o mesmo fármaco empregado pelo fabricante do inovador, em termos qualitativos e quantitativos. Por outro lado, os demais componentes não precisam

ser necessariamente idênticos, devendo cumprir com as mesmas funções e não comprometer a equivalência farmacêutica e bioequivalência (MENDA, 2002).

Portanto, para garantir a intercambialidade de medicamentos genéricos com o medicamento inovador, é necessário comprovar as suas características por meio de testes de equivalência farmacêutica, além de sua eficácia e segurança, através de estudos de biodisponibilidade e bioequivalência.

A produção e a apresentação de dados de três lotes do medicamento genérico é importante para que se comprove a consistência da sua fabricação, o grau de conformidade com as especificações previamente estabelecidas e a reprodutibilidade entre os lotes (MENDA, 2002).

3.3.2 MEDICAMENTO SIMILAR

Pode ser definido como medicamento que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica, do medicamento de referência registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem e excipientes ou veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca (BRASIL, 1999a) .

Em 29 de maio de 2003, novos critérios para registro de medicamentos similares (BRASIL, 2003a) e renovação de registro de produtos já comercializados (BRASIL, 2003b) foram estabelecidos com o objetivo de adequar o mercado de medicamentos, para que estes também cumpram normas rígidas de qualidade,

eficácia e segurança. Ou seja, para estes produtos, também é necessário a comprovação da equivalência farmacêutica e da biodisponibilidade relativa em relação a um produto de referência.

A EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2001) classifica como medicamentos similares os produtos farmacêuticos que possuem a mesma substância ativa em termos de qualidade e quantidade, além de serem bioequivalentes. Preocupações referentes às diferenças nos produtos similares são devidas ao uso de diferentes excipientes e métodos de fabricação que podem ter influência na segurança e eficácia, sendo desejável que os excipientes sejam destituídos de quaisquer efeitos ou que a sua segurança seja assegurada, e que não interfiram no processo de liberação ou absorção do fármaco. Estudos de bioequivalência são amplamente aceitos como meio de demonstrar que estas diferenças não produzem impacto na formulação em relação à velocidade e extensão de absorção do princípio ativo, no caso de formulações sólidas orais.

3.3.3 MEDICAMENTO INOVADOR

O medicamento inovador apresenta em sua composição pelo menos um fármaco ativo que tenha sido objetivo de patente, mesmo já extinta, por parte da empresa responsável por seu desenvolvimento e introdução no mercado do país origem. Em geral, o medicamento inovador é considerado medicamento de referência, entretanto, na sua ausência, a ANVISA indicará o medicamento de referência (BRASIL, 2003).

3.3.4 MEDICAMENTO REFERÊNCIA

O medicamento de referência consiste no medicamento inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro (BRASIL, 2003).

3.3.5 EQUIVALENTES FARMACÊUTICOS

Segundo a ANVISA, são medicamentos que contêm o mesmo fármaco, isto é, mesmo sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos. Devem cumprir com as mesmas especificações atualizadas da Farmacopéia Brasileira e, na ausência destas, com as de outros códigos autorizados pela legislação vigente ou, ainda, com outros padrões aplicáveis de qualidade, relacionados à identidade, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando for o caso (BRASIL, 2003c).

A EMEA define como equivalentes farmacêuticos os produtos farmacêuticos que contêm a mesma quantidade de substância ativa na mesma forma farmacêutica e que cumprem os mesmos ou comparáveis requisitos de qualidade (EMA, 1998).

Para a FDA, equivalentes farmacêuticos são produtos farmacêuticos que contêm o mesmo fármaco, na mesma quantidade, forma farmacêutica, mesmo sal ou éster, mas não contêm, necessariamente, os mesmos excipientes. Devem

cumprir com as especificações farmacopéicas, ou outros padrões aplicáveis de qualidade, em relação a identidade, teor, qualidade, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando aplicáveis (PORTA, 1999).

3.3.6 EQUIVALENTES TERAPÊUTICOS

Dois medicamentos são considerados terapeuticamente equivalentes se eles são equivalentes farmacêuticos e, após administração na mesma dose molar, seus efeitos em relação à eficácia e segurança são essencialmente os mesmos, o que se avalia por meio de estudos de bioequivalência apropriados, ensaios farmacodinâmicos, ensaios clínicos ou estudos *in vitro* (BRASIL, 2003c).

Um produto farmacêutico é terapeuticamente equivalente a outro se contém a mesma substância ativa e demonstra clinicamente a mesma eficácia e segurança do produto cuja eficácia e segurança tenham sido estabelecidos, denominado medicamento referência (EMEA, 2001). Na prática, para a EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2001) a demonstração de bioequivalência é geralmente descrita como o método mais apropriado para fundamentar a equivalência terapêutica entre produtos farmacêuticos, os quais podem ser equivalentes farmacêuticos ou alternativas farmacêuticas, desde que contenham excipientes que não tenham reconhecidamente influências na segurança e eficácia. Por outro lado, do ponto de vista da EMEA, produtos que exibem diferenças na taxa de absorção, embora não sejam bioequivalentes, podem ser considerados como

equivalentes terapêuticos, caso as diferenças na taxa de absorção não tenham relevância terapêutica.

Para a FDA, alguns produtos que são equivalentes quanto à quantidade absorvida, mas que diferem em relação à velocidade de absorção podem ser considerados como equivalentes terapêuticos, desde que essa diferença na velocidade de absorção seja intencional, como nas formulações de liberação controlada.

3.3.7 ALTERNATIVAS FARMACÊUTICAS

De acordo com a ANVISA (BRASIL, 1999a), alternativas farmacêuticas são medicamentos que contêm a mesma molécula terapeuticamente ativa, ou seu precursor, mas não necessariamente na mesma quantidade, forma farmacêutica, sal ou éster. Devem cumprir, individualmente, com as especificações atualizadas da Farmacopéia Brasileira e, na ausência destas, com as de outros códigos autorizados pela legislação vigente ou, ainda, com outros padrões aplicáveis de qualidade, relacionados à identidade, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando for o caso.

Para a FDA (United States, 2004), alternativas farmacêuticas são produtos que contêm o mesmo fármaco, ou seu precursor, mas não necessariamente na mesma quantidade, forma farmacêutica ou mesmo sal ou éster. Cada produto deve cumprir, individualmente, com suas especificações farmacopéicas ou outros padrões aplicáveis de qualidade, em relação a identidade, teor, qualidade, pureza, potência e

quando aplicáveis, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução.

Alternativas farmacêuticas são produtos farmacêuticos que contêm a mesma substância ativa, mas diferem na forma química do ativo (sal, éster, etc), ou na forma farmacêutica ou teor (EMEA, 2001).

3.3.8 BIODISPONIBILIDADE

Segundo ANVISA a biodisponibilidade indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração *versus* tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina. (BRASIL, 1999a).

A EMEA 2001 define biodisponibilidade como a velocidade e extensão pela qual a substância ativa é absorvida do produto farmacêutico e torna-se disponível no sítio de ação (EMEA, 2001).

Biodisponibilidade é definida, segundo a FDA, como velocidade e extensão pelas quais a substância é absorvida do produto farmacêutico e torna-se disponível no seu local de ação. Para formas farmacêuticas que não pretendem liberar o fármaco na corrente sangüínea, a biodisponibilidade pode ser determinada por medidas que refletem a velocidade e extensão pelas quais o fármaco torna-se disponível no local de ação (UNITED STATES, 2003).

3.3.9 BIODISPONIBILIDADE RELATIVA

Biodisponibilidade relativa representa o quociente da quantidade e velocidade com que o princípio ativo que chega à circulação sistêmica a partir da administração extravascular de um preparado e a quantidade e velocidade com que o princípio ativo que chega à circulação sistêmica a partir da administração extravascular de um produto de referência que contenha o mesmo princípio ativo (BRASIL, 2003b).

Na prática, o termo biodisponibilidade relativa introduzido pela Anvisa apenas diferencia a denominação do produto teste avaliado, ou seja, quando o produto submetido ao teste comparativo com um produto inovador for registrado como similar este termo é utilizado ao invés do termo bioequivalência (BRASIL, 2003b).

A FDA define como biodisponibilidade relativa, a bioequivalência que envolve a comparação entre um produto farmacêutico teste (T) e um produto farmacêutico referência (R), onde T e R podem variar, dependendo da comparação a ser efetuada, por exemplo: produto genérico *versus* produto referência, produto com alteração na formulação ou processo de fabricação *versus* produto pré-alteração, produto farmacêutico a ser comercializado *versus* produto utilizado no estudo clínico (UNITED STATES, 1999).

No presente estudo, foi usado o termo bioequivalência, uma vez que este é considerado mais conveniente, além do fato de que o trabalho prima por uma abordagem científica e da harmonização de procedimentos e conceitos.

3.3.10 BIOEQUIVALÊNCIA

Segundo a ANVISA, a bioequivalência consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio(s) ativo(s), e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental.

A FDA define bioequivalência como ausência de uma diferença significativa na velocidade e extensão de absorção pelas quais o fármaco presente em equivalentes ou alternativas farmacêuticas torna-se disponível no sítio de ação quando administrado a mesma dose molar, sob condições similares em um estudo de desenho apropriado (UNITED STATES, 2003).

Para a EMEA dois produtos farmacêuticos são bioequivalentes se forem equivalentes farmacêuticos ou alternativas farmacêuticas e suas biodisponibilidades, após administração da mesma dose molar, forem similares, e apresentem os mesmos resultados em termos de eficácia e segurança (EMEA, 2001).

3.3.11 BIOEQUIVALÊNCIA INDIVIDUAL, POPULACIONAL E MÉDIA

Por muito tempo, o estabelecimento de bioequivalência baseou-se na comparação na média dos parâmetros farmacocinéticos referentes às formulações teste e referência administradas a uma amostra da população. Entretanto, a bioequivalência média não permite previsão da variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos na população e nem da variabilidade das interações indivíduo-formulação, parâmetros importantes na garantia da intercambialidade. No início de

anos 90, a bioequivalência individual foi proposta para assegurar que um produto referência possa ser trocado por um produto teste sem a mudança da eficácia e segurança em um indivíduo. Em 1997, a FDA publicou um guia preliminar propondo critérios e métodos estatísticos para determinar bioequivalência individual e populacional. Em 1999, a FDA publicou um novo guia substituindo o anterior, disponível para consulta pública, sobre os três procedimentos para determinação de bioequivalência (BARRET *et al.*, 2000a, BARRET *et al.*, 2000b).

A bioequivalência média baseia-se na média da distribuição dos parâmetros farmacocinéticos e não contempla a variabilidade desta distribuição e outros parâmetros tais como a interação sujeito-formulação e as variabilidades intra e inter-individuais para os produtos analisados. Assim, a bioequivalência média não possibilita a detecção de variabilidade entre as formulações teste e referência no mesmo indivíduo: desta forma, os produtos podem ser considerados bioequivalentes mesmo que exista uma alta variabilidade sujeito-formulação, uma vez que esta será absorvida na variabilidade residual (BARRET *et al.*, 2000b).

Já os critérios de bioequivalência individual e populacional incluem as comparações além das médias, das variâncias associadas às medidas farmacocinéticas de estudo (BARET *et al.*, 2000b). A bioequivalência individual, além de considerar as médias populacionais também enfoca a variabilidade intra-individual para os produtos teste e referência, assim como interação sujeito-formulação. Por outro lado, para estimar e comparar as variâncias individuais entre produtos teste e referência, as duas formulações (teste e referência) devem ser administradas mais de uma vez para o mesmo indivíduo, ou seja, um mínimo de três fases para comparação dos dois produtos (BARRET *et al.*, 2000a; CHEN & LESKO, 2001), sendo que alguns pesquisadores questionam os reais benefícios que isso

traria aos pacientes, além de que aumentaria o custo de medicamentos genéricos (MARZO, 1999; BARRET *et al.*, 2000a). Para BARRET *et al.* (2000b) a bioequivalência individual não é o único ou nem mesmo um bom critério para detectar a interação sujeito-formulação.

Segundo alguns autores, para os fármacos que apresentam elevada variabilidade em relação à absorção, os critérios de bioequivalência populacional e individual apresentam algumas vantagens para garantir a intercambialidade dos produtos teste e referência sem prejuízo da eficácia clínica (CHEN & LESKO, 2001; KANO, 2002). Entretanto algumas comunidades científicas não parecem interessadas em procedimentos envolvendo bioequivalência populacional e individual, e têm questionado o uso de um único limite (80 a 125%) para todos os fármacos, preferindo aumentar o intervalo de confiança para fármacos altamente variáveis para conduzir estudos de bioequivalência (MARZO, 1997; GLEITER *et al.*, 1998; BARRET *et al.*, 2000). Contudo a FDA (UNITED STATES, 2001) recomenda que o tradicional limite de 80 a 125% seja usado para medir a bioequivalência até mesmo de drogas de elevada variabilidade em relação à absorção.

O consenso entre muitos autores é que ao selecionar um produto para início de tratamento, dados sobre a bioequivalência populacional já seriam adequados, mas para pacientes que já estivessem em tratamento, a substituição de um produto por outro somente poderia ser efetuada com segurança caso a bioequivalência individual fosse conhecida (HAUCK & ANDERSON, 1994).

Tendo em vista estes modelos de biodisponibilidade, é importante ressaltar que, a existência de bioequivalência individual não presume a existência de bioequivalência populacional ou bioequivalência média entre dois produtos, ou seja, o fato da razão entre os valores individuais das biosponibilidades estar dentro dos

limites estabelecidos não garante que a razão entre os valores médios também esteja (BARRET *et al.*, 2000b; KANO, 2002). Conseqüentemente, dois medicamentos considerados bioequivalentes pelo critério populacional poderiam não ser bioequivalentes para todos, ou mesmo para a maioria dos indivíduos (PORTA, 1999). Além disso, a existência de bioequivalência individual entre teste e referência não garante a intercambiabilidade entre dois produtos teste (BARRET *et al.*, 2000).

Uma análise retrospectiva foi realizada em quinze estudos replicados, onde cada formulação foi dada duas vezes para cada voluntário. Desses quinze estudos, seis tinham mais de um componente (por exemplo: combinação de dois ativos ou metabólito ativo) obtendo-se assim vinte e dois conjunto de dados. Os parâmetros de ASC e C_{max} desses estudos foram analisados usando os métodos de bioequivalência média, populacional e individual, conforme propostos no guia da FDA. Analisando o parâmetro ASC, dezenove passaram em bioequivalência média, todos passaram em bioequivalência populacional e vinte em bioequivalência individual. Já os resultados de C_{max} mostraram alguns contrastes assim como uma maior variação entre os três métodos. Dos dezesseis conjuntos de dados onde foi demonstrada a bioequivalência usando bioequivalência média, um conjunto não passou na bioequivalência populacional e também não passou na individual. Para seis conjuntos que falharam na bioequivalência média, dois passaram tanto na bioequivalência populacional quanto na individual, três passaram na bioequivalência populacional, mas não na bioequivalência individual e um não passou em nenhuma. Além do fato de que cinco estudos passaram em bioequivalência média e populacional, mas não na individual. Estes exemplos mostram a complexidade entre estes três critérios para avaliação de bioequivalência (ZARIFFA *et al.*, 2000).

Segundo alguns autores, uma hierarquia lógica seria bioequivalência média como um pré-requisito para bioequivalência populacional e esta pré-requisito para bioequivalência individual (BARRET *et al.*, 2000b, HAUSCHKE &STEINIJANS, 2000).

Na teoria, os procedimentos de bioequivalência populacional e individual refletem diferenças nos objetivos dos testes de bioequivalência conduzidos nos vários estágios de desenvolvimento do fármaco (CHEN & LESKO, 2001).

MARZO (1999) sugere que cada caso seja estudado para que seja selecionado o procedimento mais apropriado, de forma que esteja de acordo com os guias em vigência e com as publicações científicas. Segundo BARRET *et al.* (2000a), há um consenso entre a comunidade farmacêutica que a prática atual, ou seja a bioequivalência média, continue sendo usada, até que seja demonstrado cientificamente que outros são melhores para atender aos interesses do público. Afirma ainda que é prematura a introdução de quaisquer outros procedimentos sem adicionais debates científicas, além de que há poucos trabalhos para dar suporte a qualquer mudança na determinação de bioequivalência (BARRET *et al.*, 2000a; BARRET *et al.*, 2000b; ZARIFFA *et al.*, 2000). Tem sido sugerido às indústrias farmacêuticas que façam estudos com desenhos replicados e que avaliem os métodos por dois anos para que se tenham dados confiáveis para chegar a uma conclusão científica sobre o desenho e o método de análise mais apropriado (AVRAHAM *et al.*, 2000).

O critério atual de bioequivalência média é simples, direto na sua interpretação, estatisticamente fundamentado, e aplicável para uma grande variedade de estudos. Para maioria dos fármacos (exceto os fármacos altamente variáveis), o estudo de bioequivalência sob o critério de bioequivalência média pode

ser demonstrado em modestos números de voluntários como 18 e 24 (BARRET, 2000b). E em alguns casos, um número adicional de voluntários pode ser suficiente para determinar a bioequivalência dos produtos (MARZO, 1997; MARZO, 1999).

3.4 FATORES QUE AFETAM A BIODISPONIBILIDADE DE MEDICAMENTOS

A biodisponibilidade de uma forma farmacêutica administrada por via oral pode ser afetada por diversos fatores fisiológicos e físico-químicos. É importante lembrar que a biodisponibilidade não é apenas uma propriedade do fármaco, mas também da formulação (GLEITER *et al.*, 1998). Desta forma, as formas farmacêuticas sólidas são aquelas que, potencialmente, exibem maiores problemas na biodisponibilidade, já que o fármaco só pode ser absorvido após a sua solubilização. Assim, os processos de desintegração da forma farmacêutica sólida, liberação e dissolução do fármaco, bem como sua permeação através das membranas biológicas, são etapas determinantes para a biodisponibilidade (STORPIRTIS & CONSIGLIERI, 1995; SERRA, 1998).

Gleiter *et al.* (1998) recomendam que os termos absorção oral e biodisponibilidade sejam adequadamente diferenciados, pois são dois termos que possuem significados diferentes e não podem ser utilizados como sinônimos. A absorção oral representa a permeação do fármaco na mucosa do trato gastrointestinal, mas que ainda não está disponível na circulação sistêmica, enquanto que a biodisponibilidade oral representa a quantidade do fármaco que chegou até a circulação sistêmica, ou seja disponível no sítio de ação farmacológico.

Existem muitos fatores que podem exercer grande influência na liberação do fármaco a partir de sua forma farmacêutica. Dentre estes fatores, podem-se citar

aqueles relacionados às propriedades físico-químicas do fármaco, características da forma farmacêutica e excipientes empregados na formulação e fatores fisiológicos relacionados ao trato gastrointestinal (KOONO, 2005).

3.4.1 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DO FÁRMACO

3.4.1.1 SOLUBILIDADE

A solubilidade é o principal fator determinante da biodisponibilidade, já que dissolução é um pré-requisito para absorção e conseqüente resposta clínica da maioria dos fármacos de forma farmacêutica sólida (KOONO, 2005).

A solubilidade do fármaco pode ser afetada por diversos fatores: características do próprio fármaco como constante de dissociação e lipossolubilidade, tamanho de partícula, forma cristalina e a apresentação molecular na forma de sais ou ésteres.

Considerando que a maioria do fármaco é base fraca ou ácido fraco, suas solubilidades são dependentes de suas constantes de dissociação e do pH do meio de dissolução. À medida que o pH do meio de dissolução aumenta, a solubilidade dos ácidos aumenta devido à contribuição da forma ionizada, e o inverso ocorre no caso de bases fracas. O pH do fluido gastrointestinal exerce, portanto uma grande influência na solubilidade de fármacos ionizáveis (CHARMAN *et al.*, 1997; DRESSMAN & HÖRTER, 2001).

Outro fator determinante na velocidade de dissolução é o tamanho de partículas do fármaco. Partículas de tamanho reduzido apresentam maior área de superfície de contato com o líquido do trato gastrointestinal, com conseqüente

aumento da velocidade de dissolução e de absorção (STORPIRTIS *et al.*, 1999a). A velocidade de dissolução é diretamente proporcional à área de superfície do fármaco e a micronização de partículas é freqüentemente utilizada para melhorar a velocidade de dissolução (DRESSMAN & HÖRTER, 2001).

Caso a absorção do fármaco ocorra no estômago ou somente na porção superior do intestino, a redução do tamanho de partícula pode ser benéfica, uma vez que a maior parte do fármaco já estaria em solução na região de absorção. Todavia, caso o sítio de absorção encontre-se na região inferior do intestino, a absorção do fármaco pode ser independente do tamanho de partícula, pois de qualquer forma, o mesmo estaria dissolvido após o tempo necessário para atingir o local de absorção. É importante ressaltar que a diminuição no tamanho de partícula nem sempre assegura absorção melhor ou mais rápida: produtos bastante solúveis, como é o caso de tetraciclina, podem apresentar os mesmos níveis sangüíneos quando administrados sob tamanhos de partículas diferentes, ou seja, o fármaco é suficientemente solúvel para que o tamanho de partícula não exerça qualquer influência sobre sua absorção (STORPIRTIS *et al.*, 1999).

O aumento de absorção, muitas vezes resultante da diminuição do tamanho de partículas, pode gerar efeitos tóxicos e a potencialidade de tais efeitos deve ser considerada tanto para medicamentos de ação local quanto sistêmica.

No caso de fármacos de baixa solubilidade aquosa, modificações moleculares para formas de ésteres, éteres e amidas podem ser feitas, com a finalidade aumentar sua dissolução nos líquidos do trato gastrointestinal. Pode-se também aumentar a solubilidade incorporando o fármaco pouco solúvel dentro de um agente complexante, de tal forma que os grupos hidrofílicos do agente complexante fiquem expostos para interagir com água. Como exemplo, podemos citar um aumento de 9

a 55 vezes na solubilidade de miconazol na presença de ciclodextrina, apresentando melhoria na velocidade de dissolução (PANCHAGNULA & THOMAS, 2000).

A maioria dos compostos orgânicos e inorgânicos pode apresentar-se na forma de duas ou mais formas cristalinas, sendo que as formas cristalinas mais comuns são polimorfos e solvatos. Devido a diferenças no arranjo cristalino, na conformação molecular e na energia, polimorfos e solvatos possuem diferenças significativas nas suas propriedades físicas, tais como densidade, dureza, compressibilidade, índice de refração, ponto de fusão, entalpia de fusão, solubilidade, velocidade de dissolução e outras propriedades termodinâmicas e cinéticas, podendo até mesmo possuir cores diferentes (VIPAGUNTA *et al.*, 2001).

Solvatos, também conhecidos como pseudopolimorfos, são produzidos quando a molécula do fármaco se associa a moléculas de solventes. Quando o solvente é a água, a forma solvatada é chamada de hidrato. Geralmente quanto mais solvatado o cristal, menor sua solubilidade e dissolução (CONSIGLIERI *et al.*, 2000). Alguns compostos hidratados podem ser convertidos à forma amorfa através do processo de desidratação (VIPAGUNTA *et al.*, 2001). Um sólido no estado amorfo, as moléculas são arranjadas ao acaso e, portanto baixa energia é requerida para separá-las. Consequentemente, a dissolução é mais rápida em relação à forma cristalina (STORPIRTIS *et al.*, 1999a). Materiais amorfos, dependendo do processo de fabricação, podem ser convertidos em compostos hidratados, modificando perfil de dissolução e biodisponibilidade (WARD *et al.*, 2005).

Polimorfos possuem a mesma composição química, porém com diferentes arranjos nas estruturas internas, e consequentemente, diferentes propriedades físico-químicas (VIPAGUNTA *et al.*, 2001; SINGHAL & CURATOLO, 2004). Como exemplo dessas diferenças, podemos citar palmitato de cloranfenicol, onde a forma

A apresenta uma menor absorção quando comparada com forma B (SINGHAL & CURATOLO, 2004). A forma polimórfica com baixa energia livre será mais estável, enquanto que aquelas menos estáveis ou metaestáveis, tenderão a se transformar na forma mais estável, menos solúveis. O aparecimento de um polimorfo mais estável após o desenvolvimento da forma farmacêutica pode ser crítica, pois a mudança na forma física pode não afetar somente a estabilidade e os atributos físicos dos comprimidos, mas também comprometer a absorção oral com a mudança da solubilidade e as características de transporte através das membranas do trato gastrointestinal (VIPAGUNTA *et al.*, 2001; SINGHAL & CURATOLO, 2004; WARD *et al.*, 2005). Portanto, durante o desenvolvimento de um fármaco, o polimorfo com menor energia livre geralmente é escolhido. Como exemplo podemos citar o antiretroviral ritonavir, onde após dois anos de lançamento, o fármaco começou a precipitar dentro da cápsula, fato que foi identificado através do teste de dissolução. A forma I do polimorfo foi utilizada durante todo o desenvolvimento e aprovação do estudo, porém convertia-se na forma II, menos solúvel. Na maioria das vezes, nem sempre é fácil identificar o polimorfo mais estável, pois não se pode prever o número de formas polimórficas que pode existir para cada fármaco, sendo necessário um grande número de testes físico-químicos para determinar as características de cada polimorfo e suas estabilidades (SINGHAL & CURATOLO, 2004).

Fases de transição, tais como inter-conversão de polimorfos, dessolvatação de solvatos, formação de hidratos e conversão de formas cristalinas para formas amorfas podem ocorrer durante os vários processos da fabricação. (VIPAGUNTA *et al.*, 2001; SINGHAL & CURATOLO, 2004; WARD *et al.*, 2005). Contudo, uma

escolha adequada de excipientes e processos de produção pode minimizar a instabilidade química do fármaco (SINGHAL & CURATOLO, 2004).

Há ocasiões em que o desenvolvimento e o uso de forma cristalina metaestável ou amorfa é necessário para aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis ou para aumentar a velocidade de dissolução, com conseqüente melhora da absorção e eficácia.

É importante enfatizar que um aumento na solubilidade não implica necessariamente na melhora da biodisponibilidade. Para que um fármaco consiga atravessar as várias membranas biológicas do trato gastrintestinal, deve haver um equilíbrio entre suas propriedades hidrofílicas e lipofílicas (Panchagnula et al., 2000). Fármacos menos ionizados, de caráter lipofílico podem ser absorvidos por difusão passiva através das membranas (CHARMAN *et al.*, 1997).

3.4.1.2 QUIRALIDADE

Outro aspecto a ser considerado, e que enfatiza a importância do controle da rota de síntese de substâncias de interesse farmacológico, é o comportamento estereoquímico das moléculas.

Cerca de 40% das substâncias empregadas na terapêutica possuem carbono quiral, e exibem pelo menos duas formas enantioméricas, sendo uma imagem óptica da outra (STORPIRTIS *et al.*, 1999b). Muitos fármacos são formulados na forma racêmica, ou seja os dois enantiômeros estão presentes em quantidades iguais.

Ambas as moléculas de um par enantiomérico têm as mesmas características químicas e físicas num ambiente aquiral, mas considerando que os sistemas

fisiológicos são estruturas quirais e que suas atividades estão relacionadas às suas estruturas, uma pequena diferença espacial pode influenciar no grau com que os estereoisômeros interagem e se associam a receptores, proteínas e enzimas. E como consequência da estereoseletividade e especificidade dos sítios de ligação, obtêm-se diversas respostas farmacológicas, assim como diferenças nos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção para o par de enantiômeros (LIMA, 1997). Após administração de uma mistura racêmica de fluvastatina, observou-se uma maior concentração plasmática para (-)-3*R*, 5*R* isômero ($C_{\max}$ 92,4ng/mL e $ASC_{0-\infty}$ 133,3 ng x h/mL) em relação ao (+)-3*S*,5*R* isômero ($C_{\max}$ 60,3ng/mL e $ASC_{0-\infty}$ 97,4 ng x h/mL), demonstrando que a estereoseletividade afeta a biodisponibilidade (LANCHOTE *et al.*, 2001).

Dois enantiômeros podem:

- ⇒ ser qualitativamente e quantitativamente idênticos na atividade farmacológica;
- ⇒ ter atividade farmacológica similar no aspecto qualitativo, mas quantitativamente diferente;
- ⇒ possuir ação farmacológica para apenas um dos estereoisômeros;
- ⇒ ser qualitativamente diferentes na atividade farmacológica (RENTSCH, 2002).

Nos casos de transporte passivo, os enantiômeros não são afetados pela estereoseletividade, pois estes processos dependem somente das propriedades físico-químicas do fármaco, e suas propriedades físico-químicas são idênticas (CADWELL, 1995; LIMA, 1997). Geralmente quando o sítio de ligação do fármaco não discrimina ambos os enantiômeros, é porque o centro quiral não está envolvido na interação com o receptor (CALDWELL, 1992).

Segundo RENTSCH (2002) os métodos não-estereoespecífico nos ensaios de bioequivalência das misturas racêmicas são usados quando os isômeros são qualitativamente e quantitativamente similares nas atividades farmacológicas e nos perfis farmacocinéticos e a quantificação de isômeros individuais não irá mudar a bioequivalência, porque os enantiômeros em ambos os produtos, teste e referência, tem razão fixa (1:1) e espera-se que esta razão permaneça constante por todo o tempo. Os métodos estereoespecíficos são aplicados quando os efeitos farmacodinâmicos são quantitativamente e qualitativamente diferentes ou quando os enantiômeros são metabolizados por enzimas diferentes e quando estas enzimas são polimórficas na população e podem ser induzidas ou inibidas.

Outros autores sugerem que nos casos de fármacos racêmicos, onde um dos enantiômeros é inativo e possui uma concentração plasmática muito maior do que seu respectivo isômero, o teste de bioequivalência deve ser feito com método estereoseletivo, para garantir que a determinação da concentração plasmática do enantiômero ativo seja exata e sensível, pois este poderá ser mascarado pela alta concentração do isômero inativo (NATION & SANSON, 1994).

No Brasil, até o momento não é exigida a determinação de estereoisômeros na bioequivalência (BUENO, 2004).

3.4.2 CARACTERÍSTICAS DA FORMA FARMACÊUTICA

As formas farmacêuticas, bem como os excipientes presentes em sua formulação e seus processos de fabricação podem afetar a velocidade de dissolução e, conseqüentemente, a absorção dos fármacos (STORPIRTIS *et al.*, 1999b).

Geralmente, a velocidade de liberação do fármaco das formas farmacêuticas administradas por via oral diminui na seguinte ordem: soluções, suspensões, pós, cápsulas, comprimidos, comprimidos revestidos e/ou drágeas e comprimidos de liberação modificada. As formas farmacêuticas de administração oral mais usadas são: comprimidos, cápsulas, soluções e suspensões.

As soluções são formas farmacêuticas de escolha quando se pretende absorção rápida e completa. A biodisponibilidade de fármacos em solução pode ser afetada por fatores como estabilidade do fármaco nos líquidos do trato gastrointestinal, incorporação do fármaco em micelas ou formação de complexo entre o fármaco e algum excipiente (KANO, 2002).

Fármacos formulados na forma de suspensão estão na forma sólida, porém finamente divididos. Suspensões são utilizadas para veicular fármacos insolúveis ou pouco solúveis em meio aquoso. A biodisponibilidade destas formulações pode ser alterada pelos seguintes fatores: tamanho de partícula, forma cristalina do fármaco, complexação do fármaco com algum excipiente, agentes tensoativos ou substâncias que aumentam a viscosidade, as quais interferem no esvaziamento gástrico e na motilidade intestinal (KANO, 2002).

Quando a forma farmacêutica é sólida, ou seja, cápsulas, comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e comprimidos de liberação modificada, a influência dos parâmetros físico-químicos é maior (FERRAZ, 1997). As cápsulas de gelatina mole normalmente veiculam fármacos em solução ou em suspensão, o que determina dissolução e liberação mais rápidas. A biodisponibilidade dos fármacos veiculados em cápsulas de gelatina dura será, geralmente, melhor ou igual àquela obtida pela administração em comprimidos, já que as pequenas partículas do fármaco não são submetidas aos processos de compressão. As cápsulas de gelatina

dissolvem-se rapidamente nos líquidos do trato gastrointestinal, liberando seu conteúdo, que se dispersa e, assim, favorece a dissolução do fármaco. Entretanto, a velocidade de dissolução é dependente de uma série de fatores, tais como: solubilização do invólucro de gelatina; velocidade dos processos de desagregação e dissolução do conteúdo da cápsula (SERRA, 1998).

A administração por via oral de drágeas e comprimidos em geral, implica nos processos de desintegração, dissolução e liberação do princípio ativo que, na forma não dissociada, atravessa a parede do trato gastrointestinal, alcançando a circulação (STORPIRTIS & CONSIGLIERI, 1995). Portanto, devido à tecnologia de produção e aos excipientes empregados, estas formas farmacêuticas apresentam maiores problemas em relação à biodisponibilidade. As velocidades de desintegração e dissolução das formas farmacêuticas sólidas podem ser influenciadas pelos seguintes fatores: concentração e características do fármaco; excipientes empregados, como diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubrificantes e tensoativos e tecnologia de fabricação, como processos de compressão direta, granulação via úmida ou seca, e força de compressão.

Deste modo, a liberação do fármaco a partir de sua forma farmacêutica constitui um processo relativamente complexo, razão pela qual é fundamental o adequado desenvolvimento farmacotécnico e controle de qualidade neste tipo de formulação (FERRAZ, 1997).

3.4.3 FATORES FISIOLÓGICOS RELACIONADOS AO TRATO GASTRINTESTINAL

Os processos de esvaziamento gástrico, trânsito intestinal, desintegração e dissolução do fármaco e passagem do fármaco através das membranas biológicas podem ser afetados por vários fatores físico-químicos e fisiológicos, influenciando a absorção de fármacos. Alterações na absorção podem ser observadas quando há coadministração de medicamentos e alterações na fisiologia gastrointestinal, em função de idade e de doenças do trato gastrointestinal (FLEISHER *et al.*, 1999).

As diferenças na constituição das membranas do estômago, intestino delgado e intestino grosso determinam variações na absorção dos fármacos. Em função de suas microvilosidades, o intestino delgado apresenta maior eficiência de absorção em relação ao estômago e intestino grosso, caracterizando a área de absorção efetiva dos fármacos (DRESSMAN *et al.*, 1998).

A presença de alimentos no trato gastrointestinal pode alterar de maneira acentuada a biodisponibilidade oral de alguns fármacos, em função de mudanças no esvaziamento e motilidade gástricos, mudança no pH gástrico e na capacidade de solubilização no trato gastrointestinal e ocorrência de ligação entre fármaco e constituintes do alimento (FLEICHER *et al.*, 1999; SINGH *et al.*, 1999). A magnitude e o efeito do alimento na biodisponibilidade variam em função do fármaco, da dose, da natureza da formulação, da quantidade e composição dos alimentos e da relação entre o tempo da ingestão do alimento e o tempo de administração do fármaco (CHARMAN *et al.*, 1997). Tais fatores podem aumentar, diminuir, retardar, acelerar ou mesmo não afetar a absorção (SINGH *et al.*, 1999).

O aumento de biodisponibilidade é observado com aumento de teor de gordura da refeição, entretanto o mecanismo desse aumento na absorção é

desconhecido, e é atribuído ao aumento da secreção de sais biliares, suco pancreático, enzimas digestivas e hormônios gástricos devido à ingestão desse tipo de alimento. A ingestão de carne, particularmente, com alto teor de gordura, também retarda a motilidade gástrica, e geralmente a diminuição do esvaziamento gástrico, aumenta a absorção de fármacos pouco solúveis em meio aquoso, pois há um aumento de tempo da dissolução. (SINGH *et al.*, 1999). Embora a velocidade de esvaziamento gástrico de conteúdos sólidos seja mais lenta, o conteúdo líquido calórico também controla a cinética de esvaziamento. Quando uma medicação oral é administrada com volumes maiores que 200 mL de líquidos não calóricos, não tamponados, a velocidade de esvaziamento é geralmente dependente do volume administrado (FLEISHER *et al.*, 1999).

O tempo de trânsito no intestino delgado é de geralmente 3 a 4 horas, e independe das condições de jejum ou alimentação. A extensão da absorção de vários fármacos e excipientes sofre influência da velocidade do trânsito intestinal (FLEISHER *et al.*, 1999).

A diminuição da biodisponibilidade pela presença de alimentos pode ocorrer por instabilidade de fármacos em fluidos gástricos e interação irreversível com constituintes dos alimentos, ou por impedir que o fármaco alcance a superfície da mucosa do trato gastrointestinal (SINGH *et al.*, 1999).

Apesar dessas observações, alguns fármacos não são afetados pela ingestão de alimento. Nesses casos, podem ser administrados na presença ou ausência de alimentos, tornando a administração mais flexível com maior adesão do paciente ao tratamento.

Algumas bebidas também podem afetar a biodisponibilidade dos fármacos. Cálcio, constituinte de algumas bebidas, pode formar complexos com fármacos,

como por exemplo a tetraciclina, diminuindo sua absorção, assim como o tanino presente em chás pode prejudicar a absorção de ferro. A administração concomitante de fármacos e sucos de fruta ácidas ou bebidas gasosas podem afetar a absorção devido a uma diminuição do pH gástrico (SINGH *et al.*, 1999).

3.4.4 RECIRCULAÇÃO ÊTERO-HEPÁTICA

Após administração oral, alguns fármacos podem apresentar dois ou mais picos em seus perfis de concentração plasmática *versus* tempo, tais como ranitidina, cimetidina, famotidina, etintidina (SUTTLE & BROUWER, 1994) e ciproterona (HUBER *et al.*, 1988). Os possíveis mecanismos responsáveis pelo fenômeno são: atraso no esvaziamento gástrico de uma porção da dose administrada, armazenamento e liberação subsequente do fármaco a partir de um sítio de depósito, absorção variável durante o trato gastrintestinal, absorção descontínua (SUTTLE & BROUWER, 1994) e recirculação êtero-hepática (BENJAMIN *et al.*, 1994).

Na ocorrência de recirculação êtero-hepática, o fármaco administrado oralmente é absorvido para a veia porta pelos enterócitos, removido de sangue pelos hepatócitos, secretado na bile e então devolvido para o lúmen intestinal, onde poderá ser reabsorvido pelas células do intestino e estará novamente disponível para recirculação (fig.2) (PAPAGEORGIOU, 2001; ROBERTS *et al.*, 2002).

A bile é geralmente armazenada na vesícula biliar e liberada no intestino delgado via esfíncter de Oddi quando se visualizam, cheiram ou ingerem alimentos, e como consequência o esvaziamento é esporádico (ROBERTS *et al.*, 2002). Um

estudo conduzido por PATRICK *et al.* (2002) mostra que os picos múltiplos nos perfis de concentração plasmática de ezetimiba, seu conjugado e total, podem ser devido à presença de recirculação êntero-hepática, pois os picos secundários foram observados próximos das horas das refeições, sugerindo que ezetimiba e seu conjugado glucuronídeo são liberados com bile no lúmen gastrintestinal como resultado do esvaziamento da vesícula biliar devido à presença de alimento. Esta observação é consistente, já que as refeições estimulam o esvaziamento da vesícula biliar (ROBERTS *et al.*, 2002). Tais picos não são observados em animais que não possuem vesícula biliar (como cavalo) e nos que secretam bile continuamente no intestino delgado (RISTCHEL, 1987).

A recirculação êntero-hepática pode ser influenciada pela formação de metabólitos durante absorção pelos enterócitos e hepatócitos e durante o trânsito através do sistema biliar, trato intestinal ou circulação sistêmica. Pode ser interrompida, caso o fármaco e seus metabólitos sejam eliminados nas fezes ou absorvidos na circulação sistêmica, de onde serão eliminados pela urina (ROBERTS *et al.*, 2002).

Estudo completo da recirculação requer determinação da taxa de excreção biliar e da re-excreção, absorção intestinal e eliminação fecal e urinária do fármaco e de todos os metabólitos. O uso de cateteres nasobiliares ou tubos biliares para coletar amostras biliares é um meio efetivo para medir a recirculação êntero-hepática, mas geralmente é conduzido apenas em pequeno número de pacientes (ROBERTS *et al.*, 2002).

com pesos moleculares menores que o limiar são eliminados na urina. Muitos fármacos são secretados na bile e sofrem algum grau de recirculação êntero-hepática, dentre dos quais podemos citar os mais usados (morfina, varfarina, indometacina e glicosídeos), agentes antimicrobianos (clindamicina, rifampicina, eritromicina, metronidazol, ampicilina, ceftriaxona e doxiciclina) e metais pesados potencialmente tóxicos (ROBERTS *et al.*, 2002).

3.4.4.2 FÁRMACOS ANIÔNICOS

A maioria dos antiinflamatórios não esteroidais é metabolizada pelo fígado, com subsequente excreção na urina ou bile, e a recirculação êntero-hepática ocorre quando uma quantidade significativa do fármaco ou seus metabólitos conjugados são excretados na bile e então reabsorvidos no intestino delgado (ROBERTS *et al.*, 2002). A recirculação não influencia somente os parâmetros farmacocinéticos, como também pode contribuir nos efeitos adversos, principalmente causando danos ao trato gastrointestinal. Embora é reconhecido que a indução da inibição da ciclooxigenase 1 (COX) pelos antiinflamatórios não esteroidais é responsável pelos danos à mucosa gástrica, a recirculação êntero-hepática também pode influenciar e aumentar estes danos (PAPAGEORGIOU, 2001).

O calcitriol, crítico na absorção de cálcio, é formado por uma seqüência de hidroxilação de colecalciferol (vitamina D₃) no fígado e rim, e excretado na bile como metabólito polar, o qual sofre recirculação êntero-hepática (ROBERTS *et al.*, 2002).

3.4.4.3 CÁTIONS ORGÂNICOS

Muitos fármacos são compostos por uma ou mais amina terciária ou quaternária. Aminas quaternárias são permanentemente carregadas positivamente, enquanto que as terciárias podem ser protonadas e então carregadas positivamente no pH fisiológico dependendo do valor de pKa do fármaco. Fármacos catiônicos podem passar pelas membranas pelo transporte carreador, e fatores envolvidos na extensão de excreção biliar desses fármacos são tamanho molecular, número de grupos carregados e lipofilicidade. Ligação às proteínas, metabolismo e a estrutura química também podem influenciar esta rota de excreção. Cátions orgânicos com peso molecular relativamente baixo (menor que 200) são pouco excretados na bile. Lipofilicidade dos cátions orgânicos parece ser um bom parâmetro físico-químico para prever a extensão da excreção biliar e um equilíbrio entre lipofilicidade e hidrofobicidade parece ser um fator determinante na captura e secreção do transporte hepático (ROBERTS *et al.*, 2002).

3.4.4.4 HORMÔNIOS

A extensão da excreção biliar de hormônios endógenos e exógenos (natural ou sintético) difere bastante. Metabólitos biliares de hormônios são parcialmente reabsorvidos do intestino e podem sofrer extensa recirculação êntero-hepática, o que resulta em meia-vida prolongada (ROBERTS *et al.*, 2002).

3.4.4.5 FATORES QUE AFETAM BIOTRANSFORMAÇÃO E RECIRCULAÇÃO ÊNTERO-HEPÁTICA

A absorção, a biotransformação e a recirculação êntero-hepática podem ser influenciados pela etnia, sexo, idade, estágio nutricional e da doença e administração concomitante fármacos. Um efeito em qualquer um desses processos pode interromper ou aumentar a recirculação êntero-hepática (ROBERTS *et al.*, 2002).

3.4.4.6 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DA RECIRCULAÇÃO ÊNTERO-HEPÁTICA

A extensiva recirculação êntero-hepática pode induzir a erros no perfil plasmático e aumentar a meia-vida de eliminação (PAPAGEORGIOU, 2001; ROBERTS *et al.*, 2002), e como consequência os parâmetros farmacocinéticos não serão calculados apropriadamente. Além de que estes parâmetros poderão ser dramaticamente alterados devido aos distúrbios na flora intestinal com medicação concomitante ou alterações na função biliar (PAPAGEORGIOU, 2001).

Segundo RISTCHEL (1987), a presença de múltiplos picos pode causar uma falsa estimava da biodisponibilidade absoluta, entretanto não deverá afetar a biodisponibilidade relativa. Como exemplo, comparam-se duas formas de administração de um fármaco: a intravenosa e a oral, na forma de comprimido de liberação prolongada. No perfil plasmático da administração intravenosa não se observam múltiplos picos, pois o fármaco tem meia-vida curta e é administrado de manhã após jejum de 8 horas, com almoço após 4 horas. Em contraste, após a

administração de comprimidos de liberação prolongada, com permissão de alimento após 4 horas e 10 horas da dose, observam-se presença de dois picos, aproximadamente meia hora após a excreção da bile provocada pela ingestão de alimento. Se as ASCs são determinadas de forma convencional, a biodisponibilidade absoluta do fármaco na forma de liberação prolongada será maior do que a de administração intravenosa (RISTCHEL, 1987). Sendo assim, deve-se excluir a área de reabsorção da área total da curva plasmática, pois a fração reabsorvida será calculada novamente, e já foi considerada quando foi absorvida (SCHAIQUEVICH *et al.*, 2002).

O impacto da recirculação êntero-hepática na farmacocinética e farmacodinâmica de um fármaco depende da:

- ⇒ importância da excreção biliar do fármaco para excreção renal e o processo de clearance
- ⇒ eficiência com a qual o fármaco é absorvido do trato gastrointestinal para circulação (ROBERTS *et al.*, 2002).

A significância clínica da recirculação êntero-hepática depende das propriedades farmacológicas e toxicológicas dos produtos excretadas pela bile, suas disponibilidades para absorção e se são excretados novamente pela bile ou se passam para a circulação sistêmica. Em alguns casos, a recirculação do fármaco pode apresentar vantagem terapêutica, nos casos onde não é necessário administrar uma alta dose, já que a recirculação do fármaco pode permitir que sejam atingidas as concentrações desejadas. Assim como apresentar desvantagem, já que picos secundários no plasma podem causar toxicidade (ROBERTS *et al.*, 2002).

3.5 REALIZAÇÃO DOS ENSAIOS DE BIOEQUIVALÊNCIA

3.5.1 PLANEJAMENTO

No planejamento de um estudo de bioequivalência, informações com relação a farmacocinética, farmacodinâmica e toxicidade do fármaco em estudo são essenciais para que o planejamento seja adequado (NATION & SANSOM, 1994; MARZO, 1997).

A bioequivalência pode ser determinada por vários métodos *in vivo* e/ou *in vitro*. A seleção do método mais adequado depende dos objetivos do estudo, do tipo de medicamento, das técnicas analíticas disponíveis e da natureza do produto farmacêutico (PORTA, 1999; CONSIGLIERI & STORPIRTIS, 2000).

O ensaio de bioequivalência deve ser conduzido utilizando-se o método mais exato, preciso e reprodutível (UNITED STATES, 1998).

O método mais utilizado e que satisfaz os requisitos citados acima é o ensaio *in vivo* em seres humanos, com determinação da concentração do fármaco ou metabólito ativo em sangue, plasma ou soro em função do tempo (NATION & SANSOM, 1994; MARZO & BALANT, 1995).

Ensaio *in vitro* ou *in vivo* em animais, cujos resultados possam ser correlacionados com dados de biodisponibilidade humana, são considerados exatos, precisos e reprodutíveis, entretanto estes casos são minoria. Em geral, não existe modelo animal que reproduza a fisiologia gastrointestinal humana com suficiente exatidão para permitir sua utilização em ensaios de bioequivalência. A utilização de ensaios em animais pode ser útil para fármacos em estágio inicial de desenvolvimento ou cuja toxicidade e considerações éticas impeçam a realização

em seres humanos (NATION & SANSOM, 1994; MARZO, 1997; PORTA, 1999; CONSIGLIERI & STORPIRTIS, 2000).

A determinação do fármaco também pode ser realizada na urina, através dos dados de excreção urinária do fármaco, desde que a excreção do fármaco seja predominantemente por via renal, em velocidade constante (NATION & SANSOM, 1994; MARZO & BALANT, 1995; MARZO, 1997; PORTA, 1999 CONSIGLIERI & STORPIRTIS, 2000; UNITED STATES, 2004).

A avaliação de bioequivalência pode ser feita também através da medida de um efeito farmacológico agudo, desde que este efeito seja mensurável e esteja relacionado à eficácia do produto. Tal abordagem é utilizada para formas farmacêuticas de ação tópica, em que o fármaco não é absorvido e não atinge a circulação sistêmica, ou para fármacos que sofrem absorção sistêmica, mas para os quais não existem métodos disponíveis para quantificação (NATION & SANSOM, 1994; CONSIGLIERI & STORPIRTIS, 2000).

Ensaio clínico, por serem considerados menos confiáveis que os outros métodos citados anteriormente, são utilizados somente no caso de formas farmacêuticas de ação tópica e fármacos que sofrem absorção sistêmica, para os quais não existe método analítico adequado à sua quantificação e que não produzem efeito farmacológico mensurável, relacionado a eficácia. Este tipo de estudo requer a utilização de elevado número de pacientes, envolvendo altos recursos financeiros e maior período de tempo (NATION & SANSOM, 1994; PORTA, 1999).

Em casos onde nenhum dos critérios acima citados (determinação da concentração do fármaco ou metabólito ativo em sangue, plasma ou soro, animais, determinação do fármaco na urina, medida de um efeito farmacológico agudo e

ensaios clínicos) possa ser aplicados, a realização de estudos comparativos de dissolução é considerada suficiente (EMEA, 2001). Entretanto ainda não há dados que sustentem a existência de correlação *in vitro-in vivo* da dissolução com biodisponibilidade (NATION & SANSOM, 1994), ou seja ainda não existe qualquer teste *in vitro* capaz de determinar com segurança o comportamento do produto no organismo. Dessa forma, os testes de dissolução não podem ser considerados estudos de bioequivalência (PEZOA, 1990; MARCOLONGO, 2003; STORPIRTIS *et al.*, 2004).

3.5.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

No planejamento de um estudo de bioequivalência, várias questões devem ser consideradas para minimizar a variabilidade externa e assegurar que fatores não relacionados às formulações dos produtos sejam controlados para que não influenciem a qualidade e confiabilidade dos resultados obtidos (NATION & SANSOM, 1994). Para tanto o protocolo do ensaio deve ser planejado e executado segundo critérios rigorosos, com objetivo de minimizar a variabilidade que pode advir de várias fontes:

- ⇒ variabilidade inter-indivíduo;
- ⇒ variabilidade intra-indivíduo, ocasionada por variações das características de absorção de um mesmo voluntário em períodos distintos do mesmo estudo;
- ⇒ efeito dos períodos, que pode ser causado por ação residual de tratamentos precedentes;
- ⇒ erro experimental (CONSIGLIERI & STORPIRTIS, 2000).

Para diminuir essa variabilidade biológica, o delineamento experimental mais utilizado em estudos de bioequivalência é o estudo cruzado, do tipo aberto e aleatório. Neste tipo de estudo, cada indivíduo é submetido a todos os tratamentos em diferentes períodos. Dessa forma, cada pessoa funciona como seu próprio controle, diminuindo a variação inter-indivíduo. Nesses ensaios cruzados, a comparação entre dois produtos, teste e referência, é realizada em duas fases, dividindo-se os voluntários em grupo I e II. Na primeira fase, os voluntários do grupo I recebem o produto teste, enquanto que os do grupo II recebem o produto referência. Na segunda fase, o procedimento é invertido (MARZO & BALANT, 1995). Entre as fases, há um período adequado para a eliminação do fármaco ou *washout*, que corresponde, normalmente, a, no mínimo, sete meias-vidas de eliminação do fármaco. O intervalo de tempo entre estes dois períodos deve garantir que nenhum efeito residual da primeira administração esteja presente no próximo período, pois a presença de efeitos residuais tem grande impacto na inferência estatística de bioequivalência entre formulações (BRASIL, 2003f).

3.5.3 TIPOS DE ADMINISTRAÇÃO: DOSE ÚNICA OU DOSES MÚLTIPLAS

A administração dos produtos aos voluntários pode ser feita em dose única ou múltipla. A seleção do tipo de administração dos produtos em estudo relaciona-se tanto ao modo habitual de administrá-los, quanto às vantagens e limitações encontradas com o uso de cada modalidade.

Em geral, estudos de dose única são recomendados para formas farmacêuticas orais de liberação imediata, pois as coletas de amostras de líquidos

biológicos podem ser iniciadas de imediato, além de apresentarem maior sensibilidade na avaliação da liberação do fármaco do produto farmacêutico na circulação sistêmica. Ensaio em dose única são, geralmente, adequados à avaliação de bioequivalência. Entretanto, estudos de doses múltiplas podem ser necessários em algumas situações:

- ⇒ sensibilidade inadequada do método analítico para quantificar o fármaco e/ou metabólito com exatidão e precisão adequados após uma dose única;
- ⇒ formulações de liberação controlada;
- ⇒ considerações éticas que impedem a utilização de voluntários sadios, como no caso de medicamentos citotóxicos, sendo o estudo conduzido em pacientes;
- ⇒ alto grau de variabilidade inter-individual na biodisponibilidade;
- ⇒ diferenças na velocidade de absorção, mas não na extensão da absorção (NATION & SANSOM, 1994; PIDGEN, 1996; UNITED STATES, 2004).
- ⇒ na administração de doses múltiplas deve-se esperar o tempo necessário para alcançar o estado de equilíbrio estacionário (*steady-state*). O tempo necessário para atingi-lo é determinado com base em parâmetros farmacocinéticos e confirmado por meio de coleta de amostras. A posologia adotada corresponde à recomendada para o uso clínico (NATION & SANSOM, 1994).

3.5.4 NÚMERO DE VOLUNTÁRIOS

O número de voluntários deve ser adequado para assegurar com razoável probabilidade que resultados significativos serão obtidos (NATION & SANSOM,

1994). Com este critério e devido a alto custo neste tipo de estudo, o tamanho da amostra deve ser cuidadosamente avaliado antes de se começar o estudo.

De acordo com a EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998) o número de voluntários requerido é determinado pela variância residual associada ao principal parâmetro a ser avaliado (estimado a partir de um experimento piloto, de estudos anteriores ou dados da literatura), pelo nível de significância desejado e pelo desvio suposto em relação ao produto de referência. Deve ser calculado por método adequado e não deve ser menor do que 12.

Segundo a ANVISA (BRASIL, 2003d), o número de voluntários deverá sempre assegurar poder estatístico suficiente (por exemplo, 80%) para garantir a confiabilidade dos resultados do estudo de bioequivalência. Existem diversas maneiras para determinar o tamanho da amostra: a metodologia comumente utilizada é o cálculo da função do poder do teste baseado numa estimativa de coeficiente de variação intra-individual obtido através da literatura ou de um estudo piloto. O número mínimo é de 12 voluntários, sendo que na ausência de dados relativos ao coeficiente de variação do fármaco, o número de voluntários deve ser de, no mínimo, 24.

Uma equação simples apresentada por Marzo e Balant (1995) para estimar o número de voluntários é:

$$n \geq 15,68 \times \frac{s^2}{\Delta^2}$$

Onde:

n = tamanho de amostra;

s^2 = erro residual resultado de ANOVA onde as duas formulações foram comparadas;

Δ^2 = diferença máxima permitida para que as duas formulações sejam consideradas como bioequivalentes.

A fórmula pode ser simplificada para:

$$n \geq 15,68 \times \frac{CV^2}{0,20^2} = \frac{15,68 \times CV^2}{0,04} = 392 \times CV^2$$

$$\text{onde } CV = \frac{\text{desvio padrão}}{\text{média}}$$

Se ASC (área sob a curva de decaimento plasmático do fármaco) da formulação referência tiver um coeficiente de variação de, por exemplo, 0,15; 0,20; 0,25; 0,30 ou 0,35, teremos:

$$n \geq 392 \times (0,15)^2 = 9 \text{ voluntários}$$

$$n \geq 392 \times (0,20)^2 = 16 \text{ voluntários}$$

$$n \geq 392 \times (0,25)^2 = 24 \text{ voluntários}$$

$$n \geq 392 \times (0,30)^2 = 35 \text{ voluntários}$$

$$n \geq 392 \times (0,35)^2 = 48 \text{ voluntários}$$

Fármacos $CV > 0,25$ são considerados de alta variabilidade.

No caso de produtos com farmacocinética altamente variável, as seguintes situações podem ocorrer (Marzo, 1999):

⇒ a variabilidade é uma característica intrínseca da molécula, geralmente em função de metabolismo pré-sistêmico expressivo ou de processo de absorção enteral incompleto ou ineficiente;

- ⇒ produto referência apresenta variabilidade muito maior que a do produto teste e, neste caso, o registro do produto teste deveria ser facilitado pelas agências regulatórias;
- ⇒ produto teste apresenta uma variabilidade muito maior que a do produto referência e, neste caso, o produto teste deve ser reformulado.

No primeiro caso, quando os valores médios dos parâmetros farmacocinéticos dos produtos referência e teste se sobrepõem, será necessário um grande número de voluntários para cumprir com os critérios de bioequivalência (Marzo, 1999). Entretanto, um estudo envolvendo grande número de voluntários requer altos recursos financeiros e terá implicações éticas (Marzo & Balant, 1995). Nestes casos, possíveis soluções seriam:

- ⇒ trabalhar no estado equilíbrio estacionário para diminuir a variabilidade;
- ⇒ aumentar a faixa de aceitabilidade (que é de 0,8 a 1,25) principalmente para o parâmetro C_{max} , que geralmente apresenta maior variabilidade que o parâmetro ASC (Marzo, 1999).

3.5.5 SELEÇÃO DE VOLUNTÁRIOS

A participação em estudos de bioequivalência deve ser voluntária. Os voluntários devem ser devidamente informados pelos pesquisadores sobre as características e objetivos da pesquisa, além da possível ocorrência de efeitos adversos. Todos os participantes deverão assinar termo de consentimento livre e esclarecido.

A maioria dos critérios de inclusão e exclusão na seleção de voluntários tem como objetivo diminuir as variações tanto quanto possível e possibilitar a detecção de diferenças entre os produtos farmacêuticos (MARZO & BALANT, 1995; EMEA, 2001).

Os critérios de inclusão poderão variar de acordo com o medicamento em estudo. Os participantes do estudo geralmente devem ser voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 50 anos, e com peso entre limite de $\pm 15\%$ do peso considerado normal, levando-se em consideração altura e estrutura física. Podem ser incluídos no estudo indivíduos do sexo masculino, feminino ou ambos. Na utilização de ambos sexos, o número de homens e mulheres deve ser igual e distribuído igualmente entre as seqüências. Medicamentos citotóxicos devem ser testados em pacientes voluntários, portadores da patologia para qual o medicamento é indicado, com seu consentimento livre e esclarecido ou de seu representante legal, em caso de impossibilidade do mesmo (BRASIL, 2004).

A FDA (UNITED STATES, 2003) recomenda que o estudo seja conduzido em indivíduos que representam a população em geral, formando um grupo tanto heterogêneo quanto possível, com um balanço razoável de homens e mulheres, jovens e idosos e indivíduos de diferentes etnias. Se o fármaco é usado predominantemente por idosos, é recomendado a inclusão de voluntários com no mínimo 60 anos ou acima.

O estado de saúde dos voluntários será avaliado por meio de histórico médico, exames físicos e laboratoriais (NATION & SANSOM, 1994; BRASIL, 2000) e devem-se evitar indivíduos fumantes e com histórico de abuso de álcool ou drogas. Caso sejam incluídos fumantes, os mesmos devem estar identificados (BRASIL, 2004). É recomendado que o tempo e a quantidade de cigarros fumados sejam

monitorados durante todo o estudo (NATION & SANSOM, 1994) e devem ser avaliadas e discutidas as consequências nos resultados dos estudos (EMEA, 2001).

Os critérios de exclusão na maioria dos protocolos de estudo incluem resultados positivos para testes de HIV e hepatite B e C (MARZO E BALANT, 1995).

3.5.6 PADRONIZAÇÃO DO ENSAIO

As condições do estudo devem ser padronizadas para minimizar a variabilidade de todos os fatores envolvidos, exceto aqueles relacionados aos produtos avaliados. É recomendado a padronização da dieta, ingestão de líquidos, exercícios e postura (EMEA, 2001).

Os medicamentos devem ser administrados aos voluntários com volume de líquido padronizado, geralmente 200 mL de água, após um período de jejum de 8 horas (BRASIL, 2004), sendo recomendado que o período de jejum continue por 4 horas após a administração dos produtos (NATION & SANSOM, 1994; MARZO & BALANT, 1995). Não é permitido o uso concomitante de medicamentos antes do estudo, assim como durante o período do estudo, e durante o ensaio os voluntários devem abster-se de bebidas e alimentos que possam exercer influências nas funções renal, hepática, gastrointestinal e circulatória (bebidas alcoólicas, bebidas que contenham xantinas, alguns tipos de sucos de frutas) (EMEA, 2001).

Alguns estudos devem ser realizados com alimentação, tais como:

⇒ formas de liberação prolongada ou controlada (adicionalmente ao estudo em jejum);

- ⇒ formas de liberação retardada, que apresentam revestimento gastro-resistente, quando houver indicação da ANVISA;
- ⇒ formas de liberação imediata cujos fármacos tenham a absorção influenciada pela presença de alimentos, resultando em alterações clinicamente significativas e na indicação de administração do medicamento com alimentos (ANVISA, 2004).

3.5.7 COLETA DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS

O número e o período de coleta de amostra devem ser adequados para definir os parâmetros usados na bioequivalência, ou seja o delineamento experimental deve prever a perfeita definição da curva concentração plasmática do fármaco *versus* tempo (NATION & SANSOM, 1994; STORPIRTIS & CONSLIERI, 1995), de maneira que seja possível determinar C_{max} e T_{max} com precisão razoável e assegurar estimativa exata da constante de eliminação terminal (β). Quando dois picos são esperados, tais como fármacos que sofrem recirculação êntero-hepática, o número de coletas deve ser cuidadosamente planejado para discriminar os dois picos de forma mais exata possível (MARZO & MONTI, 1998). A duração das coletas deve ser suficiente para definir no mínimo 80% da área total de $AUC_{0-\infty}$. O período de coleta das amostras deve contemplar um tempo igual ou superior a 3-5 vezes a meia-vida do fármaco ou do metabólito (BRASIL, 2004). O intervalo de tempo entre as coletas após a fase pós-absortiva poderá ser aumentado, entretanto, períodos muito longos devem ser evitados e preferencialmente de forma que não excedam a meia-vida de eliminação do fármaco (NATION & SANSOM, 1994).

3.5.8 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS AVALIADOS

Os parâmetros farmacocinéticos avaliados num estudo de bioequivalência para determinar velocidade e extensão de absorção, do tipo cruzado, de dois períodos, com quantificações do fármaco em plasma, soro ou sangue, a partir de forma farmacêutica de dose única são (ANVISA, 2004; EMEA, 2001):

$C_{\max}$ = concentração plasmática máxima obtida após a administração;

$T_{\max}$ = tempo necessário para atingir $C_{\max}$;

ASC_{0-t} = área sob a curva de decaimento plasmático do fármaco ou metabólito ativo, calculada pelo método de trapezóides, do tempo zero ao tempo t, onde t é o último tempo de coleta;

$ASC_{0-\infty}$ = área sob a curva de decaimento plasmático do fármaco ou metabólito ativo, do tempo zero ao infinito, geralmente é calculada como

$$ASC_{0-\infty} = ASC_{0-t} + \frac{C_t}{\beta}$$

Onde:

C_t = última concentração determinada experimentalmente;

β = constante de eliminação do fármaco na fase terminal.

Na determinação da bioequivalência são utilizados os parâmetros ASC_{0-t} e $C_{\max}$ transformados em logaritmo natural. Os órgãos reguladores consideram duas formulações bioequivalentes caso o intervalo de confiança 90% (IC 90%) da razão entre as médias dos parâmetros farmacocinéticos do teste e referência, determinada a partir das transformações logarítmicas, estiver compreendido entre 80 e 125% (ANVISA, 2004; EMEA, 2001).

MATERIAIS E MÉTODOS

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 MATERIAL

4.1.1 AMOSTRAS

Foram avaliadas amostras de comprimidos de liberação imediata contendo 100 mg de acetato de ciproterona provenientes de dois laboratórios farmacêuticos distintos. As amostras foram designadas de produto referência (R) e produto teste (T), conforme descrito a seguir:

Produto referência (R):

Laboratório: Schering do Brasil Química e Farmacêutica Ltda

Produto: Androcur® 100 mg

Lote: 14616A

Data de fabricação: 11/2001

Data de validade: 11/2006

Produto Teste (T)

Laboratório: Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda

Produto: Androsteron® 100 mg

Lote: PI0004

Data de fabricação: 02/2004

Data de validade: 11/2006

4.1.2 SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA

Todas as análises foram realizadas utilizando-se padrão secundário de acetato de ciproterona lote 030159, teor de pureza 100,0%, fornecido por Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda, com validade até 08/2004 e padrão secundário de diazepam (padrão interno) lote RR323588/0, teor de pureza de 99,85%, fornecido por Fundação de Remédio Popular – Furp, com validade até 09/2005.

4.1.3 SOLVENTES, REAGENTE E MATERIAIS

Foram utilizados os seguintes solventes, reagentes e materiais:

- acetato de etila, grau HPLC, J.T.Baker;
- acetonitrila, grau HPLC, J.T.Baker;
- água ultrapura obtida em equipamento Millipore, modelo MilliQ Academic;
- balões volumétricos Pyrex® de 50 mL e 100 mL;
- coluna cromatográfica Shimadzu®, modelo Shim-pack® CLC C8, de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, contendo partículas de 5 µm;
- frascos plásticos incolores de polipropileno de 3 mL e 4 mL;
- gelo seco;
- hidróxido de sódio, grau analítico, Merck;
- metanol, grau HPLC, J.T.Baker;
- membranas filtrantes Sartorius de acetato de celulose regenerada com 47 mm de diâmetro e poro de 0.22 µm;

- nitrogênio White Martins;
- plasma branco fornecido pelo banco de sangue do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;
- ponteiras descartáveis Brand®;
- pré-coluna cromatográfica Phenomenex®, modelo AJO-4287 C18, de 5 mm de comprimento e 4.6 mm de diâmetro interno, contendo partículas de 5 µm;
- provetas Pyrex® de 1000 mL e 2000 mL;
- seringas de vidro de 10 mL Brand®;
- tubos de ensaio de 10 mL;
- tubos de ensaio com tampa esmerilhada de 10 mL;
- unidades filtrantes Millipore, tipo HV Millex em polietileno com membrana Durapore® de 13 mm de diâmetro e poro de 0,45 µm.

4.1.4 EQUIPAMENTOS

Foram utilizados os seguintes equipamentos:

- agitador de tubos Phoenix;
- balança analítica Mettler Toledo, modelo AB 204-S;
- banho ultrassônico Odontobrás, modelo 2840D;
- banho termostático Fisaton, modelo 577;
- centrífuga Heraeus , modelo Megafuge 2.0 D37520;
- microcomputador DELL e impressora HP 840C, acoplados ao cromatógrafo líquido de alta eficiência Merck Hitachi
- pipetas automáticas de volume fixo de 25, 500 e 1000 µL Brand Transferpette;

- pipeta automática de volume variável de 10 a 100 μL , e de 100 a 1000 μL Eppendorf;
- pipeta automática de volume variável de 0,5 a 5,0 mL Labsystems Finnpipette;
- pipeta automática de volume variável de 1,0 a 10,0 mL Labsystems Finnpipette;
- sistema de filtração a vácuo Sartorius;
- sistema de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) da marca Merck Hitachi série L-7000 composto pelos seguintes componentes: bomba L-7110, misturador e desgaseificador de fase móvel L-7612, auto injetor L-7200, detector UV - visível L-7400, compartimento e forno de coluna L-7300 interfaciado pela Unidade controladora LD-7000.
- Software Merck-Hitachi® Model D-7000, Chromatography Data Station Software version 4.1.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 DESENVOLVIMENTO DE MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE CIPROTERONA EM PLASMA

Estão descritos na literatura alguns métodos para quantificação de acetato de ciproterona em matrizes biológicas através de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) com detecção ultra-violeta (FRUTH&PHILLIPO, 1985; KUHNZ, 1987; HURBER *et al.*, 1988; DIKKESCHEI *et al.*, 1990; CHRISTIAENS *et al.*, 2003).

No presente trabalho, desenvolveu-se e validou-se método exato, preciso, sensível e reprodutível para quantificação de acetato de ciproterona em plasma, utilizando diazepam como padrão interno, conforme descrito a seguir.

4.2.1.1 CONDIÇÕES PARA CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA

Empregou-se para separação pré-coluna cromatográfica Phenomenex®, modelo AJO-4287 C18, de 5 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, contendo partículas de 5 µm conectada à coluna cromatográfica Shimadzu®, modelo Shim-pack® CLC C8, de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, contendo partículas de 5 µm.

A fase móvel foi constituída por mistura de água, metanol e acetonitrila, na proporção de 40:40:20 (v/v/v). Filtrou-se a solução em membrana filtrante Sartorius de acetato de celulose regenerada com 47 mm de diâmetro e poro de 0,22 µm. A fase móvel foi desgaseificada no banho ultrassônico por quinze minutos.

O fluxo da fase móvel e temperatura da coluna utilizados foram de 1,1 mL/min e 40°C, respectivamente. O comprimento de onda empregado no detector foi de 282 nm, e para análise dos extratos reconstituídos, foram injetados 50 µL no sistema cromatográfico.

4.2.1.2 PREPARO DE SOLUÇÕES-PADRÃO DE ETOQUE E TRABALHO

Pesaram-se exatamente cerca de 100 mg de acetato de ciproterona (padrão secundário de referência) e transferiram-se quantitativamente para um balão volumétrico de 100 mL. Adicionaram-se cerca de 30 mL de metanol e deixou-se no banho ultrassônico, por mais ou menos 10 minutos, até a completa dissolução. Resfriou-se à temperatura ambiente e completou-se a solução com metanol, obtendo-se uma solução com concentração final de 1000 µL/mL. Desta solução de

estoque, obtiveram-se soluções de trabalho nas concentrações de 0,2 µg/mL, 1,0 µg/mL, 4,0 µg/mL e 100,0 µg/mL de acetato de ciproterona em metanol.

O preparo da solução-padrão de estoque de diazepam (padrão interno) foi realizado de acordo com o procedimento descrito acima, obtendo-se uma solução metanólica na concentração de 1000 µL/mL. Dessa solução foi feita uma diluição, obtendo-se uma solução de trabalho na concentração final de 10 µg/mL de diazepam em metanol. Estas soluções foram armazenadas em frascos de vidro âmbar e mantidas à -20°C.

4.2.1.3 PREPARO DE AMOSTRAS DE PLASMA PADRÃO DA CURVA DE CALIBRAÇÃO

Para garantir a estabilidade das amostras de plasma padrão da curva de calibração, estas foram preparadas diariamente a partir de soluções-padrão de 0,2 µg/mL, 1,0 µg/mL e 4,0 µg/mL de acetato de ciproterona em metanol. Tomaram-se alíquotas adequadas de solução-padrão de acetato de ciproterona em metanol e 100 µL de solução-padrão de diazepam a 10,0 µg/mL em metanol, evaporando-se o solvente em corrente de nitrogênio. Adicionaram-se 1000 µL de plasma branco e as amostras foram homogeneizadas em agitador de tubos tipo vórtex por 15 segundos.

O quadro 1 apresenta as diluições realizadas para obtenção das amostras de plasma padrão da curva de calibração.

Quadro 1 - Obtenção de amostras de plasma padrão de acetato de ciproterona da curva de calibração

Concentração da solução-padrão de acetato de ciproterona	Aliquota	Volume de plasma branco	Concentração final de acetato de ciproterona
0,2 µg/mL	42,5 µL	1000 µL	8,5 ng/mL
0,2 µg/mL	100 µL	1000 µL	20 ng/mL
1,0 µg/mL	50 µL	1000 µL	50 ng/mL
1,0 µg/mL	100 µL	1000 µL	100 ng/mL
4,0 µg/mL	50 µL	1000 µL	200 ng/mL
4,0 µg/mL	75 µL	1000 µL	300 ng/mL
4,0 µg/mL	100 µL	1000 µL	400 ng/mL

4.2.1.4 PREPARO DAS AMOSTRAS DE PLASMA DE CONTROLE DE QUALIDADE

As amostras de plasma de controle de qualidade baixo (CQB), médio (CQM) e alto (CQA) foram preparadas a partir de soluções-padrão de trabalho de acetato de ciproterona em metanol nas concentrações 1,0 µg/mL ou 100,0 µg/mL. Transferiram-se alíquotas dessas soluções-padrão de trabalho, conforme descrito no quadro 2, para balões volumétricos de 50 mL e adicionou-se lentamente o plasma branco. Homogeneizou-se gentilmente para evitar a formação de espuma e após completar o volume, agitou-se vigorosamente para garantir a homogeneização.

Após o preparo, estas amostras foram alíquotadas em frascos de polipropileno de 3 mL, devidamente identificados com o código do projeto, a concentração e a data de preparo. Um conjunto de amostras foi analisado (amostra zero) e as demais foram armazenadas em freezer a -20°C.

Quadro 2 - Obtenção de amostras de plasma de controle de qualidade de acetato de ciproterona

Controle de Qualidade	Concentração da solução-padrão de acetato de ciproterona	Aliquota	Volume de plasma	Concentração final de acetato de ciproterona
CQB	1,0 µg/mL	1250 µL	50 mL	25 ng/mL
CQM	100,0 µg/mL	90 µL	50 mL	180 ng/mL
CQA	100,0 µg/mL	160 µL	50 mL	320 ng/mL

4.2.1.5 PURIFICAÇÃO DAS AMOSTRAS DE PLASMA PARA QUANTIFICAÇÃO DE ACETATO DE CIPROTERONA

A purificação de padrões da curva de calibração, amostras de plasma “branco”, amostras de plasma de controle de qualidade e amostras de plasma de voluntários que receberam acetato de ciproterona foi realizada através de extração com acetato de etila. Adicionaram-se 1000 µL de plasma e 1mL de hidróxido de sódio 0,25M a tubos de ensaio contendo 100 µL de solução de padrão interno (diazepam) em metanol na concentração de 10 µg/mL, previamente evaporados em corrente de nitrogênio, homogeneizando-se em agitador de tubos por 30 segundos. A seguir, procedeu-se à extração do padrão e padrão interno adicionando-se 3,0 mL de acetato de etila e homogeneizando-se em agitador de tubos por 1 minuto. Após centrifugação das amostras a 3500 rpm por 10 minutos, imergiu-se o tubo de ensaio em gelo seco para congelamento da fase aquosa. O extrato orgânico foi filtrado em unidade HV Millex com membrana Durapore® de 13 mm de diâmetro e poro de 0,45

µm. O filtrado foi transferido para tubo cônico. Repetiu-se o processo de extração, adicionando mais 3,0 mL de acetato de etila à fase aquosa remanescente descongelada e homogeneizou-se em agitador de tubos por 1 minuto. Após centrifugação das amostras a 3500 rpm por 10 minutos, imergiu-se o tubo de ensaio em gelo seco para congelamento da fase aquosa. O extrato orgânico foi filtrado em unidade HV Millex com membrana Durapore® de 13 mm de diâmetro e poro de 0,45 µm e foi transferido para tubo cônico contendo extrato orgânico da primeira extração. O filtrado foi evaporado em corrente de gás nitrogênio com auxílio do banho-maria à temperatura de 40°C. Ressuspendeu-se o resíduo em 250 µL de fase móvel para injeção em CLAE e homogeneizou-se em agitador de tubos por 30 segundos. A Figura 3 representa o procedimento de purificação de acetato de ciproterona e padrão interno (diazepam) presente em amostras de plasma de forma esquematizada.

Figura 3. Representação esquemática do procedimento de purificação de amostras de plasma contendo acetato de ciproterona e padrão interno.

4.2.2 VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE ACETATO DE CIPROTERONA EM PLASMA

A validação da metodologia foi realizada conforme critérios relatados por BRESSOLE *et al.* (1996) e CAUSON (1997) e estabelecidos pelas diretrizes para validação de métodos bioanalíticos da FDA (UNITED STATES, 2001) e da ANVISA (BRASIL, 2003e).

Foram determinados os parâmetros de especificidade, precisão, exatidão, recuperação, limite de quantificação, linearidade e estabilidade (UNITES STATES, 2001).

4.2.2.1 ESPECIFICIDADE

Especificidade é definida como capacidade do método em avaliar inequivocamente o analito na presença de componentes que se espera estejam presentes, como impurezas, componentes endógenos, metabólitos, produtos de degradação ou medicação administrada concomitantemente ao estudo (CAUSON, 1997; UNITED STATES, 2001).

Tal parâmetro foi investigado pela análise de seis amostras de plasma branco para verificação da existência de interferência por parte de componentes endógenos, sendo quatro amostras de plasma normal, um plasma lipêmico e uma amostra de plasma hemolizado, obtidas de voluntários sadios e isentas de fármaco e padrão interno (BRASIL, 2003e). O plasma lipêmico foi obtido de voluntário após ingestão de refeição rica em gordura. A amostra de plasma hemolizado foi obtida por

congelamento de sangue de voluntário e posterior centrifugação por 10 minutos a 3500 rpm.

4.2.2.2 RECUPERAÇÃO

A recuperação corresponde à relação entre o resultado obtido após análise de amostra de plasma “branco” acrescida de padrão submetida ao procedimento de extração e o resultado obtido na análise de amostra não submetida ao procedimento de extração (CAUSON, 1997).

Esse parâmetro foi determinado comparando-se resultados de análises de amostras de plasma adicionado de padrão de acetato de ciproterona e padrão interno, submetidas ao processo de extração com resultados de análises de amostras de acetato de ciproterona e padrão interno, não submetidas a esse processo, em três diferentes concentrações para acetato de ciproterona (concentrações das amostras de controle de qualidade) e seis repetições.

4.2.2.3 LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO

O limite de quantificação é a menor quantidade do analito que pode ser determinada quantitativamente, com precisão e exatidão adequadas (Brasil, 2003e).

O limite de quantificação foi determinado utilizando-se concentrações decrescentes e conhecidas do fármaco, em seis repetições, até o menor nível determinável com precisão e exatidão dentro dos limites estabelecidos. A exatidão

deve estar entre $\pm 20 \%$ do valor nominal da concentração, com coeficiente de variação de, no máximo, 20 % (BRESSOLE *et al.*, 1996).

4.2.2.4 LINEARIDADE

A linearidade é a habilidade do método, dentro de uma certa faixa, de obter resultados (neste estudo, representados pela relação entre as áreas do padrão/padrão interno) que são diretamente, ou por meio de cálculos matemáticos, proporcionais à concentração (quantidade) do analito na amostra (BRESSOLE *et al.*, 1996).

A construção da curva de calibração foi realizada na mesma matriz biológica das amostras (plasma), através da adição de concentrações conhecidas do analito, escolhidas com base na faixa de concentração esperada nas amostras provenientes do ensaio de bioequivalência (UNITED STATES, 2001).

Na construção da curva da calibração utilizaram-se amostras de plasma adicionadas de padrão de acetato de ciproterona em sete concentrações diferentes, em seis repetições. O intervalo da curva de calibração incluiu o limite de quantificação e obedeceu a variação de 80% da concentração mais baixa a 120% da concentração mais alta que se pretendia analisar. Estabeleceu-se correlação linear entre concentração, considerada variável independente (x) e relação de áreas do pico, considerada variável dependente (y). Os parâmetros da correlação foram estimados através do método dos mínimos quadrados (BRASIL, 2003e). A linearidade foi avaliada pelo valor do coeficiente de correlação linear (R^2), que deve ser superior a 0,98.

4.2.2.5 PRECISÃO

A precisão de métodos analíticos representa o grau de concordância dos resultados obtidos quando o procedimento analítico é aplicado repetidamente (UNITED STATES, 2001).

A precisão intra-dia refere-se ao coeficiente de variação obtido por repetição do método com o mesmo analista, utilizando o mesmo equipamento e os e os mesmos reagentes, em curto intervalo de tempo (por exemplo, no mesmo dia). A precisão inter-dias é obtida em condições em que há variação de corridas, como mudança de analista, reagentes ou equipamentos, ou a utilização do método durante dias diferentes (CAUSON, 1997).

A precisão intra-dia (análises realizados no mesmo dia em réplicas de seis) e a precisão inter-dias (análises realizadas em três dias diferentes em réplicas de nove no total) foram determinadas pela análise de amostras de plasma de controle de qualidade em três concentrações diferentes.

$$C.V. (\%) = \frac{\text{Desvio padrão}}{\text{Média}} \times 100$$

4.2.2.6 EXATIDÃO

A exatidão de um método analítico é uma medida de erro sistemático e é definida como grau de concordância entre o resultado determinado e o valor verdadeiro (CAUSON, 1997).

A exatidão intra-dia (análises realizadas no mesmo dia em réplicas de seis) e inter-dias (análises realizadas em três dias diferentes em réplicas de nove no total)

foram determinadas pela análise de amostras de plasma de controle de qualidade em três concentrações diferentes.

$$\text{Exatidão (\%)} = \frac{\text{Concentração média btida}}{\text{Concentração teórica}} \times 100$$

4.2.2.7 ESTABILIDADE

A estabilidade de um fármaco numa matriz biológica é dependente de suas propriedades químicas, das condições de armazenamento, do tipo de matriz biológica e do material de acondicionamento (UNITED STATES, 2001).

Determinar a estabilidade de um produto é importante para garantir que a concentração da substância não sofreu alteração entre a coleta das amostras e o momento da análise (CAUSON, 1997).

Determinou-se a estabilidade de acetato de ciproterona em soluções-padrão mantidas a -20°C utilizadas para preparação diária da curva de calibração, amostras de plasma mantidas a -20°C e submetidas a três ciclos de congelamento e descongelamento, amostras de plasma descongeladas e mantidas à temperatura ambiente durante 4 horas (estabilidade de curta duração), e amostras de plasma processadas e mantidas por 24 horas e 48 horas à temperatura ambiente além da estabilidade durante o intervalo de tempo entre a coleta das amostras e sua análise, conforme recomendado pela ANVISA (BRASIL, 2003e) e guia de FDA (UNITED STATES, 2001).

4.2.2.7.1 ESTABILIDADE EM CICLOS DE CONGELAMENTO E DESCONGELAMENTO

Este parâmetro foi determinado utilizando-se amostras em triplicata de plasma de controle de qualidade nas concentrações alta, média e baixa, submetidas a congelamento por 24 horas a -20°C , descongelamento a temperatura ambiente e recongelamento por mais 12 horas a -20°C . Este procedimento foi repetido até completar três ciclos. A concentração do fármaco nas amostras de plasma de controle de qualidade foi determinada no momento do preparo, ou seja, antes do primeiro congelamento, e após o descongelamento em cada ciclo.

4.2.2.7.2 ESTABILIDADE DE CURTA DURAÇÃO

Três amostras de plasma de controle de qualidade nas concentrações baixa, média e alta foram submetidas a descongelamento natural e mantidas a temperatura ambiente durante 4 horas. Após este período, as amostras foram processadas e analisadas e os resultados comparados com aqueles de amostras processadas e analisadas imediatamente após o preparo.

4.2.2.7.3 ESTABILIDADE PÓS-PROCESSAMENTO

Este parâmetro avaliou a estabilidade das amostras processadas, levando em consideração o tempo de espera no auto-injetor do sistema cromatográfico. Triplicatas de amostras de controle de qualidade em três concentrações foram

analisadas 24 horas e 48 horas após o processamento e os resultados comparados com aqueles de amostras processadas e analisadas imediatamente após o preparo.

4.2.2.7.4 ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO

Este parâmetro avaliou a estabilidade da acetato de ciproterona nas amostras de plasma de voluntários que receberam acetato de ciproterona durante o período de tempo entre a coleta das amostras e o término das análises. Amostras de controle de qualidade em 3 concentrações foram mantidas por 60 dias a -20°C , nas mesmas condições de armazenamento das amostras de plasma de voluntários e analisadas em triplicata. Os resultados obtidos foram comparados àqueles de amostras processadas e analisadas imediatamente após o preparo.

4.2.2.7.5 ESTABILIDADE DAS SOLUÇÕES-PADRÃO

A estabilidade de acetato de ciproterona e diazepam nas soluções-padrão em metanol foram analisadas diariamente durante as etapas de validação e análise de amostras de voluntários, monitorando-se as áreas dos picos cromatográficos obtidos.

4.2.3 ENSAIO CLÍNICO DE BIOEQUIVALÊNCIA

O protocolo clínico de ensaio de bioequivalência foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da

Universidade de São Paulo e do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (Anexos A).

4.2.3.1 CASUÍSTICA

O estudo foi realizado em humanos, de acordo com as normas internacionais para ensaios desta natureza.

Para este estudo foram selecionados 24 voluntários masculinos sadios, com idade média de 31 anos e peso e altura médios de 69 kg e 173 cm, respectivamente (Quadro 3). Todos foram devidamente informados sobre as características da pesquisa e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido em duas vias.

Os voluntários satisfizeram os seguintes critérios:

- ⇒ não fumantes;
- ⇒ bom estado de saúde, idade entre 21 e 45 anos e peso dentro do ideal $\pm 15 \%$, calculado pela fórmula $PI = 0,9 (H - 100)$ em que PI é o peso ideal (kg) e H, a altura do voluntário (cm);
- ⇒ ausência de patologias cardíacas, renais, gastrintestinais, neurológicas ou metabólicas;
- ⇒ sem antecedentes de hipersensibilidade a medicamentos;
- ⇒ não estavam em tratamento com medicamentos.

A inclusão dos indivíduos foi baseada também em resultados de exames laboratoriais e clínicos:

- ⇒ hemograma completo;

- ⇒ uréia;
- ⇒ creatinina;
- ⇒ fosfatase alcalina;
- ⇒ glicemia;
- ⇒ bilirrubina total;
- ⇒ proteínas totais e albumina;
- ⇒ transaminase oxalacética e pirúvica (TGO e TGP);
- ⇒ ácido úrico;
- ⇒ colesterol total;
- ⇒ triglicérides;
- ⇒ urina tipo I;
- ⇒ sorologia para HIV, hepatite B e hepatite C;
- ⇒ eletrocardiograma com doze derivações.

Os voluntários foram excluídos do estudo nos casos a seguir:

- ⇒ fumavam mais que 10 cigarros ao dia;
- ⇒ apresentaram resultados fora da normalidade para os exames clínicos e laboratoriais;
- ⇒ apresentaram mal-estar decorrente da retirada de amostras de sangue, tal como tontura, queda de pressão ou desmaio e expressaram desejo de serem excluídos do estudo;
- ⇒ apresentaram reações adversas ao medicamento administrado;
- ⇒ independentemente de qualquer intercorrência, expressaram desejo de serem excluídos do estudo.

Foram repetidos no período pós-estudo a avaliação clínica e os exames laboratoriais, exceto as sorologias para HIV, hepatite B e hepatite C.

Quadro 3 - Características dos voluntários incluídos no ensaio de bioequivalência de comprimidos contendo 100 mg de acetato de ciproterona

Voluntário	Sexo	Idade (anos)	Altura (cm)	Peso (Kg)	D.P.I (%)*
1	M	36	173	70	7
2	M	26	172	64	-1
3	M	27	174	70	5
4	M	34	173	70	7
5	M	44	160	59	9
6	M	31	168	67	9
7	M	25	178	66	-6
8	M	36	176	63	-8
9	M	24	175	72	7
10	M	39	168	64	5
11	M	27	176	66	-4
12	M	31	174	69	4
13	M	32	170	69	10
14	M	23	168	68	11
15	M	36	167	68	13
16	M	37	167	65	8
17	M	36	172	72	11
18	M	29	184	85	12
19	M	34	181	82	12
20	M	34	167	61	1
21	M	25	181	79	8
22	M	34	170	65	3
23	M	28	170	70	11
24	M	27	179	77	8
Média		31	173	69	6
D.P.		5	6	6	6

D.P.I. = desvio do peso ideal; D.P. = desvio padrão

O voluntário 11 não concluiu o ensaio.

4.2.3.2 PROCEDIMENTO DO ENSAIO DE BIOEQUIVALÊNCIA

O ensaio foi do tipo quantitativo direto, com delineamento aleatório, cruzado e aberto, formando-se dois grupos de voluntários, A e B. Na Fase 1, os voluntários do grupo A receberam um comprimido de Androcur® contendo 100 mg de acetato de ciproterona, empregado como produto de referência, enquanto que os do grupo B receberam 1 comprimido de Androsteron® contendo 100 mg de acetato de ciproterona, considerado como produto teste. Entre as fases houve um período de “wash out” de 27 dias, correspondente a, no mínimo, 10 vezes o valor de meia-vida de eliminação de acetato de ciproterona.

O quadro 4 mostra o desenho amostral para o ensaio de bioequivalência de comprimidos contendo 100 mg de acetato de ciproterona.

Quadro 4 - Desenho amostral para ensaio de biodisponibilidade relativa de comprimidos contendo acetato de ciproterona

Voluntário	Fase 1	Fase 2
1	R	T
2	T	R
3	T	R
4	R	T
5	T	R
6	T	R
7	R	T
8	R	T
9	R	T
10	R	T
11	T	R
12	T	R
13	R	T
14	T	R
15	R	T
16	T	R
17	R	T
18	T	R
19	T	R
20	R	T

Voluntário	Fase 1	Fase 2
22	R	T
23	T	R
24	R	T

R= Produto referência: Androcur® comprimidos contendo 100 mg de acetato de ciproterona, lote 14616A, produzidos por Schering do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

T= Produto teste: Androsteron® comprimidos contendo 100 mg de acetato de ciproterona, lote PI0004, produzidos por Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.

4.2.3.3 LOCAL E FORMA DE INTERNAÇÃO DOS VOLUNTÁRIOS

Os voluntários foram internados na noite anterior ao estudo, aproximadamente às 19:30 horas, no Hospital Universitário da USP. Receberam jantar padronizado às 20:30 horas e após as 23:00 horas a ingestão de qualquer alimento ou líquido foi proibida. Permaneceram em jejum até a administração dos medicamentos, que ocorreu às 7:00 horas. Nas duas fases, os voluntários permaneceram no local do ensaio durante, aproximadamente, 24 horas, para coletas até a décima segunda hora após a administração do medicamento, retornando ao hospital para as demais coletas, mas sem internação.

4.2.3.4 ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS

Os comprimidos foram administrados aos voluntários pela manhã, após jejum de 8 horas, e foram ingeridos com auxílio de 200 mL de água à temperatura ambiente.

4.2.3.5 PERÍODO DE JEJUM E ALIMENTAÇÃO

O período de jejum antes da administração dos medicamentos foi de, no mínimo, 8 horas.

Os voluntários receberam almoço, lanche e jantar padronizados, respectivamente, quatro, sete e onze horas após a administração dos medicamentos.

Os voluntários foram orientados a não ingerir bebidas alcoólicas, café e outras bebidas xânticas 48 horas antes do ensaio, e durante a sua realização estas bebidas não foram oferecidas. Além disso, foram orientados a não tomarem qualquer medicamento uma semana antes do estudo ou durante sua realização. Entretanto, em caso de necessidade, a pesquisadora foi comunicada.

4.2.3.6 COLETA, PROCESSAMENTO E ARMAZENAMENTO DE AMOSTRAS

Foram coletadas amostras de 8 mL de sangue em tubo heparinizado a 0; 1; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 12; 24; 72; 120; 168 e 216 horas após a administração dos produtos. As amostras foram centrifugadas a 3500 rpm durante 15 minutos e o plasma, em duplicata, foi armazenado a -20°C em freezer até a realização do ensaio para quantificação do fármaco.

4.2.3.7 QUANTIFICAÇÃO DE ACETATO DE CIPROTERONA NAS AMOSTRAS DE PLASMA

A quantificação de acetato de ciproterona nas amostras de plasma foi realizada conforme metodologia descrita no item 4.2.1.1.

As amostras de plasma dos voluntários que receberam acetato de ciproterona foram purificadas conforme procedimento descrito no item 4.2.1.5, e analisadas paralelamente à curva de calibração com sete pontos (faixa de concentração de 8,5 a 400 ng/mL) e a amostras em triplicata de plasma de controle de qualidade em três concentrações (alta: 320ng/mL; média: 180ng/mL; baixa: 25ng/mL).

As amostras de plasma da curva de calibração e de controle de qualidade correspondem a amostras de concentrações conhecidas, preparadas com a matriz biológica em estudo. A análise em paralelo garante a qualidade e a verificação da estabilidade das amostras biológicas dos voluntários que receberam acetato de ciproterona durante o procedimento analítico.

4.2.4 AVALIAÇÃO DA BIOEQUIVALÊNCIA ENTRE OS MEDICAMENTOS TESTE E REFERÊNCIA

A bioequivalência entre os dois produtos foi determinada após a quantificação de acetato de ciproterona nas amostras de plasma provenientes do estudo clínico, através da comparação dos parâmetros farmacocinéticos relativos à absorção do fármaco a partir das duas formulações (RITSCHER, 1992; SHARGEL, YU, 1992).

Foram avaliados parâmetros relacionados à quantidade e fármaco absorvido e à velocidade de absorção.

Parâmetros relacionados à quantidade de fármaco absorvida:

- ⇒ ASC_{0-t} : área sob a curva de decaimento plasmático do fármaco, determinada pelo método de trapezóides, do tempo zero ao tempo t , no qual t é o tempo relativo à última concentração determinada experimentalmente;
- ⇒ $ASC_{0-\infty}$: área total sob a curva de decaimento plasmático do fármaco, determinada pelo método de trapezóides, do tempo zero ao tempo infinito, ou seja, $ASC_{0-t} + C_t/K_{el}$, onde: C_t é a última concentração determinada experimentalmente e K_{el} é a constante de eliminação do fármaco da fase terminal.

Parâmetros relacionados à velocidade de absorção do fármaco:

- ⇒ C_{max} : concentração plasmática máxima que o fármaco atinge após administração, determinada diretamente a partir das curvas de concentração plasmática *versus* tempo, sem interpolação;
- ⇒ t_{max} : tempo necessário para C_{max} , determinado diretamente a partir das curvas de concentração plasmática *versus* tempo, sem interpolação.

Também foram calculados os seguintes parâmetros farmacocinéticos relativos à eliminação:

- ⇒ $t_{(1/2)el}$: meia-vida de eliminação plasmática do fármaco, calculada conforme:

$$t_{(1/2)el} = \frac{0.693}{k_{el}}$$

onde k_{el} : constante de velocidade de eliminação do fármaco, determinada a partir da equação que define a parte terminal da curva de decaimento plasmático em função do tempo.

Para excluir o segundo pico da curva de decaimento plasmático, as concentrações plasmáticas foram recalculadas. A presença do segundo pico foi confirmada pelo seguinte procedimento (EZZET *et al.*, 2001):

$$R_{u,v} = (C_u - C_v) / C_v$$

Onde,

C_u : concentração plasmático do fármaco no tempo t ;

C_v : concentração plasmático do fármaco anterior ao tempo t .

Os resultados menores que 0,001, obtidos através da equação descrita acima, não foram considerados. A presença de recirculação êntero-hepática foi associada com valores de $R_{u,v}$ maiores que 0,001. Os resultados de $R_{u,v}$ antes da ocorrência do C_{max} foram desprezados, pois resulta da absorção. Na confirmação da presença de reabsorção, as concentrações plasmáticas foram recalculadas, sendo que as que antecedem o segundo pico, determinadas por cromatografia, foram mantidas. A seguinte equação foi aplicada (SCHAIQUEVICH *et al.*, 2002):

$$C_m = C_t \times e^{-k_{el} \times \Delta t}$$

Onde,

C_m : concentração plasmático do fármaco no tempo t_n ;

C_t : concentração plasmático do fármaco no tempo t ;

e : base do logaritmo natural (aproximadamente 2,718);

k_{el} : constante de velocidade de eliminação do fármaco;

Δt : $t_n - t$;

t_n : tempo em que ocorre o segundo pico;

t: tempo antes da ocorrência do segundo pico.

Após a determinação dessas concentrações plasmáticas, os parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$ foram recalculados para os produtos teste e referência.

4.2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística dos resultados foi realizada conforme recomendado pelo FDA (United States, 2001) e pela ANVISA (Brasil, 2003f). Os resultados obtidos foram avaliados através da análise da variância (ANOVA) e da construção do intervalo de confiança 90%. Inicialmente, foi realizada análise multivariada, utilizando-se análise de variância (ANOVA), para os parâmetros C_{max} , ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$ na escala original e na escala logarítmica. Em seguida, foi determinado o intervalo de confiança 90 % (I.C. 90 %) para as relações entre os valores de C_{max} , ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$ dos produtos teste e referência, utilizando-se para tal a escala logarítmica. Foi considerado nível de significância (α) menor que 0,05. Dois produtos podem ser considerados bioequivalentes se os intervalos de confiança 90 % para as relações entre os valores de C_{max} , ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$ de ambos, calculados com base nas transformações logarítmicas, estiverem entre 80 e 125 %.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE ACETATO DE CIPROTERONA EM PLASMA

O método desenvolvido demonstrou-se adequado à quantificação de ciproterona em amostras de plasma provenientes de ensaios de bioequivalência, apresentando especificidade, recuperação, linearidade, limite de quantificação, precisão, exatidão e estabilidade de ciproterona e diazepam (padrão interno) adequados (BRESSOLE *et al.*, 1996; CAUSON, 1997; UNITED STATES, 2001; BRASIL, 2003e), conforme apresentado a seguir.

8998/
18668

5.1.1 ESPECIFICIDADE

O método desenvolvido demonstrou-se específico para ciproterona e diazepam (padrão interno), obtendo-se boa resolução destes entre si e dos componentes do plasma, com tempo de retenção aproximadamente de 6,5 minutos para diazepam e 12,0 para ciproterona (Figura 4).

(A)

(B)

Figura 4 - Cromatogramas referentes a amostras de: (A) – plasma obtido de voluntário sadio antes da administração oral de 100 mg de acetato de ciproterona; (B) – plasma obtido de voluntário sadio 4 horas após administração oral de 100 mg de acetato de ciproterona (tempo de retenção = 12,0 minutos), adicionado de padrão interno (tempo de retenção = 6,5 minutos).

5.1.2 RECUPERAÇÃO

A recuperação média da extração foi de 101,79 % para acetato de ciproterona e 105,32% para diazepam, com precisão e exatidão dentro dos limites especificados (Tabela 1).

Tabela 1 - Recuperação média do procedimento de purificação das amostras de plasma para acetato de ciproterona (padrão) e diazepam (padrão interno). Cada valor representa a média de seis determinações.

Concentração de ciproterona (ng/mL)	Recuperação (%)	
	Padrão (CV%)	Padrão interno (CV%)
25	112,71 (8,41)	106,72 (4,70)
180	94,36 (6,96)	101,19 (4,85)
320	98,31 (2,32)	108,03 (2,06)
Média	101,79	105,31

CV = coeficiente de variação

5.1.3 LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO

O limite de quantificação do método foi de 8,5 ng/mL, com precisão de 7,49% e exatidão de 90,96%.

5.1.4 LINEARIDADE

O método mostrou-se linear entre as concentrações de 8,5 e 400 ng/mL. A curva média é apresentada na Figura 5. A Tabela 2 apresenta os parâmetros relativos à média de 6 curvas de calibração. Cada ponto representa a média de seis determinações.

Figura 5 - Curva de calibração referente ao método analítico para quantificação de acetato de ciproterona em plasma por cromatografia líquida de alta eficiência.

Tabela 2 - Parâmetros relativos a curva de calibração do método analítico para quantificação de acetato de ciproterona em plasma por CLAE na faixa de concentração de 8,5 a 400 ng/mL.

Parâmetro	Valor
Inclinação (a)	0,0029
Intercepto (b)	-0,0069
Coefficiente de correlação (r^2)	0,998

5.1.5 PRECISÃO

A precisão variou entre 2,81 e 5,52 % para amostras analisadas no mesmo dia (intra-dia) e entre 6,17 e 8,34 % para amostras analisadas em dias diferentes (inter-dias). Os resultados estão apresentados na Tabela 3.

5.1.6 EXATIDÃO

A exatidão intra-dia variou entre 106,48 e 110,82% e a exatidão inter-dias, entre 98,01 e 105,42% (Tabela 3).

Tabela 3 - Precisão e exatidão intra-dia e inter-dias referentes a método analítico para quantificação de acetato de ciproterona em plasma por cromatografia líquida de alta eficiência. Cada valor representa a média de seis e nove determinações, para análise intra e inter-dias, respectivamente.

Concentração (ng/mL)	Precisão (%)		Exatidão (%)	
	Intra-dia	Inter-dias	Intra-dia	Inter-dias
25	5,52	8,34	110,19	98,01
180	4,98	6,17	110,82	105,42
320	2,81	6,82	106,48	99,75

5.1.7 ESTABILIDADE

5.1.7.1 ESTABILIDADE NOS CICLOS DE CONGELAMENTO E DESCONGELAMENTO

As amostras mantiveram-se estáveis quando mantidas a -20°C e analisadas após três ciclos de congelamento e descongelamento (Tabela 4, 5 e 6).

Tabela 4 - Estabilidade de acetato de ciproterona em amostras analisadas imediatamente após o preparo e em amostras submetidas a um ciclo de congelamento e descongelamento. Cada resultado representa a média de três determinações.

Concen. Nominal	Amostras recém-preparadas			Ciclo 1			
	Conc. Det.	Precisão	Exatidão	Conc. Det.	Precisão	Exatidão	Desvio
(ng/mL)	(ng/mL)	(%)	(%)	(ng/mL)	(%)	(%)	(%)
25	26,63	4,54	106,50	27,58	2,96	110,31	3,58
180	167,67	4,62	93,15	184,61	2,17	102,56	10,10
320	313,71	3,90	98,03	321,18	3,87	100,37	2,39

Desvio= desvio em relação à amostra recém-preparada

Tabela 5 - Estabilidade de acetato de ciproterona em amostras analisadas imediatamente após o preparo e em amostras submetidas a dois ciclos de congelamento e descongelamento. Cada resultado representa a média de três determinações.

Concen. Nominal	Amostras recém-preparadas			Ciclo 2			
	Conc. Det.	Precisão	Exatidão	Conc. Det.	Precisão	Exatidão	Desvio
(ng/mL)	(ng/mL)	(%)	(%)	(ng/mL)	(%)	(%)	(%)

Concen. Nominal	Amostras recém-preparadas			Ciclo 2			
	Conc.	Precisão	Exatidão	Conc.	Precisão	Exatidão	Desvio
	Det.			Det.			
(ng/mL)	(ng/mL)	(%)	(%)	(ng/mL)	(%)	(%)	(%)
25	25,00	4,38	99,99	23,52	3,74	94,07	-5.92
180	173,88	5,18	96,60	183,41	4,20	101,89	5.48
320	311,02	1,76	97,19	308,79	7,83	96,50	-0.71

Desvio= desvio em relação à amostra recém-preparada

Tabela 6 - Estabilidade de acetato de ciproterona em amostras analisadas imediatamente após o preparo e em amostras submetidas a três ciclo de congelamento e descongelamento. Cada resultado representa a média de três determinações.

Concen. Nominal	Amostras recém-preparadas			Ciclo 3			
	Conc.	Precisão	Exatidão	Conc.	Precisão	Exatidão	Desvio
	Det.			Det.			
(ng/mL)	(ng/mL)	(%)	(%)	(ng/mL)	(%)	(%)	(%)
25	22,78	5,99	91,10	25,53	7,53	102,13	12,11
180	162,24	7,00	90,13	173,03	3,39	96,13	6,66
320	292,77	6,91	91,49	300,77	2,34	93,99	2,73

Desvio= desvio em relação à amostra recém-preparada

5.1.7.2 ESTABILIDADE DE CURTA DURAÇÃO

Os resultados da estabilidade de curta duração estão apresentados na Tabela 7. Os resultados foram comparados com os de amostras recém-preparadas, sendo aceitos desvios entre $\pm 15\%$.

Tabela 7 - Estabilidade de acetato de ciproterona em amostras de plasma analisadas imediatamente após o preparo e em amostras analisadas após permanecerem à temperatura ambiente por 4 horas. Cada resultado representa a média de três determinações.

Concen. Nominal	Amostras recém-preparadas			Amostras processadas após 4 horas à temperatura ambiente			
	Conc.	Precisão	Exatidão	Conc.	Precisão	Exatidão	Desvio
	Det.			Det.			
	(ng/mL)	(%)	(%)	(ng/mL)	(%)	(%)	(%)
25	23,64	3,09	94,58	25,58	3,47	102,33	8,19
180	187,15	2,02	103,97	182,48	2,04	101,38	-2,50
320	314,69	1,12	98,34	313,65	1,97	98,01	-0,33

Desvio= desvio em relação à amostra recém-preparada

5.1.7.3 ESTABILIDADE PÓS-PROCESSAMENTO

A estabilidade pós-processamento, representada pela estabilidade no tempo e condições de análise, foi avaliada durante o período de espera no injetor automático até a introdução da amostra no sistema cromatográfico, período correspondente a 24 horas (Tabelas 8). Foi avaliada também a estabilidade por 48 horas (Tabelas 9) à temperatura ambiente.

Tabela 8 - Estabilidade de acetato de ciproterona em amostras de plasma analisadas imediatamente após o preparo e em amostras analisadas 24 horas após o procedimento de purificação. Cada resultado representa a média de três determinações.

Concen. Nominal	Amostras recém-preparadas			Amostras analisadas 24 horas após o processamento			
	Conc.	Precisão	Exatidão	Conc.	Precisão	Exatidão	Desvio
	Det.			Det.			
	(ng/mL)	(%)	(%)	(ng/mL)	(%)	(%)	(%)
25	23,64	3,09	94,58	24,80	9,12	99,20	4,88
180	187,15	2,02	103,97	180,44	4,56	100,24	-3,59
320	314,69	1,12	98,34	306,25	0,72	95,70	-2,68

Desvio= desvio em relação à amostra recém-preparada

Tabela 9 - Estabilidade de acetato de ciproterona em amostras de plasma analisadas imediatamente após o preparo e em amostras analisadas 48 horas após o procedimento de purificação. Cada resultado representa a média de três determinações.

Concen. Nominal	Amostras recém-preparadas			Amostras analisadas 48 horas após o processamento			
	Conc.	Precisão	Exatidão	Conc.	Precisão	Exatidão	Desvio
	Det.			Det.			
	(ng/mL)	(%)	(%)	(ng/mL)	(%)	(%)	(%)
25	23,10	4,95	92,38	26,23	11,35	104,92	13,57
180	181,26	0,36	100,70	184,57	2,49	102,54	1,83
320	298,22	3,19	93,19	321,48	2,03	100,46	7,80

Desvio= desvio em relação à amostra recém-preparada

5.1.7.4 ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO

As amostras de plasma de controle de qualidade e amostras de plasma de voluntários que receberam acetato de ciproterona mantiveram-se estáveis por pelo menos 60 dias, conforme resultados apresentados na Tabela 10.

Tabela 10 - Estabilidade de acetato de ciproterona em amostras de plasma de controle qualidade analisadas imediatamente após o preparo e em amostras mantidas à temperatura de -20°C por 60 dias. Cada resultado representa a média de três determinações.

Concen. Nominal	Amostras recém-preparadas			Amostras armazenadas a -20°C durante 60 dias			
	Conc. Det.	Precisão	Exatidão	Conc. Det.	Precisão	Exatidão	Desvio
(ng/mL)	(ng/mL)	(%)	(%)	(ng/mL)	(%)	(%)	(%)
25	26,70	2,77	106,80	26,15	4,93	104,58	-2,08
180	192,48	3,18	106,94	197,82	2,07	109,90	2,77
320	331,72	2,70	103,66	316,25	3,62	98,83	-4,66

Desvio= desvio em relação à amostra recém-preparada

5.1.7.5 ESTABILIDADE DAS SOLUÇÕES PADRÃO

A estabilidade das soluções padrão de acetato de ciproterona e diazepam em metanol foi determinada pela análise diária das mesmas durante as corridas

analíticas das amostras de plasma dos voluntários. A variabilidade apresentada foi de 8,44% e 11,67% para as áreas de padrão e padrão interno, respectivamente.

5.2 QUANTIFICAÇÃO DE ACETATO DE CIPROTERONA EM AMOSTRAS DE PLASMA DE VOLUNTÁRIOS

Do total das 751 amostras de plasma obtidas dos voluntários que participaram do estudo, 735 amostras foram analisadas.

A análise de todas as amostras de plasma contendo acetato de ciproterona foi concluída dentro dos períodos de tempo definidos para estabilidade das amostras e nas condições determinadas na validação do método.

Os sinais cromatográficos foram integrados automaticamente pelo programa do sistema cromatográfico – Merck-Hitachi® Model D-7000, Chromatography Data Station Software version 4.1. Para integração foram utilizados os valores de 2 para “noise” e 20 para “sensitivity”.

5.3 ENSAIO CLÍNICO DE BIOEQUIVALÊNCIA

As amostras do voluntário 11, Fase 1 foram coletadas, porém não foram analisadas. O referido voluntário não compareceu para a internação da Fase 2 e, portanto, foi excluído do estudo. Ao final da etapa analítica estas amostras foram descartadas.

Durante as coletas das amostras foram registrados 11 atrasos na Fase 1 e 12 atrasos na Fase 2. Nenhum destes atrasos foram considerados significativos. O quadro 5 apresenta os atrasos de coleta.

Para o voluntário 22, na Fase 2, não foi possível coletar sua amostra no tempo de 2,5 horas devido ao difícil acesso venoso. Após tentativa frustrada de coleta neste horário, o acesso venoso foi trocado. Este desvio foi considerado para os cálculos dos parâmetros farmacocinéticos.

Durante o estudo, nas Fases 1 e 2 não foram registrados eventos adversos sérios e significativos.

Quadro 5 - Atrasos nas coletas de amostras durante execução do ensaio clínico de biodisponibilidade relativa de comprimidos contendo acetato de ciproterona

Fase 1				
Voluntário	Tempo após a administração (horas)	Horário determinado (horas)	Horário de coleta real (horas)	Atraso (minutos)
01	5:00	12:00	12:02	2
02	2:30	9:30	9:32	2
05	72:00	7:00	7:03	3
07	8:00	15:05	15:07	2
10	24:00	7:05	7:10	5
11	3:00	10:10	10:15	5
11	4:00	11:10	11:13	3
15	216:00	7:10	7:10	10
16	24:00	7:15	7:21	6
22	216:00	7:20	7:30	10
24	72:00	7:20	7:25	5
Fase 2				
Voluntário	Tempo após a administração (horas)	Horário determinado (horas)	Horário de coleta real (horas)	Atraso (minutos)
03	24:00	7:00	7:05	5
03	72:00	7:00	7:07	7
08	3:00	10:05	10:07	2
09	1:00	8:05	8:06	1
12	216:00	7:10	7:12	2
15	24:00	7:10	7:13	3
17	3:30	10:45	10:46	1

Fase 2				
Voluntário	Tempo após a administração (horas)	Horário determinado (horas)	Horário de coleta real (horas)	Atraso (minutos)
18	168:00	7:15	7:21	6
22	1:00	8:20	8:22	2
22	2:00	9:20	9:22	2
22	2:30	9:50	Não coletado	Não se aplica
22	72:00	7:20	7:27	7
22	216:00	7:20	7:30	10

5.4 AVALIAÇÃO DA BIOEQUIVALÊNCIA ENTRE OS MEDICAMENTOS TESTE E REFERÊNCIA

5.4.1 AVALIAÇÃO DA BIOEQUIVALÊNCIA SEM DISTINÇÃO DE PICOS

A tabela 11 apresenta as concentrações plasmáticas médias de acetato de ciproterona após administração, respectivamente, dos produtos de referência (Androcur® 100 mg) e teste (Androsteron® 100 mg) aos voluntários. Os valores individuais estão apresentados no Anexo C.

Tabela 11 - Concentrações plasmáticas médias de acetato de ciproterona após a administração dos produtos referência (Androcur® 100 mg) e teste (Androsteron® 100 mg) 23 voluntários sadios.

Tempo (h)	Concentração plasmática média (ng/mL)					
	Referência (Androcur® 100 mg)			Teste (Androsteron® 100 mg)		
	Média	D.P.	C.V. (%)	Média	D.P.	C.V. (%)
0,0	NQ	-----	-----	NQ	-----	-----
1,0	57,20	44,09	77,08	66,92	38,89	58,11
2,0	115,34	61,75	53,54	132,41	62,43	47,15
2,5	128,84	55,97	43,45	151,01	71,09	47,07
3,0	132,97	48,78	36,69	152,93	66,94	43,77
3,5	137,12	45,80	33,40	152,12	59,74	39,27
4,0	133,31	40,70	30,53	151,92	58,76	38,68
5,0	131,37	38,89	29,60	136,41	46,96	34,43
6,0	109,25	32,16	29,43	118,64	37,47	31,58
8,0	90,46	22,47	24,84	88,20	24,34	27,59
12,0	95,78	21,64	22,60	86,91	22,07	25,40
24,0	64,41	19,34	30,03	59,00	17,97	30,45
72,0	23,48	7,95	33,86	24,52	9,05	36,92
120,0	12,11	7,82	64,57	11,57	7,94	68,58
168,0	6,09	6,87	112,77	7,24	6,53	90,16
216,0	2,87	5,06	176,62	2,49	4,92	197,76

D.P. = desvio padrão; C.V. = coeficiente de variação; NQ = não quantificável

As curvas médias de decaimento plasmático referentes aos dois produtos estão apresentadas na Figura 6. As curvas individuais encontram-se no Anexo C.

Figura 6 - Curvas médias “concentração plasmática *versus* tempo” após administração dos produtos referência (Androcur®, lote 14616A) e teste (Androsteron®, lote PI0004) a 23 voluntários sadios. As barras verticais representam o erro padrão da média.

As tabelas 12 e 13 apresentam os valores médios dos parâmetros farmacocinéticos C_{max} , t_{max} , $t_{(1/2)el}$, ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$, obtidos após administração dos produtos referência (Androcur®, lote 14616A) e teste (Androsteron®, lote PI0004) aos voluntários sadios.

Tabela 12 - Parâmetros farmacocinéticos obtidos após a administração do produto referência (Androcur[®], lote 14616A) a 23 voluntários sadios.

Referência (Androcur [®] , lote 14616A)					
Voluntário	$t_{\max}$	$C_{\max}$	ASC_{0-t}	$ASC_{0-\infty}$	$t_{(1/2)el}$
	(h)	(ng/mL)	(ngxh/mL)	(ngxh/mL)	(h)
1	5,00	138,24	4731,51	5215,53	34,65
2	3,50	92,97	3759,30	4481,89	25,48
3	5,00	129,64	3030,20	3835,26	32,84
4	3,50	196,72	6331,20	7045,90	53,72
5	2,00	151,58	7939,30	8467,15	34,14
6	5,00	189,15	5626,31	6482,54	42,26
7	3,50	164,49	8440,44	8926,28	32,54
8	5,00	171,41	10090,29	11128,47	47,47
9	2,00	234,96	5128,78	5614,71	38,29
10	5,00	116,79	5330,07	6106,44	50,96
12	5,00	113,01	2934,08	3142,21	10,33
13	2,50	207,47	5816,71	6453,33	36,09
14	3,50	86,92	4553,76	5033,79	33,32
15	3,50	215,77	3601,95	3881,86	19,80
16	3,50	134,31	7088,02	7720,91	46,51
17	3,00	232,94	4715,19	5654,97	49,15
18	3,50	111,53	6474,99	7504,36	57,75
19	2,50	188,61	6442,39	6920,24	33,32
20	5,00	206,84	7052,53	8991,20	99,00
21	2,50	121,35	3453,95	4053,33	44,71
22	2,00	157,43	7058,29	7662,27	48,13
23	2,50	120,82	3935,19	4277,77	19,41
24	4,00	175,29	4415,32	5221,06	46,82
Média	3,59	159,05	5563,03	6253,11	40,73
DP	1,10	44,36	1846,11	1995,75	17,34
CV (%)	30,79	27,89	33,19	31,92	42,58

D.P. = desvio padrão; C.V. = coeficiente de variação

Tabela 13 - Parâmetros farmacocinéticos obtidos após a administração do produto teste (Androsteron[®], lote PI0004) a 23 voluntários sadios.

Voluntário	Teste (Androsteron [®] , lote PI0004)				
	$t_{\max}$	$C_{\max}$	ASC_{0-t}	$ASC_{0-\infty}$	$t_{(1/2)el}$
	(h)	(ng/mL)	(ngxh/mL)	(ngxh/mL)	(h)
1	5,00	142,89	5412,21	6373,04	48,46
2	3,00	159,31	4578,57	5170,15	22,95
3	4,00	202,15	6221,03	6845,67	30,26
4	3,00	366,54	8442,45	9644,70	64,17
5	2,00	90,09	5555,08	6004,52	36,09
6	3,50	225,39	4934,55	6482,04	34,14
7	2,00	186,87	6310,82	7408,23	48,13
8	5,00	191,48	9810,21	10667,77	42,52
9	2,50	272,73	4285,57	5142,47	55,44
10	5,00	118,91	5954,19	6690,25	52,50
12	3,50	120,12	2924,22	3108,40	9,97
13	3,50	207,37	6902,93	7705,78	61,88
14	4,00	71,86	2757,80	3390,84	28,29
15	4,00	208,22	3196,25	3731,22	27,39
16	4,00	127,85	5976,55	6400,50	33,80
17	2,50	179,35	4891,37	5625,38	47,79
18	2,00	123,95	6716,00	7464,09	60,26
19	3,50	204,27	5159,34	6115,93	66,63
20	5,00	165,81	6209,12	6962,71	53,72
21	3,50	173,18	4523,34	5104,15	45,29
22	3,50	165,08	8355,74	9437,67	63,00
23	2,50	159,72	3405,86	3755,67	21,19
24	4,00	56,16	2914,28	3531,20	45,29
Média	3,50	170,40	5453,80	6207,06	43,44
DP	0,97	66,44	1852,89	2016,06	15,53
CV (%)	27,58	38,99	33,97	32,48	35,76

D.P. = desvio padrão; C.V. = coeficiente de variação

5.4.2 AVALIAÇÃO DA BIOEQUIVALÊNCIA COM EXCLUSÃO DO SEGUNDO PICO

Para alguns voluntários não foi observada a presença de segundo pico. Nestes casos, foram consideradas as concentrações plasmáticas determinadas experimentalmente. A tabela 14 apresenta as concentrações plasmáticas médias de acetato de ciproterona, com exclusão do segundo pico. Os valores individuais estão apresentados no Anexo D.

Tabela 14 - Concentrações plasmáticas médias de acetato de ciproterona após a administração dos produtos referência (Androcur® 100 mg) e teste (Androsteron® 100 mg), com exclusão do segundo pico.

Tempo (h)	Concentração plasmática média (ng/mL)					
	Referência (Androcur® 100 mg)			Teste (Androsteron® 100 mg)		
	Média	D.P.	C.V. (%)	Média	D.P.	C.V. (%)
0,0	NQ	-----	-----	NQ	-----	-----
1,0	57,20	44,09	3,35	66,92	38,89	2,53
2,0	115,34	61,75	2,33	132,41	62,43	2,05
2,5	128,84	55,97	1,89	151,36	71,09	2,04
3,0	132,97	48,78	1,60	153,14	66,94	1,90
3,5	137,12	45,80	1,45	152,17	59,74	1,71
4,0	133,31	40,70	1,33	151,40	58,76	1,69
5,0	131,37	38,89	1,29	135,10	46,96	1,51
6,0	109,25	32,16	1,28	116,61	37,54	1,40
8,0	87,51	23,84	1,18	87,36	23,72	1,18
12,0	77,83	20,12	1,12	77,01	21,20	1,20
24,0	56,99	16,60	1,27	54,08	17,94	1,44
72,0	22,12	10,64	2,09	22,35	11,81	2,30
120,0	9,64	7,27	3,28	9,36	8,25	3,83
168,0	2,76	4,81	7,59	4,98	6,49	5,67
216,0	0,00	0,00	-----	1,97	4,48	9,92

D.P. = desvio padrão; C.V. = coeficiente de variação; NQ = não quantificável

As curvas médias de decaimento plasmático, desconsiderado o segundo pico, referente aos dos dois produtos estão apresentadas na Figura 7. As curvas individuais encontram-se no Anexo D.

Figura 7 - Curvas médias “concentração plasmática *versus* tempo” após exclusão do segundo pico. As barras verticais representam o erro padrão da média.

A tabela 15 apresenta os valores médios dos parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$ após a administração dos produtos referência (Androcur® 100 mg) e teste (Androsteron® 100 mg), com a exclusão do segundo pico.

Tabela 15 - Parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$ recalculados, com a exclusão do segundo pico.

Voluntário	Androcur®		Androsteron®	
	ASC_{0-t} (ngxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (ngxh/mL)	ASC_{0-t} (ngxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (ngxh/mL)
1	3616,52	4644,41	5412,21	6373,04
2	2189,76	2522,19	3851,84	4319,73
3	2555,49	3234,61	4918,83	6017,52
4	6331,20	7045,90	8442,45	9644,70
5	4592,26	5004,23	4179,50	4632,66
6	5626,31	6482,54	6618,35	7205,38
7	6338,32	6849,78	5387,28	6472,93
8	7406,05	8084,37	9810,21	10667,77
9	4799,59	5331,22	4285,57	5142,47
10	5330,07	6106,44	4542,43	5656,51
12	1411,30	1803,40	1445,91	1811,21
13	5541,73	6111,06	6902,93	7705,78
14	2824,47	3613,59	2275,38	2720,16
15	3601,95	3881,86	3196,25	3731,22
16	6821,09	7420,39	4774,94	5204,59
17	4715,19	5654,97	4891,37	5625,38
18	6123,90	7057,66	6019,78	7004,45
19	5542,51	6008,97	5159,34	6115,93
20	7052,53	8991,20	6209,12	6962,71
21	3453,95	4053,33	4523,34	5104,15
22	5670,50	6829,10	8009,30	8783,98
23	1376,84	2353,41	2144,20	3965,25
24	4415,32	5221,06	1762,66	2585,69
Média	4666,82	5404,60	4989,70	5802,31
D.P.	1766,23	1902,86	2111,46	2184,33
C.V.	37,85	35,21	42,32	37,65

D.P. = desvio padrão; C.V. = coeficiente de variação

5.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

5.5.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS FARMACOCINÉTICOS SEM DISTINÇÃO DE PICOS

A Tabela 16 apresenta os resultados da análise de variância (ANOVA) para avaliação dos efeitos de produto, grupo e período em relação aos parâmetros farmacocinéticos $C_{\max}$, ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$, em escala logarítmica, obtidos após administração dos produtos referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) a 23 voluntários sadios.

Tabela 16 - Resultados da análise de variância (ANOVA) para avaliação dos efeitos de produto, grupo e período em relação aos parâmetros $C_{\max}$, ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$, em escala logarítmica, obtidos após administração dos produtos referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) a 23 voluntários sadios.

Fonte de Variação	Nível Descritivo (p)		
	$\ln C_{\max}$	$\ln ASC_{0-t}$	$\ln ASC_{0-\infty}$
Produto	0,6442	0,6761	0,8182
Grupo	0,0303	0,1147	0,0985
Período	0,2943	0,9521	0,8393

p > 0,05: não há efeito

Os intervalos de confiança 90 % (IC 90 %) para as relações entre os parâmetros farmacocinéticos $C_{\max}$, ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$, em escala logarítmica, obtidos após administração dos produtos referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) a 23 voluntários sadios, são apresentados na Tabela 17.

Tabela 17 - 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 (Androsteron, lote PI0004) e referência (Androcur[®], lote 14616A) a 23 voluntários sadios.

IC 90 %		
In C_{max}	In ASC_{0-t}	In ASC_T
91,0 % – 117,9 %	88,4 % – 107,8 %	90,6 % – 107,8 %

O poder estatístico dos testes utilizados para determinação dos intervalos de confiança 90% das relações entre os parâmetros farmacocinéticos C_{max} , ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$ dos produtos teste e referência, transformados logaritmicamente, está apresentado na Tabela 18.

Tabela 18 - Poder estatístico dos testes utilizados para determinação do intervalo de confiança 90% (IC 90%) das relações entre os parâmetros farmacocinéticos C_{max} , ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$ dos produtos teste (Androsteron[®], lote PI0004) e referência (Androcur[®], lote 14616A) transformados logaritmicamente.

Parâmetro	Poder estatístico (%)
In C_{max}	80,71
In ASC_{0-t}	95,62
In $ASC_{0-\infty}$	98,54

5.5.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS RECALCULADOS

A Tabela 19 apresenta os resultados da análise de variância (ANOVA) para avaliação dos efeitos de produto, grupo e período em relação aos parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$ recalculados, em escala logarítmica.

Tabela 19 - Resultados da análise de variância (ANOVA) para avaliação dos efeitos de produto, grupo e período em relação aos parâmetros ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$ recalculados, em escala logarítmica.

Fonte de Variação	Nível Descritivo (p)	
	$\ln ASC_{0-t}$	$\ln ASC_{0-\infty}$
Produto	0,4073	0,3000
Grupo	0,0396	0,0300
Período	0,3904	0,4433

$p > 0,05$: não há efeito

Os intervalos de confiança 90 % (IC 90 %) para as relações entre os parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$, recalculados, em escala logarítmica são apresentados na Tabela 20.

Tabela 20 - Intervalos de confiança 90% (IC 90 %) para as relações entre os parâmetros ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$ recalculados em escala logarítmica.

IC 90 %	
$\ln ASC_{0-t}$	$\ln ASC_{0-\infty}$
93,9 % - 120,3 %	95,8 % - 119,8 %

O poder estatístico dos testes utilizados para determinação dos intervalos de confiança 90% das relações entre os parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$ dos produtos teste e referência, recalculados e transformados logaritmicamente, está apresentado na Tabela 21.

Tabela 21 - Poder estatístico dos testes utilizados para determinação do intervalo de confiança 90% (IC 90%) das relações entre os parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$ recalculados dos produtos teste (Androsteron[®], lote PI0004) e referência (Androcur[®], lote 14616A) transformados logaritmicamente.

Parâmetro	Poder estatístico (%)
$\ln ASC_{0-t}$	84,16
$\ln ASC_{0-\infty}$	90,67

DISCUSSÃO

Os produtos avaliados, apesar de serem fabricados por indústrias farmacêuticas diferentes, com componentes da formulação diferenciados, cumpriram com as especificações farmacopéias, fato comprovado pelo estudo de equivalência farmacêutica (anexo D). Desta forma, estes produtos no presente estudo podem ser classificados, segundo a ANVISA (BRASIL, 2003c), a Food and Drug Administration (United States, 2004) e a EMEA (1998), como equivalentes farmacêuticos por conterem o mesmo fármaco, na mesma dosagem e forma farmacêutica, e por cumprirem com as especificações farmacopéicas em relação à identidade, teor, qualidade, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução. Entretanto, tal fato não assegura sua intercambialidade. Desta forma, a realização de estudo de bioequivalência torna-se necessária para conclusões definitivas sobre seus efeitos em relação à eficácia e segurança.

Um dos critérios que se deve considerar durante o planejamento do estudo de bioequivalência é verificar se o delineamento selecionado pode identificar e isolar a variabilidade inter-individual na análise de dados. Para a avaliação da bioequivalência desses dois produtos, empregou-se estudo do tipo quantitativo direto, com delineamento aleatório, cruzado e aberto, formando-se dois grupos.

Este tipo de desenho permite administrar a todos os voluntários os dois produtos (teste e referência) em diferentes períodos. O estudo cruzado é um planejamento de blocos aleatorizados modificados nos quais cada bloco recebe mais de uma formulação de um mesmo fármaco em períodos diferentes. Um bloco pode ser um indivíduo ou um grupo de indivíduos. Os indivíduos em cada bloco recebem uma seqüência diferente de formulações. As vantagens em se utilizar esse tipo de desenho para estudos de bioequivalência são:

- ⇒ a administração de ambos os produtos para cada voluntário reduz a variabilidade inter-individual, pois cada indivíduo serve como seu próprio controle, o que permite uma comparação do indivíduo com ele mesmo para as diferentes formulações;
- ⇒ remove a variabilidade inter-individual da comparação entre as formulações, o que torna o teste de diferença de tratamentos em geral mais poderoso;
- ⇒ com uma randomização apropriada dos indivíduos para a sequência das administrações, fornece a melhor estimativa imparcial para as diferenças entre as formulações (CHOW & LIU, 2000).

A aleatorização assegura a validade das inferências estatísticas, que normalmente são baseadas nas suposições de que os erros do desenho empregado são variáveis aleatórias independentemente distribuídas (MARZO & BALANT, 1995).

O período de *washout* é definido como o intervalo de tempo entre dois tratamentos para que a formulação administrada num período não interfira no próximo. O experimento cruzado deve ser usado quando não existe efeito residual nos períodos, pois a sua presença tem um grande impacto na inferência estatística e será necessário distinguir a diferença entre o efeito do fármaco e os efeitos residuais. Entre as fases deste estudo houve um período de *washout* de 27 dias, intervalo de tempo superior a 10 meias-vidas do acetato de ciproterona, evitando a presença de possíveis efeitos residuais com a total eliminação do fármaco.

A bioequivalência dos produtos foi avaliada quantificando-se o fármaco em plasma, através de metodologia bioanalítica desenvolvida e previamente validada, a fim de garantir a qualidade e a confiabilidade dos resultados deste estudo.

A literatura apresenta diversos trabalhos para quantificação de acetato de ciproterona em soro (HUBER *et al.*, 1988; DIKKESCHEI *et al.*, 1990; BAUMANN *et*

al., 1996), plasma (CANNEL *et al.*, 1981; FRITH, PHILLIPOU, 1985; KUHNZ, 1987; CHRISTIAENS *et al.*, 2003; CHRISTIAENS *et al.*, 2004), pele humana (HASSONVILLE *et al.*, 2004) e urina (FRITH, PHILLIPOU, 1985).

Existem três tipos diferentes de métodos disponíveis para quantificação de acetato de ciproterona: cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) com detecção no ultravioleta ou por espectrometria de massa, radioimunoensaio (RIA) e cromatografia gasosa/espectrometria de massa (CG/MS).

FRITH e PHILLIPOU (1985) compararam os métodos de RIA e CLAE-UV para determinação de acetato de ciproterona utilizando uma mesma amostra de plasma. Ao compararem os resultados obtiveram um coeficiente de correlação (r) de 0,81, indicando que não há uma boa correlação entre ambos os métodos.

O método RIA é muito sensível para quantificação de acetato de ciproterona, com limite de quantificação de aproximadamente 50 pg/mL (HUBER *et al.*, 1988; BAUMANN *et al.*, 1996; KUHNZ *et al.*, 1997). Entretanto, este método não é específico, pois apresenta reações cruzada de 15-20% com o principal metabólito, 15 β -hidroxi-acetato de ciproterona (FRITH, PHILLIPOU, 1985). A técnica de CLAE oferece algumas vantagens em relação ao método RIA, pois é mais específica e permite a quantificação simultânea de acetato de ciproterona e seu principal metabólito (FRITH, PHILLIPOU, 1985; HUBER *et al.*, 1988; BAUMANN *et al.*, 1996). Entretanto, apesar da técnica de CLAE-UV ser superior ao método RIA, pode somente ser aplicado nos estudos em que é administrada alta dose de acetato de ciproterona, pois seu limite de quantificação é maior que 1 ng/mL (CHRISTIAENS *et al.*, 2004). CHRISTIAENS *et al.* (2004) desenvolveram um método de análise usando CLAE com detecção por espectrofotometria de massa, e em vista do baixo desvio padrão relativo (D.P.R.) obtido no limite de quantificação de 0,3 ng/mL,

sugeriram a possibilidade de melhorar a sensibilidade do método, para ser aplicado em estudos com baixas concentrações de acetato de ciproterona. DIKKESCHEI *et al.* (1990) avaliaram os resultados obtidos por CLAE-UV com aqueles obtidos por CG/MS, considerada técnica de referência, e concluiu que o método desenvolvido por CLAE é confiável por apresentar linearidade e precisão combinadas com uma boa correlação (coeficiente de correlação de 0,94) com o método CG/MS. A técnica CG/MS é sensível e específica, apresentando um limite de quantificação de 500 pg/mL, contudo esta técnica tem como desvantagem seu elevado custo, o que acaba limitando sua utilização (BAUMANN *et al.*, 1996).

Atualmente, a cromatografia líquida de alta eficiência com detecção no ultravioleta, com comprimento de onda variando entre 260 nm 282, é a técnica mais utilizada para quantificação de acetato de ciproterona nas diferentes matrizes biológicas, por ser rápida, sensível, específica e permitir a quantificação simultânea de fármaco e seu metabólito.

A técnica de cromatografia líquida de alta eficiência com detecção no ultravioleta foi escolhida por ser específica, exata e precisa, além de apresentar linearidade na faixa de trabalho, sendo assim adequada e sensível para estudos de farmacocinética, biodisponibilidade e bioequivalência.

As amostras provenientes de matrizes biológicas necessitam de pré-tratamento antes de serem analisadas no sistema cromatográfico, devido à existência de proteínas e interferentes que são incompatíveis com as colunas cromatográficas (QUEIROZ *et al.*, 2001). Tratamentos típicos incluem precipitação de proteínas, extração líquido-líquido e extração em fase sólida.

Extrações convencionais requerem técnicas complexas, demoradas e repetitivas, desta maneira, tem se buscado automatizar os procedimentos, utilizando

a extração em fase sólida diretamente acoplada aos equipamentos de quantificação. KUHNZ (1987) e CHRISTIAENS *et al.* (2003) utilizaram um sistema consistindo de uma pré-coluna para purificação das amostras e posterior transferência das amostras purificadas por inversão de fluxo (cerca de 4 minutos) na pré-coluna para a coluna analítica. O mesmo procedimento de purificação de amostras de plasma, com pequenas modificações, foi utilizado por CHRISTIAENS *et al.* em 2004 para quantificação de acetato de ciproterona usando cromatografia líquida de alta eficiência com detecção por espectrometria em massa. Este tipo de extração, apesar de representar uma simplificação importante, apresenta como limitações o alto custo e a limitada vida útil da pré-coluna de purificação. KUHNZ (1987) observou aumento de largura e uma diminuição de altura do pico após 100 injeções de 200 µL de amostras de plasma e CHRISTIAENS *et al.* (2003) observaram a deterioração da pré-coluna após 400 injeções de 200 µL da amostra de plasma centrifugada. Apesar do aumento de número de injeções (1000 injeções de 30 µL de plasma) obtido por CHRISTIAENS *et al.* (2004) com uso de CLAE acoplado a espectrometria de massa, este método tem como desvantagem seu alto custo.

A extração sólida é outro recurso usado para purificar amostras biológicas. HUBER *et al.* (1988) purificaram acetato de ciproterona em soro humano usando metanol como eluente, assim como DIKKESCHEI *et al.* (1990), que acrescentou mais uma etapa ao procedimento, extraíndo o eluído metanólico com diclorometano.

FRITH e PHILLIPOU (1985) realizaram a extração líquido-líquido de acetato de ciproterona. A purificação foi feita com éter etílico com agitação de 30 minutos, seguida de lavagem do extrato etéreo com hidróxido de sódio e água. Entretanto estes procedimentos não foram suficientes para separar os interferentes quando

analisados por cromatografia, e uma nova etapa de extração sólida foi adicionada, o que na prática ocasiona um grande consumo de tempo.

O método bioanalítico utilizado no presente trabalho foi desenvolvido e validado com base na literatura mencionada anteriormente, e apresentou algumas vantagens em relação ao procedimento de purificação, à escolha de padrão interno e aos parâmetros cromatográficos, como fluxo da fase móvel e tempo de corrida.

Considerando que o principal metabólito de acetato de ciproterona (15 β -hidroxi-acetato de ciproterona) possui parâmetros farmacocinéticos similares ao fármaco, e que as mesmas concentrações de acetato de ciproterona são convertidas em 15 β -hidroxi-acetato de ciproterona (HUBER *et al.*, 1988), a determinação da bioequivalência foi realizada quantificando o fármaco, apesar de 15 β -hidroxi-acetato de ciproterona também possuir atividade antiandrogênia. A FDA também recomenda a quantificação do fármaco, e não do metabólito, em estudos de bioequivalência, visto que o perfil de concentração *versus* tempo do fármaco é mais sensível a mudanças da formulação que o do metabólito (UNITED STATES, 2002).

Para acetato de ciproterona foi escolhida a extração líquido-líquido com a utilização de acetato de etila em meio básico, com dupla extração para adequada recuperação do fármaco.

Ao desenvolver um método, a escolha de padrão interno é uma das considerações importantes. A escolha do padrão interno é orientada pela estrutura do fármaco em estudo, e o mesmo é adicionado no início das análises às amostras para verificar e minimizar os erros decorrentes de possíveis perdas durante todas as etapas de pré-tratamento, já que a concentração do fármaco é definida pela razão entre as respostas do fármaco e do padrão interno (CAUSON, 1997). Em alguns trabalhos, os padrões internos foram sintetizados (CANNEL *et al.*, 1981; FRITH,

PHILLIPOU, 1985), o que exige um trabalho maior, já que é necessário caracterizá-lo, além de realizar testes para definir sua pureza.

Neste trabalho, diazepam foi o padrão interno de escolha e apresentou adequada seletividade e recuperação no método desenvolvido.

O fluxo da fase móvel utilizado (1,1 mL/min) foi menor que o fluxo utilizado por KUHNZ (1987), HUBER *et al.* (1988) e HASSONVILLE *et al.* (2004) e maior que o fluxo utilizado por DIKKESCHEI *et al.* (1990) e CHRISTIAENS *et al.* (2003).

O tempo de análise cromatográfica de cada amostra foi de 15 minutos, enquanto que a maioria dos trabalhos consultados apresenta um tempo de análise de 20 minutos. Esta aparente pequena diferença é de grande importância, uma vez que, o presente estudo de bioequivalência prevê a análise de cerca de 750 amostras a serem analisadas. Desta forma, foi possível reduzir o tempo de utilização do cromatógrafo, a quantidade de fase móvel necessária e o desgaste da coluna.

A recuperação média foi de 101,79% para o acetato de ciproterona e de 105,32% para o padrão interno, demonstrando uma boa recuperação do fármaco e padrão interno após o procedimento de purificação das amostras de plasma.

O limite de quantificação (8,5 ng/mL) foi inferior ao obtido por KUHNZ (1987), KUHNZ *et al.* (1997), CHRISTIAENS *et al.* (2003), HASSONVILLE *et al.* (2004) e próximo ao obtido por HUBER *et al.* (1988). A precisão e exatidão na determinação deste parâmetro foram de 7,49% e 90,96%, respectivamente, estando dentro dos critérios de aceitabilidade que estabelecem exatidão máxima de $\pm 20\%$ em relação à concentração nominal, com coeficiente de variação de no máximo 20% (BRESSOLE *et al.*, 1996; BRASIL, 2003).

O método é linear na faixa de concentração de 8,5 a 400 ng/mL de acordo com a análise de regressão da curva de calibração, que demonstrou coeficiente de correlação de 0,998.

Os resultados obtidos na determinação da precisão e exatidão intra e inter-ensaios indicaram que a metodologia empregada foi adequada, apresentando valores de precisão inferiores a 10% e exatidão entre 98 a 111%. Para análise de amostras de acetato de ciproterona no mesmo dia (intra-ensaio), a precisão variou entre 2,81 e 5,52% e exatidão entre 106,48 e 110,82%. Os valores obtidos das amostras analisadas em dias diferentes (inter-ensaios) apresentaram precisão entre 6,17 e 8,34% e exatidão entre 98,01 e 105,4%. Estes resultados estão de acordo com os critérios estabelecidos para avaliação destes parâmetros (BRESSOLE *et al.*, 1996; BRASIL, 2003).

Amostras de plasma contendo acetato de ciproterona mantidas a -20°C e submetidas a três ciclos de congelamento e descongelamento demonstraram que as mesmas permanecem estáveis por até três ciclos de congelamento e descongelamento. A avaliação da estabilidade de amostras processadas e não processadas é de grande importância para verificar a validade e a confiabilidade dos resultados obtidos, no que se refere ao tempo e condições de análise e a problemas operacionais que podem ocorrer durante o procedimento de rotina. As amostras de plasma processadas e mantidas por 24 e 48 horas à temperatura ambiente não demonstraram alteração significativa em relação a amostras analisadas imediatamente após o processamento. Da mesma forma amostras de plasma descongeladas e mantidas à temperatura ambiente durante 4 horas não apresentaram alterações em relação a amostras processadas imediatamente após o congelamento. A estabilidade de longa duração determina o tempo em que amostras

provenientes de estudos clínicos podem permanecer armazenadas sem prejuízo da qualidade. Este período foi de 60 dias, durante o qual as amostras mantiveram-se estáveis. Durante o período de validação e análise de amostras de voluntários, as soluções-padrão utilizadas para preparação diária da curva de calibração, armazenadas a -20°C , não apresentaram degradação, com desvio médio de 8,44% para acetato de ciproterona e 11,67% para diazepam.

De acordo com os resultados obtidos e apresentados, o método contemplou os requisitos de especificidade, sensibilidade, linearidade, precisão e exatidão, justificando sua aplicação em estudos de bioequivalência.

As curvas médias de decaimento plasmático obtidas para os produtos teste (Androsteron[®] 100 mg – Bergamo, lote PI0004) e referência (Androcur[®] 100 mg – Schering, lote 14616A) foram semelhantes, da mesma forma que as médias dos parâmetros farmacocinéticos C_{max} (referência: 159,05 ng/mL; teste: 170,40 ng/mL), t_{max} (referência: 3,59 h; teste: 3,50 h) e ASC_{0-t} (referência: 5563,03 ngxh/mL; teste: 5453,80 ngxh/mL) e $ASC_{0-\infty}$ (referência: 6253,11 ngxh/mL; teste: 6207,06 ngxh/mL).

Os valores médios de C_{max} (referência: 159,05 ng/mL; teste: 170,40 ng/mL) obtidos neste trabalho foram inferiores aos obtidos por HUBER *et al.* (1988), BAUMANN *et al.* (1996) e KUHNZ *et al.* (1997), cujos valores médios apresentam-se entre 239,2 e 285,6 ng/mL, e segundo BAUMANN *et al.* (1996), a grande variação nas concentrações máximas deve-se ao fato de que a absorção do fármaco no trato gastrointestinal ocorre num período extenso (de 1,5 a 6 horas). Os resultados obtidos por RIA foram superiores, com valores entre 131 e 455,4 ng/mL, devido às reações cruzadas com o seu principal metabólito (BAUMANN *et al.*, 1996).

Em relação ao $t_{\max}$ os valores médios encontrados (referência: 3,59 h; teste: 3,50 h) foram próximos aos relatados por outros autores (MAHLER *et al.*, 1998 e MARTINDALE, 1999), entretanto foram superiores aos observados por BAUMANN *et al.* (1996) e KUNZ *et al.* (1997), com valores médios entre 2,6 e 2,8 horas.

Os valores de $ASC_{0-\infty}$ relatados por BAUMANN *et al.* (1996) de 6535,7 ngxh/mL para produto teste e 6861,7 ngxh/mL para produto referência foram os valores que mais se assemelharam aos encontrado neste trabalho (referência: 6253,11 ngxh/mL; teste: 6207,06 ngxh/mL).

Os valores obtidos para meia-vida de eliminação deste trabalho (referência: 40,73 h; teste: 43,44 h) também foram semelhantes aos obtidos por BAUMANN *et al.* (1996) (42,8 h para produto teste e 43,9 h para produto referência).

Após a administração oral de acetato de ciproterona, as curvas de decaimento plasmático, da maioria dos indivíduos apresentaram dois picos, o primeiro entre 1,5 a 6 horas após a administração e o segundo entre 6 a 8 horas, verificado também por BAUMANN *et al.* (1996). O primeiro pico, considerado como o pico principal, pode ser atribuído à absorção inicial do fármaco após a administração oral, e o segundo pico devido à recirculação êntero-hepática. Para a determinação de $C_{\max}$, foi utilizado o primeiro pico (BAUMANN *et al.*, 1996).

Segundo RITSCHER (1987), deve-se excluir a área de reabsorção da área total da curva plasmática, pois a fração reabsorvida será calculada novamente, sendo que já foi considerada ao ser absorvida.

Desta forma, os parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$ foram recalculados para os produtos teste e referência, excluindo-se o segundo pico da curva plasmática. As médias recalculadas de ASC_{0-t} (referência: 4666,82 ngxh/mL;

teste: 4989,70 ngxh/mL) e $ASC_{0-\infty}$ (referência: 5404,60 ngxh/mL; teste: 5802,31 ngxh/mL) apresentaram-se semelhantes.

A análise multivariada, realizada através de análise de variância (ANOVA) é utilizada para determinar a probabilidade dos conjuntos de resultados serem idênticos ou diferentes entre os dois grupos. Nos ensaios de bioequivalência a ANOVA avalia os efeitos período, grupo e produto indicando se existiu ou não qualquer um desses efeitos no estudo, ou seja, verifica se houve ou não diferença significativa entre as duas fases do ensaio, entre os dois grupos de indivíduos do ensaio e entre os dois produtos administrados para os valores dos parâmetros farmacocinéticos de C_{max} , ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$. A observação do efeito período ou fase na análise não invalida o ensaio de bioequivalência, uma vez que a ANOVA verifica a igualdade dos produtos (tratamentos), independentemente da ocorrência dos mesmos. Espera-se que um ensaio bem elaborado e consistente não apresente diferenças estatisticamente significativas. Entretanto, ela pode ocorrer de forma aleatória e não invalida o ensaio, desde que as causas sejam devidamente investigadas e justificadas. O efeito grupo ou seqüência relaciona-se com a ordem em que as formulações são administradas aos voluntários. A observação deste efeito tem pouca importância na análise de dados, uma vez que o efeito grupo é geralmente causado por uma diferença entre os grupos de indivíduos, sendo absorvido pela fonte de variação inter-individual (KANO, 2002; EMIKO, 2005). De acordo com a Farmacopéia Americana (UNITED STATES Pharmacopeia, 2005), esta observação ocorre em cerca de 10% dos estudos de bioequivalência, e este ensaio pode ser aceita se alguns critérios forem observados:

- ⇒ é um estudo de dose única;
- ⇒ ensaio envolve somente voluntários sadios e normais;

- ⇒ o fármaco não é uma substância endógena;
- ⇒ um período de eliminação adequado foi aplicado entre as duas fases;
- ⇒ o estudo satisfaz todos os critérios científicos e estatísticos, tais como protocolo de ensaio, método validado, coleta adequada de dados, análise estatística apropriada e intervalos de confiança aceitáveis.

Sob outras circunstâncias, o ensaio deve ser refeito.

O efeito produto indica se existe ou não igualdade entre os produtos avaliados. A constatação deste indica que os produtos não são iguais, mas não implica que eles não sejam clinicamente equivalentes. Produtos clinicamente equivalentes devem apresentar resultados dentro do intervalo de confiança 90% de 80 a 125% e, assim, estar de acordo com os critérios de bioequivalência (EMIKO, 2005).

No presente estudo, a análise de variância (ANOVA) realizada para avaliação do efeito de produto, grupo e período em relação aos parâmetros farmacocinéticos avaliados demonstrou ausência destes efeitos em ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$ para os valores calculados com todos os picos da curva plasmática. A ANOVA indicou ainda ausência de efeito de produto e período para C_{max} , mas presença de efeito grupo para este parâmetro.

Para cálculos com a exclusão do segundo pico, referente à recirculação entero-hepática, a análise de variância indicou ausência do efeito de produto e período para os dois parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$, por outro lado, revelou o efeito grupo para ambos os parâmetros.

A constatação do efeito grupo não significa que as formulações avaliadas não sejam bioequivalentes, apenas que há uma diferença entre os grupos de indivíduos. E tal efeito não interfere no resultado final observado, pois o presente estudo

contemplou todos os requisitos citados pela Farmacopéia Americana (UNITED STATES Pharmacopeia, 2003) descritos acima.

O intervalo de confiança determina se existem grandes diferenças entre os parâmetros médios avaliados. A construção do intervalo de confiança 90% para verificar a diferença dos produtos deve ser baseada nas razões entre as médias dos dados transformados em logaritmos. A conclusão da bioequivalência é alcançada quando este intervalo de confiança está compreendido entre 80 e 125% (United States, 2001; Brasil, 2003).

O resultado do intervalo de confiança 90% para $C_{\max}$ (91,0 a 117,9%) encontra-se dentro dos limites estabelecidos.

Os intervalos de confiança 90% para os parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} (93,9 a 120,3%) e $ASC_{0-\infty}$ (95,8 a 119,8%) obtidos com a exclusão do segundo pico apresentaram-se dentro do limite estabelecido.

Em relação aos parâmetros farmacocinéticos discriminados de forma convencional, com a inclusão de todos os picos, os resultados do intervalo de confiança 90% foram de 88,4 a 107,8% e 90,6 a 107,8%, respectivamente, para ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$.

Comparando-se os dois estudos, pode-se observar que o estudo com inclusão dos dois picos possui coeficiente de variação Intra-individual menor, portanto os IC tem menor amplitude. Apesar disso, os parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$, determinados com a exclusão do pico causado pela recirculação entero-hepática e os determinados sem distinção de picos, apresentaram-se dentro dos critérios estabelecidos, demonstrando que neste caso, a consideração ou não do segundo pico não afeta o resultado.

Portanto, como os intervalos de confiança 90% de $C_{\max}$, ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$, e ambas as situações, apresentaram-se dentro dos limites estabelecidos, os produtos podem ser considerados bioequivalentes.

O poder de teste de um estudo de bioequivalência é definido como a probabilidade de aceitar a conclusão da análise entre produto teste e referência corretamente. Altos valores de poder estatístico indicam que a probabilidade dos resultados serem válidos é grande. O poder do teste dependerá do tamanho da amostra, variância dos resultados e nível de significância desejado, e indica se o número de voluntários foi adequado.

O valor de poder estatístico do teste obtido para o parâmetro $C_{\max}$ foi 81%. Para os parâmetros de ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$ obtidos com a exclusão do segundo pico, os valores de poder estatístico foram de 84% e 91%, respectivamente. Já os valores de poder estatístico para os parâmetros de ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$ obtidos com todos os picos foram de 96% e 99%, respectivamente. Estes valores indicam que o número de voluntários que participaram no estudo foi adequado.

Desta forma, a avaliação dos resultados obtidos permite concluir que não houve diferença significativa entre a quantidade de fármaco absorvida e a velocidade desse processo, após administração das formulações teste e referência, ou seja, as duas formulações possuem biodisponibilidades estatisticamente equivalentes, de forma que podem ser administrados de maneira intercambiável.

Considerando que o câncer de próstata metastático é a segunda causa de óbitos por câncer em homens, e que para 2006, estima-se a ocorrência de 47.280 casos novos para este tipo de câncer (INCA, 2006), o presente trabalho contribui por ampliar o acesso ao tratamento, pois permite que o consumidor opte com segurança pelo de menor custo dentre os medicamentos do mercado.

A normatização regulatória dos produtos farmacêuticos quanto à segurança, eficácia e qualidade torna a comercialização e a fabricação desses produtos mais criteriosa. Este rigor técnico-sanitário garante a segurança da população brasileira, e acrescida da promoção do acesso da população a medicamentos, permitem a melhoria das condições da saúde pública do país.

CONCLUSÕES

Com base nos resultados apresentados no presente estudo pode-se concluir que:

- ⇒ o método analítico desenvolvido e validado para a quantificação de acetato de ciproterona em plasma humano demonstrou adequadas sensibilidade, reprodutibilidade, recuperação, linearidade e estabilidade. Estas características justificaram sua utilização em ensaios de bioequivalência;
- ⇒ o produto teste Androsteron® 100 mg, lote PI0004 – Bergamo pode ser considerado bioequivalente ao produto Androcur® 100 mg lote 14616A – Schering, segundo critérios estabelecidos pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) e estes medicamentos podem ser administrados a pacientes de forma intercambiável.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BALTOGIANNIS, D.; GIANNAKOPOULOS, X.; CHARALABOPOULOS, K.; SOFIKITIS, N. Monotherapy in advanced prostate cancer: nan overview. *Experimental Oncology*, v.26, n.3, p.185-191, 2004.
2. BARRET, J.S.; BATRA, V.; CHOW, A.; COOK, J.; GOULD, A.L.; HELLER, A.H.; LO, M.W.; PATTERSON, S.D.; SMITH, B.P.; STRITAR, J.A.; VEJA, J.M.; ZARIFFA, N. PhRMA perspective on population and individual bioequivalence. *Journal of Clinical Pharmacology*, v.40, p.561-570, 2000a.
3. BARRET, J.S.; BATRA, V.; CHOW, A.; COOK, J.; GOULD, A.L.; HELLER, A.H.; LO, M.W.; PATTERSON, S.D.; SMITH, B.P.; STRITAR, J.A.; VEJA, J.M.; ZARIFFA, N. Update to the PhRMA perspective on population and individual bioequivalence. *Journal of Clinical Pharmacology*, v.40, p.571-572, 2000b.
4. BAUMANN, A.; KULMANN, H.; GORKOV, V.; MAHLER, M.; KUHNZ, W. Radioimmunological analysis of cyproterone acetate in human serum: comparison with a gás chromatographic/mass spectrometric method and influence of each method on the outcome of a bioequivalence trial. *Arzneimittel Forschung*, v.46, n.4, p.412-418, 1996.
5. BEIGI, A.; SOBHI, A.; ZARRINKOUB, F. Finasteride versus cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, v.87, p.29-33, 2004.
6. BRAMBILLA, G.; MARTELLI, A. Are some progestins genotoxic liver carcinogens? *Mutation Research*, v.512, p.155-163, 2002.
7. BRASIL. Lei n.9787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a lei n.6360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, n.29, 11 fev. 1999a. Seção 1, p.1-2.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. VisaLegis. *Resolução RDC n.41, de 28 de abril de 2000*. Determina que as entidades ou empresas que porventura pretendam cadastrar-se junto à ANVS/MS para se habilitarem à realização dos ensaios de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade e/ou bioequivalência deverão proceder ao preenchimento de formulário específico disponível, via Internet, no endereço eletrônico <http://anvs.saude.gov.br>, seção da Rede Brasileira de Laboratórios, item cadastramento. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=1237&word=>. Acesso em: 25/03/2005.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. VisaLegis. *Resolução RDC n.10, de 2 de janeiro de 2001*. Aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=19777&word=>. Acesso em: 25/03/2005.

10. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. VisaLegis. *Resolução RDC n.133, de 29 de maio de 2003a*. Dispõe sobre o registro de medicamento similar e dá outras providências. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=7901&word=>. Acesso em: 25/03/2005.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. VisaLegis. *Resolução RDC n.134, de 29 de maio de 2003b*. Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=7904&word=>. Acesso em: 20/04/2005.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. VisaLegis. *Resolução RDC n.135, de 29 de maio de 2003c*. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=7909&word=>. Acesso em: 20/04/2005.
13. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. VisaLegis. *Resolução RE n.896, de 29 de maio de 2003d*. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária determina a publicação do "Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência". Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=3690&word=>. Acesso em: 20/04/2005.
14. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. VisaLegis. *Resolução n.899, de 29 de maio de 2003e*. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária determina a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos"; fica revogada a Resolução RE n.475, de 19 de março de 2002. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=15132&word=>. Acesso em: 22/04/2005.
15. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. VisaLegis. *Resolução RE n.898, de 29 de maio de 2003f*. Determina a publicação do "Guia para planejamento e realização da etapa estatística de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência" anexo. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=2489&word=>. Acesso em: 22/04/2005.
16. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. VisaLegis. *Resolução RE n.397, de 12 de novembro de 2004*. Determina a publicação do "Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência". Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=20200&word=>. Acesso em: 22/04/2005.

17. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. VisaLegis. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos Genéricos. Listas. Comercializados por Ordem de Referência. *Listas de Medicamentos Genéricos Comercializados (por ordem alfabética de medicamento de referência) Atualizado até 15/05/2006*. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/lista/display.pdf>. Acesso em: 22/04/2005.
18. BRASIL. Resolução n.391, de 9 de agosto de 1999. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o Regulamento técnico para medicamentos genéricos. *Diário Oficial da União*, Brasília, n.152, 10 ago. 1999b. Seção 1, p.62-69.
19. BRASIL. Resolução RDC n.84, de 19 de março de 2002. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 20 mar. 2002. Seção 1, p.75-77.
20. BRESSOLE, F.; BROMET-PETIT, M.; AUDRAN, M. Validation of liquid chromatographic and gas chromatographic methods: applications to pharmacokinetics. *Journal of Chromatography, B: Biomedical Sciences and Applications*, v.686, n.1, p.3-10, 1996.
21. BUENO, M.M. *Implantação, evolução, aspectos técnicos e perspectiva da biodisponibilidade relativa e bioequivalência de medicamentos genéricos e similares no Brasil*. São Paulo, 2004. 135p. Tese de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.
22. CALDWELL, J. Stereochemical determinants of the nature and consequences of drug metabolism. *Journal of Chromatography, A*, v.694, p.39-48, 1995.
23. CANNELL, G.R.; MORTIMER, R.H.; THOMAS, M.J. High-performance liquid chromatographic estimation of cyproterone acetate in human plasma. *Journal of Chromatography*, v.226, p.492-497, 1981.
24. CAUSON, R. Validation of chromatographic methods in biomedical analysis: viewpoint and discussion. *Journal of Chromatography, B: Biomedical Sciences and Applications*, v.689, n.1, p.175-180, 1997.
25. CHARMAN, W.N.; PORTER, C.J.H.; MITHANI, S.; DRESSMAN, J.B. Physicochemical and physiological mechanisms for the effects of food on drug absorption: the role of lipids and pH. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.86, n.3, p.269-282, 1997.
26. CHEN, M.L.; LESKO, L.J. Individual bioequivalence revisited. *Clinical Pharmacokinetics*, v.40, n.10, p.701-706, 2001.
27. CHIOU, W.L. The rate and extent of oral bioavailability versus the rate and extent of oral absorption: clarification and recommendation of terminology. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, v.28, n.1, p.3-6, 2001.

28. CHOW, S.C.; LIU, J.P. *Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies*. New York: Marcel Dekker, 1992. p.1-5. (Statistics: textbooks and monographs, v.133).
29. CHRISTIAENS, B.; CHIAP, P.; RBEIDA, O.; CELLO, D.; CROMMEN, J.; HUBERT, P. Fully automated method for the liquid chromatographic determination of cyproterone acetate in human plasma using restricted access material sample pre-treatment. *Journal of Chromatography, B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, v.795, n.1, p.73-82, 2003.
30. CHRISTIAENS, B.; FILLET, M.; CHIAP, P.; RBEIDA, O.; CECCATO, A.; STREEL, B.; DE GRAEVE, J.; CROMMEN, J.; HUBERT, PH. Fully automated method for the liquid chromatographic-tandem mass spectrometric determination of cyproterone acetate in human plasma using restricted access material for on-line sample clean-up. *Journal of Chromatography, A*, v.1056, p.105-110, 2004.
31. COLBURN, W.A.; KEEFE, D.L. Bioavailability and bioequivalence: average, population and/or individual. *Journal of Clinical Pharmacology*, v.40, p.559-560, 2000.
32. COLLETTE, L.; REIJKE, T.M.; SCHRÔDER, F.H. Prostate specific antigen: a prognostic marker of survival in good prognosis metastatic prostate cancer? *European Urology*, v.44, 182-189, 2003.
33. CONSIGLIERI, V.O.; STORPIRTIS, S. Bioequivalência de medicamentos: objetivos, parâmetros farmacocinéticos, delineamento experimental e critérios de avaliação. *Revista Brasileira de Ciências Farmaceuticas*, v.36, n.1, p.13-21, 2000.
34. CancerHelp UK, the largest volunteer-supported cancer research organisation in the world. Accredited by NHS Direct Information Partners. Disponível em: <http://www.cancerhelp.org.uk/help/default.asp?page=19446#gen>. Acesso em: 22/03/2006.
35. DAMIÃO, R.; MODESTO, A.S.S.; JACOBINO, A.O.; CARRERETTE, F.B.; ROCHA, G. Câncer de próstata metastático – complicações. *International Brazilian Journal Urology*, vol. 30, suppl. 1, p. 40-46, 2004.
36. DENIS, L.J.; GRIFFITHS, K. Endocrine treatment in prostate cancer. *Seminars in Surgical Oncology*, v.18, p.52-74, 2000.
37. DIGHE, S.V. A review of the safety of generic drugs. *Transplantation Proceedings*, v.31, suppl.3A, p.23S-24S, 1999.
38. DIKKESCHEI, L.D.; WOLTERS, B.G.; RUYTER-BUITENHUIS, A.W.; NAGEL, G.T.; SLEIJFER, D.T.; WILLEMSE, P.H.B.; VAN DER SLIK, W. Determination of megestrol acetate and cyproterone acetate in serum of patients with advanced breast cancer by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography*, v.529, n.1, p.145-154, 1990.

39. DRESSMAN, J.B.; HÖRTER, D. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v.46, p.75-87, 2001.
40. DRUG INFORMATION HANDBOOK INTERNATIONAL with Canadian and International Drug Monographs. Hudson, Ohio: Lexi Comp. Inc, 2004. p. 304-306.
41. EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS. Evaluation of Medicines for Human Use, Evaluation Unit. Committee for Proprietary Medicinal Products. *Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence*. London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2001. 17p.
42. EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS. Human Medicines Evaluation Unit. Committee for Proprietary Medicinal Products. *Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence*. London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998. 18p.
43. EZZET, F.; KRISHNA, G.; WEXLER D.B.; STATKEVICH, P.; KOSOGLOU, T.; BATRA, V.K. A population pharmacokinetic model that describes multiple peaks due to enterohepatic recirculation of ezetimibe. *Clinical Therapeutics*, v.23, n.6, p.871-885, 2001.
44. FERRAZ, H.G. Avaliação biofarmacêutica *in vitro* e *in vivo* (bioequivalência) de comprimidos de ampicilina 500 mg comercializados no Brasil. São Paulo, 1997. 135p. Tese de Doutorado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.
45. FLEISHER, D.; LI, C.; ZHOU, Y.; PAO, L.-H.; KARIM, A. Drug, meal and formulation interactions influencing drug absorption after oral administration: clinical implications. *Clinical Pharmacokinetics*, v.36, n.3, p.233-254, 1999.
46. FRIEDMAN, G.; LAMOUREUX, E.; SHERKER, A.H. Fatal fulminant hepatic failure due to cyproterone acetate. *Digestive Diseases and Sciences*, v.44, n.7, p.1362-1363, 1999.
47. FRITH, R.G.; PHILLIPOU, G. 15-Hydroxycyproterone acetate and cyproterone acetate levels in plasma and urine. *Journal of Chromatography*, v.338, p.179-186, 1985.
48. GLEITER, C.H.; KLOTZ, U.; KUHLMANN, J.; BLUME, H.; STANISLAUS, F.; HARDER, S.; PAULUS, H.; POETHKO-MÜLLER, C.; HOLZ-SLOMCZYK, M. When are bioavailability studies required?: a german proposal. *Journal of Clinical Pharmacology*, v.38, p.904-911, 1998.
49. GOODMAN & GILMAN'S the pharmacological basis of therapeutics. 9. ed. New York: MacGraw-Hill, 1996. cap. 58, p. 1077-1078.
50. GOODMAN & GILMAN'S the pharmacological basis of therapeutics. 15. ed. New York: MacGraw-Hill, 2003. cap. 59, p. 1239.

51. GUYTON, A.C.; HALL, J.E. *Human physiology and mechanisms of disease*. 6.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1997. p.488-504, 789-803.
52. HAMMERSTEIN, J.; MECKIES, J.; LEO-ROSSBERG, I.; MOLTZ, L.; ZIELSKE, F. Use of cyproterone acetate (CPA) in the treatment of acne, hirsutism and virilism. *Journal of Steroid Biochemistry*, v.6, p.827-836, 1975.
53. HAMMERSTEIN, J.; MOLTZ, L.; SCHWARTZ, U. Antiandrogens in the treatment of acne and hirsutism. *Journal of Steroid Biochemistry*, v.19, n.1B, p.591-597, 1983.
54. HANCOCK, B.C.; PARKS, M. What is the true solubility advantage for amorphous pharmaceuticals? *Pharmaceutical Research*, v.17, n.4, p.397-404, 2000.
55. HASSONVILLE, S.H.; CHIAP, P.; LIEGEOIS, J.-F.; EVRARD, B.; DELATTRE, L.; CROMMEN, J.; PIEL, G.; HUBERT, P. Development and validation of a high-performance liquid chromatographic method for the determination of cyproterone acetate in human skin. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v.36, p.133-143, 2004.
56. HAUCK, W.W.; HYSLOP, T.; CHEN, M.-L.; PATNAIK, R.; WILLIAMS, R.L.; FDA POPULATION/INDIVIDUAL BIOEQUIVALENCE WORKING GROUP. Subject-by-formulation interaction in bioequivalence: conceptual and statistical issues. *Pharmaceutical Research*, v.17, n.4, p.375-380, 2000.
57. HAUSCHKE, D.; STEINIJANS, V.W. The U.S. draft guidance regarding population and individual bioequivalence approaches: comments by a research-based pharmaceutical company. *Statistics in Medicine*, v.19, p.2769-2774, 2000.
58. HILDEN, L.R.; MORRIS, K.R. Physics of amorphous solids. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.93, n.1, p.3-12, 2004.
59. HÖRTER, D.; DRESSMAN, J.B. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v.46, p.75-87, 2001.
60. HUBER, J.; ZELLINGER, R.; SCHIMIDT, J.; TÄUBER, U.; KUHNZ, W.; SPONA, J. Pharmacokinetics of cyproterone acetate and its main metabolite 15 β -hydroxy-cyproterone acetate in young healthy women. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*, v.26, n.11, p.555-561, 1988.
61. INCA. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Câncer de próstata. Estimativa de Incidência de câncer no Brasil. Disponível em: www.inca.gov.br/conteudoview.asp?id=339. Acesso em: 20/07/2006.
62. KALINKOVA, G.N. Studies of beneficial interactions between active medicaments and excipients in pharmaceutical formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, v.187, p.1-15, 1999.

63. KANO, E.K. *Avaliação biofarmacêutica de formulações contendo cefadroxil: estudo in vitro e in vivo (bioequivalência)*. São Paulo, 2002. 233p. Tese de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.
64. KIMANANI, E.; STYPINSKI, D.; CURTIS, G.; STILES, M.; HEESSELS, P.; LOGAN, S.; NELSON, K.; GERMAIN, E.; BOSWELL, G. A contract research organization's response to the new FDA guidance for bioequivalence/bioavailability studies for orally administered drug products. *Journal of Clinical Pharmacology*, v.40, n.10, p.1102-1108, 2000.
65. KOONO, E.E.M. *Avaliação de bioequivalência de comprimidos contendo 500 mg de tinidazol*. São Paulo, 2005. 155p. Tese de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.
66. KUHNZ, W. Automated high-performance liquid chromatographic assay for cyproterone acetate and 15 β -hydroxycyproterone acetate in plasma. *Journal of Chromatography*, v.420, p.432-438, 1987.
67. KUHNZ, W.; KULMANN, H.; FUHRMEISTER, A. Investigation into the age-dependence of the pharmacokinetics of cyproterone acetate in healthy male volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v.53, p.75-80, 1997.
68. LANCHOTE, V.L.; ROCHA, A.; ALBUQUERQUE, F.U.V.; COELHO, E.B.; BONATO, P.S. Stereoselective analysis of fluvastatin in human plasma for pharmacokinetic studies. *Journal of Chromatography, B: Biomedical Sciences and Applications*, v.765, n.1, p.81-88, 2001.
69. LIMA, V.L.E. Os fármacos e a quiralidade: uma breve abordagem. *Química Nova*, v.20, n.6, p.657-663, 1997.
70. LYONS, F.; SHUSTER, S. Indirect evidence that the action of cyproterone acetate on the skin is due to a metabolite. *Clinical Endocrinology*, v.19, p.53-55, 1983.
71. MAHLER, C.H.; VERHELST, J.; DENIS, L. Clinical pharmacokinetics of the antiandrogens and their efficacy in prostate cancer. *Clinical Pharmacokinetics*, v.34, n.5, p.405-417, 1998.
72. MARTINDALE: the extra pharmacopeia. 31.ed. London: Pharmaceutical Press, 1996. p. 1440-1441.
73. MARZO, A. Clinical pharmacokinetic registration file for NDA and ANDA procedures. *Pharmacological Research*, v.36, n.6, p.425-447, 1997.
74. MARZO, A. Open questions on bioequivalence: some problems and some solutions. *Pharmacological Research*, v.40, n.4, p.357-368, 1999.
75. MARZO, A.; BALANT, L.P. Bioequivalence: an update reappraisal addressed to applications of interchangeable multi-source pharmaceutical products. *Arzneimittel Forschung*, v.45, n.2, p.109-115, 1995.

76. MARZO, A.; MONTI, N.C. Acceptable and unacceptable procedures in bioavailability and bioequivalence trials. *Pharmacological Research*, v.38, n.5, p.419-404, 1998.
77. MARZO, A.; VUKSIC, D.; CRIVELLI, F. Bioequivalence of endogenous substances facing homeostatic equilibria: an exemple with potassium. *Pharmacological Research*, v.42, n.6, p.523-525, 2000.
78. MEHVAR, R.; JAMALI, F. Bioequivalence of chiral drugs. *Clinical Pharmacokinetics*, v.33, n.2, p.133-141, 1997.
79. MENDA, M.E., org. *Manual médico: medicamentos genéricos*. São Paulo: Lemos, 2002. p.53-57.
80. MEREDITH, P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. *Clinical Therapeutics*, v.25, n.11, p.2875-2890, 2003.
81. MOLTZ, L.; RÔMMLER, A.; POST, K.; SCHWARTZ, U.; HAMMERSTEIN, J. Medium dose cyproterone acetate (CPA): effects on hormone secretion and on spermatogenesis in men. *Contraception*, v.21, n.4, p.393-413, 1980.
82. NATION, R.L.; SANSOM, L.N. Bioequivalence requirements for generic products. *Pharmacology & Therapeutics*, v.62, p.41-55, 1994.
83. NIESCHLAG, E.; ZITZMANN, M.; KAMISCHKE, A. Use of progestins in male contraception. *Steroids*, v.68, p.965-972, 2003.
84. PANCHAGNULA, R.; THOMAS, N.S. Biopharmaceutics and pharmacokinetics in drug research. *International Journal of Pharmaceutics*, v.201, p.131-150, 2000.
85. PAPAGEORGIOU, C. Enterohepatic recirculation: a powerful incentive for drug discovery in the inosine monophosphate dehydrogenase field. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, v.1, n.1, p.71-77, 2001.
86. PATRICK, J.E.; KOSOGLU, T.; STAUBER, K.L.; ALTON, K.B.; MAXWELL, S.E.; ZHU, Y.; STATKEVICH, P.; IANNUCCI, R.; CHOWDHURY, S.; AFFRIME, M.; CAYEN, M.N. Disposition of the selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in healthy male subjects. *Drug Metabolism and Disposition*, v.30, n.4, p.430-437, 2002.
87. PIDGEN, A. Bioequivalence and generic prescribing: an industrial view. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v.38, p.11-16, 1996.
88. PORTA, V. *Avaliação da bioequivalência de formulações do mercado nacional contendo fluconazol*. São Paulo, 1999. 129p. Tese de Doutorado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.
89. PRÓ-GENÉRICOS - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS. *Genéricos. História. História dos medicamentos genéricos no Brasil*. São Paulo: Pró-Genéricos. Disponível em: www.progenericos.org.br. Acesso em: 20/04/2005.

90. RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; MOORE, P.K. O Sistema reprodutor. In:_. *Farmacologia*. Rio de Janeiro: Guanabara, 2004. cap.29, p.488-794.
91. RENTSCH, K.M. The importance of stereoselective determination of drugs in the clinical laboratory. *Journal of Biochemical and Biophysical Methods*, v.54, n.1/3, p.1-9, 2002.
92. RESCIGNO, A. Bioequivalence. *Pharmaceutical Research*, v.9, n.7, p.925-928, 1992.
93. RITSCHER, W.A. Aspects for bioavailability and bioequivalence revision: possible implications on clinical pharmacology. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, v.9, n.7, p.453-459, 1987.
94. ROBERTS M.S.; MAGNUSSON, B.M.; BURCZYNSKI, F.J.; WEISS, M. Enterohepatic circulation: physiological, pharmacokinetic and clinical implications. *Clinical Pharmacokinetics*, v.41, n.10, p.751-790, 2002.
95. SCHAIQUEVICH, P.; NISELMAN, A.; RUBIO, M. Comparation of two compartmental models for describing ranitidine's plasmatic profiles. *Pharmacological Research*, v.45, n.5, p.399-405, 2002.
96. SERRA, C.H.R. *Avaliação biofarmacotécnica de comprimidos contendo cefalexina: cinética de dissolução e bioequivalência*. São Paulo, 1998. 206p. Tese de Doutorado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.
97. SIDDIQUE, Y.H.; AFZAL, M. Genotoxic potential of cyproterone acetate: a possible role of reactive oxygen species. *Toxicology in Vitro*, v.19, p.63-68, 2005.
98. SINGH, B.N. Effects of food on clinical pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics*, v.37, n.3, p.213-255, 1999.
99. SINGHAL, D., CURATOLO, W. Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v.56, p 335-347, 2004.
100. STONE, P.; HARDY, J.; HUDDART, R.; A'HERN, R.; RICHARDS, M. Fatigue in patients with prostate cancer receiving hormone therapy. *European Journal of Cancer*, v. 36, p. 1134-1141, 2000.
101. STORPIRTIS, S.; CONSIGLIERI, V.O. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos: aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. *Revista de Farmácia e Bioquímica da Universidade de São Paulo*, v.31, n.2, p.63-70, 1995.
102. STORPIRTIS, S.; MARCOLONGO, R.; GASPAROTTO, F.; VILANOVA, C.M. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2004. Disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/divulga/artigos/genericos_referencia.pdf. Acesso em: 27/03/2005.

103. STORPIRTIS, S.; OLIVEIRA, P.G.; RODRIGUES, D.; MARANHO, D. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v.35, n.1, p.1-16, 1999.
104. SUTTLE, A.B.; BROUWER, K.L.R. Bile flow but not enterohepatic recirculation influences the pharmacokinetics of ranitidine in the rat. *Drug Metabolism and Disposition*, v.22, n.2, p.224-232, 1994.
105. UNITED States Pharmacopoeia: USP 24. Rockville: United States Pharmacopoeia Convention, 1999.
106. UNITED States Pharmacopoeia: USP 28. Rockville: United States Pharmacopoeia Convention, 2005. p. 2642-2648.
107. UNITED STATES. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. *Guidance for Industry: statistical approaches to establishing bioequivalence*. 2001. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/guidance/3616fnl.pdf>. Acesso em: 01/12/2004.
108. UNITED STATES. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. *Guidance for Industry: bioanalytical method validation*. 2001. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/guidance/4252fnl.pdf>. Acesso em: 01/12/2004.
109. UNITED STATES. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. *Guidance for Industry: Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products – general considerations*. 2002. p.1-24. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/guidance/4964dft.htm>. Acesso em: 01/12/2004.
110. UNITES STATES. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Drug Specific Information. *Tindamax Labeling*. 2004b. 8p. Disponível em: http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/21618_tindamax_lbl.pdf. Acesso em: 01/12/2004.
111. UNITES STATES. National Archives and Records service. Office of the Federal register. Code of Federal regulations. Title 21: Food and Drugs. Subchapter D: Drugs for human use. Part 320. Bioavailability and Bioequivalence Requirements. 2004a. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/CFRSearch.cfm?CFRPart=320>. Acesso em: 01/12/2004.
112. VIPPAGUNTA, S.R.; BRITAIN, H.G.; GRANT, D.J.W. Crystalline solids. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v.48, n.1, p.3-26, 2001.

113. WAGNER, J.G. An overview of the analysis and interpretation of bioavailability studies in man. *Arzneimittel Forschung*, v.26, n.1A, p.105-108, 1976.
114. WARD, S.; PERKINS, M.; ZHANG, J.; ROBERTS, C.J.; MADDEN, C.E.; LUK, S.Y.; PATEL, N.; EBBENS, S.J. Identifying and mapping surface amorphous domains. *Pharmaceutical Research*, v.22, n.7, p.1195-1202, 2005.
115. YACOBI, A.; MASSON, E.; MOROS, D.; GANES, D.; LAPOINTE, C.; ABOLFATHI, Z.; LEBEL, M.; GOLANDER, Y.; DOEPNER, D.; BLUMBERG, T.; COHEN, Y.; LEVITT, B. Who needs individual bioequivalence studies for narrow therapeutic index drugs?: a case for warfarin. *Journal of Clinical Pharmacology*, v.40, p.826-835, 2000.
116. ZANINI, A.C.; OGA, S. FARMACOLOGIA APLICADA. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 1994. p. 623-649.
117. ZARIFFA, N.M.; PATTERSON, S.D.; BOYLE, D.; HYNECK, M. Case studies, practical issues and observations on population and individual bioequivalence. *Statistics in Medicine*, v.19, n.20, p.2811-2820, 2000.

ANEXO A

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

Ofício CEP nº 005/2004

São Paulo, 20 de fevereiro de 2004.

Ilmo(a) Sr(a).
Valentina Porta

Vimos informar que o Comitê de Ética em Pesquisa da FCF/USP, em reunião realizada em 24 de novembro passado, **APROVOU** o projeto "Avaliação da biodisponibilidade relativa de comprimidos contendo 50 mg de acetato de ciproterona produzidos por Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda. e Schering do Brasil Química e Farmacêutica Ltda." (Protocolo nº 233) apresentado por Vossa Senhoria.

Lembramos que após a execução de 50% do cronograma do projeto, deverá ser apresentado um relatório parcial, de acordo com o Artigo 18 – item C, da Portaria FCF-111/97.

Atenciosamente,

Profª. Drª. Dulcinéia Saes Parra Abdaila
Coordenadora do Comitê de Ética
em Pesquisa da FCF/USP

hospital universitário
universidade de são paulo

São Paulo, 16 de abril de 2004.

Il^{mo}(a) S^r(a)

Dra. Valentina Porta

Departamento de Farmácia

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Projeto de Pesquisa** “Avaliação da biodisponibilidade relativa de comprimidos contendo 50mg de Acetato de Ciproterona produzidos por Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda e Schering do Brasil, Química e Farmacêutica Ltda” - **Registro CEP:448/04**

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária de 2 de abril de 2004, analisou o projeto de pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**, bem como seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios anuais (parciais ou final, em função da duração da pesquisa), de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde 196 de 10-10-1996, item VII.13.d.. O **primeiro relatório** está previsto para **2 de abril de 2005**.

Atenciosamente,

Dra. Maria Teresa Zúñi da Costa

Coordenadora

Comitê de Ética em Pesquisa – CEP

ANEXO B

ANEXO A

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

(obrigatório para Pesquisa Científica em Seres Humanos - Resoluções CNS 196/96 e 251/97)

1. Identificação do voluntário

Nome:.....Sexo:.....

Identidade:..... Nascimento:.....

Endereço:.....

Telefone:.....

2. Informações sobre a pesquisa

Título: AVALIAÇÃO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA DE COMPRIMIDOS CONTENDO 100 MG DE ACETATO DE CIPROTERONA PRODUZIDOS POR LABORATÓRIO QUÍMICO FARMACÊUTICO BERGAMO LTDA. E SCHERING DO BRASIL, QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA.

Pesquisadores envolvidos: Profa. Dra. Valentina Porta, Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo, Profa. Dra. Cristina Helena dos Reis Serra e Farmacêutica Eunice Kazue Kano

Avaliação de risco: risco mínimo

3. Informações ao voluntário

Justificativa e objetivos da pesquisa: (esclarecer o voluntário sobre a finalidade da pesquisa): Este estudo pretende comparar dois tipos de comprimidos contendo ciproterona, produzidos por duas indústrias diferentes. A ciproterona é um remédio usado no tratamento de câncer de próstata, na terapia da puberdade precoce masculina, e da masculinização e acne nas mulheres.

Procedimentos: (esclarecer o voluntário sobre os procedimentos a que será submetido): Para ser incluído no estudo, você será submetido a exames clínicos e laboratoriais, com quatro coletas de amostras de sangue e uma de urina. Será feito também um eletrocardiograma. Ao final do estudo estes mesmos exames laboratoriais e clínico serão repetidos, juntamente com o eletrocardiograma. Você será internado no Setor de Ensaios Clínicos do Hospital Universitário da USP, localizado à Av. Prof. Lineu Prestes, 2565, Cidade Universitária, Butantã, São Paulo, SP, na noite anterior ao estudo. Você não poderá levar nenhum tipo de alimento para o hospital, pois, a partir do momento da internação, você receberá dieta padronizada. No dia do estudo você tomará um comprimido de um dos produtos com água. Além disso, o jejum deverá ser mantido até quatro horas depois de tomar o remédio. Para avaliar a absorção do fármaco pelo organismo serão realizadas coletas de sangue nos seguintes tempos 0, 1, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 72, 120, 168 e 216 horas. Este procedimento será repetido com o outro comprimido, com intervalo de, no mínimo vinte e três dias. Para evitar que sua veia seja punccionada muitas vezes, será colocado um sistema apropriado para a retirada de sangue.

Ocorrência de efeitos indesejáveis (esclarecer os voluntários sobre possíveis efeitos indesejáveis associados ao ensaio): A ciproterona é um remédio utilizado mundialmente. Entre os países que aprovaram sua utilização estão os Estados Unidos e os países da Europa. Também no Brasil sua utilização é permitida pelo Ministério da Saúde. A ciproterona geralmente é bem tolerada. Devido a administração de duas doses únicas de 100 mg de ciproterona o aparecimento de algum efeito desagradável é pouco provável. Entretanto é contra-indicado em pacientes com tumores no fígado, doenças debilitantes e depressão. Algumas reações desagradáveis são: anemia, mudanças na pressão sanguínea, sonolência, retardo e mudança de estado de ânimo, dores de cabeça e depressões, ganho de peso, náuseas (enjôo), diarreia, indigestão, dor de barriga, atrofia óptica (perda da visão) e falta de ar. Entretanto, tais reações são observadas em pacientes que recebem ciproterona por muitos dias. Nas condições em que será realizado o presente estudo (administração de doses únicas de 100 mg de ciproterona) é improvável o aparecimento de algum desses efeitos. Durante a coleta de sangue, algumas pessoas podem sentir fraqueza e até mesmo desmaiar por causa da picada. Também podem surgir hematomas e dor no local da picada. Entretanto, esses efeitos são passageiros e não são graves. A coleta de amostras será acompanhada por um médico que poderá atendê-lo no caso de alguma eventualidade, além de esclarecer qualquer dúvida.

médico que poderá atendê-lo no caso de alguma eventualidade, além de esclarecer qualquer dúvida.

Benefícios esperados: Alguns tipos de remédio não necessitam de ensaios em seres humanos para verificar se agem da mesma forma no organismo e se podem ser substituídos entre si. Entretanto, conforme os critérios estabelecidos na Resolução 135/2003, este não é o caso de comprimidos de ciproterona. Para esses produtos, o ensaio em seres humanos é indispensável. Assim, embora não exista nenhum benefício direto aos voluntários por sua participação no estudo aqui descrito, o mesmo trará benefícios indiscutíveis à população, na medida em que permitirá a comercialização de comprimidos de ciproterona com qualidade biofarmacêutica comprovada.

Métodos alternativos existentes: Atualmente, não existem outros métodos que possam ser aplicados em estudos desse tipo.

Forma de acompanhamento e assistência: O ensaio será acompanhado por profissional médico capacitado a prestar assistência em caso de necessidade. Os pesquisadores estarão à disposição dos voluntários para quaisquer esclarecimentos nos telefones 3815-8484 (Profa. Dra. Valentina Porta, Profa. Dra. Cristina Helena dos Reis Serra e Farmacêutica Eunice Kazue Kano) e 3039-9485 (Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo.).

Garantia de sigilo: Na divulgação dos resultados da pesquisa, os voluntários serão identificados apenas por códigos, garantindo sua privacidade e a confidencialidade dos dados obtidos.

Ressarcimento de despesas: Cada voluntário receberá R\$ 360,00 (trezentos e sessenta reais) como forma de ressarcimento das despesas decorrentes de sua participação na pesquisa.

Indenização (Seguro): A ocorrência de eventuais danos associados à pesquisa será devidamente indenizada por meio de seguro individual contratado para os voluntários, que prevê indenização de R\$ 100.000,00 em caso de morte e R\$ 50.000,00 em caso de invalidez total ou parcial.

Outros esclarecimentos: Você terá a garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou dúvida que possa surgir, em qualquer etapa do estudo e também terá a liberdade de retirar seu consentimento e sair do estudo no momento em que desejar.

4. Consentimento pós-informação

Após ter sido devidamente informado sobre a justificativa e objetivos da pesquisa e os procedimentos a que serei submetido, e receber a garantia de ser esclarecido sobre qualquer dúvida e de ter a liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento, consinto, de livre e espontânea vontade, em participar da pesquisa "AVALIAÇÃO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA DE COMPRIMIDOS CONTENDO 100 MG DE ACETATO DE CIPROTERONA PRODUZIDOS POR LABORATÓRIO QUÍMICO FARMACÊUTICO BERGAMO LTDA. E SCHERING DO BRASIL, QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA.".

Data: ____/____/____

Voluntário

Pesquisador

Testemunha 1

Testemunha 2

ANEXO C

Voluntário 1

Quadro AC1 - Concentrações plasmáticas de ciproterona após administração do produto referência (Androcur®, lote 14616A) e teste (Androsteron®, lote PI0004) ao voluntário 1.

Produto	Concentração (ng/mL)															
	0h	1h	2h	2,5h	3h	3,5h	4h	5h	6h	8h	12h	24h	72h	120h	168h	216h
Androcur®	NQ	20,38	48,07	85,21	121,15	129,02	129,11	138,24	123,58	107,28	68,25	72,64	16,83	9,68	NQ	NQ
Androsteron®	NQ	27,85	95,15	123,65	131,44	132,48	135,94	142,89	138,38	108,48	74,01	54,32	25,28	13,74	10,27	NQ

NQ= não quantificável

Figura AC.1. Curvas de decaimento plasmático após administração dos produto referência (Androcur®, lote 14616A) e teste (Androsteron®, lote PI0004) ao voluntário 1.

Tabela AC.1 - Parâmetros farmacocinéticos de ciproterona administração dos produto referência (Androcur®, lote 14616A) e teste (Androsteron®, lote PI0004) ao voluntário 1.

Produto	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	ASC_{0-t} (ngxhxmL)	$ASC_{0-\infty}$ (ngxhxmL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	Cl (L/h)	Vd (L)
Androcur®	5,00	138,24	4731,51	5215,53	34,65	15,34	766,94
Androsteron®	5,00	142,89	5412,21	6373,04	48,46	12,55	877,82

Voluntário 2

Quadro AC.2 - Concentrações plasmáticas de ciproterona após administração do produto referência (Androcur®, lote 14616A) e teste (Androsteron®, lote PI0004) ao voluntário 2.

Produto	Concentração (ng/mL)															
	0h	1h	2h	2,5h	3h	3,5h	4h	5h	6h	8h	12h	24h	72h	120h	168h	216h
Androcur®	NQ	31,77	74,94	81,95	76,72	92,97	75,82	72,17	69,62	51,56	110,73	60,00	19,65	NQ	NQ	NQ
Androsteron®	NQ	26,68	76,96	134,97	159,31	151,84	119,82	146,52	118,26	97,62	109,59	75,30	17,87	NQ	NQ	NQ

NQ= não quantificável

Figura AC.2. Curvas de decaimento plasmático após administração dos produto referência (Androcur®, lote 14616A) e teste (Androsteron®, lote PI0004) ao voluntário 2.

Tabela AC.2 - Parâmetros farmacocinéticos de ciproterona administração dos produto referência (Androcur®, lote 14616A) e teste (Androsteron®, lote PI0004) ao voluntário 2.

Produto	t _{max}	C _{max}	ASC _{0-t}	ASC _{0-∞}	t _{(1/2)el}	Cl	Vd
	(h)	(ng/mL)	(ngxhxmL)	(ngxhxmL)	(h)	(L/h)	(L)
Androcur®	3,5	92,97	3759,30	4481,89	25,48	17,85	656,24
Androsteron®	3,00	159,31	4578,57	5170,15	22,95	15,47	512,37

Voluntário 3

Quadro AC.3 - Concentrações plasmáticas de ciproterona após administração do produto referência (Androcur®, lote 14616A) e teste (Androsteron®, lote PI0004) ao voluntário 3.

Produto	Concentração (ng/mL)															
	0h	1h	2h	2,5h	3h	3,5h	4h	5h	6h	8h	12h	24h	72h	120h	168h	216h
Androcur®	NQ	NQ	26,14	32,98	56,89	84,66	112,16	129,64	89,95	55,30	57,51	51,37	16,99	NQ	NQ	NQ
Androsteron®	NQ	30,90	123,90	123,90	153,13	179,59	202,15	185,75	149,09	108,95	123,87	74,56	29,08	14,30	NQ	NQ

NQ= não quantificável

Figura AC.3. Curvas de decaimento plasmático após administração dos produto referência (Androcur®, lote 14616A) e teste (Androsteron®, lote PI0004) ao voluntário 3.

Tabela AC.3 - Parâmetros farmacocinéticos de ciproterona administração dos produto referência (Androcur®, lote 14616A) e teste (Androsteron®, lote PI0004) ao voluntário 3.

Produto	t_{max}	C_{max}	ASC_{0-t}	$ASC_{0-\infty}$	$t_{(1/2)\alpha}$	Cl	Vd
	(h)	(ng/mL)	(ngxhxmL)	(ngxhxmL)	(h)	(L/h)	(L)
Androcur®	5,00	129,64	3030,20	3835,26	32,84	20,86	988,58
Androsteron®	4,00	202,15	6221,03	6845,67	30,26	11,69	510,32

Voluntário 4

Quadro AC.4 - Concentrações plasmáticas de ciproterona após administração do produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 4.

Produto	Concentração (ng/mL)															
	0h	1h	2h	2,5h	3h	3,5h	4h	5h	6h	8h	12h	24h	72h	120h	168h	216h
Androcur [®]	NQ	101,65	185,26	195,99	173,20	196,72	186,55	169,79	151,38	134,60	110,70	62,33	24,28	15,10	9,22	NQ
Androsteron [®]	NQ	101,73	314,34	362,63	366,54	323,34	322,66	262,99	204,47	119,45	103,08	67,78	31,87	21,98	13,62	12,98

NQ= não quantificável

Figura AC.4. Curvas de decaimento plasmático após administração dos produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 4.

Tabela AC.4 - Parâmetros farmacocinéticos de ciproterona administração dos produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 4.

Produto	t_{max}	C_{max}	ASC_{0-t}	$ASC_{0-\infty}$	$t_{(1/2)\alpha}$	Cl	Vd
	(h)	(ng/mL)	(ngxhxmL)	(ngxhxmL)	(h)	(L/h)	(L)
Androcur [®]	3,50	196,72	6331,20	7045,90	53,72	11,35	880,16
Androsteron [®]	3,00	366,51	8442,45	9644,70	64,17	8,29	768,03

Voluntário 5

Quadro AC.5 - Concentrações plasmáticas de ciproterona após administração do produto referência (Androcur®, lote 14616A) e teste (Androsteron®, lote PI0004) ao voluntário 5.

Produto	Concentração (ng/mL)															
	0h	1h	2h	2,5h	3h	3,5h	4h	5h	6h	8h	12h	24h	72h	120h	168h	216h
Androcur®	NQ	111,2 2	151,58	140,15	137,81	128,29	102,11	92,24	84,61	99,22	113,13	105,40	38,96	15,08	10,72	NQ
Androsteron®	NQ	42,86	90,09	88,00	84,06	79,39	83,71	69,87	83,81	74,72	108,24	73,25	21,00	11,63	8,63	NQ

NQ= não quantificável

Figura AC.5. Curvas de decaimento plasmático após administração dos produto referência (Androcur®, lote 14616A) e teste (Androsteron®, lote PI0004) ao voluntário 5.

Tabela AC.5 - Parâmetros farmacocinéticos de ciproterona administração dos produto referência (Androcur®, lote 14616A) e teste (Androsteron®, lote PI0004) ao voluntário 5.

Produto	t_{max}	C_{max}	ASC_{0-t}	$ASC_{0-\infty}$	$t_{(1/2)el}$	Cl	Vd
	(h)	(ng/mL)	(ngxhxmL)	(ngxhxmL)	(h)	(L/h)	(L)
Androcur®	2,00	151,58	7939,30	8467,15	34,14	9,45	465,43
Androsteron®	2,00	90,09	5555,08	6004,52	36,09	13,32	693,92

Voluntário 6

Quadro AC.6 - Concentrações plasmáticas de ciproterona após administração do produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 6.

Produto	Concentração (ng/mL)															
	0h	1h	2h	2,5h	3h	3,5h	4h	5h	6h	8h	12h	24h	72h	120h	168h	216h
Androcur [®]	NQ	39,60	95,14	126,37	187,02	179,87	187,54	189,15	160,81	100,95	96,99	68,05	25,84	14,04	NQ	NQ
Androsteron [®]	NQ	80,78	189,74	218,64	214,20	225,39	208,10	174,98	148,43	115,76	115,88	60,01	31,41	NQ	NQ	NQ

NQ= não quantificável

Figura AC.6. Curvas de decaimento plasmático após administração dos produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 6.

Tabela AC.6 - Parâmetros farmacocinéticos de ciproterona administração dos produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 6.

Produto	t_{max}	C_{max}	ASC_{0-t}	$ASC_{0-\infty}$	$t_{(1/2)el}$	Cl	Vd
	(h)	(ng/mL)	(ngxhxmL)	(ngxhxmL)	(h)	(L/h)	(L)
Androcur [®]	5,00	189,15	5626,31	6482,54	42,26	12,34	752,49
Androsteron [®]	3,50	225,39	4934,55	6482,04	34,14	12,34	607,97

Voluntário 7

Quadro AC.7 - Concentrações plasmáticas de ciproterona após administração do produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 7.

Produto	Concentração (ng/mL)															
	0h	1h	2h	2,5h	3h	3,5h	4h	5h	6h	8h	12h	24h	72h	120h	168h	216h
Androcur [®]	NQ	63,11	134,11	146,43	153,86	164,49	154,36	147,31	142,55	118,37	126,83	84,06	33,47	24,01	13,92	10,35
Androsteron [®]	NQ	88,57	186,87	176,40	154,61	130,92	121,88	122,86	95,92	78,43	99,37	65,16	28,07	16,28	15,80	NQ

NQ= não quantificável

Figura AC.7. Curvas de decaimento plasmático após administração dos produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 7.

Tabela AC.7 - Parâmetros farmacocinéticos de ciproterona administração dos produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 7.

Produto	t _{max}	C _{max}	ASC _{0,t}	ASC _{0,∞}	t _{(1/2)el}	Cl	Vd
	(h)	(ng/mL)	(ngxhxmL)	(ngxhxmL)	(h)	(L/h)	(L)
Androcur [®]	3,50	164,49	8440,44	8926,28	32,54	8,96	420,77
Androsteron [®]	2,00	186,87	6310,82	7408,23	48,13	10,80	749,92

Voluntário 8

Quadro AC.8 - Concentrações plasmáticas de ciproterona após administração do produto referência (Androcur®, lote 14616A) e teste (Androsteron®, lote PI0004) ao voluntário 8.

Produto	Concentração (ng/mL)															
	0h	1h	2h	2,5h	3h	3,5h	4h	5h	6h	8h	12h	24h	72h	120h	168h	216h
Androcur®	NQ	28,84	87,82	92,06	117,55	121,20	122,81	171,41	162,63	102,40	121,37	115,30	40,33	28,46	19,16	15,16
Androsteron®	NQ	54,56	78,70	72,73	89,45	116,17	158,45	191,48	156,63	123,43	115,74	98,52	51,18	20,60	20,41	13,98

NQ= não quantificável

Figura AC.8. Curvas de decaimento plasmático após administração dos produto referência (Androcur®, lote 14616A) e teste (Androsteron®, lote PI0004) ao voluntário 8.

Tabela AC.8 - Parâmetros farmacocinéticos de ciproterona administração dos produto referência (Androcur®, lote 14616A) e teste (Androsteron®, lote PI0004) ao voluntário 8.

Produto	t_{max}	C_{max}	ASC_{0-t}	$ASC_{0-\infty}$	$t_{(1/2)el}$	Cl	Vd
	(h)	(ng/mL)	(ngxhxmL)	(ngxhxmL)	(h)	(L/h)	(L)
Androcur®	5,00	171,41	10090,29	11128,47	47,47	7,19	492,38
Androsteron®	5,00	191,48	9810,21	10667,77	42,52	7,50	460,07

Voluntário 9

Quadro AC.9 - Concentrações plasmáticas de ciproterona após administração do produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 9.

Produto	Concentração (ng/mL)															
	0h	1h	2h	2,5h	3h	3,5h	4h	5h	6h	8h	12h	24h	72h	120h	168h	216h
Androcur [®]	NQ	196,26	234,96	219,84	189,58	177,34	165,14	120,55	102,42	73,06	89,89	51,23	16,45	12,26	8,80	NQ
Androsteron [®]	NQ	168,13	239,63	272,73	248,62	210,62	216,48	143,86	128,51	98,56	72,56	35,46	18,24	10,71	NQ	NQ

NQ= não quantificável

Figura AC.9. Curvas de decaimento plasmático após administração dos produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 9.

Tabela AC.9 - Parâmetros farmacocinéticos de ciproterona administração dos produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 9.

Produto	t _{max}	C _{max}	ASC ₀₋₁	ASC _{0-∞}	t _{(1/2)el}	Cl	Vd
	(h)	(ng/mL)	(ngxhxmL)	(ngxhxmL)	(h)	(L/h)	(L)
Androcur [®]	2,00	234,96	5128,78	5614,71	38,29	14,25	787,20
Androsteron [®]	2,50	272,73	4285,57	5142,47	55,44	15,46	1244,54

Voluntário 10

Quadro AC.10 - Concentrações plasmáticas de ciproterona após administração do produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 10.

Produto	Concentração (ng/mL)															
	0h	1h	2h	2,5h	3h	3,5h	4h	5h	6h	8h	12h	24h	72h	120h	168h	216h
Androcur [®]	NQ	NQ	20,27	25,12	28,65	35,85	68,66	116,79	90,86	67,00	62,87	60,75	29,08	16,45	10,56	NQ
Androsteron [®]	NQ	28,70	74,61	101,62	113,49	116,36	109,89	118,91	105,41	64,50	70,81	67,16	30,66	18,02	9,72	NQ

NQ= não quantificável

Figura AC.10. Curvas de decaimento plasmático após administração dos produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 10.

Tabela AC.10 - Parâmetros farmacocinéticos de ciproterona administração dos produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 10.

Produto	t_{max}	C_{max}	ASC_{0-t}	$ASC_{0-\infty}$	$t_{(1/2)el}$	Cl	Vd
	(h)	(ng/mL)	(ngxhxmL)	(ngxhxmL)	(h)	(L/h)	(L)
Androcur [®]	5,00	116,79	5330,07	6106,44	50,96	13,10	963,30
Androsteron [®]	5,00	118,91	5954,19	6690,25	52,50	11,96	905,89

Voluntário 12

Quadro AC.12 - Concentrações plasmáticas de ciproterona após administração do produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 12.

Produto	Concentração (ng/mL)															
	0h	1h	2h	2,5h	3h	3,5h	4h	5h	6h	8h	12h	24h	72h	120h	168h	216h
Androcur [®]	NQ	15,56	63,26	91,30	97,07	104,37	105,56	113,01	100,05	76,98	84,83	37,92	13,97	NQ	NQ	NQ
Androsteron [®]	NQ	30,12	93,64	118,50	119,83	120,12	103,80	99,34	91,74	77,19	85,14	37,00	12,80	NQ	NQ	NQ

NQ= não quantificável

Figura AC.12. Curvas de decaimento plasmático após administração dos produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 12.

Tabela AC.12 - Parâmetros farmacocinéticos de ciproterona administração dos produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 12.

Produto	t_{max}	C_{max}	ASC_{0-t}	$ASC_{0-\infty}$	$t_{(1/2)el}$	Cl	Vd
	(h)	(ng/mL)	(ngxhxmL)	(ngxhxmL)	(h)	(L/h)	(L)
Androcur [®]	5,00	113,01	2934,08	3142,21	10,33	25,46	379,34
Androsteron [®]	3,50	120,12	2924,22	3108,40	9,97	25,74	370,31

Voluntário 13

Quadro AC.13 - Concentrações plasmáticas de ciproterona após administração do produto referência (Androcur®, lote 14616A) e teste (Androsteron®, lote PI0004) ao voluntário 13.

Produto	Concentração (ng/mL)															
	0h	1h	2h	2,5h	3h	3,5h	4h	5h	6h	8h	12h	24h	72h	120h	168h	216h
Androcur®	NQ	88,61	179,16	207,47	158,99	156,10	155,65	144,97	110,71	93,88	116,28	77,27	22,53	12,22	NQ	NQ
Androsteron®	NQ	88,90	158,05	185,39	205,84	207,37	175,36	161,69	159,72	113,35	98,34	85,75	26,42	14,17	8,99	NQ

NQ= não quantificável

Figura AC.13. Curvas de decaimento plasmático após administração dos produto referência (Androcur®, lote 14616A) e teste (Androsteron®, lote PI0004) ao voluntário 13.

Tabela AC.13 - Parâmetros farmacocinéticos de ciproterona administração dos produto referência (Androcur®, lote 14616A) e teste (Androsteron®, lote PI0004) ao voluntário 13.

Produto	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	ASC_{0-t} (ngxhxmL)	$ASC_{0-\infty}$ (ngxhxmL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	Cl (L/h)	Vd (L)
Androcur®	2,50	207,47	5816,71	6453,33	36,09	12,40	645,66
Androsteron®	3,50	207,37	6902,93	7705,78	61,88	16,38	962,95

Voluntário 14

Quadro AC.14 - Concentrações plasmáticas de ciproterona após administração do produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 14.

Produto	Concentração (ng/mL)															
	0h	1h	2h	2,5h	3h	3,5h	4h	5h	6h	8h	12h	24h	72h	120h	168h	216h
Androcur [®]	NQ	31,14	76,30	86,01	82,55	86,92	80,13	77,02	64,77	84,26	114,05	52,85	23,19	9,98	NQ	NQ
Androsteron [®]	NQ	66,65	67,01	67,08	62,87	66,51	71,86	67,99	54,12	52,27	75,76	40,15	15,51	NQ	NQ	NQ

NQ= não quantificável

Figura AC.14. Curvas de decaimento plasmático após administração dos produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 14.

Tabela AC.14 - Parâmetros farmacocinéticos de ciproterona administração dos produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 14.

Produto	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	ASC _{0-t} (ngxhxmL)	ASC _{0-∞} (ngxhxmL)	t _{(1/2)el} (h)	Cl (L/h)	Vd (L)
Androcur [®]	3,50	86,92	4553,76	5033,79	33,32	15,89	764,07
Androsteron [®]	4,00	71,86	2757,80	3390,84	28,29	23,59	962,98

Voluntário 15

Tabela AC.27 Concentrações plasmáticas de ciproterona após administração do produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) a voluntário 15.

Produto	Concentração (ng/mL)															
	0h	1h	2h	2,5h	3h	3,5h	4h	5h	6h	8h	12h	24h	72h	120h	168h	216h
Androcur [®]	NQ	74,21	176,48	192,34	198,16	215,77	199,37	172,10	140,36	109,01	87,96	43,14	9,80	NQ	NQ	NQ
Androsteron [®]	NQ	114,58	177,90	205,06	200,29	200,85	208,22	171,90	136,39	74,58	73,09	32,64	13,53	NQ	NQ	NQ

NQ= não quantificável

Figura AC.15 Curvas de decaimento plasmático após administração dos produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) a voluntário 15.

Tabela AC.28 Parâmetros farmacocinéticos de ciproterona administração dos produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) a voluntário 15.

Produto	t_{max}	C_{max}	ASC_{0-t}	$ASC_{0-\infty}$	$t_{(1/2)el}$	Cl	Vd
	(h)	(ng/mL)	(ngxhxmL)	(ngxhxmL)	(h)	(L/h)	(L)
Androcur [®]	3,50	215,77	3601,95	3881,86	19,80	20,61	588,82
Androsteron [®]	4,00	208,22	3196,25	3731,22	27,39	21,44	847,46

Voluntário 16

Quadro AC.16 - Concentrações plasmáticas de ciproterona após administração do produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 16.

Produto	Concentração (ng/mL)															
	0h	1h	2h	2,5h	3h	3,5h	4h	5h	6h	8h	12h	24h	72h	120h	168h	216h
Androcur [®]	NQ	18,45	51,50	116,40	131,24	134,31	133,79	131,12	99,14	96,87	112,19	64,95	31,29	15,49	17,74	9,43
Androsteron [®]	NQ	36,14	101,82	127,36	115,74	120,22	127,85	104,81	92,92	87,50	97,72	62,49	26,65	19,49	8,69	NQ

NQ= não quantificável

Figura AC.16. Curvas de decaimento plasmático após administração dos produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 16.

Tabela AC.16 - Parâmetros farmacocinéticos de ciproterona administração dos produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 16.

Produto	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	ASC ₀₋₁ (ngxhxmL)	ASC _{0-∞} (ngxhxmL)	t _{(1/2)el} (h)	Cl (L/h)	Vd (L)
Androcur [®]	3,50	134,31	7088,02	7720,91	46,51	10,36	695,40
Androsteron [®]	4,00	127,85	5976,55	6400,50	33,80	12,50	609,71

Voluntário 17

Quadro AC.17 - Concentrações plasmáticas de ciproterona após administração do produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 17.

Produto	Concentração (ng/mL)															
	0h	1h	2h	2,5h	3h	3,5h	4h	5h	6h	8h	12h	24h	72h	120h	168h	216h
Androcur®	NQ	66,78	223,44	224,74	232,94	224,01	200,49	169,48	116,52	92,28	83,03	51,10	17,78	13,25	NQ	NQ
Androsteron®	NQ	60,62	133,47	179,35	153,24	138,58	169,41	123,47	84,17	61,33	50,73	48,12	26,10	12,02	10,64	NQ

NQ= não quantificável

Figura AC.17. Curvas de decaimento plasmático após administração dos produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 17.

Tabela AC.17 Parâmetros farmacocinéticos de ciproterona administração dos produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 17.

Produto	t_{max}	C_{max}	ASC_{0-1}	$ASC_{0-\infty}$	$t_{(1/2)el}$	Cl	Vd
	(h)	(ng/mL)	(ngxhxmL)	(ngxhxmL)	(h)	(L/h)	(L)
Androcur [®]	3,00	232,94	4715,19	5654,97	49,15	14,15	1003,32
Androsteron [®]	2,50	179,35	4891,37	5625,38	47,79	14,22	980,78

Voluntário 18

Quadro AC.18 - Concentrações plasmáticas de ciproterona após administração do produto referência (Androcur®, lote 14616A) e teste (Androsteron®, lote PI0004) ao voluntário 18.

Produto	Concentração (ng/mL)															
	0h	1h	2h	2,5h	3h	3,5h	4h	5h	6h	8h	12h	24h	72h	120h	168h	216h
Androcur®	NQ	22,81	50,24	74,41	98,02	111,53	98,14	97,60	78,71	76,43	80,96	67,81	27,78	18,71	11,34	12,35
Androsteron®	NQ	73,03	123,95	114,88	116,17	96,26	98,44	92,34	87,09	71,30	72,65	68,53	30,75	19,70	12,72	8,60

NQ= não quantificável

Figura AC.18. Curvas de decaimento plasmático após administração dos produto referência (Androcur®, lote 14616A) e teste (Androsteron®, lote PI0004) ao voluntário 18.

Tabela AC.18 - Parâmetros farmacocinéticos de ciproterona administração dos produto referência (Androcur®, lote 14616A) e teste (Androsteron®, lote PI0004) ao voluntário 18.

Produto	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	ASC ₀₋₄ (ngxhxmL)	ASC _{0-∞} (ngxhxmL)	t _{(1/2)el} (h)	Cl (L/h)	Vd (L)
Androcur®	3,50	111,53	6474,99	7504,36	57,75	10,66	888,37
Androsteron®	2,00	123,95	6716,00	7464,09	60,26	10,72	932,00

Voluntário 19

Quadro AC.19 - Concentrações plasmáticas de ciproterona após administração do produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 19.

Produto	Concentração (ng/mL)															
	0h	1h	2h	2,5h	3h	3,5h	4h	5h	6h	8h	12h	24h	72h	120h	168h	216h
Androcur®	NQ	74,96	179,73	188,61	178,05	163,77	157,19	125,23	100,65	99,68	105,77	50,45	25,85	17,43	12,48	9,94
Androsteron®	NQ	45,14	155,92	168,99	190,84	204,27	196,49	152,24	149,85	96,32	89,57	45,69	19,99	12,84	9,95	NQ

NQ= não quantificável

Figura AC.19. Curvas de decaimento plasmático após administração dos produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 19.

Tabela AC.19 - Parâmetros farmacocinéticos de ciproterona administração dos produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 19.

Produto	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	ASC ₀₋₄ (ngxhxmL)	ASC _{0-∞} (ngxhxmL)	t _{(1/2)el} (h)	Cl (L/h)	Vd (L)
Androcur [®]	2,50	188,61	6442,39	6920,24	33,32	11,56	555,78
Androsteron [®]	3,50	204,27	5159,34	6115,93	66,63	13,08	1257,75

Voluntário 20

Quadro AC.20 - Concentrações plasmáticas de ciproterona após administração do produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 20.

Produto	Concentração (ng/mL)															
	0h	1h	2h	2,5h	3h	3,5h	4h	5h	6h	8h	12h	24h	72h	120h	168h	216h
Androcur [®]	NQ	43,80	89,67	111,74	123,60	134,33	147,33	206,84	167,25	134,02	115,07	81,21	26,56	17,26	13,57	NQ
Androsteron [®]	NQ	24,55	60,19	92,77	121,88	142,25	157,83	165,81	159,37	108,57	85,08	54,96	25,26	15,96	11,89	9,72

NQ= não quantificável

Figura AC.20. Curvas de decaimento plasmático após administração dos produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 20.

Tabela AC.20 - Parâmetros farmacocinéticos de ciproterona administração dos produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 20.

Produto	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	ASC_{0-t} (ngxhxmL)	$ASC_{0-\infty}$ (ngxhxmL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	Cl (L/h)	Vd (L)
Androcur [®]	5,00	206,84	7052,53	8991,20	99,00	8,90	1271,08
Androsteron [®]	5,00	165,81	6209,12	6962,71	53,72	11,49	890,68

Voluntário 21

Tabela AC.21 - Concentrações plasmáticas de ciproterona após administração do produto referência (Androcur®, lote 14616A) e teste (Androsteron®, lote PI0004) ao voluntário 21.

Produto	Concentração (ng/mL)															
	0h	1h	2h	2,5h	3h	3,5h	4h	5h	6h	8h	12h	24h	72h	120h	168h	216h
Androcur®	NQ	67,25	118,39	212,35	111,18	116,31	100,48	82,58	67,84	56,39	52,86	37,58	19,19	9,29	NQ	NQ
Androsteron®	NQ	119,24	149,18	143,88	155,70	173,18	159,02	121,40	99,19	62,52	58,15	45,08	18,91	11,26	8,89	NQ

NQ= não quantificável

Figura AC.21. Curvas de decaimento plasmático após administração dos produto referência (Androcur®, lote 14616A) e teste (Androsteron®, lote PI0004) ao voluntário 21.

Tabela AC.21 - Parâmetros farmacocinéticos de ciproterona administração dos produto referência (Androcur®, lote 14616A) e teste (Androsteron®, lote PI0004) ao voluntário 21.

Produto	t_{max}	C_{max}	ASC_{0-1}	$ASC_{0-\infty}$	$t_{(1/2)el}$	CI	Vd
	(h)	(ng/mL)	(ngxhxmL)	(ngxhxmL)	(h)	(L/h)	(L)
Androcur®	2,50	121,35	3453,95	4053,33	44,71	19,74	1273,35
Androsteron®	3,50	173,18	4523,34	5104,15	45,29	15,67	1024,41

Voluntário 22

Tabela AC.22 - Concentrações plasmáticas de ciproterona após administração do produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 22.

Produto	Concentração (ng/mL)															
	0h	1h	2h	2,5h	3h	3,5h	4h	5h	6h	8h	12h	24h	72h	120h	168h	216h
Androcur [®]	NQ	95,50	157,43	151,95	137,03	130,79	122,66	122,12	104,32	83,70	109,90	70,96	27,80	17,80	12,66	8,70
Androsteron [®]	NQ	122,48	148,60	NC	159,15	163,92	165,08	153,16	123,05	83,98	90,50	82,93	36,16	23,99	16,36	11,90

NQ= não quantificável

Figura AC.22. Curvas de decaimento plasmático após administração dos produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 22.

Tabela AC.22 - Parâmetros farmacocinéticos de ciproterona administração dos produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 22.

Produto	t_{max}	C_{max}	ASC_{0-t}	$ASC_{0-\infty}$	$t_{(1/2)el}$	Cl	Vd
	(h)	(ng/mL)	(ngxhxmL)	(ngxhxmL)	(h)	(L/h)	(L)
Androcur [®]	2,00	157,43	7058,29	7662,27	48,13	10,44	725,05
Androsteron [®]	3,50	165,08	8355,74	9437,67	63,00	8,48	770,61

Voluntário 23

Tabela AC.23 - Concentrações plasmáticas de ciproterona após administração do produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 23.

Produto	Concentração (ng/mL)															
	0h	1h	2h	2,5h	3h	3,5h	4h	5h	6h	8h	12h	24h	72h	120h	168h	216h
Androcur [®]	NQ	73,36	120,54	120,82	107,55	90,97	85,91	67,13	66,29	89,52	105,91	65,71	12,23	NQ	NQ	8,70
Androsteron [®]	NQ	75,13	151,87	159,72	146,86	143,83	125,55	110,84	114,88	116,33	93,89	41,32	11,44	NQ	NQ	NQ

NQ= não quantificável

Figura AC.23. Curvas de decaimento plasmático após administração dos produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 23.

Tabela AC.23 - Parâmetros farmacocinéticos de ciproterona administração dos produto referência (Androcur[®], lote 14616A) e teste (Androsteron[®], lote PI0004) ao voluntário 23.

Produto	t _{max}	C _{max}	ASC _{0-t}	ASC _{0-∞}	t _{(1/2)el}	Cl	Vd
	(h)	(ng/mL)	(ngxhxmL)	(ngxhxmL)	(h)	(L/h)	(L)
Androcur [®]	2,50	120,82	3935,19	4277,77	19,41	18,70	523,85
Androsteron [®]	2,50	159,72	3405,86	3755,67	21,19	21,30	651,41

Voluntário 24

Tabela AC.24 - Concentrações plasmáticas de ciproterona após administração do produto referência (Androcur®, lote 14616A) e teste (Androsteron®, lote PI0004) ao voluntário 24.

Produto	Concentração (ng/mL)															
	0h	1h	2h	2,5h	3h	3,5h	4h	5h	6h	8h	12h	24h	72h	120h	168h	216h
Androcur®	NQ	50.27	108.30	129.98	159.41	174.17	175.29	164.95	117.68	77.84	75.90	49.29	20.28	11.93	NQ	NQ
Androsteron®	NQ	31,85	53,96	55,93	54,17	55,22	56,16	52,20	47,29	33,53	35,07	40,89	15,82	9,44	NQ	NQ

NQ= não quantificável

Figura AC.24. Curvas de decaimento plasmático após administração dos produto referência (Androcur®, lote 14616A) e teste (Androsteron®, lote PI0004) ao voluntário 24.

Tabela AC.24 - Parâmetros farmacocinéticos de ciproterona administração dos produto referência (Androcur®, lote 14616A) e teste (Androsteron®, lote PI0004) ao voluntário 24.

Produto	t _{max}	C _{max}	ASC _{0-t}	ASC _{0-∞}	t _{(1/2)el}	Cl	Vd
	(h)	(ng/mL)	(ngxhxmL)	(ngxhxmL)	(h)	(L/h)	(L)
Androcur®	4,00	175,29	4415,32	5221,06	46,82	15,32	1035,31
Androsteron®	4,00	56,16	2914,28	3531,20	45,29	22,66	1480,73

ANEXO D

Voluntário 1

Tabela AD.1 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto referência administrado ao voluntário 1.

Androcur®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{R_u - R_v}{R_u}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		0
1	20.38	---	20.38
2	48.07	1.359	48.07
2.5	85.21	0.773	85.21
3	121.15	0.422	121.15
3.5	129.02	0.065	129.02
4	129.11	0.001	129.11
5	138.24	0.071	138.24
6	123.58	-0.106	123.58
8	107.28	-0.132	107.28
12	68.25	-0.364	68.25
24	72.64	0.064	53.69
72	16.83	-0.768	20.56
120	9.68	-0.425	0.00
168	0.00	-1.000	0.00
216	0.00	---	0.00

Figura AD.1 - Curvas de decaimento plasmático do produto referência administrado ao voluntário 1 após a exclusão do segundo pico.

Tabela AD.2 - Parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e ASC_T obtidos após a exclusão do segundo pico do do produto referência administrado ao voluntário 1.

Produto	ASC_{0-t}	ASC_T
Androcur®	3616.52	4644.41

Tabela AD.3 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto teste administrado ao voluntário 1.

Androsteron®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{R_u - R_v}{R_u}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		na
1	27.85	---	na
2	95.15	2.416	na
2.5	123.65	0.300	na
3	131.44	0.063	na
3.5	132.48	0.008	na
4	135.94	0.026	na
5	142.89	0.051	na
6	138.38	-0.032	na
8	108.48	-0.216	na
12	74.01	-0.318	na
24	54.32	-0.266	na
72	25.28	-0.535	na
120	13.74	-0.456	na
168	10.27	-0.253	na
216	0.00	-1.000	na

na = não se aplica

Voluntário 2

Tabela AD.4 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto referência administrado ao voluntário 2.

Androcur®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{R_u - R_v}{R_u}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		0
1	31.77	—	31.77
2	74.94	1.359	74.94
2.5	81.95	0.094	81.95
3	76.72	-0.064	76.72
3.5	92.97	0.212	92.97
4	75.82	-0.185	75.82
5	72.17	-0.048	72.17
6	69.62	-0.035	69.62
8	51.56	-0.259	51.56
12	110.73	1.148	46.24
24	60.00	-0.458	33.36
72	19.65	-0.672	9.04
120	0.00	-1.000	0.00
168	0.00	—	0.00
216	0.00	—	0.00

Figura AD. 2 - Curvas de decaimento plasmático do produto referência administrado ao voluntário 2 após a exclusão do segundo pico.

Tabela AD.5 - Parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-1} e ASC_T obtidos após a exclusão do segundo pico do do produto referência administrado ao voluntário 2.

Produto	ASC_{0-1}	ASC_T
Androcur®	2189.76	2522.19

Tabela AD.6 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto teste administrado ao voluntário 2.

Androsteron®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{R_u - R_v}{R_u}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		0
1	26.68	—	26.68
2	76.96	1.885	76.96
2.5	134.97	0.754	134.97
3	159.31	0.180	159.31
3.5	151.84	-0.047	151.84
4	119.82	-0.211	119.82
5	146.52	0.223	146.52
6	118.26	-0.193	118.26
8	97.62	-0.175	97.62
12	109.59	0.123	86.52
24	75.30	-0.313	60.22
72	17.87	-0.763	14.13
120	0.00	-1.000	0.00
168	0.00	—	0.00
216	0.00	—	0.00

Figura AD. 3 - Curvas de decaimento plasmático do produto teste administrado ao voluntário 2 após a exclusão do segundo pico.

Tabela AD.7 - Parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-1} e ASC_T obtidos após a exclusão do segundo pico do do produto teste administrado ao voluntário 2.

Produto	ASC_{0-1}	ASC_T
Androcur®	3851.84	4319.73

Voluntário 3

Tabela AD.8 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto referência administrado ao voluntário 3.

Androcur®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{Ru-Rv}{Ru}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		0
1	0.00	---	0.00
2	26.14	---	26.14
2.5	32.98	0.262	32.98
3	56.89	0.725	56.89
3.5	84.66	0.488	84.66
4	112.16	0.325	112.16
5	129.64	0.156	129.64
6	89.95	-0.306	89.95
8	55.30	-0.385	55.30
12	57.51	0.040	50.82
24	51.37	-0.107	39.45
72	16.99	-0.669	14.33
120	0.00	-1.000	0.00
168	0.00	---	0.00
216	0.00	---	0.00

Figura AD.4 - Curvas de decaimento plasmático do produto referência administrado ao voluntário 3 após a exclusão do segundo pico.

Tabela AD.9 - Parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e ASC_T obtidos após a exclusão do segundo pico do do produto referência administrado ao voluntário 3.

Produto	ASC_{0-t}	ASC_T
Androcur®	2555.49	3234.61

Tabela AD.10 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto teste administrado ao voluntário 3.

Androsteron®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{Ru-Rv}{Ru}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		0
1	30.90	---	30.90
2	123.90	3.009	123.90
2.5	151.92	0.226	151.92
3	153.13	0.008	153.13
3.5	179.59	0.173	179.59
4	202.15	0.126	202.15
5	185.75	-0.081	185.75
6	149.09	-0.197	149.09
8	108.95	-0.269	108.95
12	123.87	0.137	99.41
24	74.56	-0.398	75.52
72	29.08	-0.610	25.16
120	14.30	-0.508	0.00
168	0.00	-1.000	0.00
216	0.00	---	0.00

Figura AD.5 - Curvas de decaimento plasmático do produto teste administrado ao voluntário 3 após a exclusão do segundo pico.

Tabela AD. 11 - Parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e ASC_T obtidos após a exclusão do segundo pico do do produto teste administrado ao voluntário 3.

Produto	ASC_{0-t}	ASC_T
Androcur®	4918.83	6017.52

Voluntário 4

Tabela AD.12 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto referência administrado ao voluntário 4.

Androcur®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{Ru-Rv}{Ru}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		na
1	101.65	---	na
2	185.26	0.823	na
2.5	195.99	0.058	na
3	173.20	-0.116	na
3.5	196.72	0.136	na
4	186.55	-0.052	na
5	169.79	-0.090	na
6	151.38	-0.108	na
8	134.60	-0.111	na
12	110.70	-0.178	na
24	62.33	-0.437	na
72	24.28	-0.610	na
120	15.10	-0.378	na
168	9.22	-0.389	na
216	0.00	-1.000	na

na = não se aplica

Tabela AD.13 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto teste administrado ao voluntário 4.

Androsteron®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{Ru-Rv}{Ru}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		na
1	101.73	---	na
2	314.34	2.090	na
2.5	362.63	0.154	na
3	366.54	0.011	na
3.5	323.34	-0.118	na
4	322.66	-0.002	na
5	262.99	-0.185	na
6	204.47	-0.223	na
8	119.45	-0.416	na
12	103.08	-0.137	na
24	67.78	-0.342	na
72	31.87	-0.530	na
120	21.98	-0.310	na
168	13.62	-0.380	na
216	12.98	-0.047	na

na = não se aplica

Voluntário 5

Tabela AD.14 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto referência administrado ao voluntário 5.

Androcur®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{R_u - R_v}{R_u}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		0
1	111.22	---	111.22
2	151.58	0.363	151.58
2.5	140.15	-0.075	140.15
3	137.81	-0.017	137.81
3.5	128.29	-0.069	128.29
4	102.11	-0.204	102.11
5	92.24	-0.097	92.24
6	84.61	-0.083	84.61
8	99.22	0.173	81.24
12	113.13	0.140	74.90
24	105.40	-0.068	58.71
72	38.96	-0.630	22.16
120	15.08	-0.613	8.36
168	10.72	-0.289	0.00
216	0.00	-1.000	0.00

Figura AD.6 - Curvas de decaimento plasmático do produto referência administrado ao voluntário 5 após a exclusão do segundo pico.

Tabela AD.15 - Parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e ASC_T obtidos após a exclusão do segundo pico do do produto referência administrado ao voluntário 5.

Produto	ASC_{0-t}	ASC_T
Androcur®	4592.26	5004.23

Tabela AD.16 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto teste administrado ao voluntário 5.

Androsteron®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{R_u - R_v}{R_u}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		0
1	42.86	---	42.86
2	90.09	1.102	90.09
2.5	88.00	-0.023	88.00
3	84.06	-0.045	84.06
3.5	79.39	-0.055	79.39
4	83.71	0.054	83.71
5	69.87	-0.165	69.87
6	83.81	0.199	83.81
8	74.72	-0.108	74.72
12	108.24	0.449	69.20
24	73.25	-0.323	54.96
72	21.00	-0.713	21.87
120	11.63	-0.446	8.70
168	8.63	-0.258	0.00
216	0.00	-1.000	0.00

Figura AD.7 - Curvas de decaimento plasmático do produto teste administrado ao voluntário 5 após a exclusão do segundo pico.

Tabela AD.17 - Parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e ASC_T obtidos após a exclusão do segundo pico do do produto teste administrado ao voluntário 5.

Produto	ASC_{0-t}	ASC_T
Androcur®	4179.50	4632.66

Voluntário 6

Tabela AD.18 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto referência administrado ao voluntário 6.

Androcur®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{Ru-Rv}{Ru}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		na
1	39.60	---	na
2	95.14	1.403	na
2.5	126.37	0.328	na
3	187.02	0.480	na
3.5	179.87	-0.038	na
4	187.54	0.043	na
5	189.15	0.009	na
6	160.81	-0.150	na
8	100.95	-0.372	na
12	96.99	-0.039	na
24	68.05	-0.298	na
72	25.84	-0.620	na
120	14.04	-0.457	na
168	0.00	-1.000	na
216	0.00	---	na

na = não se aplica

Tabela AD.19 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto teste administrado ao voluntário 6.

Androsteron®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{Ru-Rv}{Ru}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		na
1	80.78	---	na
2	189.74	1.349	na
2.5	218.64	0.152	na
3	214.20	-0.020	na
3.5	225.39	0.052	na
4	208.10	-0.077	na
5	174.98	-0.159	na
6	148.43	-0.152	na
8	115.76	-0.220	na
12	115.88	0.001	na
24	60.01	-0.482	na
72	31.41	-0.477	na
120	0.00	-1.000	na
168	0.00	---	na
216	0.00	---	na

na = não se aplica

Voluntário 7

Tabela AD.20 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto referência administrado ao voluntário 7.

Androcur®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{Ru-Rv}{Ru}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		0.00
1	63.11	---	63.11
2	134.11	1.125	134.11
2.5	146.43	0.092	146.43
3	153.86	0.051	153.86
3.5	164.49	0.069	164.49
4	154.36	-0.062	154.36
5	147.31	-0.046	147.31
6	142.55	-0.032	142.55
8	118.37	-0.170	118.37
12	126.83	0.071	108.70
24	84.06	-0.337	84.18
72	33.47	-0.602	30.28
120	24.01	-0.283	10.89
168	13.92	-0.420	0.00
216	10.35	-0.257	0.00

Figura AD.8 - Curvas de decaimento plasmático do produto referência administrado ao voluntário 7 após a exclusão do segundo pico.

Tabela AD.21 - Parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e ASC_T obtidos após a exclusão do segundo pico do do produto referência administrado ao voluntário 7.

Produto	ASC_{0-t}	ASC_T
Androcur®	6338.32	6849.78

Tabela AD.22 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto teste administrado ao voluntário 7.

Androsteron®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{Ru-Rv}{Ru}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		0
1	88.57	---	88.57
2	186.87	1.110	186.87
2.5	176.40	-0.056	176.40
3	154.61	-0.124	154.61
3.5	130.92	-0.153	130.92
4	121.88	-0.069	121.88
5	122.86	0.008	122.86
6	95.92	-0.219	95.92
8	78.43	-0.182	78.43
12	99.37	0.267	74.04
24	65.16	-0.344	62.29
72	28.07	-0.569	31.21
120	16.28	-0.420	15.63
168	15.80	-0.029	0.00
216	0.00	-1.000	0.00

Figura AD. 9 - Curvas de decaimento plasmático do produto teste administrado ao voluntário 7 após a exclusão do segundo pico.

Tabela AD.23 - Parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e ASC_T obtidos após a exclusão do segundo pico do do produto teste administrado ao voluntário 7.

Produto	ASC_{0-t}	ASC_T
Androcur®	5387.28	6472.93

Voluntário 8

Tabela AD.24 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto referência administrado ao voluntário 8.

Androcur®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{Ru-Rv}{Ru}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		0
1	28.84	---	28.84
2	87.82	2.045	87.82
2.5	92.06	0.048	92.06
3	117.55	0.277	117.55
3.5	121.20	0.031	121.20
4	122.81	0.013	122.81
5	171.41	0.396	171.41
6	162.63	-0.051	162.63
8	102.40	-0.370	102.40
12	121.37	0.185	96.59
24	115.30	-0.050	81.07
72	40.33	-0.650	40.22
120	28.46	-0.294	19.96
168	19.16	-0.327	9.90
216	15.16	-0.209	0.00

Figura AD.10 - Curvas de decaimento plasmático do produto referência administrado ao voluntário 8 após a exclusão do segundo pico.

Tabela AD.25 - Parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e ASC_T obtidos após a exclusão do segundo pico do do produto referência administrado ao voluntário 8.

Produto	ASC_{0-t}	ASC_T
Androcur®	7406.05	8084.37

Tabela AD.26 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto teste administrado ao voluntário 8.

Androsteron®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{Ru-Rv}{Ru}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		na
1	54.56	---	na
2	78.70	0.443	na
2.5	72.73	-0.076	na
3	89.45	0.230	na
3.5	116.17	0.299	na
4	158.45	0.364	na
5	191.48	0.208	na
6	156.63	-0.182	na
8	123.43	-0.212	na
12	115.74	-0.062	na
24	98.52	-0.149	na
72	51.18	-0.480	na
120	20.60	-0.598	na
168	20.41	-0.009	na
216	13.98	-0.315	na

na = não se aplica

Voluntário 9

Tabela AD.27 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto referência administrado ao voluntário 9.

Androcur [®]			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{R_u - R_v}{R_u}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		0
1	196.26	---	196.26
2	234.96	0.197	234.96
2.5	219.84	-0.064	219.84
3	189.58	-0.138	189.58
3.5	177.34	-0.065	177.34
4	165.14	-0.069	165.14
5	120.55	-0.270	120.55
6	102.42	-0.150	102.42
8	73.06	-0.287	73.06
12	89.89	0.230	67.96
24	51.23	-0.430	54.69
72	16.45	-0.679	22.94
120	12.26	-0.255	9.62
168	8.80	-0.283	0.00
216	0.00	-1.000	0.00

Figura AD.11 - Curvas de decaimento plasmático do produto referência administrado ao voluntário 9 após a exclusão do segundo pico.

Tabela AD.28 - Parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e ASC_T obtidos após a exclusão do segundo pico do do produto referência administrado ao voluntário 9.

Produto	ASC_{0-t}	ASC_T
Androcur [®]	4799.59	5331.22

Tabela AD.29 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto teste administrado ao voluntário 9.

Androsteron [®]			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{R_u - R_v}{R_u}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		na
1	168.13	---	na
2	239.63	0.425	na
2.5	272.73	0.138	na
3	248.62	-0.088	na
3.5	210.62	-0.153	na
4	216.48	0.028	na
5	143.86	-0.335	na
6	128.51	-0.107	na
8	98.56	-0.233	na
12	72.56	-0.264	na
24	35.46	-0.511	na
72	18.24	-0.486	na
120	10.71	-0.413	na
168	0.00	-1.000	na
216	0.00	---	na

na = não se aplica

Voluntário 10

Tabela AD.30 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto referência administrado ao voluntário 10.

Androcur®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{Ru-Rv}{Ru}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		na
1	0.00	---	na
2	20.27	---	na
2.5	25.12	0.239	na
3	28.65	0.141	na
3.5	35.85	0.251	na
4	68.66	0.915	na
5	116.79	0.701	na
6	90.86	-0.222	na
8	67.00	-0.263	na
12	62.87	-0.062	na
24	60.75	-0.034	na
72	29.08	-0.521	na
120	16.45	-0.434	na
168	10.56	-0.358	na
216	0.00	-1.000	na

na = não se aplica

Tabela AD.31 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto teste administrado ao voluntário 10.

Androsteron®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{Ru-Rv}{Ru}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		0
1	28.70	---	28.70
2	74.61	1.600	74.61
2.5	101.62	0.362	101.62
3	113.49	0.117	113.49
3.5	116.36	0.025	116.36
4	109.89	-0.056	109.89
5	118.91	0.082	118.91
6	105.41	-0.114	105.41
8	64.50	-0.388	64.50
12	70.81	0.098	61.18
24	67.16	-0.052	52.22
72	30.66	-0.543	27.71
120	18.02	-0.412	14.71
168	9.72	-0.461	0.00
216	0.00	-1.000	0.00

Figura AD.12 - Curvas de decaimento plasmático do produto teste administrado ao voluntário 10 após a exclusão do segundo pico.

Tabela AD.32 - Parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-4} e ASC_T obtidos após a exclusão do segundo pico do do produto teste administrado ao voluntário 10.

Produto	ASC_{0-4}	ASC_T
Androcur®	4542.43	5656.51

Voluntário 12

Tabela AD.33 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto referência administrado ao voluntário 12.

Androcur®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{R_u-R_v}{R_u}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		0
1	15.56	---	15.56
2	63.26	3.066	63.26
2.5	91.30	0.443	91.30
3	97.07	0.063	97.07
3.5	104.37	0.075	104.37
4	105.56	0.011	105.56
5	113.01	0.071	113.01
6	100.05	-0.115	100.05
8	76.98	-0.231	76.98
12	84.83	0.102	58.86
24	37.92	-0.553	26.31
72	13.97	-0.632	0.00
120	0.00	-1.000	0.00
168	0.00	---	0.00
216	0.00	---	0.00

Figura AD.13 - Curvas de decaimento plasmático do produto referência administrado ao voluntário 12 após a exclusão do segundo pico.

Tabela AD.34 - Parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e ASC_T obtidos após a exclusão do segundo pico do produto referência administrado ao voluntário 12.

Produto	ASC_{0-t}	ASC_T
Androcur®	1411.30	1803.40

Tabela AD.35 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto teste administrado ao voluntário 12.

Androsteron®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{R_u-R_v}{R_u}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		0
1	30.12	---	30.12
2	93.64	2.108	93.64
2.5	118.50	0.265	118.50
3	119.83	0.011	119.83
3.5	120.12	0.002	120.12
4	103.80	-0.136	103.80
5	99.34	-0.043	99.34
6	91.74	-0.077	91.74
8	77.19	-0.159	77.19
12	85.14	0.103	58.46
24	37.00	-0.565	25.39
72	12.80	-0.654	0.00
120	0.00	-1.000	0.00
168	0.00	---	0.00
216	0.00	---	0.00

Figura AD.14 - Curvas de decaimento plasmático do produto teste administrado ao voluntário 12 após a exclusão do segundo pico.

Tabela AD.36 - Parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e ASC_T obtidos após a exclusão do segundo pico do produto teste administrado ao voluntário 12.

Produto	ASC_{0-t}	ASC_T
Androcur®	1445.91	1811.21

Voluntário 13

Tabela AD.37 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto referência administrado ao voluntário 13.

Androcur®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{Ru-Rv}{Ru}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		0
1	88.61	---	88.61
2	179.16	1.022	179.16
2.5	207.47	0.158	207.47
3	158.99	-0.234	158.99
3.5	156.10	-0.018	156.10
4	155.65	-0.003	155.65
5	144.97	-0.069	144.97
6	110.71	-0.236	110.71
8	93.88	-0.152	93.88
12	116.28	0.239	86.94
24	77.27	-0.335	69.05
72	22.53	-0.708	27.47
120	12.22	-0.457	10.93
168	0.00	-1.000	0.00
216	0.00	---	0.00

Figura AD.15 - Curvas de decaimento plasmático do produto referência administrado ao voluntário 13 após a exclusão do segundo pico.

Tabela AD.38 - Parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e ASC_T obtidos após a exclusão do segundo pico do do produto referência administrado ao voluntário 13.

Produto	ASC_{0-t}	ASC_T
Androcur®	5541.73	6111.06

Tabela AD.39 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto teste administrado ao voluntário 13.

Androsteron®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{Ru-Rv}{Ru}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		na
1	88.90	---	na
2	158.05	0.778	na
2.5	185.39	0.173	na
3	205.84	0.110	na
3.5	207.37	0.007	na
4	175.36	-0.154	na
5	161.69	-0.078	na
6	159.72	-0.012	na
8	113.35	-0.290	na
12	98.34	-0.132	na
24	85.75	-0.128	na
72	26.42	-0.692	na
120	14.17	-0.463	na
168	8.99	-0.366	na
216	0.00	-1.000	na

na = não se aplica

Voluntário 14

Tabela AD.40 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto referência administrado ao voluntário 14.

Androcur®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{R_u - R_v}{R_u}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		0
1	31.14	—	31.14
2	76.30	1.450	76.30
2.5	86.01	0.127	86.01
3	82.55	-0.040	82.55
3.5	86.92	0.053	86.92
4	80.13	-0.078	80.13
5	77.02	-0.039	77.02
6	64.77	-0.159	64.77
8	84.26	0.301	62.14
12	114.05	0.354	57.17
24	52.85	-0.537	44.55
72	23.19	-0.561	16.41
120	9.98	-0.569	0.00
168	0.00	-1.000	0.00
216	0.00	—	0.00

Figura AD.16 - Curvas de decaimento plasmático do produto referência administrado ao voluntário 14 após a exclusão do segundo pico.

Tabela AD.41 - Parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e ASC_T obtidos após a exclusão do segundo pico do do produto referência administrado ao voluntário 14.

Produto	ASC_{0-t}	ASC_T
Androcur®	2824.47	3613.59

Tabela AD.42 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto teste administrado ao voluntário 14.

Androsteron®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{R_u - R_v}{R_u}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		0
1	66.65	—	66.65
2	67.01	0.005	67.01
2.5	67.08	0.001	67.08
3	62.87	-0.063	62.87
3.5	66.51	0.058	66.51
4	71.86	0.081	71.86
5	67.99	-0.054	67.99
6	54.12	-0.204	54.12
8	52.27	-0.034	52.27
12	75.76	0.449	47.39
24	40.15	-0.470	35.32
72	15.51	-0.614	10.90
120	0.00	-1.000	0.00
168	0.00	—	0.00
216	0.00	—	0.00

Figura AD.17 - Curvas de decaimento plasmático do produto teste administrado ao voluntário 14 após a exclusão do segundo pico.

Tabela AD.43 - Parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e ASC_T obtidos após a exclusão do segundo pico do do produto teste administrado ao voluntário 14.

Produto	ASC_{0-t}	ASC_T
Androcur®	2275.38	2720.16

Voluntário 15

Tabela AD.44 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto referência administrado ao voluntário 15.

Androcur®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{Ru-Rv}{Ru}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		na
1	74.21	---	na
2	176.48	1.378	na
2.5	192.34	0.090	na
3	198.16	0.030	na
3.5	215.77	0.089	na
4	199.37	-0.076	na
5	172.10	-0.137	na
6	140.36	-0.184	na
8	109.01	-0.223	na
12	87.96	-0.193	na
24	43.14	-0.510	na
72	9.80	-0.773	na
120	0.00	-1.000	na
168	0.00	---	na
216	0.00	---	na

na = não se aplica

Tabela AD.45 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto teste administrado ao voluntário 15.

Androsteron®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{Ru-Rv}{Ru}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		na
1	114.58	---	na
2	177.90	0.553	na
2.5	205.06	0.153	na
3	200.29	-0.023	na
3.5	200.85	0.003	na
4	208.22	0.037	na
5	171.90	-0.174	na
6	136.39	-0.207	na
8	74.58	-0.453	na
12	73.09	-0.020	na
24	32.64	-0.553	na
72	13.53	-0.585	na
120	0.00	-1.000	na
168	0.00	---	na
216	0.00	---	na

na = não se aplica

Voluntário 16

Tabela AD.46 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto referência administrado ao voluntário 16.

Androcur®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{R_u - R_v}{R_u}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		0
1	18.45	---	18.45
2	51.50	1.791	51.50
2.5	116.40	1.260	116.40
3	131.24	0.128	131.24
3.5	134.31	0.023	134.31
4	133.79	-0.004	133.79
5	131.12	-0.020	131.12
6	99.14	-0.244	99.14
8	96.87	-0.023	96.87
12	112.19	0.158	91.27
24	64.95	-0.421	76.32
72	31.29	-0.518	37.33
120	15.49	-0.505	18.26
168	17.74	0.145	8.93
216	9.43	-0.468	0.00

Figura AD.18 - Curvas de decaimento plasmático do produto referência administrado ao voluntário 16 após a exclusão do segundo pico.

Tabela AD.47 - Parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e ASC_T obtidos após a exclusão do segundo pico do do produto referência administrado ao voluntário 16.

Produto	ASC_{0-t}	ASC_T
Androcur®	6821.09	7420.39

Tabela AD.48 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto teste administrado ao voluntário 16.

Androsteron®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{R_u - R_v}{R_u}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		0
1	36.14	---	36.14
2	101.82	1.817	101.82
2.5	127.36	0.251	127.36
3	115.74	-0.091	115.74
3.5	120.22	0.039	120.22
4	127.85	0.063	127.85
5	104.81	-0.180	104.81
6	92.92	-0.114	92.92
8	87.50	-0.058	87.50
12	97.72	0.117	80.61
24	62.49	-0.360	63.03
72	26.65	-0.574	23.56
120	19.49	-0.269	8.81
168	8.69	-0.554	0.00
216	0.00	-1.000	0.00

Figura AD.19 - Curvas de decaimento plasmático do produto teste administrado ao voluntário 16 após a exclusão do segundo pico.

Tabela AD.49 - Parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e ASC_T obtidos após a exclusão do segundo pico do do produto teste administrado ao voluntário 16.

Produto	ASC_{0-t}	ASC_T
Androcur®	4774.94	5204.59

Voluntário 17

Tabela AD.50 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto referência administrado ao voluntário 17.

Androcur®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{Ru-Rv}{Ru}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		na
1	66.78	---	na
2	223.44	2.346	na
2.5	224.74	0.006	na
3	232.94	0.036	na
3.5	224.01	-0.038	na
4	200.49	-0.105	na
5	169.48	-0.155	na
6	116.52	-0.312	na
8	92.28	-0.208	na
12	83.03	-0.100	na
24	51.10	-0.385	na
72	17.78	-0.652	na
120	13.25	-0.255	na
168	0.00	-1.000	na
216	0.00	---	na

na = não se aplica

Tabela AD.51 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto teste administrado ao voluntário 17.

Androsteron®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{Ru-Rv}{Ru}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		na
1	60.62	---	na
2	133.47	1.202	na
2.5	179.35	0.344	na
3	153.24	-0.146	na
3.5	138.58	-0.096	na
4	169.41	0.222	na
5	123.47	-0.271	na
6	84.17	-0.318	na
8	61.33	-0.271	na
12	50.73	-0.173	na
24	48.12	-0.051	na
72	26.10	-0.458	na
120	12.02	-0.539	na
168	10.64	-0.114	na
216	0.00	-1.000	na

na = não se aplica

Voluntário 18

Tabela AD.52 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto referência administrado ao voluntário 18.

Androcur®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{R_u - R_v}{R_u}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		0
1	22.81	---	22.81
2	50.24	1.202	50.24
2.5	74.41	0.481	74.41
3	98.02	0.317	98.02
3.5	111.53	0.138	111.53
4	98.14	-0.120	98.14
5	97.60	-0.005	97.60
6	78.71	-0.194	78.71
8	76.43	-0.029	76.43
12	80.96	0.059	72.85
24	67.81	-0.162	63.08
72	27.78	-0.590	35.46
120	18.71	-0.326	19.93
168	11.34	-0.394	11.21
216	12.35	0.090	0.00

Figura AD.20 - Curvas de decaimento plasmático do produto referência administrado ao voluntário 18 após a exclusão do segundo pico.

Tabela AD.53 - Parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-4} e ASC_T obtidos após a exclusão do segundo pico do do produto referência administrado ao voluntário 18.

Produto	ASC_{0-4}	ASC_T
Androcur®	6123.90	7057.66

Tabela AD.54 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto teste administrado ao voluntário 18.

Androsteron®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{R_u - R_v}{R_u}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		0
1	73.03	---	73.03
2	123.95	0.697	123.95
2.5	114.88	-0.073	114.88
3	116.17	0.011	116.17
3.5	96.26	-0.171	96.26
4	98.44	0.023	98.44
5	92.34	-0.062	92.34
6	87.09	-0.057	87.09
8	71.30	-0.181	71.30
12	72.65	0.019	68.09
24	68.53	-0.057	59.32
72	30.75	-0.551	34.15
120	19.70	-0.359	19.67
168	12.72	-0.354	11.32
216	8.60	-0.323	0.00

Figura AD.21 - Curvas de decaimento plasmático do produto teste administrado ao voluntário 18 após a exclusão do segundo pico.

Tabela AD.55 - Parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-4} e ASC_T obtidos após a exclusão do segundo pico do do produto teste administrado ao voluntário 18.

Produto	ASC_{0-4}	ASC_T
Androcur®	6019.78	7004.45

Voluntário 19

Tabela AD.56 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto referência administrado ao voluntário 19.

Androcur®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{R_u - R_v}{R_u}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		0
1	74.96	---	74.96
2	179.73	1.398	179.73
2.5	188.61	0.049	188.61
3	178.05	-0.056	178.05
3.5	163.77	-0.080	163.77
4	157.19	-0.040	157.19
5	125.23	-0.203	125.23
6	100.65	-0.196	100.65
8	99.68	-0.010	99.68
12	105.77	0.061	91.72
24	50.45	-0.523	71.46
72	25.85	-0.488	26.33
120	17.43	-0.326	9.70
168	12.48	-0.284	0.00
216	9.94	-0.203	0.00

Figura AD.22 - Curvas de decaimento plasmático do produto referência administrado ao voluntário 19 após a exclusão do segundo pico.

Tabela AD.57 - Parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e ASC_T obtidos após a exclusão do segundo pico do do produto referência administrado ao voluntário 19.

Produto	ASC_{0-t}	ASC_T
Androcur®	5542.51	6008.97

Tabela AD.58 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto teste administrado ao voluntário 19.

Androsteron®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{R_u - R_v}{R_u}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		na
1	45.14	---	na
2	155.92	2.454	na
2.5	168.99	0.084	na
3	190.84	0.129	na
3.5	204.27	0.070	na
4	196.49	-0.038	na
5	152.24	-0.225	na
6	149.85	-0.016	na
8	96.32	-0.357	na
12	89.57	-0.070	na
24	45.69	-0.490	na
72	19.99	-0.563	na
120	12.84	-0.357	na
168	9.95	-0.225	na
216	0.00	-1.000	na

na = não se aplica

Voluntário 20

Tabela AD.59 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto referência administrado ao voluntário 20.

Androcur®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{Ru-Rv}{Ru}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		na
1	43.80	---	na
2	89.67	1.047	na
2.5	111.74	0.246	na
3	123.60	0.106	na
3.5	134.33	0.087	na
4	147.33	0.097	na
5	206.84	0.404	na
6	167.25	-0.191	na
8	134.02	-0.199	na
12	115.07	-0.141	na
24	81.21	-0.294	na
72	26.56	-0.673	na
120	17.26	-0.350	na
168	13.57	-0.214	na
216	0.00	-1.000	na

na = não se aplica

Tabela AD.60 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto teste administrado ao voluntário 20.

Androsteron®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{Ru-Rv}{Ru}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		na
1	24.55	—	na
2	60.19	1.451	na
2.5	92.77	0.541	na
3	121.88	0.314	na
3.5	142.25	0.167	na
4	157.83	0.109	na
5	165.81	0.051	na
6	159.37	-0.039	na
8	108.57	-0.319	na
12	85.08	-0.216	na
24	54.96	-0.354	na
72	25.26	-0.540	na
120	15.96	-0.368	na
168	11.89	-0.255	na
216	9.72	-0.182	na

na = não se aplica

Voluntário 21

Tabela AD.61 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto referência administrado ao voluntário 21.

Androcur®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{R_u - R_v}{R_u}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0.00		na
1	67.25	—	na
2	118.39	0.760	na
2.5	121.35	0.025	na
3	111.18	-0.084	na
3.5	116.31	0.046	na
4	100.48	-0.136	na
5	82.58	-0.178	na
6	67.84	-0.179	na
8	56.39	-0.169	na
12	52.86	-0.063	na
24	37.58	-0.289	na
72	19.19	-0.489	na
120	9.29	-0.516	na
168	0.00	-1.000	na
216	0.00	—	na

na = não se aplica

Tabela AD.62 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto teste administrado ao voluntário 21.

Androsteron®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{R_u - R_v}{R_u}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		na
1	119.24	—	na
2	149.18	0.251	na
2.5	143.88	-0.036	na
3	155.70	0.082	na
3.5	173.18	0.112	na
4	159.02	-0.082	na
5	121.40	-0.237	na
6	99.19	-0.183	na
8	62.52	-0.370	na
12	58.15	-0.070	na
24	45.08	-0.225	na
72	18.91	-0.581	na
120	11.26	-0.405	na
168	8.89	-0.211	na
216	0.00	-1.000	na

na = não se aplica

Voluntário 22

Tabela AD.63 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto referência administrado ao voluntário 22.

Androcur®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{Ru-Rv}{Ru}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		0
1	95.50	—	95.50
2	157.43	0.648	157.43
2.5	151.95	-0.035	151.95
3	137.03	-0.098	137.03
3.5	130.79	-0.046	130.79
4	122.66	-0.062	122.66
5	122.12	-0.004	122.12
6	104.32	-0.146	104.32
8	83.70	-0.198	83.70
12	109.90	0.313	79.02
24	70.96	-0.354	66.48
72	27.80	-0.608	33.30
120	17.80	-0.360	16.68
168	12.66	-0.289	0.00
216	8.70	-0.313	0.00

Figura AD.23 - Curvas de decaimento plasmático do produto referência administrado ao voluntário 22 após a exclusão do segundo pico.

Tabela AD.64 - Parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e ASC_T obtidos após a exclusão do segundo pico do do produto referência administrado ao voluntário 22.

Produto	ASC_{0-t}	ASC_T
Androcur®	5670.50	6829.10

Tabela AD.65 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto teste administrado ao voluntário 22.

Androsteron®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{Ru-Rv}{Ru}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		0
1	122.48	—	122.48
2	148.60	0.213	148.60
3	159.15	0.071	159.15
3.5	163.92	0.030	163.92
4	165.08	0.007	165.08
5	153.16	-0.072	153.16
6	123.05	-0.197	123.05
8	83.98	-0.318	83.98
12	90.50	0.078	80.36
24	82.93	-0.084	70.43
72	36.16	-0.564	41.54
120	23.99	-0.337	24.50
168	16.36	-0.318	14.45
216	11.90	-0.273	8.52

Figura AD.24 - Curvas de decaimento plasmático do produto teste administrado ao voluntário 22 após a exclusão do segundo pico.

Tabela AD.66- Parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e ASC_T obtidos após a exclusão do segundo pico do do produto teste administrado ao voluntário 22.

Produto	ASC_{0-t}	ASC_T
Androcur®	8009.30	8783.98

Voluntário 23

Tabela AD.67 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto referência administrado ao voluntário 23.

Androcur®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{R_u - R_v}{R_u}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		0
1	73.36	---	73.36
2	120.54	0.643	120.54
2.5	120.82	0.002	120.82
3	107.55	-0.110	107.55
3.5	90.97	-0.154	90.97
4	85.91	-0.056	85.91
5	67.13	-0.219	67.13
6	66.29	-0.013	66.29
8	89.52	0.350	61.72
12	105.91	0.183	53.51
24	65.71	-0.380	34.86
72	12.23	-0.814	0.00
120	0.00	-1.000	0.00
168	0.00	---	0.00
216	0.00	---	0.00

Figura AD.25 - Curvas de decaimento plasmático do produto referência administrado ao voluntário 23 após a exclusão do segundo pico.

Tabela AD.68 - Parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e ASC_T obtidos após a exclusão do segundo pico do do produto referência administrado ao voluntário 23.

Produto	ASC_{0-t}	ASC_T
Androcur®	1376.84	2353.41

Tabela AD.69 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto teste administrado ao voluntário 23.

Androsteron®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{R_u - R_v}{R_u}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		0
1	75.13	---	75.13
2	151.87	1.021	151.87
2.5	159.72	0.052	159.72
3	146.86	-0.081	146.86
3.5	143.83	-0.021	143.83
4	125.55	-0.127	125.55
5	110.84	-0.117	110.84
6	114.88	0.036	107.27
8	116.33	0.013	100.48
12	93.89	-0.193	88.16
24	41.32	-0.560	59.55
72	11.44	-0.723	0.00
120	0.00	-1.000	0.00
168	0.00	---	0.00
216	0.00	---	0.00

Figura AD.26 - Curvas de decaimento plasmático do produto teste administrado ao voluntário 23 após a exclusão do segundo pico.

Tabela AD.70 - Parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e ASC_T obtidos após a exclusão do segundo pico do do produto teste administrado ao voluntário 23.

Produto	ASC_{0-t}	ASC_T
Androcur®	2144.20	3965.25

Voluntário 24

Tabela AD.71 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto referência administrado ao voluntário 24.

Androcur®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{R_u - R_v}{R_u}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		na
1	50.27	---	na
2	108.30	1.154	na
2.5	129.98	0.200	na
3	159.41	0.226	na
3.5	174.17	0.093	na
4	175.29	0.006	na
5	164.95	-0.059	na
6	117.68	-0.287	na
8	77.84	-0.339	na
12	75.90	-0.025	na
24	49.29	-0.351	na
72	20.28	-0.589	na
120	11.93	-0.412	na
168	0.00	-1.000	na
216	0.00	---	na

na = não se aplica

Tabela AD.72 - Cálculo para exclusão do segundo pico das concentrações plasmáticas do produto teste administrado ao voluntário 24.

Androsteron®			
Tempo (h)	Conc. Det. (ng/mL)	$\frac{R_u - R_v}{R_u}$	Conc. Extr. (ng/mL)
0	0		0
1	31.85	---	31.85
2	53.96	0.694	53.96
2.5	55.93	0.037	55.93
3	54.17	-0.031	54.17
3.5	55.22	0.019	55.22
4	56.16	0.017	56.16
5	52.20	-0.071	52.20
6	47.29	-0.094	47.29
8	33.53	-0.291	33.53
12	35.07	0.046	31.53
24	40.89	0.166	26.25
72	15.82	-0.613	12.59
120	9.44	-0.404	0.00
168	0.00	-1.000	0.00
216	0.00	---	0.00

Figura AD.27 - Curvas de decaimento plasmático do produto teste administrado ao voluntário 24 após a exclusão do segundo pico.

Tabela AD.73 - Parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e ASC_T obtidos após a exclusão do segundo pico do do produto teste administrado ao voluntário 24.

Produto	ASC_{0-t}	ASC_T
Androcur®	1762.66	2585.69

ANEXO E

REBLAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária
GERÊNCIA GERAL DE LABORATÓRIOS DE SAÚDE PÚBLICA

Proc./GGLAS n.º

CERTIFICADO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

CONFAR – Laboratório de Controle de Medicamentos, Cosméticos, Domissanitários e
Produtos Afins e as Respectivas Matérias-Primas
Av. Prof. Lineu Prestes, 580 - Bloco 13 A
Fone/ Fax: (011) 3091 3626 - CEP 05508-900
Cidade Universitária - São Paulo - SP - Brasil

NUMERO	NOME DO ESTUDO	PERÍODO DO ESTUDO
CA 0844/04 CA 0988/04	Equivalência farmacêutica entre Androcur 100 mg e Androsteron 100 mg (Acetato de Ciproterona)	Maio / Junho de 2004

CERTIFICADO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

DADOS DA EMPRESA

EMPRESA SOLICITANTE: LABORATÓRIO QUÍMICO E FARMACÊUTICO BÉRGAMO LTDA.

ENDEREÇO: R. Rafael de Marco, 43 – Taboão da Serra - SP

2.0 DADOS DOS MEDICAMENTOS ANALISADOS

Dados das amostras	Medicamento Teste	Medicamento de Referência
Nome genérico (DCB ou DCI)	Acetato de Ciproterona	Acetato de Ciproterona
Nome fantasia	Androsteron	Androcur
Fabricante	Laboratório Químico e Farmacêutico Bérgamo Ltda.	Schering do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.
Endereço do fabricante	R. Rafael de Marco, 43 - Taboão da Serra - SP	R. Cancioneiro de Évora, 255/339/383 – São Paulo – SP
Forma Farmacêutica	Comprimido	Comprimido
Apresentação (dosagem)	100 mg	100 mg
Número da Nota Fiscal	055854	012481
Número do Lote	PI0004	14616A
Data de Fabricação	02/2004	11/2001
Prazo de Validade	02/2006	11/2006

3.0 RESULTADOS DOS MEDICAMENTOS ANALISADOS

ENSAIOS	MEDICAMENTO TESTE		MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA		REFERÊNCIAS
	RESULTADO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	ESPECIFICAÇÃO	
Descrição	Comprimido circular, biconvexo, de cor branca sulcado numa das faces, livre de impurezas visíveis.	-----	Comprimido oblongo, biconvexo, de cor branca, sulcado e com as inscrições "LA" e "LA" numa das faces e com o desenho de um hexágono na outra, livre de impurezas visíveis.	-----	-----
Peso médio	450,3 mg/comp.	-----	398,8 mg/comp.	-----	FB IV ed.
Friabilidade	0,46%	Máximo 1,5%	0,09%	Máximo 1,5%	FB IV ed.
Dureza	5,82 kgf	Mínimo 3,0 kgf	9,59 kgf	Mínimo 3,0 kgf	FB IV ed.
Desintegração	1 minuto e 30 segundos	Máximo 30 min. (água, 37°C)	2 minutos e 45 segundos	Máximo 30 min. (água, 37°C)	FB IV ed.
Identificação IV	Passa o teste	Positivo	Passa o teste	Positivo	BP 2003
Identificação HPLC	Passa o teste	Positivo	Passa o teste	Positivo	BP 2003
Doseamento Ciproterona	99,7 mg/comp. ou 99,7 %VR	HPLC: 90,0 a 100,0% VR	101,2 mg/comp. ou 101,2 %VR	HPLC: 90,0 a 100,0% VR	BP 2003
Uniformidade de conteúdo	95,5 a 104,7 % VR; RSD=2,0%	De 85,0 a 115,0% VR; RSD ≤ 6,0%	88,4 a 101,5 % VR; RSD=4,1%	De 85,0 a 115,0% VR; RSD ≤ 6,0%	BP 2003
Substâncias adicionadas	Passa o teste	Passa o teste	Passa o teste	Passa o teste	BP 2003

4.0 OBSERVAÇÃO

5.0 CONCLUSÃO

De acordo com a solicitação recebida e tendo por base aspectos técnicos e legais, podemos afirmar que os dois medicamentos avaliados quanto a Equivalência Farmacêutica comparadas, a saber, Androsteron 100mg lote: F10004 e Androcur 100mg lote: 14616A, efetivamente contemplam este conceito. Assim sendo, os dois podem ser considerados intercambiáveis e apresentando Equivalência Farmacêutica.

6.0 ASSINATURAS

Nome	Assinatura
Analista: Fernanda dos Santos Scaramel
Responsável Técnico: Profa. Tit. Terezinha de J. A. Pinto