

**CAROLINA SOMMER**

**ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA ENTRE DUAS  
FORMAS FARMACÊUTICAS (COMPRIMIDOS)  
CONTENDO 40 mg DE PANTOPRAZOL EM  
VOLUNTÁRIOS SADIOS DE AMBOS OS SEXOS**

**CAMPINAS – SP  
2005**

**CAROLINA SOMMER**

**ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA ENTRE DUAS  
FORMAS FARMACÊUTICAS (COMPRIMIDOS)  
CONTENDO 40 mg DE PANTOPRAZOL EM  
VOLUNTÁRIOS SADIOS DE AMBOS OS SEXOS**

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação  
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade  
Estadual de Campinas para a obtenção do título de Mestre  
em Farmacologia.

Orientador: **PROF. DR. JOSÉ PEDRAZZOLI JR.**

**CAMPINAS – SP  
2005**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP**

P119e                      Sommer, Carolina  
                                Estudo de bioequivalência entre duas formas farmacêuticas  
                                (comprimidos) contendo 40mg de Pantoprazol, em voluntários  
                                sadios de ambos os sexos. / Carolina Sommer SP : [s.n.],  
                                2005.

Orientador : José Pedrazzoli Junior  
Dissertação ( Mestrado ) Universidade Estadual de  
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Biodisponibilidade. 2. Farmacocinética. 3.  
Pantoprazol . I. José Pedrazoli Junior. II. Universidade  
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III.  
Título.



## **BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**ORIENTADOR:**

---

**Prof. Dr. José Pedrazzoli Jr.**

---

**MEMBROS:**

---

**Prof. Dr. Eduardo Abib Jr.**

---

**Prof. Dr. Eduardo César Meurer**

---

**Prof. Dr. Iara Lúcia Tescarollo**

---

**Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade  
Estadual de Campinas.**

---

**Data: 02/2006**

---

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho à meus pais que sempre me incentivaram e apoiaram nos estudos e também ao Eduardo, meu namorado e companheiro, que sempre soube entender meu tempo dedicado à este mestrado.

Agradeço primeiramente a Deus por ser um apoio frente a todas as dificuldades que encontrei nesta trajetória. Agradeço também ao meu orientador por me propiciar conhecimento no assunto e, à empresa Medley Indústria Farmacêutica onde trabalho, por ter disponibilizado todo tempo necessário para a conclusão deste trabalho.

Lista de Figuras e Gráficos .....	xv
Lista de Tabelas .....	xvii
Lista de Abreviaturas .....	xix
RESUMO .....	xxiii
ABSTRACT .....	xxv
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>27</b>
1.1. Histórico e legislação vigente .....	29
1.2. Definições e conceitos .....	31
1.2.1. Biodisponibilidade .....	31
1.2.2. Bioequivalência .....	32
1.2.3. Alternativas Farmacêuticas/Equivalentes Farmacêuticos .....	33
1.2.4. Medicamento Referência .....	33
1.2.5. Medicamento Genérico .....	34
1.3. Biodisponibilidade e Ensaios de Bioequivalência .....	34
1.4. Pantoprazol .....	37
1.4.1. Farmacodinâmica .....	37
1.4.2. Farmacocinética .....	39
1.4.3. Indicações e uso .....	40
1.4.4. Reações adversas .....	41
1.4.5. Interações Medicamentosas .....	42
<b>2. OBJETIVO .....</b>	<b>43</b>
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>47</b>
3.1. Casuística .....	49
3.1.1. Critérios de inclusão de voluntários .....	50
3.1.2. Critérios de exclusão de voluntários .....	51
3.1.3. Restrições e proibições .....	52
3.1.4. Critérios para a retirada do voluntário do estudo .....	52
3.2. Etapa clínica .....	53
3.3. Etapa analítica .....	54
3.3.1. Materiais .....	54
3.3.2. Equipamentos .....	55
3.3.3. Substâncias Padrões .....	55
3.3.4. Reagentes .....	56

3.3.5. Espécimes biológicos .....	56
3.3.6. Soluções utilizadas no ensaio .....	56
3.3.7. Quantificação das amostras .....	57
3.3.7.1. Preparação das curvas de calibração .....	58
3.3.7.2. Preparação dos controles de qualidade (CQ) .....	59
3.3.7.3. Critérios de aceitação ou rejeição da corrida analítica (validação da corrida analítica).....	59
3.3.7.4. Extração das amostras .....	60
3.3.7.5. CLAE .....	61
3.3.8. Validação do método analítico empregado .....	61
3.3.9. Testes de Estabilidade do fármaco nas condições experimentais .....	65
3.4. Etapa estatística .....	66
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>69</b>
4.1. Validação do Método Analítico .....	71
4.2. Testes de estabilidade .....	77
4.3. Etapa clínica .....	80
4.4. Análise estatística .....	81
4.4.1. Análise descritiva do parâmetro $C_{max}$ .....	81
4.4.2. Análise descritiva do parâmetro $ASC_{0-t}$ .....	82
4.4.3. Análise do $t_{max}$ .....	83
4.4.4. Intervalo de Confiança de 90 % pela bioequivalência média .....	83
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>85</b>
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>95</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>99</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>113</b>



## LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

---

FIGURA 1: Estrutura química do pantoprazol. ....37

FIGURA 2: A) Plasma branco normal; B) Plasma branco normal; C) Plasma branco normal; D) Plasma branco normal; E) Plasma branco lipêmico; F) Plasma branco hemolisado. ....72

FIGURA 3: Análise do Pantoprazol . A) Plasma branco normal; B) Plasma branco com padrão interno Carbamazepina (10 µg/mL); B) Plasma normal com Pantoprazol ( 3797,573 ng/mL) e padrão interno. ....73

FIGURA 4: Curva da concentração do plasmática (média  $\pm$  erros-padrões) dos medicamentos Pantoprazol (Padrão) e Pantozol<sup>®</sup> (teste), baseada em 26 voluntários. ....80

FIGURA 5: C<sub>max</sub> por voluntário nas formulações referência e teste. ....81

FIGURA 6: ASC<sub>0-t</sub> por voluntário nas formulações referência e teste. ....82

## LISTA DE TABELAS

---

TABELA 1: Preparação das soluções padrão da curva de calibração. ....	58
TABELA 2: Preparação dos controles de qualidade. ....	59
TABELA 3: Dados da validação do Limite de Quantificação (LQ).....	74
TABELA 4: Dados da Curva de Calibração do Pantoprazol.....	75
TABELA 5: Análise dos Controles de Qualidade Intra-Dia. ....	75
TABELA 6: Análise dos Controles de Qualidade Inter-lotes da Pantoprazol.....	76
TABELA 7: Análise da percentagem de recuperação ..... 76	76
TABELA 8: Estudo de estabilidade de Pantoprazol em plasma submetido à análise no auto-injetor .....	77
TABELA 9: Média do estudo de estabilidade do Pantoprazol em plasma submetido à análise no auto-injetor.....	77
TABELA 10: Estudo de estabilidade do Pantoprazol em plasma submetido a três ciclos de congelamento e descongelamento. ....	78
TABELA 11: Estabilidade no tempo e condições de análise para o Pantoprazol. ....	79
TABELA 12: Estabilidade no tempo e condições de análise para a Pantoprazol. ....	79
TABELA 13. Parâmetros farmacocinéticos médios e intervalos de confiança (IC). ....	80
TABELA 14: ANOVA para $\ln(C_{\max})$ .....	82
TABELA 15: ANOVA para $\ln(ASC_{0-12h})$ . ....	83
TABELA 16 - Análise da diferença individual de $T_{\max}$ . (teste menos padrão). ....	83
TABELA 17: Intervalo de Confiança de 90 % para os parâmetros $C_{\max}$ e $ASC_{0-t}$ , pelo critério de Bioequivalência Média. ....	83

## LISTA DE ABREVIATURAS

---

<b>ANOVA</b>	análise de variância;
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária;
<b>ASC<sub>(0-t)</sub></b>	área sob a curva de concentração do fármaco <i>versus</i> tempo 0 (zero) ao tempo da última concentração acima do Limite de Quantificação (LOQ), calculada pelo método linear-log trapezoidal. Neste estudo, está expressa em ng/mlxh;
<b>ASC<sub>0-inf</sub></b>	área sob a curva obtida a partir da concentração do fármaco <i>versus</i> do tempo 0 (zero) ao tempo extrapolado ao infinito, calculada pelo método linear-log trapezoidal $AUC_{(0-t)} + C_t/k_e$ , onde $C_t$ é a última concentração quantificável. Neste estudo, está expressa em ng/mlxh;
<b>ASC<sub>0-tlast</sub> (pareada)</b>	área sob a curva obtida a partir da concentração do fármaco <i>versus</i> tempo 0 (zero) ao tempo da última concentração acima do Limite de Quantificação (LOQ) comum aos dois períodos, calculada pelo método linear-log trapezoidal;
<b>ASC<sub>0-inf</sub> (%) - extrapolado</b>	percentagem da área extrapolada ao infinito;
<b>ASC<sub>0-48</sub> – linear</b>	área sob a curva do tempo 0 (zero) ao tempo de coleta 48 horas, calculado pelo método linear;
<b>CLAE</b>	cromatografia líquida de alta eficiência;
<b>C<sub>max</sub></b>	maior concentração alcançada, com base nos dados experimentais. Neste estudo, está expressa em ng/ml;
<b>C<sub>t</sub></b>	última concentração plasmática do fármaco determinada experimentalmente. Neste estudo, está expressa em ng/ml;
<b>CFR</b>	<i>Code of Federal Regulation</i> ;
<b>CQA</b>	controle de qualidade alto;
<b>CQB</b>	controle de qualidade baixo;
<b>CQM</b>	Controle de qualidade médio (intermediário entre CQA e CQB);

<b>EMEA</b>	<i>european medicinal products evaluation of medicines for human use agency;</i>
<b>FDA</b>	<i>food and drug administration;</i>
<b>I.C.</b>	intervalo de confiança;
<b>K<sub>e</sub></b>	constante de velocidade de eliminação de primeira ordem, estimada pela inclinação da regressão linear pelo método dos mínimos quadrados do tempo x logaritmo da concentração. Expressa em 1/h;
<b>H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPase</b>	Bomba de prótons dependente de ATP;
<b>LQ</b>	limite de quantificação;
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde ( <i>World Healthy Organization</i> )
<b>T<sub>1/2</sub></b>	meia-vida de eliminação, calculada com $\ln(2)/k_e$ ;
<b>T<sub>max</sub></b>	tempo correspondente à C <sub>max</sub> ;
<b>T<sub>pareado</sub></b>	tempo da última concentração acima do Limite de Quantificação (LQ), comum aos dois períodos;
<b>USP</b>	United States Pharmacopeia.

Este estudo teve por objetivo avaliar a bioequivalência entre duas formulações farmacêuticas contendo a substância ativa pantoprazol, em termos de velocidade ( $C_{max}$ ) e extensão de absorção ( $ASC_{0-t}$ ) do ativo no organismo. O medicamento teste foi o Pantoprazol comprimido de 40 mg da Medley S.A. Indústria Farmacêutica e o medicamento de referência foi o Pantozol® comprimido de 40 mg, produzido pela BYK Química e Farmacêutica Ltda. O estudo de bioequivalência foi do tipo aberto, aleatório, cruzado, dois períodos e duas seqüências, em 26 voluntários sadios de ambos os sexos (balanceado), dose única (40 mg) e em jejum. O intervalo entre as internações foi de 2 dias. As amostras de sangue foram coletadas nos tempos 0; 0,5; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,5; 3; 4; 4,5; 5; 6; 8 e 12h. As amostras coletadas, foram imediatamente centrifugadas, e os plasmas foram separados e armazenados a  $-70^{\circ}C$ , para posterior quantificação. Não houve desistência ou retirada de voluntários. As concentrações plasmáticas totais de pantoprazol foram determinadas por um método devidamente validado, utilizando cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a um detector U. V. (CLAE/U.V.) O limite de quantificação do método foi de 25 ng/ml, com variação média de 7,64% ( $n=15$ ) e exatidão de 104,1 % ( $n=15$ ). O tempo total da corrida cromatográfica foi de 9 min. e os tempos de retenção dos analitos foram próximos de 6,5 a 8,5 min. A faixa de linearidade validada foi de 25,00 – 8000 ng/ml. A recuperação média do método de extração para o pantoprazol ( $n=5$ ) foi de  $48,98 \pm 8,98\%$ ,  $56,22 \pm 1,37\%$  e  $58,93 \pm 6,44\%$  (75; 3000 e 6000 ng/ml, respectivamente), e para o padrão interno carbamazepina ( $n=5$ ) foi de  $67,90 \pm 3,46\%$  (10  $\mu g/ml$ ). Após transformação logarítmica das concentrações plasmáticas encontradas experimentalmente, foram obtidos os parâmetros farmacocinéticos utilizados no cálculo de bioequivalência:  $C_{max}$  (concentração plasmática máxima) e  $ASC_{0-t}$  (área sob a curva de zero ao último tempo de coleta). Foi feita a análise de variância (ANOVA) para avaliar os efeitos de período, seqüência, tratamento e voluntário dentro da seqüência para os valores de  $C_{max}$  e  $ASC_{0-t}$ . A ANOVA não demonstrou efeitos significativos ( $p > 0,05$ ) entre as duas formulações para os parâmetros  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $t_{max}$ . O intervalo de confiança com os limites extremos de aceitação da bioequivalência baseou-se em dois testes  $t$  unicaudais, com nível de significância de 5 %, utilizando o quadrado médio residual da ANOVA. Todos os voluntários foram considerados no cálculo. A média geométrica e o intervalo de confiança de 90 % para as razões das médias geométricas entre o medicamento teste e medicamento referência, para os parâmetros  $ASC_{0-t}$  e  $C_{max}$ , foram de 100,97% (90,58 - 112,56) e 94,31% (84,17 - 105,68%), respectivamente. Uma vez que os resultados obtidos no estudo estão compreendidos no intervalo de confiança aceito pela ANVISA (80 a 125 %), conclui-se que as duas formulações em estudo são bioequivalentes, em termos de velocidade e extensão de absorção do ativo no organismo.

**Palavras Chave:** Biodisponibilidade, Farmacocinética, Pantoprazol .

The aim of this study was to evaluate the bioequivalence between two formulations of pantoprazole 40 mg. The test formulation was Pantoprazole tablet 40 mg, manufactured by Medley S/A Indústria Farmacêutica and the reference formulation was Pantozol® tablet 40 mg, manufactured by BYK Química e Farmacêutica Ltda. The bioequivalence study design was an open, randomized, two-period crossover (2-sequence), with a 2-day washout interval, in 26 healthy volunteers, both sexes (balanced), single dose (40 mg), in fasting conditions. The blood samples collecting were 0; 0,5; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,5; 3; 4; 4,5; 5; 6; 8 and 12h. The total plasma concentrations were quantified by a validated method, using high-performance liquid chromatography coupled to U.V. detector (HPLC/UV). The limit of quantification (LOQ) was 25 ng/ml. The mean variation and accuracy, calclued from LOQ samples (n=15) were 7.64% and 104.1% respectively. The method had a chromatographic total run time of 9.0 min. and was linear within the range 25 – 8000 ng/ml. The mean recoveries observed (n=5) for pantoprazole were  $48.98 \pm 8.98\%$ ,  $56.22 \pm 1.37\%$  e  $58.93 \pm 6.44 \%$  (75; 3000 and 6000 ng/ml, respectively). The mean recoveries observed (n=5) for carbamazepin were  $67.90 \pm 3.46\%$ . From the log-transformation of the plasma concentrations values were obtained the pharmacokinetics parameteres for the bioequivalence calculation: C<sub>max</sub> (absorption rate) and AUC<sub>0-t</sub> (absorption extension). It was evaluated by ANOVA the effects of period, sequence, product and subject in the sequence for C<sub>max</sub> and AUC<sub>0-t</sub>. ANOVA didn't reveal any significative differences ( $p>0.05$ ) between the two formulations to C<sub>max</sub>, ASC<sub>0-t</sub> and t<sub>max</sub>. The 90 % confidence interval was based on the residual variance of ANOVA. The geometric mean and the 90 % CI test/reference ratios were 100.97% (90.58 – 112.56%) for AUC last and 94.31% (84.17 – 105.68%) for C<sub>max</sub>. Since the 90 % CI for for AUC<sub>last</sub> and C<sub>max</sub> ratios are within the 80-125 % interval proposed by the ANVISA, it concludes that Pantoprazole 40 mg tablet (test formulation) is bioequivalent to Pantozoll® 40 mg tablet, in terms of both rate and extent of absorption.

**Keywords:** Biodisponibilidade, Farmacocinética, Pantoprazol.

## **1. Introdução**

---

## 1.1 Histórico e legislação vigente

A promoção e o uso racional dos medicamentos tem sido uma das principais diretrizes preconizadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), com o objetivo de orientar as políticas nacionais de medicamentos. A história dos medicamentos genéricos iniciou-se nos Estados Unidos, a partir de 1906, quando houve um aumento das exigências sobre as substâncias utilizadas em medicamentos. Nessa época, passou a ser de responsabilidade do governo promover a retirada de medicamentos do mercado caso estes tivessem causado problemas de saúde ou morte dos pacientes (MEYER, 1999). Em 1938 o FDA (*Food and Drug Administration*) passou a exigir que os medicamentos fossem testados antes de sua produção, e que houvesse comprovação da segurança antes da comercialização. Os medicamentos introduzidos no mercado a partir de 1938 foram denominados “fármacos novos” e, após a expiração de suas patentes, outras empresas poderiam produzir medicamentos similares contendo o mesmo fármaco (MEYER, 1999).

A indústria de medicamentos genéricos teve origem na década de 60, por iniciativa do governo dos Estados Unidos, primeiro país a adotar essa política. Posteriormente, muitos países da Europa também adotaram a política dos Genéricos (ANVISA, 2005a). Em 1984 o FDA passou a aprovar a produção de medicamentos genéricos e a formalizar critérios para a equivalência farmacêutica e bioequivalência, simplificando as exigências (LÖBENGERG & AMIDON, 2000).

No Brasil, o não reconhecimento da Lei de Patentes até o ano de 1996 e a falta de políticas públicas dirigidas aos medicamentos genéricos podem ser consideradas as principais causas da existência de inúmeras especialidades



contendo o mesmo fármaco e comercializadas por diferentes laboratórios com a mesma posologia. A adoção de uma política de medicamentos genéricos foi uma das propostas inseridas entre as diretrizes da Política Nacional de Medicamentos, aprovada em outubro de 1998 [Portaria GM nº 3.916/98 (BRASIL, 1998)] instrumento que passou a nortear todas as ações do ministério da Saúde, na área de medicamentos para o setor público. A Lei 9787/99, de 11/02/1999 (BRASIL, 1999a), estabeleceu as bases legais para a introdução de medicamentos genéricos no país, prevendo sua produção, comercialização, prescrição e uso regulamentados pela Resolução 391/99, de 09/08/1999 (BRASIL, 1999b), bem como atribuiu poderes a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para regulamentação das condições de registro e controle desses produtos. Esta resolução já sofreu três atualizações. A primeira ocorreu em 2001, através da publicação da Resolução RDC nº 10 (BRASIL, 2001). A segunda atualização foi em 2002, pela publicação da Resolução RDC nº 84 (BRASIL, 2002a). E a terceira e última atualização ocorreu em 2 de junho de 2003, através da Resolução RDC nº 135 (BRASIL, 2003a). A política de genéricos pretendeu garantir uma maior racionalidade na utilização de medicamentos, bem como estimular a concorrência, permitindo que os consumidores, dentre eles indivíduos ou instituições, tivessem disponíveis produtos intercambiáveis de diferentes preços. Dessa forma, a competição proporcionou a redução dos preços dos medicamentos, beneficiando todos os segmentos envolvidos na cadeia de produção, controle, comercialização e, principalmente, consumo. Adicionalmente, a vinda dos medicamentos genéricos no Brasil gerou um crescimento substancial das indústrias nacionais, bem como despertou interesse, por parte das indústrias internacionais, no mercado brasileiro e, com isto, a geração de empregos neste setor. Deve-se considerar ainda, o

grande investimento na qualificação profissional, sendo necessário hoje, mão-de-obra cada vez mais especializada, capaz de atender às novas regulamentações.

## **1.2 Definições e conceitos**

### **1.2.1 Biodisponibilidade**

A expiração das patentes de medicamentos desenvolvidos por laboratórios inovadores e a introdução dos medicamentos genéricos trouxe a necessidade da realização de ensaios que dispusessem sobre a biodisponibilidade desses produtos, uma vez que não havia informações sobre seu desempenho *in vivo*. (HORVITZ, 1995; SMITH, 1972; CONSIGLIERI & STORPIRTIS, 2000). A realização de ensaios de bioequivalência foi motivada pelos altos custos envolvidos na triagem clínica completa de novos medicamentos. O estudo de bioequivalência consiste na comparação entre as biodisponibilidades de formulações farmacêuticas.

Segundo a definição adotada pela ANVISA (BRASIL, 2002a), biodisponibilidade indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua “curva concentração versus tempo” na circulação sistêmica ou sua excreção na urina. O FDA (UNITED STATES, 2001) define biodisponibilidade como a velocidade e extensão pelas quais um fármaco é absorvido a partir de um produto farmacêutico e torna-se disponível no local de ação. Para produtos farmacêuticos que não sofrem absorção e não atingem o sangue, a biodisponibilidade é compreendida como a velocidade e extensão pelas quais um fármaco torna-se disponível no local de ação. Já para a EMEA (EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS, 2000), biodisponibilidade significa a velocidade e

extensão pelas qual um fármaco é absorvido a partir da forma farmacêutica e torna-se disponível no local de ação. A definição de biodisponibilidade da Organização Mundial da Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1996) é dada pela velocidade e a extensão de biodisponibilidade e uma substância ativa em determinada forma farmacêutica e é determinada pela curva de concentração em função do tempo na circulação sistêmica ou pela sua excreção urinária. Considerando-se que a quantidade do fármaco contida no fluido biológico está em equilíbrio com o sítio de ação, a biodisponibilidade é determinada através da medida da concentração do princípio ativo do medicamento em sangue total, soro ou outro fluido biológico apropriado, em função do tempo (CODE OF FEDERAL REGULATIONS, 1998; CONSIGLIERI & STORPIRTIS, 2000; EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS, 1998; METZLER, 1989; RITSCHER, 1992; TESSLER, 1980; USP, 1995).

### **1.2.2 Bioequivalência**

O estudo de bioequivalência consiste na comparação entre as biodisponibilidades de formulações farmacêuticas. A Resolução RDC nº 135, de 2 de junho de 2003 (BRASIL, 2003a), define medicamentos bioequivalentes como equivalentes farmacêuticos que, ao serem administrados na mesma dose molar, nas mesmas condições experimentais, não apresentam diferenças estatisticamente significativas em relação à biodisponibilidade.

O FDA (UNITED STATES, 2001) considera bioequivalência como a ausência de diferença significativa de velocidade e extensão pelas qual um fármaco em equivalentes ou alternativas farmacêuticas torna-se disponível no

local de ação, quando administrado na mesma dose molar e nas mesmas condições, em ensaio apropriadamente planejado.

Segundo a EMEA (EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS, 2000), dois medicamentos são considerados bioequivalentes se forem equivalentes farmacêuticos ou alternativas farmacêuticas cujas biodisponibilidades, após administração da mesma dose molar, forem semelhantes, e tenham os mesmos efeitos em relação a eficácia e segurança.

A Organização Mundial da Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1996) determina que dois produtos farmacêuticos são bioequivalentes quando forem equivalentes farmacêuticos e apresentam biodisponibilidade de tal forma semelhante que após a sua administração da mesma dose molar, seus efeitos possam ser considerados idênticos.

### **1.2.3 Alternativas Farmacêuticas/Equivalentes Farmacêuticos**

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 (BRASIL, 2003b).

Segundo o FDA (UNITED STATES, 2001), alternativas farmacêuticas são produtos farmacêuticos que contêm o mesmo fármaco, ou precursor, mas não necessariamente na mesma quantidade, forma farmacêutica ou mesmo sal ou éster. Devem cumprir individualmente, com as especificações farmacopéicas, ou outros padrões aplicáveis de qualidade, em relação a identidade, teor, qualidade, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução quando aplicáveis.

#### **1.2.4 Medicamento Referência**

O medicamento de referência é o medicamento inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no Brasil, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro (BRASIL, 2002a). O medicamento inovador é aquele medicamento comercializado nacionalmente, composto por, pelo menos, um fármaco ativo, sendo que esse fármaco deve ter sido objeto de patente, mesmo já extinta, por parte da empresa responsável por seu desenvolvimento e introdução no mercado do país de origem. Em geral, o medicamento inovador é considerado medicamento de referência, entretanto, na sua ausência, a ANVISA indica o medicamento de referência (BRASIL, 1999a).

#### **1.2.5. Medicamento Genérico**

O medicamento genérico, no Brasil, é definido com equivalente farmacêutico em relação ao medicamento 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 DCB ou, na sua ausência, pela DCI (BRASIL, 1999a).

### **1.3 Biodisponibilidade e Ensaio de Bioequivalência**

Os estudos de biodisponibilidade devem ser realizados para qualquer produto farmacêutico original (inovador), enquanto que os ensaios de bioequivalência se justificam para 2 tipos de situações: alterações de uma formulação já existente no mercado ou versões genéricas de um produto inovador.

Desta forma, o único objetivo desse tipo de estudo é o de demonstrar que não há diferenças significativas entre a formulação em teste e a de referência (ARANCIBIA, 1991; JACKSON, 1994; VERNEGO, 1993, CONSIGLIERI & STORPIRTIS, 2000). Para a avaliação da biodisponibilidade e bioequivalência de um medicamento são determinados os parâmetros farmacocinéticos que melhor se correlacionam com os efeitos terapêuticos no organismo (ARANCIBIA, 1991; CONSIGLIERI & STORPIRTIS, 2000). Dessa forma, dois medicamentos podem ser considerados bioequivalentes desde que, comprovadamente, tenham a mesma biodisponibilidade, ou seja, não exibam diferenças significativas na quantidade absorvida de fármaco e na velocidade de absorção, quando administrados em doses equivalentes e sob mesmas condições experimentais (CID, 1982; GIBALDI, 1991, RITSCHER, 1992, WAGNER, 1977; CONSIGLIERI & STORPIRTIS, 2000). Segundo recomendações do CFR (*Code of Federal Regulations*) e EMEA, esses parâmetros podem ser obtidos a partir dos resultados da quantificação do fármaco nos líquidos biológicos, como sangue e urina, após administração extravascular (CODE OF FEDERAL REGULATIONS, 1998; EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS, 1998; RITSCHER, 1992).

É importante ressaltar que a biodisponibilidade não é uma propriedade somente do fármaco, mas também da formulação em que o mesmo está contido. Como descrito no item 1.2.1, a definição de biodisponibilidade abrange a extensão com que o fármaco deixa a formulação e atinge a circulação sistêmica, expressa pela área sob a curva em função do tempo (ASC), e a velocidade com que o mesmo atinge a circulação sistêmica, expressa pela concentração máxima ( $C_{max}$ ) e pelo tempo para atingir a concentração máxima ( $t_{max}$ ). Dessa maneira, a biodisponibilidade representa a expressão in vivo da qualidade farmacêutica do

produto avaliado (KANO, 2000; BENET, 1999; GLEITER et al, 1998). A biodisponibilidade não deve ser confundida com absorção; enquanto a primeira representa a quantidade do fármaco que está disponível no sistema circulatório após administração oral, a absorção representa a permeação da mucosa do trato gastrointestinal pelo fármaco (LÖBENNERG & AMIDON, 2000; GLEITER et al, 1998).

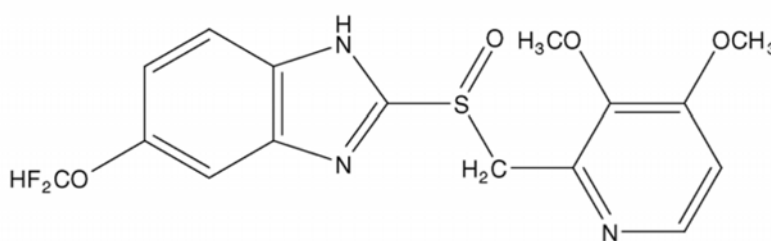
O princípio fundamental do ensaio de bioequivalência reside na suposição de que, dois produtos contendo os mesmos fármacos nas mesmas quantidades produzem perfis de concentrações plasmáticas semelhantes, estes apresentarão repostas terapêuticas semelhantes (MEREDITH, 1996). No entanto, fármacos veiculados sob a mesma forma farmacêutica e com posologia idêntica não garantem a mesma eficácia. Muitos fatores podem afetar a velocidade e extensão da absorção (CONSIGLIERI et al, 2000; YU et al, 1996). Os fatores biofarmacêuticos são fundamentais para estudos de formulação, destacando-se os que afetam a biodisponibilidade dos fármacos (STORPIRTIS et al, 1999). Segundo LIPKA & AMIDON (1999), a solubilidade, a velocidade de dissolução e permeabilidade são os fatores biofarmacêuticos mais importantes que afetam a velocidade e a extensão da absorção em medicamentos administrados por via oral. Entretanto, além desses fatores, há outros que afetam a disponibilidade do fármaco no seu sítio de ação (CONSIGLIERI et al, 2000), dentre eles fatores relacionados ao fármaco (solubilidade, tamanho de partícula, forma cristalina, estabilidade no trato gastrointestinal), fatores relacionados à forma farmacêutica (dissolução a partir de formas farmacêuticas sólidas, influência do pH na velocidade de dissolução, influências de outras variáveis no meio de dissolução) e fatores relacionados à absorção dos medicamentos (velocidade de esvaziamento gástrico, dieta e eliminação pré-sistêmica).

No Brasil, os ensaios de bioequivalência de medicamentos genéricos devem contemplar três etapas: clínica, analítica e estatística (BRASIL, 2003a). Na etapa clínica, os medicamentos teste e referência a serem submetidos ao estudo de bioequivalência deverão inicialmente ser analisados segundo a sua monografia na Farmacopéia Brasileira e, na falta desta, em outros códigos autorizados pela legislação vigente. Na etapa analítica, os procedimentos devem seguir normas internacionais de boas práticas de laboratório. Os métodos devem ser validados através dos parâmetros de precisão, exatidão, linearidade, especificidade, limite de quantificação, limite de detecção e estabilidade (BRASIL, 2003d). A etapa estatística consiste na avaliação dos parâmetros farmacocinéticos obtidos a partir das curvas de concentração plasmática do fármaco versus tempo, analisados para determinação da bioequivalência (BRASIL, 2002e).

## 2.1 Pantoprazol

### 2.1.1 Farmacodinâmica

O pantoprazol é um derivado benzimidazol sulfóxido (figura 1) que inibe irreversivelmente a bomba de prótons ( $H^+ / K^+ / ATPase$ ) das células parietais da mucosa gástrica (SACHS et al, 1995; SCOTT et al, 1993; FITTON & WISEMAN, 1996; CHEER et al, 2003).



**Figura 1.** Estrutura química do pantoprazol.



A otimização de um fármaco inibidor de bomba de prótons deve prever estabilidade química em pH neutro (para excluir outros alvos que não a  $H^+ / K^+ / ATPase$  das células parietais, e dessa forma aumentar sua seletividade), ativação em meios fortemente ácidos e relativa estabilidade em condições fracamente ácidas (para evitar a ativação em outros compartimentos celulares ou organelas) (para uma revisão ver CHEER et al, 2003). Como uma base fraca ( $pK_a = 3,9$ ), o pantoprazol é altamente ionizado em pH baixo e tem a propriedade de acumular-se no lúmen de células parietais estimuladas, nas quais o pH é fortemente ácido. Nesse microambiente ácido, o pantoprazol é rapidamente convertido em um intermediário reativo que forma ligações covalentes com os resíduos de cisteína da superfície luminal da bomba  $H^+ / K^+ / ATPase$ , provocando uma inibição irreversível da função enzimática (SHIN, BESANCON & SIMON, 1993; FITTON & WISEMAN, 1996; CHEER et al, 2003). A bomba de prótons representa o passo final do processo secretório, e portanto a inibição de dessa enzima suprime a secreção ácida gástrica independentemente do estímulo primário. A ativação induzida por meio ácido é uma característica comum dos benzimidazóis inibidores da bomba de prótons e confere seletividade para sua ação sobre a  $H^+ / K^+ / ATPase$  gástrica (FIGALA, KLEMM & KOHL, 1986; BEIL et al, 1987; FITTON & WISEMAN, 1996; CHEER et al, 2003). Embora esses compostos sejam rapidamente ativados em condições fortemente ácidas ( $pH \leq 3$ ), o pantoprazol é mais estável que o omeprazol ou lansoprazol em meios menos ácidos ( $pH \approx 3,5$  a  $7,4$ ), o que é refletido pela sua potência três vezes menor em inibir a  $H^+ / K^+ / ATPase$  em comparação com o omeprazol sob condições de pH neutro ou fracamente ácido (SIMON et al, 1990; BEIL, STAAR & SEWING, 1992; KOHL et al, 1992). Essa ativação induzida por pH ácido parece facilitar a ação bactericida *in vivo* do pantoprazol, sugerindo que essa propriedade é similarmente mediada pela ligação

covalente da espécie reativa com um alvo ancorado a uma membrana (PEDERSEN & CARAFOLI, 1987). Corroborando com essa hipótese, já foi reportada uma atividade de ATPase em membrana celular de *Helicobacter pylori*, e sob condições ácidas (pH 4,0), essa enzima é fortemente inibida pelo pantoprazol, e outros derivados benzimidazóis. Dessa forma, estudos in vitro demonstraram a ação bactericida do pantoprazol contra *H. pylori*, no qual houve redução significativa do número de células viáveis em uma concentração de 0,06 a 0,25mg/L e pH 4,0 (SUERBAUM et al,1991). Uma vez que um volume substancial de evidências apontam que a infecção por *H. pylori* contribui para o desenvolvimento de úlceras gástricas e duodenais, a atividade bactericida do pantoprazol em combinação com sua propriedade de inibir a secreção ácida é indubitavelmente útil para a cura das lesões e prevenção de recorrência (CHEER et al, 2003). No entanto, é importante ressaltar a monoterapia com pantoprazol, bem como outros benzimidazóis é insuficiente para a erradicação de *H. pylori* em pacientes com úlcera duodenal (CHEER et al, 2003; FITTON & WISEMAN, 1996).

### **2.1.2 Farmacocinética**

O pantoprazol apresenta-se para a administração oral em forma farmacêutica de liberação retardada (revestimento entérico), a qual garante a liberação do fármaco exclusivamente no lúmen intestinal (região anatômica cujo pH é alto em condições de jejum) (KLOTZ, 2000). O fármaco é rapidamente absorvido após administração oral, atingindo picos plasmáticos ( $C_{max}$ ) de 1,1 a 3,1mg/L após 2 a 4 horas ( $t_{max}$ ) da ingestão de comprimidos de 40mg com revestimento entérico. A droga é sujeita ao efeito de primeira passagem e apresenta uma biodisponibilidade de 77% (RADHOFER-WELTE, 1999; PARSONS, 1996; PUE et al, 1993; HUBER et al, 1996). A ingestão concomitante

com alimento não exerce influencia sobre a biodisponibilidade, e um possível retardo na absorção do fármaco pela presença de alimento não parece ter significado clínico, devido a ação prolongada do fármaco (HUBER et al, 1995). As concentrações plasmáticas decaem monofasicamente após a administração oral, com um tempo de meia-vida de eliminação terminal ( $t_{1/2 \beta}$ ) de 0,9 a 1,9 horas. Apesar da curta meia-vida do pantoprazol, uma vez estabelecida a inibição da secreção ácida, o efeito é duradouro, persistindo mesmo após a depuração do fármaco na corrente sanguínea (SIMON et al, 1990; HUBER et al, 1995; HUBER et al, 1996) . Dessa forma, a cinética do pantoprazol tem pouca influência em sua farmacodinâmica. Corroborando com essa afirmação, a farmacocinética do pantoprazol após 7 dias de administração oral (20 e 40mg/dia) não significativamente do perfil após administração única, sugerindo que não ocorre acúmulo do fármaco (SIMON et al,1990). O pantoprazol se liga extensivamente as proteínas plasmáticas ( $\approx 98\%$ ), e tem um baixo volume de distribuição (valor médio de 0,16 L/kg no estado de equilíbrio), o que sugere uma distribuição tecidual limitada (BREUEL, HARTMANN & BONDY, 1994; HUBER et al,1995).

Em humanos, o pantoprazol sofre extensiva metabolização hepática via oxidação mediada pelo citocromo P450 (CYP), seguida pela conjugação por sulfato (TUCKER, 1994). A eliminação é predominantemente renal, com  $\approx 80\%$  da dose oral sendo excretada como metabólitos na urina, e o restante nas fezes proveniente de secreção biliar (PEETERS, OOSTERHUIS & ZECH, 1993).

### **2.1.3 Indicações e Uso**

Os inibidores da bomba de prótons são eficazes no tratamento de distúrbios de acidez gástrica, como úlcera duodenal, refluxo esofágico e síndrome

de Zollinger-Ellison. O pantoprazol é ainda indicado no tratamento de úlceras resistentes aos antagonistas de receptores de histamina do tipo H<sub>2</sub>, nas lesões gastroduodenais induzidas por antiinflamatórios não esteroidais e na terapia para erradicação de *Helicobacter pylori*, em combinação com agentes antimicrobianos (comumente metronidazol e claitromicina ou amoxicilina) (para revisões, ver FITTON & WISEMAN, 1996; CHEER et al, 2003).

#### **2.1.4 Reações Adversas**

Pantoprazol tem uma boa tolerabilidade a curto ( $\leq 8$  semanas) e longo prazo (mais de 4 anos) quando administrado na dose padrão de 40mg uma vez ao dia ou em doses maiores (120mg/kg) em pacientes com excessiva acidez gastroduodenal (BRUNNER, SCHNEIDER & HARKE, 1994). Foram mais comumente relatadas na administração em curto prazo efeitos adversos como diarreia (1,5%), cefaléia (1,3%), vertigem (0,7%), prurido (0,5%) e *rash* cutâneo (0,4%). Essas reações geralmente foram raras e de fraca ou moderada intensidade. Alterações clínicas relevantes em parâmetros bioquímicos de rotina não foram notadas durante a terapia em curto prazo ((para revisões, ver HUBER et al, 1996; FITTON & WISEMAN, 2003; CHEER et al, 2003; STEINIJANS et al, 1996a; STEINIJANS et al, 1996b). Dados de tolerabilidade na terapia em longo prazo em pacientes com úlcera péptica demonstram que o fármaco não apresenta efeitos adversos significativos, com exceção de um episódio de edema periférico que foi solucionado após a interrupção do tratamento. A inibição da secreção ácida pode resultar em acloridria e hipergastrinemia, levando a hiperplasia das células no tratamento em longo prazo (FITTON & WISEMAN, 1996). LONDONG (1994) constatou uma leve hipergastrinemia com o tratamento com pantoprazol sem significado clínico.

### **2.1.5 Interações medicamentosas**

Os derivados benzimidazólicos possuem alta afinidade pelas enzimas CYP e são potentes inibidores do metabolismo oxidativo. No entanto, foi demonstrado que o pantoprazol tem uma afinidade menor do que omeprazol ou lansoprazol pelas enzimas microssomais hepáticas do sistema CYP em estudos com animais (SIMON et al, 1991; HANAUER, GRAF & MEISSNER, 1991; KROMER et al, 1990). Dessa forma, o risco de interação com outros fármacos é minimizado (HUBER et al, 1996; MASUBUCHI, LI & OKAZAKI, 1998; PAZZI et al, 1998). Não interage significativamente na absorção de digoxina, nifedipina e cetoconazol. Pantoprazol não interfere no metabolismo de antipirina, antiácidos, cafeína, carbamazepina, contraceptivos (levonorgestrel e etinilestradiol), diazepam, diclofenaco, digoxina, etanol, femprocumona, fenitoína, glibenclamida, metoprolol, nifedipina, teofilina e varfarina. A administração concomitante com antiácido não interfere com as propriedades farmacocinéticas do pantoprazol em voluntários saudáveis. A administração com fenitoína não afeta significativamente a absorção e meia-vida do pantoprazol. Pantoprazol não tem efeito sobre o estado de equilíbrio da teofilina e diazepam (para revisões, ver HUBER et al, 1996; FITTON & WISEMAN, 2003; CHEER et al, 2003; STEINIJANS et al, 1996a; STEINIJANS et al, 1996b).

## **2. Objetivo**

---

O presente estudo pretende comparar os parâmetros farmacocinéticos, velocidade ( $C_{max}$ ) e extensão de absorção (ASC), gerados a partir de um ensaio clínico, com o objetivo de avaliar a bioequivalência entre o comprimido de 40 mg de Pantoprazol produzido pela Medley S.A. Indústria Farmacêutica e o comprimido de 40 mg de Pantoprazol produzido pela BYK Química e Farmacêutica Ltda. (Pantozol®).

### **3. Materiais e Métodos**

---



### 3.1 Casuística

O estudo foi do tipo aberto, conduzido segundo um delineamento aleatório cruzado de dois períodos, com um período mínimo de 02 dias entre cada uma das doses ("washout"). O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade São Francisco (ver ANEXO 01) e o estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki (1965) e as revisões de Tóquio (1975), Veneza (1983), África do Sul (1996), e Escócia (2000) e a Resolução 196/96 e 251/97 (BRASIL, 1996 e 1997) do Conselho Nacional de Saúde.

Vinte e seis voluntários sadios (doze do sexo masculino e doze do sexo feminino) entre 21 e 45 anos, peso entre  $\pm 15\%$  do peso corporal ideal, ajustado para altura e estrutura física, participaram do estudo. Todos os voluntários assinaram o termo de consentimento esclarecido (ver ANEXO 02), cujo protocolo clínico foi previamente aprovado pelo CEP-USF. Os voluntários receberam uma explanação da natureza e dos objetivos do estudo. Foi enfatizado que o estudo tem a finalidade de pesquisa, e que o voluntário não poderia esperar que houvesse qualquer efeito terapêutico. O voluntário também entendeu que era livre para se retirar a qualquer momento do estudo sem que isto lhe causasse qualquer prejuízo em seu atendimento junto ao Hospital Universitário São Francisco.

Os voluntários incluídos no estudo foram considerados sadios após consulta médica e exames laboratoriais, descritos a seguir: hemograma completo, creatinina, colesterol total, triglicérides, ácido úrico, bilirrubina total e frações, proteína total e frações, glicemia de jejum, fosfatase alcalina, TGO, TGP,  $\gamma$ GT,

Urina I, sorologias para hepatite B, hepatite C e HIV. No caso dos voluntários do sexo feminino, foi realizado teste sorológico para gravidez ( $\beta$ -HCG). Todos os voluntários realizaram eletrocardiograma prévio. Todos os exames, com exceção das sorologias, do eletrocardiograma e da Urina I foram realizados antes e após o estudo.

### **3.1.1 Critérios de inclusão de voluntários**

Os seguintes critérios foram previamente estabelecidos para que o voluntário participasse do estudo:

1. Participaram do estudo homens ou mulheres que não estivesse m grávidas e tivessem idade compreendida entre 21 a 45 anos de idade;
2. Os voluntários tiveram seus pesos dentro de uma variação de 15% da normalidade, de acordo com suas alturas e estruturas ósseas;
3. Os voluntários foram submetidos a uma história clínica e exame físico, sendo considerados saudáveis;
4. Todos concordaram livremente e assinaram o termo de consentimento, após todos os elementos essenciais do protocolo terem sido esclarecidos.

### 3.1.2 Critérios de exclusão de voluntários

Qualquer um dos seguintes critérios excluiu o voluntário do estudo:

1. Resultados dos exames complementares fora dos valores considerados normais ( $\pm 10\%$ ), a menos que fossem considerados clinicamente irrelevantes;
2. Voluntários que porventura participaram de qualquer estudo experimental ou ingeriram qualquer droga experimental três meses antes do início deste estudo;
3. Voluntários que fizeram uso de medicação regular dentro das quatro semanas que antecederam o início deste estudo, ou fizeram uso de qualquer medicação uma semana antes do início deste estudo;
4. Voluntários que foram internados por qualquer motivo até oito semanas antes do início deste estudo;
5. Voluntários que tinham histórico de abuso de álcool ou drogas, ou ingeriram bebidas alcoólicas nas 48 horas que antecedem o período de internação para iniciar o estudo;
6. Voluntários que tinham histórico de doença hepática, renal, pulmonar, gastrointestinal, neurológica, hematológica ou psiquiátrica; hipo ou hipertensão de qualquer etiologia e que necessitasse de tratamento farmacológico; histórico de infarto do miocárdio, angina e/ou insuficiência cardíaca;
7. Voluntários que doaram ou perderam 450 mL ou mais de sangue nos três meses que antecederam ao estudo;
8. Voluntários do sexo feminino com teste positivo para gravidez;
9. Voluntários que tinham qualquer condição que os impediram de participar do estudo, pelo julgamento do investigador.

### **3.1.3 Restrições e proibições**

Todos os voluntários deviam chegar para internação no Hospital Universitário São Francisco tendo feito uma refeição normal noturna (jantar). A internação foi feita às 19:30 horas do dia anterior ao início das coletas. O horário de início do ensaio clínico (coletas propriamente dita e controles) ocorreu por volta das 7:30 horas do dia seguinte;

Os voluntários permaneceram em jejum a partir das 22:00 horas da noite da internação, e até 04:00 horas após a ingestão da medicação, prevista para a manhã seguinte;

Líquidos foram permitidos *ad libitum* após as refeições, mas bebidas contendo xantinas (incluindo chá mate, café e cola) foram evitadas;

Não foi permitido fumar ou ingerir álcool durante o período de internação. O consumo de álcool foi limitado durante o período de seguimento do estudo e evitado completamente durante as 48 horas que antecederam cada internação;

Medicações concomitantes foram evitadas, quando possível.

### **3.1.4 Critérios para a retirada do voluntário do estudo**

As seguintes condições foram consideradas como critérios de retirada do estudo:

1. O voluntário não desejou continuar no estudo por razões pessoais;
2. Ocorrência de efeitos adversos da droga do estudo;

3. O voluntário não desejou continuar no estudo por razões outras que a ocorrência de eventos adversos da droga de estudo; por ex. indisponibilidade, intolerância aos procedimentos do estudo, incompatibilidade com o ambiente hospitalar;
4. Doença intercorrente requerendo medicação.
5. Por decisão médica;
6. Gravidez durante o estudo;

### **3.2 Etapa Clínica**

A etapa clínica do estudo foi realizada no Hospital São Francisco, no qual os voluntários foram internados às 19:30h do dia anterior ao início do estudo. Após um jejum de no mínimo 8 horas, foram administradas as medicações propostas ao voluntário, o qual permaneceu mais 4 horas em jejum, quando então recebeu uma primeira refeição padrão (arroz, carne, verdura, suco de fruta, gelatina), seguida de lanche da tarde (suco, torradas, geléia, manteiga, bolachas salgadas) e jantar às 18:00 horas (similar ao almoço). Os voluntários receberam, em cada um dos períodos de internação, 01 comprimido de cada uma das formulações dos seguintes produtos: Pantoprazol produzido pela Medley S.A. Indústria Farmacêutica (formulação teste - lote: PPC 01/02-5, data de fabricação: 01/02, data de validade: 01/04) ou Pantoprazol produzido pela BYK Química e Farmacêutica Ltda. (Pantozol®) (formulação referência - lote: 121611, data de fabricação: 01/02, data de validade: 01/05), ambas por via oral em dose única, administradas com um copo de água potável (200 ml) obedecendo a aleatorização estabelecida previamente (ver ANEXO 03).

Foram feitas coletas de sangue (12 ml) imediatamente antes da administração de uma das preparações de pantoprazol, através de cateter heparinizado introduzido em veia superficial do antebraço do voluntário, e a seguir,

outras coletas (9 ml, sendo 3 ml desprezados, devido a presença de heparina) nos seguintes intervalos a partir da administração: 0; 0,5; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,5; 3; 4; 4,5; 5; 6; 8 e 12 horas. O tempo de coleta das amostras de sangue dos voluntários foi medido através dos relógios da equipe de coleta, devidamente sincronizados, e anotado em folha própria.

Os voluntários permaneceram na unidade hospitalar por 24 horas após a administração da medicação e teve acesso à assistência médica e cuidados especializados durante todo o período do estudo.

### **3.3 Etapa analítica**

A etapa analítica consistiu na validação do método analítico e na quantificação do pantoprazol no plasma por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), com detecção por espectrofotometria U.V. visível, utilizando carbamazepina como padrão interno. Após terem sido devidamente transportadas para o laboratório, em caixas térmicas apropriadas, as amostras de sangue foram centrifugadas, o plasma separado, colocado em tubos plásticos e, posteriormente, reunidos em sacos plásticos selados e identificados com etiquetas constando as iniciais do voluntário, o nome do estudo, a data da coleta e a fase do estudo. Foram armazenadas à temperatura de - 70 °C até a sua utilização.

#### **3.3.1 Materiais**

- Pipetas de 100 µL, 200 µL e 1000 µL (Gilson)
- Ponteiras descartáveis (Axygen)
- Pipetas de plástico descartáveis (Sigma)
- Tubos de vidro 120 x 11 mm

- Tubos Eppendorf
- Tubos de plástico de 50 mL
- Auto injetor

### **3.3.2 Equipamentos**

- Misturador Fisher Vortex Genie 2
- Balança Analítica 402M (Precisa)
- Degaseificador
- Mesa agitadora

#### **Sistema cromatográfico CLAE**

- Bomba Analítica Shimadzu/LC 6AD
- Auto-injetor SIL Shimadzu/10DVP
- Espectrômetro de UV-VIS Shimadzu/SPD 10A
- Coluna analítica PHENOMENEX® LUNA C<sub>18</sub> (10 µM, 250 x 4,6 MM)
- Pré-coluna SECURITYGUARD™ C<sub>18</sub> (4,0 x 3,0 mm)

Sistema de análise de dados

- CLASS VP 6.12 SP2 (versão 3.2) em Windows

### **3.3.3 Substâncias Padrões**

#### **Analito:**

- Pantoprazol
- Fabricante: LUPIN Lab. Ltda.
- Lote: F20257

**Padrão interno:**

- Carbamazepina (padrão de referência certificado pela USP)
- Lote: J

**3.3.4 Reagentes**

- Acetonitrila – grau CLAE
- Metanol – grau HPLC
- Fosfato de sódio – grau PA
- Hexano
- Acetato
- Água Purificada

**3.3.5 Espécimes biológicos**

- Amostras de plasma coletadas de diferentes indivíduos, nas seguintes condições:
- Plasma humano normal
- Plasma humano lipêmico
- Plasma humano hemolizado

**3.3.6 Soluções utilizadas no ensaio****Soluções mãe:**

- solução padrão de pantoprazol 1000 µg/mL (diluyente: metanol)
- solução padrão de carbamazepina 100 µg/mL (diluyente: metanol)



### **Soluções de trabalho:**

- A partir de sucessivas diluições da solução mãe de **pantoprazol**, utilizando como diluente metanol, obtiveram-se as concentrações de 100 µg/mL, e 10 µg/mL. A partir de uma diluição da solução mãe de **carbamazepina**, utilizando como diluente metanol, obteve-se a concentração de 10 µg/mL.
- **Fase móvel:** acetonitrila/tampão fosfato de sódio (30/70 v/v) + 1 mL ácido fosfórico 0,1%

### **3.3.7 Quantificação das amostras**

A quantificação foi feita às cegas, no que tange à aleatorização, evitando-se assim tendência na análise de bioequivalência.

Para a determinação de pantoprazol nas amostras de plasma foi realizada uma curva de calibração, cujo intervalo entre a concentração mínima e a concentração máxima foi elaborado de acordo com as características do fármaco e da dose administrada no estudo, a fim de englobar todas ou quase todas as concentrações a serem obtidas nas quantificações. Para garantir e monitorar a precisão e sensibilidade do método de quantificação durante os ensaios, injetou-se amostras de concentração conhecida, denominadas amostra de controle de qualidade. Foram utilizados três controles de qualidade (CQ), e cada um deles era injetado durante as quantificações das amostras na ordem da menor concentração à maior concentração, intercalados a cada 10 amostras analisadas. As concentrações dos CQ utilizadas no estudo foram: 75 ng/mL (3 vezes o valor do LQ), 3000 ng/mL (valor intermediário entre CQ baixo e CQ alto) e 6000 ng/mL (75 % da maior concentração da curva de calibração). Os padrões da curva de calibração e os controles de qualidade foram preparados na mesma matriz

biológica das amostras (plasma). O limite de quantificação (LQ) utilizado no estudo foi de 25 ng/mL.

### 3.3.7.1 Preparação da curvas de calibração

A curva de calibração consistiu de um branco (matriz processada sem o padrão interno), amostra zero (matriz processada com o padrão interno) e as amostras padrões a serem quantificadas. As amostras padrões foram preparadas adicionando aos plasmas humanos controle as soluções padrões de trabalho com o analito a ser quantificado, conforme ilustrado na tabela 1.

**Tabela 1:** Preparação das soluções padrão da curva de calibração

NÍVEL	Amostra	Concentração no plasma (ng/ml)	Volume (µl)/ concentração das soluções de trabalho ou padrões usados para diluição	Volume total de plasma (ml)	Fator de diluição
B	Branco padrão	0	-	-	-
Z	Zero padrão	0	-	-	-
1	Pantoprazol	25	125 (10 µg/ml)	50	1:400
2	Pantoprazol	50	250 (10 µg/ml)	50	1:200
3	Pantoprazol	100	500 (10µg/ml)	50	1:100
4	Pantoprazol	500	250 (100µg/ml)	50	1:200
5	Pantoprazol	1000	500 (100 µg/ml)	50	1:100
6	Pantoprazol	2000	1000 (100 µg/ml)	50	1:50
7	Pantoprazol	5000	250 (1000µg/ml)	50	1:200
8	Pantoprazol	8000	400 (1000µg/ml)	50	1:125

Inicialmente uma alíquota de 5 ml da solução de pantoprazol (preparada em metanol) 1000 µg/ml foi seca em ar comprimido. Posteriormente realizaram-se 2 diluições a partir da solução mãe para 100 e 10µg/ml com a adição de 5 ml de plasma branco, Após a homogeneização, as demais diluições foram obtidas a partir dessas soluções e também a partir da solução mãe de 1000 µg/ml para os diferentes pontos da curva de calibração.

### 3.3.7.2 Preparação dos controles de qualidade (CQ)

As amostras de controle de qualidade foram preparadas adicionando-se aos plasmas humanos controle as soluções padrões com o analito a ser quantificado, conforme ilustrado na tabela 2 a seguir.

**Tabela 2:** Preparação dos controles de qualidade

CQ	Analito	Concentração no plasma (ng/ml)	Volume (µl) e concentração da solução padrão usados para diluição	Volume total (ml)	Fator de diluição
LQ	Pantoprazol	25	125 (10 µg/ml)	50	1:400
CQB	Pantoprazol	75	750 (10 µg/ml)	100	1:133,33
CQM	Pantoprazol	3000	300 (1000 µg/ml)	100	1:333,33
CQA	Pantoprazol	6000	600 (1000 µg/ml)	100	1:166,67

Inicialmente uma alíquota de 5 ml da solução de pantoprazol (preparada em metanol) 1000 µg/ml foi seca em ar comprimido. Posteriormente realizaram-se 2 diluições a partir da solução mãe de 10 ml de plasma branco. Após a homogeneização, as demais diluições foram obtidas a partir dessas soluções e também a partir da solução mãe de 1000 µg/ml para os controles de qualidade baixo, médio, alto e para o limite de quantificação.

### 3.3.7.3 Critérios de aceitação ou rejeição da corrida analítica (validação da corrida analítica)

A corrida analítica consistiu na curva de calibração, controle de qualidade e quantificação do analito nas amostras coletadas. O coeficiente de variação máximo permitido para os CQs foi de 15 %, podendo haver 2 rejeições por corrida analítica, desde de que não fosse da mesma concentração. Para o LQ, o coeficiente de variação máximo permitido foi de 20 %. Para a curva de calibração, pelo menos 5 das 7 concentrações deveriam apresentar coeficiente de variação de, no máximo, 15 % (desde que não fosse a menor e/ou a maior concentração). Para a menor concentração da curva de calibração, o coeficiente de variação não pôde exceder 20 %. O coeficiente de linearidade da curva foi de, no mínimo, 0,99.

Se uma amostra apresenta uma concentração estimada menor que o LQ, seu valor não deve ser extrapolado, mas sim considerado como sendo zero, mesmo que a droga tenha sido detectada, ou seja, tenha uma área 3 vezes maior que aquela detectada em um plasma branco.

A estimativa de concentrações acima do limite superior de detecção por meio de extrapolação não é recomendada. Ao invés disto, as amostras devem ser diluídas e novamente analisadas, após a realização do ensaio de integridade de diluição.

#### **3.3.7.4 Extração das amostras**

O processo de extração foi aplicado para as amostras dos voluntários, amostras da curva de calibração e amostras dos controles de qualidade.

Processo de extração: em tubos eppendorf de 2 mL devidamente numerados de acordo com as amostras a serem quantificadas, foram adicionados 600  $\mu$ L de amostras de plasma humano e 50 $\mu$ L de solução de carbamazepina (10 $\mu$ g/mL) preparada em metanol (grau HPLC). Os tubos permaneceram sob agitação por um minuto. Em seguida, foram adicionados 500 $\mu$ L de hexano e 500 $\mu$ L de acetato de etila, e os tubos permaneceram sob agitação por cinco minutos. Passado esse período, as amostras foram centrifugadas por 15 minutos, a 4°C e 14000 rpm. Uma alíquota de 800 $\mu$ L da fase orgânica (fase superior) foi transferida para outro tubo e evaporada com ar comprimido. A amostra foi então resuspendida com 200 $\mu$ L da fase móvel e agitada por um minuto. A solução resultante foi transferida para *inserts* de vidros descartáveis e injetadas, num volume de 20  $\mu$ L, no sistema cromatográfico.

### 3.3.7.5 CLAE

**- Condições cromatográficas, definidas durante à validação:**

Coluna analítica: PHENOMENEX® LUNA C<sub>18</sub> (10  $\mu$ M, 250 x 4,6 MM)

Pré-coluna analítica: SECURITYGUARD™ C<sub>18</sub> (4,0 X 3,0 MM)

Fase móvel: acetonitrila/tampão fosfato de sódio (30/70 v/v) + 1 mL ácido fosfórico 0,1%

Fluxo: 2,0 mL/min.

Pressão:  $\pm 109$  kgf/cm<sup>2</sup>.

Temperatura da coluna: temperatura ambiente

Temperatura do autoinjeter: temperatura ambiente

Volume de injeção: 20  $\mu$ L.

Tempo total de corrida: 10 min.

Tempo de retenção do pantoprazol: 5,5 min.

Tempo de retenção da carbamazepina: 8,5 min.

### 3.3.8 Validação do método analítico empregado

O método analítico descrito foi devidamente validado, para garantir a confiabilidade dos resultados. Para validar a metodologia analítica, foram avaliados os seguintes parâmetros: sensibilidade, especificidade/seletividade, linearidade, exatidão e precisão intra e inter corrida analítica e recuperação do método de extração, levando em consideração a estabilidade dos analitos nas condições experimentais.

Os cálculos foram baseados em função da curva de calibração construída para o fármaco analisado, no sistema de dados do Class-VP 6.12 SP 2, utilizando-se os padrões de calibração relacionados na lista contida na seção 3.3.7.2. Essas funções foram calculadas através da razão entre as alturas dos

picos da Pantoprazol e do padrão interno Carbamazepina. Padrões brancos e zeros não foram utilizados para a construção da função de calibração. Para as quantificações foram obtidas as razões das alturas dos picos Pantoprazol/padrão interno. As concentrações plasmáticas das amostras foram derivadas a partir da equação de regressão linear da reta, obtida com a curva padrão (concentração de Pantoprazol em função das razões das alturas).

- **Especificidade/seletividade:** para a verificação da especificidade do método foram utilizadas 6 amostras de plasma, das quais 4 foram colhidas em jejum, 1 hiperlipêmica e 1 com hemólise. As três condições do plasma são as mesmas que podem ser encontradas nas amostras de sangue de voluntários durante o estudo. A especificidade é comprovada pela determinação da inexistência de interferência significativa no tempo de retenção do fármaco e do padrão interno. Esta análise foi feita através da comparação visual dos cromatogramas obtidos das amostras acima descritas, após terem sido processadas (extraídas e analisadas), conforme descrito no método, com os cromatogramas obtidos de soluções aquosas do analito numa concentração próxima ao Limite de Quantificação (LQ).

- **Sensibilidade (LQ):** é definida como a menor concentração mensurável do analito em uma amostra que pode ser determinada, com precisão e exatidão aceitáveis (LQ). Para o limite de quantificação ser aprovado, devem ser satisfeitos os seguintes critérios:

- Inexistência de interferência ou resposta 5 vezes maior que qualquer interferência existente nos cromatogramas de plasmas brancos nos tempos de retenção em uso;

- Pico de resposta do fármaco identificável e reprodutível, com precisão de 20 % e exatidão entre 80 a 120 %, na análise de 8 alíquotas.

- **Linearidade:** a curva de calibração, cujos pontos são quantificados em duplicata, é aprovada se forem satisfeitos os seguintes critérios:

- 5 de 7 padrões das diferentes concentrações, incluindo o padrão correspondente ao LQ e o padrão de maior concentração, com desvio menor do que 15 % da respectiva concentração nominal (menor que 20 % para o LQ) em pelo menos uma das duplicatas.
- Coeficiente de correlação linear maior ou igual a 0,99

- **Precisão e exatidão intra corrida analítica:** é avaliada a partir da quantificação de pelo menos 3 concentrações padrão distintas (controles de qualidade CQA, CQB e CQC) determinadas em função da faixa de concentrações esperadas, tomando-se 5 alíquotas de cada concentração quantificadas durante uma única corrida analítica (precisão e exatidão intra-corrida analítica). Os critérios para aprovação destes quesitos seguem descritos abaixo:

- **Precisão:** para cada concentração, o coeficiente de variação (CV %) calculado com 5 alíquotas não pôde exceder 15 % (tolerância de 20 % para o LQ).

- **Exatidão:** para cada concentração, a média da concentração calculada partindo de 5 alíquotas deveriam estar entre 85 e 115 % do valor nominal da concentração padrão em questão.

- **Precisão e exatidão inter corridas analíticas:** é avaliada a partir da determinação da precisão e exatidão entre corridas analíticas diferentes, através da quantificação, para cada uma das corridas, de pelo menos 3 concentrações

padrão distintas (controles de qualidade CQA, CQB e CQC), determinadas em função da faixa de concentrações esperadas, tomando-se como base 5 alíquotas de cada concentração.

Os critérios para validação deste parâmetro seguem descritos abaixo:

- **Precisão:** para cada concentração, o coeficiente de variabilidade (CV %) calculado com 5 alíquotas não pode exceder 15 % (tolerância de 20 % para o LOQ).

- **Exatidão:** para cada concentração, a média da concentração calculada partindo de 8 alíquotas deve situar-se entre 85 e 115 % do valor nominal da concentração padrão em questão.

- **Recuperação:**

A eficiência de extração do método analítico foi avaliada utilizando uma corrida analítica específica, contendo as seguintes amostras:

- 5 amostras de controles de qualidade para cada concentração (baixa, média e alta), obtidas pelo processo usual de extração do método proposto.

A recuperação foi calculada dividindo-se a área média da amostra extraída pela área média da amostra preparada em solução, para cada concentração correspondente. As áreas são correlacionadas com a concentração, considerando-se que as áreas obtidas para os controles baixo, médio e alto preparados em solução (amostras não extraídas) correspondem, respectivamente, as concentrações nominais de 75, 3000 e 6000 ng/mL para o Pantoprazol. O cálculo da recuperação do padrão interno foi feito de maneira análoga, ou seja, comparando-se as áreas do pico do Carbamazepina extraído do plasma com as



áreas dos picos do Carbamazepina preparado em solução (amostra não extraída) na concentração de 10 µg/mL.

### 3.3.9 Testes de Estabilidade do fármaco nas condições experimentais

A estabilidade dos compostos foi determinada em função do tempo necessário para a preparação de amostras e respectiva quantificação, bem como das temperaturas de armazenamento usualmente empregadas, das propriedades químicas do fármaco, da matriz biológica na qual o fármaco está inserido e do recipiente onde as amostras foram armazenadas. Para sua realização foram utilizadas as amostras de controle de qualidade as quais foram analisadas em triplicata nos tempos 0, 2, 8, 12, 20 e 24 horas. As amostras utilizadas nos testes de estabilidade foram preparadas na mesma matriz biológica e extraídas da mesma forma que as amostras utilizadas na quantificação do fármaco no estudo propriamente dito, com a finalidade de simular as condições experimentais do mesmo. A significância dos resultados obtidos foi analisada pelo teste *t* the Student onde  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

Estas amostras preparadas para a condução dos estudos de estabilidade foram submetidas aos seguintes testes, descritos abaixo:

- **Estabilidade no autoinjeter:** verificou-se a estabilidade do fármaco e padrão interno em fase móvel, na temperatura encontrada no autoinjeter, por período de tempo igual ou superior a uma corrida analítica.

- **Congelamento e descongelamento:** verificou-se a estabilidade de 5 amostras de cada controle de qualidade do fármaco em plasma após 3 ciclos de congelamento a uma temperatura de  $-70^{\circ}\text{C}$  por 24 horas e descongelamento em temperatura ambiente.

1º ciclo: 24 horas de congelamento

2º ciclo: 12 horas de congelamento

3º ciclo: 12 horas de congelamento

**- Estabilidade de curto período em temperatura ambiente:**

determinou-se a estabilidade do fármaco em plasma em temperatura ambiente, por período de tempo de 6 horas, tempo este superior ao tempo para o preparo das amostras para uma corrida analítica.

**- Estabilidade de longo período:**

determinou-se a estabilidade do fármaco em plasma na temperatura de congelamento das amostras (- 70° C), por período de tempo igual ou superior ao intervalo entre o primeiro dia de coleta das amostras e o dia da análise da última amostra, ou seja, por um período de 80 dias.

**- Estabilidade das soluções de trabalho:**

foi verificada a estabilidade do fármaco e do padrão interno a partir das soluções de trabalho preparadas, mantidas em espera na bancada durante seis horas (a temperatura ambiente), período de tempo superior ao tempo em que as soluções permaneceram armazenadas durante o ensaio.

### 3.4 Etapa estatística

As análises estatísticas dos dados foram conduzidas após a transformação logarítmica baseada em modelo aditivo para todos os valores de  $ASC_{0-t}$  e  $C_{max}$ . O  $t_{max}$  foi estatisticamente avaliado utilizando a diferença individual, construindo um intervalo de confiança de 90 %, através de teste não paramétrico. Os parâmetros farmacocinéticos  $ASC_{0-t \text{ last (pareado)}}$ ,  $ASC_{0-inf.}$ ,  $ASC_{0-48}$  – linear,  $t_{1/2}$  e  $K_e$  foram calculados, porém, estes parâmetros não foram considerados

no cálculo de bioequivalência. Para decisão de bioequivalência, a análise considerou como variável alvo  $ASC_{0-t}$  e  $C_{max}$ .

Foi empregada análise de variância (ANOVA) apropriada para o modelo de 2 períodos cruzados, sob os dados de  $\ln ASC_{0-t}$  e  $\ln C_{max}$ , levando em consideração os efeitos de seqüência, voluntário dentro da seqüência, tratamento e período. Foram calculados os pontos paramétricos e estimativas dos intervalos da razão T/R (formulação teste/formulação referência) para os valores  $ASC_{0-t}$  e  $C_{max}$ . A biodisponibilidade relativa da formulação teste *versus* a formulação referência foi avaliada pelas razões das médias geométricas. O intervalo de confiança (IC) estipulado para a razão das médias geométricas entre R e T foi de 90 % e determinado por análises paramétricas (dois testes *t* unicaudais –  $p=0.05$ ). A construção do intervalo de confiança foi baseada no quadrado médio residual da ANOVA. As formulações foram consideradas bioequivalentes quando o IC acima mencionado (IC 90 %) para os parâmetros farmacocinéticos  $ASC_{0-t}$  e  $C_{max}$  estiverem dentro dos limites de 80 a 125 %, aceito pela ANVISA e FDA.

O número planejado da amostra foi de 26 voluntários, conforme recomendação da RE nº 896, de 29 de maio de 2003 [mínimo de 12 voluntários (BRASIL, 2003c)]. A análise farmacocinética foi realizada com o apoio dos seguintes programas: Microsoft Excel Version 7.0; *WinNonLin Professional Network Edition*, versão 1.5; *Bioequivalence Program for Two-Period Crossover Studies* – versão 3.4., por *Jerman P Wijnand*; ou posterior e *Graph Pad Prism* versão 3.02. A entrada de dados e seu processamento inicial foi realizado através de arquivos MS Excel, com base nos dados derivados dos equipamentos de análise.

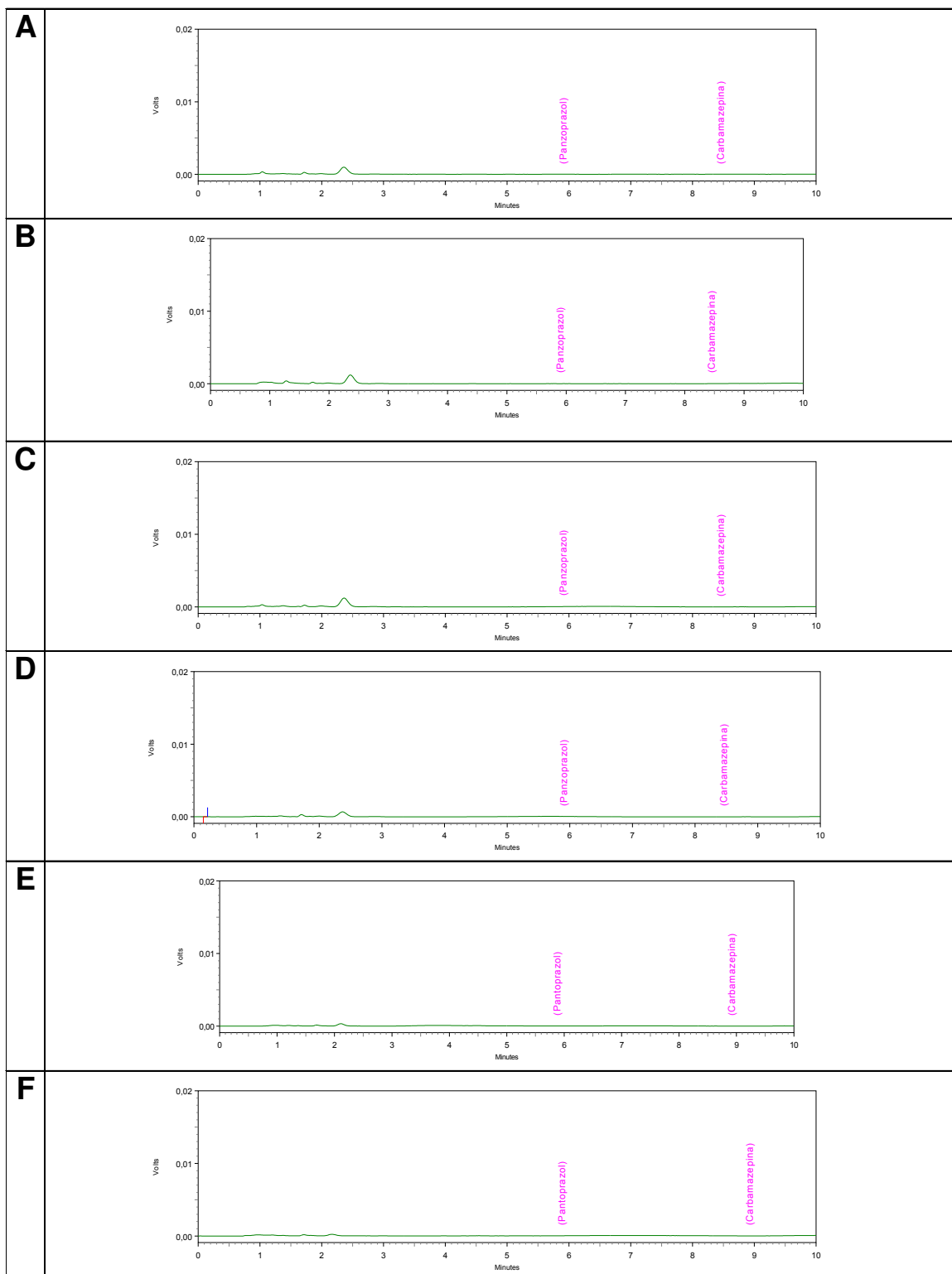
## **4. Resultados**

---

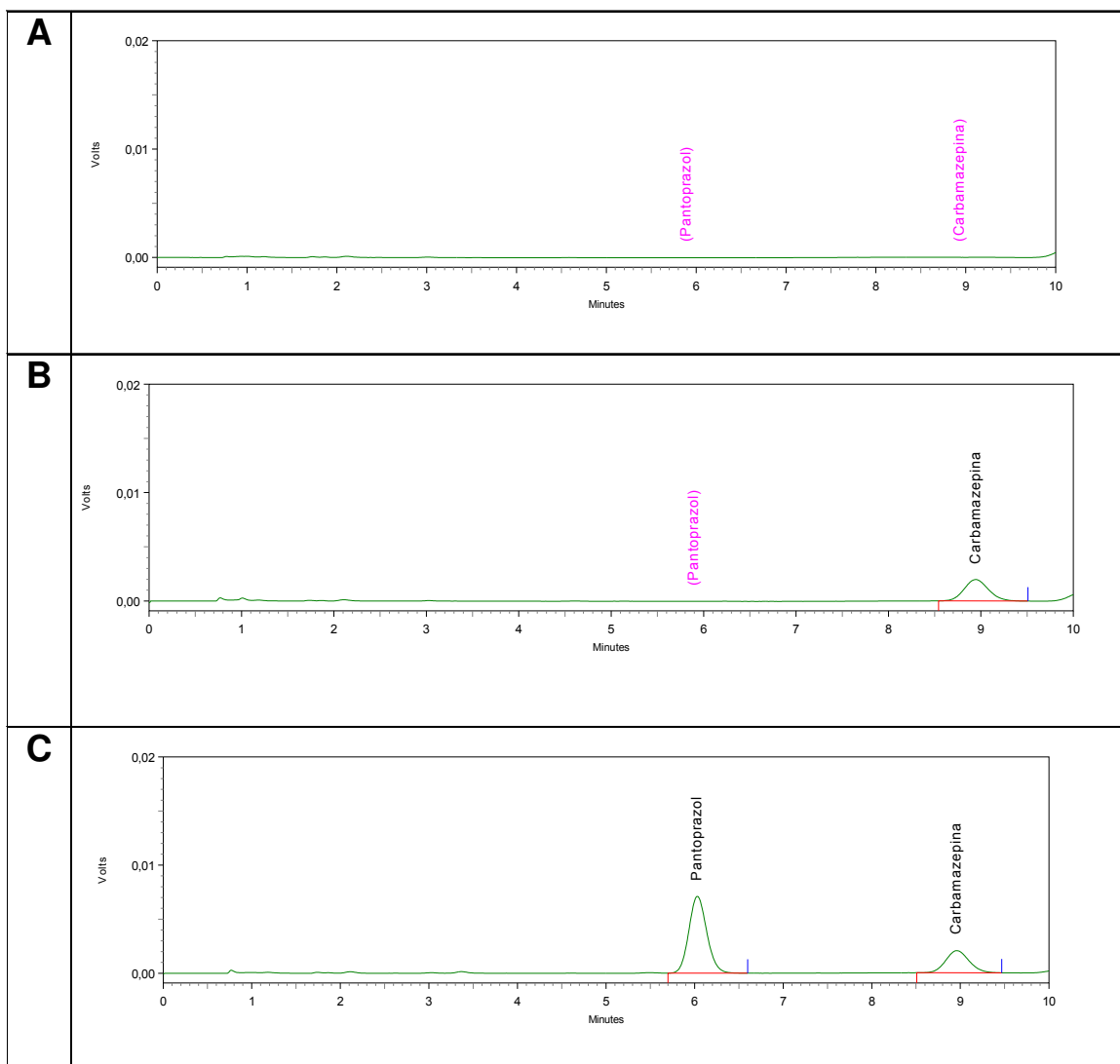
#### **4.1 Validação do Método Analítico**

##### **Especificidade:**

Cada amostra branca de plasma foi testada para avaliar interferência utilizando os procedimentos de extração e as condições cromatográficas propostas e comparados com aqueles obtidos com uma solução aquosa da substância a ser analisada em concentrações próximas ao LQ. Não foram encontradas interferências nos tempos de retenção da droga, metabólicos ou padrão interno, como demonstrado nos cromatogramas apresentados nas figuras 2 e 3.



**Figura 2:** A) Plasma branco normal; B) Plasma branco normal; C) Plasma branco normal; D) Plasma branco normal; E) Plasma branco lipêmico; F) Plasma branco hemolisado.



**Figura 3:** Análise do Pantoprazol . A) Plasma branco normal; B) Plasma branco com padrão interno Carbamazepina (10  $\mu\text{g/mL}$ ); B) Plasma normal com Pantoprazol ( 3797,573  $\text{ng/mL}$ ) e padrão interno.

### Sensibilidade:

A tabela a seguir demonstra os dados de quantificação obtidos na validação do limite de quantificação. O LQ foi validado em 25ng/mL.

**Tabela 3:** Dados da validação do Limite de Quantificação (LQ)

Replicatas	Pantoprazol		
	Dia 1	Dia 2	Dia 3
1	29,47	26,20	23,76
2	27,50	23,24	25,38
3	29,88	22,48	24,09
4	26,71	27,82	21,97
5	29,71	24,38	27,99
Média	28,65	24,82	24,64
DP	1,45	2,18	2,24
CV (%)	5,06	8,79	9,08
Exatidão(%)	114,61	99,29	98,55

Concentração nominal: LQ= 25 ng/mL

DP=Desvio Padrão e CV= coeficiente de variação

### Linearidade:

A tabela 4 exibe as concentrações nominais e os dados de quantificação obtidos na validação da curva de calibração do pantoprazol.



**Tabela 4:** Dados da Curva de Calibração do Pantoprazol.

Padrão	Concentração Nominal (ng/mL)	Concentração Experimental (ng/mL)	CV (%)	Exatidão (%)
Pantoprazol	25	20,06	2,30	81,58
	25	20,73		
Pantoprazol	50	43,02	0,80	85,55
	50	42,53		
Pantoprazol	100	95,37	2,66	97,19
	100	99,02		
Pantoprazol	500	515,87	0,21	103,02
	500	514,30		
Pantoprazol	1000	1024,28	0,78	101,86
	1000	1013,02		
Pantoprazol	2000	2068,20	0,20	103,56
	2000	2074,17		
Pantoprazol	5000	5602,94	0,26	111,85
	5000	5582,27		
Pantoprazol	8000	7602,21	0,82	95,58
	8000	7691,28		

Equação da curva média de calibração:  $y=0,000863101x+0$  ( $r=0,99103$ )

### Precisão intra- corrida:

A tabela 5 ilustra as quantificações dos controles de qualidade para validação da precisão intra-corrida para o pantoprazol.

**Tabela 5:** Análise dos controles de qualidade Intra-corrida

Código da amostra	Concentrações individuais obtidas (ng/mL)					Precisão		
	1	2	3	4	5	Media	CV (%)	Exatidão (%)
<b>CQB</b> (75 ng/mL)	76,39	7,05	74,96	75,14	75,90	75,89	1,15	101,18
<b>CQM</b> (3000 ng/mL)	3282,97	3246,07	3320,91	3296,76	3278,34	3285,01	0,83	109,50
<b>CQA</b> (6000 ng/mL)	6659,28	6610,31	6722,75	6466,43	6687,72	6629,30	1,51	110,49

Concentração nominal (Pantoprazol): CQB= 75 ng/mL, CQM= 3000 ng/mL e CQA= 6000 ng/mL  
DP=Desvio Padrão e CV= coeficiente de variação

### Precisão inter-corrida analítica:

A tabela 6 ilustra as médias das quantificações dos controles de qualidade para validação da precisão inter-corrida para o pantoprazol.

**Tabela 6:** Análise dos controles de qualidade inter-corrida do Pantoprazol

Código da amostra	Concentração média de cada corrida (ng/mL)			Reprodutibilidade entre as 3 corridas analíticas		
N = 5	Corrida Analítica 1	Corrida Analítica 2	Corrida Analítica 3	Média (ng/mL)	CV (%)	Exatidão (%)
CQB (75 ng/mL)	80,80	77,05	75,89	77,91	3,95	103,88
CQM (3000 ng/mL)	3379,31	3282,65	3285,01	3315,66	1,57	110,52
CQA (6000 ng/mL)	6863,21	6774,41	6629,30	6755,64	1,73	112,59

Concentração nominal (Pantoprazol): CQB= 75 ng/mL, CQM= 3000 ng/mL e CQA= 6000 ng/mL  
DP=Desvio Padrão e CV= coeficiente de variação

### Recuperação:

A tabela abaixo demonstra os valores médios das quantificações dos controles de qualidade para análise da porcentagem de recuperação do pantoprazol.

**Tabela 7:** Análise da porcentagem de recuperação

Analitos	Código da amostra	Concentração nominal	Concentração média (N=5)	CV (%)	Recuperação (%)
<b>Pantoprazol</b>	CQA	75 ng/mL	36,73	8,98	48,98
	CQM	3000 ng/mL	1686,48	1,37	56,22
	CQB	6000 ng/mL	3535,65	6,44	58,93
<b>Carbamazepina</b>	-	10 µg/mL	6,79	3,46	67,90

Concentração nominal (Pantoprazol): CQB= 75 ng/mL, CQM= 3000 ng/mL e CQA= 6000 ng/mL  
DP=Desvio Padrão e CV= coeficiente de variação

## 4.2 Testes de estabilidade

### - Estabilidade no auto-injetor

As tabelas 8 e 9 ilustram os valores médios da quantificação dos controles de qualidade do pantoprazol para determinação da estabilidade no auto-injetor.

**Tabela 8:** Estudo de estabilidade de Pantoprazol em plasma submetido à análise no auto-injetor

Tempo (h)	CQB (Triplicata)			CQM (Triplicata)			CQA (Triplicata)		
0	81,67	83,23	81,33	3336,15	3357,51	3375,33	6819,47	6744,54	6767,51
2	78,91	80,27	80,14	3303,70	3349,96	3391,28	6866,18	6781,22	6747,93
8	78,69	80,47	80,22	3265,71	3273,02	3300,88	6749,56	6656,85	6683,24
12	75,24	78,18	79,14	3262,86	3297,99	3326,07	6756,64	6680,41	6663,24
20	79,60	78,54	82,43	3299,11	3332,94	3335,07	6741,25	6680,42	6677,16
24	77,21	85,41	83,56	3322,20	3322,42	3286,95	6658,57	6479,98	6422,43
<b>Média</b>	77,93	80,57	81,10	3290,71	3315,27	3328,05	6754,44	6655,78	6638,80
<b>CV (%)</b>	2,23	3,59	2,25	0,78	0,91	1,21	1,09	1,64	1,89
<b>Exatidão(%)</b>	103,91	107,43	108,13	109,69	110,51	110,93	112,57	110,93	110,65

Concentração nominal (Pantoprazol): CQB= 75 ng/mL, CQM= 3000 ng/mL e CQA= 6000 ng/mL  
CV= coeficiente de variação

**Tabela 9:** Média do estudo de estabilidade do Pantoprazol em plasma submetido à análise no auto-injetor

Código da amostra	CQB (75 ng/mL)		CQM (3000 ng/mL)		CQA (6000 ng/mL)	
Tempo analisado	Tempo 0h	Após 24 h	Tempo 0 h	Após 24 h	Tempo 0 h	Após 24 h
<b>Média (n=5) (ng/mL)</b>	82,08	82,06	3356,33	3310,52	6777,17	6520,33
<b>CV (%)</b>	1,23	5,24	0,58	0,62	0,57	1,89
<b>Variação 0-24h (%)</b>	-0,02		-1,36		-3,79	

Concentração nominal (Pantoprazol): CQB= 75 ng/mL, CQM= 3000 ng/mL e CQA= 6000 ng/mL  
e CV= coeficiente de variação

### - Estabilidade de três ciclos de congelamento/descongelamento

A tabela 10 ilustra os valores médios da quantificação dos controles de qualidade do pantoprazol para determinação da estabilidade nos ciclos de congelamento/descongelamento.

**Tabela 10:** Estudo de estabilidade do Pantoprazol em plasma submetido a três ciclos de congelamento e descongelamento.

<b>Código da amostra</b>	<b>CQB (75 ng/mL)</b>		<b>CQM (3000 ng/mL)</b>		<b>CQA (6000 ng/mL)</b>	
<b>Tempos analisados</b>	<b>Amostra recém-preparada</b>	<b>Após 3º ciclo</b>	<b>Amostra recém-preparada</b>	<b>Após 3º ciclo</b>	<b>Amostra recém-preparada</b>	<b>Após 3º ciclo</b>
<b>Média (ng/mL) (N=5)</b>	80,08	79,62	3339,07	3421,66	6767,62	6855,66
<b>CV (%)</b>	1,56	2,79	2,58	0,81	5,88	0,77
<b>Variação (%)</b>	- 0,57		- 2,47		- 1,30	

Concentração nominal (Pantoprazol): CQB= 75 ng/mL, CQM= 3000 ng/mL e CQA= 6000 ng/mL  
CV= coeficiente de variação

### - Estabilidade de curta duração

A tabela 11 exibe os valores médios da quantificação dos controles de qualidade do pantoprazol para determinação da estabilidade de curta duração.

**Tabela 11:** Estabilidade no tempo e condições de análise para o Pantoprazol

Réplicas	Amostras Recém preparadas			Amostras analisadas após 6 horas na bancada			Amostra depois de 7 dias de congelamento		
	CQB	CQM	CQA	CQB	CQM	CQA	CQB	CQM	CQA
1	78.85	3322.40	6779.40	72,97	3323,69	6794,55	71,73	3369,64	6806,50
2	80.06	3354.38	6790.60	80,90	3383,80	6709,64	72,34	3344,32	6868,09
3	79.56	3201.68	6762.51	85,20	3208,26	6724,81	70,63	3374,45	6895,76
4	79.74	3390.38	6683.15	83,46	3400,06	6639,65	71,43	3369,48	6883,96
5	82.17	3426.50	6822.42	82,86	3375,35	6860,52	69,32	3342,51	6894,97
Média	80.08	3339.07	6767.62	81,08	3338,23	6745,83	71,09	3360,08	6869,86
DP	1.25	86.12	52.04	4,78	78,07	84,49	1,17	15,36	37,14
CV (%)	1.56	2.58	0.77	5,90	2,34	1,25	1,64	0,46	0,54
Exatidão (%)	106.77	111.30	112.79	108,10	111,27	112,43	94,79	112,00	114,50

Concentração nominal (Pantoprazol): CQB= 75 ng/mL, CQM= 3000 ng/mL e CQA= 6000 ng/mL

DP=Desvio Padrão e CV= coeficiente de variação

### - Estabilidade de longa duração

A tabela 12 ilustra os valores médios da quantificação dos controles de qualidade do pantoprazol para determinação da estabilidade de longa duração.

**Tabela 12:** Estabilidade no tempo e condições de análise para a Pantoprazol

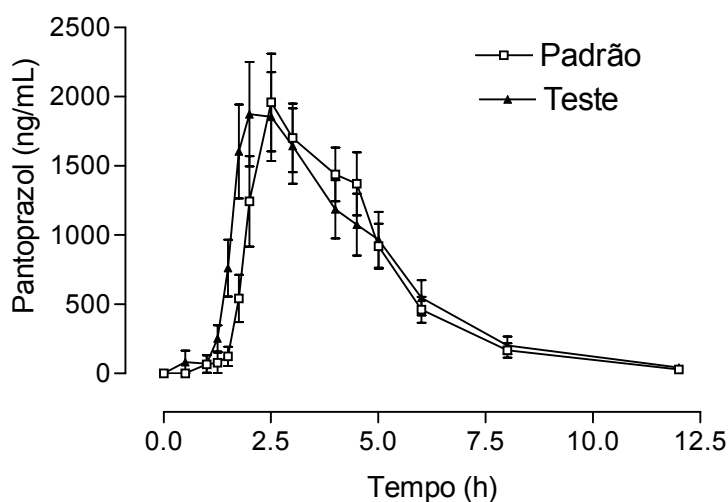
Amostras	CB (300 ng/mL)		CM (3000 ng/mL)		CA (9000 ng/mL)	
Tempo analisado	Amostra recém-preparada	Após 80 dias cong.	Amostra recém-preparada	Após 80 dias cong.	Amostra recém-preparada	Após 80 dias cong.
Média (ng/mL) (n=5)	274,20	266,74	2798,04	2558,21	8448,56	7779,43
CV (%)	1,34	2,64	1,61	1,45	2,22	2,02
Variação (%)	- 2,72		- 8,51		- 7,92	

Concentração nominal (Pantoprazol): CB= 300 ng/mL, CM= 3000 ng/mL e CA=9000 ng/mL

DP=Desvio Padrão e CV= coeficiente de variação

### 4.3 Etapa clínica

A figura 4, e a tabela 13 representam, respectivamente, a curva de concentração plasmática média do Pantoprazol, dos 26 voluntários vs tempo submetidos ao estudo entre os medicamentos padrão e teste e os parâmetros farmacocinéticos. Os dados individuais dos voluntários encontram-se no ANEXO 04.



**Figura 4.** Curva da concentração do plasmática (média  $\pm$  erros-padrões) dos medicamentos Pantoprazol (Padrão) e Pantozol® (teste), baseada em 26 voluntários.

**Tabela 13.** Parâmetros farmacocinéticos médios e intervalos de confiança (IC).

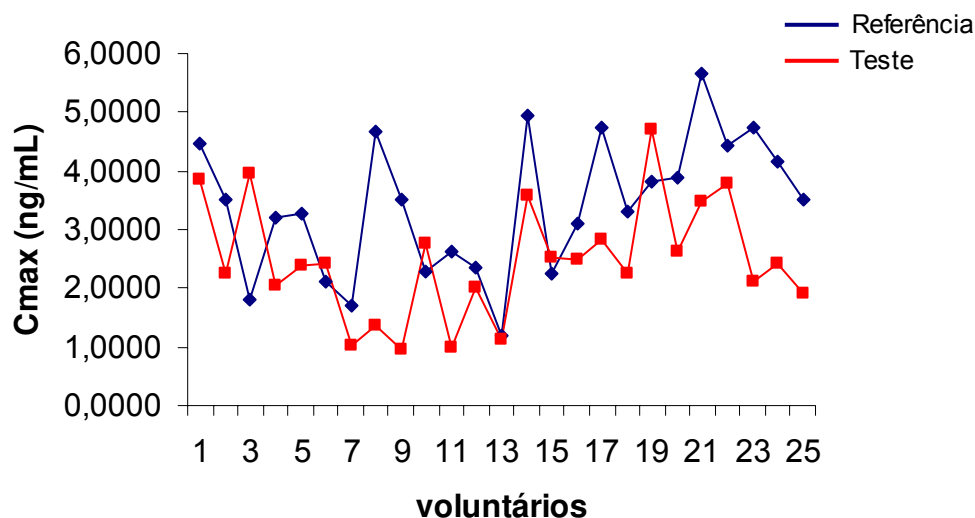
Parâmetros Farmacocinéticos	Pantoprazol	
	Pantozol® ( Padrão)	Medley (Teste)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>		
Média	2,93	2,67
(IC 90%)	(2,62 - 3,25)	(2,25 - 3,10)
<b>C<sub>max</sub> (ng*ml<sup>-1</sup>)</b>		
Média	3443,22	3356,71
(IC 90%)	(3051,20 - 3835,24)	(2912,67 - 3800,76)
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>		
Média	1,12	1,22
(IC 90%)	(0,99 - 1,26)	(1,03 - 1,40)
<b>ASC<sub>0-12h</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>		
Média	6439,39	7027,65
(IC 90%)	(5248,90 - 7629,88)	(5437,97 - 8617,34)
<b>ASC<sub>0-∞</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>		
Média	6497,57	7154,79
(IC 90%)	(5229,80 - 7765,33)	(5420,83 - 8888,75)

As curvas de concentração versus o tempo e os parâmetros farmacocinéticos individuais podem ser encontrados no anexo 04.

#### 4.4 Análise estatística

##### 4.4.1. $C_{\max}$

A figura 5 a seguir, mostra graficamente a tendência das médias de  $C_{\max}$  dos 26 voluntários, para as duas formulações. Na tabela 14, segue a ANOVA para  $\ln(C_{\max})$ .



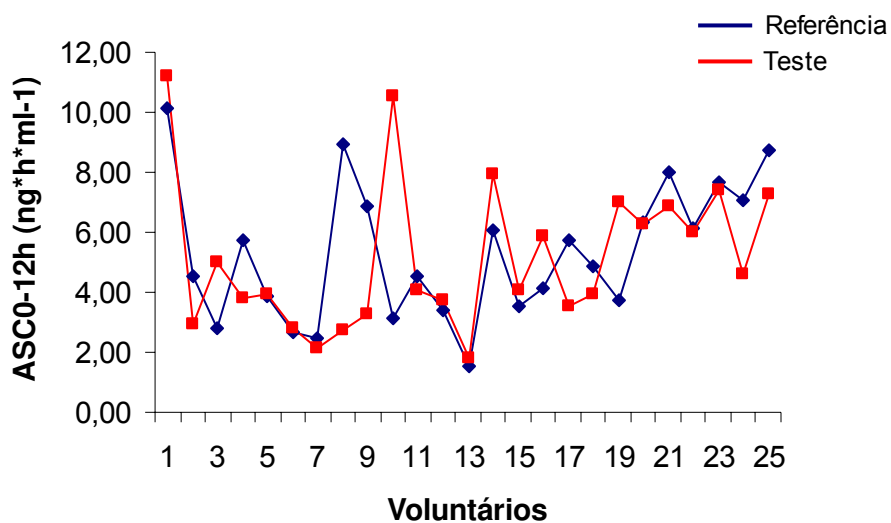
**Figura 5**  $C_{\max}$  por voluntário nas formulações referência e teste.

**Tabela 14:** ANOVA para  $\ln(C_{\max})$

Fonte	g.l.	SQ	QM	F	Valor-p
<b>Inter-individual</b>					
Seqüência	1	0.3484	0.3484	1.3487	0.2569
Resíduos (inter)	24	6.2005	0.2583	4.4913	0.0002
<b>Intra-individual</b>					
Droga	1	0.0445	0.0445	0.7751	0.3873
Período	1	0.0650	0.0650	1.1303	0.2982
Resíduos (intra)	24	1.3805	0.0575		
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>8.0392</b>			

#### 4.4.2. $ASC_{0-t}$

A figura 6 a seguir, mostra graficamente a tendência das médias de  $ASC_{0-t}$  dos 26 voluntários, para as duas formulações. Na tabela 14, segue a ANOVA para  $\ln(ASC_{0-12h})$ .



**Figura 6.**  $ASC_{0-t}$  por voluntário nas formulações referência e teste.



**Tabela 15:** ANOVA para  $\ln(ASC_{0-12h})$ 

Fonte	g.l.	SQ	QM	F	Valor-p
<b>Inter-individual</b>					
Seqüência	1	0.4267	0.4267	0.7570	0.3928
Resíduos (inter)	24	13.5285	0.5636	10.7513	7.947E-08
<b>Intra-individual</b>					
Droga	1	0.0012	0.0012	0.0231	0.8803
Período	1	0.0014	0.0014	0.0269	0.8708
Resíduos (intra)	24	1.2583	0.0524		
<b>Total</b>	51	15.2162			

#### 4.4.3. tmax

Na tabela 16, estão apresentados os resultados de Tmax, os quais demonstram que não existe diferença entre as médias de Tmax teste e o Tmax padrão (valor-p = 0,36), com 95% de significância.

**Tabela 16** - Análise da diferença individual de  $T_{max}$  (teste menos padrão).

Diferença de Tmax (teste-padrão)	IC 90%	Valor-p
-0,26	(-0,73 - 0,21)	0,36

#### 4.4.4. Intervalo de confiança de 90 % pela Bioequivalência Média

**Tabela 17:** Intervalo de Confiança de 90 % para os parâmetros  $C_{max}$  e  $ASC_{0-t}$ , pelo critério de Bioequivalência Média.

Razão Pantoprazol / Pantozol	Média Geom.	IC 90%
$C_{max}$	94,31	(84,17 - 105,68)
$ASC_{0-12 h}$	100,97	(90,58 - 112,56)

## **5. Discussão**

---

O objetivo de estudos de bioequivalência é o de verificar a existência ou não de diferenças entre formulações farmacêuticas no que se refere aos parâmetros relacionados à absorção do princípio ativo a partir de sua forma farmacêutica ( $C_{max}$  e ASC). Assim, o protocolo clínico foi delineado com o intuito de minimizar a influência de fatores que não estão relacionados à este processo em particular, considerando para isso a inclusão de um número adequado de voluntários, a coleta de amostras por um período de tempo superior a 3 vezes a meia-vida de eliminação do fármaco, a coleta de pontos próximos a concentração máxima plasmática ( $C_{max}$ ) e o emprego de um método analítico preciso e exato. Todas essas considerações foram norteadas pelas resoluções (RE) da ANVISA.

Neste sentido, o plano experimental considerado para o presente estudo foi o tipo aberto, randomizado, dose única, 2 tratamentos, cruzado, com intervalo entre os períodos de, no mínimo, sete meias vidas de eliminação do fármaco e empregando 26 voluntários sadios (ambos os sexos) em condições de jejum.

O delineamento cruzado é comumente empregado para minimizar variabilidades individuais que porventura pudessem interferir no estudo, uma vez que a formulação teste e referência são comparadas no mesmo indivíduo, sendo esse seu próprio controle. Dessa forma, para a comparação dos dois produtos, foram empregados 2 períodos e 2 seqüências.

O intervalo estipulado entre as internações, denominado “wash-out”, compreendeu um período de tempo que garantiu a completa eliminação do fármaco do organismo ou pelo menos a obtenção de valores de concentração plasmáticas inferiores ao limite de quantificação estipulado para o método cromatográfico utilizado na etapa analítica de forma a evitar a interferência de

efeitos residuais, na etapa de avaliação estatísticas dos dados obtidos para as duas formulações.

Conceitualmente, a eliminação total do fármaco ocorre após 10 meias vidas de eliminação. Porém, para estudos de bioequivalência, muitas vezes 10 meias vidas é um tempo longo, dependendo do fármaco a ser estudado, o que pode aumentar a probabilidade de desistência de voluntários do estudo, entre outros fatores. Desta forma, já foi demonstrado que 7 meias vidas de eliminação são suficientes para não acarretar efeitos residuais, visto que serão encontradas concentrações próximas de 1% da concentração inicial do fármaco após este período (LEBLANC, 1997). Nesse estudo, o intervalo proposto foi de 2 dias (48 horas), intervalo superior a 7 meias vidas de eliminação do fármaco [ $T_{1/2} = 1.03$  (CHEER et al, 2003)] e de acordo com a RE nº 896, de 29 de maio de 2003 (BRASIL, 2003c).

A dose única é o esquema posológico de escolha para estudos de bioequivalência (BRASIL, 2003c), uma vez que é mais sensível para detectar diferenças no processo de absorção de formulações farmacêuticas quando comparado a ensaios doses múltiplas, além de apresentar menor custo, devido ao curto período requerido de internação dos voluntários (CONSIGLIERI E STORPIRTIS, 2000).

O estudo foi conduzido em jejum, já que a bula da medicação referência (PANTOZOL<sup>®</sup>) define que a administração deve ser realizada em tal condição. Além disso, normativas técnicas nacionais e/ou listas oficiais, disponíveis no site da ANVISA, não determinam a necessidade de outro delineamento clínico, isto é, a necessidade de estudo pós-prandial para a avaliação da bioequivalência de formulações contendo tal fármaco.

O número de voluntários foi determinado tendo como base a baixa variabilidade intraindividual (CV inferior a 30%) para o pantoprazol, em estudos em jejum (DILIBERTI, 2004) e a possibilidade de desistência de voluntários durante o desenvolvimento da etapa clínica. Assim, o número de 26 voluntários encontra-se de acordo com o preconizado pela RE nº 896, de 29 de maio de 2003. (BRASIL, 2003c). A seleção dos voluntários sadios seguiu as recomendações da ANVISA (BRASIL, 2003c) e procurou maximizar a homogeneidade do grupo, considerando para isso parâmetros antropométricos e bioquímicos.

Preocupações semelhantes às anteriormente relatadas para a homogeneidade do grupo e a minimização de interferentes foram empregadas também na padronizar os horários e conteúdos das refeições dos pacientes durante as internações.

Os tempos de coleta adotados no estudo foram baseados na meia vida de eliminação e no tempo necessário para atingir a concentração máxima ( $t_{max}$ ). A meia vida de eliminação relatada na literatura para o fármaco pantoprazol é de aproximadamente 1,03 horas e de  $t_{max}$  é de 2 a 3 horas (CHEER et al, 2003). O conhecimento de tais dados são requisitos extremamente importantes, uma vez que esses irão definir o formato da curva de disposição concentração plasmática versus tempo e a determinação precisa dos valores de  $C_{max}$  e  $ASC_{0-t}$ , utilizados no cálculo da bioequivalência. A RE nº 896, de 29 de maio de 2003 (BRASIL, 2003c) recomenda que o tempo de coleta seja conduzido durante três a cinco meias vidas de eliminação para compreender as etapas de absorção e eliminação do fármaco do organismo e desta forma permitam a adequada estimativa do  $C_{max}$  e da constante de eliminação, parâmetro esse fundamental para o cálculo de  $ASC_{inf}$ . Assim, o tempo de coleta estipulado nesse estudo foi de 12 horas e a periodicidade das coletas baseada no valor previsto da literatura de  $t_{max}$ .

Considerando o desenvolvimento de um método analítico para a quantificação plasmática de pantoprazol, uma revisão da literatura foi realizada o que permitiu verificar a existência de uma variedade de métodos analíticos reportadas na literatura para a quantificação de tal fármaco.

Trabalhos de SALAMA et al (2003), KARLJIKOVIC-RAJIC et al (2003) e WAHBI et al (2002) empregaram a técnica de espectrofotometria para a determinação das concentrações plasmáticas do pantoprazol, com limites de quantificação na ordem de microgramas/mL, porém outros, como CASS et al (2002), valeram-se de metodologias com maior sensibilidade, como a cromatografia líquida de alta eficiência para a quantificação os enantiômeros do pantoprazol. O limite de quantificação obtido em tal estudo foi de 200 ng/mL, e o tempo de corrida ultrapassou 20 minutos. Entretanto, TANAKA & YAMAZAKI (1996) utilizaram também o método de CLAE para quantificar os enantiômeros de pantoprazol em plasma e um limite de quantificação 100 ng/mL e o tempo total de corrida ao de CASS et al (2002).

Os métodos descritos acima, quando aplicados na quantificação de pantoprazol em plasma humano, possuem usualmente um alto limite de quantificação e/ou um longo tempo de corrida analítica, os quais apresentam-se inadequados para a quantificação de fármacos em ensaios de clínicos de bioequivalência, visto que, geralmente, são empregados doses únicas dos medicamentos e geradas um grande número de amostras, a serem analisadas por voluntário.

Deste modo, o presente trabalho utilizou-se também da cromatografia líquida de alta eficiência de um método cromatográfico (CLAE) para a quantificação do pantoprazol, porém com um valor do limite quantificação inferior

(25ng/mL) e um tempo de análise menor (tempo de retenção de 5,5 minutos para o analito e 8,5 para o padrão interno) dos relatados na literatura.

O método validado foi empregado com sucesso na análise de bioequivalência dos comprimidos de Pantoprazol, apesar da recente literatura demonstrar que PERES et al (2004) desenvolveram um método em cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas (LC-MS/MS) para a quantificação de tal fármaco, com LQ de 5 ng/mL e tempo total de corrida de 4,5 minutos. Porém tal método em LC-MS/MS, apesar de mais sensível e com menor tempo de corrida, apresenta maior custo quando comparado com o desenvolvido por esse trabalho.

Além disso, o LQ validado foi de 25 ng/mL, suficiente para caracterização do perfil farmacocinético de todos os voluntários, atendendo o critério da  $ASC_{0-t} / ASC_{inf}$  de no mínimo 80%, após uma previsão cinética que considerou os valores de  $C_{max}$  e meia-vida de eliminação relatados na literatura, bem como o intervalo previsto de coletas (12 horas).

Assim, após tais considerações, o método analítico foi devidamente validado por meio da análise dos parâmetros de seletividade/especificidade, sensibilidade, linearidade, precisão, exatidão e recuperação média, considerando para isso a normativa, RE nº 899, de 29 de maio de 2003 e os artigos de BRAGGIO et al (1996) e BRESSOLE et al (1996).

O processo de extração líquido-líquido empregado demonstrou-se simples, rápido e seletivo já que nenhuma interferência significativa foi observada nos tempos de retenção do fármaco e do padrão interno (4,06 min e 4,17 min respectivamente), nas condições analisadas, conforme demonstrado nos cromatogramas apresentados nas figuras 2 e 3 do item Resultados.

O método mostrou-se preciso e exato, intra e inter corridas analíticas, sendo a variação inferior a 15 % para todos os valores obtidos. A maior variação encontrada foi de 3,59%, valor esse muito inferior ao preconizado pela RE nº 899, de 29 de maio de 2003 (BRASIL, 2003e).

A faixa de linearidade validada (25 – 8000 ng/mL) abrangeu todas as concentrações obtidas nas amostras do estudo. O coeficiente de correlação linear atendeu as exigências da legislação vigente e foi igual a 0,99.

Os resultados de estabilidade obtidos (coeficiente de variação inferiores a 15 %) confirmaram a estabilidade do fármaco e do padrão interno em todas as condições experimentais do estudo e condições de armazenagem empregados (tabelas 10 a 12).

Deste modo, o método desenvolvido e validado foi empregado com sucesso na determinação de pantoprazol em amostras biológicas após a administração do fármaco em doses únicas, já que se apresentou preciso, exato e sensível por contemplar os requisitos da RE nº 899, de 29 de maio de 2003 (BRASIL, 2003e).

Os dados de concentração versus tempo dos 26 voluntários foram empregados na análise estatística, a qual foi conduzida de acordo com a RE nº 898, de 29 de maio de 2003 (BRASIL, 2003d).

Os valores dos parâmetros farmacocinéticos obtidos foram condizentes com os reportados na literatura. Para o parâmetro  $t_{max}$ , o valor de 2 a 3 horas obtido para os voluntários envolvidos nesse estudo (Pantozol<sup>®</sup>: 2,93 h [2,62 - 3,25h]; Pantoprazol: 2,67 h [2,25 - 3,10h]), foi semelhante aos apresentados por PUE et al (1993), HUBER et al (1996) e CHEER et al (2003). Além disso, os valores obtidos de concentrações plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) estão de acordo



com os valores descritos na literatura (2 to 2.5 mg/L) , após dose única de 40 mg (PUE et al, 1993; HUBER et al, 1996; CHEER et al, 2003). Os valores obtidos de  $C_{max}$ , após administração do medicamento teste, foram de 2,91 a 3,80 mg/L. Para o medicamento referência, os valores de  $C_{max}$  foram 3,05 a 3,83 mg/L. Resultados semelhantes aos já relatados em pesquisas anteriores, denotam credibilidade na determinação da estimativa pontual de  $t_{max}$  e  $C_{max}$ .

O desenho do protocolo confirmou-se adequado já que não foram detectados efeitos residuais, visto que nenhum valor significativo de  $p$ , isto é, inferior a 0.05, foi encontrado na análise de seqüência e período (tabela xxx) tanto para  $C_{max}$  quanto para  $ASC_{0-t}$ . O cronograma de coletas permitiu a estimativa de pelo menos 3 pontos na fase de eliminação, necessários para o cálculo adequado do parâmetro  $ASC$ . Além disso, os valores de  $ASC_{0-t}$  de todos os voluntários, para as duas formulações, foram superiores a 80 % dos valores de  $ASC_{inf}$  (anexo 05).

Para a decisão de bioequivalência, todos os voluntários foram considerados no cálculo, pois não foram observados voluntários com características discrepantes e a análise foi baseada no cálculo da bioequivalência média, conforme estabelecido na RE nº 898, de 29 de maio de 2003 (BRASIL, 2003d), já que análises de bioequivalência individual ou populacional não são oficialmente consideradas pela legislação nacional.

Os resultados das médias geométricas para  $C_{max}$  (94, 31) e  $ASC_{0-12}$  (100,97) próximas de 100% e a determinação dos intervalos de confiança (I.C 90%) para os parâmetros referentes a velocidade (84,17 - 105,68) e extensão da absorção (90,58 - 112,56), dentro dos limites de 80-125%, permitiram a conclusão sobre a bioequivalência entre as formulações.

Pelo presente estudo, conclui-se que o Pantoprazol comprimido de 40 mg, fabricado pelo laboratório Medley S.A. Indústria Farmacêutica é bioequivalente ao medicamento de referência Pantozol® comprimido de 40 mg, fabricado pelo laboratório BYK Química e Farmacêutica Ltda., em termos de velocidade e extensão de absorção do fármaco pantoprazol no organismo.

## **7. Referencias Bibliográficas**

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamento Genérico. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/faq/profissionais.htm>>. Acesso em 12 de junho de 2005a.

ARANCIBIA, A. Calidad Biofarmacéutica. Estudios “in vitro” e “in vivo”. **Acta Farmacêutica Bonarense**, Buenos Aires, v. 10, n. 2, p. 123-1991.

BEIL, W.; HANNEMANN, H.; MÄDGE, S.; SEWING, K. F. Inhibition of gastric K<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-ATPase by acid activated 2-(2-pyridylmethyl-sulphonyl) benzimidazole products. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 133, p. 37-45, 1987.

BEIL, W.; STAAR, U.; SEWING, K. F. Pantoprazole: a novel H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase inhibitor with an improved pH stability. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 218, p. 265-271, 1992.

BENET, L. Z. Understanding Bioequivalence Testing. Transplantation proceedings, Duluth, v. 31, n. 3, p. 75-95, 1999.

BRAGGIO, S.; BARNABY, R.J; GROSSI, P.; CUGOLA, M. A strategy for validation of bioanalytical methods. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, Oxford, v.14, p.375-388, 1996.

BRASIL. Resolução n. 196 de 10 de outubro de 1996. Estabelece os requisitos para realização de pesquisa clínica de produtos para saúde utilizando seres humanos. Conselho Nacional de Saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, 10 de outubro de 1996. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/search.php> Acesso em: 20 de julho de 2005.

BRASIL. Resolução n. 251, de 07 de agosto de 1997. Aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Conselho Nacional de

Saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, 07 de agosto de 1997. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/search.php>> Acesso em: 20 de julho de 2005.

BRASIL. Ministério de Estado da Saúde. Aprova a Política Nacional de Medicamentos, cuja íntegra consta do anexo desta Portaria. Portaria nº 3916, de 30 de outubro de 1998. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=751&word=>> Acesso em: 10 de junho de 2005.

BRASIL. Lei n. 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei n. 6360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a Vigilância Sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, n. 29, 11 de fevereiro de 1999. Seção 1. 1999a, p. 1-2.

BRASIL. Resolução n. 391, de 9 de agosto de 1999. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos. **Diário Oficial da União**, Brasília, n. 152, 10 de agosto de 1999. Seção 1.1999b, p. 62-69.

BRASIL. Resolução-RDC n. 10, de 2 de janeiro de 2001. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos. . **Diário Oficial da União**, Brasília, 2 de janeiro de 2001. Seção 1. 2001, p.75-77.

BRASIL. Resolução-RDC n. 84, de 19 de março de 2002. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos. Revoga a Resolução – RDC nº 10/01. **Diário Oficial da União**, Brasília, 20 de março de 2002. Seção 1. 2002a, p.75-77.

BRASIL. Resolução-RE n. 475, de 19 de março de 2002. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o guia para validação de métodos analíticos. **Diário Oficial da União**, Brasília, 20 de março de 2002. Seção 1. 2002b, p.107-109.

BRASIL. Resolução-RE n. 478, de 19 de março de 2002. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o guia para provas de bioequivalência para medicamentos genéricos. Diário Oficial da União, Brasília, 20 de março de 2002. Seção 1. 2002c, p.113-114.

BRASIL. Resolução – RDC n. 135, de 2 de junho de 2003. Estabelece o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. Revoga a Resolução – RDC nº 84/02. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2 de junho de 2003. Seção 1. 2003a, p.70-72.

BRASIL. Resolução – RDC nº 133, de 2 de junho de 2003. Estabelece o Regulamento Técnico para Medicamentos Similares. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2 de junho de 2003. Seção 1. 2003b, p.68-70.

BRASIL. Resolução – RE n. 896, de 29 de maio de 2003. Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos. **Diário Oficial da União**, 2 de junho de 2003c. Disponível em:  
<[http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/896\\_03re.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/896_03re.htm)> Acesso em: 20 de julho de 2005.

BRASIL. Resolução – RE n. 899, de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. **Diário Oficial da União**, 2 de junho de 2003d. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/898\\_03re.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/898_03re.htm)> Acesso em: 20 de julho de 2005.

BRASIL. Resolução – RE n. 898, de 29 de maio de 2003. Guia para planejamento e realização da etapa estatística de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência. **Diário Oficial da União**, 2 de junho de 2003e. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/899\\_03re.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/899_03re.htm)> Acesso em: 20 de julho de 2005.

BREUEL, H. P.; HARTMANN, M.; BONDY, S. Pantoprazole in the elderly: no dose-adjustment. **Gut**, London, v. 35, n. 4, p. 77, 1994.

BRESSOLLE, F.; BROMET-PETIT, M.; AUDRAM, M. Validation of liquid chromatographic and gas chromatographic methods. Applications to pharmacokinetics. **Journal of Chromatography B**, Amsterdam, v.686, p.3-10, 1996

BRUNNER, G.; SCHNEIDER, A.; HARKE, U. Long-term therapy with pantoprazole in patients with H2-blocker refractory acid-peptic disease. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 106, p. 57, 1994.

CASS QB, DEGANI AL, CASSIANO NM, PEDRAZOLLI J JR. Enantiomeric determination of pantoprazole in human plasma by multidimensional high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography B**, Amsterdam, v. 766, n. 1, p. 153-160, 2002.

CHEER, S. M.; PRAKASH, A.; FAULDS, D.; LAMB, H. M. Pantoprazole. An update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders. **Drugs**, Auckland, v. 63, n. 1, p. 101-132, 2003.

CID CARCARMO, E. **Introducción a la farmacocinética**. Washington: OEA, 1982. 114 p.

CODE OF FEDERAL REGULATIONS. Title 21. Part 320 – Bioavailability and bioequivalence requirements. Washington: US Government Printing Office, 2001.

CONSIGLIERI, V. O.; STORPIRTIS, S. Bioequivalência de medicamentos: objetivos, parâmetros farmacocinéticos, delineamento experimental e critérios de avaliação. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 36, n. 1, p. 13-21, 2000.

CONSIGLIERI, V. O.; STORPIRTIS, S.; FERRAZ, H. G. Aspectos farmacotécnicos relacionados a biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 21, n.1, p. 23-41, 2000.

DILIBERTI, C. E. Why Bioequivalence of highly variable drug is an issue. Disponível

em:<[http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/slides/4034S2\\_02\\_DiLiberti.ppt](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/slides/4034S2_02_DiLiberti.ppt)>

Acesso em 20 de julho de 2005.

EUROPEAN Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Evaluation of Medicines for Human Use. Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. London: EMEA, 2000, 18p.

EUROPEAN Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit. Investigation of bioavailability and bioequivalence. London: Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), 1998, p. 1-16.

FIGALA, V.; KLEMM, K.; KOHL, B. Acid activation of (H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>)-ATPase inhibiting 2-(2-pyridylmethyl-sulphonyl)-benzimidazoles: isolation and characterization of the thiophilic "active principle" and its reactions. **Journal of the Chemical Society**, London, v. 20, p. 125-127, 1986.

FITTON, A.; WISEMAN, L. Pantoprazole. An update of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders. **Drugs**, Auckland, v. 51, n. 3, p. 460-482, 1996.

GIBALDI, M. **Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics**. 4. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991. 352 p.

GLEITER, C. H.; KLOTZ, U.; KHULMANN, J.; BLUME, H.; STANISLAUS, F.; HARDER, S.; PAULUS, H.; POETHKO-MÜLLER, C.; HOLZ-SLOMCZYR, M. When are bioavailability studies required? A german proposal. **Journal of Clinical Pharmacology**, Philadelphia, v. 38, n. 10, p. 904-911, 1998.

HANAUER, G.; GRAF, U.; MEISSNER, T. In vivo cytochrome P 450 interactions of the newly developed H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPase inhibitor pantoprazole (BY1023/SK&F96022) compared to other antiulcer drugs. **Methods and Findings Experimental Clinical Pharmacology**, Barcelona, v. 13, p. 63-67, 1991.



HORVITZ, R. A. More on bioavailability and generics. **Drug Therapeutics**, New York, v. 5, n. 9, p. 125-130, 1975.

HUBER, R.; HARTMANN, M.; BLIESATH, H.; LÜHMANN, R.; STEINIJANS, V. W.; ZECH, K. Pharmacokinetics of pantoprazole in man. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, Berlin, v. 34, n. 5, p. 185-194, 1996.

HUBER, R.; KOHL, B.; SACHAS, G.; SENN-BILFINGER, J.; SIMON, W. A.; STURM, E. The continuing development of proton pump inhibitors, with particular reference to pantoprazole. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, London, v. 9, p. 363-378, 1995.

JACKSON, A. J. **Generics and bioequivalence**. Rockville: CRC, 1994, 203 p.

KARLJIKOVIC-RAJIC, K.; NOVOVIC, D.; MARINKOVIC, V.; AGBABA D. First-order UV-derivative spectrophotometry in the analysis of omeprazole and pantoprazole sodium salt and corresponding impurities. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, Oxford, v. 32. n. 4-5, p.1019-27, 2003.

KANO, E. K. Avaliação biofarmacêutica de formulações contendo cefadroxil: estudos in vitro e in vivo (bioequivalência). São Paulo, 2002 [Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de São Paulo].

KLOTZ, U. Pharmacokinetic considerations in the eradication of *Helicobacter pylori*. **Clinical Pharmacokinetics**, Auckland, v. 38, n. 3, p. 243-270, 2000.

KOHL, B.; STURM, E.; SENN-BILFINGER, J.; SIMON, W. A.; KRUGER, U.; SCHAEFER, H.; RAINER, G.; FIGALA, V.; KLEMM, K. (H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>)-ATPase inhibiting 2-[(2-pyridylmethyl)sulfinyl]benzimidazoles. 4. A novel series of dimethoxypyridyl-substituted inhibitors with enhanced selectivity. The selection of pantoprazole as a clinical candidate. **Journal of Medicinal Chemistry**, New York, v. 35, p. 1049-1057, 1992.

KROMER, W.; POSTIUS, S.; RIEDEL, R.; SIMON, W. A.; HANAUER, G.; BRAND, U.; GONNE, S.; PARSONS, M. E. BY1023/SK&F96022 INN pantoprazole, a novel

gastric proton pump inhibitor, potently inhibits acid secretion but lacks relevant cytochrome P450 interactions. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Baltimore, v. 254, p. 129-135, 1990.

LEBLANC, P.P. **Tratado de Biofarmácia e Farmacocinética**. Lisboa: Instituto Piaget, 1997. 419p.

LIPKA, E.; AMIDON, G. L. Setting bioequivalence requirements for drug development based on preclinical data: optimizing oral drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**, Rockville, v. 62, p. 41-49, 1999.

LÖBENBERG, R.; AMIDON, G. L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. **European Journal of Pharmacology and Biopharmacy**, v. 50, n.1, p. 3-12, 2000.

LONDONG, W. Effect of pantoprazole on 24-h intragastric pH and serum gastrin in humans. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, London, v. 8, n. 1, p.39-46, 1994.

MASUBUCHI, N.; LI, AP.; OKAZAKI, O. An evaluation of the cytochrome P450 induction potential of pantoprazole in primary human hepatocytes. **Chemico-Biological Interactions**, Amsterdam, v.114, p. 1-13, 1998.

MEREDITH, P. A. Generic drugs therapeutic equivalence. **Drug Safety**, Auckland, v. 15, n. 4, p. 233-242, 1996.

METZLER, C. M. Bioavailability/bioequivalence: study design and statistical issues. **Journal of Clinical Pharmacology**, Stamford, v. 29, n. 4, p. 289-292, 1989.

MEYER, G. F. History and regulatory issues of generic drugs. **Transplantation Proceedings**, Duluth, v. 31, n. 3, p. 105-125, 1999.

PARSONS, M. E. Pantoprazole, a new proton-pump inhibitor, has a precise and predictable profile of activity. **European Journal of Gastroenterology and Hepatology**, London, v. 8, n. 1, p. 15-20, 1996.

PAZZI, P.; SCAGLIARINI, R.; GAMBERINI, S.; MATARESE, V.; RIZZO, C.; GULLINI, S. Short-term low-dose pantoprazole-based triple therapy for cure of *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer patients. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, London, v. 12, p. 731-734, 1998.

PEDERSEN, P. L.; CARAFOLI, E. Ion motive ATPases. I. Ubiquity, properties and significance to cell function. **Trends in Biochemical Sciences**, London, v. 12, p. 146-150, 1987.

PEETERS, P. A. M; OOSTERHUIS, B.; ZECH, K. Pantoprazole pharmacokinetics and metabolism after oral and intravenous administration of <sup>14</sup>C-labelled pantoprazole to young healthy male volunteers. **Pharmacy World and Science**, Amsterdam, v. 15, p. L: L7, 1993.

PERES O, OLIVEIRA CH, BARRIENTOS-ASTIGARRAGA RE, REZENDE VM, MENDES GD, DE NUCCI G. Determination of pantoprazole in human plasma by LC-MS-MS using lansoprazole as internal standard. *Arzneimittelforschung*, Aulendorf, v. 54, n.6, p. 314-319, 2004.

PUE, M. A.; LAROCHE, J.; MEINEKE, I.; DE MEYE, C. Pharmacokinetics of pantoprazole following single intravenous and oral administration to healthy male subjects. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Berlin, v. 44, p. 575-578, 1993.

RADHOFER-WELTE, S. Pharmacokinetics and metabolism of the proton pump inhibitor pantoprazole in man. **Drugs of Today**, Barcelona, v. 35, n. 10, p. 765-772, 1999.

RITSCHHEL, W. A. Handbook of basic pharmacokinetics. 4. ed. Hamilton: Drug Intelligence, 1992, 588 p.

SACHS, G.; SHIN, J. M.; BRIVING, C.; WALLMARK, B.; HERSEY, S. The pharmacology of the gastric acid pump: the H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>ATPase. **Annual Reviews in Pharmacology and Toxicology**, New York, v. 35, p. 277-305, 1995.

SALAMA, F.; EL-ABASAWY, N.; ABDEL RAZEQ, S. A.; ISMAIL, M. M.; FOUAD, M. M. Validation of the spectrophotometric determination of omeprazole and pantoprazole sodium via their metal chelates. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, Oxford., v. 33, n.3, p. 411-421, 2003.

SCOTT, D. R.; HELANDER, H. F.; HERSEY, S. J.; SACHS, G. The site of acid secretion in the mammalian parietal cell. **Biochimica et Biophysica Acta**, Amsterdam, v. 1146, p. 73-80, 1993.

SHIN, J. M.; BESANCON, M.; SIMON, A. The site of action of pantoprazole in the gastric H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase. **Biochimica et Biophysica Acta**, Amsterdam, v. 1148, p. 223-233, 1993.

SIMON, B.; MÜLLER, P.; HARTMANN, M.; BLIESATH, H.; LUHMANN, R.; HUBER, R.; BOHNENKAMP, W.; WURST, W. Pentagastrin-stimulated gastric acid secretion and pharmacokinetics following single and repeated intravenous administration of the gastric H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase-inhibitor pantoprazole (BY1023/SK&F96022) in healthy volunteers. **Zeitschrift fur Gastroenterologie**, Berlin, v. 28, p. 443-447, 1990.

SIMON, W. A.; BÜDINGEN, C.; FAHR, S.; KINDER, B.; KOSKE, M. The H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>ATPase inhibitor pantoprazole (BY1023/SK&F96022) interacts less with cytochrome-P450 than omeprazole and lanzoprazole. **Biochemical Pharmacology**, Oxford, v. 42, p. 347-355, 1991.

SIMON, W. A.; KEELING, D. J.; LAING, S. M.; FALLOWFIELD, C.; TAYLOR, A. G. BY 1023/SK&F96022: biochemistry of a novel (H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>)-ATPase inhibitor. **Biochemical Pharmacology**, London, v. 39, p. 1799-1806, 1990.

SMITH, M. C. The pharmacist and generic drugs – a study of ampicilin. **Journal of the American Pharmaceutical Association for Science and Education**, New York, v. 12, n. 10, p. 511-515, 1972.

STEINIJANS, VW.; HUBER, R.; HARTMANN, M.;ZECH, K; BLIESATH, H.;WURST, W.; RADTKE, H. W. Lack of pantoprazole drug interactions in man. An updated review. **International Journal of Clinical and Pharmacology Therapy**, München, v. 34, n. 6, p. 243-62, 1996a.

STEINIJANS, VW.; HUBER, R.; HARTMANN, M.;ZECH, K; BLIESATH, H.;WURST, W.; RADTKE, H. W. Lack of pantoprazole drug interactions in man: an updated review. **International Journal of Clinical and Pharmacology Therapy**, München, v. 34, n.1, p. 31-50, 1996b.

STORPIRTIS, S.; OLIVEIRA, P. G.; RODRIGUES, D.; MARANHO, D. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. **Revista Brasileira de Ciência Farmacêuticas**, São Paulo, v. 35, n. 1, p. 1-16, 1999.

SUERBAUM, S.; LEYDING, H.; KLEMM, K.; OPFERKUCH, W. Antibacterial activity of pantoprazole and omeprazole against *Helicobacter pylori*. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious diseases**, Berlin, v. 10, p. 92-93, 1991.

TANAKA, M.; YAMAZAKI, H. Direct determination of pantoprazole enantiomers in human serum by reversed-phase high-performance liquid chromatography using a cellulose-based chiral stationary phase and column-switching system as a sample cleanup procedure. **Analytical Chemistry**, Washington, v. 68, n. 9, p. 1513-1516. 1996.

TESSLER, J. Biodisponibilidad. **SAFYBI.**, Buenos Aires, v. 20, n. 54, p. 1490-1495, 1980.

TUCKER, G. T. The interaction of proton pump inhibitors with cytochromes P450. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, London, v. 8, n. 1, p. 33-38, 1994.

UNITED States Pharmacopeia. 23. ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 1995, p. 107-113, 1924-1938.

UNITED STATES. National Archives and Records Services. Office of the Federal Register. Code of Federal Regulations. Title 21: Food and Drug Administration. Part 320. Bioavailability and bioequivalence requirements. 2001. p. 186-200.

VERNEGO, M. Elementos técnicos de una política de medicamentos genéricos. Geneve: Organización Panamericana de la Salud; Organización Mundial de la Salud. 1993. 47 p.

YU, L. X.; LIPKA, E.; CRISON, J. R.; AMIDON, G. L. Transport approaches to the biopharmaceutical design of oral drug delivery system: prediction of intestinal absorption. **Advanced Drug Delivery Reviews**, New York, v. 19, p. 359-376, 1996.

WAGNER, J. G. Pharmacokinetic data: pharmacokinetic parameters estimated from intravenous data by uniform methods and some of their uses. **Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics**, New York, v. 5, n. 1, p. 161-182, 1977.

WAHBI, A. A.; ABDEL-RAZAK, O.; GAZY, A. A.; MAHGOUB, H.; MONEEB, M. S. Spectrophotometric determination of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole in pharmaceutical formulations. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, Oxford, v. 30, n. 4, p. 1133-1142, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 34 Report Geneva: WHO, 1996. 44p.

## **Anexos**

---

## ANEXO 01



Bragança Paulista, 02 de dezembro de 2002

### COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - USF

**Estudo:** “Estudo de bioequivalência entre Pantoprazol de 40 mg Medley S/A Indústria farmacêutica versus Pantoprazol comprimido de 40 mg BYK Química e farmacêutica Ltda. (Pantozol®)”

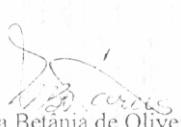
**Autores:** Prof. Dr. José Pedrazzoli Júnior  
Profa. Silvana Apda. Calafatti de Castro  
Prof. Marco Antonio Marchioretto  
Prof. Gilberto C. R. Bernasconi

O CEP/CBS-USF analisou a alteração do protocolo 14/02, referente ao projeto supra-citado, desenvolvido por V. S<sup>a</sup>.. Este Comitê, acatando o parecer do relator indicado, apresenta-lhe o seguinte parecer:

**Alteração:** redução de 32 voluntários para 26 voluntários

**Parecer:** Aprovado

Atenciosamente,

  
Prof. Dra. Maria Betânia de Oliveira Garcia  
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa  
Área de Ciências Biológicas e da Saúde  
Universidade São Francisco

CÂMPUS DE BRAGANÇA PAULISTA - Av. São Francisco de Assis, 218 - CEP 12916-900 - Fone (11) 7844-8000 - FAX (11) 7844-1825  
CÂMPUS DE ITATIBA - Rua Alexandre Rodrigues Barbosa, 45 - CEP 13251-900 - Fone (11) 4534-8000 - FAX (11) 4524-1933  
CÂMPUS DO PARI - SÃO PAULO - Rua Hannemann, 352 - Pari - CEP 03031-040 - Fone (11) 3315-2000 - FAX (11) 227-8183



## ANEXO 02

### MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### **Estudo de Bioequivalência entre o Pantoprazol comprimido de 40 mg MEDLEY S. A. Indústria Farmacêutica *versus* Pantoprazol comprimido de 40 mg BYK Química e Farmacêutica Ltda (Pantozol®)**

Responsável: Prof. Dr. José Pedrazzoli Júnior  
R.G. 7.631.665 C.P.F. 059.163.468/67  
Av. São Francisco de Assis 218 fone 4034 8134  
Bragança Paulista

O abaixo-assinado (nome completo, idade, RG, endereço)

declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como voluntário do projeto de pesquisa supra-citado, de responsabilidade do médico José Pedrazzoli Jr. do HUSF. O abaixo-assinado está ciente que:

i - O objetivo da pesquisa é verificar se o medicamento Pantoprazol comprimido de 40 mg, um bloqueador de secreção ácida do estômago produzido pela Medley S. A. Indústrias Químicas é bioequivalente ao produzido pela BYK Química e Farmacêutica Ltda.

ii - Durante o estudo, deverá permanecer dois períodos de 24 horas internado no HUSF, com intervalo de pelo menos 2 dias. Nestas ocasiões será administrado 1 comprimido de 40 mg de Pantoprazol Medley S. A. Indústrias Químicas ou BYK Química e Farmacêutica Ltda por via oral e coletadas várias amostras de sangue em cada período.

iii - A participação neste estudo não lhe acarretará nenhum benefício terapêutico.

iv - O Pantoprazol pode causar reações de hipersensibilidade que incluem rash cutâneo, urticária e angioedema. O tratamento com Pantoprazol pode, ocasionalmente, levar ao aparecimento de dores de cabeça ou diarreia. Náuseas, queixas abdominais, flatulência, erupções cutâneas, prurido e vertigem foram raramente observados. Em caso isolados, houve relato de formação de edema, febre, depressão e distúrbios visuais (turvação visual). Além dos efeitos citados, a administração de qualquer medicamento pode causar reações idiossincráticas imprevisíveis.

v - Será submetido aos seguintes exames laboratoriais: hemograma, ácido úrico, colesterol total e triglicérides, transaminases, fosfatase alcalina, bilirrubina total, proteínas totais, creatinina, glicemia, sorologias para HIV, hepatite B e C e urina I. As voluntárias do sexo feminino serão também submetidas à determinação dos níveis sangüíneos de Beta HCG para descartar a possibilidade de gravidez, antes e após o estudo. Haverá a necessidade da realização de um eletrocardiograma (ECG) prévio ao estudo. Todos os

exames, exceto o ECG, as sorologias para hepatite B, C e HIV e Urina I serão realizados também após o estudo.

vi - Obteve todas as informações necessárias para poder decidir conscientemente sobre a participação do referido ensaio clínico.

vii - Está livre para interromper a participação no ensaio clínico a qualquer momento, a não ser que esta interrupção seja contraindicada por motivo médico.

viii - A interrupção não causará prejuízo ao seu atendimento, cuidado e tratamento pela equipe do HUSF.

ix - Os resultados obtidos durante este ensaio serão mantidos em sigilo, e o HUSF não identificará o voluntário por ocasião da exposição e/ou publicação dos mesmos.

x - Caso surja alguma intercorrência, deverá procurar o serviço de Pronto Socorro do HUSF e solicitar que o mesmo contacte o médico responsável pelo ensaio clínico.

xi - Poderá contactar o Comitê de Ética em Pesquisa para apresentar recursos ou reclamações em relação ao ensaio clínico (fone 4034 8442).

xii - É condição indispensável para participação no ensaio clínico que esteja em boa saúde, e portanto, não esteja no momento sob tratamento médico ou fazendo uso de quaisquer drogas ou medicações.

xiii - será ressarcido pelo tempo dispendido durante o estudo em R\$ 250,00 (duzentos e cinquenta reais)

xiv - durante e até 11 meses após a realização deste estudo o voluntário está coberto por um seguro de vida, em relação a eventuais efeitos adversos que possam ter se originado da administração do Pantoprazol.

xv. a coleta de sangue por tempos prolongados, por intermédio de uma única veia, pode levar à uma inflamação da mesma (tromboflebite) com dor e inchaço locais

xvi - poderá contatar o responsável pelo estudo, sempre que necessário pelo telefone (0XX11) 4034 8134 ou (0XX19) 3235 2883.

xvii - este termo de consentimento livre e esclarecido constará de 3 vias, sendo uma delas entregue ao voluntário.

xviii - este estudo está sendo patrocinado pela Medley S. A. Indústria Farmacêutica.

Bragança Paulista, de de 200 .

Assinatura do Voluntário

Prof. Dr. José Pedrazzoli Júnior

**ANEXO 03**  
**LISTA DE RANDOMIZAÇÃO**

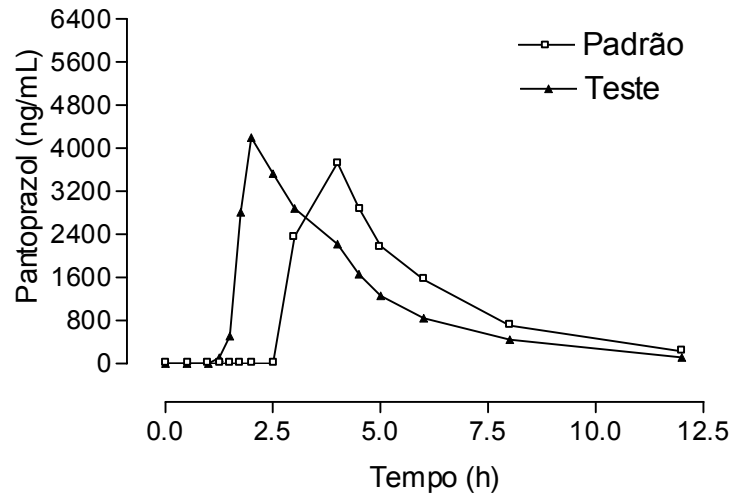
<b>VOLUNTÁRIO</b>	<b>SEXO</b>	<b>1ª FASE</b>	<b>2ª FASE</b>
1	F	B	A
2	F	B	A
3	M	A	B
4	M	A	B
5	F	B	A
6	F	A	B
7	F	B	A
8	F	B	A
9	M	A	B
10	M	B	A
11	F	A	B
12	M	B	A
13	F	B	A
14	M	A	B
15	M	B	A
16	F	A	B
17	F	A	B
18	M	B	A
19	M	A	B
20	F	A	B
21	M	B	A
22	M	A	B
23	M	B	A
24	F	A	B
25	F	B	A
26	M	A	B

F= Feminino; M= Masculino;

A= Pantoprazol BYK (Pantozol®); B= Pantoprazol Medley

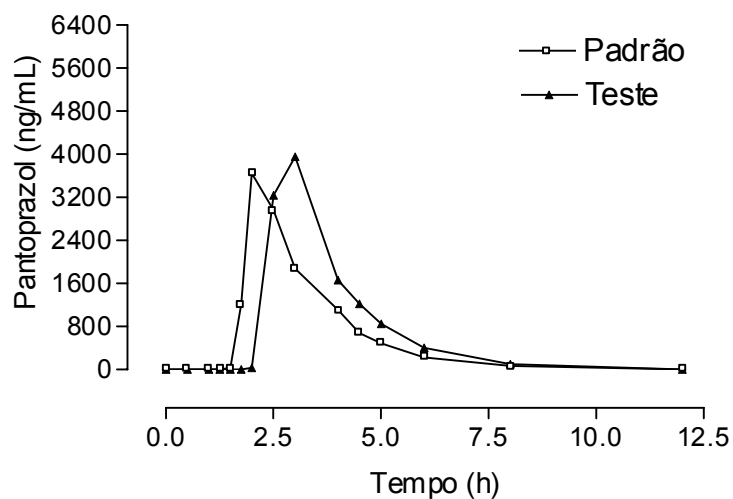
## ANEXO 04

Voluntário 1



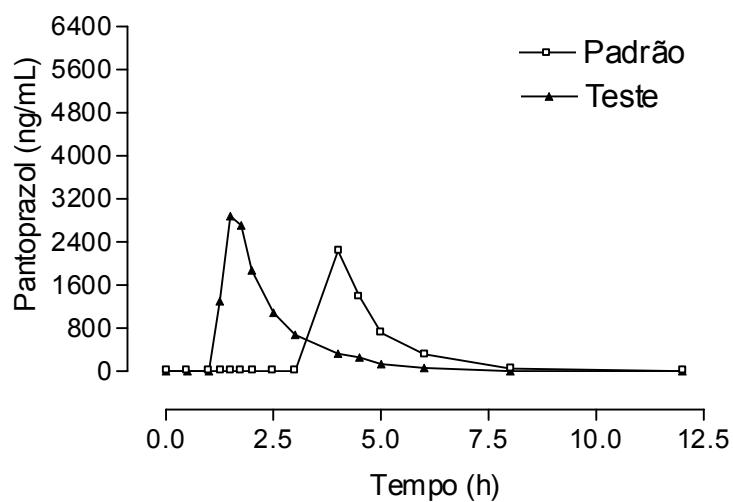
Parâmetros Farmacocinéticos	Pantoprazol	
	Medley (Teste)	Pantozol <sup>®</sup> ( Padrão)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	2	4
<b>C<sub>max</sub> (ng*ml<sup>-1</sup>)</b>	4200.35	3732.34
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	2.03	2.15
<b>ASC<sub>0-12h</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	12399.04	12240.12
<b>ASC<sub>0-∞</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	12729.28	12947.35

# Voluntário 2



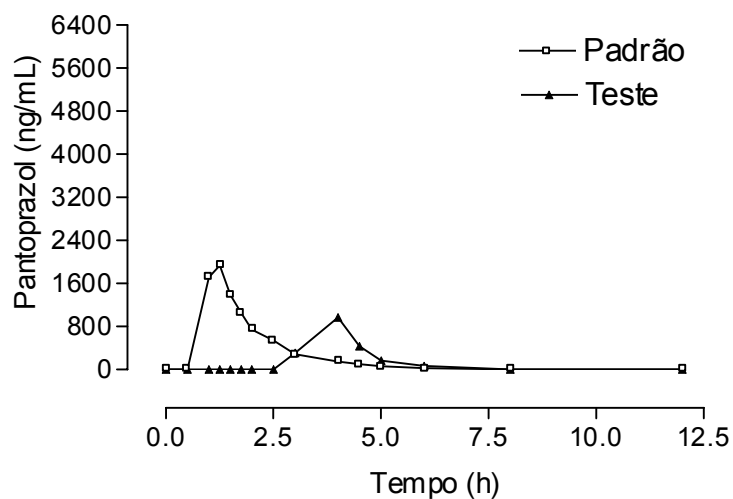
Parâmetros Farmacocinéticos	Pantoprazol	
	Medley (Teste)	Pantozol <sup>®</sup> ( Padrão)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	3	2
<b>C<sub>max</sub> (ng*ml<sup>-1</sup>)</b>	3952.73	3647.7
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	0.98	1.04
<b>ASC<sub>0-12h</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	7742.61	6524.04
<b>ASC<sub>0-∞</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	7683.41	6491.09

Voluntário 3



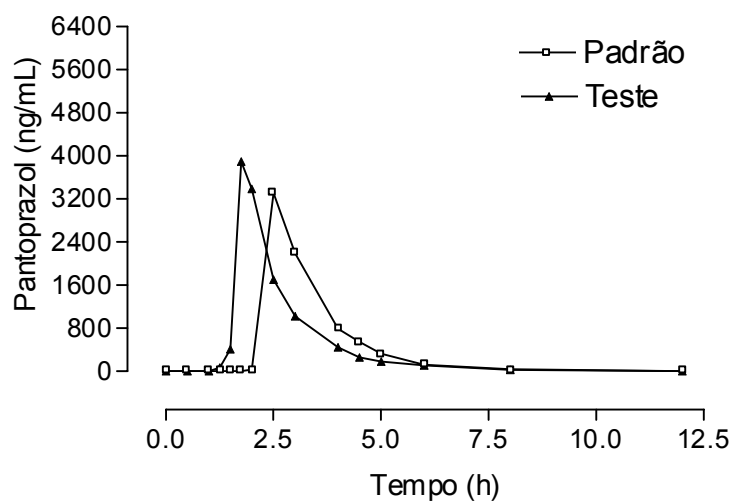
Parâmetros Farmacocinéticos	Pantoprazol	
	Medley (Teste)	Pantozol <sup>®</sup> ( Padrão)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	1.5	4
<b>C<sub>max</sub> (ng*ml<sup>-1</sup>)</b>	2882.93	2235.85
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	0.82	0.78
<b>ASC<sub>0-12h</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	3994.6	3395.19
<b>ASC<sub>0-∞</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	4006.08	3351.23

# Voluntário 4



Parâmetros Farmacocinéticos	Pantoprazol	
	Medley (Teste)	Pantozol <sup>®</sup> ( Padrão)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	4	1.25
<b>C<sub>max</sub> (ng*ml<sup>-1</sup>)</b>	968.57	1932.26
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	0.52	0.78
<b>ASC<sub>0-12h</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	1373.32	2727.32
<b>ASC<sub>0-∞</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	1356.42	2730.48

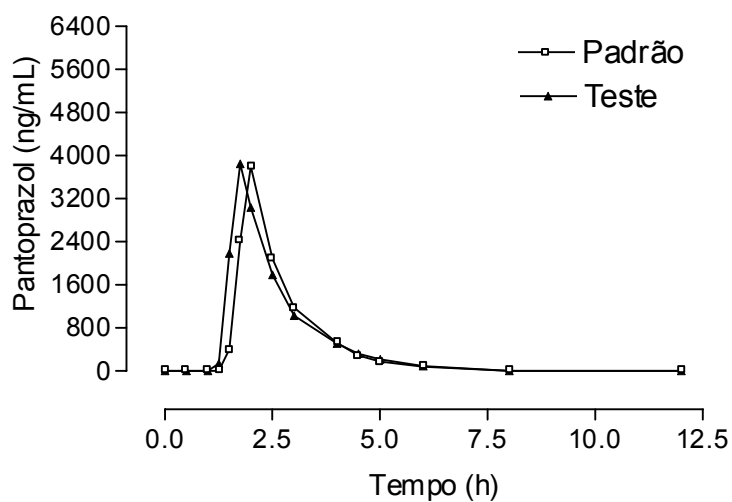
Voluntário 5



Parâmetros Farmacocinéticos	Pantoprazol	
	Medley (Teste)	Pantozol <sup>®</sup> ( Padrão)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	1.75	2.5
<b>C<sub>max</sub> (ng*ml<sup>-1</sup>)</b>	3898	3308.91
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	1.11	0.82
<b>ASC<sub>0-12h</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	4699.1	4534.43
<b>ASC<sub>0-∞</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	4687.7	4505.11

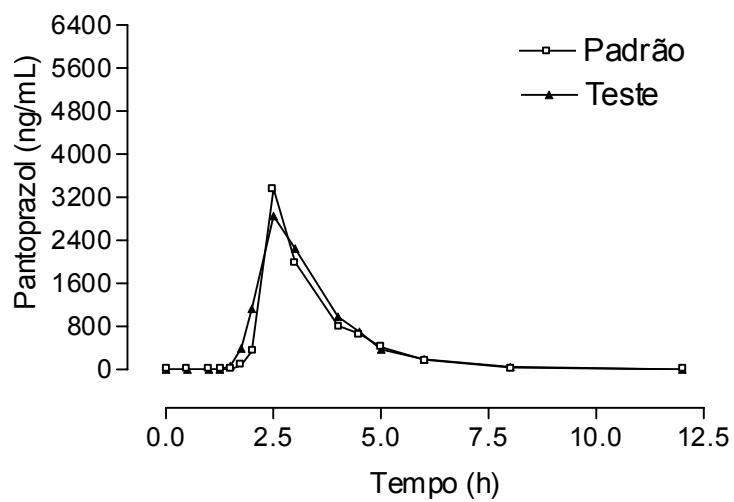


Voluntário 6



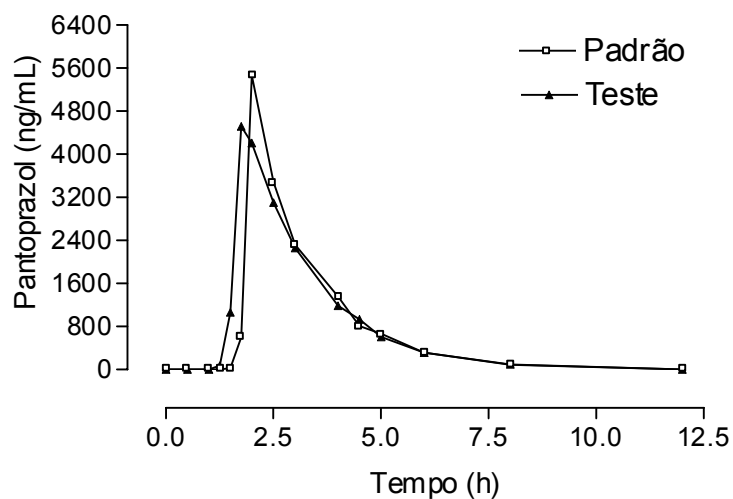
Parâmetros Farmacocinéticos	Pantoprazol	
	Medley (Teste)	Pantozol <sup>®</sup> ( Padrão)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	1.75	2
<b>C<sub>max</sub> (ng*ml<sup>-1</sup>)</b>	3851.23	3800.42
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	0.83	0.74
<b>ASC<sub>0-12h</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	5098.62	4718.76
<b>ASC<sub>0-∞</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	5116.42	4723.72

# Voluntário 7



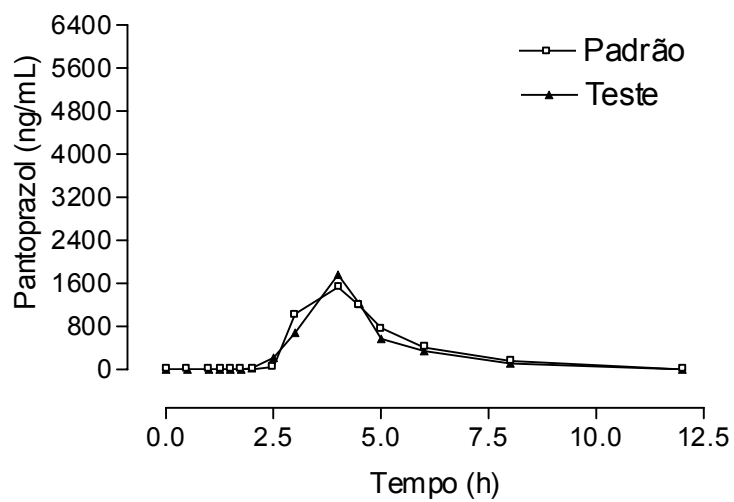
Parâmetros Farmacocinéticos	Pantoprazol	
	Medley (Teste)	Pantozol <sup>®</sup> ( Padrão)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	2.5	2.5
<b>C<sub>max</sub> (ng*ml<sup>-1</sup>)</b>	2852.52	3361.24
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	1	0.87
<b>ASC<sub>0-12h</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	5302.91	4808.77
<b>ASC<sub>0-∞</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	5276.55	4780.22

# Voluntário 8



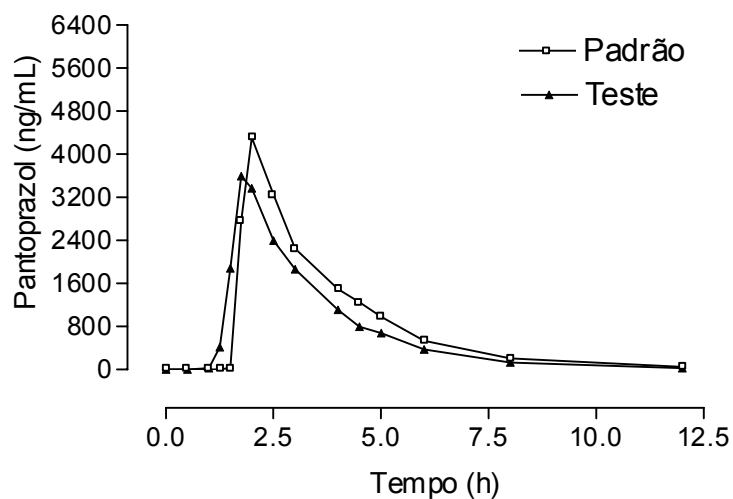
Parâmetros Farmacocinéticos	Pantoprazol	
	Medley (Teste)	Pantozol <sup>®</sup> ( Padrão)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	1.75	2
<b>C<sub>max</sub> (ng*ml<sup>-1</sup>)</b>	4518.66	5464.56
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	1.14	1.06
<b>ASC<sub>0-12h</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	8667.48	8200.89
<b>ASC<sub>0-∞</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	8632.92	8156.11

# Voluntário 9



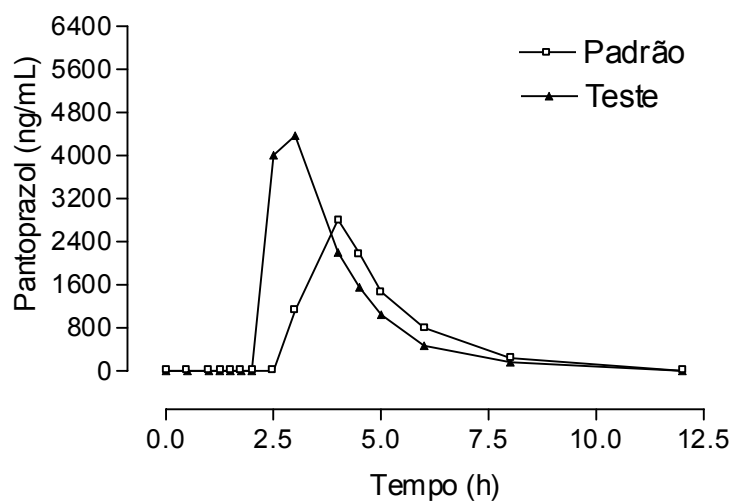
Parâmetros Farmacocinéticos	Pantoprazol	
	Medley (Teste)	Pantozol <sup>®</sup> ( Padrão)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	4	4
<b>C<sub>max</sub> (ng*ml<sup>-1</sup>)</b>	1764.38	1531.98
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	1.3	1.36
<b>ASC<sub>0-12h</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	3786.76	4165.91
<b>ASC<sub>0-∞</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	3772.85	4159.25

# Voluntário 10



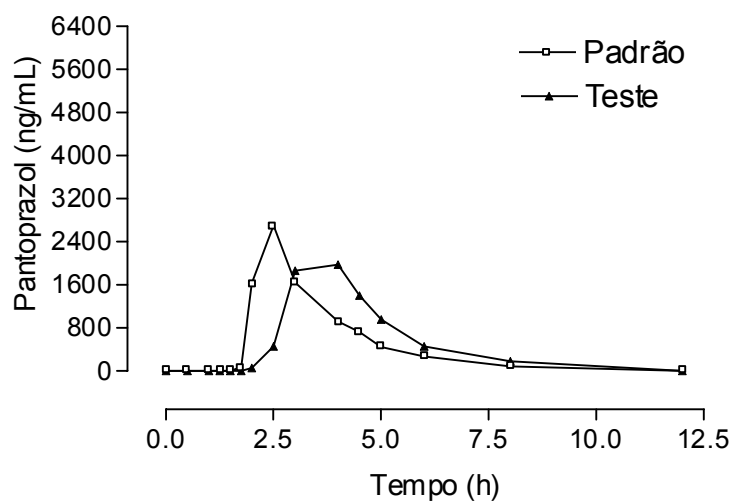
Parâmetros Farmacocinéticos	Pantoprazol	
	Medley (Teste)	Pantozol <sup>®</sup> ( Padrão)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	1.75	2
<b>C<sub>max</sub> (ng*ml<sup>-1</sup>)</b>	3594.02	4309.01
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	1.4	1.59
<b>ASC<sub>0-12h</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	7926.99	9461.59
<b>ASC<sub>0-∞</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	7978.72	9581.41

Voluntário 11



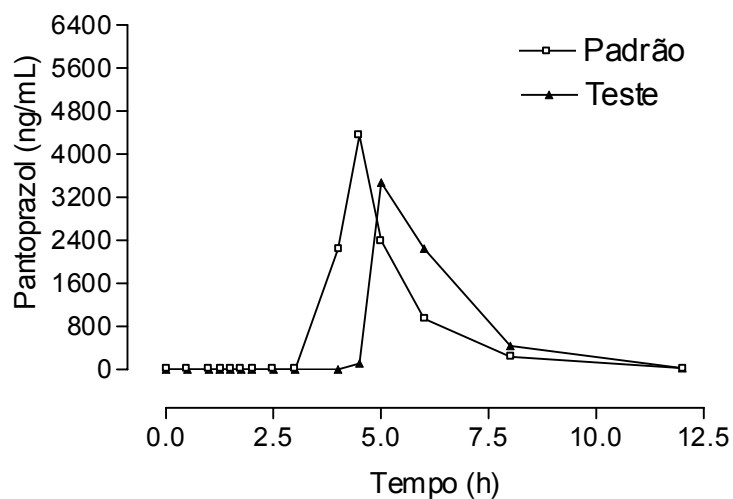
Parâmetros Farmacocinéticos	Pantoprazol	
	Medley (Teste)	Pantozol <sup>®</sup> ( Padrão)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	3	4
<b>C<sub>max</sub> (ng*ml<sup>-1</sup>)</b>	4368.61	2810.46
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	1.03	1.14
<b>ASC<sub>0-12h</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	9457.56	6911.63
<b>ASC<sub>0-∞</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	9375.22	6827.77

# Voluntário 12



Parâmetros Farmacocinéticos	Pantoprazol	
	Medley (Teste)	Pantozol <sup>®</sup> ( Padrão)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	4	2.5
<b>C<sub>max</sub> (ng*ml<sup>-1</sup>)</b>	1974.01	2702.83
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	1.16	1.27
<b>ASC<sub>0-12h</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	5690.82	5173.65
<b>ASC<sub>0-∞</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	5630.63	5159.1

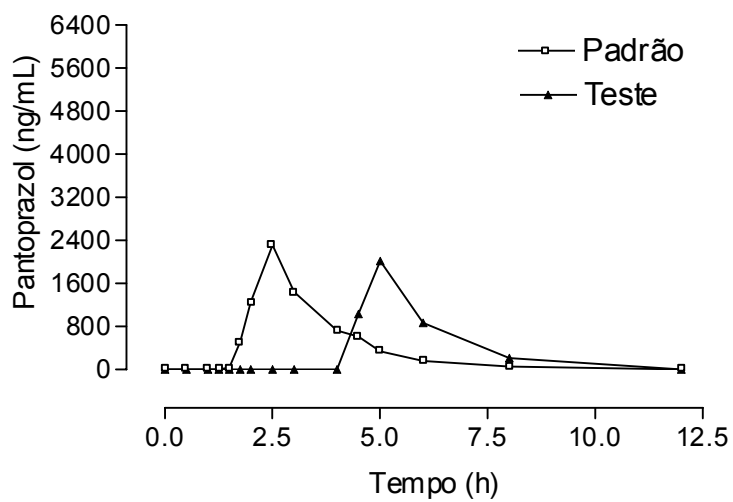
### Voluntário 13



Parâmetros Farmacocinéticos	Pantoprazol	
	Medley (Teste)	Pantozol <sup>®</sup> ( Padrão)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	5	4.5
<b>C<sub>max</sub> (ng*ml<sup>-1</sup>)</b>	3475.7	4350.52
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	1	1.17
<b>ASC<sub>0-12h</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	6584.72	7382.88
<b>ASC<sub>0-∞</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	6627.21	7426.93

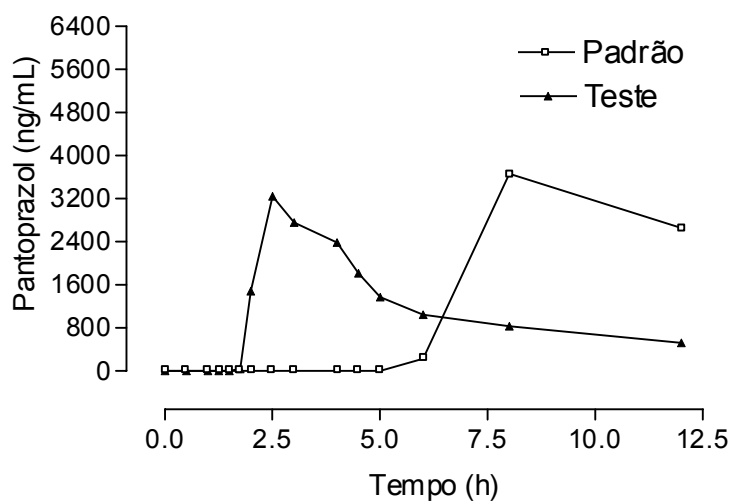


# Voluntário 14

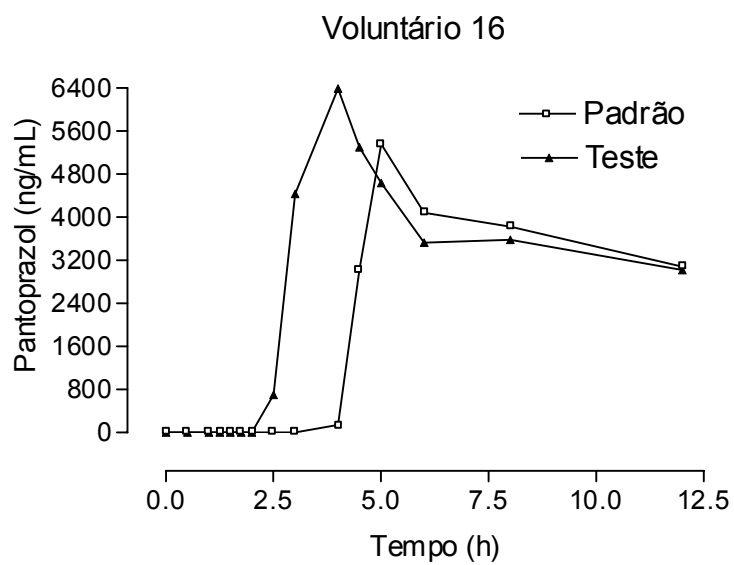


Parâmetros Farmacocinéticos	Pantoprazol	
	Medley (Teste)	Pantozol <sup>®</sup> ( Padrão)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	5	2.5
<b>C<sub>max</sub> (ng*ml<sup>-1</sup>)</b>	2017.89	2313.66
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	0.93	1.01
<b>ASC<sub>0-12h</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	3748.03	4266.38
<b>ASC<sub>0-∞</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	3608.73	4236.95

# Voluntário 15

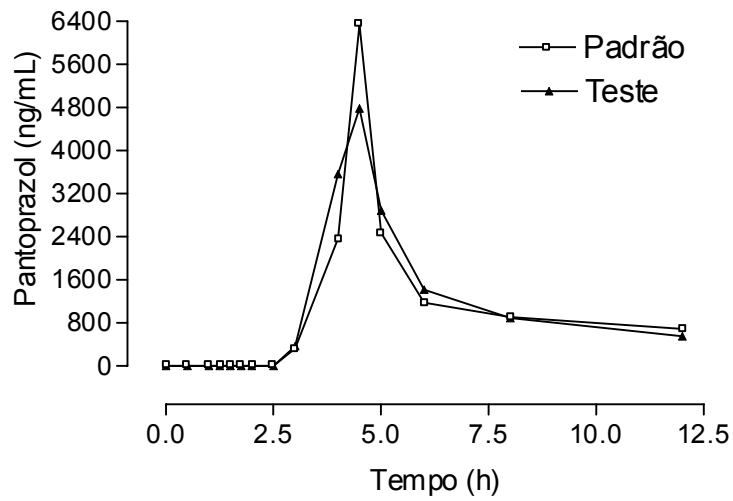


Parâmetros Farmacocinéticos	Pantoprazol	
	Medley (Teste)	Pantozol <sup>®</sup> ( Padrão)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	1.5	4.5
<b>C<sub>max</sub> (ng*ml<sup>-1</sup>)</b>	3246.14	3663.07
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	1.29	1.35
<b>ASC<sub>0-12h</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	7031.22	6589.82
<b>ASC<sub>0-∞</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	7015.98	6696.94



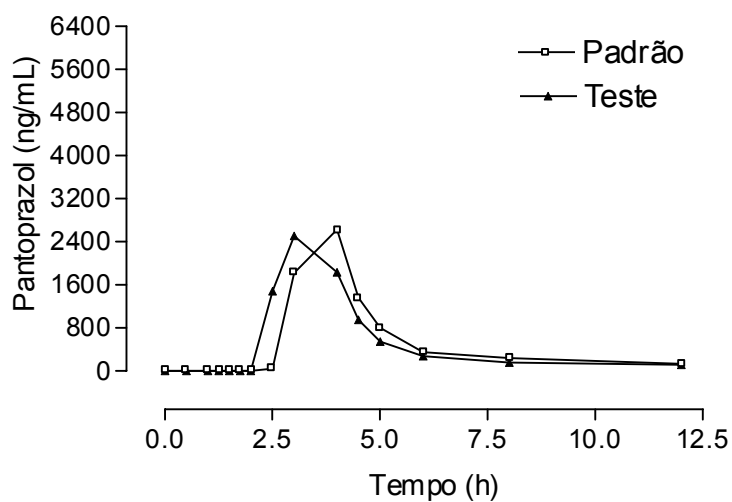
Parâmetros Farmacocinéticos	Pantoprazol	
	Medley (Teste)	Pantozol <sup>®</sup> ( Padrão)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	2	3
<b>C<sub>max</sub> (ng*ml<sup>-1</sup>)</b>	6388.95	5358.67
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	2.85	2.26
<b>ASC<sub>0-12h</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	23451.46	19754.86
<b>ASC<sub>0-∞</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	25279.45	20889.13

Voluntário 17



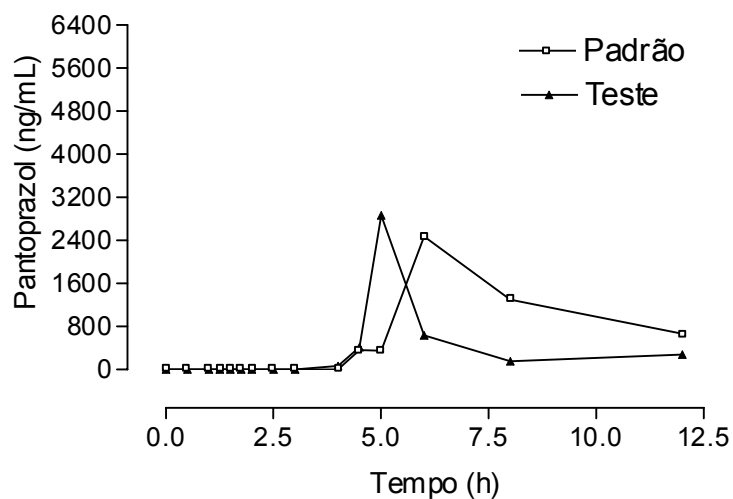
Parâmetros Farmacocinéticos	Pantoprazol	
	Medley (Teste)	Pantozol <sup>®</sup> ( Padrão)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	2.5	2.5
<b>C<sub>max</sub> (ng*ml<sup>-1</sup>)</b>	4786.77	6345.83
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	0.94	0.91
<b>ASC<sub>0-12h</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	8256.8	8053.64
<b>ASC<sub>0-∞</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	8218.24	8013.38

# Voluntário 18



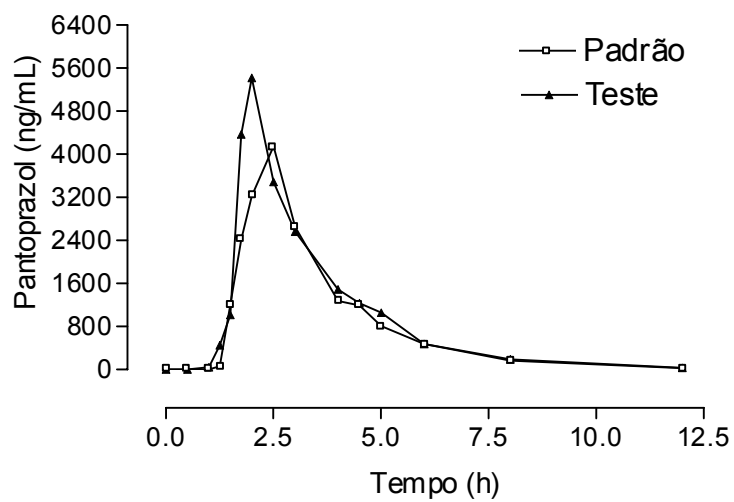
Parâmetros Farmacocinéticos	Pantoprazol	
	Medley (Teste)	Pantozol <sup>®</sup> ( Padrão)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	1.75	2
<b>C<sub>max</sub> (ng*ml<sup>-1</sup>)</b>	2511.11	2630.08
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	0.99	0.79
<b>ASC<sub>0-12h</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	3083.68	3227.97
<b>ASC<sub>0-∞</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	3059.7	3237.03

# Voluntário 19



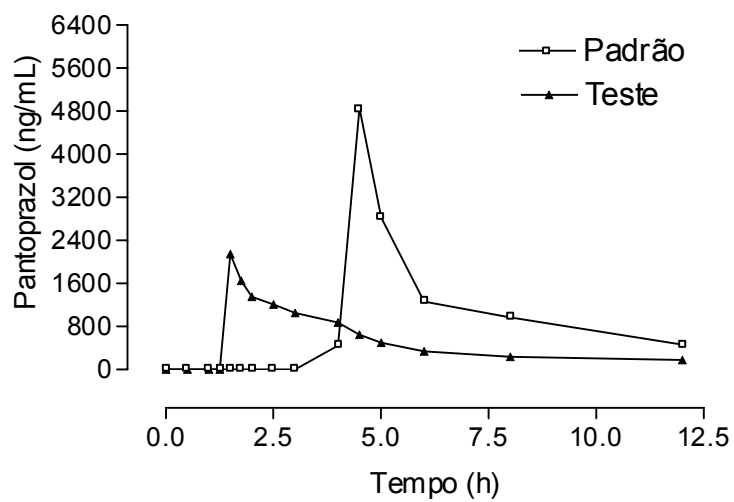
Parâmetros Farmacocinéticos	Pantoprazol	
	Medley (Teste)	Pantozol <sup>®</sup> ( Padrão)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	3	4
<b>C<sub>max</sub> (ng*ml<sup>-1</sup>)</b>	2864.51	2473.39
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	0.6	0.86
<b>ASC<sub>0-12h</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	3292.01	3832.15
<b>ASC<sub>0-∞</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	3111.66	3789.7

Voluntário 20



Parâmetros Farmacocinéticos	Pantoprazol	
	Medley (Teste)	Pantozol <sup>®</sup> ( Padrão)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	2	2.5
<b>C<sub>max</sub> (ng*ml<sup>-1</sup>)</b>	5420.34	4150.5
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	1.54	1.47
<b>ASC<sub>0-12h</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	10788.43	9371.66
<b>ASC<sub>0-∞</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	10859.99	9433.32

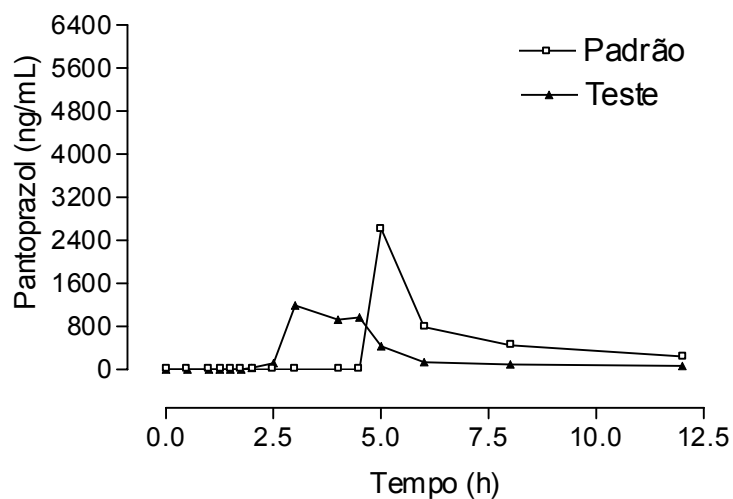
Voluntário 21



Parâmetros Farmacocinéticos	Pantoprazol	
	Medley (Teste)	Pantozol <sup>®</sup> ( Padrão)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	0.5	2.5
<b>C<sub>max</sub> (ng*ml<sup>-1</sup>)</b>	2146.75	4858.1
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	1.35	1.11
<b>ASC<sub>0-12h</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	4404.47	6894.52
<b>ASC<sub>0-∞</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	4402.05	6865.87

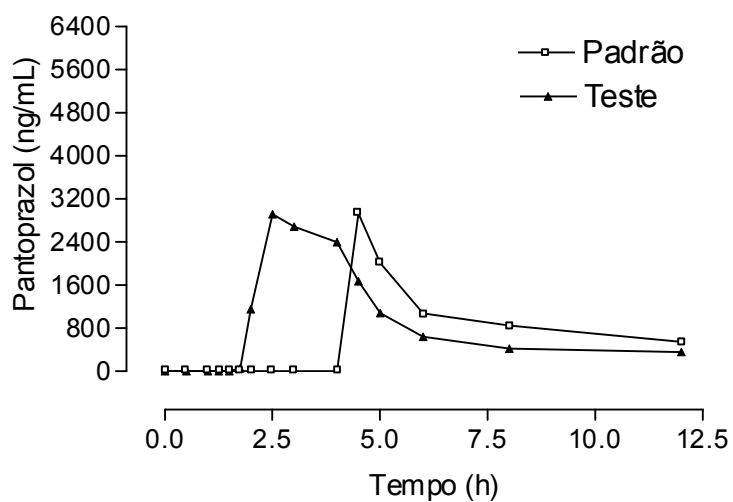


# Voluntário 22



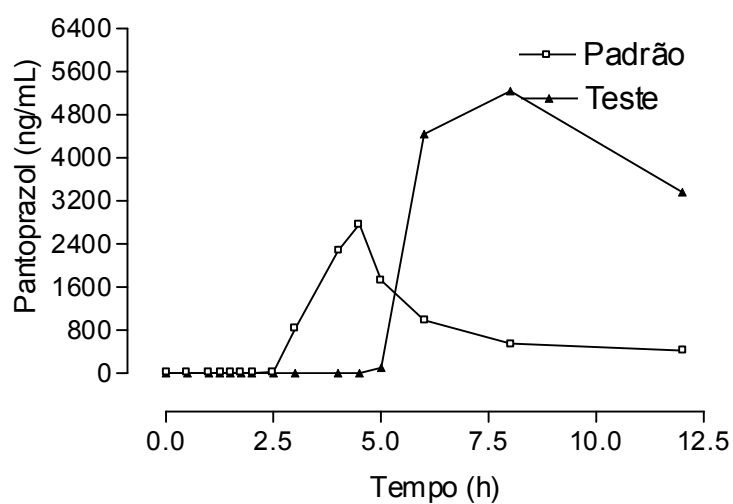
Parâmetros Farmacocinéticos	Pantoprazol	
	Medley (Teste)	Pantozol <sup>®</sup> ( Padrão)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	1.75	3
<b>C<sub>max</sub> (ng*ml<sup>-1</sup>)</b>	1192.95	2618.21
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	0.9	0.62
<b>ASC<sub>0-12h</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	1651.79	2902.76
<b>ASC<sub>0-∞</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	1704.04	2892.73

Voluntário 23



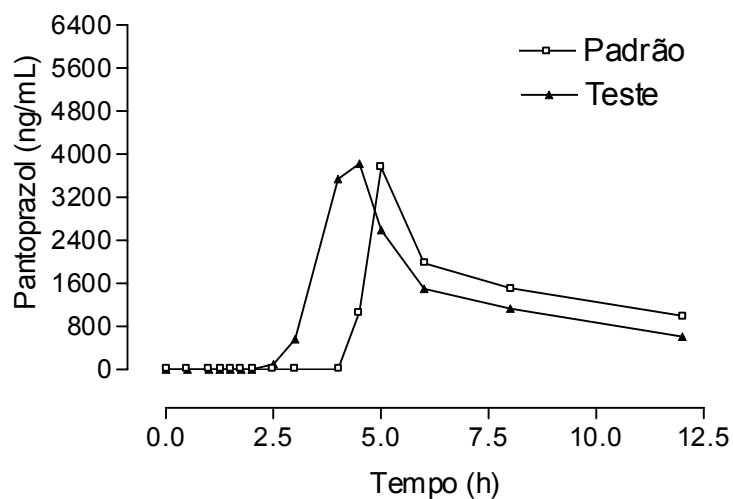
Parâmetros Farmacocinéticos	Pantoprazol	
	Medley (Teste)	Pantozol <sup>®</sup> ( Padrão)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	1.5	2.5
<b>C<sub>max</sub> (ng*ml<sup>-1</sup>)</b>	2917.28	2929.22
<b>T<sub>1/2</sub> (h)</b>	1.24	1.02
<b>ASC<sub>0-12h</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	5636.45	5073.33
<b>ASC<sub>0-∞</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	5622.59	5035.71

Voluntário 24



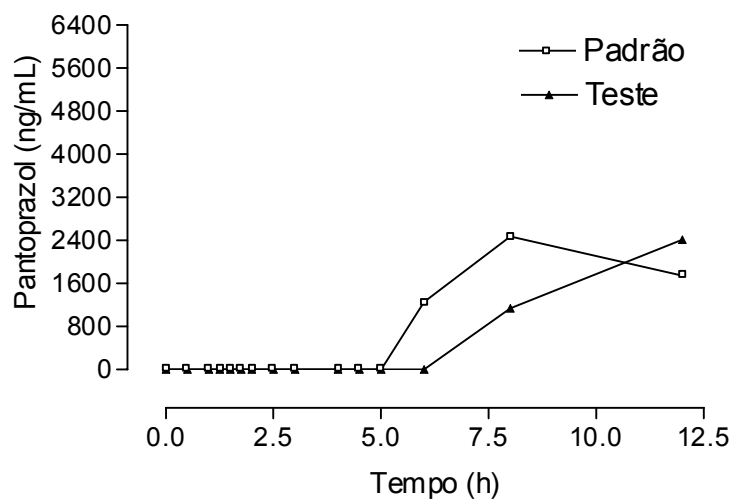
Parâmetros Farmacocinéticos	Pantoprazol	
	Medley (Teste)	Pantozol <sup>®</sup> ( Padrão)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	4.5	2.5
<b>C<sub>max</sub> (ng*ml<sup>-1</sup>)</b>	5239.13	2767.74
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	2.68	1.17
<b>ASC<sub>0-12h</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	16297.03	5542.44
<b>ASC<sub>0-∞</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	18113.05	5519.97

Voluntário 25



Parâmetros Farmacocinéticos	Pantoprazol	
	Medley (Teste)	Pantozol <sup>®</sup> ( Padrão)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	2.5	3
<b>C<sub>max</sub> (ng*ml<sup>-1</sup>)</b>	3825.33	3752.68
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	1.14	0.98
<b>ASC<sub>0-12h</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	8136.78	7095.69
<b>ASC<sub>0-∞</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	8101.67	7025.88

Voluntário 26



Parâmetros Farmacocinéticos	Pantoprazol	
	Medley (Teste)	Pantozol <sup>®</sup> ( Padrão)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	5	4.5
<b>C<sub>max</sub> (ng*ml<sup>-1</sup>)</b>	2415.66	2474.54
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	0.89	0.84
<b>ASC<sub>0-12h</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	4216.32	4573.73
<b>ASC<sub>0-∞</sub> (ng*h*ml<sup>-1</sup>)</b>	4053.97	4460.32

Valores individuais das concentrações plasmáticas de pantoprazol em voluntários que receberam Pantozol® (BYK).

	Tempo (h)	0	0,5	1	1,25	1,5	1,75	2	2,5
1	pantozol	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0094	0,6960	4,4767
2	pantozol	0,0000	0,0000	0,0000	0,1625	3,0113	3,5269	2,7963	1,4675
3	pantozol	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
4	pantozol	0,0000	0,0000	0,0063	1,2646	3,2105	2,8468	2,4236	1,5815
5	pantozol	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0883	0,4528	3,2639
7	pantozol	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0761	1,0753	1,6986	1,3104
8	pantozol	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,8876	4,6549	3,4942
9	pantozol	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,2900
10	pantozol	0,0000	0,0000	0,1480	1,9016	2,2908	1,8462	1,3092	0,7487
11	pantozol	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0184	0,6542	2,6135	2,3997
13	pantozol	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0881	0,3954	1,2025	0,7989
14	pantozol	0,0000	0,0000	0,0058	0,7856	3,8985	4,9480	3,7939	1,8160
15	pantozol	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
16	pantozol	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0228	0,9035	3,1115
17	pantozol	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,2336	0,7833	4,7465
18	pantozol	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,1960	0,8620	3,2949
19	pantozol	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0879	1,7123	3,8236	1,8058
20	pantozol	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,1006	0,6063	3,8989
21	pantozol	0,0000	0,0000	0,7182	5,6474	4,2520	3,4031	2,6307	2,0000
22	pantozol	0,0000	0,0000	0,7896	3,9555	4,4336	3,1253	2,6086	1,6079
24	pantozol	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5383	2,6065	4,7473	2,9555
25	pantozol	0,0000	0,0000	0,0000	0,2160	3,2873	4,1761	3,4937	2,5446
26	pantozol	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0086	0,1053	3,3855
Mean		0,0000	0,0000	0,0725	0,6058	1,0953	1,4288	1,8350	2,2173
SD (±)		0,0	0,0	0,2	1,4	1,7	1,6	1,5	1,4
C.V. (%)		-	-	299,9	236,1	152,1	111,1	83,4	61,8

**Valores individuais das concentrações plasmáticas de pantoprazol em voluntários que receberam Pantoprazol (Medley).**

	Tempo (h)	0	0,5	1	1,25	1,5	1,75	2	2,5	3		
1	pantoprazol	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0180	3,8594	2,9741	2,6872	2,4377
2	pantoprazol	0,0000	0,0175	0,0000	0,0000	0,0000	0,0156	2,2340	1,5380	0,8282	0,5086	0,3689
3	pantoprazol	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,5502	3,9438	3,0295	1,8438	0,9093	0,8018	0,6475
4	pantoprazol	0,0000	0,0000	0,0000	0,0073	1,2937	2,0306	1,7040	1,0989	0,8172	0,5893	0,4912
5	pantoprazol	0,0000	0,0000	0,6842	2,3712	1,7074	1,2956	1,1708	1,0290	0,6844	0,6293	0,4583
7	pantoprazol	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0698	1,0101	0,8443	0,6061	0,5114	0,5881
8	pantoprazol	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0102	0,0358	1,3605	1,1666	0,8711	0,7241	0,5350
9	pantoprazol	0,0000	0,0000	0,0000	0,0063	0,0232	0,3590	0,9320	0,9680	0,8881	0,7204	0,5605
10	pantoprazol	0,0000	0,0000	2,6882	2,7423	2,7627	2,6729	2,5394	2,3401	1,9692	1,7448	1,4042
11	pantoprazol	0,0000	0,0000	0,0058	0,0512	0,0816	0,3378	0,9789	0,8405	0,7810	0,8298	0,7854
13	pantoprazol	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0070	0,0947	0,1764	1,1240	0,7948	0,4771	0,3643
14	pantoprazol	0,0000	3,5928	2,7863	2,6871	2,8584	2,3182	2,1355	1,4985	1,0893	0,5156	0,5073
15	pantoprazol	0,0000	0,0000	0,0000	0,0249	1,4013	2,5314	2,2188	1,5366	0,9007	0,7522	0,4869
16	pantoprazol	0,0000	0,0000	0,0000	0,7448	2,4967	1,9950	1,8292	1,5134	1,3615	1,3941	1,3020
17	pantoprazol	0,0000	0,0000	2,8436	1,9255	1,5415	1,2528	0,9722	0,6632	0,3879	0,2454	0,1903
18	pantoprazol	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0303	0,0747	2,2374	1,2545	0,9437	0,7947
19	pantoprazol	0,0126	4,7097	3,0852	2,5446	2,3115	1,7620	1,3945	0,8337	0,5414	0,4463	0,3103
20	pantoprazol	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,3839	2,6098	2,2486
21	pantoprazol	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	3,4879	2,2741	1,4989	1,1673
22	pantoprazol	0,0000	3,7853	2,2965	1,8369	1,4954	1,3202	1,1108	0,8794	0,6749	0,5550	0,4305
24	pantoprazol	0,0000	0,1788	2,0226	2,0997	2,0432	2,0777	1,9084	1,6852	1,4940	1,3659	1,0234
25	pantoprazol	0,0000	0,0000	0,5025	2,4164	1,9019	1,5712	1,3008	1,0145	0,7579	0,7119	0,5815
26	pantoprazol	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0451	0,0783	0,5919	1,8356	1,9178	1,7951	1,5220
<b>Mean</b>		<b>0,0005</b>	<b>0,5341</b>	<b>0,7354</b>	<b>0,8460</b>	<b>1,0231</b>	<b>1,1214</b>	<b>1,2474</b>	<b>1,4712</b>	<b>1,0940</b>	<b>1,0025</b>	<b>0,8350</b>
<b>SD (±)</b>		<b>0,0</b>	<b>1,4</b>	<b>1,2</b>	<b>1,1</b>	<b>1,1</b>	<b>1,1</b>	<b>0,9</b>	<b>0,9</b>	<b>0,6</b>	<b>0,7</b>	<b>0,6</b>
<b>C.V. (%)</b>		<b>479,6</b>	<b>261,4</b>	<b>159,4</b>	<b>134,0</b>	<b>103,5</b>	<b>102,0</b>	<b>69,4</b>	<b>59,4</b>	<b>58,9</b>	<b>66,9</b>	<b>71,5</b>

**Parâmetros farmacocinéticos individuais para voluntários que receberam Pantozol® (BYK) ou Pantoprazol (Medley).**

Voluntários	T paired (h)	AUC0-Tlast (paired)	AUC0-inf	% AUC0-inf (extrapolated)	Tlast (h)	AUC0-Tlast	% AUC0-inf (extrapolated)	AUC0-all-linear	Cmax	Tmax (h)	T1/2 (h)	Ke (1/h)
1-Pantozol	12	10,1384	10,3318	1,871890668	12	10,1384	1,8717	10,3304	4,4767	2,5	1,804	0,3842
1-Pantoprazol	12	11,1713	11,3532	1,602191453	12	11,1713	1,6019	11,4672	3,8594	2,5	1,5738	0,4404
2-Pantozol	8	4,5302	4,5488	0,40889905	8	4,5302	0,4086	4,6397	3,5269	1,75	0,7954	0,8715
2-Pantoprazol	8	2,9069	3,0343	4,198661965	12	3,0059	0,9355	3,0692	2,234	2	1,9103	0,3629
3-Pantozol	8	2,8226	2,8906	2,352452778	12	2,881	0,3317	2,944	1,8005	3	1,1658	0,5946
3-Pantoprazol	8	4,9691	4,9992	0,602096335	8	4,9691	0,6013	5,0938	3,9438	1,75	0,9178	0,7552
4-Pantozol	12	5,7099	5,7208	0,190532793	12	5,7099	0,1915	5,7843	3,2105	1,5	1,2872	0,5385
4-Pantoprazol	12	3,7731	3,7859	0,338096622	12	3,7731	0,3398	3,8339	2,0306	1,75	1,3112	0,5286
5-Pantozol	8	3,891	3,9624	1,801938219	8	3,891	1,8013	4,0547	3,2639	2,5	1,2431	0,5576
5-Pantoprazol	8	3,9239	4,0932	4,136128213	12	4,047	1,1307	4,0762	2,3712	1,25	1,4582	0,4754
6-Pantozol	7	2,6961	2,7058	0,358489171	7	2,6961	0,36	2,7538	2,1125	1,75	0,726	0,9547
6-Pantoprazol	7	2,8117	2,831	0,681737902	7	2,8117	0,6804	2,8522	2,4177	1,25	1,1609	0,5971
7-Pantozol	8	2,4748	2,4823	0,302139145	8	2,4748	0,3041	2,5248	1,6986	2	0,7695	0,9008
7-Pantoprazol	8	2,1603	2,1861	1,180183889	8	2,1603	1,1796	2,2225	1,0101	2	0,8593	0,8066
8-Pantozol	8	8,9266	9,5649	6,673357798	12	9,4467	1,2359	9,6342	4,6549	2	1,6553	0,4187
8-Pantoprazol	8	2,7198	2,7727	1,907887619	8	2,7198	1,9082	2,8084	1,3605	2	1,1013	0,6294
9-Pantozol	12	6,8455	6,9067	0,88609611	12	6,8455	0,8873	6,9813	3,5277	3	1,5446	0,4488
9-Pantoprazol	12	3,2391	3,3112	2,177458323	12	3,2391	2,1757	3,2808	0,968	2,5	1,7834	0,3887
10-Pantozol	8	3,119	3,1429	0,760444176	8	3,119	0,7599	3,183	2,2908	1,5	1,0819	0,6406
10-Pantoprazol	8	10,5275	11,4127	7,756271522	12	11,2062	1,8093	11,348	2,7627	1,5	1,9008	0,3647
11-Pantozol	12	4,5001	4,5262	0,576642658	12	4,5001	0,5782	4,5727	2,6135	2	1,6642	0,4165
11-Pantoprazol	12	4,0823	4,1168	0,838029538	12	4,0823	0,8374	4,1745	0,9789	2	1,3734	0,5047
12-Pantozol	8	3,4068	3,4229	0,470361389	8	3,4068	0,4691	3,4574	2,3688	1,25	1,0119	0,685
12-Pantoprazol	8	3,7511	3,7644	0,353309956	8	3,7511	0,3547	3,7918	2,0105	0,5	0,9163	0,7565
13-Pantozol	7	1,5249	1,5392	0,929054054	7	1,5249	0,9292	1,5558	1,2025	2	0,8193	0,846
13-Pantoprazol	7	1,792	1,8408	2,651021295	8	1,8188	1,1954	1,876	1,124	2,5	0,8766	0,7907
14-Pantozol	8	6,079	6,1235	0,726708582	8	6,079	0,726	6,2441	4,948	1,75	1,1084	0,6254
14-Pantoprazol	8	7,9233	7,9773	0,676920763	8	7,9233	0,6769	8,0506	3,5928	0,5	1,0455	0,663
15-Pantozol	8	3,5653	3,619	1,483835314	8	3,5653	1,4827	3,7186	2,249	3,5	0,8086	0,8572
15-Pantoprazol	8	4,0912	4,1336	1,025740275	8	4,0912	1,0265	4,1948	2,5314	1,75	0,9427	0,7353



16-Pantozol	8	4,1492	4,2106	1,458224481	8	4,1492	1,4567	4,304	3,1115	2,5	1,0629	0,6521
16-Pantoprazol	8	5,8581	5,9801	2,040099664	12	5,9633	0,2808	6,0285	2,4967	1,5	1,1999	0,5777
17-Pantozol	8	5,7137	5,7443	0,532701983	8	5,7137	0,5311	5,8893	4,7465	2,5	0,7499	0,9243
17-Pantoprazol	8	3,5631	3,5925	0,818371608	8	3,5631	0,8191	3,6268	2,8436	1	1,2069	0,5743
18-Pantozol	8	4,882	4,932	1,01378751	8	4,882	1,0134	5,0241	3,2949	2,5	0,9623	0,7203
18-Pantoprazol	8	3,9601	4,1273	4,051074552	12	4,1109	0,3951	4,2178	2,2374	2,5	1,1533	0,601
19-Pantozol	8	3,7377	3,7486	0,290775223	8	3,7377	0,2913	3,8684	3,8236	2	0,8139	0,8517
19-Pantoprazol	8	6,989	7,0174	0,404708297	8	6,989	0,4055	7,0895	4,7097	0,5	1,0662	0,6501
20-Pantozol	12	6,3248	6,3358	0,173616591	12	6,3248	0,1749	6,4575	3,8989	2,5	1,1461	0,6048
20-Pantoprazol	12	6,238	6,2667	0,457976287	12	6,238	0,4575	6,5102	2,6098	3,5	1,0628	0,6522
21-Pantozol	12	8,0258	8,0418	0,198960432	12	8,0258	0,1983	8,1194	5,6474	1,25	1,3478	0,5143
21-Pantoprazol	12	6,8699	6,9661	1,380973572	12	6,8699	1,381	7,0222	3,4879	2,5	1,6185	0,4283
22-Pantozol	8	6,1492	6,1821	0,532181621	8	6,1492	0,5325	6,2585	4,4336	1,5	1,097	0,6318
22-Pantoprazol	8	6,0071	6,0887	1,340187561	12	6,0725	0,2659	6,1382	3,7853	0,5	1,7002	0,4077
23-Pantozol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23-Pantoprazol	8	4,4482	4,5184	1,553647309	8	4,4482	1,5537	4,6293	3,3504	3	1,0288	0,6737
24-Pantozol	12	7,6798	7,7201	0,522013964	12	7,6798	0,5216	7,8305	4,7473	2	1,4168	0,4892
24-Pantoprazol	12	7,43	7,4685	0,515498427	12	7,43	0,5147	7,5154	2,0997	1,25	1,4885	0,4657
25-Pantozol	12	7,0973	7,1094	0,170197204	12	7,0973	0,171	7,2036	4,1761	1,75	1,1871	0,5839
25-Pantoprazol	12	4,6313	4,6475	0,348574502	12	4,6313	0,3486	4,717	2,4164	1,25	1,2206	0,5679
26-Pantozol	12	8,7313	8,8044	0,830266685	12	8,7313	0,8301	8,9182	3,4954	3	1,4515	0,4775
26-Pantoprazol	12	7,2703	7,4771	2,765778176	12	7,2703	2,7655	7,4047	1,9178	3	1,8518	0,3743

