

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

LUIZ GUSTAVO BALAGUER CRUZ

**Estudo cruzado de interação farmacocinética comparando doses fixas de Prilocaína nanoencapsulada gel (2.5%), Lidocaína nanoencapsulada gel (2.5%) e associação de Prilocaína e Lidocaína nanoencapsuladas 2.5% (Nanorap®) por via tópica em voluntários de pesquisa sadios.**

São Paulo  
2019

LUIZ GUSTAVO BALAGUER CRUZ

**Estudo cruzado de interação farmacocinética comparando doses fixas de Prilocáína nanoencapsulada gel (2.5%), Lidocaína nanoencapsulada gel (2.5%) e associação de Prilocáína e Lidocaína nanoencapsuladas 2.5% (Nanorap®) por via tópica em voluntários de pesquisa sadios.**

**Versão Original**

Tese apresentada ao Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Farmacologia.

Área de concentração: Farmacologia

**Orientador:** Prof Dr Gilberto DeNucci

São Paulo

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)  
Serviço de Biblioteca e informação Biomédica  
do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo

Ficha Catalográfica elaborada pelo(a) autor(a)

Cruz, Luiz Gustavo Balaguer

Estudo  
cruzado de interação farmacocinética comparando  
doses fixas de Prilocaína nanoencapsulada gel  
(2.5%), Lidocaína nanoencapsulada gel (2.5%) e  
associação de Prilocaína e Lidocaína nanoencapsuladas  
2.5% (Nanorap®) por via tópica em voluntários de  
pesquisa sadios. / Luiz Gustavo Balaguer Cruz;  
orientador Prof Dr Gilberto DeNucci. -- São Paulo,  
2019.

226 p.

Tese (Doutorado) -- Universidade de São Paulo,  
Instituto de Ciências Biomédicas.

1. anestésicos locais. 2. nanotecnologia. 3.  
farmacocinética. I. DeNucci, Prof Dr Gilberto ,  
orientador. II. Título.

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** GDN 066/14 - Estudo clínico duplo-cego, monocêntrico, de fase 2, para avaliação de segurança e eficácia de um Anestésico Tópico (Nanorap®) contendo Lidocaína 25mg/g e Prilocaína 25mg/g em superfícies cruentas de pacientes com Epidermólise Bolhosa

**Pesquisador:** GILBERTO DE NUCCI

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 43345715.4.0000.5467

**Instituição Proponente:** Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo - ICB/USP

**Patrocinador Principal:** BIOLAB SANUS FARMACEUTICA LTDA.

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.025.070

**Data da Relatoria:** 15/04/2015

**Apresentação do Projeto:**

Estudo monocêntrico, com um grupo de tratamento constituído de pacientes com epidermólise bolhosa e presença de lesões cruentas para avaliação de efeito analgésico/anestésico e de perfil farmacocinético. O produto sob investigação é um nanoanestésico para uso tópico onde se agrega a tecnologia de nanoencapsulação. Foi desenvolvido um nanoanestésico na forma de hidrogel que contempla a associação de lidocaína 2,5%+ prilocaína 2,5%, sendo que 50% dos ativos são nanoencapsulados e o restante está na forma dos seus respectivos sais cloridratos.

**Objetivo da Pesquisa:**

Avaliação da eficácia da utilização do produto teste em relação ao controle (placebo) para redução da dor durante manipulação de lesão cruenta.

Avaliação e observação de eventos adversos do produto investigado, incluindo o aparecimento ou não, de reações cutâneas na área da aplicação do produto do gel anestésico.

Avaliação da farmacocinética.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Benefício direto: eventualmente os pacientes poderão se beneficiar com o uso desse produto

**Endereço:** Av. Profº Lineu Prestes, 2415

**Bairro:** Cidade Universitária

**CEP:** 05.508-000

**UF:** SP **Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)3091-7733

**Fax:** (11)3091-8405

**E-mail:** cep@icb.usp.br

INSTITUTO DE CIÊNCIAS  
BIOMÉDICAS DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO



Continuação do Parecer: 1.025.070

resultante de uma nova tecnologia. Benefício indireto: disponibilizar para a população um anestésico tópico de maior eficácia/segurança.

Riscos: inerentes ao uso de qualquer produto farmacêutico de administração tópica.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de estudo clínico fase II conduzido em pacientes portadores de epidermiólise bolhosa. A troca de curativos nesses pacientes é extremamente sofrida e qualquer produto que possa aliviar a dor dessa manipulação será muito importante no arsenal terapêutico. Esses pacientes receberão, como medicação de base, um analgésico da classe de opióides (Tramadol). Em uma lesão será aplicado o produto e em outra o placebo.

O produto é a resultante da associação de 2 anestésicos locais já bem conhecidos e comercializados (lidocaína e prilocaína) porém, formulados de forma inovadora em nanocápsulas.

Esse possível produto já foi ensaiado em animais e em voluntários sadios (ensaio clínico fase I).

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Adequado quanto à qualidade de informações que os pacientes deverão receber antes do ensaio bem como as suas responsabilidades e direitos. A linguagem está bem adequada porém, sugere-se que no item "procedimentos a serem realizados e Responsabilidades" , segundo parágrafo, o termo "curativo de baixa aderência" seja substituído por "curativo que não gruda" para que seja bem entendido por leigos de baixa escolaridade. Retirar o "Mepilx Border" ou colocá-lo entre parêntesis.

**Recomendações:**

Acima mencionada em considerações sobre o TCLE

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios anuais (parciais e final), de acordo com a Resolução nº 466/12, item II, II.19 e II.20, do Conselho Nacional de Saúde.

Ao pesquisador cabe também finalizar o processo junto à Plataforma Brasil quando do encerramento deste.

**Endereço:** Av. Profº Lineu Prestes, 2415

**Bairro:** Cidade Universitária

**CEP:** 05.508-000

**UF:** SP **Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)3091-7733

**Fax:** (11)3091-8405

**E-mail:** cep@icb.usp.br

INSTITUTO DE CIÊNCIAS  
BIOMÉDICAS DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO



Continuação do Parecer: 1.025.070

SAO PAULO, 15 de Abril de 2015

---

**Assinado por:**  
**Regina Scivoletto**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Av. Profº Lineu Prestes, 2415

**Bairro:** Cidade Universitária

**CEP:** 05.508-000

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)3091-7733

**Fax:** (11)3091-8405

**E-mail:** cep@icb.usp.br



INVESTIGA - INSTITUTOS DE  
PESQUISA



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** GDN 002/16 - Estudo cruzado de interação farmacocinética comparando doses fixas de prilocaína nanoencapsulada gel (2.5%), lidocaína nanoencapsulada gel (2.5%) e associação de prilocaína + lidocaína nanoencapsuladas 2.5% (Nanorap®) por via tópica em voluntários de pesquisa sadios.

**Pesquisador:** GILBERTO DE NUCCI

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 53188116.0.0000.5599

**Instituição Proponente:** Galeno Desenvolvimento de Pesquisas Ltda

**Patrocinador Principal:** BIOLAB SANUS FARMACEUTICA LTDA.

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.412.743

### Apresentação do Projeto:

GDN 002/16 – Protocolo Clínico -Versão: Final de 11/fev/2016

Os anestésicos locais são utilizados em larga escala nas linhas médica e odontológica. São úteis em situações agudas e crônicas de dor. Seu mecanismo de atuação consiste no bloqueio reversível de canais de sódio na membrana neuronal, tanto de fibras mielinizadas quanto não mielinizadas impedindo a transmissão do impulso nervoso O produto sob investigação (PSI) é um nanoanestésico para uso tópico onde se agrega a tecnologia de nanoencapsulação (GOU et al, 2009). Foi desenvolvido um nanoanestésico na forma de hidrogel que contemplar a associação de lidocaína 2,5%+prilocaína 2,5%, sendo que 50% dos ativos são nanoencapsulados e o restante está na forma dos seus respectivos sais cloridratos.

- Produtos sob investigação, dose, e via de administração

Comparadores

Hidrogel contendo lidocaína 2,5% (1.25% na forma de base livre [nanoencapsulada] e 1.25% na

**Endereço:** Av. Dr. Romeu Tórtima, 739

**Bairro:** JARDIM SANTA GENEBRA II (BARAO

**CEP:** 13.084-791

**UF:** SP **Município:** CAMPINAS

**Telefone:** (19)3517-6830

**E-mail:** cep\_investiga@grupoinvestiga.com.br



INVESTIGA - INSTITUTOS DE  
PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.412.743

forma de cloridrato [não nanoencapsulado])

- Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. Dose única (2g) por via tópica.

Hidrogel contendo prilocaína 2,5% (1.25% na forma de base livre [nanoencapsulada] e 1.25% na forma de cloridrato [não nanoencapsulado])

- Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. Dose única (2g) por via tópica.

#### Teste

Nanorap® - Hidrogel contendo lidocaína 2,5% (1.25% na forma de base livre [nanoencapsulada] e 1.25% na forma de cloridrato [não nanoencapsulado]) e prilocaína 2,5% (1.25% na forma de base livre [nanoencapsulada] e 1.25% na forma de cloridrato [não nanoencapsulado])

- Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. Dose única (2g) por via tópica.

#### - Desenho do estudo

Monocêntrico, aberto, com 3 administrações, 3 períodos, com administração em dose única em cada período, em jejum, nos quais os participantes recebem, em cada período distinto 2g de cada produto (prilocaína gel 2.5% ou lidocaína gel 2.5% ou a associação de prilocaína+lidocaína gel 2.5% [todas as formulações possuem 50% da droga nanoencapsulado]). Cada participante será internado por 3 vezes e permanecerá internado por 36 horas em cada período. As internações serão separadas por um período de, pelo menos, sete dias. Após 8 horas de jejum o participante receberá por via tópica a primeira formulação (2g) e terá amostras coletadas por 24 horas. Após uma semana (pelo menos) receberá a segunda formulação do medicamento (2g) e passará pelo mesmo perfil de coletas de sangue. Esse procedimento se repetirá mais uma vez, com o mesmo intervalo (uma semana) e receberá a terceira formulação (2g – tópico). Assim todos os participantes da pesquisa receberão as 3 formulações farmacêuticas.

Amostras de sangue serão coletadas para determinação dos níveis plasmáticos de lidocaína e prilocaína. A farmacocinética comparativa de cada princípio ativo da formulação, em seguida à administração será avaliada com base em comparações estatísticas de parâmetros farmacocinéticos relevantes para os fármacos (Área sob a curva [AUC], Tempo para atingir a concentração máxima [Tmax], concentração máxima atingida [Cmax], tempo de meia vida [t1/2]). As concentrações plasmáticas serão medidas através de método analítico apropriado e validado.

**Endereço:** Av. Dr. Romeu Tórtima, 739

**Bairro:** JARDIM SANTA GENEBRA II (BARAO

**CEP:** 13.084-791

**UF:** SP

**Município:** CAMPINAS

**Telefone:** (19)3517-6830

**E-mail:** cep\_investiga@grupoinvestiga.com.br





INVESTIGA - INSTITUTOS DE  
PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.412.743

**-Duração da administração**

As administrações dos produtos sob investigação serão separadas por um intervalo mínimo de uma semana.

**-Dose total por participante**

100 mg de lidocaína e 100 mg de prilocaína, sendo 50mg em associação e 50mg de cada medicamento administrados separadamente.

**Objetivo da Pesquisa:**

Este estudo tem por objetivo avaliar se há interação farmacocinética entre prilocaína e lidocaína (ambos em gel 2.5%) após a administração tópica da associação entre elas e das formulações isoladas contendo 2,0 gramas de gel (equivalentes a 50 miligramas).

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

A aplicação tópica dos produtos pode ocasionar irritações cutâneas como palidez, edema e eritema. Raramente, com uma dose única, pode também ocasionar prurido e petéquias nos pontos de aplicação.

Benefícios:

Os participantes terão como benefício a realização de exames clínicos pré e pós estudo que irão informar o estado de saúde atual dos mesmos.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O protocolo de pesquisa foi bem elaborado com bibliografia pertinente. Com relação aos Aspectos Éticos, a pesquisa segue as normas da Resolução CNS nº 466/2012. A metodologia é adequada aos objetivos apresentados.

O Pesquisador Principal e o Patrocinador declararam, através dos documentos, Termo de Compromisso e Folha de Rosto, o cumprimento dos termos da Resolução CNS nº 466/2012.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Termos apresentados:

- Folha de Rosto preenchida e assinada;
- Declarações do Pesquisador e Patrocinador quanto ao cumprimento dos termos da Resolução CNS nº 466/2012;
- Fórmula(s) do(s) Produto(s);

**Endereço:** Av. Dr. Romeu Tórtima, 739

**Bairro:** JARDIM SANTA GENEVRA II (BARAO

**CEP:** 13.084-791

**UF:** SP **Município:** CAMPINAS

**Telefone:** (19)3517-6830

**E-mail:** cep\_investiga@grupoinvestiga.com.br

Continuação do Parecer: 1.412.743

-Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE-GDN 002/16 – Protocolo Clínico -Versão: Final de 11/fev/2016) , com linguagem acessível à compreensão dos participantes da pesquisa contendo as informações necessárias: justificativa, objetivos e procedimentos da pesquisa, desconfortos, riscos e benefícios esperados, liberdade do participante em se recusar a participar ou retirar seu consentimento a qualquer momento sem penalização, garantia de sigilo, formas de ressarcimento e indenização.

TODOS OS DOCUMENTOS ENCAMINHADOS E AVALIADOS PELO CEP ENCONTRAM-SE RELACIONADOS AO FIM DESSE PARECER.

**Recomendações:**

Em atendimento à Resolução CNS nº 466/2012, deverá ser encaminhado ao CEP o relatório final da pesquisa e a publicação de seus resultados, para acompanhamento, bem como comunicada qualquer intercorrência ou a sua interrupção.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

A pesquisa apresenta metodologia adequada aos objetivos propostos, descreve os critérios de inclusão e exclusão necessários para o desenvolvimento da mesma, e apresenta todas as orientações para que o participante da pesquisa possa colaborar com o bom andamento do estudo.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_662152.pdf	11/02/2016 17:33:09		Aceito
Outros	Procedimento_Operacional_Padrao_Amostras.pdf	11/02/2016 17:32:42	GILBERTO DE NUCCI	Aceito
Outros	Calculo_Amostral.pdf	11/02/2016 17:32:20	GILBERTO DE NUCCI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_Compromisso_PI.pdf	11/02/2016 17:31:56	GILBERTO DE NUCCI	Aceito
Outros	Apolice.pdf	11/02/2016 17:29:24	GILBERTO DE NUCCI	Aceito

**Endereço:** Av. Dr. Romeu Tórtima, 739

**Bairro:** JARDIM SANTA GENEBRA II (BARAO) **CEP:** 13.084-791

**UF:** SP **Município:** CAMPINAS

**Telefone:** (19)3517-6830

**E-mail:** cep\_investiga@grupoinvestiga.com.br



INVESTIGA - INSTITUTOS DE  
PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.412.743

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_extraido_Protocolo.pdf	11/02/2016 17:27:23	GILBERTO DE NUCCI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	00216_Nanoanestesico_Protocolo_Clinico.pdf	11/02/2016 17:26:27	GILBERTO DE NUCCI	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	11/02/2016 17:24:32	GILBERTO DE NUCCI	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CAMPINAS, 17 de Fevereiro de 2016

---

**Assinado por:**  
**Cristiana Madjarof**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Av. Dr. Romeu Tórtima, 739

**Bairro:** JARDIM SANTA GENEBRA II (BARAO

**CEP:** 13.084-791

**UF:** SP

**Município:** CAMPINAS

**Telefone:** (19)3517-6830

**E-mail:** cep\_investiga@grupoinvestiga.com.br

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

---

Candidato(a): **LUIZ GUSTAVO BALAGUER CRUZ**

Título da Dissertação/Tese: **Estudo cruzado de interação farmacocinética comparando doses fixas de Prilocaína nanoencapsulada gel (2.5%), Lidocaína nanoencapsulada gel (2.5%) e associação de Prilocaína e Lidocaína nanoencapsuladas 2.5% (Nanorap®) por via tópica em voluntários de pesquisa sadios.**

Orientador: **Prof. Dr. Gilberto DeNucci**

A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa da Dissertação de Mestrado/Tese de Doutorado, em sessão pública realizada a ...../...../....., considerou o(a) candidato(a):

**Aprovado(a)**

**Reprovado(a)**

Examinador(a): Assinatura: .....  
Nome: .....  
Instituição: .....

Examinador(a): Assinatura: .....  
Nome: .....  
Instituição: .....

Examinador(a): Assinatura: .....  
Nome: .....  
Instituição: .....

Presidente: Assinatura: .....  
Nome: .....  
Instituição: .....

## DEDICATÓRIAS

Inicialmente dedico esta tese a D'us, que permitiu eu continuar minha caminhada e concluir este projeto, mesmo após um grave problema de saúde.

Dedico também a todo indivíduo, que para aliviar a dor, recebeu anestesia local em grande quantidade e correu risco de vida por conta de superdosagem. Esta questão gradativamente ficará para trás, um novo futuro se inicia.

Finalmente a minha esposa Vania Declair e aos meus filhos Rivka e Yaakov, para quem as descobertas e conquistas serão presentes da Ciência e para quem todos os meus esforços sempre serão dedicados.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, especialmente a minha esposa Vania. Companheira de todos os dias, de batalhas e lutas, dos altos e baixos, dos grandes desafios que a vida nos trás. Muito obrigado por participar. Aprendo todo dia com você.

Agradeço aos meus pais, Orlando (*in memoriam*) e Helena por terem me gerado e me criado transmitindo muitos dos seus valores... posso perceber o quanto foram determinantes.

Ao meu orientador Prof. Dr. Gilberto DeNucci, pela oportunidade, por me orientar quanto ao futuro, por suas experientes considerações e pela confiança.

Ao meu co-orientador Prof. Dr. Ronilson Moreno, por sua humanidade, companherismo, excelentes comentários e sua incansável paciência.

## EPÍGRAFE

“Todos podemos controlar a dor exceto aquele que a sente”

Willian Shakespeare

## RESUMO

CRUZ, Luiz Gustavo Balaguer. **Estudo cruzado de interação farmacocinética comparando doses fixas de Prilocaína nanoencapsulada gel (2.5%), Lidocaína nanoencapsulada gel (2.5%) e associação de Prilocaína e Lidocaína nanoencapsuladas 2.5% (Nanorap®) por via tópica em voluntários de pesquisa saudios.** 2019. 223 f. Tese apresentada ao Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Farmacologia.

**Introdução:** Nanorap é uma nova formulação para anestesia tópica composta por lidocaína (2,5%) e prilocaína (2,5%) na forma nanoencapsulada. **Objetivo do estudo:** O objetivo deste estudo foi avaliar a interação farmacocinética entre doses fixas de lidocaína (2,5%), prilocaína (2,5%) ou a mistura eutética de ambos (Nanorap®) em voluntários saudios. **Métodos:** 48 voluntários saudáveis receberam topicamente 2 g de lidocaína com prilocaína ou Nanorap®. Amostras de sangue foram coletadas e amostras de plasma foram obtidas para análise farmacocinética. Os fármacos foram quantificados com um espectrômetro de massa com um triplo quadripolo em tandem (em sequência), no modo de monitorização de múltiplas reacções (MRM) com uma fonte de ionização de electropulverização positiva. Realizamos ECG antes da aplicação e no Tmax previsto para investigar a presença de cardiotoxicidade comparando intervalos QTc. Para determinação de drogas em plasma humano, utilizou-se cromatografia líquida de alta performance acoplada a técnica de espectrometria de massa em sequência. (HPLC-MS / MS). **Resultados:** O limite inferior de quantificação (LLQ) para lidocaína e prilocaína foi de 0,5 ng/mL com tempo de retenção cromatográfica de 1,98 minutos e 2,01 minutos, respectivamente. Não foram observadas diferenças nos intervalos QTc após os dois tratamentos. A prevalência de eventos adversos (EA) após a aplicação do produto foi de 15% no final do estudo (período de 3 meses). A relação coaxial dos pontos médios Nanorap® vs. lidocaína (104%) e Nanorap® vs. prilocaína (96%) foi centralizada. A relação AUC<sub>0-inf</sub> para Nanorap® vs. lidocaína foi de 89,06 e para Nanorap® vs. prilocaína foi de 81,78 (h \* ng / mL). **Conclusão:** Um método modificado adequado para quantificação de plasma para lidocaína e prilocaína foi desenvolvido. Nanorap® foi bem tolerado e nenhuma interação farmacocinética foi observada em voluntários saudáveis.

**Palavras chave:** Anestésicos locais. Farmacocinética, HPLC-MS/MS, Nanotecnologia.



## ABSTRACT

CRUZ, Luiz Gustavo Balaguer. **Pharmacokinetic interaction study between fixed doses of nanoencapsulated gels of lidocaine (2.5%), prilocaine (2.5%) and a combination of nanoencapsulated lidocaine (2.5%) and prilocaine (2.5%) formulation (Nanorap®) in healthy volunteers.** Tese apresentada ao Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Farmacologia.

**Background:** Nanorap is a new formulation for topical anesthesia composed of lidocaine (2.5%) and prilocaine (2.5%) in the nanoencapsulated form. **Aim:** The aim of this study was to evaluate the pharmacokinetic interaction between fixed doses of lidocaine (2.5%), prilocaine (2.5%) or the eutetic mixture of both (Nanorap®) in healthy volunteers. **Methods:** 48 healthy volunteers received topically 2 g of lidocaine, prilocaine or Nanorap®. Blood samples were collected and plasma sample were obtained for pharmacokinetic analysis. Drugs were quantified with a triple quadrupole tandem mass spectrometer in the multiple reaction monitoring mode (MRM) with a positive electrospray ionization source. ECGs were performed before the application and at the predicted  $T_{max}$  to investigate presence of cardiotoxicity by comparing QTc intervals. To determine drugs in human plasma, we used a high performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry technique (HPLC-MS/MS). **Results:** The lower limit of quantification (LLQ) for both lidocaine and prilocaine was 0.5 ng/mL with chromatographic retention time of 1.98 minutes and for 2.01 minutes, respectively. No differences were observed in QTc intervals after both treatments. Prevalence of adverse events (AE) after product application was 15% at the end of study (3-period). Coax ratio of Nanorap® vs. lidocaine (104%) and Nanorap® vs. prilocaine (96%) midpoints were centered.  $AUC_{0-inf}$  ratio for Nanorap® vs. lidocaine was 89.06 and for Nanorap® vs. prilocaine was 81.78 (h\*ng/mL). **Conclusion:** A suitable modified method for plasma quantification for both lidocaine and prilocaine was developed. Nanorap® was well tolerated and no pharmacokinetics interaction was observed in healthy volunteers.

**Keywords:** Local anesthetics, Pharmacokinetics, HPLC-MS/MS, Nanotechnology.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Imagens obtidas a partir de análise em microscópio eletrônico .....	40
Figura 2 - Notificação à Farmacovigilância da ANVISA.....	79

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1- Curva aritmética média das formulações avaliadas.....	121
Gráfico 2- Curva aritmética média das formulações avaliadas.....	121
Gráfico 3 - Intervalo do QTc (ECG) antes e depois da aplicação do medicamento.....	122

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Itens da História Clínica e Exame físico a serem explicitamente referenciados no CRF .....	57
Tabela 2 - Exames Laboratoriais vinculados ao Processo de Seleção dos Participantes.....	58
Tabela 3 - Resumo das coletas de sangue após administração da medicação em estudo.....	65
Tabela 4 - Dados da Unidade de Farmacovigilância para notificação de Efeitos Adversos .....	70
Tabela 5 - Resumo das coletas após cada administração das medicações do estudo .....	71
Tabela 6 - Avaliação de causalidade do EA com o produto sob investigação .....	76
Tabela 7 - Resultados finais apurados: biodisponibilidade comparativa média .....	97
Tabela 8 - Resultados finais apurados .....	98
Tabela 9 - Sumário geral das variáveis do estudo e métodos estatísticos utilizados .....	99
Tabela 10 - Concentrações plasmáticas classificadas por tratamento e suas respectivas medidas descritivas por tempo de coleta .....	101
Tabela 11 - Concentrações plasmáticas (ng/mL) de Lidocaína, ao longo do tempo, referente ao tratamento Comparador MS: Amostra faltante.....	106
Tabela 12 - Concentrações plasmáticas (ng/mL) de Lidocaína, ao longo do tempo, referente ao tratamento teste. MS: Amostra faltante.....	109
Tabela 13 - Parâmetros primários e secundários de Lidocaína, calculados com base no tempo real, referente ao tratamento Comparador 1 .....	112
Tabela 14 - Parâmetros primários e secundários de Lidocaína, calculados com base no tempo real, referente ao tratamento teste.....	117
Tabela 15 - Médias geométricas, intervalos de confiança e p-valores obtidos na análise de variância.....	123
Tabela 16 - Médias geométricas, intervalos de confiança e p-valores obtidos na análise de variância.....	124

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

mg:	Miligrama
% ASC <sub>0-inf</sub> extrapolada:	Porcentagem de ASC <sub>INF</sub> que é extrapolada do T <sub>último</sub> para o infinito ((ASC <sub>INF</sub> - ASC <sub>último</sub> )/ASC <sub>INF</sub> )*100
ANOVA:	Análise de Variance
ANVISA:	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APE:	Arquivo Principal do Estudo
ASC <sub>inf</sub> :	Área sob a curva de concentração da droga <i>versus</i> tempo do tempo 0 (zero) extrapolada ao infinito, calculada pelo método linear trapezoidal. $SC_{[0-\infty]} = ASC_{[0-\text{último}]} + C_t/K_e$ , onde C <sub>t</sub> é a última concentração quantificável
ASC <sub>último</sub> :	Área sob a curva de concentração da droga <i>versus</i> tempo do tempo 0 (zero) ao tempo da última concentração acima do Limite de Quantificação (LOQ) comum a todos os períodos, calculada pelo método linear trapezoidal
ASC <sub>tudo</sub> :	Área sob a curva de concentração da droga <i>versus</i> tempo do tempo 0 (zero) até o tempo da última observação
ATN:	Anestésico Tópico Nano
BLOQ :	Baixo do limite de quantificação
BPC:	Boas Práticas Clínicas
BPF:	Boas Práticas de Fabricação
BPL:	Boas Práticas Laboratoriais
CEP:	Comitê de Ética em Pesquisa
CI:	Intervalo de confiança
C <sub>último</sub> :	Concentração correspondente ao T <sub>último</sub> .
C <sub>max</sub> :	Concentração correspondente ao T <sub>max</sub> .
exp	Exponencial
FDA	Food and Drug Administration
K <sub>e</sub>	Constante de taxa de eliminação terminal determinada

	por análise de regressão log-linear
In	Logarítmo
LOC	Limite de quantificação
Max	Valor máximo
Média	Média aritmética
Min	Valor mínimo
N	Número
n.a	Não aplicável
n.d	Não determinável
p	Período
Range	Intervalo de valores
SD	Desvio padrão
SE	Erro padrão
T/R	Teste/Referência
T1/2	Tempo de meia vida = $\ln(2)/K_e$
t <sub>último</sub>	Tempo da última concentração
t <sub>max</sub>	Tempo da concentração máxima
CNS:	Conselho Nacional de Saúde
CONEP:	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CQ:	Controle de Qualidade
CV:	Coefficiente de Variação
EA:	Evento Adverso
EAG:	Evento Adverso Grave
ECG:	Eletrocardiograma

FC:	Ficha Clínica
gGT:	Gama glutamil transferase
H:	Hipótese
ICH:	International Conference on Harmonisation (Conferência Internacional de Harmonização)
IMC:	Índice de Massa Corporal
PSI:	Produto Sob Investigação
POP:	Procedimento Operacional Padrão
TCLE:	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	30
1.1 LIDOCAÍNA .....	32
<b>1.1.1 Características físico-químicas</b> .....	32
<b>1.1.2 Dados Farmacológicos</b> .....	33
<b>1.1.2.1 Farmacocinética</b> .....	33
1.1.2.1.1 Absorção .....	33
1.1.2.1.2 Distribuição .....	33
1.1.2.1.3 Metabolismo/Biotransformação .....	33
1.1.2.1.4 Eliminação/Excreção .....	33
1.1.3 Segurança .....	34
1.1.3.1 Aspectos Toxicológicos .....	34
1.1.3.2 Eventos Adversos .....	34
1.1.3.3 Precauções e contra-indicação .....	34
1.1.3.4 Uso na gravidez e lactação .....	34
1.1.4 Interações Medicamentosas e Alimentares .....	34
1.2 PRILOCAÍNA .....	35
<b>1.2.1 Características físico-químicas</b> .....	35
<b>1.2.2 Farmacocinética</b> .....	35
1.2.2.1 Absorção .....	35
1.2.2.2 Distribuição .....	35
1.2.2.3 Metabolismo/Biotransformação .....	35
1.2.2.4 Eliminação/Excreção .....	35
1.2.3 Segurança .....	36
1.2.3.1 Aspectos Toxicológicos .....	36
1.2.3.2 Eventos Adversos .....	36
1.2.3.3 Precauções e contra-indicação .....	36
1.2.3.4 Uso na gravidez e lactação .....	36
1.2.4 Interações Medicamentosas e Alimentares .....	36
1.3 NANORAP .....	37
<b>1.3.1 Anestésico tópico nanotecnológico - nanorap®</b> .....	37
1.3.1.1 Indicações: .....	37
1.3.1.2 Contraindicações: .....	38
1.3.1.3 Precauções e advertências: .....	38
1.3.1.4 Interações medicamentosas: .....	38
1.3.1.5 Reações adversas/colaterais: .....	38



1.3.1.6 Cuidados de conservação: .....	39
<b>1.3.2 Produção das nanopartículas e hidrogel .....</b>	<b>39</b>
1.3.3.1 Caracterização das Nanocápsulas .....	39
1.3.3.2 Indicações .....	41
1.3.3.3 Contra-indicações .....	41
1.3.3.4 Advertências .....	41
1.3.3.5 Uso na gravidez .....	42
1.3.3.6 Interações Medicamentosas .....	42
1.3.3.7 Reações adversas / Efeitos colaterais .....	43
1.3.3.8 Posologia .....	43
1.3.3.9 Superdosagem.....	43
1.3.3.10 Modo de usar .....	44
1.3.3.11 Uso em idosos, crianças e em outros grupos de risco armazenagem .....	44
<b>2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....</b>	<b>45</b>
2.1 JUSTIFICATIVA PARA O ESTUDO.....	45
<b>3 OBJETIVOS DO ESTUDO.....</b>	<b>46</b>
<b>4 AVALIAÇÃO DAS METAS PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA .....</b>	<b>47</b>
<b>5 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>48</b>
5.1 DESENHO DO ESTUDO .....	48
<b>5.1.1 Descrição do tipo/desenho do estudo .....</b>	<b>48</b>
<b>5.1.2 Duração esperada da participação dos voluntários incluindo acompanhamento e definição de término do estudo.....</b>	<b>48</b>
<b>6 PARTICIPANTES .....</b>	<b>50</b>
6.1. POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	50
<b>6.1.1. População Alvo .....</b>	<b>50</b>
<b>6.1.2. População Acessível.....</b>	<b>50</b>
<b>6.1.3. Amostra .....</b>	<b>50</b>
6.2 MÉTODO DE AMOSTRAGEM .....	50
6.3 SELEÇÃO DE VOLUNTÁRIOS PARA PARTICIPAÇÃO DO ESTUDO .....	50
6.4 CRITÉRIOS DE RETIRADA E DE DESCONTINUAÇÃO PARA OS PARTICIPANTES INDIVIDUALMENTE, DE PARTE E DE TODO ESTUDO .....	51
<b>7 PROCEDIMENTOS PARA CONTABILIZAÇÃO DO(S) PRODUTO(S) RELACIONADOS AO TRATAMENTO .....</b>	<b>53</b>
<b>8 MANUTENÇÃO DOS CÓDIGOS DE ALEATORIZAÇÃO DO TRATAMENTO DO ESTUDO E PROCEDIMENTOS PARA A QUEBRA DOS CÓDIGOS.....</b>	<b>54</b>
<b>9 IDENTIFICAÇÃO DOS DADOS A SEREM REGISTRADOS DIRETAMENTE NO FORMULÁRIO DE RELATO DE CASO (CRF) .....</b>	<b>55</b>

9.1 LOCAL DE CONFINAMENTO DOS PARTICIPANTES .....	55
<b>10 SELEÇÃO E RETIRADA DOS PARTICIPANTES .....</b>	<b>56</b>
10.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DO PARTICIPANTE.....	59
10.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DO PARTICIPANTE.....	59
<b>10.2.1 Problemas relacionados com a droga: .....</b>	<b>60</b>
<b>10.2.2 Doenças ou problemas de saúde .....</b>	<b>60</b>
<b>10.2.3 Hábitos e Dependências: .....</b>	<b>61</b>
Condições encontradas nos dias/meses que antecederam o estudo:.....	61
<b>10.2.4 Outras condições: .....</b>	<b>61</b>
10.4 CRITÉRIOS DE RETIRADA DO PARTICIPANTE.....	62
<b>10.4.1 Solicitação por parte do participante para se retirar do estudo a qualquer momento:.....</b>	<b>62</b>
<b>10.4.2 O pesquisador poderia retirar o participante do estudo por uma das seguintes razões: .....</b>	<b>62</b>
<b>10.4.3 Retirada devido a vômito:.....</b>	<b>62</b>
10.5 PROCEDIMENTOS PARA A INCLUSÃO DE PARTICIPANTES EM “STAND-BY” .....	62
10.6 ADMINISTRAÇÃO AOS PARTICIPANTES .....	63
<b>10.6.1 Administrações a serem realizadas .....</b>	<b>63</b>
10.6.1.1 Medicamentos.....	63
<i>10.6.1.1.1 Formulações sob investigação: .....</i>	<i>64</i>
10.6.1.2 Dieta .....	64
10.6.1.3 Alimentos .....	64
10.6.1.4 Líquidos.....	65
10.6.1.5 Jejum.....	65
<b>10.6.2 Outras Terapias ou Procedimentos Concomitantes .....</b>	<b>65</b>
10.7 MEDICAÇÕES/TRATAMENTOS E CONDUTAS PERMITIDAS E NÃO PERMITIDAS ANTES E DURANTE O ESTUDO .....	65
<b>10.7.1 Medicamentos .....</b>	<b>65</b>
<b>10.7.2 Dieta .....</b>	<b>66</b>
<b>10.7.4 Outras Restrições quanto a Terapias e Condutas .....</b>	<b>66</b>
<b>10.7.5 Adesão a outras condições / restrições.....</b>	<b>67</b>
10.8 OUTRAS OBRIGAÇÕES E RESTRIÇÕES .....	68
10.9 TRANSPORTE DOS SUJEITOS DA PESQUISA .....	68
<b>11 AVALIAÇÃO DAS METAS PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA .....</b>	<b>69</b>
11.1 ESPECIFICAÇÃO DOS PARÂMETROS .....	69
<b>11.1.1 Parâmetros Clínicos .....</b>	<b>69</b>
<b>11.1.2 Determinação do perfil farmacocinético da droga .....</b>	<b>69</b>

11.2 MÉTODOS E OCASIÕES PARA OBTER E REGISTRAR A OBTENÇÃO DO MATERIAL PARA QUANTIFICAÇÃO DA DROGA .....	69
<b>11.2.1 Coleta de Amostras</b> .....	70
11.3 PROCESSAMENTO E ARMAZENAMENTO INICIAL DAS AMOSTRAS.....	72
11.4 ARMAZENAMENTO E TRANSPORTE DAS AMOSTRAS .....	72
<b>12 AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA</b> .....	73
<b>13 AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA</b> .....	74
13.1 ESPECIFICAÇÃO DOS PARÂMETROS DE SEGURANÇA.....	74
13.2 EVENTOS ADVERSOS.....	74
13.3 CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DO EVENTO ADVERSO.....	75
13.4 AVALIAÇÃO DE CAUSALIDADE DO EA COM O PRODUTO SOB INVESTIGAÇÃO .....	76
<b>13.4.1 Informações sobre ação tomada quanto ao Produto sob Investigação</b> .....	78
<b>13.4.2 Informações sobre a evolução do paciente</b> .....	78
<b>13.4.3 Acompanhamento dos relatos de eventos adversos e Notificação ao Comitê de Ética em Pesquisa e ao Patrocinador</b> .....	79
<b>13.4.4 Notificação à Farmacovigilância da ANVISA</b> .....	79
13.5 MÉTODOS E OCASIÕES PARA DETERMINAR, REGISTRAR E ANALISAR OS PARÂMETROS DE SEGURANÇA .....	80
<b>13.5.1 Procedimento durante o estudo</b> .....	80
<b>13.5.2. Procedimento pós estudo</b> .....	80
13.6 PROCEDIMENTOS PARA OBTER RELATOS, REGISTRAR E COMUNICAR EVENTOS ADVERSOS E DOENÇAS INTERCORRENTES .....	81
13.7 EVENTOS ADVERSOS GRAVES .....	82
13.8 TIPO E DURAÇÃO DO SEGUIMENTO DOS PARTICIPANTES APÓS EFEITOS ADVERSOS .....	82
<b>14 ETAPA ANALÍTICA E AVALIAÇÃO FARMACOCINÉTICA</b> .....	83
14.1 MÉTODO ANALÍTICO E VALIDAÇÃO .....	83
14.2 VALIDAÇÃO PRÉ-ESTUDO .....	83
14.3 CONTROLE DE QUALIDADE DURANTE A ANÁLISE DE ROTINA .....	84
14.4 ANÁLISE DAS AMOSTRAS DO ESTUDO.....	84
<b>14.4.1 Outliers e repetição de análises</b> .....	84
14.5 MANUSEIO DOS DADOS BIOANALÍTICOS E DOCUMENTAÇÃO.....	84
14.6 GARANTIA DE QUALIDADE DOS PROCEDIMENTOS ANALÍTICOS.....	85
14.7 QUANTIFICAÇÃO DAS AMOSTRAS .....	85
14.8 ANÁLISE FARMACOCINÉTICA.....	86
14.9 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS.....	86
<b>14.9.1 Cálculo de:</b> .....	86

<b>14.9.2 Determinação de:</b> .....	87
<b>15 NÚMERO DE PARTICIPANTES ESTUDADOS</b> .....	88
15.1 NÍVEL DE SIGNIFICÂNCIA .....	88
15.2 CRITÉRIOS PARA A CONCLUSÃO DO ESTUDO .....	88
15.3 PROCEDIMENTO PARA TRATAMENTO DE DADOS FALTANTES, NÃO USADOS E ESPÚRIOS .....	88
15.4 PROCEDIMENTOS PARA RELATAR QUALQUER DESVIO DO PLANO ESTATÍSTICO ORIGINAL.....	88
<b>16 SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES A SEREM INCLUÍDOS NA ANÁLISE, CONTROLE E GARANTIA DA QUALIDADE</b> .....	89
<b>17 ÉTICA</b> .....	90
17.1 COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA .....	90
17.2 CONDUTA DO ESTUDO .....	90
17.3 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....	91
17.4 CONFIDENCIALIDADE .....	91
17.5 RESSARCIMENTO .....	91
<b>18 MANUSEIO DOS DADOS E MANUTENÇÃO DOS REGISTROS</b> .....	93
<b>19 FINANCIAMENTO E SEGURO</b> .....	94
19.1 SEGURO DE VIDA EM GRUPO .....	94
<b>20 RELATÓRIOS</b> .....	95
<b>21 RESULTADOS</b> .....	96
21.1 SUMÁRIO DO ESTUDO .....	96
21.2 DESENHO EXPERIMENTAL PLANEJADO.....	96
21.3 ESPECIFICAÇÃO DOS TRATAMENTOS A SEREM COMPARADOS .....	96
21.4 MATRIZ BIOLÓGICA UTILIZADA .....	96
21.5 TABELA DE RESULTADOS FINAIS APURADOS.....	97
21.6 CONCLUSÃO FINAL.....	98
<b>22 DESCRIÇÃO RESUMIDA DO ESTUDO ESTATÍSTICO</b> .....	99
<b>23 ANÁLISE FARMACOCINÉTICA E ESTATÍSTICA</b> .....	99
23.1 APRESENTAÇÃO DOS DADOS E ESTATÍSTICA DESCRITIVA .....	100
23.2 RESULTADOS FARMACOCINÉTICOS .....	100
<b>23.2.1 Concentrações plasmáticas classificadas por tratamento e suas respectivas medidas descritivas por tempo de coleta</b> .....	101
<b>23.2.2 Parâmetros farmacocinéticos classificados por tratamento e suas respectivas medidas descritivas</b> .....	112
<b>24 GRÁFICOS DESCRITIVOS</b> .....	121
<b>25 RESULTADOS ESTATÍSTICOS DO ESTUDO</b> .....	122
<b>26 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS ENCONTRADOS</b> .....	125

<b>27 CONCLUSÃO</b> .....	127
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	128
ANEXO A - EXAMES DE LABORATÓRIO DE PATOLOGIA CLÍNICA .....	131
ANEXO B - PROTOCOLO DE ATIVIDADES.....	133
ANEXO C - TABELA DE ALEATORIZAÇÃO .....	135
ANEXO D - COMPOSIÇÃO DAS REFEIÇÕES .....	136
ANEXO E- DOCUMENTO FONTE DE DADOS CLÍNICOS .....	137
ANEXO F- TERMO DE RECRUTAMENTO .....	138
ANEXO G - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	140
ANEXO H – LISTA DE ALEATORIZAÇÃO.....	145
ANEXO I - SAÍDA WINNONLIN .....	147
ANEXO J - CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS CONTRA TEMPO EM ESCALA LINEAR (GRÁFICO) E PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS (TABELA).....	180
Participante 1 - AB180776M.....	180
Participante 2 - DS260793M.....	181
Participante 3 - KS090491M.....	182
Participante 5 - JF221263M .....	183
Participante 6 - JS300862M .....	184
Participante 7 - RL120280M .....	185
Participante 8 - MS190590M .....	186
Participante 9 - AP030780M.....	187
Participante 10 - AL280285M.....	188
Participante 12 - BM270288M.....	189
Participante 13 - ED290368M.....	190
Participante 14 - PG150163M .....	191
Participante 15 - RS041173M .....	192
Participante 16 - SF091281M.....	193
Participante 17 - AO250381M .....	194
Participante 18 - ES010685M .....	195
Participante 19 - JS160990M .....	196
Participante 20 - JB131077M.....	197
Participante 21 - MS060594M .....	198
Participante 22 - PH140875M .....	199
Participante 23 - RL050385M .....	200
Participante 24 - RS300890M .....	201
Participante 25 - TF021090F.....	202
Participante 26 - AS090686F .....	203

Participante 27 - HM300896F .....	204
Participante 28 - AL230791F .....	205
Participante 30 - RA310572F .....	206
Participante 31 - DR040690F .....	207
Participante 32 - RC161268F .....	208
Participante 33 - KJ280892F .....	209
Participante 34 - AS120880F .....	210
Participante 35 - AS070182F .....	211
Participante 36 - BS120295F.....	212
Participante 37 - LP300575F.....	213
Participante 38 - IC100890F .....	214
Participante 39 - CG020577F .....	215
Participante 40 - TS291091F .....	216
Participante 41 - NS101168F .....	217
Participante 42 - RO011074F.....	218
Participante 43 - CM230570F .....	219
Participante 44 - ST151194F.....	220
Participante 45 - BN190794F .....	221
Participante 46 - AS100684F .....	222
Participante 47 - DS190867F .....	223
Participante 48 - GS300391F .....	224
ANEXO K- TABELA DE RANDOMIZAÇÃO.....	225

## 1 INTRODUÇÃO

Os anestésicos locais são amplamente utilizados na atualidade. São úteis em situações agudas e crônicas de dor e seu mecanismo de atuação consiste no bloqueio reversível de canais de sódio na membrana neuronal, tanto de fibras mielinizadas quanto não mielinizadas impedindo a transmissão do impulso nervoso. (RANG et al., 1999; STRICHARTZ, 1981).

Durante o processo anestésico, diferentes tipos de fibras do nervo periférico são bloqueados em diferentes momentos em virtude de sua sensibilidade intrínseca ao bloqueio e ao gradiente de concentração do anestésico local dentro do nervo. A sequência geral de ocorrência de déficits funcionais é: primeira e segunda dor, temperatura, tato, propriocepção (pressão, posição ou estreitamento) e, por fim, tônus da musculatura esquelética e tensão voluntária (GOLAN, 2009).

Os anestésicos locais são substâncias seguras, quando aplicadas de forma apropriada e podem ser administrados por via tópica, infiltração, bloqueio regional, bloqueio nervoso, regional intravenosa (ou “Bloqueio de Bier”), espinhal e epidural. Suas vantagens baseiam-se no fato de que sua ação é reversível em concentrações clinicamente relevantes e sua utilização é seguida pela recuperação completa na função do nervo, sem evidências de lesão nas células ou nas fibras nervosas (CATTERALL; MACKIE, 2006).

As reações indesejáveis podem ser separadas em duas categorias: efeitos atribuídos às soluções de anestésicos locais e efeitos atribuídos à inserção de agulha (KOYA; ORENGO, 2002). Efeitos adversos de soluções de anestésicos locais incluem toxicidade local ou sistêmica, afetando o Sistema Nervoso Central e o Sistema Cardiovascular, assim como problemas de alergenicidade e anafilaxia, relatados para os anestésicos contendo a função éster (GREKIN; AULETTA, 1988; KOYA; ORENGO, 2002). Possíveis consequências da inserção da agulha incluem dor, edema, infecção, hematoma e dano no nervo (KOYA; ORENGO, 2002).

Anestésicos são classificados de acordo com o tipo de ligação entre o anel aromático e a cadeia carbonada, em amidas e ésteres. Dentre os ésteres, temos a procaína, a tetracaína e benzocaína e entre os representantes amídicos a lidocaína, bupivacaína, ropivacaína e prilocaína (RANG et al., 1999; FRIEDMAN et al., 2001).

A introdução da mistura eutética de lidocaína e prilocaína foi um avanço para a anestesia tópica. Antigamente, os métodos de obtenção do anestésico em fase líquida consistiam, primeiramente na dissolução do cristal em óleo e posterior adição de emulsificante, resultando, nos melhores casos, em concentrações em torno de 20%. Com o advento das misturas eutéticas, tornaram-se possíveis concentrações em torno de 80%, o que representa uma melhora significativa na eficácia dos produtos. Isto ocorre, pois, o fármaco estando no estado líquido à temperatura ambiente, evita-se o uso do óleo e uma maior fração do anestésico fica disponível para infiltração na pele (EHRENSTRGM, 1982; KADUNC, 2013).

Uma formulação ideal para a anestesia da pele tem como objetivo a permeação da droga no sítio de aplicação e um rápido início de ação, promovendo o efeito anestésico com baixa toxicidade. Para tanto, foi desenvolvido alternativas tecnológicas, tais como dispositivos que utilizem métodos físicos (iontoforese, eletroporação), inserção de compostos promotores da permeação e de sistema de carreadores (lipossomas, nanocápsulas poliméricas, hidrogéis e patches)(De ARAÚJO et al., 2013).

O produto sob investigação (PSI) é um nanoanestésico para uso tópico onde se agrega a tecnologia de nanoencapsulação (GOU et al, 2009). Esse anestésico foi desenvolvido em nanopartículas na forma de hidrogel, que contempla a associação de lidocaína 2,5% e prilocaína 2,5%, onde 50% dos ativos são nanoencapsulados e o restante está na forma dos seus respectivos sais cloridratos.

Nanocápsulas são constituídas por um invólucro polimérico disposto ao redor de um núcleo oleoso, podendo o fármaco estar dissolvido neste núcleo e / ou adsorvido à parede polimérica. (ALLÉMANN et al, 1993; SOPPIMATH et al., 2001). Elas permitem a liberação controlada de fármacos em sítios específicos objetivando a redução da toxicidade e/ou aumento do índice terapêutico (COUVREUR et al,2002). Essas nano estruturas possuem diâmetros inferior a 1 $\mu$ (micro) e são constituídas por polímeros naturais ou sintéticos. Os polímeros biodegradáveis mais frequentemente utilizados são poli (ácido lático), poli (ácido glicólico), poli (caprolactona) e os seus copolímeros, poli (ácido lático-co-ácido glicólico) (HANS et al, 2002; LOWMAN et al, 2002). Polímeros naturais também são empregados como gelatina quitosana e albumina (LEGRAND et al., 1999).



Estudos prévios demonstram que os métodos disponíveis para a quantificação de nanoanestésico de lidocaína e prilocaína no plasma são de baixa sensibilidade (ABDEL– REHIM M et al., 2000; KOEHLER et al., 2005).

Uma nova metodologia que permite a quantificação dos níveis de lidocaína e prilocaína no plasma humano após a aplicação tópica sob a forma de nanoanestésico foi desenvolvida. Tal metodologia, faz uso da cromatografia líquida de alta performance acoplada as espectrometria de massa.(GAGLIANO - JUCA et al.,2015 ).

A avaliação da farmacocinética do nanoanestésico será feita baseada na quantificação dos níveis plasmáticos de lidocaína e prilocaína nas amostras colhidas dos sujeitos de pesquisa após a administração tópica de nanorap® ou Prilocaína 2.5% ou Lidocaína 2.5% por via tópica na dose estabelecida (2 gramas).

Em estudos anteriores realizados, com modelos animais e com modelos humanos, verificou-se que, em princípio, os efeitos dos nanoanestésicos tópicos ocorre em tempo inferior àquele normalmente descrito para outras formulações com estes princípios ativos e via de administração. Sendo o produto bem tolerado, não apresentando sinais de reação cutânea ou eventos adversos de natureza sistêmica.

Nanopartículas de lidocaína carregadas em PCL-PEG-PCL (poli-ε caprolactona) -poli(etilenoglicol)-poli(-ε-caprolactona), possuindo tamanho de partícula 200 nm, foram incorporadas em um hidrogel, compondo o Nano-Lidogel® (20%).

Visto a evidência em animais da melhora de desempenho do anestésico local para a aplicação tópica quando se agrega a tecnologia de nanoencapsulação, a Biolab Sanus Farmacêutica desenvolveu o Nanorap, um hidrogel que contempla a associação lidocaína (2,5%) e prilocaína (2,5%), sendo que 50% dos ativos são nanoencapsulados e o restante está na forma dos seus respectivos sais cloridratos.

Características físico-químicas, farmacológicas e de segurança da lidocaína e prilocaína.

## 1.1 LIDOCAÍNA

### 1.1.1 Características físico-químicas – Formula molecular: C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>OClH

Peso Molecular: 270,80 g/mol. Muito solúvel em álcool e água.

## 1.1.2 Dados Farmacológicos

### 1.1.2.1 Farmacocinética

#### 1.1.2.1.1 Absorção

Após a aplicação tópica de 20 g contendo 5% da mistura de lidocaína e prilocaína, a média de concentração plasmática de lidocaína é  $75\text{ng.mL}^{-1}$ , sendo que o pico de concentração é atingido 2-3 horas após a aplicação (EVERS et al., 1985). A absorção através da pele com dermatite atópica, psoríase e dermatite de contato é mais rápida comparada à pele normal (EVERS et al., 1969).

#### 1.1.2.1.2 Distribuição

Como a maioria das bases fracas, os anestésicos locais se ligam principalmente a alfa-1-glicoproteína ácida. A lidocaína se liga moderadamente as proteínas plasmáticas e possui alta taxa de extração hepática (70-75% por passagem) (SHIPTON, 2012).

#### 1.1.2.1.3 Metabolismo/Biotransformação

A lidocaína é desalquilada no fígado pela CYP (citocromo) em monoetilglicina xilidina e glicina xilidina, que podem ser metabolizadas adição em monoetilglicina e xilidina. A monoetilglicina xilidina e glicina conservam a atividade anestésica local (CASCORBI, 1973; CATTERALL; MACKIE, 2006).

#### 1.1.2.1.4 Eliminação/Excreção

Nos seres humanos, cerca de 75% da xilidida são excretadas na urina sob a forma do metabólito subsequente 4-hidroxi-2,6-dimetillalanina (CATTERALL; MACKIE, 2006). O tempo de meia-vida ( $T_{1/2}$ ) da lidocaína, monoetilglicina e glicina xilidida são, respectivamente, 14 h, 28 h e 15 h (ADJEPON-YAMOAH; PRESCOTT, 1973).

### 1.1.3 Segurança

#### 1.1.3.1 Aspectos Toxicológicos

As ações tóxicas dos anestésicos locais são decorrentes da absorção sistêmica destes compostos que culmina na depressão do Sistema Nervoso Central e Sistema Nervoso Periférico. Crises convulsivas são consequências iniciais em overdose por anestésicos locais. Caso, as concentrações plasmáticas continuem a aumentar, pode resultar em coma, parada respiratória e colapso cardiovascular. Evidência de doses tóxicas de lidocaína são a partir de 5000 ng.mL<sup>-1</sup> (BECKER, 2001; STOW et al., 1989; MEHRA et al., 1998).

#### 1.1.3.2 Eventos Adversos

Os efeitos adversos associados à administração tópica de lidocaína são infrequentes, sendo o risco de toxicidade baixo. A aplicação tópica de lidocaína pode produzir efeitos locais como palidez, eritema e edema. Nas doses recomendadas, a possibilidade de toxicidade sistêmica é baixa, tendo em vista que as concentrações plasmáticas alcançadas são inferiores às concentrações consideradas tóxicas (SANTACANA, 1993).

#### 1.1.3.3 Precauções e contra-indicação

A possibilidade de toxicidade sistêmica ou ocorrência de evento adverso a partir do uso de creme contendo lidocaína é pouco provável. Deve-se considerar precaução, quando a administração é feita em feridas, mucosas, em pacientes com dermatite atópica e em tratamento com sulfonamidas (SANTACANA, 1993).

#### 1.1.3.4 Uso na gravidez e lactação

A lidocaína atravessa a barreira placentária (SHNIDER; WAY, 1968).

#### 1.1.4 0 Interações Medicamentosas e Alimentares

A lidocaína associada a sedativos e opioides, pode resultar em depressão respiratória dose-dependente. Hipercarbica pode potencializar o efeito anestésico da

lidocaína. Beta-bloqueadores reduzem o fluxo renal e podem prolongar a eliminação de anestésicos amídicos (BECKER, 2011).

## 1.2 PRILOCAÍNA

**1.2.1 Características físico-química:** fórmula estrutural -  $C_{13}H_{20}N_2O$ , peso molecular 256,77g/mol. Solúvel em água, álcool, pouco solúvel em cloroformo.

### 1.2.2 Dados Farmacológicos

### 1.2.3 Farmacocinética

#### 1.2.3.1 Absorção

Após aplicação tópica de 20 g de um creme contendo 5% da mistura de lidocaína e prilocaína, a média de concentração plasmática de prilocaína é  $25 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , sendo que o pico de concentração é atingido 2-3 horas após a aplicação (EVERS et al., 1985). A absorção através da pele com dermatite atópica, psoríase e dermatite de contato é mais rápida comparada à pele normal (EVERS et al., 1969).

#### 1.2.3.2 Distribuição

Como a maioria das bases fracas, os anestésicos locais se ligam principalmente a alfa-1-glicoproteína ácida. A prilocaína se liga cerca de 55% a proteínas plasmáticas (YAGIELA, 1991).

#### 1.2.3.3 Metabolismo/Biotransformação

O anel aromático da prilocaína é metabolizado no rim, pelas amidases, em o-toluidina, composto relacionado à metemoglobinemia. O o-toluidino tem se mostrado carcinogênico em modelos animais (DUAN et al., 2008).

#### 1.2.3.4 Eliminação/Excreção

A prilocaína e seus metabólitos são excretados, principalmente pelos rins. A depuração renal da prilocaína é mais rápida que a de outras amidas, resultando em sua remoção mais rápida da circulação (MALAMED, 2013).

### 1.2.3 Segurança

#### 1.2.3.1 Aspectos Toxicológicos

As ações tóxicas dos anestésicos locais são decorrentes da absorção sistêmica destes compostos que culmina na depressão do Sistema Nervoso Central e Sistema Nervoso Periférico. Crises convulsivas são consequências iniciais em overdose por anestésicos locais. Caso, as concentrações plasmáticas continuem a aumentar, pode resultar em coma, parada respiratória e colapso cardiovascular. Evidência de doses tóxicas de prilocaína são a partir de 7000 ng.mL<sup>-1</sup> (BECKER, 2001; STOW et al., 1989).

#### 1.2.3.2 Eventos Adversos

O principal evento adverso da prilocaína é a metemoglobinemia (GUAY, 2009).

#### 1.2.3.3 Precauções e contra-indicação

Devido ao potencial metemoglobinemiante da prilocaína, deve-se evitar o uso em crianças com menos de 5 meses de idade, exceto nos casos de anestesia transcutânea; em mulheres grávidas e pacientes que recebem medicamentos com potencial metemoglobinemiante (GUAY, 2009).

#### 1.2.3.4 Uso na gravidez e lactação

A prilocaína atravessa a placenta, possivelmente por difusão passiva (COVINO, 1971).

### 1.2.4 Interações Medicamentosas e Alimentares

A prilocaína associada à sedativos e opioides, pode resultar em depressão respiratória dose-dependente. Hipercabia pode potencializar o efeito anestésico da lidocaína. Beta-bloqueadores reduzem o fluxo renal e podem prolongar a eliminação de anestésicos amídicos (BECKER, 2011).

### 1.3 NANORAP

Nanorap é um hidrogel contendo a mistura eutética de 2,5% de lidocaína e 2,5% de prilocaína. Este produto anestésico conta com o diferencial de possuir 50% dos ativos na forma nanoencapsulada (nanocápsulas poliméricas – poli( $\epsilon$ -caprolactona) e 50% na forma de sal (cloridato de lidocaína e cloridato de prilocaína). Estudos demonstram que o Nanorap possui efeito anestésico significativo a partir de 10 minutos de aplicação, desta forma, otimiza a realização dos pequenos procedimentos cirúrgicos e/ou estéticos e de venopunção que venha a ser utilizado (GDN 32-12 e GDN 22-13). Além disso, estudos do perfil farmacocinético do Nanorap indicam que o produto é seguro, atingindo concentrações plasmáticas de 6,5 ng.mL<sup>-1</sup> de lidocaína e 1,7 ng.mL<sup>-1</sup> de prilocaína, abaixo das estabelecidas pela literatura como tóxicas. (GDN 32-12).

#### 1.3.1 Anestésico tópico nanotecnológico - nanorap®

O gel contendo lidocaína e prilocaína (2.5%) é uma mistura eutética na proporção de 1:1(50% na forma de base livre [no interior da nanocápsula] e 50% na forma de cloridrato [fora da nanocápsula]) para ambos os anestésicos. Essa preparação proporciona anestesia da pele e a qualidade da anestesia depende da dose utilizada e do tempo de aplicação.

O produto na concentração de 2.5% provoca anestesia dérmica através da liberação de lidocaína e prilocaína do gel nas camadas da derme e epiderme da pele e o acúmulo de lidocaína e prilocaína nas proximidades dos receptores da dor na derme e nas terminações nervosas. Lidocaína e a prilocaína são anestésicos locais do tipo amida, ambos estabilizam a membrana neuronal através da inibição do fluxo requerido para o início e condução dos impulsos nervosos, produzindo anestesia local.

##### 1.3.1.1 Indicações:

O produto sob Investigação é indicado para anestesia local.

#### 1.3.1.2 Contraindicações:

O produto sob investigação é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade a lidocaína, a prilocaína, a outros componentes da fórmula ou a anestésicos locais do tipo amida, e a pacientes com metahemoglobinemia congênita ou idiopática.

#### 1.3.1.3 Precauções e advertências:

Gravidez e amamentação: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas e lactentes sem orientação médica.

#### 1.3.1.4 Interações medicamentosas:

A prilocaína, em doses altas, pode causar um aumento nos níveis de metahemoglobina, particularmente em pacientes sob uso de outras medicações que induzam metahemoglobinemia, como sulfonamidas, paracetamol (uso crônico), cloroquina, dapsona, nitratos e nitritos incluindo nitrofurantoína, nitroglicerina e nitroprussiato, ácido para-aminosalicílico, fenobarbital, fenitoína, primaquina, acetanilida e corante de anilina.

O produto deve ser usado com precaução em pacientes recebendo medicamentos antiarrítmicos de classe I (tais como: tocainida e mexiletina), uma vez que os efeitos tóxicos são aditivos.

Deve-se considerar o risco de, com doses altas, ocorrer efeito tóxico sistêmico adicional em pacientes que receberam outros anestésicos locais ou substâncias estruturalmente relacionadas, uma vez que os efeitos tóxicos são aditivos.

Estudos específicos de interação com lidocaína/prilocaína e drogas antiarrítmicas de classe III (ex.: amiodarona) não foram realizados, mas é recomendada cautela.

#### 1.3.1.5 Reações adversas/colaterais:

Eventos comuns (>1%):

Pele: reações locais passageiras no local da aplicação, como palidez, eritema (vermelhidão) e edema.

Eventos incomuns (>0,1% e <1%):

Pele: sensações na pele, como uma leve sensação inicial de queimação ou prurido no local da aplicação.

Eventos raros (<0,1%)

Geral: metahemoglobinemia em crianças. Foram relatados casos raros de discretas alterações no local de aplicação, descritas como púrpura ou petéquia, especialmente após longos períodos de aplicação em crianças com dermatite atópica ou molusco contagioso. Pode ocorrer irritação da córnea após exposição acidental dos olhos. Em raros casos, preparações de anestésicos locais têm sido associadas a reações alérgicas (na forma mais grave, choque anafilático).

Aumento dos níveis de metahemoglobina.

#### 1.3.1.6 Cuidados de conservação:

Conservar o produto na embalagem original, em temperatura ambiente (15°C a 30°C), ao abrigo da luz e umidade.

### **1.3.2 Produção das nanopartículas e hidrogel**

A preparação das nanopartículas inicia-se com o preparo de duas fases: 1) Orgânica: composta por solvente, polímero (poli(ε)-caprolactona) e os ativos (lidocaína e prolocaína – na forma base) e 2) Aquosa: água e tensoativo (Polissorbato 80). Após ambas as fases estarem completamente dissolvidas, a fase orgânica é vertida na fase aquosa, sob agitação moderada e temperatura ambiente. Homogeneizada a mistura, inicia-se o processo de evaporação através da aplicação de vácuo. Após a evaporação, a quantidade final da suspensão de nanocápsulas é determinada via pesagem.

Para a fabricação do produto final, os ativos (na forma de cloridrato) são solubilizados em água e adicionando ao gel de carbopol. Após intumescimento do gel, a suspensão de nanocápsula é incorporada ao gel e é ajustado o pH.

#### 1.3.3.1 Caracterização das Nanocápsulas

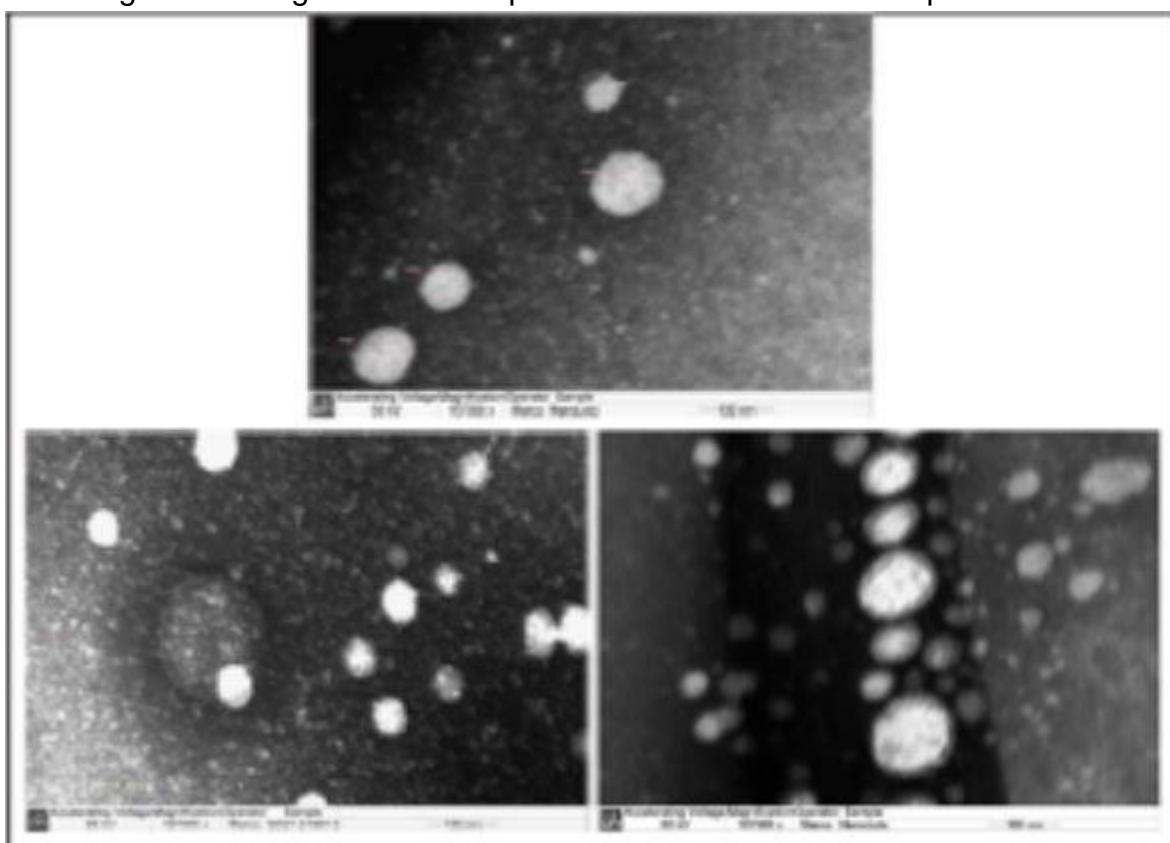
O diâmetro de partícula foi determinado por espalhamento de luz dinâmico (Dynamic Light Scattering – DLS) e a média dos diâmetros corresponde a 88 nm (50-120 nm).



A média da taxa de associação de lidocaína e prilocaína é, respectivamente, 92,5% (92 – 94%) e 89,0% (26,6 – 90%). O método utilizado foi Cromatografia Líquida de Alta Pressão.

A caracterização morfológica das nanocápsulas de lidocaína e prilocaína que compõe parte do Nanorap ocorreu mediante duas etapas: a) Análise por Microscopia Eletrônica de Transmissão da suspensão de nanocápsulas (100%) (FIG. 5) e b) Análise por Microscopia Eletrônica de Transmissão associada a Criofratura do produto final (hidrogel contendo 50% dos ativos nanoencapsulados e 50% dos ativos nanoencapsulados – Nanorap).

Figura 1 - Imagens obtidas a partir de análise em microscópio eletrônico



Imagens obtidas a partir de análise em microscópio eletrônico de transmissão (LEO 906, Zeiss) a 60 kV no aumento de 167000x.

### 1.3.3.2 Indicações

Anestesia tópica da pele para inserção de agulhas, por exemplo, introdução de cateteres venosos, coleta de amostras sanguíneas e procedimentos cirúrgicos superficiais.

### 1.3.3.3 Contra-indicações

O produto está contra-indicado a pacientes com hipersensibilidade a lidocaína, a prilocaína, aos outros componentes da fórmula ou a anestésicos locais do tipo amida, e a pacientes com metahemoglobinemia congênita ou idiopática.

### 1.3.3.4 Advertências

Deve-se ter cuidado para não ocorrer contato de Nanorap com os olhos, pois ele pode causar irritação ocular. A perda de reflexos protetores, também pode permitir uma irritação da córnea e potencial abrasão. Se, ocorrer contato com os olhos, enxaguar imediatamente os olhos com água ou solução de cloreto de sódio e protegê-los até o retorno da sensibilidade. Nanorap não deve ser aplicado em membrana timpânica rompida. Testes realizados com animais de laboratório (cobaias) demonstraram que associação de lidocaína com prilocaína possui efeito ototóxico quando instilado no ouvido médio. Nesses mesmos estudos, não foram verificadas anormalidades quando a associação foi aplicada no canal auditivo externo de animais com membrana timpânica íntegra. Não existem dados suficientes com relação ao efeito ototóxico potencial em humanos. Portanto, Nanorap não deve ser recomendado em qualquer situação clínica que possibilite a penetração ou migração do creme no ouvido médio. Em crianças e recém-nascidos menores que 3 meses de idade comumente é observado um aumento transitório, clinicamente insignificante, nos níveis de metahemoglobina até 12 horas a aplicação da associação lidocaína, prilocaína. Tanto a lidocaína como a prilocaína possuem propriedades bactericidas e antivirais em concentrações superiores a 0,5–2%. Por esse motivo, o uso de Nanorap não deve ser recomendado antes da injeção intracutânea de vacinas vivas. Nanorap não deve ser utilizado em: – lactentes pré-termo com idade gestacional inferior a 37 semanas. – crianças entre 0 e 12 meses de idade que estejam sendo tratadas com

substâncias indutoras de metahemoglobina. Nanorap não afeta a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas nas doses recomendadas.

#### 1.3.3.5 Uso na gravidez

Uso durante a gravidez e lactação: Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Estudos em animais não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos durante a gravidez, no desenvolvimento embrionário/fetal, no parto ou no desenvolvimento pós-natal. Tanto em animais quanto em humanos, a lidocaína e a prilocaína atravessam a barreira placentária e podem penetrar nos tecidos fetais. É razoável presumir que lidocaína e prilocaína tenham sido usadas em um grande número de mulheres grávidas e em idade fértil. Não foram relatados distúrbios específicos no processo reprodutivo, tais como: aumento de incidência de más-formações ou outros efeitos maléficos diretos ou indiretos no feto. Contudo, deve-se ter cuidado quando usado em mulheres grávidas. A lidocaína, e provavelmente a prilocaína, são excretadas pelo leite materno, mas o risco de causar reações adversas no lactente é considerado mínimo, em decorrência da pequena absorção sistêmica nas doses terapêuticas utilizadas.

#### 1.3.3.6 Interações Medicamentosas

A prilocaína, em altas doses, pode causar um aumento nos níveis de metahemoglobina, particularmente em pacientes medicado com outras drogas que induzam metagemoglobina, como as sulfonamidas, paracetamol (quando em uso crônico), cloroquina, dapsona, nitratos e nitritos, incluindo nitrofurantoína, nitroglicerina e nitroprussiato, ácido para-aminosalicílico, fenobarbital, fenitoína, primaquina, acetanilida, corante de anilina. Nanorap deve ser usado com precaução em pacientes recebendo drogas antiarrítmicas classe I (tais como tocaninida e mexiletina), uma vez que os efeitos tóxicos são aditivos. Com altas doses de Nanorap, deve-se considerar o risco de ocorrer efeito tóxico sistêmico adicional em pacientes que receberam outros anestésicos locais ou substâncias estruturalmente relacionadas, uma vez que os tóxicos são aditivos. Estudos específicos de interação

com lidocaína/prilocaína e drogas anti-arrítmicas classe III (ex.: amiodarona) não foram realizados, mas é recomendada cautela.

#### 1.3.3.7 Reações adversas / Efeitos colaterais

Pele íntegra Eventos comuns (>1%) Pele: reações locais passageiras no local da aplicação, como palidez, eritema (vermelhidão) e edema. Eventos incomuns (>0,1% e <1%) Pele: sensações na pele, como uma leve sensação inicial de queimação ou prurido no local da aplicação. Eventos raros (<0,1%) Geral: metahemoglobina em crianças. Foram relatados casos raros de discretas alterações no local de aplicação, descritas como púrpura ou petéquia, especialmente após longos períodos de aplicação em crianças com dermatite atópica ou molusco contagioso. Irritação na córnea após exposição acidental dos olhos. Em raros casos, preparações de anestésicos locais têm sido associadas a reações alérgicas (na forma mais grave, choque anafilático). Aumento dos níveis de metahemoglobina.

#### 1.3.3.8 Posologia

Via de administração: Aplicação tópica sobre a pele. Uma camada de gel sobre a pele a ser anestesiada. Adultos-Aproximadamente 2 g/4 cm<sup>2</sup>. Pequenos procedimentos, como inserção de agulha e tratamento cirúrgico de lesões localizadas. Crianças: tratamento cirúrgico de lesões localizadas. Aproximadamente 1g/8cm<sup>2</sup> em crianças acima de 2 anos de idade.

#### 1.3.3.9 Superdosagem

Raros casos de metahemoglobina clinicamente significativa têm sido relatados em crianças. A prilocaína em altas doses pode causar um aumento no nível de metahemoglobina, particularmente em associação com agentes indutores de metahemoglobina (ex.: sulfonamidas). Metahemoglobina clinicamente significativa deve ser tratada com uma injeção intravenosa lenta de azul de metileno. Outros sintomas de toxicidade sistêmica poderão ocorrer, cujos sinais são similares em características aqueles que ocorrem após a administração de anestésicos locais por outras vias. A toxicidade de anestésicos locais é manifestada por sintomas de excitação do sistema nervoso e, em casos graves, depressão dos Sistema Nervoso

Central e Cardiovascular. Sintomas neurológicos graves (convulsões, depressão e SNC) devem ser tratados sintomaticamente por suporte respiratório e administração de drogas anticonvulsionantes.

#### 1.3.3.10 Modo de usar

Via de administração: aplicação tópica sobre a pele. Aplicar a quantidade de gel recomendada sobre a área da pele a ser anestesiada. Evite que o gel se espalhe além da área desejada. O efeito anestésico desejado é alcançado a partir de 10 minutos após a aplicação.

Cuidados de conservação depois de aberto: Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

#### 1.3.3.11 Uso em idosos, crianças e em outros grupos de risco armazenagem

Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

## 2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

### 2.1 JUSTIFICATIVA PARA O ESTUDO

Trata-se de um produto com potencial para utilização nas diversas atividades que requerem anestesia tópica para execução de procedimentos. Até o presente momento há apenas uma publicação sobre a farmacocinética dessa formulação (GAGLIANO; COLS).

É de grande importância conhecer mais sobre a farmacocinética do produto e eventual interação farmacocinética, além de possíveis eventos adversos associados ao medicamento.

Considerando que o emprego de anestésico tópico pode reduzir a intensidade da dor sofrida por parte dos pacientes que se submetem a determinados procedimentos este estudo visa investigar se ocorre interação farmacocinética entre os produtos que compõem o Nanorap®, após a administração tópica no interior de antebraço de gel contendo cada um dos fármacos isoladamente e gel contendo os dois fármacos associados.

Também serão avaliadas a segurança e tolerabilidade do produto com base em possíveis eventos adversos de natureza sistêmica ou local, quando da aplicação do produto sob investigação.

### **3 OBJETIVOS DO ESTUDO**

Este estudo tem por objetivo avaliar a interação farmacocinética de 2,0 gr das formulações (Nanorap® - um anestésico tópico nanotecnológico (ATN), Prilocaína e Lidocaína) por via tópica.

Secundariamente, serão avaliadas a segurança e tolerabilidade do produto teste com base na ocorrência de eventos adversos de natureza sistêmica, bem como ocorrência de reações cutâneas imediatas e tardias.

#### **4 AVALIAÇÃO DAS METAS PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA**

A finalidade primária da Etapa Clínica foi a coleta de amostras de sangue dos participantes, ao longo do tempo, após a administração da formulação e o registro do tempo de ocorrência destes eventos. A quantificação dos níveis em plasma do fármaco durante a etapa analítica, possibilitou a determinação dos parâmetros farmacocinéticos necessários assim como a averiguação da sua interação.



## 5 MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1 DESENHO DO ESTUDO

#### 5.1.1 Descrição do tipo/desenho do estudo

Realizamos o estudo a fim de avaliar a interação farmacocinética das seguintes drogas:

- a) Prilocaína hidrogel 2.5% - mistura eutética na proporção de 1:1 - 50% na forma de base livre no interior da nanocápsula e 50% na forma de cloridrato fora da nanocápsula;
- b) Lidocaína hidrogel 2.5% - mistura eutética na proporção de 1:1 - 50% na forma de base livre no interior da nanocápsula e 50% na forma de cloridrato fora da nanocápsula, administradas separadamente;
- c) Nanorap® - associação entre prilocaína hidrogel 2.5% - mistura eutética na proporção de 1:1 - 50% na forma de base livre no interior da nanocápsula e 50% na forma de cloridrato fora da nanocápsula com lidocaína hidrogel 2.5% - mistura eutética na proporção de 1:1 50% na forma de base livre no interior da nanocápsula e 50% na forma de cloridrato fora da nanocápsula. O estudo foi aberto, monocêntrico, cruzado, balanceado e aleatorizado, composto por 48 voluntários sadios, com idade superior a 18 anos, de ambos os sexos.

As formulações anestésicas, objetos do estudo, foram administrada por via tópica na parte interna do antebraço.

#### 5.1.2 Duração esperada da participação dos voluntários incluindo acompanhamento e definição de término do estudo

Os voluntários foram selecionados em um período de 15 dias. Após a visita do recrutamento (pré-estudo), foram realizadas 3 internações com 36 horas cada uma. Em cada período o voluntário recebeu, por via tópica, uma única dose da medicação e terá 23 amostras de sangue (3,5 mL cada) coletadas através de um acesso venoso. O sangue foi colocado em tubo contendo heparina como anticoagulante e

imediatamente centrifugado para a obtenção do plasma, que foi armazenado em tubo criogênico identificado e à temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$  até a realização da etapa analítica.

A duração da participação dos voluntários foi de aproximadamente 30 dias, período no qual passaram por três internações sob os cuidados da equipe do centro de pesquisas e a equipe de enfermagem da instituição.

## **6 PARTICIPANTES**

### **6.1. POPULAÇÃO DO ESTUDO**

#### **6.1.1. População Alvo**

Voluntários sadios do sexo feminino e masculino, com higidez comprovada através de exames clínicos, laboratoriais e eletrocardiograma.

#### **6.1.2. População Acessível**

Os participantes foram recrutados a partir da população de voluntários que formam o banco de dados da Galeno Pesquisas Clínicas e que compareceram ao ambulatório, espontaneamente.

#### **6.1.3. Amostra**

Tamanho da amostra: 48 voluntários sadios

A partir da população de voluntários que compareceram ao consultório do centro de pesquisas foram selecionados 48 (quarenta e oito) sujeitos para o estudo, conforme a ordem cronológica na agenda e que se enquadravam nos critérios de elegibilidade do estudo.

### **6.2 MÉTODO DE AMOSTRAGEM**

Amostragem por conveniência, sem estratificação.

### **6.3 SELEÇÃO DE VOLUNTÁRIOS PARA PARTICIPAÇÃO DO ESTUDO**

Após ter definido o protocolo do estudo, consultamos o banco de participantes aprovados no recrutamento e, levando em conta os critérios de inclusão e exclusão, selecionamos um número de participantes adequado para atender às necessidades de inclusão no estudo. Os participantes foram contatados via telefone e informados sobre a data da reunião prévia à internação.

Após terem sido prestadas informações adicionais relativas ao estudo e esclarecidas todas as dúvidas restantes, os participantes que concordaram, assinaram o Termo de Consentimento para participação no estudo. Depois da

seleção, os participantes que foram considerados qualificados para participar deste estudo e foram internados por 3 períodos de aproximadamente 36 horas cada, com pelo menos 7 dias de intervalo entre as internações.

Foi solicitado ao participante que se apresentasse para internação, aproximadamente às 16 horas na tarde anterior de cada período de tratamento. Os participantes tiveram assistência e cuidados especializados durante todos os períodos de tratamento, o que incluiu uma averiguação sumária de suas condições quando de seu confinamento e no momento da alta, de forma a possibilitar a avaliação de sua aderência aos quesitos deste protocolo.

Na noite da internação, na unidade de internação, foi oferecido aos participantes um jantar leve padronizado. Duas horas após o jantar, foi oferecida uma ceia leve padronizada. Na manhã seguinte, um jejum padronizado. As demais refeições foram servidas conforme descrito na seção 10.6.1.3. Não houve necessidade de jejum prévio à administração.

Após a coleta de 24 horas (em cada internação), o voluntário recebeu alta hospitalar. Os mesmos procedimentos foram realizados novamente alterando-se apenas a dose administrada. Ao final do período de internação, os participantes passaram por avaliação médica e foram dispensados. Os exames laboratoriais e o ECG-pós-estudo foram realizados dentro de 21 dias, após a última coleta de sangue do ensaio em horário previamente combinado conforme anexo A. Após o recebimento desses resultados, os participantes foram convocados para comparecer à unidade ambulatorial para o exame clínico de alta, ocasião em que foram, em princípio, dispensados. No entanto, participantes que apresentaram eventos adversos, foram acompanhados clinicamente, independentemente da conclusão do estudo.

#### 6.4 CRITÉRIOS DE RETIRADA E DE DESCONTINUAÇÃO PARA OS PARTICIPANTES INDIVIDUALMENTE, DE PARTE E DE TODO ESTUDO

Os participantes poderiam ter sua participação no estudo encerrada antecipadamente em função dos “Critérios de Retirada” descritos no item 10.4.

Além disso, com o objetivo de garantir o bem-estar dos participantes, o estudo poderia ser interrompido em parte ou como um todo, caso a juízo do pesquisador

principal ou do patrocinador, estabelecessem que os riscos a que os participantes estivessem sendo submetidos fossem superiores aos antecipadamente previstos.

No caso de desistência individual de um participante antes da ocorrência da internação, o mesmo poderia ser substituído por outro participante. Não seria recomendada a substituição de “dropouts” após o início do estudo.

## **7 PROCEDIMENTOS PARA CONTABILIZAÇÃO DO(S) PRODUTO(S) RELACIONADOS AO TRATAMENTO**

Quantidades extra da(s) formulação(ões) foram necessárias quer para fins de retenção de amostras, quer para a administração da(s) mesma(s) a participantes adicionais que por ventura, fossem necessários a fim de que um número mínimo de participantes viesse a completar o estudo. As amostras do estudo de farmacocinética foram remetidas pela indústria farmacêutica (Biolab Sanus) para a Galeno Desenvolvimento de Pesquisas Ltda.

No início do estudo, o pesquisador principal ou responsável por ele designado, enviou à unidade de internação quantidade suficiente da formulação para a realização do ensaio. Após o ensaio, a medicação remanescente foi enviada de volta ao pesquisador principal em suas embalagens originais, incluindo as parcialmente utilizadas e as não utilizadas. Ao final do estudo, foram devolvidas ao fabricante para que fossem por ele armazenadas.

Coube ao pesquisador principal e ao responsável por ele designado, manter um inventário com o registro das drogas recebidas, administradas, destruídas, enviadas ao patrocinador ou retidas. Os documentos do patrocinador, também foram mantidos pelo pesquisador principal, de acordo com os requerimentos do ICH-GCP.

## **8 MANUTENÇÃO DOS CÓDIGOS DE ALEATORIZAÇÃO DO TRATAMENTO DO ESTUDO E PROCEDIMENTOS PARA A QUEBRA DOS CÓDIGOS**

Não seria aplicável para o desenho proposto – estudo aberto.

## **9 IDENTIFICAÇÃO DOS DADOS A SEREM REGISTRADOS DIRETAMENTE NO FORMULÁRIO DE RELATO DE CASO (CRF)**

Os seguintes dados foram registrados diretamente no CRF, sendo este a fonte de dados brutos:

- a) História médica e exame físico;
- b) Dados antropométricos;
- c) Sinais vitais;
- d) Uso de medicamentos pré ou concomitantemente ao tratamento experimental;
- e) Administração do produto sob investigação e respectivos horários;
- f) Controle de ingestão de alimentos e líquidos;
- g) Horários de coleta das amostras de sangue;
- h) Registro de eventos adversos e eventos adversos graves.

Nos CRFs, cada participante foi identificado pelas iniciais do primeiro nome e último sobrenome, seguido da data de nascimento e letra correspondente ao sexo. Esta identificação será relatada em cada página do CRF.

### **9.1 LOCAL DE CONFINAMENTO DOS PARTICIPANTES**

UNIDADE CLÍNICA DE INTERNAÇÃO:

Hospital Bom Samaritano - Rodovia SP-332 km 152,2 - Jardim Blumenau  
Artur Nogueira – SP – Brasil

Ou

Hospital Itatiba - Rod das Estâncias, Km 92 - Bairro da Ponte – Itatiba – SP.



## 10 SELEÇÃO E RETIRADA DOS PARTICIPANTES

A seleção de participantes foi realizada através da Unidade ambulatorial.

Foram selecionados e incluídos no estudo 48 participantes sadios (de ambos os sexos), diretamente da população do estado de São Paulo.

Os participantes só foram aceitos no estudo, somente, se fossem considerados saudáveis, a juízo médico, com base na história médica, exame físico, ECG e exames laboratoriais realizados no processo de recrutamento\*.

\* Segundo as recomendações do Órgão Regulatório, cabe ao pesquisador clínico responsável pela condução dos estudos o julgamento médico de um resultado de exame laboratorial, sendo para tanto admitida uma discreta variação da faixa de referência estabelecida pelo laboratório, para fins de decisão quanto à inclusão do participante no estudo. Uma vez que, segundo as citadas recomendações, não é possível uma padronização da faixa aceitável, define-se para fins deste protocolo como discreta variação aquela que assim for julgada pelo investigador clínico, mediante especificação como "n.c.s." registrada no CRF, devendo constar também justificativa específica, nos casos em que o valor exceda um limite de cerca de 20% da faixa de referência. No caso específico do hematócrito e hemoglobina, considera-se, segundo as recomendações do Órgão Regulatório, que devem ser atendidos os limites mínimos da faixa de referência fornecida pelo laboratório. O julgamento das discretas variações como clinicamente não significantes devem considerar também os efeitos colaterais do fármaco, na dose a ser empregada no estudo, como não adjuvantes no aumento do desvio desses parâmetros.

Para fins de avaliação das condições de saúde, durante o processo de recrutamento, os participantes realizaram os testes apresentados na tabela a seguir:

Tabela 1 - Itens da História Clínica e Exame físico a serem explicitamente referenciados no CRF

Categoria	Exames
História Médica	Alergias; olhos, nariz e garganta; sistemas respiratório, cardiovascular, gastrintestinal, genito urinário, nervoso central, hematopoético-linfático, endócrino; dermatológico, musculoesquelético; estabilidade emocional, história familiar e cirúrgica.
Exame Físico	Olhos, orelhas, nariz, garganta, pescoço (incluindo tireóide), coração, pulmões, abdômem (incluindo fígado e baço), pele, linfonodos, urogenital, sistema nervoso, esqueleto e músculos.
Dados Antropométricos	Pressão arterial (medida 5 minutos após descanso, na posição sentada), pulso, altura, peso (roupas leves), índice de massa corpórea e temperatura em °C.

A pressão arterial foi considerada como normal dentro dos seguintes limites: 90-139mmHg para a sistólica e 50-89mmHg para a diastólica. O pulso dentro de 50-100 b.p.m. foi considerado normal. O eventual registro durante a internação de valores pressóricos fora dos limites acima citados, não se constitui, a priori, desvio da normalidade, já que a oscilação de valores pressóricos ocorre normalmente em indivíduos saudáveis durante o decorrer do dia. Durante a internação, só foram consideradas anormais para efeitos de avaliação como Evento Adverso, medidas sucessivas de pressão arterial fora da faixa em questão.

O Índice de Massa Corpórea(IMC) foi considerado normal, quando maior ou igual a 19 e menor ou igual a 28,75 (os limites do Índice de Massa Corpórea são definidos no Report of the Dietary Guidelines Advisory Committee on the Dietary Guidelines for Americans, 2000, U.S. Department of Agriculture U.S. Department of Health and Human Services, Fifth Edition, 2000 pp 6-8, tendo sido considerada uma tolerância de 15% quanto limite superior).

Foi anotado pelo Médico, na ficha clínica de cada participante, qualquer anormalidade da história clínica e exame físico considerados não clinicamente significativos (“n.c.s.”), conforme julgado pelo próprio pesquisador.

Em paralelo à realização da consulta médica, foi efetuado o registro de ECG padrão com 12 derivações.

Após a aprovação na consulta médica, durante o processo de recrutamento, os participantes realizaram os testes apresentados na tabela abaixo, para complementação da avaliação das condições de saúde:

Tabela 2 - Exames Laboratoriais vinculados ao Processo de Seleção dos Participantes

<b>Categoria</b>	<b>Exames</b>
Análise hematológica	Hemoglobina, hematócrito, contagem total e diferencial de leucócitos, contagem de glóbulos vermelhos e contagem de plaquetas.
Análise Bioquímica	Uréia, creatinina, bilirrubina total, proteínas totais, albumina, glicose em jejum, fosfatase alcalina, SGOT, SGTP, colesterol total, triglicérides, ácido úrico e GGT.
Urina	Sumário de Urina (urina I).
Fezes	Protoparasitológico.
Sorologia	Análise Sorológica para: hepatite B HBsAg e Anti-HBc), hepatite C e HIV(1+2).
Outros	b-HCG para mulheres.

Fonte: Dados da Pesquisa

Os valores de referência, fornecidos pelo laboratório clínico, encontram-se disponíveis no Arquivo Principal do Ensaio (APE). Caso, ocorressem alterações dos kits de teste utilizados, após a aprovação deste protocolo, resultando em novas faixas de normalidade, seriam referenciadas nos CRFs ou no Relatório Clínico.

No que se refere ao eletrocardiograma, o médico responsável por interpretar o ECG, informaria se os achados específicos foram julgados como normais, anormal não clinicamente significativos (“n.c.s.”) ou anormais. O médico responsável por interpretar o ECG, também informou se o participante foi considerado como apto para participar do estudo. O relatório do ECG foi mantido como parte da documentação do estudo.

Os participantes, só foram admitidos no estudo após a avaliação pelo pesquisador dos resultados dos exames, em conjunto com as demais informações obtidas durante a consulta médica.

Os exames laboratoriais foram realizados até 90 dias antes da data da primeira internação do participante, com exceção dos exames sorológicos e protoparasitológico cuja validade é de 180 dias. Após a aprovação para a participação no estudo, o participante iniciava a etapa clínica num prazo máximo de 30 dias,

contados entre a data de aprovação e a primeira internação, respeitando-se ainda o prazo de validade de exames estipulado acima. Expirado esse prazo, o participante deveria ser re-aprovado com base nos mesmos critérios mencionados acima.

Voluntários do sexo feminino, só participaram da etapa clínica caso não estivessem grávidas, o que foi comprovado por um exame de b-HCG durante a triagem. Um teste rápido de gravidez deverá também ser realizado no dia da internação.

O eletrocardiograma, exames hematológicos, bioquímicos e de urina, história médica e exame físico também foram utilizados para a avaliação de segurança.

## 10.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DO PARTICIPANTE

Critérios para que o participante pudesse participar do estudo:

- a) Participantes de ambos os sexos com idade acima de 18 anos. As mulheres não poderiam estar grávidas e nem em regime de amamentação;
- b) Participante com índice de massa corpórea maior ou igual a 19 e menor ou igual a 28,75;
- c) Boas condições de saúde ou sem doenças significativas, a juízo médico, de acordo com as regras definidas no protocolo, e avaliações a que foi submetido: história clínica, medidas de pressão e pulso, exame físico e psicológico, ECG, e exames laboratoriais complementares;
- d) Participante foi capaz de compreender a natureza e objetivo do estudo, inclusive os riscos e efeitos adversos e com intenção de cooperar com o pesquisador e agir de acordo com os requerimentos de todo o ensaio, o que veio a ser confirmado mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## 10.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DO PARTICIPANTE

A resposta positiva a qualquer um dos seguintes critérios excluiria o participante do estudo:

### 10.2.1 Problemas relacionados com a droga:

- a) O participante tinha sabidamente uma hipersensibilidade às drogas estudadas (Lidocaína e Prilocaína) ou a compostos quimicamente relacionados; história de reações adversas sérias ou hipersensibilidade a qualquer droga;
- b) História ou presença de doenças hepáticas ou gastrintestinais ou outra condição que interfere com a absorção, distribuição, excreção ou metabolismo da droga;
- c) Uso de terapia de manutenção com qualquer droga, excetuando-se anticoncepcionais por via oral;

### 10.2.2 Doenças ou problemas de saúde

- d) Tem história de doença hepática, renal, pulmonar, gastrintestinal, epiléptica, hematológica ou psiquiátrica; tem hipo ou hipertensão de qualquer etiologia que necessite de tratamento farmacológico; tem história ou teve infarto do miocárdio, angina e/ou insuficiência cardíaca;
- e) Achados eletrocardiográficos não recomendados a critério do pesquisador para participação no estudo;
- f) Os resultados dos exames laboratoriais de triagem apresentam desvios considerados clinicamente relevantes pelo pesquisador\*;

\* Segundo as recomendações do Órgão Regulatório, cabe ao pesquisador clínico responsável pela condução dos estudos o julgamento médico de um resultado de exame laboratorial, sendo para tanto admitida uma discreta variação da faixa de referência estabelecida pelo laboratório, para fins de decisão quanto à inclusão do participante no estudo. Uma vez que, segundo as citadas recomendações, não foi possível uma padronização da faixa aceitável, definiu-se para fins deste protocolo como discreta variação aquela que assim fosse julgada pelo investigador clínico, mediante especificação como "n.c.s." registrada no CRF, constando também justificativa específica, nos casos em que o valor excedeu um limite de cerca de 20% da faixa de referência. No caso específico do hematócrito e hemoglobina, considerou-se, segundo as recomendações do Órgão Regulatório, que fossem atendidos os limites mínimos da faixa de referência fornecida pelo laboratório. O

juízo das discretas variações como clinicamente não significativas consideravam também os efeitos colaterais do fármaco, na dose empregada no estudo, como não adjuvantes no aumento do desvio desses parâmetros.

### **10.2.3 Hábitos e Dependências:**

- g) Participante era fumante;
- h) O participante ingeria mais do que 5 xícaras de café ou chá por dia;
- i) Hábitos alimentares incomuns, p.ex., vegetarianos;
- j) Tinha história de abuso de álcool ou drogas ou consumo expressivo de álcool (> 35g/dia);

Condições encontradas nos dias/meses que antecederam o estudo:

- k) Fez uso de medicação regular dentro das 2 semanas que antecederam o início do estudo ou fez uso de qualquer medicação dentro de uma semana antes do início do estudo, excetuando-se anticoncepcionais por via oral ou os casos em que, com base na meia-vida do fármaco e/ou metabólitos ativos, poderia ser assumida a completa eliminação;
- l) Foi internado por qualquer motivo até 8 semanas antes do início do primeiro período deste estudo;
- m) Tratamento dentro dos 6 meses prévios ao estudo com qualquer droga conhecida de ter um potencial tóxico bem definido nos grandes órgãos;
- n) O participante participou de qualquer estudo experimental ou ingeriu qualquer droga experimental dentro dos três meses que antecederam o início deste estudo;
- o) O participante doou ou perdeu 450mL ou mais de sangue durante três meses que antecederam o estudo ou efetuou 3 doações (mulheres) / 4 doações (homens) dentro dos 12 meses que precederam o estudo;

### **10.3.4 Outras condições:**

- p) O participante teve qualquer condição que o impede de participar do estudo pelo juízo do investigador;
- q) Teste positivo de gravidez, parto ou aborto nas 12 semanas anteriores a data prevista para a internação;

## 10.4 CRITÉRIOS DE RETIRADA DO PARTICIPANTE

### **10.4.1 Solicitação por parte do participante para se retirar do estudo a qualquer momento:**

- a) Participante não deseja continuar no estudo por razões pessoais (ou mesmo sem razão);
- b) Participante não deseja continuar no estudo devido aos eventos adversos das drogas em estudo (efeitos não desejáveis possivelmente relacionados às drogas em estudo);
- c) Participante não deseja continuar por razões outras que não efeitos adversos  
Por exemplo: indisponibilidade, intolerância aos procedimentos do estudo e sinais ou sintomas pré-tratamento;

### **10.4.2 O pesquisador poderia retirar o participante do estudo por uma das seguintes razões:**

- d) Não aderência às exigências do protocolo;
- e) Eventos adversos ou sintomas ou sinais de possível toxicidade;
- f) Doença intercorrente requerendo tratamento medicamentoso;
- g) Resposta positiva à reavaliação de qualquer um dos critérios de exclusão, do momento da admissão ao primeiro período de tratamento ou em ocasião subsequente;
- h) Qualquer outra condição que, a juízo do pesquisador, seja do interesse para manutenção da saúde do participante;

### **10.4.3 Retirada devido a vômito:**

Não aplicável.

## 10.5 PROCEDIMENTOS PARA A INCLUSÃO DE PARTICIPANTES EM “STAND-BY”

- a) Uma vez que o índice de abstenção na primeira internação gira em torno de 10 a 20%, o supervisor de estudo poderia convocar para a 1ª internação um número maior de participantes do que o previsto.

- b) Os participantes excedentes foram orientados a comparecer ao Centro de Pesquisas na condição de “participantes reserva/stand-by”, sendo que seriam efetivamente incluídos e que participariam normalmente do estudo caso os participantes inicialmente convocados deixassem de comparecer.
- c) Caso um “tipo participante reserva” não tivesse sido incluído no estudo (em função do comparecimento de número suficiente do conjunto de participantes normalmente convocados) e fosse dispensado da internação, este faria jus ao ressarcimento de um valor específico por conta deste comparecimento, conforme estipulado no item 17.5 (Ressarcimento) a ser quitado somente no encerramento do estudo.
- d) O participante que compareceu e foi dispensado poderia participar de outro grupo do mesmo estudo ou de outro protocolo de pesquisa a ser conduzido, recebendo o ressarcimento previsto no protocolo em que fosse incluído, independente do valor a ser ressarcido pelo comparecimento na condição de stand-by.
- e) Para efeitos de registro no SINEB, os participantes reservas foram igualmente cadastrados no sistema como participantes ativos, com a data prevista para a internação. Caso, ele não viesse a ser incluído, mas permanesse à disposição para outro grupo do mesmo estudo, deveria ser simplesmente alterada a data para o dia de internação do outro grupo em que venha a ser novamente convocado. Caso, já fosse prevista sua participação em outro estudo, o participante deveria ter seu status alterado para “reserva”, informando-se também que ele não participou da primeira internação. Assim, ele poderia ser normalmente cadastrado no outro protocolo que viesse a participar.

## 10.6 ADMINISTRAÇÃO AOS PARTICIPANTES

### 10.6.1 Administrações a serem realizadas

#### 10.6.1.1 Medicamentos



#### 10.6.1.1.1 Formulações sob investigação:

- Prilocaína hidrogel 2.5% (comparador) - mistura eutética na proporção de 1:1(50% na forma de base livre [no interior da nanocápsula] e 50% na forma de cloridrato [fora da nanocápsula]).

- Lidocaína hidrogel 2.5% (comparador) - mistura eutética na proporção de 1:1(50% na forma de base livre [no interior da nanocápsula] e 50% na forma de cloridrato [fora da nanocápsula]), administradas separadamente.

- Nanorap® (teste) - associação entre prilocaína hidrogel 2.5% - mistura eutética na proporção de 1:1(50% na forma de base livre [no interior da nanocápsula] e 50% na forma de cloridrato [fora da nanocápsula]) e Lidocaína hidrogel 2.5% - mistura eutética na proporção de 1:1(50% na forma de base livre [no interior da nanocápsula] e 50% na forma de cloridrato [fora da nanocápsula]).

Um Certificado de Análises de Qualidade de cada produto foi preparado pela Indústria (Biolab Sanus Farmacêutica Ltda).

Os participantes receberam em cada período de internação uma dose tópica do produto, de acordo com a aleatorização, sendo que todos os sujeitos da pesquisa receberam três produtos sob investigação, sempre no antebraço (lado interno) em dose única a partir das 7:00 horas da manhã do dia após o confinamento (o tempo exato será anotado no CRF).

#### 10.6.1.2 Dieta

A fim de manter a padronização dos grupos do estudo, a dieta (alimentos e líquidos) oferecida obedeceu o mesmo padrão para todos os participantes. Todos os alimentos e bebidas servidos deveriam ser ingeridos por completo.

Foram anotados, o horário final da ceia pré medicação e o início de cada refeição pós medicação, bem como o de início das ingestões programadas de líquidos. Não foi previsto jejum.

#### 10.6.1.3 Alimentos

Estão previstas as seguintes refeições:

Tabela 3 - Resumo das coletas de sangue após administração da medicação em estudo

HORAS (*)	REFEIÇÃO
pelo menos 11 horas antes da administração da medicação	Jantar
pelo menos 9 horas antes da administração da medicação	Ceia
até 2 horas após a administração da medicação	Desjejum
até 5 horas após a administração da medicação	Almoço
até 8 horas após a administração da medicação	Lanche
até 12 horas após a administração da medicação	Jantar
até 14 horas após a administração da medicação	Ceia
até 24 horas após a administração da medicação	Desjejum

(\*) Tempo contado a partir do momento da medicação.

A composição das refeições são relatadas no anexo D.

#### 10.6.1.4 Líquidos

A ingestão de líquidos *ad libitum* será permitida.

#### 10.6.1.5 Jejum

Não aplicável

### 10.6.2 Outras Terapias ou Procedimentos Concomitantes

Não estão previstas terapias ou procedimentos concomitantes

## 10.7 MEDICAÇÕES/TRATAMENTOS E CONDUTAS PERMITIDAS E NÃO PERMITIDAS ANTES E DURANTE O ESTUDO

### 10.7.1 Medicamentos

Todos os participantes do estudo foram informados que, à exceção de anticoncepcionais orais, qualquer remédio, incluindo aqueles vendidos sem prescrição médica, não poderiam ser tomados de forma regular por no mínimo 14 dias antes do início do primeiro período do estudo e, mesmo que de forma irregular, dentro de 7 dias antes do início do primeiro período do estudo. Durante a fase do estudo

(internações ou intervalo entre elas), também não foi permitida qualquer medicação concomitante, inclusive aquelas vendidas sem prescrição médica. Se ocorre ingestão de medicamentos, o Pesquisador deveria avaliar se, com base na meia-vida do fármaco e/ou metabólitos ativos, poderia ser assumida a completa eliminação da medicação, e, por conseguinte, a não interferência com a condução do estudo.

Todavia, em caso de emergência, incluindo eventos adversos, o Pesquisador poderia decidir administrar medicações as quais considerasse absolutamente necessárias para o bem-estar dos voluntários. Nesse caso, o uso da medicação também foi registrada apropriadamente nos CRFs individuais, de acordo com os procedimentos definidos na sub-seção 13.6.

### **10.7.2 Dieta**

Não foi permitido desde 12 horas antes da administração até a última coleta de sangue de cada internação (período do estudo), o consumo dos seguintes produtos: cafeína; bebidas que contenham xantina (chá, café, cola); bebidas alcoólicas.

O consumo de bebidas alcoólicas foi limitado durante toda a etapa clínica.

Também, não foi permitida a ingestão de qualquer outro alimento (incluindo doces, pastilhas, gomas, chicletes, pastilhas para garganta, salgadinhos ou biscoitos de qualquer tipo), além dos programados.

A não observância dessas restrições deveria ser informada ao Pesquisador, que decidiria se seria permitido que o participante permanecesse no estudo. O fato e suas características foram registrados no Formulário de Relato de Caso (CRF).

### **10.7.4 Outras Restrições quanto a Terapias e Condutas**

Nos dias de confinamento, da noite anterior a administração até 4 horas após a administração, o participante foi orientado a reduzir as suas atividades físicas ao mínimo.

Foi reiterada, a proibição quanto ao fumo ou uso de drogas, critérios de exclusão/desligamento do Estudo.

Não foi permitida doação de sangue durante o estudo. A perda involuntária de sangue deveria ser comunicada à equipe médica, a qual tomaria as providências cabíveis.

Não foi permitida, a participação no estudo de voluntárias que estivessem grávidas (mesmo que o fato ocorresse após a realização do exame laboratorial na fase de recrutamento), que estivessem amamentando, que tivessem realizado parto ou sofrido aborto nas últimas 12 semanas, ou que estivessem pretendendo engravidar durante o prazo de duração do estudo. Caso, mesmo tomadas as devidas precauções, a voluntária suspeitasse de que engravidara durante a participação no estudo, deveria imediatamente comunicar o ocorrido à equipe e interromper sua participação.

O fato deveria ficar devidamente documentado no Formulário de Relato de Caso (CRF).

#### **10.7.5 Adesão a outras condições / restrições**

A adesão às restrições quanto ao uso de medicamentos, limitações dietéticas e demais restrições definidas no Protocolo foram investigadas, inicialmente através de questionamento ou observação direta por parte do Pesquisador no momento da internação ou antes da administração do medicamento e por observação direta durante o período de internação.

Foi especificamente investigado (por ocasião da primeira e demais internações) se o participante:

- a) Fez uso de qualquer medicamento durante os 14 dias que precederam a internação ou durante o intervalo entre as internações;
- b) Suspeita do uso de drogas psicotrópicas ou ingeriu bebidas alcoólicas nas 12 horas que antecedem a interação;
- c) Fez uso de cafeína ou produtos que contenham xantina (chocolate, chá, café, colas, etc) nas 12 horas antes da internação;
- d) Foi hospitalizado, por qualquer motivo, doou ou perdeu sangue nos últimos 3 meses;
- e) Fez algum exercício físico intenso nas 12 horas precedentes ao horário previsto para o início da medicação;

- f) Deixou de cumprir com as restrições de jejum estabelecidas
- g) Suspeita de ou se encontra grávida; está amamentando;

Nos casos de dúvida sobre o uso de álcool, seria feito um teste para detecção de álcool baseado na respiração, a juízo do Pesquisador.

Se o participante admitisse ingestão de medicamentos, o Pesquisador decidiria se seria permitido que o participante permanecesse no Estudo, dependendo da droga usada, do tipo de droga e da dose. A hora em que a droga foi ingerida seria anotada no CRF.

Se, o participante admitisse o não cumprimento das demais restrições, o Pesquisador deveria também decidir sobre sua permanência no Estudo, documentando o fato (e a decisão) no CRF.

#### 10.8 OUTRAS OBRIGAÇÕES E RESTRIÇÕES

- a) Os participantes compareceram à Unidade Ambulatorial para a consulta pré-internação às 13 horas do dia anterior ao dia do recebimento da medicação.
- b) Os sujeitos da pesquisa permaneceram internados durante todo o tempo previsto (aproximadamente entre às 12 e 14 horas antes da administração do medicamento até 24 horas após), em cada internação.
- c) Os sujeitos da pesquisa retornaram a Unidade Ambulatorial a fim de se submeterem a um exame físico geral, eletrocardiograma e também para serem encaminhados ao laboratório para coleta de amostras (sangue e urina) para os testes laboratoriais. Esta obrigação foi válida mesmo em caso da desistência do participante (a não ser que ele tenha desistido antes de tomar a medicação), já que está vinculada à avaliação de segurança do uso do medicamento.
- d) Os sujeitos da pesquisa comunicaram o não cumprimento de qualquer restrição mencionada.

#### 10.9 TRANSPORTE DOS SUJEITOS DA PESQUISA

Não necessário.

As despesas com transportes foram previstas no Ressarcimento.

## **11 AVALIAÇÃO DAS METAS PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA**

Este estudo foi desenvolvido para comparar o perfil farmacocinético de cada produto de forma separada (Prilocaína e Lidocaína), bem como da associação entre ambos (Nanorap®) baseado nos níveis plasmáticos do fármaco, a fim de avaliar comparativamente a farmacocinética entre as mesmas.

Portanto, a finalidade primária da Etapa Clínica foi a coleta de amostras de sangue dos participantes, ao longo do tempo após a administração da formulação, e o registro do tempo de ocorrência destes eventos. A quantificação dos níveis em plasma do fármaco, durante a etapa analítica, possibilitou a determinação dos parâmetros farmacocinéticos necessários à averiguação da biodisponibilidade e da interação farmacocinética.

### **11.1 ESPECIFICAÇÃO DOS PARÂMETROS**

#### **11.1.1 Parâmetros Clínicos**

O presente estudo não contemplou a mensuração de parâmetros clínicos para a avaliação de suas metas, exceto aqueles descritos para avaliar a segurança.

#### **11.1.2 Determinação do perfil farmacocinético da droga**

Para fins de avaliação do perfil farmacocinético, além da quantificação da concentração plasmática do fármaco, foi essencial o registro, durante os períodos do estudo, do intervalo de tempo entre a coleta da amostra e a administração da droga ao participante. Para tanto, foram registrados para cada participante os horários reais de administração das drogas e o horário de coleta de cada amostra, identificando-se também o período do estudo a que se refere. Os meios para determinação da concentração plasmática da droga encontram-se especificados na seção 10 deste Protocolo.

### **11.2 MÉTODOS E OCASIÕES PARA OBTER E REGISTRAR A OBTENÇÃO DO MATERIAL PARA QUANTIFICAÇÃO DA DROGA**

A definição do número e intervalo de obtenção das amostras para construção das curvas concentração x tempo é função do perfil farmacocinético da droga, com

base na informação de trabalhos e brochura do investigador, visando permitir o cálculo dos parâmetros farmacocinéticos estipulados na seção 11.2.1.

No estudo em questão, foram consideradas concentrações até 24 horas após a administração de cada formulação.

A definição do volume de sangue a ser coletado dependeu fundamentalmente das características impostas pelo método analítico a ser empregado, características de estabilidade do fármaco, bem como os aspectos regulamentares relacionados à avaliação proposta.

### 11.2.1 Coleta de Amostras

Apenas na primeira internação, após 8 horas de jejum o ensaio foi iniciado com uma coleta de sangue de 40 mL para controle individual, curvas padrões.

Foram coletadas 3.5 mL de sangue após a administração tópica do PSI em cada período. O sangue foi adicionado a tubos contendo 50 µL de heparina (5000 IU/mL), de acordo com a programação que se segue, para uso na dosagem tanto de lidocaína quanto de prilocaína.

Tabela 4 - Dados da Unidade de Farmacovigilância para notificação de Efeitos Adversos

Amostra administração	pré	Imediatamente antes da administração da medicação
Amostras administração	pós	01:00; 02:00; 03:00; 04:00; 04:30; 05:00; 05:30; 06:00; 06:30; 07:00; 07:30; 08:00; 08:30; 09:00; 09:30; 10:00; 10:30; 11:00; 12:00; 14:00; 16:00 e 24:00

Após o terceiro período de internação, foram coletados 7mL de sangue para realização dos exames pós estudo.

A coleta das amostras foi feita através de cateter heparinizado introduzido em veia superficial do antebraço do participante. Após a coleta de cada amostra, o cateter foi lavado com 1.0 mL de solução de heparina sódica (10 IU/mL).

Foi registrado no CRF, o tempo real absoluto de coleta de cada amostra de sangue usando-se um relógio de 24 horas. Também, foi ser registrado o tempo real absoluto da administração da medicação, para que fosse computado o intervalo real

de tempo existente entre a administração tópica da droga e as respectivas coletas. Eventuais perdas de coleta de amostras também foram ser registradas. As amostras coletadas permitiram a identificação inequívoca do estudo, participante (código de identificação), período e horário de coleta.

Caso, algum participante não tenha 90% dos tempos de coleta efetivamente colhidos, esse foi retirado do estudo e as amostras não foram objeto de quantificação para fins de análise de bioequivalência em atendimento ao item 3.1.3 da resolução RE 1170 de 19 de abril de 2006.

A tabela a seguir apresenta um resumo das coletas após cada administração das medicações do estudo, inclusive para fins de avaliação de segurança.

Tabela 5 - Resumo das coletas após cada administração das medicações do estudo

Fase do Estudo	Tempos de Coleta	Avaliação de Segurança	Volume Coletado (mL)	Volume Desprezado (mL)
<b>Triagem</b>		<b>11</b>		
<b>Após Cada Administração (fases 1, 2 e 3)</b>				
	<b>hh:mm</b>			
<b>Pré-dose</b>	<b>00:00</b>	<b>40</b>	<b>3,5</b>	<b>1,0</b>
<b>Pós-dose</b>	<b>01:00</b>		<b>3,5</b>	<b>1,0</b>
	<b>02:00</b>		<b>3,5</b>	<b>1,0</b>
	<b>03:00</b>		<b>3,5</b>	<b>1,0</b>
	<b>04:00</b>		<b>3,5</b>	<b>1,0</b>
	<b>04:30</b>		<b>3,5</b>	<b>1,0</b>
	<b>05:00</b>		<b>3,5</b>	<b>1,0</b>
	<b>05:30</b>		<b>3,5</b>	<b>1,0</b>
	<b>06:00</b>		<b>3,5</b>	<b>1,0</b>
	<b>06:30</b>		<b>3,5</b>	<b>1,0</b>
	<b>07:00</b>		<b>3,5</b>	<b>1,0</b>
	<b>07:30</b>		<b>3,5</b>	<b>1,0</b>
	<b>08:00</b>		<b>3,5</b>	<b>1,0</b>
	<b>08:30</b>		<b>3,5</b>	<b>1,0</b>



	<b>09:00</b>		<b>3,5</b>	<b>1,0</b>
	<b>09:30</b>		<b>3,5</b>	<b>1,0</b>
	<b>10:00</b>		<b>3,5</b>	<b>1,0</b>
	<b>10:30</b>		<b>3,5</b>	<b>1,0</b>
	<b>11:00</b>		<b>3,5</b>	<b>1,0</b>
	<b>12:00</b>		<b>3,5</b>	<b>1,0</b>
	<b>14:00</b>		<b>3,5</b>	<b>1,0</b>
	<b>16:00</b>		<b>3,5</b>	<b>1,0</b>
	<b>24:00</b>		<b>3,5</b>	<b>1,0</b>
<b>Pós-Estudo</b>	<b>-</b>	<b>7</b>		
<b>Totais do estudo</b>		<b>58</b>	<b>80.5 x 3 = 240.5</b>	<b>69</b>
<b>Total Geral</b>		<b>367.5</b>		

### 11.3 PROCESSAMENTO E ARMAZENAMENTO INICIAL DAS AMOSTRAS

As amostras de sangue (no período máximo de 1 hora após a coleta), foram centrifugadas em torno de 2000g por 10 minutos a baixa temperatura (4°C). Imediatamente após a centrifugação, o plasma foi retirado e armazenado em frasco adequado, igualmente identificado, à temperatura de (-20°C) em freezer específico para armazenagem de amostras biológicas localizado na própria Unidade.

### 11.4 ARMAZENAMENTO E TRANSPORTE DAS AMOSTRAS

Após o término do período de estudo, os frascos já identificados individualmente, foram embalados por participante e por período do estudo. O transporte para a Unidade Analítica ocorreu, assim que possível, de acordo com o POP para Transporte de Amostras vigente à época de condução do estudo, cuja versão atual encontra-se em anexo.

## **12 AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA**

Este estudo não foi conduzido de forma a avaliar a eficácia dos produtos sob investigação.

## 13 AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA

### 13.1 ESPECIFICAÇÃO DOS PARÂMETROS DE SEGURANÇA

Para fins de acompanhamento de segurança, os sujeitos de pesquisa foram observados durante o estudo visando a detecção de eventos adversos.

A segurança foi avaliada por meio da análise dos dados obtidos nas avaliações clínicas, físicas, exames laboratoriais e eletrocardiográficos, além da análise dos eventos adversos ocorridos durante o estudo.

A ocorrência de eventos adversos foi registrada pelo investigador na ficha clínica (CRF) do sujeito de pesquisa, no transcorrer do estudo.

### 13.2 EVENTOS ADVERSOS

Define-se evento adverso como qualquer ocorrência médica desfavorável em um sujeito que esteja participando de uma investigação clínica ao qual já tenha sido administrado alguma da terapia vinculada à investigação. Essa ocorrência não necessita ter uma relação causal com a terapia.

Um Evento Adverso pode, portanto, ser um sinal (incluindo achados anormais de exames ou sinais vitais) ou sintoma desfavorável e não intencional, ou uma doença temporalmente associada à terapia, relacionada ou não à terapia.

Considera-se evento adverso:

- a) Suspeita de reações adversas a medicamentos (SRAM);
- b) Eventos adversos por desvios da qualidade de medicamentos;
- c) Eventos adversos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos;
- d) Interações medicamentosas;
- e) Inefetividade terapêutica, total ou parcial;
- f) Intoxicações potenciais e reais;
- g) Exposição em útero e gravidez, relacionadas a medicamentos;
- h) Uso abusivo de medicamentos;
- i) Erros de medicação

### 13.3 CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DO EVENTO ADVERSO

Todos os eventos adversos foram avaliados quanto à gravidade, e são consideradas graves as situações que ocorrerem em qualquer dose e que resulte em qualquer um dos seguintes desfechos clínicos:

- a) Óbito;
- b) Ameaça à vida; há risco de morte no momento do evento;
- c) Hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente. Hospitalização é um atendimento hospitalar com necessidade de internação. Também consideramos como hospitalização a permanência do paciente por período superior a 12 horas em unidade hospitalar;
- d) Incapacidade significativa ou persistente: É uma interrupção substancial da habilidade de uma pessoa conduzir as funções de sua vida normal;
- e) Anomalia congênita;
- f) Qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento;
- g) Evento clinicamente significativo: Qualquer evento decorrente do uso de medicamentos que necessitam intervenção médica, a fim de se evitar óbito, risco à vida, incapacidade significativa ou hospitalização.

Todas as situações que não resultem nos desfechos clínicos acima citados são considerados como não grave.

A "ameaça à vida" refere-se a condições que efetivamente encontradas no momento da ocorrência do evento ou que requeiram, também no momento do evento, intervenção para prevenir que haja "ameaça à vida".

Todos os participantes, inclusive os que desistiram da participação no estudo após a administração de pelo menos uma dose de um dos medicamentos, foram reavaliados clinicamente (incluindo sinais vitais, exame físico e ECG) e por exames laboratoriais subsidiários iguais aos realizados na fase pré-estudo (exclusive testes sorológicos e exame de fezes). A re-avaliação clínica ocorreu depois que os resultados do ECG e exames laboratoriais estiveram disponíveis. Independentemente de alteração, todos os resultados obtidos foram relatados nos CRFs individuais correspondentes.

Além da comunicação de eventos pelo participante ou simples observação, registramos e avaliamos as seguintes variáveis, visando a detecção de eventos adversos:

- a) Sinais vitais dos participantes (FC, PA e temperatura) obtidos durante as internações;
- b) Resultados dos exames laboratoriais (hematologia, bioquímica e análise de urina) e eletrocardiograma, obtidos ao final do estudo e avaliados de forma comparativa àqueles obtidos na fase de seleção dos participantes;
- c) Achados de exame físico, obtidos ao final do estudo e avaliados de forma comparativa àqueles obtidos na fase de seleção dos participantes.

Os eventos adversos foram documentados e notificados de acordo com os critérios e definições constantes na seção 13.2 do presente Protocolo.

#### 13.4 AVALIAÇÃO DE CAUSALIDADE DO EA COM O PRODUTO SOB INVESTIGAÇÃO

Para determinação da causalidade utilizamos o algoritmo de Karch e Lasagna (1977), respondendo as questões contidas na tabela a seguir:

Tabela 6 - Avaliação de causalidade do EA com o produto sob investigação

Questionário	Seleção									
Intervalo de tempo adequado entre o uso do medicamento e a reação	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Reação conhecida provocada pelo medicamento	-	N	N	S	S	S	S	S	S	S
A reação pode ser explicada pelo quadro clínico do paciente ou por outro fármaco	-	S	N	S	S	N	N	N	N	N
Suspendeu-se a medicação	-	-	-	-	-	N	S	S	S	S

Reação melhorou com a suspensão do medicamento	-	-	-	-	-	-	N	S	S	S
Houve reexposição do medicamento	-	-	-	-	-	-	-	N	S	S
Reaparecimento após reexposição	-	-	-	S	N	-	-	-	N	S
<b>Definida</b>										<b>X</b>
<b>Provável</b>				<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>		
<b>Possível</b>					<b>X</b>				<b>X</b>	
<b>Condicional</b>			<b>X</b>							
<b>Não relacionada</b>	<b>X</b>	<b>X</b>					<b>X</b>			

S = Sim      N = Não

De acordo com o algoritmo de Karch e Lasagna(1971), as reações adversas são classificadas nas seguintes categorias:

- a) Definida: Uma reação que segue uma sequência temporal razoável entre aplicação do medicamento, ou quando este alcança os fluidos ou tecidos corpóreos, e o aparecimento do evento adverso. Segue um padrão conhecido de resposta ao medicamento suspeito. Confirmada pela melhora com a suspensão do medicamento e reaparece quando o medicamento é novamente administrado;
- b) Provável: Uma reação que segue uma sequência temporal razoável entre aplicação do medicamento, ou quando este alcança os fluidos ou tecidos corpóreos, e o aparecimento do EA. Segue um padrão conhecido de resposta para o medicamento suspeito. Confirmada pela melhora com a suspensão do medicamento. Não pode ser razoavelmente explicada pelas características conhecidas do estado clínico do paciente;

- c) Possível: Uma reação que segue uma sequência temporal razoável entre aplicação do medicamento e o aparecimento do EA. Segue um padrão de resposta conhecida em relação ao medicamento suspeito, mas que poderia ter sido produzida pelo estado clínico do paciente ou outros modos de terapias administradas ao paciente;
- d) Condicional: Uma reação que segue uma sequência temporal razoável, entre aplicação do medicamento e o aparecimento do evento adverso. Não segue um padrão conhecido de resposta ao medicamento suspeito, e não pode ser explicada pelas características conhecidas do estado clínico do paciente. A função desta categoria é reter temporariamente esses casos que podem estar manifestando uma reação não ainda descrita e para permitir uma reclassificação posterior;
- e) Não relacionada: relatos que excluem a possibilidade de relação entre o evento e o tratamento com o medicamento;
- f) Não avaliável: relatos nos quais não é possível estabelecer causalidade devido a: evidência insuficiente, dados conflitantes ou documentação precária.

#### **13.4.1 Informações sobre ação tomada quanto ao Produto sob Investigação**

- a) Nenhuma;
- b) Suspensão;
- c) Interrupção temporária.

#### **13.4.2 Informações sobre a evolução do paciente**

O investigador deverá relatar a evolução do quadro (desfecho clínico), considerando a seguinte evolução:

- a) Recuperado;
- b) Não Recuperado;
- c) Recuperado com sequela;
- d) Piora;
- e) Óbito.

### **13.4.3 Acompanhamento dos relatos de eventos adversos e Notificação ao Comitê de Ética em Pesquisa e ao Patrocinador**

Para todos os relatos de EA, independente de sua gravidade, caso seja necessária alguma informação adicional, acompanhamento ou se observada alguma inconsistência para o cadastro e/ou avaliação do EA, foi nossa responsabilidade obter e fornecer as informações ao patrocinador do estudo.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) foi comunicado de todos os eventos adversos graves ocorridos com o sujeito de pesquisa.

Não houveram relatos de eventos adversos classificados como graves, mas se houvessem, seriam encaminhados imediatamente no prazo máximo de 1 dia útil, após o conhecimento pelo Centro de Pesquisa, através do preenchimento do Formulário de Relato de Evento Adverso Grave, para o Patrocinador, por Fax ou email.

### **13.4.4 Notificação à Farmacovigilância da ANVISA**

Caso houvesse evento adverso grave, seria enviado uma notificação à Farmacovigilância da ANVISA ou através do Sistema NOTIVISA (RDC 39 de 05/06/2008). Um relatório inicial, seria prontamente enviado à Farmacovigilância da ANVISA por fax, telefone, correio eletrônico, carta formal ou através do Sistema NOTIVISA, em período não superior a 72 horas após termos tido conhecimento do evento. A notificação seria enviada para Ufarm, conforme descrita abaixo.

Figura 2 - Notificação à Farmacovigilância da ANVISA

<p style="text-align: center;"><b>Unidade de Farmacovigilância (Ufarm)</b></p> <p style="text-align: center;">Núcleo de Vigilância em Eventos Adversos e Queixas Técnicas Gerência Geral de Segurança Sanitária de Produtos de Saúde Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) SEPN 515, bloco B, 2º andar, sala 2. Edifício Ômega CEP: 70770-502. Brasília, DF Tel: (61) 3448-1219 - Fax: (61) 3448-1275 E-mail: <a href="mailto:farmacovigilancia@anvisa.gov.br">farmacovigilancia@anvisa.gov.br</a> Website: <a href="http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/index.htm">www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/index.htm</a></p>
--



## 13.5 MÉTODOS E OCASIÕES PARA DETERMINAR, REGISTRAR E ANALISAR OS PARÂMETROS DE SEGURANÇA

### 13.5.1 Procedimento durante o estudo

Nos dias de administração da medicação, em cada período do estudo, os participantes permaneceram internados durante as horas subsequentes à administração dos medicamentos e foram observados pelos profissionais de saúde durante todo o estudo, visando a detecção de eventos adversos incluindo sinais de toxicidade.

Os participantes foram instruídos sobre os efeitos adversos em potencial, bem como sobre a necessidade de comunicá-los imediatamente ao pesquisador. Quaisquer eventos adversos que ocorram após o período sob supervisão médica direta foram imediatamente comunicados à equipe, por telefone.

Cerca de 6 horas (T<sub>max</sub>) após a administração de cada produto sob investigação o sujeito da pesquisa foi submetido a um ECG de acompanhamento.

### 13.5.2. Procedimento pós estudo

Por ocasião da alta da última internação, todos os participantes foram novamente avisados de que não deveriam doar sangue por pelo menos 3 meses e tampouco participar de qualquer estudo clínico com medicamentos que envolvesse a coleta de amostra por pelo menos 6 meses.

Todos os participantes, inclusive os que desistiram da participação no estudo após a administração de pelo menos uma dose de um dos medicamentos, foram reavaliados clinicamente (incluindo sinais vitais, exame físico e ECG) e por exames laboratoriais subsidiários iguais aos realizados na fase pré-estudo (exclusive testes sorológicos e exame de fezes). A reavaliação clínica ocorreu depois que os resultados do ECG e exames laboratoriais estiveram disponíveis. Independentemente de alteração, todos os resultados obtidos foram relatados nos CRFs individuais correspondentes.

A negativa ou o não comparecimento do participante para a realização destes procedimentos, foi devidamente documentada.

### 13.6 PROCEDIMENTOS PARA OBTER RELATOS, REGISTRAR E COMUNICAR EVENTOS ADVERSOS E DOENÇAS INTERCORRENTES

As perguntas realizadas para saber se o participante teve algum evento adverso foram limitadas a perguntas gerais, tais como: "Como vai você?" Os participantes foram questionados pelo menos aproximadamente às 0h, 4h, 8h, 12h e 24 horas após a administração das formulações.

Foi solicitado aos participantes que relatassem qualquer evento adverso e quando isto ocorreu. Foi também solicitado que notificassem ao Pesquisador se foi necessário usar medicação adicional.

Qualquer evento adverso foi registrado em detalhes na(s) folhas(s) apropriada(s) para relato de evento adversos, integrante do Formulário de Relato de Caso (CRF).

No caso de eventos adversos graves, estes também seriam documentados através do Formulário de Relato de Evento Adverso Grave. Os detalhes incluem a descrição do evento utilizando terminologia médica precisa, informação sobre o momento em que começou, sua duração e as ações médicas tomadas para afastar o evento adverso, bem como informações sobre o desfecho e qualquer outro dado adicional que, a juízo do Pesquisador, possa ser relevante.

Foi empreendido todos os esforços pelo Pesquisador para explicar cada experiência adversa e avaliar sua relação, se houvesse, com o medicamento do estudo.

O Pesquisador foi responsável por documentar todos os eventos adversos que ocorreram durante o estudo e comunicar oportunamente estes eventos ao patrocinador. O Pesquisador é responsável pela notificação dos Eventos Adversos Graves à pessoa indicada pelo patrocinador para tomar conta dos relatórios de Eventos Adversos Graves (seção 13.7).

Os detalhes e instruções específicas para documentação e notificação de eventos adversos encontra-se no POP PEC PRO 22, versão vigente, "NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E RELATO DE EVENTO ADVERSO GRAVE".

### 13.7 EVENTOS ADVERSOS GRAVES

Adicionalmente, o guideline ICH E6 estabelece:

Todos os eventos adversos graves devem ser imediatamente relatados ao Patrocinador, 24 horas após o conhecimento pelo pesquisador principal. Após o relato imediato, os eventos adversos graves devem ser prontamente enviados por escrito e detalhadamente ao Patrocinador.

O pesquisador principal deve seguir a legislação vigente no país no que diz respeito ao relato de Reações Adversas Sérias Inesperadas à droga. O pesquisador principal pode relatar todos os eventos adversos graves ao patrocinador e deixar o patrocinador

interpretar se é um evento ou uma reação (quebrando o código de administração) e se é inesperado (quando não se está declarado nas informações a respeito da droga).

O Comitê de Ética em Pesquisa deve ser informado sobre a ocorrência de Reações Adversas Sérias Inesperadas à droga.

O patrocinador deve expedir o relato de reações adversas à droga, as quais sejam consideradas tanto sérias quanto inesperadas, a todos os pesquisadores principais que estejam conduzindo estudos com a droga em questão, aos CEPs envolvidos e quando requerido, às autoridades regulamentadoras.

### 13.8 TIPO E DURAÇÃO DO SEGUIMENTO DOS PARTICIPANTES APÓS EFEITOS ADVERSOS

Foi responsabilidade do Pesquisador garantir que os participantes envolvidos recebessem um tratamento definitivo para qualquer evento adverso, se fosse necessário. Os eventos, se ocorressem, deveriam ser seguidos clinicamente e por estudos laboratoriais (quando indicados) até que os parâmetros voltassem ao normal. Estas atividades poderiam permanecer mesmo após o estudo ter sido completado.

A equipe da Unidade Clínica monitoraria a segurança dos participantes, desde a ocorrência de um evento adverso até a recuperação satisfatória. Portanto, poderiam ser necessárias visitas de retorno e testes laboratoriais (quando apropriado), mesmo depois que o estudo tivesse sido completado e que tenha ocorrido a alta da unidade clínica.

## 14 ETAPA ANALÍTICA E AVALIAÇÃO FARMACOCINÉTICA

### 14.1 MÉTODO ANALÍTICO E VALIDAÇÃO

As concentrações em plasma de lidocaína foram dosadas por métodos analíticos específicos e validados, baseados em cromatografia líquida de alta pressão acoplada a espectrometria de massa (LC-MS/MS).

As concentrações em plasma de prilocaína foram dosadas por métodos analíticos específicos e validados, baseados em cromatografia líquida de alta pressão acoplada a espectrometria de massa (LC-MS/MS).

Os critérios adotados pela Unidade Analítica para considerar um método como validado estão definidos no POP BAN PRO 19 - Validação de Método de Ensaio e foram realizados de acordo com os parâmetros exigidos pela ANVISA (Resolução RDC nº 27, de 17 de maio de 2012) e pelo Guia do FDA (Food and Drug Administration) dos Estados Unidos. Os parâmetros avaliados foram especificidade/seletividade, precisão, exatidão, carry-over, robustez, recuperação, linearidade e estabilidade. O relatório de validação do método analítico, bem como a respectiva descrição, foram fornecidos por ocasião da conclusão do estudo.

### 14.2 VALIDAÇÃO PRÉ-ESTUDO

Uma validação pré-estudo foi realizada antes da quantificação das amostras do estudo. As mudanças no método, tal como definidas no Guia do FDA (US-FDA Guidance for Industry on Bioanalytical Method Validation) foram seguidas como descrito.

- a) Caso a utilização do método tivesse sido interrompida e a interrupção não deveria exceder 6 meses. É aceita uma validação parcial cobrindo um re-teste intra-dia da acurácia, precisão e curva de calibração, de acordo com os requerimentos do Guia do FDA;
- b) Caso a utilização do método tivesse sido interrompida por mais de 6 meses, devesse realizar uma pré-validação completa;
- c) Caso a utilização do método não tenha sido interrompida, não é necessário realizar uma nova validação.

Os procedimentos da validação refletiram as diretrizes e requerimentos nacionais em vigor.

### 14.3 CONTROLE DE QUALIDADE DURANTE A ANÁLISE DE ROTINA

A mensuração das amostras foi controlada através de curvas de calibração, cobrindo a faixa de mensuração e através de controles de qualidade

### 14.4 ANÁLISE DAS AMOSTRAS DO ESTUDO

Durante as determinações analíticas das amostras de plasma, foram documentadas observações a respeito de amostras hemolisadas ou lipêmicas que poderiam ter influência do ponto de vista analítico e as respectivas amostras foram caracterizadas e listadas no relatório analítico.

#### **14.4.1 Outliers e repetição de análises**

Se, durante a análise pudessem ser identificados valores aberrantes atribuídos a erros de processamento, falha de equipamento ou se muitos QCs estiverem fora da faixa de tolerância pré-definida, então todas as amostras seriam reanalisadas (desde que ainda exista plasma em quantidade suficiente). Os resultados iniciais seriam então descartados. Os critérios adotados pela Unidade Analítica para considerar reanálises de amostras estão definidos no POP BAN PRO 10.

Os resultados analíticos foram remetidos ao Gerente da Etapa Analítica e ao Coordenador do Centro de Bioequivalência.

O Gerente da Etapa Analítica e o Coordenador do Centro de Bioequivalência decidiram sobre uma possível repetição de amostras, do ponto de vista farmacocinético.

### 14.5 MANUSEIO DOS DADOS BIOANALÍTICOS E DOCUMENTAÇÃO

Todos os valores mensurados foram apresentados em planilhas Excel e fornecidos de forma impressa e como arquivos eletrônicos. Os dados brutos das determinações analíticas foram fornecidos de forma impressa e de forma que permita a identificação retrospectiva dos valores individuais mensurados e identificação de valores integrados automaticamente e manualmente, respectivamente. Nos casos,

em que foi realizado re-integração manual para determinação dos valores, os valores originais obtidos através da integração automática foram documentados nos arquivos do laboratório analítico. O tipo e a programação do software de integração utilizado foi também ser documentado pelo laboratório analítico.

#### 14.6 GARANTIA DE QUALIDADE DOS PROCEDIMENTOS ANALÍTICOS

A garantia de qualidade dos procedimentos analíticos refletiu os guias nacionais e internacionais, com foco especial na versão atual do Guia para Indústria do FDA, guias de boas práticas de laboratório e resoluções aplicáveis da ANVISA.

O controle e qualidade do laboratório analítico foi realizado por si mesmo. Todos os procedimentos do laboratório foram realizados, observando os requerimentos de boas práticas, os requerimentos de validação analítica do FDA e resoluções aplicáveis da ANVISA.

#### 14.7 QUANTIFICAÇÃO DAS AMOSTRAS

A quantificação das amostras foi precedida por uma validação pré-estudo, cuja abrangência varia em função do tempo transcorrido entre a validação do método em si e sua utilização. Os procedimentos operacionais para execução desta validação, bem como da realização e aprovação das quantificações, encontram-se descritos no POP, já mencionado.

Sempre que possível, em função das características do estudo, a quantificação foi feita às cegas, no que tange à aleatorização, evitando-se assim tendência na análise de bioequivalência, observando-se, no entanto, a correlação entre os dados dos participantes e análise de todas as amostras de um mesmo participante na mesma corrida analítica, salvo as eventuais necessidades de repetição.

Os resultados (concentrações plasmáticas) obtidos, assim como as demais informações relacionadas ao procedimento foram objeto do Relatório Analítico elaborado por ocasião da conclusão do estudo.

## 14.8 ANÁLISE FARMACOCINÉTICA

A análise farmacocinética foi realizada com o apoio dos seguintes softwares: Microsoft Excel Version 7.0 ou posterior; WinNonLin Professional Edition, Versão 5.0 ou posterior; e Graph Pad Prism Version 3.02.

Os procedimentos relacionados à avaliação farmacocinética (p. ex.: tratamento a ser dado a pontos com concentração abaixo do Limite de Quantificação) encontram-se também descritos no POP referido na seção acima.

A documentação relativa à análise contém, para cada participante, um gráfico com ambas formulações, relacionando concentração individual x tempo, em escala linear, em conjunto com os parâmetros farmacocinéticos.

Foi também produzido um gráfico das médias das concentrações x tempo, em escala linear, para ambas formulações, juntamente com uma tabela contendo a média e desvio padrão (ou mediana e valores min/máx quando apropriado) relativo aos parâmetros farmacocinéticos relevantes.

## 14.9 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS

O tratamento dos parâmetros farmacocinéticos incluíram:

### 14.9.1 Cálculo de:

- a) ASC(0-Túltimo): Área sob a curva de concentração da droga *versus* tempo do tempo 0 (zero) ao tempo da última concentração acima do Limite de Quantificação (LIQ), calculada pelo método linear-log trapezoidal;
- b) ASC(0-inf): Área sob a curva de concentração da droga *versus* tempo do tempo 0 (zero) extrapolada ao infinito, calculada pelo método linear-log trapezoidal.  $AUC[0-\infty] = AUC[0-Túltimo] + C_t/K_e$ , onde  $C_t$  é a última concentração quantificável;
- c)  $K_e$ : Constante de taxa de eliminação terminal determinada por análise de regressão log-linear  $T_{1/2}$  Meia-vida terminal,  $t_{1/2} = \ln(2) / \lambda$  Valores de  $K_e$ ,  $T_{1/2}$  e ASC0-inf não serão reportados para os casos que não apresentarem regressão linear.

**14.9.2 Determinação de:**

- a)  $C_{max}$ : Maior concentração alcançada, com base nos dados experimentais;
- b)  $T_{max}$ : Tempo no qual ocorreu o  $C_{max}$



## 15 NÚMERO DE PARTICIPANTES ESTUDADOS

O número de participantes foi planejado, levando-se em conta a informações sobre a variabilidade da droga, disponível na literatura e/ou experiência prévia com o fármaco e levou em conta a possibilidade de ocorrência de “dropouts” (em média 10%).

### 15.1 NÍVEL DE SIGNIFICÂNCIA

O efeito de sequência foi avaliado com significância de  $p \leq 0.10$ , todos os demais efeitos serão avaliados com significância de  $p \leq 0.05$ .

### 15.2 CRITÉRIOS PARA A CONCLUSÃO DO ESTUDO

Não foi prevista a conclusão antecipada do estudo, a não ser se fosse por questões de segurança.

### 15.3 PROCEDIMENTO PARA TRATAMENTO DE DADOS FALTANTES, NÃO USADOS E ESPÚRIOS

Foram realizados todos os esforços durante a coleta e gerenciamento de amostras e dados para que se evitem dados faltantes ou incorretos. Na etapa clínica do estudo, se redobrou a atenção em relação a problemas que pudessem ocorrer após a aleatorização, implicando tendências e/ou não balanceamento do estudo (erro na administração dada, não aderência e outras violações do protocolo).

A entrada de todos os dados foi devidamente verificada, a fim de evitar erros. No caso de dados faltantes, os dados não foram intra-polados.

### 15.4 PROCEDIMENTOS PARA RELATAR QUALQUER DESVIO DO PLANO ESTATÍSTICO ORIGINAL

Qualquer desvio do plano estatístico original foi descrito e justificado no Relatório Final.

## **16 SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES A SEREM INCLUÍDOS NA ANÁLISE, CONTROLE E GARANTIA DA QUALIDADE**

O Pesquisador e instituições envolvidas se comprometeram a permitir a realização de atividades de monitoração por parte do patrocinador ou seu preposto; auditorias oficiais, revisão por parte do Comitê de Ética em Pesquisa e inspeção pelos órgãos governamentais envolvidos, proporcionando, se fosse necessário, o acesso aos dados brutos, única e exclusivamente para fins relacionados ao estudo.

Não obstante, este direito de acesso implicou a anuência dos envolvidos aos aspectos de confidencialidade dos dados. As informações obtidas somente poderiam ser utilizadas para os fins diretos das atividades que estiverem sendo exercidas, mantendo-se mesmo assim o sigilo quanto à identidade dos participantes.

Caso qualquer das autoridades envolvidas não estivesse obrigada por lei a manter os dados em sigilo, não seria permitido que estas tivessem acesso a qualquer documento onde os dados de identificação do participante estivessem disponíveis.

O Controle de qualidade incluiu todas as atividades realizadas antes, durante e após a realização do estudo com o objetivo de verificar e controlar a qualidade. As atividades e técnicas empregadas estiveram de acordo com os procedimentos definidos pelas instituições envolvidas em cada Etapa (clínica, analítica e estatística), de comum acordo com o patrocinador, cabendo a cada uma a responsabilidade final pela qualidade de suas correspondentes atividades.

## 17 ÉTICA

### 17.1 COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

O projeto de pesquisa, com o protocolo experimental e o termo de consentimento, foram submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Instituto de Ciências Biomédicas da USP, credenciado pelo CONEP - Conselho Nacional de Saúde/MS.

O ensaio não foi iniciado antes que existisse um Protocolo escrito e aprovado pelo Comitê de Ética. O pesquisador foi responsável por obter aprovação do Protocolo de Estudo pelo Comitê de Ética. Foi fornecida, juntamente com a aprovação, uma lista dos membros do Comitê de Ética, com informações sobre suas ocupações e profissão. Uma cópia da aprovação foi enviada ao patrocinador, antes do início do estudo.

Se emendas ao Protocolo tivesse alterado o risco potencial de segurança dos participantes do ensaio (tais como mudança no regime de dosagem, coleta de amostras adicionais de sangue), teria sido necessário submetê-las à aprovação por escrito pelo comitê e as emendas só poderiam ser implementadas após a aprovação do protocolo, o que implicaria a interrupção temporária do estudo. A modificação de aspectos logísticos ou administrativos da pesquisa (ex. mudança de monitores, números de telefone,...) não precisaria ser submetida ao CEP.

### 17.2 CONDUTA DO ESTUDO

O Estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque (1964) e as revisões de Tóquio (1975), Veneza (1983), Hong Kong (1989), Somerset Oeste (1996), Edimburgo (2000), Washington (2002), Tóquio (2004) e Seoul (2008), assim como as regulamentações locais (Resoluções 466/12 do CNS-MS, bem como RDC 103 de 08 de maio de 2003 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e Resoluções complementares.

O Pesquisador foi responsável por conduzir o estudo em estrita observação ao Protocolo aprovado.

### 17.3 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Os participantes receberam uma explicação da natureza e dos objetivos do estudo. Foi enfatizado que o estudo teria a finalidade de pesquisa, e que o participante não poderia esperar que houvesse qualquer efeito terapêutico. O participante também deve ter entendido que ele/ela era livre para se retirar a qualquer momento do estudo, sem ser obrigado a fornecer o motivo de fazê-lo e sem que isto causasse qualquer prejuízo no seu atendimento junto ao Centro de Bioequivalência.

A participação dos participantes nas atividades de recrutamento e seleção foi acompanhada de autorização prévia conforme o Termo de Recrutamento em anexo.

Uma vez aprovado a participação do participante no estudo, foi solicitado a cada participante que, caso concordasse, assinasse o Termo de Consentimento para participar no estudo, antes da admissão no primeiro período do estudo. Foi de responsabilidade do Gerente Clínico (diretamente ou através de sua equipe) a obtenção da assinatura do Termo de Consentimento.

### 17.4 CONFIDENCIALIDADE

Os resultados do exame médico e testes laboratoriais foram registrados no Formulário de Relato de Caso (CRF) de cada participante. Toda a informação obtida durante o estudo referente ao estado de saúde do participante ficou disponível ao médico da Unidade Clínica, cuja obrigatoriedade de manutenção do sigilo é inerente a sua função.

Uma cópia dos exames laboratoriais realizados no pré e pós estudo foi fornecida aos participantes.

### 17.5 RESSARCIMENTO

Os participantes foram ressarcidos no valor de R\$ 1.300,00 relativo às despesas e tempo despendidos durante o estudo.

Foram convocados participantes adicionais em número condizente com a taxa de não comparecimento (cerca de 20%), os quais compareceram ao hospital na condição de "participantes reserva". Desses, os que não foram internados, receberam

o valor de R\$ 50,00 (cinquenta reais) em função do comparecimento, quando do encerramento do estudo.

O participante que participou de apenas uma internação e faltou em outra, recebeu apenas 1/3 do valor de ressarcimento total.

A participação do participante no processo de seleção, independente de aprovação ou concordância em participação, não foi ressarcida.

## **18 MANUSEIO DOS DADOS E MANUTENÇÃO DOS REGISTROS**

Manteremos todos os documentos relacionados com este estudo pelo tempo definido nas diretrizes ICH-GCP. Todos os dados e documentos estão disponíveis, caso seja solicitado pelo patrocinador ou autoridades. Os documentos serão conservados por um período mínimo de 15 anos, porém, antes da remoção ou destruição dos documentos deste estudo, o Pesquisador informará ao Patrocinador, por escrito, sobre suas intenções. Somente após obter uma permissão por escrito é que o Pesquisador poderá remover ou destruir os documentos do estudo.

## **19 FINANCIAMENTO E SEGURO**

### **19.1 SEGURO DE VIDA EM GRUPO**

Durante um período de 06 meses, a partir da data de início do estudo clínico, os participantes ficaram sob cobertura de um Seguro de Vida em Grupo, para casos de morte, invalidez permanente e acidentes relacionados ou não ao ensaio clínico.

Os acordos financeiros relativos ao Estudo poderiam ser fornecidos em separado.

## 20 RELATÓRIOS

Foi preparado um relatório das atividades clínicas, contendo as informações exigidas pela regulamentação aplicável, assim como preparado um relatório analítico, documentando as quantificações plasmáticas e decisões relacionadas, bem como a validação intra-estudo. Foi fornecido o Procedimento Operacional Padrão (POP) relativo ao método analítico, bem como o relatório de validação do método. Todos os cromatogramas relacionados à quantificação da droga foram fornecidos.

Foi elaborado pelo Pesquisador, um Relatório Final contendo a sinopse dos dados clínicos e analíticos relevantes e a correspondente análise farmacocinética, avaliação estatística e conclusões.



## 21 RESULTADOS

### 21.1 SUMÁRIO DO ESTUDO

Este estudo tem por objetivo avaliar se há interação farmacocinética entre prilocaína e lidocaína (ambos em gel 2.5%) após a administração tópica da associação entre elas e das formulações isoladas contendo 2,0 gramas de gel (equivalentes a 50 miligramas).

### 21.2 DESENHO EXPERIMENTAL PLANEJADO

Monocêntrico, aberto, com 3 administrações, 3 períodos, com administração em dose única em cada período, em jejum, nos quais os participantes recebem, em cada período distinto 2g de cada produto (prilocaína gel 2.5% ou lidocaína gel 2.5% ou a associação de prilocaína+lidocaína gel 2.5% [todas as formulações possuem 50% da droga nanoencapsulado]).

### 21.3 ESPECIFICAÇÃO DOS TRATAMENTOS A SEREM COMPARADOS

Teste: Nanorap - Gel contendo lidocaína 2,5% (1.25% na forma de base livre [nanoencapsulada] e 1.25% na forma de cloridrato [não nanoencapsulado]) e prilocaína 2,5% (1.25% na forma de base livre [nanoencapsulada] e 1.25% na forma de cloridrato [não nanoencapsulado]) - Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. Dose única (2g) por via tópica.

comparador 1: Gel contendo lidocaína 2,5% (1.25% na forma de base livre [nanoencapsulada] e 1.25% na forma de cloridrato [não nanoencapsulado]) - Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. Dose única (2g) por via tópica.

comparador 2: Gel contendo prilocaína 2,5% (1.25% na forma de base livre [nanoencapsulada] e 1.25% na forma de cloridrato [não nanoencapsulado]) - Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. Dose única (2g) por via tópica.

### 21.4 MATRIZ BIOLÓGICA UTILIZADA

Plasma sanguíneo

## 21.5 TABELA DE RESULTADOS FINAIS APURADOS

Inicialmente, foram randomizados 48 participantes saudáveis. No entanto, devido aos casos de desistências e/ou exclusões, somente 45 participantes foram incluídos na análise estatística inicial. Os motivos de desistências encontram-se descritos no relatório clínico.

Tabela 7 - Resultados finais apurados: biodisponibilidade comparativa média

Média geométrica da razão e o intervalo confiança de 90% <u>Teste</u> (Nanorap) vs. <u>Comparador 1</u> (Lidocaína)					
Parâmetro	N	Razão %	Limite inferior %	Limite superior %	Poder %
C <sub>max</sub>	4 5	99.912792	80.03187 1	124.73238	0.50463525
ASC <sub>túltimo</sub>	4 5	88.995959	67.32293	117.64611	0.37092302
ASC <sub>inf</sub>	45	79.754728	62.85424 2	101.19948	0.45911909

Fonte: Dados da Pesquisa

Os participantes 1, 17 e 24 foram excluídos da análise estatística por apresentarem na amostra coletada antes da administração da medicação, concentração plasmática superior a 5% da concentração máxima alcançada no período. Por fim, 42 participantes foram incluídos na análise estatística final.

Tabela 8 - Resultados finais apurados

Média geométrica da razão e o intervalo confiança de 90% <u>Teste (Nanorap) vs.</u> <u>Comparador1</u> (Lidocaína)					
Parâmetro	N	Razão %	Limite inferior %	Limite superior %	Poder %
C <sub>max</sub>	4 2	103.7728 8	82.467967	130.58175	0.4817
ASC <sub>túltimo</sub>	4 2	93.16669 6	69.360385	125.14396	0.3444
ASC <sub>inf</sub>	42 2	89.06085 2	69.700332	113.7991	0.4415

## 21.6 CONCLUSÃO FINAL

No que se refere à administração de NANORAP, não foi evidenciada diferença significativa entre os os valores médios do Intervalo QT<sub>corrigido</sub> quando comparados o ECG pré-tratamento e o obtido 6 horas após o tratamento.

Apesar dos intervalos de confiança não estarem contidos no 80-125%, devido a variabilidade observada, o que asseguraria a ausência de interação farmacocinética, podemos concluir que é improvável que haja interação farmacocinética, visto que os pontos médios de C<sub>max</sub> de lidocaína (103.7%) e de prilocaína (96.2%) estão bem centrados.

## 22 DESCRIÇÃO RESUMIDA DO ESTUDO ESTATÍSTICO

Análise estatística foi realizada com base em modelo multiplicativo para valores de  $ASC_{0-túltimo}$  e  $C_{max}$ . O desenho foi avaliado usando modelo apropriado (Mixed Models Procedure), tendo tratamento com efeito fixo e participante como efeito aleatório. A avaliação de BA/BE média foi realizada pela média do intervalo de confiança, usando dois testes unicaudais. O critério estabelecido para todos os parâmetros foi intervalo de confiança de 90% dentro do intervalo de 80-125%.

Tabela 9 - Sumário geral das variáveis do estudo e métodos estatísticos utilizados

Parâmetros farmacocinéticos calculados	$C_{max}$ , $ASC_{0-t}$ , $ASC_{0-inf}$ , $T_{max}$ , $\%ASC_{Extrap}$ , $T_{1/2}$ e $K_{el}$ .
Parâmetros farmacocinéticos primários	$C_{max}$ , $ASC_{0-t}$
Métodos estatísticos utilizados neste estudo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervalo de Confiança Paramétrico;</li> <li>• Análise de Variância (ANOVA);</li> <li>• Poder do Teste;</li> </ul>
Nível de confiança fixado para o intervalo	90%
Intervalo para a aceitação da equivalência	80 –125% para $C_{max}$ e $ASC_{0-t}$ (dados transformados)
Transformação dos dados	Logarítmica (base e)
Poder mínimo desejável	80%
Efeitos fixos testados na ANOVA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sequência;</li> <li>• Período;</li> <li>• Tratamento.</li> </ul>
Efeitos aleatórios do modelo estatístico (Misto)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Participante (Sequência)</li> <li>• Erro</li> </ul>
Efeitos repetidos do modelo estatístico (Misto)	Não aplicável
Nível de significância fixado para os efeitos fixos da ANOVA	5% para efeito de período e tratamento. 10% para o efeito de sequência.
Softwares utilizados para a análise estatística	WinNonLin 6.4 / Phoenix 6.4 Microsoft Excel 2010 Graph Pad Prism. Version 3.02

Fonte: Dados da Pesquisa

## 23 ANÁLISE FARMACOCINÉTICA E ESTATÍSTICA

A análise dos parâmetros farmacocinéticos foi realizada usando modelo não compartimental adequado para concentrações de Lidocaína em plasma, para via extravascular. Os parâmetros foram determinados diretamente dos valores de concentração (3 dígitos significativos) reportados para cada tratamento. Tempo de amostra real foi usado para cálculo. Integração para o cálculo de área sob a curva foi realizada usando método trapezoidal linear.

Os seguintes parâmetros farmacocinéticos foram determinados:

Parâmetro	Definição
$ASC_{\text{último}}$	Área sob a curva de concentração da droga <i>versus</i> tempo do tempo 0 (zero) ao tempo da última concentração acima do Limite de Quantificação (LOQ), calculada pelo método linear trapezoidal;
$ASC_{\text{inf}}$	$ASC_{0-\text{último}} + ASC_{\text{extrapol}}$
% $ASC_{0-\text{inf extrapolated}}$	Porcentagem de $ASC_{\text{INF}}$ que é extrapolada do $T_{\text{último}}$ para o infinito $((ASC_{\text{INF}} - ASC_{\text{último}})/ASC_{\text{INF}})*100$
$C_{\text{max}}$	Concentração máxima no plasma $t_{\text{max}}$ Tempo da concentração máxima
$t_{1/2}$	Tempo de meia vida, $t_{1/2} = \ln(2) /   \lambda_{\text{último}}$ Tempo da última concentração quantificável
$K_e$	Constante de taxa de eliminação terminal determinada por análise de regressão log-linear

### 23.1 APRESENTAÇÃO DOS DADOS E ESTATÍSTICA DESCRITIVA

As concentrações plasmáticas média contra tempo teórico das amostras no sangue na escala linear foram apresentadas, junto com a estatística descritiva dos parâmetros farmacocinéticos é apresentada abaixo.

### 23.2 RESULTADOS FARMACOCINÉTICOS

As concentrações plasmáticas mensuradas para cada tratamento foram relacionadas abaixo (concentrações plasmáticas contra o tempo teórico das amostras no sangue na escala linear).

### 23.2.1 Concentrações plasmáticas classificadas por tratamento e suas respectivas medidas descritivas por tempo de coleta

Tabela 10 - Concentrações plasmáticas classificadas por tratamento e suas respectivas medidas descritivas por tempo de coleta

			Tempo																							
			0	1	2	3	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10	10.5	11	12	14	16	24	
Formulação	Participante	Seq.	Concentração																							
			(ng/mL)																							
Comparador 1	1	R1-T-R2	1.3	1	1.2	1.63	1.7	2.1	2.22	2	2.16	2.16	2.06	2	2.03	2.17	2.29	2.25	2.13	2.06	1.9	2	1.3	1.2	1.3	
Comparador 1	2	T-R1-R2	0	0	1.8	1.91	2.7	2.6	2.54	2.2	2.11	2.11	2.14	1.88	1.88	1.74	1.61	1.55	1.41	1.41	1.2	1.2	0.8	0.6	0	
Comparador 1	3	T-R2-R1	0	0	0	0	0	0	0.53	0.6	0.54	0.66	0.66	0.77	0.74	0.74	0.73	0.72	0.88	0.99	0.7	0.9	0.6	0.5		
Comparador 1	5	R2-T-R1	0	0	0.6	1.12	1.4	1.4	1.31	1.7	1.24	1.32	1.22	1.2	1.03	1.03	1.19	1.14	1.15	1.11	1.1	1	0.8	0.8	0	
Comparador 1	6	R1-R2-T	0	0	1.3	1.86	2.2	2.7	3.02	2.7	2.45	2.52	2.52	3.1	2.42	2.56	2.38	2.18	2.34	1.59	1.6	1.4	1.5	0		
Comparador 1	7	R1-T-R2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Comparador 1	8	T-R2-R1	0	0	0.6	0.96	1.5	1.4	1.41	1.9	1.62	1.57	1.91	1.6	1.44	1.31	1.57	1.51	1.39	1.44	1.44	1	0.7	0.7	0	
Comparador 1	9	R1-R2-T	0	0	1.7	3.38	3.7	2.6	2.4	2.2	1.98	1.97	1.64	1.3	1.29	1.04	1.03	0.98	0.82	0.75	0.7	0.6	0	0	0	
Comparador 1	10	R2-R1-T	0	0	1.2	1.54	1.9	1.9	2.24	2.3	2.05	1.76	1.59	1.7	1.69	1.7	1.59	1.35	1.38	1.33	1.33	0.9	0.6	8.4	0.9	

Comparador 1	12	T-R1-R2	0	0	0.6	1.82	1.9	1.9	1.95	1.8	1.78	1.67	1.44	1.6	1.52	1.34	1.11	1.13	0.79	1	0.8	0.7	0.7	0	0
Comparador 1	13	R2-R1-T	0	0	0	0.75	1.3	1.6	1.67	1.5	1.34	1.33	1.3	1.3	1.09	1.13	1.02	0.93	0.9	0.93	0.9	0.7	0.5	0	0
Comparador 1	14	R1-T-R2	0	0	0	1.05	2.2	3.4	3.16	3	2.53	2.33	2.19	2.4	2.14	2.25	2.08	1.95	1.78	1.6	1.5	1.7	1.3	1.2	1
Comparador 1	15	T-R2-R1	0	0	0	0	1.1	1.5	1.42	1.3	1.47	1.22	1.38	1.5	1.25	1.24	1.22	1.32	1.27	1.48	1.3	1.2	0.9	0.7	0
Comparador 1	16	R2-T-R1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.65	0.53	0.76	0.5	0.69	0.64	0.68	0.68	0.64	0.7	0.7	0.7	0	0	0
Comparador 1	17	T-R1-R2	2	4.4	2.6	4.84	7.5	5.5	4.99	6.6	5.62	5.66	8.22	5.5	7.12	5.99	5.91	4.77	5.15	4.59	4.3	3.8	4.8	4	2.9
Comparador 1	18	R1-R2-T	0	0	0	0	0	0	0.6	0.57	0.68	0.78	0.8	0.8	0.81	0.64	0.62	0.65	0.65	0.67	0.7	0.6	0	0	0

			Tempo																							
			0	1	2	3	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10	10.5	11	11.5	12	12.5	13	14
Formulação	Participante	Seq.	Concentração																							
			(ng/mL)																							
Comparador 1	19	R2-T-R1	0	0	0.6	0.95	1.1	1.15	1.16	1.3	1.29	1.2	1.1	1.38	1.13	1.18	1.05	0.99	0.94	0.9	0.8	0.6	0.6	0	0	
Comparador 1	20	T-R2-R1	0	0	0.9	1.53	1.8	2.26	2.4	2.39	2.36	2.36	2.4	2.16	2.18	2.11	1.95	2.03	1.98	1.9	1.8	1.3	1.1	0.6	0.6	
Comparador 1	21	R1-T-R2	0	0	1.2	1.47	2.26	2.28	2.57	2.2	2.05	1.71	1.7	1.84	1.86	1.53	1.34	1.15	1.17	1	0.8	0.5	0	0	0	

Comparador 1	22	R1-R2-T	0	0	1.7	2.26	2.5	2.4	2.55	2.4	2.07	1.95	2.05	1.7	1.52	1.43	1.28	1.15	1.1	0.94	0.9	0.08	0.0	0.0	0.0
Comparador 1	23	T-R1-R2	0	0	0	0	0.6	0.8	0.77	0.8	0.92	0.88	0.86	0.88	0.87	0.91	0.94	0.83	0.9	0.92	0.9	0.08	0.09	0.07	0.1
Comparador 1	24	R2-R1-T	0	0	1.6	3.34	4	4.5	4.5	4.31	4.4	4.98	5.2	4.66	5.11	4.31	4.09	3.78	2.46	3.34	3.3	3.8	4.2	4.5	1.5
Comparador 1	25	R2-R1-T	0	0	0	0	0	0.6	1.1	1.07	0.95	0.96	0.99	0.88	0.88	1.13	1.1	1.46	1.12	1.4	1.5	1.4	0.9	0.6	0.6
Comparador 1	26	R2-T-R1	0	0	0.7	0.98	1.7	2	1.88	2	1.88	2.06	1.99	2.2	2.12	1.84	2.05	1.62	2.3	1.5	1.5	1.5	1.4	0.9	0.9
Comparador 1	27	R1-T-R2	0	0	0	0.74	0.7	0.9	0.93	1.1	1.25	1.27	1.02	1.1	1.41	1.42	1.09	1.21	0.92	0.97	1	0.8	0.8	0.7	1.5
Comparador 1	28	T-R1-R2	0	0	0	0.78	1.3	1.5	1.62	1.5	1.41	1.34	1.26	1.33	1.32	1.18	1.27	1.19	1.1	1.1	1.1	1	0.6	0	0
Comparador 1	30	R1-R2-T	0	0	1.3	1.4	2.4	2.5	2.06	1.7	1.64	1.57	1.55	1.8	1.64	1.45	1.4	1.22	0.92	0.9	0.9	0.06	0.06	0.06	0.0
Comparador 1	31	R1-T-R2	0	0	0	0.57	1	1.1	3.46	1.4	1.5	1.37	1.4	1.1	1.1	1.43	1.49	1.46	1.32	1.19	1.2	0.9	0.0	0.0	2.7
Comparador 1	32	R1-R2-T	0	0	0	0	0	0.5	0.6	0.57	0.64	0.66	0.88	0.87	0.77	0.9	0.93	1.03	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
Comparador 1	33	T-R2-R1	0	0	1.1	2.06	3.1	5.8	4.55	3.4	3.26	3.06	2.97	2.5	2.61	2.14	1.96	1.78	1.66	1.55	1.3	1.4	1.1	1.1	0.5
Comparador 1	34	T-R1-R2	0	0	0.6	2.15	1.9	1.9	1.68	1.8	1.53	1.44	1.53	1.5	1.97	1.52	1.39	1.3	1.05	0.98	0.9	0.07	0.08	0.0	0.0





Comparador 1	44	R1-R2-T	0	0	0	0.75	1.6	1.8	2	1.9	3.06	2.6	2.46	2.9	2.45	2.6	2.44	2.22	2.16	2.1	2.4	2.3	1.5	1.5	0
Comparador 1	45	R2-T-R1	0	0	0	0	0	0	0.79	0.8	0.99	1.05	1.33	1.6	1.1	1.3	1.73	1.49	1.23	1.3	4.5	2.1	1.1	7.2	5.1
Comparador 1	46	T-R1-R2	0	0	0.6	1.02	0.9	1	1.38	1.6	1.4	1.22	1.18	1.3	1.42	1.49	1.29	1.24	1.32	1.39	1.4	1.7	1.4	1.2	2.3
Comparador 1	47	T-R2-R1	0	0	0.7	0.73	0.9	1.4	1.27	1.3	1.61	1.53	1.26	1.66	1.48	1.63	1.19	1.61	1.51	1.69	1.5	1.6	1.1	1.3	1.7
Comparador 1	48	R2-R1-T	0	0	1.7	2.04	2.2	2.8	2.3	2.6	2.4	2.31	2.08	2.1	2.1	1.89	1.89	1.96	2.08	2	1.7	1.7	1.2	1.2	0

Tempo	0	1	2	3	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10	10.5	11	12	14	16	24
<b>N</b>	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
<b>Média</b>	0.07	0.12	0.61	1.1	1.55	1.71	1.82	1.74	1.68	1.66	1.73	1.74	1.72	1.64	1.58	1.5	1.44	1.41	1.4	1.27	1.03	1.22	1.13
<b>SD</b>	0.35	0.67	0.69	1.07	1.42	1.41	1.26	1.23	1.09	1.09	1.34	1.22	1.29	1.14	1.07	0.92	0.92	0.87	0.97	0.81	0.91	1.7	2.64
<b>SE</b>	0.05	0.1	0.1	0.16	0.21	0.21	0.19	0.18	0.16	0.16	0.2	0.18	0.19	0.17	0.16	0.14	0.14	0.13	0.14	0.12	0.14	0.25	0.39
<b>Min</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Max</b>	1.98	4.41	2.59	4.84	7.54	5.79	4.99	6.61	5.62	5.66	8.22	5.75	7.12	5.99	5.91	4.77	5.15	4.59	4.5	3.89	4.82	8.44	16.5
<b>CV%</b>	480.97	559.26	112.2	96.79	91.49	82.52	69.31	70.49	64.97	65.42	77.45	70.09	74.69	69.6	67.54	61.56	64.07	62.13	68.9	63.25	88.48	139.07	233.94

Tabela 11 - Concentrações plasmáticas (ng/mL) de Lidocaína, ao longo do tempo, referente ao tratamento Comparador MS: Amostra faltante

			Tempo																						
			0	1	2	3	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10	10.5	11	12	14	16	24
Formulação	Participante	Seq.	Concentração																						
teste	1	R1-T-R2	2.2	1.7	1.9	2.2	2	2.6	2.8	2.3	2.8	2.4	2.4	2.4	2.5	2.3	2.2	2.9	2.5	2.5	2.3	2.2	1.9	1.9	3.7
teste	2	T-R1-R2	0	0	0.8	0.9	1.5	1.8	1.8	1.7	1.5	1.3	1.2	1.1	1.0	1.1	0.9	0.9	0.8	0.7	0.6	0	0	0	0
teste	3	T-R2-R1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
teste	5	R2-T-R1	0	0	0.7	1.3	3.2	1.6	7.5	8.9	6.5	8.9	6.3	4.8	3.2	1.6	6.7	2.6	0.9	1.8	4.6	1.6	8.3	3.5	1
teste	6	R1-R2-T	0	0	1.3	1.6	2.3	2.2	2.6	2.4	2.3	2.4	2.2	2.3	1.9	1.7	1.5	1.5	1.4	1.2	1.4	1.3	1	0.8	0
teste	7	R1-T-R2	0	0	0	0.6	1	1	1.1	1.4	2.1	1.3	1.1	1.4	1.7	1.2	1.3	1.0	1.0	0.8	1	0.8	0.7	0.6	0
teste	8	T-R2-R1	0	0	0	1.1	1.2	1.2	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.3	1.1	1.1	1.1	1.1	0.9	1	0.8	0.8	0.6	0

teste	9	R1-R2-T	0	0.5	1.7	2.54	4.2	3.5	3.31	2.5	2.34	2.12	1.88	1.88	1.63	1.38	1.27	1.11	1.08	0.99	0.99	1	0.6	0	0
teste	10	R2-R1-T	0	0	0.9	1.46	2	2.1	2.15	2.1	1.93	1.96	1.94	1.99	1.85	1.92	2.01	1.61	1.71	1.53	1.14	1.12	1	0.8	1.8
teste	12	T-R1-R2	0	0	0	0.67	1.1	1	1.28	1.1	1.23	1.11	1.33	1.11	1.19	0.96	1.08	1.05	1.16	0.95	1	0.9	0.6	0.6	0
teste	13	R2-R1-T	0	0	0.8	1.33	2.1	2.3	2.34	2.3	2.03	1.84	1.99	1.88	1.69	1.78	1.46	1.73	1.61	1.37	1.13	1.11	0.9	0.7	0
teste	14	R1-T-R2	0	0	0.8	1.69	2.1	2	1.89	1.7	1.54	1.41	1.35	1.13	1.11	1.08	0.94	0.89	0.96	0.83	0.88	0.86	0	0	0
teste	15	T-R2-R1	0	0	0	0.77	1.5	1.9	1.1	1.1	1.35	1.31	1.22	1.12	1.34	0.94	0.88	0.83	0.88	0.93	0.93	0.99	0.96	0	0
teste	16	R2-T-R1	0	0	0	0	0.6	0.7	0	0	0	0	0.52	0.5	0.7	0.55	0.55	0.54	0.62	0.54	0	0	0	0	0
teste	17	T-R1-R2	0	0	0.8	0.82	1	1.3	1.65	1.3	1.13	1.37	1.27	1.13	1.32	1.37	1.14	1.05	1.07	1.1	0.9	1	0.9	0.7	
teste	18	R1-R2-T	0	0	0	0.63	0.9	1.2	1	0.99	0.84	0.91	0.96	1	0.92	0.92	0.85	0.85	0.76	0.87	0.77	0.5	0	0.6	0
teste	19	R2-T-R1	0	0	0	0.52	1	1.1	1.36	1.4	1.67	1.57	1.48	1.15	1.27	1.1	0.99	0.92	0.86	0.77	0.8	0.6	0	0	0
teste	20	T-R2-R1	0	0	1.3	1.93	2.7	2.4	2.01	1.8	1.67	1.6	1.58	1.44	1.24	1.16	1.05	1.13	0.83	0.81	0.8	0.75	0.5	0	0

teste	21	R1-T-R2	0	0	0.9	1.39	1.5	2	1.78	1.6	1.59	1.66	1.54	1.3	1.17	1.11	1	0.87	0.73	0.76	0.7	0.67	0	0	0
teste	22	R1-R2-T	0	0.6	1.9	2.35	2.6	2.9	2.68	2.24	1.94	1.85	1.8	1.58	1.35	1.36	1.49	1.32	1.28	0.95	1	1	0.7	0.7	0
teste	23	T-R1-R2	0	0	0	4.68	0	0.5	0.64	0	0.56	0.53	0.54	0	0.52	0.51	0	0	0	0	0	0	0	0	0
teste	24	R2-R1-T	0.9	0.9	2.3	2.9	3.1	3.4	3.33	3.1	2.73	2.4	2.71	2.3	1.83	2.12	1.92	1.84	1.74	1.68	1.4	1.4	1	0.8	0.5
teste	25	R2-R1-T	0	0	0	0	0.7	0.9	1.16	1	0.94	1	0.9	0.9	0.85	1	0.96	1.16	1.19	1.18	1.4	1.2	1.1	1	0.8
teste	26	R2-T-R1	0	0	0	0.66	1	1.2	1.45	1.7	1.53	1.25	1.29	1.5	1.26	1.23	1.19	1.13	1.13	1.08	1.18	1.2	0.8	0.7	0

Tabela 12 - Concentrações plasmáticas (ng/mL) de Lidocaína, ao longo do tempo, referente ao tratamento teste. MS: Amostra faltante

			Tempo																						
			0	1	2	3	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10	10.5	11	12	14	16	24
Formulação	Participante	Seq.	Concentração																						
Teste	27	R1-T-R2	0	0	0	0.54	0.7	1	1.3	1.5	1.5	1.5	1.5	1.3	1.3	1.3	1.2	1.4	1.5	1.2	1.1	0.9	0.7	0.9	
teste	28	T-R1-R2	0	0	0	0.65	0.7	0.8	7.69	4.5	13.8	2.2	4.2	3.1	2.1	2.5	4.7	4.2	3.6	2.6	1.2	0.9	1.5	0	
teste	30	R1-R2-T	0	0	0	0.77	1.2	1.1	1.2	1	0.9	0.9	0.9	1	1.0	0.7	0.7	0.8	0.7	0.6	0.6	0.7	0	0	
teste	31	R1-T-R2	0	0	0	0.58	1	1	1.0	1.3	1.1	0.9	1.0	1	0.9	0.9	0.9	0.8	0.8	0.8	0.6	0.7	0	0	
teste	32	R1-R2-T	0	0	0	0.74	0.8	1.1	1.2	1.3	1.1	1.1	1.2	1.3	1.4	1.3	1.4	1.7	1.5	1.5	1.1	1.3	1.1	0.7	
teste	33	T-R2-R1	0	0	0	0	0.9	1.5	1.8	2.1	1.7	1.5	1.5	1.3	1.2	1.1	1.1	1.0	1.1	0.9	0.7	0.6	0		
teste	34	T-R1-R2	0	0	0	0	0.7	0.7	0.7	0.7	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	1.1	1.0	1	0.7	0	0	

teste	35	R2-R1-T	0	0	0.6	1.1	1.6	1.7	2.13	1.9	1.73	1.74	2.1	2.02	2.1	1.91	1.85	1.69	1.73	1.16	1.13	1.13	1.12	2.5	
teste	36	R2-T-R1	0	0	0.67	1	1	1.31	1.33	1.52	1.33	1.51	1.12	1.44	1.15	1.02	0.96	1.03	0.98	0.09	0.09	0.08	0.06	0	
teste	37	R1-R2-T	0	0	0.75	0.8	1	1.05	1.12	1.06	1.11	1.23	1.13	1.36	1.33	1.55	1.35	1.23	1.11	1.11	1.11	0.09	1	0	
teste	38	R2-R1-T	0	0	0	0.6	0.7	0.76	0.99	0.85	0.68	0.89	1	0.87	0.92	0.99	0.95	0.99	0.97	0.98	0.09	0.09	1	0.08	0.7
teste	39	T-R2-R1	0	0	0.63	1.4	1.2	1.28	1.44	1.13	1.17	1.34	1.12	1.12	1.17	0.99	1.07	1.01	0.91	0.99	0.09	0.06	0.06	0	
teste	40	R2-T-R1	0	0	0.66	1.4	1.4	1.87	1.88	1.81	1.91	1.35	2.4	2.25	1.63	3.24	2.78	2.56	2.36	2.22	2.26	2	2	1.1	
teste	41	R1-T-R2	0	0	0.8	0.9	1.2	1.35	1.33	1.23	1.12	1.46	2	1.71	1.41	1.51	1.36	1.08	1.25	0.99	0.99	0.99	0.95	0.5	
teste	42	T-R1-R2	0	0	0.98	0.5	0.7	0.63	0.77	0.68	0.68	0.58	0.7	0.89	0.69	0.57	0.51	0.65	0.51	0.55	0	0	0	0	
teste	43	R1-T-R2	0	0	0	0.7	0.9	1.01	0.99	1.16	0.81	0.86	1.1	1.31	1.21	1.42	1.49	1.45	1.68	1.18	1.14	1.13	1.13	0.9	
teste	44	R1-R2-T	0	0	1.3	1.54	2.44	3.1	3.57	3.7	3.58	3.18	3.16	2.45	2.48	2.49	17.6	3.6	3.74	7.5	3	2	3.1	2.6	
teste	45	R2-T-R1	0	0	0	0.9	2	1.07	0	0	0.69	1.65	0.7	0.63	0.69	1.24	0.88	1.14	1.28	4.6	3.2	1	1.5	0	

teste	46	T-R1-R2	0	0	0	0.63	0.8	1	1.14	1.3	1.31	1.21	1.27	1.4	1.53	1.51	1.44	1.42	1.33	1.35	1.22	0.88	0.88	0.99	0.95
teste	47	T-R2-R1	0	0	0	4.73	4.8	4.9	17.8	8.4	7.61	23.8	21.9	13.3	13.6	14.3	18.2	11.9	10.9	7.74	4	5.7	4.6	6.9	5.9
teste	48	R2-R1-T	0	0	1.3	1.72	2.1	2.1	2.42	2	1.96	1.77	1.64	1.66	1.48	1.76	1.66	1.74	1.13	1.21	1.22	0.88	0.86	0.99	0.96

<b>Tempo</b>	0	1	2	3	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10	10.5	11	12	14	16	24	
<b>N</b>	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
<b>Média</b>	0.07	0.08	0.46	1.35	1.44	1.58	2.2	1.84	1.96	2.04	2.02	1.72	1.67	1.58	1.82	1.88	1.46	1.35	1.38	1.11	0.96	0.84	0.56	
<b>SD</b>	0.36	0.31	0.65	2.07	1	0.93	2.8	1.73	2.27	3.56	3.2	1.91	1.9	2.01	2.73	2.97	1.61	1.17	1.34	0.96	1.36	1.21	1.14	
<b>SE</b>	0.05	0.05	0.1	0.31	0.15	0.14	0.42	0.26	0.34	0.53	0.48	0.29	0.28	0.3	0.41	0.44	0.24	0.18	0.2	0.14	0.2	0.18	0.17	
<b>Min</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Max</b>	2.23	1.74	2.33	12.97	4.75	4.92	17.79	8.93	13.77	23.78	21.93	13.1	13.55	14.31	18.16	17.64	10.94	7.74	7.51	5.69	8.25	6.93	5.87	
<b>CV %</b>	508.96	368.35	142.35	153.65	69.33	59.04	127.12	93.75	115.4	173.84	158.86	111.06	113.88	127.57	149.93	157.84	109.8	86.73	97.08	86.55	142.16	144.91	202.63	



### 23.2.2 Parâmetros farmacocinéticos classificados por tratamento e suas respectivas medidas descritivas

Tabela 13 - Parâmetros primários e secundários de Lidocaína, calculados com base no tempo real, referente ao tratamento Comparador 1

Formulação	Participante	Período	Sequência	%ASCExtrap	ASCO-T	ASCinf	Cmax	ke	T1/2	Tmax
				(%)	(h*ng/mL)	(h*ng/mL)	(ng/mL)	(1/h)	(h)	(h)
Comparador 1	1	1	R1-T-R2	46.68	37.66	70.63	2.29	0.04	17.1	9
Comparador 1	2	2	T-R1-R2	16.59	23.16	27.77	2.74	0.14	5.02	4
Comparador 1	3	3	T-R2-R1	47.17	13.01	24.63	0.99	0.05	15.3	10.5
Comparador 1	5	3	R2-T-R1	43.87	15.32	27.29	1.67	0.07	10.3	5.5
Comparador 1	6	1	R1-R2-T	22.18	28.25	36.31	3.14	0.12	5.83	7.5
Comparador 1	7	1	R1-T-R2	-	0	-	0	-	-	-
Comparador 1	8	3	T-R2-R1	22.15	17.32	22.24	1.91	0.14	5.01	7
Comparador 1	9	1	R1-R2-T	12.1	18.67	21.24	3.7	0.21	3.26	4

Comparador 1	10	2	R2-R1-T	-	64.43	-	8.44	-	-	16
Comparador 1	12	2	T-R1-R2	23.29	15.72	20.49	1.95	0.14	5	5
Comparador 1	13	2	R2-R1-T	26.71	11.9	16.24	1.67	0.12	5.78	5
Comparador 1	14	1	R1-T-R2	47.75	34.27	65.58	3.37	0.03	22.7	4.5
Comparador 1	15	3	T-R2-R1	24.92	14.79	19.69	1.52	0.14	5.12	7.5
Comparador 1	16	3	R2-T-R1	81.64	4.12	22.46	0.76	0.04	19	7
Comparador 1	17	2	T-R1-R2	37.45	106.29	169.94	8.22	0.05	15	7
Comparador 1	18	1	R1-R2-T	52.1	4.5	9.4	0.84	0.12	6.01	7.5
Comparador 1	19	3	R2-T-R1	29.52	14.05	19.93	1.6	0.1	6.69	5
Comparador 1	20	3	T-R2-R1	16.86	33.05	39.76	2.6	0.08	8.21	5
Comparador 1	21	1	R1-T-R2	12.05	18.82	21.4	2.82	0.21	3.32	4.5

Comparador 1	22	1	R1-R2-T	26.61	18.16	24.75	2.55	0.12	5.81	5
Comparador 1	23	2	T-R1-R2	-	16.82	-	0.95	-	-	24
Comparador 1	24	2	R2-R1-T	16.42	77.74	93.01	5.2	0.1	6.93	7.5

Formulação	Participante	Período	Sequência	%ASCExtrap	ASC0-T	ASCinf	Cmax	ke	T1/2	Tmax
				(%)	(h*ng/mL)	(h*ng/mL)	(ng/mL)	(1/h)	(h)	(h)
Comparador 1	27	1	R1-T-R2	-	21.76	-	1.53	-	-	24
Comparador 1	28	2	T-R1-R2	24.02	13.36	17.59	1.62	0.15	4.66	5
Comparador 1	30	1	R1-R2-T	22.31	18.5	23.81	2.45	0.12	5.84	4.5
Comparador 1	31	1	R1-T-R2	-	29.73	-	3.46	-	-	5
Comparador 1	32	1	R1-R2-T	-	18.96	-	1.18	-	-	16
Comparador 1	33	3	T-R2-R1	16.89	36.53	43.96	5.79	0.07	9.48	4.5

Comparador 1	34	2	T-R1-R2	21.98	16.42	21.04	2.15	0.16	4.26	3
Comparador 1	35	2	R2-R1-T	38.86	27.62	45.19	2.14	0.04	17.6	9
Comparador 1	36	3	R2-T-R1	23.73	38.79	50.86	2.46	0.08	8.49	9.5
Comparador 1	37	1	R1-R2-T	-	6.74	-	0.91	-	-	12
Comparador 1	38	2	R2-R1-T	-	27.51	-	4.01	-	-	24
Comparador 1	39	3	T-R2-R1	66.41	79.49	236.66	5.75	0.02	29.8	7.5
Comparador 1	40	3	R2-T-R1	28.41	21.48	30	1.43	0.06	11.5	5
Comparador 1	41	1	R1-T-R2	81.4	17.83	95.86	1.78	0.02	40.1	7.5
Comparador 1	42	2	T-R1-R2	36.97	10.51	16.67	1.11	0.09	7.38	8
Comparador 1	43	1	R1-T-R2	-	0.13	-	0.5	-	-	7
Comparador 1	44	1	R1-R2-T	42.59	26.82	46.72	3.06	0.07	9.26	6

Comparador 1	45	3	R2-T-R1	-	72.17	-	7.16	-	-	16
Comparador 1	46	2	T-R1-R2	-	32.58	-	2.28	-	-	24
Comparador 1	47	3	T-R2-R1	-	91.32	-	16.5	-	-	24.2
Comparador 1	48	2	R2-R1-T	38.36	27.09	43.96	2.83	0.07	9.66	5

Variável	%ASCEXtrap	ASCO-T	ASCinf	Cmax	ke	T1/2	Tmax
N	33	45	33	45	33	33	44
Média	33.81	28.34	45.57	2.95	0.09	10.7	9.23
SD	17.62	23.77	46.47	2.81	0.05	8.04	6.2
SE	3.07	3.54	8.09	0.42	0.01	1.4	0.94
Min	12.05	0	9.4	0	0.02	3.26	3
Max	81.64	106.29	236.66	16.5	0.21	40.09	24.17
CV%	52.11	83.87	101.97	95.17	53.62	75.12	67.21

Tabela 14 - Parâmetros primários e secundários de Lidocaína, calculados com base no tempo real, referente ao tratamento teste

Formulação	Participante	Período	Sequência	%ASCExp	ASC0-T	ASCinf	Cmax	ke	T1/2	Tmax
				(%)	(h*ng/mL)	(h*ng/mL)	(ng/mL)	(1/h)	(h)	(h)
teste	1	2	R1-T-R2	-	57.65	-	3.65	-	-	24
teste	2	1	T-R1-R2	27.71	11.97	16.56	1.8	0.14	5.08	5
teste	3	1	T-R2-R1		0	-	0	-	-	-
teste	5	2	R2-T-R1	5.21	90.07	95.02	12.97	0.2	3.51	3
teste	6	3	R1-R2-T	24.64	23.5	31.18	2.69	0.11	6.46	5
teste	7	2	R1-T-R2	42.93	13.8	24.19	2.15	0.06	11.7	6
teste	8	1	T-R2-R1	30.09	13.68	19.57	1.35	0.1	7.11	8
teste	9	3	R1-R2-T	12.01	23.04	26.18	4.19	0.18	3.96	4
teste	10	3	R2-R1-T	64.54	32.03	90.34	2.15	0.03	22.7	5

teste	12	1	T-R1-R2	28.26	12.42	17.32	1.33	0.11	6.11	7
teste	13	3	R2-R1-T	23.89	20.96	27.55	2.34	0.11	6.53	4.5
teste	14	2	R1-T-R2	23.96	13.38	17.6	2.09	0.15	4.75	4
teste	15	1	T-R2-R1	33.3	12.42	18.62	1.87	0.1	7.15	4.5
teste	16	2	R2-T-R1	75.89	2.95	12.22	0.72	0.06	1.2	4.5
teste	17	1	T-R1-R2	39.95	20.2	33.63	1.65	0.05	14.3	5
teste	18	3	R1-R2-T	48.37	9.24	17.89	1.23	0.07	1.0	4.5
teste	19	2	R2-T-R1	28.13	10.09	14.03	1.67	0.16	4.41	6
teste	20	1	T-R2-R1	17.05	16.79	20.24	2.65	0.15	4.54	4
teste	21	2	R1-T-R2	22.01	12.89	16.53	1.99	0.18	3.96	4.5
teste	22	3	R1-R2-T	19.84	22.96	28.64	2.85	0.13	5.49	4.5

teste	23	1	T-R1-R2	67.81	6.45	20.05	4.68	0.04	18.5	3
teste	24	3	R2-R1-T	11.89	35.27	40.03	3.36	0.11	6.6	4.5
teste	25	3	R2-R1-T	48.8	20.19	39.43	1.42	0.04	17.6	11
teste	26	2	R2-T-R1	33.76	12.81	19.34	1.71	0.11	6.21	5.5

Formulação	Participante	Período	Sequência	%ASCExtrap	ASC0-T	ASCinf	Cmax	ke	T1/2	Tmax
				(%)	(h*ng/mL)	(h*ng/mL)	(ng/mL)	(1/h)	(h)	(h)
teste	30	3	R1-R2-T	48.01	8.45	16.26	1.21	0.08	8.39	4
teste	31	2	R1-T-R2	43.29	8.52	15.03	1.19	0.1	6.81	5.5
teste	32	3	R1-R2-T	32.85	23.71	35.31	1.72	0.06	12	10
teste	33	1	T-R2-R1	26.82	13.56	18.53	2.14	0.12	6.02	5.5
teste	34	1	T-R1-R2	28.57	6.26	8.77	1.1	0.29	2.43	10
teste	35	3	R2-R1-T	-	36.75	-	2.54	-	-	24
teste	36	2	R2-T-R1	37.74	13.58	21.81	1.52	0.08	9.23	6
teste	37	3	R1-R2-T	65.16	14.46	41.49	1.55	0.04	18	9
teste	38	3	R2-R1-T	-	17	-	1.04	-	-	14

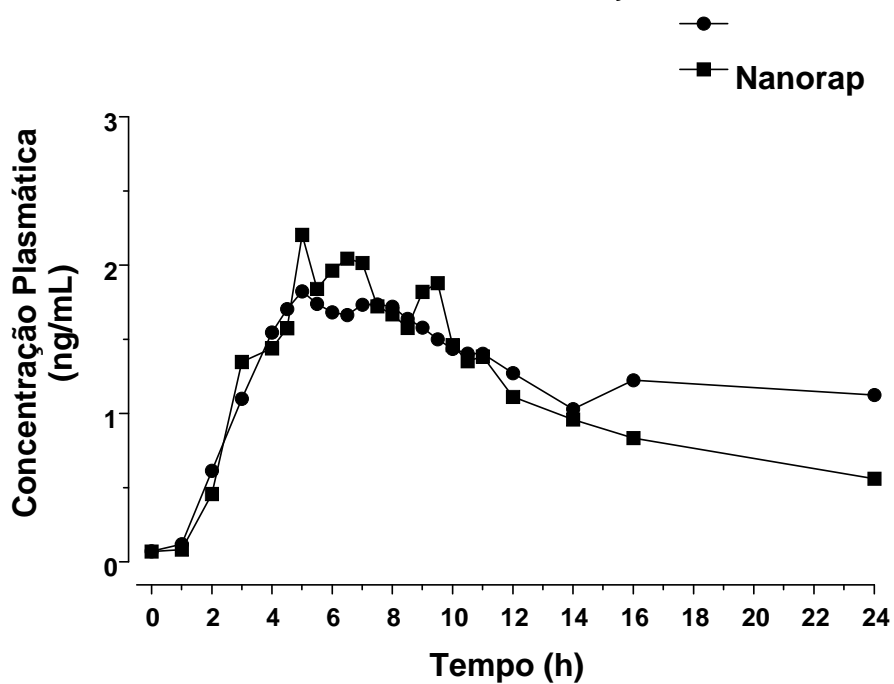


teste	39	1	T-R2-R1	30.82	13.08	18.91	1.38	0.1	7.27	4
teste	40	2	R2-T-R1	30.28	39.77	57.04	3.24	0.07	10.6	9
teste	41	2	R1-T-R2	28.58	20.73	29.03	2.02	0.06	11.3	7.5
teste	42	1	T-R1-R2	39.57	5.71	9.45	0.98	0.14	4.83	3
teste	43	2	R1-T-R2	47.55	26.14	49.83	1.82	0.04	18	11
teste	44	3	R1-R2-T	48.4	72.3	140.13	17.64	0.04	18.1	9.5
teste	45	2	R2-T-R1	28.79	18.42	25.86	4.61	0.2	3.53	11
teste	46	1	T-R1-R2	26.21	20.13	27.28	1.53	0.07	9.85	8
teste	47	1	T-R2-R1	31.35	174.04	253.53	23.78	0.07	9.39	6.5
teste	48	3	R2-R1-T	24.5	26.22	34.73	2.42	0.07	9.59	5

Variável	Variable	%ASCEXtrap	ASC0-T	ASCinf	Cmax	ke	T1/2	Tmax
N	N	41	45	41	45	41	41	44
Média	Mean	34.45	24.63	37.35	3.36	0.1	9.1	7.09
SD	SD	15.73	28.41	42.76	4.61	0.06	5.2	4.52
SE	SE	2.46	4.23	6.68	0.69	0.01	0.81	0.68
Min	Min	5.21	0	8.77	0	0.03	2.37	3
Max	Max	75.89	174.04	253.53	23.78	0.29	22.7	24
CV%	CV%	45.67	115.33	114.51	137.13	59.52	57.13	63.69

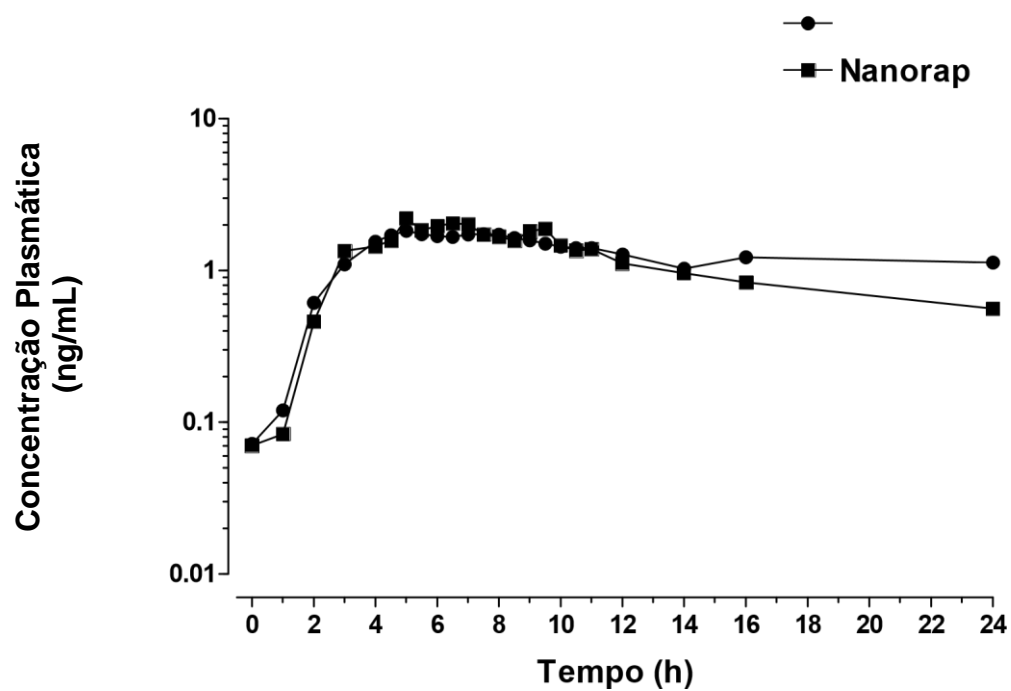
## 24 GRÁFICOS DESCRITIVOS

Gráfico 1- Curva aritmética média das formulações avaliadas



Lidocaína

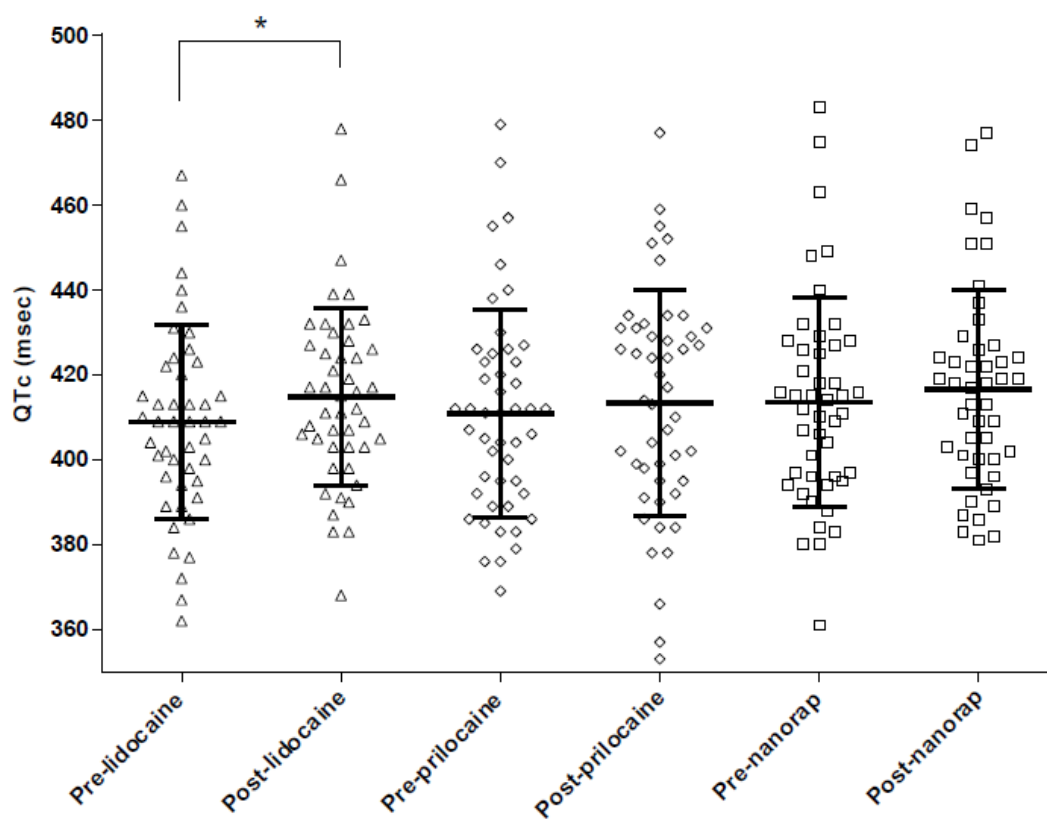
Gráfico 2- Curva aritmética média das formulações avaliadas



Lidocaína

Fonte: Dados da Pesquisa

Gráfico 3 - Intervalo do QTc (ECG) antes e depois da aplicação do medicamento



. Média  $\pm$  SD do intervalo QTc (ECG) antes e depois (6h) da aplicação do creme (lidocaina, prilocaina or Nanorap). Estatística: teste pareado bicaudal (pré-lidocaina versus pós-lidocaina, pré-prilocaina versus pós-prilocaina e pré-nanorap versus pós-nanorap). \* $p < 0.05$

## 25 RESULTADOS ESTATÍSTICOS DO ESTUDO

Tabela 15 - Médias geométricas, intervalos de confiança e p-valores obtidos na análise de variância

<b>Resultados Estatísticos por Parâmetro Farmacocinético</b>			
	<b>C<sub>max</sub></b>	<b>ASC<sub>0-t</sub></b>	<b>ASC<sub>0-inf</sub></b>
<b>Médias Geométricas obtidas pelo método dos mínimos quadrados</b>			
<b>Comparador (A)</b>	0.78281549	2.934756	3.4512086
<b>Teste (B)</b>	0.81985	2.8639761	3.3353583
<b>Intervalos de confiança (<i>Shortest</i>) obtidos para a razão entre os tratamentos (dados transformados)</b>			
<b>Contraste</b>	<b>IC_90%</b>	<b>IC_90%</b>	<b>IC_90%</b>
<b>B vs. A</b>	80.031871- 124.73238	67.32293- 117.64611	62.854242- 101.19948
<b>Estimativas pontuais obtidas para a razão dos tratamentos (%)</b>			
<b>B/A</b>	99.912792	88.995959	79.754728
<b>Poder do Teste <i>A Posteriori</i> (%)</b>			
<b>B/A</b>	50.463525	37.092302	45.911909
<b>Erro Quadrático Médio (Variância do Erro)</b>			
<b>Inter participante</b>	0.74234062	1.0484046	0.62409945
<b>Intra participante</b>	0.37633215	0.6032934	0.32195492
<b>Coefficiente de Variação (%)</b>			
<b>Inter participante</b>	44.812888	49.926471	40.383252
<b>Intra participante</b>	67.781229	90.609518	63.392368
<b>P-valores obtidos para os efeitos fixos da ANOVA (Sequencial)</b>			
<b>Sequência</b>	0.84335724	0.49837288	0.51615175
<b>Tratamento</b>	0.99571537	0.52100941	0.11009508
<b>Período</b>	0.60156116	0.10592697	0.37309077
<b>P-valores obtidos para os efeitos fixos da ANOVA (Parcial)</b>			
<b>Sequência</b>	0.8020553	0.68357453	0.65182793
<b>Tratamento</b>	0.99475167	0.48612246	0.11743071
<b>Período</b>	0.60156116	0.10592697	0.37309077

Os participantes 1, 17 e 24 foram excluídos da análise estatística por apresentarem na amostra coletada antes da administração da medicação, concentração

plasmática superior a 5% da concentração máxima alcançada no período. Por fim, 42 participantes foram incluídos na análise estatística final.

Tabela 16 - Médias geométricas, intervalos de confiança e p-valores obtidos na análise de variância

<b>Resultados Estatísticos por Parâmetro Farmacocinético</b>			
	<b>C<sub>max</sub></b>	<b>ASC<sub>0-t</sub></b>	<b>ASC<sub>0-inf</sub></b>
<b>Médias Geométricas obtidas pelo método dos mínimos quadrados</b>			
<b>Comparador (A)</b>	0.78281549	2.934756	3.4512086
<b>Teste (B)</b>	0.81985	2.8639761	3.3353583
<b>Intervalos de confiança (<i>Shortest</i>) obtidos para a razão entre os tratamentos (dados transformados)</b>			
<b>Contraste</b>	<b>IC_90%</b>	<b>IC_90%</b>	<b>IC_90%</b>
<b>B vs. A</b>	82.467967- 130.58175	69.360385- 125.14396	69.700332- 113.7991
<b>Estimativas pontuais obtidas para a razão dos tratamentos (%)</b>			
<b>B/A</b>	103.77288	93.166696	89.060852
<b>Poder do Teste <i>A Posteriori</i> (%)</b>			
<b>B/A</b>	48.165697	34.435166	44.146612
<b>Erro Quadrático Médio (Variância do Erro)</b>			
<b>Inter participante</b>	0.75677971	0.95516816	0.50005112
<b>Intra participante</b>	0.37527803	0.62878651	0.3017445
<b>Coefficiente de Variação (%)</b>			
<b>Inter participante</b>	45.842981	42.102413	32.285535
<b>Intra participante</b>	67.630472	93.033229	62.662827
<b>P-valores obtidos para os efeitos fixos da ANOVA (Sequencial)</b>			
<b>Sequência</b>	0.79009135	0.33774255	0.2811972
<b>Tratamento</b>	0.77871202	0.72872785	0.37524779
<b>Período</b>	0.89113062	0.19063174	0.26315082
<b>P-valores obtidos para os efeitos fixos da ANOVA (Parcial)</b>			
<b>Sequência</b>	0.78894191	0.56533728	0.46024212
<b>Tratamento</b>	0.78729258	0.68824913	0.42835004
<b>Período</b>	0.89113062	0.19063174	0.26315082

## 26 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS ENCONTRADOS

A fim de verificar se a formulação teste de Nanorap teria interação farmacocinética entre lidocaína e prilocaína, sob condição de jejum, o presente estudo foi planejado e executado como um ensaio aberto de dose única, randomizado, com 3 tratamentos, 3 períodos, 6 sequências e utilizando apenas participantes saudáveis e de ambos os sexos.

Inicialmente, foram randomizados 48 pacientes saudáveis. No entanto, devido aos casos de desistências e exclusões, somente 45 participantes foram incluídos na análise estatística inicial. Os participantes 1, 17 e 24 foram excluídos da análise estatística por apresentarem na amostra coletada antes da administração da medicação, concentração plasmática superior a 5% da concentração máxima alcançada no período. Por fim, 42 participantes foram incluídos na análise estatística final.

Uma metodologia analítica previamente descrita para quantificação de ambos, lidocaína e prilocaína no plasma humano foi aplicada com modificações (GAGLIANO-JUCA; COLS, 2015).

Estas modificações diminuíram o tempo total do teste. O padrão interno também foi substituído (ropivacaína por lidocaína D6).

Todos os Eventos Adversos (EA) reportados após a aplicação dos produtos foram classificados como EA fracos, e a incidência de EA após a aplicação de Nanorap foi similar ao total de EA observado para lidocaína e prilocaína juntos. Nós utilizamos o Algoritmo de Karch e Lasagna (1971) para avaliação de causalidade.

Os parâmetros  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $ASC0-t$ ,  $ASC0-inf$ ,  $T_{m\acute{a}x}$ ,  $ASC\%$  *extrap*,  $T_{1/2}$  e  $K_{el}$ , foram determinados utilizando o software *WinNonlin (Phoenix)* conforme havia sido previsto no protocolo clínico. As análises estatísticas foram executadas no módulo *Bioequivalence*, que automaticamente calcula os intervalos de confiança e estima todas as estatísticas adicionais necessárias ao estudo. Lidocaína é considerada tóxica quando os níveis sérios são maiores que 5 ug/mL. No entanto, pacientes podem começar a vivenciar sintomas subjetivos e inespecíficos como sensação de tontura e sonolência quando o nível sério de lidocaína está próximo a 3 ug/mL (ALAM; COLS., 2010). Prilocaína tem um rápido ponto de ação que é comparável com o da lidocaína, no entanto, sua toxicidade sistêmica é significativamente baixa: concentração tóxica é acima de 6 ug/mL (VASTERS; COLS., 2006; ZINCK; GRAF, 2003). Nosso estudo

mostrou que os níveis plasmáticos de ambos lidocaína e prilocaína após a aplicação de Nanorap tópico (25mg lidocaína e 25mg prilocaína) atingiram 3,36+/- 0,69 ng/mL para lidocaína e 1,89+/- 0,49ng/mL para prilocaína uma faixa segura (mais de 1000X) abaixo dos níveis tóxicos.

Nanorap é um hidrogel contendo ambas as drogas, em concentração de 2,5% com metade de ambas as drogas (1,25%) dentro de nanocápsulas esféricas de polímero biodegradável de aproximadamente 200 nM (FARMACÊUTICA, 2015). Antes de um procedimento como crioterapia para Molusco Contagioso, um creme disponível no mercado e de função similar, EMLA (AstraZeneca, Wayne, PA) uma emulsão na qual a fase oleosa é uma mistura eutética de lidocaína (2,5%) e prilocaína (2,5%) (EHRENSTROM REIZ; REIZ 1982; TRAN; KOO 2014) contendo 25mg de lidocaína e 25 mg de prilocaína por grama de creme, precisa ser ocluído com um curativo por um período de pelo menos 30 minutos (RONNERFALT, FRANSSON E WAHLGREN, 1988). Nanorap que é um hidrogel contendo ambas as drogas em menor concentração alcança analgesia tópica satisfatória com 10 minutos de administração e não precisa de procedimentos adicionais (GAGLIANO-JUCA; COL., 2015).

A American Heart Association, American College of Cardiology Foundation e a Heart Rhythm Society Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram (RAUTAHARJU, SURAWICZ E GETTES, 2009) sugerem que os limites para avaliação do intervalo QT são 390-460 ms para mulheres e 390-450 ms para homens. O intervalo QT de alguns voluntários excederam estes limites, no entanto eles foram incluídos neste estudo como sem relevância, pois optou-se em avaliar o intervalo QT corrigido (QTc). A aplicação de Nanorap não alterou significativamente os valores de intervalo QTc dos ECG (Fig. 3) demonstrando que a absorção sistêmica de lidocaína e prilocaína não foi alterada pelo Nanorap. Por outro lado, a formulação de lidocaína alterou significativamente os intervalos QTc ( $p < 0,05$ , Fig 3), o que demonstra que Nanorap é uma formulação segura neste sentido.

## 27 CONCLUSÃO

No que se refere à administração de Nanorap, não foi evidenciada diferença estatística significativa entre os valores médios do intervalo QT corrigido quando comparados o ECG pré-tratamento e o obtido 6 horas após o tratamento.

Apesar dos intervalos da  $C_{m\acute{a}x}$  não estarem contidos dentro do intervalo de confiança de 80-125%, devido a grande variabilidade observada, o que asseguraria a ausência de interação farmacocinética entre lidocaína e prilocaína, podemos concluir que é improvável que haja interação farmacocinética, visto que os pontos médios de  $C_{m\acute{a}x}$  de lidocaína (107,3%) e prilocaína (96,2%) estão bem centrados.

Não foi observada diferença estatística no número de Eventos Adversos após aplicação de Nanorap, quando comparado com lidocaína e prilocaína isoladamente.

Portanto concluímos: Nanorap é uma formulação segura para anestesia local nas doses testadas.



## REFERÊNCIAS

ABDEL-REHIM M, BIELENSTEIN M, ASKEMARK Y, et al. High-performance liquid chromatography-tandem electrospray mass spectrometry for the determination of 20 lidocaine and its metabolites in human plasma and urine. **J Chromatogr B Biomed SciAppl.** 2000; 741:175-188.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA-ANVISA. **Manual de Boas Práticas de Biodisponibilidade e Bioequivalência.** v. 01. mod. 03, 2002. 66 p.

\_\_\_\_\_. **Resolução - RE nº. 895**, de 29 de maio de 2003.

\_\_\_\_\_. **Resolução - RE nº. 898**, de 29 de maio de 2003.

\_\_\_\_\_. **Resolução - RE nº. 1170**, de 19 de abril de 2007.

ALLÉMANN, E. et al. Drug-loaded nanoparticles: preparation methods and drug targeting issues. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.39, p. 173-191, 1993.

BON, C.; BOLTON, S. **Pharmaceutical Statistics – Practical and Clinical Applications.** 4th ed. New York: Marcel Dekker, 2004. 755 p.

CHOW, S.C.; LIU, J.P. **Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies.** 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 2000. 584 p.

CHRISTIANO AM, PULKKINEN L, EADY RAJ, UITTO J. Compound heterozygosity for nonsense and missense mutations in the LAMB3 gene in nonlethal junctional epidermolysis bullosa. **J Invest Dermatol.** 1996; 106:775-7.

COUVREUR, P. et al. Nanocapsule technology: a review. **Critical Review in Therapeutic Drug Carrier Systems**, v.19, p. 99-134, 2002.

De ARAÚJO, D. R. et al. **Strategies for delivering local anesthetics to the skin: focus on liposomes, solid lipid nanoparticles, hydrogels and patches.** Expert Opinion on Drug Delivery, 2013. (No prelo).

DILETTI, E.; HAUSCHKE, D.; STEINIJANS, V.W. Sample Size Determination for Bioequivalence By Means of Confidence Intervals. **Int. J. Clin. Pharmacol. Therap.**, 29:1-8.1991.

FINE JD, EADY RAJ, BAUER EA, ET AL. Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: report of the second international consensus meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. **J Am Acad.** 2000; 42:1051-66.

FRIEDMAN, P. M. et al. Topical anesthetics update: EMLA® and beyond. **Dermatology Surgery**, v.27, p. 1019-1026, 2001.

GAGLIANO-JUCA, T; CASTELLI, M.R et al Pharmacokinetics and pharmacodynamic evaluation of a nanotechnological topical formulation of lidocaine/prilocaine (Nanorap) in healthy volunteers. **Therapeutic Drug Monitoring**. Manuscript Number: TDM 14-063-OeR3 (em anexo).

GOU, M. et al. Transdermal anaesthesia with lidocaine nano-formulation pretreated with lowfrequency ultrasound in rats model. *J. Nanosci. Nanotechnol.*, v. 9, p.6360-6365, 2009.

GUIDANCE FOR INDUSTRY – **Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations**. U.S. Department of Health and Human Services; FDACDER, 2003.

\_\_\_\_\_. **Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence**. U.S. Department of Health and Human Services; FDA-CDER, 2001.

HANS, L. M.; LOWMAN, A. M. Biodegradable nanoparticles for drug delivery and targeting. **Current Opinion on Solid State and Materials Science**, v. 6, p. 319-327, 2002.

HAUSCHILD R, WOLLINA U, TUDERMAN LB. Junctional epidermolysis bullosa gravis (Herlitz): diagnostic and genetic aspects. **J Eu Acad Dermatol Venereol**. 2001; 15: 73-6.

HAUSCHKE, D.; STEINIJANS, V.W.; PIGEOT, I. **Bioequivalence Studies in Drug Development – Methods and Applications**. John Wiley & Sons Ltd. 2007. 311p.

HORN HM, TIDMAN MJ. The clinical spectrum of epidermolysisbullosa simplex. **Br J Dermatol**. 2000; 142: 468-72

INOUE M, TAMAI K, SHIMIZU H. A homozygous missense mutation in the cytoplasmatic tail of  $\beta 4$  integrin, G931D, that disrupts hemidesmosome assembly and underlies non- Herlitz junctional epidermolysis bullosa without pyoric atresia? **J Invest Dermatol**. 2000; 114:1061-3.

IRVINE AD, MCLEAN WHI. Human keratin diseases: the increasing spectrum of isease and subtlety of the phenotype-genotype correlation. **Br J Dermatol**. 1999; 140: 815-28.

JONES, B.; PATTERSON, S. **Bioequivalence and Statistics in Clinical Pharmacology**. Chapman & Hall/CRC, 2005. 370 p.

KOEHLER A, OERTEL R, KIRCH W. et al. Simultaneous determination of bupivacaine, mepivacain, prilocaine and ropivacain in human serum by liquid chromatographytandem mass spectrometry. **J Chromatogr A**. 2005; 1088:126-130.

KON A, PULKKINEN L, YAMAMOTO AI, HASHIMOTO I, UITTO J. Novel COL7A1 mutations in dystrophic forms of epidermolysis bullosa. **J Invest Dermatol**. 1998; 111:534-7.

LEGRAND, P. et al. Polymeric nanocapsules as drug delivery systems: a review. *STP Pharma Sciences*, v. 9, p.411-418, 1999.

LIVINGSTON RJ, SYBERT VP, SMITH LT, DALE BA, PRESLAND RB, STEPHENS K. expression of a truncated keratin 5 may contribute to severe palmo-plantar hyperkeratosis in epidermolysis bullosa simplex patients. **J Invest Dermatol**. 2001; 116:970-4.

MCGRATH JA, KIVIRIKKO S, CIATTI S, MOSS C, CHRISTIANO AM, UITTO J. A recurrent homozygous nonsense mutation within the LAMA3 gene as a cause of Herlitz junctional epidermolysis bullosa in patients of pakistani ancestry: evidence for a founder effect. **J Invest Dermatol**. 1996; 106:781-4.

MÜLLER FB, KÜSTER W, TUDERMAN LB, KORGE BP. Novel K5 and K14 mutations in German patients with the Weber-Cockayne variant of epidermolysis bullosa simplex. **J Invest Dermatol**. 1998; 111:900-2.

PHOENIX WINNONLIN version 6.x for Windows [**Computer Program Practical Guide**]. Pharsight, Corp: Mountain View, USA. 2008.

PULKKINEN L, UITTO J. Mutation analysis and molecular genetic of epidermolysis bullosa. **Matrix Biol**. 1999; 18:29-42.

RANG, H.P. et al. **Farmacologia**. 4.ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1999.

RYOO YW, KIM BC, LEE KS. Characterization of mutations of the type VII collagen gene (COL7A1) in recessive dystrophic epidermolysis bullosa mitis (M-RDEB) from three Korean patients. **J Dermatol Sci**. 2001; 26: 125-32.

SASAKI Y, SHIMIZU H, AKIYAMA M, ET AL. A recurrent keratin 14 mutation in Dowling-Meara epidermolysis bullosa simplex. **Br J Dermatol**. 1999; 141: 747-8

SHEMANKO CS, MELLERIO JE, TIDMAN MJ, LANE EB, EADY RAJ. Severe palmo-plantar hyperkeratosis in Dowling-Meara epidermolysis bullosa simplex caused by a mutation in the keratin 14 gene (KRT14). **J Invest Dermatol**. 1998; 111:893-5.

TUDERMAN LB, HÖPFNER B, HAUASLI NH. Biology of anchoring fibrils: lessons from dystrophic epidermolysis bullosa. **Matrix Biol**. 1999; 18: 43-54.

## ANEXO A - EXAMES DE LABORATÓRIO DE PATOLOGIA CLÍNICA

FASE	EXAME
<b>Recrutamento</b>	Hemograma
	Uréia
	Creatinina
	Bilirrubinas
	Proteínas totais
	Albumina
	Glicemia
	Fosfatase alcalina
	Transaminase pirúvica
	Transaminase oxalacética
	Colesterol total
	Triglicérides
	Ácido úrico
	Gama-glutamil transferase
	Sorologia para HIV I e II
	Sorologia para hepatite B (HBsAg e Anti-HBc)
	Sorologia para hepatite C
	Urina I
	Parasitológico de fezes.
	b-HCG para mulheres
<b>Pós-estudo – Dentro de 21 dias Após a última coleta</b>	Hemograma
	Uréia
	Creatinina
	Bilirrubinas
	Proteínas totais
	Albumina
	Glicemia
	Fosfatase alcalina
	Transaminase pirúvica
	Transaminase oxalacética
	Colesterol total

	Triglicérides
	Ácido úrico
	Gama-glutamil transferase
	Urina I
	b-HCG para mulheres

## ANEXO B - PROTOCOLO DE ATIVIDADES

**2 – ESQUEMA DO ESTUDO**

Tempos de coleta – Lidocaína e Prilocaína

Período préestudo:	Exame físico geral FC e PA	Eletrocardiograma
		Exames laboratoriais

PERÍODOS	TEMPOS DE COLETA (hh:mm)	OUTRAS ATIVIDADES
1, 2, 3 e 4	<b>00:00</b>	<b>PA; pulso; Temperatura*</b>
1, 2, 3 e 4	<b>01:00</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>02:00</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>03:00</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>04:00</b>	<b>PA; pulso; Temperatura**</b>
1, 2, 3 e 4	<b>04:30</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>05:00</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>05:30</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>06:00</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>06:30</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>07:00</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>07:30</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>08:00</b>	<b>PA; pulso; Temperatura**</b>
1, 2, 3 e 4	<b>09:00</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>09:30</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>10:00</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>10:30</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>11:00</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>12:00</b>	<b>PA; pulso; Temperatura**</b>
1, 2, 3 e 4	<b>14:00</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>16:00</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>24:00</b>	

	<b>00:00 (da segunda administração)</b>	<b>PA; pulso; Temperatura</b>
1, 2, 3 e 4	<b>01:00</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>02:00</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>03:00</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>04:00</b>	<b>PA; pulso; Temperatura**</b>
1, 2, 3 e 4	<b>04:30</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>05:00</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>05:30</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>06:00</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>06:30</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>07:00</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>07:30</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>08:00</b>	<b>PA; pulso; Temperatura**</b>
1, 2, 3 e 4	<b>09:00</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>09:30</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>10:00</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>10:30</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>11:00</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>12:00</b>	<b>PA; pulso; Temperatura**</b>
1, 2, 3 e 4	<b>14:00</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>16:00</b>	
1, 2, 3 e 4	<b>24:00</b>	<b>PA; pulso; Temperatura**</b>
* dentro de 1 hora que antecede a administração ** dentro de $\pm$ 1 hora do tempo de coleta teórico da referida amostra		

Período pós-estudo:	Exame físico geral FC e PA	Eletrocardiograma
		Exames laboratoriais

## ANEXO C - TABELA DE ALEATORIZAÇÃO

Não aplicável

Teste: Nanorap® - higrogel contendo lidocaína (2,5%) e prilocaína (2,5%).



## ANEXO D - COMPOSIÇÃO DAS REFEIÇÕES

Dieta geral isenta de xantina em torno de 3537 calorias correspondente às 5 refeições (desjejum, almoço, lanche da tarde, jantar e ceia).

### DESJEJUM (210.8 cal)\*

01 copo de água mineral sem gás (200 ml)  
1 pão francês (50 g; 80.70 cal)  
2 un de geléia (20 g; 49.60 cal)  
01 maçã (130 g; 84.50 cal)

### ALMOÇO (1236.8 cal)

Arroz (300 g; 492.00 cal)  
Feijão (150 g; 181.50 cal)  
Bife grelhado (120 g; 273.60 cal) com batata chips (50 g; 140.00 cal)  
Salada de alface (30 g; 5.70 cal) com tomate (50 g; 12.00 cal)  
01 fatia de melancia (200 g; 48.00 cal)  
01 copo de suco Tang (300 ml; 84.00 cal)

### LANCHE DA TARDE (471.00 cal)

01 copo de suco Tang (300 ml; 84.00 cal)  
4 un de bolacha salgada (17 g; 74.00 cal)  
2 un de geléia (20 g; 49.60 cal)  
1 fatia de bolo (60 g; 263.40)

### JANTAR (1217.7 cal)

Arroz (300 g; 492.00 cal)  
Feijão (150 g; 181.50 cal)  
Coxa e sobrecoxa assada (250 g; 302.50 cal) com abobrinha refogada (50 g; 51.50 cal)  
Salada de cenoura (40 g; 21.60 cal) com beterraba (40 g, 17.60 cal)  
Sobremesa gelatina cereja (100 g; 67.00 cal)  
01 copo de suco Tang (300 ml; 84.00 cal)

### CEIA (471.00 cal)

01 copo de suco Tang (300 ml; 84.00 cal)  
4 un de bolacha salgada (17 g; 74.00 cal)  
2 un de geléia (20 g; 49.60 cal)  
1 fatia de bolo (60 g; 263.40 cal)

\*No desjejum pré alta hospital, será oferecido aos participantes 01 copo de leite integral (300 ml; 183.00 cal) em substituição ao copo de água mineral sem gás (200 ml)

## ANEXO E- DOCUMENTO FONTE DE DADOS CLÍNICOS

Unidade Clínica / Ambulatorial		GDN		Código de identificação do voluntário		Pins. Voluntário	
Documento Fonte de Dados Clínicos							
<b>FOLHA DE EVENTO ADVERSO</b>				Data Preenchimento		/ /	
				Código de Rastreamento			
Caso se trate de novo evento de um evento já relatado (Follow-Up), anote abaixo o código de rastreamento original.							
<b>Detalhes Evento</b>				Código de Rastreamento Original: _____			
Início do EA	Data	Hora	<input type="checkbox"/> Atendimento Clínico	<input type="checkbox"/> Atendimento Externo	<input type="checkbox"/> Falecimento do Voluntário		
Queixa / Diagnóstico	(Código)						
<small>* Quando se trata de administração do Protocolo de Investigação no F.P. Paciente, não Questão Adversa</small>							
<b>Classificações</b>							
Seriedade	<input type="checkbox"/> Não Sério	<input type="checkbox"/> Sério	→ N° identificação do Ev. Adv. Sério:				
Intensidade	<input type="checkbox"/> Fraco	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Intenso				
Relação c/ Terapia	<input type="checkbox"/> Provável *	<input type="checkbox"/> Possível *	<input type="checkbox"/> Não Relacionado		<input type="checkbox"/> Não Classificável		
Expectativa*	<input type="checkbox"/> Esperado	<input type="checkbox"/> Não Esperado		* Quando avaliadas, intensidade ou frequência não é consistente com a informação disponível na literatura.			
<small>* Resultado esperado em relação com o tempo de EA de duração como "Provável" ou "Possível"</small>							
<b>Conduta</b>							
Conduta Imediata <small>(escolha 1 ou mais opções que se aplicarem)</small>	Dose: <input type="checkbox"/> Reduzida <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> Interrompida <input type="checkbox"/> Encerrada <input type="checkbox"/> Não Aplicável						
	<input type="checkbox"/> Tratamento Farmacológico *		<input type="checkbox"/> Outra Terapia		<input type="checkbox"/> Hospitalização		
	<input type="checkbox"/> Observação <small>(ou nenhuma ação imediata)</small>		<input type="checkbox"/> Outros		<input type="checkbox"/> Não Aplicável		
Exames Complem.	<input type="checkbox"/> Desnecessário <input type="checkbox"/> Solicitados Exames:						
Detalhes	<small>* Os tratamentos farmacológicos devem ser descritos somente no Formulário de Medicamentos Constatados</small>						
Próximo Acomp.	<input type="checkbox"/> Através dos retornos já programados		<input type="checkbox"/> Solicitado retorno adicional em:				
Desligamento	<input type="checkbox"/> O médico retirou o Voluntário do Estudo em função do Evento <input type="checkbox"/> O Voluntário resolveu interromper sua participação no estudo em função do Evento						
Outras Informações							
<small>Se o paciente está sendo acompanhado em conjunto com a avaliação acima, assine somente na última linha deste formulário</small>							
Médico Responsável pelas Informações			Assinatura		Data da Assinatura		
<b>Evolução</b>							
Preencha somente quando necessário				Responsável			
Data							
Data							
<b>Desfecho</b>							
Avaliado em		Data		<input type="checkbox"/> Preenchido em conjunto com a avaliação acima			
Término	Data	Hora	Duração	<input type="checkbox"/> Não Encerrado (Ver abaixo)			
Status <small>(escolha apenas 1 opção)</small>	Recuperação: <input type="checkbox"/> Total (recuperado) <input type="checkbox"/> Com Sequelas <input type="checkbox"/> Não Recuperado <input type="checkbox"/> Falecimento <input type="checkbox"/> Desconhecido <small>(Não compareceu aos retornos solicitados)</small>						
Outras Informações							

Médico Responsável pelas Informações / Conclusão Assinatura Data da Assinatura  
 NDV = Não Digo de Data | N/A = Não se Aplica | n.d. = Não Disponível | n.r. = Não Requerido neste Protocolo | n.s. = Não Classificado Significativa

FCP 001001 29/11/2005, 17:30:00



X EA

## ANEXO F- TERMO DE RECRUTAMENTO

Você está sendo convidado a participar de um processo de recrutamento de participantes para um projeto de pesquisa clínica. Sua participação é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos deste processo sejam esclarecidos.

Pesquisador Responsável: Dr Gilberto De Nucci

O abaixo-assinado, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ anos, RG \_\_\_\_\_ declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como participante de um processo de recrutamento para um projeto de pesquisa clínica sob responsabilidade do Prof Dr. Gilberto De Nucci (Galeno Desenvolvimento de Pesquisas Ltda). O abaixo-assinado está ciente que:

I - A sua participação neste processo de recrutamento tem como objetivo avaliar suas condições de saúde para possível participação em um projeto de pesquisa clínica.

II - Será submetido aos seguintes exames laboratoriais

1) Os exames de sangue serão realizados para: a) Análise hematológica (condições do sangue e suas células): Hemoglobina, hematócrito, contagem total e diferencial de leucócitos, contagem de glóbulos vermelhos, contagem de plaquetas; b) Análise bioquímica (para verificar o funcionamento do seu fígado, rins, ver se você tem sinais de diabetes, entre outros problemas de saúde): uréia, creatinina, glicose em jejum, bilirrubina total, proteínas totais, albumina fosfatase alcalina, TGO (transaminase glutâmica oxalacética), TGP (transaminase glutâmica pirúvica), colesterol total, triglicérides, ácido úrico e gama-GT.

2) Exame de urina será realizado para um teste chamado de urina I;

3) Exame protoparasitológico para fezes (para verificar a possível presença de vermes ou algum sinal de doença);

4) Teste de sorologia para b-HCG (gravidez) para mulheres, hepatite B, hepatite C e AIDS (SIDA - Síndrome de Imunodeficiência Adquirida). Os exames para a hepatite B e C e para AIDS (HIV 1 e HIV2), no sangue, e exame de fezes (protoparasitológico), serão feitos somente no pré estudo.

Estes exames permitem verificar, por exemplo, se você poderá efetuar as coletas de sangue normalmente requeridas durante a participação na pesquisa (hemoglobina, hematócrito); se você apresenta alguma infecção ou problemas com as células de seu sangue (análise hematológica), problemas do fígado, rins, diabetes (análise bioquímica, urina); se você apresenta algum verme ou outro tipo de doença (análise de fezes) e se você tem alguma doença específica detectada por exames sorológicos (hepatite B ou C, Síndrome de imunodeficiência adquirida, também conhecida como SIDA ou AIDS). Para as mulheres, também será necessário saber se estão grávidas ( $\beta$ -HCG).

Você terá acesso aos resultados dos exames. Caso seja identificado algum resultado anormal clinicamente significativo nos exames pré-estudo, você será orientado encaminhado para tratamento. Caso seja identificado algum resultado anormal clinicamente significativo nos exames pós-estudo, você será orientado encaminhado para tratamento sob a responsabilidade do centro de pesquisa.

III - Obteve todas as informações necessárias para decidir conscientemente sobre a participação no referido processo.

IV - Tem a liberdade de desistir ou interromper a participação no processo no momento que desejar, sem necessidade de qualquer explicação e que esta desistência não implicará em qualquer penalidade .

V- Os resultados obtidos durante o processo serão mantidos em sigilo, e o Centro de Bioequivalência não identificará o participante por ocasião da exposição e/ou publicação dos mesmos.

VI - O Centro de Bioequivalência (Fone (19) 3243 2767) fornecerá informação ao participante e prestará qualquer tipo de esclarecimento em relação ao processo, quando solicitado pelo mesmo.

VII – Caso seja selecionado para um ensaio de pesquisa clínica, poderá contactar a Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo – USP ( Av. Prof. Lineu Prestes, 2415 – Cidade Universitária – SP, fone: 11- 3091-7733 – cep@icb.usp.br«CEP» para esclarecimentos quanto a questões éticas do projeto.

VIII- É condição indispensável, para participação no processo, que o participante esteja em boa saúde e, portanto, caso durante o processo de recrutamento, a avaliação clínica e/ou os exames laboratoriais não estiverem de acordo com os critérios estabelecidos no protocolo clínico, você será dispensado com os devidos esclarecimentos e orientação médica.

IX - Caso esteja sob tratamento médico no momento, ou esteja fazendo uso de quaisquer drogas ou medicações, ou tenha participado de qualquer outro ensaio clínico no período de 90 dias antes da assinatura deste termo de seleção prévia você não poderá ser recrutado.

X - Caso seja selecionado para participar do estudo, você fará uma nova entrevista antes da internação e nesta serão fornecidos os dados do estudo em questão. Neste caso, você deverá assinar um outro termo denominado termo de consentimento livre e esclarecido antes da administração da medicação.

XI – É condição indispensável para participação nos ensaios clínicos que voluntárias femininas não estejam grávidas, comprovado por exame laboratorial de gravidez.

Campinas, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome do sujeito da pesquisa

assinatura

Profissional responsável pela atenção desse termo

assinatura

**TELEFONES PARA CONTATO:**

**CLÍNICA: (19) 3243-2767**

**Dr. GILBERTO DE NUCCI**

**Residência: (19) 3251-6928**

**Celular: (19) 99178-8879**

## ANEXO G - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### **Estudo de interação farmacocinética comparando doses fixas de prilocaína nanoencapsulada gel (2.5%), lidocaína nanoencapsulada gel (2.5%) e associação de prilocaína + lidocaína nanoencapsuladas 2.5% (Nanorap®) por via tópica em voluntários sadios.**

Número do protocolo: 002/16

#### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa. Sua participação é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Gilberto De Nucci

O abaixo-assinado, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ anos, RG nº \_\_\_\_\_ declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como participante do projeto de pesquisa supracitado, de responsabilidade do médico/pesquisador Prof. Dr. Gilberto De Nucci (Galeno Desenvolvimento de Pesquisas Ltda). O abaixo-assinado está ciente que:

#### **NATUREZA E PROPÓSITO DO ESTUDO**

O principal objetivo desse estudo é avaliar se o medicamento Nanorap® (lidocaína 2,5% e prilocaína 2,5%), administrado por via tópica se comporta da mesma forma quando comparado com a administração de cada medicamento ((lidocaína 2,5% e prilocaína 2,5%) administrados separadamente por via tópica (passando na pele do antebraço) na dose de 2g do gel, O nanorap® é um anestésico local.

#### **PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS E RESPONSABILIDADES**

Antes de sua participação no estudo voce foi convidado a ir na Unidade Ambulatorial para avaliar a sua condição de saúde. Você foi examinado por um médico que realizou exame completo, medindo o seu pulso, sua temperatura, sua pressão arterial. Também foi feito um exame do coração (eletrocardiograma).

O médico perguntou se você teve ou tem alguma doença e se você faz uso de algum medicamento. Após a consulta médica voce foi encaminhado para coleta de exames laboratoriais (11 mL de sangue) em laboratório conveniado. Os exames laboratoriais incluem exames de sangue, fezes e urina. Os exames laboratoriais são realizados para avaliar seu estado geral de saúde.

1) Os exames foram realizados para:

1.1. Exame de sangue: Para avaliar as condições do sangue e suas células: Hemoglobina, hematócrito, contagem total e diferencial de leucócitos, contagem de glóbulos vermelhos, contagem de plaquetas (coagulação do sangue);

b) Para verificar o funcionamento do seu fígado, rins, ver se você tem sinais de diabete, entre outros problemas de saúde: uréia, creatinina, glicose em jejum, bilirrubina total, proteínas totais, albumina fosfatase alcalina, TGO (transaminase glutâmica oxalacética), TGP (transaminase glutâmica pirúvica), colesterol total, triglicérides, ácido úrico e gama-GT.

2) Exame de urina;

3) Exame protoparasitológico para fezes (para verificar a possível presença de vermes ou algum sinal de doença);

4) Exame de gravidez para mulheres, hepatite B, hepatite C e AIDS (SIDA - Síndrome de Imunodeficiência Adquirida).

Os exames para a hepatite B e C e para AIDS (HIV 1 e HIV2), no sangue, e exame de fezes (protoparasitológico), são feitos somente no pré estudo.

O teste de gravidez será repetido dentro de 2 dias antes da administração da medicação. Você receberá uma cópia desses exames.

Durante o estudo, você será internado 3 vezes por aproximadamente 36 horas cada período, na Unidade Clínica (Hospital Bom Samaritano em Artur Nogueira – Rodovia SP 332 – Artur Nogueira), ou no Hospital Itatiba Rod das Estâncias, Km 92 - Bairro da Ponte – Itatiba – SP.

Em cada internação

1. serão administradas (por via tópica – na pele) 3 doses de 2g de cada uma das formulações (descritas acima) com intervalo de pelo menos uma semana entre as doses.
2. serão coletadas 23 amostras de sangue de 3.5 mL cada para dosagem de lidocaína e prilocaína após cada administração. As coletas serão realizadas através de agulha introduzida em veia superficial para a dosagem dos medicamentos e mais uma amostra de 40 mL antes da administração da medicação (somente na primeira internação) para o controle do método.
3. em intervalos regulares, será verificada sua pressão, pulso e temperatura;
4. serão também servidas refeições padronizadas (jantar, ceia, na noite da internação [se não interferir com o jejum]; desjejum, almoço, lanche da tarde, jantar e ceia no dia de administração do medicamento; desjejum, almoço, lanche e jantar no dia de alta) ou bebidas em horários preestabelecidos
5. Após a coleta de 24 horas da medicação você receberá alta da Unidade Clínica. Um total aproximado de 367.5 mL de sangue será coletado durante todo o estudo.

Após o segundo período de internação, serão coletados 7 mL de sangue para realização dos exames pós estudo.

Os exames serão realizados para:

a) Exames de sangue: (condições do sangue e suas células): Hemoglobina, hematócrito, contagem total e diferencial de leucócitos, contagem de glóbulos vermelhos, contagem de plaquetas;

b) Para verificar o funcionamento do seu fígado, rins, ver se você tem sinais de diabetes, entre outros problemas de saúde: ureia, creatinina, glicemia em jejum, bilirrubina total e frações, proteínas totais, albumina, fosfatase alcalina, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, colesterol total, triglicérides, ácido úrico e gama-GT;

c) Exame de urina;

d) Teste de gravidez para mulheres;

Voce receberá uma cópia desses exames laboratoriais pós estudo

A duração total de sua participação na pesquisa está estimada em 60 dias, a contar da primeira internação, após o processo de seleção.

#### **RESPONSABILIDADES**

É condição indispensável, para participação no ensaio clínico, que esteja em boa saúde e, portanto, não esteja no momento sob tratamento médico ou fazendo uso de quaisquer drogas ou medicações e que tampouco tenha participado de outro estudo clínico com medicamentos nos últimos 6 meses.

Algumas regras deverão ser seguidas para sua participação no estudo:

a) não pode ser dependente de drogas ou álcool e caso o pesquisador tenha alguma suspeita, poderá solicitar exame de urina para detecção do uso de drogas;

b) não pode ter doado (ou retirado/perdido por qualquer motivo) sangue ou plasma dentro dos três meses que antecedem o estudo ou ter efetuado 3 doações (mulheres) / 4 doações (homens) no período de um ano antes do estudo;

c) não pode ter dado a luz ou efetuado aborto no período de 12 semanas antes do estudo (mulheres);

d) não pode tomar bebidas contendo cafeína e xantinas (café, chá, coca-cola, etc) nas 12 horas que antecedem as internações até a última coleta.

e) Você deve evitar doar sangue por pelo menos 3 meses após esse estudo e não deve participar de outro estudo que envolva coletas de amostras de sangue durante 6 meses após o término do presente estudo.

É ainda de sua responsabilidade em relação a sua participação no ensaio clínico:

## 1.2. comparecer às internações nas datas e horários informados;

b) permitir a aplicação tópica dos medicamentos;

d) Ingerir toda a alimentação e líquidos que tenham sido previstos;

e) retornar à Unidade Clínica na data, horário e local combinados, para realização da consulta e exames de alta, independentemente de haver sido interrompida sua participação no estudo ou de sua desistência.

### **POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS**

Com relação ao anestésico que está sendo estudado, pode haver uma reação alérgica aos anestésicos (lidocaína ou prilocaína) ou a qualquer um dos componentes da fórmula. A possibilidade de surgimento de reações ocorre com todas as substâncias de uso cutâneo.

Pele: reações locais passageiras no local da aplicação, como palidez (esbranquiçamento), eritema (vermelhidão) e edema (inchaço).

Pele: sensações na pele, como uma leve sensação inicial de queimação ou prurido (coceira) no local da aplicação.

A retirada de sangue é um procedimento seguro e pode causar um leve desconforto, além de uma mancha roxa no local da picada que frequentemente desaparece sem maiores problemas.

Existe o risco de infecção pela punção/retira de sangue.

Serão registradas todas as informações sobre o caso e ações médicas tomadas para afastar o evento adverso, bem como informações sobre o desfecho e qualquer outro dado adicional que, a juízo do pesquisador, possa ser relevante.

Os custos deste atendimento serão de responsabilidade do pesquisador. Caso você deseje não continuar no estudo devido aos eventos adversos das drogas em estudo, poderá deixar o estudo.

Nos dias de administração da medicação, em cada período do estudo, você permanecerá internado durante as horas subsequentes à administração dos medicamentos e será observado pelos profissionais de saúde durante todo este tempo, visando a detecção de eventos adversos. Quaisquer eventos adversos, que ocorram após o período sob supervisão médica direta, deverão ser imediatamente comunicados à equipe, por telefone.

Caso surja algum problema após a sua alta, você deverá comunicar imediatamente à equipe por telefone (telefones na última página deste Termo), a qual, se necessário, poderá solicitar seu comparecimento para avaliação e ações médicas que venham ser necessárias.

### **BENEFÍCIOS OU COMPENSAÇÕES**

A participação neste estudo não tem objetivo de submetê-lo a um tratamento terapêutico. Consequentemente, não se espera que a participação no estudo traga qualquer benefício em função da administração dos medicamentos. Você terá como benefício a realização de exames clínicos (pré e pós estudo, conforme descrito acima) que lhe darão informações sobre seu estado de saúde. Caso seja detectada alguma doença por ocasião da realização dos exames pré-estudo, você será comunicado e encaminhado para tratamento.

### **INTERCORRÊNCIAS (efeitos indesejáveis)**

Se você sofrer algum malefício em decorrência direta de sua participação no estudo, você receberá tratamento desta Instituição, sem qualquer custo. Não haverá no entanto qualquer compensação de ordem financeira em função do ocorrido, a não ser que a condição faça jus da indenização prevista no seguro de vida em grupo. Contudo, ao assinar este termo, você não está renunciando qualquer direito legal que você possui.

Durante o período de 180 dias a partir da data da assinatura deste termo e efetivação da internação, você estará segurado (seguro de vida em grupo).

## **RESSARCIMENTO**

De acordo com valores previamente estabelecidos (R\$ 990,00 – novecentos e noventa reais), os participantes serão ressarcidos das despesas e tempo despendidos na realização do estudo clínico supracitado, após a consulta de alta. Caso você participe de apenas uma internação e falte em outra, receberá apenas 1/3 do valor de ressarcimento total. Entende também que a desistência ou dispensa antes do comparecimento para a primeira internação não dá direito a ressarcimento.

Se você for retirado do estudo caso o Pesquisador ache necessário, será ressarcido proporcionalmente ao tempo em que participou do estudo.

Caso você tenha sido convocado para o estudo na condição de "participante reserva" e seja dispensado da internação em função do comparecimento de número suficiente do conjunto de participantes normalmente convocados, caberá a você o ressarcimento de R\$ 50,00 (cinquenta reais) por conta deste comparecimento, a ser quitado somente no encerramento do estudo.

Estima-se que, durante o período de participação no estudo, você terá como despesa apenas os gastos de deslocamento de sua residência ou trabalho até a Unidade Ambulatorial para a realização de exames e consultas, ou ao Hospital, nos dias de internação. Ainda deve ser previsto eventuais visitas posteriores para acompanhamento de eventos adversos. O ressarcimento destas despesas já está incluído no valor estabelecido no item acima.

## **PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA**

Sua participação é voluntária e você tem a liberdade de desistir ou interromper a participação neste estudo no momento que desejar. Neste caso, você deve informar imediatamente sua decisão ao pesquisador ou a um membro de sua equipe, sem necessidade de qualquer explicação e sem que isto venha interferir no seu atendimento médico nesta Instituição.

Independente de seu desejo e consentimento, sua participação no ensaio clínico poderá ser interrompida, em função

- a) da ocorrência de eventos adversos;
- b) da ocorrência de qualquer doença que, a critério médico, prejudique a continuação de sua participação no estudo;
- c) do não cumprimento das normas estabelecidas;
- d) de qualquer outro motivo que, a critério médico, seja do interesse de seu próprio bem estar ou dos demais participantes;
- e) da suspensão do Estudo como um todo.

O Centro de Pesquisas o manterá informado, em tempo oportuno, sempre que houver alguma informação adicional que possa influenciar seu desejo de continuar participando no estudo e prestará qualquer tipo de esclarecimento em relação ao progresso da pesquisa, conforme sua solicitação.

A interrupção não causará prejuízo ao seu atendimento, cuidado e tratamento pela equipe do Centro de Pesquisas.

## **DIVULGAÇÃO DE INFORMAÇÕES QUANTO A PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO**

Os registros que possam revelar sua identidade serão mantidos em sigilo, a não ser que haja obrigação legal de divulgação. O Centro de Pesquisas não identificará o participante por ocasião da publicação dos resultados obtidos.

Contudo, o(s) monitor(es) do Estudo, auditor(es), membros do Comitê de Ética em Pesquisa, ou autoridades do(s) órgão(s) governamentais envolvido(s) na fiscalização e acompanhamento do estudo terão direito de ter acesso aos registros originais de dados clínicos de sua pessoa, coletados durante a pesquisa, na extensão em que for permitido pela Lei e regulamentações aplicáveis, com o propósito de verificar os procedimentos e dados do ensaio, sem no entanto violar a condição de que tais informações são confidenciais.

Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, você está também autorizando tal acesso, mesmo se você se retirar do Estudo. As amostras coletadas serão armazenadas em freezer específico e se destinam apenas para o uso



dessa Pesquisa. O descarte desse material irá ocorrer somente após a autorização do Patrocinador e após o encerramento do processo junto a Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária).

#### CONTATOS E PERGUNTAS

Caso surja alguma intercorrência, deverá procurar o Centro de Pesquisas (Fone (19) 3243 2767) e solicitar que o mesmo contacte os médicos responsáveis pelo ensaio clínico ou então entrar em contato diretamente com os mesmos nos telefones indicados no final deste Termo de Consentimento.

Poderá contactar o Dr. Gilberto De Nucci ou a Farmacêutica, Marinalva Sampaio para receber informações adicionais, relacionadas à pesquisa ou quanto aos seus direitos como participante.

Poderá contactar a Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo – USP ( Av. Prof. Lineu Prestes, 2415 – Cidade Universitária – SP, fone: 11- 3091-7733 – cep@icb.usp.br «CEP» para esclarecimentos quanto a questões éticas do projeto.

Questões/dúvidas com relação ao ensaio clínico devem ser contatado o Centro de Pesquisa (Fone (19) 3243 2767). Você receberá uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

#### Se você concorda com o exposto acima leia e assine o documento abaixo:

Eu declaro que li\* cuidadosamente todo este documento denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após, tive nova oportunidade de fazer perguntas sobre o conteúdo do mesmo, sobre o estudo, e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas e reafirmo estar livre e espontaneamente decidindo participar do estudo.

\* Se o participante não souber ler, o termo de consentimento livre e esclarecido será lido e explicado detalhadamente ao participante na presença de uma testemunha, para que o participante possa decidir livre e espontaneamente a participação do estudo. A testemunha deve assinar o o termo de consentimento livre e esclarecido.

Ao assinar este Termo de Consentimento eu também estou certificando que toda a informação que eu prestei, incluindo minha história médica, é verdadeira e correta até onde é de meu conhecimento, e declaro estar recebendo uma cópia assinada deste documento.

Ao assinar este Termo de Consentimento estou autorizando o acesso às minhas informações, conforme explicitado anteriormente.

Ao assinar este Termo de Consentimento eu não renunciei qualquer direito legal que eu venha a ter ao participar deste Estudo.

---

Nome do participante	Data	Assinatura
----------------------	------	------------

---

Pessoa que está obtendo o termo de consentimento	Data	Assinatura
--	------	------------

---

Testemunha	Data	Assinatura
------------	------	------------

(Apenas no caso do participante não saber ler)

---

Gilberto De Nucci	Data	Assinatura
-------------------	------	------------

#### TELEFONES PARA CONTATO

**Dr. GILBERTO DE NUCCI**

**Residência: (19) 3251-6928**

**Celular: (19) 99178-8879 / Clínica: (19) 3243-2767**

## ANEXO H – LISTA DE ALEATORIZAÇÃO

A tabela abaixo apresenta os tratamentos por período para cada participante.

Número	Sexo	ID	Período I	Período II	Período III
1	M	AB180776M	R1	T	R2
2	M	DS260793M	T	R1	R2
3	M	KS090491M	T	R2	R1
4	M	EB240182M	R2	R1	T
5	M	JF221263M	R2	T	R1
6	M	JS300862M	R1	R2	T
7	M	RL120280M	R1	T	R2
8	M	MS190590M	T	R2	R1
9	M	AP030780M	R1	R2	T
10	M	AL280285M	R2	R1	T
11	M	PS101091M	R2	T	R1
12	M	BM270288M	T	R1	R2
13	M	ED290368M	R2	R1	T
14	M	PG150163M	R1	T	R2
15	M	RS041173M	T	R2	R1
16	M	SF091281M	R2	T	R1
17	M	AO250381M	T	R1	R2
18	M	ES010685M	R1	R2	T
19	M	JS160990M	R2	T	R1
20	M	JB131077M	T	R2	R1
21	M	MS060594M	R1	T	R2
22	M	PH140875M	R1	R2	T
23	M	RL050385M	T	R1	R2
24	M	RS300890M	R2	R1	T
25	F	TF021090F	R2	R1	T
26	F	AS090686F	R2	T	R1
27	F	HM300896F	R1	T	R2
28	F	AL230791F	T	R1	R2

29	F	EV210685F	T	R2	R1
30	F	RA310572F	R1	R2	T
31	F	DR040690F	R1	T	R2
32	F	RC161268F	R1	R2	T
33	F	KJ280892F	T	R2	R1
34	F	AS120880F	T	R1	R2
35	F	AS070182F	R2	R1	T
36	F	BS120295F	R2	T	R1
37	F	LP300575F	R1	R2	T
38	F	IC100890F	R2	R1	T
39	F	CG020577F	T	R2	R1
40	F	TS291091F	R2	T	R1
41	F	NS101168F	R1	T	R2
42	F	RO011074F	T	R1	R2
43	F	CM230570F	R1	T	R2
44	F	ST151194F	R1	R2	T
45	F	BN190794F	R2	T	R1
46	F	AS100684F	T	R1	R2
47	F	DS190867F	T	R2	R1
48	F	GS300391F	R2	R1	T
Teste:	Nanorap - Gel contendo lidocaína 2,5% (1.25% na forma de base livre [nanoencapsulada] e 1.25% na forma de cloridrato [não nanoencapsulado]) e prilocaína 2,5% (1.25% na forma de base livre [nanoencapsulada] e 1.25% na forma de cloridrato [não nanoencapsulado]) - Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. Dose única (2g) por via tópica.				
Comparador 1:	Gel contendo lidocaína 2,5% (1.25% na forma de base livre [nanoencapsulada] e 1.25% na forma de cloridrato [não nanoencapsulado]) - Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. Dose única (2g) por via tópica.				
Comparador 2:	Gel contendo prilocaína 2,5% (1.25% na forma de base livre [nanoencapsulada] e 1.25% na forma de cloridrato [não nanoencapsulado]) - Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. Dose única (2g) por via tópica.				

Código Iniciais: ABDDMMAAS – A = primeiro nome, B = último nome, DD = dia, MM – Mês, AA = Ano, S = Sexo

## ANEXO I - SAÍDA WINNONLIN

**FIXED EFFECTS CONFIDENCE LEVEL - 95%**

Date: 5/03/2016  
Time: 23:32:14

WINNONLIN LINEAR MIXED EFFECTS MODELING / BIOEQUIVALENCE  
6.4.0.768  
Core Version 30Jan2014

## Model Specification and User Settings

Dependent variable : Cmax (ng/mL)  
Transform : LN  
Fixed terms : int+sequence+formulation+period  
Random/repeated terms : sequence\*subject  
Maximum iterations : 50  
Convergence Criterion : 1e-010  
Singularity tolerance : 1e-010  
Denominator df option : satterthwaite

## Class variables and their levels

formulation :    reference1    test  
subject :        1    2    3    5    6    7    8    9    10   12   13   14   15  
16  
17   18   19   20   21   22   23   24   25   26   27   28   30   31   32   33   34   35  
36  
37   38   39   40   41   42   43   44   45   46   47   48  
period :        1    2    3  
sequence :       R1-R2-T   R1-T-R2   R2-R1-T   R2-T-R1   T-R1-R2   T-

R2-R1

Using method of moments for starting values

Starting estimates of variance parameters:

Var(sequence\*subject)    0.180226  
Var(Residual)            0.380291

## Diagnostics

Total Observations :       90  
Observations Used :        88  
Obs. Missing Model Terms :    2  
Residual SS :               15.0533  
Residual df :                40  
Residual Variance :         0.376332

## Breakout of variance structure

-----

Variance Index : 1  
Source : Random  
Type : Variance Components  
Columns : sequence\*subject  
Parameters : Var(sequence\*subject)

-----

Variance Index : 2  
Source : Assumed  
Type : Identity  
Columns : None  
Parameters : Var(Residual)

-----

## Variance parameter estimation at each iteration:

Objective  
Iteration   function   Var(sequence\*subject)   Var(Residual)  
1.        14.0105        0.180226        0.380291

2. 14.01 0.183004 0.378019  
 3. 14.01 0.183004 0.378046 Newton's algorithm converged.

## Final variance parameter estimates:

Var(sequence*subject)	0.183004
Var(Residual)	0.378046
Intersubject CV	0.448129
Intrasubject CV	0.677812
REML log(likelihood)	-86.6062
-2* REML log(likelihood)	173.212
Akaike Information Crit.	195.212
Schwarz Bayesian Crit.	221.276

## Ordered Final Hessian Eigenvalues:

229.463  
 82.8867

## Solution

Effect:Level	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
-----									
int		1.11504	0.260091	56.4	4.28712	0.0001	95	2.003	
0.5941	1.636	sequence:R1-R2-T	-0.267523	0.320113	39.1	-0.835713	0.4084	95	
2.022	-0.9149	0.3799	sequence:R1-T-R2	-0.474945	0.339427	47.6	-1.39926	0.1682	
95	2.011	-1.158	0.2077	sequence:R2-R1-T	-0.250301	0.341649	44.6	-0.732628	0.4676
95	2.015	-0.9386	0.438	sequence:R2-T-R1	-0.37597	0.341649	44.6	-1.10046	0.2770
95	2.015	-1.064	0.3123	sequence:T-R1-R2	-0.392824	0.335086	46.3	-1.17231	0.2471
95	2.013	-1.067	0.2816	sequence:T-R2-R1	Not estimable				
formulation:reference1	0.000872461	0.131826	40.80	0.00661829	0.9948	95	2.02	-	
0.2654									
0.2671									
formulation: test	Not estimable								
period:1	-0.0686274	0.187211	41	-0.366577	0.7158	95	2.02	-0.4467	
0.3095	period:2	0.116073	0.18814	40.4	0.616951	0.5407	95	2.02	-
0.2641	0.4962	period:3	Not estimable						

## Sequential Tests of Model Effects

P_value	Hypothesis	Numer_DF	Denom_DF	F_stat
-----				
	int		1	38.4
82.4206	0.0000	sequence	5	38.5
0.403501	0.8434	formulation	1	40.7
2.9193e-005	0.9957	period		2
40.8	0.514617	0.6016		

## Sequential Sum of Squares

Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value	
-----						
sequence	5	0.299535	0.059907	0.403501	0.8434	
sequence*subject		38.5	28.5485	0.742341	1.97257	0.0178
formulation		11.09863e-005	1.09863e-005	2.9193e-005	0.9957	
period	2	0.387334	0.193667	0.514617	0.6016	
Error	40	15.0533	0.376332			

## Partial Tests of Model Effects

P_value	Hypothesis	Numer_DF	Denom_DF	F_stat
-----				
	int		1	38.5
83.1265	0.0000	sequence	5	42.8
0.462269	0.8021	formulation		1
40.84	3.8018e-005	0.9948	period	2
40.8	0.514617	0.6016		

## Partial Sum of Squares

Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value	
-----						
sequence	5	0.343161	0.0686322	0.462269	0.8021	
sequence*subject		42.8	31.7477	0.742341	1.97257	0.0162
formulation		1	1.6484e-005	1.6484e-005	4.38018e-005	0.9948
period	2	0.387334	0.193667	0.514617	0.6016	
Error	40	15.0533	0.376332			

## Least squares means

formulation	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
reference1	0.838135	0.11295	70.4	7.42044	0.0000	90			
test	0.837263	0.113204	70.5	7.39608	0.0000				

## Differences between means

formulation	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
reference1 - test	0.000872461	0.131826	40.80	0.00661829	0.9948	90			

## Bioequivalence Statistics

User-Specified Confidence Level (used for CI's and Power) = 90.0000  
Percent of Reference to Detect (used for 2-1 Tests and Power) = 20.0%  
A.H.Lower = 0.800 A.H.Upper = 1.250

Formulation variable: formulation

Reference: reference1 LSMean= 0.838135 SE= 0.112950 GeoLSM= 2.312051

Test: test LSMean= 0.837263 SE= 0.113204 GeoLSM= 2.310035

Difference = -0.0009, Diff\_SE= 0.1318, df= 40.8  
Ratio(%Ref) = 99.9128

CI 80% = ( 84.1478, 118.6314)  
CI 90% = ( 80.0319, 124.7324)  
CI 95% = ( 76.5565, 130.3948)

## Two One-Sided T-tests

t1 = 1.686098 t2 = -1.699334  
Prob(< 80%)=0.0497 Prob(> 125%)=0.0484 Max=0.0497 Total=0.0981  
Power\_TOST = 0.015718 (significance level = 0.0500)

## Anderson-Hauck Procedure

A.H. p-value = 0.001271

Power of ANOVA (80/20 Rule) for Confidence Level 90.00  
Power at 20% = 0.504635

Pitman-Morgan and Levene tests for equality of variance were not applicable.

Date: 5/03/2016

Time: 23:32:15

WINNONLIN LINEAR MIXED EFFECTS MODELING / BIOEQUIVALENCE  
6.4.0.768  
Core Version 30Jan2014

## Model Specification and User Settings

Dependent variable : ASC0-T (h\*ng/mL)  
Transform : LN  
Fixed terms : int+sequence+formulation+period  
Random/repeated terms : sequence\*subject  
Maximum iterations : 50  
Convergence Criterion : 1e-010  
Singularity tolerance : 1e-010  
Denominator df option : satterthwaite

## Class variables and their levels

formulation : reference1 test

```

          subject :    1    2    3    5    6    7    8    9   10   12   13   14   15
16  17  18   19   20   21   22   23   24   25   26   27   28   30   31   32   33   34
35  36
37  38   39   40   41   42   43   44   45   46   47   48
          period :    1    2    3
          sequence :    R1-R2-T    R1-T-R2    R2-R1-T    R2-T-R1    T-R1-R2    T-
R2-R1

```

Using method of moments for starting values

Starting estimates of variance parameters:

```

Var(sequence*subject)    0.227058
Var(Residual)           0.595616

```

#### Diagnostics

```

Total Observations :    90
Observations Used :    88
Obs. Missing Model Terms :    2
Residual SS :    24.1317
Residual df :    40
Residual Variance :    0.603293

```

#### Breakout of variance structure

```

-----
Variance Index : 1
Source : Random
Type : Variance Components
Columns : sequence*subject
Parameters : Var(sequence*subject)
-----

```

```

Variance Index : 2
Source : Assumed
Type : Identity
Columns : None
Parameters : Var(Residual)
-----

```

#### Variance parameter estimation at each iteration:

```

Objective
Iteration    function Var(sequence*subject)    Var(Residual)
1.    29.8833    0.227058    0.595616
2.    29.8827    0.222553    0.599344
3.    29.8827    0.222556    0.59939 Newton's algorithm converged.

```

#### Final variance parameter estimates:

```

Var(sequence*subject)    0.222556
Var(Residual)           0.59939
Intersubject CV         0.499265
Intrasubject CV        0.906095

```

```

REML log(likelihood)    -102.479
-2* REML log(likelihood)    204.958
Akaike Information Crit.    226.958
Schwarz Bayesian Crit.    253.022

```

#### Ordered Final Hessian Eigenvalues:

```

107.336
36.8359

```

#### Solution

```

Effect:Level    Estimate    StdError    Denom_DF    T_stat    P_value    Conf    T_crit    Lower_CI
Upper_CI -----
-----
int    3.37391    0.312181    58.7    10.8076    0.0000    95    2.001
2.749    3.999 sequence:R1-R2-T    -0.368848    0.379719    39.7    -0.971371    0.3372    95    2.022
-1.136    0.3988 sequence:R1-T-R2    -0.535654    0.405125    49    -1.32219    0.1922    95
2.01    -1.35    0.2785 sequence:R2-R1-T    -0.113929    0.406949    45.9    -0.27996    0.7808
95    2.013    -0.9331    0.7053 sequence:R2-T-R1    -0.522531    0.406949    45.9    -1.28402    0.2056
95    2.013    -1.342    0.2967 sequence:T-R1-R2    -0.449923    0.399588    47.6    -1.12597    0.2658
95    2.011    -1.254    0.3537 sequence:T-R2-R1    Not estimable

```

```

formulation:reference1  0.116579  0.165884  41.5  0.702776  0.4861  95  2.019  -
0.2183
0.4515
formulation: test  Not estimable
  period:1 -0.422571  0.235549  41.6  -1.79399  0.0801  95  2.019  -0.898
0.05291  period:2  0.0284067  0.236817  41.1  0.119952  0.9051  95  2.019  -
0.4498  0.5067  period:3  Not estimable

```

## Sequential Tests of Model Effects

P_value	Hypothesis	Numer_DF	Denom_DF	F_stat
		int	1	39
743.235	0.0000	sequence	5	39
0.888092	0.4984	formulation	1	41.4
0.418997	0.5210	period	2	41.4
2.37117	0.1059			

## Sequential Sum of Squares

Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value
sequence	5	0.931079	0.186216	0.888092	0.4984
sequence*subject	39	40.9051	1.0484	1.7378	0.0429
formulation	1	0.252778	0.252778	0.418997	0.5210
period	2	2.86103	1.43051	2.37117	0.1059
Error	40	24.1317	0.603293		

## Partial Tests of Model Effects

P_value	Hypothesis	Numer_DF	Denom_DF	F_stat
		int	1	39.1
742.813	0.0000	sequence	5	43.7
0.622197	0.6836	formulation	1	41.5
0.493894	0.4861	period	2	41.4
2.37117	0.1059			

## Partial Sum of Squares

Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value
sequence	5	0.652314	0.130463	0.622197	0.6836
sequence*subject	43.7	45.8371	1.0484	1.7378	0.0398
formulation	1	0.297963	0.297963	0.493894	0.4861
period	2	2.86103	1.43051	2.37117	0.1059
Error	40	24.1317	0.603293		

## Least squares means

formulation	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
reference1	3.02728	0.136757	72.8	22.1362	0.0000	90			
test	2.9107	0.137077	72.9	21.2341	0.0000				

## Differences between means

formulation	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
reference1 - test	0.116579	0.165884	41.5	0.702776	0.4861	90			

## Bioequivalence Statistics

User-Specified Confidence Level (used for CI's and Power) = 90.0000  
Percent of Reference to Detect (used for 2-1 Tests and Power) = 20.0%  
A.H.Lower = 0.800 A.H.Upper = 1.250

## Formulation variable: formulation

Reference:	reference1	LSMean=	3.027284	SE=	0.136757	GeoLSM=	20.641088
------------	------------	---------	----------	-----	----------	---------	-----------

Test:	test	LSMean=	2.910704	SE=	0.137077	GeoLSM=
18.369734						
Difference =		-0.1166,	Diff_SE=	0.1659,	df=	41.5



Ratio(%Ref) = 88.9960

CI 80% = ( 71.7049, 110.4566)
CI 90% = ( 67.3229, 117.6461)
CI 95% = ( 63.6689, 124.3980)

Two One-Sided T-tests

t1 = 0.642403 t2 = -2.047955
Prob(< 80%)=0.2621 Prob(> 125%)=0.0235 Max=0.2621 Total=0.2855
Power\_TOST = 0.000000 (significance level = 0.0500)

Anderson-Hauck Procedure

A.H. p-value = 0.238608

Power of ANOVA (80/20 Rule) for Confidence Level 90.00
Power at 20% = 0.370923

Pitman-Morgan and Levene tests for equality of variance were not applicable.

Date: 5/03/2016
Time: 23:32:17

WINNONLIN LINEAR MIXED EFFECTS MODELING / BIOEQUIVALENCE
6.4.0.768
Core Version 30Jan2014

Model Specification and User Settings

Dependent variable : ASCinf (h\*ng/mL)
Transform : LN
Fixed terms : int+sequence+formulation+period
Random/repeated terms : sequence\*subject
Maximum iterations : 50
Convergence Criterion : 1e-010
Singularity tolerance : 1e-010
Denominator df option : satterthwaite

Class variables and their levels

formulation : referencel test
subject : 1 2 3 5 6 7 8 9 10 12 13 14 15
16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 30 31 32 33 34
35 36
37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48
period : 1 2 3
sequence : R1-R2-T R1-T-R2 R2-R1-T R2-T-R1 T-R1-R2 T-

R2-R1

Using method of moments for starting values

Starting estimates of variance parameters:

Var(sequence\*subject) 0.161086
Var(Residual) 0.325991

Diagnostics

Total Observations : 90
Observations Used : 74
Obs. Missing Model Terms : 16
Residual SS : 8.69278
Residual df : 27
Residual Variance : 0.321955

Breakout of variance structure

Variance Index : 1
Source : Random
Type : Variance Components
Columns : sequence\*subject
Parameters : Var(sequence\*subject)

Variance Index : 2  
 Source : Assumed  
 Type : Identity  
 Columns : None  
 Parameters : Var(Residual)

Variance parameter estimation at each iteration:

Iteration	Objective function	Var(sequence*subject)	Var(Residual)
1.	7.57956	0.161086	0.325991
2.	7.57077	0.15148	0.337045
3.	7.57073	0.151074	0.337796
4.	7.57073	0.151072	0.337799 Newton's algorithm converged.

Final variance parameter estimates:

Var(sequence*subject)	0.151072
Var(Residual)	0.337799
Intersubject CV	0.403833
Intrasubject CV	0.633924
REML log(likelihood)	-67.3018
-2* REML log(likelihood)	134.604
Akaike Information Crit.	156.604
Schwarz Bayesian Crit.	180.522

Ordered Final Hessian Eigenvalues:

250.93  
 65.1616

Solution

Effect:Level	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
int	3.60016	0.256434	50.8	14.0393	0.0000	95	2.008	3.085	4.115
sequence:R1-R2-T	-0.212184	0.308183	33.1	-0.688499	0.4959	95	2.034	-0.8391	0.4148
sequence:R1-T-R2	0.0797701	0.3415	46.5	0.233588	0.8163	95	2.012	-0.6074	0.767
sequence:R2-R1-T	0.12331	0.347955	39.7	0.354384	0.7249	95	2.022	-0.5801	0.8267
sequence:R2-T-R1	-0.221864	0.331854	38.7	-0.668557	0.5077	95	2.023	-0.8933	0.4495
sequence:T-R1-R2	-0.323636	0.321108	39.3	-1.00787	0.3197	95	2.022	-0.973	0.3257
sequence:T-R2-R1	Not estimable								
formulation:reference1	0.226214	0.140634	32.4	1.60853	0.1174	95	2.036	0.06012	0.5125
formulation:test	Not estimable								
period:1	-0.258898	0.195253	31.8	-1.32596	0.1943	95	2.038	-0.6567	0.1389
period:2	-0.221072	0.200585	31.4	-1.10214	0.2788	95	2.038	0.63	0.1878
period:3	Not estimable								

Sequential Tests of Model Effects

Hypothesis	Numer_DF	Denom_DF	F_stat	P_value
int	1	33.8	33.8	1438.32
sequence	5	5	5	0.862526
formulation	1	1	1	2.69944
period	2	2	2	1.01668

Sequential Sum of Squares

Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value
sequence	5	0.538302	0.10766	0.862526	0.5162
sequence*subject	34	21.2163	0.624099	1.93847	0.0401
formulation	1	0.869097	0.869097	2.69944	0.1101
period	2	0.654649	0.327324	1.01668	0.3731
Error	27	8.69278	0.321955		

Partial Tests of Model Effects

Hypothesis	Numer_DF	Denom_DF	F_stat	P_value
int	1	34.7	34.7	

1430.24	0.0000	sequence	5	38.5
0.665501	0.6518	formulation	1	32.4
2.58737	0.1174	period	2	32.3
1.01668	0.3731			

Partial Sum of Squares

	Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value
sequence	5	0.415339	0.0830678	0.665501	0.6518	
sequence*subject		38.5	24.0165	0.624099	1.93847	0.0376
formulation	1	0.833017	0.833017	2.58737	0.1174	
period	2	0.654649	0.327324	1.01668	0.3731	
Error	27	8.69278	0.321955			

## Least squares means

formulation	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI
Upper_CI	-----							
-----	referencel	3.57395	0.120894	63.4	29.5627	0.0000	90	1.669
3.372	3.776	test	3.34774	0.109647	60.2	30.532	0.0000	90
1.671	3.165	3.531						

## Differences between means

formulation	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI
Upper_CI	-----							
-----	referencel - test	0.226214	0.140634	32.4	1.60853	0.1174	90	
1.693	-0.01192							
0.4644								

## Bioequivalence Statistics

User-Specified Confidence Level (used for CI's and Power) = 90.0000  
Percent of Reference to Detect (used for 2-1 Tests and Power) = 20.0%  
A.H.Lower = 0.800 A.H.Upper = 1.250

Formulation variable: formulation

Reference: referencel LSMean= 3.573954 SE= 0.120894 GeoLSM= 35.657316

Test: test LSMean= 3.347740 SE= 0.109647 GeoLSM= 28.438396

Difference = -0.2262, Diff\_SE= 0.1406, df= 32.4  
Ratio(%Ref) = 79.7547CI 80% = ( 66.3518, 95.8651)  
CI 90% = ( 62.8542, 101.1995)  
CI 95% = ( 59.8967, 106.1964)

## Two One-Sided T-tests

t1 = -0.021834 t2 = -3.195228  
Prob(< 80%)=0.5086 Prob(> 125%)=0.0016 Max=0.5086 Total=0.5102  
Power\_TOST = 0.000000 (significance level = 0.0500)

## Anderson-Hauck Procedure

A.H. p-value = 0.507087

Power of ANOVA (80/20 Rule) for Confidence Level 90.00  
Power at 20% = 0.459119

Pitman-Morgan and Levene tests for equality of variance were not applicable.

**FIXED EFFECTS CONFIDENCE LEVEL - 90%**Date: 5/03/2016  
Time: 23:32:22

6.4.0.768  
Core Version 30Jan2014

Model Specification and User Settings

Dependent variable : Cmax (ng/mL)  
Transform : LN  
Fixed terms : int+sequence+formulation+period  
Random/repeated terms : sequence\*subject  
Maximum iterations : 50  
Convergence Criterion : 1e-010  
Singularity tolerance : 1e-010  
Denominator df option : satterthwaite

Class variables and their levels

						formulation :	reference	1	2	3	test								
						subject :	1	2	3	5	6	7	8	9	10	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	30	31	32	33	34		
35	36																		
37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48								
						period :	1	2	3										
						sequence :	R1-R2-T	R1-T-R2	R2-R1-T	R2-T-R1	T-R1-R2	T-							

R2-R1

Using method of moments for starting values

Starting estimates of variance parameters:

Var(sequence\*subject) 0.180226  
Var(Residual) 0.380291

Diagnostics

Total Observations : 90  
Observations Used : 88  
Obs. Missing Model Terms : 2  
Residual SS : 15.0533  
Residual df : 40  
Residual Variance : 0.376332

Breakout of variance structure

```

-----
      Variance Index : 1
        Source : Random
          Type : Variance Components
        Columns : sequence*subject
        Parameters : Var(sequence*subject)
-----
      Variance Index : 2
        Source : Assumed
          Type : Identity
        Columns : None
        Parameters : Var(Residual)
-----

```

Variance parameter estimation at each iteration:

	Iteration	Objective	function	Var(sequence*subject)	Var(Residual)
1.	14.0105	0.180226	0.380291		
2.	14.01	0.183004	0.378019		
3.	14.01	0.183004	0.378046	Newton's algorithm converged.	

Final variance parameter estimates:

Var(sequence\*subject) 0.183004  
Var(Residual) 0.378046  
Intersubject CV 0.448129  
Intrasubject CV 0.677812

REML log(likelihood) -86.6062  
-2\* REML log(likelihood) 173.212  
Akaike Information Crit. 195.212  
Schwarz Bayesian Crit. 221.276



## Bioequivalence Statistics

User-Specified Confidence Level (used for CI's and Power) = 90.0000  
 Percent of Reference to Detect (used for 2-1 Tests and Power) = 20.0%  
 A.H.Lower = 0.800 A.H.Upper = 1.250

Formulation variable: formulation

Reference: reference1 LSMean= 0.838135 SE= 0.112950 GeoLSM= 2.312051

Test: test LSMean= 0.837263 SE= 0.113204 GeoLSM= 2.310035

Difference = -0.0009, Diff\_SE= 0.1318, df= 40.8  
 Ratio(%Ref) = 99.9128

CI 80% = ( 84.1478, 118.6314)

CI 90% = ( 80.0319, 124.7324)

CI 95% = ( 76.5565, 130.3948)

## Two One-Sided T-tests

t1 = 1.686098 t2 = -1.699334

Prob(< 80%)=0.0497 Prob(> 125%)=0.0484 Max=0.0497 Total=0.0981

Power\_TOST = 0.015718 (significance level = 0.0500)

## Anderson-Hauck Procedure

A.H. p-value = 0.001271

Power of ANOVA (80/20 Rule) for Confidence Level 90.00

Power at 20% = 0.504635

Pitman-Morgan and Levene tests for equality of variance were not applicable.

Date: 5/03/2016

Time: 23:32:23

WINNONLIN LINEAR MIXED EFFECTS MODELING / BIOEQUIVALENCE

6.4.0.768

Core Version 30Jan2014

## Model Specification and User Settings

Dependent variable : ASC0-T (h\*ng/mL)

Transform : LN

Fixed terms : int+sequence+formulation+period

Random/repeated terms : sequence\*subject

Maximum iterations : 50

Convergence Criterion : 1e-010

Singularity tolerance : 1e-010

Denominator df option : satterthwaite

## Class variables and their levels

						formulation :	reference1	test											
						subject :	1	2	3	5	6	7	8	9	10	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	30	31	32	33	34		
35	36																		
37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48								
period :	1	2	3																
						sequence :	R1-R2-T	R1-T-R2	R2-R1-T	R2-T-R1	T-R1-R2	T-							

R2-R1

Using method of moments for starting values

Starting estimates of variance parameters:

Var(sequence\*subject) 0.227058

Var(Residual) 0.595616

## Diagnostics

Total Observations : 90

```

Observations Used :      88
Obs. Missing Model Terms :      2
Residual SS :      24.1317
Residual df :      40
Residual Variance :      0.603293

```

## Breakout of variance structure

```

-----
Variance Index : 1
Source : Random
Type : Variance Components
Columns : sequence*subject
Parameters : Var(sequence*subject)
-----

```

```

-----
Variance Index : 2
Source : Assumed
Type : Identity
Columns : None
Parameters : Var(Residual)
-----

```

## Variance parameter estimation at each iteration:

```

Objective
Iteration  function Var(sequence*subject)  Var(Residual)
1.      29.8833      0.227058      0.595616
2.      29.8827      0.222553      0.599344
3.      29.8827      0.222556      0.59939 Newton's algorithm converged.

```

## Final variance parameter estimates:

```

Var(sequence*subject)      0.222556
Var(Residual)              0.59939
Intersubject CV            0.499265
Intrasubject CV          0.906095

REML log(likelihood)      -102.479
-2* REML log(likelihood)  204.958
Akaike Information Crit.   226.958
Schwarz Bayesian Crit.    253.022

```

## Ordered Final Hessian Eigenvalues:

```

107.336
36.8359

```

## Solution

Effect:Level	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
int	3.37391	0.312181	58.7	10.8076	0.0000	90	1.671	2.852	3.896
sequence:R1-R2-T	-0.368848	0.379719	39.7	-0.971371	0.3372	90	1.684	-1.008	0.2707
sequence:R1-T-R2	-0.535654	0.405125	49	-1.32219	0.1922	90	1.677	-1.215	0.1436
sequence:R2-R1-T	-0.113929	0.406949	45.9	-0.27996	0.7808	90	1.679	-0.7971	0.5692
sequence:R2-T-R1	-0.522531	0.406949	45.9	-1.28402	0.2056	90	1.679	-1.206	0.1606
sequence:T-R1-R2	-0.449923	0.399588	47.6	-1.12597	0.2658	90	1.677	-1.12	0.2204
sequence:T-R2-R1	Not estimable								
formulation:reference1	0.116579	0.165884	41.5	0.702776	0.4861	90	1.682	0.1625	0.3957
formulation:test	Not estimable								
period:1	-0.422571	0.235549	41.6	-1.79399	0.0801	90	1.682	-0.8188	0.02631
period:2	0.0284067	0.236817	41.1	0.119952	0.9051	90	1.683	0.3701	0.4269
period:3	Not estimable								

## Sequential Tests of Model Effects

Hypothesis	Numer_DF	Denom_DF	F_stat	P_value
int	1	39	743.235	0.0000
sequence	5	39	0.888092	0.4984
formulation	1	41.4	0.418997	

```

0.5210          period          2          41.4          2.37117
0.1059
Sequential Sum of Squares
-----
Hypothesis          DF          SS          MS          F_stat          P_value
-----
sequence            5          0.931079          0.186216          0.888092          0.4984
sequence*subject    39          40.9051          1.0484          1.7378          0.0429
formulation          1          0.252778          0.252778          0.418997          0.5210
period              2          2.86103          1.43051          2.37117          0.1059
Error              40          24.1317          0.603293

```

## Partial Tests of Model Effects

```

-----
Hypothesis          Numer_DF          Denom_DF          F_stat
-----
P_value -----
-----
int                  1                  39.1
sequence            5                  43.7
formulation          1                  41.5
period              2                  41.4

```

## Partial Sum of Squares

```

-----
Hypothesis          DF          SS          MS          F_stat          P_value
-----
sequence            5          0.652314          0.130463          0.622197          0.6836
sequence*subject    43.7          45.8371          1.0484          1.7378          0.0398
formulation          1          0.297963          0.297963          0.493894          0.4861
period              2          2.86103          1.43051          2.37117          0.1059
Error              40          24.1317          0.603293

```

## Least squares means

```

-----
formulation Estimate StdError Denom_DF T_stat P_value Conf T_crit Lower_CI
-----
Upper_CI -----
-----
reference1 3.02728 0.136757 72.8 22.1362 0.0000 90
1.666 2.799 3.255 test 2.9107 0.137077 72.9 21.2341 0.0000
90 1.666 2.682 3.139

```

## Differences between means

```

-----
formulation Estimate StdError Denom_DF T_stat P_value Conf T_crit Lower_CI
-----
Upper_CI -----
-----
reference1 - test 0.116579 0.165884 41.5 0.702776 0.4861 90
1.682 -0.1625
0.3957

```

## Bioequivalence Statistics

User-Specified Confidence Level (used for CI's and Power) = 90.0000  
Percent of Reference to Detect (used for 2-1 Tests and Power) = 20.0%  
A.H.Lower = 0.800 A.H.Upper = 1.250

Formulation variable: formulation

```
Reference: reference1 LSMean= 3.027284 SE= 0.136757 GeoLSM= 20.641088
-----
```

```
Test: test LSMean= 2.910704 SE= 0.137077 GeoLSM=
18.369734
```

```
Difference = -0.1166, Diff_SE= 0.1659, df= 41.5
Ratio(%Ref) = 88.9960
```

```
CI 80% = ( 71.7049, 110.4566)
CI 90% = ( 67.3229, 117.6461)
CI 95% = ( 63.6689, 124.3980)
```

## Two One-Sided T-tests

```
t1 = 0.642403 t2 = -2.047955
Prob(< 80%)=0.2621 Prob(> 125%)=0.0235 Max=0.2621 Total=0.2855
Power_TOST = 0.000000 (significance level =
0.0500) Anderson-Hauck
Procedure
A.H. p-value = 0.238608
```



Power of ANOVA (80/20 Rule) for Confidence Level 90.00  
 Power at 20% = 0.370923

Pitman-Morgan and Levene tests for equality of variance were not applicable.

Date: 5/03/2016

Time: 23:32:24

WINNONLIN LINEAR MIXED EFFECTS MODELING / BIOEQUIVALENCE  
 6.4.0.768  
 Core Version 30Jan2014

Model Specification and User Settings

Dependent variable : ASCinf (h\*ng/mL)  
 Transform : LN  
 Fixed terms : int+sequence+formulation+period  
 Random/repeated terms : sequence\*subject  
 Maximum iterations : 50  
 Convergence Criterion : 1e-010  
 Singularity tolerance : 1e-010  
 Denominator df option : satterthwaite

Class variables and their levels

formulation :		referencel			test												
subject :		1	2	3	5	6	7	8	9	10	12	13	14	15			
16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	30	31	32	33	34
35	36																
37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48						
period :		1	2	3													
sequence :		R1-R2-T			R1-T-R2			R2-R1-T			R2-T-R1		T-R1-R2		T-		

R2-R1

Using method of moments for starting values

Starting estimates of variance parameters:

Var(sequence\*subject) 0.161086  
 Var(Residual) 0.325991

Diagnostics

Total Observations : 90  
 Observations Used : 74  
 Obs. Missing Model Terms : 16  
 Residual SS : 8.69278  
 Residual df : 27  
 Residual Variance : 0.321955

Breakout of variance structure

```

-----
      Variance Index : 1
      Source : Random
      Type : Variance Components
      Columns : sequence*subject
      Parameters : Var(sequence*subject)
-----
      Variance Index : 2
      Source : Assumed
      Type : Identity
      Columns : None
      Parameters : Var(Residual)
-----
  
```

Variance parameter estimation at each iteration:

Iteration	Objective function	Var(sequence*subject)	Var(Residual)
1.	7.57956	0.161086	0.325991
2.	7.57077	0.15148	0.337045
3.	7.57073	0.151074	0.337796
4.	7.57073	0.151072	0.337799

Newton's algorithm converged.

Final variance parameter estimates:

Var(sequence*subject)	0.151072
Var(Residual)	0.337799
Intersubject CV	0.403833
Intrasubject CV	0.633924
REML log(likelihood)	-67.3018
-2* REML log(likelihood)	134.604
Akaike Information Crit.	156.604
Schwarz Bayesian Crit.	180.522

Ordered Final Hessian Eigenvalues:

250.93  
65.1616

Solution

Effect:Level	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
int	3.60016	0.256434	50.8	14.0393	0.0000	90	1.675	3.171	4.03
sequence:R1-R2-T	-0.212184	0.308183	33.1	-0.688499	0.4959	90	1.692	-0.7337	0.3093
sequence:R1-T-R2	0.0797701	0.3415	46.5	0.233588	0.8163	90	1.678	-0.4934	0.6529
sequence:R2-R1-T	0.12331	0.347955	39.7	0.354384	0.7249	90	1.684	-0.4627	0.7093
sequence:R2-T-R1	-0.221864	0.331854	38.7	-0.668557	0.5077	90	1.685	-0.7811	0.3374
sequence:T-R1-R2	-0.323636	0.321108	39.3	-1.00787	0.3197	90	1.685	-0.8646	0.2173
sequence:T-R2-R1	Not estimable								
formulation:reference1	0.226214	0.140634	32.4	1.60853	0.1174	90	1.693	0.01192	0.4644
formulation:test	Not estimable								
period:1	-0.258898	0.195253	31.8	-1.32596	0.1943	90	1.694	-0.5897	0.07192
period:2	-0.221072	0.200585	31.4	-1.10214	0.2788	90	1.695	0.561	0.1189
period:3	Not estimable								

Sequential Tests of Model Effects

Hypothesis	Numer_DF	Denom_DF	F_stat	P_value
int	1	33.8	1438.32	0.0000
sequence	5	34	0.862526	0.5162
formulation	1	32.3	2.69944	0.1101
period	2	32.3	1.01668	0.3731

Sequential Sum of Squares

Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value
sequence	5	0.538302	0.10766	0.862526	0.5162
sequence*subject	34	21.2163	0.624099	1.93847	0.0401
formulation	1	0.869097	0.869097	2.69944	0.1101
period	2	0.654649	0.327324	1.01668	0.3731
Error	27	8.69278	0.321955		

Partial Tests of Model Effects

Hypothesis	Numer_DF	Denom_DF	F_stat	P_value
int	1	34.7	1430.24	0.0000
sequence	5	38.5	0.665501	0.6518
formulation	1	32.4	2.58737	0.1174
period	2	32.3	1.01668	0.3731

Partial Sum of Squares

Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value
sequence	5	0.415339	0.0830678	0.665501	0.6518
sequence*subject	38.5	24.0165	0.624099	1.93847	0.0376
formulation	1	0.833017	0.833017	2.58737	0.1174
period	2	0.654649	0.327324	1.01668	0.3731
Error	27	8.69278	0.321955		

## Least squares means

formulation	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
reference1	3.57395	0.120894	63.4	29.5627	0.0000	90			
test	3.34774	0.109647	60.2	30.532	0.0000	90			

## Differences between means

formulation	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
reference1 - test	0.226214	0.140634	32.4	1.60853	0.1174	90			

## Bioequivalence Statistics

User-Specified Confidence Level (used for CI's and Power) = 90.0000  
Percent of Reference to Detect (used for 2-1 Tests and Power) = 20.0%  
A.H.Lower = 0.800 A.H.Upper = 1.250

Formulation variable: formulation

Reference: reference1 LSMean= 3.573954 SE= 0.120894 GeoLSM= 35.657316

Test: test LSMean= 3.347740 SE= 0.109647 GeoLSM= 28.438396

Difference = -0.2262, Diff\_SE= 0.1406, df= 32.4  
Ratio(%Ref) = 79.7547

CI 80% = ( 66.3518, 95.8651)  
CI 90% = ( 62.8542, 101.1995)  
CI 95% = ( 59.8967, 106.1964)

## Two One-Sided T-tests

t1 = -0.021834 t2 = -3.195228  
Prob(< 80%)=0.5086 Prob(> 125%)=0.0016 Max=0.5086 Total=0.5102  
Power\_TOST = 0.000000 (significance level = 0.0500)

## Anderson-Hauck Procedure

A.H. p-value = 0.507087

Power of ANOVA (80/20 Rule) for Confidence Level 90.00  
Power at 20% = 0.459119

Pitman-Morgan and Levene tests for equality of variance were not applicable.

Os participantes 1, 17 e 24 foram excluídos da análise estatística por apresentarem na amostra coletada antes da administração da medicação, concentração plasmática superior a 5% da concentração máxima alcançada no período.

**FIXED EFFECTS CONFIDENCE LEVEL - 95%**

Date: 5/04/2016  
Time: 06:13:16

Core Version 30Jan2014

## Model Specification and User Settings

Dependent variable : Cmax  
 Transform : LN  
 Fixed terms : int+sequence+formulation+period  
 Random/repeated terms : sequence\*subject  
 Maximum iterations : 50  
 Convergence Criterion : 1e-010  
 Singularity tolerance : 1e-010  
 Denominator df option : satterthwaite

## Class variables and their levels

						formulation :		reference1	test											
						subject :	2	3	5	6	7	8	9	10	12	13	14	15	16	
18																				
19	20	21	22	23	25	26	27	28	30	31	32	33	34	35	36	37	38			
39																				
40	41	42	43	44	45	46	47	48												
						period :	1	2	3											
						sequence :	R1-R2-T	R1-T-R2	R2-R1-T	R2-T-R1	T-R1-R2	T-								

R2-R1

Using method of moments for starting values

Starting estimates of variance parameters:

Var(sequence\*subject) 0.188461  
 Var(Residual) 0.378475

## Diagnostics

Total Observations : 84  
 Observations Used : 82  
 Obs. Missing Model Terms : 2  
 Residual SS : 13.8853  
 Residual df : 37  
 Residual Variance : 0.375278

## Breakout of variance structure

```

-----
      Variance Index : 1
      Source : Random
      Type : Variance Components
      Columns : sequence*subject
      Parameters : Var(sequence*subject)
-----
      Variance Index : 2
      Source : Assumed
      Type : Identity
      Columns : None
      Parameters : Var(Residual)
-----

```

## Variance parameter estimation at each iteration:

Iteration	Objective	function	Var(sequence*subject)	Var(Residual)
1.	13.176	0.188461	0.378475	
2.	13.1757	0.19075	0.376628	
3.	13.1757	0.190751	0.376646	

Newton's algorithm converged.

## Final variance parameter estimates:

Var(sequence\*subject) 0.190751  
 Var(Residual) 0.376646  
 Intersubject CV 0.45843  
 Intrasubject CV 0.676305

REML log(likelihood) -80.2582  
 -2\* REML log(likelihood) 160.516  
 Akaike Information Crit. 182.516

Schwarz Bayesian Crit. 207.711

Ordered Final Hessian Eigenvalues:

207.925  
75.8561

Solution

Effect:Level	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
int	1.12034	0.263451	52.6	4.25256	0.0001	95	2.006		
sequence:R1-R2-T	-0.270213	0.32307	36.1	-0.836391	0.4084	95	2.006		
sequence:R1-T-R2	-0.504856	0.354068	44	-1.42587	0.1610				
sequence:R2-R1-T	-0.291498	0.358629	41.1	-0.812813	0.4210				
sequence:R2-T-R1	-0.332612	0.345817	41.6	-0.961814	0.3417				
sequence:T-R1-R2	-0.445214	0.348619	42.4	-1.27708	0.2085				
sequence:T-R2-R1	Not estimable								
formulation:reference1	-0.0370345	0.136281	37.8	-0.271751	0.7873	95	2.025	-0.313	0.2389
formulation:test	Not estimable								
period:1	-0.0359405	0.190055	38	-0.189106	0.8510	95	2.024	-0.4207	0.3488
period:2	0.0566641	0.194612	37.4	0.291164	0.7725	95	2.025	-0.3375	0.4508
period:3	Not estimable								

Sequential Tests of Model Effects

Hypothesis	Numer_DF	Denom_DF	F_stat	P_value
int	1		35.5	69.8508
sequence	5		35.5	0.478132
formulation	1		37.8	0.0800958
period	2		37.8	0.115617

Sequential Sum of Squares

Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value
sequence	5	0.361841	0.0723682	0.478132	0.7901
sequence*subject	35.5	26.8833	0.75678	2.01658	0.0186
formulation	1	0.0300582	0.0300582	0.0800958	0.7787
period	2	0.0867767	0.0433884	0.115617	0.8911
Error	37	13.8853	0.375278		

Partial Tests of Model Effects

Hypothesis	Numer_DF	Denom_DF	F_stat	P_value
int	1		35.6	69.4528
sequence	5		39.4	0.480054
formulation	1		37.8	0.0738485
period	2		37.8	0.115617

Partial Sum of Squares

Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value
sequence	5	0.363295	0.072659	0.480054	0.7889
sequence*subject	39.4	29.8422	0.75678	2.01658	0.0170
formulation	1	0.0277137	0.0277137	0.0738485	0.7873
period	2	0.0867767	0.0433884	0.115617	0.8911
Error	37	13.8853	0.375278		

Least squares means

formulation	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
reference1	0.782815	0.117803	64.6	6.64512	0.0000	90			
test	0.81985	0.117898	64.6	6.95389	0.0000				

Differences between means

formulation	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
reference1 - test	-0.0370345	0.136281	37.8	-0.271751	0.7873	90			

0.1928

## Bioequivalence Statistics

User-Specified Confidence Level (used for CI's and Power) = 90.0000  
 Percent of Reference to Detect (used for 2-1 Tests and Power) = 20.0%  
 A.H.Lower = 0.800 A.H.Upper = 1.250

Formulation variable: formulation

Reference: referencel LSMeans= 0.782815 SE= 0.117803 GeoLSM= 2.187623  
 -----

Test: test LSMeans= 0.819850 SE= 0.117898 GeoLSM=  
 2.270159

Difference = 0.0370, Diff\_SE= 0.1363, df= 37.8  
 Ratio(%Ref) = 103.7729

CI 80% = ( 86.8729, 123.9606)  
 CI 90% = ( 82.4680, 130.5817)  
 CI 95% = ( 78.7493, 136.7481)

## Two One-Sided T-tests

t1 = 1.909127 t2 = -1.365625  
 Prob(< 80%)=0.0319 Prob(> 125%)=0.0901 Max=0.0901 Total=0.1220  
 Power\_TOST = 0.000000 (significance level = 0.0500)

## Anderson-Hauck Procedure

A.H. p-value = 0.058135

Power of ANOVA (80/20 Rule) for Confidence Level 90.00  
 Power at 20% = 0.481657

Pitman-Morgan and Levene tests for equality of variance were not applicable.

Date: 5/04/2016  
 Time: 06:13:17

WINNONLIN LINEAR MIXED EFFECTS MODELING / BIOEQUIVALENCE  
 6.4.0.768  
 Core Version 30Jan2014

## Model Specification and User Settings

Dependent variable : ASC0\_T  
 Transform : LN  
 Fixed terms : int+sequence+formulation+period  
 Random/repeated terms : sequence\*subject  
 Maximum iterations : 50  
 Convergence Criterion : 1e-010  
 Singularity tolerance : 1e-010  
 Denominator df option : satterthwaite

## Class variables and their levels

formulation : referencel test  
 subject : 2 3 5 6 7 8 9 10 12 13 14 15 16  
 18  
 19 20 21 22 23 25 26 27 28 30 31 32 33 34 35 36 37 38  
 39  
 40 41 42 43 44 45 46 47 48  
 period : 1 2 3  
 sequence : R1-R2-T R1-T-R2 R2-R1-T  
 R2-T-R1 T-R1-R2 T-R2-R1

Using method of moments for starting values

Starting estimates of variance parameters:

Var(sequence\*subject) 0.166989  
 Var(Residual) 0.620272

## Diagnostics

```

Total Observations :      84
Observations Used :      82
Obs. Missing Model Terms :    2
      Residual SS :      23.2651
      Residual df :      37
Residual Variance :      0.628787

```

## Breakout of variance structure

```

-----
      Variance Index : 1
          Source : Random
          Type : Variance Components
          Columns : sequence*subject
          Parameters : Var(sequence*subject)
-----
      Variance Index : 2
          Source : Assumed
          Type : Identity
          Columns : None
          Parameters : Var(Residual)
-----

```

## Variance parameter estimation at each iteration:

```

      Objective
      function Var(sequence*subject) Var(Residual)
1.    26.6572    0.166989    0.620272
2.    26.6568    0.163188    0.623505
3.    26.6568    0.163191    0.623539 Newton's algorithm converged.

```

## Final variance parameter estimates:

```

      Var(sequence*subject)    0.163191
      Var(Residual)           0.623539
      Intersubject CV         0.421024
      Intrasubject CV        0.930332

      REML log(likelihood)    -93.7393
      -2* REML log(likelihood) 187.479
      Akaike Information Crit. 209.479
      Schwarz Bayesian Crit.   234.674

```

## Ordered Final Hessian Eigenvalues:

112.423

33.5869

## Solution

Effect:Level	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
int		3.39689	0.304555	57.1	11.1536	0.0000	95	2.002	
2.787 4.007 sequence:R1-R2-T		-0.376023	0.362611	36.6	-1.03699	0.3065	95	2.027	
-1.111 0.359 sequence:R1-T-R2		-0.684248	0.40344	46.4	-1.69603	0.0966	95		
2.012 -1.496 0.1277 sequence:R2-R1-T		-0.189172	0.406623	43.2	-0.465227			0.6441	
95 2.016 -1.009 0.6308 sequence:R2-T-R1		-0.493477	0.392471	43.8	-1.25736			0.2153	
95 2.016 -1.285 0.2976 sequence:T-R1-R2		-0.578051	0.396241	44.8	-1.45884			0.1516	
95 2.014 -1.376 0.2201 sequence:T-R2-R1		Not estimable							
formulation:referencel	0.0707799	0.175081	38.5	0.40427	0.6882	95	2.023	-	
0.2835									
0.425									
formulation:test	Not estimable								
period:1	-0.408388	0.244083	38.7	-1.67316	0.1024	95	2.023	-0.9022	
0.08542									
period:2	-0.0298692	0.250204	38.1	-0.119379	0.9056	95	2.024	-	
0.5363 0.4766									
period:3	Not estimable								

## Sequential Tests of Model Effects

Hypothesis	Numer_DF	Denom_DF	F_stat
int	1	36	

727.332	0.0000		sequence	5		
36	1.18076	0.3377	formulation	1		
38.5	0.122046	0.7287	period	2		
38.5	1.7308	0.1906				

Sequential Sum of Squares

	Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value
sequence	5	1.12782	0.225564	1.18076	0.3377	
sequence*subject	36	34.3941	0.955168	1.51907	0.1052	
formulation	1	0.0767407	0.0767407	0.122046	0.7287	
period	2	2.17661	1.0883	1.7308	0.1906	
Error	37	23.2651	0.628787			

## Partial Tests of Model Effects

	Hypothesis	Numer_DF	Denom_DF	F_stat	
723.201	0.0000		int	1	36.1
0.786664	0.5653		sequence	5	40.8
0.163434	0.6882		formulation	1	38.5
1.7308	0.1906		period	2	38.5

## Partial Sum of Squares

	Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value
sequence	5	0.751396	0.150279	0.786664	0.5653	
sequence*subject	40.8	38.9434	0.955168	1.51907	0.1003	
formulation	1	0.102765	0.102765	0.163434	0.6882	
period	2	2.17661	1.0883	1.7308	0.1906	
Error	37	23.2651	0.628787			

## Least squares means

formulation	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
referencel	2.93476	0.138818	69.2	21.1411	0.0000	90			
test	2.86398	0.138938	69.2	20.6133	0.0000				

## Differences between means

formulation	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
referencel - test	0.0707799	0.175081	38.5	0.40427	0.6882	90			

## Bioequivalence Statistics

User-Specified Confidence Level (used for CI's and Power) = 90.0000  
Percent of Reference to Detect (used for 2-1 Tests and Power) = 20.0%  
A.H.Lower = 0.800 A.H.Upper = 1.250

## Formulation variable: formulation

Reference: referencel LSMean= 2.934756 SE= 0.138818 GeoLSM= 18.816911

Test: test LSMean= 2.863976 SE= 0.138938 GeoLSM= 17.531095

Difference = -0.0708, Diff\_SE= 0.1751, df= 38.5  
Ratio(%Ref) = 93.1667

CI 80% = ( 74.1508, 117.0591)  
CI 90% = ( 69.3604, 125.1440)  
CI 95% = ( 65.3738, 132.7754)

## Two One-Sided T-tests

t1 = 0.870247 t2 = -1.678787  
Prob(< 80%)=0.1948 Prob(> 125%)=0.0506 Max=0.1948 Total=0.2454  
Power\_TOST = 0.000000 (significance level = 0.0500)



## Anderson-Hauck Procedure

A.H. p-value = 0.144134

Power of ANOVA (80/20 Rule) for Confidence Level 90.00  
 Power at 20% = 0.344352

Pitman-Morgan and Levene tests for equality of variance were not applicable.

Date: 5/04/2016

Time: 06:13:18

WINNONLIN LINEAR MIXED EFFECTS MODELING / BIOEQUIVALENCE  
 6.4.0.768  
 Core Version 30Jan2014

## Model Specification and User Settings

Dependent variable : ASCinf  
 Transform : LN  
 Fixed terms : int+sequence+formulation+period  
 Random/repeated terms : sequence\*subject  
 Maximum iterations : 50  
 Convergence Criterion : 1e-010  
 Singularity tolerance : 1e-010  
 Denominator df option : satterthwaite

## Class variables and their levels

						formulation :	reference1	test											
						subject :	2	3	5	6	7	8	9	10	12	13	14	15	16
18	19	20	21	22	23	25	26	27	28	30	31	32	33	34	35	36	37		
38	39																		
40	41	42	43	44	45	46	47	48											
						period :	1	2	3										
						sequence :	R1-R2-T	R1-T-R2	R2-R1-T	R2-T-R1	T-R1-R2	T-							

R2-R1

Using method of moments for starting values

Starting estimates of variance parameters:

Var(sequence\*subject) 0.109017  
 Var(Residual) 0.319825

## Diagnostics

Total Observations : 84  
 Observations Used : 69  
 Obs. Missing Model Terms : 15  
 Residual SS : 7.54361  
 Residual df : 25  
 Residual Variance : 0.301744

## Breakout of variance structure -----

-----  
 Variance Index : 1  
 Source : Random  
 Type : Variance Components  
 Columns : sequence\*subject  
 Parameters : Var(sequence\*subject)  
 -----

Variance Index : 2  
 Source : Assumed  
 Type : Identity  
 Columns : None  
 Parameters : Var(Residual)  
 -----

## Variance parameter estimation at each iteration:

Iteration	Objective	function	Var(sequence*subject)	Var(Residual)
1.	3.79301	0.109017	0.319825	
2.	3.78549	0.0995303	0.33052	

3. 3.78547 0.0991551 0.331215  
 4. 3.78547 0.0991533 0.331218 Newton's algorithm converged.

## Final variance parameter estimates:

Var(sequence*subject)	0.0991533
Var(Residual)	0.331218
Intersubject CV	0.322855
Intrasubject CV	0.626628
REML log(likelihood)	-58.9218
-2* REML log(likelihood)	117.844
Akaike Information Crit.	139.844
Schwarz Bayesian Crit.	162.881

## Ordered Final Hessian Eigenvalues:

301.294  
 62.0215

## Solution

Effect:Level	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
int	3.64114	0.240984	48.3	15.1095	0.0000	95	2.01	3.157	4.126
sequence:R1-R2-T	-0.213717	0.282072	28.3	-0.75767	0.4549	95	2.047	-0.7913	0.3638
sequence:R1-T-R2	0.0673577	0.331808	42.8	0.203002	0.8401	95	2.017	-0.6019	0.7366
sequence:R2-R1-T	0.0880363	0.340727	36.4	0.258378	0.7976	95	2.027	-0.6027	0.7788
sequence:R2-T-R1	-0.159168	0.307878	35.3	-0.516984	0.6084	95	2.03	-0.784	0.4657
sequence:T-R1-R2	-0.476098	0.306256	35.2	-1.55457	0.1290	95	2.03	-1.098	0.1455
sequence:T-R2-R1	Not estimable								
formulation:reference1	0.11585	0.144194	28.6	0.803432	0.4284	95	2.046	0.1792	0.4109
formulation:test	Not estimable								
period:1	-0.250317	0.195988	28.2	-1.27721	0.2119	95	2.048	-0.6517	0.151
period:2	-0.320221	0.207116	28.2	-1.5461	0.1332	95	2.048	0.7444	0.1039
period:3	Not estimable								

## Sequential Tests of Model Effects

P_value	Hypothesis	Numer_DF	Denom_DF	F_stat
1541.66	int	1	29	29
29.4	sequence	5		5
28.5	formulation	1		1
28.6	period	2		2

## Sequential Sum of Squares

Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value
sequence	5	0.662255	0.132451	1.32437	0.2812
sequence*subject	29.4	14.7043	0.500051	1.6572	0.1011
formulation	1	0.244842	0.244842	0.811421	0.3752
period	2	0.844497	0.422248	1.39936	0.2632
Error	25	7.54361	0.301744		

## Partial Tests of Model Effects

P_value	Hypothesis	Numer_DF	Denom_DF	F_stat
1487.29	int	1	30.4	30.4
0.952592	sequence	5		33.9
0.645504	formulation	1		28.6
1.39936	period	2		28.6

## Partial Sum of Squares

Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value
sequence	5	0.476345	0.095269	0.952592	0.4602
sequence*subject	33.9	16.9744	0.500051	1.6572	0.0966
formulation	1	0.194777	0.194777	0.645504	0.4284
period	2	0.844497	0.422248	1.39936	0.2632
Error	25	7.54361	0.301744		

```

Least squares means
  formulation      Estimate  StdError  Denom_DF  T_stat    P_value  Conf    T_crit  Lower_CI
Upper_CI -----
-----
          reference1      3.45121  0.120529  59.3     28.6339   0.0000   90
1.671      3.25      3.653      test      3.33536  0.106548  56.6    31.3039   0.0000
90  1.672      3.157      3.514
Differences between means
  formulation      Estimate  StdError  Denom_DF  T_stat    P_value  Conf    T_crit  Lower_CI
Upper_CI -----
-----
reference1 - test      0.11585  0.144194  28.6    0.803432   0.4284   90
1.7  -0.1293
0.361

```

#### Bioequivalence Statistics

User-Specified Confidence Level (used for CI's and Power) = 90.0000  
Percent of Reference to Detect (used for 2-1 Tests and Power) = 20.0%  
A.H.Lower = 0.800 A.H.Upper = 1.250

Formulation variable: formulation

```

Reference: reference1  LSMean=    3.451209  SE=    0.120529  GeoLSM=    31.538486
-----

```

```

Test:          test      LSMean=    3.335358  SE=    0.106548  GeoLSM=
28.088444

```

```

Difference =    -0.1159,  Diff_SE=    0.1442,  df= 28.6
Ratio(%Ref) =    89.0609

```

```

CI 80% = (    73.7115,  107.6065)
CI 90% = (    69.7003,  113.7991)
CI 95% = (    66.3030,  119.6302)

```

#### Two One-Sided T-tests

```

t1 =    0.744088  t2 =   -2.350953
Prob(< 80%)=0.2314  Prob(> 125%)=0.0129  Max=0.2314  Total=0.2444
Power_TOST = 0.000000  (significance level = 0.0500)

```

#### Anderson-Hauck Procedure

A.H. p-value = 0.218528

Power of ANOVA (80/20 Rule) for Confidence Level 90.00  
Power at 20% = 0.441466

Pitman-Morgan and Levene tests for equality of variance were not applicable.

Os participantes 1, 17 e 24 foram excluídos da análise estatística por apresentarem na amostra coletada, antes da administração da medicação, concentração plasmática superior a 5% da concentração máxima alcançada no período.

### **FIXED EFFECTS CONFIDENCE LEVEL - 90%**

Date: 5/04/2016  
Time: 06:14:47

WINNONLIN LINEAR MIXED EFFECTS MODELING / BIOEQUIVALENCE  
6.4.0.768  
Core Version 30Jan2014

## Model Specification and User Settings

Dependent variable : Cmax  
 Transform : LN  
 Fixed terms : int+sequence+formulation+period  
 Random/repeated terms : sequence\*subject  
 Maximum iterations : 50  
 Convergence Criterion : 1e-010  
 Singularity tolerance : 1e-010  
 Denominator df option : satterthwaite

## Class variables and their levels

```

                formulation :   referencel   test
                subject :    2   3   5   6   7   8   9   10   12   13   14   15   16
18  19  20  21  22  23  25  26  27  28  30  31  32  33  34  35  36  37
38  39
40  41  42  43  44  45  46  47  48
                period :    1   2   3
                sequence :    R1-R2-T   R1-T-R2   R2-R1-T   R2-T-R1   T-R1-R2   T-
R2-R1
  
```

Using method of moments for starting values

Starting estimates of variance parameters:

```

Var(sequence*subject)  0.188461
Var(Residual)         0.378475
  
```

## Diagnostics

```

Total Observations :      84
Observations Used :      82
Obs. Missing Model Terms :    2
Residual SS :          13.8853
Residual df :          37
Residual Variance :     0.375278
  
```

## Breakout of variance structure

```

-----
Variance Index : 1
Source : Random
Type : Variance Components
Columns : sequence*subject
Parameters : Var(sequence*subject)
-----
Variance Index : 2
Source : Assumed
Type : Identity
Columns : None
Parameters : Var(Residual)
-----
  
```

## Variance parameter estimation at each iteration:

```

Objective
Iteration   function  Var(sequence*subject)  Var(Residual)
1.         13.176    0.188461             0.378475
2.         13.1757   0.19075              0.376628
3.         13.1757   0.190751             0.376646
  
```

Newton's algorithm converged.

## Final variance parameter estimates:

```

Var(sequence*subject)  0.190751
Var(Residual)         0.376646
Intersubject CV       0.45843
Intrasubject CV      0.676305
  
```

```

REML log(likelihood)  -80.2582
-2* REML log(likelihood)  160.516
Akaike Information Crit.  182.516
Schwarz Bayesian Crit.   207.711
  
```

## Ordered Final Hessian Eigenvalues:

207.925  
75.8561

## Solution

Effect:Level	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
int	1.12034	0.263451	52.6	4.25256	0.0001	90	1.674	0.6792	1.561
sequence:R1-R2-T	-0.270213	0.32307	36.1	-0.836391	0.4084	90	1.688	-0.8156	0.2752
sequence:R1-T-R2	-0.504856	0.354068	44	-1.42587	0.1610	90	1.68	-1.1	0.09006
sequence:R2-R1-T	-0.291498	0.358629	41.1	-0.812813	0.4210	90	1.683	-0.895	0.312
sequence:R2-T-R1	-0.332612	0.345817	41.6	-0.961814	0.3417	90	1.682	-0.9144	0.2492
sequence:T-R1-R2	-0.445214	0.348619	42.4	-1.27708	0.2085	90	1.682	-1.031	0.141
sequence:T-R2-R1	Not estimable								
formulation:reference1	-0.0370345	0.136281	37.8	-0.271751	0.7873	90	1.686	-0.2668	0.1928
formulation: test	Not estimable								
period:1	-0.0359405	0.190055	38	-0.189106	0.8510	90	1.686	-0.3564	0.2845
period:2	0.0566641	0.194612	37.4	0.291164	0.7725	90	1.687	0.2716	0.3849
period:3	Not estimable								

## Sequential Tests of Model Effects

Hypothesis	Numer_DF	Denom_DF	F_stat	P_value
int	1		35.5	69.8508
sequence	5		35.5	0.478132
formulation	1		37.8	0.0800958
period	2		37.8	0.115617
				0.8911

## Sequential Sum of Squares

Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value
sequence	5	0.361841	0.0723682	0.478132	0.7901
sequence*subject	35.5	26.8833	0.75678	2.01658	0.0186
formulation	1	0.0300582	0.0300582	0.0800958	0.7787
period	2	0.0867767	0.0433884	0.115617	0.8911
Error	37	13.8853	0.375278		

## Partial Tests of Model Effects

Hypothesis	Numer_DF	Denom_DF	F_stat	P_value
int	1		35.6	69.4528
sequence	5		39.4	0.480054
formulation	1		37.8	0.0738485
period	2		37.8	0.115617
				0.8911

## Partial Sum of Squares

Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value
sequence	5	0.363295	0.072659	0.480054	0.7889
sequence*subject	39.4	29.8422	0.75678	2.01658	0.0170
formulation	1	0.0277137	0.0277137	0.0738485	0.7873
period	2	0.0867767	0.0433884	0.115617	0.8911
Error	37	13.8853	0.375278		

## Least squares means

formulation	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
reference1	0.782815	0.117803	64.6	6.64512	0.0000	90	1.669	0.5862	0.9794
test	0.81985	0.117898	64.6	6.95389	0.0000	90	1.669	0.6231	1.017

## Differences between means

formulation	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
reference1 - test	-0.0370345	0.136281	37.8	-0.271751	0.7873	90	1.686	-0.2668	0.1928

## Bioequivalence Statistics

User-Specified Confidence Level (used for CI's and Power) = 90.0000  
 Percent of Reference to Detect (used for 2-1 Tests and Power) = 20.0%  
 A.H.Lower = 0.800 A.H.Upper = 1.250

Formulation variable: formulation  
 Reference: reference1 LSMeans= 0.782815 SE= 0.117803 GeoLSM= 2.187623  
 -----

Test: test LSMeans= 0.819850 SE= 0.117898 GeoLSM= 2.270159

Difference = 0.0370, Diff\_SE= 0.1363, df= 37.8  
 Ratio(%Ref) = 103.7729

CI 80% = ( 86.8729, 123.9606)

CI 90% = ( 82.4680, 130.5817)

CI 95% = ( 78.7493, 136.7481)

## Two One-Sided T-tests

t1 = 1.909127 t2 = -1.365625

Prob(< 80%)=0.0319 Prob(> 125%)=0.0901 Max=0.0901 Total=0.1220

Power\_TOST = 0.000000 (significance level = 0.0500)

## Anderson-Hauck Procedure

A.H. p-value = 0.058135

Power of ANOVA (80/20 Rule) for Confidence Level 90.00

Power at 20% = 0.481657

Pitman-Morgan and Levene tests for equality of variance were not applicable.

Date: 5/04/2016

Time: 06:14:48

WINNONLIN LINEAR MIXED EFFECTS MODELING / BIOEQUIVALENCE

6.4.0.768

Core Version 30Jan2014

## Model Specification and User Settings

Dependent variable : ASC0\_T

Transform : LN

Fixed terms : int+sequence+formulation+period

Random/repeated terms : sequence\*subject

Maximum iterations : 50

Convergence Criterion : 1e-010

Singularity tolerance : 1e-010

Denominator df option : satterthwaite

## Class variables and their levels

		formulation :			reference1			test									
		subject :			2	3	5	6	7	8	9	10	12	13	14	15	16
18	19	20	21	22	23	25	26	27	28	30	31	32	33	34	35	36	37
38	39																
40	41	42	43	44	45	46	47	48									
		period :			1	2	3										
sequence :		R1-R2-T			R1-T-R2			R2-R1-T									
		R2-T-R1			T-R1-R2			T-R2-R1									

Using method of moments for starting values

Starting estimates of variance parameters:

Var(sequence\*subject) 0.166989

Var(Residual) 0.620272

## Diagnostics

Total Observations : 84

Observations Used : 82  
 Obs. Missing Model Terms : 2  
 Residual SS : 23.2651  
 Residual df : 37  
 Residual Variance : 0.628787

## Breakout of variance structure

-----  
 Variance Index : 1  
 Source : Random  
 Type : Variance Components  
 Columns : sequence\*subject  
 Parameters : Var(sequence\*subject)  
 -----

Variance Index : 2  
 Source : Assumed  
 Type : Identity  
 Columns : None  
 Parameters : Var(Residual)  
 -----

## Variance parameter estimation at each iteration:

Iteration	Objective function	Var(sequence*subject)	Var(Residual)
1.	26.6572	0.166989	0.620272
2.	26.6568	0.163188	0.623505
3.	26.6568	0.163191	0.623539

Newton's algorithm converged.

## Final variance parameter estimates:

Var(sequence*subject)	0.163191
Var(Residual)	0.623539
Intersubject CV	0.421024
Intrasubject CV	0.930332
REML log(likelihood)	-93.7393
-2* REML log(likelihood)	187.479
Akaike Information Crit.	209.479
Schwarz Bayesian Crit.	234.674

## Ordered Final Hessian Eigenvalues:

112.423

33.5869

## Solution

Effect:Level	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
int	3.39689	0.304555	57.1	11.1536	0.0000	90	1.672	2.888	3.906
sequence:R1-R2-T	-0.376023	0.362611	36.6	-1.03699	0.3065	90	1.688	-0.9879	0.2359
sequence:R1-T-R2	-0.684248	0.40344	46.4	-1.69603	0.0966	90	1.678	-1.361	-0.007117
sequence:R2-R1-T	-0.189172	0.406623	43.2	-0.465227	0.6441	90	1.681	-0.8727	0.4943
sequence:R2-T-R1	-0.493477	0.392471	43.8	-1.25736	0.2153	90	1.68	-1.153	0.166
sequence:T-R1-R2	-0.578051	0.396241	44.8	-1.45884	0.1516	90	1.68	-1.244	0.08747
sequence:T-R2-R1	Not estimable								
formulation:reference1	0.0707799	0.175081	38.5	0.40427	0.6882	90	1.685	0.2243	0.3659
formulation:test	Not estimable								
period:1	-0.408388	0.244083	38.7	-1.67316	0.1024	90	1.685	0.002928	-0.8197
period:2	-0.0298692	0.250204	38.1	-0.119379	0.9056	90	1.686	0.4517	0.3919
period:3	Not estimable								

## Sequential Tests of Model Effects

P_value	Hypothesis	Numer_DF	Denom_DF	F_stat
727.332	int	1	36	
36	sequence	5		
1.18076	formulation	1		

Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value
sequence	5	1.12782	0.225564	1.18076	0.3377
sequence*subject	36	34.3941	0.955168	1.51907	0.1052
formulation	1	0.0767407	0.0767407	0.122046	0.7287
period	2	2.17661	1.0883	1.7308	0.1906
Error	37	23.2651	0.628787		

## Partial Tests of Model Effects

P_value	Hypothesis	Numer_DF	Denom_DF	F_stat
723.201	0.0000		int	1
0.786664	0.5653		sequence	5
0.163434	0.6882		formulation	1
1.7308	0.1906		period	2

## Partial Sum of Squares

Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value
sequence	5	0.751396	0.150279	0.786664	0.5653
sequence*subject	40.8	38.9434	0.955168	1.51907	0.1003
formulation	1	0.102765	0.102765	0.163434	0.6882
period	2	2.17661	1.0883	1.7308	0.1906
Error	37	23.2651	0.628787		

## Least squares means

formulation	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
reference1	2.93476	0.138818	69.2	21.1411	0.0000	90			
test	2.86398	0.138938	69.2	20.6133	0.0000				

## Differences between means

formulation	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
reference1 - test	0.0707799	0.175081	38.5	0.40427	0.6882	90			

## Bioequivalence Statistics

User-Specified Confidence Level (used for CI's and Power) = 90.0000  
Percent of Reference to Detect (used for 2-1 Tests and Power) = 20.0%  
A.H.Lower = 0.800 A.H.Upper = 1.250

## Formulation variable: formulation

Reference: reference1 LSMean= 2.934756 SE= 0.138818 GeoLSM= 18.816911

Test: test LSMean= 2.863976 SE= 0.138938 GeoLSM= 17.531095

Difference = -0.0708, Diff\_SE= 0.1751, df= 38.5  
Ratio(%Ref) = 93.1667

CI 80% = ( 74.1508, 117.0591)  
CI 90% = ( 69.3604, 125.1440)  
CI 95% = ( 65.3738, 132.7754)

## Two One-Sided T-tests

t1 = 0.870247 t2 = -1.678787  
Prob(< 80%)=0.1948 Prob(> 125%)=0.0506 Max=0.1948 Total=0.2454  
Power\_TOST = 0.000000 (significance level = 0.0500)

## Anderson-Hauck Procedure

A.H. p-value = 0.144134



Power of ANOVA (80/20 Rule) for Confidence Level 90.00  
 Power at 20% = 0.344352

Pitman-Morgan and Levene tests for equality of variance were not applicable.

Date: 5/04/2016

Time: 06:14:50

WINNONLIN LINEAR MIXED EFFECTS MODELING / BIOEQUIVALENCE  
 6.4.0.768  
 Core Version 30Jan2014

#### Model Specification and User Settings

Dependent variable : ASCinf  
 Transform : LN  
 Fixed terms : int+sequence+formulation+period  
 Random/repeated terms : sequence\*subject  
 Maximum iterations : 50  
 Convergence Criterion : 1e-010  
 Singularity tolerance : 1e-010  
 Denominator df option : satterthwaite

#### Class variables and their levels

						formulation :	referencel	test											
						subject :	2	3	5	6	7	8	9	10	12	13	14	15	16
18	19	20	21	22	23	25	26	27	28	30	31	32	33	34	35	36	37		
38	39																		
40	41	42	43	44	45	46	47	48											
						period :	1	2	3										
						sequence :	R1-R2-T	R1-T-R2	R2-R1-T	R2-T-R1	T-R1-R2	T-							

R2-R1

Using method of moments for starting values

Starting estimates of variance parameters:

Var(sequence\*subject) 0.109017  
 Var(Residual) 0.319825

#### Diagnostics

Total Observations : 84  
 Observations Used : 69  
 Obs. Missing Model Terms : 15  
 Residual SS : 7.54361  
 Residual df : 25  
 Residual Variance : 0.301744

#### Breakout of variance structure -----

-----  
 Variance Index : 1  
 Source : Random  
 Type : Variance Components  
 Columns : sequence\*subject  
 Parameters : Var(sequence\*subject)  
 -----

Variance Index : 2  
 Source : Assumed  
 Type : Identity  
 Columns : None  
 Parameters : Var(Residual)  
 -----

#### Variance parameter estimation at each iteration:

	Iteration	Objective function	Var(sequence*subject)	Var(Residual)
	1.	3.79301	0.109017	0.319825
	2.	3.78549	0.0995303	0.33052
	3.	3.78547	0.0991551	0.331215
	4.	3.78547	0.0991533	0.331218

Newton's algorithm converged.

## Final variance parameter estimates:

```

Var(sequence*subject)    0.0991533
  Var(Residual)          0.331218
  Intersubject CV        0.322855
  Intrasubject CV       0.626628

REML log(likelihood)     -58.9218
-2* REML log(likelihood) 117.844
Akaike Information Crit. 139.844
Schwarz Bayesian Crit.   162.881

```

## Ordered Final Hessian Eigenvalues:

```

301.294
62.0215

```

## Solution

Effect:Level	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
int	3.64114	0.240984	48.3	15.1095	0.0000	90	1.677	3.237	4.045
sequence:R1-R2-T	-0.213717	0.282072	28.3	-0.75767	0.4549	90	1.701	-0.6934	0.266
sequence:R1-T-R2	0.0673577	0.331808	42.8	0.203002	0.8401	90	1.681	-0.4905	0.6252
sequence:R2-R1-T	0.0880363	0.340727	36.4	0.258378	0.7976	90	1.688	-0.487	0.6631
sequence:R2-T-R1	-0.159168	0.307878	35.3	-0.516984	0.6084	90	1.689	-0.6792	0.3609
sequence:T-R1-R2	-0.476098	0.306256	35.2	-1.55457	0.1290	90	1.689	-0.9935	0.04126
sequence:T-R2-R1	Not estimable								
formulation:reference1	0.11585	0.144194	28.6	0.803432	0.4284	90	1.7	0.1293	0.361
formulation:test	Not estimable								
period:1	-0.250317	0.195988	28.2	-1.27721	0.2119	90	1.701	-0.5836	0.08301
period:2	-0.320221	0.207116	28.2	-1.5461	0.1332	90	1.701	0.6725	0.03204
period:3	Not estimable								

## Sequential Tests of Model Effects

P_value	Hypothesis	Numer_DF	Denom_DF	F_stat
1541.66	int	1	29	0.0000
29.4	sequence	5		1.32437
28.5	formulation	1		0.811421
28.6	period	2		1.39936

## Sequential Sum of Squares

Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value
sequence	5	0.662255	0.132451	1.32437	0.2812
sequence*subject	29.4	14.7043	0.500051	1.6572	0.1011
formulation	1	0.244842	0.244842	0.811421	0.3752
period	2	0.844497	0.422248	1.39936	0.2632
Error	25	7.54361	0.301744		

## Partial Tests of Model Effects

P_value	Hypothesis	Numer_DF	Denom_DF	F_stat
1487.29	int	1	30.4	0.0000
0.952592	sequence	5	33.9	0.4602
0.645504	formulation	1	28.6	0.4284
1.39936	period	2	28.6	0.2632

## Partial Sum of Squares

Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value
sequence	5	0.476345	0.095269	0.952592	0.4602
sequence*subject	33.9	16.9744	0.500051	1.6572	0.0966
formulation	1	0.194777	0.194777	0.645504	0.4284
period	2	0.844497	0.422248	1.39936	0.2632
Error	25	7.54361	0.301744		

Least squares means

```

      formulation      Estimate      StdError      Denom_DF      T_stat      P_value      Conf      T_crit      Lower_CI
Upper_CI -----
-----
1.671      3.25      3.653      test      3.33536      0.106548      56.6      31.3039      0.0000
90      1.672      3.157      3.514
Differences between means
      formulation      Estimate      StdError      Denom_DF      T_stat      P_value      Conf      T_crit      Lower_CI
Upper_CI -----
-----
1.7      -0.1293
0.361

```

#### Bioequivalence Statistics

User-Specified Confidence Level (used for CI's and Power) = 90.0000  
Percent of Reference to Detect (used for 2-1 Tests and Power) = 20.0%  
A.H.Lower = 0.800 A.H.Upper = 1.250

Formulation variable: formulation

```
Reference: referencel      LSMean=      3.451209      SE=      0.120529      GeoLSM=      31.538486
-----
```

```
Test:      test      LSMean=      3.335358      SE=      0.106548      GeoLSM=
28.088444
Difference =      -0.1159,      Diff_SE=      0.1442,      df= 28.6
Ratio(%Ref) =      89.0609

```

```

CI 80% = ( 73.7115, 107.6065)
CI 90% = ( 69.7003, 113.7991)
CI 95% = ( 66.3030, 119.6302)

```

#### Two One-Sided T-tests

```

t1 = 0.744088      t2 = -2.350953
Prob(< 80%)=0.2314      Prob(> 125%)=0.0129      Max=0.2314      Total=0.2444
Power_TOST = 0.000000      (significance level = 0.0500)

```

#### Anderson-Hauck Procedure

A.H. p-value = 0.218528

Power of ANOVA (80/20 Rule) for Confidence Level 90.00  
Power at 20% = 0.441466

Pitman-Morgan and Levene tests for equality of variance were not applicable.

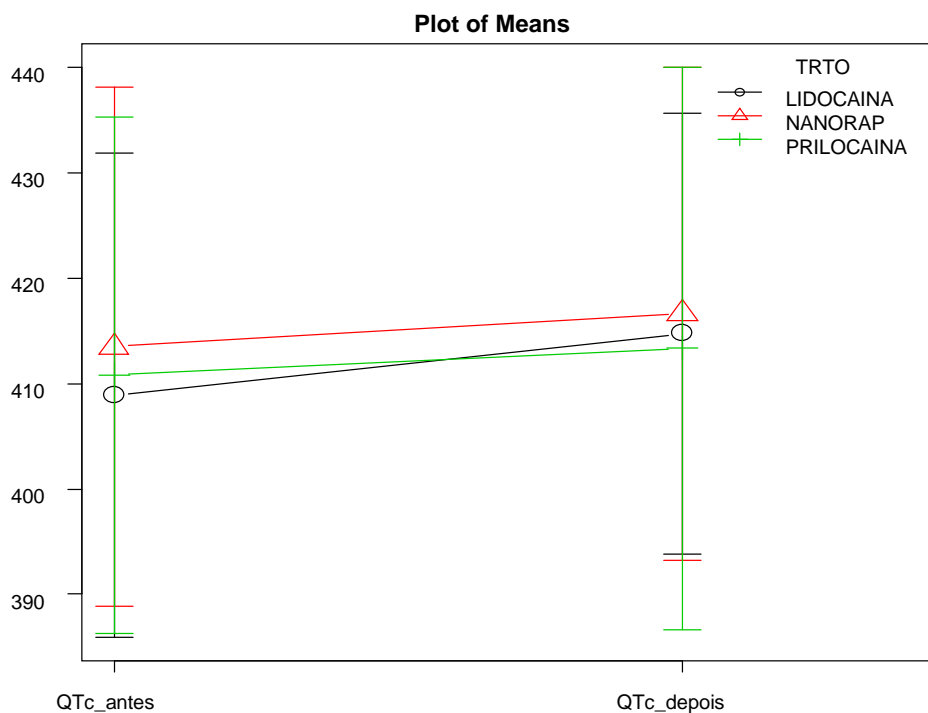
## Avaliação dos Intervalos QT

Para avaliação dos intervalos QT pré e pós dose, foi empregado o Teste T pareado, considerando individualmente cada tratamento administrado.

O parâmetro escolhido foi o intervalo QT corrigido, excluindo-se portanto a variabilidade decorrente da FC. As variáveis estão identificadas como:

QTc\_antes: Intervalo QT corrigido, pré tratamento

QTc\_depois: Intervalo QT corrigido, pós tratamento (6h)



### Estadística Descritiva

Variável: QTc\_antes

	média	dp	n	ND*
NANORAP	413.4783	24.61232	46	2
PRILOCAINA	410.8125	24.52151	48	0
LIDOCAINA	408.8696	22.96143	46	2

Variável: QTc\_depois

	média	dp	n	ND*
NANORAP	416.6304	23.34129	46	2
PRILOCAINA	413.3542	26.70046	48	0
LIDOCAINA	414.7391	20.91085	46	2

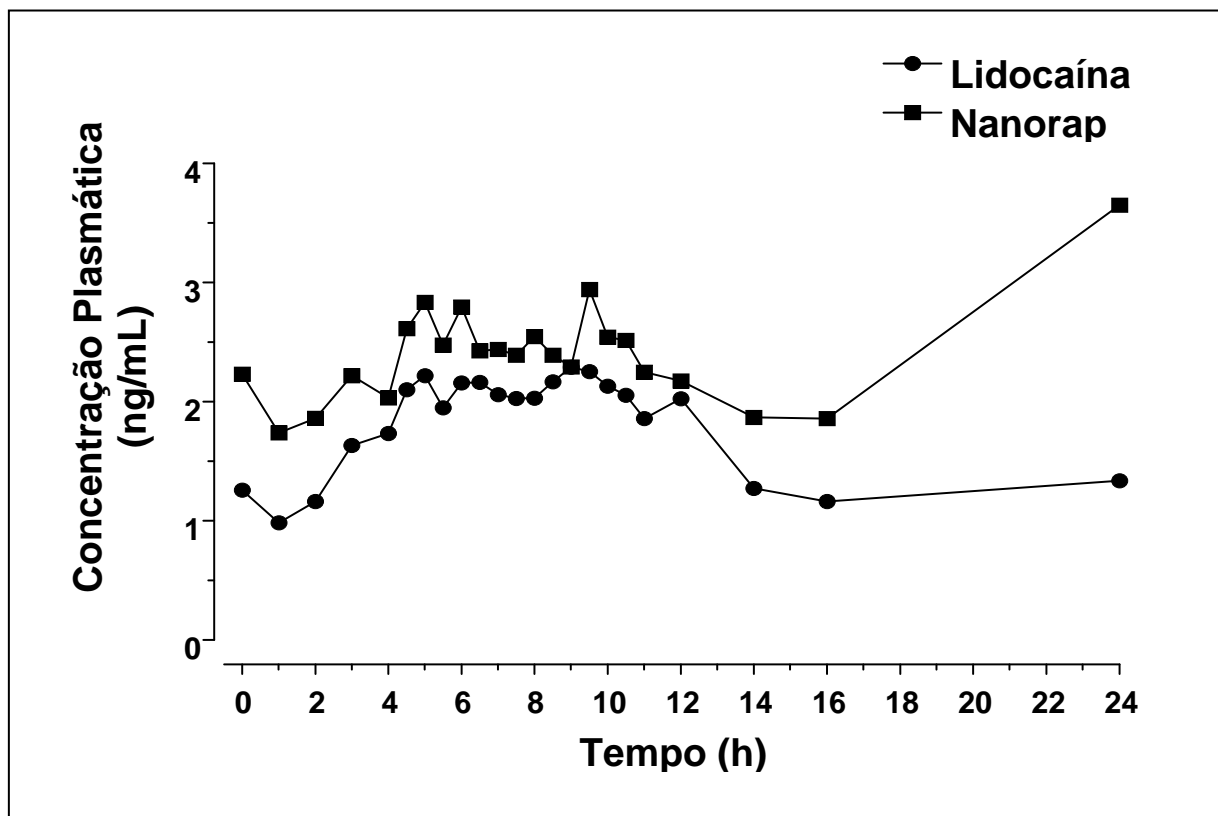
\*nd – nº de casos com resultados não disponíveis

### RESULTADOS

Tratamento	t	df	Pré-Tratamento	Pós Tratamento (6h)	Média das Diferenças	Valor p
			Média (dp)	Média (dp)	Média IC (95%)	
NANORAP	-1,237	45	413,478 24,612	416,630 23,341	3,152 - 1,981 à +8,286	<b>0,223</b>
PRILOCAÍNA	-1,183	47	410,813 24,522	413,354 26,700	+2,542 - 1,781 à +9,865	<b>0,243</b>
LIDOCAÍNA	-2,199	45	408,870 22,961	414,739 20,911	+5,870 -0,493 à +11,247	<b>0,033</b>

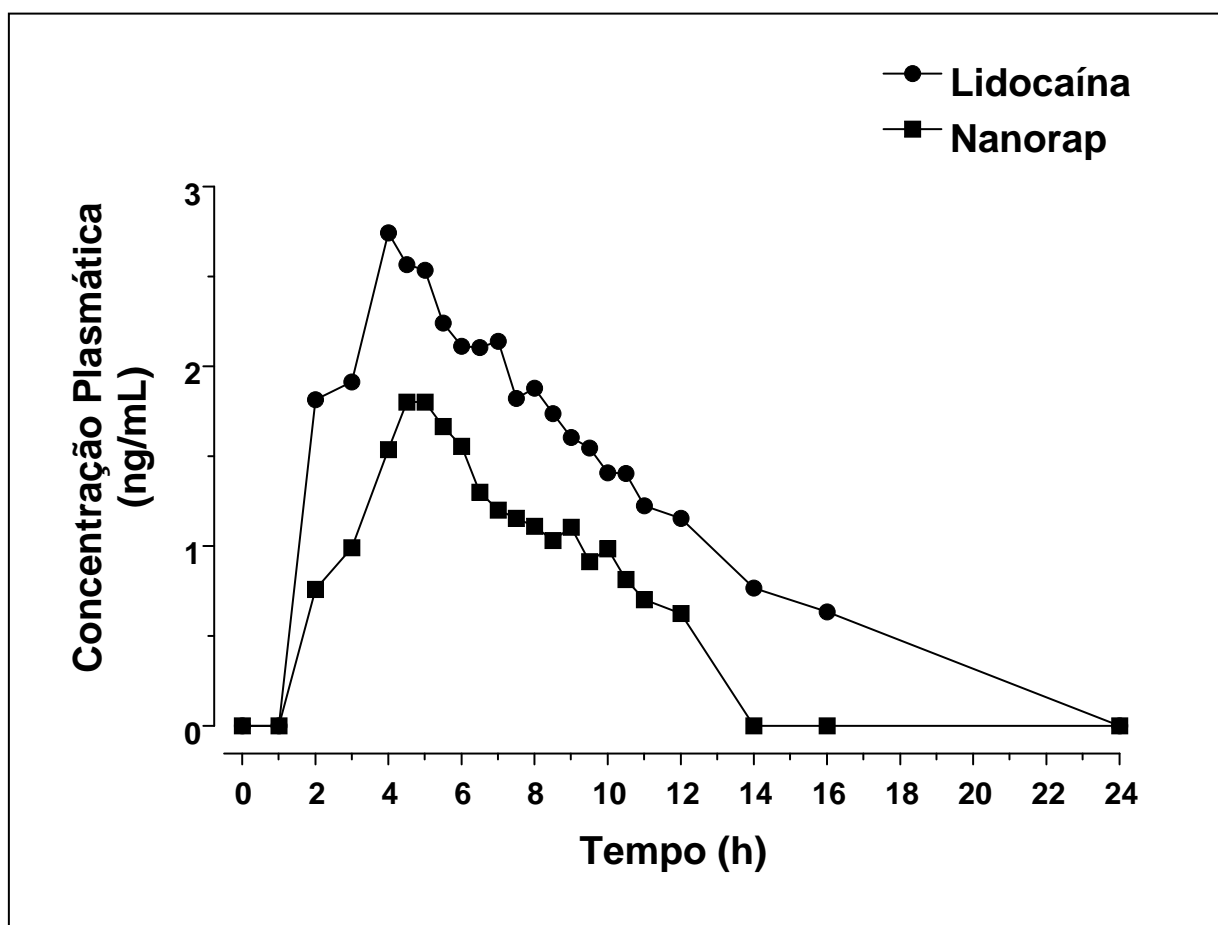
ANEXO J - CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS CONTRA TEMPO EM ESCALA LINEAR (GRÁFICO) E PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS (TABELA)

Participante 1 - AB180776M



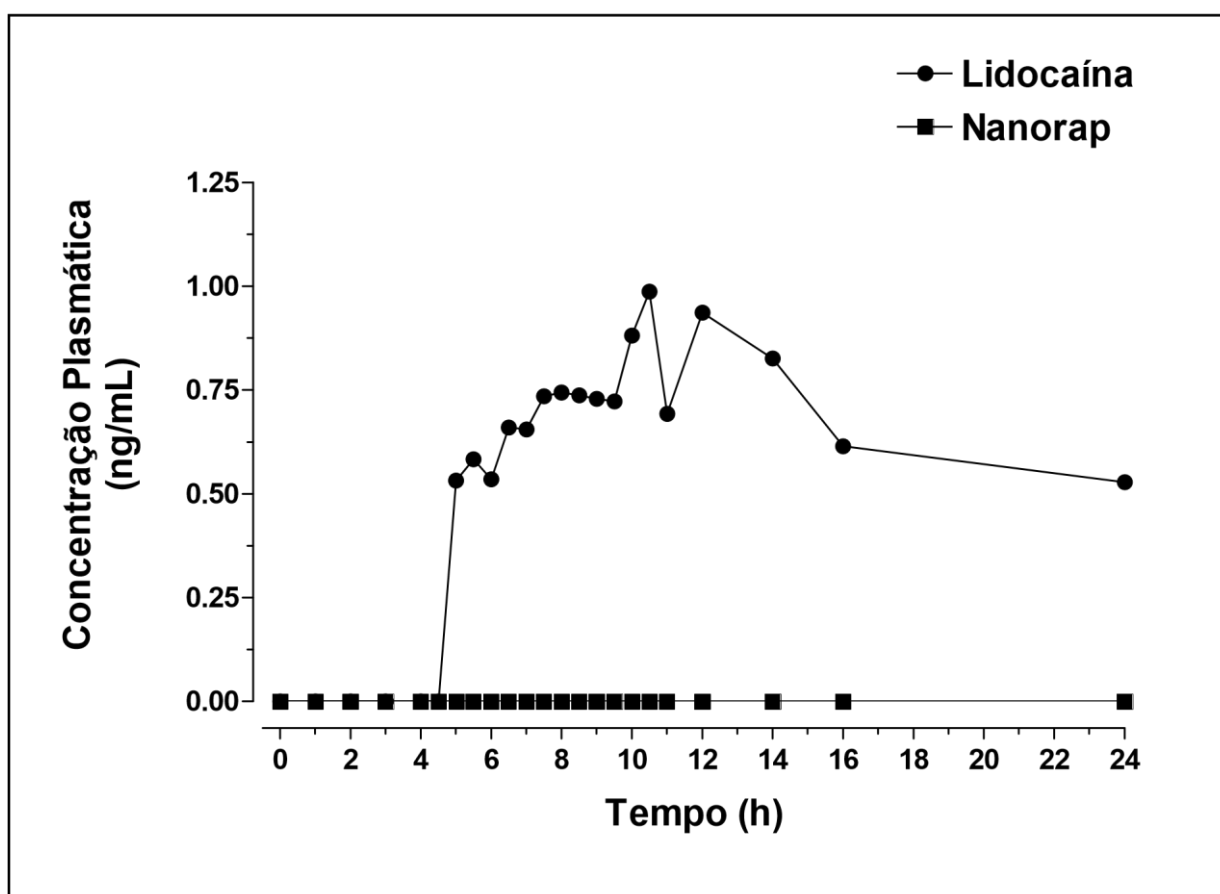
Lidocaína			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	24.00	24.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	37.66	57.65
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	70.63	-
ASC0-inf extrapolado	%	46.68	-
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	2.29	3.65
Cúltimo	(ng/mL)	1.34	3.65
T <sub>max</sub>	(hr)	9.00	24.00
T <sub>1/2</sub>	(hr)	17.09	-
K <sub>e</sub>	(1/hr)	0.04	-

Participante 2 - DS260793M



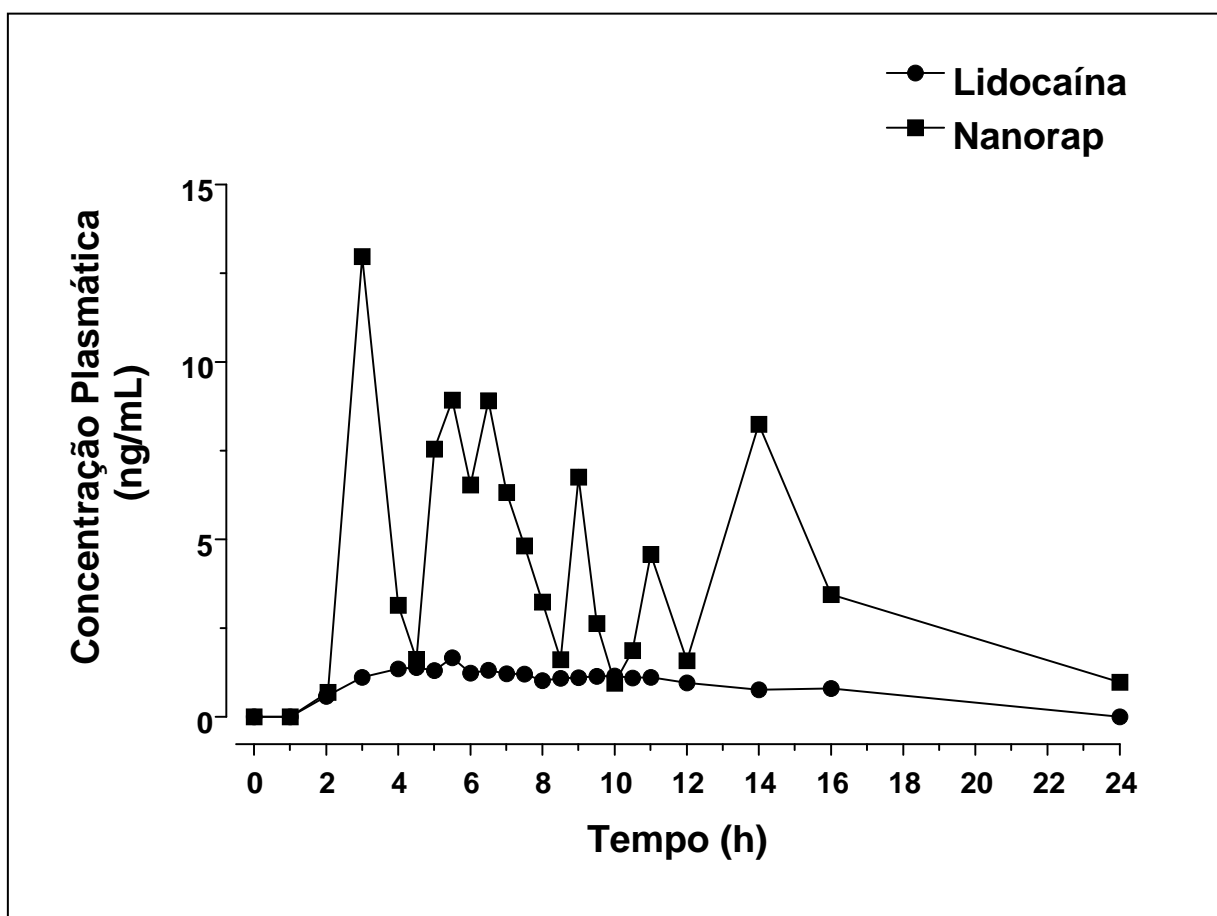
Lidocaína			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	16.00	12.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	23.16	11.97
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	27.77	16.56
ASC0-inf extrapolado	%	16.59	27.71
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	2.74	1.80
Cúltimo	(ng/mL)	0.64	0.63
T <sub>max</sub>	(hr)	4.00	5.00
T <sub>1/2</sub>	(hr)	5.02	5.08
K <sub>e</sub>	(1/hr)	0.14	0.14

## Participante 3 - KS090491M



		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	24.00	-
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	13.01	0.00
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	24.63	-
ASC0-inf extrapolado	%	47.17	-
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	0.99	0.00
Cúltimo	(ng/mL)	0.53	-
Tmax	(hr)	10.50	0.00
T1/2	(hr)	15.25	-
K <sub>e</sub>	(1/hr)	0.05	-

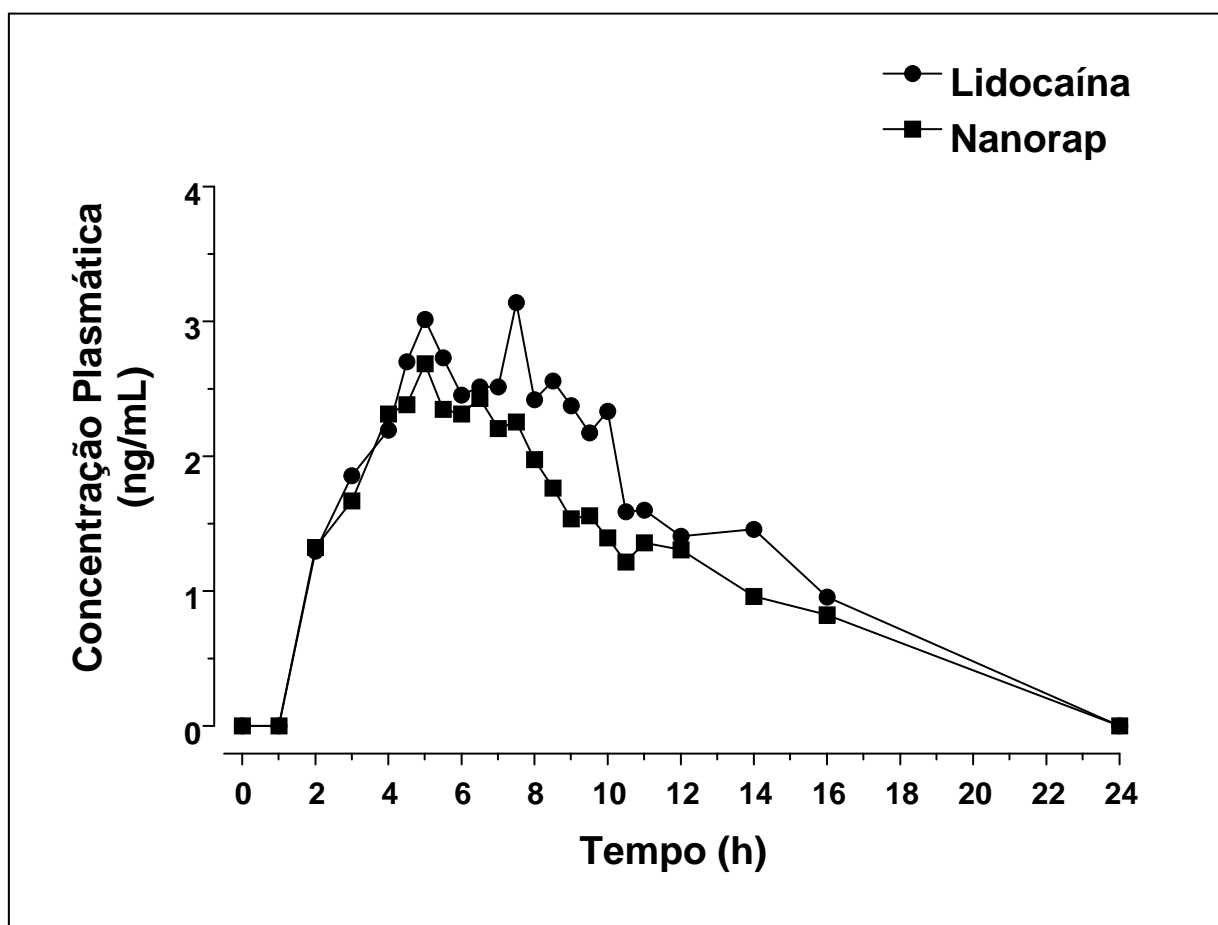
## Participante 5 - JF221263M



Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	
		Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	16.00	24.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	15.32	90.07
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	27.29	95.02
ASC0-inf extrapolado	%	43.87	5.21
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	1.67	12.97
Cúltimo	(ng/mL)	0.81	0.98
Tmax	(hr)	5.50	3.00
T1/2	(hr)	10.29	3.51
K <sub>e</sub>	(1/hr)	0.07	0.20

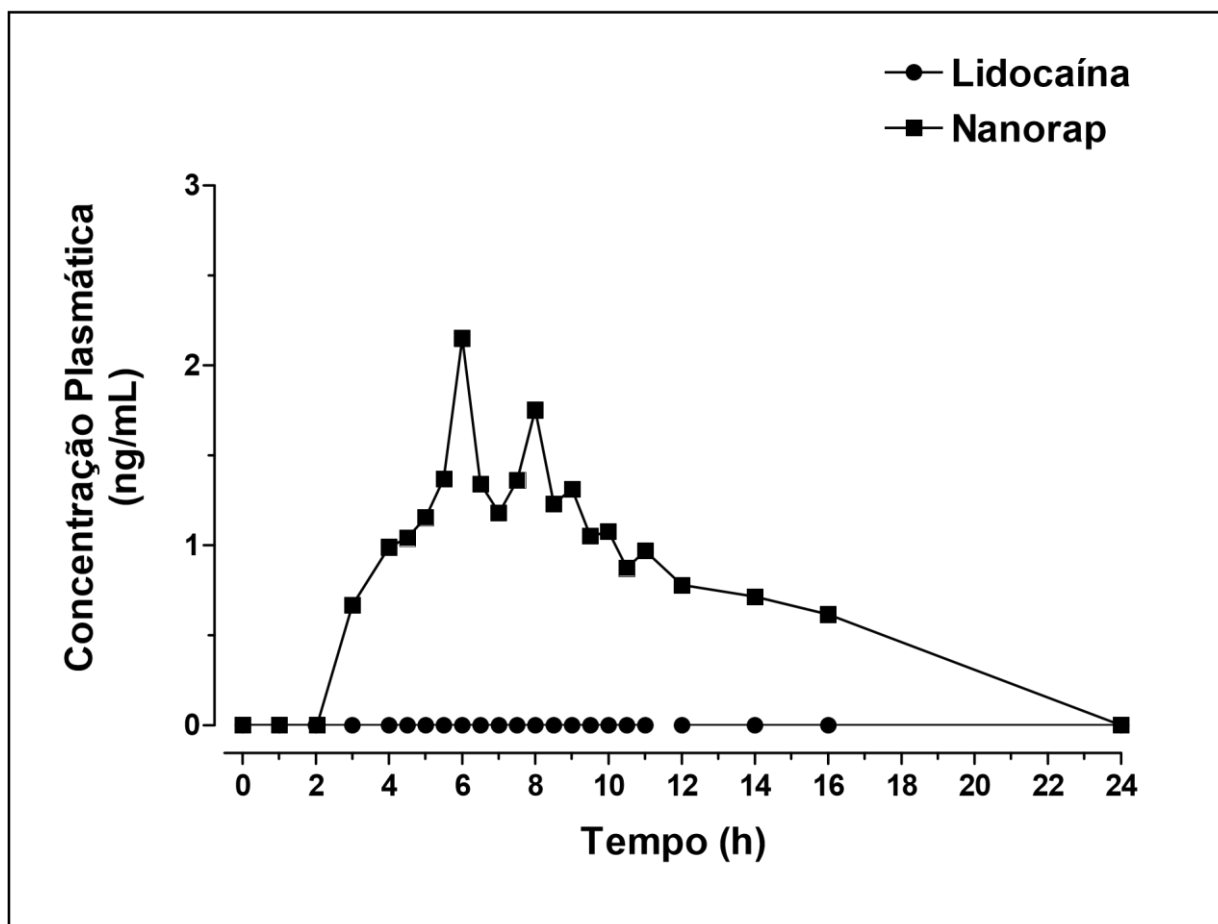


Participante 6 - JS300862M



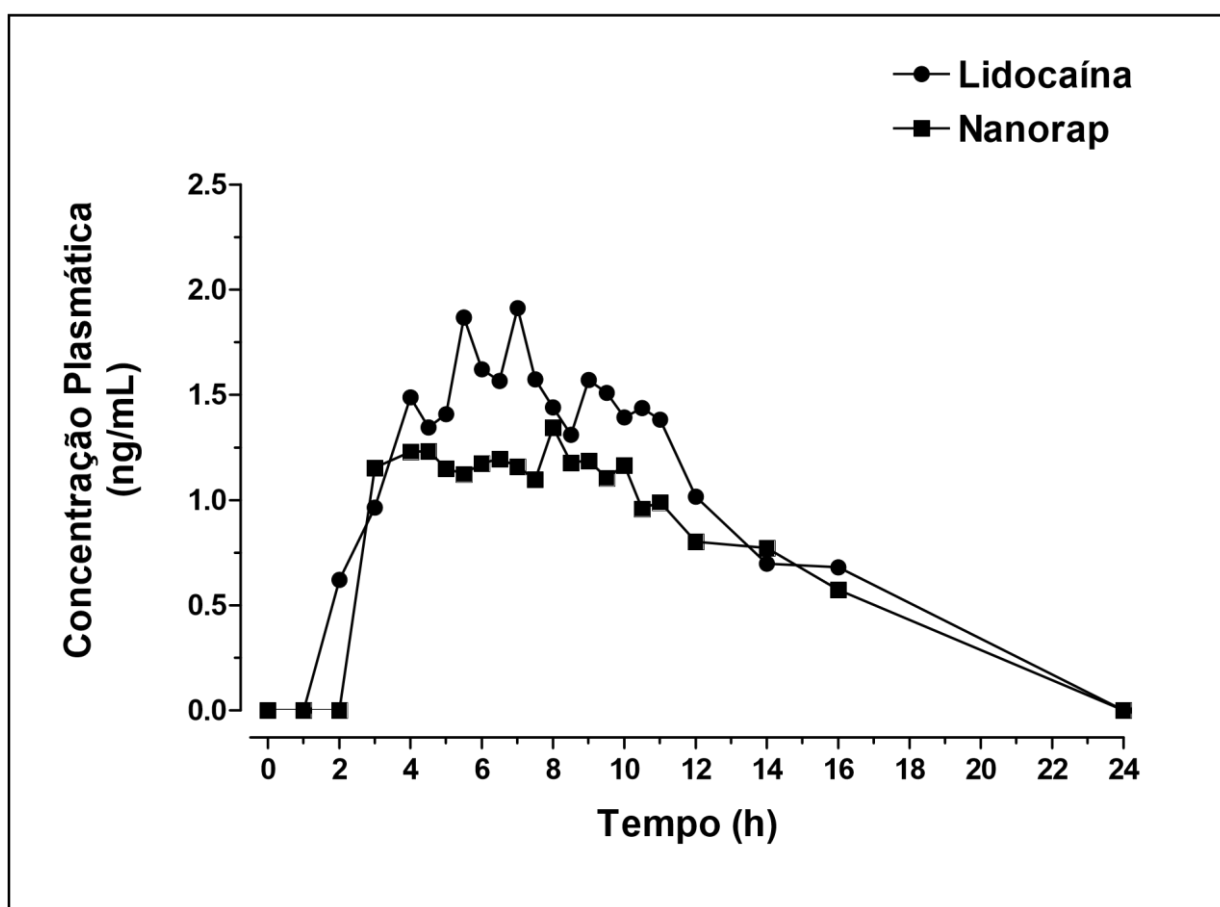
		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	16.00	16.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	28.25	23.50
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	36.31	31.18
ASC0-inf extrapolado	%	22.18	24.64
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	3.14	2.69
Cúltimo	(ng/mL)	0.96	0.83
Tmax	(hr)	7.50	5.00
T1/2	(hr)	5.83	6.46
K <sub>e</sub>	(1/hr)	0.12	0.11

Participante 7 - RL120280M



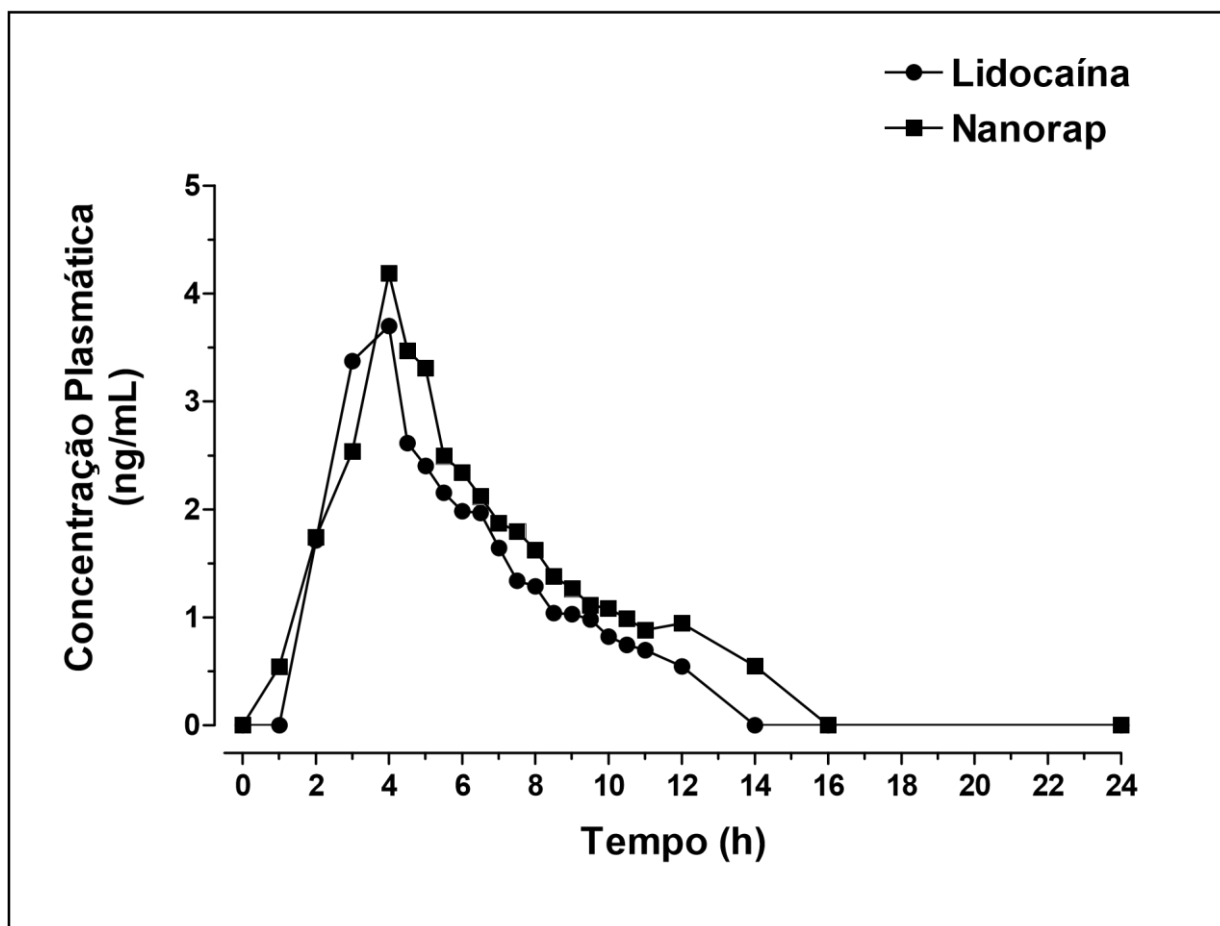
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	
		Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	-	16.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	0.00	13.80
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	-	24.19
ASC0-inf extrapolado	%	-	42.93
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	0.00	2.15
Cúltimo	(ng/mL)	-	0.62
Tmax	(hr)	-	6.00
T1/2	(hr)	-	11.68
K <sub>e</sub>	(1/hr)	-	0.06

## Participante 8 - MS190590M



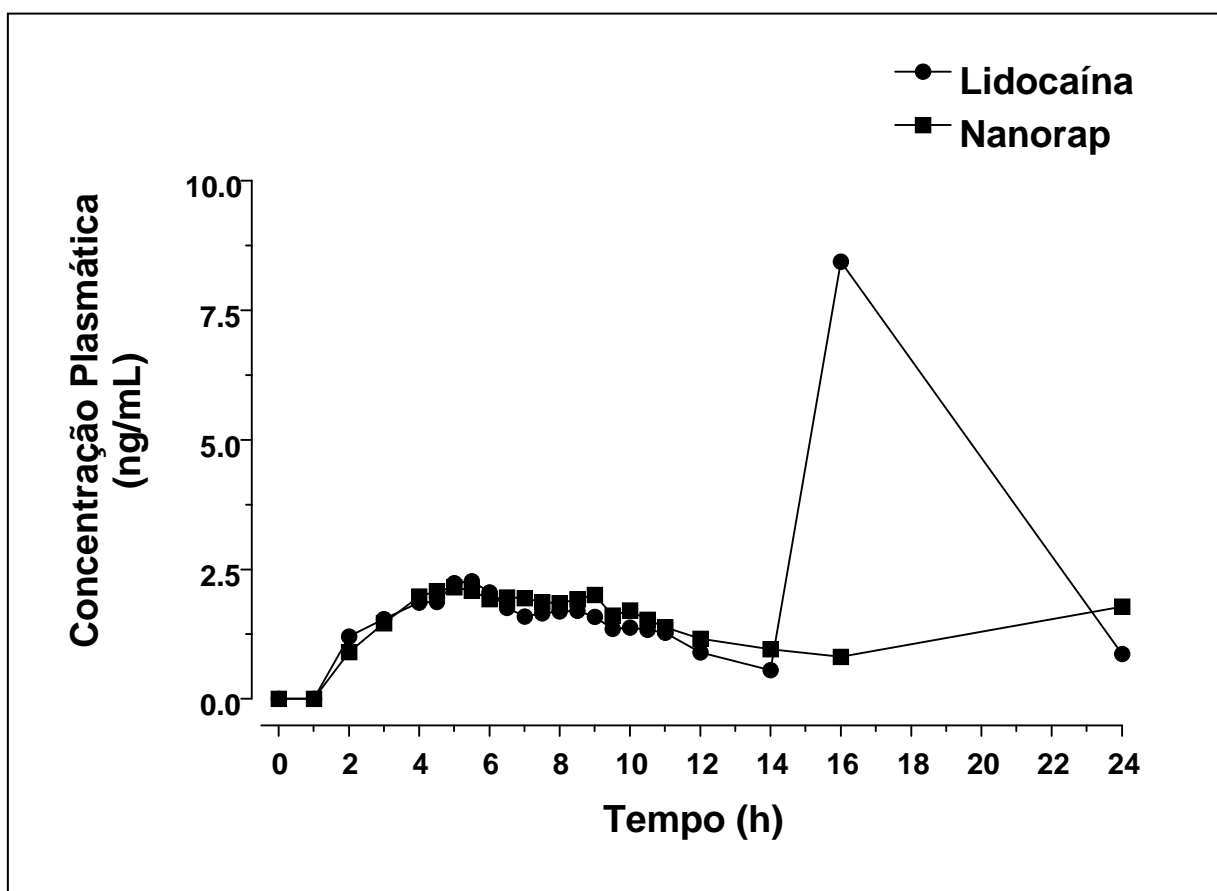
		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	16.00	16.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	17.32	13.68
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	22.24	19.57
ASC0-inf extrapolado	%	22.15	30.09
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	1.91	1.35
Cúltimo	(ng/mL)	0.68	0.57
Tmax	(hr)	7.00	8.00
T1/2	(hr)	5.01	7.11
K <sub>e</sub>	(1/hr)	0.14	0.10

Participante 9 - AP030780M



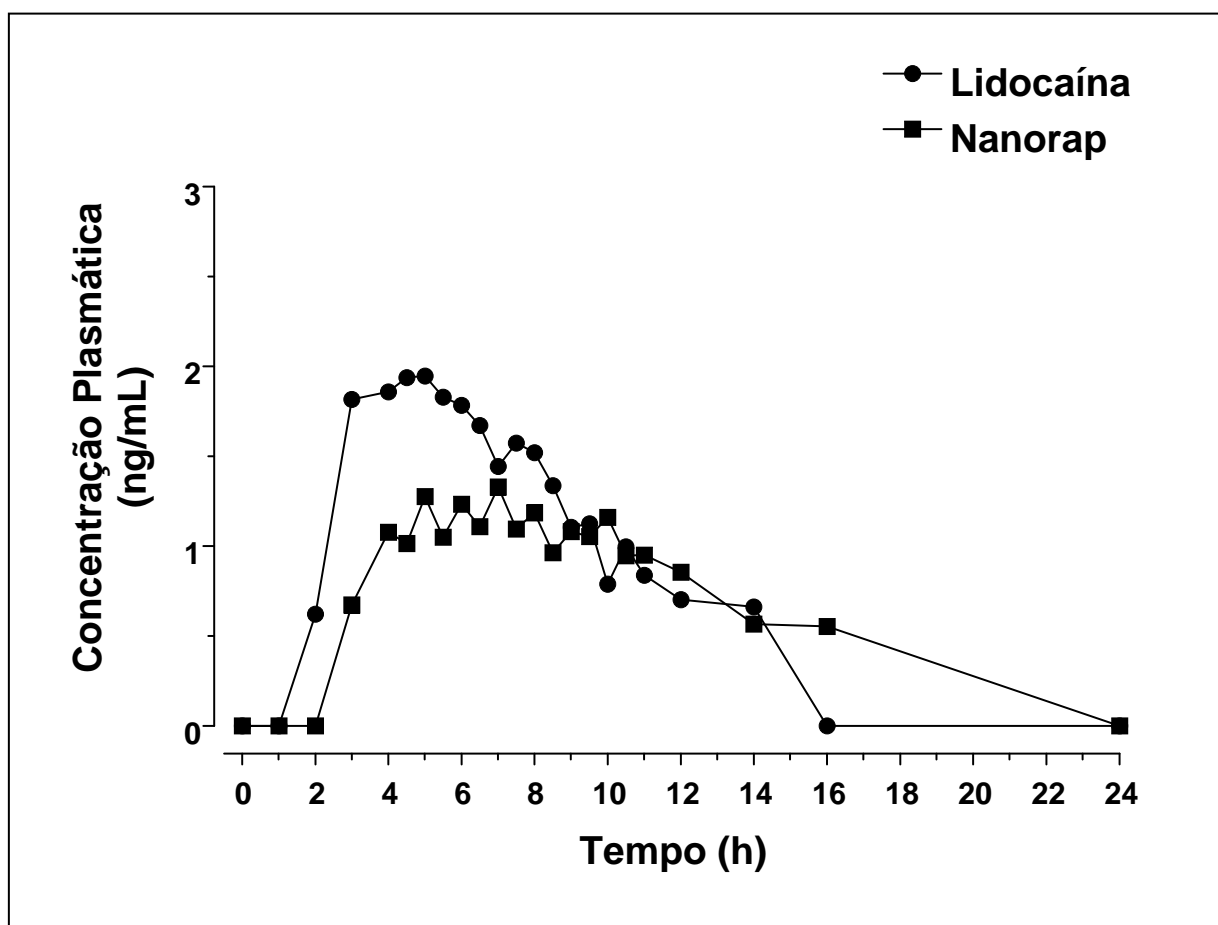
		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	12.00	14.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	18.67	23.04
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	21.24	26.18
ASC0-inf extrapolado	%	12.10	12.01
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	3.70	4.19
Cúltimo	(ng/mL)	0.55	0.55
Tmax	(hr)	4.00	4.00
T1/2	(hr)	3.26	3.96
K <sub>e</sub>	(1/hr)	0.21	0.18

Participante 10 - AL280285M



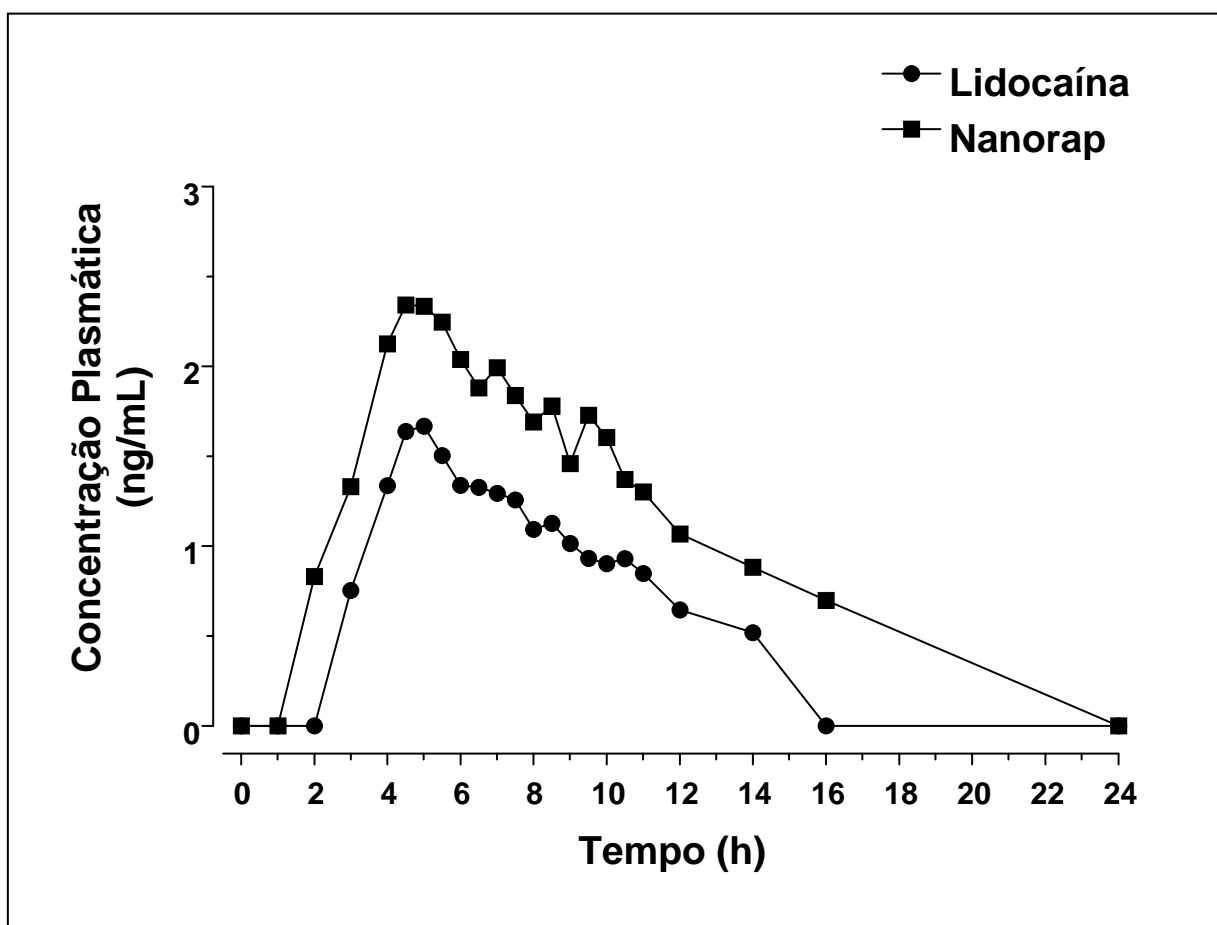
Lidocaína			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	24.00	24.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	64.43	32.03
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	-	90.34
ASC0-inf extrapolado	%	-	64.54
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	8.44	2.15
Cúltimo	(ng/mL)	0.87	1.78
T <sub>max</sub>	(hr)	16.00	5.00
T <sub>1/2</sub>	(hr)	-	22.70
K <sub>e</sub>	(1/hr)	-	0.03

Participante 12 - BM270288M



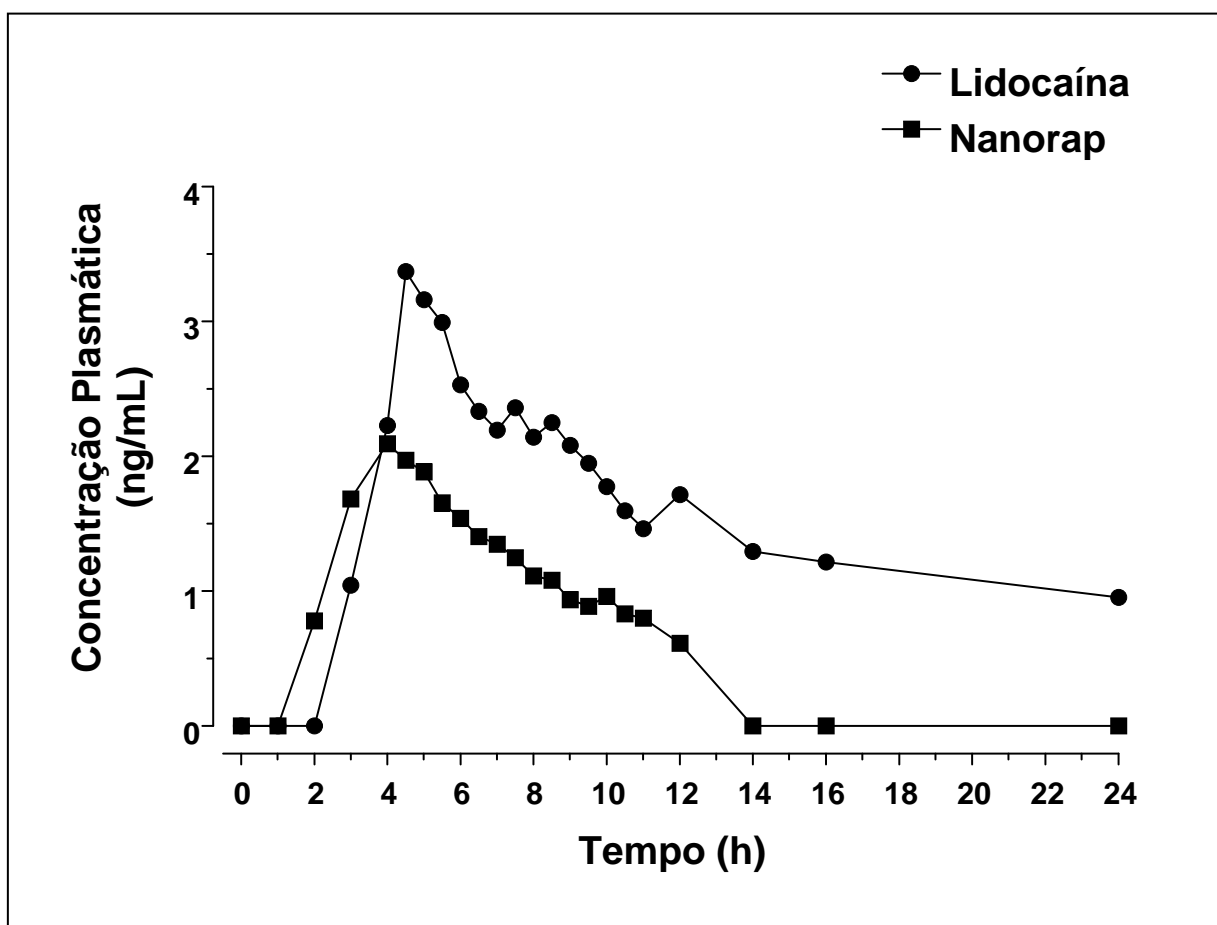
		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	14.00	16.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	15.72	12.42
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	20.49	17.32
ASC0-inf extrapolado	%	23.29	28.26
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	1.95	1.33
Cúltimo	(ng/mL)	0.66	0.56
Tmax	(hr)	5.00	7.00
T1/2	(hr)	5.00	6.11
K <sub>e</sub>	(1/hr)	0.14	0.11

Participante 13 - ED290368M



		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	14.00	16.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	11.90	20.96
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	16.24	27.55
ASC0-inf extrapolado	%	26.71	23.89
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	1.67	2.34
Cúltimo	(ng/mL)	0.52	0.70
Tmax	(hr)	5.00	4.50
T1/2	(hr)	5.78	6.53
K <sub>e</sub>	(1/hr)	0.12	0.11

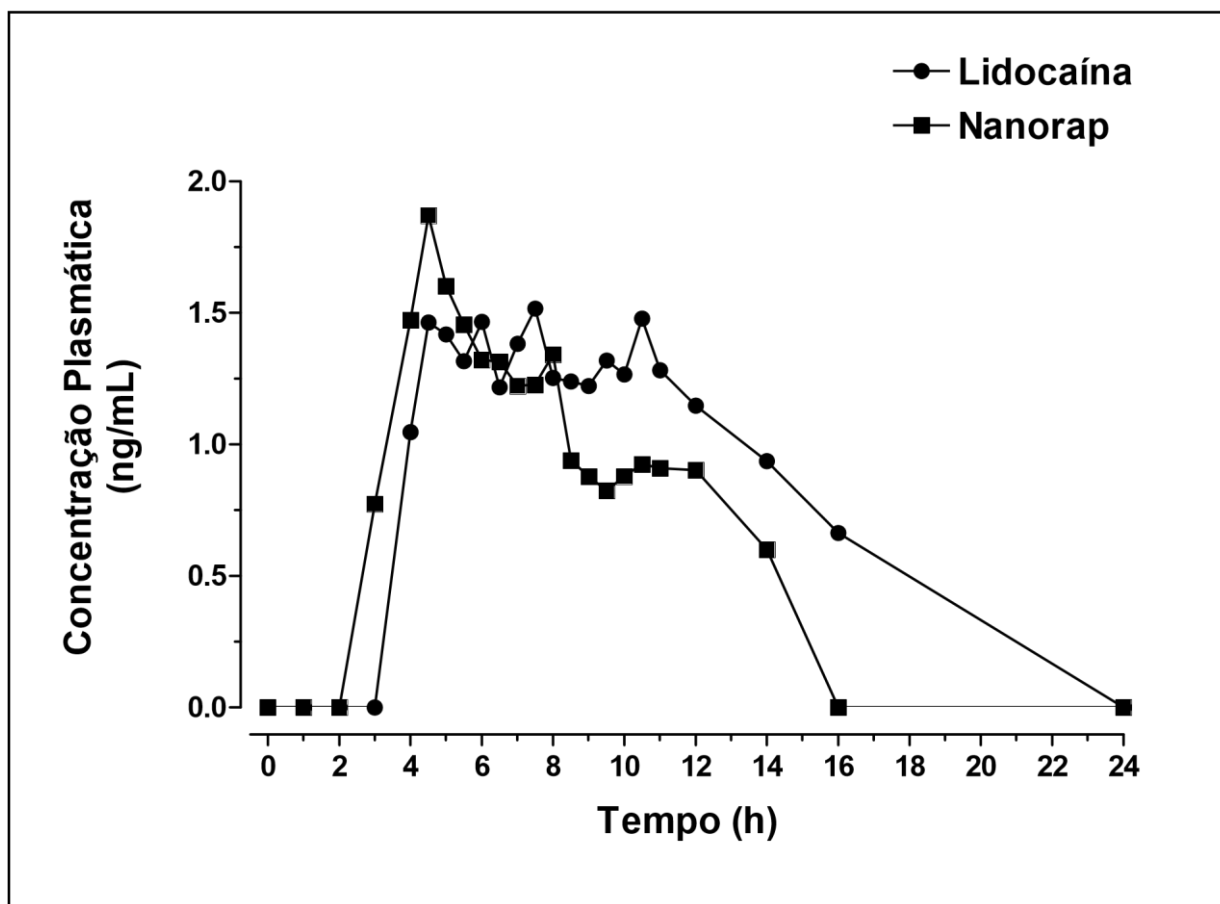
Participante 14 - PG150163M



		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	24.00	12.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	34.27	13.38
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	65.58	17.60
ASC0-inf extrapolado	%	47.75	23.96
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	3.37	2.09
Cúltimo	(ng/mL)	0.96	0.62
Tmax	(hr)	4.50	4.00
T1/2	(hr)	22.73	4.75
K <sub>e</sub>	(1/hr)	0.03	0.15

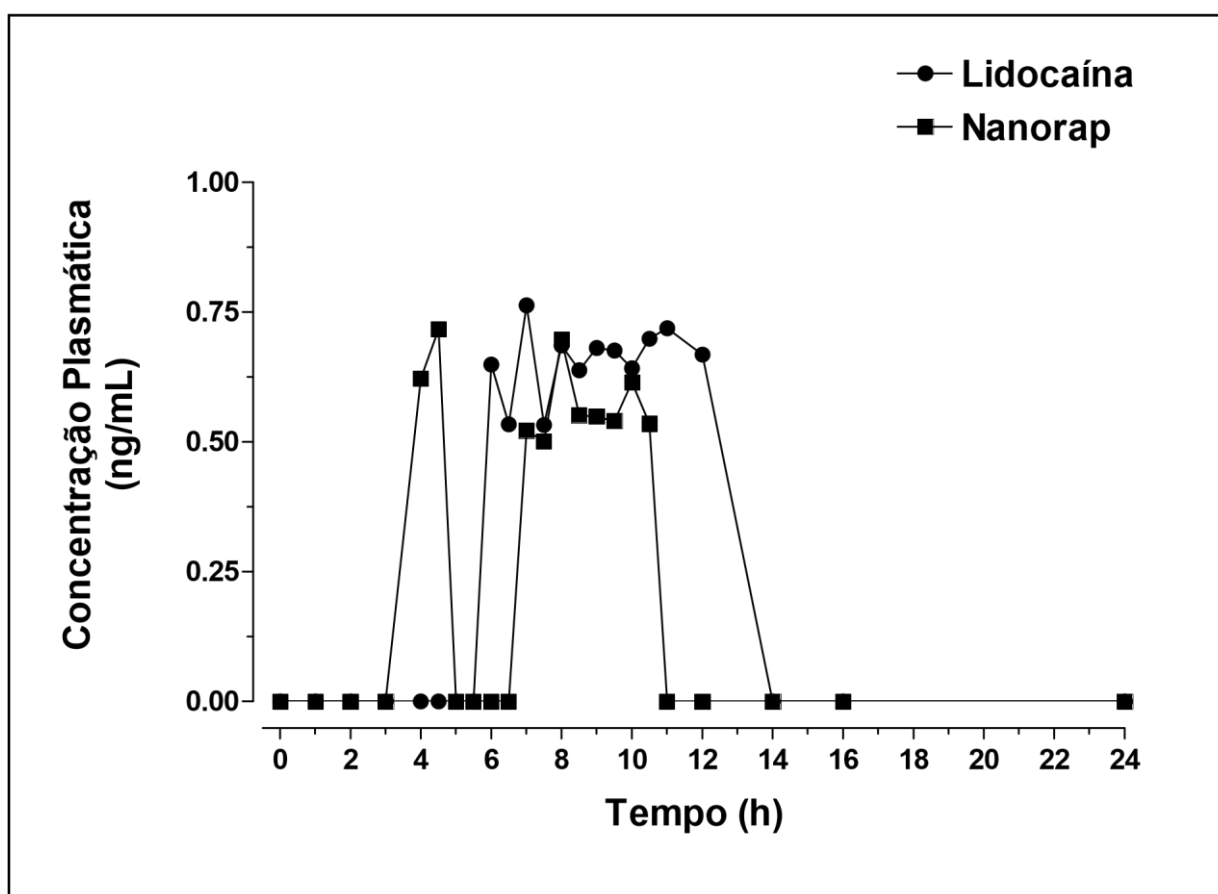


Participante 15 - RS041173M



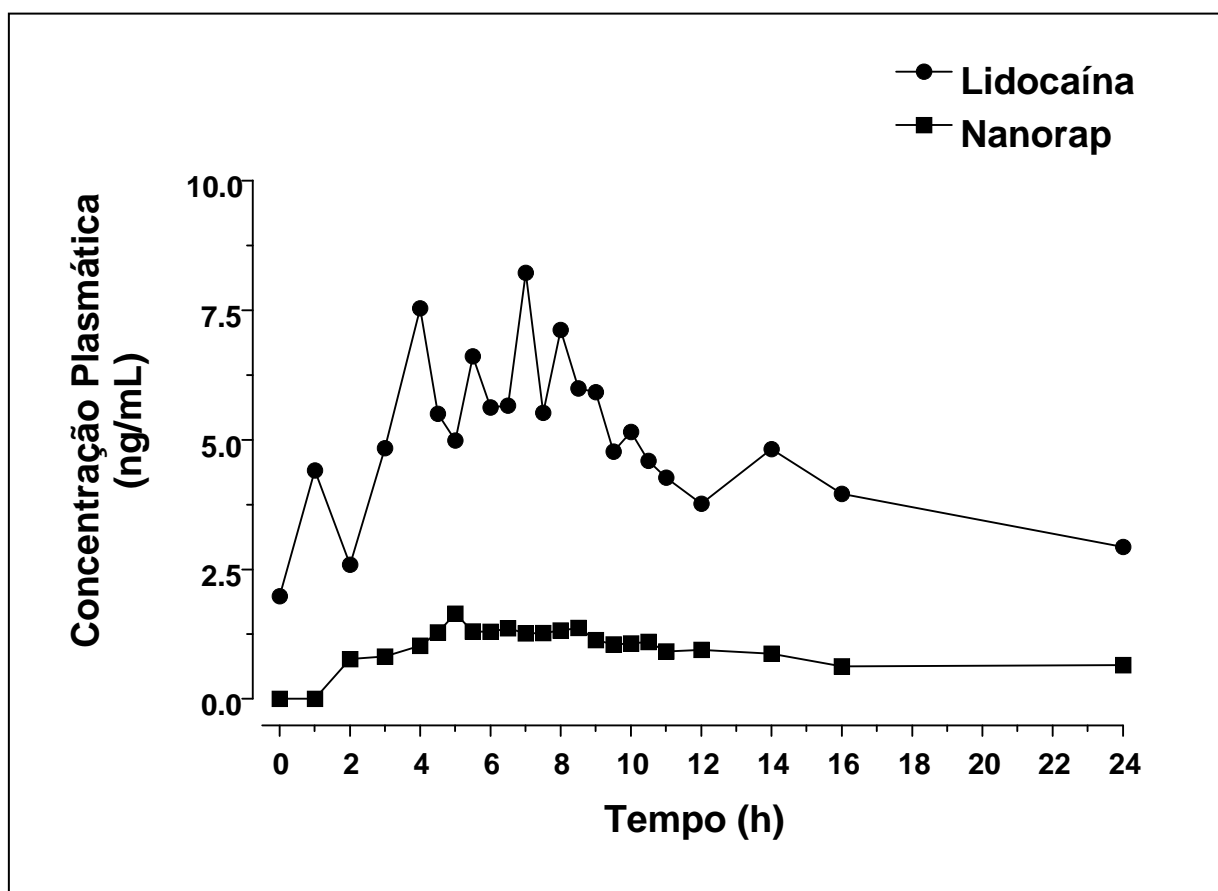
		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	16.00	14.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	14.79	12.42
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	19.69	18.62
ASC0-inf extrapolado	%	24.92	33.30
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	1.52	1.87
Cúltimo	(ng/mL)	0.66	0.60
Tmax	(hr)	7.50	4.50
T1/2	(hr)	5.12	7.15
K <sub>e</sub>	(1/hr)	0.14	0.10

Participante 16 - SF091281M



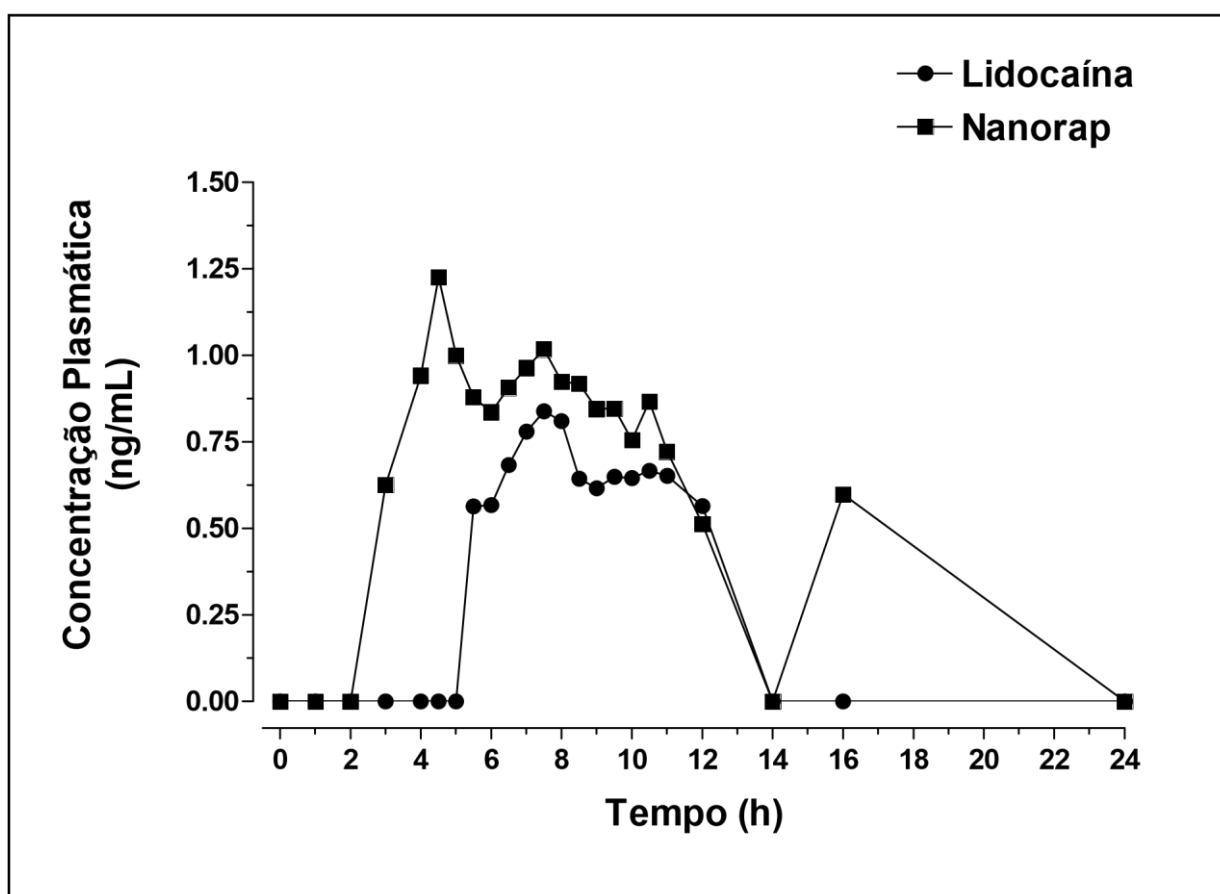
Lidocaína			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	12.00	10.50
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	4.12	2.95
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	22.46	12.22
ASC0-inf extrapolado	%	81.64	75.89
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	0.76	0.72
Cúltimo	(ng/mL)	0.67	0.54
Tmax	(hr)	7.00	4.50
T1/2	(hr)	19.03	12.02
K <sub>e</sub>	(1/hr)	0.04	0.06

Participante 17 - AO250381M



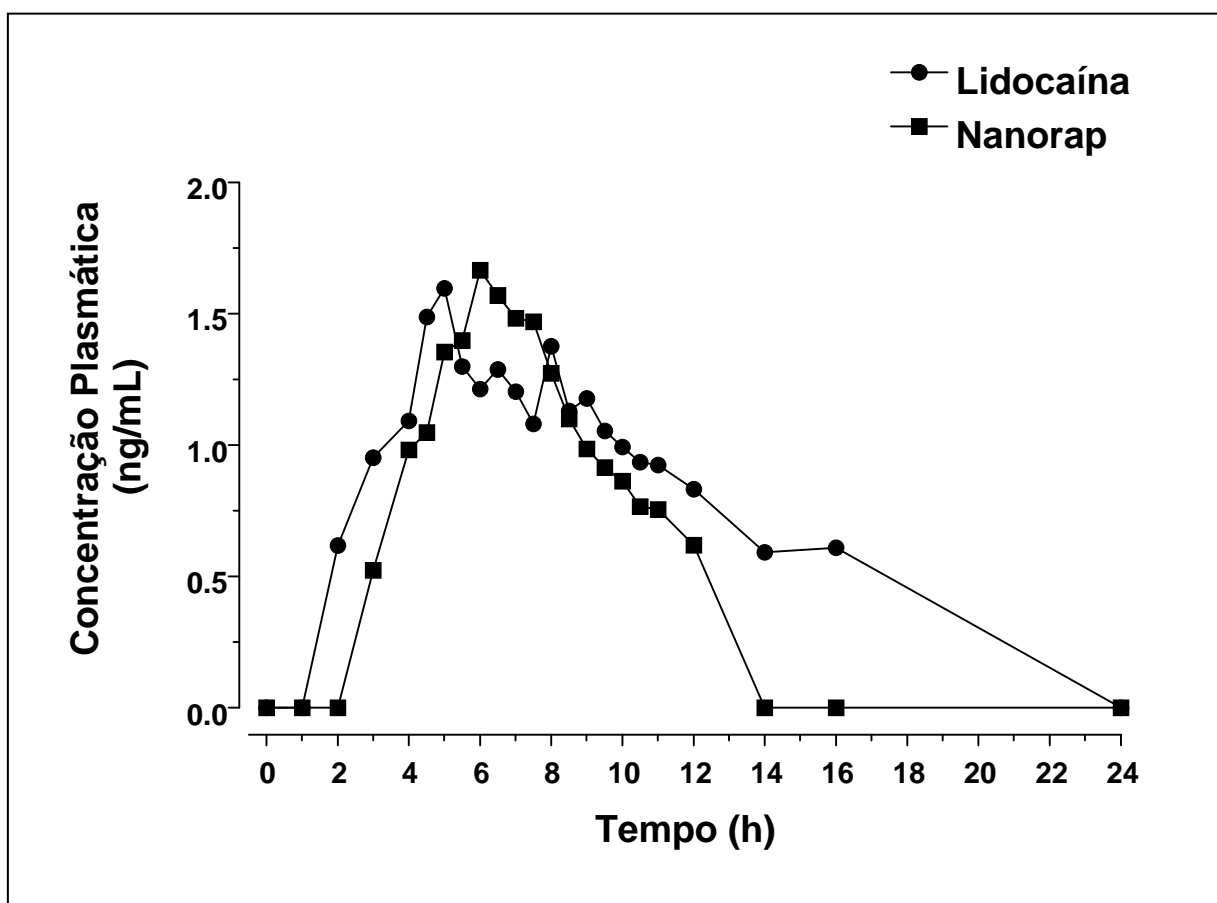
Lidocaína			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	24.00	24.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	106.29	20.20
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	169.94	33.63
ASC0-inf extrapolado	%	37.45	39.95
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	8.22	1.65
Cúltimo	(ng/mL)	2.93	0.65
T <sub>max</sub>	(hr)	7.00	5.00
T <sub>1/2</sub>	(hr)	15.04	14.31
K <sub>e</sub>	(1/hr)	0.05	0.05

Participante 18 - ES010685M



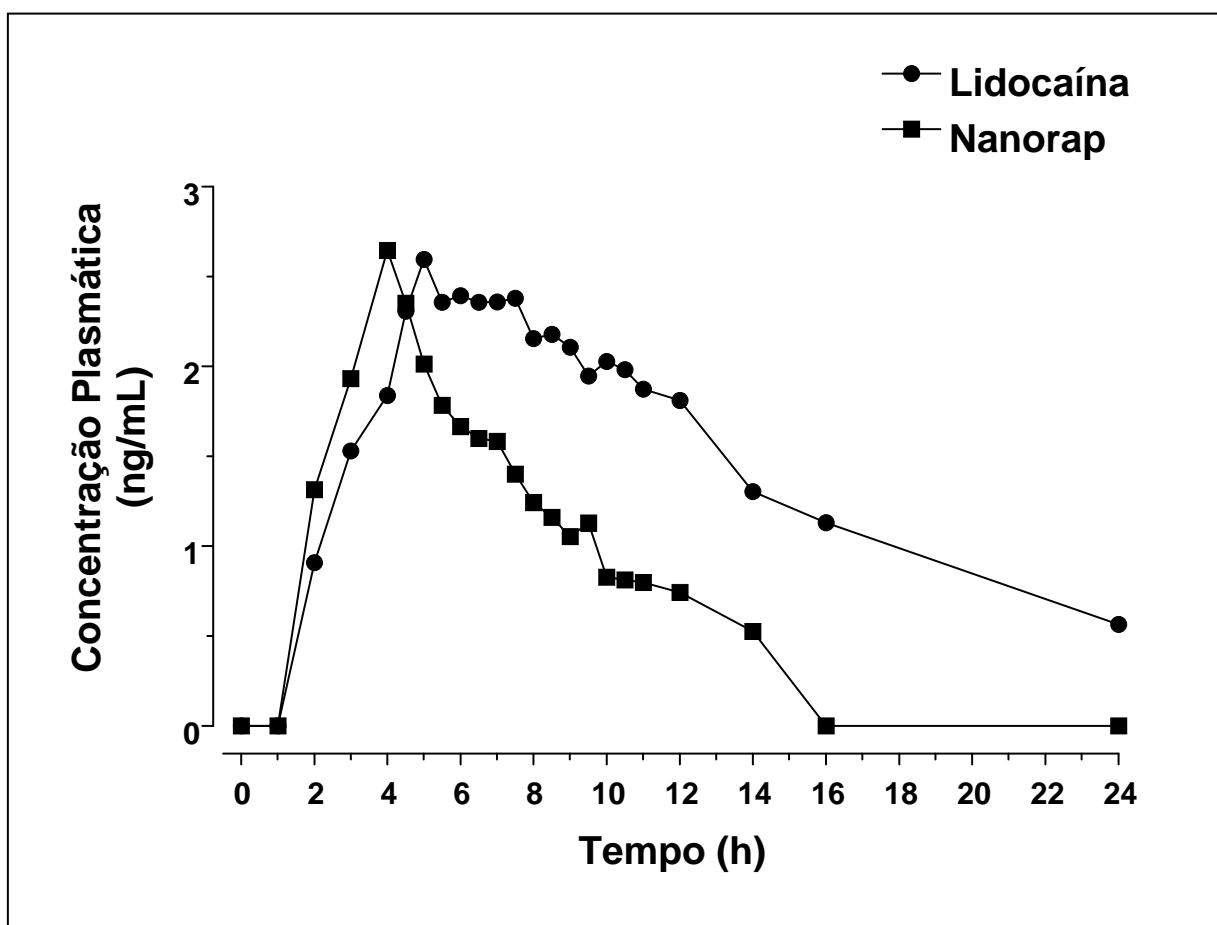
Lidocaína			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	12.00	16.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	4.50	9.24
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	9.40	17.89
ASC0-inf extrapolado	%	52.10	48.37
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	0.84	1.23
Cúltimo	(ng/mL)	0.57	0.60
Tmax	(hr)	7.50	4.50
T1/2	(hr)	6.01	10.01
K <sub>e</sub>	(1/hr)	0.12	0.07

Participante 19 - JS160990M



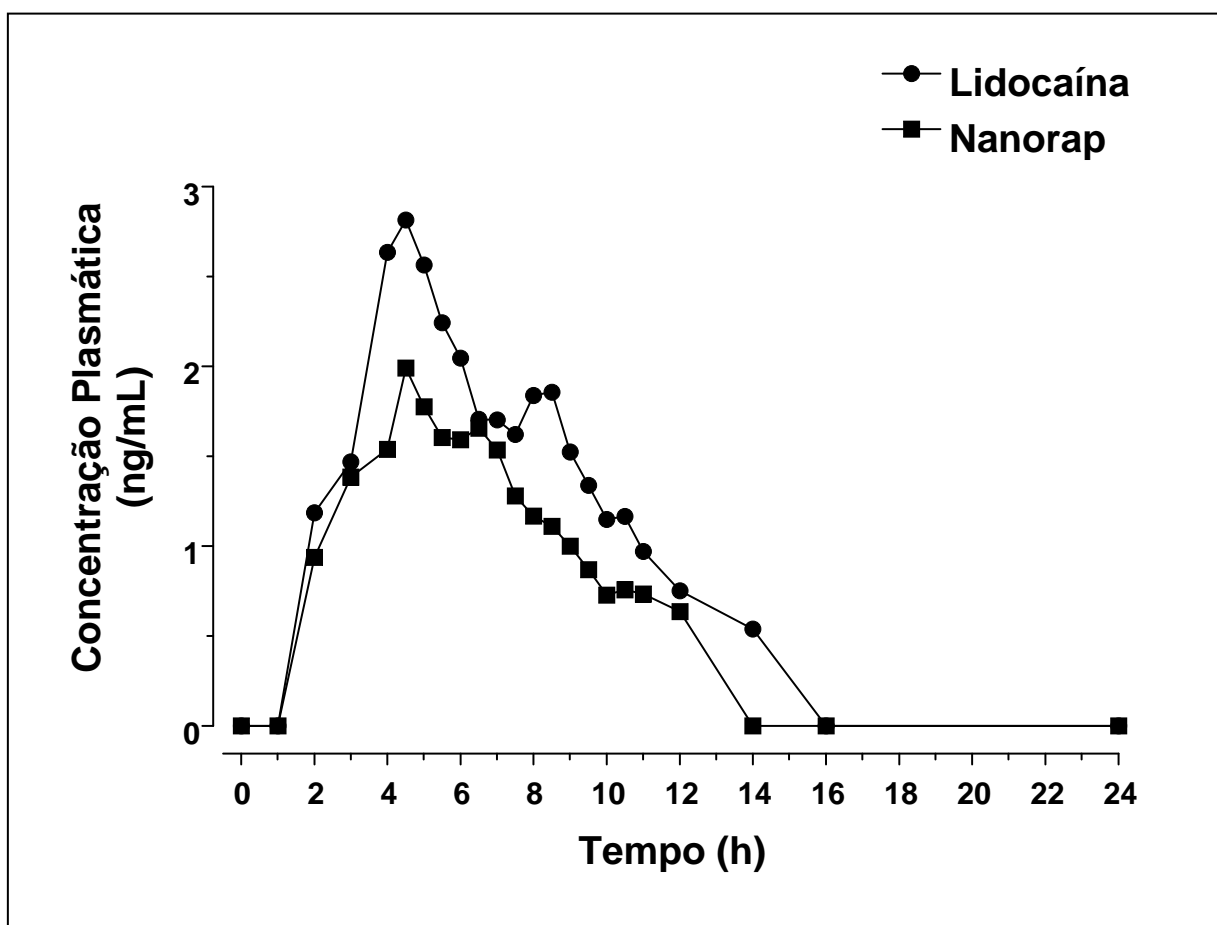
		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	16.00	12.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	14.05	10.09
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	19.93	14.03
ASC0-inf extrapolado	%	29.52	28.13
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	1.60	1.67
Cúltimo	(ng/mL)	0.61	0.62
Tmax	(hr)	5.00	6.00
T1/2	(hr)	6.69	4.41
K <sub>e</sub>	(1/hr)	0.10	0.16

Participante 20 - JB131077M



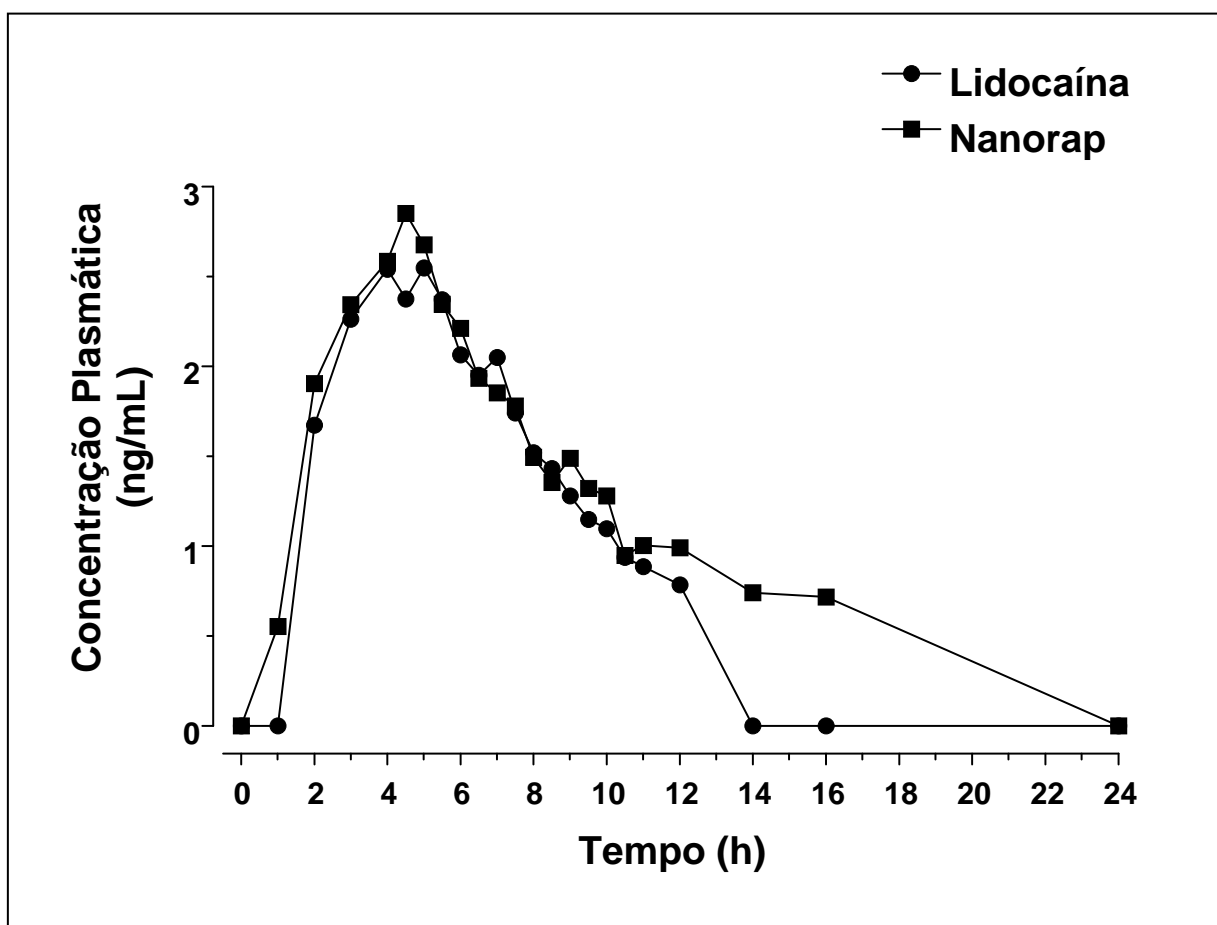
		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	24.00	14.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	33.05	16.79
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	39.76	20.24
ASC0-inf extrapolado	%	16.86	17.05
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	2.60	2.65
Cúltimo	(ng/mL)	0.57	0.53
T <sub>max</sub>	(hr)	5.00	4.00
T <sub>1/2</sub>	(hr)	8.21	4.54
K <sub>e</sub>	(1/hr)	0.08	0.15

Participante 21 - MS060594M



		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	14.00	12.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	18.82	12.89
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	21.40	16.53
ASC0-inf extrapolado	%	12.05	22.01
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	2.82	1.99
Cúltimo	(ng/mL)	0.54	0.64
T <sub>max</sub>	(hr)	4.50	4.50
T <sub>1/2</sub>	(hr)	3.32	3.96
K <sub>e</sub>	(1/hr)	0.21	0.18

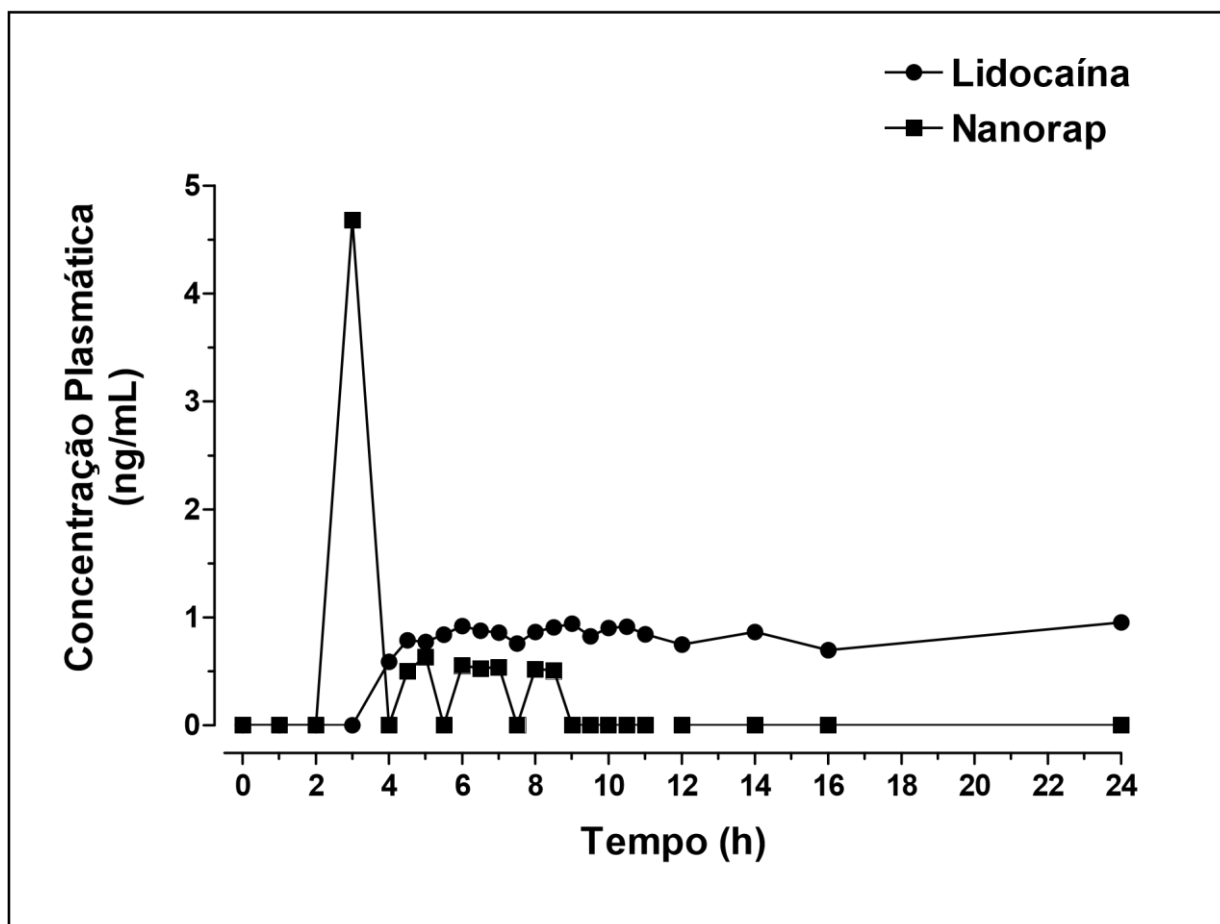
Participante 22 - PH140875M



		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	12.00	16.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	18.16	22.96
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	24.75	28.64
ASC0-inf extrapolado	%	26.61	19.84
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	2.55	2.85
Cúltimo	(ng/mL)	0.79	0.72
T <sub>max</sub>	(hr)	5.00	4.50
T <sub>1/2</sub>	(hr)	5.81	5.49
K <sub>e</sub>	(1/hr)	0.12	0.13

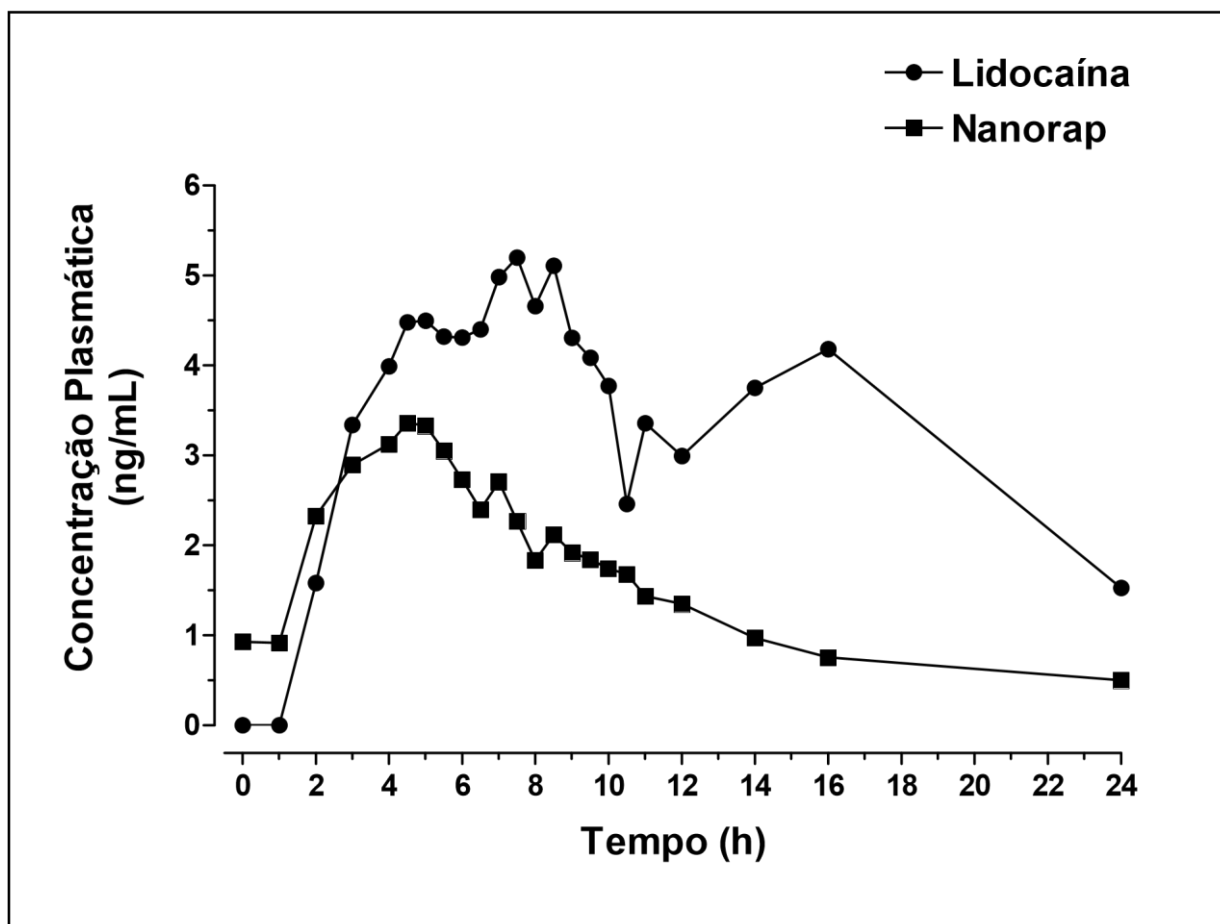


Participante 23 - RL050385M



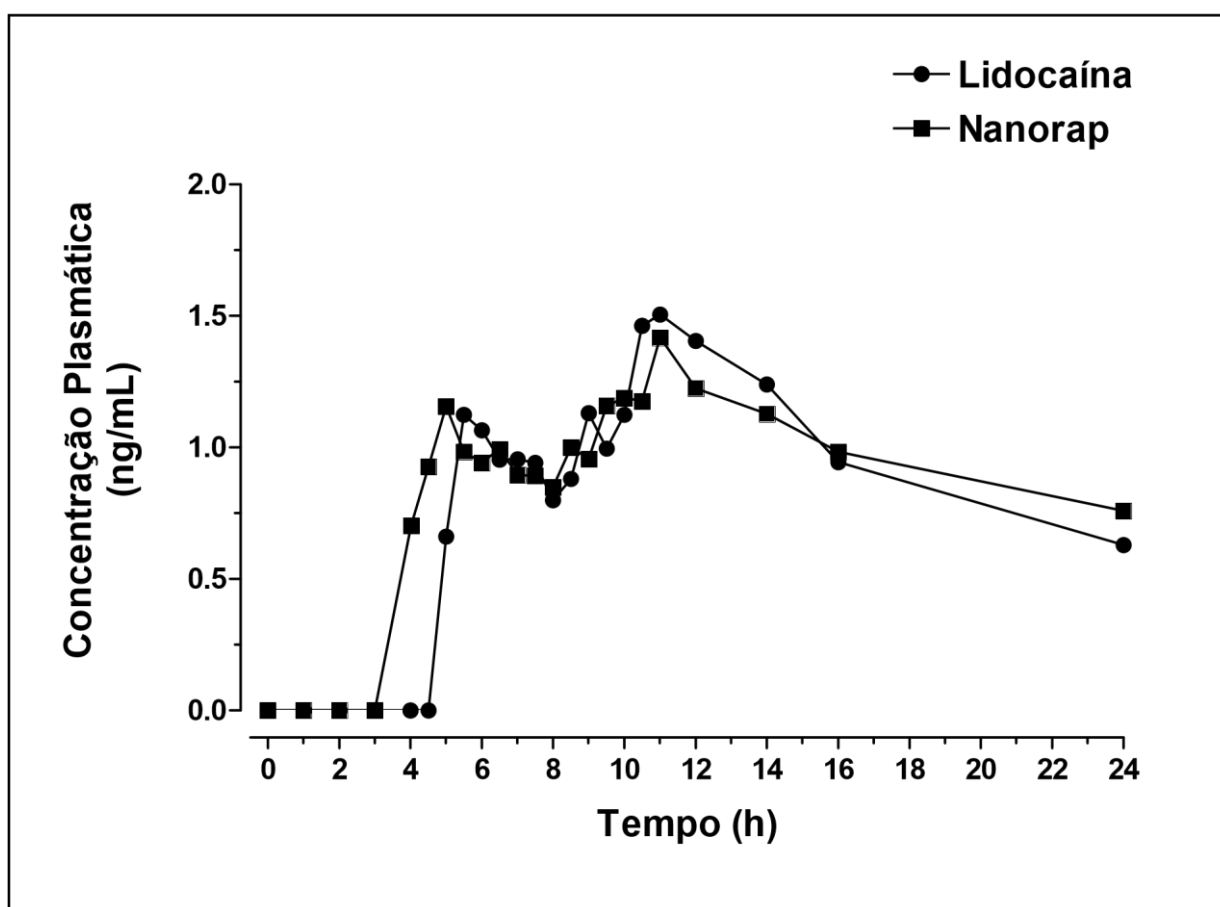
		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	24.00	8.50
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	16.82	6.45
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	-	20.05
ASC0-inf extrapolado	%	-	67.81
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	0.95	4.68
Cúltimo	(ng/mL)	0.95	0.51
T <sub>max</sub>	(hr)	24.00	3.00
T <sub>1/2</sub>	(hr)	-	18.48
K <sub>e</sub>	(1/hr)	-	0.04

Participante 24 - RS300890M



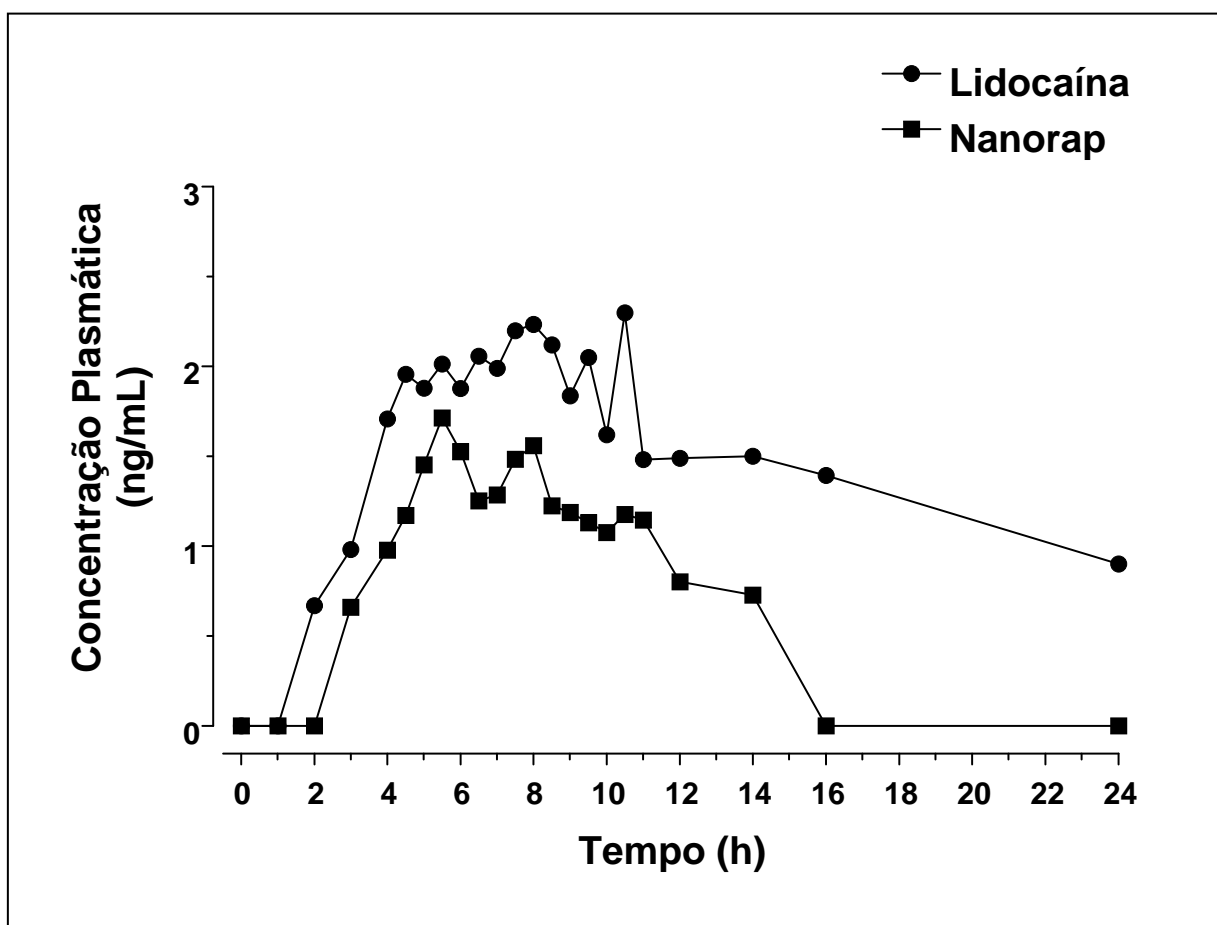
		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	24.00	24.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	77.74	35.27
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	93.01	40.03
ASC0-inf extrapolado	%	16.42	11.89
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	5.20	3.36
Cúltimo	(ng/mL)	1.53	0.50
T <sub>max</sub>	(hr)	7.50	4.50
T <sub>1/2</sub>	(hr)	6.93	6.60
K <sub>e</sub>	(1/hr)	0.10	0.11

Participante 25 - TF021090F



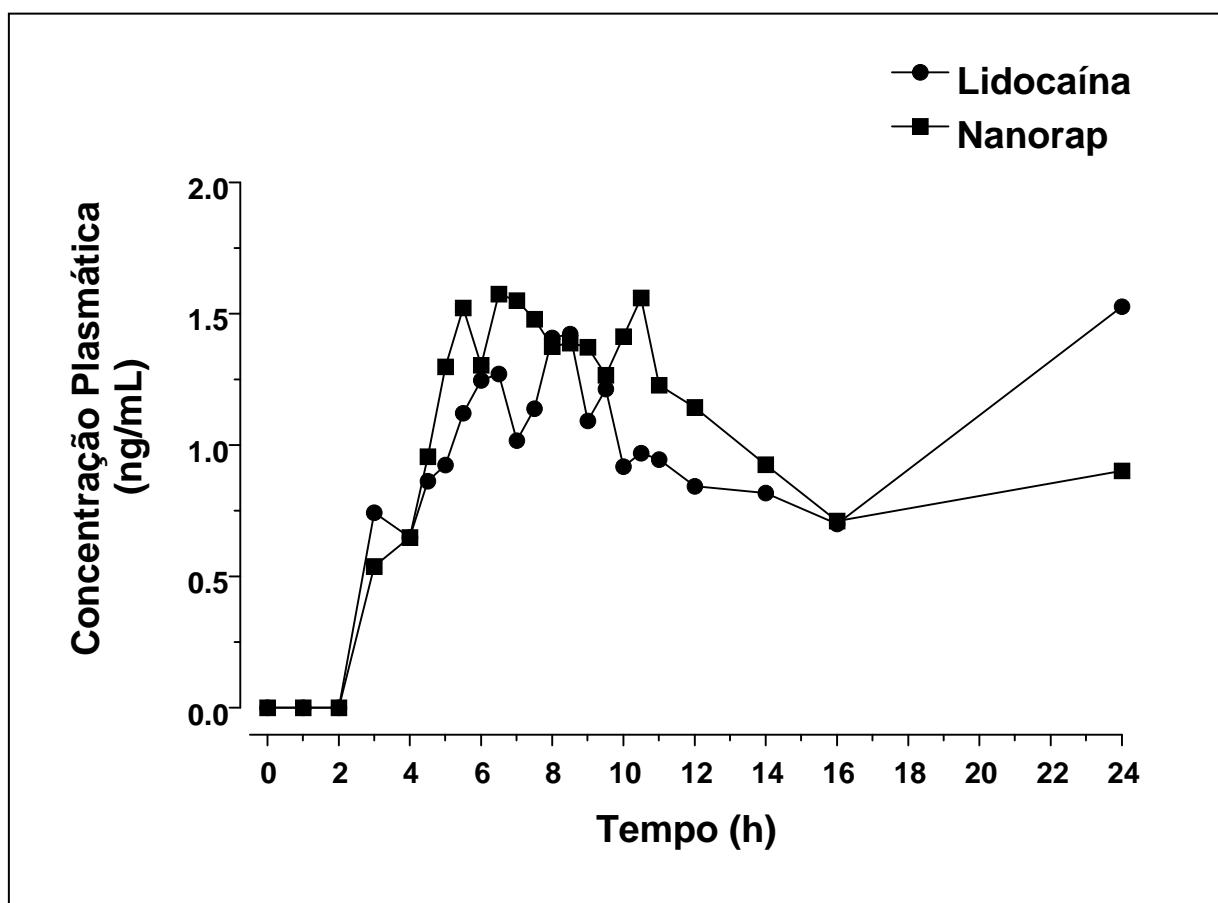
		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	24.00	24.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	19.00	20.19
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	28.46	39.43
ASC0-inf extrapolado	%	33.25	48.80
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	1.51	1.42
Cúltimo	(ng/mL)	0.63	0.76
Tmax	(hr)	11.00	11.00
T1/2	(hr)	10.43	17.57
K <sub>e</sub>	(1/hr)	0.07	0.04

Participante 26 - AS090686F



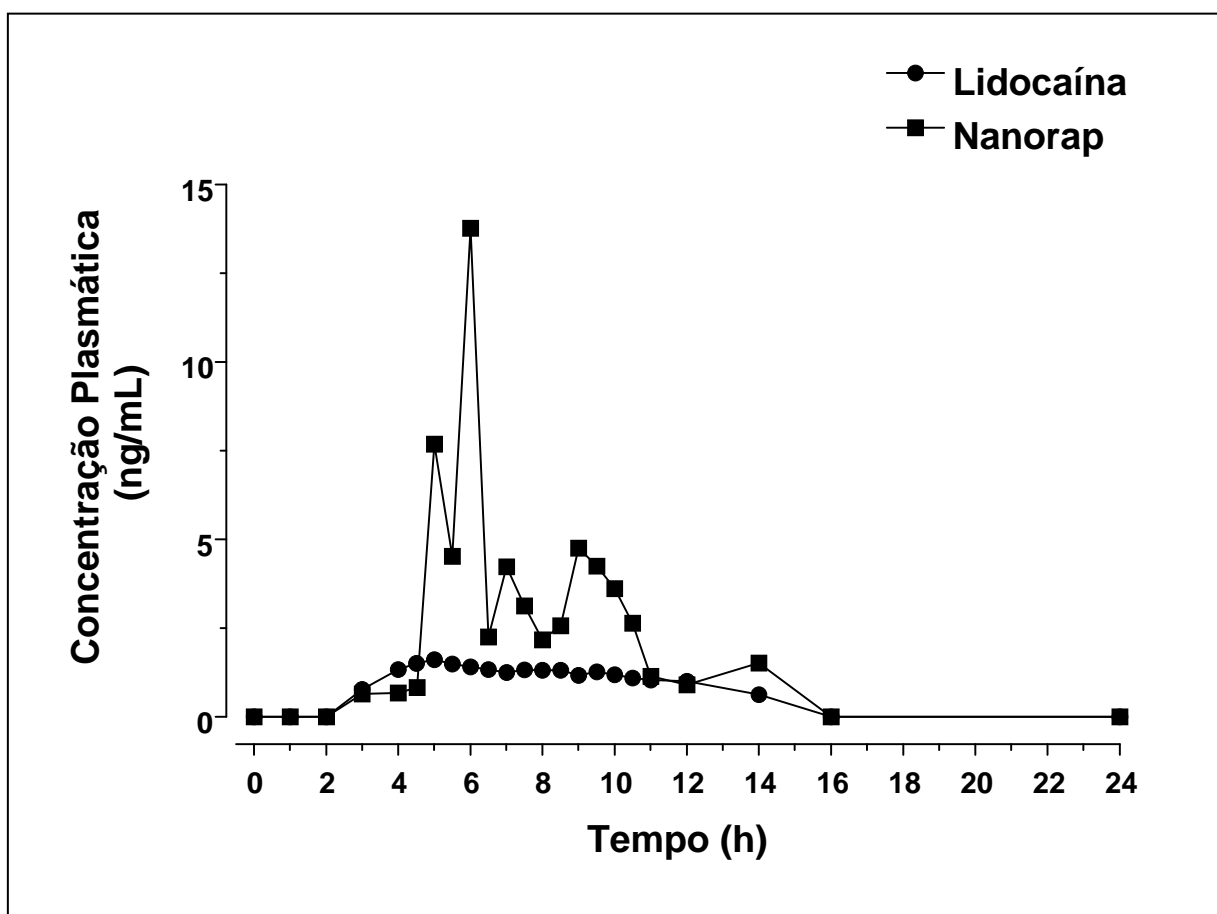
		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	24.00	14.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	32.93	12.81
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	50.30	19.34
ASC0-inf extrapolado	%	34.52	33.76
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	2.30	1.71
Cúltimo	(ng/mL)	0.90	0.73
T <sub>max</sub>	(hr)	10.50	5.50
T <sub>1/2</sub>	(hr)	13.34	6.21
K <sub>e</sub>	(1/hr)	0.05	0.11

Participante 27 - HM300896F



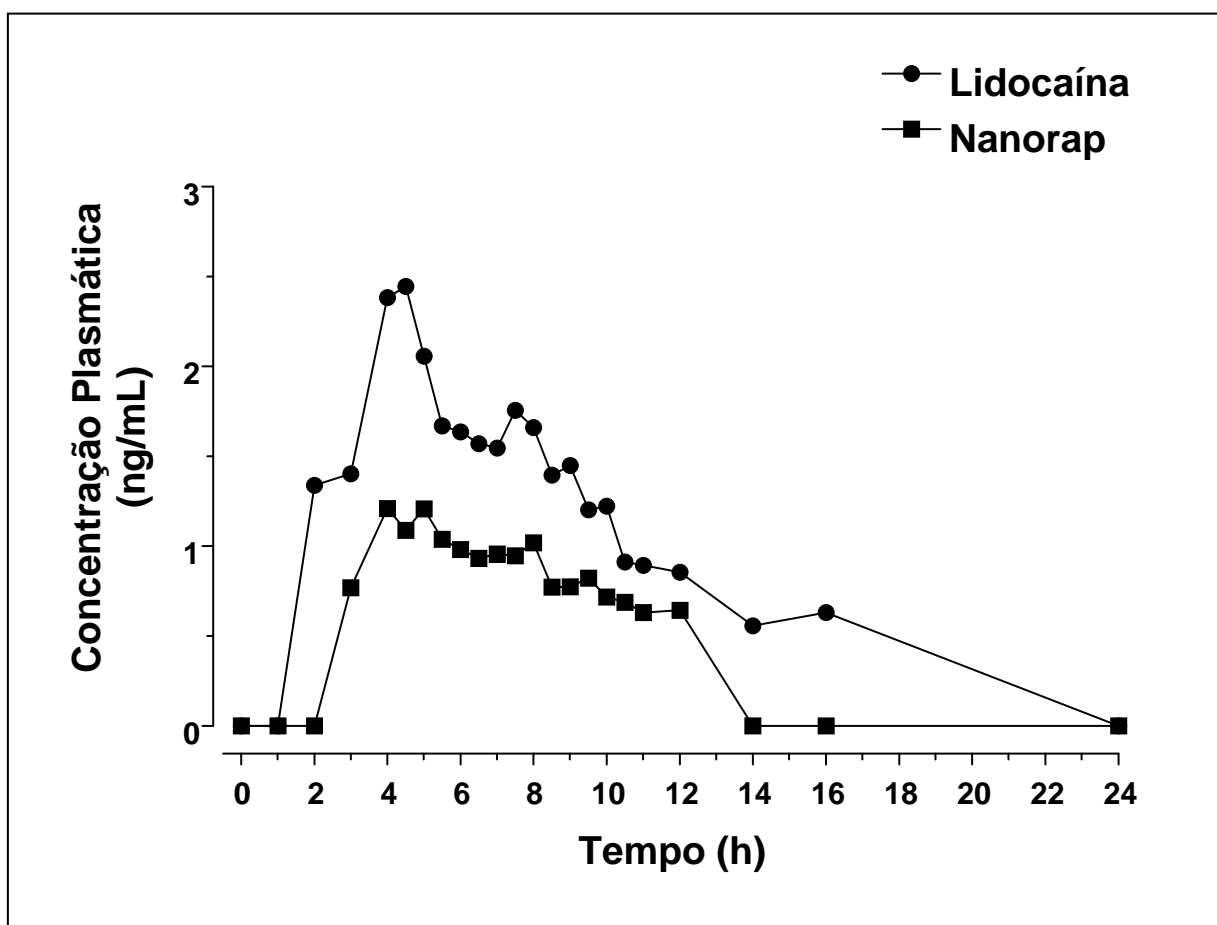
		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	24.00	24.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	21.76	21.72
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	-	43.76
ASC0-inf extrapolado	%	-	50.36
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	1.53	1.58
Cúltimo	(ng/mL)	1.53	0.90
Tmax	(hr)	24.00	6.50
T1/2	(hr)	-	16.92
K <sub>e</sub>	(1/hr)	-	0.04

Participante 28 - AL230791F



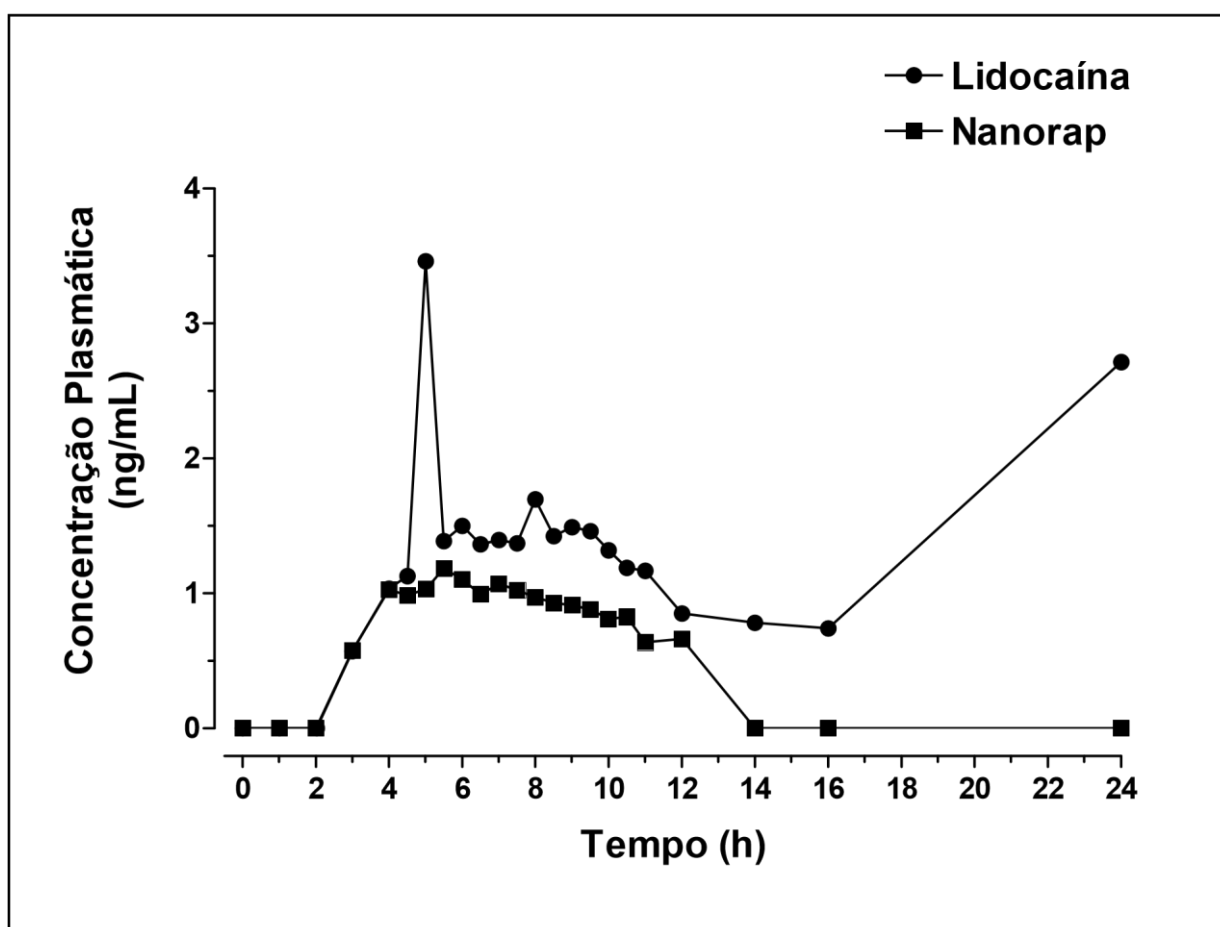
		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	14.00	14.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	13.36	33.06
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	17.59	38.27
ASC0-inf extrapolado	%	24.02	13.62
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	1.62	13.77
Cúltimo	(ng/mL)	0.63	1.53
T <sub>max</sub>	(hr)	5.00	6.00
T <sub>1/2</sub>	(hr)	4.66	2.37
K <sub>e</sub>	(1/hr)	0.15	0.29

Participante 30 - RA310572F



		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	16.00	12.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	18.50	8.45
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	23.81	16.26
ASC0-inf extrapolado	%	22.31	48.01
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	2.45	1.21
Cúltimo	(ng/mL)	0.63	0.65
T <sub>max</sub>	(hr)	4.50	4.00
T <sub>1/2</sub>	(hr)	5.84	8.39
K <sub>e</sub>	(1/hr)	0.12	0.08

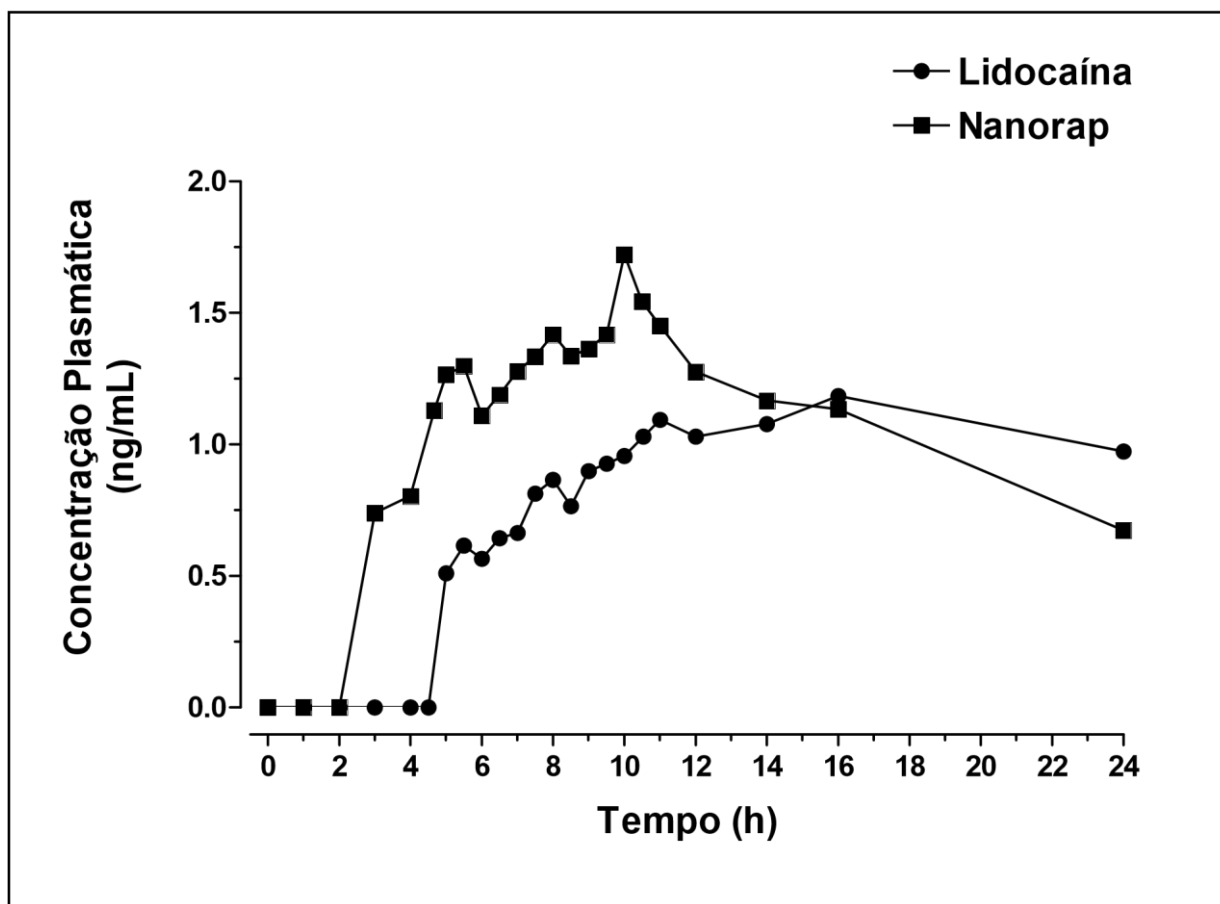
Participante 31 - DR040690F



		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	24.00	12.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	29.73	8.52
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	-	15.03
ASC0-inf extrapolado	%	-	43.29
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	3.46	1.19
Cúltimo	(ng/mL)	2.72	0.66
T <sub>max</sub>	(hr)	5.00	5.50
T <sub>1/2</sub>	(hr)	-	6.81
K <sub>e</sub>	(1/hr)	-	0.10

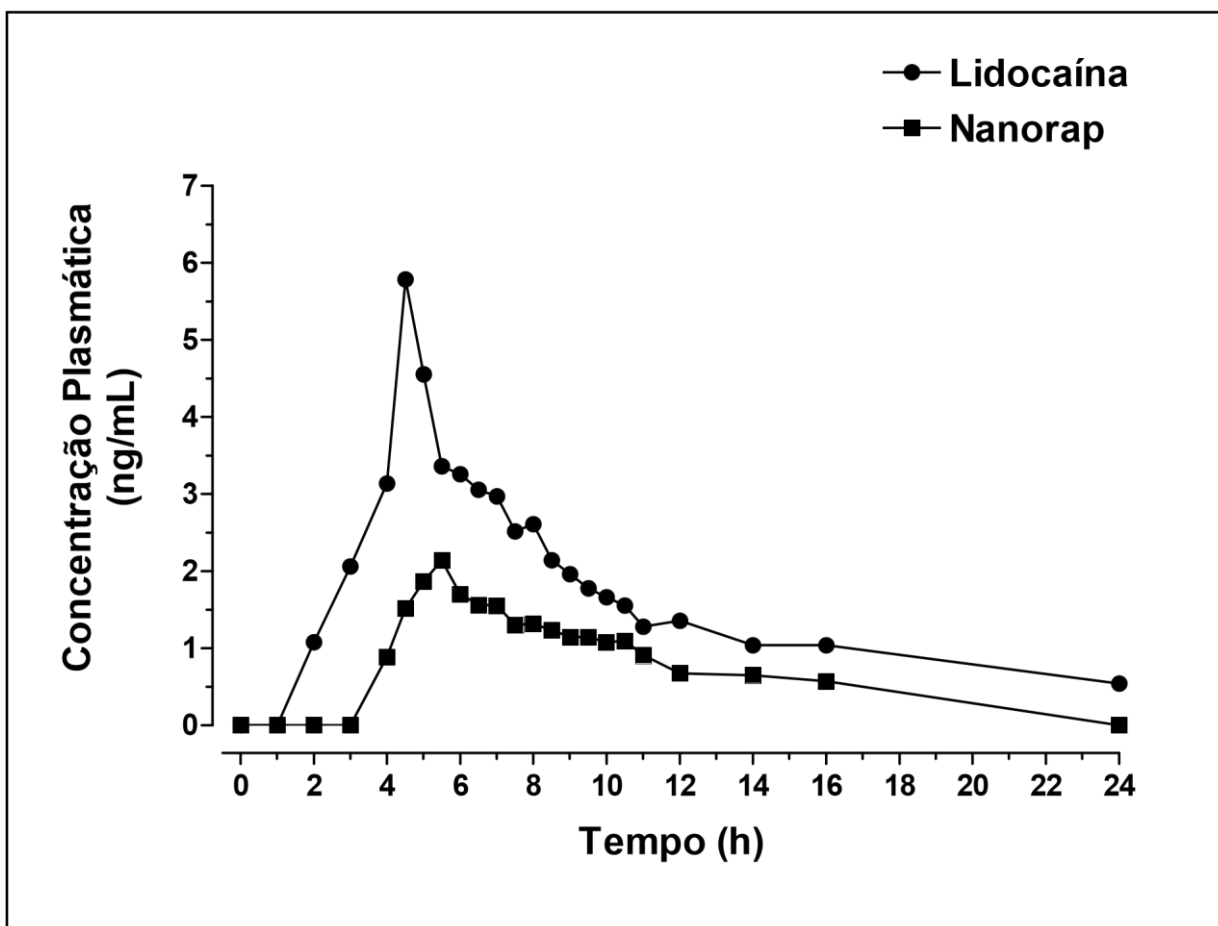


Participante 32 - RC161268F



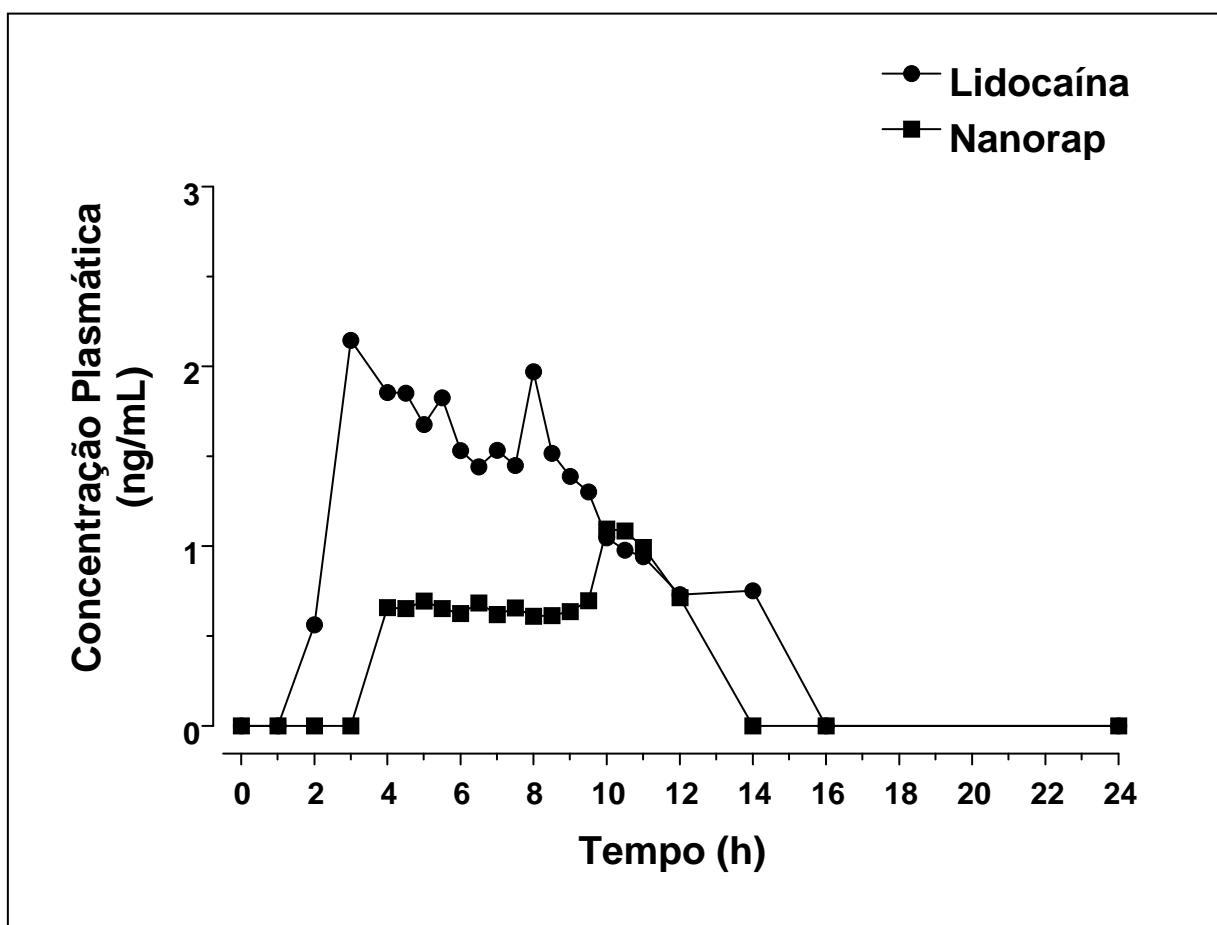
		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	24.00	24.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	18.96	23.71
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	-	35.31
ASC0-inf extrapolado	%	-	32.85
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	1.18	1.72
Cúltimo	(ng/mL)	0.97	0.67
Tmax	(hr)	16.00	10.00
T1/2	(hr)	-	11.95
K <sub>e</sub>	(1/hr)	-	0.06

Participante 33 - KJ280892F



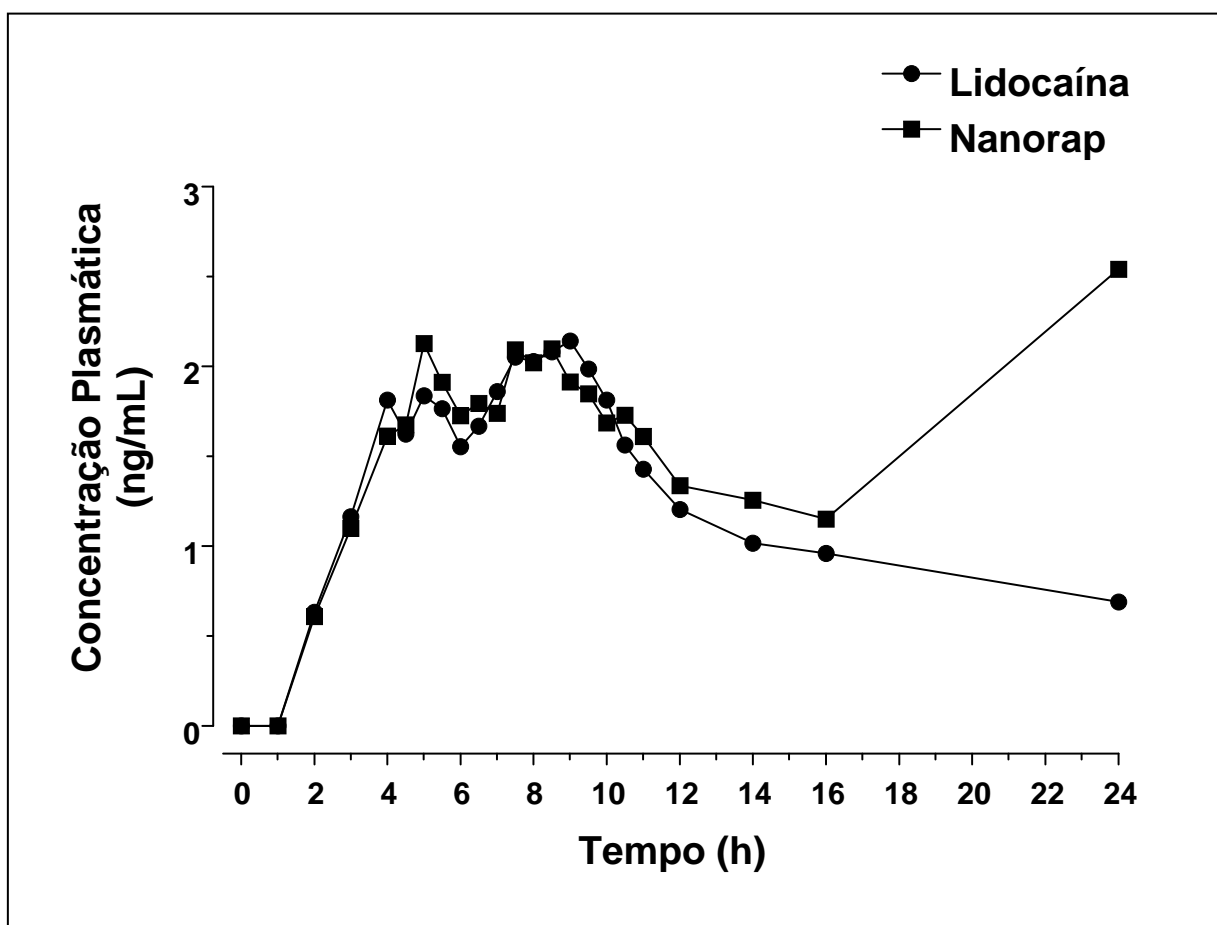
		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	24.00	16.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	36.53	13.56
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	43.96	18.53
ASC0-inf extrapolado	%	16.89	26.82
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	5.79	2.14
Cúltimo	(ng/mL)	0.54	0.57
T <sub>max</sub>	(hr)	4.50	5.50
T <sub>1/2</sub>	(hr)	9.48	6.02
K <sub>e</sub>	(1/hr)	0.07	0.12

Participante 34 - AS120880F



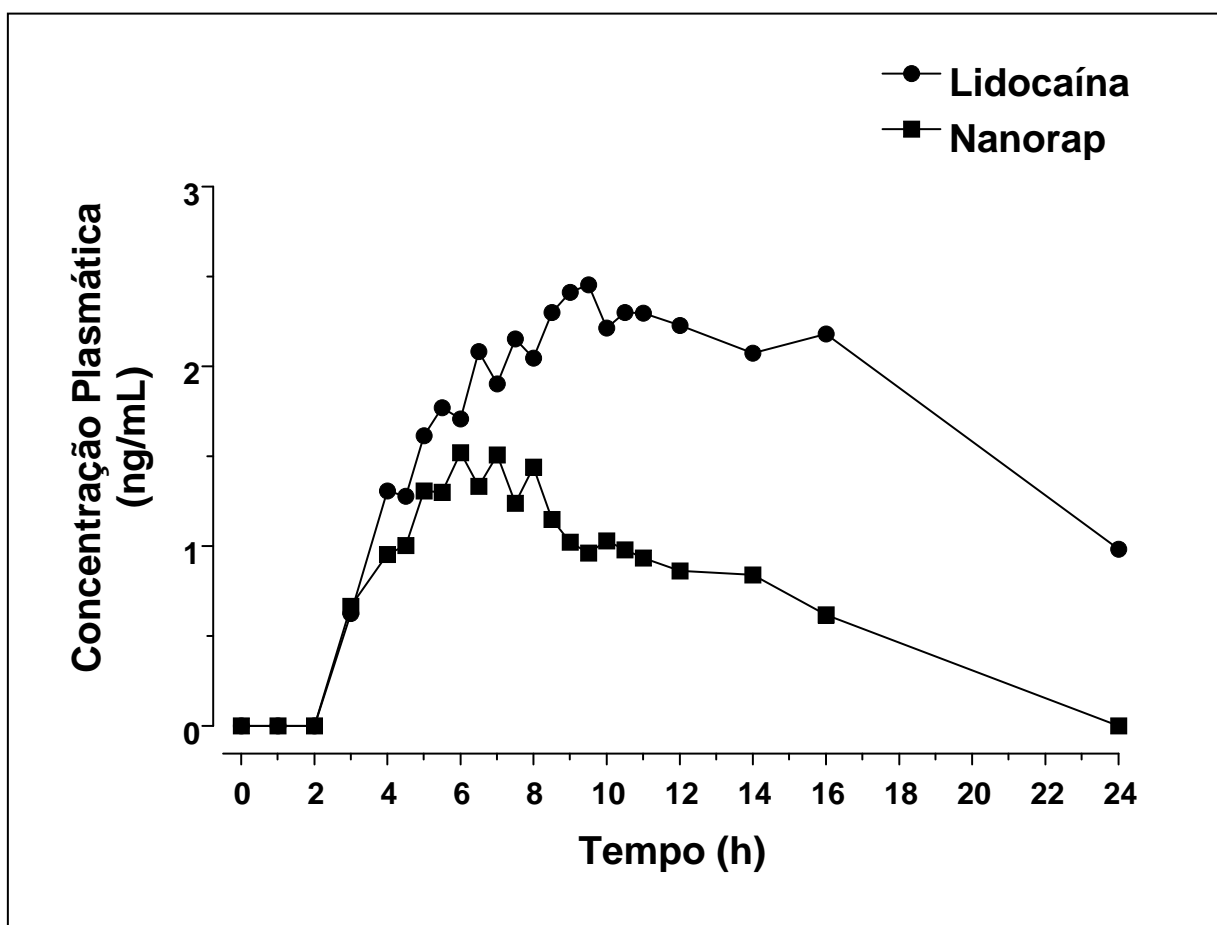
		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	14.00	12.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	16.42	6.26
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	21.04	8.77
ASC0-inf extrapolado	%	21.98	28.57
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	2.15	1.10
Cúltimo	(ng/mL)	0.75	0.72
T <sub>max</sub>	(hr)	3.00	10.00
T <sub>1/2</sub>	(hr)	4.26	2.43
K <sub>e</sub>	(1/hr)	0.16	0.29

Participante 35 - AS070182F



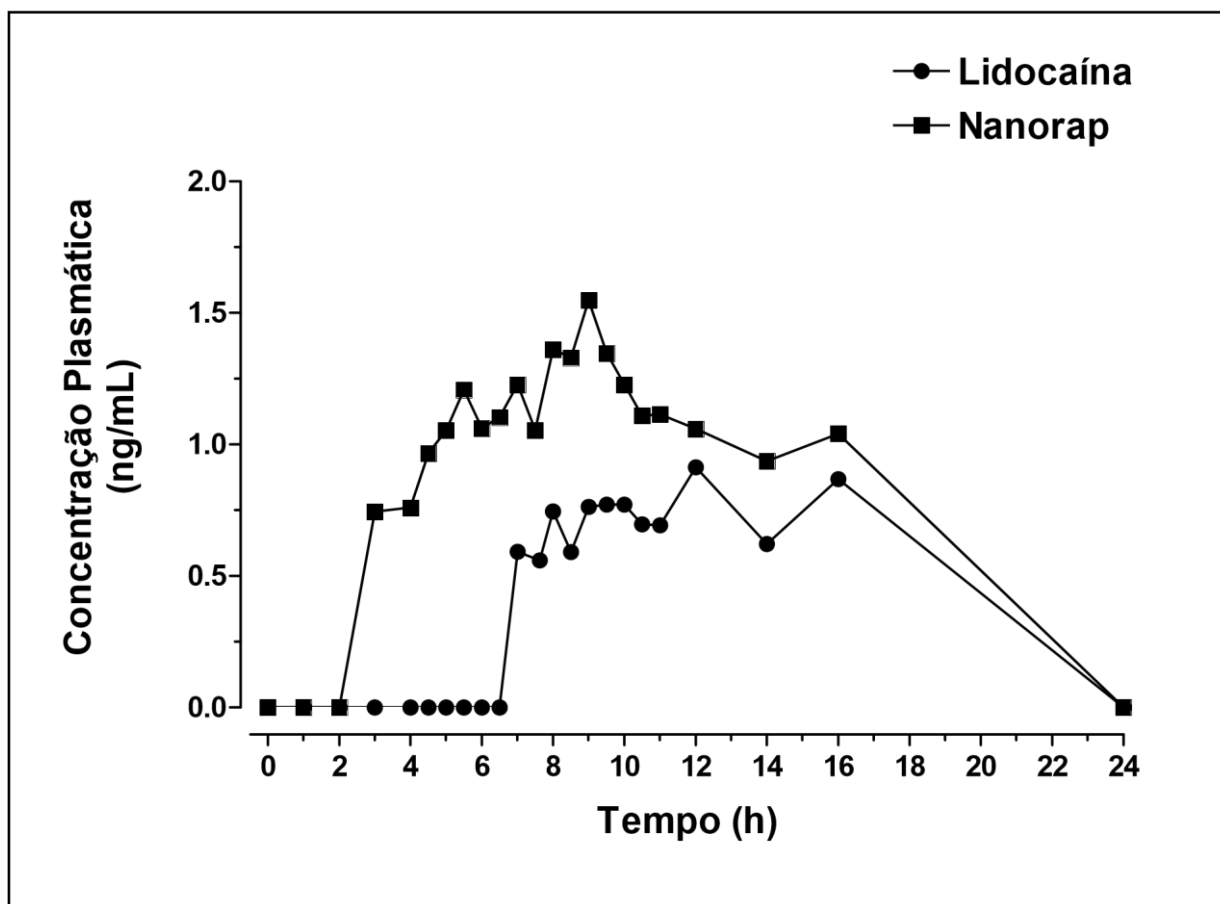
		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	24.00	24.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	27.62	36.75
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	45.19	-
ASC0-inf extrapolado	%	38.86	-
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	2.14	2.54
Cúltimo	(ng/mL)	0.69	2.54
T <sub>max</sub>	(hr)	9.00	24.00
T <sub>1/2</sub>	(hr)	17.62	-
K <sub>e</sub>	(1/hr)	0.04	-

Participante 36 - BS120295F



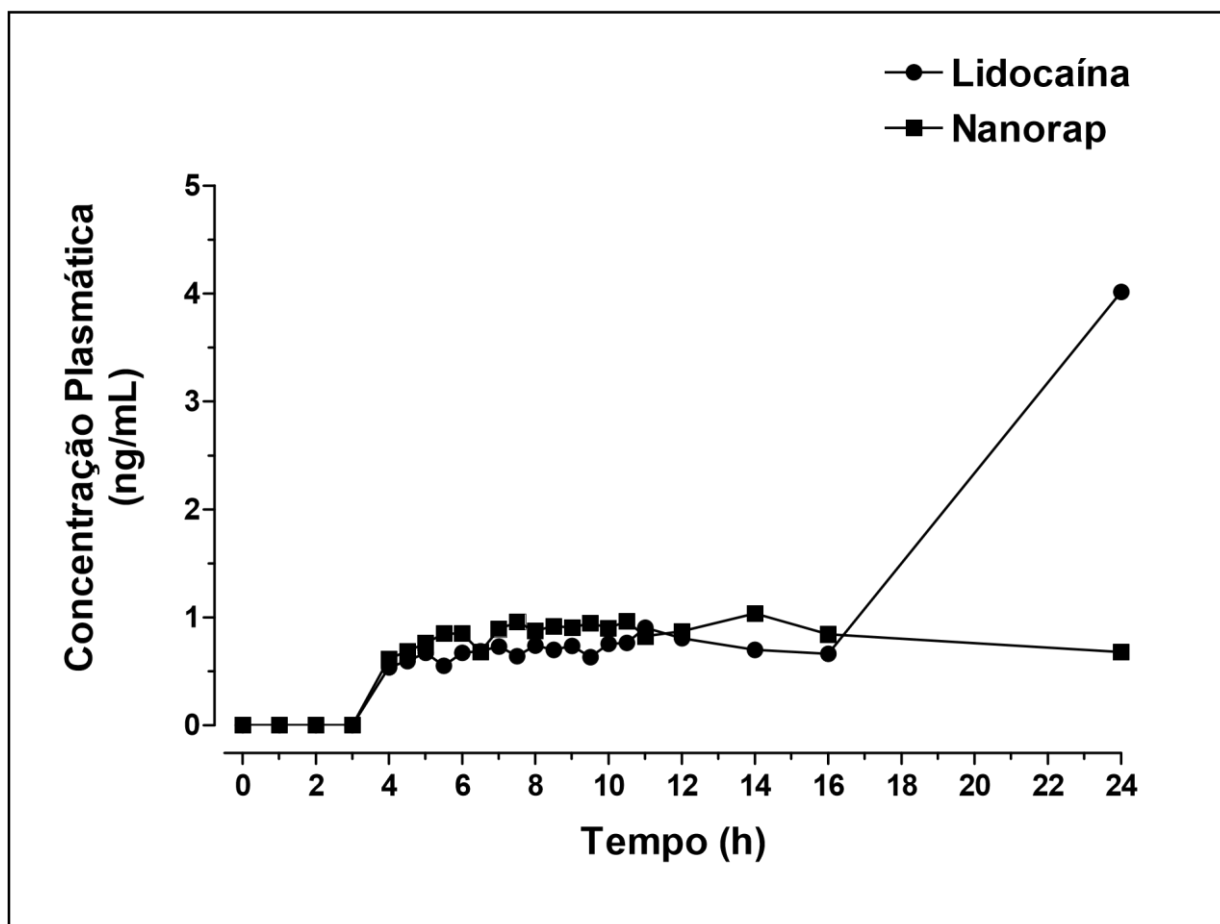
		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	24.00	16.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	38.79	13.58
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	50.86	21.81
ASC0-inf extrapolado	%	23.73	37.74
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	2.46	1.52
Cúltimo	(ng/mL)	0.99	0.62
T <sub>max</sub>	(hr)	9.50	6.00
T <sub>1/2</sub>	(hr)	8.49	9.23
K <sub>e</sub>	(1/hr)	0.08	0.08

Participante 37 - LP300575F



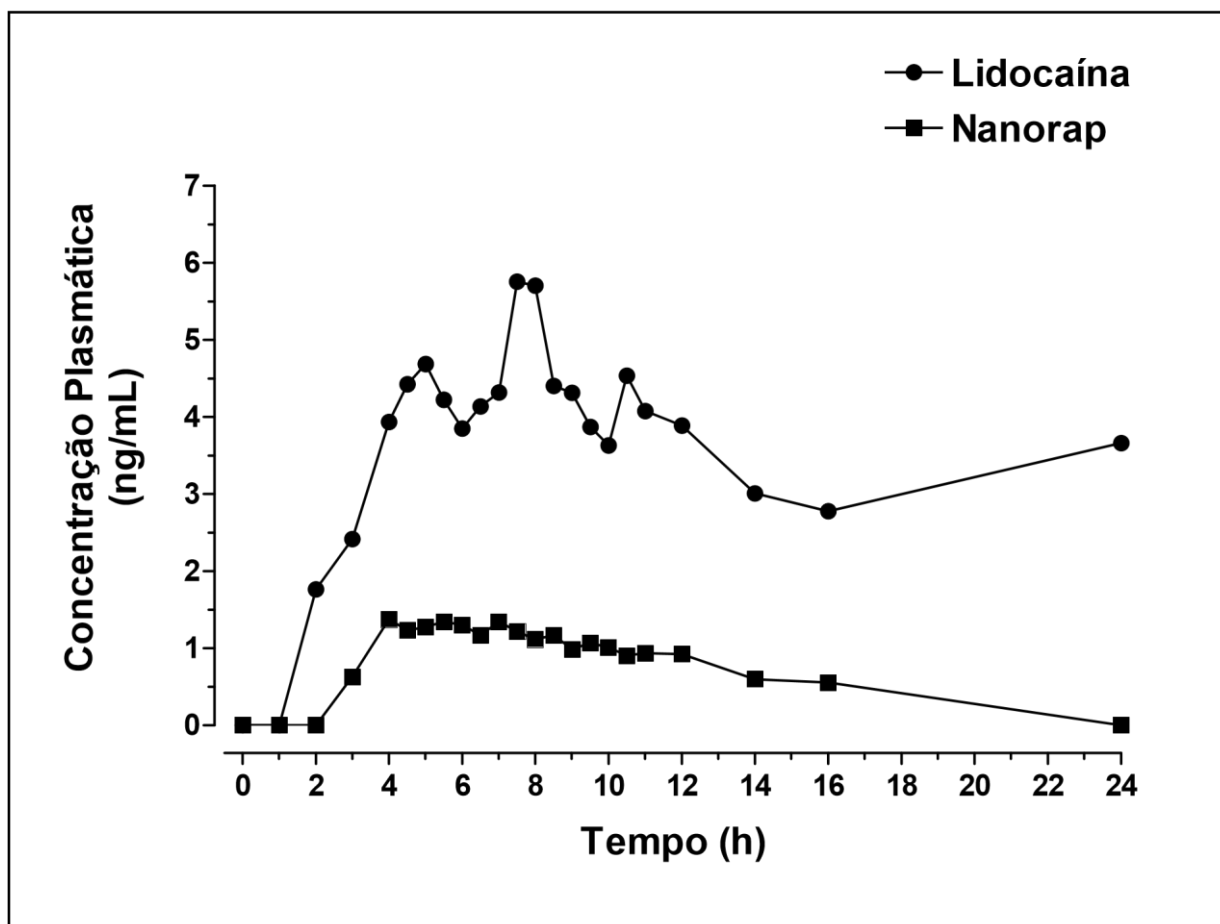
		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	16.00	16.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	6.74	14.46
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	-	41.49
ASC0-inf extrapolado	%	-	65.16
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	0.91	1.55
Cúltimo	(ng/mL)	0.87	1.04
Tmax	(hr)	12.00	9.00
T1/2	(hr)	-	18.00
K <sub>e</sub>	(1/hr)	-	0.04

Participante 38 - IC100890F



		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	24.00	24.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	27.51	17.00
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	-	-
ASC0-inf extrapolado	%	-	-
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	4.01	1.04
Cúltimo	(ng/mL)	4.01	0.68
T <sub>max</sub>	(hr)	24.00	14.00
T <sub>1/2</sub>	(hr)	-	-
K <sub>e</sub>	(1/hr)	-	-

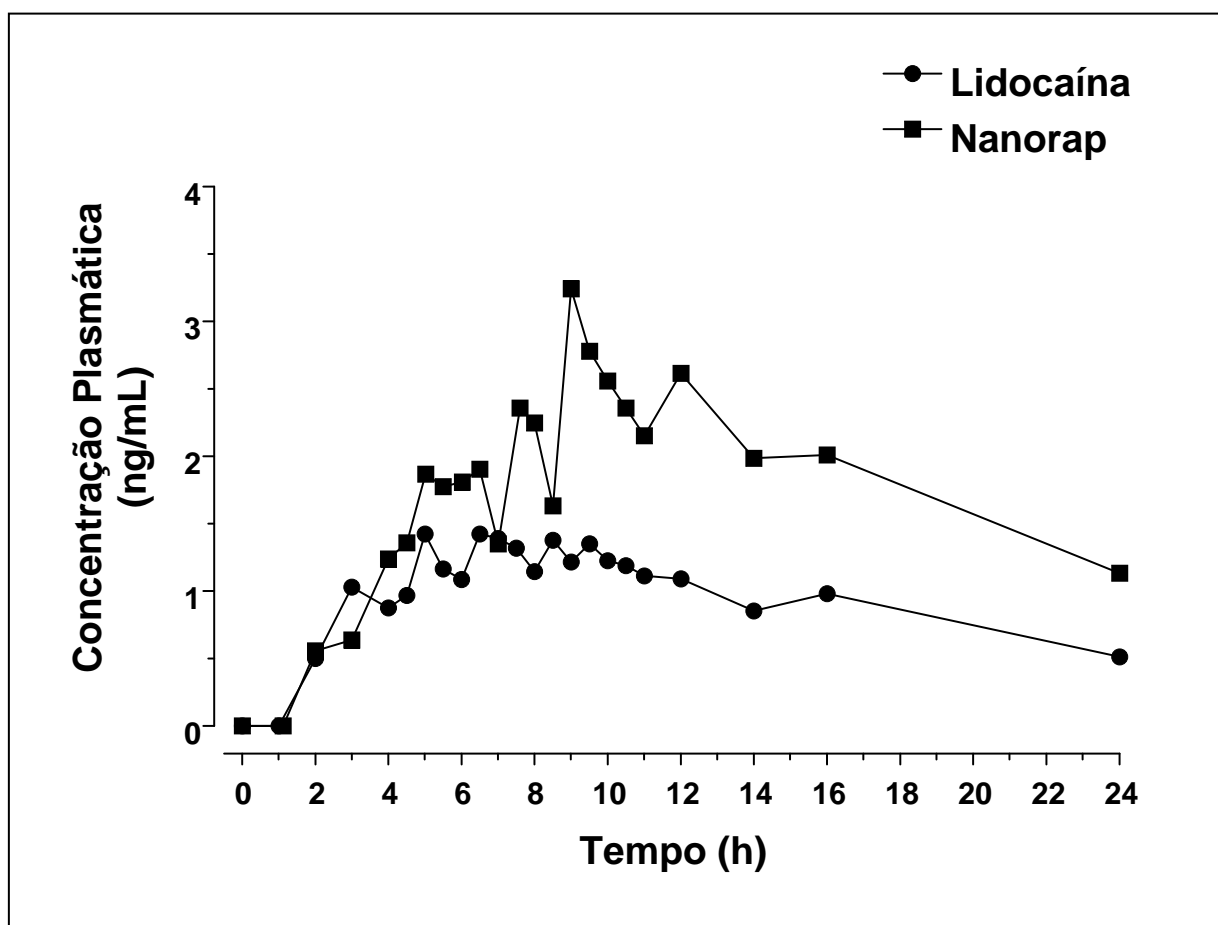
Participante 39 - CG020577F



		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	24.00	16.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	79.49	13.08
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	236.66	18.91
ASC0-inf extrapolado	%	66.41	30.82
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	5.75	1.38
Cúltimo	(ng/mL)	3.66	0.56
T <sub>max</sub>	(hr)	7.50	4.00
T <sub>1/2</sub>	(hr)	29.77	7.27
K <sub>e</sub>	(1/hr)	0.02	0.10

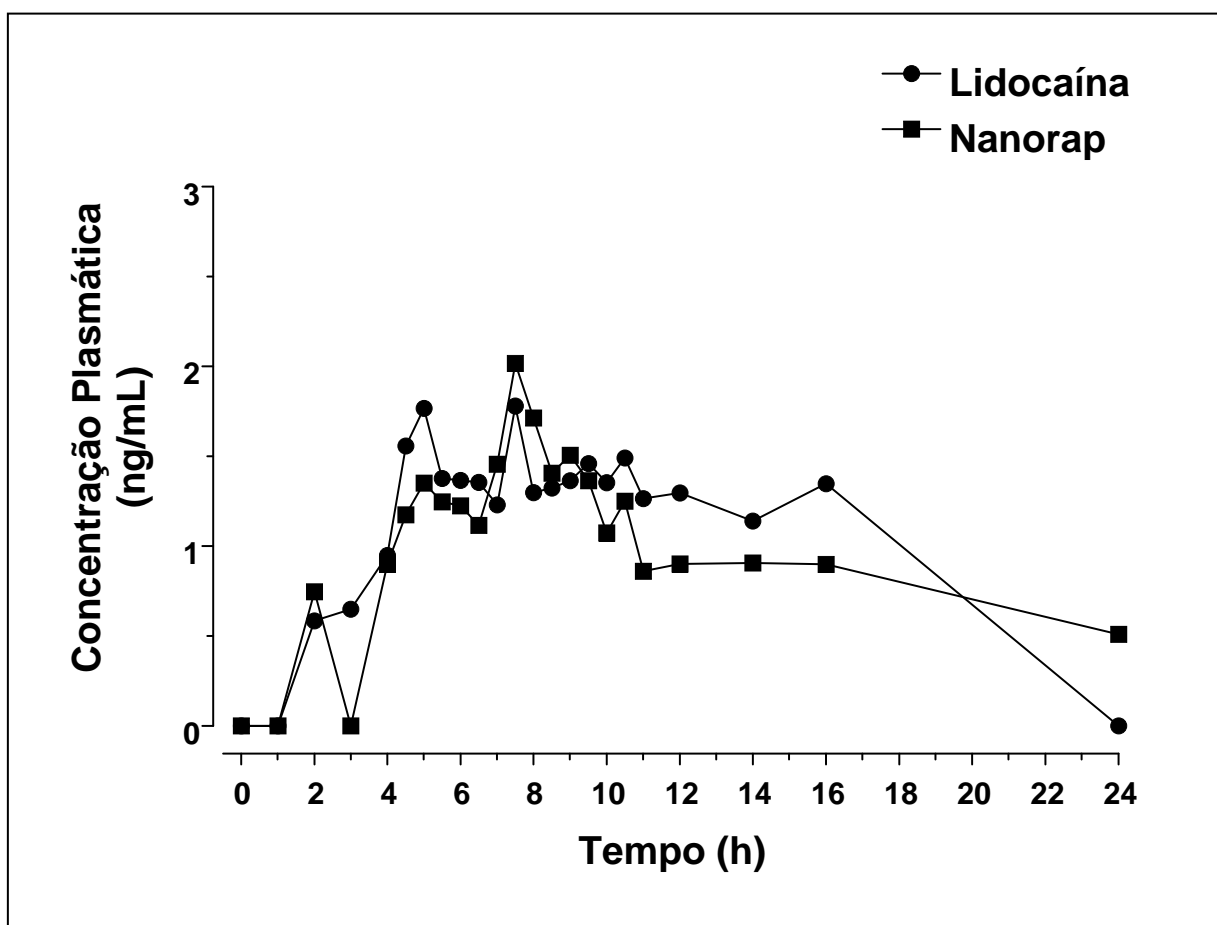


Participante 40 - TS291091F



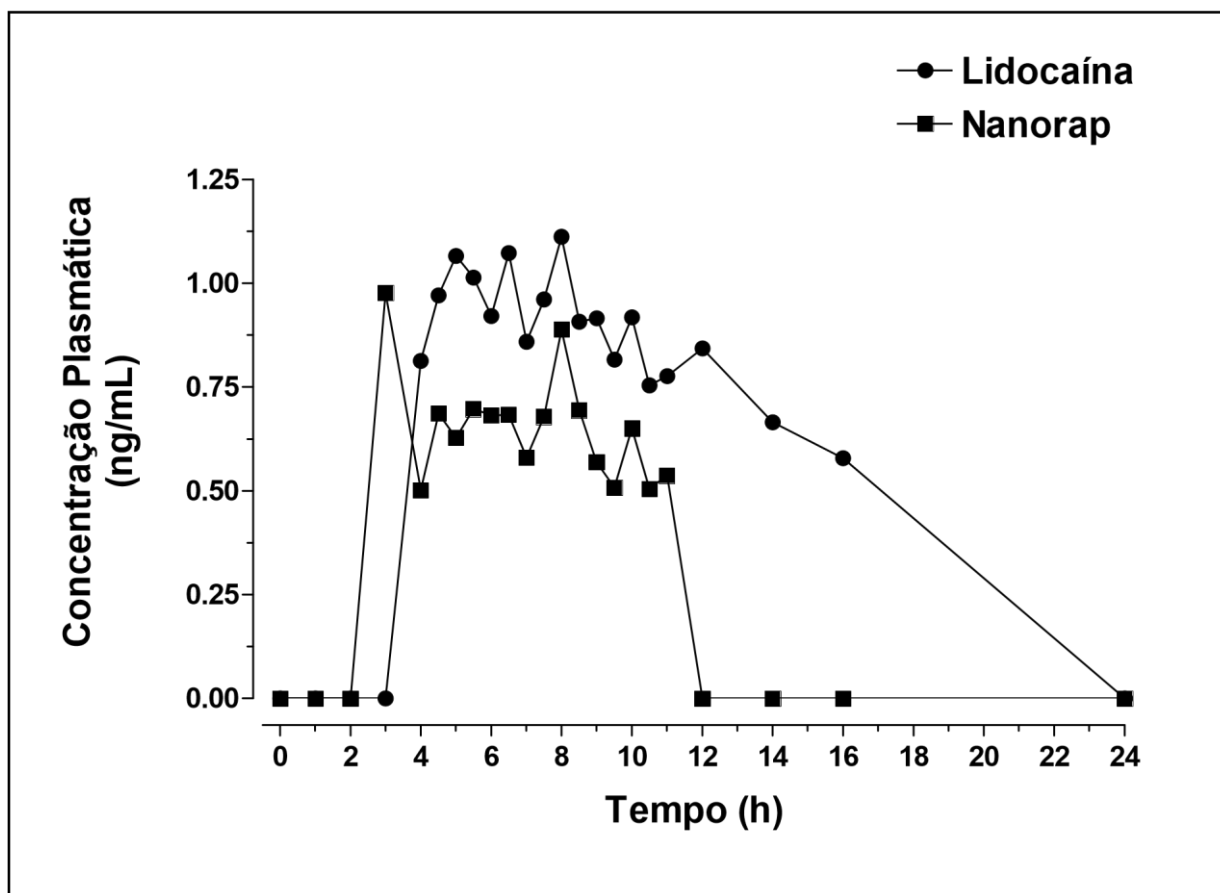
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	
		Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	24.00	24.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	21.48	39.77
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	30.00	57.04
ASC0-inf extrapolado	%	28.41	30.28
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	1.43	3.24
Cúltimo	(ng/mL)	0.51	1.13
T <sub>max</sub>	(hr)	5.00	9.00
T <sub>1/2</sub>	(hr)	11.49	10.56
K <sub>e</sub>	(1/hr)	0.06	0.07

Participante 41 - NS101168F



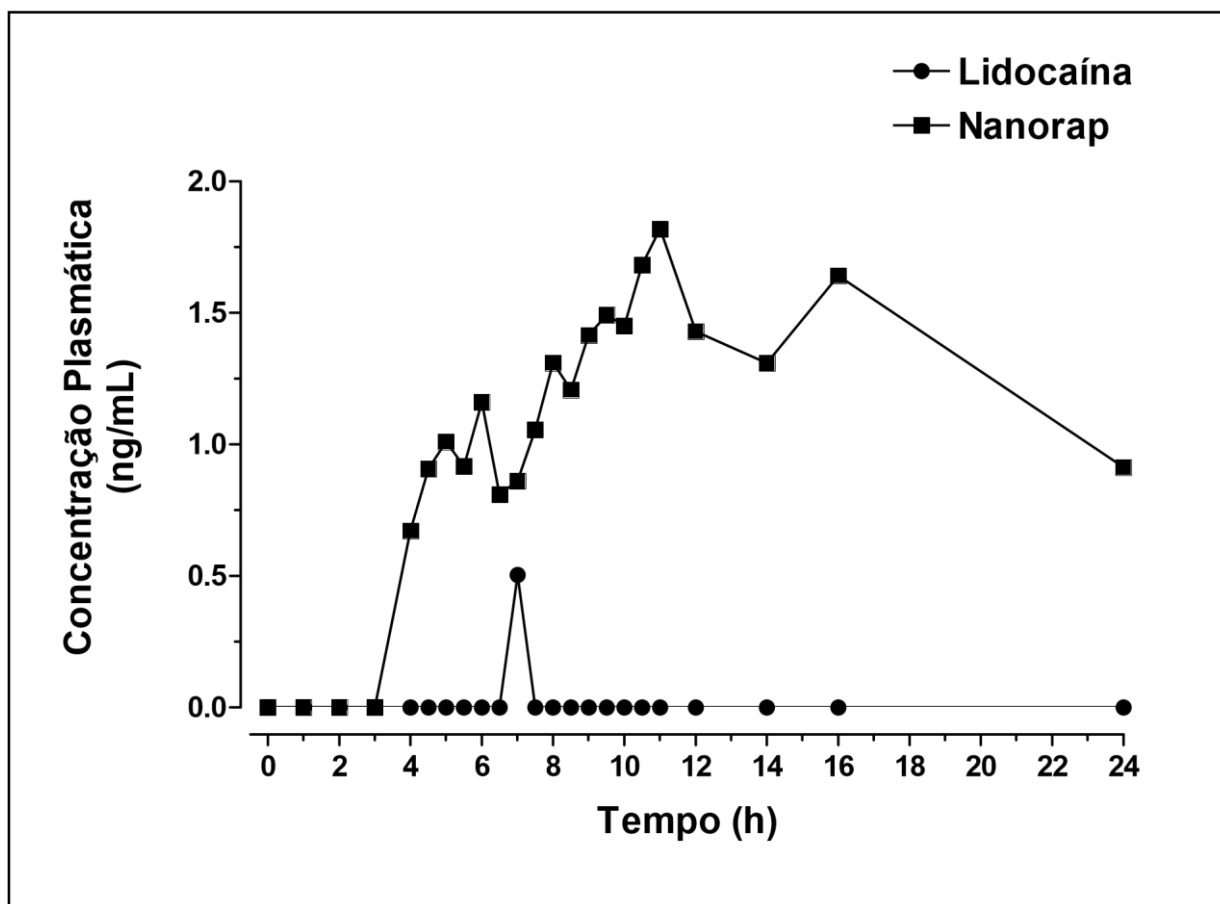
		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	16.00	24.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	17.83	20.73
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	95.86	29.03
ASC0-inf extrapolado	%	81.40	28.58
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	1.78	2.02
Cúltimo	(ng/mL)	1.35	0.51
T <sub>max</sub>	(hr)	7.50	7.50
T <sub>1/2</sub>	(hr)	40.09	11.27
K <sub>e</sub>	(1/hr)	0.02	0.06

Participante 42 - RO011074F



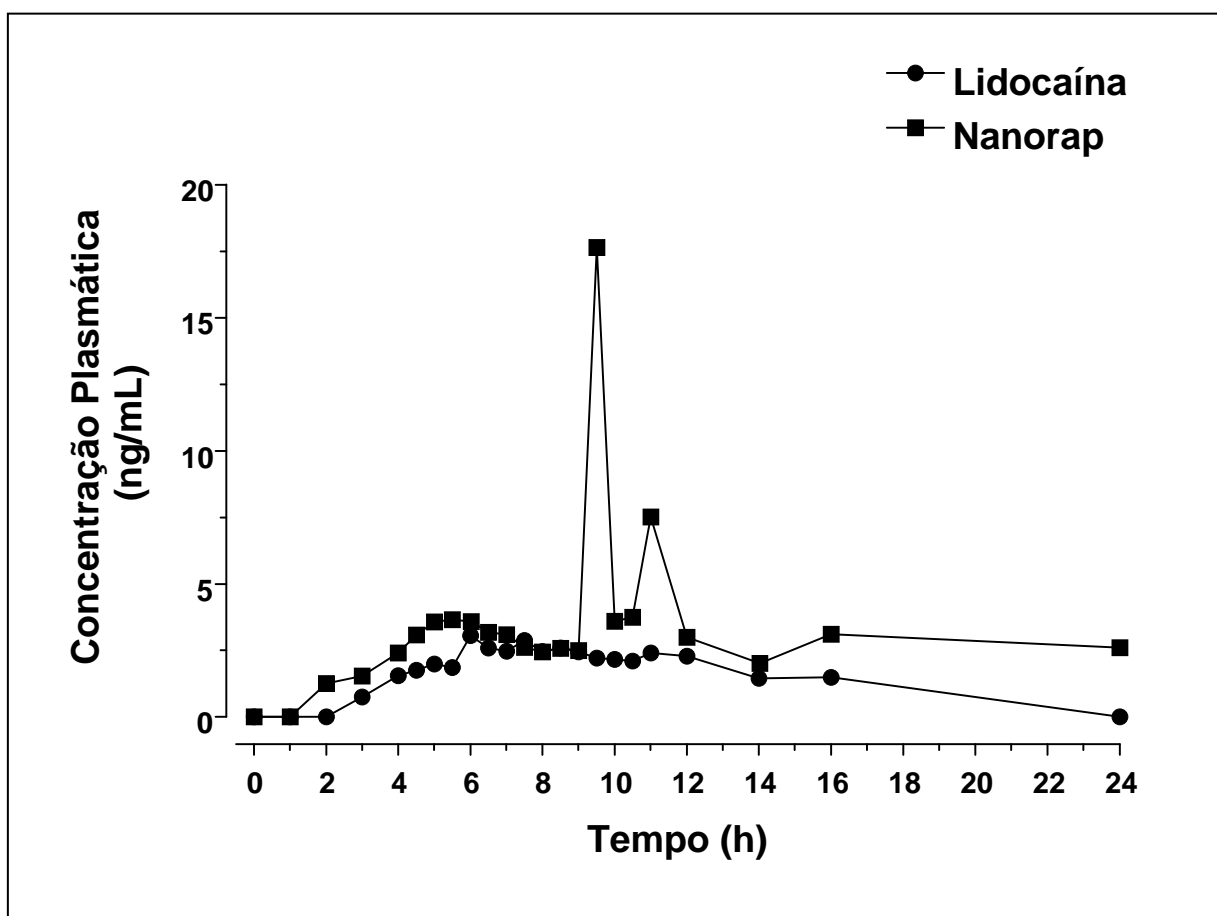
Lidocaína			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	16.00	11.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	10.51	5.71
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	16.67	9.45
ASC0-inf extrapolado	%	36.97	39.57
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	1.11	0.98
Cúltimo	(ng/mL)	0.58	0.54
T <sub>max</sub>	(hr)	8.00	3.00
T <sub>1/2</sub>	(hr)	7.38	4.83
K <sub>e</sub>	(1/hr)	0.09	0.14

Participante 43 - CM230570F



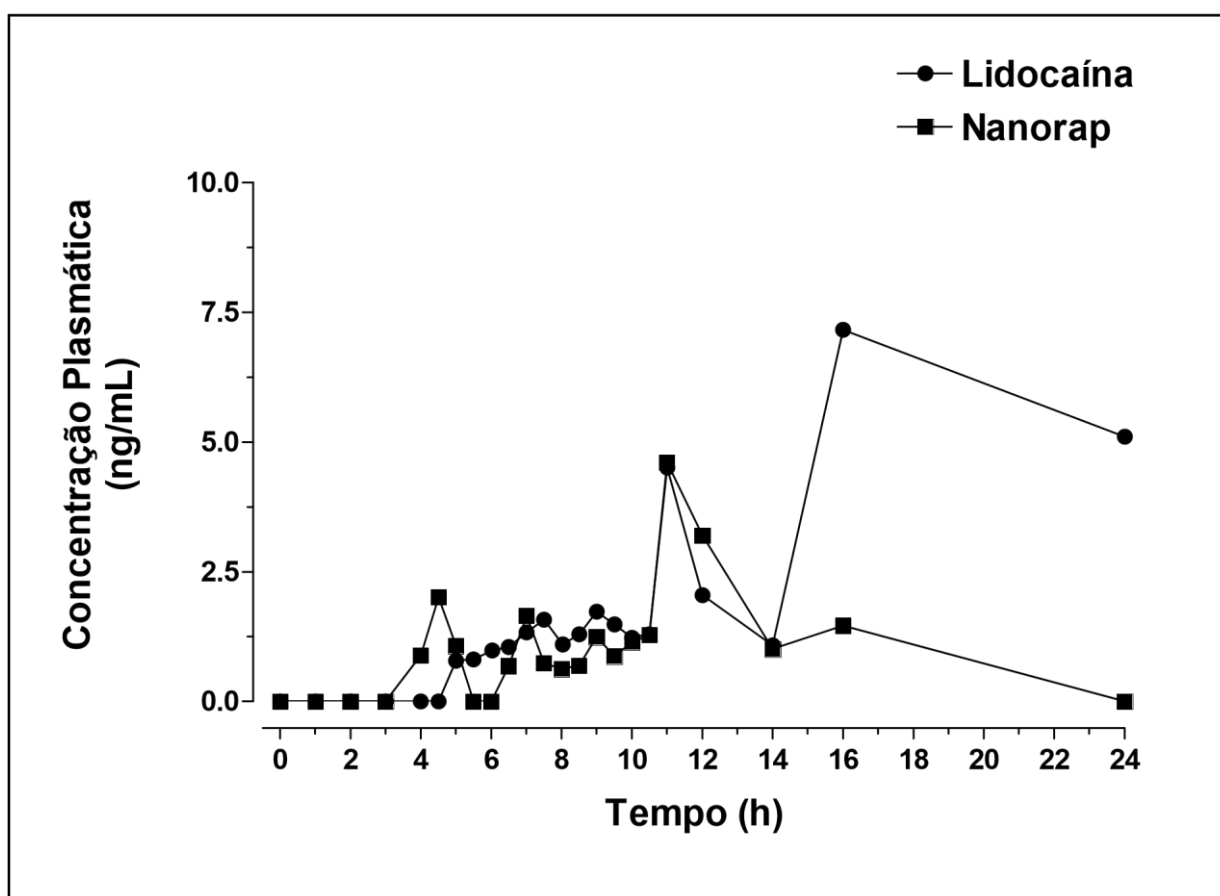
		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	7.00	24.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	0.13	26.14
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	-	49.83
ASC0-inf extrapolado	%	-	47.55
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	0.50	1.82
Cúltimo	(ng/mL)	0.50	0.91
Tmax	(hr)	7.00	11.00
T1/2	(hr)	-	17.97
K <sub>e</sub>	(1/hr)	-	0.04

Participante 44 - ST151194F



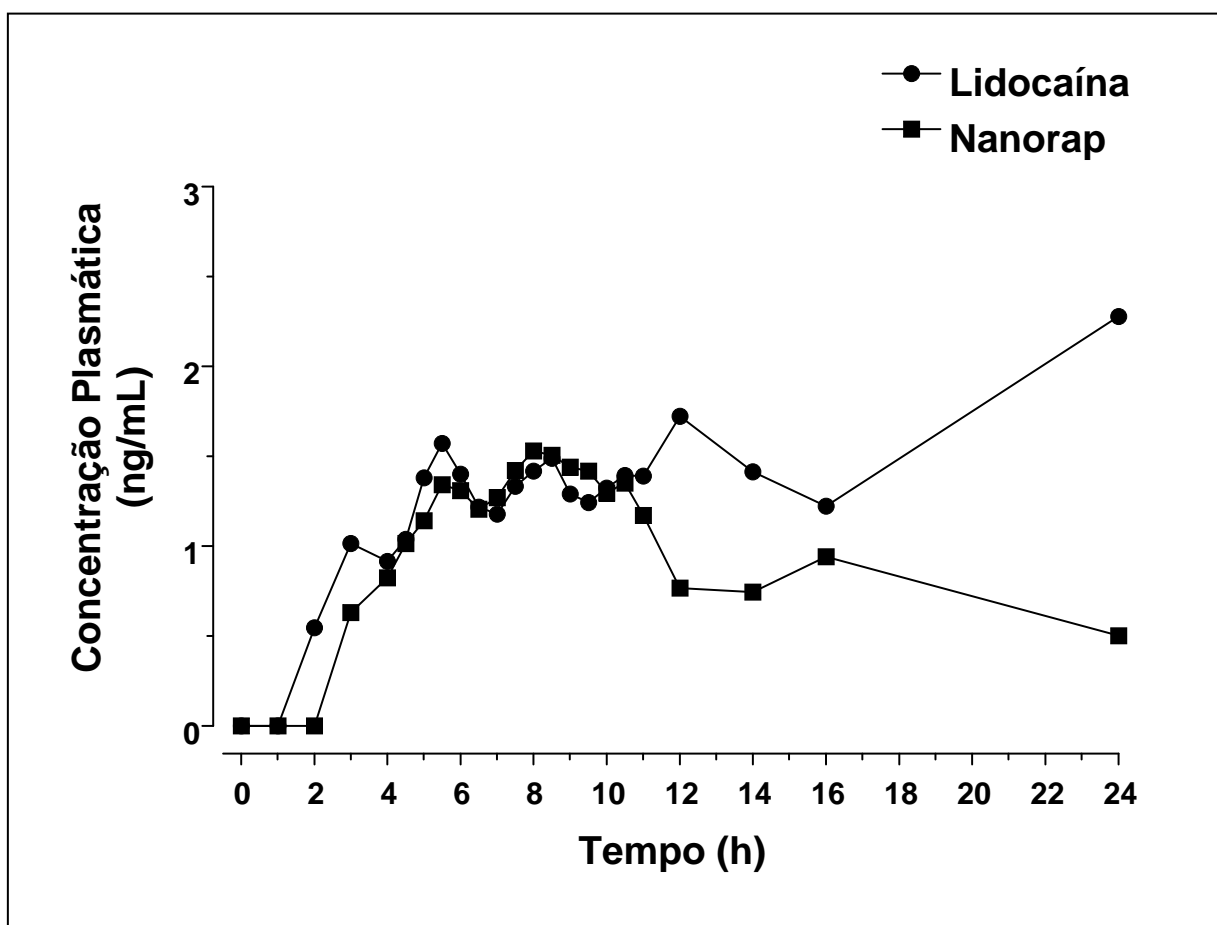
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	
		Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	16.00	24.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	26.82	72.30
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	46.72	140.13
ASC0-inf extrapolado	%	42.59	48.40
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	3.06	17.64
Cúltimo	(ng/mL)	1.49	2.60
Tmax	(hr)	6.00	9.50
T1/2	(hr)	9.26	18.08
K <sub>e</sub>	(1/hr)	0.07	0.04

Participante 45 - BN190794F



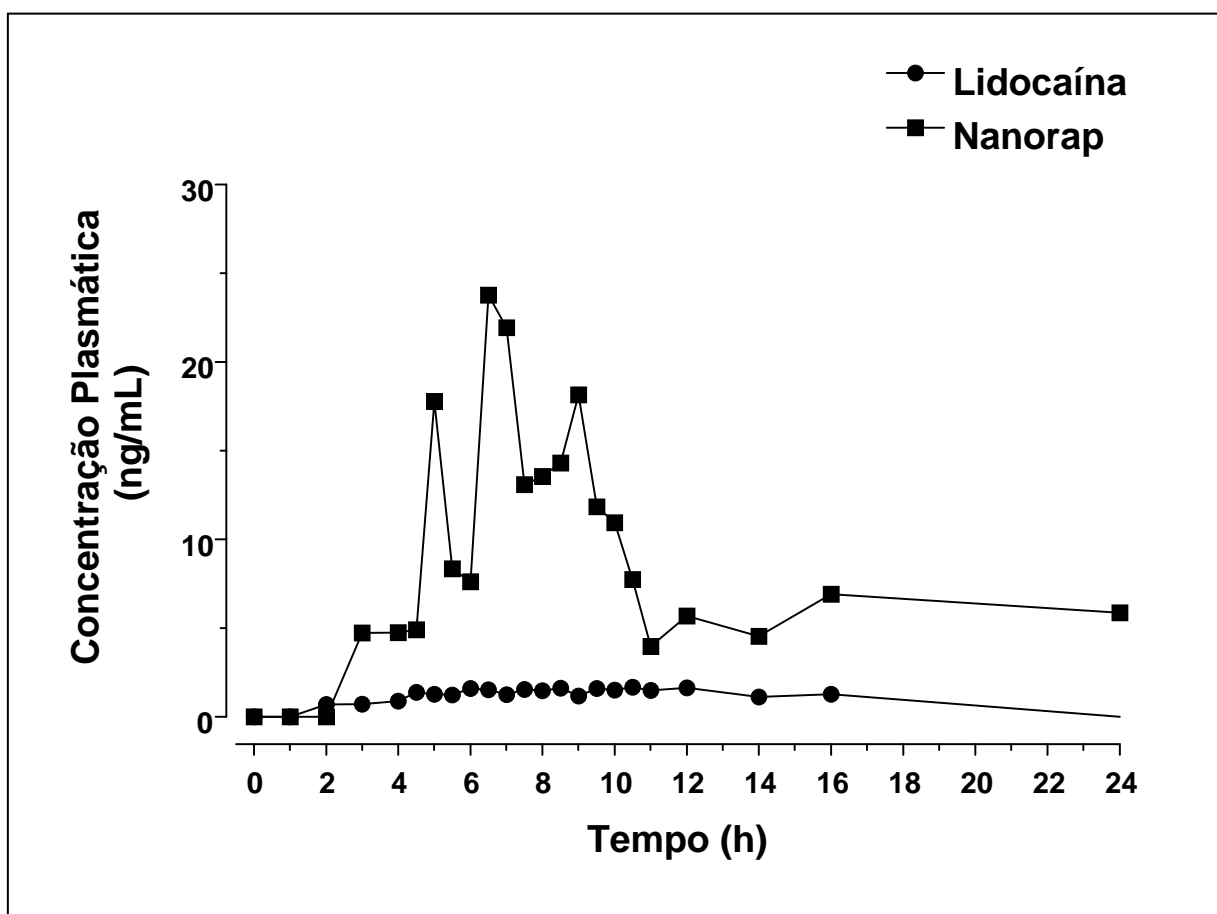
		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	24.00	16.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	72.17	18.42
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	-	25.86
ASC0-inf extrapolado	%	-	28.79
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	7.16	4.61
Cúltimo	(ng/mL)	5.10	1.46
Tmax	(hr)	16.00	11.00
T1/2	(hr)	-	3.53
K <sub>e</sub>	(1/hr)	-	0.20

Participante 46 - AS100684F



		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	24.00	24.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	32.58	20.13
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	-	27.28
ASC0-inf extrapolado	%	-	26.21
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	2.28	1.53
Cúltimo	(ng/mL)	2.28	0.50
T <sub>max</sub>	(hr)	24.00	8.00
T <sub>1/2</sub>	(hr)	-	9.85
K <sub>e</sub>	(1/hr)	-	0.07

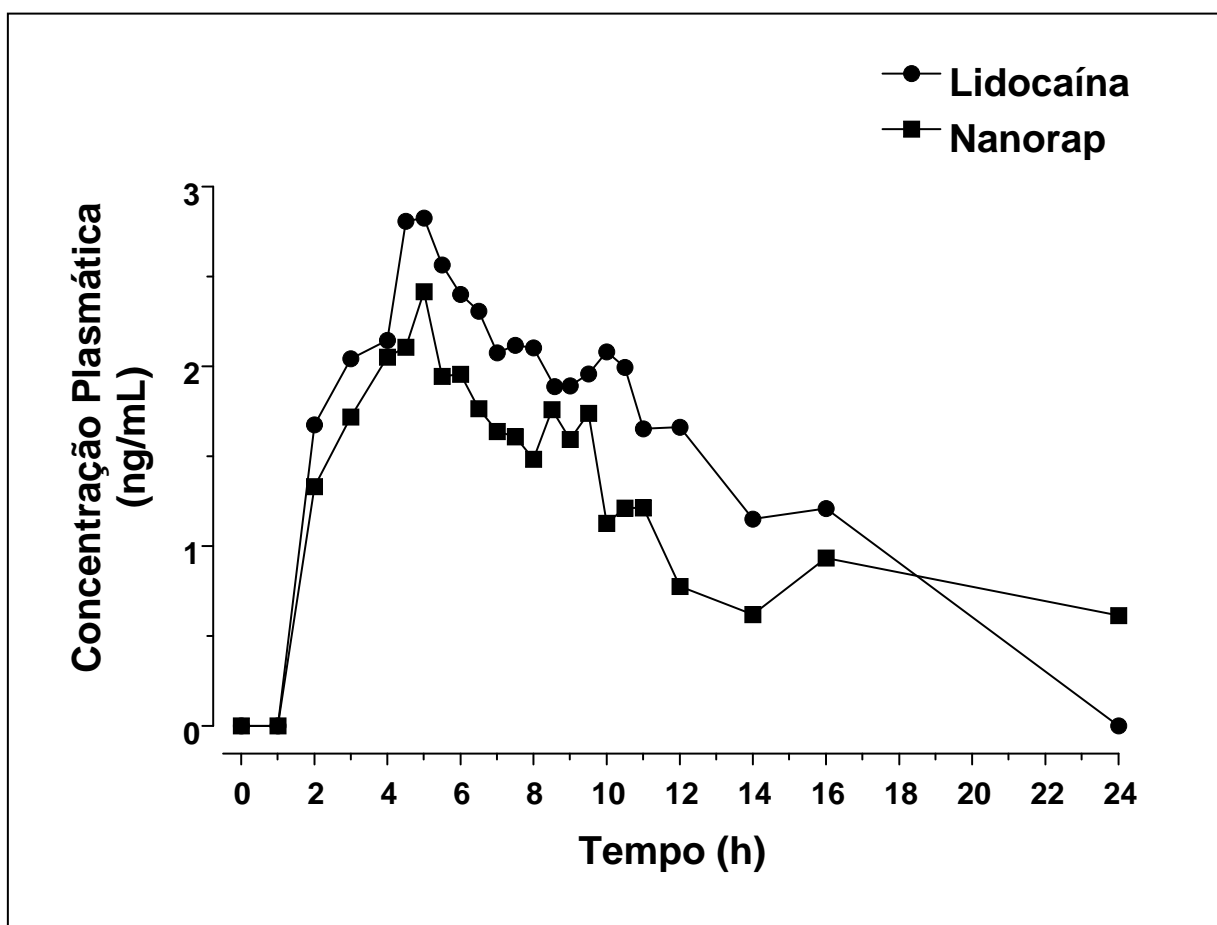
Participante 47 - DS190867F



		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	24.17	24.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	91.32	174.04
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	-	253.53
ASC0-inf extrapolado	%	-	31.35
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	16.50	23.78
Cúltimo	(ng/mL)	16.50	5.87
Tmax	(hr)	24.17	6.50
T1/2	(hr)	-	9.39
K <sub>e</sub>	(1/hr)	-	0.07



Participante 48 - GS300391F



		Lidocaína	
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Lidocaína	Nanorap
Túltimo	(hr)	16.00	24.00
ASC0-Túltimo	([ng*hr]/mL)	27.09	26.22
ASC0-inf	([ng*hr]/mL)	43.96	34.73
ASC0-inf extrapolado	%	38.36	24.50
C <sub>max</sub>	(ng/mL)	2.83	2.42
Cúltimo	(ng/mL)	1.21	0.62
T <sub>max</sub>	(hr)	5.00	5.00
T <sub>1/2</sub>	(hr)	9.66	9.59
K <sub>e</sub>	(1/hr)	0.07	0.07

## ANEXO K- TABELA DE RANDOMIZAÇÃO

from  
<http://www.randomization.com>

1. \_\_\_\_\_
  - Lido 2,5%
  - Nanorap
  - Prilo 2,5%
  
2. \_\_\_\_\_
  - Nanorap
  - Lido 2,5%
  - Prilo 2,5%
  
3. \_\_\_\_\_
  - Nanorap
  - Prilo 2,5%
  - Lido 2,5%
  
4. \_\_\_\_\_
  - Prilo 2,5%
  - Lido 2,5%
  - Nanorap
  
5. \_\_\_\_\_
  - Prilo 2,5%
  - Nanorap
  - Lido 2,5%
  
6. \_\_\_\_\_
  - Lido 2,5%
  - Prilo 2,5%
  - Nanorap
  
7. \_\_\_\_\_
  - Lido 2,5%
  - Nanorap
  - Prilo 2,5%

8. \_\_\_\_\_
- Nanorap
  - Prilo 2,5%
  - Lido 2,5%

9. \_\_\_\_\_
- Lido 2,5%
  - Prilo 2,5%
  - Nanorap

10. \_\_\_\_\_
- Prilo 2,5%
  - Lido 2,5%
  - Nanorap

11. \_\_\_\_\_
- Prilo 2,5%
  - Nanorap
  - Lido 2,5%

12. \_\_\_\_\_
- Nanorap
  - Lido 2,5%
  - Prilo 2,5%

13. \_\_\_\_\_
- Prilo 2,5%
  - Lido 2,5%
  - Nanorap

14. \_\_\_\_\_
- Lido 2,5%
  - Nanorap
  - Prilo 2,5%

15. \_\_\_\_\_

- Nanorap
- Prilo 2,5%
- Lido 2,5%

16. \_\_\_\_\_

- Prilo 2,5%
- Nanorap
- Lido 2,5%

17. \_\_\_\_\_

- Nanorap
- Lido 2,5%
- Prilo 2,5%

18. \_\_\_\_\_

- Lido 2,5%
- Prilo 2,5%
- Nanorap

19. \_\_\_\_\_

- Prilo 2,5%
- Nanorap
- Lido 2,5%

20. \_\_\_\_\_

- Nanorap
- Prilo 2,5%
- Lido 2,5%

21. \_\_\_\_\_

- Lido 2,5%
- Nanorap
- Prilo 2,5%

22. \_\_\_\_\_

- Lido 2,5%
- Prilo 2,5%
- Nanorap

23. \_\_\_\_\_

- Nanorap
- Lido 2,5%
- Prilo 2,5%

24. \_\_\_\_\_

- Prilo 2,5%
- Lido 2,5%
- Nanorap

25. \_\_\_\_\_

- Prilo 2,5%
- Lido 2,5%
- Nanorap

26. \_\_\_\_\_

- Prilo 2,5%
- Nanorap
- Lido 2,5%

27. \_\_\_\_\_

- Lido 2,5%
- Nanorap
- Prilo 2,5%

28. \_\_\_\_\_

- Nanorap
- Lido 2,5%
- Prilo 2,5%

29. \_\_\_\_\_

- Nanorap
- Prilo 2,5%
- Lido 2,5%

30. \_\_\_\_\_

- Lido 2,5%
- Prilo 2,5%
- Nanorap

31. \_\_\_\_\_

- Lido 2,5%
- Nanorap
- Prilo 2,5%

32. \_\_\_\_\_

- Lido 2,5%
- Prilo 2,5%
- Nanorap

33. \_\_\_\_\_

- Nanorap
- Prilo 2,5%
- Lido 2,5%

34. \_\_\_\_\_

- Nanorap
- Lido 2,5%
- Prilo 2,5%

35. \_\_\_\_\_

- Prilo 2,5%
- Lido 2,5%
- Nanorap

36. \_\_\_\_\_

- Prilo 2,5%
- Nanorap
- Lido 2,5%

37. \_\_\_\_\_

- Lido 2,5%
- Prilo 2,5%
- Nanorap

38. \_\_\_\_\_

- Prilo 2,5%
- Lido 2,5%
- Nanorap

39. \_\_\_\_\_

- Nanorap
- Prilo 2,5%
- Lido 2,5%

40. \_\_\_\_\_

- Prilo 2,5%
- Nanorap
- Lido 2,5%

41. \_\_\_\_\_

- Lido 2,5%
- Nanorap
- Prilo 2,5%

42. \_\_\_\_\_

- Nanorap
- Lido 2,5%
- Prilo 2,5%

43. \_\_\_\_\_
- Lido 2,5%
  - Nanorap
  - Prilo 2,5%

44. \_\_\_\_\_
- Lido 2,5%
  - Prilo 2,5%
  - Nanorap

45. \_\_\_\_\_
- Prilo 2,5%
  - Nanorap
  - Lido 2,5%

46. \_\_\_\_\_
- Nanorap
  - Lido 2,5%
  - Prilo 2,5%

47. \_\_\_\_\_
- Nanorap
  - Prilo 2,5%
  - Lido 2,5%

48. \_\_\_\_\_
- Prilo 2,5%
  - Lido 2,5%
  - Nanorap

48 subjects randomized into 8 blocks  
To reproduce this plan, use the seed 10472  
Randomization plan created on 26/01/2016 09:46:40