

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

AVALIAÇÃO DA BIOEQUIVALÊNCIA DE FORMULAÇÕES
DO MERCADO NACIONAL CONTENDO FLUCONAZOL

VALENTINA PORTA

TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE
DOUTOR

ORIENTADORA:
PROFA. DRA. SÍLVIA STORPIRTIS

SÃO PAULO

1999

VALENTINA PORTA

AVALIAÇÃO DA BIOEQUIVALÊNCIA DE FORMULAÇÕES
DO MERCADO NACIONAL CONTENDO FLUCONAZOL

TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR

COMISSÃO JULGADORA

PROFA. DRA. SÍLVIA STORPIRTIS
PRESIDENTE E ORIENTADORA

PROF. DR. ROBERTO DE LUCIA
1º EXAMINADOR

PROFA. DRA. MARIA NELLA GAI
2º EXAMINADOR

PROFA. DRA. VLADI OLGA CONSIGLIERI
3º EXAMINADOR

PROF. DR. SEIZI OGA
4º EXAMINADOR

A Clara, Marcelo,
Luis e Mariana.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Sílvia Storpirtis, pela amizade e orientação.

Ao Laboratório Sintofarma, pelo auxílio financeiro que possibilitou a realização deste trabalho.

Ao Laboratório de Análises Clínicas da FCF-USP, pela realização dos exames dos voluntários.

Aos colegas, Profa. Dra. Cristina H. R. Serra, Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz e Profa. Dra. Vladi O. Consiglieri, pelo apoio e estímulo.

À Profa. Marina B. Martinez e à Enfermeira Bia, pela ajuda no planejamento da coleta de amostras biológicas.

À Ting H. Ching, pelo auxílio na análise estatística dos resultados.

Às bibliotecárias Adriana e Marina, pela revisão das referências bibliográficas e elaboração da ficha catalográfica.

Às estagiárias Érika e Kyung, pela inestimável contribuição.

À Neuza e ao Sr. Roberto, pela coleta das amostras biológicas.

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

À Clarice M. B. Rolim e à Claudinéia A. O. S. Pinto, pela amizade.

Aos voluntários que participaram deste estudo.

A todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a conclusão deste trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	a
LISTA DE FIGURAS.....	g
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	5
2.1 OBJETIVO GERAL.....	6
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	6
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	7
3.1 BIOEQUIVALÊNCIA E BIODISPONIBILIDADE.....	8
3.1.1 HISTÓRICO.....	8
3.1.2 DEFINIÇÕES.....	10
3.1.2.1 ALTERNATIVAS FARMACÊUTICAS.....	10
3.1.2.2 EQUIVALENTES FARMACÊUTICOS.....	11
3.1.2.3 BIODISPONIBILIDADE.....	12
3.1.2.4 BIOEQUIVALÊNCIA.....	13
3.1.3 REALIZAÇÃO DE ENSAIOS DE BIOEQUIVALÊNCIA.....	14
3.1.3.1 PLANEJAMENTO.....	14
3.1.3.2 TAMANHO DA AMOSTRA.....	20
3.1.3.3 SELEÇÃO DOS VOLUNTÁRIOS.....	21
3.1.3.4 PADRONIZAÇÃO DO ENSAIO.....	23

3.1.3.5 COLETA DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS.....	23
3.1.3.6 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS AVALIADOS.....	24
3.1.3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	27
3.1.4 CORRELAÇÕES <i>IN VITRO</i> - <i>IN VIVO</i>	29
3.2 FLUCONAZOL.....	31
3.2.1 HISTÓRICO.....	31
3.2.2 MECANISMO DE AÇÃO.....	33
3.2.3 FARMACOCINÉTICA.....	33
3.2.4 INDICAÇÕES E USOS.....	34
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	35
4.1 MATERIAL.....	36
4.1.1 AMOSTRAS.....	36
4.1.2 PADRÃO DE REFERÊNCIA.....	37
4.1.3 SOLVENTES, REAGENTES E MATERIAIS.....	37
4.1.4 EQUIPAMENTOS.....	38
4.2 MÉTODOS.....	39
4.2.1 AVALIAÇÃO <i>IN VITRO</i>	39
4.2.1.1 DESENVOLVIMENTO DE MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE FLUCONAZOL <i>IN VITRO</i>	39
4.2.1.2 VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE	

FLUCONAZOL <i>IN VITRO</i>	41
4.2.1.2.1 EXATIDÃO.....	41
4.2.1.2.2 PRECISÃO.....	42
4.2.1.2.3 ESPECIFICIDADE.....	43
4.2.1.2.4 LIMITE DE DETECÇÃO.....	43
4.2.1.2.5 LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO.....	43
4.2.1.2.6 LINEARIDADE.....	44
4.2.1.3 DESENVOLVIMENTO DE MÉTODO PARA ANÁLISE DA CINÉTICA DE DISSOLUÇÃO.....	44
4.2.1.4 ENSAIOS FÍSICOS E FÍSICO-QUÍMICOS.....	46
4.2.1.4.1 TEOR DE FÁRMACO.....	46
4.2.1.4.2 PESO MÉDIO.....	46
4.2.1.4.3 UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO.....	47
4.2.1.4.4 CINÉTICA DA DISSOLUÇÃO.....	47
4.2.2 AVALIAÇÃO <i>IN VIVO</i>	49
4.2.2.1 DESENVOLVIMENTO DO MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE FLUCONAZOL EM PLASMA.....	49
4.2.2.2 VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE FLUCONAZOL EM PLASMA.....	50
4.2.2.2.1 ESPECIFICIDADE.....	51
4.2.2.2.2 RECUPERAÇÃO.....	51

4.2.2.2.3 CURVA DE CALIBRAÇÃO.....	51
4.2.2.2.4 LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO.....	52
4.2.2.2.5 PRECISÃO.....	52
4.2.2.2.6 EXATIDÃO.....	53
4.2.2.2.7 ESTABILIDADE.....	53
4.2.2.3 ENSAIO DE BIOEQUIVALÊNCIA.....	54
4.2.2.3.1 CASUÍSTICA.....	54
4.2.2.3.2 PROCEDIMENTO DO ENSAIO DE BIOEQUIVALÊNCIA.....	56
4.2.2.3.3 COLETA DE AMOSTRAS.....	58
4.2.2.3.4 QUANTIFICAÇÃO DE FLUCONAZOL NAS AMOSTRAS DE PLASMA.....	58
4.2.2.3.5 AVALIAÇÃO DA BIOEQUIVALÊNCIA ENTRE OS PRODUTOS.....	58
5 RESULTADOS.....	60
5.1 AVALIAÇÃO <i>IN VITRO</i>	61
5.1.1 DESENVOLVIMENTO DE MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE FLUCONAZOL <i>IN VITRO</i>	61
5.1.2 VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE FLUCONAZOL <i>IN VITRO</i>	65
5.1.2.1 EXATIDÃO.....	65
5.1.2.2 PRECISÃO.....	65
5.1.2.3 ESPECIFICIDADE.....	67

5.1.2.4 LIMITE DE DETECÇÃO.....	69
5.1.2.5 LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO.....	70
5.1.2.6 LINEARIDADE.....	70
5.1.3 DESENVOLVIMENTO DE MÉTODO PARA ANÁLISE DA CINÉTICA DE DISSOLUÇÃO.....	71
5.1.4 ENSAIOS FÍSICOS E FÍSICO-QUÍMICOS.....	73
5.1.4.1 TEOR DE FÁRMACO.....	73
5.1.4.2 PESO MÉDIO.....	74
5.1.4.3 UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO.....	78
5.1.4.4 CINÉTICA DA DISSOLUÇÃO.....	80
5.2 AVALIAÇÃO <i>IN VIVO</i>	90
5.2.1 DESENVOLVIMENTO DO MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE FLUCONAZOL EM PLASMA.....	90
5.2.2 VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE FLUCONAZOL EM PLASMA.....	90
5.2.2.1 ESPECIFICIDADE.....	90
5.2.2.2 RECUPERAÇÃO.....	91
5.2.2.3 CURVA DE CALIBRAÇÃO.....	92
5.2.2.4 LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO.....	93
5.2.2.5 PRECISÃO.....	94

5.2.2.6 EXATIDÃO.....	94
5.2.2.7 ESTABILIDADE.....	94
5.2.3 AVALIAÇÃO DA BIOEQUIVALÊNCIA ENTRE OS PRODUTOS.....	95
6 DISCUSSÃO.....	102
7 CONCLUSÕES.....	110
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	113
ANEXO 1.....	2p.
ANEXO 2.....	6p.
ANEXO 3.....	33p.

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1: Preparação das soluções para determinação da exatidão da metodologia analítica para quantificação de fluconazol.	41
Tabela 4.2: Condições de dissolução testadas no desenvolvimento de método para análise da cinética de dissolução de cápsulas contendo fluconazol.	45
Tabela 4.3: Variação tolerada no teste de peso médio de cápsulas conforme Farmacopéia Britânica (British pharmacopoeia, 1993).	47
Tabela 4.4: Características dos voluntários incluídos no ensaio de bioequivalência.	55
Tabela 4.5: Procedimento do ensaio de bioequivalência.	57
Tabela 5.1: Exatidão do método analítico para quantificação de fluconazol in vitro.	65
Tabela 5.2: Precisão intradia do método analítico para quantificação de fluconazol.	66
Tabela 5.3: Precisão inter-dias do método analítico para quantificação de fluconazol.	66
Tabela 5.4: Parâmetros relativos à reta de calibração do método analítico para quantificação de fluconazol in vitro.	71
Tabela 5.5: Valores médios da quantidade de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 604-92009B às condições I (aparato 1, HCl 0,1 N, 50 rpm, 37°C), II (aparato 1, HCl 0,1 N, 75 rpm, 37°C), III (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm, 37°C), IV (aparato 2, HCl 0,1 N, 50 rpm, 37°C), V (aparato 2, HCl 0,1 N, 100 rpm, 37°C) e VI (aparato	72

1, água, 100 rpm, 37°C) de dissolução.

Tabela 5.6: Teor de fármaco (p.a.) em amostras do produto Flunazol® 150 mg - Sintofarma. 73

Tabela 5.7: Teor de fármaco (p.a.) em amostras do produto Zoltec® 150 mg - Pfizer. 73

Tabela 5.8: Teor de fármaco (p.a.) em amostras do produto Fluconal® 150 - Libbs. 74

Tabela 5.9: Peso médio do conteúdo das cápsulas em amostras do produto Flunazol® 150 mg- Sintofarma. 75

Tabela 5.10: Peso médio do conteúdo das cápsulas em amostras do produto Zoltec® 150 mg - Pfizer. 76

Tabela 5.11: Peso médio do conteúdo das cápsulas em amostras do produto Fluconal® 150 - Libbs. 77

Tabela 5.12: Uniformidade de conteúdo de fármaco (p.a.) em amostras do produto Flunazol® 150 mg - Sintofarma. 78

Tabela 5.13: Uniformidade de conteúdo de fármaco (p.a.) em amostras do produto Zoltec® 150 mg - Pfizer. 79

Tabela 5.14: Uniformidade de conteúdo de fármaco (p.a.) em amostras do produto Fluconal® 150 - Libbs. 80

Tabela 5.15: Quantidade de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lote 0174 à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C). 81

Tabela 5.16: Quantidade de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lote 0361 à dissolução 82

(aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C).

Tabela 5.17: Quantidade de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 604-92009B à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C). 83

Tabela 5.18: Quantidade de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 604-92010F à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C). 84

Tabela 5.19: Quantidade de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Fluconal® 150 - Libbs, lote 662461 à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C). 85

Tabela 5.20: Quantidade de fluconazol dissolvido (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Fluconal® 150 - Libbs, lote 701171 à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C). 86

Tabela 5.21: Quantidade média de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter os produtos Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lotes 0174 e 0361; Zoltec® 150 mg - Pfizer, lotes 604-92009B e 604-1092010 e Fluconal® 150 - Libbs, lotes 662461 e 701171 à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C). 87

Tabela 5.22: Parâmetros relativos à transformação logarítmica da quantidade média de fluconazol não dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter os produtos Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lotes 0174 e 0361; Zoltec® 150 mg - Pfizer, lotes 604-92009B e 604-1092010 e Fluconal® 150 - Libbs, lotes 662461 e 701171 à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C). 89

Tabela 5.23: Constante de velocidade de dissolução (k_s) e tempo médio necessário para dissolução de 85 % ($t_{85\%}$) do fluconazol presente nas cápsulas dos produtos Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lotes 0174 e 0361; Zoltec® 150 mg - Pfizer, lotes 604-92009B e 604-1092010 e Fluconal® 150 - Libbs, lotes 89

662461 e 701171 ao submetê-los à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C).

Tabela 5.24: Recuperação da extração do método analítico para quantificação de fluconazol em plasma por cromatografia líquida de alta eficiência. Cada valor representa a média de seis determinações. 92

Tabela 5.25: Parâmetros relativos à reta de calibração do método analítico para quantificação de fluconazol em plasma por cromatografia líquida de alta eficiência. 93

Tabela 5.26: Precisão intra-ensaio e inter-ensaio e exatidão referentes a método analítico para quantificação de fluconazol em plasma por cromatografia líquida de alta eficiência. 94

Tabela 5.27: Concentrações plasmáticas médias de fluconazol após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lote 0174) a 28 voluntários sadios. 95

Tabela 5.28: Parâmetros farmacocinéticos relativos à absorção após administração dos produtos referência (Zoltec®, lote 60492010F) e teste (Flunazol®, lote 0174) a 28 voluntários sadios. 97

Tabela 5.29: Parâmetros farmacocinéticos relativos à eliminação após administração dos produtos referência (Zoltec®, lote 60492010F) e teste (Flunazol®, lote 0174) a 28 voluntários sadios. 97

Tabela 5.30: Resultados do teste “t” pareado para comparação entre valores obtidos para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} (concentração plasmática máxima de fluconazol), t_{max} (tempo necessário para atingir C_{max}) e AUC_T (área sob a curva de decaimento plasmático) após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg, lote 0174) a 28 voluntários sadios. 98

Tabela 5.31: Resultados do teste de Wilcoxon para comparação entre valores 98
obtidos para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} (concentração plasmática
máxima de fluconazol), t_{max} (tempo necessário para atingir C_{max}) e AUC_T (área
sob a curva de decaimento plasmático) após administração dos produtos
referência (Zoltec® 150 mg, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg, lote
0174) a 28 voluntários sadios.

Tabela 5.32: Resultados do teste “t” pareado para comparação entre valores 99
obtidos para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} (concentração plasmática
máxima de fluconazol) e AUC_T (área sob a curva de decaimento plasmático) na
escala logarítmica após administração dos produtos referência (Zoltec® 150
mg, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg, lote 0174) a 28 voluntários
sadios.

Tabela 5.33: Resultados do teste de Wilcoxon para comparação entre valores 99
obtidos para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} (concentração plasmática
máxima de fluconazol) e AUC_T (área sob a curva de decaimento plasmático) na
escala logarítmica após administração dos produtos referência (Zoltec® 150
mg, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg, lote 0174) a 28 voluntários
sadios.

Tabela 5.34: Resultados da análise de variância (ANOVA) para avaliação dos 100
efeitos de produto, grupo e período em relação aos parâmetros C_{max}
(concentração plasmática máxima de fluconazol), t_{max} (tempo necessário para
atingir C_{max}) e AUC_T (área sob a curva de decaimento plasmático) obtidos após
administração dos produtos referência (Zoltec®, lote 60492010F) e teste
(Flunazol®, lote 0174) a 28 voluntários sadios.

Tabela 5.35: Resultados da análise de variância (ANOVA) para avaliação dos 101
efeitos de produto, grupo e período em relação aos parâmetros C_{max}
(concentração plasmática máxima de fluconazol) e AUC_T (área sob a curva de
decaimento plasmático) na escla logarítmica obtidos após administração dos

produtos referência (Zoltec®, lote 60492010F) e teste (Flunazol®, lote 0174) a 28 voluntários sadios.

Tabela 5.36: Intervalos de confiança 90% (I.C. 90 %) para as relações entre os 101 parâmetros C_{max} (concentração plasmática máxima de fluconazol) e AUC_T (área sob a curva de decaimento plasmático) obtidos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lote 0174) a 28 voluntários sadios.

LISTA DE FIGURAS

Figura 5.1: Espectro de absorção do fluconazol em metanol.	61
Figura 5.2: Espectro de absorção do fluconazol em água.	62
Figura 5.3: Espectro de absorção do fluconazol em ácido clorídrico 1,0 N.	62
Figura 5.4: Espectro de absorção do fluconazol em ácido clorídrico 0,1 N.	63
Figura 5.5: Espectro de absorção do fluconazol em ácido clorídrico 0,01 N	63
Figura 5.6: Curva de Ringbom obtida utilizando-se soluções de fluconazol em ácido clorídrico 0,1 N e leitura espectrofotométrica em 261 nm.	64
Figura 5.7: Espectro de absorção da amostra simulada sem fármaco.	67
Figura 5.8: Espectro de absorção da cápsula vazia do produto Flunazol® 150 mg - Sintofarma.	68
Figura 5.9: Espectro de absorção da cápsula vazia do produto Zoltec® 150 mg - Pfizer.	68
Figura 5.10: Espectro de absorção da cápsula vazia do produto Fluconal® 150 - Libbs.	69
Figura 5.11: Reta de calibração utilizando-se soluções de fluconazol em ácido clorídrico 0,1 N e leitura em 261 nm.	70
Figura 5.12: Valores médios da quantidade de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 604-92009B às condições I (aparato 1, HCl 0,1 N, 50 rpm, 37°C), II (aparato 1, HCl 0,1 N, 75 rpm, 37°C), III (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm, 37°C), IV (aparato 2, HCl 0,1 N, 50 rpm, 37°C), V (aparato 2, HCl 0,1 N, 100 rpm, 37°C) e VI (aparato	72

1, água, 100 rpm, 37°C) de dissolução.

Figura 5.13: Quantidade de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lote 0174 à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C). 81

Figura 5.14: Quantidade de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lote 0361 à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C). 82

Figura 5.15: Quantidade de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 604-92009B à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C). 83

Figura 5.16: Quantidade de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 604-92010F à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C). 84

Figura 5.17: Quantidade de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Fluconal® 150 - Libbs, lote 662461 à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C). 85

Figura 5.18: Quantidade de fluconazol dissolvido (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Fluconal® 150 - Libbs, lote 701171 à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C). 86

Figura 5.19: Quantidade média de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter os produtos Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lotes 0174 e 0361; Zoltec® 150 mg - Pfizer, lotes 604-92009B e 604-1092010 e Fluconal® 150 - Libbs, lotes 662461 e 701171 à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C). 87

Figura 5.20: Transformação logarítmica da quantidade média de fluconazol não dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter os produtos Flunazol® - 88

Sintofarma, lotes 0174 e 0361; Zoltec® 150 mg - Pfizer, lotes 604-92009B e 604-1092010 e Fluconal® 150 - Libbs, lotes 662461 e 701171 à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C).

Figura 5.21: Cromatogramas referentes a amostras de: A: plasma branco obtido de voluntários sadios antes da administração de fluconazol; B: plasma branco adicionado de padrão de fluconazol na concentração de 2 µg/mL; C: plasma obtido de voluntários sadios três horas após administração de 150 mg de fluconazol na forma de cápsula gelatinosa dura. 91

Figura 5.22: Curva de calibração referente a método analítico para quantificação de fluconazol em plasma por cromatografia líquida de alta eficiência. Cada ponto representa a média de seis determinações. 93

Figura 5.23: Curvas médias de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lote 0174) a 28 voluntários sadios. 96

1 INTRODUÇÃO

O mercado brasileiro de medicamentos é o sétimo do mundo em termos de faturamento, tendo movimentado, em 1998, US\$ 10,3 bilhões. Em unidades vendidas, ocupa a quarta posição mundial. Entretanto, apenas 16 % da população brasileira compõem o mercado comprador, e 65 milhões de brasileiros não têm acesso aos medicamentos. Visando alterar esta situação, foi publicado, em 1993, o Decreto 793, determinando a prescrição de medicamentos pela denominação genérica e o destaque do nome genérico nas embalagens (Brasil, 1993). Pretendia-se, desta forma, possibilitar a substituição de medicamentos na farmácia, de forma que o consumidor pudesse optar pelo similar de menor custo (Storpiertis et al., 1999).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (World Health Organization, 1996), os medicamentos genéricos devem satisfazer os mesmos padrões de qualidade, eficácia e segurança que o produto original, ou inovador, além de ser clinicamente intercambiáveis com estes últimos. Para algumas classes de produtos, inclusive formulações parenterais de compostos altamente solúveis em água, a intercambialidade é adequadamente garantida pela implementação das Boas Práticas de Fabricação e pela evidência de conformidade com especificações farmacopéicas relevantes. Entretanto, para a maioria dos produtos, incluindo grande parte das formas farmacêuticas sólidas orais, a intercambialidade deve ser demonstrada, anexando-se esses dados à documentação para requisição da autorização de comercialização de medicamento genérico. Em geral, isso pode ser feito por meio de ensaios de bioequivalência. Esta questão não foi abordada pelo Decreto 793, gerando ampla discussão no País.

Com a publicação da Lei 9787, de 10 de fevereiro de 1999 (Brasil, 1999a) e da Resolução 391, de 9 de agosto de 1999 (Brasil, 1999b), a implantação do medicamento genérico passou a ser considerada prioridade da política de medicamentos do Ministério da Saúde, definindo-se critérios para registro de tais medicamentos, de forma que sejam garantidas eficácia e segurança equivalentes às do produto original, ou inovador.

Atualmente, no mercado brasileiro, vários laboratórios farmacêuticos comercializam produtos a base de fluconazol para tratamento de candidíase vaginal e dermatomicoses, na forma de cápsulas de 150 mg. Estes produtos são considerados similares, por conterem o mesmo princípio ativo na mesma dosagem e forma farmacêutica (Dicionário de especialidades farmacêuticas, 1998). Embora não existam, ainda, no País, medicamentos genéricos, fatores econômicos tornam interessante a utilização de similares como alternativa aos produtos originais, desde que se garantam segurança e eficácia equivalentes.

A biodisponibilidade de uma forma farmacêutica refere-se à extensão da absorção do(s) fármaco(s) nela contido(s) e à velocidade com que esta absorção ocorre. Duas formas farmacêuticas são ditas bioequivalentes quando, ao serem administradas ao mesmo indivíduo, nas mesmas condições experimentais e na mesma dose molar, não apresentarem diferenças significativas em relação à biodisponibilidade (Storpiertis, Consiglieri, 1995; United States, 1998)

Relatam-se na literatura vários casos de ausência de bioequivalência entre preparações farmacêuticas comercializadas como similares (Barr et al., 1972; Blair et al., 1971; Chiou, 1972; Lindenbaum et al., 1971; Porta, 1992; Van Petten et al., 1971; Wagner et al., 1973) comprovando que variações de formulação ou técnica de preparação podem gerar diferenças substanciais na absorção do fármaco (Storpiertis, Consiglieri, 1995).

Em relação ao fluconazol, existe apenas um relato de ensaio de bioequivalência realizado com produtos comercializados no Brasil, envolvendo os medicamentos Fluconal® 150, comercializado pelo laboratório Libbs, e Zoltec® 150 mg, comercializado pelo laboratório Pfizer, considerado o produto original ou inovador (Moraes et al., 1999).

Especialmente no caso de produtos a base de fluconazol, a questão da bioequivalência assume extrema importância, por se tratar de fármaco antifúngico, utilizado em infecções sistêmicas graves. Assim, é importante que a formulação utilizada permita que se obtenha concentração plasmática eficaz para garantir a

eliminação do microrganismo causador da infecção. Caso a concentração plasmática situe-se abaixo da eficaz, a infecção não será erradicada e, além disso, aumentarão os riscos de desenvolvimento de resistência ao fármaco.

Assim, torna-se interessante avaliar a bioequivalência entre formulações do mercado nacional contendo fluconazol, já que existe interesse em se utilizar estes produtos, considerados similares, de forma intercambiável.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Pretendeu-se, nesse trabalho, realizar avaliação biofarmacotécnica *in vitro* e *in vivo* de formulações do mercado nacional contendo fluconazol, analisando a presença ou não de bioequivalência entre as mesmas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ⇒ desenvolver e validar método analítico para quantificação de fluconazol *in vitro*;
- ⇒ desenvolver método para avaliar a cinética de dissolução do fluconazol em cápsulas;
- ⇒ desenvolver e validar método analítico para quantificação de fluconazol em plasma;
- ⇒ realizar ensaios físicos e físico-químicos (teor de fármaco, peso médio, uniformidade de conteúdo a cinética de dissolução) em amostras de cápsulas de fluconazol de diferentes fabricantes do mercado nacional;
- ⇒ realizar ensaio de bioequivalência entre cápsulas de fluconazol de dois diferentes fabricantes do mercado nacional.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 BIOEQUIVALÊNCIA E BIODISPONIBILIDADE

3.1.1 HISTÓRICO

O termo biodisponibilidade surgiu na literatura científica no início da década de 70, com a publicação de trabalho relatando diferenças entre as curvas de decaimento plasmático obtidas após administração de quatro formulações contendo digoxina a voluntários, em estudo cruzado (Marzo, Balant, 1995). Entretanto, trabalhos relacionados à absorção de fármacos a partir de formas farmacêuticas já vinham sendo desenvolvidos desde a década de 30, quando dados de excreção urinária de salicilato foram utilizados como medida da eficácia de comprimidos de salicilato de sódio com revestimento entérico. Em 1945, a mesma técnica foi aplicada a estudos sobre a disponibilidade fisiológica de vitaminas. Nos anos 50, alguns autores demonstraram que a absorção de vitamina B2 e ácido p-aminossalicílico, a partir de comprimidos revestidos, dependia da desintegração do revestimento. Também nessa época, surgiram as primeiras bases teóricas para a avaliação da absorção de fármacos a partir de dados de excreção urinária, e os primeiros estudos com determinação de concentrações sangüíneas (Abdou, 1989). No início da década de 60, constataram-se diferenças de biodisponibilidade entre diferentes formulações orais contendo fármacos como prednisona, hormônios tireoideanos, varfarina, ácido acetilsalicílico, digoxina e cloranfenicol (Gleiter et al., 1998).

No início da década de 70, foram relatados episódios de intoxicação decorrentes de alteração da biodisponibilidade de comprimidos de digoxina (Nyberg, 1978), o que ocasionou aumento de interesse por esses estudos, além de maior divulgação dos conceitos relativos a biodisponibilidade e bioequivalência (Cook, 1978). Vários trabalhos sobre o tema foram publicados, envolvendo fármacos como tetraciclina (Barr *et al.*, 1972; Blair *et al.*, 1971), fenilbutazona

(Chiou, 1972; Van Petten *et al.*, 1971), fenitoína (Alván, 1978), diazepam (Berlin-Wahlén, 1978) e penicilinas (Mizen, 1978). Além disso, aumentou a preocupação em relação à influência de fatores fisiológicos e patológicos sobre a biodisponibilidade (Breckenridge, 1978; De Blaey, Rutten-Kingma, 1978; Ehrnebo *et al.*, 1978; Lindahl *et al.*, 1997; Rowland, 1978).

A expansão da indústria de medicamentos genéricos, nos últimos 20 anos, fez surgir a necessidade de se garantir a intercambialidade desses produtos com o medicamento pioneiro, ou inovador. Para tal, é necessário comprovar a qualidade dos medicamentos genéricos, que devem apresentar mesma eficácia e segurança dos inovadores, ou seja, devem ser seus equivalentes terapêuticos. Para demonstrar equivalência terapêutica por métodos convencionais seria necessária a realização de ensaios clínicos de longa duração. Com o objetivo de economizar recursos financeiros e tempo, e também em virtude de considerações éticas em relação ao elevado número de pacientes envolvidos em tais ensaios, a comparação clínica direta tem sido substituída por avaliações indiretas. Com base no princípio de que curvas semelhantes de decaimento sangüíneo de fármacos produzem o mesmo resultado em termos de eficácia e segurança, realizam-se ensaios de bioequivalência em que a biodisponibilidade do produto genérico é comparada à do produto original. Dessa forma, não basta que esses produtos sejam equivalentes farmacêuticos, é necessário que sejam bioequivalentes. Neste contexto, a bioequivalência pode ser considerada um substituto da equivalência terapêutica, desde que exista relação bem definida entre concentração do fármaco e efeito terapêutico e segurança (Gleiter, 1998; Herchuelz, 1996; Meredith, 1996; Nation, Sansom, 1994).

Atualmente, os estudos de biodisponibilidade e bioequivalência constituem um dos temas mais proeminentes nas áreas farmacêutica e médica, tendo originado, nos últimos 25 anos, provavelmente maior número de publicações e de encontros científicos que qualquer outro tópico da Biofarmacotécnica (Abdou, 1989; Gleiter *et al.*, 1998).

3.1.2 DEFINIÇÕES

Além dos termos *biodisponibilidade* e *bioequivalência*, outros que estão inseridos no mesmo contexto são *alternativas farmacêuticas* e *equivalentes farmacêuticos*. Apesar das tentativas de harmonização das exigências internacionais relativas a bioequivalência de medicamentos, existem, ainda, diferenças importantes entre as definições desses termos utilizadas pelos órgãos de regulamentação de diversos países (Nation, Sansom, 1994; Steinijans, Schulz, 1992).

A seguir, são apresentadas as definições adotadas pelos órgãos norte-americano (Food and Drug Administration - FDA), europeu (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - EMEA) e brasileiro (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVS), além da Organização Mundial de Saúde (WHO).

3.1.2.1 ALTERNATIVAS FARMACÊUTICAS

Segundo o FDA (United States, 1998), são produtos farmacêuticos que contêm o mesmo fármaco, ou seu precursor, mas não necessariamente na mesma quantidade, forma farmacêutica ou mesmo sal ou éster. Devem cumprir, individualmente, com as especificações farmacopéicas, ou outros padrões aplicáveis de qualidade, em relação a identidade, teor, qualidade, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando aplicáveis.

Para a EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998), alternativas farmacêuticas são produtos farmacêuticos que contêm o mesmo fármaco, mas diferem em relação a forma química do mesmo, forma farmacêutica ou teor.

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

3.1.2.2 EQUIVALENTES FARMACÊUTICOS

De acordo com o FDA (United States, 1998), são produtos farmacêuticos que contêm o mesmo fármaco, na mesma quantidade, forma farmacêutica e mesmo sal ou éster, mas não contêm, necessariamente, os mesmos excipientes. Devem cumprir com as especificações farmacopéicas, ou outros padrões aplicáveis de qualidade, em relação a identidade, teor, qualidade, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando aplicáveis.

A EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998) considera equivalentes farmacêuticos como produtos farmacêuticos que contêm a mesma quantidade de fármaco(s) na mesma forma farmacêutica, e que cumprem requisitos de qualidade iguais ou comparáveis.

A ANVS (Brasil, 1999b) classifica como equivalentes farmacêuticos aqueles medicamentos que contêm o mesmo fármaco, isto é, mesmo sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos. Devem cumprir com as mesmas especificações atualizadas da Farmacopéia Brasileira e, na ausência

destas, com as de outros códigos atualizados pela legislação vigente ou, ainda, com outros padrões aplicáveis de qualidade, relacionados a identidade, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando for o caso.

Para a WHO (World Health Organization, 1996), equivalentes farmacêuticos são produtos que apresentam quantidades idênticas do mesmo fármaco em formas farmacêuticas iguais, cumprem com padrões de qualidade comparáveis e são administrados pela mesma via. Ressalta-se que a equivalência farmacêutica não implica, necessariamente, em equivalência terapêutica, já que diferenças de excipientes ou processo de fabricação podem ocasionar diferenças no desempenho do produto.

3.1.2.3 BIODISPONIBILIDADE

O FDA (United States, 1998) define biodisponibilidade como a velocidade e extensão pelas quais um fármaco é absorvido a partir de um produto farmacêutico e torna-se disponível no local de ação.

Para a EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998), biodisponibilidade significa a velocidade e extensão pelas quais um fármaco é absorvido a partir da forma farmacêutica e torna-se disponível no local de ação. Entretanto, como a maioria dos fármacos exerce ação sistêmica e considera-se que a substância na circulação sistêmica está em contínua troca com a substância no local de ação, a seguinte definição pode ser adotada: a biodisponibilidade refere-se à extensão e à velocidade pelas quais um fármaco é liberado da forma farmacêutica para a circulação sistêmica.

No Brasil, segundo a ANVS (Brasil, 1999b), a biodisponibilidade indica a velocidade e a extensão de absorção de um fármaco em uma forma de dosagem, a partir de sua curva “concentração x tempo” na circulação sistêmica

ou sua excreção na urina. A mesma definição é adotada pela WHO (World Health Organization, 1996).

As três definições concordam em que a biodisponibilidade é uma medida de velocidade e extensão da absorção de um fármaco a partir da forma farmacêutica, mas diferenciam-se em relação ao local onde o fármaco deve estar disponível após a absorção: circulação sistêmica, para a EMEA, ANVS e WHO ou local de ação, para o FDA. Além disso, ANVS e WHO especificam que a biodisponibilidade deve ser determinada a partir da curva de decaimento do fármaco na circulação ou da excreção urinária.

3.1.2.4 BIOEQUIVALÊNCIA

O FDA (United States, 1998) considera bioequivalência como a ausência de diferença significativa na velocidade e extensão pelas quais o fármaco presente em equivalentes ou alternativas farmacêuticas torna-se disponível no local de ação, quando administrado na mesma dose molar e nas mesmas condições, em ensaio apropriadamente planejado. Além disso, considera que equivalentes ou alternativas farmacêuticas que apresentem diferença intencional em relação à velocidade podem ser consideradas bioequivalentes, caso não exista diferença significativa na extensão pela qual o fármaco torna-se disponível no local de ação. Entretanto, isto só é válido para diferença intencional entre as velocidades, desde que tal fato não altere a obtenção de concentrações plasmáticas eficazes no uso crônico e não tenha significado clínico.

De acordo com a EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998), dois produtos farmacêuticos são bioequivalentes se forem equivalentes ou alternativas farmacêuticas cujas biodisponibilidades, após administração da mesma dose molar, forem de tal forma semelhantes que garantam os mesmos efeitos em relação a eficácia e segurança.

No Brasil, a ANVS (Brasil, 1999b) define medicamentos bioequivalentes como equivalentes ou alternativas farmacêuticas que, ao serem administrados na mesma dose molar, nas mesmas condições experimentais, não apresentam diferenças significativas em relação à biodisponibilidade.

A WHO (World Health Organization, 1996) determina que dois produtos farmacêuticos são bioequivalentes quando forem equivalentes farmacêuticos e apresentarem biodisponibilidades de tal forma semelhantes que, após administração da mesma dose molar, seus efeitos possam ser considerados idênticos.

Enquanto que FDA e ANVS citam apenas a semelhança entre biodisponibilidades na definição de bioequivalência, EMEA e WHO incluem, também, o conceito de equivalência terapêutica. Ao contrário dos outros órgãos, o FDA admite que produtos com diferentes velocidades de absorção do fármaco possam ser considerados bioequivalentes, embora Greenblatt (1987) alerte para a importância deste parâmetro na avaliação de bioequivalência de produtos contendo fármacos de determinadas classes, tais como psicotrópicos. Para a WHO, apenas equivalentes farmacêuticos podem ser considerados bioequivalentes, enquanto que, para os outros órgãos, também alternativas farmacêuticas podem apresentar bioequivalência.

3.1.3 REALIZAÇÃO DE ENSAIOS DE BIOEQUIVALÊNCIA

3.1.3.1 PLANEJAMENTO

A bioequivalência entre produtos farmacêuticos pode ser determinada por meio de diversos métodos *in vitro* e *in vivo*. A escolha do mais adequado depende do objetivo do estudo, dos métodos analíticos disponíveis e da natureza

do produto farmacêutico. Segundo o FDA (United States, 1998), o ensaio de bioequivalência deve ser conduzido utilizando-se o método mais exato, preciso e reprodutível possível entre os apresentados a seguir, em ordem decrescente de preferência:

- ⇒ ensaio *in vivo* em seres humanos, com determinação da concentração do fármaco ou metabólito ativo em sangue, plasma, soro, ou outros líquidos biológicos adequados, em função do tempo ou ensaio *in vitro* que apresente correlação com dados de biodisponibilidade humana ou ensaio *in vivo* em animais que apresente correlação com dados de biodisponibilidade humana;
- ⇒ ensaio *in vivo* em seres humanos, com determinação da excreção urinária do fármaco ou metabólito ativo em função do tempo. Este método é apropriado somente nos casos em que a excreção urinária é uma via importante de eliminação;
- ⇒ ensaio *in vivo* em seres humanos, com determinação de efeito farmacológico agudo em função do tempo, desde que este possa ser medido com suficiente exatidão, precisão e reprodutibilidade;
- ⇒ ensaio clínico controlado;
- ⇒ ensaio *in vitro* considerado adequado pelo FDA.

O FDA (United States, 1998) recomenda que não se realizem ensaios *in vivo* em seres humanos caso existam ensaios *in vivo* em animais ou ensaios *in vitro* que apresentem correlação com dados de biodisponibilidade humana. Entretanto, estes casos são minoria. Assim, a quase totalidade dos ensaios de bioequivalência são realizados em seres humanos, com quantificação do fármaco em líquidos biológicos como sangue, plasma e soro em função do

tempo, já que este procedimento é considerado o mais exato, preciso e reprodutível.

Embora o FDA considere os ensaios com dados de excreção urinária menos exatos e precisos que aqueles realizados com dados sangüíneos, diversos autores sugerem que, em algumas situações, tais ensaios seriam mais apropriados na determinação da extensão da biodisponibilidade. Para que o uso da recuperação urinária de fármacos na estimativa da extensão da absorção seja válido é necessário que a fração de fármaco excretada na urina mantenha-se constante, o que ocorre para fármacos excretados predominantemente por via renal, já que, nestes casos, a depuração renal e a depuração total são afetadas de forma semelhante por alguns fatores, tais como eliminação não linear, fluxo urinário e pH urinário, que podem alterar a principal via de eliminação (no caso, a via renal). Para tais fármacos, diferenças na depuração renal e, conseqüentemente, na depuração total, entre as duas fases de um ensaio de bioequivalência cruzado terão maior influência na concentração sangüínea do que na excreção urinária. Nestas circunstâncias, os dados de recuperação urinária forneceriam estimativa mais exata da extensão da biodisponibilidade (Nation, Sansom, 1994). Também no caso de substâncias endógenas excretadas por via renal, os ensaios em urina seriam mais apropriados à avaliação de biodisponibilidade e bioequivalência (Marzo, 1997; Marzo, Balant, 1995).

A utilização de ensaios em animais pode ser útil para fármacos em estágio inicial de desenvolvimento ou cuja toxicidade ou outras considerações éticas impeçam a realização de ensaios em seres humanos. Entretanto, deve-se destacar que não existe modelo animal que reproduza a fisiologia gastrointestinal humana com suficiente exatidão para permitir sua utilização em ensaios de bioequivalência (Ings, Johnson, 1978; Nation, Sansom, 1994).

A avaliação de bioequivalência por meio de efeito farmacológico agudo é adotada no caso de formas farmacêuticas de ação tópica, em que o fármaco não é absorvido e não atinge a circulação sistêmica, ou para fármacos que sofrem absorção sistêmica, mas para os quais não existe método analítico adequado à

sua quantificação em líquidos biológicos. Todavia, para esses últimos, podem ocorrer diferenças na avaliação de bioequivalência por este método e por determinação da concentração do fármaco em sangue, plasma, soro ou outros líquidos biológicos, principalmente em função do tipo de relação existente entre concentração sangüínea do fármaco e efeito terapêutico (Nation, Sansom, 1994).

Os ensaios clínicos, por serem considerados menos confiáveis que os outros métodos na avaliação de bioequivalência, são utilizados somente no caso de formas farmacêuticas de ação tópica e para fármacos que sofrem absorção sistêmica, para os quais não existe método analítico adequado à sua quantificação em líquidos biológicos e que não produzem efeito farmacológico agudo que possa ser determinado de forma exata, precisa e reprodutível (Nation, Sansom, 1994).

A administração dos produtos aos voluntários pode ser feita em dose única ou múltipla. Ensaios em dose única são, geralmente, adequados à avaliação de bioequivalência. Entretanto, existem situações em que se faz necessária a administração de doses múltiplas:

- ⇒ o método analítico não é suficientemente sensível para quantificar o fármaco e / ou metabólito no plasma após administração de dose única (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998; United States, 1998);
- ⇒ formas farmacêuticas de liberação modificada (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998; United States, 1998);
- ⇒ fármacos que apresentam farmacocinética dose-dependente (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998);
- ⇒ casos em que existe grande variabilidade inter-individual na biodisponibilidade (United States, 1998);

- ⇒ casos em que existe grande variabilidade intra-individual nas concentrações plasmáticas ou velocidade de absorção (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998);
- ⇒ casos em que a natureza do fármaco não permite sua administração a voluntários sadios (por exemplo, citotóxicos) e considerações éticas impedem a administração de dose única (Marzo, Balant, 1995; Nation, Sansom, 1994);
- ⇒ impossibilidade de definir com exatidão o valor da constante de velocidade de eliminação (por exemplo, fármacos com circulação entero-hepática), necessária para estimar o valor de AUC_T (área sob a curva de decaimento sangüíneo, plasmático ou sérico) após administração de dose única (Marzo, Balant, 1995; Nation, Sansom, 1994);
- ⇒ produtos que apresentam mesma extensão, mas diferentes velocidades de absorção (United States, 1998).

Nestes casos, a coleta de amostras biológicas ou a determinação dos efeitos farmacológicos deve ser realizada no estado de equilíbrio estacionário. O tempo necessário para atingi-lo é determinado com base em parâmetros farmacocinéticos e confirmado por meio de coleta de amostras. A posologia adotada corresponde à recomendada para uso clínico (Nation, Sansom, 1994; United States, 1998; Yacobi *et al.*, 1999).

Entre as vantagens dos estudos com doses múltiplas, Steinijans *et al.* (1989) citam o tempo de coleta de amostras, que corresponde ao intervalo de dose, e é geralmente inferior ao tempo de coleta em ensaios com dose única, a obtenção de concentrações plasmáticas maiores e o fato de refletirem o uso recomendado do fármaco. Entretanto, existem dificuldades adicionais em termos de controle de cumprimento do tratamento e padronização de alimentação.

Conquanto FDA (United States, 1998) e EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998) incluam as formas farmacêuticas de liberação modificada entre os casos que exigem a realização de ensaio em doses múltiplas, Reppas *et al.* (1995) sugerem que estudos em dose única seriam mais adequados, pois permitiriam maior sensibilidade na comparação entre parâmetros indicativos da velocidade de absorção.

Os protocolos de ensaios de bioequivalência devem ser elaborados visando reduzir a variabilidade inerente aos mesmos, de forma que quaisquer diferenças detectadas entre os parâmetros farmacocinéticos possam ser atribuídas aos produtos em estudo. Para tal, recomenda-se a adoção de ensaios do tipo aberto, cruzado e aleatório (Brasil, 1999b; European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998; United States, 1998). A comparação entre dois produtos A e B, utilizando-se este esquema, é realizada em duas fases, dividindo-se os voluntários em grupo 1 e grupo 2. Na primeira fase, os voluntários do grupo 1 recebem o produto A, enquanto que os do grupo 2 recebem o produto B. Na segunda fase o procedimento é invertido. Quando os grupos são constituídos pelo mesmo número de voluntários, este esquema é chamado de Quadrado Latino. Em estudos envolvendo três ou quatro formulações, o planejamento pelo Quadrado Latino é o mais apropriado. Nesses casos, o número de voluntários deve ser múltiplo de três ou quatro, respectivamente (Marzo, Balant, 1995; Nation, Sansom, 1994). Gould (1995) descreve procedimento que permite complementar ensaio de bioequivalência já realizado, que tenha sido inconclusivo em função de pequeno número de voluntários ou variabilidade superior à inicialmente prevista. Em geral, as várias fases do ensaio são intercaladas por período adequado para eliminação do fármaco do organismo, que corresponde, normalmente, a, no mínimo, dez vezes a meia-vida de eliminação do fármaco ou metabólito ativo. Em ensaios com administração de doses múltiplas, esse período pode ser reduzido, já que o fármaco ou metabólito ativo residual é utilizado na obtenção do estado de equilíbrio estacionário do tratamento subsequente (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998; Nation, Sansom, 1994).

3.1.3.2 TAMANHO DA AMOSTRA

O número de voluntários no ensaio deve ser suficiente para garantir a obtenção de resultados estatisticamente significativos, mas a utilização de amostras excessivamente grandes não é eticamente justificável (Nation, Sansom, 1994).

Segundo a EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998), o número de indivíduos necessário em ensaio de bioequivalência é determinado pela variância residual do teste ANOVA associada ao principal parâmetro a ser avaliado (estimado a partir de ensaio piloto, estudos anteriores ou dados da literatura), pelo nível de significância desejado e pelo desvio em relação ao produto de referência compatível com bioequivalência, eficácia e segurança. Deve ser calculado por meio de métodos apropriados e não deve ser menor que 12. Já o FDA (United States Pharmacopoeia, 1995) e a ANVS (Brasil, 1999b) recomendam o número mínimo de 24 voluntários.

Existem vários meios de calcular o tamanho da amostra, utilizando-se gráficos (Diletti *et al.*, 1991) ou tabelas (Diletti *et al.*, 1992; Hauschke *et al.*, 1992; Hauschke *et al.*, 1999) que levam em consideração parâmetros como o coeficiente de variação individual, calculado a partir da variância residual obtida pela aplicação de ANOVA aos resultados do ensaio (Diletti *et al.*, 1992), o poder do teste e a relação entre as médias das biodisponibilidades dos produtos em estudo.

Fármacos que apresentam alta variabilidade no parâmetro de interesse para bioequivalência devem ser avaliados por meio de ensaios com alto número de voluntários, sob pena de comprometer a análise estatística, levando à conclusão equivocada de bioinequivalência (Tsang *et al.*, 1996). Nestes casos, as considerações éticas adquirem maior importância (Nation, Sansom, 1994). Para superar este problema, foi sugerida a utilização de faixa mais larga de aceitação

de bioequivalência para fármacos altamente variáveis (Boddy *et al.*, 1995; Godbillon *et al.*, 1996).

3.1.3.3 SELEÇÃO DOS VOLUNTÁRIOS

Os ensaios de bioequivalência são normalmente realizados em voluntários sadios, com idade entre 18 e 55 anos e peso variando no máximo 20% em relação ao ideal. As condições clínicas dos indivíduos são avaliadas por meio de histórico médico e exames clínicos e laboratoriais (Carr, 1978; European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998; Nation, Sansom, 1994).

Existem controvérsias quanto à inclusão de mulheres em ensaios de bioequivalência. Marzo e Balant (1995) relacionam alguns problemas associados à sua participação:

- ⇒ embora o uso de medicamentos durante o ensaio seja proibido, anticoncepcionais são permitidos e, inclusive, recomendados em alguns ensaios;
- ⇒ a diferença de peso entre homens e mulheres é de cerca 35%, o que tende a aumentar a variabilidade do sistema;
- ⇒ testes de gravidez devem ser realizados na fase de seleção das voluntárias e antes de cada administração dos produtos avaliados;
- ⇒ a menstruação pode afetar a segurança bioquímica de ensaios realizados com amostras de urina;
- ⇒ para fármacos que apresentam diferenças significativas de farmacocinética entre os sexos, a variabilidade do ensaio aumentaria drasticamente.

Ainda segundo esses autores, o sexo dos voluntários não é importante em ensaios de bioequivalência, já que o objetivo do estudo é comparar a biodisponibilidade de dois produtos farmacêuticos, e não, verificar possíveis diferenças entre homens e mulheres. Assim, não haveria problemas em selecionar somente voluntários do sexo masculino. Entretanto, Nation e Sansom (1994) consideram desejável a inclusão de mulheres.

São considerados critérios de exclusão de voluntários (Marzo, Balant, 1995):

- ⇒ fumo;
- ⇒ consumo elevado de bebidas alcoólicas;
- ⇒ presença de condições patológicas.

Vários protocolos incluem, também, entre os critérios de exclusão, resultados positivos para testes de AIDS e hepatite B e detecção de drogas de abuso na urina (Marzo, Balant, 1995). A EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998) admite a inclusão de fumantes moderados (menos de dez cigarros / dia), desde que sejam devidamente identificados e que as consequências de sua inclusão sejam adequadamente discutidas.

Em alguns casos, considerações éticas impedem a realização de ensaios em voluntários sadios (por exemplo, fármacos citotóxicos). Além disso, alguns fármacos apresentam comportamento diferente em indivíduos sadios e pacientes. Nestes casos, os ensaios são realizados em pacientes (Saseen *et al.*, 1997).

3.1.3.4 PADRONIZAÇÃO DO ENSAIO

O ensaio deve ser realizado em condições padronizadas, visando à minimização da variabilidade (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998).

Os produtos farmacêuticos são administrados aos voluntários, normalmente em jejum, acompanhados de volume fixo de água de, no mínimo, 150 mL. O jejum é geralmente mantido até quatro horas após a administração. Refeições e líquidos durante o ensaio devem ser padronizados em relação a conteúdo, quantidade e horário de ingestão (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998; Nation, Sansom, 1994).

Os voluntários não devem receber outros medicamentos por período adequado anterior ao ensaio e durante o mesmo e devem abster-se de bebidas e alimentos que possam exercer influência nas funções renal, hepática, gastrintestinal e circulatória (bebidas alcoólicas, bebidas que contenham xantinas, alguns tipos de sucos de frutas) (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998).

A biodisponibilidade de fármacos a partir da forma farmacêutica pode ser influenciada pelo tempo de trânsito gastrintestinal e por fluxos sangüíneos regionais. Assim, é recomendável que se padronizem também a postura e a prática de esforço físico durante o ensaio (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998; Nation, Sansom, 1994).

3.1.3.5 COLETA DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS

Nos ensaios de bioequivalência que envolvem determinação das curvas de concentração sangüínea do fármaco ou metabólito ativo em função do tempo,

a coleta de amostras deve ser realizada em intervalos adequados para permitir estimativa da concentração sangüínea máxima do fármaco ou metabólito e da área sob a curva de decaimento sangüíneo por período de, no mínimo, três vezes a meia-vida de eliminação do fármaco ou metabólito ativo. O intervalo entre as coletas pode ser aumentado durante a fase pós-absorção, mas não deve ser superior à meia-vida de eliminação do fármaco (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998; Nation, Sansom, 1994; United States, 1998).

Em ensaios realizados em urina, a coleta de amostras deve ser feita com freqüência suficiente para permitir estimativa da velocidade e da extensão de eliminação do fármaco ou metabólito ativo (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998; United States, 1998).

Processamento e armazenamento das amostras biológicas devem ser feitos em condições apropriadas, previamente validadas, para garantir a estabilidade do fármaco em estudo. O material de acondicionamento das amostras deve ser selecionado cuidadosamente de forma a evitar contaminação da amostra pelo mesmo ou perda do fármaco por adsorção (Nation, Sansom, 1994).

3.1.3.6 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS AVALIADOS

Os parâmetros farmacocinéticos normalmente utilizados em ensaios de bioequivalência para determinar velocidade e extensão da absorção do fármaco a partir da forma farmacêutica são (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998; Ritschel, 1992; Shargel, Yu, 1992):

- ⇒ AUC_{0-t} : área sob a curva de decaimento sangüíneo, plasmático ou sérico do fármaco ou metabólito ativo, do tempo 0 h ao tempo t, correspondente à coleta da última amostra;
- ⇒ AUC_T : área sob a curva de decaimento sangüíneo, plasmático ou sérico do fármaco ou metabólito ativo extrapolada do tempo 0 h ao tempo ∞ ;
- ⇒ AUC_τ : área sob a curva de decaimento sangüíneo, plasmático ou sérico do fármaco ou metabólito ativo durante intervalo de dose no estado de equilíbrio estacionário;
- ⇒ C_{max} : concentração sangüínea, plasmática ou sérica máxima que o fármaco ou metabólito ativo atingem após a administração;
- ⇒ C_{min} : concentração sangüínea, plasmática ou sérica mínima que o fármaco ou metabólito ativo atingem durante intervalo de dose no estado de equilíbrio estacionário;
- ⇒ C_m : concentração sangüínea, plasmática ou sérica média que o fármaco ou metabólito ativo atingem durante intervalo de dose no estado de equilíbrio estacionário;
- ⇒ Flutuação: relação da diferença entre concentrações sangüíneas, plasmáticas ou séricas máxima e mínima e concentração média durante intervalo de dose no estado de equilíbrio estacionário $((C_{max} - C_{min})/C_m)$;
- ⇒ t_{max} : tempo necessário para C_{max} ;
- ⇒ $t_{1/2}$: meia-vida de eliminação do fármaco ou metabólito ativo;
- ⇒ TMR: tempo médio de residência do fármaco ou metabólito ativo;

- ⇒ Xu_t : excreção urinária acumulada do fármaco ou metabólito ativo do tempo 0h ao tempo t, correspondente à coleta da última amostra;
- ⇒ Xu_∞ : excreção urinária acumulada do fármaco ou metabólito ativo extrapolada do tempo 0h ao tempo ∞ ;
- ⇒ dXu/dt : velocidade de excreção urinária do fármaco ou metabólito ativo.

Esses parâmetros são obtidos a partir de análise farmacocinética não-compartimental. Segundo Pentikis *et al.* (1996), a aplicação conjunta de análise compartimental levaria à obtenção de resultados de maior valor informativo, já que este tipo de análise fornece equações matemáticas e parâmetros farmacocinéticos que permitem descrição detalhada da curva de decaimento plasmático, impossível na análise não-compartimental.

No caso de formas farmacêuticas de liberação convencional, os parâmetros AUC, C_{max} e t_{max} são, em geral, considerados adequados para descrever extensão e velocidade de absorção (Schulz, Steinijans, 1991). Entretanto, para formas farmacêuticas de liberação modificada, existe grande controvérsia, especialmente em relação aos parâmetros utilizados para caracterizar a velocidade de absorção. Segundo Reppas *et al.* (1995), C_{max} é parâmetro pouco sensível para tais formas farmacêuticas e tanto ele quanto t_{max} não podem ser bem definidos na presença de múltiplos picos de absorção (Bialer *et al.*, 1995; Schulz, Steinijans, 1991). Outros parâmetros farmacocinéticos sugeridos para estes casos são a relação C_{max}/AUC , valores parciais de AUC (de $t = 0$ h a $t = t_{max}$) e tempo de *plateau* (Bialer *et al.*, 1995; Bialer *et al.*, 1998; Reppas *et al.*, 1995; Schulz, Steinijans, 1991).

3.1.3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Ao se submeter à análise estatística os valores obtidos para os parâmetros farmacocinéticos relativos à biodisponibilidade, após administração de produtos teste e referência a voluntários sadios em ensaio de bioequivalência, a questão a que se pretende responder não é se os produtos apresentam ou não diferença significativa entre suas biodisponibilidades, mas sim, se estas biodisponibilidades são suficientemente semelhantes para que teste e referência possam ser considerados terapeuticamente equivalentes (Westlake, 1976).

Assim, já na década de 70, Metzler (1978) e Westlake (1976, 1979) demonstraram a inadequação do teste de hipóteses, sendo a hipótese nula a de igualdade entre as biodisponibilidades médias dos produtos em estudo, para ensaios de bioequivalência, e sugeriram a adoção de procedimentos baseados em intervalos de confiança. Vários trabalhos posteriores foram desenvolvidos focalizando tais procedimentos, alguns dos quais avaliaram o desempenho de intervalos de confiança simétricos e assimétricos (Mandallaz, Mau, 1981) e a utilização de valores de dados na escala decimal ou logarítmica (Hauschke *et al.*, 1992; Liu, Weng, 1994; Steinijans, Hauschke, 1990).

A possibilidade de utilização do teste de hipóteses, definindo-se a hipótese nula com base em intervalo pré-estabelecido para a razão entre as biodisponibilidades dos produtos em estudo, também foi alvo do trabalho de alguns pesquisadores, como Fluehler *et al.* (1981), Munk (1993) e Welleck (1996).

Durante a década de 80 e até início dos anos 90, surgiram trabalhos relatando o uso da análise estatística bayesiana em ensaios de bioequivalência (Fluehler *et al.*, 1983; Hulting, Harville, 1991; Selwyn *et al.*, 1981). Entretanto, as possíveis vantagens oferecidas por este tipo de análise não têm sido consideradas suficientes para compensar suas dificuldades de aplicação.

Rescigno *et al.* (1996) propõem um método baseado na determinação da semelhança entre as curvas de decaimento plasmático, obtidas após administração dos produtos teste e referência a voluntários sadios, por meio de índice de bioequivalência.

Atualmente, FDA (United States Pharmacopoeia, 1995), EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998) e ANVS (Brasil, 1999b) exigem evidências de bioequivalência em termos de biodisponibilidade média relativa, definida por meio dos parâmetros AUC, C_{\max} e t_{\max} . A biodisponibilidade média relativa pode ser expressa como razão ou como diferença entre as médias dos parâmetros farmacocinéticos dos produtos teste e referência (Berger, Hsu, 1996; Chow, Liu, 1994). Os órgãos reguladores consideram, atualmente, duas formulações bioequivalentes caso o intervalo de confiança 90 % (IC 90 %) da razão entre as médias dos parâmetros farmacocinéticos de teste e referência, determinada a partir das transformações logarítmicas dos valores dos referidos parâmetros, esteja compreendido entre 80 e 125 % (Brasil, 1999b; European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998; Steinijs *et al.*, 1992; United States, 1998). Entretanto, a utilidade deste procedimento vem sendo questionada e novos métodos estatísticos, envolvendo o conceito de bioequivalência individual, estão sendo propostos.

Segundo Welleck (1993), a existência de bioequivalência populacional não presume a existência de bioequivalência individual entre dois produtos, ou seja, o fato da razão entre os valores médios das biodisponibilidades estar dentro dos limites estabelecidos não garante que a razão entre valores individuais também esteja. Conseqüentemente, dois medicamentos considerados bioequivalentes pelo critério populacional poderiam não ser bioequivalentes para todos, ou mesmo para a maioria, dos indivíduos (Patnaik *et al.*, 1996). Assim, Hauck e Anderson (1994) sugerem que, ao selecionar um produto para início de tratamento, dados sobre bioequivalência populacional são suficientes. Entretanto, para pacientes que já estejam em tratamento, a substituição de um

produto por outro, que se pretende terapeuticamente equivalente, somente poderia ser efetuada com segurança caso a bioequivalência individual fosse conhecida.

O principal obstáculo para aplicação desse conceito é a necessidade de ensaios mais prolongados, com três ou quatro fases para comparação de dois produtos (Schall, Williams, 1996), além das dúvidas sobre os reais benefícios que isto traria aos pacientes (Endrenyi *et al.*, 1998). Senn (1998) chega a afirmar que a exigência de provas de bioequivalência individual aumentaria o custo de medicamentos genéricos sem trazer vantagens correspondentes aos pacientes.

Outras questões ainda em discussão em relação à análise estatística de ensaios de bioequivalência são a validade de se aumentar os limites de aceitação nos casos de fármacos com alta variabilidade individual, e os procedimentos adotados para fazê-lo (Boddy *et al.*, 1995; Godbillon *et al.*, 1996), além da possibilidade de se determinar bioequivalência entre dois produtos que não tenham sido testados entre si, mas o tenham sido com referência comum, embora em ensaios separados (Anderson, Hauck, 1996).

3.1.4 CORRELAÇÕES *IN VITRO* - *IN VIVO*

A absorção de fármacos após administração de medicamentos por via oral depende de uma série de processos. Particularmente no caso de formas farmacêuticas sólidas, a absorção acontecerá após adequadas desintegração, dissolução e liberação do fármaco (Langenbucher, 1978). Assim, diversos fatores relacionados à forma farmacêutica podem afetar a absorção e, conseqüentemente, a biodisponibilidade (Führer, 1978; Razdan, Verma, 1992; Sjögren, 1978).

A existência de influência da forma farmacêutica sobre a absorção de fármacos era conhecida já em 1902, quando surgiram relatos de tentativas de

avaliação da desintegração de formas farmacêuticas sólidas orais por meio da observação de seu comportamento em água (Ganderton, 1978; Lowenthal, 1972). Em 1950, a Farmacopéia Americana (United States Pharmacopoeia, 1950) incluiu, em algumas monografias, o teste de desintegração e, em 1970, o teste de dissolução (United States Pharmacopoeia, 1970).

A partir de então, surgiram diversos trabalhos com o objetivo de estabelecer correlação entre os parâmetros da dissolução *in vitro* e os parâmetros relativos aos estudos de biodisponibilidade *in vivo* (correlações *in vitro* – *in vivo* ou correlações *iviv*) (Aoyagi *et al.*, 1982; Avico *et al.*, 1976; Bramanti *et al.*, 1973; Dey *et al.*, 1989; Drewe, Guitard, 1993; Grdinic *et al.*, 1979; Hayashi *et al.*, 1995; Lin *et al.*, 1990; Yau, Meyer, 1983).

Atualmente, os testes de dissolução constituem importante ferramenta no desenvolvimento de novas formulações (Dredán *et al.*, 1996; Goracinova *et al.*, 1996; O'Hara *et al.*, 1997; Pinho, Storpirtis, 1999; Williams *et al.*, 1991) e na garantia de qualidade dos medicamentos (Steinijans *et al.*, 1988). Estes testes adquirem maior relevância quando podem ser correlacionados com dados obtidos através do desempenho do produto *in vivo*, o que permite prever o comportamento de uma formulação específica no organismo humano a partir de dados obtidos *in vitro*.

O estabelecimento de correlações *iviv* é, portanto, vantajoso do ponto de vista econômico, ético e técnico, uma vez que o teste de dissolução poderia substituir a avaliação de biodisponibilidade *in vivo* (Eshellin *et al.*, 1991; Lin *et al.*, 1990; Smolen *et al.*, 1978; Vaughan, 1978).

3.2 FLUCONAZOL

3.2.1 HISTÓRICO

A incidência e a prevalência de infecções micóticas superficiais ou sistêmicas aumentaram dramaticamente a partir da década de 70, devido a vários fatores, entre os quais se destacam os avanços na Medicina, com crescente utilização de fármacos imunossupressores em pacientes transplantados ou com câncer e o avanço da AIDS (Brammer *et al.*, 1990; Richardson *et al.*, 1990).

Até a década de 80, o principal agente da terapia antifúngica era a anfotericina B, utilizada de forma isolada ou associada à flucitosina. Entretanto, apesar da excelente atividade antimicótica, a utilização clínica deste fármaco é comprometida por uma série de fatores, incluindo alta incidência de efeitos colaterais, especialmente nefrológicos e hematológicos, baixa penetração no Sistema Nervoso Central e restrições impostas pela administração intravascular (Alak *et al.*, 1996; Bennett, 1996; Brammer *et al.*, 1990; Drug Information, 1996; Villani *et al.*, 1996). Vários problemas têm sido associados também ao uso da flucitosina, que se caracteriza por espectro de ação estreito, potencial para toxicidade à medula óssea e freqüente desenvolvimento de resistência (Bennett, 1996; Brammer *et al.*, 1990; Drug Information, 1996).

Em virtude dessa carência de agentes antifúngicos seguros e eficazes no tratamento de infecções graves, iniciou-se, em 1978, no Centro de Pesquisa da Pfizer, em Sandwich (Inglaterra) programa para busca de novo fármaco antimicótico (Richardson *et al.*, 1990). As características ideais desse fármaco seriam eficácia tanto por via oral quanto por via intravascular, segurança e atividade contra amplo espectro de fungos, possibilitando sua utilização profilática em pacientes com alto risco de infecções fúngicas sistêmicas e o tratamento de

infecções de pouca gravidade, mas que causam desconforto, como candidíase vaginal e dermatomicoses (Richardson *et al.*, 1990).

Entre as classes de antifúngicos então conhecidas destacavam-se os azóis, inibidores da síntese de ergosterol, um dos componentes da membrana fúngica. Estes fármacos apresentam alta lipofilicidade, além de vulnerabilidade metabólica, resultando em baixa biodisponibilidade oral, grande volume aparente de distribuição, concentrações sangüíneas baixas e alta ligação às proteínas plasmáticas. As pesquisas foram iniciadas nesta classe e direcionadas para a resolução da questão metabólica e para a redução da lipofilicidade. A síntese de cetoconazol, por pesquisadores da Janssen Pharmaceutica, deu suporte a essa linha de trabalho (Richardson *et al.*, 1990).

O cetoconazol é o mais conhecido representante da primeira geração de compostos azólicos (os imidazóis). No entanto, ocasionalmente, o tratamento com este fármaco precisa ser interrompido em virtude de efeitos colaterais no trato gastrointestinal. Além disso, o cetoconazol não apresenta eficácia no tratamento de candidíase sistêmica ou meningite criptocócica (Bennett, 1996; Brammer *et al.*, 1990).

Em 1985 foi sintetizado o fluconazol, que apresentou excelente atividade antifúngica em modelos animais, além de adequada solubilidade em água, permitindo sua administração intravascular. Este antifúngico representa a segunda geração de compostos azólicos (os triazóis) e tem sido utilizado com sucesso no combate a infecções fúngicas sistêmicas e das mucosas causadas por *Candida albicans*, a espécie mais comum de fungo patogênico encontrada em pacientes hospitalizados. O fluconazol também tem se mostrado eficaz no tratamento de meningite criptocócica e de outras infecções fúngicas sistêmicas (Bennett, 1990; Bennett, 1996; Brammer *et al.*, 1990; Drug Information 1996).

Além da excelente atividade antifúngica, o fluconazol é bem tolerado, apresentando baixa incidência de efeitos colaterais, e pode ser administrado tanto por via intravascular quanto oral. A união destas características o tornam o agente

ideal para prevenção e tratamento de infecções micóticas em pacientes imunossuprimidos e sua utilização vem aumentando significativamente, particularmente em pacientes com AIDS (Bennett, 1990; Bennett, 1996; Drug Information, 1996).

3.2.2 MECANISMO DE AÇÃO

O fluconazol exerce ação fungistática por inibição da enzima 14- α -desmetilase do citocromo P-450 de fungos suscetíveis. Esta inibição reduz a síntese de ergosterol, ocasionando aumento da permeabilidade da membrana celular e conseqüente perda de elementos essenciais e dificuldade de captação de moléculas precursoras (Drug Information, 1996).

Os triazóis apresentam alta afinidade pelas enzimas P-450 fúngicas e baixa afinidade pelas dos mamíferos, além de serem inibidores mais específicos que os imidazóis. Assim, enquanto o cetoconazol causa inibição de 95 % na síntese de testosterona, o fluconazol inibe menos de 30 %. Não foi observada influência sobre a síntese de colesterol (Drug Information, 1996).

3.2.3 FARMACOCINÉTICA

Após administração oral, o fluconazol é rapidamente absorvido, atingindo o pico de concentração em 1 a 3 horas, com biodisponibilidade superior a 90 %. O pH gástrico e a presença de alimentos no estômago não exercem influência na quantidade de fármaco absorvida. As concentrações plasmáticas de fluconazol e a AUC aumentam proporcionalmente à dose oral, na faixa de 50 a 400 mg (Bennett, 1996; Debruyne, Ryckelynck, 1993; Drug Information, 1996; Lazar *et al.*, 1990; Nicolau *et al.*, 1995; Pfaff *et al.*, 1993; Thorpe *et al.*, 1990).

O fármaco é amplamente distribuído por todo o organismo, atingindo Sistema Nervoso Central, fígado, baço, pulmões, rins, epiderme, tecido subcutâneo e músculo, entre outros. Apresenta volume de distribuição de 0,7 a 1 L/kg e taxa de ligação às proteínas plasmáticas de 11 a 12 % (Bennett, 1996; Debruyne, Ryckelynck, 1993; Drug Information, 1996; Lazar *et al.*, 1990; Nicolau *et al.*, 1995; Pfaff *et al.*, 1993).

Entre 64 e 90 % da dose administrada são eliminados na urina na forma inalterada e a meia-vida de eliminação plasmática é de cerca 30 horas em pacientes com função renal normal (Bennett, 1996; Debruyne, Ryckelynck, 1993; Drug Information, 1996; Lazar *et al.*, 1990; Nicolau *et al.*, 1995; Pfaff *et al.*, 1993).

3.2.4 INDICAÇÕES E USOS

O fluconazol é utilizado no tratamento de infecções orofaríngeas, esofágicas, vulvovaginais e urinárias, dermatomicoses, pneumonias, peritonites e outras infecções sistêmicas graves causadas por *Candida*. Também é eficaz no tratamento de meningite causada por *Cryptococcus neoformans*. Em virtude da baixa incidência de efeitos colaterais, o fluconazol é particularmente útil em pacientes que requerem terapia antifúngica prolongada. É usado de forma profilática para reduzir incidência de candidíase em pacientes submetidos a transplante de medula óssea que recebem radioterapia ou quimioterapia, e de infecções micóticas graves em pacientes com AIDS (Drug Information, 1996).

As doses utilizadas variam de 100 mg/dia (profilaxia) a 400 mg/dia (meningite criptocócica). No caso de infecções por *Candida*, o tratamento é mantido por um total de quatro semanas, ou duas semanas a partir da remissão dos sintomas. Na meningite criptocócica, o fármaco deve ser administrado por 10 a 12 semanas após cultura negativa do líquido cérebro-espinhal. As candidíases vulvovaginais são tratadas com dose única de 150 mg (Drug Information, 1996).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 MATERIAL

4.1.1 AMOSTRAS

No presente estudo realizou-se avaliação biofarmacotécnica *in vitro* e *in vivo* de amostras de cápsulas gelatinosas duras contendo 150 mg de fluconazol, provenientes de diferentes lotes e fabricantes, conforme descrito a seguir:

⇒ **Laboratórios Sintofarma S.A.**

Produto: Flunazol® 150 mg (produto teste 1)

Lotes analisados: 0174 (fabricado em janeiro de 1997)

0361 (fabricado em abril de 1997)

⇒ **Laboratórios Pfizer Ltda.**

Produto: Zoltec® 150 mg (produto referência)

Lotes analisados: 60492009B (fabricado em novembro de 1996)

60492010F (fabricado em novembro de 1996)

⇒ **Libbs – Laboratório Industrial Brasileiro de Biologia e Síntese Ltda.**

Produto: Fluconal® 150 (produto teste 2)

Lotes analisados: 662461 (fabricado em outubro de 1996)

701171 (fabricado em janeiro de 1997)

4.1.2 PADRÃO DE REFERÊNCIA

Utilizou-se padrão de referência secundário de fluconazol proveniente de dois lotes, sendo um com teor de pureza de 99,08 % e validade até 29.10.1998 e um com teor de pureza de 98,81 % e validade até 30.09.2000.

4.1.3 SOLVENTES, REAGENTES E MATERIAIS

Foram utilizados os seguintes solventes, reagentes e materiais:

- ⇒ ácido clorídrico fumegante grau p.a. Merck;
- ⇒ hidróxido de sódio em pastilhas grau p.a. Merck;
- ⇒ diclorometano grau HPLC EM Science;
- ⇒ metanol grau HPLC EM Science;
- ⇒ acetonitrila grau HPLC EM Science;
- ⇒ água desgaseificada obtida por ebulição;
- ⇒ água ultrapura obtida em equipamento Millipore, modelo MilliQ Academic;
- ⇒ plasma branco fornecido pelo banco de sangue do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo;
- ⇒ nitrogênio White Martins;
- ⇒ unidades filtrantes Millipore, tipo HV Millex em polietileno com membrana Durapore com 13 mm de diâmetro e poros de 0,45 μm .

4.1.4 EQUIPAMENTOS

Utilizaram-se os equipamentos a seguir:

- ⇒ equipamento de dissolução Hanson Research, modelo SR11 equipado com seis cubas;
- ⇒ espectrofotômetro Shimadzu, modelo UV-1601;
- ⇒ cromatógrafo líquido de alta eficiência Shimadzu composto por duas bombas LC-10ADVP, desgaseificador DGU-14A, injetor automático de amostras SIL-10ADVP, detector UV-visível SPD-10AVP, forno de coluna CTO-10AVP e unidade de controle SCL-10AVP;
- ⇒ balança analítica Mettler;
- ⇒ centrífuga Donner, modelo CD100;
- ⇒ agitador de tubos Phoenix, modelo AT56;
- ⇒ banho ultrassônico Thornton, modelo T14;
- ⇒ potenciômetro Hanna Instruments, modelo 8417;
- ⇒ coluna cromatográfica Supelco, modelo Supelcosil LC-18, de 15 cm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, contendo partículas de 5 μm ;
- ⇒ pré-coluna cromatográfica Shimadzu, modelo Shim-pack G-ODS, de 1 cm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, contendo partículas de 5 μm ;
- ⇒ pipetas automáticas de 25 e 500 μL Brand Transferpette;

⇒ pipeta automática de volume variável de 1,00 a 5,00 mL Labsystems Finnpiquette Digital.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 AVALIAÇÃO *IN VITRO*

4.2.1.1 DESENVOLVIMENTO DE MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE FLUCONAZOL *IN VITRO*

O fluconazol não está inscrito em compêndios oficiais. Atay e Selçuk (1996) descrevem métodos para sua quantificação utilizando espectrofotometria com detecção no infravermelho ou ultravioleta e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), todos com valores semelhantes de sensibilidade. Entre esses três, o método espectrofotométrico com detecção no ultravioleta é o de aplicação mais simples. Entretanto, os autores utilizam, nesse método, o metanol como solvente, o que dificulta a sua utilização em testes de dissolução. Assim, desenvolveu-se, no presente trabalho, método analítico para quantificação de fluconazol em formas farmacêuticas e em amostras provenientes de ensaios de dissolução por espectrofotometria no ultravioleta, empregando ácido clorídrico 0,1 N como solvente.

Para tal verificou-se, inicialmente, o espectro de absorção do fluconazol, construindo-se, a seguir, a curva de Ringbom.

Com base nos resultados obtidos, padronizou-se o método descrito a seguir para quantificação do fluconazol em cápsulas:

Quantificação de fluconazol em cápsulas

1. Preparo da solução padrão: pesar exatamente cerca de 100 mg de fluconazol (padrão de referência) e transferir para balão volumétrico de 100 mL, dissolvendo e completando o volume com ácido clorídrico 0,1 N. Retirar 10 mL desta solução e diluir com ácido clorídrico 0,1 N em balão volumétrico de 50 mL.
2. Preparo da solução amostra: pesar exatamente quantidade de amostra equivalente a cerca de 100 mg de fluconazol e transferir para balão volumétrico de 100 mL, dissolvendo e completando o volume com ácido clorídrico 0,1 N. Retirar cerca de 12 mL desta solução e centrifugar a 2000 rpm por 10 minutos. Diluir 10 mL do sobrenadante com ácido clorídrico 0,1 N em balão volumétrico de 50 mL.
3. Leitura das absorvâncias: proceder à leitura das absorvâncias das soluções padrão e amostra em espectrofotômetro, utilizando comprimento de onda de 261 nm e ácido clorídrico 0,1 N como branco.
4. Cálculo:

$$Q(\text{mg}) = C_p(\text{mg} / \text{mL}) \times \frac{A_a}{A_p} \times \frac{m(\text{mg})}{a(\text{mg})} \times 500\text{mL}$$

em que:

Q = quantidade de fluconazol por cápsula;

C_p = concentração de fluconazol na solução padrão;

A_a = absorvância da solução amostra;

A_p = absorvância da solução padrão;

m = peso médio (ou individual) do conteúdo das cápsulas;

a = quantidade pesada da amostra

4.2.1.2 VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE FLUCONAZOL *IN VITRO*

A validação foi realizada conforme os critérios estabelecidos pela Farmacopéia Americana (United States Pharmacopoeia, 1995) através da determinação dos parâmetros exatidão, precisão, especificidade, limite de detecção, limite de quantificação e linearidade.

4.2.1.2.1 EXATIDÃO

A exatidão indica a proximidade entre os resultados obtidos pela utilização do método e o valor real, podendo ser expressa em termos de porcentagem de recuperação (United States Pharmacopoeia, 1995).

Esse parâmetro foi determinado conforme método definido pela AOAC (Association of Official Analytical Chemists, 1995). Preparou-se solução padrão concentrada de fluconazol (0,9895 mg/mL) e solução amostra concentrada, a partir de amostra simulada fornecida por Laboratórios Sintofarma S.A. (cerca de 1 mg/mL). Essas soluções foram utilizadas para a preparação das soluções A, B, C, padrão e amostra conforme descrito na Tabela 4.1.

Tabela 4.1: Preparação das soluções para determinação da exatidão da metodologia analítica para quantificação de fluconazol.

	Solução padrão	Solução amostra	Volume final	Conc. final*
Solução A	10 mL	10 mL	100 mL	0,20 mg/mL
Solução B	11 mL	10 mL	100 mL	0,21 mg/mL
Solução C	12 mL	10 mL	100 mL	0,22 mg/mL
Solução padrão	10 mL	0 mL	100 mL	0,10 mg/mL
Solução amostra	0 mL	10 mL	100 mL	0,10 mg/mL

*valor aproximado

As soluções A, B e C foram preparadas em duplicata.

Para determinação da porcentagem de recuperação realizou-se o seguinte cálculo:

$$\%R = \left[\left(\frac{C_x - C_a}{C_p} \right) \right] \times 100$$

em que:

%R = porcentagem de recuperação;

C_x = concentração de fluconazol na solução A, B ou C (determinada através do método analítico que está sendo validado);

C_a = concentração de fluconazol na solução amostra (determinada através do método analítico que está sendo validado);

C_p = concentração de fluconazol na solução padrão.

4.2.1.2.2 PRECISÃO

A precisão indica o grau de concordância entre resultados individuais obtidos pela aplicação repetitiva do método à mesma amostra (United States Pharmacopoeia, 1995).

Tal parâmetro foi determinado através da análise repetitiva (10 vezes) da amostra simulada no mesmo dia (precisão intradia) e em dias diferentes (precisão interdias). É expresso pelo coeficiente de variação dos resultados destas análises (United States Pharmacopoeia, 1995).

4.2.1.2.3 ESPECIFICIDADE

Esse parâmetro indica a capacidade do método em quantificar com exatidão o analito, mesmo na presença de outros componentes, tais como excipientes (United States Pharmacopoeia, 1995).

A especificidade foi determinada através da análise dos espectros de absorção de amostra simulada sem fármaco (contendo apenas os excipientes) fornecida por Laboratórios Sintofarma S.A. e de cápsulas vazias após diluições em 900 mL de ácido clorídrico 0,1 N (volume de meio utilizado na análise da cinética de dissolução). Verificou-se a existência ou não de interferência com o fluconazol no comprimento de onda utilizado no método de quantificação (261 nm).

4.2.1.2.4 LIMITE DE DETECÇÃO

O limite de detecção representa a menor concentração de analito que pode ser detectada pelo método, mas não necessariamente quantificada (United States Pharmacopoeia, 1995).

Esse parâmetro foi determinado com base no ruído do espectrofotômetro, conforme método descrito pela Farmacopéia Americana (United States Pharmacopoeia, 1995).

4.2.1.2.5 LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO

Esse parâmetro representa a menor concentração de analito que pode ser quantificada através do método, com exatidão e precisão aceitáveis (United States Pharmacopoeia, 1995).

O limite de quantificação foi determinado com base no ruído do espectrofotômetro e confirmado através da análise repetitiva de amostra contendo fluconazol na concentração correspondente ao limite de quantificação, conforme método descrito pela Farmacopéia Americana (United States Pharmacopoeia, 1995).

4.2.1.2.6 LINEARIDADE

A linearidade indica a faixa de concentração de analito em que os resultados fornecidos pelo método são diretamente proporcionais à quantidade de analito presente na amostra (United States Pharmacopoeia, 1995).

Sua determinação foi efetuada através da construção da curva de calibração com soluções padrão de fluconazol de diversas concentrações (United States Pharmacopoeia, 1995).

4.2.1.3 DESENVOLVIMENTO DE MÉTODO PARA ANÁLISE DA CINÉTICA DE DISSOLUÇÃO

Não existe, ainda, teste oficial de dissolução para formas farmacêuticas contendo fluconazol e pesquisa na literatura não revelou qualquer trabalho científico nesse sentido. Desta forma, tornou-se necessário, no presente estudo, o desenvolvimento de método para a análise da dissolução do fluconazol em cápsulas gelatinosas duras, que foi, em seguida, aplicado a todas as amostras envolvidas no ensaio.

No desenvolvimento do método para análise da cinética da dissolução de cápsulas contendo fluconazol foi utilizado um dos lotes do produto referência

(Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 604-92009B), o qual foi submetido a diversas condições de dissolução, variando-se o meio utilizado (900 mL de água ou ácido clorídrico 0,1 N), o equipamento (aparato 1 - cesta ou aparato 2 - pá) e a velocidade de rotação (50, 75 ou 100 rpm). A temperatura foi mantida a 37,0°C. Essas condições são detalhadas na Tabela 4.2.

Tabela 4.2: Condições de dissolução testadas no desenvolvimento de método para análise da cinética de dissolução de cápsulas contendo fluconazol.

Condição	Aparato	Meio (900 mL)	Velocidade (rpm)	Temperatura (°C)
I	1 (cesta)	HCl 0,1 N	50 rpm	37,0°C
II	1 (cesta)	HCl 0,1 N	75 rpm	37,0°C
III	1 (cesta)	HCl 0,1 N	100 rpm	37,0°C
IV	2 (pá)	HCl 0,1 N	50 rpm	37,0°C
V	2 (pá)	HCl 0,1 N	100 rpm	37,0°C
VI	1 (cesta)	água	100 rpm	37,0°C

As coletas de amostras do meio de dissolução foram realizadas nos tempos 0, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 e 90 minutos para as condições I, IV e VI; 0, 5, 10, 15, 20, 30, 45 e 60 minutos para as condições II e V e 0, 5, 10, 15, 20, 30 e 45 minutos para a condição III.

Com base nos resultados obtidos, padronizou-se a condição III para análise das cápsulas de fluconazol.

A concentração do fármaco no meio de dissolução foi determinada por espectrofotometria, através de leitura das amostras após centrifugação a 2000 rpm por 10 minutos, nas mesmas condições descritas no item 4.2.1.1.

4.2.1.4 ENSAIOS FÍSICOS E FÍSICO-QUÍMICOS

As amostras foram submetidas às análises de teor de fármaco, peso médio, uniformidade de conteúdo e cinética de dissolução.

4.2.1.4.1 TEOR DE FÁRMACO

Determinou-se, exatamente, por diferença entre os pesos da cápsula cheia e da cápsula vazia, o peso do conteúdo de 10 cápsulas de fluconazol, misturando-se os pós obtidos. Procedeu-se à análise do teor de fármaco conforme descrito no item 4.2.1.1, preparando-se três soluções padrão e três soluções amostra. Utilizou-se, no cálculo, o peso médio do conteúdo das cápsulas. O teor de fármaco foi expresso pela média das três determinações.

4.2.1.4.2 PESO MÉDIO

Esse teste foi realizado conforme descrito na Farmacopéia Britânica (British pharmacopoeia, 1993), a saber:

Determinar exatamente, por diferença entre os pesos da cápsula cheia e da cápsula vazia, o peso do conteúdo de 20 cápsulas de fluconazol. Calcular o peso médio e o desvio percentual entre os pesos individuais e o peso médio. Não mais que dois pesos individuais devem apresentar desvio maior que o indicado na Tabela 4.3, e nenhum deve apresentar desvio maior que o dobro do indicado.

Tabela 4.3: Variação tolerada no teste de peso médio de cápsulas conforme Farmacopéia Britânica (British pharmacopoeia, 1993).

Peso médio do conteúdo das cápsulas	Desvio percentual
Menor que 300 mg	10
Maior ou igual a 300 mg	7,5

4.2.1.4.3 UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO

Esse teste foi realizado conforme descrito na Farmacopéia Americana (United States Pharmacopoeia, 1995), a saber:

Determinar, individualmente, o teor de fármaco de 10 cápsulas de fluconazol, conforme descrito no item 4.2.1.1, preparando-se três soluções padrão e utilizando-se, no cálculo, o peso individual do conteúdo de cada cápsula. Calcular a média e o coeficiente de variação. O teor de fármaco em cada uma das 10 cápsulas analisadas deve estar entre 85 e 115 % do valor estipulado na embalagem e o coeficiente de variação deve ser menor ou igual a 6 %.

4.2.1.4.4 CINÉTICA DA DISSOLUÇÃO

Foram analisadas seis cápsulas por lote, nas condições padronizadas no desenvolvimento do método para análise da cinética de dissolução, descrito no item 4.2.1.3. Coletaram-se amostras de 10 mL nos tempos 2,5, 5,0, 7,5, 10, 15, 20 e 30 minutos. A concentração do fármaco nas amostras foi determinada por espectrofotometria, após centrifugação a 2000 rpm por 10 minutos, conforme descrito anteriormente. A partir dos resultados obtidos construíram-se as curvas

“quantidade de fluconazol dissolvida (%) vs tempo (min)”, utilizadas na análise da cinética da dissolução.

Para análise da cinética de dissolução utilizou-se método descrito por El-Yazigi (1981), que consiste em um método gráfico simples para análise da desintegração e dissolução de cápsulas e comprimidos a partir de dados de quantidade dissolvida (%) em função do tempo, além de permitir estimativa das constantes de desintegração e dissolução, através da equação:

$$100 - f_s = \frac{100k_d}{k_d - k_s} e^{-k_s t} - \frac{100k_s}{k_d - k_s} e^{-k_d t}$$

em que:

f_s = quantidade dissolvida de fluconazol acumulada (%) no tempo t ;

k_d = constante de velocidade de desintegração;

k_s = constante de velocidade de dissolução;

No presente estudo, a desintegração das cápsulas contendo fluconazol ocorreu de forma muito rápida e não pôde ser detectada. Este fato permite uma simplificação do método proposto por El-Yazigi (1981), já que podemos considerar $k_d \rightarrow \infty$. Desta forma, a equação apresentada pelo autor pode ser reduzida a:

$$100 - f_s = 100e^{-k_s t}$$

Assim, a construção do gráfico “ln (quantidade de fármaco não dissolvida (%)) vs tempo” resulta em reta com inclinação equivalente a $-k_s$.

4.2.2 AVALIAÇÃO *IN VIVO*

4.2.2.1 DESENVOLVIMENTO DO MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE FLUCONAZOL EM PLASMA

Estão descritos na literatura diversos métodos para quantificação de fluconazol em plasma através de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) (Cociglio *et al.*, 1996; Hosotsubo *et al.*, 1990; Hülsewede, Dermoumi, 1996; Inagaki *et al.*, 1992; Koks *et al.*, 1995; Ng *et al.*, 1996; Wallace *et al.*, 1992). Entretanto, todos apresentam alguma desvantagem que dificulta sua aplicação em ensaios de bioequivalência, seja em relação a utilização de padrão interno não disponível comercialmente, a baixa resolução do padrão interno nas condições cromatográficas adotadas, a procedimentos complexos de extração ou a baixa sensibilidade. Desta forma, desenvolveu-se e validou-se, no presente trabalho, método simples, exato, preciso e sensível para quantificação de fluconazol em plasma através de CLAE, sem utilização de padrão interno, conforme descrito a seguir:

Procedimento de extração

A purificação de padrões da curva de calibração, amostras de plasma branco, amostras de plasma de controle de qualidade e amostras de plasma de voluntários que receberam fluconazol foi feita através da extração do fluconazol plasmático com solvente orgânico em meio básico. Adicionaram-se 25 µL de solução de hidróxido de sódio 5 M a tubos de ensaio contendo 500 µL de plasma, homogeneizando-se em agitador de tubos. A seguir extraiu-se o plasma com 4,0 mL de diclorometano durante 60 segundos em agitador de tubos. Após centrifugação a 3000 rpm por 20 minutos, desprezou-se a fase aquosa e imergiu-se o extrato orgânico remanescente em gelo seco para congelamento da fase

aquosa restante. O extrato orgânico foi filtrado em unidade HV Millex com membrana Durapore de 13 mm de diâmetro e poro de 0,45 μm . 3,0 mL do filtrado foram transferidos para tubo cônico e evaporados em corrente de nitrogênio a 37°C. Dissolveu-se o resíduo em 500 μL de fase móvel para injeção em CLAE.

Condições para cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)

Empregou-se, para separação, coluna de marca Supelco, modelo Supelcosil LC-18 e pré-coluna Shim-pack G-ODS. A fase móvel foi constituída por mistura de água e acetonitrila na proporção de 70:30 (v/v) e bombeada para o sistema cromatográfico em fluxo de 1,0 mL/min. O fármaco foi detectado em $\lambda = 210 \text{ nm}$.

4.2.2.2 VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE FLUCONAZOL EM PLASMA

A validação foi realizada conforme critérios relatados por Bressolle *et al.* (1996) e Causon (1997), através da determinação de especificidade, recuperação, curva de calibração, limite de quantificação, precisão, exatidão e estabilidade.

4.2.2.2.1 ESPECIFICIDADE

A especificidade é definida como a capacidade do método em distinguir o analito de todas as outras substâncias presentes na amostra (Causon, 1997).

Tal parâmetro foi investigado pela análise de seis amostras de plasma branco para verificação da existência de interferência por parte de componentes endógenos (Causon, 1997).

4.2.2.2.2 RECUPERAÇÃO

A recuperação corresponde ao resultado obtido após análise de amostra de plasma branco acrescida de padrão, submetida a pré-tratamento, expresso como porcentagem do resultado obtido após análise de padrão puro, não submetido a pré-tratamento (Causon, 1997).

Tal parâmetro foi determinado comparando-se resultados de análises de amostras de padrão submetidas ao processo de extração a resultados de análises de padrões não submetidos a esse processo, em três diferentes concentrações e seis repetições (Causon, 1997).

4.2.2.2.3 CURVA DE CALIBRAÇÃO

A curva de calibração indica a relação entre concentração de analito e resposta do método, representada, no presente trabalho, pela a área do pico cromatográfico (Bressolle *et al.*, 1996).

Foi construída utilizando-se oito concentrações de padrão de fluconazol em plasma e seis repetições. Estabeleceu-se correlação linear entre concentração, considerada variável independente (x) e área do pico, considerada variável dependente (y). Os parâmetros da correlação foram estimados através do método dos mínimos quadrados (Bressolle *et al.*, 1996; Causon, 1997).

4.2.2.2.4 LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO

Os limites de detecção e quantificação expressam a capacidade do método analítico em determinar pequenas concentrações de analito. O limite de detecção representa a menor concentração que pode ser diferenciada do nível de ruído. O limite de quantificação deve apresentar resposta, no mínimo, duas vezes maior que a do limite de detecção, e representa a menor concentração que pode ser determinada com exatidão e precisão aceitáveis (Bressolle *et al.*, 1996; Causon, 1997).

O limite de quantificação foi determinado utilizando-se cinco amostras de controle de qualidade. A exatidão deve estar entre $\pm 20\%$ do valor nominal da concentração, com coeficiente de variação de, no máximo, 20% (Bressolle *et al.*, 1996).

4.2.2.2.5 PRECISÃO

A precisão de métodos bioanalíticos é uma medida de erro aleatório e é definida como concordância entre várias medidas da mesma amostra, sendo expressa como coeficiente de variação (C.V. %) dessas medidas. A precisão intra-ensaio refere-se ao coeficiente de variação obtido por repetição do método

com o mesmo analista, utilizando o mesmo equipamento e os mesmos reagentes, em curto intervalo de tempo (por exemplo, no mesmo dia). A precisão inter-ensaio é obtida por meio de alteração de condições, como mudança de analista, reagentes ou equipamento, ou utilização do método durante várias semanas ou meses (Causon, 1997).

Esse parâmetro foi determinado pela análise de amostras de controle de qualidade em três diferentes concentrações e cinco repetições (Bressolle *et al.*, 1996).

4.2.2.2.6 EXATIDÃO

A exatidão de métodos bioanalíticos é uma medida de erro sistemático e é definida como concordância entre o valor determinado e o valor real (Causon, 1997).

O referido parâmetro foi determinado pela análise de amostras de controle de qualidade em três diferentes concentrações e cinco repetições (Bressolle *et al.*, 1996).

4.2.2.2.7 ESTABILIDADE

Dados sobre estabilidade são necessários para garantir que a concentração da substância não sofre alteração entre a coleta da amostra e o momento da análise (Causon, 1997).

Determinou-se a estabilidade de amostras de plasma mantidas a -20 °C e de extratos reconstituídos mantidos à temperatura ambiente.

4.2.2.3 ENSAIO DE BIOEQUIVALÊNCIA

4.2.2.3.1 CASUÍSTICA

Participaram deste estudo 28 voluntários sadios, sendo 12 do sexo masculino e 16 do sexo feminino, com idade média de 27 anos e altura e peso médios respectivamente de 166 cm e 61 kg (Tabela 4.4). Todos satisfizeram os seguintes critérios:

- ⇒ não fumantes;
- ⇒ bom estado de saúde, idade entre 18 e 45 anos e peso dentro do ideal $\pm 15\%$, calculado pela fórmula $PI = 0,9 (H - 100)$ em que PI é o peso ideal (kg) e H, a altura do voluntário (cm);
- ⇒ ausência de patologias cardíacas, renais, gastrintestinais, neurológicas ou metabólicas;
- ⇒ sem antecedentes de hipersensibilidade a medicamentos;
- ⇒ não estavam em tratamento com medicamentos;
- ⇒ voluntários do sexo feminino não estavam em estado de gravidez (comprovado através de exame laboratorial) ou em período de amamentação.

A inclusão dos indivíduos foi baseada também em resultados de exames laboratoriais: hemograma, enzimas hepáticas e creatinina sérica.

Tabela 4.4: Características dos voluntários incluídos no ensaio de bioequivalência. D.P.I. = desvio do peso ideal; D.P. = desvio padrão.

Voluntário	Sexo	Idade (anos)	Altura (cm)	Peso (kg)	D.P.I. (%)
1	F	23	170	68	8
2	M	23	179	79	11
3	F	32	159	57	7
4	F	33	160	56	4
5	M	29	173	57	-13
6	M	33	170	59	-6
7	F	21	159	50	-6
8	F	28	151	50	9
9	F	31	169	64	3
10	F	23	169	60	-3
11	F	19	156	50	-1
12	M	32	175	71	5
13	M	45	168	68	11
14	F	35	165	64	9
15	M	24	180	78	8
16	M	21	180	76	5
17	F	23	160	54	0
18	F	24	160	55	2
19	M	27	165	53	-9
20	F	24	160	60	11
21	M	23	170	57	-9
22	M	24	168	63	3
23	F	19	168	57	-7
24	F	18	159	53	0
25	F	34	160	53	-2
26	F	20	164	57	-1
27	M	29	170	65	3
28	M	28	173	67	2
Média		27	166	61	2
D.P.		6	7	8	7

4.2.2.3.2 PROCEDIMENTO DO ENSAIO DE BIOEQUIVALÊNCIA

O ensaio foi realizado de acordo com as normas internacionais para pesquisa em seres humanos. Todos os voluntários foram devidamente informados sobre os procedimentos a que seriam submetidos e assinaram consentimento pós-informação (Anexo 1).

Foi do tipo aleatório, cruzado, formando-se dois grupos com igual número de voluntários, A e B. Na Fase 1, os voluntários do grupo A receberam uma cápsula de Zoltec®, lote 60492010F, empregado como produto referência, enquanto que os do grupo B receberam uma cápsula de Flunazol®, lote 0174, considerado o produto teste. Na Fase 2, realizada após duas semanas, o procedimento foi repetido, invertendo-se os grupos (Tabela 4.5).

As cápsulas foram administradas aos voluntários pela manhã, após jejum de uma noite, e ingeridas com auxílio de 200 mL de água. Os voluntários receberam almoço e lanche padronizados, respectivamente 5 e 8 horas após a administração do medicamento.

Os voluntários não ingeriram bebidas alcoólicas, café e outras contendo xantinas 48 horas antes do ensaio e durante sua realização. Além disso, não tomaram qualquer medicamento uma semana antes do estudo ou durante sua realização.

Tabela 4.5: Procedimento do ensaio de bioequivalência.

Voluntário	Fase 1	Fase 2
1	Zoltec®	Flunazol®
2	Flunazol®	Zoltec®
3	Zoltec®	Flunazol®
4	Flunazol®	Zoltec®
5	Flunazol®	Zoltec®
6	Flunazol®	Zoltec®
7	Zoltec®	Flunazol®
8	Zoltec®	Flunazol®
9	Flunazol®	Zoltec®
10	Zoltec®	Flunazol®
11	Flunazol®	Zoltec®
12	Zoltec®	Flunazol®
13	Zoltec®	Flunazol®
14	Flunazol®	Zoltec®
15	Flunazol®	Zoltec®
16	Zoltec®	Flunazol®
17	Zoltec®	Flunazol®
18	Zoltec®	Flunazol®
19	Flunazol®	Zoltec®
20	Flunazol®	Zoltec®
21	Zoltec®	Flunazol®
22	Zoltec®	Flunazol®
23	Flunazol®	Zoltec®
24	Flunazol®	Zoltec®
25	Flunazol®	Zoltec®
26	Flunazol®	Zoltec®
27	Zoltec®	Flunazol®
28	Zoltec®	Flunazol®

4.2.2.3.3 COLETA DE AMOSTRAS

Foram coletadas amostras de sangue em tubo heparinizado 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72 e 96 horas após a administração dos produtos. As amostras foram centrifugadas e o plasma, congelado a -20°C até a realização do ensaio para quantificação do fármaco.

4.2.2.3.4 QUANTIFICAÇÃO DE FLUCONAZOL NAS AMOSTRAS DE PLASMA

A quantificação de fluconazol nas amostras de plasma foi realizada conforme método descrito no item 4.2.2.1.

As amostras de plasma de voluntários que receberam fluconazol foram analisadas em duplicata, paralelamente a curva de calibração com oito pontos e a amostras de plasma de controle de qualidade em três concentrações em triplicata.

4.2.2.3.5 AVALIAÇÃO DA BIOEQUIVALÊNCIA ENTRE OS PRODUTOS

A bioequivalência entre os produtos foi determinada através da comparação dos parâmetros farmacocinéticos relativos à absorção do fármaco a partir das duas formulações (Ritschel, 1992; Shargel, Yu, 1992).

Os parâmetros avaliados foram:

⇒ C_{max} : concentração plasmática máxima que o fármaco atinge após administração;

⇒ t_{\max} : tempo necessário para C_{\max} ;

⇒ AUC_T : área sob a curva de decaimento plasmático do fármaco.

O parâmetro AUC_T relaciona-se à quantidade de fármaco absorvida, enquanto que os parâmetros C_{\max} e t_{\max} relacionam-se à velocidade desse processo.

Também foram calculados os seguintes parâmetros farmacocinéticos relativos à eliminação (Ritschel, 1992; Shargel, Yu, 1992):

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

⇒ k_{el} : constante de velocidade de eliminação do fármaco.

Os resultados obtidos foram submetidos a análise estatística conforme recomendado pelo FDA (United States, 1998) e pela Farmacopéia Americana (United States Pharmacopoeia, 1995). Inicialmente, realizaram-se análise univariada, utilizando-se o teste “t” pareado e o teste de Wilcoxon, e análise multivariada, utilizando-se análise de variância (ANOVA), para os parâmetros C_{\max} , t_{\max} e AUC_T , na escala original e na escala logarítmica. Em seguida, foi determinado o intervalo de confiança 90 % (I.C. 90 %) para as relações entre os valores de C_{\max} e AUC_T dos produtos teste e referência, utilizando-se para tal a escala logarítmica. Tanto para os testes “t” pareado e de Wilcoxon quanto para a análise de variância foi considerado nível de significância (α) menor que 0,05. Dois produtos são considerados bioequivalentes se os intervalos de confiança 90 % para as relações entre os valores de C_{\max} e AUC_T de ambos, calculados com base nas transformações logarítmicas, estiverem entre 80 e 125 %.

5 RESULTADOS

5.1 AVALIAÇÃO *IN VITRO*

5.1.1 DESENVOLVIMENTO DE MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE FLUCONAZOL *IN VITRO*

A seguir, estão representados os espectros de absorção do fluconazol em metanol (Figura 5.1), água (Figura 5.2), ácido clorídrico 1,0 N (Figura 5.3), ácido clorídrico 0,1 N (Figura 5.4) e ácido clorídrico 0,01 N (Figura 5.5). Para todas as soluções, a concentração de fluconazol foi de 1 mg/mL, exceto para a solução em água, cuja concentração foi de 0,25 mg/mL.

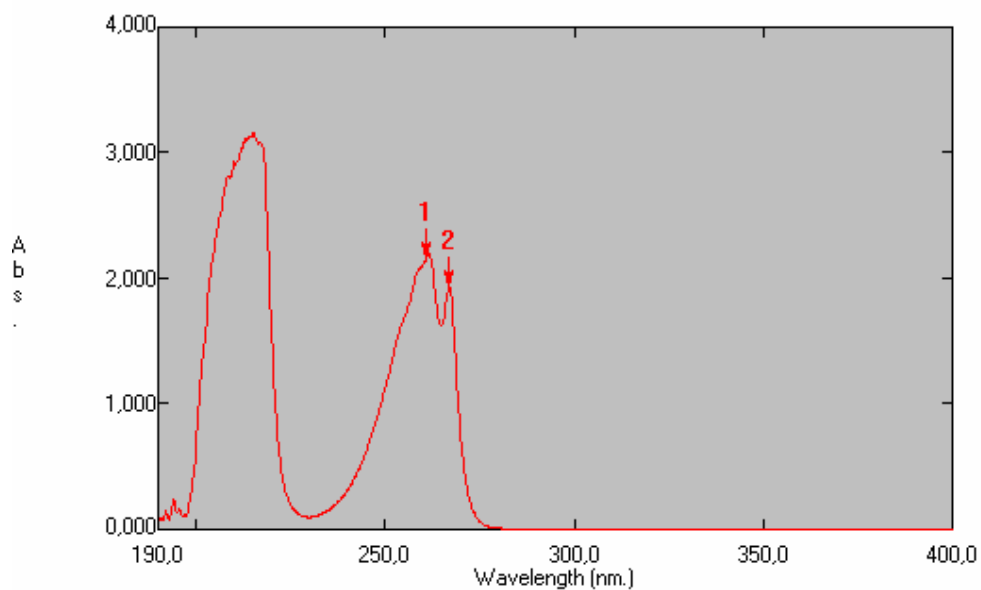


Figura 5.1: Espectro de absorção do fluconazol em metanol (concentração = 1 mg/mL); pico 1: 261 nm; pico 2: 267 nm.

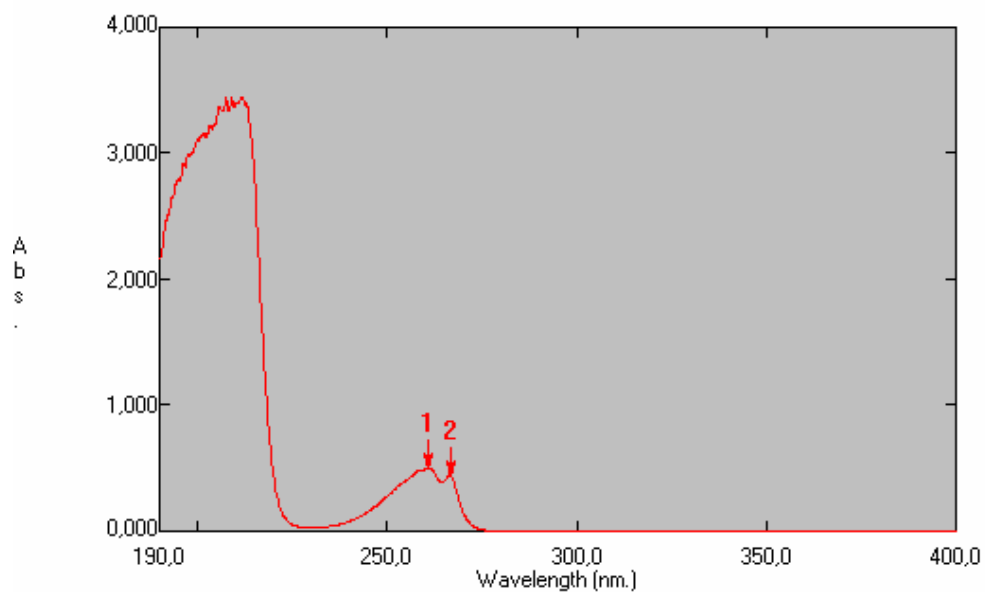


Figura 5.2: Espectro de absorção do fluconazol em água (concentração = 0,25 mg/mL); pico 1: 261 nm; pico 2: 267 nm.

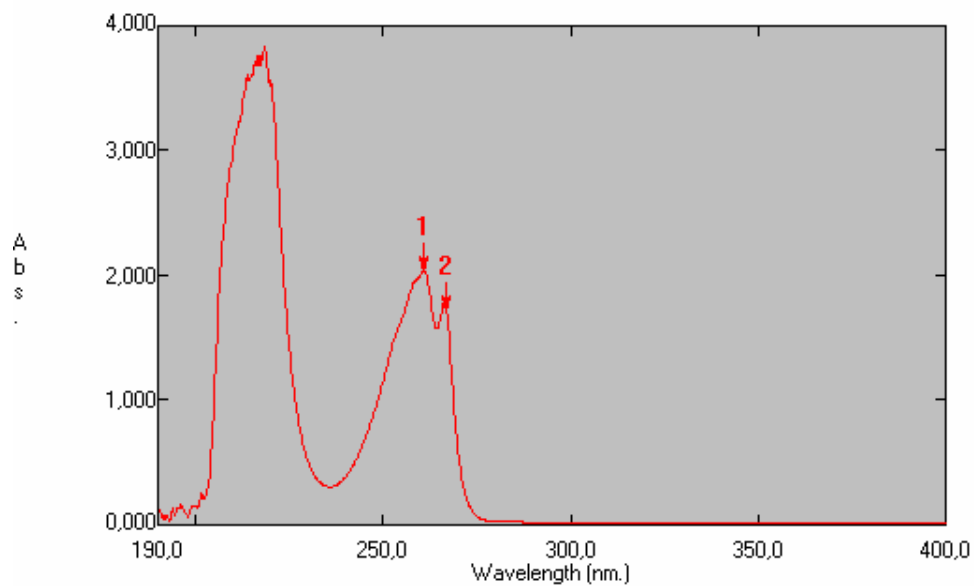


Figura 5.3: Espectro de absorção do fluconazol em ácido clorídrico 1,0 N (concentração = 1 mg/mL); pico 1: 261 nm; pico 2: 267 nm.

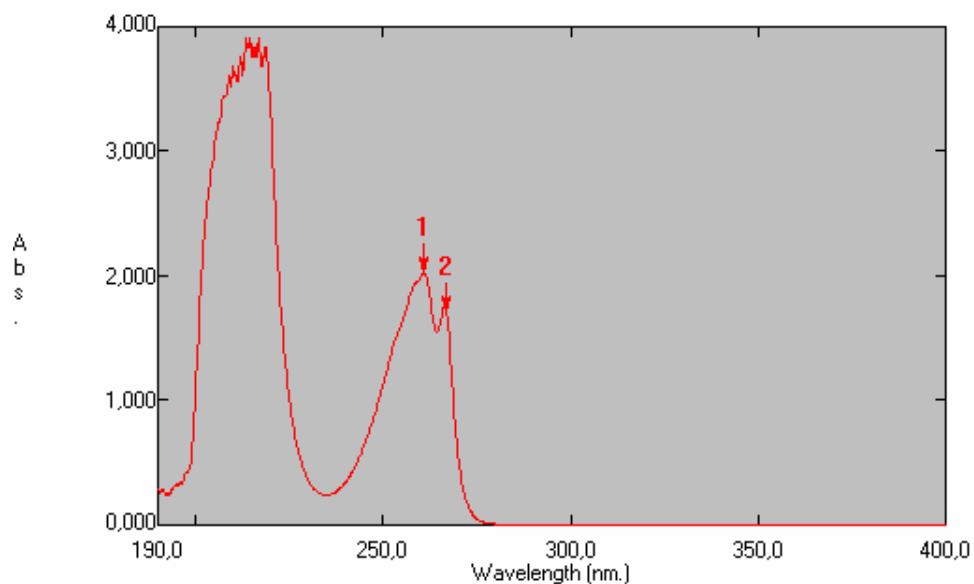


Figura 5.4: Espectro de absorção do fluconazol em ácido clorídrico 0,1 N (concentração = 1 mg/mL); pico 1: 261 nm; pico 2: 267 nm.

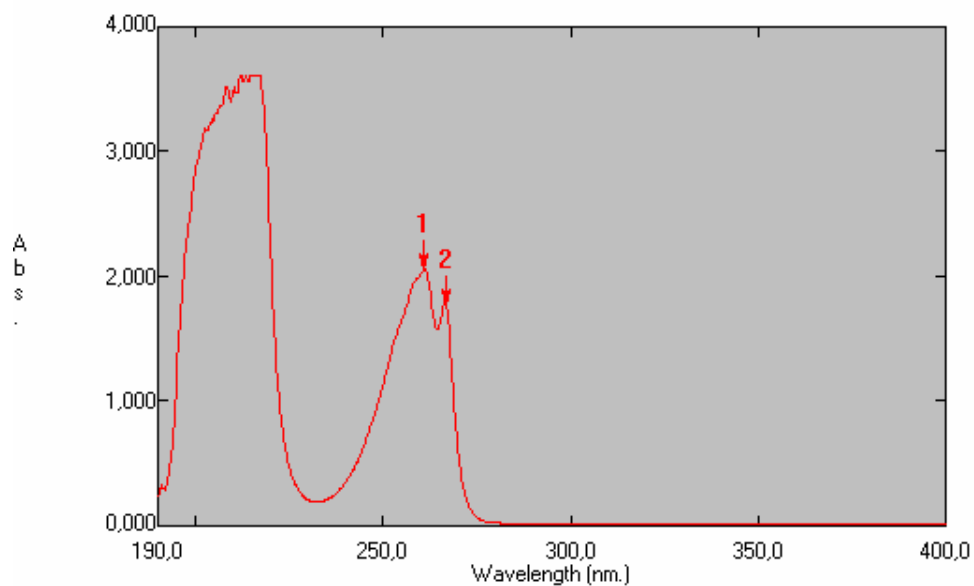


Figura 5.5: Espectro de absorção do fluconazol em ácido clorídrico 0,01 N (concentração = 1 mg/mL); pico 1: 261 nm; pico 2: 267 nm.

O espectro obtido para a solução de fluconazol em metanol corresponde ao descrito por Atay e Selçuk (1996). Além disso, não foi observada qualquer influência dos solventes utilizados nos picos de absorção do fluconazol em 261 e 267 nm.

A Figura 5.6 apresenta a curva de Ringbom obtida para o fluconazol utilizando-se soluções de diversas concentrações do fármaco em ácido clorídrico 0,1 N e leitura espectrofotométrica em 261 nm.

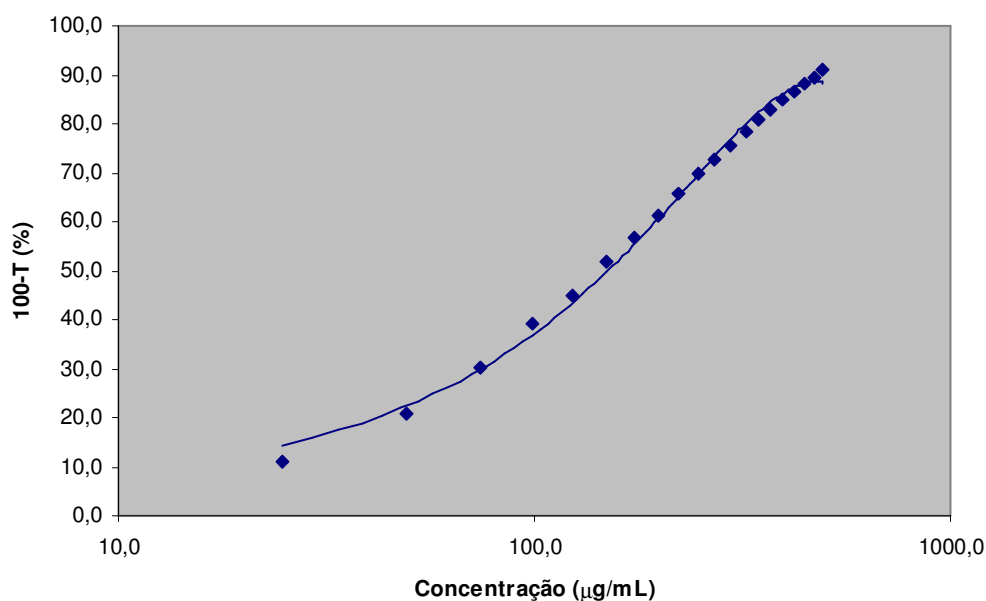


Figura 5.6: Curva de Ringbom obtida utilizando-se soluções de fluconazol em ácido clorídrico 0,1 N e leitura espectrofotométrica em 261 nm.

5.1.2 VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE FLUCONAZOL *IN VITRO*

5.1.2.1 EXATIDÃO

A exatidão do método, determinada conforme descrito no item 4.2.1.2.1., variou entre 95,05% e 101,14%, com média de 98,30%.

Esses resultados estão representados na Tabela 5.1:

Tabela 5.1: Exatidão do método analítico para quantificação de fluconazol *in vitro*.

Solução	Duplicata	Recuperação(%)	Média
A	1	97,52%	96,29%
	2	95,05%	
B	1	99,31%	98,90%
	2	98,49%	
C	1	98,28%	99,71%
	2	101,14%	
Média			98,30%

5.1.2.2 PRECISÃO

A precisão do método foi de 1,14% para amostras analisadas no mesmo dia (Tabela 5.2) e de 1,69% para amostras analisadas em dias diferentes (Tabela 5.3).

Tabela 5.2: Precisão intradia do método analítico para quantificação de fluconazol. D.P. = desvio padrão; C.V. = coeficiente de variação.

Análise	Teor de fluconazol (%)
1	102,24
2	101,03
3	99,46
4	102,36
5	101,45
6	102,03
7	103,19
8	100,74
9	99,87
10	100,97
Média	101,34
D.P.	1,16
C.V. (%)	1,14

Tabela 5.3: Precisão inter-dias do método analítico para quantificação de fluconazol. D.P. = desvio padrão; C.V. = coeficiente de variação.

Análise	Teor de fluconazol (%)
1	101,41
2	100,19
3	99,23
4	100,00
5	100,47
6	97,61
7	96,22
8	98,38
9	98,51
10	96,84
Média	98,89
D.P.	1,68
C.V. (%)	1,69

5.1.2.3 ESPECIFICIDADE

As figuras a seguir mostram os espectros de absorção da amostra simulada sem fármaco (Figura 5.7) e das cápsulas vazias dos produtos Flunazol® 150 mg - Sintofarma (Figura 5.8), Zoltec® 150 mg - Pfizer (Figura 5.9) e Fluconal® 150 - Libbs (Figura 5.10), após diluição em 900 mL de ácido clorídrico 0,1 N.

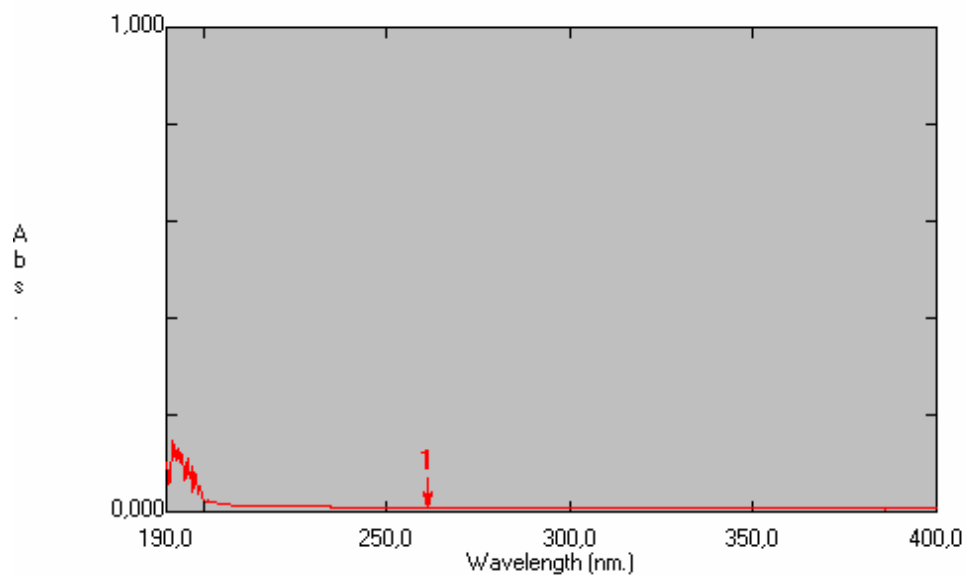


Figura 5.7: Espectro de absorção da amostra simulada sem fármaco; pico 1: 261 nm, A = 0,008.

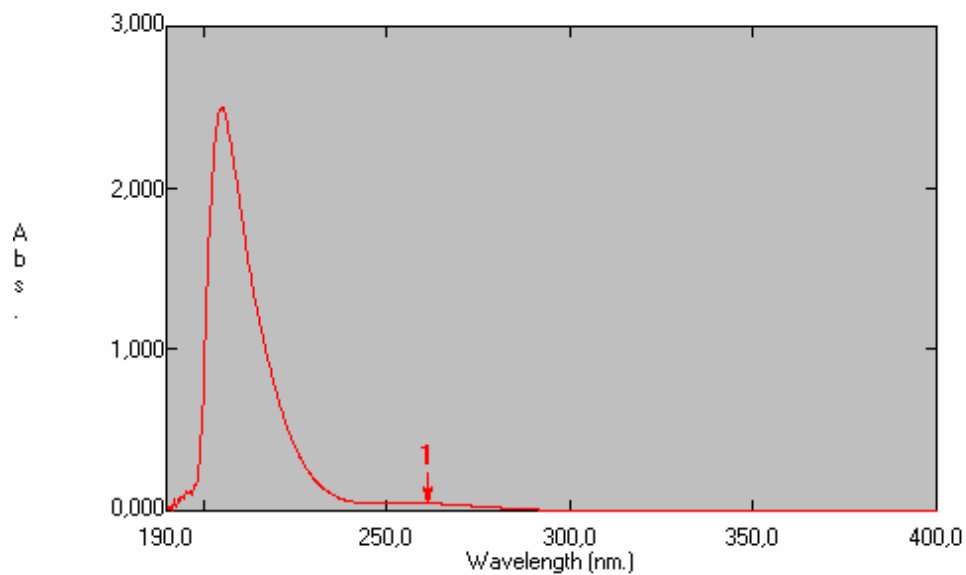


Figura 5.8: Espectro de absorção da cápsula vazia do produto Flunazolol® 150 mg - Sintofarma; pico 1: 261 nm, A = 0,048.

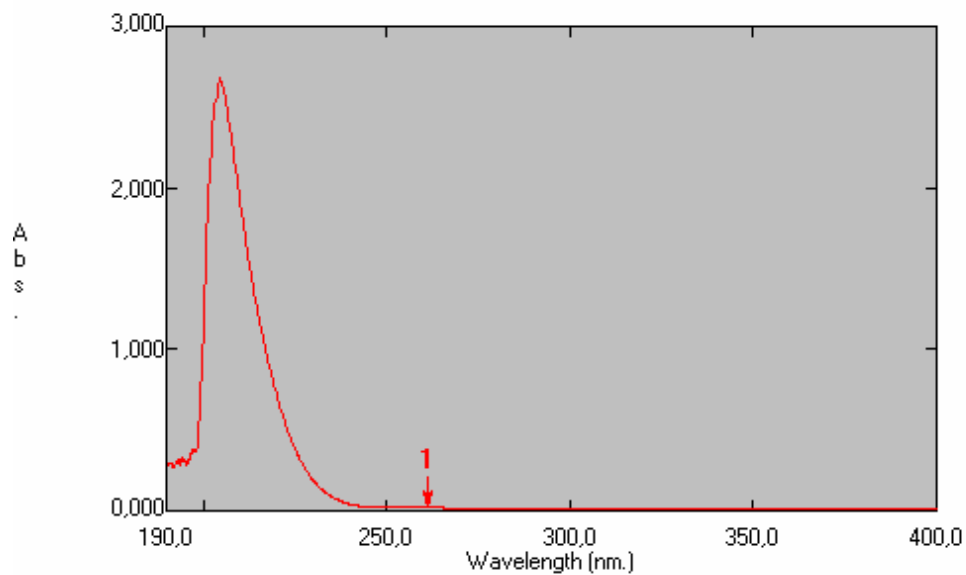


Figura 5.9: Espectro de absorção da cápsula vazia do produto Zoltec® 150 mg - Pfizer; pico 1: 261 nm, A = 0,019.

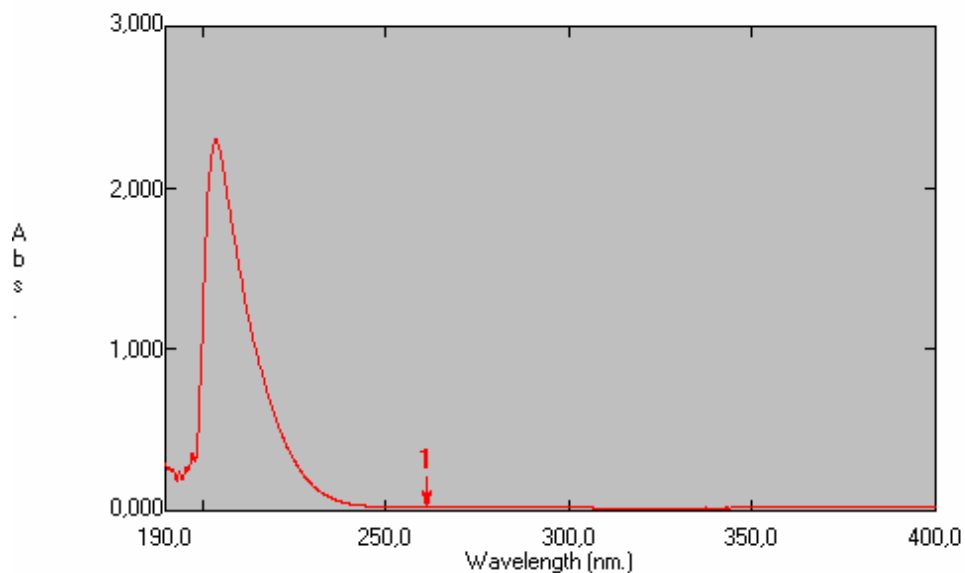


Figura 5.10: Espectro de absorção da cápsula vazia do produto Fluconal® 150 - Libbs; pico 1: 261 nm, $A = 0,025$.

A interferência dos excipientes na quantificação do fluconazol foi praticamente inexistente.

A interferência das cápsulas, importante na avaliação da cinética da dissolução, foi de cerca de 14% para o produto Flunazol® 150 mg - Sintofarma, 5% para o produto Zoltec® 150 mg - Pfizer e 7% para o produto Fluconal® 150 - Libbs, ao considerar-se a concentração final da solução de fluconazol obtida no teste da cinética da dissolução. Entretanto, esta interferência pode ser ainda maior nas coletas iniciais de amostra, já que, normalmente, a dissolução da cápsula é mais rápida que a dissolução do fármaco.

5.1.2.4 LIMITE DE DETECÇÃO

O limite de detecção determinado para o método foi de 0,0020 mg/mL.

5.1.2.5 LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO

O limite de quantificação obtido para o método foi de 0,0080 mg/mL.

5.1.2.6 LINEARIDADE

O método foi linear na faixa de concentração de 0,0080 mg/mL a 0,5601 mg/mL. A reta de calibração está representada na Figura 5.11 e os parâmetros relativos a ela são apresentados na Tabela 5.5.

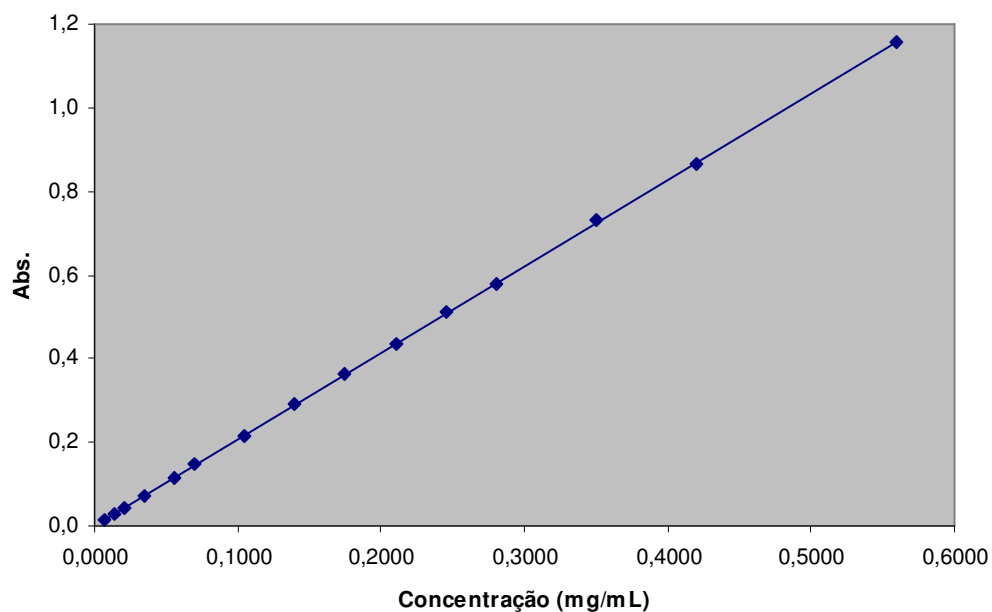


Figura 5.11: Reta de calibração utilizando-se soluções de fluconazol em ácido clorídrico 0,1 N e leitura em 261 nm.

Tabela 5.4: Parâmetros relativos à reta de calibração do método analítico para quantificação de fluconazol *in vitro*.

Parâmetro	Valor
Coeficiente angular (a)	2,0679
Coeficiente linear (b)	0,0004
Coeficiente de correlação (r^2)	0,99998
Erro padrão da regressão (S_e)	0,00236

5.1.3 DESENVOLVIMENTO DE MÉTODO PARA ANÁLISE DA CINÉTICA DE DISSOLUÇÃO

A Tabela 5.5 e a Figura 5.12 apresentam as curvas médias de “quantidade dissolvida (%) vs tempo (min)”, obtidas ao se submeter o produto Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 604-92009B, às seis condições de dissolução testadas, conforme descrito no item 4.2.1.3.

Os resultados individuais são apresentados no Anexo 1. Cada teste foi realizado com três cápsulas do referido produto. A interferência da cápsula gelatinosa na análise, detalhada no item 5.1.2.3, foi anulada submetendo-se uma cápsula vazia às mesmas condições de dissolução do produto em questão e coletando-se amostras nos mesmos intervalos de tempo. Desta forma, foi possível descontar a absorvância decorrente da dissolução da cápsula nos cálculos da porcentagem dissolvida de fluconazol.

Tabela 5.5: Valores médios da quantidade de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 604-92009B às condições I (aparato 1, HCl 0,1 N, 50 rpm, 37°C), II (aparato 1, HCl 0,1 N, 75 rpm, 37°C), III (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm, 37°C), IV (aparato 2, HCl 0,1 N, 50 rpm, 37°C), V (aparato 2, HCl 0,1 N, 100 rpm, 37°C) e VI (aparato 1, água, 100 rpm, 37°C) de dissolução. NQ = não quantificável.

Tempo (min)	Quantidade dissolvida (%)					
	Cond. I	Cond. II	Cond. III	Cond. IV	Cond. V	Cond. VI
0	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ
5	24,66	29,92	35,90	22,42	31,98	15,54
10	44,94	62,38	67,27	42,97	52,84	27,18
15	57,81	82,54	91,54	63,18	69,31	38,65
20	73,88	94,51	101,59	73,27	79,32	45,97
30	92,70	98,43	101,59	85,27	102,17	62,31
45	102,66	98,03	102,99	90,51	101,80	79,31
60	103,66	98,68	-	88,89	100,16	90,27
90	103,72	-	-	84,28	-	99,88

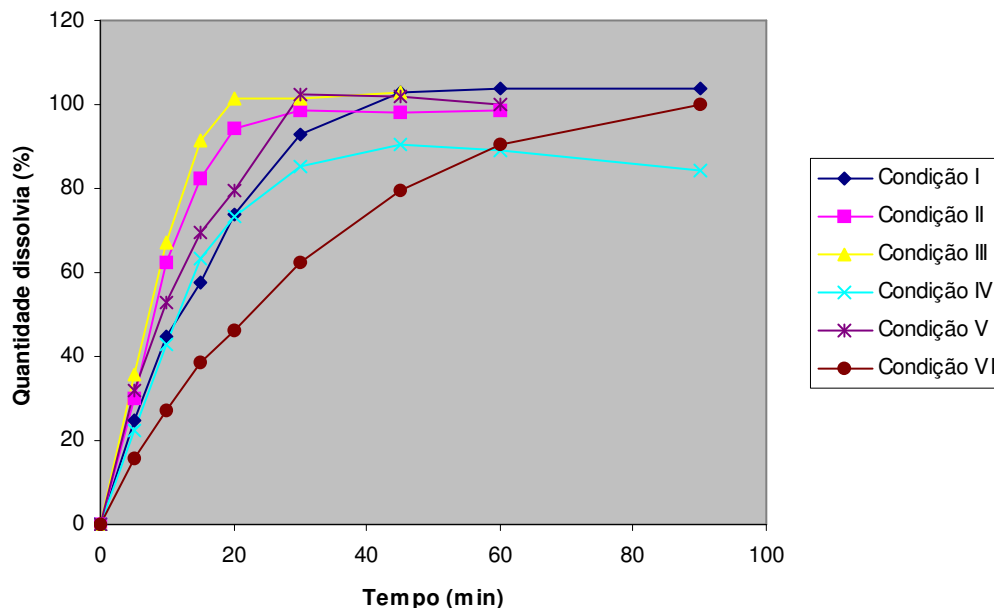


Figura 5.12: Valores médios da quantidade de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 604-92009B às condições I (aparato 1, HCl 0,1 N, 50 rpm, 37°C), II (aparato 1, HCl 0,1 N, 75 rpm, 37°C), III (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm, 37°C), IV (aparato 2, HCl 0,1 N, 50 rpm, 37°C), V (aparato 2, HCl 0,1 N, 100 rpm, 37°C) e VI (aparato 1, água, 100 rpm, 37°C) de dissolução.

5.1.4 ENSAIOS FÍSICOS E FÍSICO-QUÍMICOS

5.1.4.1 TEOR DE FÁRMACO

As Tabelas 5.6, 5.7 e 5.8 apresentam os resultados da análise do teor de fluconazol respectivamente nas amostras de Flunazol® 150 mg - Sintofarma, Zoltec® 150 mg - Pfizer e Fluconal® 150 - Libbs.

Tabela 5.6: Teor de fármaco (p.a.) em amostras do produto Flunazol® 150 mg - Sintofarma. D.P. = desvio padrão; C.V. = coeficiente de variação.

Análise	Lote 0174		Lote 0361	
	p.a. (mg)	p.a. (%)	p.a. (mg)	p.a. (%)
1	160,24	106,83	153,15	102,10
2	156,36	104,24	152,39	101,59
3	159,73	106,49	153,23	102,15
Média	158,78	105,85	152,92	101,95
D.P.	2,11	1,40	0,46	0,31
C.V. (%)	1,33	1,33	0,30	0,30

Tabela 5.7: Teor de fármaco (p.a.) em amostras do produto Zoltec® 150 mg - Pfizer. D.P. = desvio padrão; C.V. = coeficiente de variação.

Análise	Lote 604-92009B		Lote 604-92010F	
	p.a. (mg)	p.a. (%)	p.a. (mg)	p.a. (%)
1	146,32	97,55	151,37	100,91
2	143,59	95,73	152,34	101,56
3	144,54	96,36	152,68	101,79
Média	144,82	96,54	152,13	101,42
D.P.	1,39	0,93	0,68	0,45
C.V. (%)	0,96	0,96	0,45	0,45

Tabela 5.8: Teor de fármaco (p.a.) em amostras do produto Fluconal® 150 - Libbs. D.P. = desvio padrão; C.V. = coeficiente de variação.

Análise	Lote 662461		Lote 701171	
	p.a. (mg)	p.a. (%)	p.a. (mg)	p.a. (%)
1	157,52	105,01	154,27	102,84
2	156,88	104,59	155,33	103,55
3	153,94	102,63	155,75	103,84
Média	156,11	104,08	155,12	103,41
D.P.	1,91	1,27	0,77	0,51
C.V. (%)	1,22	1,22	0,49	0,49

5.1.4.2 PESO MÉDIO

As Tabelas 5.9, 5.10 e 5.11 apresentam os resultados do teste de peso médio, respectivamente nas amostras de Flunazol® 150 mg - Sintofarma, Zoltec® 150 mg - Pfizer e Fluconal® 150 - Libbs.

Tabela 5.9: Peso médio do conteúdo das cápsulas em amostras do produto Flunazol® 150 mg-Sintofarma. D.P. = desvio padrão; C.V. = coeficiente de variação; D.P.M = desvio percentual em relação à média.

Cápsula	Lote 0174		Lote 0361	
	conteúdo (mg)	D.P.M (%)	conteúdo (mg)	D.P.M (%)
1	255,4	-4,47	235,8	-9,52
2	259,1	-3,09	261,1	0,19
3	256,4	-4,10	245,0	-5,99
4	272,8	2,04	249,3	-4,34
5	264,1	-1,22	266,6	2,30
6	265,4	-0,73	256,8	-1,46
7	268,5	0,43	267,0	2,45
8	262,8	-1,70	265,3	1,80
9	267,4	0,02	273,0	4,75
10	265,2	-0,80	250,3	-3,96
11	291,4	9,00	271,7	4,26
12	262,9	-1,66	278,1	6,71
13	277,3	3,72	249,7	-4,19
14	268,3	0,36	256,1	-1,73
15	271,5	1,55	263,8	1,22
16	259,2	-3,05	247,7	-4,95
17	268,7	0,50	255,5	-1,96
18	260,8	-2,45	278,3	6,79
19	282,6	5,70	267,5	2,64
20	267,2	-0,06	273,6	4,98
Média	267,4		260,6	
D.P.	8,8		11,8	
C.V. (%)	3,28		4,54	

Tabela 5.10: Peso médio do conteúdo das cápsulas em amostras do produto Zoltec® 150 mg - Pfizer. D.P. = desvio padrão; C.V. = coeficiente de variação; D.P.M = desvio percentual em relação à média.

Cápsula	Lote 604-92009B		Lote 604-92010F	
	conteúdo (mg)	D.P.M (%)	conteúdo (mg)	D.P.M (%)
1	324,3	-7,32	358,1	0,62
2	354,8	1,40	361,1	1,46
3	357,7	2,22	356,2	0,08
4	350,2	0,08	350,0	-1,66
5	342,1	-2,23	359,1	0,90
6	356,1	1,77	365,9	2,81
7	357,7	2,22	345,5	-2,92
8	349,9	0,00	357,0	0,31
9	348,4	-0,43	345,4	-2,95
10	338,0	-3,41	346,0	-2,78
11	343,0	-1,98	353,6	-0,65
12	348,7	-0,35	352,8	-0,87
13	359,1	2,62	348,4	-2,11
14	359,6	2,77	351,7	-1,18
15	359,9	2,85	367,6	3,28
16	361,8	3,40	361,8	1,65
17	359,4	2,71	365,2	2,61
18	331,0	-5,41	354,9	-0,28
19	338,0	-3,41	365,5	2,69
20	358,6	2,48	352,4	-0,99
Média	349,9		355,9	
D.P.	10,7		7,1	
C.V. (%)	3,06		1,98	

Tabela 5.11: Peso médio do conteúdo das cápsulas em amostras do produto Fluconal® 150 - Libbs. D.P. = desvio padrão; C.V. = coeficiente de variação; D.P.M = desvio percentual em relação à média.

Cápsula	Lote 662461		Lote 701171	
	conteúdo (mg)	D.P.M (%)	conteúdo (mg)	D.P.M (%)
1	220,7	-2,38	233,8	2,79
2	219,6	-2,87	233,0	2,44
3	214,8	-4,99	225,2	-0,99
4	228,4	1,02	232,6	2,26
5	223,7	-1,05	217,9	-4,20
6	220,9	-2,29	236,1	3,80
7	218,3	-3,44	228,0	0,24
8	231,7	2,48	224,9	-1,12
9	221,6	-1,98	226,3	-0,51
10	234,5	3,72	224,4	-1,34
11	232,9	3,01	234,0	2,88
12	235,6	4,21	224,9	-1,12
13	217,3	-3,89	236,4	3,93
14	235,1	3,99	208,5	-8,33
15	214,1	-5,30	242,2	6,48
16	239,0	5,71	228,9	0,64
17	232,0	2,62	212,3	-6,66
18	233,9	3,46	231,8	1,91
19	223,1	-1,32	224,3	-1,39
20	224,5	-0,70	223,6	-1,69
Média	226,1		227,5	
D.P.	7,7		8,2	
C.V. (%)	3,42		3,59	

5.1.4.3 UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO

Os resultados do teste de uniformidade de conteúdo nas amostras de Flunazol® 150 mg - Sintofarma, Zoltec® 150 mg - Pfizer e Fluconal® 150 - Libbs são apresentados, respectivamente, nas Tabelas 5.12, 5.13 e 5.15.

Tabela 5.12: Uniformidade de conteúdo de fármaco (p.a.) em amostras do produto Flunazol® 150 mg - Sintofarma. D.P. = desvio padrão; C.V. = coeficiente de variação.

Cápsula	Lote 0174		Lote 0361	
	p.a. (mg)	p.a. (%)	p.a. (mg)	p.a. (%)
1	173,12	115,41	158,15	105,43
2	154,06	102,71	161,40	107,60
3	163,06	108,71	145,82	97,21
4	157,96	105,31	150,46	100,31
5	166,01	110,67	156,83	104,55
6	151,10	100,73	143,85	95,90
7	159,93	106,62	148,10	98,73
8	152,14	101,43	163,18	108,78
9	167,38	111,59	158,47	106,65
10	157,44	104,96	158,32	105,55
Média	160,22	106,81	154,46	102,97
D.P.	7,14	4,76	6,82	4,54
C.V. (%)	4,45	4,45	4,41	4,41

Tabela 5.13: Uniformidade de conteúdo de fármaco (p.a.) em amostras do produto Zoltec® 150 mg - Pfizer. D.P. = desvio padrão; C.V. = coeficiente de variação.

Cápsula	Lote 604-92009B		Lote 604-92010F	
	p.a. (mg)	p.a. (%)	p.a. (mg)	p.a. (%)
1	144,57	96,38	153,71	102,47
2	144,19	96,13	151,55	101,04
3	145,40	96,93	147,10	98,07
4	151,52	101,02	148,94	99,29
5	146,87	97,91	156,54	104,36
6	153,80	102,54	150,25	100,17
7	143,59	95,72	155,41	103,61
8	146,08	97,39	149,04	99,36
9	140,90	93,94	155,06	103,37
10	136,57	91,05	146,52	97,68
Média	145,35	96,90	151,41	100,94
D.P.	4,88	3,25	3,60	2,40
C.V. (%)	3,36	3,36	2,38	2,38

Tabela 5.14: Uniformidade de conteúdo de fármaco (p.a.) em amostras do produto Fluconal® 150 - Libbs. D.P. = desvio padrão; C.V. = coeficiente de variação.

Cápsula	Lote 662461		Lote 701171	
	p.a. (mg)	p.a. (%)	p.a. (mg)	p.a. (%)
1	160,37	106,91	161,86	107,90
2	155,89	103,93	154,78	103,18
3	148,99	99,32	162,42	108,28
4	160,27	106,85	145,28	96,85
5	150,58	100,39	167,69	111,80
6	162,70	108,47	158,91	105,94
7	157,08	104,72	146,50	97,67
8	159,71	106,47	158,99	106,00
9	155,43	103,62	153,95	102,63
10	152,73	101,82	151,80	101,20
Média	156,38	104,25	156,22	104,15
D.P.	4,54	3,03	7,13	4,75
C.V. (%)	4,35	4,35	4,56	4,56

5.1.4.4 CINÉTICA DA DISSOLUÇÃO

As Tabelas 5.15, 5.16, 5.17, 5.18, 5.19 e 5.20 e as Figuras 5.13, 5.14, 5.15, 5.16, 5.17 e 5.18 apresentam os resultados da dissolução dos seis lotes de produtos testados, conforme descrito no item 4.2.1.4.4. A interferência da cápsula gelatinosa na análise foi anulada da mesma forma detalhada em 5.1.3.

Tabela 5.15: Quantidade de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lote 0174 à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C). D.P. = desvio padrão; NQ = não quantificável.

Tempo (min)	Quantidade dissolvida (%)						Média	D.P.
	Cáp. 1	Cáp. 2	Cáp. 3	Cáp. 4	Cáp. 5	Cáp. 6		
0	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	-
2,5	9,1	21,4	13,7	35,9	41,9	7,9	21,7	14,3
5	41,0	54,8	92,0	89,0	94,2	63,7	72,5	22,4
7,5	94,6	86,9	103,4	92,4	98,0	102,0	96,2	6,2
10	97,6	89,8	104,9	93,1	100,2	104,5	98,3	6,1
15	99,7	91,3	106,6	95,5	105,4	105,3	100,7	6,2
20	98,6	93,4	107,7	95,7	99,9	105,9	100,2	5,6
30	98,6	91,4	107,7	94,3	99,9	105,7	99,6	6,3

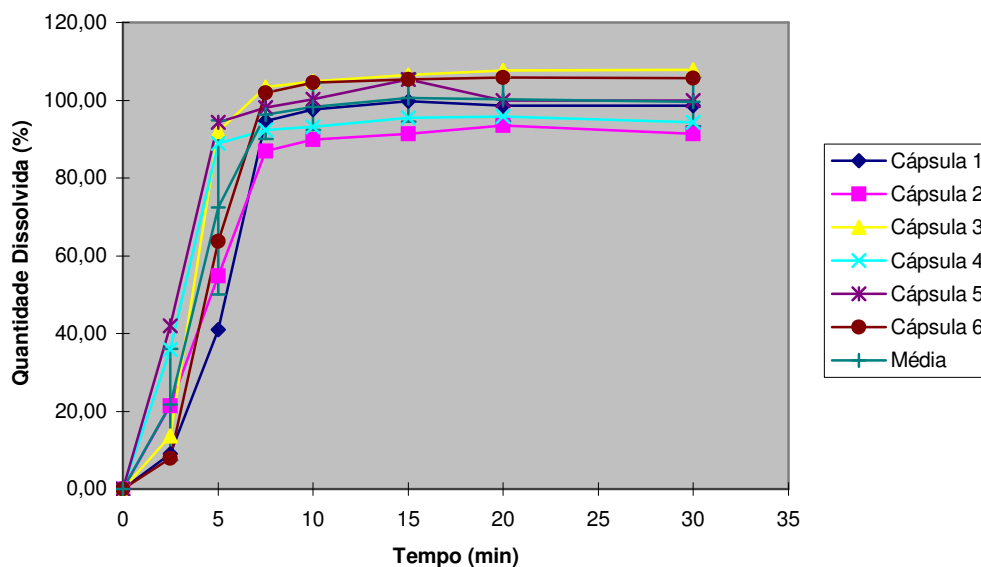


Figura 5.13: Quantidade de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lote 0174 à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C). As barras verticais representam o desvio padrão.

Tabela 5.16: Quantidade de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lote 0361 à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C). D.P. = desvio padrão; NQ = não quantificável.

Tempo (min)	Quantidade dissolvida (%)						Média	D.P.
	Cáp. 1	Cáp. 2	Cáp. 3	Cáp. 4	Cáp. 5	Cáp. 6		
0	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	0,0
2,5	NQ	NQ	NQ	NQ	21,3	6,3	4,6	8,6
5	74,6	69,7	45,8	54,1	91,6	52,7	64,8	17,1
7,5	96,8	93,6	86,2	95,1	100,1	99,7	95,3	5,1
10	97,3	96,6	93,1	99,0	100,6	102,3	98,2	3,2
15	98,3	96,2	95,6	99,5	106,2	103,4	99,9	4,2
20	99,7	97,8	97,2	100,0	102,0	105,6	100,4	3,1
30	101,3	97,8	99,9	100,3	103,6	106,2	101,5	3,0

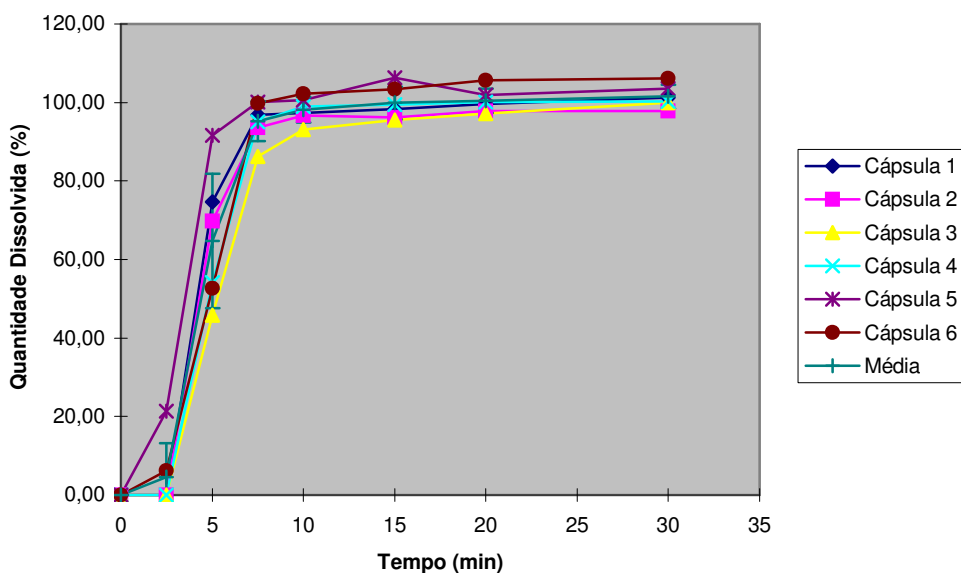


Figura 5.14: Quantidade de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lote 0361 à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C). As barras verticais representam o desvio padrão.

Tabela 5.17: Quantidade de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 604-92009B à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C). D.P. = desvio padrão; NQ = não quantificável.

Tempo (min)	Quantidade dissolvida (%)						Média	D.P.
	Cáp. 1	Cáp. 2	Cáp. 3	Cáp. 4	Cáp. 5	Cáp. 6		
0	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	-
2,5	6,5	11,8	10,9	8,1	32,3	28,5	16,3	11,1
5	37,9	26,2	32,1	27,4	53,7	60,5	39,6	14,3
7,5	50,7	37,3	48,2	51,3	74,5	72,3	55,7	14,6
10	64,9	53,9	64,0	70,4	88,6	81,5	70,6	12,6
15	83,9	83,3	92,0	94,2	98,9	96,3	91,4	6,5
20	101,3	101,0	98,5	102,6	101,2	98,3	100,5	1,7
30	108,9	107,6	99,9	105,3	101,7	99,3	103,8	4,1

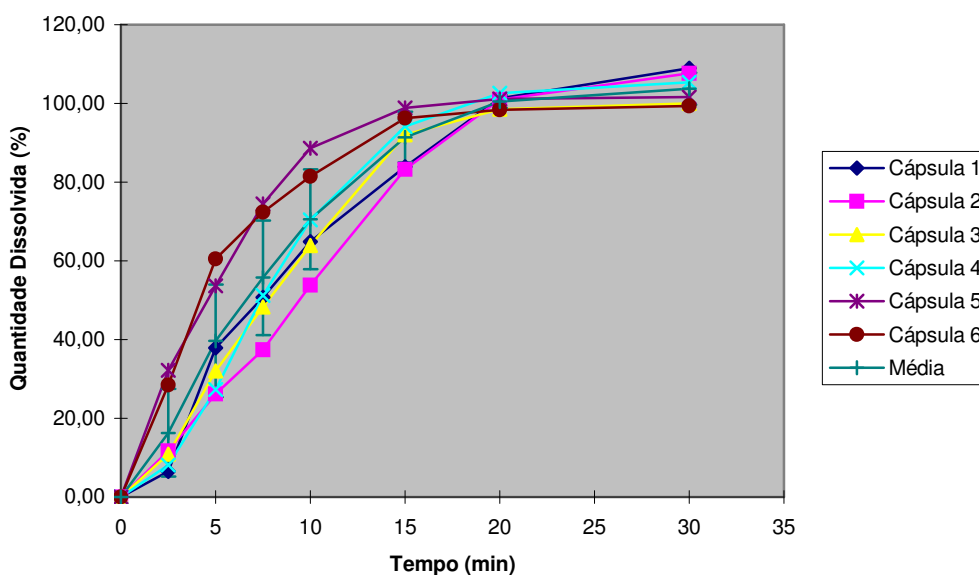


Figura 5.15: Quantidade de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 604-92009B à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C). As barras verticais representam o desvio padrão.

Tabela 5.18: Quantidade de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 604-92010F à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C). D.P. = desvio padrão; NQ = não quantificável.

Tempo (min)	Quantidade dissolvida (%)						Média	D.P.
	Cáp. 1	Cáp. 2	Cáp. 3	Cáp. 4	Cáp. 5	Cáp. 6		
0	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	-
2,5	NQ	NQ	5,5	6,4	NQ	6,1	3,0	3,3
5	14,0	16,0	16,6	35,0	37,8	24,2	23,9	10,3
7,5	36,8	27,2	32,5	56,3	48,7	41,1	40,5	10,7
10	53,8	34,2	52,4	73,8	58,3	51,4	54,0	12,7
15	80,3	51,8	80,0	94,1	75,5	67,7	74,9	14,2
20	96,0	70,1	95,5	99,8	93,5	80,1	89,1	11,5
30	102,9	87,1	103,5	102,6	110,2	94,6	100,2	8,1

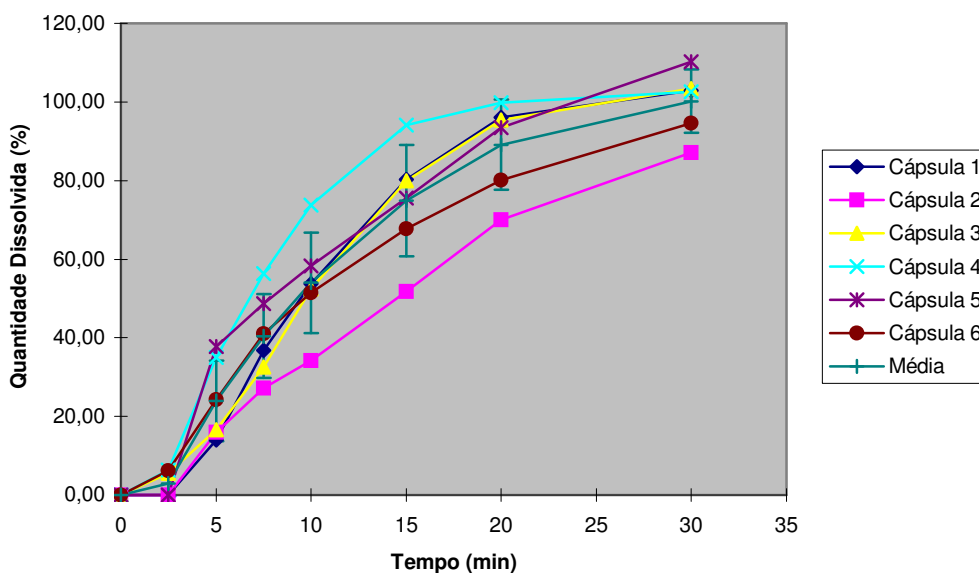


Figura 5.16: Quantidade de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 604-92010F à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C). As barras verticais representam o desvio padrão.

Tabela 5.19: Quantidade de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Fluconal® 150 - Libbs, lote 662461 à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C). D.P. = desvio padrão; NQ = não quantificável.

Tempo (min)	Quantidade dissolvida (%)						Média	D.P.
	Cáp. 1	Cáp. 2	Cáp. 3	Cáp. 4	Cáp. 5	Cáp. 6		
0	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	-
2,5	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	-
5	NQ	7,0	NQ	NQ	5,6	NQ	2,1	3,3
7,5	5,6	10,4	7,3	6,4	11,5	7,0	8,0	2,4
10	12,9	12,8	11,8	9,3	15,0	9,6	11,9	2,1
15	16,7	16,2	18,3	16,4	20,4	14,4	17,1	2,1
20	25,3	22,5	24,4	22,4	27,9	20,1	23,8	2,7
30	35,8	29,2	33,3	31,0	37,1	29,8	32,7	3,2

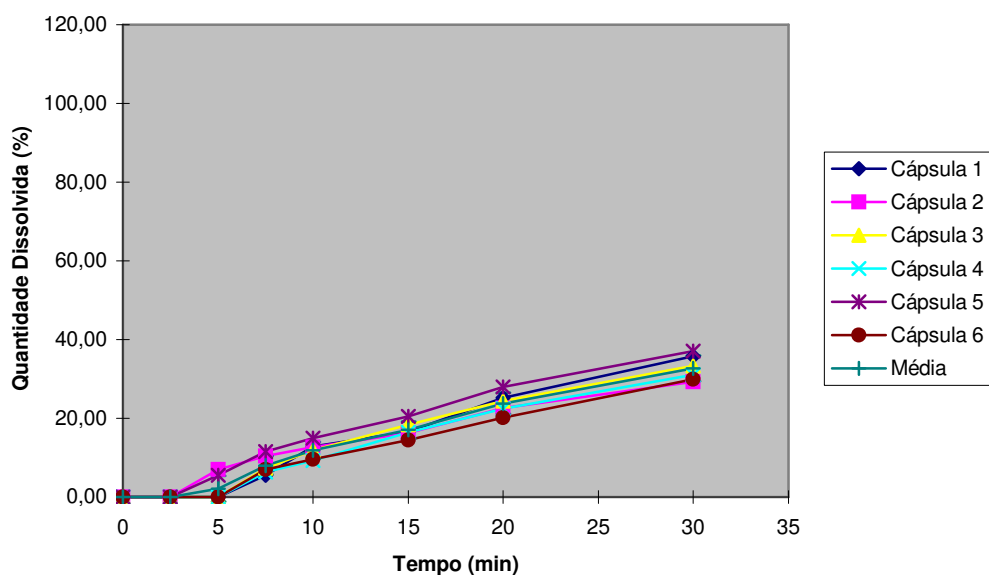


Figura 5.17: Quantidade de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Fluconal® 150 - Libbs, lote 662461 à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C). As barras verticais representam o desvio padrão.

Tabela 5.20: Quantidade de fluconazol dissolvido (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Fluconal® 150 - Libbs, lote 701171 à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C). D.P. = desvio padrão; NQ = não quantificável.

Tempo (min)	Quantidade dissolvida (%)						Média	D.P.
	Cáp. 1	Cáp. 2	Cáp. 3	Cáp. 4	Cáp. 5	Cáp. 6		
0	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	-
2,5	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	-
5	18,0	10,4	8,5	6,8	6,2	7,0	9,5	4,5
7,5	30,1	22,1	14,2	10,5	9,7	12,2	16,4	8,0
10	40,8	32,8	19,4	16,3	15,7	17,7	23,8	10,5
15	58,7	52,3	25,8	22,9	25,4	27,2	35,4	15,8
20	70,6	66,4	32,6	30,8	35,8	35,4	45,3	18,2
30	92,2	86,5	42,8	45,5	55,1	54,9	62,8	21,2

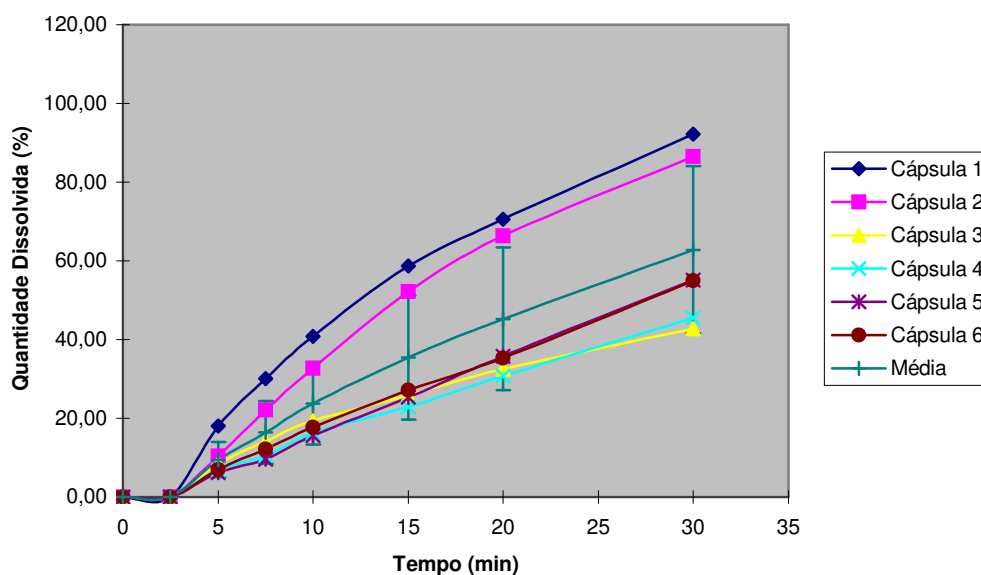


Figura 5.18: Quantidade de fluconazol dissolvido (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Fluconal® 150 - Libbs, lote 701171 à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C). As barras verticais representam o desvio padrão.

A Tabela 5.21 e a Figura 5.19 apresentam os resultados médios da dissolução dos seis lotes de produtos testados.

Tabela 5.21: Quantidade média de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter os produtos Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lotes 0174 e 0361; Zoltec® 150 mg - Pfizer, lotes 604-92009B e 604-1092010 e Fluconal® 150 - Libbs, lotes 662461 e 701171 à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C). NQ = não quantificável.

Tempo (min)	Quantidade dissolvida (%)					
	Flunazol® 150 mg Sintofarma		Zoltec® 150 mg Pfizer		Fluconal® 150 Libbs	
	0174	0361	604-92009B	604-92010F	662461	701171
0,0	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ
2,5	21,7	4,6	16,3	3,0	NQ	NQ
5,0	72,5	64,8	39,6	23,9	2,1	9,5
7,5	96,2	95,3	55,7	40,5	8,0	16,4
10,0	98,3	98,2	70,6	54,0	11,9	23,8
15,0	100,7	99,9	91,4	74,9	17,1	35,4
20,0	100,2	100,4	100,5	89,1	23,8	45,3
30,0	99,6	101,5	103,8	100,2	32,7	62,8

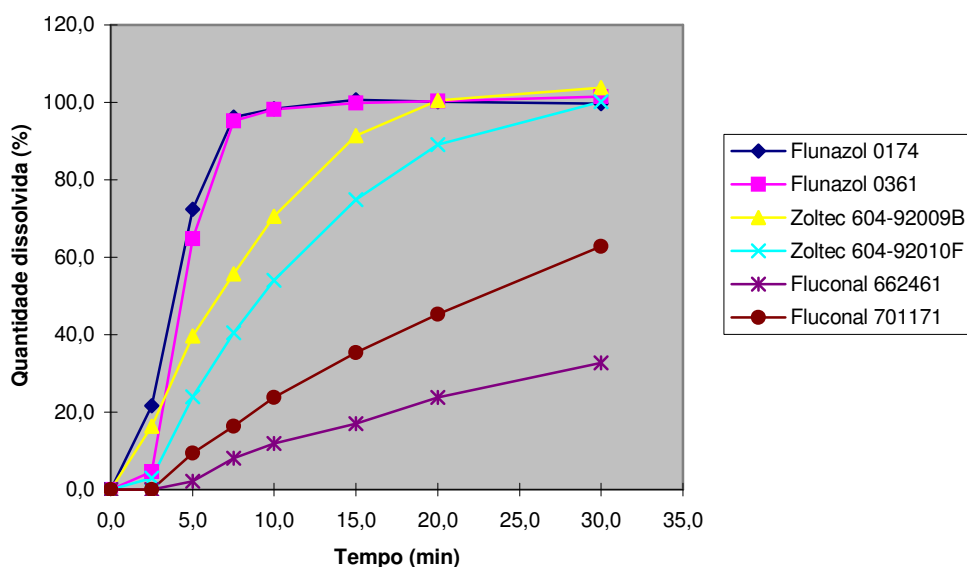


Figura 5.19: Quantidade média de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter os produtos Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lotes 0174 e 0361; Zoltec® 150 mg - Pfizer, lotes 604-92009B e 604-1092010 e Fluconal® 150 - Libbs, lotes 662461 e 701171 à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C).

A Figura 5.20 apresenta as retas resultantes da aplicação do método proposto por El-Yazigi (1981), e descrito no item 4.2.1.4.4, aos resultados médios da dissolução dos seis lotes testados. Na Tabela 5.25 encontram-se os parâmetros relativos a essas retas.

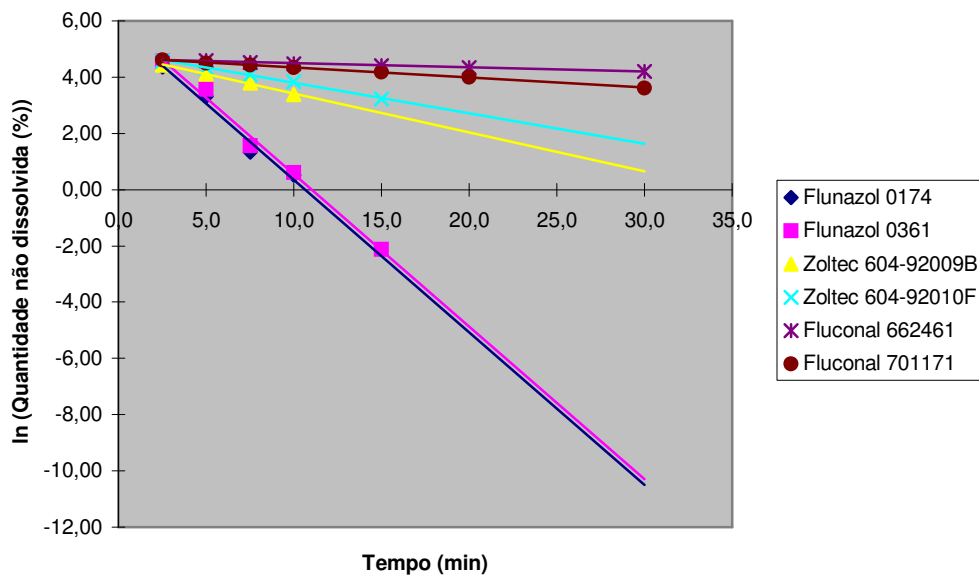


Figura 5.20: Transformação logarítmica da quantidade média de fluconazol não dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter os produtos Flunazol® - Sintofarma, lotes 0174 e 0361; Zoltec® 150 mg - Pfizer, lotes 604-92009B e 604-1092010 e Fluconal® 150 - Libbs, lotes 662461 e 701171 à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C).

Tabela 5.22: Parâmetros relativos à transformação logarítmica da quantidade média de fluconazol não dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter os produtos Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lotes 0174 e 0361; Zoltec® 150 mg - Pfizer, lotes 604-92009B e 604-1092010 e Fluconal® 150 - Libbs, lotes 662461 e 701171 à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C). a = coeficiente angular; b = coeficiente linear; r^2 = coeficiente de correlação; S_e = erro padrão da regressão.

Par.	Flunazol® 150 mg		Zoltec® 150 mg		Fluconal® 150	
	0174	0361	604-92009B	604-92010F	662461	701171
a	-0,5421	-0,5421	-0,1377	-0,1079	-0,0354	-0,0146
b	5,7657	5,9714	4,7859	4,8721	4,6924	4,6371
r^2	0,9750	0,9920	0,9961	0,9967	0,9990	0,9913
S_e	0,3436	0,2700	0,0340	0,0345	0,0142	0,0121

Com base nos parâmetros indicados na Tabela 5.22, foi possível calcular a constante de velocidade de dissolução (k_s) e o tempo médio necessário para dissolução de 85 % ($t_{85\%}$) do fluconazol presente nas cápsulas dos lotes testados, nas condições padronizadas para a dissolução neste estudo. Estes valores são apresentados na Tabela 5.23.

Tabela 5.23: Constante de velocidade de dissolução (k_s) e tempo médio necessário para dissolução de 85 % ($t_{85\%}$) do fluconazol presente nas cápsulas dos produtos Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lotes 0174 e 0361; Zoltec® 150 mg - Pfizer, lotes 604-92009B e 604-1092010 e Fluconal® 150 - Libbs, lotes 662461 e 701171 ao submetê-los à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37°C).

Produto	k_s (min^{-1})	$t_{85\%}$ (min)
Flunazol® 150 mg lote 0174	0,5421	5,64
Flunazol® 150 mg lote 0361	0,5421	6,02
Zoltec® 150 mg lote 604-92009B	0,1377	15,09
Zoltec® 150 mg lote 604-92010F	0,1079	20,06
Fluconal® 150 lote 662461	0,0354	132,12
Fluconal® 150 lote 701171	0,0146	56,05

5.2 AVALIAÇÃO *IN VIVO*

5.2.1 DESENVOLVIMENTO DO MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE FLUCONAZOL EM PLASMA

O método desenvolvido demonstrou-se adequado à quantificação de fluconazol em amostras de plasma provenientes de ensaios de bioequivalência, apresentando especificidade, recuperação, linearidade, limite de quantificação, precisão, exatidão e estabilidade apropriados, conforme apresentado a seguir.

5.2.2 VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE FLUCONAZOL EM PLASMA

5.2.2.1 ESPECIFICIDADE

O método desenvolvido demonstrou-se específico para o fluconazol, que apresentou boa separação dos componentes do plasma, com tempo de retenção de 3,3 minutos (Figura 5.21).

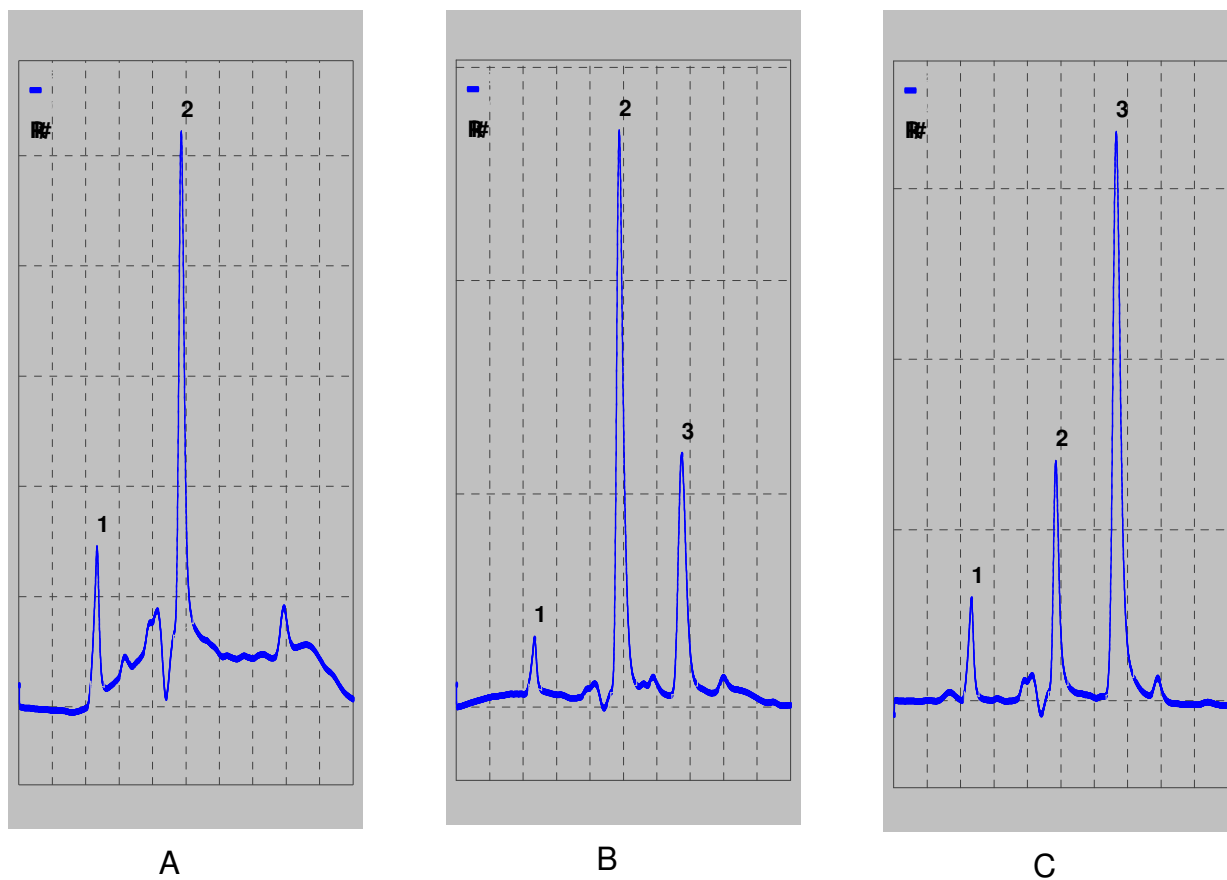


Figura 5.21: Cromatogramas referentes a amostras de: A: plasma branco obtido de voluntários sadios antes da administração de fluconazol; B: plasma branco adicionado de padrão de fluconazol na concentração de 2 $\mu\text{g/mL}$; C: plasma obtido de voluntários sadios três horas após administração de 150 mg de fluconazol na forma de cápsula gelatinosa dura. Pico 3 = fluconazol, tempo de retenção = 3,3 minutos.

5.2.2.2 RECUPERAÇÃO

A recuperação média da extração foi de 91 % (Tabela 5.24).

Tabela 5.24: Recuperação da extração do método analítico para quantificação de fluconazol em plasma por cromatografia líquida de alta eficiência. Cada valor representa a média de seis determinações. D.P. = desvio padrão.

Concentração ($\mu\text{g/mL}$)	Recuperação (%)
0,5	94
2,0	89
5,0	89
Média	91
D.P.	3

5.2.2.3 CURVA DE CALIBRAÇÃO

Obteve-se relação linear entre as concentrações de 0,25 e 5,00 $\mu\text{g/mL}$. A reta de calibração é apresentada na Figura 5.22 e os parâmetros a ela relativos, na Tabela 5.25.

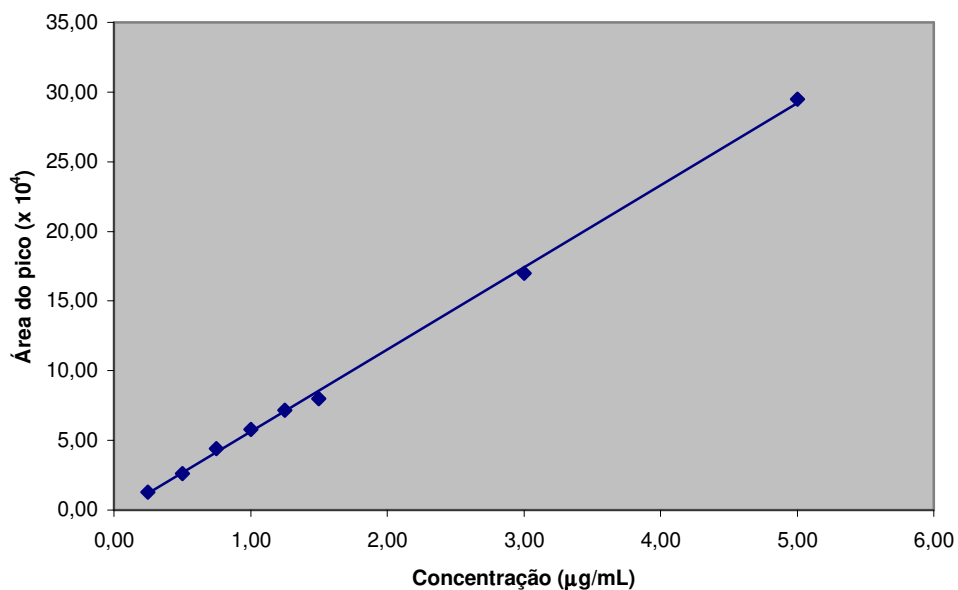


Figura 5.22: Curva de calibração referente a método analítico para quantificação de fluconazol em plasma por cromatografia líquida de alta eficiência. Cada ponto representa a média de seis determinações.

Tabela 5.25: Parâmetros relativos à reta de calibração do método analítico para quantificação de fluconazol em plasma por cromatografia líquida de alta eficiência.

Parâmetro	Valor
Coefficiente angular (a)	5,8998
Coefficiente linear (b)	-0,3032
Coefficiente de correlação (r^2)	0,9989
Erro padrão da regressão (S_e)	0,3377

5.2.2.4 LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO

O limite de quantificação do método foi de 0,15 µg/mL.

5.2.2.5 PRECISÃO

A precisão intra-ensaio variou entre 5,5 e 9,0 % e a precisão inter-ensaio, entre 3,5 e 5,2 % (Tabela 5.26).

5.2.2.6 EXATIDÃO

A exatidão variou entre 95,9 e 108,0 % (Tabela 5.26).

Tabela 5.26: Precisão intra-ensaio e inter-ensaio e exatidão referentes a método analítico para quantificação de fluconazol em plasma por cromatografia líquida de alta eficiência. Cada valor representa a média de cinco determinações.

Conc. ($\mu\text{g/mL}$)	Precisão (%)		Exatidão (%)
	Intra-ensaio	Inter-ensaio	
0,5	5,5	4,2	95,9
2,0	9,0	5,2	108,0
5,0	6,7	3,5	104,3

5.2.2.7 ESTABILIDADE

Os padrões da curva de calibração, amostras de plasma branco, amostras de plasma de controle de qualidade e amostras de plasma de voluntários que receberam fluconazol mantiveram-se estáveis por 180 dias à temperatura de -20°C e os extratos orgânicos correspondentes mantiveram-se estáveis por 24 horas à temperatura ambiente, após a reconstituição com fase móvel.

5.2.3 AVALIAÇÃO DA BIOEQUIVALÊNCIA ENTRE OS PRODUTOS

A Tabela 5.27 apresenta as concentrações plasmáticas médias de fluconazol após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lote 0174) aos voluntários. Os valores individuais encontram-se no Anexo 3.

Tabela 5.27: Concentrações plasmáticas médias de fluconazol após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lote 0174) a 28 voluntários sadios. D.P. = desvio padrão; C.V. = coeficiente de variação.

Tempo (h)	Concentração (µg/mL)					
	Zoltec® 150 mg lote 60492010F			Flunazol® 150 mg lote 0174		
	Média	D.P.	C.V. (%)	Média	D.P.	C.V. (%)
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	2,59	1,05	40,54	2,93	1,11	37,88
2	3,31	0,76	22,96	3,43	0,92	26,82
3	3,36	0,70	20,83	3,36	0,80	23,81
4	3,49	0,86	24,64	3,49	0,78	22,35
6	3,10	0,73	23,55	3,16	0,71	22,47
8	2,91	0,62	21,31	2,96	0,77	26,01
12	2,62	0,54	20,61	2,67	0,64	23,97
24	2,07	0,46	22,22	2,08	0,44	21,15
48	1,15	0,28	24,35	1,14	0,35	30,70
72	0,66	0,21	31,82	0,67	0,21	31,34
96	0,39	0,15	38,46	0,38	0,13	34,21

As curvas médias de decaimento plasmático referentes aos dois produtos estão representadas na Figura 5.23. As curvas individuais encontram-se no Anexo 3.

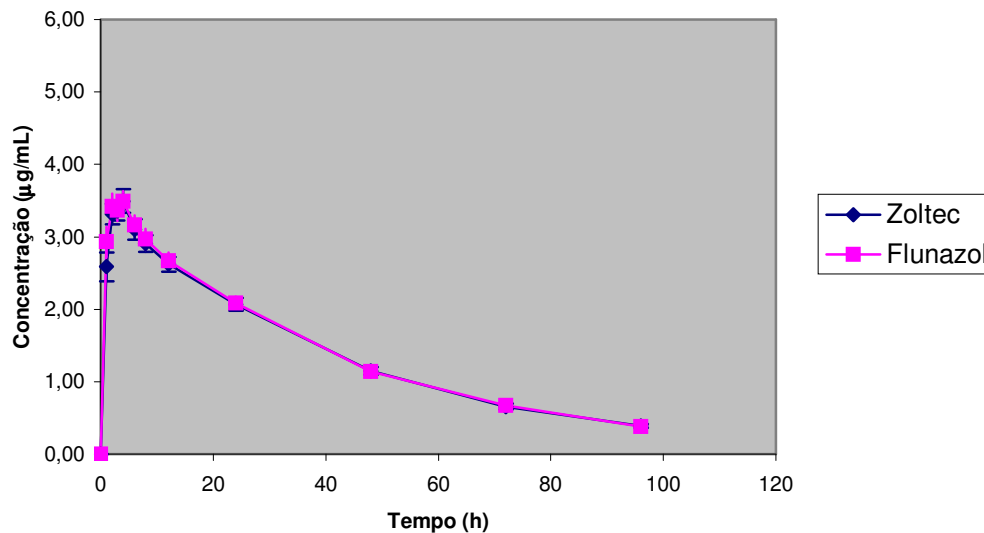


Figura 5.23: Curvas médias de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lote 0174) a 28 voluntários sadios. As barras verticais representam o erro padrão da média.

A Tabela 5.28 apresenta os valores médios dos parâmetros farmacocinéticos relativos à absorção, obtidos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lote 0174) aos voluntários sadios. Os valores individuais são apresentados no Anexo 3.

Tabela 5.28: Parâmetros farmacocinéticos relativos à absorção após administração dos produtos referência (Zoltec®, lote 60492010F) e teste (Flunazol®, lote 0174) a 28 voluntários sadios. D.P. = desvio padrão; C.V. = coeficiente de variação.

	Zoltec® 150 mg lote 60492010F			Flunazol® 150 mg lote 0174		
	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	AUC_T ($\mu\text{gxh/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	AUC_T ($\mu\text{gxh/mL}$)
Média	3,64	2,96	153,33	3,75	2,79	154,45
D.P.	0,79	1,00	35,96	0,75	1,26	36,81
C.V. (%)	21,70	33,78	23,45	20,00	45,16	23,83

A Tabela 5.29 apresenta os valores médios dos parâmetros farmacocinéticos relativos à eliminação, obtidos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lote 0174) aos voluntários sadios. Os valores individuais são apresentados no Anexo 3.

Tabela 5.29: Parâmetros farmacocinéticos relativos à eliminação após administração dos produtos referência (Zoltec®, lote 60492010F) e teste (Flunazol®, lote 0174) a 28 voluntários sadios. D.P. = desvio padrão; C.V. = coeficiente de variação.

	Zoltec® 150 mg lote 60492010F		Flunazol® 150 mg lote 0174	
	$t_{(1/2)el}$ (h)	K_{el} (h^{-1})	$t_{(1/2)el}$ (h)	K_{el} (h^{-1})
Média	29,99	0,0237	29,99	0,0236
D.P.	4,84	0,0041	4,34	0,0036
C.V. (%)	16,14	17,29	14,47	15,25

A Tabela 5.30 apresenta os resultados da aplicação do teste “t” pareado para comparação entre valores obtidos para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} , t_{max} e AUC_T após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lote 0174) a voluntários sadios.

Tabela 5.30: Resultados do teste “t” pareado para comparação entre valores obtidos para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} (concentração plasmática máxima de fluconazol), t_{max} (tempo necessário para atingir C_{max}) e AUC_T (área sob a curva de decaimento plasmático) após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg, lote 0174) a 28 voluntários sadios. $\alpha = 0,05$.

Parâmetro	Produto		p
	Flunazol® 150 mg, lote 0174	Zoltec® 150 mg, lote 60492010F	
C_{max} (X ± D.P.) (µg/mL)	3,75 ± 0,75	3,64 ± 0,79	0,141
t_{max} (X ± D.P.) (h)	2,79 ± 1,26	2,96 ± 1,00	0,573
AUC_T (X ± D.P.) (µg/mL h)	154,45 ± 36,81	153,33 ± 35,96	0,747

A Tabela 5.31 apresenta os resultados da comparação entre valores obtidos para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} , t_{max} e AUC_T após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lote 0174) a voluntários sadios pelo teste de Wilcoxon.

Tabela 5.31: Resultados do teste de Wilcoxon para comparação entre valores obtidos para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} (concentração plasmática máxima de fluconazol), t_{max} (tempo necessário para atingir C_{max}) e AUC_T (área sob a curva de decaimento plasmático) após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg, lote 0174) a 28 voluntários sadios. $\alpha = 0,05$.

Parâmetro	Produto		p
	Flunazol® 150 mg, lote 0174	Zoltec® 150 mg, lote 60492010F	
C_{max} (X ± D.P.) (µg/mL)	3,75 ± 0,75	3,64 ± 0,79	0,088
t_{max} (X ± D.P.) (h)	2,79 ± 1,26	2,96 ± 1,00	0,540
AUC_T (X ± D.P.) (µg/mL h)	154,45 ± 36,81	153,33 ± 35,96	0,982

Na tabela 5.32 estão descritos os resultados da comparação entre valores obtidos para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} , e AUC_T na escala logarítmica

após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lote 0174) a voluntários sadios utilizando-se o teste “t” pareado

Tabela 5.32: Resultados do teste “t” pareado para comparação entre valores obtidos para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} (concentração plasmática máxima de fluconazol) e AUC_T (área sob a curva de decaimento plasmático) na escala logarítmica após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg, lote 0174) a 28 voluntários sadios. $\alpha = 0,05$.

Parâmetro	Produto		p
	Flunazol® 150 mg, lote 0174	Zoltec® 150 mg, lote 60492010F	
$\ln C_{max}$ (X \pm D.P.)	1,30 \pm 0,21	1,27 \pm 0,22	0,093
$\ln AUC_T$ (X \pm D.P.)	5,01 \pm 0,24	5,01 \pm 0,23	0,781

A Tabela 5.33 apresenta a comparação, pelo teste de Wilcoxon, entre valores obtidos para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e AUC_T na escala logarítmica após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lote 0174) a voluntários sadios.

Tabela 5.33: Resultados do teste de Wilcoxon para comparação entre valores obtidos para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} (concentração plasmática máxima de fluconazol) e AUC_T (área sob a curva de decaimento plasmático) na escala logarítmica após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg, lote 0174) a 28 voluntários sadios. $\alpha = 0,05$.

Parâmetro	Produto		p
	Flunazol® 150 mg, lote 0174	Zoltec® 150 mg, lote 60492010F	
$\ln C_{max}$ (X \pm D.P.)	1,30 \pm 0,21	1,27 \pm 0,22	0,084
$\ln AUC_T$ (X \pm D.P.)	5,01 \pm 0,24	5,01 \pm 0,23	0,891

A Tabela 5.34 apresenta os resultados da análise de variância (ANOVA) para avaliação dos efeitos de produto, grupo e período em relação aos parâmetros farmacocinéticos C_{max} , t_{max} e AUC_T obtidos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lote 0174) a voluntários sadios.

Tabela 5.34: Resultados da análise de variância (ANOVA) para avaliação dos efeitos de produto, grupo e período em relação aos parâmetros C_{max} (concentração plasmática máxima de fluconazol), t_{max} (tempo necessário para atingir C_{max}) e AUC_T (área sob a curva de decaimento plasmático) obtidos após administração dos produtos referência (Zoltec®, lote 60492010F) e teste (Flunazol®, lote 0174) a 28 voluntários sadios. $\alpha = 0,05$.

Fonte de Variação	Nível Descritivo (p)		
	C_{max}	t_{max}	AUC_T
Produto	0,137742	0,558470	0,751391
Grupo	0,374173	0,405007	0,087628
Período	0,233371	0,087061	0,894404

Os resultados da análise de variância (ANOVA) para avaliação dos efeitos de produto, grupo e período em relação aos parâmetros farmacocinéticos C_{max} e AUC_T na escala logarítmica obtidos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lote 0174) a voluntários sadios são apresentados na Tabela 5.35.

Tabela 5.35: Resultados da análise de variância (ANOVA) para avaliação dos efeitos de produto, grupo e período em relação aos parâmetros C_{max} (concentração plasmática máxima de fluconazol) e AUC_T (área sob a curva de decaimento plasmático) na escala logarítmica obtidos após administração dos produtos referência (Zoltec®, lote 60492010F) e teste (Flunazol®, lote 0174) a 28 voluntários sadios. $\alpha = 0,05$.

Fonte de Variação	Nível Descritivo (p)	
	$\ln C_{max}$	$\ln AUC_T$
Produto	0,087975	0,784755
Grupo	0,396559	0,125261
Período	0,164812	0,884423

Os intervalos de confiança 90 % (I.C. 90 %) para as relações entre os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e AUC_T , obtidos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lote 0174) a voluntários sadios, são apresentados na Tabela 5.36.

Tabela 5.36: Intervalos de confiança 90% (I.C. 90 %) para as relações entre os parâmetros C_{max} (concentração plasmática máxima de fluconazol) e AUC_T (área sob a curva de decaimento plasmático) obtidos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lote 0174) a 28 voluntários sadios.

I.C. 90 %	
C_{max}	AUC_T
101,06 % – 105,45 %	97,96 % - 103,36 %

6 DISCUSSÃO

O método analítico desenvolvido e validado para quantificação de fluconazol *in vitro* mostrou-se apropriado para determinação do fármaco em cápsulas, apresentando exatidão, precisão, especificidade, limite de detecção, limite de quantificação e linearidade adequados.

Os espectros de absorção do fluconazol em diversos solventes revelaram a presença de dois picos em comprimentos de onda pouco sujeitos a interferência por parte de outras substâncias: 261 nm e 267 nm. O método analítico apresentado neste trabalho foi desenvolvido utilizando-se o comprimento de onda de 261 nm, no qual é possível obter maior sensibilidade.

A curva de Ringbom obtida para o fluconazol indica que a faixa ideal de concentração para quantificação do referido fármaco estende-se de 0,0742 mg/mL a 0,3216 mg/mL. Entretanto, a reta de calibração demonstra que o método é linear na faixa de concentração de 0,0080 mg/mL a 0,5601 mg/mL, com coeficiente de correlação de 0,99998, e, portanto, pode ser utilizado mesmo em concentrações menores que 0,0742 mg/mL e maiores que 0,3216 mg/mL.

Atay e Selçuk (1996) descrevem método espectrofotométrico para quantificação do fluconazol, no qual utilizam metanol como solvente. O método apresentado neste trabalho emprega ácido clorídrico 0,1 N, o que permite sua aplicação direta na quantificação de fluconazol em ensaios de dissolução, tornando-o extremamente vantajoso em relação ao método proposto pelos autores supracitados, pois não requer qualquer tratamento prévio da amostra.

O teor de fármaco variou entre 103,41 % e 104,08 % para o produto Fluconal® 150 - Libbs, 101,95 % e 105,85 % para o Flunazol® 150 mg - Sintofarma e 96,54 % e 101,42 % para o Zoltec® 150 mg - Pfizer. A diferença de teor do fármaco entre os produtos submetidos ao teste *in vivo* (Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 60492010F e Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lote 0174) foi de 4,4 %, estando de acordo com os critérios para provas de bioequivalência de medicamentos genéricos definidos pela ANVS (Brasil, 1999b).

Todos os lotes avaliados apresentaram-se em conformidade com os parâmetros farmacopéicos em relação a peso médio e uniformidade de conteúdo.

No desenvolvimento de método para análise da cinética da dissolução de fluconazol em cápsulas, várias condições foram testadas. A condição III, que utiliza aparato 1 (cesta), velocidade de 100 rpm e meio de ácido clorídrico 0,1 N a 37°C foi selecionada por apresentar os melhores resultados, representados por tempo de dissolução e quantidade de fármaco dissolvido compatíveis com o tipo de fármaco e forma farmacêutica em análise, e por pequena variação entre cápsulas avaliadas no mesmo ensaio. Além disso, essas condições correspondem ao preconizado pela Farmacopéia Americana (United States Pharmacopoeia, 1995), que, em seu capítulo sobre avaliação *in vitro* e *in vivo* de formas farmacêuticas, recomenda o uso do aparato 1 à velocidade de 100 rpm no desenvolvimento de método para análise de cápsulas.

A análise da cinética de dissolução demonstrou que as cápsulas de fluconazol provenientes dos seis lotes em estudo obedecem cinética de primeira ordem. Entretanto, observaram-se diferenças importantes entre os produtos dos diversos fabricantes. O Flunazol® 150 mg - Sintofarma apresentou maior velocidade de dissolução, seguido pelo Zoltec® 150 mg - Pfizer. O Fluconal® 150 - Libbs demonstrou dissolução mais lenta. Além disso, foi possível observar que os dois lotes de Flunazol® - Sintofarma analisados comportaram-se de forma extremamente homogênea, apresentando valores iguais para a constante de dissolução (k_s) e extremamente próximos para o tempo necessário para dissolução de 85 % ($t_{85\%}$) do fluconazol presente nas cápsulas, conforme apresentado na Tabela 5.23. Este comportamento homogêneo não foi observado para os demais produtos, fato este que levanta questões sobre a garantia de bioequivalência entre lotes diferentes do mesmo produto.

Segundo Skelly *et al.* (1993), produtos que apresentam fármaco de alta solubilidade e alta permeabilidade às membranas biológicas, como é o caso do fluconazol, apresentarão biodisponibilidade adequada caso demonstrem dissolução

de 85 % do fármaco a partir da forma farmacêutica em 30 minutos, em 900 mL de ácido clorídrico 0,1 N. No presente estudo, os produtos Flunazol® 150 mg - Sintofarma e Zoltec® 150 mg - Pfizer apresentaram tal comportamento.

Amidon *et al.* (1995), sugerem, ainda, que produtos contendo fármacos de alta solubilidade e alta permeabilidade poderiam ser considerados bioequivalentes, desde que apresentassem dissolução de 85 % do fármaco em menos de 15 minutos. Entre os produtos testados, os dois lotes de Flunazol® 150 mg - Sintofarma e um dos lotes de Zoltec® 150 mg - Pfizer comportaram-se desta forma, sugerindo a possibilidade de bioequivalência entre eles. Entretanto, um dos lotes de Zoltec® 150 mg - Pfizer, não apresentou essa dissolução. Desta forma, a presença ou não de bioequivalência só poderá ser comprovada após a realização de estudo *in vivo*, já que não existe correlação *in vitro-in vivo* estabelecida para cápsulas gelatinosas duras de liberação convencional contendo fluconazol.

Da mesma forma, não é possível realizar afirmações em relação ao provável comportamento *in vivo* do produto Fluconal® 150 - Libbs, apesar da lenta dissolução de fluconazol apresentada, que sugeriria prováveis problemas de biodisponibilidade. Trabalhos de Eddington (1999) demonstram que formas farmacêuticas sólidas orais que apresentam perfis de dissolução bastante diferentes *in vitro* podem apresentar bioequivalência em ensaios *in vivo*.

Estudos *in vitro* mostram-se úteis na detecção de diferenças entre produtos similares, e mesmo entre lotes diferentes de produtos da mesma empresa, além de fornecerem indicações importantes sobre o provável comportamento *in vivo* desses produtos. No entanto, conclusões definitivas sobre biodisponibilidade e bioequivalência somente são possíveis após a realização de estudos *in vivo*.

O método analítico desenvolvido para quantificação de fluconazol em amostras de plasma apresentou boa especificidade, sensibilidade, linearidade, precisão e exatidão, permitindo sua utilização em ensaios de bioequivalência. Além disso, apresentou uma série de vantagens em relação aos outros descritos na literatura.

Inicialmente, a não utilização de padrão interno representa uma simplificação importante, já que os padrões internos utilizados nos outros métodos não estão disponíveis comercialmente, sendo, portanto, de difícil obtenção (Hosotsubo *et al.*, 1990; Hülsewede, Dermoumil, 1996; Inagaki *et al.*, 1992; Wallace *et al.*, 1992). Apenas dois métodos descrevem a utilização de fenacetina (Koks *et al.*, 1995) ou anfotericina B (Ng *et al.*, 1996) como padrão interno, mas essas substâncias apresentam problemas de extração e/ou resolução cromatográfica nas condições analíticas empregadas. A alta recuperação da extração (91 %) obtida com o método proposto possibilita a não utilização de padrão interno, sem prejuízo de exatidão e precisão.

O tempo de análise cromatográfica de cada amostra foi de 5 minutos para o método aqui apresentado, enquanto que os demais métodos requerem tempo de análise entre 10 e 30 minutos. Dessa forma, foi possível reduzir o tempo de utilização do cromatógrafo, a quantidade de fase móvel necessária e o desgaste da coluna. Essa redução é extremamente importante considerando-se o emprego do método em estudo de bioequivalência que prevê a análise de cerca de 700 amostras.

O limite de quantificação (0,15 µg/mL) foi inferior ao obtido por Hosotsubo *et al.* (1990), Wallace *et al.* (1992), Hülsewede e Dermoumi (1996) e Ng *et al.* (1996) e próximo ao obtido por Inagaki *et al.* (1992) e Koks *et al.* (1995).

As curvas médias de decaimento plasmático obtidas para os produtos teste (Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lote 0174) e referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) foram semelhantes, da mesma forma que as médias dos parâmetros farmacocinéticos C_{max} (referência: 3,64 µg/mL; teste: 3,75 µg/mL), t_{max} (referência: 2,96 h; teste: 2,79 h) e AUC_T (referência: 153,33 µgxh/mL; teste: 154,45 µgxh/mL).

Estudos anteriores (Brammer *et al.*, 1990) relatam que, após administração oral de 50 mg de fluconazol, a concentração máxima de fármaco no plasma varia entre 0,8 e 1,0 µg/mL. Como o fluconazol apresenta farmacocinética linear em doses até 3,0 mg/kg (Brammer *et al.*, 1990), pode-se afirmar que estes valores são

compatíveis com aqueles do presente estudo, em que a administração oral de 150 mg de fluconazol originou concentrações plasmáticas máximas ao redor de 3,7 µg/mL. Também em relação ao parâmetro AUC_T , os valores obtidos foram semelhantes aos relatados nesses trabalhos.

Avaliação da farmacocinética de fluconazol após administração oral e retal, realizada por Pfaff *et al.* (1993), revelou que, após a administração oral de cápsulas de 200 mg de fluconazol, os valores de AUC_T (174,4 µgxh/mL), C_{max} (3,4 µg/mL) e t_{max} (4,9 h) foram semelhantes aos do estudo aqui descrito, considerando-se a diferença de dose administrada. O mesmo pode ser afirmado em relação aos resultados obtidos por Thorpe *et al.* (1990) após administração oral de 100 mg de fluconazol ($AUC_T = 93,00$ µgxh/mL, $C_{max} = 1,70$ µg/mL e $t_{max} = 4,3$ h).

Os valores obtidos para a meia-vida de decaimento plasmático (29,99 horas tanto após administração do produto referência quanto após administração do produto teste) também foram semelhantes aos relatados por outros autores (Debruyne, Ryckelynck, 1993; Drug Information, 1996).

A análise estatística univariada dos resultados obtidos para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} , t_{max} e AUC_T , realizada através de teste paramétrico (“t” pareado) e teste não-paramétrico (Wilcoxon) utilizando-se valores na escala normal e na escala logarítmica, revelou que não houve diferença significativa entre os produtos teste (Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lote 0174) e referência (Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 60492010F) para estes parâmetros.

A análise multivariada, realizada através de análise de variância (ANOVA) para avaliação dos efeitos período, grupo e produto, indicou a ausência de qualquer um desses efeitos no presente estudo, ou seja, não houve diferença significativa entre as duas fases do ensaio, entre os dois grupos de indivíduos do ensaio e entre os dois produtos administrados para os valores dos parâmetros farmacocinéticos C_{max} , t_{max} e AUC_T .

O intervalo de confiança 90 % definido para os parâmetros farmacocinéticos C_{\max} (101,06 % – 105,45 %) e AUC_T (101,06 % – 105,45 %) ficou compreendido entre 80 e 125 %, caracterizando a bioequivalência entre os produtos teste e referência, segundo os critérios estabelecidos por FDA (United States, 1998) , EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998) e ANVS (Brasil, 1999b).

Assim, não houve diferença significativa entre a quantidade de fármaco absorvida e a velocidade desse processo, representadas, respectivamente, por AUC_T , C_{\max} e t_{\max} após administração dos dois produtos a voluntários sadios.

A constatação de bioequivalência entre os produtos Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 60492010F e Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lote 0174, confirma a tese de Amidon *et al.* (1995), de que medicamentos que contêm fármacos altamente solúveis e permeáveis e que apresentam rápida dissolução em meio de HCl 0,1 N, são bioequivalentes.

Embora os lotes de Fluconal® 150 - Libbs tenham apresentado dissolução mais lenta em relação aos lotes de Zoltec® 150 mg - Pfizer e Flunazol® 150 mg – Sintofarma, ensaio de bioequivalência realizado por Moraes *et al.* (1999), envolvendo Fluconal® 150 - Libbs, como teste, e Zoltec® 150 mg - Pfizer como referência, concluiu pela bioequivalência entre os mesmos. Embora, provavelmente, os lotes empregados neste ensaio *in vivo*, tenham sido diferentes dos lotes avaliados *in vitro* no presente estudo, é possível considerar que exista homogeneidade entre diferentes lotes do mesmo produto, em virtude dos procedimento de garantia de qualidade aos quais os mesmos são submetidos. Assim, a diferença observada entre os perfis de dissolução de lotes destes produtos no presente estudo não se refletiria em diferença de biodisponibilidades. É provável, neste caso, que o teste *in vitro* apresente maior sensibilidade na detecção de diferenças entre as formulações que o teste *in vivo* e, portanto, estas diferenças não teriam significado clínico.

O coeficiente de variação individual, determinado a partir da variância residual do ANOVA conforme método descrito por Diletti *et al.* (1992), foi de 8,5 % para AUC_T

e 6,7 % para C_{max} , indicando que o fluconazol é um fármaco que apresenta pequena variabilidade individual. Considerando-se o parâmetro AUC_T , para o qual o coeficiente de variação individual foi maior, o tamanho necessário de amostra para realização do ensaio de bioequivalência descrito no presente trabalho seria de 8 voluntários, considerando-se relação entre AUC_T dos produtos igual a 1 e poder do teste estatístico de 90 % (Diletti *et al.*, 1991; Hauschke *et al.*, 1992). Aplicando-se o método de Hauschke *et al.* (1999), que combina os valores dos coeficientes de variação individual e total, conclui-se que o ensaio poderia ter sido conclusivo mesmo que realizado com apenas 3 voluntários, obtendo-se, neste caso, poder de 80 %. Estes números reduzidos de voluntários devem-se a dois fatores: a pequena variabilidade individual associada ao fluconazol e a semelhança entre os valores médios de AUC_T dos produtos teste e referência, proporcionando relação entre as médias próxima a 1. Valores maiores de coeficiente de variação individual ou relação entre as médias diferente de 1, elevam o número de voluntários necessário para realização de ensaio de bioequivalência conclusivo.

7 CONCLUSÕES

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

- ⇒ o método analítico desenvolvido e validado para quantificação de fluconazol *in vitro* mostrou-se adequado para a determinação do fluconazol em cápsulas e para utilização em ensaios de dissolução;
- ⇒ o método analítico desenvolvido e validado para quantificação de fluconazol em plasma mostrou-se adequado para utilização em ensaios de bioequivalência;
- ⇒ todos os lotes testados apresentaram peso médio e uniformidade de conteúdo de acordo com os critérios farmacopéicos;
- ⇒ o teor de fármaco nos lotes testados variou entre 96,54 % e 105,85 %;
- ⇒ a dissolução de fluconazol a partir da forma farmacêutica segue cinética de primeira ordem para os três produtos avaliados;
- ⇒ o produto Flunazol® - Sintofarma apresentou maior velocidade de dissolução do fármaco, seguido pelo Zoltec® 150 mg - Pfizer e pelo Fluconal® 150 - Libbs;
- ⇒ os produtos Flunazol® - Sintofarma e Zoltec® 150 mg - Pfizer apresentaram dissolução de 85 % do fármaco em tempo inferior a 30 minutos e os dois lotes do produto Flunazol® - Sintofarma e um dos lotes do produto Zoltec® 150 mg - Pfizer apresentaram dissolução de 85 % do fármaco em tempo igual ou inferior a 15 minutos.
- ⇒ o produto Flunazol® 150 mg, lote 0174 – Sintofarma pode ser considerado bioequivalente ao produto Zoltec® 150 mg, lote 60492010F – Pfizer, segundo critérios estabelecidos pelo FDA (United States, 1998), EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998) e ANVS (Brasil, 1999b);

⇒ os produtos Flunazol® 150 mg, lote 0174 – Sintofarma e Zoltec® 150 mg, lote 60492010F – Pfizer podem ser administrados a pacientes de forma intercambiável, sem prejuízo do efeito terapêutico.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ABDOU, H.M. *Dissolution, bioavailability and bioequivalence*. Easton: Mack Printing, 1989. 554p.
- 2 ALAK, A., MOY, S. BEKERSKY, I. A high-performance liquid chromatographic assay for the determination of amphotericin B serum concentrations after the administration of AmBisome, a liposomal amphotericin formulation. *Ther. Drug Monit.*, New York, v.18, n.5, p.604-609, 1996.
- 3 ALVÁN, G. Bioavailability of phenytoin. *Acta Pharm. Suec.*, Stockholm, v.15, n.4, p.294-295, 1978.
- 4 AMIDON, G.L., LENNERNÄS, H., SHAH, V.P., CRISON, J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. *Pharm. Res.*, Stuttgart, v.12, n.3, p.413-420, 1995.
- 5 ANDERSON, S., HAUCK, W.W. The transitivity of bioequivalence testing: potential for drift. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, Munich, v.34, n.9, p.369-374, 1996.
- 6 AOYAGI, N., OGATA, H., KANIWA, N, KOIBUCHI, M., SHIBAZAKI, T., EJIMA, A. Bioavailability of griseofulvin from tablets in humans and the correlation with its dissolution rate. *J. Pharm. Sci.*, Washington, v.71, n.10, p.1165-1169, 1982.
- 7 ASSOCIATION OF OFFICIAL ANALYTICAL CHEMISTS. Official methods of analysis of AOAC. 16.ed. Washington, 1995. v.1, pt.1, p.xviii.
- 8 ATAY, O., SELÇUK, F. Quantitative determination of fluconazole by infrared spectrophotometry. *Anal. Lett.*, New York, v.29, n.12, p.2163-2176, 1996.
- 9 AVICO, U., CIRANNI, E.S., ZUCCARO, P., CINGOLANI, E., FOSCHI, F., PACIARONI, E. Caratteristiche biofarmaceutiche delle compresse di digossina. *Boll. Chim. Farm.*, Milano, v.115, n.6, p.432-439, 1976.

- 10 BARR, W.H., GERBRACHT, K.M., LETCHEN, K., PLAUT, M., STRAHL, N. Assessment of the biologic availability of tetracycline products in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* St. Louis, v.13, p.97-108, 1972.
- 11 BENNETT, J.E. Antimicrobial agents: antifungal agents. In: HARDMAN, J.G., LIMBIRD, L.E., MOLINOFF, P.B., RUDDON, R.W., GILMAN, A.G., eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 9.ed. New York: McGraw-Hill, 1996. cap.49, p.1183-1184.
- 12 BENNETT, J.E. Fluconazole: a novel advance in therapy for systemic fungal infections. Overview of the symposium. *Rev. Infect. Dis.*, Chicago, v.12, suppl. 3, p.S263-S266, 1990.
- 13 BERGER, R.L., HSU, J.C. Bioequivalence trials, intersection-union tests and equivalence confidence sets. *Stat. Sci.*, Hayward, v.11, n.4, p.283-302, 1996.
- 14 BERLIN-WAHLÉN, A. Factors affecting the systemic availability of diazepam. *Acta Pharm. Suec.*, Stockholm, v.15, n.4, p.295-296, 1978.
- 15 BIALER, M., SUSSAN, S., SALACH, O.A., DANENBERG, H.D., BEM-DAVID, J., GIBOR, Y., LAOR, A. Criteria to assess *in vivo* performance of sustained-release products: application to diltiazem formulations. *J. Pharm. Sci.*, Washington, v.84, n.10, p.1160-1163, 1995.
- 16 BIALER, M., YACOBI, A., MOROS, D., LEVITT, B., HOULE, J.M., MUNSAKA, M.S. Criteria to assess *in vivo* performance and bioequivalence of generic controlled-release formulations of carbamazepine. *Epilepsia*, Philadelphia, v.39, n.5, p.513-519, 1998.
- 17 BLAIR, D.C., BARNES, R.W., WILDNER, E.L., MURRAY, W.J. Biological availability of oxytetracycline FCI capsules: a comparison of all manufacturing sources supplying the United States market. *J. Am. Med. Assoc.*, Chicago, v.215, p.251-4, 1971

- 18 BODDY, A.W., SNIKERIS, F.C., KRINGLE, R.O., WEI, G.C.G., OPPERMAN, J.A., MIDHA, K.K. An approach for widening the bioequivalence acceptance limits in the case of highly variable drugs. *Pharm. Res.*, Stuttgart, v.12, n.12, p.1865-1868, 1995.
- 19 BRAMANTI, G. Disponibilit  della fenformina contenuta in una forma farmaceutica orale a cessione protratta. *Boll. Chim. Farm.*, Milano, v.112, p.472-478, 1973.
- 20 BRAMMER, K.W., FARROW, P.R., FAULKNER, J.K. Pharmacokinetics and tissue penetration of fluconazole in humans. *Rev. Infect. Dis.*, Chicago, v.12, suppl. 3, p.S318-S326, 1990.
- 21 BRASIL. Leis, decretos, etc. Decreto 793, de 5 abr. 1993. *Diário Oficial da União*, Brasília, 6 abr. 1993, Se o 1, p.4398. [Institui a obrigatoriedade do uso das denomina es genéricas dos medicamentos comercializados no país].
- 22 BRASIL. Leis, decretos, etc. Lei n  9787, de 10 fev. 1999. *Diário Oficial da União*, Brasília, n. 29, 11 fev. 1999. Se o 1, p. 1-2. [Altera a Lei n  6360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utiliza o de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências]. 1999a
- 23 BRASIL. Leis, decretos, etc. Resolu o n  391, de 9 ago. 1999. *Diário Oficial da União*, Brasília, n.152, 10 ago. 1999. Se o 1, p.62-69. [A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o Regulamento técnico para medicamentos genéricos]. 1999b.
- 24 BRECKENRIDGE, A. Influence of disease on bioavailability in man. *Acta Pharm. Suec.*, Stockholm, v.15, n.4, p.298-299, 1978.
- 25 BRESSOLLE, F., BROMET-PETIT, M., AUDRAN, M. Validation of liquid chromatographic and gas chromatographic methods. Applications to

- pharmacokinetics. *J. Chromatogr. B: Biomed. Appl.*, Amsterdam, v.686, n.1, p.3-10, 1996.
- 26 BRITISH pharmacopoeia. London: Her Majesty's Stationery Office, 1993. v.2, p.733.
- 27 CARR Jr, E.A. The problem of selection of human subjects for bioequivalence studies: too difficult or too easy?. *Acta Pharm. Suec.*, Stockholm, v.15, n.4, p.305-306, 1978.
- 28 CAUSON, R. Validation of chromatographic methods in biomedical analysis: viewpoint and discussion. *J. Chromatogr. B: Biomed. Appl.*, Amsterdam, v.689, n.1, p.175-180, 1997.
- 29 CHIOU, W.L. Determination of physiological availability of commercial phenylbutazone preparations. *J. Clin. Pharmacol.*, Philadelphia, v.12, p.296-9, 1972.
- 30 CHOW, S.C., LIU, J.P. Statistical considerations in bioequivalence trials. *Communications in Statistics-Theory and Methods*, New York, v.23, n.2, p.325-339, 1994.
- 31 COCIGLIO, M., BRANDISSOU, S., ALRIC, R., BRESSOLLE, F. High-performance liquid chromatographic determination of fluconazole in plasma. *J. Chromatogr. B: Biomed. Appl.*, Amsterdam, v.686, n.1, p.11-17, 1996.
- 32 COOK, D. Bioequivalence and clinical significance. *Acta Pharm. Suec.*, Stockholm, v.15, n.4, p.291-2, 1978.
- 33 DE BLAEY, C.J., RUTTEN-KINGMA, J.J. Absorption from suspension-suppositories in the rat. *Acta Pharm. Suec.*, Stockholm, v.15, n.4, p.303-304, 1978.
- 34 DEBRUYNE, D., RYCKELYNCK, J.P. Clinical pharmacokinetics of fluconazole. *Clin. Pharmacokinet.*, Auckland, v.24, n.1, p.10-27, 1993.

- 35 DEY, M., ENEVER, R., MARINO, M., MICHELUCCI, J., SMITH, D., WARNER, R., WEIERSTALL, R. Sustained-release etodolac bioavailability and dose proportionality: correlation between in vivo and in vitro performance. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.49, n.2, p.121-128, 1989.
- 36 DICIONÁRIO de especialidades farmacêuticas (DEF 98/99). 27.ed. Rio de Janeiro: Publicações Científicas, 1998. 1094p.
- 37 DILETTI, E., HAUSCHKE, D., STEINIJANS, V.W. Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals. *Int. J. Clin. Pharmacol, Ther. Toxicol.*, Munich, v.29, n.1, p.1-8, 1991.
- 38 DILETTI, E., HAUSCHKE, D., STEINIJANS, V.W. Sample size determination: extended tables for the multiplicative model and bioequivalence ranges of 0.9 to 1.11 and 0.7 to 1.43. *Int. J. Clin. Pharmacol., Ther. Toxicol.*, Munich, v.30, n.1 (supl.), p.S59-S62, 1992.
- 39 DREDÁN, J., ANTAL, I., RÁCZ, I. Evaluation of mathematical models describing drug release from lipophilic matrices. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.145, n.1-2, p.61-64, 1996.
- 40 DREWE, J. GUITARD, P. In vitro - in vivo correlation for modified-release formulations. *J. Pharm. Sci.*, Washington, v.82, n.2, p.132-137, 1993.
- 41 DRUG information. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 1996. p.78-86.
- 42 EDDINGTON, N.D. Development of a level B correlation. In: WORKSHOP SOBRE CORRELAÇÃO DE ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE / BIOEQUIVALÊNCIA IN VIVO E IN VITRO (IVIVC). São Paulo, 1999. *Apostila*. São Paulo: SINDUSFARM, 1999. 1v.
- 43 EHRNEBO, M., EKSTRAND, J., BORÉUS, L.O. Day-to-day variations in renal clearance: an important factor whwn calculating sodium fluoride

- bioavailability. *Acta Pharm. Suec.*, Stockholm, v.15, n.4, p.296-297, 1978.
- 44 EL-YAZIGI, A. Disintegration: dissolution analysis of percent dissolved - time data. *J. Pharm. Sci.*, Washington, v.70, n.5, p.535-537, 1981.
- 45 ENDRENYI, L., AMIDON, G.L., MIDHA, K.K., SKELLY, J.P. Individual bioequivalence: attractive in principle, difficult in practice. *Pharm. Res.*, Stuttgart, v.15, n.9, p.1321-1325, 1998.
- 46 ESBELIN, B., BEYSSAC, E., AIACHE, J.M., SHIU, G.K., SKELLY, J.P. A new method of dissolution in vitro, the "Bio-Dis" apparatus: comparison with the rotating bottle method and in vitro - in vivo correlations. *J. Pharm. Sci.*, Washington, v.80, n.10, p.991-994, 1991.
- 47 EUROPEAN Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit. Committee for Proprietary Medicinal Products. *Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence*. London: EMEA, 1998. 16p.
- 48 FLUEHLER, H., GRIEVE, A.P., MANDALLAZ, D., MAU, J., MOSER, H.A. Bayesian-approach to bioequivalence assessment: an example. *J. Pharm. Sci.*, Washington, v.72, n.10, p.1178-1181, 1983.
- 49 FLUEHLER, H., HIRTZ, J., MOSER, H.A. An aid to decision-making in bioequivalence assessment. *J. Pharm. Biopharm.*, New York, v.9, n.2, p.235-243, 1981.
- 50 FÜHRER, C. Crystallographic state and bioavailability. *Acta Pharm. Suec.*, Stockholm, v.15, n.4, p.319, 1978.
- 51 GANDERTON, D. Effect of production variables on the properties of tablets and capsules related to bioavailability. *Acta Pharm. Suec.*, Stockholm, v.15, n.4, p.314-315, 1978.
- 52 GLEITER, C.H., KLOTZ, U., KUHLMANN, J., BLUME, H., STANISLAUS, F.,

- HARDER, S., PAULUS, H., POETHKO-MÜLLER, C., HOLZ-SLOMCZYK, M. When are bioavailability studies required? A German proposal. *J. Clin. Pharm.*, Philadelphia, v.38, n.10, p.904-911, 1998.
- 53 GOBILLON, J., CARDOT, J.M., LECAILLON, J.B., LEFEVRE, G., SIOUFI, A. Bioequivalence assessment: a pharmaceutical industry perspective. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, Geneva, v.21, n.2, p.153-158, 1996.
- 54 GORACINOVA, K., KLISAROVA, L., SIMOV, A., FREDRO-KUMBARADZI, E., PETRUSEVSKA-TOZI, L. Preparation, physical characterization, mechanisms of drug/polymer interactions, and stability studies of controlled-release solid dispersion granules containing weak base as active substance. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v.22, n.3, p.255-262, 1996.
- 55 GOULD, A.L. Group sequential extensions of a standard bioequivalence testing procedure. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, New York, v.23, n.1, p.57-86, 1995.
- 56 GRDINIC, S., GJURIS, V., BICAN-FISTER, T. Comparison of in vitro release and renal elimination of 1-butylbiguanide from timed-release oral antidiabetic preparations. *Acta Pharm. Jugosl.*, Zagreb, v.29, n.4, p.215-221, 1979.
- 57 GREENBLATT, D.J. & SHADER, R.I. Drug absorption rate: a critical component of bioequivalence assessment in psychopharmacology. *J. Clin. Pharmacol.*, Philadelphia, v.27, n.2, p.85-86, 1987.
- 58 HAUCK, W.W., ANDERSON, S. Measuring switchability and prescribability: when is average bioequivalence sufficient? *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, New York, v.22, n.6, p.551-564, 1994.
- 59 HAUSCHKE, D., KIESER, M., DILETTI, E., BURKE, M. Sample size determination for proving equivalence based on the ratio of two means for normally distributed data. *Stat. Med.*, Sussex, v.18, n.1, p.93-105, 1999.
- 60 HAUSCHKE, D., STEINIJANS, V.W., DILETTI, E., BURKE, M. Sample size

- determination for bioequivalence assessment using a multiplicative model. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, New York, v.20, n.5, p.557-561, 1992.
- 61 HAYASHI, T., OGURA, T., TAKAGISHI, Y. New evaluation method for *in vitro/in vivo* correlation of enteric-coated multiple unit dosage forms. *Pharm. Res.*, Stuttgart, v.12, n.9, p.1333-1337, 1995.
- 62 HERCHUELZ, A. Bioequivalence assessment and the conduct of bioequivalence trials: a european point of view. *Eur. J. Drug Metab. And Pharmacokinet.*, Geneva, v.21, n.2, p.149-152, 1996.
- 63 HOSOTSUBO, K.K., HOSOTSUBO, H., NISHIJIMA, M.K., OKADA, T., TAENAKA, N. YOSHIYA, I. Rapid determination of serum levels of a new antifungal agent, fluconazole, by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. B: Biomed. Appl.*, Amsterdam, v.529, n.1, p.223-228, 1990.
- 64 HÜLSEWEDE, J.W., DERMOUMI, H. Serum level determination of fluconazole by high-performance liquid chromatography and bioassay. *Zentr. Bakteriol./Int. J. Med. Microbiol., Virol., Parasitol. Infect. Dis.*, Stuttgart, v.283, n.4, p.492-496, 1996.
- 65 HULTING, F, HARVILLE, D.A. Some bayesian and non-bayesian procedures for the analysis of comparative experiments and for small-area estimation: computational aspects, frequentist properties, and relationships. *J. Am. Stat. Assoc.*, Alexandria, v.86, n.415, p.557-568, 1991.
- 66 INAGAKI, K., TAKAGI, J., LOR, E., OKAMOTO, M.P., GILL, M.A. Determination of fluconazole in human serum by solid-phase extraction and reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Ther. Drug Monit.*, New York, v.14, n.4, p.306-311, 1992.
- 67 INGS, R.M.J., JOHNSON, P. The use and contribution of *in vivo* animal models for bioavailability studies. *Acta Pharm. Suec.*, Stockholm, v.15, n.4, p.306-307, 1978.

- 68 KOKS, C.H.W., ROSING, H., MEENHORST, P.L., BULT, A., BEIJNEN, J.H. High-performance liquid chromatographic determination of the antifungal drug fluconazole in plasma and saliva of human immunodeficiency virus-infected patients. *J. Chromatogr. B: Biomed. Appl.*, Amsterdam, v.663, n.2, p.345-351, 1995.
- 69 LANGENBUCHER, F. *In vitro* tests for bioavailability: disintegration, dissolution, permeation. *Acta Pharm. Suec.*, Stockholm, v.15, n.4, p.315, 1978.
- 70 LAZAR, J.D., WILNER, K.D. Drug interactions with fluconazole. *Rev. Infect. Dis.*, Chicago, v.12, suppl.3, p.S327-S333, 1990.
- 71 LIN, S.Y., KAO, Y.H., CHANG, H.N. Preliminary evaluation of the correlation between *in vitro* release and *in vivo* bioavailability of two aminophylline slow-release tablets. *J. Pharm. Sci.*, Washington, v.79, n.4, p.326-330, 1990.
- 72 LINDAHL, A., UNGELL, A.L., KNUTSON, L., LENNERNÄS, H. Characterization of fluids from the stomach and proximal jejunum in men and women. *Pharm. Res.*, Stuttgart, v.14, n.4, p.497-502, 1997.
- 73 LINDENBAUM, J., MELLOW, M.H., BLACKSTONE, M.O., BUTLER, V.P. Variation in biologic availability of digoxin from four preparations. *New Engl. J. Med.*, Boston, v.285, p.1344-1347, 1971.
- 74 LIU, J.P., WENG, C.S. Evaluation of log-transformation in assessing bioequivalence. *Commun. Stat.-Theory Meth.*, New York, v.23, n.2, p.421-434, 1994.
- 75 LOWENTHAL, W. Disintegration of tablets. *J. Pharm. Sci.*, Washington, v.61, p.1695-1711, 1972.
- 76 MANDALLAZ, D., MAU, J. Comparison of different methods for decision-making in bioequivalence assessment. *Biometrics*, Washington, v.37, n.2, p.213-222, 1981.

- 77 MARZO, A. Clinical pharmacokinetic registration file for NDA and ANDA procedures. *Pharmacol. Res.*, London, v.36, n.6, p.425-450, 1997.
- 78 MARZO, A., BALANT, L.P. Bioequivalence: an updated reappraisal addressed to applications of interchangeable multi-source pharmaceutical products. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, Aulendorf, v.45, n.2, p.109-115, 1995.
- 79 MEREDITH, P.A. Generic drugs: therapeutic equivalence. *Drug Saf.*, Auckland, v.15, n.4, p.233-242, 1996.
- 80 METZLER, C.M. Interpretation of bioavailability studies in man - a review including statistical aspects. *Acta Pharm. Suec.*, Stockholm, v.15, n.4, p.304, 1978.
- 81 MIZEN, L.W. Comparative bioavailability of penicillins in laboratory animals and man after oral administration. *Acta Pharm. Suec.*, Stockholm, v.15, n.4, p.308-309, 1978.
- 82 MORAES, L.A., LERNER, F.E., MORAES, M.E.A., MORAES, M.O., CORSO, G., DE NUCCI, G. Fluconazole bioequivalence study: quantification by tandem mass spectrometry. *Ther. Drug Monit.*, New York, v.21, n.2, p.200-207, 1999.
- 83 MUNK, A. An improvement on commonly used tests in bioequivalence assessment. *Biometrics*, Washington, v.49, n.4, p.1225-1230, 1993.
- 84 NATION, R.L., SANSOM, L.N. Bioequivalence requirements for generic products. *Pharmacol. Ther.*, Oxford, v.62, n.1/2, p.41-55, 1994.
- 85 NG, T.K.C., CHAN, R.C.Y., ADEYEMI-DORO, F.A.B., CHEUNG, S.W., CHENG, A.F.B. Rapid high performance liquid chromatographic assay for antifungal agents in human sera. *J. Antimicrob. Chemother.*, London, v.37, n.3, p.465-472, 1996.
- 86 NICOLAU, D.P., CROWE, H., NIGHTINGALE, C.H., QUINTILIANI, R.

- Bioavailability of fluconazole administered via a feeding tube in intensive care unit patients. *J. Antimicrob. Chemother.*, London, v.36, n.2, p.395-401, 1995.
- 87 NYBERG, L. Inequivalent digoxin tablets: a harsh but useful alarm. *Acta Pharm. Suec.*, Stockholm, v.15, n.4, p.293, 1978.
- 88 O'HARA, T., DUNNE, A., KINAHAN, A., CUNNINGHAM, S., STARK, P., DEVANE, J. Review of methodologies for the comparison of dissolution profile data. *Adv. Exp. Med. Biol.*, New York, v.423, p.167-171, 1997.
- 89 PATNAIK, R., LESKO, L.J., CHAN, K., WILLIAMS, R.L. Bioequivalence assessment of generic drugs: an American point of view. *Eur. J. Drug Met. Pharmacokin.*, Geneva, v.21, n.2, p.159-164, 1996.
- 90 PENTIKIS, H.S., HENDERSON, J.D., TRAN, N.L., LUDDEN, T.M. Bioequivalence: individual and population compartmental modeling compared to the noncompartmental approach. *Pharm. Res.*, Stuttgart, v.13, n.7, p.1116-1121, 1996.
- 91 PFAFF, G., ZIMMERMANN, T., LACH, P., YEATES, R., SIMON, G., WILDFEUER, A. Pharmacokinetics and tolerance of fluconazole suppositories in healthy volunteers. *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, Aulendorf, v.43-1, n.3, p.391-395, 1993.
- 92 PINHO, J.J.R.G., STORPIRTIS, S. Desenvolvimento e avaliação biofarmacotécnica de comprimidos de liberação controlada de cloridrato de metformina empregando meio de dissolução com variação gradual de pH. *Rev. Bras. Ciênc. Farm.*, São Paulo, v.35, n.1, p.101-109, 1999.
- 93 PORTA, V. Estudo de interação entre a ranitidina e o diclofenaco em voluntários sadios após administração peroral de Voltaren 50. São Paulo, 1992. 166p. (Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP).

- 94 RAZDAN, B., VERMA, P.K. Evaluation of dosage forms. III: studies on commercial acetaminophen tablet dosage forms. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.79, n.2-3, p.83-88, 1992.
- 95 REPPAS, C., LACEY, L.F., KEENE, O.N., MACHERAS, P., BYE, A. Evaluation of different metrics as indirect measures of rate of drug absorption from extended release dosage forms at steady-state. *Pharm. Res.*, Stuttgart, v.12, n.1, p.103-107, 1995.
- 96 RESCIGNO, A., MARZO, A., THYROFF-FRIESINGER, U. Mefenamic acid bioequivalence assessment with a new statistical procedure. *Pharmacol. Res*, London, v.34, n.3/4, p.149-152, 1996.
- 97 RICHARDSON, K., COOPER, K., MARRIOTT, MS, TARBIT, M.H, TROKE, P.F., WHITTLE, P.J. Discovery of fluconazole, a novel antifungal agent. *Rev. Infect. Dis.*, Chicago, v.12, suppl.3, p.S267-S271, 1990.
- 98 RITSCHER, W.A. *Handbook of basic pharmacokinetics*. 4.ed., Hamilton: Drug Intelligence, 1992. 588p.
- 99 ROWLAND, M. Factors influencing bioavailability - an introduction with particular emphasis on metabolism. *Acta Pharm. Suec.*, Stockholm, v.15, n.4, p.299-300, 1978.
- 100 SASEEN, J.J., PORTER, J.A., BARNETTE, D.J., BAUMAN, J.L., ZAJAC, E.J., CARTER, B.L. Postabsorption concentration peaks with brand-name and generic verapamil: a double-blind, crossover study in elderly hypertensive patients. *J. Clin. Pharmacol.*, Philadelphia, v.37, n.6, p.526-534, 1997.
- 101 SCHALL, R., WILLIAMS, R.L. Towards a practical strategy for assessing individual bioequivalence. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, New York, v.24, n.1, p.133-149, 1996.
- 102 SCHULZ, H.U., STEINIANS, V.W. Striving for standards in bioequivalence assessment: a review. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, Munich, v.29,

n.8, p.293-298, 1991.

- 103 SELWYN, M.R., DEMPSTER, A.P., HALL, N.R. A bayesian approach to bioequivalence for the 2 x 2 changeover design. *Biometrics*, Washington, v.37, n.1, p.11-21, 1981.
- 104 SENN, S. In the blood: proposed new requirements for registering generic drugs. *Lancet*, London, v.352, n.9122, p.85-86, 1998.
- 105 SHARGEL, L., YU, A.B.C. *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics*. 3.ed. Englewood Cliffs: Prentice Hall, 1992. 626p.
- 106 SJÖGREN, J. Formulation factors influencing the bioequivalence of drug. *Acta Pharm. Suec.*, Stockholm, v.15, n.4, p.297-298, 1978.
- 107 SKELLY, J.P., VANBUSKIRK, G.A., SAVELLO, D.R., AMIDON, G.L., ARBIT, H.M., DIGHE, S., FAWZI, M.B., GONZALEZ, M.A., MALICK, A.W., MALINOWSKI, H., NEDICH, R., PECK, G.E., PEARCE, D.M., SHAH, V., SHANGRAW, R.F., SCHWARTZ, J.B., TRUELOVE, J. Scaleup of immediate release oral solid dosage forms. *Pharm. Res.*, Stuttgart, v.10, n.2, p.313-316, 1993.
- 108 SMOLEN, V.F., WEIGAND, W.Q., ERB, R.J. *In vitro* drug product dissolution tests as substitutes for bioavailability studies in humans? *Acta Pharm. Suec.*, Stockholm, v.15, n.4, p.309-311, 1978.
- 109 STEINIJANS, V.W., DIETRICH, R., TRAUTMANN, H., SAUTER, R., BENEDIKT, G. A novel approach to the specification of *in-vitro* dissolution boundaries based on regulatory requirements for bioequivalence. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, Aulendorf, v.38-II, n.8, p.1238-1240, 1988.
- 110 STEINIJANS, V.W., HAUCK, W.W., DILETTI, E., HAUSCHKE, D., ANDERSON, S. Effect of changing the bioequivalence range from (0.80, 1.20) to (0.80, 1.25) on the power and sample size. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, Munich, v.30, n.12, p.571-575, 1992.

- 111 STEINIJANS, V.W., HAUSCHKE, D. Update on the statistical analysis of bioequivalence studies. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, Munich, v.28, n.3, p.105-110, 1990.
- 112 STEINIJANS, V.W., SAUTER, R., JONKMAN, J.H.G., SCHULZ, H.U., STRICKER, H., BLUME, H. Bioequivalence studies: single vs multiple dose. *Int. J. Clin. Pharmacol., Ther. Toxicol.*, Munich, v.27, n.5, p.261-266, 1989.
- 113 STEINIJANS, V.W., SCHULZ, H.U. Bioequivalence assessment: methods and applications. Preface. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, Munich, v.30, n.1 (suppl.), p.4, 1992.
- 114 STORPIRTIS, S., CONSIGLIERI, V.O. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos: aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. *Rer.Farm. Bioquím. Univ. São Paulo*, São Paulo, v.31, n.2, p.63-70, 1995.
- 115 STORPIRTIS, S., OLIVEIRA, P.G., RODRIGUES, D., MARANHO, D. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. *Rev. Bras. Ciênc. Farm.*, São Paulo, v.35, n.1, p.1-16, 1999.
- 116 THORPE, J.E., BAKER, N. BROMET-PETIT, M. Effect of oral antacid administration on the pharmacokinetics of oral fluconazole. *Antimicrob. Agents Chemother.*, Washington, v.34, n.10, p.2032-2033, 1990.
- 117 TIMMER, C.J., PAANAKKER, J.E., VRIJMOED-DE VRIES, M. Mirtazapine pharmacokinetics with two dosage regimens and two pharmaceutical formulations. *Pharm. Res.*, Stuttgart, v.14, n.1, p.98-102, 1997.
- 118 TSANG, Y.C., POP, R., GORDON, P., HEMS, J., SPINO, M. High variability in drug pharmacokinetics complicates determination of bioequivalence: experience with verapamil. *Pharm. Res.*, Stuttgart, v.13, n.6, p.846-850, 1996.

- 119 UNITED States Pharmacopoeia. 14.ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 1950.
- 120 UNITED States Pharmacopoeia. 18.ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 1970.
- 121 UNITED States Pharmacopoeia. 23.ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 1995.
- 122 UNITED STATES. National Archives and Records Service. Office of the Federal Register. Code of Federal Regulations. Title 21: Food and Drug Administration. Part 320. *Bioavailability and bioequivalence requirements*. 1998. p.191-205.
- 123 VAN PETTEN, G.R., FENG, H., WITHEY, R.J., LETTAU, F. The physiological availability of solid dosage forms of phenylbutazone. *J. Clin. Pharmacol.*, Philadelphia, v.11, p.177-96, 1971.
- 124 VAUGHAN, D.P. Determination of *in vivo* drug absorption and its relationship to *in vitro* dissolution tests. *Acta Pharm. Suec.*, Stockholm, v.15, n.4, p.313, 1978.
- 125 VILLANI, P., REGAZZI, M.B., MASERATI, R., VIALE, P., ALBERICI, F., GIACCHINO, R. Clinical and pharmacokinetic evaluation of a new lipid-based delivery system of amphotericin B in AIDS patients. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, Aulendorf, v.46, n.4, p.445-449, 1996.
- 126 WAGNER, J.G., CHRISTENSEN, M., SAKMAR, E., BLAIR, D., YATES, J.D., WILLIS, P.W., SEDMAN, A.J., STOLL, R.G. Equivalence lack in digoxin plasma levels. *J. Am. Med. Assoc.*, Chicago, v. 224, p.199-204, 1973.
- 127 WALLACE, J.E., HARRIS, S.C., GALLEGOS, J., FOULDS, G., CHEN, T.J.H., RINALDI, M.G. Assay of fluconazole by high-performance liquid chromatography with a mixed-phase column. *Antimicrob. Agents*

Chemother., Washington, v.36, n.3, p.603-606, 1992.

- 128 WELLEK, S. A new approach to equivalence assessment in standard comparative bioavailability trials by means of the Mann-Whitney statistic. *Biom. J.*, Weinheim, v.38, n.6, p.695-710, 1996.
- 129 WELLEK, S. Basing the analysis of comparative bioavailability trials on an individualized statistical definition of equivalence. *Biom. J.*, Weinheim, v.35, n.1, p.47-55, 1993.
- 130 WESTLAKE, W.J. Statistical aspects of comparative bioavailability trials. *Biometrics*, Washington, v.35, n.1, p.273-280, 1979.
- 131 WESTLAKE, W.J. Symmetrical confidence intervals for bioequivalence trials. *Biometrics*, Washington, v.32, n.4, p.741-744, 1976.
- 132 WILLIAMS, R.L., UPTON, R.A., BALL, L., BRAUN, R.L., LIN, E.T., LIANG-GEE, W., LEESON, L.J. Development of a new controlled release formulation of chlorpheniramine maleate using *in vitro in vivo* correlations. *J. Pharm. Sci.*, Washington, v.80, n.1, p.22-25, 1991.
- 133 WORLD HEALTH ORGANIZATION. Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 34 Report. Geneva: WHO, 1996. 44p.
- 134 YACOBI, A., ZLOTNICK, S., COLAIZZI, J.L., MOROS, D., MASSON, E., ABOLFATHI, Z., LEBEL, M., MEHTA, R., GOLANDER, Y., LEVITT, B. A multiple-dose safety and bioequivalence study of a narrow therapeutic index drug: a case for carbamazepine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, St. Louis, v.65, n.4, p.389-394, 1999.
- 135 YAU, M.K.T., MEYER, M.C. In vivo - in vitro correlation with a commercial dissolution simulator. II: papaverine, phenytoin and sulfisoxazole. *J. Pharm. Sci.*, Washington, v.72, n.6, p.681-686, 1983.

RESUMO

O fluconazol é um fármaco antifúngico utilizado na prevenção e tratamento de infecções micóticas. Atualmente, no mercado brasileiro, vários laboratórios farmacêuticos comercializam produtos a base de fluconazol na forma de cápsulas de 150 mg. Estes produtos são considerados similares e, portanto, teoricamente intercambiáveis, por conterem o mesmo princípio ativo nas mesmas dosagem e forma farmacêutica. No entanto, não existem estudos atestando a bioequivalência entre eles. Pretendeu-se, nesse trabalho, realizar avaliação biofarmacotécnica *in vitro* (cinética de dissolução) e *in vivo* (bioequivalência) de duas formulações do mercado nacional contendo fluconazol: Zoltec® 150 mg (laboratórios Pfizer Ltda.), considerado produto referência (R) e Flunazol® 150 mg (Laboratórios Sintofarma S.A.), considerado produto teste (T). Inicialmente, desenvolveu-se método para a análise da cinética de dissolução, já que não existe teste oficial de dissolução para formas farmacêuticas contendo fluconazol. Após padronização do método, avaliou-se a cinética de dissolução de cápsulas de fluconazol provenientes de dois lotes de R e dois lotes de T por meio dos parâmetros k_s (constante de velocidade de dissolução) e $t_{85\%}$ (tempo necessário para dissolução de 85% do fármaco presente na forma farmacêutica), derivados dos perfis de dissolução. Obteve-se k_s de $0,1079 \text{ min}^{-1}$ e $0,1377 \text{ min}^{-1}$ para os dois lotes de R testados e $0,5421 \text{ min}^{-1}$ para os dosi lotes de T, e $t_{85\%}$ entre 15,09 min e 20,06 min para R e entre 5,64 min e 6,02 min para T. O ensaio de bioequivalência foi do tipo aleatório cruzado, com coleta de amostras de sangue até 96 horas após administração dos produtos R e T a 28 voluntários em jejum. Para quantificação do fluconazol em amostras de plasma desenvolveu-se e validou-se método simples, exato, preciso e sensível por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) sem utilização de padrão interno, e detecção em ultravioleta a 210 nm, após extração com solvente orgânico em meio básico. A bioequivalência entre os produtos foi determinada através da comparação dos parâmetros farmacocinéticos C_{max} (concentração plasmática máxima), t_{max} (tempo necessário para C_{max}) e AUC_T (área sob a curva de decaimento plasmático) obtidos para R e T. Os resultados foram submetidos a análise estatística conforme recomendado pelo FDA-USA, determinando-se os intervalos de confiança 90% (I.C. 90%) para as relações entre C_{max} de T e R e AUC_T de T e R. Os valores médios de C_{max} , t_{max} e

AUC_T para R e T foram, respectivamente: 3,64 µg/mL e 3,75 µg/mL; 2,96 h e 2,79 h; 153,33 µgh/mL e 154,45 µgh/mL. Os I.C. 90% para C_{max} e AUC_T foram, respectivamente, 101,06% a 105,45% e 97,96% a 103,36%. Concluiu-se que R e T são bioequivalentes, podendo ser administrados de forma intercambiável, sem prejuízo do efeito terapêutico.

ABSTRACT

Fluconazole is an antifungal agent widely used in the prevention and treatment of invasive fungal infections. Many Brazilian pharmaceutical industries manufacture capsules containing 150 mg of fluconazole. As such products contain the same amount of the same therapeutically active ingredient in the same dosage form, they are considered to be interchangeable, indeed no bioequivalence study have been conducted to assess this. The present study was designed to perform *in vitro* (dissolution kinetics) and *in vivo* (bioequivalence) biopharmaceutical evaluation of two commercial products available in Brazil: Zoltec® 150 mg (Pfizer) as the reference product (R) and Flunazol® 150 mg (Sintofarma) as the test product (T). There is no official dissolution method for fluconazole dosage forms so initially a method was developed and standardized for the evaluation of dissolution kinetics of fluconazole capsules. Dissolution kinetics for samples from two batches of R and two batches of T was analysed through k_s (dissolution rate constant) and $t_{85\%}$ (time for dissolution of 85% of the drug in the dosage form), obtained from dissolution profiles. Results showed k_s values of $0,1079 \text{ min}^{-1}$ and $0,1377 \text{ min}^{-1}$ for the two tested batches of R and $0,5421 \text{ min}^{-1}$ for both tested batches of T, and $t_{85\%}$ values between 15,09 min and 20,06 min for R and between 5,64 min and 6,02 min for T. Bioequivalence assay was crossover and randomized. Blood samples were collected throughout a 96 hours period after administration of R and T to 28 fasting volunteers. A simple, accurate, precise and sensitive high-performance liquid chromatographic (HPLC) method without internal standard, and ultraviolet detection at 210 nm, was developed and validated for quantification of fluconazole in plasma samples after liquid-liquid extraction. Bioequivalence was assessed through pharmacokinetic parameters C_{\max} (peak plasma concentration), t_{\max} (time to reach C_{\max}) and AUC_T (área under the "plasma concentration vs time" curve) for R and T. Results were submitted to statistical analysis according to the FDA-USA and 90% confidence intervals (90% C.I.) were calculated for T and R C_{\max} ratios and T and R AUC_T ratios. Average C_{\max} , t_{\max} and AUC_T values for R and T were, respectively: 3,64 $\mu\text{g/mL}$ and 3,75 $\mu\text{g/mL}$; 2,96 h and 2,79 h; 153,33 $\mu\text{gh/mL}$ and 154,45 $\mu\text{gh/mL}$. 90% C.I. for C_{\max} and AUC_T were, respectively, 101,06% - 105,45% and 97,96% - 103,36%. Results show that R

and T are bioequivalent and can be administered in an interchangeable way, without any prejudice of therapeutic effect.

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

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

1. Identificação do voluntário

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

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

Endereço:.....

Telefone:.....

2. Informações sobre a pesquisa

Título: Avaliação da bioequivalência de formulações do mercado nacional contendo fluconazol

Pesquisadores envolvidos: Profa. Assist. Valentina Porta, Profa. Dra. Sílvia Storpirtis

Avaliação de risco: risco mínimo

3. Informações ao voluntário

Justificativa e objetivos da pesquisa (esclarecer o voluntário sobre a finalidade da pesquisa): Este estudo pretende comparar dois tipos de cápsulas contendo fluconazol, produzidas por duas indústrias diferentes. O fluconazol é um fármaco utilizado no combate a infecções por fungos. A comparação vai verificar se os dois tipos de cápsulas liberam a mesma quantidade de fármaco no organismo, ao mesmo tempo, e se podem ser utilizadas de forma intercambiável.

Procedimentos (esclarecer o voluntário sobre os procedimentos a que será submetido): Para ser incluído no estudo, você será submetido a exames clínicos e laboratoriais, com coleta de uma amostra de sangue e uma de urina. No dia do estudo você deverá vir em jejum de 12 horas e tomará uma cápsula de fluconazol de um dos dois fabricantes, com água. Para avaliar a absorção do fármaco pelo organismo serão realizadas coletas de sangue nos seguintes tempos: 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72 e 96 horas. Além disso, o jejum deverá ser mantido até cinco horas depois de tomar a cápsula. Duas semanas depois, este procedimento será repetido com a cápsula de fluconazol do outro fabricante. Para evitar que sua veia seja puncionada muitas vezes, será colocado um sistema apropriado para a retirada de sangue.

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

4. Consentimento pós-informação

Após ter sido devidamente informado sobre a justificativa e objetivos da pesquisa e os procedimentos a que serei submetido, e receber a garantia de ser esclarecido sobre qualquer dúvida e de ter a liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento, consinto, de livre e espontânea vontade, em participar da pesquisa **“Avaliação da bioequivalência de formulações do mercado nacional contendo fluconazol”**.

Voluntário

Pesquisador

Testemunha 1

Testemunha 2

ANEXO 2

Tabela A2.1: Quantidade de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Zoltec 150 mg - Pfizer, lote 604-92009B à condição I de dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 50 rpm, 37,0°C). D.P. = desvio padrão; NQ = não quantificável.

Tempo (min)	Quantidade Dissolvida (%)				
	Cápsula 1	Cápsula 2	Cápsula 3	Média	D.P.
0	NQ	NQ	NQ	NQ	-
5	32,37	15,50	26,12	24,66	8,53
10	51,79	35,98	47,03	44,94	8,11
15	66,11	49,50	57,81	57,81	8,30
20	75,90	66,29	79,43	73,88	6,80
30	91,41	85,45	101,24	92,70	7,97
45	101,14	99,82	107,02	102,66	3,83
60	103,48	101,21	106,30	103,66	2,55
90	103,95	101,04	106,18	103,72	2,58

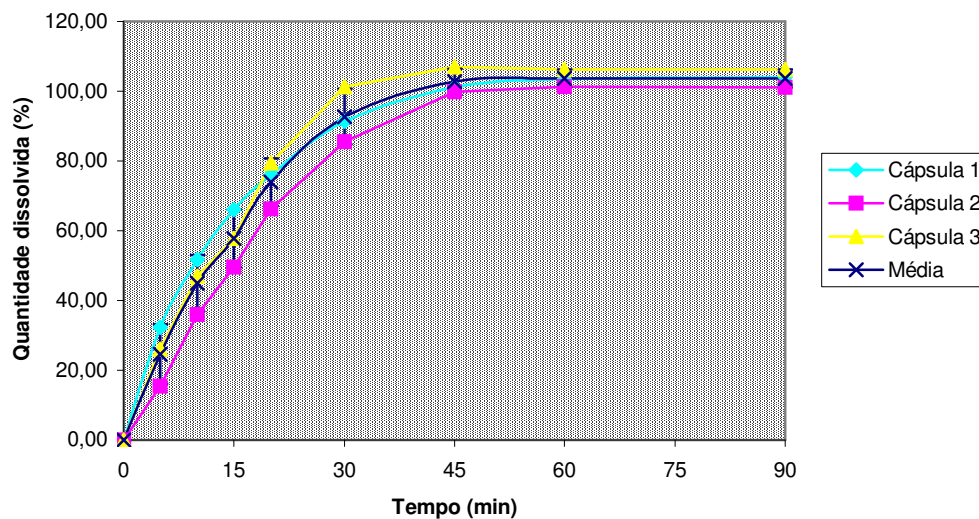


Figura A2.1: Quantidade de fluconazol dissolvida em função do tempo, ao se submeter o produto Zoltec 150 mg - Pfizer, lote 604-92009B à condição I de dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 50 rpm, 37,0°C). As barras verticais representam o desvio padrão.

Tabela A2.2: Quantidade de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Zoltec 150 mg - Pfizer, lote 604-92009B à condição II de dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 75 rpm, 37,0°C). D.P. = desvio padrão; NQ = não quantificável.

Tempo (min)	Quantidade Dissolvida (%)				
	Cápsula 1	Cápsula 2	Cápsula 3	Média	D.P.
0	NQ	NQ	NQ	NQ	-
5	18,08	34,00	37,67	29,92	10,42
10	54,01	68,54	64,61	62,38	7,52
15	73,74	89,73	84,16	82,54	8,12
20	87,03	101,31	95,19	94,51	7,17
30	94,49	102,90	97,89	98,43	4,23
45	93,24	102,89	97,98	98,03	4,83
60	94,20	103,74	98,11	98,68	4,80

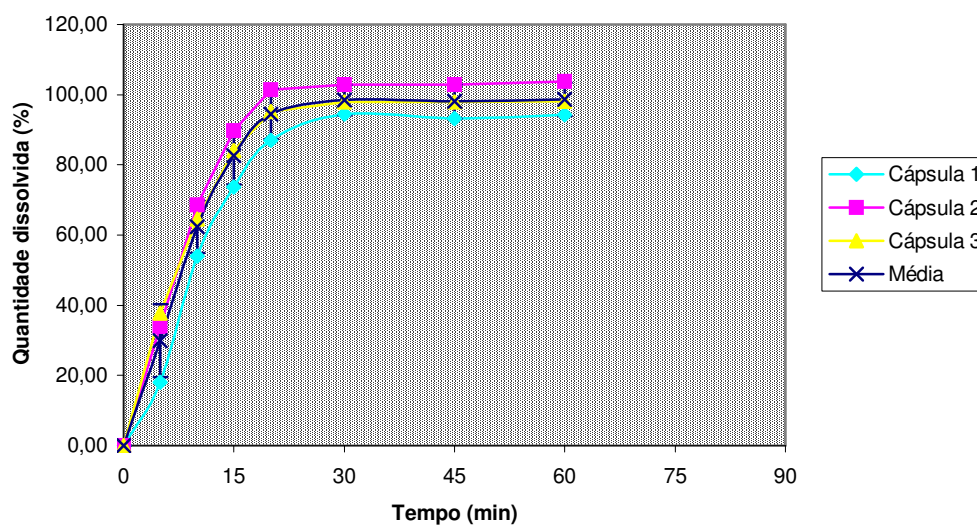


Figura A2.2: Quantidade de fluconazol dissolvida em função do tempo, ao se submeter o produto Zoltec 150 mg - Pfizer, lote 604-92009B à condição II de dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 75 rpm, 37,0°C). As barras verticais representam o desvio padrão.

Tabela A2.3: Quantidade de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Zoltec 150 mg - Pfizer, lote 604-92009B à condição III de dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm, 37,0°C). D.P. = desvio padrão; NQ = não quantificável.

Tempo (min)	Quantidade Dissolvida (%)				
	Cápsula 1	Cápsula 2	Cápsula 3	Média	D.P.
0	NQ	NQ	NQ	NQ	-
5	44,95	31,07	31,67	35,90	7,84
10	70,48	66,71	64,60	67,27	2,98
15	92,38	90,07	92,17	91,54	1,27
20	100,03	101,92	102,83	101,59	1,43
30	99,30	103,93	101,54	101,59	2,32
45	100,97	105,35	102,63	102,99	2,21

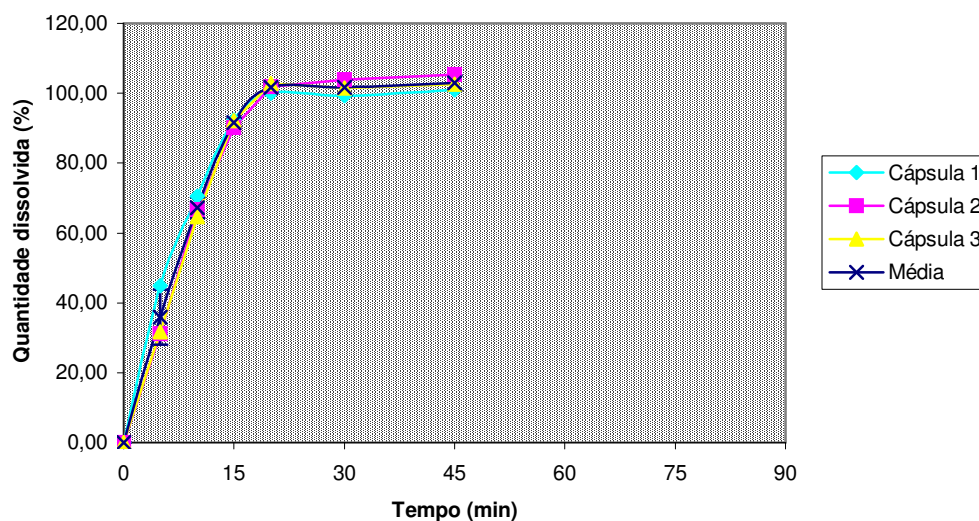


Figura A2.3: Quantidade de fluconazol dissolvida em função do tempo, ao se submeter o produto Zoltec 150 mg - Pfizer, lote 604-92009B à condição III de dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm, 37,0°C). As barras verticais representam o desvio padrão.

Tabela A2.4: Quantidade de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Zoltec 150 mg - Pfizer, lote 604-92009B à condição IV de dissolução (aparato 2, HCl 0,1 N, 50 rpm, 37,0°C). D.P. = desvio padrão; NQ = não quantificável.

Tempo (min)	Quantidade Dissolvida (%)				D.P.
	Cápsula 1	Cápsula 2	Cápsula 3	Média	
0	NQ	NQ	NQ	NQ	-
5	18,68	18,97	29,60	22,42	6,22
10	39,29	38,43	51,20	42,97	7,13
15	59,84	60,41	69,29	63,18	5,30
20	72,86	67,40	79,54	73,27	6,08
30	82,56	83,08	90,17	85,27	4,25
45	85,76	89,44	96,32	90,51	5,36
60	86,68	88,68	91,32	88,89	2,33
90	80,70	85,31	86,82	84,28	3,19

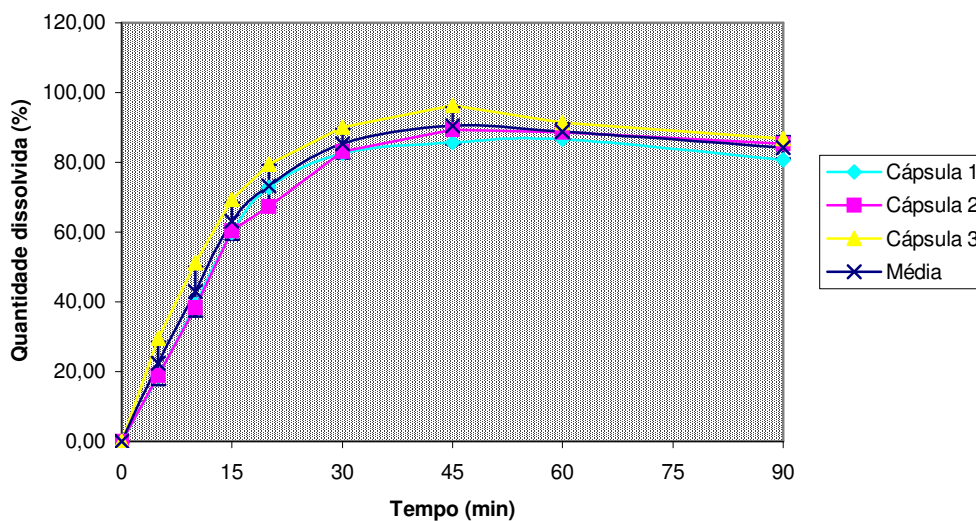


Figura A2.4: Quantidade de fluconazol dissolvida em função do tempo, ao se submeter o produto Zoltec 150 mg - Pfizer, lote 604-92009B à condição IV de dissolução (aparato 2, HCl 0,1 N, 50 rpm, 37,0°C). As barras verticais representam o desvio padrão.

Tabela A2.5: Quantidade de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Zoltec 150 mg - Pfizer, lote 604-92009B à condição V de dissolução (aparato 2, HCl 0,1 N, 100 rpm, 37,0°C). D.P. = desvio padrão; NQ = não quantificável.

Tempo (min)	Quantidade Dissolvida (%)				
	Cápsula 1	Cápsula 2	Cápsula 3	Média	D.P.
0	NQ	NQ	NQ	NQ	-
5	25,24	34,39	36,29	31,98	5,91
10	46,98	54,34	57,20	52,84	5,27
15	64,85	71,35	71,72	69,31	3,86
20	79,77	87,91	70,29	79,32	8,82
30	103,35	103,69	99,45	102,17	2,36
45	103,85	101,98	99,58	101,80	2,14
60	101,17	101,49	97,81	100,16	2,04

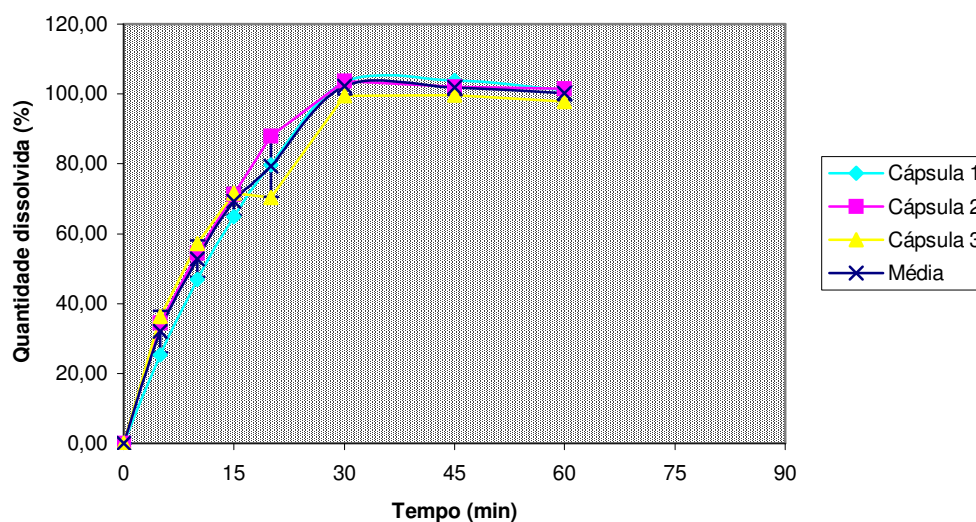


Figura A2.5: Quantidade de fluconazol dissolvida em função do tempo, ao se submeter o produto Zoltec 150 mg - Pfizer, lote 604-92009B à condição V de dissolução (aparato 2, HCl 0,1 N, 100 rpm, 37,0°C). As barras verticais representam o desvio padrão.

Tabela A2.6: Quantidade de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto Zoltec 150 mg - Pfizer, lote 604-92009B à condição VI de dissolução (aparato 1, água, 100 rpm, 37,0°C). D.P. = desvio padrão; NQ = não quantificável.

Tempo (min)	Quantidade Dissolvida (%)				
	Cápsula 1	Cápsula 2	Cápsula 3	Média	D.P.
0	NQ	NQ	NQ	NQ	-
5	9,03	13,70	23,90	15,54	7,60
10	17,88	29,59	34,07	27,18	8,36
15	25,65	47,98	42,32	38,65	11,61
20	33,22	52,88	51,81	45,97	11,06
30	47,57	70,65	68,70	62,31	12,80
45	64,70	86,29	86,93	79,31	12,65
60	84,06	93,63	93,11	90,27	5,38
90	101,00	97,84	100,82	99,88	1,77

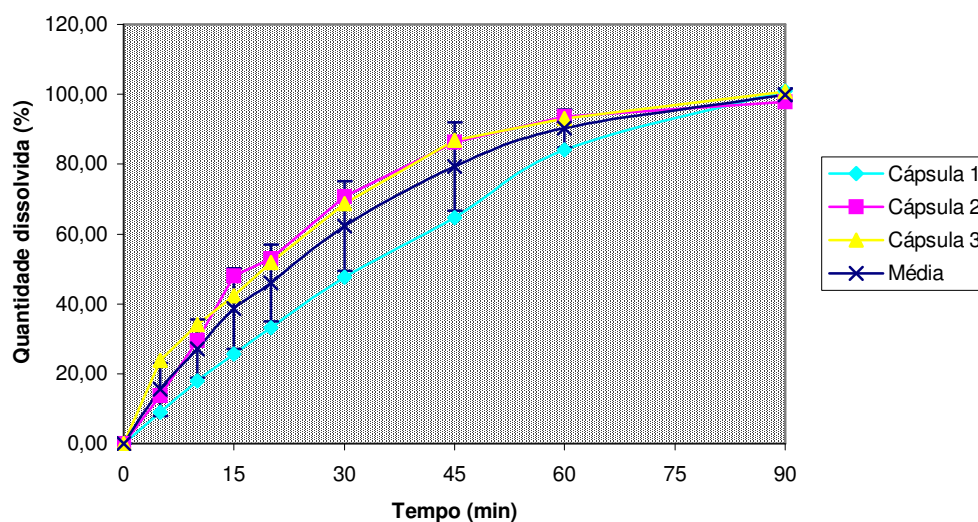


Figura A2.6: Quantidade de fluconazol dissolvida em função do tempo, ao se submeter o produto Zoltec 150 mg - Pfizer, lote 604-92009B à condição VI de dissolução (aparato 1, água, 100 rpm, 37,0°C).). As barras verticais representam o desvio padrão.

ANEXO 3

Tabela A3.1: Concentrações plasmáticas de fluconazol após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 1. Cada valor representa a média de duas determinações.

Produto	Concentração (µg/mL)											
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Zoltec®	0,00	3,01	3,14	3,42	3,12	2,23	2,29	2,15	1,70	0,91	0,46	0,29
Flunazol®	0,00	0,92	2,39	3,32	3,45	2,83	2,57	2,19	2,03	0,98	0,58	0,38

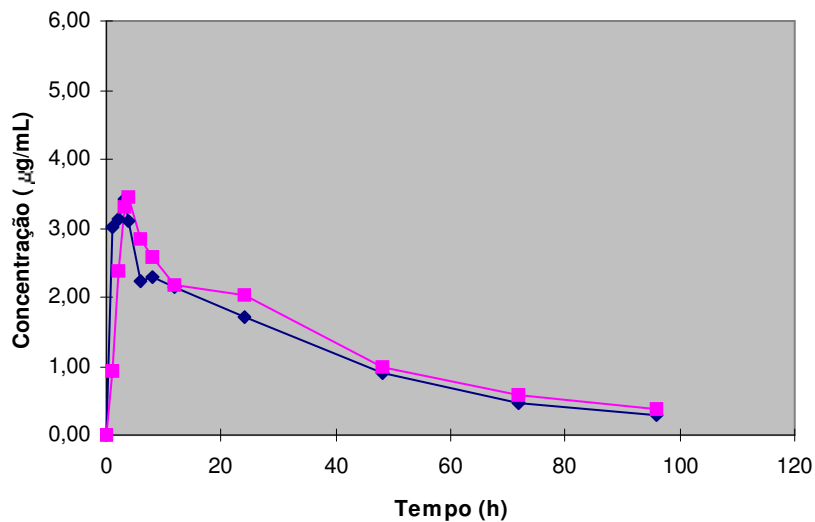


Figura A3.1: Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 1.

Tabela A3.2: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 1.

Produto	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µg·h/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h ⁻¹)
Zoltec®	3,42	3,00	121,35	28,4	0,0244
Flunazol®	3,45	4,00	138,61	31,36	0,0221

Tabela A3.3: Concentrações plasmáticas de fluconazol após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 2. Cada valor representa a média de duas determinações.

Produto	Concentração (µg/mL)											
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Zoltec®	0,00	2,57	2,52	2,82	2,75	2,72	2,29	2,29	1,83	1,17	0,87	0,50
Flunazol®	0,00	2,41	2,99	2,56	2,35	2,58	2,26	1,97	1,89	1,07	0,71	0,47

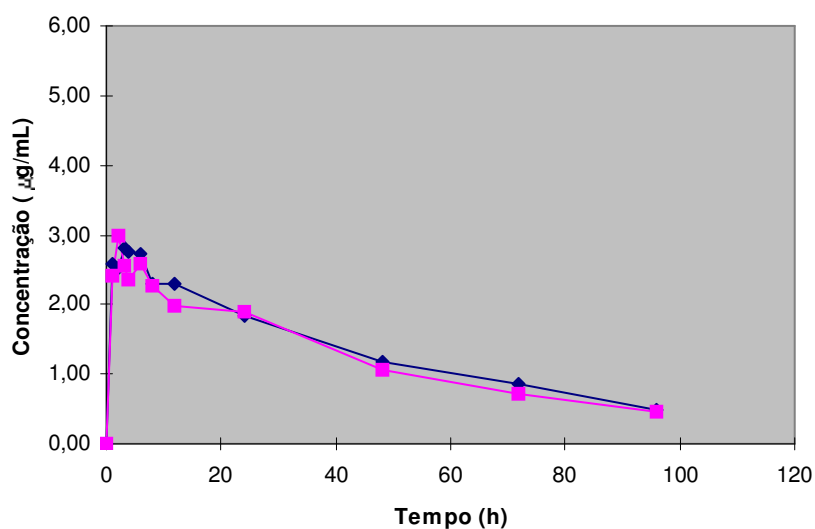


Figura A3.2: Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 2.

Tabela A3.4: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 2.

Produto	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µg·h/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Zoltec®	2,82	3,00	159,24	40,29	0,0172
Flunazol®	2,99	2,00	147,68	38,50	0,0180

Tabela A3.5: Concentrações plasmáticas de fluconazol após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 3. Cada valor representa a média de duas determinações.

Produto	Concentração (µg/mL)											
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Zoltec®	0,00	2,65	3,26	3,22	3,25	2,88	3,09	2,75	2,02	1,23	0,73	0,46
Flunazol®	0,00	3,38	3,62	3,75	3,91	3,77	3,65	3,23	2,38	1,33	0,74	0,43

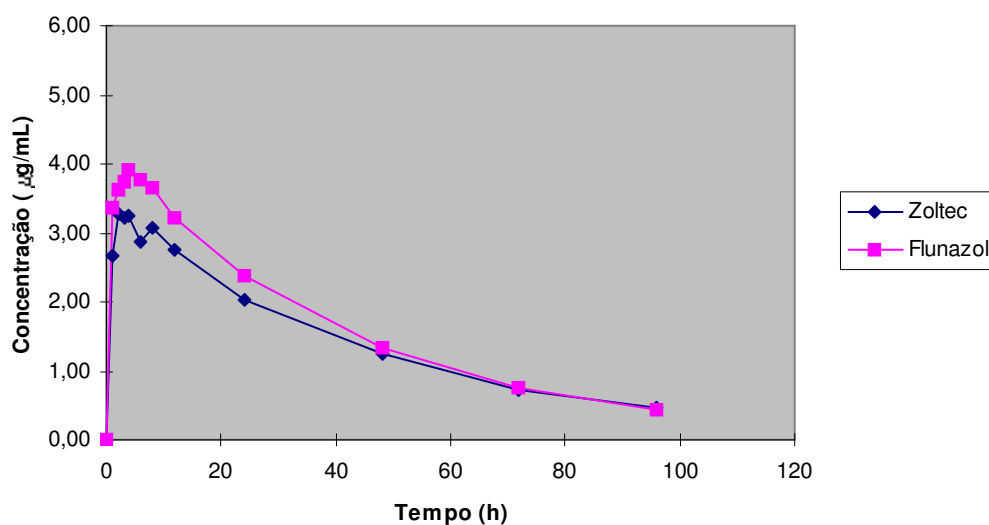


Figura A3.3: Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 3.

Tabela A3.6: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 3.

Produto	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µg·h/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h ⁻¹)
Zoltec®	3,26	2,00	161,21	32,08	0,0216
Flunazol®	3,91	4,00	176,22	28,52	0,0243

Tabela A3.7: Concentrações plasmáticas de fluconazol após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 4. Cada valor representa a média de duas determinações.

Produto	Concentração (µg/mL)											
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Zoltec®	0,00	4,18	4,69	4,79	5,43	4,42	3,91	3,65	2,85	1,96	1,20	0,73
Flunazol®	0,00	4,08	4,51	4,63	4,42	4,12	4,43	4,14	2,72	2,06	1,28	0,67

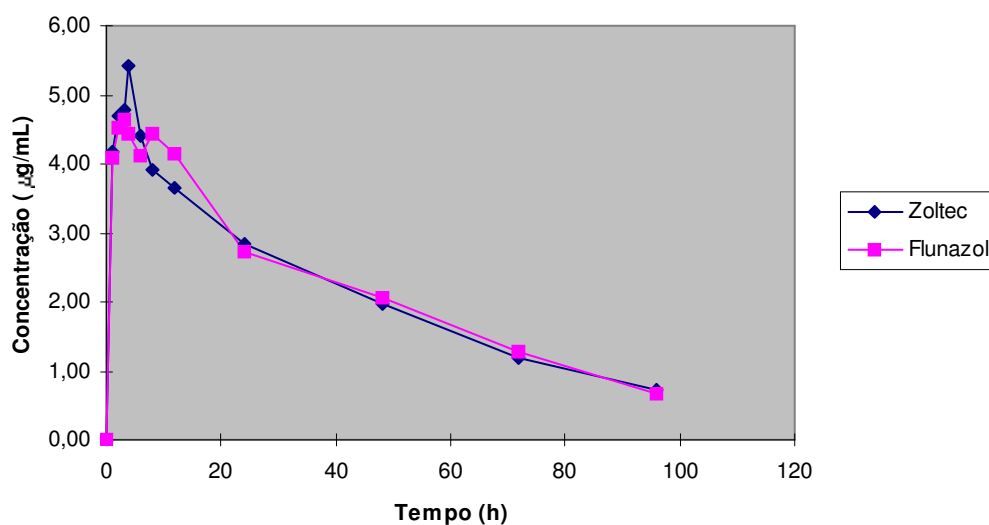


Figura A3.4: Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 4.

Tabela A3.8: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 4.

Produto	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µg·h/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h ⁻¹)
Zoltec®	5,43	4,00	245,99	36,67	0,0189
Flunazol®	4,63	3,00	244,66	33,97	0,0204

Tabela A3.9: Concentrações plasmáticas de fluconazol após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 5. Cada valor representa a média de duas determinações.

Produto	Concentração (µg/mL)											
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Zoltec®	0,00	1,25	2,49	3,46	4,18	3,67	3,57	3,32	2,86	1,50	1,01	0,62
Flunazol®	0,00	0,35	1,46	2,33	3,98	3,55	3,28	3,17	2,62	1,61	0,99	0,68

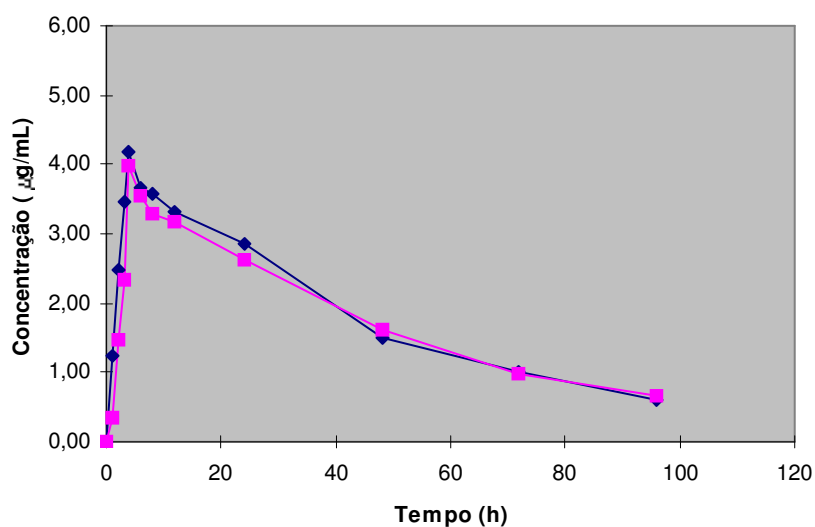


Figura A3.5: Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 5.

Tabela A3.10: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 5.

Produto	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µg·h/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Zoltec®	4,18	4,00	207,49	34,14	0,0203
Flunazol®	3,98	4,00	206,49	37,26	0,0186

Tabela A3.11: Concentrações plasmáticas de fluconazol após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 6. Cada valor representa a média de duas determinações.

Produto	Concentração (µg/mL)											
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Zoltec®	0,00	2,98	3,46	3,63	3,55	2,96	2,96	2,96	2,13	1,12	0,61	0,47
Flunazol®	0,00	3,91	3,49	3,10	3,12	2,89	3,20	2,55	2,20	1,38	0,90	0,48

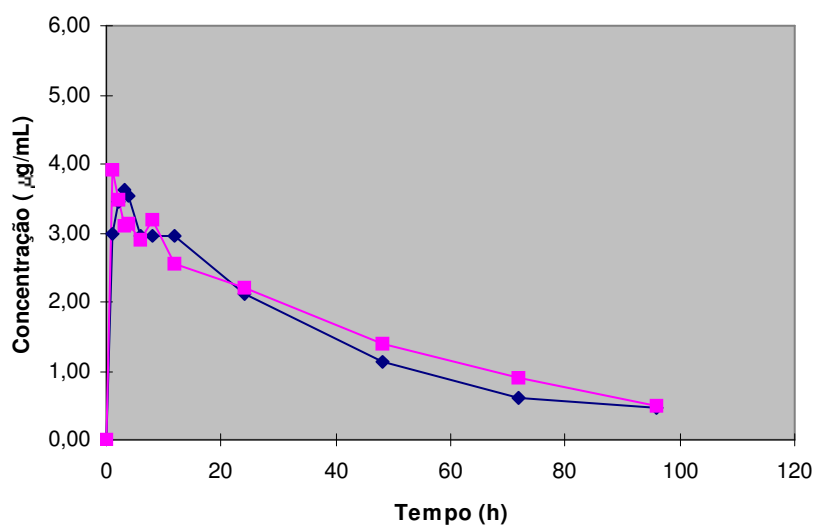


Figura A3.6: Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 6.

Tabela A3.12: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 6.

Produto	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µg·h/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Zoltec®	3,63	3,00	160,23	30,66	0,0226
Flunazol®	3,91	1,00	174,68	34,14	0,0203

Tabela A3.13: Concentrações plasmáticas de fluconazol após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 7. Cada valor representa a média de duas determinações.

Produto	Concentração (µg/mL)											
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Zoltec®	0,00	4,47	4,18	3,60	3,90	3,29	2,75	2,89	1,89	1,13	0,52	0,27
Flunazol®	0,00	3,77	4,55	3,51	4,21	3,91	3,62	2,74	2,43	1,14	0,72	0,40

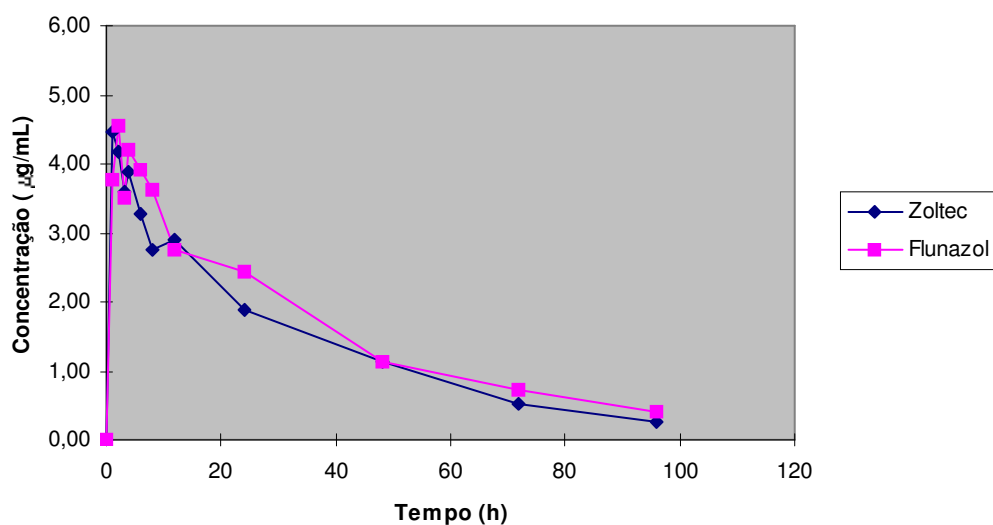


Figura A3.7: Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 7.

Tabela A3.14: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 7.

Produto	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µg·h/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Zoltec®	4,47	1,00	142,40	24,75	0,0280
Flunazol®	4,55	2,00	168,51	28,52	0,0243

Tabela A3.15: Concentrações plasmáticas de fluconazol após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 8. Cada valor representa a média de duas determinações.

Produto	Concentração (µg/mL)											
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Zoltec®	0,00	3,53	4,17	4,29	4,27	3,76	3,41	2,75	2,38	1,49	0,87	0,51
Flunazol®	0,00	4,10	5,05	4,64	5,15	4,62	4,07	3,15	2,66	1,30	0,88	0,46

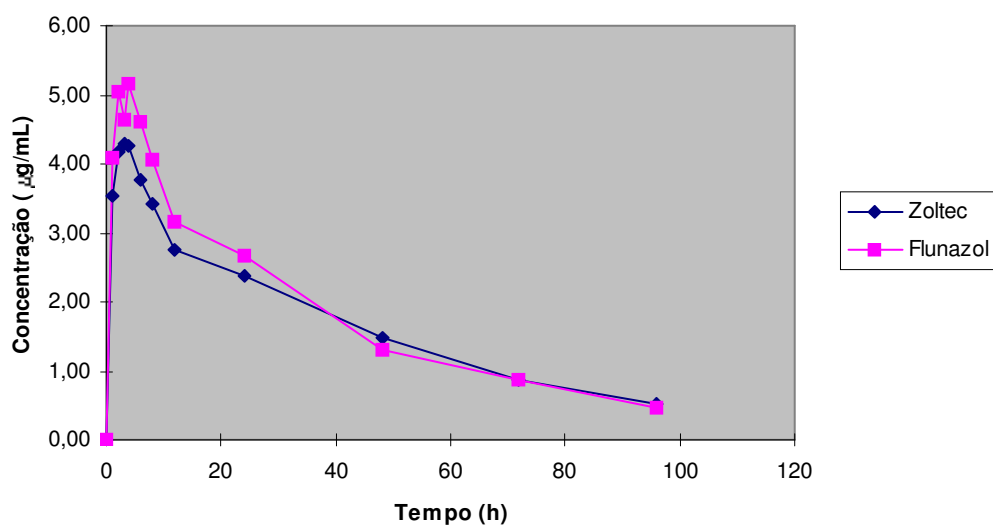


Figura A3.8: Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 8.

Tabela A3.16: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 8.

Produto	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µg·h/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Zoltec®	4,29	3,00	188,68	33,97	0,0204
Flunazol®	5,15	4,00	194,08	30,26	0,0229

Tabela A3.17: Concentrações plasmáticas de fluconazol após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 9. Cada valor representa a média de duas determinações.

Produto	Concentração (µg/mL)											
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Zoltec®	0,00	1,58	2,65	2,82	2,96	2,73	2,63	2,47	1,94	1,15	0,67	0,44
Flunazol®	0,00	0,56	2,21	2,74	2,84	2,50	2,50	2,05	1,77	0,95	0,58	0,39

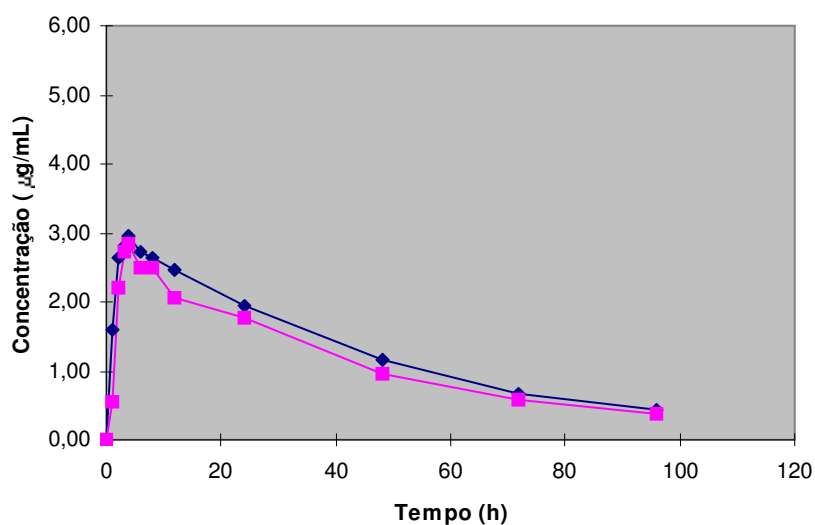


Figura A3.9: Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 9.

Tabela A3.18: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 9.

Produto	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µg·h/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h ⁻¹)
Zoltec®	2,96	4,00	149,80	33,48	0,0207
Flunazol®	2,84	4,00	130,43	32,84	0,0211

Tabela A3.19: Concentrações plasmáticas de fluconazol após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 10. Cada valor representa a média de duas determinações.

Produto	Concentração (µg/mL)											
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Zoltec®	0,00	3,34	3,99	3,06	4,12	2,97	3,40	2,85	2,39	1,36	0,84	0,46
Flunazol®	0,00	3,45	3,82	3,87	4,24	3,75	3,36	3,16	2,50	1,45	0,81	0,47

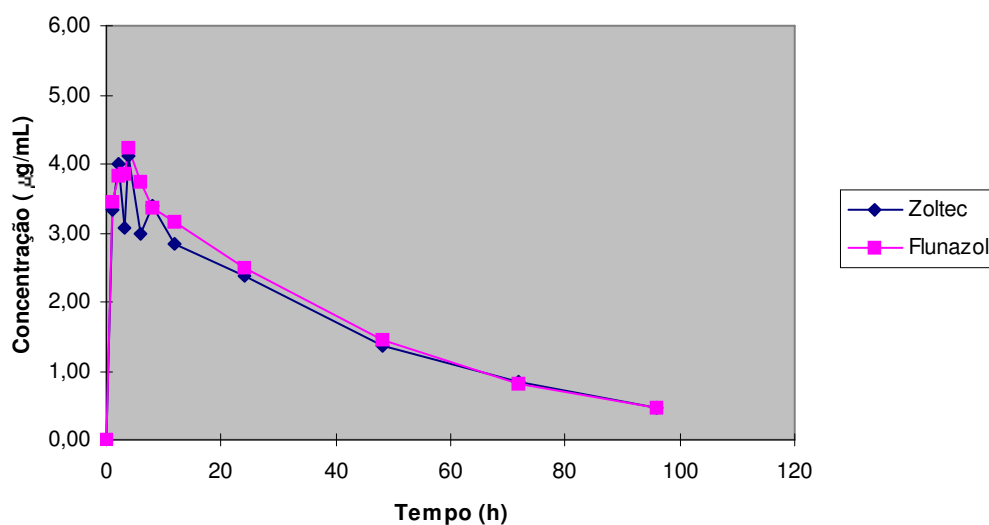


Figura A3.10: Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 10.

Tabela A3.20: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 10.

Produto	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µgxh/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h ⁻¹)
Zoltec®	4,12	4,00	177,86	31,50	0,0220
Flunazol®	4,24	4,00	185,96	30,66	0,0226

Tabela A3.21: Concentrações plasmáticas de fluconazol após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 11. Cada valor representa a média de duas determinações.

Produto	Concentração (µg/mL)											
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Zoltec®	0,00	1,57	3,32	3,78	4,39	3,75	3,01	2,49	1,70	0,83	0,58	0,25
Flunazol®	0,00	2,84	3,86	3,63	3,89	3,75	3,29	2,84	2,13	0,89	0,50	0,28

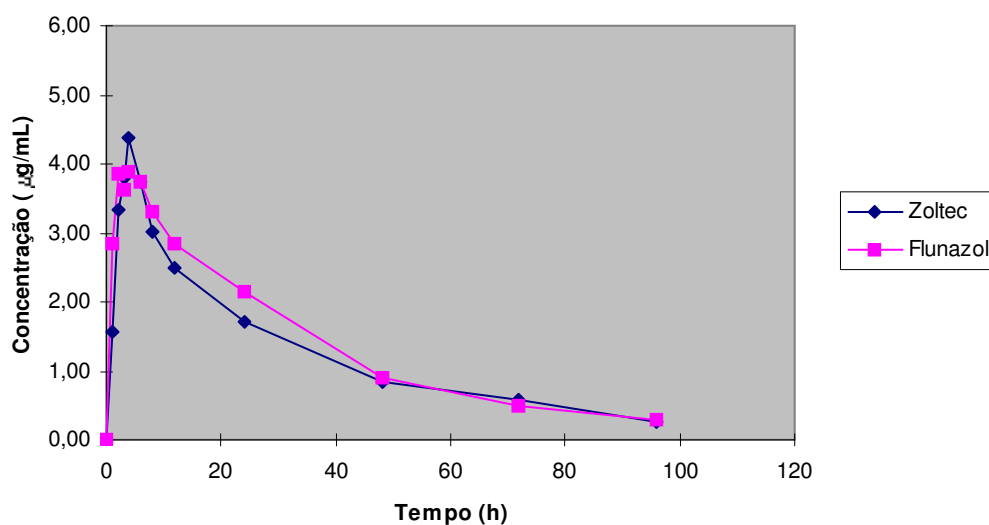


Figura A3.11: Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 11.

Tabela A3.22: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 11.

Produto	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µg·h/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h ⁻¹)
Zoltec®	4,39	4,00	128,66	25,76	0,0269
Flunazol®	3,89	4,00	141,06	24,32	0,0285

Tabela A3.23: Concentrações plasmáticas de fluconazol após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 12. Cada valor representa a média de duas determinações.

Produto	Concentração (µg/mL)											
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Zoltec®	0,00	2,11	2,76	2,58	2,70	2,42	2,42	2,00	1,80	0,98	0,59	0,34
Flunazol®	0,00	2,62	2,84	2,60	2,87	2,38	2,26	2,34	1,79	1,04	0,62	0,33

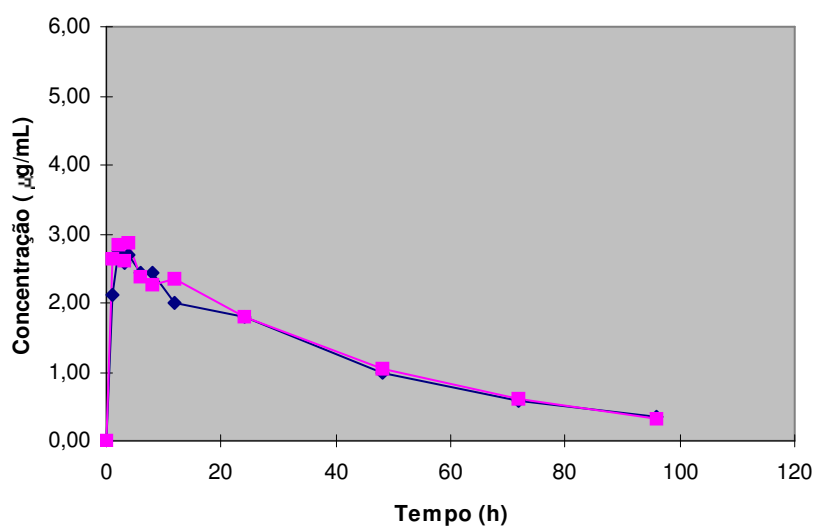


Figura A3.12: Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 12.

Tabela A3.24: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 12.

Produto	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µg·h/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h ⁻¹)
Zoltec®	2,76	2,00	129,06	31,50	0,0220
Flunazol®	2,87	4,00	133,04	30,13	0,0230

Tabela A3.25: Concentrações plasmáticas de fluconazol após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 13. Cada valor representa a média de duas determinações.

Produto	Concentração (µg/mL)											
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Zoltec®	0,00	2,38	2,54	2,52	2,32	2,20	1,99	2,19	1,71	0,97	0,52	0,24
Flunazol®	0,00	2,59	2,49	2,38	2,69	2,40	2,01	2,08	1,61	0,85	0,47	0,31

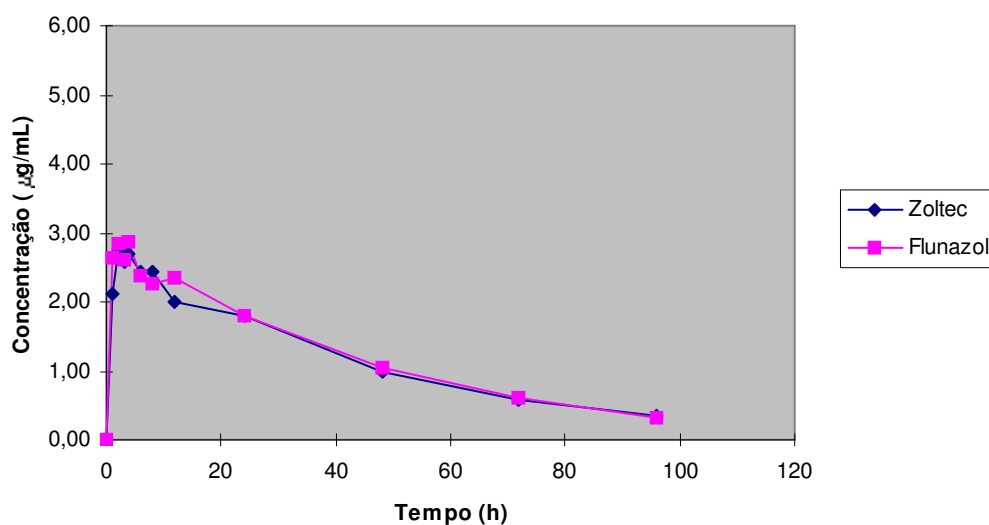


Figura A3.13: Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 13.

Tabela A3.26: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 13.

Produto	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µg·h/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h ⁻¹)
Zoltec®	2,54	2,00	117,37	26,45	0,0262
Flunazol®	2,69	4,00	116,01	27,61	0,0251

Tabela A3.27: Concentrações plasmáticas de fluconazol após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 14. Cada valor representa a média de duas determinações.

Produto	Concentração (µg/mL)											
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Zoltec®	0,00	3,20	3,24	3,68	3,70	3,22	2,79	2,63	2,47	1,26	0,49	0,30
Flunazol®	0,00	3,04	3,80	3,76	3,59	2,91	2,75	2,65	2,10	1,12	0,59	0,25

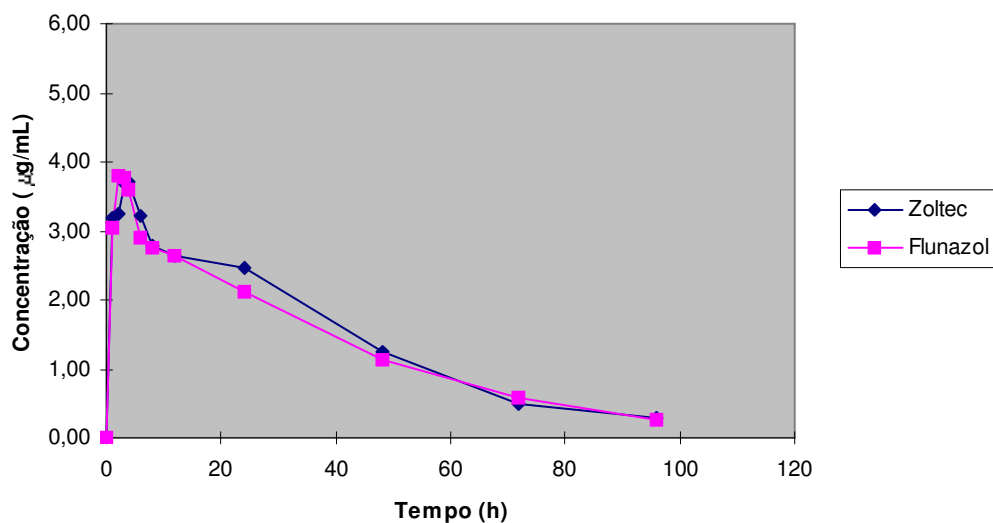


Figura A3.14: Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 14.

Tabela A3.28: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 14.

Produto	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µg·h/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Zoltec®	3,70	4,00	151,78	23,02	0,0301
Flunazol®	3,80	2,00	141,94	24,75	0,0280

Tabela A3.29: Concentrações plasmáticas de fluconazol após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 15. Cada valor representa a média de duas determinações.

Produto	Concentração (µg/mL)											
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Zoltec®	0,00	1,12	2,04	2,30	2,12	1,91	1,91	1,82	1,10	0,61	0,39	0,17
Flunazol®	0,00	1,82	2,06	2,04	2,10	1,81	1,45	1,38	1,22	0,56	0,41	0,21

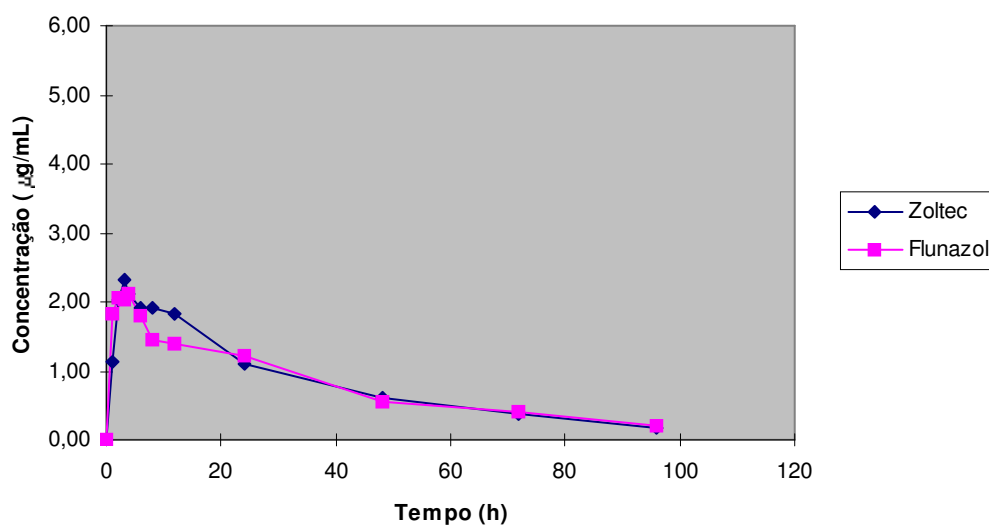


Figura A3.15: Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 15.

Tabela A3.30: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 15.

Produto	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µg·h/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h ⁻¹)
Zoltec®	2,30	3,00	85,04	25,96	0,0267
Flunazol®	2,10	4,00	85,15	30,66	0,0226

Tabela A3.31: Concentrações plasmáticas de fluconazol após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 16. Cada valor representa a média de duas determinações.

Produto	Concentração (µg/mL)											
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Zoltec®	0,00	2,11	2,26	2,42	2,03	2,22	1,97	1,72	1,22	0,75	0,43	0,31
Flunazol®	0,00	2,99	2,76	2,60	2,43	2,22	2,10	2,06	1,61	0,95	0,52	0,35

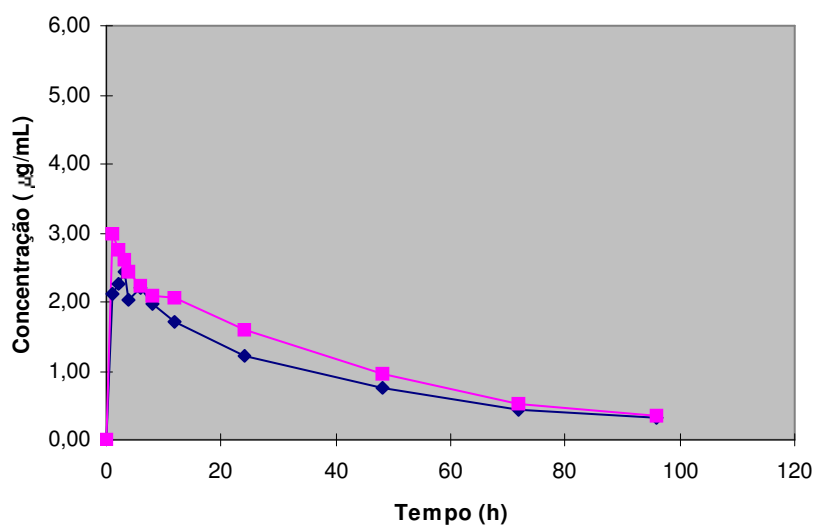


Figura A3.16: Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 16.

Tabela A3.32: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 16.

Produto	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µg·h/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h ⁻¹)
Zoltec®	2,42	3,00	102,37	32,54	0,0213
Flunazol®	2,99	1,00	123,91	32,23	0,0215

Tabela A3.33: Concentrações plasmáticas de fluconazol após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 17. Cada valor representa a média de duas determinações.

Produto	Concentração (µg/mL)											
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Zoltec®	0,00	3,92	4,16	4,17	4,52	4,28	3,73	3,36	2,57	1,18	0,60	0,32
Flunazol®	0,00	4,10	3,97	4,03	3,86	3,70	3,45	3,10	2,31	1,08	0,55	0,26

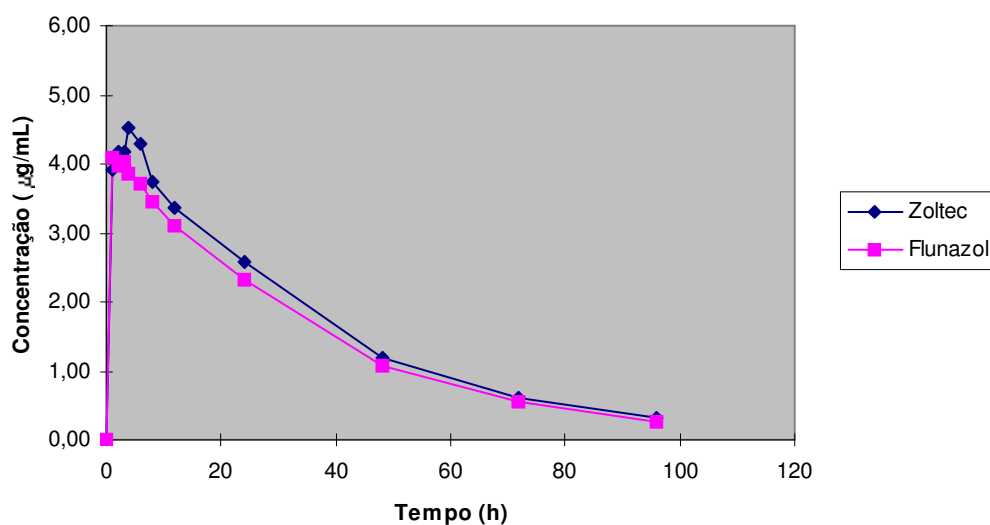


Figura A3.17: Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 17.

Tabela A3.34: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 17.

Produto	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µg·h/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Zoltec®	4,52	4,00	169,76	24,40	0,0284
Flunazol®	4,10	1,00	153,15	23,57	0,0294

Tabela A3.35: Concentrações plasmáticas de fluconazol após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 18. Cada valor representa a média de duas determinações.

Produto	Concentração (µg/mL)											
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Zoltec®	0,00	3,61	4,49	4,05	4,17	3,43	3,49	3,20	2,27	1,08	0,46	0,17
Flunazol®	0,00	2,94	4,32	4,42	3,97	3,76	2,98	2,57	1,87	0,84	0,36	0,18

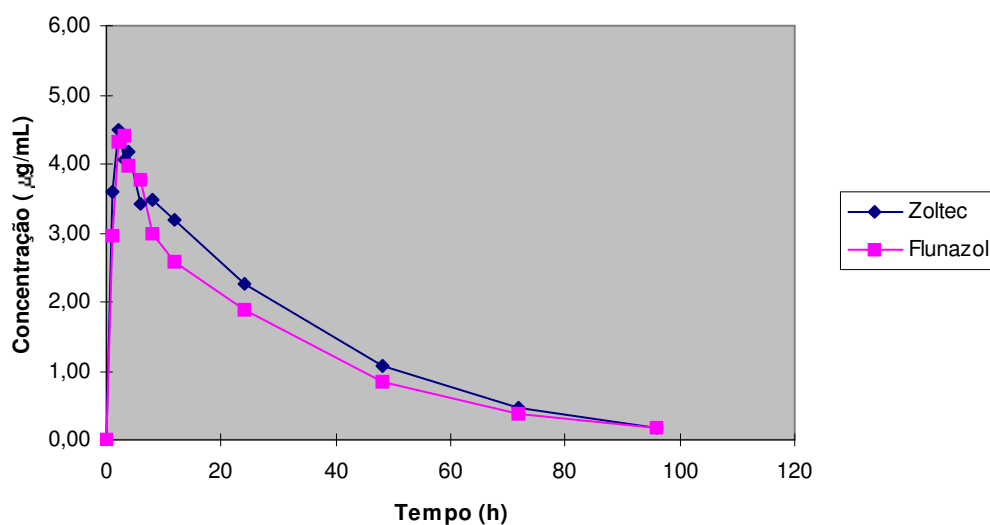


Figura A3.18: Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 18.

Tabela A3.36: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 18.

Produto	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µg·h/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h ⁻¹)
Zoltec®	4,49	2,00	146,08	20,44	0,0339
Flunazol®	4,42	3,00	125,18	21,59	0,0321

Tabela A3.37: Concentrações plasmáticas de fluconazol após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 19. Cada valor representa a média de duas determinações.

Produto	Concentração (µg/mL)											
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Zoltec®	0,00	2,27	3,55	3,39	3,44	3,43	2,88	2,53	1,84	0,96	0,45	0,23
Flunazol®	0,00	2,73	3,47	3,59	3,41	3,28	2,92	2,82	1,93	1,00	0,57	0,26

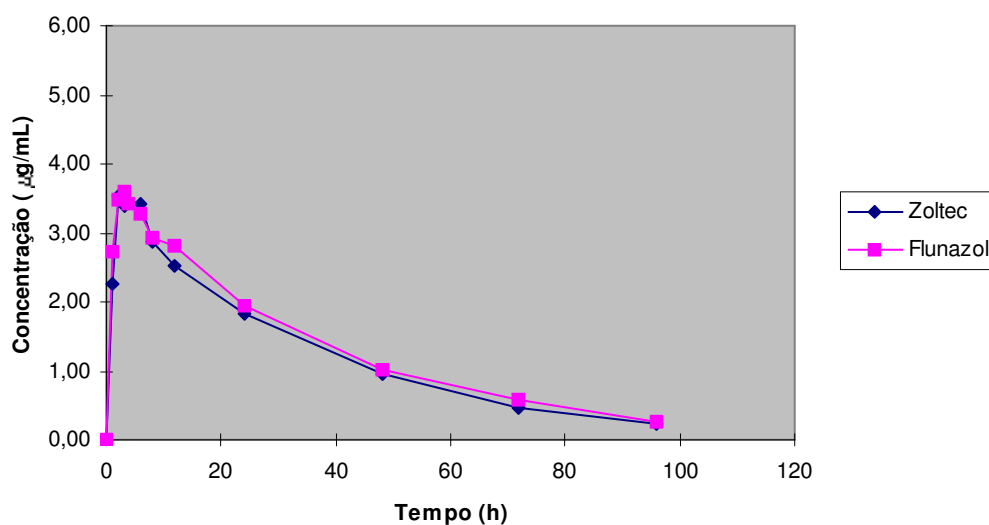


Figura A3.19: Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 19.

Tabela A3.38: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 19.

Produto	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µg·h/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Zoltec®	3,55	2,00	127,68	23,98	0,0289
Flunazol®	3,59	3,00	138,15	25,48	0,0272

Tabela A3.39: Concentrações plasmáticas de fluconazol após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 20. Cada valor representa a média de duas determinações.

Produto	Concentração (µg/mL)											
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Zoltec®	0,00	2,80	4,18	3,92	3,82	3,69	3,40	2,80	2,02	1,17	0,71	0,41
Flunazol®	0,00	2,89	4,48	3,98	4,05	3,48	4,21	3,75	2,72	1,88	0,98	0,56

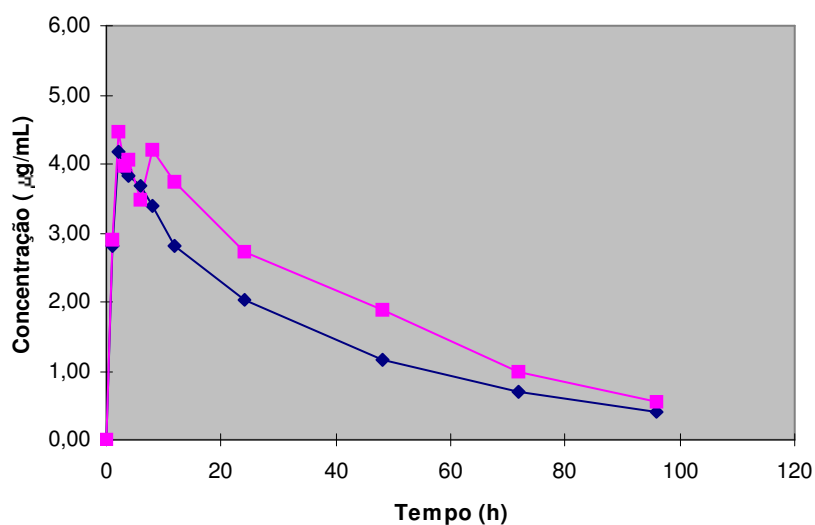


Figura A3.20: Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 20.

Tabela A3.40: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 20.

Produto	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µg·h/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h ⁻¹)
Zoltec®	4,18	2,00	160,39	29,62	0,0234
Flunazol®	4,48	2,00	216,61	30,94	0,0224

Tabela A3.41: Concentrações plasmáticas de fluconazol após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 21. Cada valor representa a média de duas determinações.

Produto	Concentração (µg/mL)											
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Zoltec®	0,00	0,55	2,73	3,10	2,91	2,69	2,42	2,46	1,81	1,15	0,69	0,45
Flunazol®	0,00	1,77	3,38	2,70	3,44	2,82	2,28	2,25	1,75	0,79	0,55	0,37

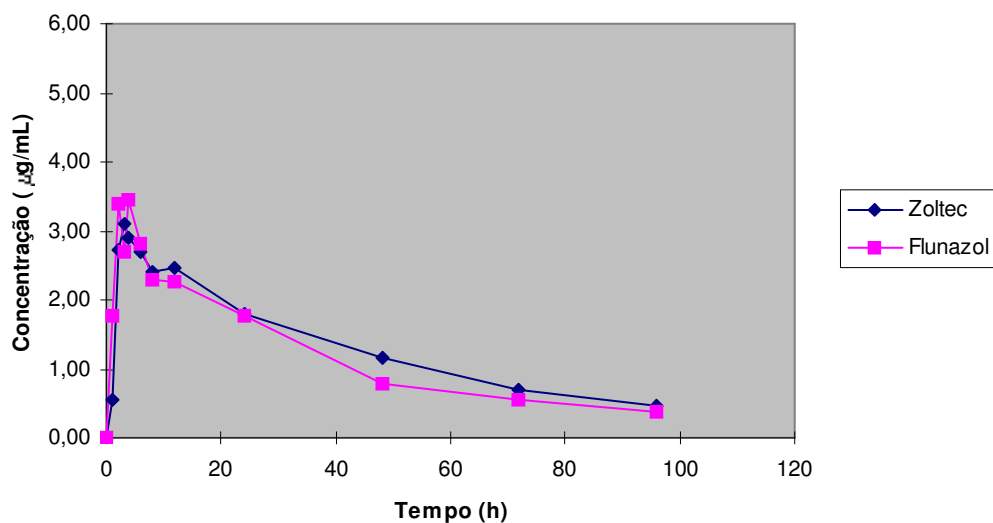


Figura A3.21: Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 21.

Tabela A3.42: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 21.

Produto	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µg·h/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Zoltec®	3,10	3,00	147,62	34,48	0,0201
Flunazol®	3,44	4,00	128,33	31,50	0,0220

Tabela A3.43: Concentrações plasmáticas de fluconazol após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 22. Cada valor representa a média de duas determinações.

Produto	Concentração (µg/mL)											
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Zoltec®	0,00	0,55	2,73	3,10	2,91	2,69	2,42	2,46	1,81	1,15	0,69	0,45
Flunazol®	0,00	3,72	3,43	3,16	3,28	2,94	2,72	2,32	1,75	0,96	0,56	0,27

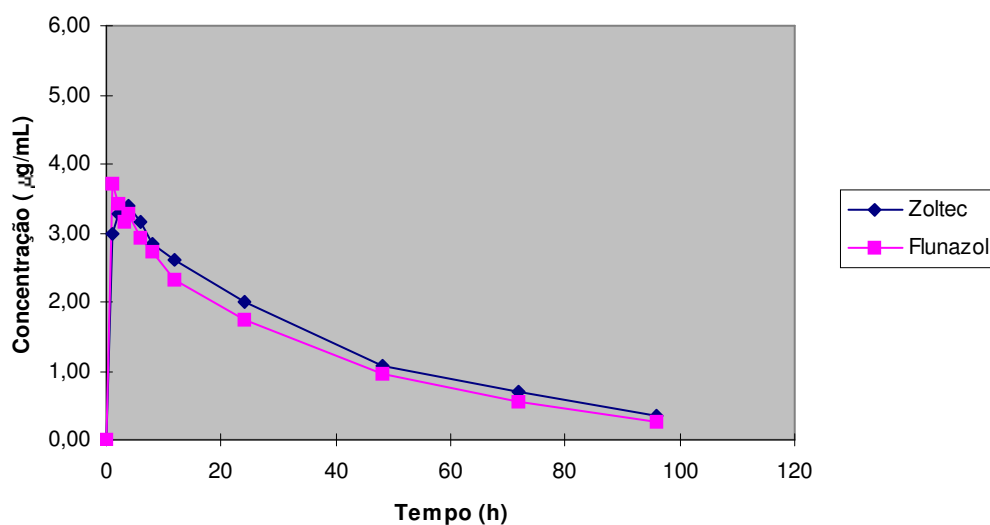


Figura A3.22: Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 22.

Tabela A3.44: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 22.

Produto	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µg·h/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Zoltec®	3,39	4,00	149,34	30,00	0,0231
Flunazol®	3,72	1,00	129,51	27,18	0,0255

Tabela A3.45: Concentrações plasmáticas de fluconazol após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 23. Cada valor representa a média de duas determinações.

Produto	Concentração (µg/mL)											
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Zoltec®	0,00	1,50	3,28	3,88	4,14	3,97	3,42	2,87	2,65	1,21	0,72	0,51
Flunazol®	0,00	4,16	4,12	3,99	3,86	3,83	3,11	3,10	2,55	1,52	0,73	0,45

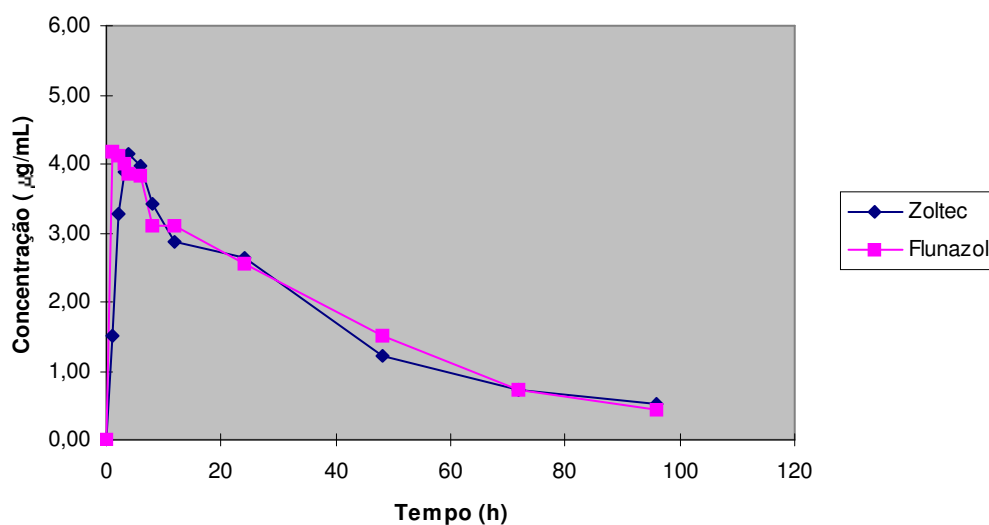


Figura A3.23: Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 23.

Tabela A3.46: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 23.

Produto	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µg·h/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Zoltec®	4,14	4,00	178,84	30,94	0,0224
Flunazol®	4,16	1,00	184,57	30,13	0,0230

Tabela A3.47: Concentrações plasmáticas de fluconazol após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 24. Cada valor representa a média de duas determinações.

Produto	Concentração (µg/mL)											
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Zoltec®	0,00	3,45	4,40	4,61	4,62	4,15	3,99	3,68	2,81	1,71	1,09	0,64
Flunazol®	0,00	4,31	4,65	4,70	4,65	3,93	4,30	3,59	2,84	1,48	0,91	0,44

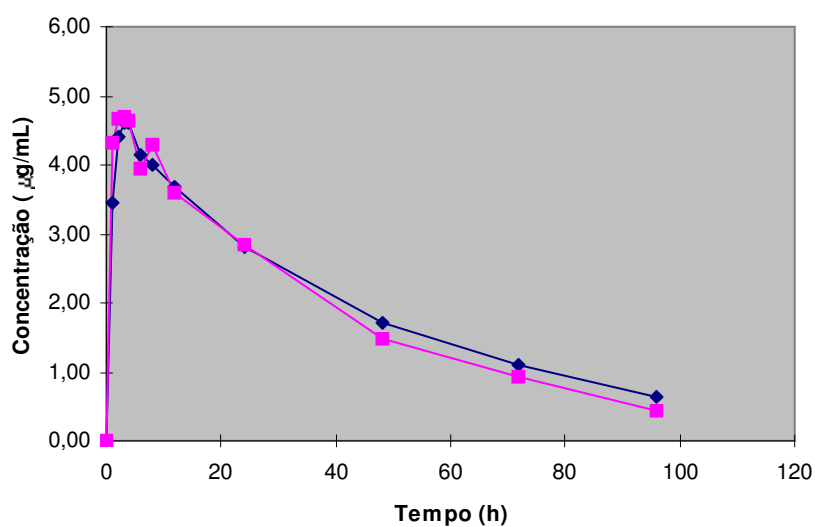


Figura A3.24: Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 24.

Tabela A3.48: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 24.

Produto	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µg·h/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h ⁻¹)
Zoltec®	4,62	4,00	225,92	33,64	0,0206
Flunazol®	4,70	3,00	201,57	27,72	0,0250

Tabela A3.49: Concentrações plasmáticas de fluconazol após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 25. Cada valor representa a média de duas determinações.

Produto	Concentração (µg/mL)											
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Zoltec®	0,00	3,62	3,95	3,48	3,85	3,76	3,46	2,80	2,30	1,20	0,51	0,23
Flunazol®	0,00	3,22	3,95	4,06	3,84	3,37	3,40	3,08	2,17	0,84	0,46	0,24

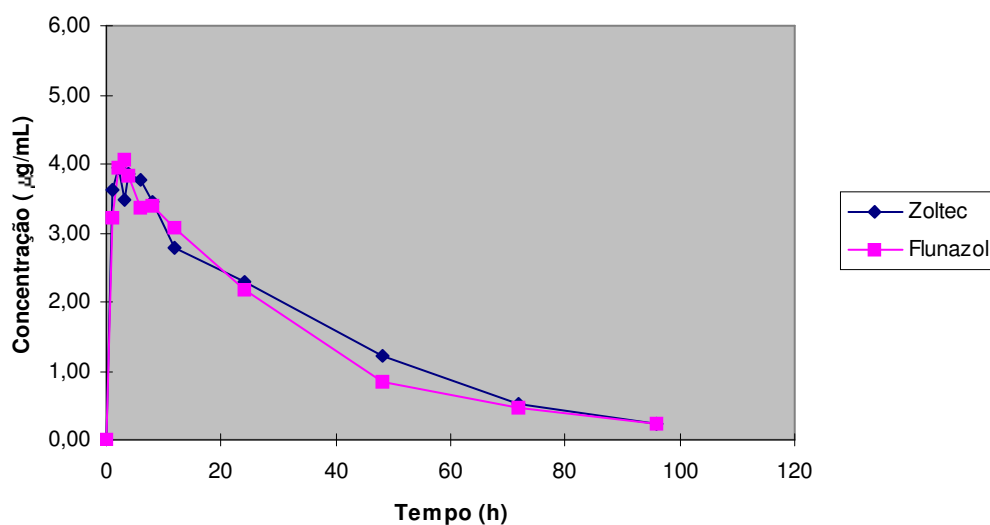


Figura A3.25: Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 25.

Tabela A3.50: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 25.

Produto	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µg·h/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Zoltec®	3,95	2,00	149,96	22,87	0,0303
Flunazol®	4,06	3,00	139,51	22,57	0,0307

Tabela A3.51: Concentrações plasmáticas de fluconazol após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 26. Cada valor representa a média de duas determinações.

Produto	Concentração (µg/mL)											
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Zoltec®	0,00	0,51	2,96	3,18	3,49	2,89	3,04	2,62	2,41	1,30	0,84	0,56
Flunazol®	0,00	4,52	3,64	3,35	3,38	2,75	2,68	2,66	1,93	1,31	0,77	0,47

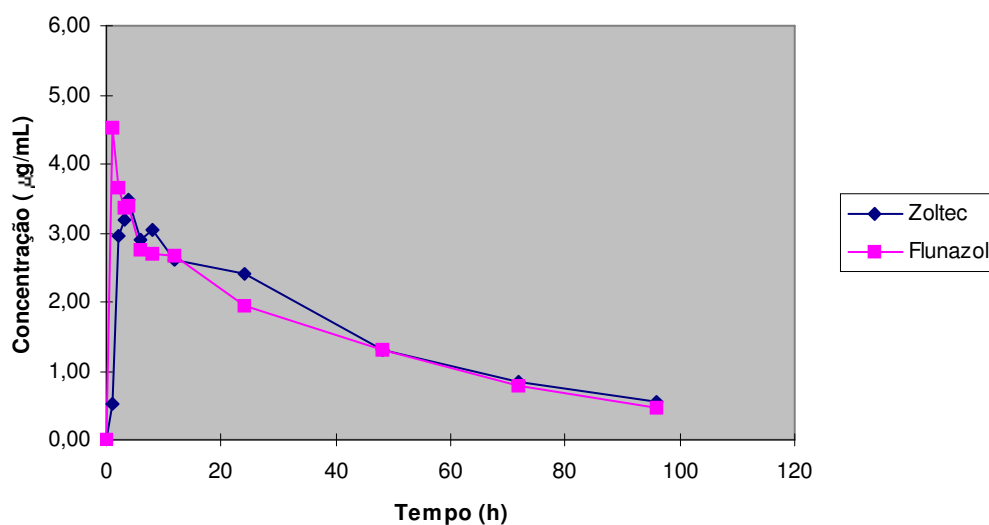


Figura A3.26: Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 26.

Tabela A3.52: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 26.

Produto	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µg·h/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Zoltec®	3,49	4,00	178,16	35,72	0,0194
Flunazol®	4,52	1,00	165,79	34,82	0,0199

Tabela A3.53: Concentrações plasmáticas de fluconazol após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 27. Cada valor representa a média de duas determinações.

Produto	Concentração (µg/mL)											
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Zoltec®	0,00	3,09	2,40	2,43	2,53	2,25	2,32	1,72	1,67	0,97	0,42	0,26
Flunazol®	0,00	3,13	2,25	2,17	2,00	2,07	1,89	1,63	1,23	0,63	0,49	0,28

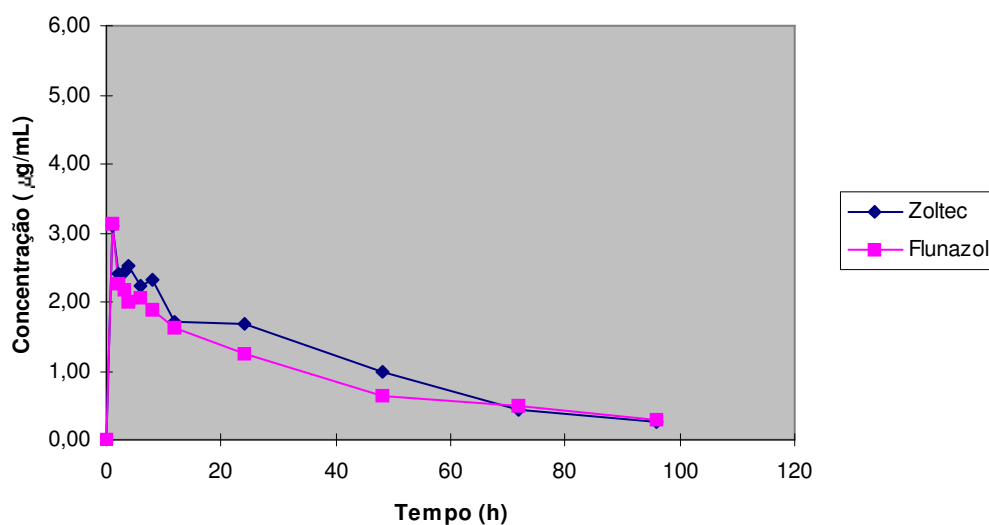


Figura A3.27: Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 27.

Tabela A3.54: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 27.

Produto	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µg·h/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h ⁻¹)
Zoltec®	3,09	1,00	114,39	28,40	0,0244
Flunazol®	3,13	1,00	99,29	32,84	0,0211

Tabela A3.55: Concentrações plasmáticas de fluconazol após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 28. Cada valor representa a média de duas determinações.

Produto	Concentração (µg/mL)											
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Zoltec®	0,00	2,04	2,69	2,14	2,16	1,81	1,99	1,84	1,57	0,84	0,45	0,38
Flunazol®	0,00	1,83	2,37	2,54	2,64	2,54	2,26	2,12	1,66	0,97	0,64	0,42

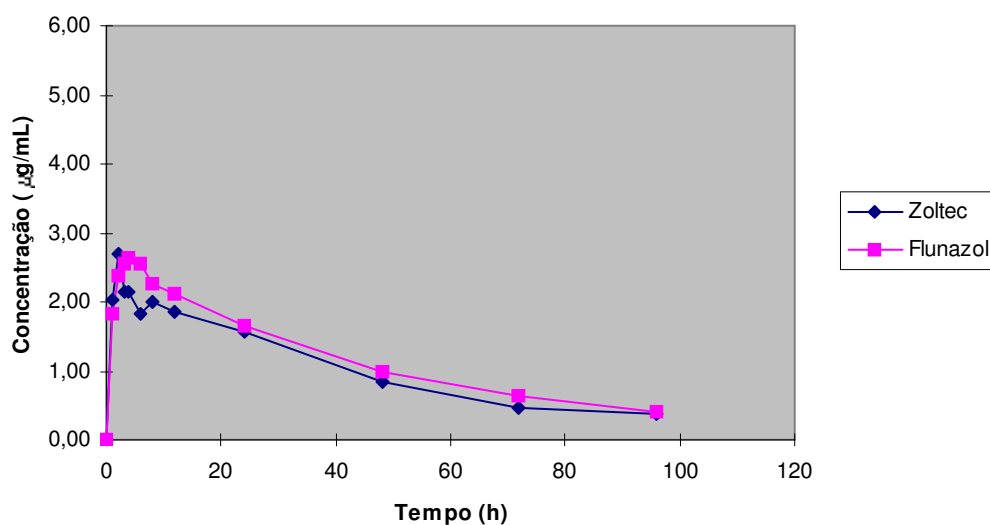


Figura A3.28: Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 28.

Tabela A3.56: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg – Sintofarma, lote 0174) ao voluntário 28.

Produto	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µg·h/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h ⁻¹)
Zoltec®	2,29	2,00	116,65	33,97	0,0204
Flunazol®	2,64	4,00	134,57	35,54	0,0195

Tabela A3.57: Concentrações plasmáticas de fluconazol após administração do produto referência (Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 60492010F) aos voluntários. Cada valor representa a média de duas determinações. D.P. = desvio padrão; C.V. = coeficiente de variação.

Vol.	Concentração (µg/mL)											
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
1	0,00	3,01	3,14	3,42	3,12	2,23	2,29	2,15	1,70	0,91	0,46	0,29
2	0,00	2,57	2,52	2,82	2,75	2,72	2,29	2,29	1,83	1,17	0,87	0,50
3	0,00	2,65	3,26	3,22	3,25	2,88	3,09	2,75	2,02	1,23	0,73	0,46
4	0,00	4,18	4,69	4,79	5,43	4,42	3,91	3,65	2,85	1,96	1,20	0,73
5	0,00	1,25	2,49	3,46	4,18	3,67	3,57	3,32	2,86	1,50	1,01	0,62
6	0,00	2,98	3,46	3,63	3,55	2,96	2,96	2,96	2,13	1,12	0,61	0,47
7	0,00	4,47	4,18	3,60	3,90	3,29	2,75	2,89	1,89	1,13	0,52	0,27
8	0,00	3,53	4,17	4,29	4,27	3,76	3,41	2,75	2,38	1,49	0,87	0,51
9	0,00	1,58	2,65	2,82	2,96	2,73	2,63	2,47	1,94	1,15	0,67	0,44
10	0,00	3,34	3,99	3,06	4,12	2,97	3,40	2,85	2,39	1,36	0,84	0,46
11	0,00	1,57	3,32	3,78	4,39	3,75	3,01	2,49	1,70	0,83	0,58	0,25
12	0,00	2,11	2,76	2,58	2,70	2,42	2,42	2,00	1,80	0,98	0,59	0,34
13	0,00	2,38	2,54	2,52	2,32	2,20	1,99	2,19	1,71	0,97	0,52	0,24
14	0,00	3,20	3,24	3,68	3,70	3,22	2,79	2,63	2,47	1,26	0,49	0,30
15	0,00	1,12	2,04	2,30	2,12	1,91	1,91	1,82	1,10	0,61	0,39	0,17
16	0,00	2,11	2,26	2,42	2,03	2,22	1,97	1,72	1,22	0,75	0,43	0,31
17	0,00	3,92	4,16	4,17	4,52	4,28	3,73	3,36	2,57	1,18	0,60	0,32
18	0,00	3,61	4,49	4,05	4,17	3,43	3,49	3,20	2,27	1,08	0,46	0,17
19	0,00	2,27	3,55	3,39	3,44	3,43	2,88	2,53	1,84	0,96	0,45	0,23
20	0,00	2,80	4,18	3,92	3,82	3,69	3,40	2,80	2,02	1,17	0,71	0,41
21	0,00	0,55	2,73	3,10	2,91	2,69	2,42	2,46	1,81	1,15	0,69	0,45
22	0,00	3,00	3,27	3,30	3,39	3,15	2,84	2,60	2,01	1,08	0,71	0,36
23	0,00	1,50	3,28	3,88	4,14	3,97	3,42	2,87	2,65	1,21	0,72	0,51
24	0,00	3,45	4,40	4,61	4,62	4,15	3,99	3,68	2,81	1,71	1,09	0,64
25	0,00	3,62	3,95	3,48	3,85	3,76	3,46	2,80	2,30	1,20	0,51	0,23
26	0,00	0,51	2,96	3,18	3,49	2,89	3,04	2,62	2,41	1,30	0,84	0,56
27	0,00	3,09	2,40	2,43	2,53	2,25	2,32	1,72	1,67	0,97	0,42	0,26
28	0,00	2,04	2,69	2,14	2,16	1,81	1,99	1,84	1,57	0,84	0,45	0,38
Média	0,00	2,59	3,31	3,36	3,49	3,10	2,91	2,62	2,07	1,15	0,66	0,39
D.P.	0,00	1,05	0,76	0,70	0,86	0,73	0,62	0,54	0,46	0,28	0,21	0,15
C.V. (%)	0,00	40,54	22,96	20,83	24,64	23,55	21,31	20,61	22,22	24,35	31,82	38,46

Tabela A3.58: Concentrações plasmáticas de fluconazol após administração do produto teste (Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lote 0174) aos voluntários. Cada valor representa a média de duas determinações. D.P. = desvio padrão; C.V. = coeficiente de variação.

Vol.	Concentração (µg/mL)											
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
1	0,00	0,92	2,39	3,32	3,45	2,83	2,57	2,19	2,03	0,98	0,58	0,38
2	0,00	2,41	2,99	2,56	2,35	2,58	2,26	1,97	1,89	1,07	0,71	0,47
3	0,00	3,38	3,62	3,75	3,91	3,77	3,65	3,23	2,38	1,33	0,74	0,43
4	0,00	4,08	4,51	4,63	4,42	4,12	4,43	4,14	2,72	2,06	1,28	0,67
5	0,00	0,35	1,46	2,33	3,98	3,55	3,28	3,17	2,62	1,61	0,99	0,68
6	0,00	3,91	3,49	3,10	3,12	2,89	3,20	2,55	2,20	1,38	0,90	0,48
7	0,00	3,77	4,55	3,51	4,21	3,91	3,62	2,74	2,43	1,14	0,72	0,40
8	0,00	4,10	5,05	4,64	5,15	4,62	4,07	3,15	2,66	1,30	0,88	0,46
9	0,00	0,56	2,21	2,74	2,84	2,50	2,50	2,05	1,77	0,95	0,58	0,39
10	0,00	3,45	3,82	3,87	4,24	3,75	3,36	3,16	2,50	1,45	0,81	0,47
11	0,00	2,84	3,86	3,63	3,89	3,75	3,29	2,84	2,13	0,89	0,50	0,28
12	0,00	2,62	2,84	2,60	2,87	2,38	2,26	2,34	1,79	1,04	0,62	0,33
13	0,00	2,59	2,49	2,38	2,69	2,40	2,01	2,08	1,61	0,85	0,47	0,31
14	0,00	3,04	3,80	3,76	3,59	2,91	2,75	2,65	2,10	1,12	0,59	0,25
15	0,00	1,82	2,06	2,04	2,10	1,81	1,45	1,38	1,22	0,56	0,41	0,21
16	0,00	2,99	2,76	2,60	2,43	2,22	2,10	2,06	1,61	0,95	0,52	0,35
17	0,00	4,10	3,97	4,03	3,86	3,70	3,45	3,10	2,31	1,08	0,55	0,26
18	0,00	2,94	4,32	4,42	3,97	3,76	2,98	2,57	1,87	0,84	0,36	0,18
19	0,00	2,73	3,47	3,59	3,41	3,28	2,92	2,82	1,93	1,00	0,57	0,26
20	0,00	2,89	4,48	3,98	4,05	3,48	4,21	3,75	2,72	1,88	0,98	0,56
21	0,00	1,77	3,38	2,70	3,44	2,82	2,28	2,25	1,75	0,79	0,55	0,37
22	0,00	3,72	3,43	3,16	3,28	2,94	2,72	2,32	1,75	0,96	0,56	0,27
23	0,00	4,16	4,12	3,99	3,86	3,83	3,11	3,10	2,55	1,52	0,73	0,45
24	0,00	4,31	4,65	4,70	4,65	3,93	4,30	3,59	2,84	1,48	0,91	0,44
25	0,00	3,22	3,95	4,06	3,84	3,37	3,40	3,08	2,17	0,84	0,46	0,24
26	0,00	4,52	3,64	3,35	3,38	2,75	2,68	2,66	1,93	1,31	0,77	0,47
27	0,00	3,13	2,25	2,17	2,00	2,07	1,89	1,63	1,23	0,63	0,49	0,28
28	0,00	1,83	2,37	2,54	2,64	2,54	2,26	2,12	1,66	0,97	0,64	0,42
Média	0,00	2,93	3,43	3,36	3,49	3,16	2,96	2,67	2,08	1,14	0,67	0,38
D.P.	0,00	1,11	0,92	0,80	0,78	0,71	0,77	0,64	0,44	0,35	0,21	0,13
C.V. (%)	0,00	37,88	26,82	23,81	22,35	22,47	26,01	23,97	21,15	30,70	31,34	34,21

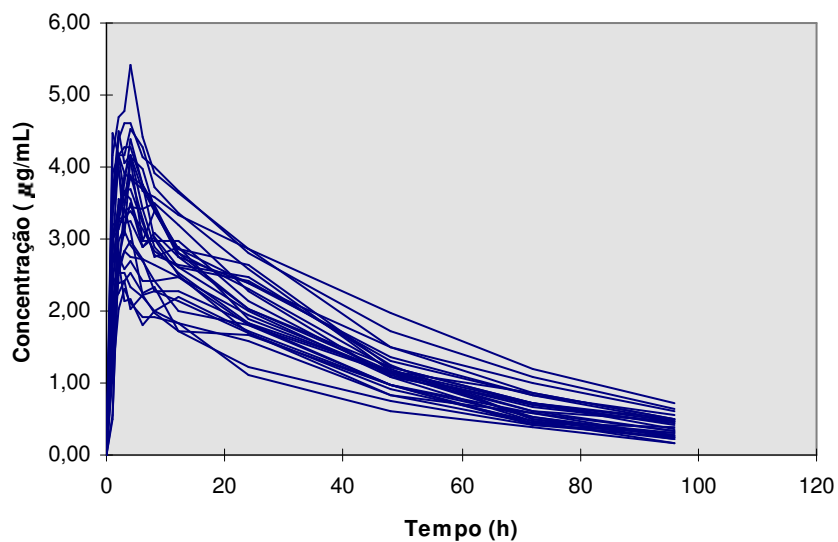


Figura A3.29: Curvas de decaimento plasmático após administração do produto referência (Zoltec® 150 mg – Pfizer, lote 60492010F) a voluntários sadios (n = 28).

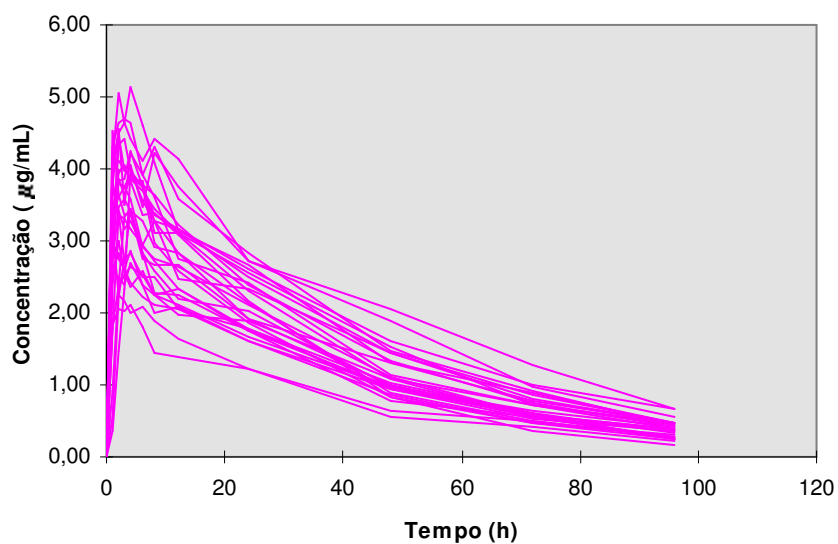


Figura A3.30: Curvas de decaimento plasmático após administração do produto teste (Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lote 0174) a voluntários sadios (n = 28).

Tabela A3.59: Parâmetros farmacocinéticos relativos à absorção após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lote 0174) a voluntários sadios. D.P. = desvio padrão; C.V. = coeficiente de variação.

Voluntário	Zoltec® 150 mg lote 60492010F			Flunazol® 150 mg lote 0174		
	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _T (µgxh/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _T (µgxh/mL)
1	3,42	3,00	121,35	3,45	4,00	138,61
2	2,82	3,00	159,24	2,99	2,00	147,68
3	3,26	2,00	161,21	3,91	4,00	176,22
4	5,43	4,00	245,99	4,63	3,00	244,66
5	4,18	4,00	207,49	3,98	4,00	206,49
6	3,63	3,00	160,23	3,91	1,00	174,68
7	4,47	1,00	142,40	4,55	2,00	168,51
8	4,29	3,00	188,68	5,15	4,00	194,08
9	2,96	4,00	149,80	2,84	4,00	130,43
10	4,12	4,00	177,86	4,24	4,00	185,96
11	4,39	4,00	128,66	3,89	4,00	141,06
12	2,76	2,00	129,06	2,87	4,00	133,04
13	2,54	2,00	117,37	2,69	4,00	116,01
14	3,70	4,00	151,78	3,80	2,00	141,94
15	2,30	3,00	85,04	2,10	4,00	85,15
16	2,42	3,00	102,37	2,99	1,00	123,91
17	4,52	4,00	169,76	4,10	1,00	153,15
18	4,49	2,00	146,08	4,42	3,00	125,18
19	3,55	2,00	127,68	3,59	3,00	138,15
20	4,18	2,00	160,39	4,48	2,00	216,61
21	3,10	3,00	147,62	3,44	4,00	128,33
22	3,39	4,00	149,34	3,72	1,00	129,51
23	4,14	4,00	178,84	4,16	1,00	184,57
24	4,62	4,00	225,92	4,70	3,00	201,57
25	3,95	2,00	149,96	4,06	3,00	139,51
26	3,49	4,00	178,16	4,52	1,00	165,79
27	3,09	1,00	114,39	3,13	1,00	99,29
28	2,69	2,00	116,65	2,64	4,00	134,57
Média	3,64	2,96	153,33	3,75	2,79	154,45
D.P.	0,79	1,00	35,96	0,75	1,26	36,81
C.V. (%)	21,70	33,78	23,45	20,00	45,16	23,83

Tabela A3.60: Parâmetros farmacocinéticos relativos à eliminação após administração dos produtos referência (Zoltec® 150 mg - Pfizer, lote 60492010F) e teste (Flunazol® 150 mg - Sintofarma, lote 0174) a voluntários sadios. D.P. = desvio padrão; C.V. = coeficiente de variação.

Voluntário	Zoltec® 150 mg lote 60492010F		Flunazol® 150 mg lote 0174	
	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h ⁻¹)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h ⁻¹)
1	28,40	0,0244	31,36	0,0221
2	40,29	0,0172	38,50	0,0180
3	32,08	0,0216	28,52	0,0243
4	36,67	0,0189	33,97	0,0204
5	34,14	0,0203	37,26	0,0186
6	30,66	0,0226	34,14	0,0203
7	24,75	0,0280	28,52	0,0243
8	33,97	0,0204	30,26	0,0229
9	33,48	0,0207	32,84	0,0211
10	31,50	0,0220	30,66	0,0226
11	25,76	0,0269	24,32	0,0285
12	31,50	0,0220	30,13	0,0230
13	26,45	0,0262	27,61	0,0251
14	23,02	0,0301	24,75	0,0280
15	25,96	0,0267	30,66	0,0226
16	32,54	0,0213	32,23	0,0215
17	24,40	0,0284	23,57	0,0294
18	20,44	0,0339	21,59	0,0321
19	23,98	0,0289	25,48	0,0272
20	29,62	0,0234	30,94	0,0224
21	34,48	0,0201	31,50	0,0220
22	30,00	0,0231	27,18	0,0255
23	30,94	0,0224	30,13	0,0230
24	33,64	0,0206	27,72	0,0250
25	22,87	0,0303	22,57	0,0307
26	35,72	0,0194	34,82	0,0199
27	28,40	0,0244	32,84	0,0211
28	33,97	0,0204	35,54	0,0195
Média	29,99	0,0237	29,99	0,0236
D.P.	4,84	0,0041	4,34	0,0036
C.V. (%)	16,14	17,29	14,47	15,25

