

KARISA CRISTINA RODRIGUES BELOTTO

Comparação da bioequivalência de duas formulações da risperidona

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Wagner Farid Gattaz

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Belotto, Karisa Cristina Rodrigues

Comparação da bioequivalência de duas formulações da risperidona / Karisa
Cristina Rodrigues Belotto. -- São Paulo, 2010.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Psiquiatria.

Orientador: Wagner Farid Gattaz.

Descritores: 1.Equivalência terapêutica 2.Risperidona 3.Cromatografia líquida de
alta pressão 4.Farmacocinética

USP/FM/DBD-162/10

*Ao meu amor, Diego, pela paciência e compreensão sem limites.
Aos meus pais, razão da minha existência, pelo amor e carinho
incondicional.
Amo vocês.*

A Deus, pela vida, sabedoria e oportunidades.

Ao Prof. Dr. Wagner Farid Gattaz, meu orientador, pela confiança depositada desde o início, pelo ensino e oportunidade de crescimento intelectual e profissional.

A Prof^a. Dr^a. Nádia R. Barbosa Raposo pela surpreendente orientação e amizade durante todo o trabalho.

A Aline S. Ferreira pela enorme ajuda nas horas das extrações e nos cálculos estatísticos.

A Edivani pelos mutirões para lavagens dos tubos e vials e pelos cafés reanimadores.

Ao Instituto de Psiquiatria HCFMUSP que possibilitou a realização deste estudo.

Aos clínicos, Dra. Anete H. Abdo e Dr. Paulo C. Sallet, pela ajuda no recrutamento dos voluntários e internação dos mesmos.

A equipe do Instituto do Coração HCFMUSP, pela análise dos laudos dos eletrocardiogramas.

A farmácia do Instituto de Psiquiatria HCFMUSP pela doação do medicamento utilizado neste estudo.

A equipe de enfermagem do Instituto de Psiquiatria HCFFUSP, pelo entusiasmo, energia, disponibilidade e companheirismo.

A equipe do Núcleo de Identificação e Quantificação Analítica (NIQUA) da Universidade Federal de Juiz de Fora, pelas análises das amostras.

A Eliza, secretária da pós-graduação, pelas respostas rápidas às incansáveis perguntas destes três anos.

A toda equipe de funcionários e alunos do LIM 27, por toda ajuda e companheirismo durante todos estes anos. Vocês são "helps".

Aos voluntários que participaram deste estudo, sem os quais, este não aconteceria e, a todos que direta ou indiretamente ajudaram na realização deste estudo.

*“Os fracos não tentam, os covardes desistem.
Só os fortes conquistam”.*
Autor desconhecido

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monográficas*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas	
Lista de símbolos	
Lista de siglas	
Lista de tabelas	
Lista de figuras	
Resumo	
Summary	
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Política de medicamentos no Brasil.....	1
1.2 Medicamento genérico.....	5
1.3 Biodisponibilidade e bioequivalência.....	14
1.3.1 Biodisponibilidade.....	15
1.3.1.1 Fatores que influenciam na biodisponibilidade.....	16
1.3.2 Bioequivalência.....	20
1.3.3 Realização de ensaios de bioequivalência.....	21
1.3.3.1 Padronização do ensaio.....	22
1.3.3.2 Etapa clínica.....	23
1.3.3.2.1 Tamanho da amostra.....	25
1.3.3.2.2 Seleção dos voluntários.....	26
1.3.3.3 Etapa analítica.....	26
1.3.3.4 Etapa estatística.....	28
2 RISPERIDONA	29
2.1 Histórico.....	29
2.2 Mecanismo de ação, indicações e uso.....	31
2.3 Farmacocinética.....	33
2.4 Aspectos analíticos.....	34
3 OBJETIVOS	40
3.1 Geral.....	40
3.2 Específicos.....	40
4 MATERIAL E MÉTODOS	41
4.1 Amostras.....	41

4.1.1 Comprimidos revestidos.....	41
4.1.2 Voluntários.....	41
4.1.2.1 Amostra biológica.....	43
4.1.3 Padrão de referência.....	44
4.2 Solventes, reagentes e acessórios.....	44
4.3 Métodos.....	45
4.3.1 Condições cromatográficas para quantificação do teor de RSP em comprimidos e no plasma humano.....	45
4.3.2 Validação dos métodos cromatográficos para quantificação de RSP e 9OH-RSP em comprimidos e em plasma	46
4.3.2.1 Precisão.....	47
4.3.2.2 Exatidão.....	48
4.3.2.3 Especificidade.....	48
4.3.2.4 Limites de detecção e de quantificação.....	49
4.3.2.5 Linearidade.....	50
4.3.2.6 Robustez.....	50
4.3.2.7 Estabilidade.....	51
4.3.3 Extração líquido-líquido.....	52
4.3.4 Recuperação.....	52
4.3.5 Quantificação de risperidona em comprimidos revestidos.....	52
4.3.5.1 Preparo da solução-padrão e das soluções-amostra dos comprimidos.....	53
4.3.5.2 Curva de calibração.....	53
4.3.5.3 Análise de teor de princípio ativo.....	54
4.3.6 Quantificação da RSP e 9OH-RSP em plasma humano.....	54
4.3.7 Ensaio de bioequivalência.....	54
4.3.7.1 Etapa clínica.....	54
4.3.7.2 Etapa analítica.....	56
4.3.8 Análise estatística.....	56
5 RESULTADOS.....	58
5.1 Validação do método analítico para determinação da RSP em comprimidos.....	58

5.1.2 Estabilidade das soluções-estoque.....	62
5.2 Análise de teor dos comprimidos dos medicamentos referência e testes.....	63
5.3 Validação do método analítico para determinação da RSP e 9OH-RSP em plasma humano.....	64
5.3.1 Otimização das condições cromatográficas.....	64
5.3.2 Limites de confiança do método otimizado para análise da RSP e 9OH-RSP em plasma humano.....	65
5.3.3 Especificidade.....	69
5.3.4 Recuperação.....	69
5.3.5 Estabilidade.....	69
5.3.5.1 Estabilidade em ciclos de congelamento e descongelamento.....	69
5.3.5.2 Estabilidade de curta duração.....	70
5.3.5.3 Estabilidade de longa duração.....	71
5.4 Avaliação da bioequivalência entre os medicamentos referência e teste.....	71
6 DISCUSSÃO.....	86
7 CONCLUSÕES.....	102
8 ANEXOS.....	103
9 REFERÊNCIAS.....	155

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	alanina aminotransferase
ANOVA	análise de variância
APCI	ionização química a pressão atmosférica
ASC	área sob a curva de decaimento plasmático do fármaco
ASC _{0-t}	área sobre a curva de decaimento plasmático, sanguíneo ou sérico do fármaco e/ou metabólito ativo, do tempo 0 até o tempo t, correspondente ao tempo de coleta da última amostra
ASC _{0-∞}	área sobre a curva de decaimento plasmático, sanguíneo ou sérico do fármaco e/ou metabólito ativo, extrapolada do tempo 0 ao infinito
AST	aspartato aminotransferase
Cl	<i>clearance</i> plasmático
C _{max}	concentração plasmática máxima atingida pelo fármaco após administração
D ₂	receptor dopaminérgico
ECG	eletrocardiograma
EF	estudos farmacoeconômicos
ESI	ionização por <i>electrospray</i>
et al.	e outros
HIV	vírus da imunodeficiência
IC	intervalo de confiança
IMC	índice de massa corpórea
IS	padrão interno
LC	cromatografia líquida de alta eficiência
LC-MS	cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas
MS	espectrometria de massas
RSP	risperidona
9OH-RSP	9-hidroxi-risperidona

SPE	extração em fase sólida
T3	triiodotironina
T4	tiroxina
TA	temperatura ambiente
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
TGI	trato gastrointestinal
T_{max}	tempo necessário para atingir C_{max}
TOF	tempo de vôo
TSH	hormônio estimulante da tireóide
$t_{1/2}$	tempo de meia-vida de eliminação plasmática do fármaco
Vd	volume de distribuição
5-HT	receptor serotoninérgico

LISTA DE SÍMBOLOS

°C	graus Celsius
Da	Dalton
g	gravidade
h	hora
k_{el}	constante de velocidade de eliminação do fármaco
kg	quilograma
ln	logaritmo natural
M	molar
m	metro
min	minuto
mg	miligrama
mg/mL	miligrama por mililitro
mL/min	mililitro por minuto
m/z	razão massa/carga
nº	número
N ₂	nitrogênio
ng/mL	nanograma por mililitro
nm	nanômetro
R ²	coeficiente de correlação
UV	ultravioleta
v/v	volume/volume
µg/mL	micrograma por mililitro
µL	microlitro
µm	micrômetro
>	maior que
≥	maior ou igual a
<	menor que
λ	comprimento de onda

LISTA DE SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
CAPPesq	Comissão de ética para análise de projetos de pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
CID	Código internacional de doenças
DAD	Diode array detector
DCB	Denominação comum brasileira
DCI	Denominação comum internacional
DSM	Manual diagnóstico e estatístico dos transtornos mentais
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IPQ	Instituto de Psiquiatria
OMS	Organização Mundial da Saúde
RBC	Rede Brasileira de Calibração
REBLAS	Rede Brasileira de Laboratórios Analítico-Certificadores em Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Participação dos genéricos no mercado farmacêutico mundial.....	10
Tabela 2 – Valores de pH encontrados em determinadas porções intestinais no estado de jejum e após refeição.....	18
Tabela 3 – Características antropométricas dos voluntários.....	43
Tabela 4 – Procedimento do ensaio de bioequivalência.....	55
Tabela 5 – Limites de confiança do método analítico para a quantificação de RSP em comprimidos revestidos.....	59
Tabela 6 – Variação do fluxo para análise de robustez do método analítico.....	61
Tabela 7 – Variação da coluna cromatográfica para análise de robustez do método analítico.....	61
Tabela 8 – Variação do pH da fase móvel para análise de robustez do método analítico.....	62
Tabela 9 – Estabilidade das soluções estoque em microgramas.....	62
Tabela 10 – Resultados da análise de teor dos comprimidos dos medicamentos referência e teste.....	63
Tabela 11 – Limites de confiança do método analítico para a quantificação de RSP em plasma humano.....	66
Tabela 12 – Limites de confiança do método analítico para a quantificação de 9OH-RSP em plasma humano.....	67
Tabela 13 – Parâmetros espectrométricos para análise da RSP e 9OH-RSP.....	68
Tabela 14 – Estabilidade da RSP em plasma humano após o 3 ^o ciclo de congelamento e descongelamento.....	70

Tabela 15 – Estabilidade da 9OH-RSP em plasma humano após o 3º ciclo de congelamento e descongelamento.....	70
Tabela 16 – Estabilidade da RSP e 9OH-RSP mantidas à temperatura ambiente por 24 e 48 h após o processamento.....	71
Tabela 17 – Concentrações plasmáticas médias da RSP e 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste aos 22 voluntários sadios.....	72
Tabela 18 – Valores médios dos parâmetros farmacocinéticos da fase de absorção da RSP após a administração dos produtos referência e teste aos 22 voluntários sadios.....	75
Tabela 19 – Valores médios dos parâmetros farmacocinéticos da fase de absorção da 9OH-RSP após a administração dos produtos referência e teste aos 22 voluntários sadios.....	76
Tabela 20 – Valores médios dos parâmetros farmacocinéticos da fase de eliminação plasmática da RSP após a administração dos produtos referência e teste aos 22 voluntários sadios....	77
Tabela 21 – Valores médios dos parâmetros farmacocinéticos da fase de eliminação plasmática da 9OH-RSP após a administração dos produtos referência e teste aos 22 voluntários sadios.....	78
Tabela 22 – Comparação entre os valores de logaritmo natural obtidos para os parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-120} , $ASC_{0-\infty}$ e C_{max} da RSP após a administração dos medicamentos referência e teste aos 22 voluntários.....	79
Tabela 23 – Comparação entre os valores de logaritmo natural obtidos para os parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-120} , $ASC_{0-\infty}$ e C_{max} da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste aos 22 voluntários.....	80
Tabela 24 – Resultado da ANOVA em relação ao parâmetro ASC_{0-120} da RSP, transformado em logaritmo natural, obtido após a administração dos medicamentos referência e teste aos 22 voluntários sadios.....	81

Tabela 25 – Resultado da ANOVA em relação ao parâmetro $ASC_{0-\infty}$ da RSP, transformado em logaritmo natural, obtido após a administração dos medicamentos referência e teste aos 22 voluntários sadios.....	81
Tabela 26 – Resultado da ANOVA em relação ao parâmetro C_{max} da RSP, transformado em logaritmo natural, obtido após a administração dos medicamentos referência e teste aos 22 voluntários sadios.....	82
Tabela 27 – Resultado da ANOVA em relação ao parâmetro ASC_{0-120} da 9OH-RSP, transformado em logaritmo natural, obtido após a administração dos medicamentos referência e teste aos 22 voluntários sadios.....	82
Tabela 28 – Resultado da ANOVA em relação ao parâmetro $ASC_{0-\infty}$ da 9OH-RSP, transformado em logaritmo natural, obtido após a administração dos medicamentos referência e teste aos 22 voluntários sadios.....	83
Tabela 29 – Resultado da ANOVA em relação ao parâmetro C_{max} da 9OH-RSP, transformado em logaritmo natural, obtido após a administração dos medicamentos referência e teste aos 22 voluntários sadios.....	83
Tabela 30 – Intervalos de confiança (IC 90%) para as relações entre os parâmetros farmacocinéticos para RSP ASC_{0-120} , $ASC_{0-\infty}$ e C_{max} obtidos após a administração dos medicamentos referência e testes aos 22 voluntários sadios.....	84
Tabela 31 – Intervalos de confiança (IC 90%) para as relações entre os parâmetros farmacocinéticos para 9OH-RSP ASC_{0-120} , $ASC_{0-\infty}$ e C_{max} obtidos após a administração dos medicamentos referência e teste aos 22 voluntários sadios.	84
Tabela 32 – Poder do teste estatístico para os parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-120} , $ASC_{0-\infty}$ e C_{max} da RSP após a administração dos medicamentos referência e teste aos 22 voluntários.....	85

Tabela 33 – Poder do teste estatístico para os parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-120} , $ASC_{0-\infty}$ e C_{max} da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste aos 22 voluntários.....	85
--	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Crescimento no número de registros de medicamentos genéricos no mercado brasileiro.....	11
Figura 2 – Evolução do mercado de genéricos no Brasil.....	11
Figura 3 – Ensaio modelo cruzado, aleatório.....	25
Figura 4 – Estrutura química da RSP e da 9OH-RSP.....	32
Figura 5 – Componentes e composição básica de um espectrômetro de massas.....	38
Figura 6 – Demonstração da especificidade do método analítico para quantificação da RSP em comprimidos através da não visualização de picos interferentes no tempo de retenção da RSP e comparação dos cromatogramas obtidos.....	60
Figura 7 – Modo de preparo da fase móvel.....	64
Figura 8 – Cromatogramas obtidos de A) plasma branco ao qual foi adicionado 9OH-RSP, RSP e IS e B) amostra de paciente.....	68
Figura 9 – Curva média de decaimento plasmático da RSP após a administração oral dos medicamentos referência e teste aos 22 voluntários sadios.....	73
Figura 10 – Curva média de decaimento plasmático da 9OH-RSP após a administração oral dos produtos referência e teste aos 22 voluntários sadios.....	73

BELOTTO KCR. *Comparação da bioequivalência entre duas formulações da risperidona* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2010. 165p.

Desde 1964, o Brasil tem lançado programas de políticas públicas para melhorar o acesso da população aos medicamentos considerados essenciais. Em 1999, com a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a introdução dos medicamentos genéricos no mercado brasileiro, o Brasil passou a ter três classes de medicamentos disponíveis no mercado farmacêutico: referência, similar e genérico. O objetivo deste estudo foi avaliar a bioequivalência e intercambiabilidade entre dois antipsicóticos (referência e similar) utilizados pelo Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, contendo 2 mg de risperidona. Foi desenvolvido e validado um método analítico que emprega a cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas para a determinação da risperidona (RSP) e seu principal metabólito a 9-hidroxi-risperidona (9OH-RSP) em plasma. Para se avaliar a bioequivalência entre os medicamentos foram recrutados 22 voluntários sadios, os quais participaram do estudo clínico conduzido de forma cruzada e aleatória. As coletas sanguíneas para o ensaio de bioequivalência foram realizadas em tubos heparinizados (5 mL) e os tempos de coleta foram 0 (antes da medicação); 0,25; 0,5; 1; 1,5; 3; 5; 8; 12; 24; 48; 72; 96 e 120 horas após a administração da medicação. A determinação da bioequivalência entre os dois medicamentos deu-se através da comparação dos parâmetros farmacocinéticos: concentração plasmática máxima (C_{max}), tempo para atingir a concentração plasmática máxima (T_{max}) e área sobre a curva de decaimento plasmático (ASC_T). Os resultados obtidos foram submetidos à análise de variância (ANOVA) e foi adotado o intervalo de confiança de 90% (IC 90%). Os valores médios para C_{max} , T_{max} e ASC_T para RSP para os medicamentos referência e teste foram 16,02 ng/mL; 1,5 h e 348,94 ng.h/mL e 12,65 ng/mL; 1,5 h e 286,03 ng.h/mL, respectivamente. Já os valores médios para C_{max} , T_{max} e ASC_T para 9OH-RSP para os medicamentos referência e teste foram 21,00 ng/mL; 5,0 h e 821,40 ng.h/mL e 17,85 ng/mL; 5,0 h e 632,92 ng.h/mL. Os valores de IC 90% para C_{max} e ASC_T para RSP para os medicamentos referência e teste foram 74 a 82% e 76 a 85%, respectivamente, e os valores de IC 90% para os mesmos parâmetros para 9OH-RSP foram 83 a 87% e 75 a 78%, respectivamente. Os resultados demonstraram diferenças significativas entre os medicamentos testados, o que permite concluir que os mesmos não são bioequivalentes e, portanto, não podem ser intercambiáveis.

Descritores: equivalência terapêutica, risperidona, cromatografia líquida de alta pressão, farmacocinética.

BELOTTO KCR. Comparison of bioequivalence between two formulations of risperidone [dissertation]. São Paulo: Faculty of medicine, University of São Paulo, 2010. 165p.

Brazil has launched programmes of public policies aiming to improve essential medicines access for the population since 1964. It was created in 1999 the National Agency for Sanitary Vigilance, which introduced the generic medicines in the Brazilian market, which already had the reference and the pharmaceutical equivalent ones. The objective of this study was to evaluate the bioequivalence and interchangeability between two antipsychotics (reference and pharmaceutical equivalent) used by the Institute of Psychiatry, Hospital of the Universidade de São Paulo, containing 2 mg of risperidone. It was developed and validated a high-performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry method for the determination in plasma of risperidone (RSP) and its main metabolite, 9-hydroxy-risperidone (9OH-RSP). To assess bioequivalence between the medicines it was recruited 22 healthy volunteers, which took part in a clinical cross and random studies. The blood collections were performed on heparinized tubes (5 ml) and runtimes collections were 0 (before medication); 0.25; 0.5; 1; 1.5; 3; 5; 8; 12; 24; 48; 72; 96 and 120 hours after the administration of medication. The determination of bioequivalence between the two drugs was achieved by a comparison of the following pharmacokinetic parameters: plasma concentration (C_{max}), time to achieve C_{max} (T_{max}), and area under the plasma concentration-time curve (AUC_T). Results were subjected to analysis of variance (ANOVA), adopting a confidence interval CI 90%. The average values for C_{max} , T_{max} and AUC_T for RSP were 16.02 ng/ml, 1.5 h and 348.94 ng.h/ml for reference medicines and 12.65 ng/ml, 1.5 h and 286.03 ng.h/ml for testing ones. The average values for C_{max} , T_{max} and AUC_T for 9OH-RSP were 21.00 ng/ml, 5.0 h and 821.40 ng.h/ml for reference medicines and 17.85 ng/ml, 5.0 h and 632.92 ng.h/ml for testing ones. CI 90% for C_{max} and AUC_T (RSP) were 74-82% and 76-85%, respectively. The CI 90% for the same parameters for 9OH-RSP was 83-87% for reference medicines and 75-78% for testing ones. There was significant difference between the products tested, thus one can conclude they are not bioequivalents, therefore cannot be interchanged.

Descriptors: therapeutic equivalency, risperidone, high pressure liquid chromatography, pharmacokinetic.

1 INTRODUÇÃO

Uma enorme quantidade de medicamentos está disponível no mercado mundial, entretanto, dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostram que um terço da população mundial não tem acesso aos medicamentos considerados essenciais, sendo esse número maior nas áreas mais pobres do mundo como Ásia e África (Carvalho et al., 2005; OMS, 2001). As razões pelo não acesso aos medicamentos são muitas: preços muito elevados, profissionais treinados inadequadamente para realizar a prescrição necessária, distribuição inadequada. Outro aspecto de interesse e preocupante é o uso irracional de medicamentos, como no caso dos antibióticos e psicotrópicos. A OMS estima que mais da metade de todos os medicamentos é prescrita, dispensada ou vendida inapropriadamente, e que a metade de todos os pacientes não fazem o uso correto dos medicamentos, muitas vezes o uso é abusivo (OMS, 2009a). No objetivo de tentar sanar esses problemas a OMS organizou e publicou em 1988 o Guia para desenvolvimento de políticas nacionais de medicamentos, definindo política de medicamentos como um conjunto de diretrizes que tem por finalidade assegurar a toda população o fornecimento adequado de medicamentos seguros, eficazes e de boa qualidade (OMS, 1995).

1.1 Política de medicamentos no Brasil

Desde 1964, com a publicação da Relação Básica e Prioritária de Produtos Biológicos e Matérias para uso Farmacêutico Humano e Veterinário pelo Decreto nº 53.612/1964 o Brasil vem realizando importantes

políticas para aumentar e melhorar o acesso da população aos medicamentos essenciais, estando hoje entre os maiores produtores de medicamentos do mundo, com um faturamento anual próximo de 10 bilhões de dólares e ocupando o 9º lugar no ranking mundial de vendas no varejo (Carvalho et al., 2005; De Oliveira E et al., 2006).

Em 1988, o governo brasileiro criou, através da Constituição Federal, o Sistema Único de Saúde (SUS), o qual é formado pelo conjunto de todas as ações e serviços de saúde prestados por órgãos ou instituições públicas federais, estaduais ou municipais (Brasil, 2000). Dez anos depois, em 30 de outubro de 1998, o Brasil lançou o Programa Nacional de Política de Medicamentos com o propósito de garantir a segurança, eficácia e qualidade destes produtos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais (Brasil, 1998c).

A política de medicamentos brasileira segue as diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2009a) e prevê diversas ações, tais como:

- Adoção de relação de medicamentos essenciais: lista de medicamentos essenciais indispensáveis para atender a maioria dos problemas de saúde da população
- Regulamentação sanitária de medicamentos: na qual enfatiza questões relativas ao registro de medicamentos, funcionamento de empresas, restrições e retiradas de produtos que venham a se revelar inadequados ao uso.

- Reorientação da assistência farmacêutica: determina que o modelo de assistência farmacêutica deva ser reorientado de modo a que não se restrinja à aquisição e à distribuição de medicamentos, mas deverá estar fundamentada na descentralização da gestão, na promoção do uso racional dos medicamentos; na otimização e na eficácia do sistema de distribuição no setor público; no desenvolvimento de iniciativas que possibilitem a redução nos preços dos produtos, viabilizando, inclusive, o acesso da população aos produtos no âmbito do setor privado.

- Promoção do uso racional de medicamentos: concede atenção especial com relação à informação relativa às repercussões sociais e econômicas do receituário médico, principalmente no nível ambulatorial, no tratamento de doenças prevalentes, ao processo educativo dos usuários ou consumidores acerca dos riscos da automedicação, da interrupção e da troca da medicação prescrita, bem como quanto à necessidade da receita médica, no tocante à dispensação de medicamentos tarjados além de ações junto aos prescritores e dispensadores de medicamentos.

- Desenvolvimento científico e tecnológico: incentiva a captação e o desenvolvimento tecnológico nacional, sendo estimuladas medidas de apoio ao desenvolvimento de tecnologia de produção de fármacos, de forma a assegurar o fornecimento regular ao mercado interno e a consolidação e expansão do parque produtivo instalado no país.

- Promoção da produção de medicamentos: incentiva a produção de medicamentos essenciais, especialmente os destinados à atenção básica, por laboratórios oficiais, cuja produção será destinada e estimulada

para que supra as demandas oriundas das esferas estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS).

- Garantia da segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos: é fundamentada no cumprimento da regulamentação sanitária, dando destaque às atividades de inspeção e fiscalização. Reestrutura a Rede Brasileira de Laboratórios Analítico-Certificadores em Saúde - REBLAS, no âmbito do sistema brasileiro de certificação e verificação da conformidade dos medicamentos.

- Desenvolvimento e capacitação de recursos humanos: o desenvolvimento e a capacitação dos recursos humanos para a operacionalização desta política constituirão ações sistemáticas.

Logo após o lançamento do Programa Nacional de Política de Medicamentos houve a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) através da Lei nº 9782 de 26 de janeiro de 1999 com o intuito de garantir as condições de segurança e qualidade dos medicamentos consumidos no país (Brasil, 1999b) e, com isso, iniciou-se o processo de implantação da política de medicamentos genéricos a qual objetivou racionalizar o uso de medicamentos, estimular a concorrência, aumentar o acesso da população aos medicamentos, de modo que os consumidores tivessem produtos intercambiáveis de qualidade (Carvalho et al., 2006; Dias e Romano-Lieber, 2006).

1.2 Medicamento genérico

O medicamento genérico foi instituído no Brasil a partir de 1999 através da Lei n° 9787, de 10 de fevereiro de 1999 (conhecida como “Lei dos genéricos”) que propõe a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico e comenta sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos (Brasil, 1999a).

A Lei dos genéricos define o medicamento genérico como “medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, na sua ausência, pela Denominação Comum Internacional (DCI)”. A mesma lei também define:

- Medicamento similar: “aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca”.
- Medicamento de referência: “produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no país,

cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro”.

- Produto farmacêutico intercambiável: “equivalente terapêutico de um medicamento de referência, comprovados, essencialmente, os mesmos efeitos de eficácia e segurança”.

- Bioequivalência: “consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípios ativos, e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental”.

- Biodisponibilidade: “indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina”.

Na Resolução nº 16, de 02 de março de 2007 (Brasil, 2007), é possível encontrar outras definições importantes relacionadas aos medicamentos genéricos, tais como:

- Equivalência terapêutica: “dois medicamentos são considerados terapeuticamente equivalentes se eles são farmacêuticamente equivalentes e, após administração na mesma dose molar, seus efeitos em relação à eficácia e segurança são essencialmente os mesmos, o que se avalia por meio de estudos de bioequivalência apropriados, ensaios farmacodinâmicos, ensaios clínicos ou estudos *in vitro*”.

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

- Medicamentos bioequivalentes: “são equivalentes farmacêuticos que, ao serem administrados na mesma dose molar, nas mesmas condições experimentais, não apresentam diferenças estatisticamente significativas em relação à biodisponibilidade”.

Além dessas definições, há também o conceito de alternativas farmacêuticas que, segundo a Resolução nº 391, de 09 de agosto de 1999 (Brasil, 1999c), “são medicamentos que contém a mesma molécula terapeuticamente ativa, ou seu precursor, mas não necessariamente na mesma quantidade, forma farmacêutica, sal ou éster. Estes medicamentos devem cumprir, individualmente, com as especificações atualizadas da Farmacopéia Brasileira e, na ausência destas, com as de outros códigos autorizados pela legislação vigente ou, ainda, com outros padrões aplicáveis de qualidade, relacionados à identidade, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando for o caso”.

A regulamentação técnica para registro dos medicamentos genéricos foi formalizada seis meses após a publicação da Lei nº 9787/99 (Brasil, 1999a). Com a Resolução nº 391/99, foram estabelecidas as condições de registro, fabricação, controle de qualidade, testes, prescrição e dispensação (Brasil, 1999c).

Os primeiros medicamentos genéricos foram registrados meses após a publicação da Resolução nº 391/99 e as empresas pioneiras na indústria de genéricos no Brasil foram as nacionais, as quais se consolidaram rapidamente (Brasil, 1999c; Carvalho et al., 2005). Desde a promulgação da Lei nº 9787/99, o mercado brasileiro de medicamentos genéricos tem crescido consideravelmente, entre 2001 e 2002 o crescimento foi em torno de 43,5% (Vieira e Zucchi, 2006) e quando se fala em unidades, o montante passou de 2,7 milhões em 2000 para 200 milhões de unidades em dezembro de 2005 (Quental et al., 2008), respondendo por 16,6% das vendas em unidades no conjunto do mercado farmacêutico nacional, de acordo com os dados da pesquisa “Mercado Brasileiro de Genéricos” disponíveis no site da ProGenéricos, 2009.

Segundo dados gerados pela pesquisa realizada em 2009 pela Gazeta Mercantil e publicada no site da PróGenéricos com o título “Vendas de medicamentos genéricos aumentam 19,4% no trimestre”, pelo segundo trimestre consecutivo os medicamentos genéricos registraram recorde de vendas em unidades sendo que nos primeiros três meses do ano foram comercializadas 71,2 milhões de unidades, 19,4% a mais que no mesmo período de 2008, quando atingiu a marca de 59,6 milhões e em valores a

alta foi de 21,7% (R\$ 939 milhões). Os dados também demonstram que o mercado farmacêutico total apresentou crescimento no primeiro trimestre do ano de 2009 já que o conjunto da indústria registrou vendas de 402,6 milhões de unidades entre janeiro e março de 2009, ante 383 milhões em igual período de 2008, fechando com alta de 5,1%. A análise destes dados confirmou que o mercado de genéricos superou o do restante do mercado farmacêutico em 3,8%.

Entretanto, a pesquisa intitulada “Mercado Mundial de Genéricos” disponível no site da PróGenéricos, 2009, demonstra que o crescimento mundial anual do mercado de genéricos está ao redor de 17% e movimenta aproximadamente US\$ 55 bilhões, sendo destaque os Estados Unidos da América que apresenta vendas de genéricos na ordem de US\$ 20 bilhões, o que corresponde a 60% das prescrições e custa de 30 a 80% menos que os medicamentos de referência. Assim, os norte-americanos economizam entre US\$ 8 e 10 bilhões ao ano com a aquisição de medicamentos genéricos. Já no Brasil, no ano de 2008, a cada 10 dos medicamentos mais prescritos 8 eram genéricos (60% a mais do que em 2007). Os medicamentos genéricos custam, em média, 40% menos que os medicamentos de referência quando entram no mercado brasileiro (Vieira e Zucchi, 2006; Quental et al., 2008). A Tabela 1 mostra a participação dos genéricos no mercado farmacêutico em vários países.

Tabela 1 – Participação dos genéricos no mercado farmacêutico mundial

País	% em valor (US\$)	% em unidades vendidas
E.U.A	13	60
Alemanha	26	60
Reino Unido	26	60
Canadá	22	45
França	14	35
Espanha	13	30
Brasil	14	20

FONTE: Adaptado de IMS *Health*, junho 2008. Disponível em <http://www.progenericos.org.br/mercado.shtml> em 26/06/2009

Em 10 anos de presença do genérico no mercado brasileiro, houve um investimento por parte das indústrias de US\$ 170 milhões para a construção e modernização de plantas industriais no país e a previsão de investimentos até 2010 é em torno de US\$ 354 milhões. A implantação do programa de genéricos no Brasil também ajudou a fortalecer as indústrias nacionais. Atualmente, 4 das 6 maiores empresas farmacêuticas são nacionais e essas 4 produzem genéricos (PróGenéricos, Mercado brasileiro de genéricos, 2009). A Figura 1 demonstra o crescimento no número de registros de medicamentos genéricos no mercado brasileiro durante os anos de 2000 a 2009 e a Figura 2 mostra a evolução do mercado de genéricos no Brasil.

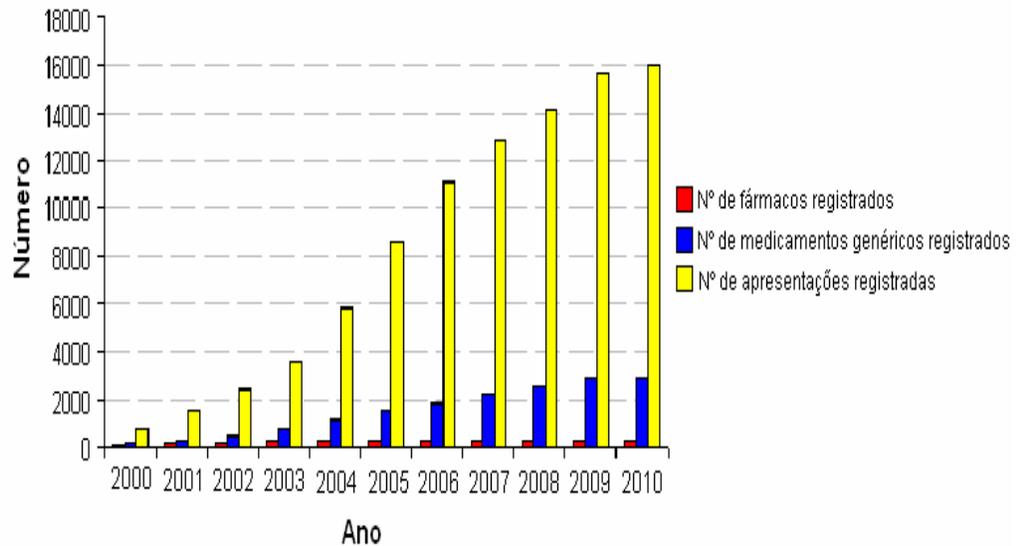


Figura 1. Crescimento no número de registros de medicamentos genéricos no mercado brasileiro

FONTE: Adaptado de

http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/estatistica/1_valoresacumulados_novo.pdf disponível em 23/03/2010

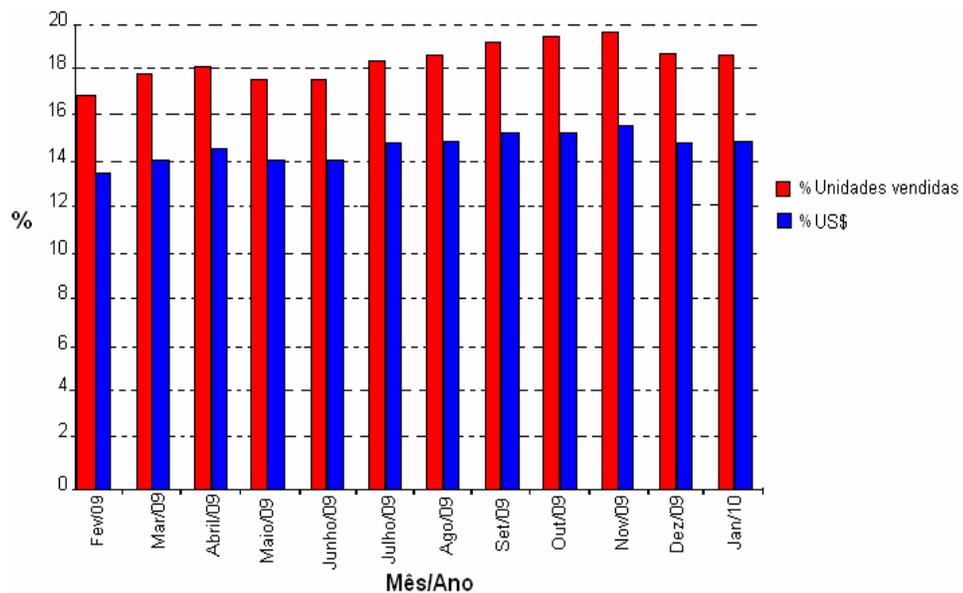


Figura 2. Evolução do mercado de genéricos no Brasil

FONTE: Adaptado de

<http://www.progenericos.org.br/mercado/janeiro2010.ppt> disponível em 23/03/2010

Os gastos com saúde vêm crescendo em ritmo acelerado na maioria dos países, preocupando usuários, governos e sociedade. Essa elevação nos gastos com saúde pode ser explicada por diferentes fatores como, por exemplo: envelhecimento populacional, transformações nas estruturas de morbi-mortalidade da população e introdução de novas tecnologias médicas (Secoli et al., 2005).

Dentre os gastos com saúde, o preço dos medicamentos sempre foi uma preocupação constante dos diferentes governos brasileiros por achar que ele é uma barreira que dificulta o acesso aos medicamentos, daí a constante preocupação com o controle e monitoramento (Carvalho et al., 2005). Assim, devido à importância dos medicamentos dentro dos gastos totais com saúde, surgiu nos países desenvolvidos no final da década de 70 o conceito de farmacoeconomia.

A farmacoeconomia analisa o uso eficiente de recursos no campo da assistência farmacêutica sendo definida e estabelecida por Townsend (1987) como sendo a “descrição e análise de custos da terapia medicamentosa para o sistema de saúde e sociedade” (Secoli et al., 2005). Já a *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* definiu farmacoeconomia como “o campo de estudo que avalia o comportamento de indivíduos, empresas e mercados com relação ao uso de produtos, serviços e programas farmacêuticos, e que frequentemente enfoca os custos e as conseqüências desta utilização” (Secoli et al., 2005). Portanto, qualquer ferramenta de estudo que traga informações sobre custos e efeitos de um

medicamento pode ser utilizada como base para realizar uma avaliação farmacoeconômica (Secoli et al., 2005).

Atualmente, há muitos estudos farmacoeconômicos (EF) sendo desenvolvidos mundialmente e seus dados podem ser utilizados na autorização da comercialização de medicamentos, na fixação de preços, no financiamento público de medicamentos, no suporte nas decisões sobre investigação e desenvolvimento na indústria farmacêutica, na incorporação de medicamentos em guias farmacoterápicos. Neste contexto, a farmacoeconomia tem se mostrado uma importante ferramenta na diminuição dos gastos abusivos com medicamentos e na promoção do uso racional de medicamentos (Herrera, 2004; Secoli et al., 2005; Mota et al., 2008).

Um grande “concorrente” do medicamento genérico é o medicamento similar que algumas vezes chega a custar menos que o genérico, o que pode ser uma possível explicação para o baixo valor na porcentagem de unidades de genéricos vendidas no Brasil, quando comparada com outros países (Tabela 1), além do mercado de medicamentos manipulados, o qual é muito forte no país e também contribui para tal fato. O medicamento similar, como já definido anteriormente, é equivalente ao de referência sendo identificado com um nome comercial (de marca). Para este tipo de medicamento, até pouco tempo, não era necessária a realização de testes de bioequivalência e biodisponibilidade, porém, a ANVISA publicou em 2007 a Resolução RDC nº 17, a qual revoga a Resolução RDC nº 133/03, instituindo que tais medicamentos devem passar pelos testes de

equivalência farmacêutica e bioequivalência relativa (para medicamentos que já estão no mercado, e para o registro de medicamentos haveria mais testes a serem realizados) (Brasil, 2003a; Brasil, 2007); com isso, amplia-se o controle da qualidade a todos os medicamentos comercializados no Brasil (Quental et al., 2008).

Nos hospitais públicos, os medicamentos são adquiridos através de processos de licitação e, na maioria das vezes, os medicamentos similares são os adquiridos pelos órgãos públicos, em virtude do menor preço (Brasil, 1993).

1.3 Biodisponibilidade e bioequivalência

O termo biodisponibilidade surgiu na década de 70 através da publicação de um trabalho relatando diferenças entre as curvas de decaimento plasmático obtidas após a administração de quatro formulações contendo digoxina em estudo cruzado (Marzo e Balant, 1995; Porta, 1999; Karalis et al., 2008). A partir de então houve um aumento no interesse de se estudar bioequivalência e biodisponibilidade, principalmente devido ao relato de episódios de intoxicação por alteração na biodisponibilidade da digoxina (Porta, 1999).

Com a introdução dos genéricos no mercado, houve também uma preocupação com a garantia da intercambialidade desses produtos com o produto inovador. Com isso, fez-se necessário comprovar e comparar a qualidade, eficácia e segurança dos genéricos com os produtos inovadores,

para isso são realizados os ensaios de bioequivalência e biodisponibilidade (Brasil, 1998c; Brasil, 1999^a; Brasil, 1999c).

Nos últimos 10 anos, os estudos de bioequivalência e biodisponibilidade tornaram-se tema de muitas publicações científicas (Motta et al., 1999; Silva et al., 1999; Lerner et al., 2000; Carvalho et al., 2001; de Menezes et al., 2001; Oliveira et al., 2002; Pires de Abreu et al., 2003; Laurito et al., 2004; Kano et al., 2005; Porta et al., 2005; Cavedal et al., 2007; Dos Reis Serra et al., 2008; Armando et al., 2009), devido, principalmente, ao aumento do número de registro de medicamentos genéricos no Brasil conforme demonstrado pelas Figuras 1 e 2.

1.3.1 Biodisponibilidade

As agências regulatórias americana (*Food and Drug Administration - FDA*) e europeia (*European Medicines Agency – EMEA*) definem 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 (EMEA, 2000; EMEA, 2008; FDA, 2002; FDA 2006). Entretanto, como a maioria dos fármacos exerce um efeito sistêmico e a substância na circulação sistêmica está em contínua troca com a substância no local de ação, pode-se, então, adotar a seguinte definição: biodisponibilidade refere-se à extensão e à velocidade pelas quais um fármaco é liberado a partir da forma farmacêutica e torna-se disponível na circulação sistêmica (EMEA, 2000).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define biodisponibilidade como sendo a velocidade e a extensão de absorção de um fármaco em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina; a mesma definição é adotada pela ANVISA (Brasil, 1999a).

1.3.1.1 Fatores que influenciam na biodisponibilidade

O trânsito do fármaco através do organismo é um procedimento composto, e deve-se levar em conta a complexidade e a diversidade das interações entre o fármaco, os mecanismos fisiológicos e os fatores exógenos. A relação entre a entrada do fármaco no organismo e a resposta clínica gerada é considerada altamente complexa e potencial, sendo afetada por variáveis intrínsecas (como genética, condições fisio-patológicas) e extrínsecas (condições ambientais, estilo de vida, dieta). A principal causa dos desvios das respostas aos fármacos pode ser atribuída à disponibilidade biológica do produto (biodisponibilidade), ou seja, a taxa e a extensão da absorção do fármaco (Karalis et al., 2008; Chen e Lee, 2008).

Dessa forma, os fatores que influenciam a absorção de um fármaco e a sua biodisponibilidade podem estar relacionados com: fatores fisiológicos relacionados ao trato gastrointestinal (TGI); características físico-químicas do fármaco e influência da forma farmacêutica e seus excipientes, diferenças fisiológicas entre os sexos (Serra, 1998; Fleisher et al., 1999; Schwartz, 2003; Karalis et al., 2008).

Os fatores fisiológicos relacionados ao TGI são:

- Esvaziamento gástrico: a velocidade do esvaziamento gástrico é um dos principais fatores que afetam a absorção de fármacos administrados oralmente (Queckenberg e Fuhr, 2009) sendo influenciada por diversos fatores como quantidade de líquido ingerido, quantidade e qualidade de alimentos, influência da ação outros fármacos, patologias, osmolaridade, calorias, pH, viscosidade, temperatura e capacidade sequestrante de cálcio.
- Motilidade intestinal: o tempo de permanência do fármaco no intestino delgado é determinado pela motilidade intestinal, sendo que, quanto maior o tempo de contato entre o fármaco e o seu local de absorção, maior será a quantidade absorvida do fármaco (Serra, 1998).
- pH gastrintestinal: o transporte passivo dos fármacos através do epitélio gastrintestinal é considerado pH dependente. A solubilidade e dissolução do fármaco são determinadas a partir dos valores de pH e de pKa. Fármacos que elevam o pH gástrico quando ingeridos em estado de jejum aumentarão a velocidade do esvaziamento gástrico (Fleisher et al., 1999). Os valores do pH intestinal são básicos e variam de acordo com a porção intestinal e com a quantidade e qualidade de alimento. Já o valor do pH gástrico é muito ácido (entre 1 e 3). A Tabela 2 mostra os valores de pH encontrados em determinadas porções gastrintestinais no estado de jejum e após refeição e o tempo de permanência do alimento nestas regiões.

Tabela 2 – Valores de pH encontrados em determinadas porções intestinais no estado de jejum e após refeição

Local	pH		Tempo de permanência (h)
	Jejum	Alimentado	
Estômago	1,5 – 2,0	3,0 – 7,0	0 – 3
Duodeno	4,0 – 5,4	4,9 – 5,9	3 – 4
Jejuno	4,4 – 6,5	5,2 – 6,0	3 – 4
Íleo	6,8 – 8,0	6,8 – 7,8	3 – 4

FONTE: Adaptado de Dressman et al., 1998; Fleisher et al., 1999

- Absorção do fármaco sítio-dependente: segundo relatos de Karalis et al. (2008), para fármacos lipofílicos (como paracetamol) e substâncias lipofílicas têm uma permeação uniforme e eficiente na mucosa do intestino delgado. Entretanto, uma redução na absorção na porção distal é verificada para os fármacos de alta hidrofiliabilidade.

- Presença de alimentos: a presença de alimentos no TGI pode alterar significativamente a biodisponibilidade dos fármacos, podendo alterar o perfil de eficácia ou toxicidade. As alterações podem levar ao aumento da secreção de ácido gástrico, bile e fluidos pancreáticos, modificar a motilidade gastrintestinal, alterar o fluxo dos fluidos viscerais, linfático e sanguíneo que tem impacto significativo na absorção (Karalis et al., 2008). A difusão do fármaco através do intestino e sua absorção podem ser diminuídas por alimentos e outros produtos que aumentem a viscosidade na parte superior do intestino (Fleisher et al., 1999). Já o aumento da absorção pode resultar de alimentos que aumentem a secreção biliar e o volume dos fluidos do TGI (Fleisher et al., 1999).

- Secreção de sais biliares e pancreáticos: a ligação do fármaco aos sais biliares e pancreáticos bem como sua complexação ou sequestro micelar pode reduzir efetivamente a concentração do fármaco no lúmen intestinal e reduzir a sua absorção. A degradação de pró-fármacos, por exemplo, por enzimas pancreáticas no lúmen intestinal, resulta em uma diminuição da absorção do fármaco (Fleisher et al., 1999).

Em relação às características da formulação, segundo Karalis et al. (2008), pode-se dizer que os fatores impactantes sobre a biodisponibilidade e bioequivalência podem ser classificados em duas categorias: (a) fatores que podem afetar a dissolução da droga ou liberação que é considerada como uma condição prévia ao processo da absorção do fármaco; (b) fatores relacionados aos excipientes que podem influenciar na estabilidade, absorção e metabolismo do fármaco.

Durante décadas, a bioequivalência entre duas formulações foi estabelecida através da comparação das médias populacionais destas formulações (bioequivalência média). No início dos anos 90, a bioequivalência individual foi proposta para assegurar que um indivíduo, que recebesse ambas as formulações teste e referência, poderia servir como controle, pois tais produtos seriam avaliados com a mesma eficácia e segurança (Chen e Lesko, 2001), diminuindo a variabilidade interindividual. Segundo Chen e Lesko (2001), os ensaios de bioequivalência populacional e bioequivalência individual possuem objetivos e características diferentes, os quais são caracterizados pelos conceitos de *prescribability* e *switchability*. O

termo *prescribability* é utilizado quando o medicamento testado apresenta mesmas eficácia e segurança do medicamento referência quando prescrito a pacientes em início de tratamento. Já o termo *switchability* é utilizado quando o medicamento testado apresenta mesmas eficácia e segurança do medicamento referência quando prescrito em substituição a este a pacientes já em tratamento e que já tenham sua dose individualizada.

Portanto, a bioequivalência populacional baseia-se na média e na variabilidade das biodisponibilidades e a bioequivalência individual baseia-se na média e na variabilidade das biodisponibilidades e das interações indivíduo-formulação.

1.3.2 Bioequivalência

Segundo o FDA (2002), bioequivalência é a ausência de diferença significativa na velocidade e extensão pelas quais o fármaco presente em equivalentes ou alternativas farmacêuticas torna-se disponível no sítio de ação quando administrado na mesma dose molar e nas mesmas condições, em ensaio apropriadamente planejado.

Já a EMEA (2000) considera dois produtos farmacêuticos bioequivalentes se eles forem equivalentes farmacêuticos ou alternativas farmacêuticas e se suas biodisponibilidades após administração da mesma dose molar forem semelhantes, garantindo a mesma eficácia e segurança.

A OMS (OMS, 2009b) determina que dois produtos farmacêuticos são bioequivalentes quando forem equivalentes farmacêuticos e apresentarem biodisponibilidades de tal forma semelhantes que, após a administração da

mesma dose molar, seus efeitos possam ser considerados idênticos (OMS, 1996).

No Brasil, a ANVISA define bioequivalência como sendo a demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípios ativos, e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental (Brasil, 1999a).

1.3.3 Realização de ensaios de bioequivalência

A bioequivalência de dois ou mais produtos farmacêuticos pode ser determinada através de ensaios realizados *in vitro* ou *in vivo*, sendo que a FDA (2009) recomenda que não sejam realizados ensaios *in vivo* em seres humanos caso haja resultados *in vivo* em animais ou *in vitro* que apresentem correlação com dados de biodisponibilidade humana.

A escolha do método, segundo o FDA (2009), deve ser feita de modo a se obter o resultado mais preciso, exato e reprodutível possível, obedecendo à seguinte ordem de preferência de escolha:

- Ensaio *in vivo* em seres humanos, com determinação da concentração do fármaco ou metabólito ativo em sangue, plasma, soro, ou outros fluidos biológicos adequados, em função do tempo, ou ensaio *in vitro* que apresente correlação com dados de biodisponibilidade humana ou ensaios *in vivo* em animais que apresente correlação com dados de biodisponibilidade humana.

- Ensaio *in vivo* em seres humanos, com determinação da depuração 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 (acima de 80%);
- Ensaio *in vivo* em seres humanos, com determinação de efeito farmacológico agudo em função do tempo, desde que este possa ser medido com exatidão, precisão e reprodutibilidade;
- Ensaio clínico controlado;
- Ensaio *in vitro* considerado adequado.

Porém, a maioria dos ensaios necessita ser realizada em seres humanos, pois a correlação entre ensaios *in vivo* com animais com a biodisponibilidade humana raramente é encontrada.

Os ensaios de bioequivalência em seres humanos se dão através da quantificação do fármaco em fluidos biológicos como sangue, urina, plasma, soro, sendo que este tipo de ensaio é considerado o mais exato, preciso e reprodutível e, geralmente, ocorre em três etapas distintas: clínica, analítica e estatística.

1.3.3.1 Padronização do ensaio

Os estudos de bioequivalência devem ser padronizados em relação à ingestão de líquidos, dieta e prática de exercícios físicos, visando diminuir a variabilidade dos fatores envolvidos no estudo.

A administração dos medicamentos aos voluntários também deve ser padronizada, devendo ser realizada após um jejum noturno de no mínimo oito horas, com uma quantidade de líquido igual para todos os voluntários, geralmente adota-se 200 mL de água (Anvisa, 2006).

Os voluntários participantes do estudo não devem fazer uso de outro medicamento antes e durante o período do estudo, além de não ingerir bebidas e alimentos que possam influenciar o metabolismo do fármaco em estudo (FDA, 2002; Anvisa, 2003b; FDA, 2006; EMEA, 2008).

Para as coletas da amostra biológica para quantificação do fármaco, deve-se conhecer as características farmacocinéticas do fármaco em questão, estabelecendo-se os tempos das coletas, os quais deverão abranger desde a fase de absorção até 3 a 5 vezes a meia-vida do fármaco (Brasil, 2003b; Brasil, 2006).

1.3.3.2 Etapa clínica

A realização do estudo ocorre através da quantificação do fármaco e/ou metabólito ativo na circulação ou através da urina, em geral, o fármaco inalterado é que deve ser sempre quantificado (Brasil, 2006).

O estudo mais realizado é o do modelo aberto, cruzado e aleatório onde os voluntários recebem os medicamentos teste e referência em períodos distintos separados por um período de *washout* (período de no mínimo sete meias-vidas de eliminação do fármaco e/ou metabólito) com doses simples ou múltiplas (Brasil, 2006).

Os ensaios com doses simples (ou únicas) são os mais indicados para se avaliar bioequivalência. Entretanto, há situações que se faz necessária a administração de doses múltiplas, tais como:

- O método analítico não é suficientemente sensível para quantificar o fármaco e/ou metabólito no plasma após a administração de dose única (EMEA, 2008);
- Formas farmacêuticas de liberação modificada (EMEA, 2008);
- Fármacos que apresentam farmacocinética dose-dependente (EMEA, 2008; FDA 2009);
- Casos em que existe grande variabilidade interindividual na biodisponibilidade (Brasil, 2006; FDA, 2009);
- Casos em que existe grande variabilidade intraindividual nas concentrações plasmáticas ou velocidade de absorção (EMEA, 2008);
- Casos em que a natureza do fármaco não permite sua administração em voluntários sadios e considerações éticas impedem a administração em dose única (Brasil, 2006);
- Produtos que apresentam a mesma extensão, mas diferentes velocidades de absorção (FDA, 2009);

Há algumas vantagens em se utilizar estudos com doses múltiplas, tais como: o tempo de coleta de amostras é inferior quando comparado ao de dose única; obtenção de concentrações plasmáticas maiores (Porta, 1999).

Os ensaios cruzados e aleatórios de bioequivalência ocorrem da seguinte maneira: dois grupos de voluntários são formados (1 e 2) os quais receberão os produtos A e B em períodos distintos (Figura 3).

Grupo	Produto x período	
1	A	B
2	B	A

Figura 3. Ensaio modelo cruzado, aleatório

As vantagens em se utilizar este modelo de ensaio para os estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência são (Brasil, 2003b):

- cada indivíduo serve como seu próprio controle;
- a variabilidade interindividual é removida da comparação entre formulações, o que torna o teste de diferença de tratamentos mais poderoso;
- com uma aleatorização apropriada de indivíduos para a sequência de administração das formulações, o planejamento produz as melhores estimativas não viciadas para diferença entre formulações.

1.3.3.2.1 Tamanho da amostra

Segundo a Resolução nº 1170, de 19 de abril de 2006, o número de voluntários sempre deve assegurar poder estatístico suficiente para garantir a confiabilidade dos resultados de bioequivalência, por exemplo 80%, sendo calculado por meio do coeficiente de variação e poder do teste, não sendo permitida a utilização de número inferior a 12, sendo que na falta de dados relativos ao coeficiente de variação do fármaco, o pesquisador responsável

pelo estudo pode optar por utilizar um número mínimo de 24 voluntários (Brasil, 2006). Para o EMEA (2008), o número mínimo de voluntários para o estudo é de 12 indivíduos.

1.3.3.2 Seleção dos voluntários

A etapa da seleção dos voluntários inicia-se com o recrutamento de indivíduos saudáveis, os quais podem ser apenas do sexo masculino ou apenas do sexo feminino, ou ainda do sexo feminino e masculino sendo que neste último caso, recomenda-se que o número de homens e de mulheres seja distribuído igualmente entre as sequências. A idade deve ser superior a 18 anos e os indivíduos devem ser capazes de fornecer seu consentimento livre e esclarecido. O peso dos voluntários deve estar em um limite de 15%, para mais ou para menos, do peso considerado normal para homens e mulheres, levando-se em consideração altura e estrutura física. Deve-se evitar a inclusão de voluntários fumantes nos estudos de bioequivalência (Brasil, 2006).

Os voluntários são selecionados após a avaliação da condição clínica dos mesmos através de histórico médico e realização de exames clínicos e laboratoriais (Brasil, 2006; EMEA, 2008), sendo que testes de gravidez devem ser realizados na fase de seleção de voluntárias.

1.3.3.3 Etapa analítica

Segundo a RE 899/03 (Brasil, 2003c), o método bioanalítico utilizado deve ser padronizado e validado para a sua aplicação e determina que a

relação entre a concentração do analito e a resposta proveniente do método bioanalítico deve apresentar reprodutibilidade e ser definida adequadamente, empregando-se número suficiente de padrões para a construção da curva de calibração. Com relação às análises das amostras, tal RE permite as seguintes condições: análise sem réplica, em duplicata ou triplicata.

Para os ensaios de bioequivalência preconiza-se a avaliação dos seguintes parâmetros farmacocinéticos:

- C_{max} : concentração máxima que o fármaco e/ou metabólito ativo atinge após a administração;
- T_{max} : tempo necessário para atingir o C_{max} ;
- ASC_{0-t} : área sobre a curva de decaimento plasmático, sanguíneo ou sérico do fármaco e/ou metabólito ativo, do tempo 0 até o tempo t, correspondente ao tempo de coleta da última amostra;
- $ASC_{0-\infty}$: área sobre a curva de decaimento plasmático, sanguíneo ou sérico do fármaco e/ou metabólito ativo, extrapolada do tempo 0 ao infinito.

Outros parâmetros farmacocinéticos também poderão ser avaliados, tais como:

- k_{el} : constante de eliminação do fármaco e/ou metabólito ativo;
- $T_{1/2}$: meia-vida de eliminação do fármaco e/ou metabólito ativo;
- Cl: *clearance* plasmático;
- Vd: volume de distribuição.

1.3.3.4 Etapa estatística

Os parâmetros farmacocinéticos a serem analisados, segundo normas da ANVISA (Brasil, 2003b) devem ser obtidos a partir das curvas de concentração sanguínea do fármaco *versus* tempo e analisados estatisticamente para a determinação da bioequivalência.

Os métodos paramétricos de modelos lineares generalizados são os recomendados pela legislação em vigor para a análise das determinações farmacocinéticas transformadas em logaritmo nos estudos de bioequivalência e análise de variância (ANOVA) deve ser empregada para os parâmetros farmacocinéticos ASC e C_{max} .

O intervalo de confiança de 90% (IC 90%) deve ser construído e a conclusão de bioequivalência média é alcançada quando este IC está compreendido entre 80 e 125 % (Brasil, 2003b).

2 RISPERIDONA

2.1 Histórico

Na década de 50 surgiram os medicamentos antipsicóticos como a clorpromazina e o haloperidol, os quais atualmente são conhecidos como antipsicóticos de primeira geração (ou clássicos) (De Oliveira I e Juruena, 2006).

Após muitos anos de experiências clínicas com antipsicóticos, houve um consenso sobre os méritos e desvantagens do seu uso para o tratamento da esquizofrenia, uma desordem psiquiátrica crônica que atinge cerca de 1% da população mundial (Jarskog et al., 2007).

A esquizofrenia apresenta sintomas os quais são classificados em:

- Sintomas positivos: delírios e alucinações.
- Sintomas negativos: retraimento social, apatia.
- Danos cognitivos: diminuição da atenção, memória, concentração, dificuldade nos relacionamentos e nos cuidados pessoais (Mueser e McGurk, 2004; Jarskog et al., 2007).

Os sintomas negativos e danos cognitivos são mais persistentes e crônicos enquanto que os sintomas positivos são esporádicos, mas são na maioria das vezes, a principal causa de hospitalizações (Wong e Van Tol, 2003). Os sintomas têm início no final da adolescência ou início da vida adulta, sendo que pessoas do sexo masculino têm início mais precoce do que as pessoas do sexo feminino (Mari e Leitão, 2000; Wong e Van Tol, 2003).

A etiologia e a fisiopatologia da esquizofrenia ainda não estão bem elucidadas, havendo possíveis causas para o desenvolvimento desta patologia como fatores de risco ambientais (hipóxia, infecções, traumas, má nutrição maternal pré-natal) e genéticos (por exemplo, sabe-se que entre parentes de primeiro grau de um paciente com esquizofrenia, o índice de prevalência está em torno de 10%) (Wong e Van Tol, 2003; Mueser e McGurk, 2004; Neto et al., 2007).

No entanto, estes fatores vistos isoladamente não determinam o desenvolvimento da doença, assim, acredita-se que a esquizofrenia é uma desordem resultante da somatória de vários fatores de risco como: ambientais, genéticos, uso de drogas (como maconha) e alterações biológicas (Neto et al., 2007).

No Brasil, a esquizofrenia é diagnosticada segundo as normas do Código Internacional de Doenças (CID-10) 10ª edição (2008). Porém, a maioria dos países segue as normas do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-IV) 1ª edição (APA, 1994).

O principal mecanismo de ação dos antipsicóticos de primeira geração se dá através do bloqueio dos receptores dopaminérgicos (D_2), que são responsáveis pelo controle dos sintomas positivos da esquizofrenia (alucinações, delírios), porém tal bloqueio torna-se responsável pelo surgimento de efeitos extrapiramidais (discinesia tardia, acatisia, efeitos parkinsonianos) (Janssen et al., 1988; Ereshefsky e Lacombe, 1993). Esses antipsicóticos são responsáveis também pelo surgimento de efeitos colaterais cardiovasculares e gastrintestinais (Wong e Van Tol, 2003). Já o

controle dos sintomas negativos da esquizofrenia (retraimento social, apatia) não ocorre de modo eficiente pelos antipsicóticos de primeira geração. O controle dos sintomas negativos, além dos sintomas positivos, e a diminuição dos sintomas extrapiramidais tornaram-se uma necessidade constante no tratamento da esquizofrenia. A partir dessa necessidade iniciaram-se as pesquisas para o desenvolvimento dos antipsicóticos de segunda geração.

Os antipsicóticos de segunda geração são amplamente utilizados, devido à sua ampla eficácia, pois controlam tanto os sintomas positivos quanto os negativos da esquizofrenia, além de baixo potencial de indução a efeitos extrapiramidais (Janssen et al., 1988; Ereshefsky e Lacombe, 1993; Chue et al., 2005). São exemplos de antipsicóticos de segunda geração: clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol e paliperidona (Tandon et al., 2008).

Em 1994, a risperidona (RSP) foi comercializada pela primeira vez nos Estados Unidos e no Brasil está disponível desde agosto do mesmo ano. Atualmente, é muito utilizada no tratamento da esquizofrenia e como adjuvante terapêutico em diferentes desordens como depressão, transtorno bipolar, doença de Alzheimer (Vermeulen et al., 2007).

2.2 Mecanismo de ação, indicações e uso

A RSP ou 3-(2-(4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il) piperidino) etil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido(1,2-a) pirimidin-4-ona (Figura 4A), é um derivado benzioxazólico com propriedades antagonistas seletivas pelos

receptores D_2 e serotoninérgicos ($5-HT_{2A}$ e $5-HT_7$) (Mannens et al., 1993; Mauri et al.; 2001; De Oliveira I e Juruena, 2006). Possui alta afinidade pelos receptores α_1 e α_2 -adrenérgicos e histamínicos H_1 (Wong e Van Tol, 2003), e eficácia tanto para os sintomas negativos (apatia, retraimento social) quanto para os positivos (delírios, alucinações) da esquizofrenia (Olesen e Linnert, 1997; Spina et al., 2001; Stip, 2002; Riedel et al., 2005).

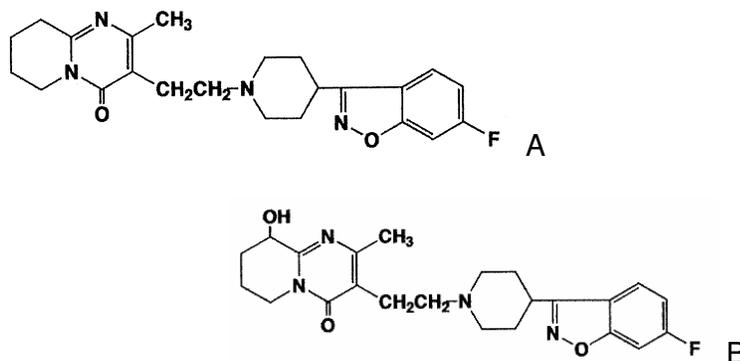


Figura 4. Estrutura química da RSP (A) e da 9OH-RSP (B)
FONTE: Nagasaki et al., 1999

A RSP possui uma ampla faixa de dosagem que varia de 1 mg até 12 mg/dia. Em baixas doses (2-6 mg/dia), a RSP produz pouco ou nenhum efeito extrapiramidal, quando comparada aos antipsicóticos convencionais, mas o risco de ocorrência de tais efeitos aumenta com doses acima de 10 mg/dia (Wong et al., 2003; De Oliveira I e Juruena, 2006), sendo, portanto, o antipsicótico de segunda geração mais utilizado em crianças (Aman et al., 2007).

A dose da RSP deve ser aumentada cuidadosamente após três dias do início do tratamento para evitar problemas circulatórios (como hipotensão ortostática). Estudos consideram que uma dose de 4-6 mg/dia geralmente alcança a máxima eficácia (Mauri et al., 2001; Möller, 2005; De Oliveira I e Juruena, 2006).

Durante o uso da RSP, alguns efeitos colaterais podem ocorrer, tais como: insônia, ansiedade, cefaléias, agitação, sedação, tonturas, fadiga, palpitações, rinites, hipotensão, disfunções eréteis e ejaculatórias, náusea, amenorréia, galactorréia, ganho de peso e hiperprolactinemia, sendo os dois últimos efeitos muito característicos do uso da risperidona (Möller, 2005; De Oliveira I e Juruena, 2006).

2.3 Farmacocinética

A RSP e 9-hidroxi-risperidona (9OH-RSP) são amplamente distribuídas no organismo após a administração oral. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 90 % e o volume de distribuição é de aproximadamente 1,2 L/kg (Cánovas et al., 2009). A RSP é biotransformada principalmente no fígado, através das isoenzimas do citocromo P450, principalmente por 9-hidroxilação e secundariamente por N-dealquilação e 7-hidroxilação (Avenoso et al., 2000; Spina et al., 2001). O principal metabólito circulante da RSP é a 9OH-RSP (Figura 4B), formada predominantemente através da reação de catalisação pela enzima CYP2D6 (Aravagiri e Marder, 2000; Avenoso et al., 2000; Llerena et al., 2003). A principal rota de

eliminação da RSP é a renal (Cánovas et al., 2009). A meia-vida da RSP e 9OH-RSP é 3 horas e 24 horas, respectivamente.

A 9OH-RSP tem propriedades farmacológicas semelhantes às da RSP (70% do efeito farmacológico da RSP), sendo considerada a fração ativa o somatório das concentrações séricas da RSP e da 9OH-RSP (Heykants et al., 1994; Llerena et al., 2003). Alguns fatores podem influenciar nos níveis séricos da fração ativa, tais como: idade, lesões hepáticas e renais, genótipo da CYP2D6 e administração concomitante de outros medicamentos (Avenoso et al., 2000). No entanto, segundo Mauri et al. (2001) a concentração da fração ativa não difere muito entre os indivíduos classificados como metabolizadores rápidos e lentos, isto porque nos metabolizadores rápidos, forma-se uma quantidade maior de 9OH-RSP e menor de RSP inalterada, sendo o inverso verificado nos metabolizadores lentos. Assim sendo, os níveis da fração ativa permanecem os mesmos, só variando a proporção entre a substância inalterada e seu produto de biotransformação (Heykants et al., 1994).

2.4 Aspectos analíticos

Na literatura, há diferentes métodos descritos para a determinação e quantificação da RSP e 9OH-RSP em plasma humano. As técnicas analíticas utilizadas para o controle de qualidade, determinação e quantificação da RSP são: espectrofotometria no ultravioleta, eletroforese capilar, cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas (LC-MS), sendo a última a mais empregada nestes tipos de análises

(Woestenborghs et al., 1992 ; Olesen e Linnet, 1997 ; Balant-Gorgia et al., 1999 ; Nagasaki et al., 1999 ; Avenoso et al., 2000; Titier et al. 2002 ; Llerena et al., 2003; Titier et al., 2003; Eerdekenes et al., 2004 Riedel et al., 2005 ; Bharathi et al., 2007 ; Zhang et al., 2007b).

As amostras biológicas mais empregadas na determinação e quantificação da RSP são o plasma e soro. Recentemente, um trabalho demonstrou uma técnica de LC-MS em série (MS/MS) para análise de RSP utilizando amostras de cabelos de pacientes psiquiátricos, e a concentração de fármaco quantificada é na ordem de picogramas (pg/mg de cabelo) (Schneider et al., 2009). Já Flarakos et al. (2004) e Aman et al. (2007) padronizaram um método para quantificação de RSP em plasma e saliva humanos pela técnica de LC-MS/MS.

Atualmente, a técnica mais empregada na determinação/quantificação da RSP e seu principal metabólito (9OH-RSP) é a de LC-MS/MS.

A cromatografia é um método físico-químico de separação de componentes presentes em uma mistura, tal separação é realizada pela distribuição desses componentes em duas fases, uma denominada estacionária e a outra fase móvel. A fase móvel “carrega” os componentes da mistura através da fase estacionária, sendo que, na cromatografia líquida (LC) a fase móvel é um líquido.

O tipo de LC é geralmente definido pelo mecanismo de separação ou pelo tipo de fase estacionária que incluem (Collins et al., 1993):

- Cromatografia líquido-sólido ou por adsorção: baseia-se na competição entre moléculas da amostra e as da fase móvel, para ocupar os sítios ativos na superfície de um sólido (fase estacionária).
- Cromatografia líquido-líquido ou por partição: baseia-se nas diferentes solubilidades que apresentam os componentes da mostra na fase móvel e na fase estacionária, assim, os componentes mais solúveis na fase estacionária são seletivamente retidos por ela, enquanto os menos solúveis são transportados mais rapidamente pela fase móvel.
- Cromatografia líquida com fase ligada: baseia-se na partição, levando alguns autores a considerá-la uma cromatografia líquido-líquido; a fase estacionária está quimicamente ligada à superfície de um suporte, eliminando o problema da solubilidade da fase estacionária na fase móvel.
- Cromatografia líquida quiral: é empregada na separação de enantiômeros.
- Cromatografia por troca iônica: a fase estacionária é um tipo de fase ligada com grupos iônicos.
- Cromatografia por bioafinidade: as separações ocorrem devido às interações bioquímicas altamente específicas. A fase estacionária contém grupos específicos de moléculas que podem adsorver a amostra se somente certas condições estereas e relacionadas à carga forem satisfeitas.
- Cromatografia por exclusão: não se baseia em interações das moléculas da amostra com a fase estacionária, e sim no tamanho das moléculas da amostra. Em conseqüência, não se consegue separar misturas complexas, já que normalmente poucos picos aparecem no cromatograma.

O cromatógrafo líquido é composto basicamente por: reservatório da fase móvel, sistemas de bombas que propulsionam a fase líquida “carregando” o analito, sistema injetor, a fase estacionária a qual é a coluna cromatográfica, detectores e um sistema registrador dos dados como, por exemplo, um computador.

A LC está sendo amplamente utilizada acoplada a espectrometria de massas (MS), tal junção aumenta a seletividade e a especificidade na detecção e quantificação de substâncias.

A espectrometria de massas de massas pode ser definida como o estudo de sistema de formação de íons, com ou sem fragmentação, os quais são caracterizados por sua relação massa/carga (m/z).

Historicamente, a espectrometria de massas esteve envolvida com estudos na virada do século XIX, com Goldstein descobrindo “raios” positivos em 1886 e Wien estudando suas propriedades elétricas e magnéticas. Em torno de 1900, J. J. Thomson construiu seu espectrômetro de massas parabólico para avaliar a razão carga / massa (z/m) para muitas espécies iônicas. Na expressão z/m , z é o número de cargas e m é a soma total de prótons e nêutrons em um átomo, molécula ou íon. Na moderna espectrometria de massas, o parâmetro medido é a relação m/z , ao invés de z/m , a unidade m/z foi recentemente designada de Thomson (Th) (Herbert e Johnstone, 2003).

Atualmente, existem diversos modelos de equipamentos, como MS/MS, dissociação por colisão induzida, tempo de voo (TOF), diferentes tipos de detectores e equipamentos híbridos. Com esta grande variedade,

tornou-se possível quantificar compostos com massa molecular de até 300.000 Da, com elevada sensibilidade e seletividade (Herbert e Johnstone, 2003).

De uma forma geral, os espectrômetros de massa possuem uma configuração básica, composta por sistema de introdução de amostra; fonte de ionização; analisador de massa; detector; sistema de interpretação de dados e sistema de vácuo entre o sistema de introdução de amostra e o detector (Figura 5). Esta conformação básica é presente em praticamente todos os equipamentos. No caso dos sistemas MS/MS, existe ainda uma célula de colisão entre os componentes C e D.

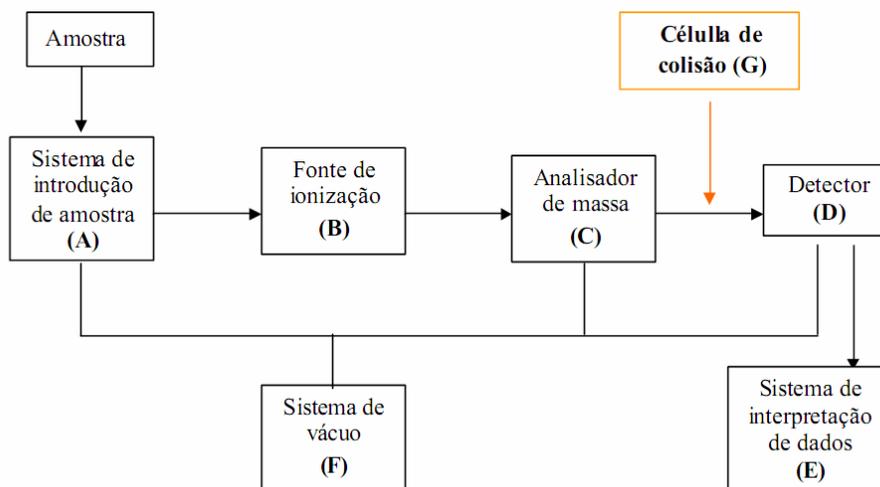


Figura 5. Componentes e composição básica de um espectrômetro de massas

O desenvolvimento de métodos utilizando LC-MS/MS depende de uma série de parâmetros que podem influenciar a obtenção do resultado final. Esta união entre uma excelente técnica de separação (LC) e uma de

detecção (MS/MS) fez com que houvesse uma evolução também nas formas e fontes de ionização. Atualmente, as fontes de ionização aplicadas no sistema LC-MS/MS, em praticamente todas as situações, são a APCI e a ESI (Maclaferty, 1983; Hoffmann et al., 1983). Como são dois equipamentos envolvidos neste tipo de análise, existem parâmetros que devem ser otimizados no espectrômetro e parâmetros que devem ser otimizados no LC. Uma boa definição destes parâmetros, de forma conjunta, garante um aumento na precisão e sensibilidade da detecção (Ardrey, 2003; Herbert e Johnstone, 2003).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Com base nos tratamentos medicamentosos realizados no Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, o presente estudo tem por objetivo principal avaliar a intercambialidade entre os medicamentos contendo 2mg de risperidona.

3.2 Específicos

- Padronizar e validar um método bioanalítico para a quantificação dos níveis plasmáticos da risperidona e do seu produto de biotransformação, a 9OH-risperidona por cromatografia líquida de alta eficiência com detecção por espectrometria de massas;
- Traçar o perfil farmacocinético da risperidona e 9-hidroxi-risperidona em voluntários sadios;
- Avaliar a intercambialidade entre os medicamentos referência e teste através da comparação dos parâmetros farmacocinéticos obtidos.

4 MATERIAL E MÉTODOS

As etapas analítica e estatística foram realizadas pela pesquisadora executante; a etapa clínica do estudo de bioequivalência foi realizada pela pesquisadora executante juntamente com os clínicos Dra. Anete H. Abdo e Dr. Paulo Clemente Sallet, auxiliados pela equipe de enfermagem do IPQ-HCFMUSP.

4.1 Amostras

4.1.1 Comprimidos revestidos

Para a realização da análise de teor das amostras de comprimidos, utilizaram-se três diferentes lotes disponíveis no mercado nacional dos medicamentos denominados, neste estudo, por medicamento referência e medicamento teste, contendo teor de princípio ativo declarado no rótulo de 2mg de RSP.

4.1.2 Voluntários

O recrutamento dos voluntários deu-se através do anúncio do estudo no jornal local do Instituto de Psiquiatria HCFMUSP e subsequente divulgação no estilo “boca-a-boca”.

Para o estudo de bioequivalência foram selecionados 26 voluntários sendo 13 do sexo feminino e 13 do sexo masculino com idade média de 32 anos, altura e pesos médios de 1,67 m e 70,38 kg respectivamente, conforme os dados da Tabela 3. Todos os voluntários atendiam às seguintes normas consideradas critérios de inclusão: não fumantes, idade superior a

18 anos completos, ausência de patologias renais, gastrintestinais, cardíacas, pulmonares, hematológicas, neurológicas, hepáticas e metabólicas, verificação, para voluntários do sexo feminino, da ausência do estado de gravidez através de exame laboratorial e não estar em período de amamentação, não apresentar histórico de hipersensibilidade a medicamentos, não fazer uso de medicamentos e bebidas xantínicas durante o período do estudo.

As seguintes normas foram determinadas como critérios de exclusão: ser fumante, ter menos de 18 anos ou mais de 60 anos, ter antecedentes de abuso de álcool ou drogas, sorologia positiva para HIV e/ou hepatites, presença de desordens metabólicas, presença de problemas cardiológicos.

Os voluntários foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão descritos, após serem submetidos a exames clínicos e laboratoriais os quais incluíam: hemograma completo, glicemia, uréia, creatinina, ácido úrico, bilirrubina, alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase (ALT e AST), colesterol total e frações, triglicérides, insulina, hormônios tireoidianos como triiodotironina (T3), tiroxina (T4 e T4 livre) e hormônio estimulante da tireóide (TSH), sorologia para hepatites e HIV, urina tipo I, eletrocardiograma (ECG) e beta-HCG para voluntárias.

Tabela 3 – Características antropométricas dos voluntários

Voluntário	Sexo	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (m)
1	F	24	50,00	1,56
2	F	20	76,00	1,63
3	M	58	103,00	1,69
4	M	25	88,00	1,79
5	F	22	58,70	1,64
6	F	38	70,00	1,58
7	M	45	67,60	1,66
8	M	22	73,30	1,69
9	F	41	58,00	1,60
10	F	43	72,60	1,60
11	M	18	65,90	1,80
12	F	28	74,60	1,70
13	M	27	74,10	1,73
14	F	45	73,00	1,60
15	F	20	60,38	1,68
16	M	25	65,00	1,67
17	M	49	64,90	1,72
18	F	22	67,00	1,58
19	M	24	90,60	1,78
20	M	27	73,20	1,68
21	F	50	63,50	1,56
22	M	30	58,90	1,79
Média		32	70,38	1,67
DP		12	11,87	0,08

F: feminino; M: masculino

DP: Desvio padrão

4.1.2.1 Amostra biológica

Para validação das condições cromatográficas foram coletadas amostras sanguíneas heparinizadas de voluntários sadios.

As coletas sanguíneas para o ensaio de bioequivalência foram realizadas em tubos heparinizados (5 mL) nos seguintes tempos: 0 (antes da medicação); 0,25; 0,5; 1; 1,5; 3; 5; 8; 12; 24; 48; 72; 96 e 120 horas após a

administração da medicação. As amostras foram centrifugadas a 1811 g por 15 minutos a 20 °C, e o plasma obtido foi aliquoteado e armazenado à temperatura de -80 °C, até a realização da análise.

4.1.3 Padrão de referência

Utilizou-se padrão de referência secundário de RSP e 9OH-RSP com lotes PUA501 (teor de pureza 98,90%) e ZRO76477EIA151 (teor de pureza 99,60%), respectivamente, e olanzapina lote RS0245.

4.2 Solventes, reagentes, acessórios e equipamentos

Para a realização deste estudo utilizaram-se solventes e reagentes de grau HPLC quando necessário ou grau analítico (p. a.), todos da Merck.

Os acessórios utilizados, tais como pipetas automáticas com volumes ajustáveis e balões volumétricos, foram calibrados por empresa credenciada pela Rede Brasileira de Calibração (RBC).

Os equipamentos laboratoriais utilizados foram: ultrasson *Ultra Cleaner* 1400 (Unique); balança analítica modelo M-22D (*Denver Instrument*); vórtex *Genie 2* (*Scientific Industries*), sistema de purificação de água *Nanopure Infinity – Ultrapure Water System* (*Barnstead*), centrífugas 5810 (*Eppendorf*) e pHmetro modelo 215 (*Denver Instrument*).

4.3 Métodos

4.3.1 Condições cromatográficas para quantificação do teor de RSP em comprimidos e no plasma humano

Empregou-se para estas análises cromatográficas, sistema cromatográfico (*Shimadzu®*) constituído por um sistema de bombas quaternárias (LC-20AT), controlador conectado ao computador (CLASS- Vp versão 5.42), detector DAD (*diode array detector*) (SPD - M10Avp), degaseificador (DGU-20A5), auto-injetor de amostras (SIL-20A) com loop de 25 µL, unidade de controle (CMB-20A), coluna Shim-pack VP-ODS (150 x 4,6 mm), tamanho da partícula 5 µm (*Shimadzu®*) e pré-coluna GVP-ODS (10 x 4,6 mm) (*Shimadzu®*).

Para a análise do plasma humano também se utilizou detector por espectrometria de massas, o qual era constituído por um sistema de captura de íons por quadrupólos (Q-Trap 2000 triplo-quadrupolo - *Applied Biosystems* - Foster, USA) equipado com fontes de ionização APCI e ESI nos modos positivos e negativos e bomba de infusão (*Harvard Apparatus* - Holliston, USA). O sistema foi operado à temperatura de 450°C e no modo de íons positivos ($[M=H]^+$). O gás empregado foi o nitrogênio. Os dados gerados foram adquiridos e analisados com emprego do software *Analyst* 1.4.2 (*Applied Biosystems*).

Foram realizados testes preliminares com as seguintes colunas: *Microsorb* 100-5 C18 (*Varian*); *LiChroCART LiChrospher* 60 RP-select B 250-4 (*Merck*); *Nova-Pack* C18 (*Waters*); Shim-pack VP-ODS com pré-

coluna VP-ODS (*Shimadzu*®); *Spheri-5* RP-18 (*Perkin Elmer*) e *Thermo Hypersil-Keystone* (*Thermo*).

Quanto à composição e o pH da fase móvel, foram testadas as seguintes possibilidades:

- Tampão fosfato (0,05 M pH 3,7) : acetonitrila (70:30, v/v);
- Tampão fosfato (0,05 M pH 6,5) : acetonitrila (75:25, v/v);
- Tampão fosfato (40 mM pH 7,0) : metanol (10:90, v/v);
- Tampão fosfato (0,01 M pH 3,2) : acetonitrila (70:30, v/v);
- Tampão fosfato (0,01 M pH 3,2) : acetonitrila (60:40, v/v);
- Tampão fosfato (0,01 M pH 3,2) 0,3% de trietilamina : acetonitrila (65:35, v/v).

Os fluxos testados foram: 0,8; 1,0; 1,2; 1,5 e 1,8 mL/min.

Os comprimentos de onda testados para a análise da RSP e 9OH-RSP foram 240, 260, 278 e 280 nm.

Foram testados, como possíveis padrões internos, os seguintes fármacos: olanzapina, clozapina, haloperidol e paroxetina.

4.3.2 Validação dos métodos cromatográficos para quantificação de RSP e 9OH-RSP em comprimidos e em plasma humano

A validação das metodologias para quantificação de RSP em comprimidos revestidos e de RSP e seu principal produto de biotransformação, a 9OH-RSP, em amostra de plasma, foi realizada de acordo com as normas da Resolução nº 899 de 2003 da ANVISA e os seguintes parâmetros foram analisados: precisão, exatidão, especificidade,

limite de detecção, limite de quantificação, linearidade, robustez e estabilidade das soluções-padrão. A olanzapina foi utilizada como padrão interno (IS) nas análises em plasma.

4.3.2.1 Precisão

Segundo a ANVISA “precisão é a avaliação da proximidade dos resultados obtidos em uma série de medidas de uma amostragem múltipla de uma mesma amostra” (Brasil, 2003c).

Para a determinação da precisão para a análise dos comprimidos foram analisadas amostras controles em três concentrações diferentes: concentração baixa (5 µg/mL), concentração média (10 µg/mL) e concentração alta (25 µg/mL). As análises realizadas no mesmo dia determinaram a precisão intra-dia com um $n = 6$ para cada concentração e, as análises realizadas em três dias diferentes e consecutivos determinaram a precisão inter-dia com um $n = 18$ para cada concentração. Os resultados foram expressos como média, desvio padrão relativo e/ou coeficiente de variação (%) dos resultados obtidos das análises.

Para a determinação da precisão para a análise de plasma foram analisadas amostras controles em três concentrações diferentes: concentração baixa (5 ng/mL), concentração média (20 ng/mL) e concentração alta (40 ng/mL).

4.3.2.2 Exatidão

A exatidão de um método analítico é a proximidade dos resultados obtidos pelo método em estudo em relação ao valor real, devendo ser determinada após o estabelecimento da linearidade, do intervalo linear e da especificidade do mesmo.

A exatidão foi determinada a partir de 18 determinações para cada amostra controle, sendo as mesmas utilizadas no ensaio de precisão, sendo expressa pela relação entre a concentração média determinada experimentalmente e a concentração teórica correspondente, de acordo com a equação (1):

$$\text{Exatidão} = \text{concentração média experimental} / \text{concentração teórica} \times 100 \quad \text{Eq (1)}$$

4.3.2.3 Especificidade

Especificidade pode ser definida como sendo a capacidade que o método possui de medir exatamente um composto na presença de outros componentes tais como impurezas, produtos de degradação e componentes da matriz.

Este parâmetro foi determinado a partir da comparação dos cromatogramas das soluções-padrão de RSP com os dos comprimidos da mesma substância, com subsequente análise da presença de interferentes no tempo de retenção da RSP. Picos bem resolvidos e simétricos demonstraram a especificidade do método.

Para a determinação da especificidade do método bioanalítico, foram utilizadas amostras de plasma branco obtidas de indivíduos saudáveis, sendo

tais amostras classificadas em: normais, lipêmicas e hemolisadas. Os resultados foram comparados com aqueles obtidos com solução aquosa dos analitos.

4.3.2.4 Limites de detecção e de quantificação

O limite de detecção é a menor quantidade do analito presente numa amostra que pode ser detectado, porém não necessariamente quantificado, sob as condições experimentais estabelecidas, devendo ser de 2 a 3 vezes superior ao ruído da linha de base. Tal parâmetro foi determinado através da análise de plasma contendo soluções-padrão com concentrações conhecidas e decrescentes de RSP e 9OH-RSP, até o menor nível detectável.

O limite de quantificação é a menor quantidade do analito, presente em uma amostra, que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis, sob as condições experimentais estabelecidas, devendo ser, no mínimo, cinco vezes superior a qualquer interferência da amostra branco no tempo de retenção do fármaco.

Estes parâmetros foram determinados por meio da análise de soluções contendo concentrações conhecidas e decrescentes da RSP (comprimidos revestidos) ou de plasma contendo concentrações conhecidas e decrescentes da RSP e 9OH-RSP até o menor nível determinável com precisão e exatidão aceitáveis.

4.3.2.5 Linearidade

Linearidade pode ser definida como a capacidade de um método analítico tem de demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo especificado, sendo que o coeficiente de correlação (R^2) deve ser igual ou superior a 0,99, segundo as normas da ANVISA (Brasil, 2003c).

A determinação da linearidade foi efetuada a partir da construção de uma curva de calibração de soluções-padrão de RSP em diversas concentrações conhecidas, sendo 10 concentrações para o método para análise plasmática e 11 concentrações para o método para análise dos comprimidos.

A curva de calibração representa a relação entre a resposta do instrumento e a concentração conhecida do analito, representada neste estudo pela área do pico cromatográfico. Para a determinação deste parâmetro foi construída uma curva de calibração extraída com 10 pontos, utilizou-se plasma como matriz biológica. Foi estabelecida a correlação linear entre concentração e área do pico.

4.3.2.6 Robustez

A robustez de um método analítico pode ser definida como a medida de sua capacidade em resistir a pequenas e deliberadas variações dos parâmetros analíticos indicando sua confiança durante o uso normal. Para a determinação da robustez foram efetuadas pequenas variações nas

seguintes condições cromatográficas: pH, fluxo do sistema cromatográfico e coluna cromatográfica.

4.3.2.7 Estabilidade

Para a análise da estabilidade das soluções-estoque foram selecionadas três amostras-controle com valores conhecidos e independentes: 5, 10 e 25 µg/mL. As soluções foram mantidas à temperatura ambiente por 24 h, à temperatura de -20 °C e -80 °C e analisadas com 7, 15, 30 dias após a data do preparo.

Informações sobre a estabilidade dos analitos na matriz biológica são necessárias para garantir que tais analitos não sofram alterações entre o período da coleta e o momento da análise. A estabilidade dos analitos (RSP, 9OH-RSP e padrão interno) foi determinada a partir de: (a) ciclos de congelamento e descongelamento de três amostras das concentrações baixa e alta: as amostras foram mantidas congeladas a -20 °C por 24 h sendo então submetidas ao descongelamento à temperatura ambiente e após o descongelamento foram congeladas novamente por 24 h a -20 °C e assim sucessivamente até completar os três ciclos. Os resultados foram comparados com aqueles obtidos da análise das amostras recém-preparadas; (b) para estabilidade de curta duração foram utilizadas três amostras das concentrações baixa e alta as quais permaneceram por 24 h e 48 h à temperatura ambiente e, posteriormente, analisadas. Os resultados foram comparados com aqueles obtidos da análise das amostras recém-preparadas.

4.3.3 Extração líquido-líquido

A extração dos analitos da matriz biológica (plasma) foi realizada por meio de solventes orgânicos e as seguintes combinações foram testadas: n-heptano:álcool isoamílico (98:2, v/v), hexano:álcool isoamílico (99:1, v/v), pentano:diclorometano (70:30, v/v), hexano:acetato de etila (3:1, v/v), acetonitrila (100%), diclorometano (100%).

4.3.4 Recuperação

A recuperação corresponde à eficiência do procedimento de extração de um método analítico dentro de um limite de variação sendo expressa como a porcentagem de recuperação do analito obtido após análise comparativa com o padrão puro não submetido ao pré-tratamento.

Tal parâmetro foi determinado através da comparação dos resultados analíticos de amostras extraídas a partir de três concentrações (baixa, média e alta) com os resultados obtidos com soluções-padrão não extraídas as quais representam 100% de recuperação. O cálculo da recuperação foi realizado em função da relação de área do padrão extraído e não extraído, tanto para os analitos quanto para o padrão interno.

4.3.5 Quantificação de risperidona em comprimidos revestidos

A RSP está descrita nos compêndios oficiais (VII Edição da Farmacopéia Portuguesa, 2002), onde está disponível um método analítico para determinação da RSP. Porém, padronizou-se e validou-se um método

analítico baseado na técnica de LC com detecção por UV, o qual está descrito nos itens 4.3.2 e 5.1.

4.3.5.1 Preparo da solução-padrão e das soluções-amostra dos comprimidos

Utilizou-se padrão de referência secundário de RSP, o qual foi pesado adequadamente e diluído em metanol para se obter a concentração de 1 mg/mL. Essa solução foi designada como solução-estoque, sendo mantida à temperatura de -20 °C. A partir dessa solução foram preparadas as curvas de calibração.

Trituraram-se cinco comprimidos para cada lote e uma amostra representativa da massa obtida foi diluída até obter uma concentração equivalente a 50 µg/mL de RSP, sendo o diluente composto por acetonitrila e fase móvel (50% de cada). A solução formada foi então filtrada (membrana Millex GV - 0,22 µm) para remover possíveis impurezas que poderiam deteriorar a coluna cromatográfica. Após a filtração, transferiu-se 1 mL da solução para tubos de ensaio de 5 mL, sendo evaporado em fluxo de nitrogênio (N₂) e reconstituído com 200 µL de fase móvel, para posterior quantificação do teor por LC.

4.3.5.2 Curva de calibração

A curva de calibração foi preparada a partir de diluições volumétricas da solução-estoque, utilizando como diluente o metanol. As concentrações da curva de calibração foram: 1, 5, 10, 25, 50 e 100 µg/mL.

4.3.5.3 Análise de teor de princípio ativo

O peso de cada comprimido foi determinado individualmente, a partir de 10 unidades de cada lote e a média dos pesos foi obtida.

4.3.6 Quantificação da RSP e 9OH-RSP em plasma humano

O procedimento de extração e posterior quantificação da RSP e seu metabólito no plasma foram realizados conforme informado no item 5.3.1. As análises dos plasmas dos voluntários foram realizadas em duplicata paralelamente a uma curva de calibração com 6 pontos e com amostras de controle de qualidade em três concentrações distintas analisadas em triplicata.

4.3.7 Ensaio de bioequivalência

4.3.7.1 Etapa clínica

O ensaio de bioequivalência foi realizado de acordo as normas da ANVISA para estudos de bioequivalência em seres humanos no Brasil, sendo aprovado pela comissão de ética para análise de projetos de pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq) (Anexo A). Todos os voluntários foram informados sobre os procedimentos do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo B).

O estudo foi aleatório, cruzado e de dose simples onde dois grupos com quantidade igual de voluntários (n=11) foram formados, sendo denominados grupos A e B. Na primeira fase do estudo, os integrantes

pertencentes ao grupo A receberam o medicamento de referência e os do grupo B, o medicamento teste. Na segunda fase do estudo, que aconteceu após um período mínimo de *washout* de sete meias-vidas, os medicamentos foram invertidos para os respectivos grupos, conforme a Tabela 4.

Tabela 4 – Procedimento do ensaio de bioequivalência

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

R= referência; T= teste

Os comprimidos foram administrados aos voluntários no período da manhã após jejum noturno de 8 h com o auxílio de 200 mL de água. Os voluntários foram mantidos em jejum por 1 h após a ingestão do comprimido sendo que, após este tempo eles receberam café da manhã, almoço e jantar padronizados, livres de bebidas xantínicas e comidas gordurosas.

Os voluntários não receberam nenhum tipo de bebida alcoólica e nenhum outro medicamento durante o período do estudo e foram instruídos a não fazer uso destas substâncias durante este período.

4.3.7.2 Etapa analítica

A bioequivalência entre os medicamentos foi determinada através da análise dos seguintes parâmetros farmacocinéticos exigidos pela ANVISA, sendo que tais parâmetros foram calculados adotando o modelo monocompartimental: C_{max} ; T_{max} ; ASC_{0-120} ; $ASC_{0-\infty}$. Os seguintes parâmetros também foram analisados: k_{el} ; $t_{1/2}$; Cl ; Vd .

Os resultados obtidos foram submetidos a análises estatísticas conforme descrito no item a seguir.

4.3.8 Análise estatística

Os resultados da padronização dos métodos foram expressos através da média, desvio padrão, coeficiente de variação.

Os resultados obtidos nos ensaios de bioequivalência foram submetidos à análise estatística conforme determinação da ANVISA. Realizaram-se os ensaios de análise de variância (ANOVA) e Wilcoxon na

escala logarítmica para os parâmetros ASC_{0-t} , $ASC_{0-\infty}$ e C_{max} . O IC 90% foi determinado para os parâmetros ASC_{0-t} , $ASC_{0-\infty}$ e C_{max} através das relações entre os valores dos medicamentos teste e referência utilizando a escala logarítmica. O tamanho da amostra foi inicialmente calculado com um poder de 80% com o auxílio do *software G Power 3* (Faul et al., 2007), de acordo com as normas da ANVISA (Brasil, 2003b). Após as análises, o poder do teste foi recalculado para verificar se o poder estipulado foi alcançado. Foi considerado nível de significância (α) menor que 0,05.

Assim, dois medicamentos são considerados bioequivalentes se o IC 90% para a relação entre os valores de ASC_{0-t} , $ASC_{0-\infty}$ e C_{max} de ambos, calculados com base nas transformações logarítmicas, estiver entre 80 e 125% (Brasil, 2003b).

5 RESULTADOS

5.1 Validação do método analítico para determinação da RSP em comprimidos

Os resultados otimizados das condições cromatográficas (coluna, fase móvel, fluxo, detector e comprimento de onda) utilizadas para a determinação da RSP em comprimidos estão descritos no item 5.3.1.

O método desenvolvido mostrou-se eficaz para a quantificação de RSP em comprimidos revestidos, apresentando especificidade, linearidade, precisão, exatidão apropriadas, conforme recomendações da ANVISA e dados da Tabela 5. O tempo de retenção da RSP foi 8,2 min, tempo de análise de 11 min, nas condições otimizadas.

A especificidade foi verificada através da análise e comparação dos cromatogramas dos comprimidos dos produtos de referência, teste e padrão puro de RSP e da não existência de picos interferentes de excipientes dos comprimidos no tempo de retenção da RSP (Figura 6).

Tabela 5 – Limites de confiança do método analítico para a quantificação de RSP em comprimidos revestidos

Parâmetro	Média (µg/mL)	DP (µg/mL)	CV (%)
LOD (n=6)	0,05	0,001	1,64
LOQ (n=6)	0,11	0,001	0,99
Linearidade	0,05 – 100	y= 205098x – 10047	R ² = 0,9999
Precisão			
intra-dia (n=6)			
5 µg/mL	4,78	0,048	1,01
10 µg/mL	9,50	0,045	0,47
25 µg/mL	25,43	0,120	0,47
inter-dia (n=18)			
5 µg/mL	4,82	0,089	1,70
10 µg/mL	9,68	0,166	0,64
25 µg/mL	25,34	0,346	1,04
Exatidão (%) (n=18)			
5 µg/mL	96	1,775	1,84
10 µg/mL	97	1,658	1,71
25 µg/mL	101	1,385	1,37

DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação

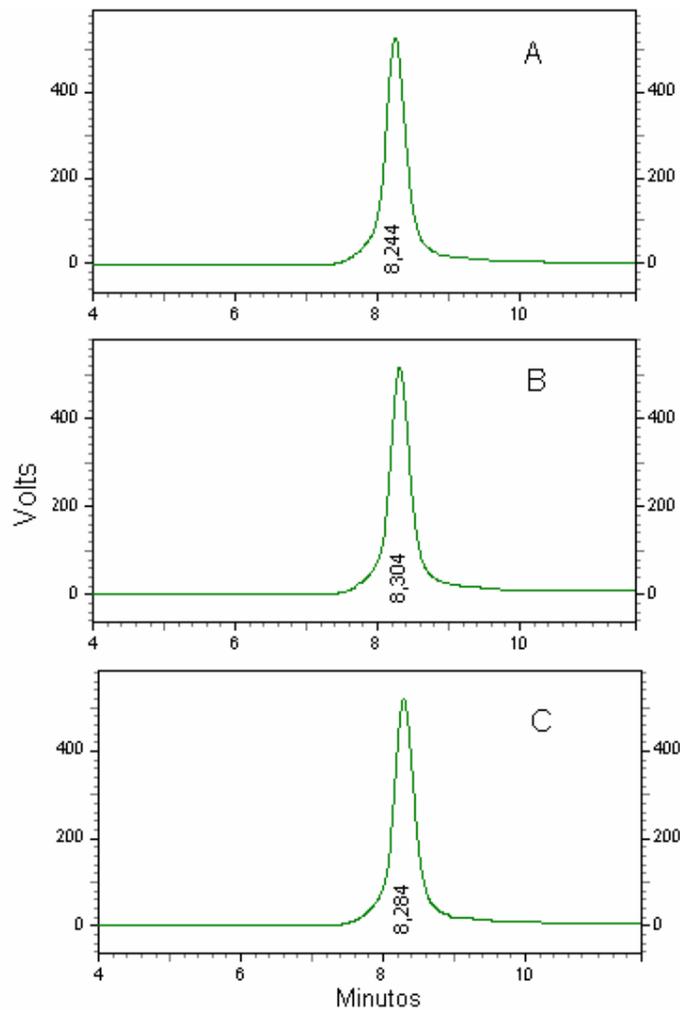


Figura 6. Demonstração da especificidade do método analítico para quantificação da RSP em comprimidos através da não visualização de picos interferentes no tempo de retenção da RSP e comparação dos cromatogramas obtidos. A: cromatograma do produto referência (50 µg/mL). B: cromatograma do produto teste (50 µg/mL). C: cromatograma do padrão puro de risperidona (50 µg/mL)

5.1.1 Robustez

O método analítico para a quantificação de RSP em comprimidos revestidos demonstrou-se robusto em relação às pequenas mudanças de pH da fase móvel (Tabelas 6, 7 e 8).

Tabela 6 – Variação do fluxo para análise de robustez do método analítico

Fluxo (mL/min)	Tempo de retenção (min)	Média* (min)	DP* (min)	CV (%)*
1,8	7,3			
1,5	8,8	8,1	0,763	9,4
1,2	8,3			

*Itens relacionados aos valores do tempo de retenção da RSP
DP = desvio padrão, CV = coeficiente de variação.

Tabela 7 – Variação da coluna cromatográfica para análise de robustez do método analítico

Coluna	Fluxo (mL/min)	Tempo de retenção (min)	Média** (min)	DP** (min)	CV (%)**
Shim-pack VP-ODS e pré-coluna GVP- ODS *	1,2	8,3			
Shim-pack VP-ODS e pré-coluna GVP- ODS *	1,2	8,3	8,6	0,577	6,7
Shim-pack VP-ODS sem pré coluna	1,2	9,3			

*Modelos iguais de colunas, porém lotes diferentes

**Itens relacionados aos valores do tempo de retenção da RSP (*Shimadzu*)
DP = desvio padrão, CV = coeficiente de variação

Tabela 8 – Variação do pH da fase móvel para análise de robustez do método analítico

pH da fase móvel	Fluxo (mL/min)	Tempo de retenção (min)	Média* (min)	DP* (min)	CV (%)*
3,0	1,2	8,0			
3,2	1,2	8,3	8,2	0,152	1,9
3,3	1,2	8,2			

*Itens relacionados aos valores do tempo de retenção da RSP
DP = desvio padrão, CV = coeficiente de variação

5.1.2 Estabilidade das soluções-estoque

Os resultados dos testes de estabilidade das soluções estoque estão demonstrados na Tabela 9.

Tabela 9 – Estabilidade das soluções estoque em microgramas

Tempo e temperatura de armazenamento	Concentração (µg/mL)		
	5 (n=6)	10 (n=6)	25 (n=6)
24h à TA	4,80 (±0,09)	9,76 (±0,11)	25,70 (±0,37)
7 dias à -20 °C	4,85 (±0,30)	9,69 (±0,21)	26,10 (±0,29)
7 dias à -80 °C	4,98 (±0,17)	9,94 (±0,14)	25,62 (±0,29)
14 dias à -20 °C	5,45 (±0,68)	9,92 (±1,20)	26,24 (±1,51)
14 dias à -80 °C	5,39 (±0,61)	10,26 (±0,86)	25,49 (±0,84)
30 dias à -80 °C	5,29 (±0,65)	10,17 (±0,74)	24,98 (±1,30)

TA = temperatura ambiente

5.2 Análise de teor dos comprimidos dos medicamentos referência e teste

A Tabela 10 demonstra os resultados encontrados na análise de teor dos comprimidos dos medicamentos referência e teste com valores declarados de 2 mg por comprimido.

Tabela 10 – Resultados da análise de teor dos comprimidos dos medicamentos referência e teste

Lote dos medicamentos	Concentração declarada ($\mu\text{g/mL}$)	Concentração encontrada ($\mu\text{g/mL}$) [*]	Exatidão (%)	p ^{**}
Referência				
LGL012	50	46,93 \pm 0,37	94	
JKL112	50	45,87 \pm 0,47	92	
LAL153	50	48,63 \pm 0,37	97	
				0,545
Teste				
08118073-B	50	46,44 \pm 0,74	92	
08075021-B	50	44,58 \pm 0,30	89	
07118457-A	50	49,57 \pm 0,89	99	

^{*} Resultados expressos como a média \pm desvio padrão (n = 4)

^{**} Teste t para amostras independentes

5.3 Validação do método analítico para determinação da RSP e 9OH-RSP em plasma humano

5.3.1 Otimização das condições cromatográficas

Foram realizados diversos ensaios preliminares na tentativa de otimização das condições cromatográficas. Dentre os parâmetros testados, destacamos: coluna cromatográfica, composição e pH da fase móvel, fluxo, comprimento de onda (λ). Foram estabelecidas como ideais as seguintes condições:

- Coluna cromatográfica: Shim-pack VP-ODS (150 x 4,6 mm), tamanho da partícula 5 μ m (*Shimadzu*®) e pré-coluna GVP-ODS (10 x 4,6 mm) (*Shimadzu*®);

Fase móvel: constituída por 65% de tampão fosfato 0,01 M com pH ajustado para 3,2 com ácido fosfórico e 35% de acetonitrila (v/v). Acrescentou-se trietilamina (0,3%) à fase móvel para otimizar a separação cromatográfica (Figura 7). A fase móvel foi degaseificada em banho ultrassônico por 20 min antes de ser utilizada.

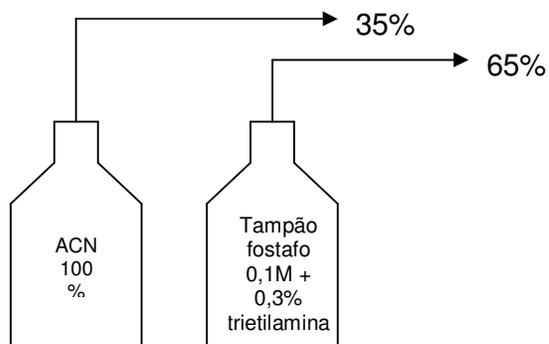


Figura 7. Modo de preparo da fase móvel

- Fluxo: 1,2 mL/min;
- Detector e comprimento de onda: detector DAD (SPD – M10Avp)

com $\lambda = 280$ nm;

- Volume de amostra: 500 μ L;
- Volume de injeção: 25 μ L;
- Padrão interno: olanzapina (500 ng/mL);
- Tempo de análise: 15 min;

• Sistema de extração: em tubos de ensaio contendo 500 μ L de plasma foram adicionados 40 μ L de padrão interno (20ng) e 1 mL de acetonitrila. Agitou-se em vortex por 1 min. Centrifugou-se por 15 min a 1811g. A fase orgânica foi re-extraída com 1 mL de diclorometano em vórtex por 1 min e centrifugada a 1811g por 15 min. Foi evaporado, sob fluxo de nitrogênio a 37 °C, 1 mL da fase orgânica no vial de LC. Dissolveu-se o resíduo com 200 μ L de fase móvel para injeção no LC-MS/MS.

5.3.2 Limites de confiança do método otimizado para análise da RSP e 9OH-RSP em plasma humano

As Tabelas 11 e 12 demonstram os limites de confiança do método.

Tabela 11 – Limites de confiança do método analítico para a quantificação de RSP em plasma humano

Parâmetro	Média (ng/mL)	DP (ng/mL)	CV (%)
Risperidona			
LOD (n=6)	0,02	0,0018	11,93
LOQ (n=6)	0,05	0,0026	5,57
Linearidade	0,05 – 100	$y = 0,09180x + 0,01157$	$R^2 = 0,9994$
Precisão			
<i>intra-dia</i> (n=6)			
5 ng/mL	4,86	0,113	2,33
20 ng/mL	19,42	0,608	3,13
40 ng/mL	39,13	0,959	2,45
<i>inter-dia</i> (n=18)			
5 ng/mL	4,84	0,150	3,09
20 ng/mL	19,30	0,647	3,35
40 ng/mL	38,94	1,234	3,17
Exatidão (%)			
(n=18)			
5 ng/mL	96,88	2,998	3,10
20 ng/mL	96,50	3,237	3,35
40 ng/mL	97,36	3,084	3,17

DP = desvio padrão, CV = coeficiente de variação

Tabela 12 – Limites de confiança do método analítico para a quantificação de 9OH-RSP em plasma humano

Parâmetro	Média (ng/mL)	DP (ng/mL)	CV (%)
9OH-Risperidona			
LOD (n=6)	0,02	0,0015	11,87
LOQ (n=6)	0,05	0,0020	5,35
Linearidade	0,05 – 100	$y = 0,03323x + 0,05768$	$R^2 = 0,9991$
Precisão			
<i>intra-dia</i> (n=6)			
5 ng/mL	4,80	0,137	2,86
20 ng/mL	18,65	0,616	3,30
40 ng/mL	37,87	1,294	3,42
<i>inter-dia</i> (n=18)			
5 ng/mL	4,77	0,176	3,69
20 ng/mL	18,70	0,833	4,46
40 ng/mL	37,62	1,363	3,62
Exatidão (%) (n=18)			
5 ng/mL	95,44	3,524	3,69
20 ng/mL	93,49	4,166	4,46
40 ng/mL	94,04	3,407	3,62

DP = desvio padrão, CV = coeficiente de variação

A Tabela 13 e a Figura 8 mostram as condições espectrométricas adotadas e os resultados obtidos pela espectrometria de massas.

Tabela 13 – Parâmetros espectrométricos para análise da RSP e 9OH-RSP

Íon precursor (m/z)	Fragmento (m/z)	DP (V)	EP (V)	CE (V)	CXP (V)	DWell (ms)
RSP (411,2)	191,0	51,0	7,0	36,0	2,8	300
9OH-RSP (427,7)	207,1	51,0	7,0	34,7	2,9	300
IS (313,0)	256,0	52,0	8,0	35,0	2,5	300

RSP = risperidona; 9OH-RSP = 9 hidroxí-risperidona; IS = padrão interno (olanzapina); DP = potencial aplicado na fonte de ionização; EP = potencial de entrada da célula; CE = energia de colisão; CXP = potencial de saída da célula; DWell = tempo de permanência no pico.

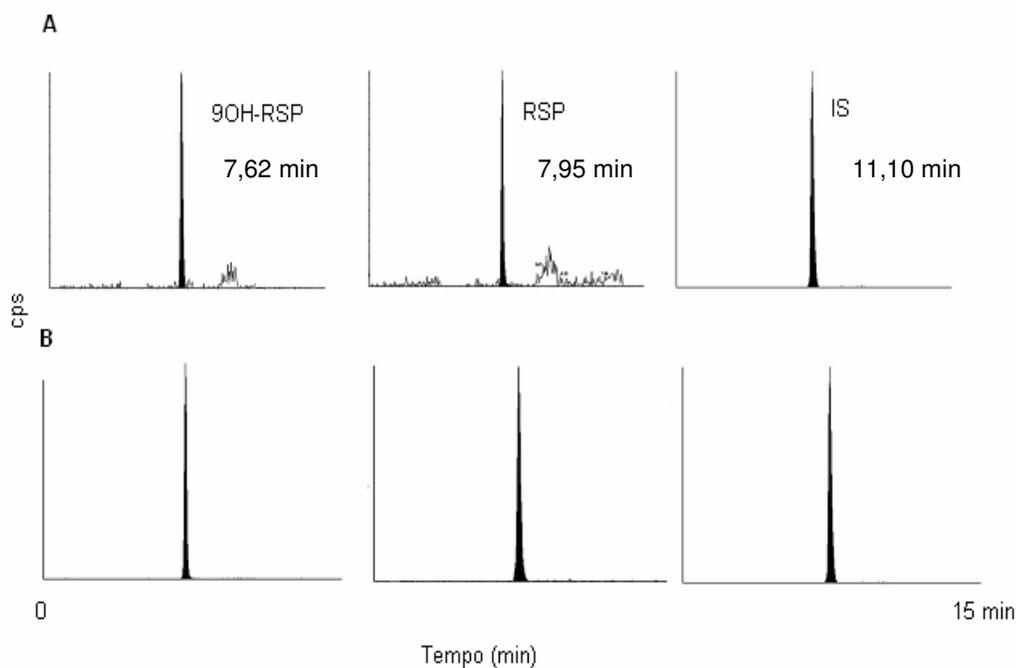


Figura 8. Cromatogramas obtidos de A) plasma branco, ao qual foram adicionados 9OH-RSP, RSP e IS e B) amostra de paciente.

5.3.3 Especificidade

O método desenvolvido mostrou-se específico para os analitos (RSP, 9OH-RSP e padrão interno), obtendo boa separação cromatográfica dos componentes do plasma branco, lipêmico e hemolisado e não apresentando alterações nos tempos de retenção dos compostos de interesse. No entanto, no plasma lipêmico, ocorreu uma redução média de 4,0% e 5,1% na recuperação da RSP e 9OH-RSP, respectivamente.

5.3.4 Recuperação

A recuperação média foi de 96,91% (DP = 0,4310, CV = 0,44%) para RSP, 94,32% (DP = 0,1005, CV = 1,07%) para 9OH-RSP e de 97,32% (DP = 0,4123, CV = 1,21%) para o padrão interno.

5.3.5 Estabilidade

5.3.5.1 Estabilidade em ciclos de congelamento e descongelamento

As amostras mantiveram-se estáveis quando armazenadas à temperatura de -20 °C e após serem realizados os ciclos de congelamento e descongelamento. Os dados do ciclo 3 de congelamento e descongelamento, o qual é o ciclo com maior alteração, estão demonstrados nas Tabelas 14 e 15. Os resultados obtidos foram comparados com os de amostras recém-preparadas, sendo aceitos desvios de 15%, para mais ou para menos.

Tabela 14 – Estabilidade da RSP em plasma humano após o 3º ciclo de congelamento e descongelamento

Concentração nominal (ng/mL)	Amostras recém-preparadas (n=5)			Amostras do ciclo 3 (n=5)		
	Conc. detec. (ng/mL)*	Exatidão (%)	CV (%)	Conc. detec. (ng/mL)*	Exatidão (%)	CV (%)
5	4,86 ±0,11	97,17	2,26	4,55 ±0,14	91,00	3,18
40	39,10 ±0,82	97,75	2,09	37,46 ±1,13	93,64	3,02

*Valores expressos como média ± desvio padrão

CV = coeficiente de variação

Tabela 15 – Estabilidade da 9OH-RSP em plasma humano após o 3º ciclo de congelamento e descongelamento

Concentração nominal (ng/mL)	Amostras recém-preparadas (n=5)			Amostras do ciclo 3 (n=5)		
	Conc. detec. (ng/mL)*	Exatidão (%)	CV (%)	Conc. detec. (ng/mL)*	Exatidão (%)	CV (%)
5	4,76 ±0,12	95,20	2,30	4,51 ±0,19	90,27	4,30
40	38,64 ±0,96	96,60	2,48	37,02 ±0,82	93,64	2,22

*Valores expressos como média ± desvio padrão

CV = coeficiente de variação

5.3.5.2 Estabilidade de curta duração

Para estabilidade de curta duração foram utilizadas três amostras das concentrações baixa e alta (5 e 40 ng/mL) as quais permaneceram por 24 e 48 h à temperatura ambiente e, posteriormente, foram analisadas. Os resultados foram comparados com aqueles obtidos da análise das amostras recém-preparada (Tabela 16).

Tabela 16 – Estabilidade da RSP e 9OH-RSP mantidas à temperatura ambiente por 24 e 48 h após o processamento

Concentração nominal (ng/mL)	Amostras recém-preparadas (n=5)			Após 24h (n=5)			Após 48h (n=5)		
	Conc. detec. (ng/mL)	Exatidão (%)	CV (%)	Conc. detec. (ng/mL)	Exatidão (%)	CV (%)	Conc. detec. (ng/mL)	Exatidão (%)	CV (%)
RSP									
5	4,86	97,27	2,33	4,70	94,00	2,52	4,61	92,10	2,33
40	39,10	97,75	2,09	38,58	96,45	2,83	37,92	94,80	3,45
9OH-RSP									
5	4,76	95,20	2,30	4,69	93,80	2,31	4,59	91,80	2,47
40	38,64	96,60	2,48	38,23	95,57	3,36	37,84	94,59	3,07

CV = coeficiente de variação

5.3.5.3 Estabilidade de longa duração

As amostras de controle de qualidade e de plasma de voluntários foram estáveis por mais de três meses quando mantidas à temperatura de -80 °C.

5.4 Avaliação da bioequivalência entre os medicamentos referência e teste

As concentrações plasmáticas médias da RSP e 9OH-RSP após a administração, aos 22 voluntários, dos medicamentos referência e teste estão demonstradas na Tabela 17. Os valores individuais estão no Anexo C.

Tabela 17 – Concentrações plasmáticas médias* da RSP e 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste aos 22 voluntários sadios

Tempo (h)	Referência		Teste	
	RSP (ng/mL)	9OH-RSP (ng/mL)	RSP (ng/mL)	9OH-RSP (ng/mL)
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	4,32 ±0,68	9,39 ±0,79	3,35 ±0,71	7,81 ±0,50
0,50	9,84 ±1,47	13,88 ±1,10	7,85 ±1,67	11,00 ±0,72
1,00	13,24 ±1,97	15,79 ±1,25	10,47 ±2,24	12,65 ±0,79
1,50	16,02 ±2,32	17,10 ±1,35	12,65 ±2,68	14,19 ±1,06
3,00	14,41 ±2,09	18,91 ±1,50	11,27 ±2,89	15,81 ±1,12
5,00	12,22 ±1,76	21,00 ±1,66	9,66 ±2,57	17,85 ±1,35
8,00	9,21 ±1,33	19,28 ±1,51	7,29 ±1,94	15,52 ±1,13
12,00	5,92 ±0,79	16,72 ±1,34	4,6 ±1,17	13,24 ±1,06
24,00	3,39 ±0,62	13,33 ±1,05	2,84 ±0,88	10,10 ±0,59
48,00	2,23 ±0,41	5,02 ±0,23	1,87 ±0,53	3,96 ±0,40
72,00	1,42 ±0,29	2,95 ±0,21	1,24 ±0,34	1,87 ±0,14
96,00	0,94 ±0,13	1,44 ±0,26	0,81 ±0,12	0,98 ±0,14
120,00	0,60 ±0,07	0,66 ±0,07	0,53 ±0,03	0,56 ±0,04

*Resultados apresentados como média ± desvio padrão (n=22)

As curvas médias de decaimento plasmático da RSP e 9OH-RSP, referentes aos medicamentos referência e teste, estão representadas pelas Figuras 9 e 10, respectivamente. As curvas individuais estão no Anexo C.

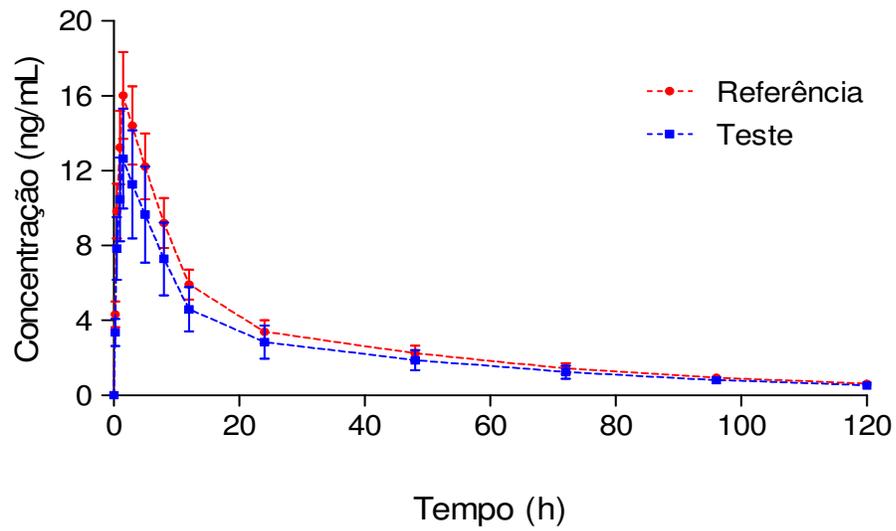


Figura 9. Curva média de decaimento plasmático da RSP após a administração oral dos medicamentos referência e teste aos 22 voluntários sadios

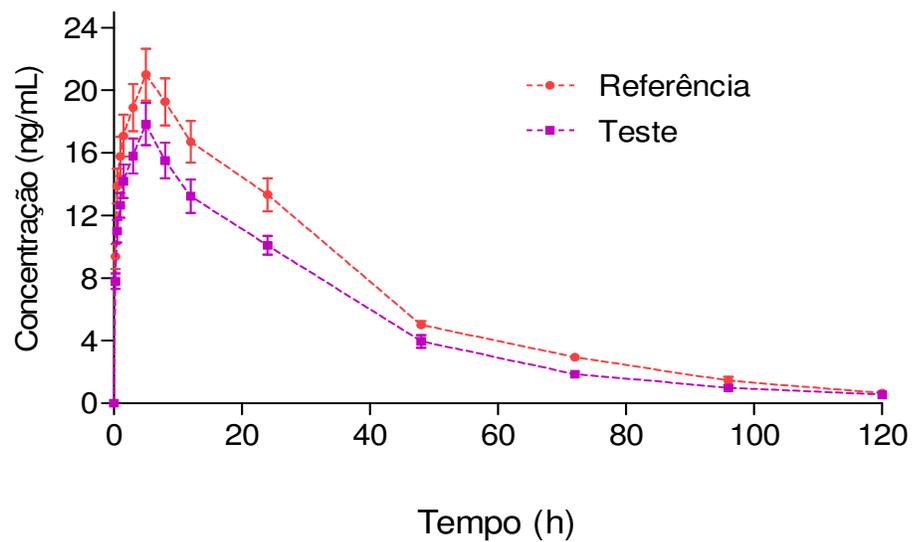


Figura 10. Curva média de decaimento plasmático da 9OH-RSP após a administração oral dos produtos referência e teste aos 22 voluntários sadios

As Tabelas 18 e 19 representam os valores médios dos parâmetros farmacocinéticos da fase de absorção da RSP e 9OH-RSP (C_{max} ; T_{max} ; ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$) dos 22 voluntários, obtidos após a administração dos medicamentos referência e teste.

As Tabelas 20 e 21 representam os valores médios dos parâmetros farmacocinéticos da fase de eliminação plasmática (Cl , K_{el} , Vd , $T_{1/2\beta}$) da RSP e 9OH-RSP dos 22 voluntários, obtidos após a administração dos produtos referência e teste.

Tabela 18 – Valores médios dos parâmetros farmacocinéticos da fase de absorção da RSP após a administração dos produtos referência e teste aos 22 voluntários sadios

Voluntário	Referência				Teste			
	ASC _{0-t} (ng.h/mL)	ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	ASC _{0-t} (ng.h/mL)	ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)
1	264,45	271,60	11,36	1,50	174,29	180,36	8,75	1,50
2	283,44	292,43	12,30	1,50	160,07	166,17	7,66	1,50
3	267,42	275,54	11,99	1,50	153,91	159,21	7,09	1,50
4	265,66	273,05	12,91	1,50	140,49	146,42	6,54	1,50
5	311,22	320,96	13,50	1,50	266,16	273,94	12,15	1,50
6	318,10	325,08	15,64	1,50	275,86	282,25	14,08	1,50
7	354,16	361,05	16,81	1,50	301,31	308,20	13,97	1,50
8	328,73	335,75	17,33	1,50	302,18	308,33	14,73	1,50
9	291,87	298,77	14,30	1,50	249,98	256,36	11,57	1,50
10	353,05	359,68	18,25	1,50	299,59	306,13	14,42	1,50
11	350,57	358,32	16,38	1,50	292,10	299,00	12,94	1,50
12	362,88	370,51	17,27	1,50	307,78	313,91	13,99	1,50
13	338,54	345,82	16,48	1,50	291,70	297,99	13,50	1,50
14	391,46	399,83	17,93	1,50	327,18	333,92	14,06	1,50
15	329,14	336,39	17,10	1,50	284,84	292,08	15,32	1,50
16	346,63	353,25	15,35	1,50	305,50	311,67	12,13	1,50
17	363,89	370,54	16,81	1,50	315,57	321,97	13,50	1,50
18	408,60	415,63	18,40	1,50	363,75	370,40	14,26	1,50
19	428,77	437,03	19,21	1,50	371,65	378,37	15,52	1,50
20	371,68	379,82	17,72	1,50	302,80	308,76	14,07	1,50
21	364,97	372,09	16,66	1,50	303,34	309,74	13,36	1,50
22	416,73	423,49	18,80	1,50	361,79	367,55	14,68	1,50
Média	341,45	348,94	16,02	1,50	279,63	286,03	12,65	1,50
DP	47,76	47,65	2,32	0,00	66,10	66,29	2,68	0,00
CV(%)	13,99	13,66	14,47	0,00	23,64	23,18	21,21	0,00
Mediana	348,60	355,78	16,74	1,50	300,45	307,17	13,74	1,50

Tabela 19 – Valores médios dos parâmetros farmacocinéticos da fase de absorção da 9OH-RSP após a administração dos produtos referência e teste aos 22 voluntários sadios

Voluntário	Referência				Teste			
	ASC _{0-t} (ng.h/mL)	ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	ASC _{0-t} (ng.h/mL)	ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)
1	813,63	842,08	21,20	5,00	637,91	659,58	18,20	5,00
2	810,98	842,04	21,65	5,00	617,87	637,82	17,40	5,00
3	879,12	912,59	24,30	5,00	629,46	651,71	19,30	5,00
4	774,55	801,47	19,62	5,00	618,86	640,19	16,60	5,00
5	731,59	757,55	18,59	5,00	583,52	603,78	17,50	5,00
6	862,38	895,83	23,20	5,00	640,02	664,03	18,92	5,00
7	838,14	869,63	22,63	5,00	652,39	675,38	20,10	5,00
8	829,45	852,53	21,80	5,00	610,69	631,83	17,30	5,00
9	822,64	851,50	22,00	5,00	627,93	652,08	19,10	5,00
10	763,10	789,21	19,35	5,00	557,09	581,84	15,23	5,00
11	723,14	750,78	18,90	5,00	566,20	586,73	16,02	5,00
12	776,32	800,12	21,00	5,00	594,00	615,15	18,30	5,00
13	744,14	775,18	18,59	5,00	531,59	557,45	15,73	5,00
14	840,41	869,25	22,50	5,00	572,59	594,52	17,01	5,00
15	830,33	855,60	22,82	5,00	622,08	643,53	19,38	5,00
16	837,82	867,54	23,00	5,00	651,59	675,13	19,70	5,00
17	745,35	772,90	19,52	5,00	598,74	619,78	15,98	5,00
18	758,95	789,19	20,03	5,00	649,30	674,50	18,40	5,00
19	785,74	810,62	21,06	5,00	603,37	623,34	18,32	5,00
20	736,95	764,90	19,19	5,00	634,09	653,74	18,00	5,00
21	756,79	784,97	20,09	5,00	606,67	626,28	17,68	5,00
22	791,02	815,27	21,04	5,00	637,22	655,87	18,56	5,00
Média	793,30	821,40	21,00	5,00	611,05	632,92	17,85	5,00
DP	45,44	46,62	1,66	0,00	32,69	32,55	1,35	0,00
CV (%)	5,73	5,68	7,91	0,00	5,35	5,14	7,55	0,00
Mediana	788,38	812,95	21,05	5,00	618,36	639,00	18,10	5,00

Tabela 20 – Valores médios dos parâmetros farmacocinéticos da fase de eliminação plasmática da RSP após a administração dos produtos referência e teste aos 22 voluntários sadios

Voluntário	Referência				Teste			
	Cl (mL/min.kg)	K _{el} (h ⁻¹)	Vd (L.kg)	t _{1/2β} (h)	Cl (mL/min.kg)	K _{el} (h ⁻¹)	Vd (L.kg)	t _{1/2β} (h)
1	2,46	0,081	1,82	8,55	3,70	0,095	2,32	7,26
2	1,50	0,081	1,11	8,53	2,64	0,092	1,73	7,55
3	1,17	0,081	0,87	8,52	2,03	0,094	0,75	7,34
4	1,39	0,081	1,03	8,54	2,59	0,096	1,61	7,21
5	1,77	0,081	1,31	8,54	2,07	0,081	1,54	8,56
6	1,46	0,082	1,08	8,49	1,69	0,081	1,24	8,52
7	1,37	0,081	1,01	8,53	1,60	0,081	1,18	8,53
8	1,35	0,081	1,00	8,53	1,47	0,081	1,09	8,53
9	1,92	0,081	1,42	8,53	2,24	0,081	1,65	8,51
10	1,28	0,081	0,94	8,51	1,50	0,081	1,11	8,55
11	1,41	0,081	1,04	8,53	1,69	0,081	1,25	8,54
12	1,21	0,081	0,89	8,53	1,42	0,082	1,05	8,50
13	1,30	0,081	0,96	8,55	1,51	0,081	1,12	8,55
14	1,14	0,081	0,84	8,53	1,37	0,082	1,01	8,49
15	1,64	0,073	1,35	9,49	1,89	0,069	1,64	10,04
16	1,45	0,082	1,07	8,50	1,65	0,081	1,22	8,55
17	1,39	0,081	1,02	8,53	1,60	0,081	1,18	8,53
18	1,20	0,081	0,89	8,54	1,34	0,081	0,99	8,53
19	0,84	0,081	0,62	8,54	0,97	0,083	0,70	8,32
20	1,20	0,081	0,89	8,54	1,47	0,084	1,05	8,26
21	1,41	0,081	1,04	8,51	1,69	0,081	1,25	8,54
22	1,34	0,081	0,99	8,52	1,54	0,090	1,02	7,69
Média	1,42	0,081	1,05	8,57	1,80	0,084	1,26	8,32
DP	0,32	0,002	0,24	0,21	0,58	0,006	0,36	0,61
CV (%)	22,68	2,18	23,19	2,40	32,17	7,44	28,95	7,36

Tabela 21 – Valores médios dos parâmetros farmacocinéticos da fase de eliminação plasmática da 9OH-RSP após a administração dos produtos referência e teste aos 22 voluntários sadios

Voluntário	Referência				Teste			
	Cl (mL/min.kg)	K _{el} (h ⁻¹)	Vd (L.kg)	t _{1/2β} (h)	Cl (mL/min.kg)	K _{el} (h ⁻¹)	Vd (L.kg)	t _{1/2β} (h)
1	0,79	0,022	2,11	30,81	1,01	0,025	2,39	27,30
2	0,52	0,022	1,41	31,19	0,69	0,026	1,61	27,10
3	0,35	0,025	0,86	27,95	0,50	0,022	1,33	30,83
4	0,47	0,023	1,25	30,58	0,59	0,024	1,48	28,99
5	0,75	0,023	1,98	30,48	0,94	0,025	2,24	27,54
6	0,53	0,023	1,40	30,50	0,72	0,026	1,67	26,84
7	0,57	0,022	1,53	31,17	0,73	0,026	1,68	26,56
8	0,53	0,025	1,30	28,06	0,72	0,026	1,66	26,64
9	0,67	0,024	1,67	28,57	0,88	0,025	2,09	27,43
10	0,58	0,022	1,57	31,20	0,79	0,024	1,99	29,07
11	0,67	0,022	1,80	30,89	0,86	0,026	2,00	26,84
12	0,56	0,026	1,27	26,18	0,73	0,026	1,68	26,65
13	0,58	0,024	1,46	29,07	0,81	0,024	1,99	28,45
14	0,53	0,026	1,23	27,00	0,77	0,026	1,80	27,14
15	0,65	0,027	1,44	25,75	0,86	0,027	1,90	25,62
16	0,59	0,024	1,46	28,61	0,76	0,026	1,76	26,75
17	0,66	0,022	1,80	31,31	0,83	0,024	2,05	28,59
18	0,63	0,023	1,63	29,94	0,74	0,025	1,80	28,16
19	0,45	0,025	1,11	28,27	0,59	0,027	1,33	26,11
20	0,60	0,022	1,64	31,76	0,70	0,027	1,52	25,21
21	0,67	0,025	1,62	27,90	0,84	0,027	1,86	25,64
22	0,69	0,024	1,77	29,48	0,86	0,027	1,93	25,85
Média	0,59	0,024	1,51	29,39	0,77	0,025	1,81	27,24
DP	0,10	0,001	0,289	1,763	0,12	0,001	0,27	1,34
CV (%)	16,94	6,22	19,12	6,00	15,43	4,77	15,06	4,93

Os resultados dos parâmetros ASC_{0-120} , $ASC_{0-\infty}$ e C_{max} foram transformados em logaritmos naturais para as análises estatísticas. Para se verificar a ocorrência de diferenças nas concentrações plasmáticas em cada tempo de coleta entre os medicamentos referência e teste foi aplicado o teste não-paramétrico de Wilcoxon cujo resultado está expresso nas Tabelas 22 e 23.

Tabela 22 – Comparação entre os valores de logaritmo natural obtidos para os parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-120} , $ASC_{0-\infty}$ e C_{max} da RSP após a administração dos medicamentos referência e teste aos 22 voluntários

Diferenças entre os parâmetros do medicamento teste e referência	Postos	N	Média dos postos	Soma dos postos	Z	p
AUC_{0-120}	Negativos	22	11,5	253	-4,1129	< 0,001
	Positivos	0	0	0		
	Nulos	0				
	Total	22				
$AUC_{0-\infty}$	Negativos	22	11,5	253	-4,1148	< 0,001
	Positivos	0	0	0		
	Nulos	0				
	Total	22				
C_{max}	Negativos	22	11,5	253	-4,1102	< 0,001
	Positivos	0	0	0		
	Nulos	0				
	Total	22				

Tabela 23 – Comparação entre os valores de logaritmo natural obtidos para os parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-120} , $ASC_{0-\infty}$ e C_{max} da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste aos 22 voluntários

Diferenças entre os parâmetros do medicamento teste e referência	Postos	N	Média dos postos	Soma dos postos	Z	p
AUC_{0-120}	Negativos	22	11,50	253	-4,110	< 0,001
	Positivos	0	0	0		
	Nulos	0				
	Total	22				
$AUC_{0-\infty}$	Negativos	22	11,50	253	-4,112	< 0,001
	Positivos	0	0	0		
	Nulos	0				
	Total	22				
C_{max}	Negativos	22	11,50	253	-4,110	< 0,001
	Positivos	0	0	0		
	Nulos	0				
	Total	22				

As Tabelas 24, 25 e 26 representam os resultados da análise de variância (ANOVA) em relação aos parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-120} , $ASC_{0-\infty}$ e C_{max} , para RSP.

Tabela 24 – Resultado da ANOVA em relação ao parâmetro ASC_{0-120} da RSP, transformado em logaritmo natural, obtido após a administração dos medicamentos referência e teste aos 22 voluntários sadios

Efeito	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F	p
Sequência	0,0974	1	0,0974	1,1357	0,299
Período	0,0094	1	0,0094	0,7172	0,407
Formulação	0,5518	1	0,5518	41,9204	< 0,001
Sequência * Voluntário	1,7157	20	0,0858	6,5167	< 0,001

Tabela 25 – Resultado da ANOVA em relação ao parâmetro $ASC_{0-\infty}$ da RSP, transformado em logaritmo natural, obtido após a administração dos medicamentos referência e teste aos 22 voluntários sadios

Efeito	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F	p
Sequência	0,0944	1	0,0944	1,1546	0,2954
Período	0,0086	1	0,0086	0,6779	0,4200
Formulação	0,5405	1	0,5405	42,7548	< 0,001
Sequência * Voluntário	1,6357	20	0,0818	6,4694	< 0,001

Tabela 26 – Resultado da ANOVA em relação ao parâmetro C_{max} da RSP, transformado em logaritmo natural, obtido após a administração dos medicamentos referência e teste aos 22 voluntários sadios

Efeito	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F	p
Sequência	0,0687	1	0,0687	0,8519	0,3670
Período	0,0054	1	0,0054	0,5652	0,4609
Formulação	0,7032	1	0,7032	73,8030	< 0,001
Sequência *	1,6131	20	0,0807	8,4651	< 0,001
Voluntário					

As Tabelas 27, 28 e 29 representam os resultados da análise de variância (ANOVA) em relação aos parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-120} , $ASC_{0-\infty}$ e C_{max} , para 9OH-RSP.

Tabela 27 – Resultado da ANOVA em relação ao parâmetro ASC_{0-120} da 9OH-RSP, transformado em logaritmo natural, obtido após a administração dos medicamentos referência e teste aos 22 voluntários sadios

Efeito	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F	p
Sequência	0,0013	1	0,0013	0,2719	0,608
Período	0,0009	1	0,0009	0,5495	0,467
Formulação	0,7436	1	0,7436	449,4286	< 0,001
Sequência	0,0963	20	0,0048	2,9104	0,011
* Voluntario					

Tabela 28 – Resultado da ANOVA em relação ao parâmetro $ASC_{0-\infty}$ da 9OH-RSP, transformado em logaritmo natural, obtido após a administração dos medicamentos referência e teste aos 22 voluntários sadios

Efeito	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F	p
Sequência	0,0014	1	0,0014	0,2892	0,597
Período	0,0010	1	0,0010	0,7101	0,409
Formulação	0,7514	1	0,7514	532,4074	< 0,001
Sequência * Voluntário	0,0982	20	0,0049	3,4799	0,004

Tabela 29 – Resultado da ANOVA em relação ao parâmetro C_{max} da 9OH-RSP, transformado em logaritmo natural, obtido após a administração dos medicamentos referência e teste aos 22 voluntários sadios

Efeito	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F	p
Sequência	0,0057	1	0,006	0,5231	0,478
Período	0,0001	1	0,000	0,0864	0,772
Formulação	0,2913	1	0,291	173,0076	<0,001
Sequência * Voluntário	0,2172	20	0,011	6,4509	<0,001

Os intervalos de confiança (IC 90%) para a relação entre os valores médios dos parâmetros farmacocinéticos da RSP e da 9OH-RSP ASC_{0-120} , $ASC_{0-\infty}$ e C_{max} obtidos após a administração dos medicamentos referência e teste aos 22 voluntários estão apresentados nas Tabelas 30 e 31.

Tabela 30 – Intervalos de confiança (IC 90%) para as relações entre os parâmetros farmacocinéticos para RSP ASC_{0-120} , $ASC_{0-\infty}$ e C_{max} obtidos após a administração dos medicamentos referência e testes aos 22 voluntários sadios

Parâmetro	IC (90%)	
	ln	%
$\ln AUC_{0-120}$	-0,28252; -0,16566	75 – 85
$\ln ASC_{0-\infty}$	-0,28013; -0,16441	76 - 85
C_{max}	-0,30186; -0,20178	74 - 82

Tabela 31 – Intervalos de confiança (IC 90%) para as relações entre os parâmetros farmacocinéticos para 9OH-RSP ASC_{0-120} , $ASC_{0-\infty}$ e C_{max} obtidos após a administração dos medicamentos referência e teste aos 22 voluntários sadios

Parâmetro	IC 90%	
	ln	%
$\ln AUC_{0-120}$	-0,28088; -0,23912	75 – 79
$\ln ASC_{0-\infty}$	-0,28072; -0,24201	75 – 78
C_{max}	-0,18355; -0,14191	83 – 87

O poder do teste estatístico calculado inicialmente foi de 80% para os parâmetros farmacocinéticos avaliados (ASC_{0-120} , $ASC_{0-\infty}$ e C_{max}), tanto para RSP quanto para seu metabólito (9OH-RSP). Após a administração dos medicamentos referência e testes aos 22 voluntários e a realização das análises estatísticas, foram encontrados os poderes representados nas Tabelas 32 e 33.

Tabela 32 – Poder do teste estatístico para os parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-120} , $ASC_{0-\infty}$ e C_{max} da RSP após a administração dos medicamentos referência e teste aos 22 voluntários

Parâmetro	Poder do teste (%)
ASC_{0-120}	98,22
$ASC_{0-\infty}$	98,27
C_{max}	99,95

Tabela 33 – Poder do teste estatístico para os parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-120} , $ASC_{0-\infty}$ e C_{max} da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste aos 22 voluntários

Parâmetro	Poder do teste (%)
ASC_{0-120}	99,99
$ASC_{0-\infty}$	99,99
C_{max}	99,99

6. DISCUSSÃO

Desde 1998, com a implantação da Política de Medicamentos, o Brasil vem se aprimorando em respeito a: uso racional, qualidade, eficácia e acesso aos medicamentos considerados essenciais à saúde e a vida.

Quanto ao acesso aos medicamentos, os governos federal, estadual e municipal uniram forças e criaram programas (como farmácia popular, dose certa) que visam facilitar e racionalizar o acesso aos medicamentos, principalmente àqueles de uso contínuo tais como anti-hipertensivos, anti-diabéticos e antipsicóticos.

Nas instituições públicas, a aquisição dos medicamentos ocorre através de licitações (pregões) de acordo com a Lei n° 8666/93 (Brasil, 1993), também chamada de lei do menor preço, por indicar critério básico de julgamento, a qual determina que, atendidos os mesmos requisitos técnicos, ganha a empresa que apresentar o menor valor unitário; e, segundo a Lei n° 9787, em caso de empate, a prioridade deve ser dada a empresa fornecedora de medicamento genérico.

Reconhece-se que a oferta de produtos de qualidade, em quantidades adequadas, adquiridos por um preço razoável são aspectos-chave na viabilização econômica das unidades de saúde. Segundo Nunes (1996), é a escassez de recursos, tanto no setor público quanto no privado, nos países latino-americanos que enseja a formação de melhores e mais eficazes recursos gerenciais.

Diante do conjunto das despesas hospitalares, estima-se que os custos com medicamentos representem parcela mais que substancial. Diversos autores relacionam percentuais entre 5% e 20% (Liaropoulos, 1993; Roark, 1993; Ryan, 1993). A variação pode estar relacionada ao tipo de serviço, nível de assistência e qualidade dos processos decisórios e do sistema de informações envolvendo medicamentos. Questões como pleno conhecimento da oferta, preços e racionalização da terapêutica tornam-se básicos para a sobrevivência das instituições de saúde (Gouveia, 1993; Ryan, 1993).

Na aquisição de medicamentos, é desejável que estes tenham, antes de tudo, qualidade. Existem, pelos menos, duas dimensões para a qualidade desejada. A primeira diz respeito a questões hoje plenamente reconhecidas e valorizadas, graças à crescente atuação dos epidemiologistas e farmacologistas clínicos, como eficácia, efetividade e adequabilidade ao perfil nosológico do serviço de saúde ou da população a que se pretende atender. Estas exigências devem ser previamente resolvidas por um bom processo de seleção e padronização (Johnson e Bootman, 1994). A segunda dimensão trata do estabelecimento do grau de exigência de qualidade pretendido e do que pode ser efetivamente feito durante o processo de aquisição para garanti-lo. A preocupação em fornecer produtos de qualidade a preços compatíveis com o orçamento da instituição não é recente e tem merecido esforços isolados dentro desta instituição.

No Brasil, a compra de medicamentos no setor público vem encontrar uma pressão popular a favor de uma gestão mais comprometida e

responsável (Antunes, 1998), o que alia necessariamente o quesito qualidade ao custo. A Secretaria de Vigilância Sanitária pronunciou-se através de legislação específica sobre a questão da qualidade no ato da compra de medicamentos. Foram publicadas as Portarias 1818 (Brasil, 1997), 2814 (Brasil, 1998a) e 3765 (Brasil, 1998b), que fazem recomendações gerais quanto às exigências mínimas em edital, conjugando-se à recente e ruidosa exposição pela mídia de casos de medicamentos falsificados à venda em estabelecimentos comerciais e comprados por hospitais (Werneck et al., 1998). Apesar do exemplo extremado que ações criminosas configuram, entende-se que, para o paciente, para o farmacêutico e para as instituições, as conseqüências oriundas da compra de medicamentos falsificados equivalem na prática às conseqüências geradas pela compra de medicamentos de baixa qualidade: riscos incalculáveis para a saúde do paciente, prejuízos financeiros às unidades e, para o farmacêutico, além de problemas de ordem legal e até o possível impedimento de seu exercício profissional, o descrédito de seu ofício perante a comunidade e demais profissionais de saúde.

Segundo estudo realizado por Miranda et al. (2009), há mais medicamentos similares que genéricos disponíveis no setor público em todas as regiões do país, podendo se especular diferentes possibilidades para a ocorrência de tal fato, como por exemplo: problemas no cumprimento da legislação, desinteresse dos ofertantes de genéricos em participar de compras públicas, ou ainda a oferta de melhores preços para similares.

Neste contexto, surgiu a intenção de se realizar este estudo, sob uma ótica experimental e com propósito avaliador. No Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, os medicamentos são adquiridos através de licitações e, nem sempre os medicamentos adquiridos são os melhores disponíveis no mercado. Um dos medicamentos mais utilizados neste instituto é a risperidona, um antipsicótico de segunda geração, prescrita a pacientes com esquizofrenia, doença de *Alzheimer*, transtorno afetivo bipolar, ou seja, para várias das desordens tratadas por esta instituição. A RSP disponibilizada pelo IPQ-HCFMUSP aos seus pacientes pertence à classe dos medicamentos similares.

Portanto, para se garantir que o medicamento à base de RSP utilizado pelo instituto é de qualidade e seguramente intercambiável com o medicamento de referência, realizou-se o estudo de bioequivalência entre estes medicamentos (o similar utilizado pelo IPQ e o referência). Este estudo de bioequivalência foi uma iniciativa do próprio instituto. Não houve participação das indústrias farmacêuticas fabricantes dos medicamentos avaliados e da ANVISA, por isso os nomes dos medicamentos envolvidos foram mantidos em sigilo, sendo identificados apenas pelo número do lote ou pela expressão medicamento referência e medicamento teste.

Antes da realização do ensaio de bioequivalência, foi realizado um estudo para verificação do teor de RSP presente nos comprimidos dos medicamentos similares (utilizado pelo instituto e denominado neste estudo por medicamento teste) e referência. Para este estudo, padronizou-se e

validou-se uma metodologia que emprega a cromatografia líquida de alta eficiência. A Farmacopéia Portuguesa apresenta metodologia para detecção, identificação e quantificação da RSP em amostras problemáticas, porém optou-se por padronizar e validar uma nova técnica, por LC para comprimidos e LC-MS/MS para plasma, devido à complexidade da técnica apresentada em tal farmacopéia, a qual emprega um sistema de gradiente para a fase móvel e necessita de um tempo de corrida cromatográfica superior a 20 min.

Diversas marcas de colunas cromatográficas têm sido descritas na literatura para este tipo de análise (Olesen e Linnet, 1997; Avenoso et al., 2000; Titier et al., 2002; Llerena et al., 2003; Riedel et al., 2005; Sattanathan et al., 2006; Zhang et al., 2007a; Zhang et al., 2007b; Bharathi et al., 2008), mas a maioria dos autores utilizou colunas cromatográficas C18 ou C8 e, por isso, priorizou-se a realização de testes com estes modelos de colunas.

Todas as colunas testadas demonstraram-se aplicáveis para a separação da RSP e 9OH-RSP, porém a coluna Shim-pack VP-ODS (*Shimadzu®*) mostrou-se mais eficiente na separação dos picos cromatográficos (picos mais simétricos), por isso optou-se em utilizá-la. Outra condição adotada foi o uso de uma pré-coluna GVP-ODS (*Shimadzu®*), fato este que ajudou a proteger a coluna cromatográfica contra deterioração provocada por sujidades oriundas, principalmente, da matriz biológica, que aceleram a degradação da coluna, reduzindo o tempo de vida útil da mesma.

Após vários testes com possíveis composições de fase móvel, chegou-se à conclusão que a melhor separação e identificação ocorreram

com a fase móvel composta por tampão fosfato 0,01 M com pH corrigido para 3,2 com ácido fosfórico, acrescido de 0,3% de trietilamina, e acetonitrila na proporção de 65:35, (v/v). A concentração de trietilamina também foi testada variando-se a concentração em 0,1; 0,25; 0,3 e 0,5%, sendo que a concentração de 0,3% foi ideal para se obter a melhor separação entre RSP e 9OH-RSP, as quais sem a adição da trietilamina estavam co-eluído.

O pH de 3,2 foi o estabelecido, devido aos limites suportáveis (faixa de pH 2,0 – 7,5) pela coluna cromatográfica descritos pelo fabricante, e também pelo melhor resultado analítico.

Quando se aplicaram os fluxos de 0,8 e 1,0 mL/min, o tempo de corrida cromatográfica foi superior a 15 min. Tal tempo de análise não foi considerado atrativo, pois para ensaios de bioequivalência, são necessárias muitas corridas cromatográficas e um tempo elevado pode tornar inviável a realização do experimento com este fim. Os fluxos de 1,5 e 1,8 mL/min também foram inviáveis, pois a pressão exercida sobre a coluna cromatográfica foi considerada elevada, o que certamente reduziria a vida útil da mesma. No entanto, o fluxo da fase móvel de 1,2 mL/min manteve a pressão estável e em níveis médios (em relação aqueles estabelecidos pelo fabricante), o tempo de corrida cromatográfica foi relativamente curto, inclusive na análise das amostras plasmáticas (15 min).

Zhang et al. (2007a) aplicaram um fluxo de 0,3 mL/min. Um fluxo baixo é, geralmente, ideal, pois a pressão exercida sobre a coluna cromatográfica acaba sendo mínima, porém quando se aplica o gradiente de fase móvel acaba-se exigindo muito do sistema de bombas que

propulsionam a fase móvel para a coluna cromatográfica, podendo haver um desgaste deste sistema, diminuindo seu tempo de vida útil.

Woestenborghs et al. (1992); Llerena et al. (2003); Riedel et al. (2005) e Bharathi et al. (2007) empregaram o fluxo de 0,8 mL/min, porém como explicado acima, este fluxo leva a um tempo de corrida cromatográfica muito longo, por exemplo, o tempo de retenção da RSP no sistema aplicado por Riedel et al. (2005) foi de 24,2 min, e por Bharathi et al. (2007) foi de aproximadamente 31,5 min, o que torna a análise inviável, principalmente pelo fato de elevar o custo analítico (gasto com reagentes, hora de trabalho, desgaste do equipamento, etc).

A maioria dos trabalhos empregou o fluxo de 1,0 mL/min (Olesen e Linnert, 1997; Balant-Gorgia et al., 1999; Nagasaki et al., 1999; Avenoso et al., 2000; Titier et al. 2002; Zhang et al., 2007b). Zhang et al. (2007b) empregaram sistema de gradiente de fase móvel, porém este tipo de eluição não é muito indicado para os estudos de bioequivalência devido ao longo período de tempo que é necessário para se restabelecerem as condições iniciais da corrida cromatográfica.

Avenoso et al. (2000) obtiveram um tempo de retenção de 2,0 e 2,4 min para 9OH-RSP e RSP, respectivamente. Esses tempos são bons para uma análise cromatográfica, porém, quando a matriz biológica é o plasma há muitos componentes endógenos que podem interferir na análise, podendo co-eluir com os analitos. A RSP e 9OH-RSP apresentam uma resposta (absorvância) muito baixa no DAD o que dificulta sua detecção e análise. Por estas razões, preferiu-se, neste trabalho, padronizar um método no qual

os analitos pudessem ser seguramente detectados e quantificados, tanto na análise de comprimidos quanto na de plasma, evitando-se, assim, a interferência dos componentes endógenos (quando a análise fosse da matriz biológica).

Os comprimentos de onda testados para a análise da RSP e 9OH-RSP foram 240, 260, 278 e 280 nm, sendo que a maior absorvância dos analitos foi verificada em $\lambda = 280$ nm.

A olanzapina foi o fármaco que, nos parâmetros padronizados para a análise de RSP e 9OH-RSP, apresentou absorvância e tempo de retenção adequados, por isso foi o fármaco escolhido como IS.

A análise de teor dos comprimidos não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os medicamentos teste e referência, garantindo o teor declarado de 2 mg por comprimido dos produtos e, um lote de cada medicamento (referência e similar) testado na análise de teor foi utilizado na análise de bioequivalência. Porém, mesmo que o teor de princípio ativo encontrado em ambos os produtos analisados não seja estatisticamente diferente, tal fato não garante a biodisponibilidade/bioequivalência e intercambialidade entre esses produtos; sendo necessária a realização do ensaio de bioequivalência.

Setenta e cinco voluntários se candidataram a participar da fase clínica para o teste de bioequivalência. No entanto, apenas 26 deles atenderam aos critérios de inclusão. A principal causa da exclusão dos voluntários foi devido a alterações das funções hepática e renal.

Dos 26 voluntários que atenderam aos critérios de inclusão, 2 desistiram após a conclusão da primeira etapa da fase clínica do teste, alegando efeitos colaterais do medicamento. Uma voluntária desistiu antes do término da primeira etapa por questões pessoais que a impossibilitaram de finalizar o estudo. Um quarto voluntário desistiu também na primeira etapa do estudo, devido à ocorrência de náuseas, vômito e cefaléia. Para combater tais desconfortos, foram administrados outros medicamentos, como antieméticos e analgésicos.

Portanto, dos 26 voluntários que atenderam aos critérios de inclusão, apenas 22 concluíram a fase clínica do estudo. Este número foi mantido, pois garantiu um poder de teste de 80%, o qual é suficiente para garantir a veracidade de um ensaio de bioequivalência. O voluntário 3 foi mantido no estudo, pois mesmo com um IMC=36, considerado acima do limite permitido, o perfil de absorção/eliminação da RSP e 9OH-RSP manteve-se muito semelhante ao dos outros voluntários e, com a sua retirada ou permanência, o poder do teste não se alterava. Portanto, para manter os resultados fidedignos (originais), optou-se por mantê-lo no estudo.

Após a seleção dos voluntários, o estudo foi conduzido de maneira randomizada e cruzada, de modo que todos os voluntários receberam ambas as medicações referência e similar, em fases distintas. Ao final da fase clínica, os mesmos exames clínicos e laboratoriais, realizados no início do estudo, foram repetidos para todos os voluntários, podendo-se notar que não houve interferência nos resultados obtidos após o estudo.

O período de *washout* foi de 30 dias, sendo superior ao período de 7 meias-vidas do fármaco analisado, indicado pela legislação vigente, garantindo assim, a total eliminação do medicamento antes que a segunda administração do medicamento fosse realizada. Durante o período de *washout* nenhuma alteração/reação ou efeito da medicação foi retratado pelos voluntários participantes do estudo. Porém, durante a fase de absorção e eliminação do fármaco (primeiros quatro dias do estudo) alguns voluntários relataram algumas queixas como hematomas no local da punção (2 voluntários); cefaléia (5 voluntários); insônia (2 voluntários); náusea (2 voluntários); vômito (1 voluntário); dores lombares (4 voluntários), hipotensão devida às coletas sanguíneas (3 voluntários).

Encontram-se, na literatura, vários métodos para a quantificação da RSP em matrizes biológicas como soro, plasma, cabelos, urina e saliva (Olesen e Linnet, 1997; Avenoso et al., 2000; Titier et al., 2002; Llerena et al., 2003; Titier et al., 2003; Flarakos et al., 2004; Moody et al., 2004; Riedel et al., 2005; Bhatt et al., 2006; Sattanathan et al. 2006; Zhang et al., 2007a; Zhang et al., 2007b ; Bharathi et al., 2008; De Meulder et al., 2008; Huang et al., 2008). A urina não é muito utilizada para a quantificação da RSP e 9OH-RSP, principalmente em ensaios de bioequivalência, pois apenas cerca de 70% destas substâncias são eliminadas por esta via. Já para se quantificar a RSP e 9OH-RSP na saliva, é preciso que haja um maior período de tempo (geralmente meses) para a incorporação do fármaco neste fluido, o que torna inviável o seu uso num estudo de bioequivalência.

Estudos de bioequivalência entre medicamentos à base de RSP são escassos (Gaete et al., 2003; Cho e Lee, 2006; van Os et al., 2007; Cánovas et al., 2009). A maioria dos trabalhos disponíveis na literatura avaliaram a farmacocinética da RSP e 9OH-RSP, monitorização terapêutica, ou até mesmo, como no caso de injetáveis, verificar qual o melhor local para aplicação para se obter a máxima absorção do fármaco e, se locais diferentes de aplicação podem ser considerados bioequivalentes. Thyssen et al. (2010) verificaram que a RSP de longa ação (Risperdal Consta®) administrada no glúteo apresenta o mesmo perfil farmacocinético (e bioequivalência) de quando administrada no músculo deltóide. Gaete et al. (2003) avaliaram uma formulação disponível no mercado chileno e a compararam com o medicamento referência Risperdal®, ambos com teor declarado de 3 mg por comprimido. Neste estudo, foram recrutados apenas 12 voluntários do sexo masculino, o que não é indicado pela maioria das agências regulatórias (como ANVISA, FDA e EMEA). Após as análises, foi verificada a não bioequivalência das formulações.

Van Os et al. (2007) avaliaram a bioequivalência entre uma formulação genérica em solução oral de RSP e a formulação referência em comprimidos. Este tipo de estudo, onde são comparadas formulações com diferentes formas de apresentação, não é muito indicado, já que as características físico-químicas das formulações são diferentes. A técnica utilizada foi LC-MS/MS, o método de extração utilizado foi o de extração em fase sólida (SPE), o que eleva expressivamente o custo da análise. Neste

estudo, também foi verificada a não bioequivalência entre as formulações testadas.

Cánovas et al. (2009) realizaram um estudo mais complexo, pois avaliaram duas apresentações (1 e 2 mg por comprimido) de duas formulações de RSP (teste e referência). A técnica utilizada para determinação plasmática foi LC-MS/MS com as seguintes condições: fase móvel composta por tampão acetato de amônio: acetonitrila (20:80, v/v), fluxo de 1 mL/min, coluna cromatográfica de fase reversa. Como resultado, foi verificada a intercambialidade das duas apresentações das formulações testes com as formulações referência.

O limite de quantificação do fármaco é um item de muita importância, pois, neste ensaio de bioequivalência foi administrada apenas uma dose da medicação em cada fase do estudo e, a RSP apresenta uma concentração plasmática muito baixa. Assim, os limites de quantificação e detecção alcançados na análise plasmática dos voluntários empregando método proposto (LC-MS/MS) foram de 0,05 e 0,02 ng/mL, respectivamente. O emprego desta técnica foi de extrema importância para obtenção de resultados fidedignos na etapa de bioequivalência, visto que foi possível reduzir os limites, quando comparados àqueles obtidos somente com a LC (faixa de 1 – 2 ng/mL).

Nenhum dos trabalhos supra-citados realizaram o teste de teor antes da realização do ensaio de bioequivalência, o que torna o presente estudo mais completo, seguro e eficaz. Os medicamentos testados neste estudo são considerados equivalentes em relação ao teor de princípio ativo, pois

apresentam o mesmo fármaco na mesma dosagem e na mesma forma farmacêutica. Cabe ressaltar que não fez parte do escopo do projeto, a realização dos ensaios de equivalência farmacêutica, mas que foi realizada apenas a análise de teor do princípio ativo.

De acordo com os resultados apresentados, os produtos não são considerados intercambiáveis, devido à presença de diferenças significativas nos parâmetros farmacocinéticos que determinam a bioequivalência entre medicamentos, os quais são ASC_{0-t} , $ASC_{0-\infty}$ e C_{max} , tanto para RSP quanto para o seu principal metabólito, a 9OH-RSP. O teste de Wilcoxon, aplicado nos resultados obtidos dos parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} , $ASC_{0-\infty}$ e C_{max} da RSP e 9OH-RSP, demonstrou diferenças significativas ($p < 0,001$) entre os parâmetros farmacocinéticos dos medicamentos teste e referência.

Realizou-se a ANOVA para os parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} , $ASC_{0-\infty}$ e C_{max} (tanto para RSP quanto para 9OH-RSP) para a verificação dos efeitos sequência, período, formulação e sequência *versus* voluntário. Foi verificada a ausência dos efeitos de sequência e período ($p > 0,4$) tanto para os parâmetros da RSP quanto para os da 9OH-RSP, demonstrando que não há diferença significativa entre os períodos e as sequências deste ensaio. Porém, os efeitos de formulação e de sequência *versus* voluntário foram verificados com um nível mínimo de significância (p) de 0,01, demonstrando assim que há claramente diferenças entre as formulações referência e teste.

O intervalo de confiança de 90%, que deve compreender a faixa de 80 a 125%, é o fator que determina a bioequivalência entre dois produtos ou

medicamentos. Neste estudo, os resultados não atingiram os limites do IC 90% preconizados pela legislação.

Quanto ao poder do teste, a legislação vigente cita um poder mínimo de 80%, assim, inicialmente calculou-se o número de voluntários a partir deste poder mínimo de 80% e, o número alcançado foi de 24 voluntários. Portanto, foram recrutados 26 voluntários, destes, apenas 22 concluíram as etapas do ensaio de bioequivalência, pois 4 desistiram (conforme citado anteriormente). Após a conclusão do ensaio de bioequivalência, foi aplicado novamente um teste estatístico, com base nos resultados obtidos, para avaliar o poder do teste. Para tanto, fez-se uso do programa estatístico *G Power 3* (Faul et al., 2007) o qual demonstrou que o poder do teste para os parâmetros farmacocinéticos avaliados passou de 80% para mais de 90%, garantindo assim, a validade e a veracidade do ensaio realizado.

O ensaio de bioequivalência realizado neste estudo demonstrou que as medicações referência e teste não são bioequivalentes, portanto, não são intercambiáveis, mesmo apresentando teor de fármaco correspondente. Uma possível explicação ao fato de duas formulações apresentarem o mesmo teor de princípio ativo e não serem intercambiáveis (bioequivalentes) pode estar relacionada à escolha dos princípios ativos e a farmacotécnica empregada no processo produtivo. Alguns excipientes podem alterar a absorção de fármacos, segundo resultados de estudos realizados *in vivo* e *in vitro* (Koch et al., 1993; Adkin et al., 1995; Rege et al., 2001; Basit et al., 2002; Rege et al., 2002; Chen et al., 2007), podendo assim, alterar a bioequivalência.

No caso dos medicamentos aqui estudados, o prescritor não deverá alterar o medicamento referência pelo medicamento testado e vice-versa durante a terapia, pois certamente a eficácia será diferente. Adicionalmente, pode haver a necessidade de ajustes na dose, o que pode prejudicar a adesão do paciente ao tratamento medicamentoso.

O prescritor também deve atentar-se à existência de medicamentos manipulados, pois o consumidor sempre procura o medicamento que lhe oferece menor custo, e não prioriza, na maioria das vezes, a garantia da qualidade e eficácia. Assim, a procura pelo medicamento mais barato envolve a intercambialidade do medicamento industrializado prescrito pelo manipulado. É praticamente impossível garantir o mesmo controle de qualidade de um medicamento fabricado por uma indústria moderna para outro produzido artesanalmente (Miranda et al., 2009). As mesmas eficácia e segurança não são garantidas, resultando muitas vezes, na não adesão do paciente ao tratamento.

Segundo Rumel et al. (2006), a intercambialidade no processo decisório dos prescritores é influenciada pela efetividade (resultado em condições reais), e não pela diferença em eficácia (resultado em condições controladas), considerando critérios que aumentam a adesão ao tratamento, como toxicidade relativa; conveniência de via de administração e intervalo entre doses para o paciente; custo e experiência de emprego. Portanto, além de identificar a necessidade terapêutica do paciente e a intercambialidade de medicamentos, o prescritor deve considerar as diferenças de preços. Geralmente, os genéricos custam cerca de 40% menos do que os

medicamentos referência, porém muitos similares apresentam preços muito menores quando comparados aos genéricos, sendo a margem de diferença bastante expressiva (Miranda et al., 2009).

Portanto, com a realização deste estudo, pode-se afirmar que nem sempre os medicamentos disponibilizados no setor público são intercambiáveis com os medicamentos referência.

7 CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos, é possível concluir que:

- Os métodos analíticos desenvolvidos e validados são adequados para: determinação do teor de risperidona em comprimidos e dos níveis de risperidona e 9OH-RSP em plasma humano, pois demonstrou sensibilidade, especificidade, precisão e exatidão adequadas, justificando sua utilização.
- Os comprimidos dos medicamentos referência e teste possuem o teor de risperidona semelhante.
- Os medicamentos referência e teste não são bioequivalentes, portanto não podem ser intercambiáveis, e os pacientes podem apresentar diferentes respostas ao tratamento.

ANEXO A

Aprovação do projeto pela comissão de ética para análise de projetos de pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq).



Recebido: 09/10/07, às 09hR
Departamento de Psiquiatria da FMUSP

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 03/10/2007, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0850/07**, intitulado: "**COMPARAÇÃO DA BIOEQUIVALÊNCIA DE DUAS FORMULAÇÕES DA RISPERIDONA.**" apresentado pelo Departamento de **PSIQUIATRIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **PROF. DR. WAGNER FARID GATTAZ**

Pesquisador (a) Executante: **KARISA CRISTINA RODRIGUES BELOTTO**

CAPPesq, 08 de Outubro de 2007


Prof. Dr. Eduardo Massad
**Presidente da Comissão
de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa**

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovidio Pires de Campos, 255, 5º andar - CEP 05403

010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br /

secretariacappesq2@hcnet.usp.br-sol

ANEXO B

Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA

1. Nome do voluntário:.....
 Documento de identidade Nº:.....Sexo: M() F()
 Data de nascimento:...../...../.....
 Endereço:.....nº.....Apto:.....
 Bairro:.....Cidade:.....
 CEP:..... Telefone: (.....).....

II – DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. Título do protocolo de pesquisa: “Comparação da bioequivalência de duas formulações da risperidona”.

Pesquisador: Prof. Dr. Wagner Farid Gattaz

Cargo/Função: Professor Titular/ Psiquiatra

Inscrição Conselho Regional nº: 25.956

Unidade do HCFMUSP: Instituto de Psiquiatria

2. Avaliação do risco da pesquisa:

Sem risco () Risco mínimo (**X**) Risco médio ()

Risco baixo () Risco maior ()

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

3. Duração da pesquisa: 24 meses (2 anos)

III – REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO VOLUNTÁRIO SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa: este projeto pretende realizar um estudo comparativo da absorção da risperidona entre os voluntários, a partir de duas formulações existentes no Brasil, tendo como objetivo a padronização de um método para a detecção da risperidona no plasma e fazer uma relação custo/benefício da risperidona similar e referência.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais: se você decidir participar, deverá ser preenchida uma ficha de histórico e avaliação clínica que será realizada pela Dra. Anete, médica do Instituto de Psiquiatria. Ela solicitará uma série de exames de rotina e após os resultados destes exames, você estará apto (a) ou não a participar deste projeto. Estando apto (a), você iniciará a pesquisa com a primeira tomada da medicação, que poderá ser similar ou referência. Antes da ingestão da medicação, há uma primeira coleta sanguínea que será feita através da veia do braço e, após a tomada da medicação as coletas serão seriadas, porém você deverá permanecer no Instituto durante as primeiras 24 horas após a tomada da medicação, e após estas 24 horas, deverá retornar ao Instituto nos próximos dias, na mesma hora, até o término das coletas. O processo se repete para a próxima medicação.

3. Desconfortos e riscos esperados: os possíveis desconfortos poderão estar relacionados com a ingestão da medicação (risperidona), o que é pouco provável que aconteça, e com as sucessivas coletas sanguíneas, as quais não oferecem grande risco. Você poderá apresentar dor, desconforto ou hematoma quando o sangue for retirado, pode também apresentar dores de cabeça e náuseas.

4.Benefícios que poderão ser obtidos: não há benefício direto para o participante, porém, com a realização deste projeto além de se padronizar um método para quantificação da risperidona, a qual é amplamente utilizada no IPQ do HCFMFUSP, se terá também, futuramente, um esquema terapêutico racional com vistas à farmacoeconomia baseada não somente na melhor relação custo-benefício, mas também com foco na eficácia terapêutica e conseqüente melhora do paciente.

5.Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo: não há.

IV – ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO

1.Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para eventuais dúvidas: você pode perguntar sobre qualquer dúvida que tenha agora ou a qualquer momento durante o estudo e poderá ter acesso às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa.

2.Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência: você pode recusar-se a participar e pode retirar o consentimento e descontinuar sua participação a qualquer momento, sem que haja qualquer punição.

3.Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade: os registros que identificarem você pelo seu nome serão mantidos em sigilo e nenhum documento que o identifique sairá do hospital. Se os resultados deste estudo forem publicados, sua identidade permanecerá absolutamente confidencial.

4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa: como esclarecido anteriormente, os riscos relacionados a esta pesquisa são mínimos. Todavia, garantimos a disponibilidade de assistência no HCFMUSP para cobrir qualquer dano à sua saúde, por menor que seja, diretamente decorrente desta pesquisa.

5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa: vide item 4.

**V – INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS
RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA
CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E
REAÇÕES ADVERSAS**

Dr. Wagner Farid Gattaz – Instituto de Psiquiatria, HCFMUSP – 3069-8010,
e-mail:gattaz@usp.br

VI – CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente protocolo de pesquisa.

São Paulo,.....de.....de 200.....

Assinatura do sujeito da pesquisa

Assinatura do pesquisador

ANEXO C

Curvas de decaimento plasmático e parâmetros farmacocinéticos individuais.

Voluntário 1

Tabela AC.1a – Concentrações plasmáticas da RSP e 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 1. Cada valor representa a média de duas determinações

Tempo (h)	Concentração plasmática (ng/mL)			
	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	3,01	2,31	9,54	7,83
0,5	7,07	5,45	14,01	10,94
1	9,43	7,26	15,94	12,78
1,5	11,36	8,75	17,26	14,63
3	10,22	6,48	19,09	16,21
5	8,69	5,18	21,20	18,20
8	6,52	3,89	19,61	16,47
12	4,39	2,61	16,88	13,94
24	2,63	1,57	13,46	10,28
48	1,76	1,21	5,24	4,50
72	1,34	0,92	3,01	1,86
96	0,78	0,60	1,78	0,98
120	0,58	0,56	0,64	0,55

Tabela AC.1b – Parâmetros farmacocinéticos da RSP e 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 1

Parâmetro	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
ASC ₀₋₁₂₀ (ng.h/mL)	264,45	174,29	813,63	637,91
ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	271,60	180,36	842,08	659,58
C _{max} (ng/mL)	11,36	8,75	21,20	18,20
K _{el} (h ⁻¹)	0,081	0,095	0,022	0,025
Cl (mL/min.kg)	2,46	3,70	0,79	1,01
Vd (L.kg)	1,82	2,32	2,11	2,39
t _{1/2β} (h)	8,55	7,26	30,81	27,30

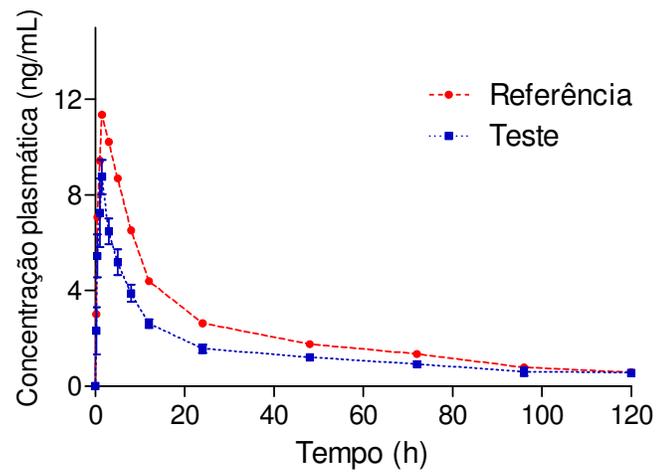


Figura AC.1a. Curvas de decaimento plasmático da RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 1

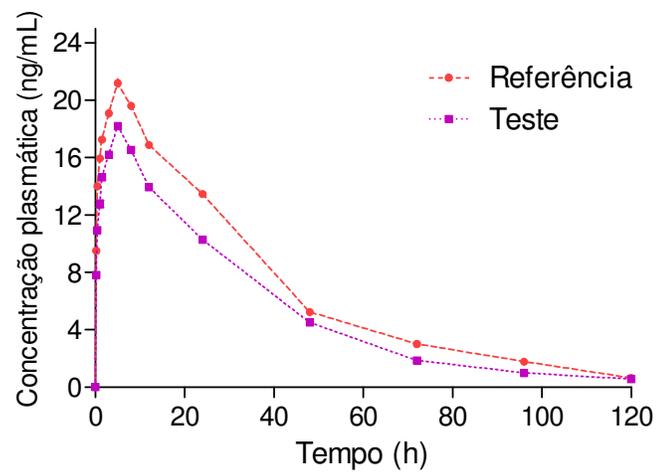


Figura AC.1b. Curvas de decaimento plasmático da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 1

Voluntário 2

Tabela AC.2a – Concentrações plasmáticas da RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 2. Cada valor representa a média de duas determinações

Tempo (h)	Concentração plasmática (ng/mL)			
	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	3,36	2,09	9,53	7,66
0,5	7,46	4,65	14,31	11,50
1	9,96	6,20	16,28	12,13
1,5	12,30	7,66	17,62	14,16
3	11,07	5,67	19,5	15,67
5	9,41	4,82	21,65	17,40
8	7,15	3,66	19,59	15,21
12	4,63	2,37	17,23	13,85
24	2,68	1,37	13,75	10,53
48	1,97	1,01	4,91	3,95
72	1,28	0,86	2,86	1,74
96	0,94	0,71	1,69	1,01
120	0,73	0,56	0,69	0,51

Tabela AC.2b – Parâmetros farmacocinéticos da RSP e 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 2

Parâmetro	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
ASC ₀₋₁₂₀ (ng.h/mL)	283,44	160,07	810,98	637,01
ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	292,43	166,17	842,04	659,58
C _{max} (ng/mL)	12,30	7,66	21,65	17,40
K _{el} (h ⁻¹)	0,081	0,092	0,022	0,025
Cl (mL/min.kg)	1,50	2,64	0,79	1,01
Vd (L.kg)	1,82	1,73	2,11	2,39
t _{1/2β} (h)	8,55	7,55	30,81	27,30

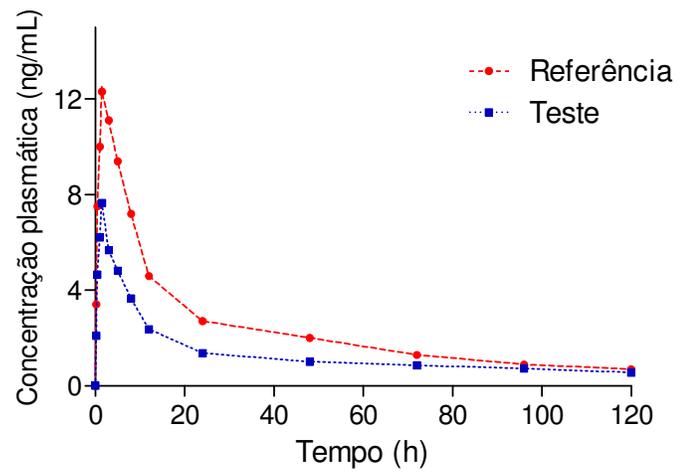


Figura AC.2a. Curvas de decaimento plasmático da RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 2

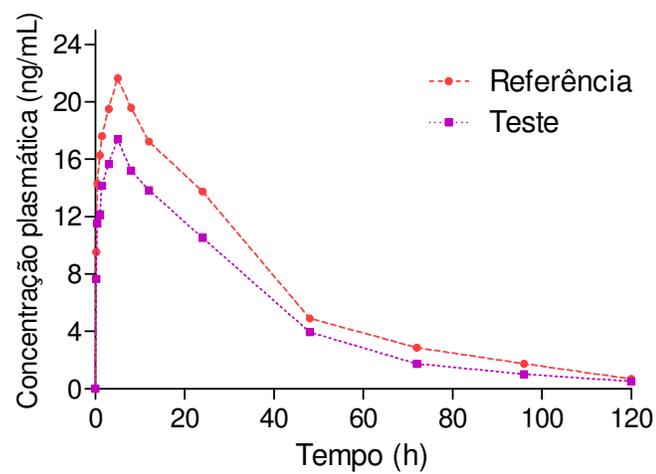


Figura AC.2b. Curvas de decaimento plasmático da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 2

Voluntário 3

Tabela AC.3a – Concentrações plasmáticas da RSP e da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 3. Cada valor representa a média de duas determinações

Tempo (h)	Concentração plasmática (ng/mL)			
	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	3,18	1,88	10,45	8,30
0,5	7,53	4,45	16,06	11,60
1	9,89	5,85	18,27	13,74
1,5	11,99	7,09	19,78	15,71
3	10,79	5,25	21,88	17,38
5	9,17	4,46	24,30	19,30
8	6,92	3,36	22,11	15,78
12	4,74	2,30	19,34	14,01
24	2,78	1,35	15,43	10,4
48	1,53	1,02	5,03	4,00
72	1,07	0,81	2,72	1,93
96	0,94	0,71	1,53	0,79
120	0,66	0,50	0,83	0,50

Tabela AC.3b – Parâmetros farmacocinéticos da RSP e 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 3

Parâmetro	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
ASC ₀₋₁₂₀ (ng.h/mL)	267,54	153,91	879,12	629,46
ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	275,54	159,21	912,59	651,71
C _{max} (ng/mL)	11,99	7,09	24,30	19,30
K _{el} (h ⁻¹)	0,081	0,094	0,025	0,022
Cl (mL/min.kg)	1,17	2,03	0,35	0,50
Vd (L.kg)	0,87	0,75	0,86	1,33
t _{1/2β} (h)	8,52	7,34	27,95	30,83

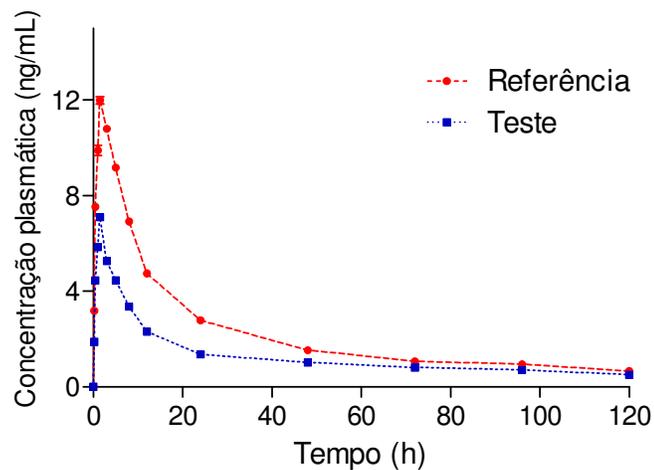


Figura AC.3a. Curvas de decaimento plasmático da RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 3

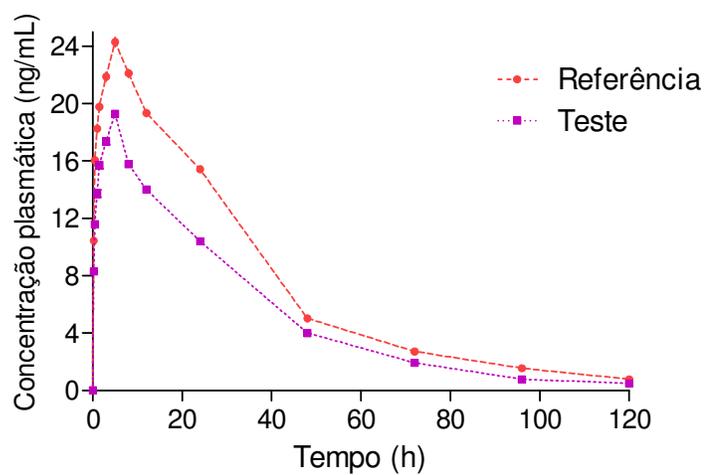


Figura AC.3b. Curvas de decaimento plasmático da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 3

Voluntário 4

Tabela AC.4a – Concentrações plasmáticas da RSP e da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 4. Cada valor representa a média de duas determinações

Tempo (h)	Concentração plasmática (ng/mL)			
	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	3,65	1,85	9,03	1,85
0,5	8,25	4,18	12,97	4,18
1	10,72	5,43	14,75	5,43
1,5	12,91	6,54	15,97	6,54
3	11,62	4,84	17,67	4,84
5	9,88	4,11	19,62	4,11
8	7,39	3,08	18,34	3,08
12	4,85	2,02	15,62	2,02
24	2,64	1,10	12,46	1,10
48	1,53	0,86	5,43	0,86
72	0,96	0,71	2,98	0,71
96	0,80	0,80	1,73	0,80
120	0,60	0,57	0,61	0,57

Tabela AC.4b – Parâmetros farmacocinéticos da RSP e 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 4

Parâmetro	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
ASC ₀₋₁₂₀ (ng.h/mL)	265,66	140,49	774,55	618,86
ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	273,05	146,42	801,47	640,19
C _{max} (ng/mL)	12,91	6,54	19,62	16,60
K _{el} (h ⁻¹)	0,081	0,096	0,023	0,024
Cl (mL/min.kg)	1,39	2,59	0,47	0,59
Vd (L.kg)	1,03	1,61	1,25	1,48
t _{1/2β} (h)	8,54	7,21	30,58	28,99

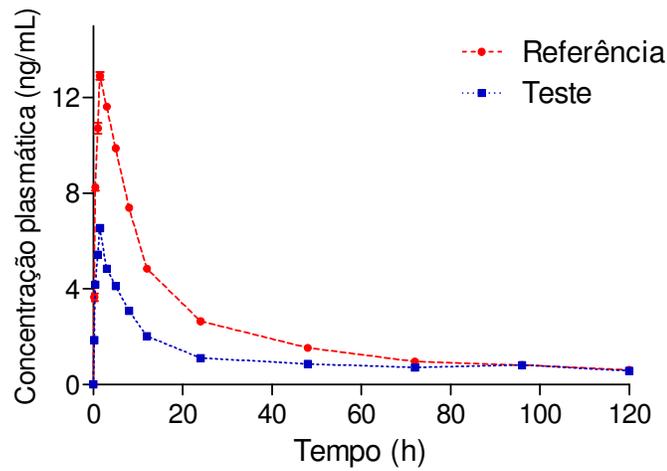


Figura AC.4a. Curvas de decaimento plasmático da RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 4

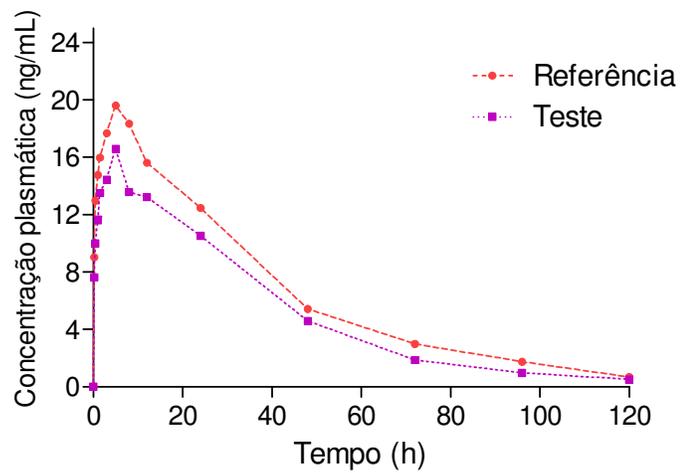


Figura AC.4b. Curvas de decaimento plasmático da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 4

Voluntário 5

Tabela AC.5a – Concentrações plasmáticas da RSP e da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 5. Cada valor representa a média de duas determinações

Tempo (h)	Concentração plasmática (ng/mL)			
	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	3,80	3,17	8,37	7,88
0,5	8,01	7,40	12,29	10,52
1	10,80	9,87	13,98	11,59
1,5	13,50	12,15	15,13	12,95
3	12,15	10,23	16,74	15,58
5	10,33	8,70	18,59	17,50
8	7,76	6,53	16,64	14,00
12	5,06	4,26	14,80	12,18
24	2,88	2,40	11,80	9,36
48	2,05	1,93	5,15	3,97
72	1,57	1,27	2,83	1,96
96	1,06	0,89	1,64	1,02
120	0,79	0,63	0,59	0,51

Tabela AC.5b – Parâmetros farmacocinéticos da RSP e 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 5

Parâmetro	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
ASC ₀₋₁₂₀ (ng.h/mL)	311,22	266,16	731,59	583,52
ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	320,96	273,94	757,55	603,78
C _{max} (ng/mL)	13,50	12,15	18,59	17,50
K _{el} (h ⁻¹)	0,081	0,081	0,023	0,025
Cl (mL/min.kg)	1,77	2,07	0,75	0,94
Vd (L.kg)	1,31	1,54	1,98	2,24
t _{1/2β} (h)	8,54	8,56	30,48	27,54

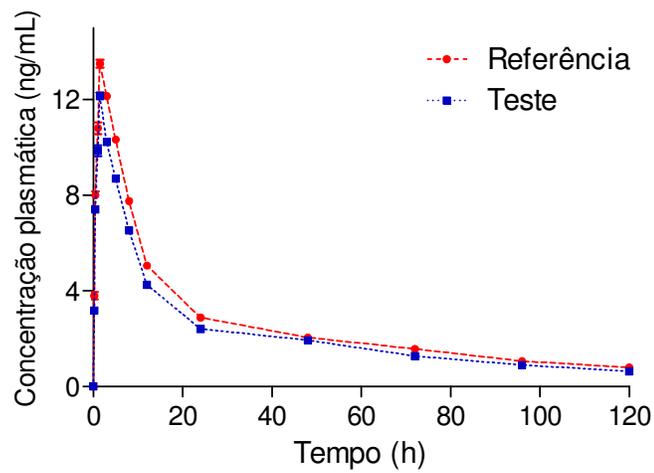


Figura AC.5a. Curvas de decaimento plasmático da RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 5

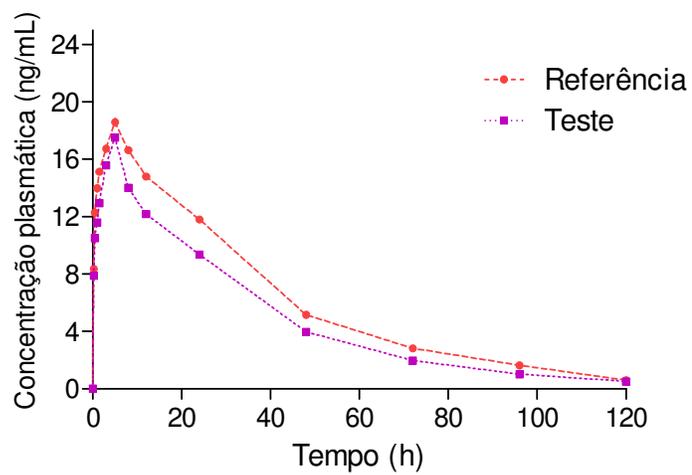


Figura AC.5b. Curvas de decaimento plasmático da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 5

Voluntário 6

Tabela AC.6a – Concentrações plasmáticas da RSP e da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 6. Cada valor representa a média de duas determinações

Tempo (h)	Concentração plasmática (ng/mL)			
	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	4,71	3,71	10,46	7,97
0,5	9,43	8,62	15,34	11,37
1	12,62	11,68	17,45	12,15
1,5	15,64	14,08	18,88	13,51
3	14,08	11,85	20,89	17,04
5	11,96	10,07	23,20	18,92
8	9,09	7,66	21,46	17,12
12	5,64	4,75	18,47	14,68
24	3,16	2,53	14,73	9,93
48	1,90	1,79	5,03	4,11
72	1,24	1,11	3,06	1,93
96	0,87	0,82	1,69	1,19
120	0,57	0,52	0,76	0,62

Tabela AC.6b – Parâmetros farmacocinéticos da RSP e 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 6

Parâmetro	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
ASC ₀₋₁₂₀ (ng.h/mL)	318,10	275,86	862,38	640,02
ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	325,08	282,25	895,83	664,03
C _{max} (ng/mL)	15,64	14,08	23,20	18,92
K _{el} (h ⁻¹)	0,08	0,08	0,02	0,03
Cl (mL/min.kg)	1,46	1,69	0,53	0,72
Vd (L.kg)	1,08	1,24	1,40	1,67
t _{1/2β} (h)	8,49	8,52	30,50	26,84

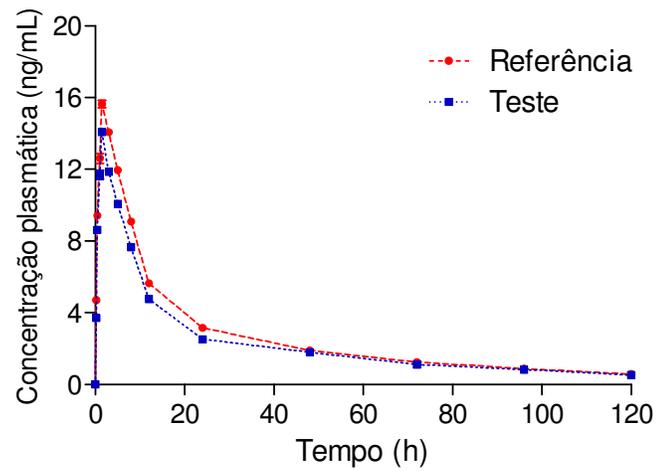


Figura AC.6a. Curvas de decaimento plasmático da RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 6

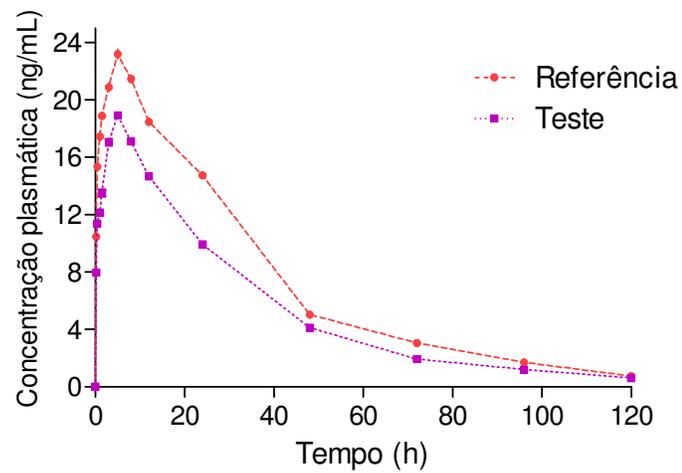


Figura AC.6b. Curvas de decaimento plasmático da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 6

Voluntário 7

Tabela AC.7a – Concentrações plasmáticas da RSP e da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 7. Cada valor representa a média de duas determinações

Tempo (h)	Concentração plasmática (ng/mL)			
	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	5,17	3,75	10,16	8,42
0,5	10,49	8,70	14,96	11,68
1	13,80	11,59	17,02	12,10
1,5	16,81	13,97	18,42	16,36
3	15,13	12,74	20,38	18,10
5	12,86	10,83	22,63	20,10
8	9,52	7,70	20,48	16,18
12	6,00	4,93	18,01	14,59
24	3,24	2,63	14,37	10,75
48	2,55	2,36	4,68	3,76
72	1,46	1,22	3,21	2,01
96	1,00	0,90	1,61	1,21
120	0,56	0,56	0,70	0,60

Tabela AC.7b – Parâmetros farmacocinéticos da RSP e 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 7

Parâmetro	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
ASC ₀₋₁₂₀ (ng.h/mL)	354,16	301,31	838,14	652,39
ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	361,05	308,2	869,63	675,38
C _{max} (ng/mL)	16,81	13,97	22,63	20,10
K _{el} (h ⁻¹)	0,081	0,081	0,022	0,026
Cl (mL/min.kg)	1,37	1,60	0,57	0,73
Vd (L.kg)	1,01	1,18	1,53	1,68
t _{1/2β} (h)	8,53	8,53	31,17	26,56

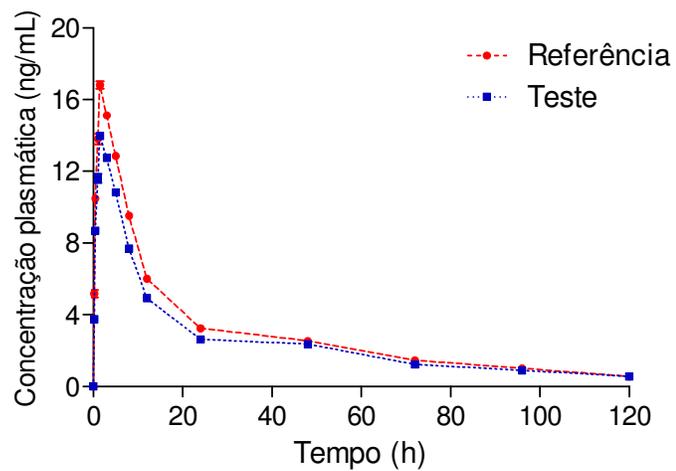


Figura AC.7a. Curvas de decaimento plasmático da RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 7

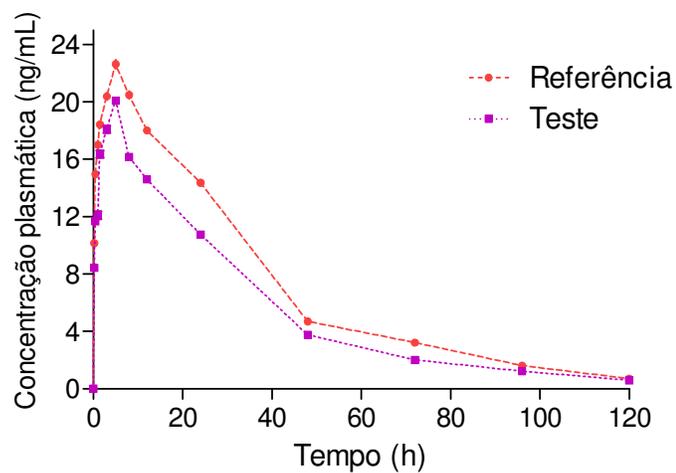


Figura AC.7b. Curvas de decaimento plasmático da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 7

Voluntário 8

Tabela AC.8a – Concentrações plasmáticas da RSP e da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 8. Cada valor representa a média de duas determinações

Tempo (h)	Concentração plasmática (ng/mL)			
	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	4,66	4,01	9,81	7,79
0,5	11,23	9,34	14,41	10,40
1	14,97	12,45	16,39	12,14
1,5	17,33	14,73	17,75	14,08
3	15,60	13,13	19,63	15,58
5	13,26	11,16	21,80	17,30
8	9,74	8,20	20,17	15,57
12	5,85	4,91	17,35	13,60
24	3,22	2,81	13,84	10,38
48	2,12	1,91	5,17	3,58
72	1,05	1,69	3,31	1,73
96	0,68	0,62	1,58	1,25
120	0,57	0,50	0,57	0,55

Tabela AC.8b – Parâmetros farmacocinéticos da RSP e 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 8

Parâmetro	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
ASC ₀₋₁₂₀ (ng.h/mL)	328,73	302,18	829,45	610,69
ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	335,75	308,33	852,53	631,83
C _{max} (ng/mL)	17,33	14,73	21,8	17,3
K _{el} (h ⁻¹)	0,081	0,081	0,025	0,026
Cl (mL/min.kg)	1,35	1,47	0,53	0,73
Vd (L.kg)	1,00	1,09	1,30	1,66
t _{1/2β} (h)	8,53	8,53	28,06	26,64

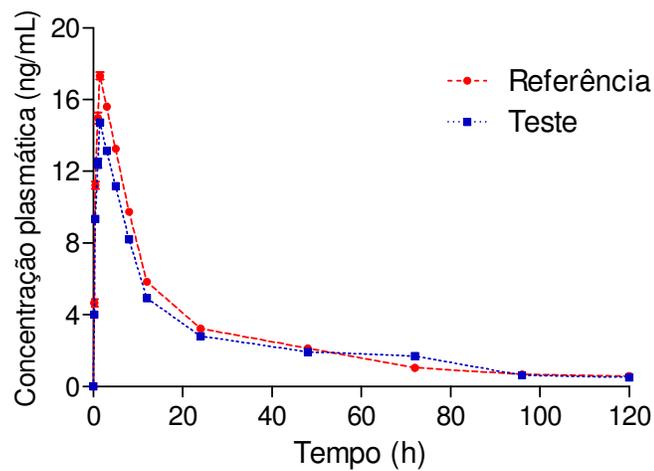


Figura AC.8a. Curvas de decaimento plasmático da RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 8

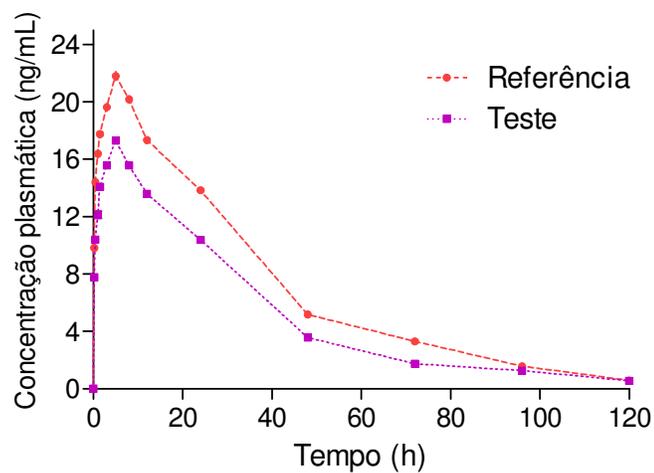


Figura AC.8b. Curvas de decaimento plasmático da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 8

Voluntário 9

Tabela AC.9a – Concentrações plasmáticas da RSP e da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 9. Cada valor representa a média de duas determinações

Tempo (h)	Concentração plasmática (ng/mL)			
	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	3,83	3,06	9,46	7,64
0,5	8,70	7,11	14,54	11,10
1	11,88	9,61	16,54	12,45
1,5	14,30	11,57	17,91	15,55
3	12,87	10,84	19,81	17,20
5	10,94	9,21	22,00	19,10
8	8,32	7,12	20,57	16,90
12	5,41	4,50	17,51	14,10
24	2,85	2,63	13,97	10,60
48	1,77	1,42	4,55	3,76
72	1,11	1,00	3,15	1,78
96	0,75	0,65	1,76	0,80
120	0,56	0,52	0,70	0,61

Tabela AC.9b – Parâmetros farmacocinéticos da RSP e 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 9

Parâmetro	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
ASC ₀₋₁₂₀ (ng.h/mL)	2191,87	249,98	822,64	627,93
ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	298,77	256,36	851,5	652,08
C _{max} (ng/mL)	14,3	11,57	22	19,1
K _{el} (h ⁻¹)	0,081	0,081	0,024	0,025
Cl (mL/min.kg)	1,92	2,24	0,67	0,88
Vd (L.kg)	1,42	1,65	1,67	2,09
t _{1/2β} (h)	8,53	8,51	28,57	27,43

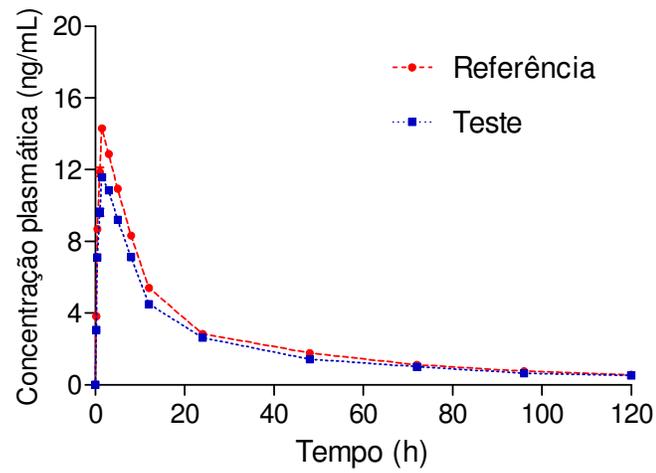


Figura AC.9a. Curvas de decaimento plasmático da RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 9

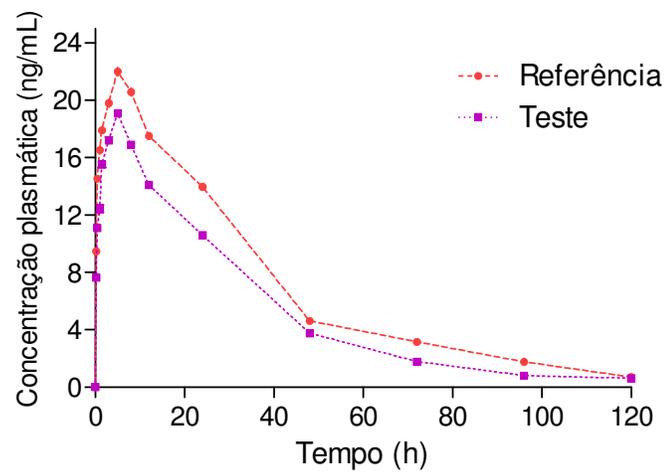


Figura AC.9b. Curvas de decaimento plasmático da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 9

Voluntário 10

Tabela AC.10a – Concentrações plasmáticas da RSP e da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 10. Cada valor representa a média de duas determinações

Tempo (h)	Concentração plasmática (ng/mL)			
	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	4,78	3,95	9,09	7,16
0,5	11,33	8,97	12,79	9,91
1	15,11	11,97	14,55	11,45
1,5	18,25	14,42	15,75	12,23
3	16,43	13,83	17,42	13,71
5	13,96	11,76	19,35	15,23
8	10,75	9,05	17,43	13,72
12	6,67	5,50	15,38	12,03
24	3,46	3,08	12,29	9,59
48	2,09	1,68	5,17	3,96
72	1,19	1,05	3,13	1,40
96	0,82	0,76	1,78	0,79
120	0,54	0,53	0,58	0,59

Tabela AC.10b – Parâmetros farmacocinéticos da RSP e 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 10

Parâmetro	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
ASC ₀₋₁₂₀ (ng.h/mL)	353,05	299,59	763,1	577,09
ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	359,68	306,13	789,21	581,84
C _{max} (ng/mL)	18,25	14,42	19,35	15,23
K _{el} (h ⁻¹)	0,081	0,081	0,022	0,024
Cl (mL/min.kg)	1,28	1,50	0,58	0,79
Vd (L.kg)	0,94	1,11	1,57	1,99
t _{1/2β} (h)	8,51	8,55	31,2	29,07

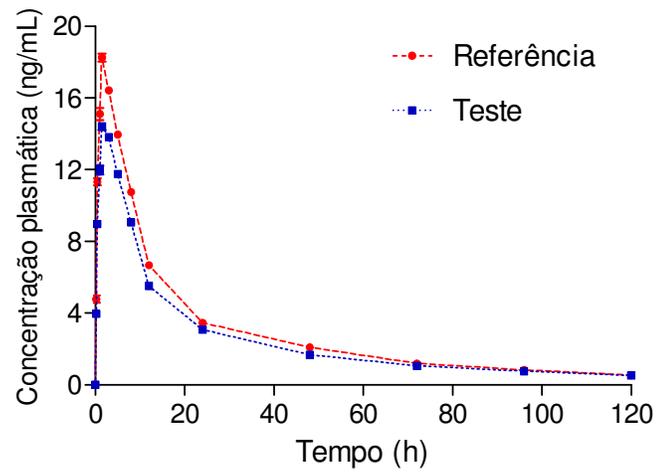


Figura AC.10a. Curvas de decaimento plasmático da RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 10

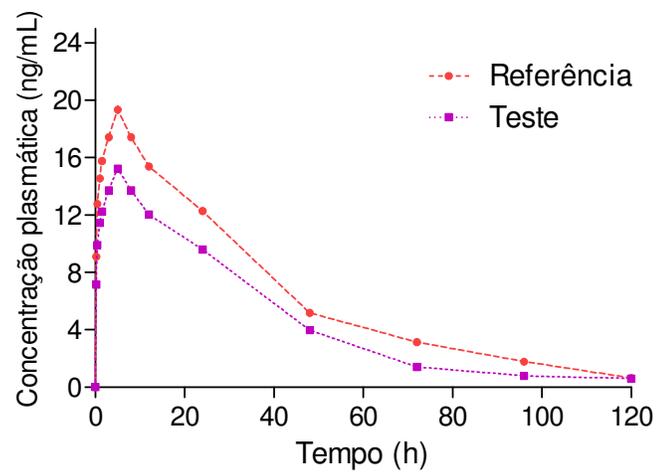


Figura AC.10b. Curvas de decaimento plasmático da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 10

Voluntário 11

Tabela AC.11a – Concentrações plasmáticas da RSP e da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 11. Cada valor representa a média de duas determinações

Tempo (h)	Concentração plasmática (ng/mL)			
	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	4,28	3,60	8,51	7,21
0,5	10,31	8,08	12,49	9,79
1	13,74	10,78	14,21	12,05
1,5	16,38	12,94	15,38	12,67
3	14,74	12,41	17,02	14,43
5	12,53	10,55	18,90	16,02
8	9,40	7,91	17,67	14,82
12	6,11	4,96	15,01	12,24
24	3,36	3,03	12,00	9,69
48	2,37	1,83	5,24	3,48
72	1,40	1,18	2,53	1,83
96	1,04	0,87	1,04	0,78
120	0,63	0,56	0,62	0,53

Tabela AC.11b – Parâmetros farmacocinéticos da RSP e 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 11

Parâmetro	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
ASC ₀₋₁₂₀ (ng.h/mL)	350,57	292,10	723,14	566,20
ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	358,32	299,00	750,78	586,73
C _{max} (ng/mL)	16,38	12,94	18,90	16,02
K _{el} (h ⁻¹)	0,081	0,081	0,022	0,026
Cl (mL/min.kg)	1,41	1,69	0,67	0,86
Vd (L.kg)	1,04	1,25	1,80	2,00
t _{1/2β} (h)	8,53	8,54	30,89	26,84

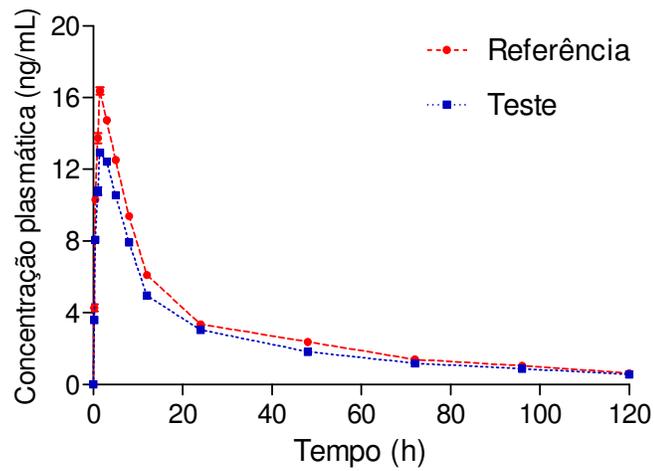


Figura AC.11a. Curvas de decaimento plasmático da RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 11

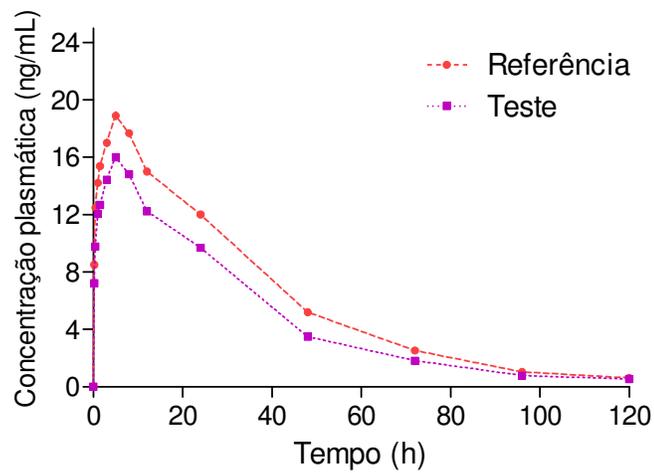


Figura AC.11b. Curvas de decaimento plasmático da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 11

Voluntário 12

Tabela AC.12a – Concentrações plasmáticas da RSP e da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 12. Cada valor representa a média de duas determinações

Tempo (h)	Concentração plasmática (ng/mL)			
	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	4,64	3,81	9,24	7,87
0,5	10,32	8,86	13,88	11,00
1	14,33	11,61	15,79	12,85
1,5	17,27	13,99	17,09	14,71
3	15,54	13,09	18,91	15,93
5	13,21	11,12	21,00	18,30
8	9,78	8,23	19,22	16,20
12	5,96	4,78	16,51	12,81
24	3,28	2,98	13,34	10,16
48	2,61	2,17	4,56	3,24
72	1,54	1,39	2,96	1,85
96	1,05	0,87	1,28	0,93
120	0,62	0,50	0,63	0,55

Tabela AC.12b – Parâmetros farmacocinéticos da RSP e 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 12

Parâmetro	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
ASC ₀₋₁₂₀ (ng.h/mL)	362,88	307,78	776,32	594,00
ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	370,51	313,91	800,12	615,15
C _{max} (ng/mL)	17,27	13,99	21,00	18,30
K _{el} (h ⁻¹)	0,081	0,082	0,026	0,026
Cl (mL/min.kg)	1,21	1,42	0,56	0,73
Vd (L.kg)	0,89	1,05	1,27	1,68
t _{1/2β} (h)	8,53	8,50	26,18	26,65

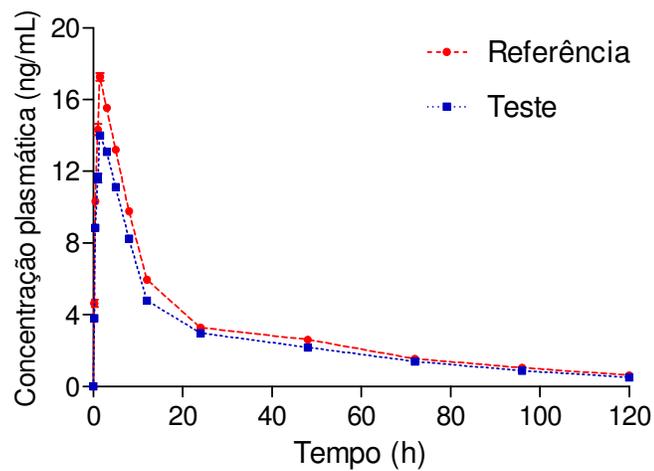


Figura AC.12a. Curvas de decaimento plasmático da RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 12

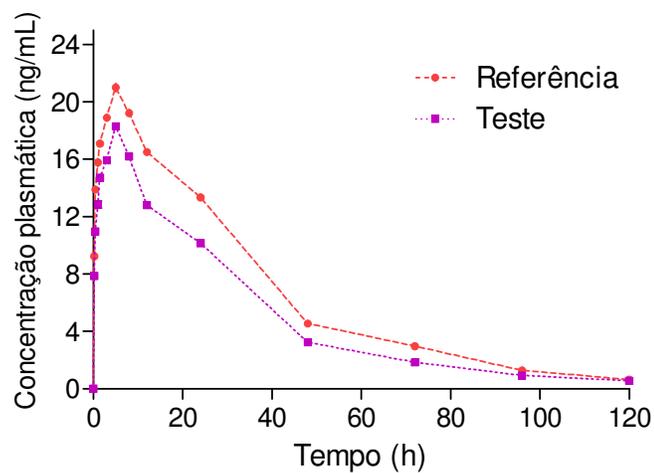


Figura AC.12b. Curvas de decaimento plasmático da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 12

Voluntário 13

Tabela AC.13a – Concentrações plasmáticas da RSP e da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 13. Cada valor representa a média de duas determinações

Tempo (h)	Concentração plasmática (ng/mL)			
	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	4,52	3,46	7,99	6,76
0,5	10,04	8,24	12,29	10,24
1	13,68	10,99	13,98	11,83
1,5	16,48	13,50	15,13	12,80
3	14,83	12,49	16,74	14,16
5	12,61	10,62	18,59	15,73
8	9,46	7,96	17,20	13,29
12	6,28	5,04	14,80	10,95
24	3,45	3,14	11,80	8,42
48	2,07	1,80	5,15	3,26
72	1,24	1,08	3,20	1,92
96	0,87	0,85	1,64	1,07
120	0,59	0,51	0,74	0,63

Tabela AC.13b – Parâmetros farmacocinéticos da RSP e 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 13

Parâmetro	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
ASC ₀₋₁₂₀ (ng.h/mL)	338,54	291,70	744,14	531,59
ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	345,82	297,99	775,18	557,45
C _{max} (ng/mL)	16,48	13,50	18,59	15,73
K _{el} (h ⁻¹)	0,081	0,081	0,024	0,024
Cl (mL/min.kg)	1,30	1,51	0,58	0,81
Vd (L.kg)	0,96	1,12	1,46	1,99
t _{1/2β} (h)	8,55	8,55	29,07	28,45

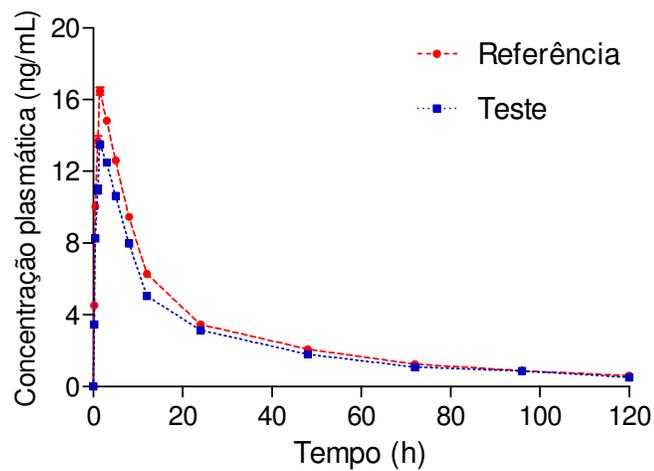


Figura AC.13a. Curvas de decaimento plasmático da RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 13

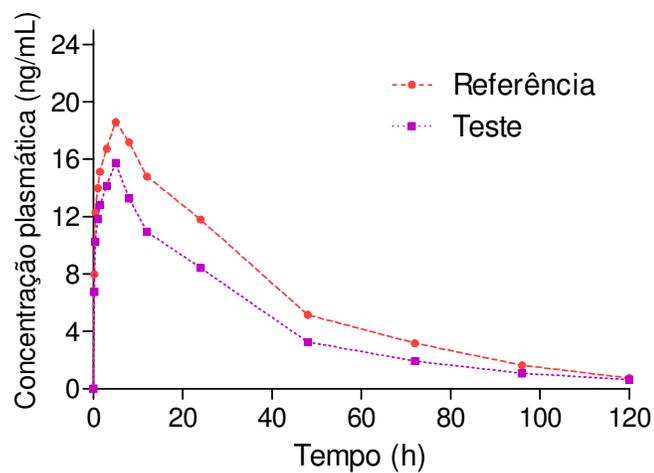


Figura AC.13b. Curvas de decaimento plasmático da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 13

Voluntário 14

Tabela AC.14a – Concentrações plasmáticas da RSP e da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 14. Cada valor representa a média de duas determinações

Tempo (h)	Concentração plasmática (ng/mL)			
	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	4,94	3,50	10,35	7,82
0,5	11,39	8,75	14,87	11,24
1	14,79	11,67	16,92	12,79
1,5	17,93	14,06	18,32	13,85
3	16,14	12,46	20,26	15,48
5	13,72	10,73	22,50	17,01
8	10,48	8,40	20,59	15,56
12	6,98	5,39	17,91	11,91
24	3,82	3,45	14,29	9,61
48	2,68	2,21	5,11	3,52
72	1,53	1,43	3,20	1,74
96	1,15	1,08	1,37	0,87
120	0,68	0,55	0,74	0,56

Tabela AC.14b – Parâmetros farmacocinéticos da RSP e 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 14

Parâmetro	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
ASC ₀₋₁₂₀ (ng.h/mL)	391,46	327,18	840,41	572,59
ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	399,83	333,92	869,25	594,52
C _{max} (ng/mL)	17,93	14,06	22,50	17,01
K _{el} (h ⁻¹)	0,081	0,082	0,026	0,026
Cl (mL/min.kg)	1,14	1,37	0,53	0,77
Vd (L.kg)	0,84	1,01	1,23	1,80
t _{1/2β} (h)	8,53	8,49	27	27,14

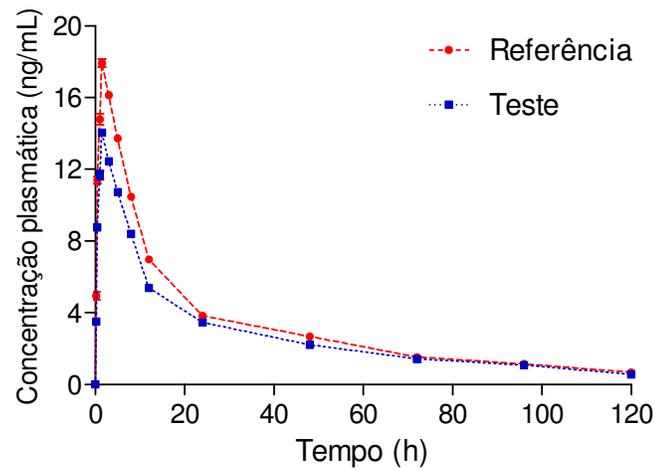


Figura AC.14a. Curvas de decaimento plasmático da RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 14

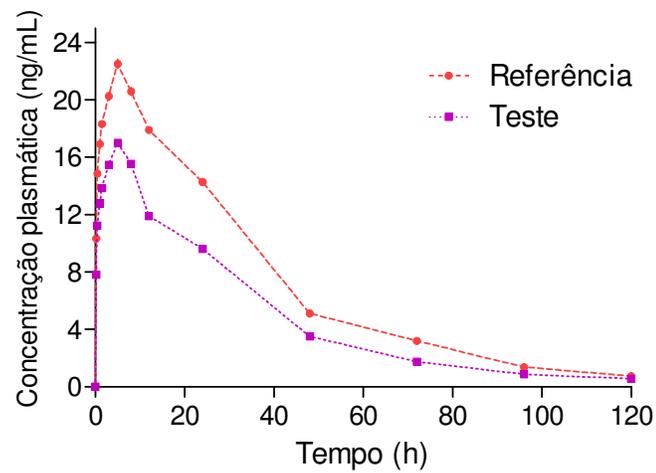


Figura AC.14b. Curvas de decaimento plasmático da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 14

Voluntário 15

Tabela AC.15a – Concentrações plasmáticas da RSP e da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 15. Cada valor representa a média de duas determinações

Tempo (h)	Concentração plasmática (ng/mL)			
	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	3,98	3,76	10,38	7,85
0,5	10,05	9,41	15,08	12,23
1	14,36	12,38	17,16	13,60
1,5	17,10	15,32	18,58	15,00
3	15,39	12,96	20,55	16,10
5	12,50	10,53	22,82	19,38
8	9,38	7,89	21,11	16,38
12	6,02	5,05	18,39	13,68
24	3,32	3,04	14,49	10,37
48	2,02	1,66	4,72	3,82
72	1,15	1,04	3,01	1,78
96	0,78	0,68	1,10	0,93
120	0,53	0,50	0,68	0,58

Tabela AC.15b – Parâmetros farmacocinéticos da RSP e 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 15

Parâmetro	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
ASC ₀₋₁₂₀ (ng.h/mL)	329,14	284,84	830,33	622,08
ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	336,39	292,08	855,60	643,53
C _{max} (ng/mL)	17,10	15,32	22,82	19,38
K _{el} (h ⁻¹)	0,073	0,069	0,027	0,027
Cl (mL/min.kg)	1,64	1,89	0,65	0,86
Vd (L.kg)	1,35	1,64	1,44	1,90
t _{1/2β} (h)	9,49	10,04	25,75	25,62

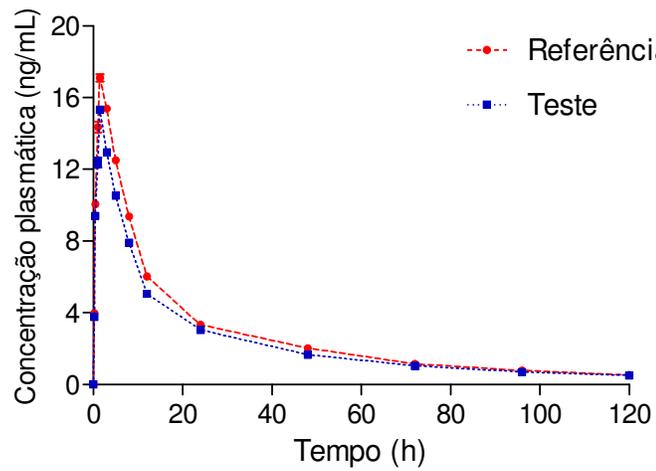


Figura AC.15a. Curvas de decaimento plasmático da RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 15

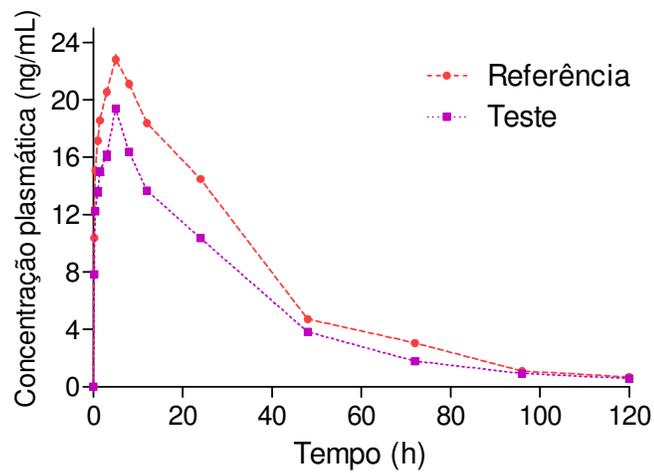


Figura AC.15b. Curvas de decaimento plasmático da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 15

Voluntário 16

Tabela AC.16a – Concentrações plasmáticas da RSP e da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 16. Cada valor representa a média de duas determinações

Tempo (h)	Concentração plasmática (ng/mL)			
	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	3,55	3,25	10,47	8,57
0,5	8,90	7,55	15,20	11,84
1	12,54	10,06	17,30	13,24
1,5	15,35	12,13	18,72	14,07
3	13,82	11,63	20,71	16,95
5	11,74	9,89	23,00	19,70
8	8,95	7,53	20,47	16,75
12	5,82	4,90	18,31	14,70
24	3,20	2,95	14,61	10,93
48	2,31	2,08	4,99	3,94
72	1,95	1,84	2,79	1,99
96	0,96	0,87	1,33	0,95
120	0,54	0,50	0,72	0,61

Tabela AC.16b – Parâmetros farmacocinéticos da RSP e 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 16

Parâmetro	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
ASC ₀₋₁₂₀ (ng.h/mL)	346,63	305,50	837,82	651,59
ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	353,25	311,67	867,54	675,13
C _{max} (ng/mL)	15,35	12,13	23,00	19,70
K _{el} (h ⁻¹)	0,082	0,081	0,024	0,026
Cl (mL/min.kg)	1,45	1,65	0,59	0,76
Vd (L.kg)	1,07	1,22	1,46	1,76
t _{1/2β} (h)	8,50	8,55	28,61	26,75

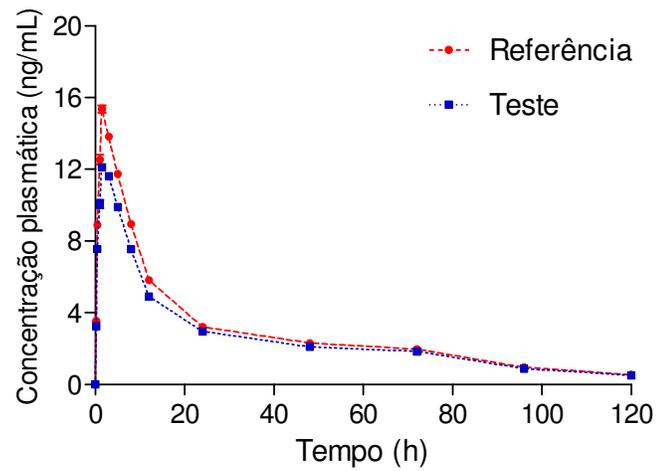


Figura AC.16a. Curvas de decaimento plasmático da RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 16

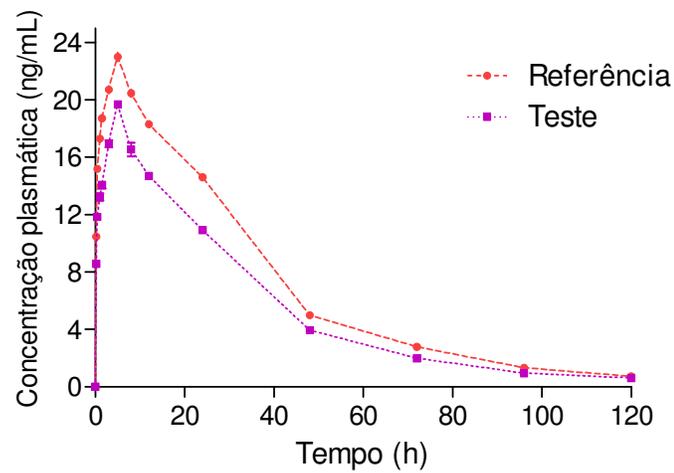


Figura AC.16b. Curvas de decaimento plasmático da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 16

Voluntário 17

Tabela AC.17a – Concentrações plasmáticas da RSP e da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 17. Cada valor representa a média de duas determinações

Tempo (h)	Concentração plasmática (ng/mL)			
	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	4,24	3,31	8,59	7,03
0,5	9,83	8,18	12,90	9,92
1	13,90	11,20	14,68	12,02
1,5	16,81	13,50	15,89	13,01
3	15,13	12,74	17,58	14,39
5	12,86	10,83	19,52	15,98
8	9,64	8,12	17,67	14,14
12	6,28	5,29	15,54	11,92
24	3,47	3,27	12,40	10,15
48	2,46	2,04	5,21	4,27
72	1,66	1,51	2,58	1,95
96	1,04	0,85	1,33	1,09
120	0,54	0,52	0,61	0,51

Tabela AC.17b – Parâmetros farmacocinéticos da RSP e 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 17

Parâmetro	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
ASC ₀₋₁₂₀ (ng.h/mL)	363,89	315,57	745,35	598,74
ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	370,54	321,97	772,90	619,78
C _{max} (ng/mL)	16,81	13,50	19,52	15,98
K _{el} (h ⁻¹)	0,081	0,081	0,022	0,024
Cl (mL/min.kg)	1,39	1,60	0,66	0,83
Vd (L.kg)	1,02	1,18	1,80	2,05
t _{1/2β} (h)	8,53	8,53	31,31	28,59

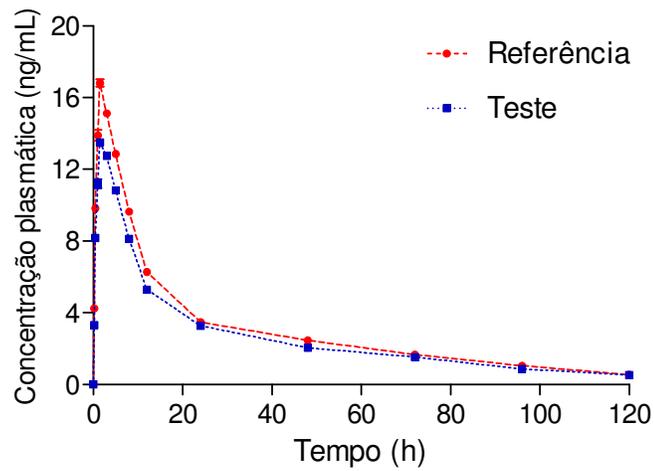


Figura AC.17a. Curvas de decaimento plasmático da RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 17

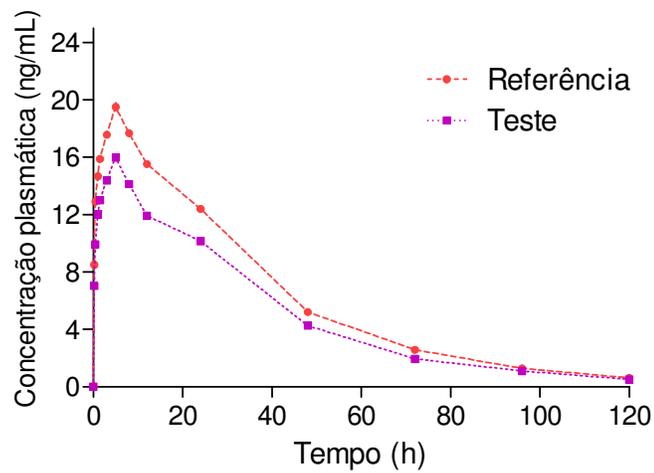


Figura AC.17b. Curvas de decaimento plasmático da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 17

Voluntário 18

Tabela AC.18a – Concentrações plasmáticas da RSP e da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 18. Cada valor representa a média de duas determinações

Tempo (h)	Concentração plasmática (ng/mL)			
	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	5,02	3,82	9,51	8,74
0,5	11,17	8,88	13,24	11,61
1	15,09	11,84	15,06	13,84
1,5	18,40	14,26	16,30	14,98
3	16,56	13,94	18,04	16,20
5	14,08	11,85	20,03	18,40
8	10,53	8,87	18,53	16,01
12	6,84	5,76	16,14	14,27
24	4,39	3,99	12,72	10,80
48	2,77	2,64	4,95	4,18
72	1,85	1,84	2,84	2,02
96	1,03	0,93	1,16	1,07
120	0,57	0,54	0,70	0,62

Tabela AC.18b – Parâmetros farmacocinéticos da RSP e 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 18

Parâmetro	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
ASC ₀₋₁₂₀ (ng.h/mL)	408,60	363,75	758,95	649,30
ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	415,63	370,40	789,19	674,50
C _{max} (ng/mL)	18,40	14,26	20,03	18,40
K _{el} (h ⁻¹)	0,081	0,083	0,023	0,025
Cl (mL/min.kg)	1,20	1,34	0,63	0,74
Vd (L.kg)	0,89	0,99	1,63	1,80
t _{1/2β} (h)	8,54	8,53	29,94	28,16

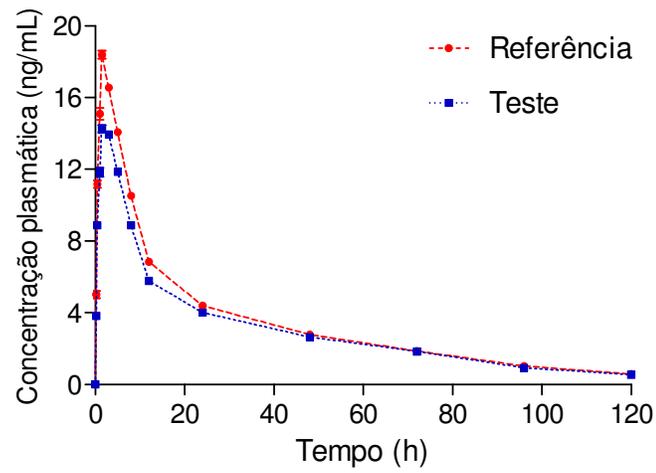


Figura AC.18a. Curvas de decaimento plasmático da RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 18

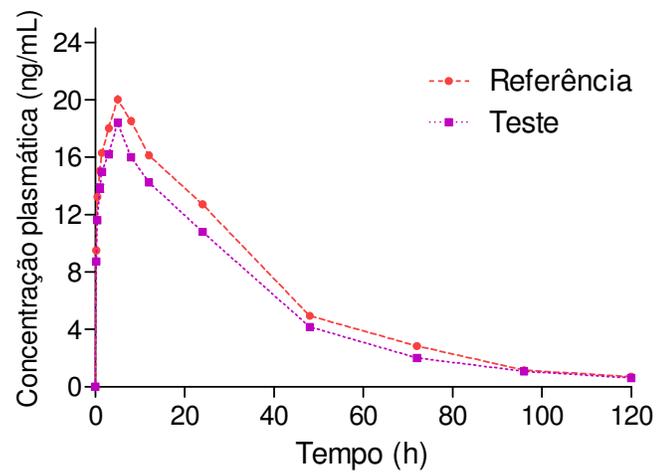


Figura AC.18b. Curvas de decaimento plasmático da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 18

Voluntário 19

Tabela AC.19a – Concentrações plasmáticas da RSP e da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 19. Cada valor representa a média de duas determinações

Tempo (h)	Concentração plasmática (ng/mL)			
	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	4,92	4,15	9,48	8,24
0,5	11,54	9,66	13,92	10,83
1	15,39	12,88	15,84	13,78
1,5	19,21	15,52	17,14	14,91
3	17,29	12,83	18,96	15,40
5	14,70	12,37	21,06	18,32
8	11,08	9,33	19,48	15,85
12	7,20	6,06	16,76	12,93
24	4,68	4,27	13,16	9,71
48	2,86	2,69	5,20	3,79
72	1,91	1,74	2,78	1,87
96	1,09	0,82	1,22	1,06
120	0,67	0,56	0,61	0,53

Tabela AC.19b – Parâmetros farmacocinéticos da RSP e 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 19

Parâmetro	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
ASC ₀₋₁₂₀ (ng.h/mL)	428,77	371,65	785,74	603,37
ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	437,03	378,37	810,62	623,34
C _{max} (ng/mL)	19,21	15,52	21,06	18,32
K _{el} (h ⁻¹)	0,081	0,083	0,025	0,027
Cl (mL/min.kg)	0,84	0,97	0,45	0,59
Vd (L.kg)	0,62	0,70	1,11	1,33
t _{1/2β} (h)	8,54	8,32	28,27	26,11

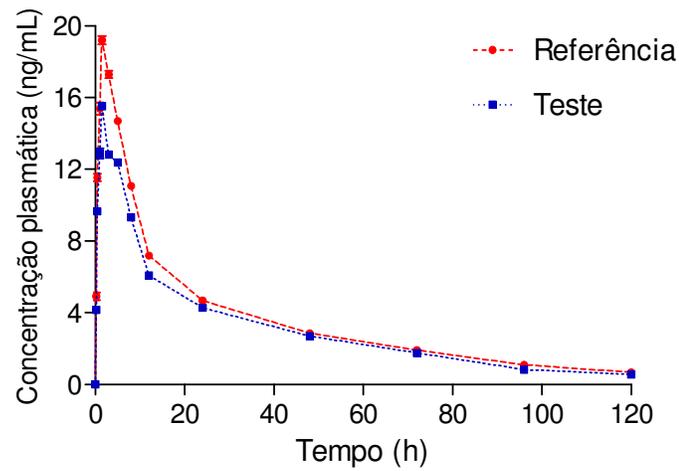


Figura AC.19a. Curvas de decaimento plasmático da RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 19

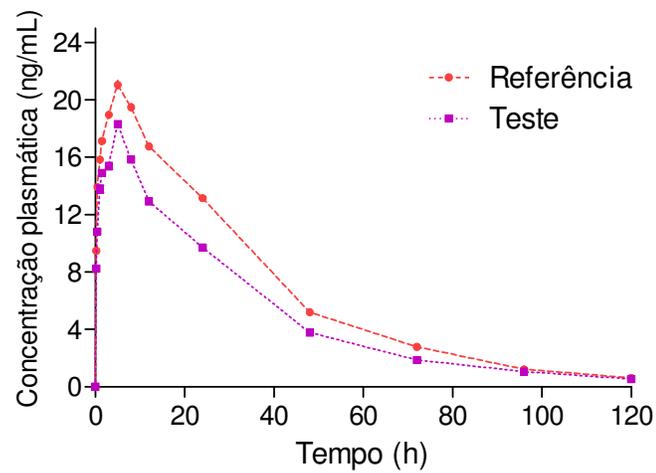


Figura AC.19b. Curvas de decaimento plasmático da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 19

Voluntário 20

Tabela AC.20a – Concentrações plasmáticas da RSP e da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 20. Cada valor representa a média de duas determinações

Tempo (h)	Concentração plasmática (ng/mL)			
	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	4,90	3,68	8,25	7,74
0,5	10,95	8,76	12,68	11,90
1	14,41	11,68	14,43	13,54
1,5	17,72	14,07	15,62	14,65
3	15,95	13,43	17,28	16,21
5	13,56	11,01	19,19	18,00
8	10,17	8,56	17,75	16,47
12	6,66	5,61	15,16	12,78
24	3,73	3,33	12,38	10,35
48	2,24	1,88	4,93	4,63
72	1,52	0,99	2,92	2,02
96	1,06	0,75	1,13	0,86
120	0,66	0,50	0,61	0,54

Tabela AC.20b – Parâmetros farmacocinéticos da RSP e 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 20

Parâmetro	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
ASC ₀₋₁₂₀ (ng.h/mL)	371,68	302,80	736,95	634,09
ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	379,82	308,76	764,90	653,74
C _{max} (ng/mL)	17,72	14,07	19,19	18,00
K _{el} (h ⁻¹)	0,081	0,084	0,022	0,027
Cl (mL/min.kg)	1,20	1,47	0,60	0,70
Vd (L.kg)	0,89	1,05	1,64	1,52
t _{1/2β} (h)	8,54	8,26	31,76	25,21

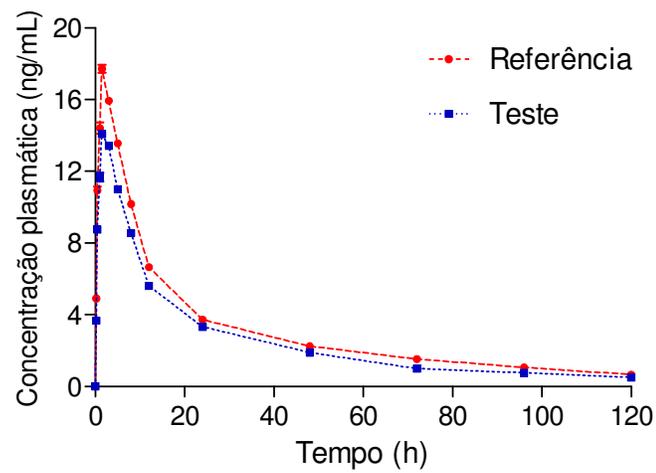


Figura AC.20a. Curvas de decaimento plasmático da RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 20

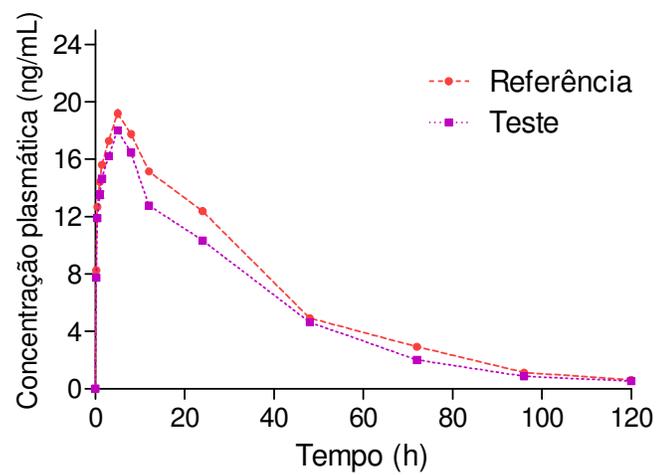


Figura AC.20b. Curvas de decaimento plasmático da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 20

Voluntário 21

Tabela AC.21a – Concentrações plasmáticas da RSP e da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 21. Cada valor representa a média de duas determinações

Tempo (h)	Concentração plasmática (ng/mL)			
	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	4,52	3,53	8,44	7,43
0,5	10,57	8,21	13,28	11,16
1	13,99	11,09	15,11	13,30
1,5	16,66	13,36	16,35	14,39
3	14,83	12,48	18,09	15,92
5	12,60	10,61	20,09	17,68
8	9,54	8,03	18,58	15,82
12	6,20	5,04	15,99	12,66
24	3,41	3,08	12,72	9,42
48	2,56	2,31	5,10	4,49
72	1,67	1,04	2,81	1,94
96	1,08	0,90	0,99	0,86
120	0,58	0,52	0,70	0,53

Tabela AC.21b – Parâmetros farmacocinéticos da RSP e 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 21

Parâmetro	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
ASC ₀₋₁₂₀ (ng.h/mL)	364,97	303,34	756,79	606,67
ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	372,09	309,74	784,97	626,28
C _{max} (ng/mL)	16,66	13,36	20,09	17,68
K _{el} (h ⁻¹)	0,081	0,081	0,025	0,027
Cl (mL/min.kg)	1,41	1,69	0,67	0,84
Vd (L.kg)	1,04	1,25	1,62	1,86
t _{1/2β} (h)	8,51	8,54	27,9	25,64

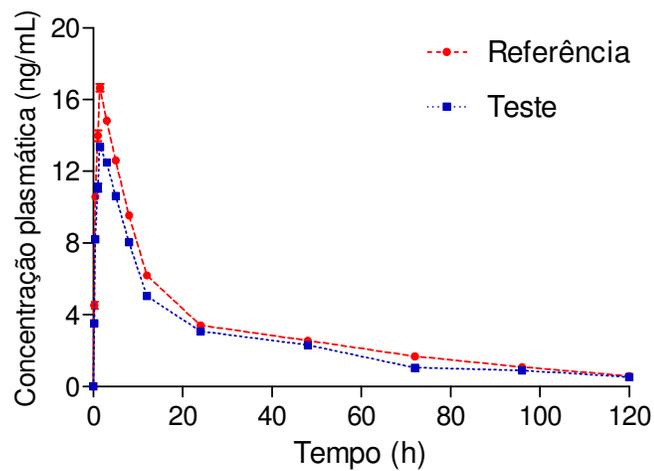


Figura AC.21a. Curvas de decaimento plasmático da RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 21

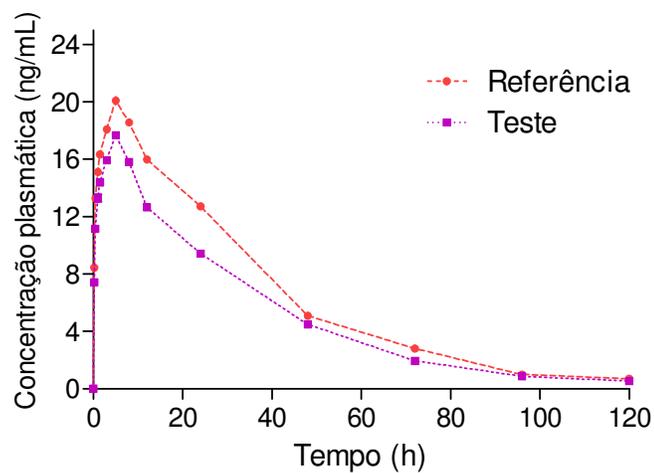


Figura AC.21b. Curvas de decaimento plasmático da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 21

Voluntário 22

Tabela AC.22a – Concentrações plasmáticas da RSP e da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 22. Cada valor representa a média de duas determinações

Tempo (h)	Concentração plasmática (ng/mL)			
	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	5,38	4,17	9,47	8,35
0,5	11,95	9,26	13,91	11,34
1	15,98	12,19	15,82	13,40
1,5	18,80	14,68	17,13	14,37
3	16,92	12,55	18,95	15,79
5	14,38	12,11	21,04	18,56
8	10,97	9,24	19,46	15,68
12	6,58	5,27	16,75	14,22
24	4,94	4,40	13,36	10,21
48	2,96	2,67	4,88	4,31
72	1,66	1,60	3,05	2,06
96	0,88	0,91	1,37	1,02
120	0,55	0,52	0,57	0,50

Tabela AC.22b – Parâmetros farmacocinéticos da RSP e 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 22

Parâmetro	RSP		9OH-RSP	
	Referência	Teste	Referência	Teste
ASC ₀₋₁₂₀ (ng.h/mL)	416,73	361,79	791,02	637,22
ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	423,49	367,55	815,27	655,87
C _{max} (ng/mL)	18,80	14,68	21,04	18,56
K _{el} (h ⁻¹)	0,081	0,090	0,024	0,027
Cl (mL/min.kg)	1,34	1,54	0,69	0,86
Vd (L.kg)	0,99	1,02	1,77	1,93
t _{1/2β} (h)	8,52	7,69	29,48	25,85

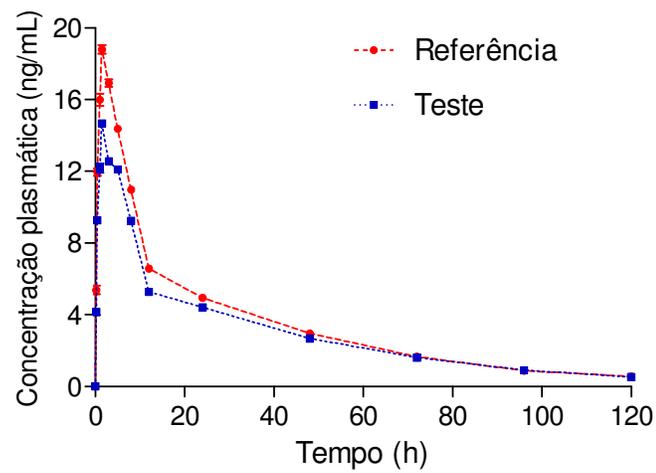


Figura AC.22a. Curvas de decaimento plasmático da RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 22

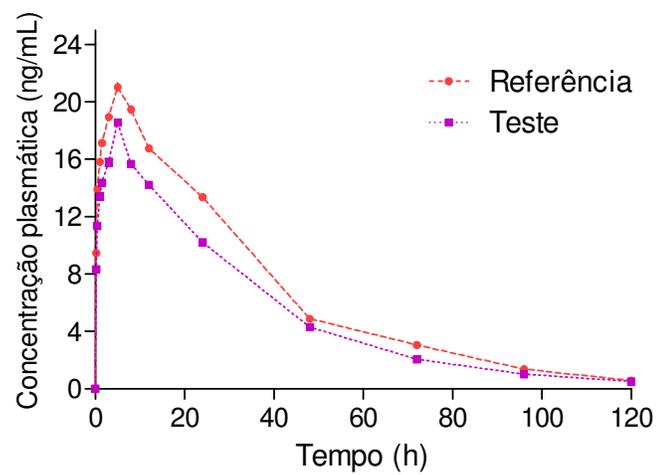


Figura AC.22b. Curvas de decaimento plasmático da 9OH-RSP após a administração dos medicamentos referência e teste ao voluntário 22

9 REFERÊNCIAS

Adkin DA, Davis SS, Sparrow RA, Huckle PD, Phillips AJ, Wilding IR. The effects of pharmaceutical excipients on small intestinal transit. *Br J Clin Pharmacol*. 1995; 39:381-387.

Aman MG, Vinks AA, Remmerie B, Mannaert E, Ramadan Y, Mastj J, Lindsay RL, Malone K. Plasma pharmacokinetic characteristics of risperidone and their relationship to saliva concentrations in children with psychiatric or neurodevelopmental disorders. *Clin Ther*. 2007; 29(7): 1476-86.

APA. American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR, Washington, DC, 1994.

Antunes L. TCE anula edital de Caxias para compra de remédios. *O Globo*, Rio de Janeiro. 1998 jun 4. Seção Rio:14.

Aravagiri M, Marder SR. Simultaneous determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in plasma by liquid chromatography/electrospray tandem mass spectrometry. *J. Mass Spectrom*. 2000; 35(6):718-24.

Ardrey RE. *Liquid chromatography-mass spectrometry: an introduction*. 1th ed. West Sussex: John Willey e Sons Inc; 2003.

Armando YP, Schramm SG, Silva Mde F, Kano EK, Koono EE, Porta V, Serra CH. Bioequivalence assay between orally disintegrating and conventional tablet formulations in healthy volunteers. *Int J Pharm*. 2009; Jan 21;366(1-2):149-53.

Avenoso A, Facciola G, Salemi M, Spina E. Determination of risperidone and its major metabolite 9-hydroxyrisperidone in human plasma by reversed-phase liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 2000; 746(2):173-81.

Balant-Gorgia AE, Gex-Fabry M, Genet C, Balant LP. Therapeutic drug monitoring of risperidone using a new, rapid HPLC method: reappraisal of interindividual variability factors. *Ther Drug Monit*. 1999; Feb; 21(1):105-15.

Basit AW, Podczeck F, Newton JM, Waddington WA, Ell PJ, Lacey LF. Influence of polyethylene glycol 400 on the gastrointestinal absorption of ranitidine. *Pharm Res*. 2002; Sep;19(9):1368-74.

Bharathi Ch, Chary DK, Kumar MS, Shankar R, Handa VK, Dandala R, Naidu A. Identification, isolation and characterization of potential degradation product in risperidone tablets. *J Pharm Biomed Anal*. 2008; 46(1):165-9.

Bhatt J, Subbaiah G, Singh S. Liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for simultaneous determination of risperidone and its active metabolite 9-hydroxyrisperidone in human plasma. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2006; 20:2109-14.

Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Lei n. 8666, de 21 de junho de 1993. Regulamenta o artigo 37, inciso XXI, da Constituição Federal, institui normas para licitações e contratos da Administração Pública e dá outras providências. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília (DF). 1993; Seção 1:8269-81.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 1818 de 02 de dezembro de 1997. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília (DF). 1997; Seção 1:28467.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 2814 de 29 de maio de 1998. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília (DF). 1998a; Seção 1:7.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 3765 de 20 de outubro de 1998. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília (DF). 1998b; Seção 1:5.

Brasil. Leis, decretos, etc. Portaria GM n. 3916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. *Diário Oficial da União*; Poder Executivo, de 10 de novembro de 1998c.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lei n. 9787 de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei n. 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. *Diário Oficial da União*; Poder Executivo, de 11 de fevereiro de 1999a.

Brasil. Leis, decretos, etc. Lei n. 9782 de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*; Poder Executivo, de 27 de janeiro de 1999b.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n. 391, de 09 de agosto de 1999. Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. *Diário Oficial da União*; Poder Executivo, de 10 de agosto de 1999c.

Brasil. Ministério da Saúde. *Sistema Único de Saúde (SUS): princípios e conquistas*. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Brasília, 2000.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 133, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências. *Diário Oficial da União*; Poder Executivo, de 02 de junho de 2003a.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE n. 898, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do "Guia para planejamento e realização da etapa estatística de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência". *Diário Oficial da União*; Poder Executivo, de 02 de junho de 2003b.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE n. 899, de 02 de junho de 2003. Determina a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos". *Diário Oficial da União*; Poder Executivo, de 02 de junho de 2003c.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE n. 1170, de 19 de abril de 2006. Determina a publicação do guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos. *Diário Oficial da União*; Poder Executivo, de 24 de abril de 2006.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 17, de 02 de março de 2007. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências. *Diário Oficial da União*; Poder Executivo, de 05 de março de 2007.

Cánovas M, Delgadillo J, Torres F, Riba N, Cebrecos J, Pelagio P, Cabré F. Bioequivalence evaluation of two strengths of risperidone tablet formulations in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009; Feb; 47(2):124-31.

Carvalho M, Oliveira CH, Mendes GD, Sucupira M, Moraes ME, De Nucci G. Amlodipine bioequivalence study: quantification by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *Biopharm Drug Dispos.* 2001; Dec; 22(9):383-90.

Carvalho MCRD, Accioly HJr, Raffin FN, et al. Representações sociais do medicamento genérico por farmacêuticos: determinação dos sistemas central e periférico. *Cad. Saúde Pública.* 2005; Jan-Fev; 21(1):226-34.

Carvalho MCRD, Accioly HJr, Raffin FN. Representações sociais do medicamento genérico por consumidores residentes em Natal, Rio Grande do Norte, Brasil. *Cad. Saúde Pública.* 2006; Mar; 22(3):653-61.

Cavedal LE, Mendes FD, Domingues CC, Patni AK, Monif T, Reyar S, Pereira Ados S, Mendes GD, De Nucci G. Clonazepam quantification in human plasma by high-performance liquid chromatography coupled with electrospray tandem mass spectrometry in a bioequivalence study. *J Mass Spectrom.* 2007; Jan; 42(1):81-8.

Chen M-L, Lesko LJ. Individual Bioequivalence Revisited. *Clin Pharmacokinet.* 2001; 40(10):701-6.

Chen M-L, Straughn AB, Sadrieh N, Meyer M, Faustino PJ, Ciavarella AB, Meibohm B, Yates CR, Hussain AS. A modern view of excipient effects on bioequivalence: case study of sorbitol. *Pharm Res.* 2007; 24(1):73-80.

Chen M-L, Lee VHL. Equivalence-by-design: targeting *in vivo* drug delivery profile. *Pharm Res.* 2008; Dec; 25(12):2723-28.

Cho HY, Lee YB. Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of risperidone in healthy male subjects with different CYP2D6 genotypes. *Arch Pharm Res.* 2006; Jun; 29(6):525-33.

Chue PS, Heeg BMS, Buskens E, Van Hout BA. Modelling the impact of compliance on the costs and effects of long-acting risperidone in Canada. *Pharmacoeconomics.* 2005; 23(1):62-74.

Collins, CH; Braga, GL, Bonato, PS. *Introdução a métodos cromatográficos*, 5a ed. Campinas: Editora da Unicamp; 1993.

de Menezes FG, Ribeiro W, Ifa DR, de Moraes ME, de Moraes MO, De Nucci G. Bioequivalence study of finasteride. Determination in human plasma by high-pressure liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *Arzneimittelforschung.* 2001; Feb;51(2):145-50.

De Meulder M, Remmerie BMM, Vries R, Sips LLA, Boom S, Hooijschuur EWJ, Van de Merbel NC, Timmerma PMMBL. Validated LC-MS/MS methods for the determination of risperidone and the enantiomers of 9-hydroxyrisperidone in human plasma and urine. *J Chromatogr B.* 2008. 870: 8-16.

De Oliveira EA, LABRA ME, BERMUDEZ J. A produção pública de medicamentos no Brasil: uma visão geral. *Cad. Saúde Pública.* Rio de Janeiro, 2006; Nov; 2(11):2379-89.

De Oliveira IR, Juruena MF. Treatment of psychosis: 30 years of progress. *J Clin Pharm Ther.* 2006; 31(6):523-34.

Dias CRC, Romano-Lieber NS. Processo da implantação da política de medicamentos genéricos no Brasil. *Cad. Saúde Pública.* 2006; Ago; 22(8):1661-9.

Dos Reis Serra CH, Mori Koono EE, Kano EK, Schramm SG, Armando YP, Porta V. Bioequivalence and pharmacokinetics of two zidovudine formulations in healthy Brazilian volunteers: an open-label, randomized, single-dose, two-way crossover study. *Clin Ther.* 2008; May;30(5):902-8.

Dressman JB, Amidon GL, Reppas C, Shah VP. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. *Pharmaceutical Research*. 1998; 15(1):11-22.

Eerdeken M; Van Hove I; Remmerie B; Mannaert E. Pharmacokinetics and tolerability of long-acting risperidone in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004; 70(1):91-100.

European Medicines Agency. *Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence*. London. 14 December, 2000.

European Medicines Agency. *Pré-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. Guideline on the investigation of bioequivalence*. London. 24 July, 2008.

Ereschefsky L, Lacombe S. Pharmacological profile of risperidone. *Can J Psychiatry*. 1993; Sep; 38(3):S80-8.

Farmacopeia portuguesa VII. INFARMED – Ministério da Saúde. Lisboa. 2002.

Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007 May;39(2):175-91.

Flarakos J, Luo W, Aman M, Svinarov D, Gerber N, Vouros P. Quantification of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in plasma and saliva from adult and pediatric patients by liquid chromatography–mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*. 2004; 1026:175-183.

Fleisher D, Li C, Zhou Y, Pao LH, Karim A. Drug, meal and formulation interactions influencing drug absorption after oral administration. Clinical Implications. *Clin Pharmacokinet*. 1999; Mar; 36(3):233-54.

Food and Drug Administration. *Guidance for industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations*. July, 2002.

Food and Drug Administration. *Guidance for industry. Bioequivalence Guidance*. Nov, 2006.

Food and Drug Administration. *Code of Federal Regulations. Title 21, Vol 5: Food and Drug Administration. Part 320. Bioavailability and bioequivalence requirements*. Revised as of April 1, 2009.

Gaete LE, Solís J, Venegas P, Carrillo MJ, Schatloff O, Saavedra I. Comparative bioavailability study of two formulations of risperidone available in the Chilean market. *Rev Med Chil*. 2003; May;131(5):527-34.

Gouveia WA. Executive summary. In: The Rising Costs of Pharmaceuticals: Understanding and Managing the Escalating Costs of Pharmaceuticals in Health Care Institutions (Symposium). *Am J Hosp Pharm.* 1993; 50(8 Suppl 4):S2-3.

Herbert CG, Johnstone RAW. *Mass Spectrometry Basics*. Boca Raton: CRC Press; 2003.

Herrera MMC. Farmacoenonomía. Eficiencia y uso racional de los medicamentos. *Rev. Bras. Cienc. Farm.* 2004; Out/Dez; 40(4):445-53.

Heykants J, Huang ML, Manners G, Meuldermans W, Snoeck E. et al. The pharmacokinetics of risperidone in humans: a summary. *J Clin Psychiatry.* 1994; May; 55 Suppl:13-7.

Hoffmann E, Charett J, Stroobant VM. *Mass spectrometry: principles and applications*. UK, Welley, Chichester; 1983.

Huang M-Z, Shentu J-Z, Chen J-C, Liu J, Zhou H-L. Determination of risperidone in human plasma by HPLC-MS/MS and its application to a pharmacokinetic study in Chinese volunteers. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2008; 9(2):114-20.

Janssen PAJ, Niemegeers CJE, Awouters F; Schellenkens KHL, Megens AAHP, Meert TF. Pharmacology of risperidone (R64 766), a new antipsychotic with Serotonin-S2 and Dopamine-D2 antagonistic properties. *Pharmacol Exp Ther.* 1988; Feb; 244(2):685-93.

Jarskog LF, Miyamoto S, Lieberman JA. Schizophrenia: new pathological insights and therapies. *Annu. Rev. Med.* 2007; 58:49-61.

Johnson JA, Bootman JL. Pharmacoeconomic analysis on formulary decisions: An international perspective. *Am J Hosp Pharm.* 1994; 51(20):2593-8.

Kano EK, dos Reis Serra CH, Koono EE, Andrade SS, Porta V. Determination of lamivudine in human plasma by HPLC and its use in bioequivalence studies. *Int J Pharm.* 2005; Jun 13;297(1-2):73-9.

Karalis V, Macheras P, Van Peer A, Shah VP. Bioavailability and bioequivalence: Focus on Physiological Factors and Variability. *Pharmaceutical Research.* 2008; 25(8):1956-62.

Koch KM, Parr AF, Tomlinson JJ, Sandefer EP, Digenis GA, Donn KH, Powell JR. Effect of sodium acid pyrophosphate on ranitidine bioavailability and gastrointestinal transit time. *Pharm Res.* 1993;Jul;10(7):1027-30.

Laurito TL, Mendes GD, Santagada V, Caliendo G, de Moraes ME, De Nucci G. Bromazepam determination in human plasma by high-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry: a highly sensitive and specific tool for bioequivalence studies. *J Mass Spectrom.* 2004; Feb;39(2):168-76.

Lerner FE, Caliendo G, Santagada V, Santana GSM, Moraes MEA, De Nucci G. Clarithromycin bioequivalence study of two oral formulations in healthy human volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2000; Jul;38(7):345-54.

Liaropoulos LL. Cost savings through technological change in the administration of antibiotics. *Int J Technol Assess Health Care.* 1993; 9(4):580-7.

Llerena A, Berecz R, Dorado P, De La Garza CS, Norberto MJ, Cáceres M, Gutierrez JR. Determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in human plasma by liquid chromatography: application to the evaluation of CYP2D6 drug interactions. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2003; 783(1):213-9.

Maclaferty FW. *Tandem mass spectrometry.* New York, Welley; 1983.

Mannens G, Huang ML, Meuldermans W, Hendrickx J, Woesternborgh R, Heykants J. Absorption, metabolism and excretion of risperidone in humans. *Drug Metab Dispos.* 1993; 21(6):1134-41.

Mari JJ, Leitão RJ. A epidemiologia da esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000; 22(Supl I):15-7.

Marzo A, Balant LP. Bioequivalence: an update reappraisal addressed to applications of interchangeable multi-source pharmaceutical products. *Arzneimittelforschung.* 1995; 45(2):109-15.

Mauri MC, Laini V, Boscati L, Rudelli R, Salvi V, Orlandi R, Papa P. Long-term treatment of chronic schizophrenia with risperidone: a study with plasma levels. *Eur Psychiatry.* 2001; 16(1):57-63.

Miranda ES, Pinto CDBS, Reis ALA, Emmerick ICM, Campos MR, Luiza VL, Osório-de-Castro CGS. Disponibilidade no setor público e preços no setor privado: um perfil de medicamentos genéricos em diferentes regiões do Brasil. *Cad. Saúde Pública.* 2009; 25(10):2147-58.

Möller HJ. Risperidone: a review. *Expert Opin Pharmacother.* 2005; 6(5):803-18.

Moody DE, Laycock JD, Huang W, Foltz RL. A high-performance liquid chromatographic-atmospheric pressure chemical ionization-tandem mass spectrometric method for determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in human plasma. *J Anal Toxicol*. 2004; Sep; 28(6):494-7.

Mota DM, Silva MGC, Sudo EC, Ortún V. Uso racional de medicamentos: uma abordagem econômica para tomada de decisões. *Ciênc. Saúde coletiva*. 2008; Abr; 13:589-601.

Motta M, Ribeiro W, Ifa DR, Moares ME, Moraes MO, Corrado AP, De Nucci G. Bioequivalence evaluation of two roxithromycin formulations in healthy human volunteers by high performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam*. 1999; 49(4):233-41.

Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *The Lancet*. 2004; June; 363(19):2063-72.

Nagasaki T, Ohkubo T, Sugawara K, Yasui N, Furukori H, Kaneko S. Determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in human plasma by high-performance liquid chromatography: application to therapeutic drug monitoring in Japanese patients with schizophrenia. *J Pharm Biomed Anal*. 1999; Mar;19(3-4):595-601.

Neto AGAA, Bressan RA, Filho GB. Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. *Rev. Psiq. Clíni*. 2007; 34(2):198-203.

Nunes JM. *Mais e melhor com recursos escassos*. In: *Formação de Pessoal de Nível Médio para a Saúde: Desafios e Perspectivas* (A. Amâncio Filho e M. C. G. B. Moreira, org.). 1996; Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 83-91.

Olesen OV, Linnet K. Simplified high-performance liquid chromatographic method for determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in serum from patients comedicated with other psychotropic drugs. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 1997; 698(1-2):209-16.

Oliveira CH, Barrientos-Astigarraga RE, Sucupira M, Graudenz GS, Muscará MN, De NG. Quantification of methyl dopa in human plasma by high-performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry application to a bioequivalence study. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2002; Mar 5;768(2):341-8.

Organização Mundial da Saúde. *Report of the WHO expert committee on national drug policies*. Geneva, 19-23 June, 1995.

OMS. Organização Mundial da Saúde. *How to develop and implement a national drug policy. Second edition. Updates and replaces Guidelines for Developing National Drug Policies* (1988), 2001.

OMS. Organização Mundial da Saúde. *Essential Medicines and Pharmaceutical Policies. Medicine Access and Rational Use*. Disponível em <http://www.who.int/medicines/> em 24/06/2009a.

OMS. Organização Mundial da Saúde. *Forty-third report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations*. Geneva, 2009b.

Pires de Abreu LR, Ortiz RM, de Castro SC, Pedrazzoli J Jr. HPLC determination of amoxicillin comparative bioavailability in healthy volunteers after a single dose administration. *J Pharm Pharm Sci*. 2003; May-Aug;6(2):223-30.

Porta V. Avaliação da bioequivalência de formulações do mercado nacional contendo fluconazol [tese]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 1999.

Porta V, Chang KH, Storpirtis S. Evaluation of the bioequivalence of capsules containing 150 mg of fluconazole. *Int J Pharm*. 2005; Jan 6;288(1):81-6.

PróGenéricos. *Mercado brasileiro de genéricos*. São Paulo. Acessado em 26/06/2009. Disponível em <http://www.progenericos.org.br/mercado.shtml>.

PróGenéricos. *Mercado mundial de genéricos*. São Paulo. Acessado em 26/06/2009. Disponível em <http://www.progenericos.org.br/mercado.shtml>.

Queckenberg C, Fuhr U. Influence of posture on pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009; 65:109-19.

Quental C, Abreu JC, Bomtempo JV, Gadelha CAG. Medicamentos genéricos no Brasil: impactos das políticas públicas sobre a indústria nacional. *Ciênc. Saúde Coletiva*. 2008; 13(Sup):619-28.

Rege BD, Yu LX, Hussain AS, Polli JE. Effect of Common Excipients on Caco-2 Transport of Low-Permeability Drugs. *J Pharm Sci*. 2001; 90(11): 1776-86.

Rege BD, Kao JPY, Polli JE. Effects of nonionic surfactants on membrane transporters in Caco-2 cell monolayers. *Eur J Pharm Sci*. 2002; 16:237-46.

Riedel M, Schwarz MJ, Strassnig M, Spellmann I, Müller-Arends A, Weber K, Zach J, Möller HJ. Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005; 255(4):261-8.

Roark M. Slowing rate of cost increases in the pharmacy. *Hospitals*. 1993; Jan 20;67(2):56.

- Rumel D, Nishioka SA, Santos AAM. Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor. *Rev Saúde Pública*. 2006; 40(5):921-7.
- Ryan BA. The rising cost of pharmaceuticals: An industry observer's perspective. *Am J Hosp Pharm*. 1993; 50(8):S3-4.
- Sattanathan P, Babu JM, Vyas K, Reddy RB, Rajan ST, Sudhakar P. Structural studies of impurities of risperidone by hyphenated techniques. *J Pharm Biomed Anal*. 2006; Feb 24;40(3):598-604.
- Schneider S, Sibille E, Yegles M, Neels H, Wennig R, Mühe A. Time resolved analysis of risperidone and 9-hydroxy-risperidone in hair using LC/MS-MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2009 Aug 15;877(24):2589-92.
- Schwartz JB. The influence of sex on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(2):107-121.
- Secoli SR, Padilha KG, Litvoc J, Maeda ST. Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. *Ciênc. Saúde coletiva*. 2005; 10(sup):287:96.
- Serra CHR. Avaliação biofarmacotécnica de comprimidos contendo cefalexina: cinética de dissolução e bioequivalência [tese]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 1998.
- Silva LC, Simões IG, Lerner FE, Belém GR, de Moraes ME, De Nucci G. Comparative bioavailability of two different diclofenac formulations in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*. 1999; Nov;49(11):920-4.
- Spina E, Avenoso A, Facciola G, Salemi M, et al. Relationship between plasma risperidone and 9-hydroxyrisperidone concentrations and clinical response in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology*. 2001; 153(2):238-43.
- Stip E. Happy birthday neuroleptics! 50 year later: la folie du doute. *Eur Psychiatry*. 2002; 17(3):115-9.
- Tandon T, Belmaker RH, Gattaz WF, Lopez-Ibor Jr JJ, Okasha A, Singh B et al. World Psychiatric Association pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2008; 100:20-38.
- Thyssen A, Rusch S, Herben V, Quiroz J, Mannaert E. Risperidone long-acting injection: pharmacokinetics following administration in deltoid versus gluteal muscle in schizophrenic patients. *J Clin Pharmacol*. 2010; Jan; as doi:10.1177/0091270009355156.

Titier K, Déridet E, Cardone E, Abouelfath A, Moore N. Simplified high-performance liquid chromatography method for determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in plasma after overdose. *J Chromatogr B*. 2002; 772-373-78.

Titier K, Bouchet S, Péhourcq F, Moore N, Molimard M. High-performance liquid chromatography method with diode array detection to identify and quantify atypical antipsychotics and haloperidol in plasma after overdose. *J Chromatogr B*. 2003; 788-179-85.

van Os S, Relleke M, Piniella PM. Lack of bioequivalence between generic risperidone oral solution and originator risperidone tablets. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2007; May;45(5):293-9.

Vendas de medicamentos genéricos aumentam 19,4% no trimestre. *Gazeta Mercantil*, São Paulo [periódico on line]. 2009 jun 26: [citado 14 maio 2009]. Disponível em http://www.progenericos.org.br/noticia1.php?id_noticia=60.

Vermeulen A, Piotrovsky V, Ludwig EA. Population pharmacokinetic of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in patients with acute episodes associated with bipolar disorder. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2007; 34(2):183-206.

Vieria FS, Zucchi P. Diferenças de preços entre medicamentos genéricos e de referência no Brasil. *Rev. Saúde Pública*. 2006; 40(3):444-9.

Werneck A, Bottari E, Fortes L. Saúde fecha farmácias na Zona Sul. *O Globo*. Rio de Janeiro. 1998 3 jun. Seção Rio:12.

Woestenborghs R, Lorreyne W, Van Rompaey F, Heykants J. Determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in plasma, urine and animal tissues by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr*. 1992; Dec 2;583(2):223-30.

Wong AH, Van Tol HH. Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. *Neurosci and Biobehav Rev*. 2003; 27(3):269-306.

Zhang G, Terry Jr AV, Bartlett MG. Liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for the simultaneous determination of olanzapine, risperidone, 9-hydroxyrisperidone, clozapine, haloperidol and ziprasidone in rat plasma. *Rapid Commun. Mass Spectrom*. 2007a; 21:920-28.

Zhang G, Terry Jr AV, Bartlett MG. Simultaneous determination of five antipsychotic drugs in rat plasma by high performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Chromatogr B*. 2007b; 856:20-8.