

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

LUIS HENRIQUE MIGLIORANÇA

**“ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA DE DUAS
FORMULAÇÕES DE FELODIPINA EM PLASMA HUMANO UTILIZANDO
CROMATOGRAFIA LÍQUIDA ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE
MASSAS”**

Orientador: Prof. Dr. Gilberto De Nucci

Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação de Mestrado, apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP, para obtenção do Título de Mestre em Farmacologia do Farmacêutico – Luis Henrique Migliorança.

Campinas, 06 de dezembro de 2005.

*Prof. Dr. Gilberto de Nucci
- Orientador -*

Campinas

2005

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

LUIS HENRIQUE MIGLIORANÇA

**“ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA DE DUAS
FORMULAÇÕES DE FELODIPINA EM PLASMA HUMANO UTILIZANDO
CROMATOGRAFIA LÍQUIDA ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE
MASSAS”**

**Dissertação de Mestrado, apresentada à Pós-
Graduação Da Faculdade de Ciências Médicas
Da Universidade Estadual de Campinas, para
obtenção do título de Mestre em Farmacologia**

Orientador: Prof. Dr. Gilberto De Nucci

Campinas

2005



FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA FACULDADE DE
CIÊNCIAS MÉDICAS UNICAMP

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8º / 6044

M588e Migliorança, Luis Henrique
Estudo de biodisponibilidade relativa de duas formulações de felodipina em plasma humano utilizando cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas. / Luis Henrique Migliorança. Campinas, SP : [s.n.], 2005.

Orientador : Gilberto de Nucci
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Biodisponibilidade. 2. Espectrometria de massas. 3. Cromatografia líquida. I. Nucci, Gilberto de. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

SLP/

UNIDADE BC
Nº CHAMADA TIVN/ICAMP
M588e
V _____ EX _____
TOMBO BC/ 68630
PROC 16-P.00123-06
C _____ B _____
PREÇO 11,00
DATA 01/06/06
Nº CPD _____

BIB ID - 380073



UNICAMP

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador:

Prof. Dr. Gilberto De Nucci

Membros:

Prof. Dr. Gilberto De Nucci

Prof. Dr. Szulim Ber Zyngier

Prof^a. Dra. Denise Engelbrechet Zantut Wittmann

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

Data: 06/12/2005

à minha noiva pelas palavras de motivação e carinho desde o início e à minha família, principalmente à mamãe, pela sua doçura e compreensão apresentada em toda minha vida.

AGRADECIMENTO

Agradeço profundamente ao Prof. Dr. Gilberto De Nucci este trabalho, o aprendizado tanto científico quanto humano e conselhos amigos durante este trabalho.

Agradeço também ao Prof. Dr. José Francisco Figueiredo pela oportunidade de me propiciar esta oportunidade junto ao orientador Prof. Dr. Gilberto De Nucci.

SUMÁRIO

Dedicatória.....	iv
Agradecimentos.....	v
Sumário.....	vi
Resumo.....	ix
Abstract.....	x
1.INTRODUÇÃO.....	11
1.1.ANTIHIPERTENSIVOS: BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO.....	12
1.2.FARMACODINÂMICA.....	12
1.2.1.Mecanismo de ação.....	12
1.2.2.Ação farmacológica.....	13
1.3.FARMACOCINÉTICA.....	14
1.4.EFEITOS RELACIONADOS À IDADE.....	16
1.5.DISFUNÇÃO HEPÁTICA.....	16
1.6.EFEITOS CARDIOVASCULARES.....	17
1.7.EFEITOS RENAI/ENDÓCRINOS.....	18
1.8. EFEITOS ADVERSOS E PRECAUÇÕES GERAIS.....	18
1.8.1.EFEITOS ADVERSOS.....	19
1.8.2. PRECAUÇÕES GERAIS.....	19
1.8.2.1.Hipotensão.....	19
1.8.2.2.Falência cardíaca.....	20
1.8.2.3.Pacientes idosos.....	20
1.8.2.4.Edema periférico.....	20
1.9.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.....	21
1.9.1.Agentes β-bloqueadores.....	21
1.9.2.Cimetidina.....	21
1.9.3.Digoxina.....	21

1.9.4. Anti-convulsivante.....	22
1.10. CARCINOGENESE, MUTAGÊNESE E QUEDA DE FERTILIDADE.....	22
1.10.1. Efeitos teratogênicos.....	23
1.10.2. Efeitos não teratogênicos.....	24
1.10.3. Amamentação.....	25
1.11. SUPERDOSAGEM.....	25
1.12. DOSE E ADMINISTRAÇÃO.....	26
1.13. BIODISPONIBILIDADE E BIODISPONIBILIDADE RELATIVA.....	26
1.14. ÉTICA.....	27
2. OBJETIVOS.....	28
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	30
3.1. ETAPA CLÍNICA.....	31
3.1.1. Características do estudo.....	31
3.1.2. Seleção de doses no estudo.....	31
3.1.3. População do estudo.....	32
3.1.3.1. Critérios de inclusão dos voluntários.....	32
3.1.3.2. Critérios de exclusão dos voluntários.....	32
3.1.4. Períodos do estudo.....	34
3.1.4.1. Período 0.....	34
3.1.4.2. Período I.....	34
3.1.4.3. Período II.....	35
3.1.4.4. Período III.....	35
3.1.4.5. Período IV.....	35
3.1.4.6. Período V.....	35
3.2. PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS UTILIZADOS.....	36
3.3. ETAPA ANALÍTICA.....	36
3.3.1. Produtos químicos e Reagentes.....	36
3.3.2. Preparo de padrões e controles de qualidades.....	37

3.3.3.Preparo de amostras.....	37
3.3.4.Condições da cromatografia líquida e espectrômetro de massas.....	38
3.3.5.Recuperação.....	39
3.3.6.Estabilidade.....	39
3.3.7.Precisão e exatidão.....	40
3.3.8.Aplicação do método.....	40
3.3.9.Outros métodos existentes.....	41
4.RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	42
4.1.Desenvolvimento de método.....	43
4.2.Execução da análise.....	46
4.3.Resultados farmacocinéticos e estatísticos.....	48
5.CONCLUSÃO.....	50
6.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
7.APÊNDICE.....	56

RESUMO

Foi desenvolvido um método rápido, sensível, robusto e específico para determinação e quantificação da felodipina, em plasma sanguíneo humano por cromatografia líquida acoplada com espectrometria de massas usando nimodipina como padrão interno. A felodipina foi extraída em plasma humano, utilizando o procedimento de extração líquido/líquido com éter dietílico/hexano (80:20 v/v) como eluente. O método inclui uma corrida cromatográfica de 5 minutos usando uma coluna analítica C₈ (100 mm x 4,6 mm d.i.) e a curva de calibração foi linear de 0,02 ng/mL a 10 ng/mL ($r^2 > 0,994$). A precisão entre as corridas, determinadas pelo desvio padrão relativo de replicatas dos controles de qualidades, foi 5,7% (0,06 ng/mL), 7,1% (0,6 ng/mL) e 6,8% (7,5 ng/mL). A exatidão entre as corridas foi ± 0 ; 2,1 e 3,1% para as concentrações acima mencionadas, respectivamente.

ABSTRACT

A rapid, sensitive, robust and specific method was developed for the determination and quantitation of felodipine, in human blood plasma by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry using nimodipine as internal standard. Felodipine was extracted from 0.5 mL human plasma by use of a liquid/liquid procedure using diethyl ether/hexane (80/20: v/v) as eluent. The method included a chromatographic run of 5 minutes using a C₈ analytical column (100 mm x 4.6 mm i.d.) and the calibration curve was linear over the range from 0.02 ng/mL to 10 ng/mL ($r^2 > 0.994$). The between-run precision, determined as relative standard deviation of replicate quality controls, was 5.7% (0.06 ng/mL), 7.1% (0.6 ng/mL) and 6.8% (7.5 ng/mL). The between-run accuracy was $\pm 0, 2.1$ and 3.1% for the above-mentioned concentrations, respectively.

1.INTRODUÇÃO

1.1. ANTIHIPERTENSIVOS: BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

Quimicamente, os bloqueadores de canais de cálcio se apresentam em três classes, benzotiazepinas, diidropiridinas, e fenilalquilaminas. Estes compostos têm um papel importante no sistema cardiovascular, tais como, controle da pressão arterial e angina pectoris (VUYLSTEKE et al., 2000). A felodipina é uma diidropiridina, antagonista dos canais de cálcio, utilizada extensamente como uma vasodilatadora seletiva nas desordens cardiovasculares, principalmente na hipertensão arterial (SALTIEL et al., 1988 e AZIE et al., 1998). Este fármaco é uma mistura racêmica, quimicamente descrita como: etil metil 4(2,3-di hidrofenil)-1,4-di hidro-2,6-dimetil-3-5-piridinadicarboxilato e com fórmula empírica $C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$ (Physicians' Desk Reference, 2000).

Existem outros tipos de antihipertensivos como os: diuréticos, agentes simpaticoplégicos, vasodilatadores diretos e agentes que bloqueiam a produção ou ação da angiotensina (KATZUNG, 2002).

1.2. FARMACODINÂMICA

1.2.1. Mecanismo de ação

Há vários tipos de canais de cálcio, sendo que os mais importantes, em vista das implicações terapêuticas são os canais dependentes de voltagens, dos quais os mais estudados são: T, N e P, e o fundamental é o L (KATZUNG, 2002). Os antagonistas dos canais de cálcio atuam preferencialmente ou exclusivamente no canal L, sendo o principal canal encontrado na musculatura lisa (RANG et al, 2003). Isto explica a sua ausência de efeitos depletivos importantes sobre o sistema nervoso (RANG et al, 2003).

Para entender melhor a ação dos bloqueadores de canais de cálcio sobre a musculatura lisa, é preciso se ter conhecimento da fisiologia de contração da musculatura lisa vascular que ocorre, inicialmente, com um influxo de cálcio intracelular, passando pelos canais de cálcio do tipo L operados por voltagem.

O cálcio se liga à calmodulina formando um complexo cálcio-calmodulina que converte a enzima cinase de cadeias leves de miosina em sua forma ativa, fosforilando as cadeias leves de miosinas que juntamente com a actina, promoverão a contração da musculatura lisa vascular. Então, os bloqueadores dos canais de cálcio (felodipina) agem impedindo este influxo de cálcio intracelular, e com isso não ocorre a fosforilação das cadeias leves de miosina, promovendo o relaxamento da musculatura lisa vascular (KATZUNG, 2002).

No processo extracelular, o cálcio participa de numerosas funções essenciais, tais como: coagulação sanguínea, adesão celular, manutenção da integridade do esqueleto e regulação da excitabilidade extracelular (BROWN, 1991 e BROWN, 1999).

1.2.2. Ação farmacológica

Os principais efeitos dos bloqueadores de canais de cálcio ficam restritos às musculaturas cardíaca e lisa (RANG et al, 2003). Porém a felodipina, apresenta maiores efeitos sobre a musculatura lisa vascular do que sobre a cardíaca (Physicians' Desk Reference, 2000).

Na musculatura lisa vascular, os antagonistas do cálcio causam uma dilatação arteriolar generalizada, mas não tem muito efeito sobre as veias. Afetam todos os leitos vasculares, apesar de existirem consideráveis variações de efeitos regionais entre as diferentes drogas. As dihidropiridinas produzem uma vasodilatação acentuada que gera uma queda da pressão arterial, sem muitos efeitos diretos sobre o coração enquanto que outros antagonistas do cálcio são menos seletivos (RANG et al, 2003).

Outros tipos de músculo liso como às vias biliares, vias urinárias e útero, também são relaxados pelos antagonistas de cálcio, especialmente as diidropiridinas, e isto pode ter utilidade no tratamento de condições como a cólica biliar (RANG et al, 2003).

1.3.FARMACOCINÉTICA

Todas as informações contidas sobre a felodipina do item 1.3 ao 1.12, seguem Physicians' Desk Reference (2000) e são referentes ao medicamento Splendil[®] (indústria Astra Zeneca) comprimidos de 2,5 mg.

A felodipina quando administrada por via oral, foi quase completamente absorvida e sofreu extenso metabolismo pelo efeito de primeira passagem no fígado. A biodisponibilidade sistêmica da felodipina foi aproximadamente de 20%, alcançando picos de concentrações médias de 2,5 a 5 horas. Ambos picos de concentrações plasmáticas e AUC (área sob a curva) aumentaram linearmente com doses acima de 20mg. Mais de 99% da felodipina apresentou-se ligada às proteínas plasmáticas quando presente na corrente sanguínea (Physicians' Desk Reference, 2000).

Após a administração oral da formulação de felodipina de liberação imediata, o fármaco sofreu um declínio poli-exponencialmente com uma meia-vida média final de 11 a 16 horas. Os picos de concentrações plasmáticas da felodipina no estado de equilíbrio e na sua diminuição alcançaram, após a administração de 10 mg da formulação a voluntários sadios uma vez ao dia, 20 e 0,5 nmol/L, respectivamente. A diminuição das concentrações plasmáticas da felodipina na maioria dos indivíduos foi substancialmente abaixo da concentração requerida para a metade do efeito máximo que faz reduzir a pressão sanguínea (4-6 horas nmol/L para felodipina), por isso, não é viável a administração uma vez ao dia desta formulação (Physicians' Desk Reference, 2000).

Para a formulação de felodipina de liberação prolongada, os picos de concentrações plasmáticas da felodipina no estado de equilíbrio e na sua diminuição foram de 7 e 2 nmol/L, respectivamente, quando foram administrados 10mg da formulação a voluntários jovens e saudáveis. Após administração de 20mg desta formulação a pacientes hipertensos com idade média de 64 anos, os valores obtidos foram 23 e 7 nmol/L.

Sendo o EC50 (concentração do fármaco que conduz a 50% do efeito máximo) para felodipina de 4 a 6 horas nmol/L, uma dose de 5-10 mg deste fármaco em alguns pacientes e uma dose de 20mg em outros, seria esperado um efeito antihipertensivo que persista por 24 horas (Physicians' Desk Reference, 2000).

A concentração plasmática de felodipina quando administrada via intravenosa diminuiu tri-exponencialmente com meias-vidas médias de 4,8 minutos, 1,5 horas, e 9,1 horas. As médias das três fases individuais para o total da AUC (área sob a curva) foram 15, 40 e 45%, respectivamente, na ordem de aumento da meias-vida (Physicians' Desk Reference, 2000).

O "clearance" plasmático sistêmico da felodipina em pessoas jovens saudáveis foi 0,8 L/minutos, e o volume aparente de distribuição foi de 10 L/Kg (Physicians' Desk Reference, 2000).

Administrando-se ^{14}C – felodipina marcada, via oral ou intravenosa em humanos, aproximadamente 70 % da dose radioativa foi recuperada na urina e 10 % nas fezes, sendo que menos de 0,5 % da quantidade de felodipina intacta foi recuperada nas fezes ou urina. Seis metabólitos foram identificados e nenhum teve atividade vasodilatadora significativa após a administração oral (Physicians' Desk Reference, 2000).

Em pacientes hipertensos os picos médios de concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio foram 20% maiores do que após uma única dose administrada. A resposta à pressão sanguínea está correlacionada às concentrações plasmáticas de felodipina (Physicians' Desk Reference, 2000).

A biodisponibilidade da felodipina é influenciada pela presença de alimento no estômago, ou seja, quando administrada com uma dieta rica em carboidrato ou gorduras, o $C_{m\acute{a}x}$ (concentração máxima) é aumentada em 60% e a AUC (área sob a curva) não é alterada. Quando foi administrada após uma refeição leve (suco de laranja, torradas e cereal), entretanto, não foi observado efeito na farmacocinética do fármaco. A biodisponibilidade da felodipina foi aumentada em duas vezes quando ingerida concomitantemente, com suco de uva, porém com suco de laranja nenhuma alteração foi observada na sua cinética (Physicians' Desk Reference, 2000).

1.4.EFEITOS RELACIONADOS À IDADE

As concentrações plasmáticas de felodipina após uma dose única e no estado de equilíbrio, aumentaram com a idade. O "clearance" médio em pacientes idosos hipertensos de idade média de 74 anos foi de apenas 45 % do "clearance" obtido por voluntários jovens com idade média de 26 anos. No estado de equilíbrio, a média da AUC (área sob a curva) para pacientes jovens foi 39 % da AUC (área sob a curva) obtidos em pacientes idosos (Physicians' Desk Reference, 2000).

1.5.DISFUNÇÃO HEPÁTICA

Em pacientes com doença hepática, o "clearance" da felodipina foi reduzido em aproximadamente 60% daquele visto em voluntários jovens normais (Physicians' Desk Reference, 2000).

A deficiência renal não alterou o perfil da concentração plasmática da felodipina. Apesar de altas concentrações de metabólitos estarem presentes no plasma devido a redução da excreção urinária, estes são inativos (Physicians' Desk Reference, 2000).

Estudos em animais demonstraram que a felodipina atravessa a barreira hematoencefálica e a placenta (Physicians' Desk Reference, 2000).

1.6.EFEITOS CARDIOVASCULARES

Após administração da felodipina ocorreu uma diminuição da pressão sanguínea geralmente entre 2 a 6 horas. Durante administração crônica, o controle da pressão sanguínea permaneceu por 24 horas, com diminuição da pressão sanguínea diastólica em aproximadamente 40% a 50 %.

O efeito antihipertensivo foi dose dependente e se correlacionou com a concentração plasmática da felodipina (Physicians' Desk Reference, 2000).

Durante a primeira semana de tratamento com a felodipina frequentemente ocorreu um aumento reflexo na frequência cardíaca, e este aumento foi atenuado com o passar do tempo (Physicians' Desk Reference, 2000).

Durante a administração crônica da felodipina foi visto um aumento da frequência cardíaca de 5 a 10 batimentos por minuto e este aumento pôde ser inibido por agentes β -bloqueadores (Physicians' Desk Reference, 2000).

A felodipina quando administrada sozinha ou em combinação com agentes β -bloqueadores não alterou o intervalo P-R do ECG (eletrocardiograma) e estudos clínicos e eletrofisiológicos não mostraram efeito significativo sobre a condução cardíaca (intervalos P-R, P-Q e H-V) (Physicians' Desk Reference, 2000).

Estudos clínicos em pacientes hipertensos sem evidência de disfunção ventricular esquerda, não foi notado nenhum sintoma de efeito inotrópico positivo (Physicians' Desk Reference, 2000).

1.7.EFEITOS RENAIIS/ENDÓCRINOS

A felodipina diminuiu a resistência vascular renal sendo que o nível de filtração glomerular permaneceu inalterado. Durante a primeira semana de tratamento foram observados leve diurese, natriurese e caliurese, mas nenhum efeito significativo sobre os eletrólitos séricos foi relatado durante tratamento de curta ou longa duração (Physicians' Desk Reference, 2000).

Em estudos clínicos com pacientes hipertensos foi observado um aumento nos níveis plasmáticos de noradrenalina (Physicians' Desk Reference, 2000).

1.8. EFEITOS ADVERSOS E PRECAUÇÕES GERAIS

1.8.1. EFEITOS ADVERSOS

Em estudos controlados nos Estados Unidos e outros países, aproximadamente 3000 pacientes foram tratados com formulações de felodipina de liberação imediata ou de liberação prolongada. Os efeitos adversos mais comuns relatados com a felodipina administrada como monoterapia na dosagem recomendada de 2,5 mg a 10 mg uma vez ao dia, foram: edema periférico e cefaléia. O edema periférico foi geralmente leve, mas relacionado à dose e à idade, resultando na interrupção da terapia em aproximadamente 3% dos pacientes inscritos. A interrupção do tratamento devido a qualquer efeito adverso ocorreu em aproximadamente 6% dos pacientes que receberam a felodipina, principalmente por causa de edema periférico, cefaléia ou vermelhidão (Physicians' Desk Reference, 2000).

Os efeitos adversos ocorreram em 0,5 a 1,5 % dos pacientes que receberam felodipina em todos estudos clínicos na dosagem recomendada de 2,5 mg a 10 mg uma vez ao dia e eventos adversos sérios ocorreram em menor quantidade de pacientes. Os efeitos adversos relatados foram:

Cardiovascular: Infarto no miocárdio, hipotensão, síncope, angina pectoris, arritmia, taquicardia, batimentos prematuros;

Digestivo: Dor abdominal, diarreia, vômitos, boca seca, flatulência, regurgitação ácida;

Hematológico: anemia;

Metabolismo: ALT aumentado;

Músculo-esquelético: artralgia, dor nas costas, dor nas pernas, dor nos pés, câimbras musculares, mialgia, dor em braço, dor em joelhos, dor em quadril, insônia, ansiedade, depressão, irritabilidade, nervosismo, sonolência, libido diminuída;

Respiratório: Dispneia, faringite, bronquite, sinusite, epistaxe, infecção respiratória;

Pele: contusão, eritema e urticária;

Sensos especiais: Distúrbios visuais;

Urogenitais: Impotência, frequência urinária, urgência urinária, disúria e poliúria;

Hiperplasia gengival: normalmente leve, ocorreu em < 0,5% dos pacientes estudos controlados. Essa condição pode ser evitada ou diminuída com a melhoria da higiene dental (Physicians' Desk Reference, 2000).

1.8.2.PRECAUÇÕES GERAIS

1.8.2.1. Hipotensão

A felodipina, bem como outros antagonistas de cálcio podem ocasionalmente provocar uma hipotensão significativa e raramente uma síncope. Esta hipotensão pode levar a uma taquicardia reflexa a qual, em indivíduos suscetíveis, pode provocar angina pectoris (Physicians' Desk Reference, 2000).

1.8.2.2.Falência cardíaca

Apesar de estudos hemodinâmicos agudos em um número pequeno de pacientes, com falência cardíaca NYHA classe II ou III tratados com felodipina, não ter demonstrado efeitos inotrópicos negativos, cuidados deve ser tomados ao se utilizar a felodipina em pacientes com disfunção cardíaca ou comprometimento da função ventricular, especialmente em combinação com β -bloqueador (Physicians' Desk Reference, 2000).

1.8.2.3.Pacientes idosos ou com função hepática diminuída

Pacientes acima de 65 anos ou com queda da função hepática podem apresentar elevadas concentrações plasmáticas de felodipina, podendo responder a doses mais baixas do fármaco, podendo responder a doses mais baixas do fármaco, portanto, recomenda-se uma dose inicial de 2,5 mg uma vez ao dia.

Esses pacientes devem ter sua pressão sanguínea monitorada cuidadosamente durante o ajuste da dose do medicamento (Physicians' Desk Reference, 2000).

1.8.2.4.Edema periférico

O edema periférico, geralmente leve e não associado à retenção de líquido, foi o mais comum efeito adverso observado em estudos clínicos. A sua incidência foi dose e idade dependente. A frequência de edema periférico variou de aproximadamente 10% em pacientes acima de 50 anos tomando 5 mg do fármaco diariamente a 30% em pacientes acima de 60 anos de idade tomando 20 mg do mesmo diariamente. Este efeito adverso geralmente ocorre dentro de 2 a 3 semanas do início do tratamento (Physicians' Desk Reference, 2000).

1.9.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

1.9.1.Agentes β -bloqueadores

Um estudo farmacocinético da felodipina juntamente com o metoprolol não demonstrou efeitos significantes na farmacocinética da felodipina, mas a AUC (área sob à curva) e $C_{m\acute{a}x}$ (concentração plasmática máxima) do metoprolol foram aumentadas em 31% e 38 %, respectivamente (Physicians' Desk Reference, 2000).

1.9.2.Cimetidina

Estudos farmacocinéticos com voluntários sadios mostraram um aumento de aproximadamente 50% na AUC, bem como, na $C(m\acute{a}x)$ da felodipina quando administrada concomitantemente com a cimetidina (Physicians' Desk Reference, 2000).

Uma interação clínica significante pode ocorrer em alguns pacientes hipertensos, por isso, é recomendado que baixas doses de felodipina sejam usadas quando administrada juntamente com a cimetidina (Physicians' Desk Reference, 2000).

1.9.3.Digoxina

Quando a felodipina foi administrada concomitantemente com a digoxina em pacientes com falência cardíaca, esta última não apresentou alteração significante em sua farmacocinética (Physicians' Desk Reference, 2000).

1.9.4. Anti-convulsivante

Em um estudo de farmacocinética realizado, as concentrações plasmáticas máximas de felodipina foram consideravelmente mais baixas em pacientes epiléticos com terapia anticonvulsivante crônica (ex: fenitoína, carbamazepina ou fenobarbital) do que em voluntários sadios. Em tais pacientes, a AUC da felodipina foi diminuída em 6 % em relação ao observado em pacientes sadios. Sabendo-se de uma possível interação clínica significativa, uma terapia antihipertensiva alternativa deve ser considerada nestes pacientes (Physicians' Desk Reference, 2000).

1.10. CARCINOGENESE, MUTAGÊNESE E QUEDA NA FERTILIDADE

Por 2 anos foi realizado um estudo de carcinogenicidade em ratos, recebendo felodipina em doses de 7,7; 23,1 ou 69,3 mg/Kg/dia (28 vezes acima da dose humana máxima recomendada sob o parâmetro mg/m^2 , baseando-se em pacientes com 50Kg), e um aumento dose-relacionada na incidência de tumor benigno nas células intersticiais de testículos (tumor nas células de Leydig) foi observado em ratos machos tratados. Esses tumores não foram observados em estudo similar em camundongos com doses acima 138.6 mg/Kg/dia (28 vezes a dose humana máxima recomendada sob parâmetro mg/m^2 , baseando-se em pacientes com 50Kg). A felodipina nas doses empregadas no período de 2 anos estudo em ratos, mostrou diminuir a testosterona testicular e produziu um aumento do hormônio luteinizante sérico em ratos. O desenvolvimento de tumor nas células de Leydig é possivelmente um efeito secundário destes hormônios, o qual não foi observado em homens (Physicians' Desk Reference, 2000).

Neste mesmo estudo com ratos foi observado um aumento dose-relacionada na incidência de hiperplasia focal de células escamosas quando comparado com o controle (ratos que não receberam a droga) em esôfago de ratos machos e fêmeas em todos os grupos. Nenhuma patologia gástrica ou esofágica relacionada à droga foi observada em ratos ou com administração crônica do fármaco em camundongos ou cães (Physicians' Desk Reference, 2000).

A felodipina não foi carcinogênica quando administradas em camundongos a doses acima de 138,6 mg/Kg/dia (28 vezes a dose humana máxima recomendada sob parâmetro mg/m^2 , baseando-se em pacientes com 50Kg) por períodos acima de 80 semanas em ratos machos e 99 semanas em ratos fêmeas (Physicians' Desk Reference, 2000).

A felodipina não mostrou nenhuma atividade mutagênica *in vitro* no teste de mutagenicidade microbiana de *Ames* ou linfoma em ratos seguido de ensaio de mutação (Physicians' Desk Reference, 2000).

Nenhum potencial clastogênico foi observado *in vivo* no teste de micronúcleos em camundongos com doses orais acima de 2500 mg/Kg (506 vezes a dose máxima humana recomendada sob o parâmetro mg/m^2 , baseando-se em pacientes com 50Kg) ou *in vitro* em ensaio de aberração cromossômica em linfócito humano (Physicians' Desk Reference, 2000).

Um estudo de fertilidade, nos quais os ratos machos e fêmeas receberam doses de 3,8; 9,6 ou 26,9 mg/Kg/dia, não mostrou efeito significativo da felodipina na reprodução da espécie (Physicians' Desk Reference, 2000).

1.10.1.Efeitos Teratogênicos

Estudos em coelhas gestantes que receberam doses de 0,46; 1,2; 2,3; e 4,6 mg/Kg/dia (de 0,4 a 4 vezes a dose máxima humana recomendada sob o parâmetro mg/m^2 , baseando-se em pacientes com 50Kg) mostraram anomalias digitais consistindo na redução do tamanho e grau de ossificação das falanges terminais em fetos.

A frequência e severidade das mudanças apresentaram-se dose-relacionada e foram observadas também nas doses mais baixas. Essas mudanças ocorreram com outros membros da classe diidropiridina e são, possivelmente, resultados de comprometimento do fluxo sanguíneo uterino. Anomalias fetais similares não foram observadas em ratos que receberam a felodipina (Physicians' Desk Reference, 2000).

Em um estudo de teratogenicidade com macacos *cynomolgus* nenhuma redução no tamanho de falanges terminais foi observada, mas uma posição anormal de falanges distais foi observada em aproximadamente 40% dos fetos (Physicians' Desk Reference, 2000).

1.10.2.Efeitos não teratogênicos

Foi observado em ratos que receberam doses de 9,6 mg/Kg/dia (4 vezes o máximo da dose humana recomendada sob o parâmetro mg/m^2 , baseando-se em pacientes com 50Kg) e acima desta dose, um aumento na frequência de mortes fetais e pós-natais (Physicians' Desk Reference, 2000).

Um aumento significativo das glândulas mamárias, em excesso ao aumento normal para coelhas gestantes, foi encontrado em doses maiores ou igual a 1,2 mg/Kg/dia (igual ao máximo da dose humana recomendada em uma base mg/m^2). Esse efeito ocorreu apenas em coelhas gestantes e regrediram durante a lactação. Mudanças similares nas glândulas mamárias não foram observadas em ratos ou macacos (Physicians' Desk Reference, 2000).

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Caso a felodipina seja usada durante a gravidez, ou se a paciente torna-se grávida enquanto faz uso deste medicamento, ela deve estar ciente do potencial de dano ao feto, das possíveis anomalias digitais nas crianças, efeitos da felodipina sobre o parto e sobre as glândulas mamárias de mulheres gestantes (Physicians' Desk Reference, 2000).

1.10.3. Amamentação

Não se tem conhecimento se a felodipina é secretada em leite humano, então, pelo seu potencial para sérias reações adversas na criança, a decisão de interromper a amamentação ou a administração a droga, deve levar em consideração a importância da droga para a mãe (Physicians' Desk Reference, 2000).

1.11. SUPERDOSAGEM

Doses orais de 240 e 264 mg/Kg em camundongos machos e fêmeas, respectivamente, e 2390 e 2250 mg/Kg em ratos machos e fêmeas, respectivamente, causaram letalidade significativa (Physicians' Desk Reference, 2000).

A superdosagem pode causar uma vasodilatação periférica excessiva com hipotensão marcante e possivelmente uma bradicardia (Physicians' Desk Reference, 2000).

Em caso de uma hipotensão severa, o tratamento sintomático deve ser instituído e o paciente deve estar na posição supina com as pernas elevadas. A administração de fluídos intravenosos pode ser útil para tratar hipotensão devido à superdosagem com antagonistas de cálcio. No caso de bradicardia, a atropina (0,5 mg a 1 mg) deve ser administrada intravenosamente. Fármacos simpatomiméticos podem também ser administrados se o médico julgar necessário. Não foi estabelecido se a felodipina pode ser removida da circulação com hemodiálise (Physicians' Desk Reference, 2000).

1.12. DOSE E ADMINISTRAÇÃO

A dose inicial recomendada é de 5 mg uma vez ao dia. Dependendo da resposta do paciente, a dosagem pode ser diminuída para 2,5 mg ou aumentada para 10 mg uma vez ao dia. Esses ajustamentos devem ocorrer geralmente em intervalos de não menos que duas semanas. Em estudos clínicos, doses acima de 10 mg diariamente mostraram um aumento na resposta da pressão arterial, mas um grande aumento na taxa de edema periférico e outros efeitos adversos vasodilatadores ocorreram. A modificação da dosagem recomendada não é usualmente requerida em pacientes com queda da função renal (Physicians' Desk Reference, 2000).

Idosos (acima dos 65 anos de idade) ou pacientes com função hepática comprometida podem apresentar concentrações plasmática mais elevadas de felodipina, no entanto, uma dose inicial de 2,5 mg uma vez ao dia é recomendada (Physicians' Desk Reference, 2000).

1.13. BIODISPONIBILIDADE E BIODISPONIBILIDADE RELATIVA

Biodisponibilidade é a medida da quantidade princípio ativo, contida em uma fórmula farmacêutica, que chega à circulação sanguínea e da velocidade na qual ocorre este processo. Ela se expressa em relação à administração intravenosa do princípio ativo (biodisponibilidade absoluta) ou administração, por via oral, de um produto de referência (biodisponibilidade relativa ou comparativa) (BRASIL, 2003).

A biodisponibilidade relativa é definida como o quociente da quantidade e velocidade de princípio ativo que chega à circulação sistêmica a partir da administração extravascular de um preparado e a quantidade e velocidade de princípio ativo que chega à circulação sistêmica a partir da administração extravascular de um produto de referência que contenha o mesmo princípio ativo (BRASIL, 2003).

1.14. ÉTICA

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa, da Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP, sendo conduzido em complacência com os princípios ICH-GCP (International Conference on Harmonisation - Guideline For Good Clinical), e com os princípios éticos da Declaração de Helsinque, conforme as exigências regulatórias locais e internacionais.

Todos voluntários foram informados verbalmente e por escrito da natureza e objetivo do estudo clínico através do termo de consentimento para os voluntários.

Estas informações escritas aos voluntários foram submetidas ao Comitê de Ética, sendo que uma cópia do texto foi entregue aos voluntários antes de obter-se a concordância para participação. O consentimento por escrito foi assinado e datado pessoalmente pelo voluntário e o médico que conduziu a discussão sobre o Termo de Consentimento Informado.

2.OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi desenvolver um método específico, sensível e rápido em LC-MS-MS (cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas) para quantificar a felodipina em plasma humano utilizando como padrão interno a nimodipina, avaliando a razão e extensão da biodisponibilidade de uma formulação teste de felodipina (Felodipina STADA[®] 2,5 mg retard – comprimidos) em comparação com o produto de referência Modip[®] 2,5 mg (comprimidos), determinando se as duas formulações são bioequivalentes.

Foi também o objetivo deste estudo, a determinação da variabilidade intra-individual utilizando parâmetros farmacocinéticos primários AUC(0- τ) e C(máx) para uma correta estimativa do tamanho da amostragem de estudos subsequentes e caracterizar a tolerabilidade e segurança da formulação teste sobre condições controladas.

3.MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. ETAPA CLÍNICA

3.1.1. Características do Estudo

Este projeto foi um estudo aberto, cruzado, monocêntrico, randomizado, dose múltipla, com dois períodos, dois tratamentos e duas seqüências. A fase de desenvolvimento do estado de equilíbrio durou 4 dias em cada período de tratamento (com coleta de sangue toda manhã). As coletas de sangue foram realizadas durante um período de 24 horas nos dias de avaliação do perfil farmacocinético. Os períodos de tratamento foram separados por uma fase de “wash-out” (período de eliminação do fármaco) de 4 dias. Foram selecionados para este estudo, dezesseis voluntários sadios de ambos os sexos (8 homens e 8 mulheres), sendo uma mulher excluída por apresentar critério de exclusão. A caracterização dos parâmetros farmacocinéticos foi realizada após administração em jejum. Os tratamentos foram:

- Teste: Comprimido de Felodipina STADA[®] 2,5 mg retard (liberação prologada), dose única por via oral durante 5 dias pela manhã.
- Referência: Comprimido do Modip[®] 2,5 mg, dose única por via oral durante 5 dias pela manhã.

3.1.2. Seleção de doses no estudo

Utilizou-se dose múltipla, sendo esperado que a dose administrada resultasse em altos níveis de felodipina no sangue, o suficiente para a determinação analítica. Durante a validação do método analítico foi esperado um limite inferior de quantificação para felodipina de 10 pg/mL, mas foi obtido 20 pg/mL. Em um estudo prévio, a menor C(máx) obtida após doses de 10 mg de felodipina foi de 918 pg/mL, portanto, foi concluído que uma dose diária de 2,5 mg de felodipina durante 5 dias seria suficiente para garantir condições apropriadas para quantificação da felodipina durante o estado de equilíbrio.

3.1.3. População do estudo

3.1.3.1. Critérios de inclusão dos voluntários

Foram admitidos voluntários de ambos os sexos, atendendo os seguintes critérios:

- Origem étnica: caucasiana;
- Idade entre 18 e 55 anos;
- Índice de Massa Corporal (BMI) $> 19 \text{ Kg/m}^2$ e $< 27 \text{ Kg/m}^2$;
- Bom estado de saúde (nenhum desvio significativo nos resultados de testes laboratoriais e avaliações clínicas);
- Concordância do voluntário com o termo de consentimento informado por escrito, após ter sido informado sobre os potenciais riscos e benefícios da pesquisa, bem como sobre o seguro realizado a favor dos voluntários.

3.1.3.2. Critérios de exclusão dos voluntários

Os voluntários que apresentassem algum dos critérios citados abaixo seriam excluídos do estudo. São eles:

- Valores laboratoriais fora da faixa normalidade, a não ser que o desvio seja considerado não significativo clinicamente pelo investigador;
- Eletrocardiograma (12 derivações) patológico;
- Pressão sanguínea sistólica inferior a 110 mmHg ou superior a 155 mmHg;
- Pressão sanguínea diastólica inferior a 60 mmHg ou superior a 95 mmHg;
- Níveis de hemoglobina anormalmente baixos ($< 6.5 \text{ mmol/L} = 10,47 \text{ g/dL}$ [mulheres] e $< 7,6 \text{ mmol/L} = 12,24 \text{ g/dL}$ [homens]);
- Histórico de infarto do miocárdio;
- Doença cardíaca ou hematológica preexistente e/ou patologias que possam interferir com a segurança, confiabilidade, absorção e/ou farmacocinética do fármaco;

- Doença renal ou hepática preexistente e/ou patologia que possam interferir com a segurança, confiabilidade, absorção e/ou farmacocinética do fármaco;
- Doenças gastrointestinais preexistentes e/ou patologia que possam interferir com a segurança, confiabilidade, absorção e/ou farmacocinética do fármaco;
- Doenças agudas ou crônicas que possam afetar a absorção ou metabolismo do fármaco em estudo;
- Dependência de álcool ou drogas;
- Teste anti-HIV, HBs-Ag ou anti-HCV positivos;
- Consumidores de chá ou café (mais de 400 mL/dia);
- Fumantes;
- Voluntários que estejam seguindo dieta que possam afetar a farmacocinética da medicação sob investigação (por exemplo, jejum, alimentação envolvendo um alto conteúdo de fibras);
- Mulheres grávidas ou que estejam amamentando;
- Voluntários suspeitos que não estejam seguindo as instruções;
- Voluntários que não sejam capazes de entender as instruções verbais ou escritas, em particular, às relativas aos riscos e inconveniências a que eles estarão expostos participando deste estudo;
- Voluntários que doaram ou perderam mais de 200mL de sangue dentro dos 2 meses anteriores ao início do estudo;
- Participação em estudos clínicos durante os últimos 2 meses anteriores ao início do estudo;
- Uso de qualquer medicação disponível sistematicamente dentro de 4 semanas anteriores à data prevista para a primeira administração do tratamento, a menos que em função de sua meia vida, possa-se assumir que houve a completa eliminação do fármaco e/ou seus metabólitos principais (exceto contraceptivos orais);

- Uso de medicamentos durante as últimas 4 semanas antes da data prevista para a primeira administração do tratamento, que possa influenciar a biotransformação hepática (exemplos: barbitúricos, cimetidina, fenitoína, rifampicina);
- Uso de medicamentos durante as 2 últimas semanas que antecedem a data prevista para a primeira administração que possam afetar a absorção (exemplos: laxativos, metoclopramida, ioperamida, antiácidos, antagonistas de receptores H₂);
- Reações alérgicas à felodipina ou a excipientes da preparação farmacêutica;
- Voluntários com alergias severas ou a múltiplas drogas.

3.1.4. PERÍODOS DO ESTUDO

3.1.4.1. Período 0

É o período, com no máximo 21 dias, que antecede o primeiro estudo de administração do fármaco e compreende as avaliações de exame de pré-estudo.

Este período inclui também a admissão do voluntário pela manhã no primeiro dia do estudo .

3.1.4.2 Período I

É o período que se inicia pela admissão pela manhã do voluntário até a sua primeira hospitalização na manhã do quarto dia de estudo.

Compreende a fase do desenvolvimento do estado de equilíbrio do fármaco quando é administrado a primeira parte de dose múltipla, num período de 4 dias.

3.1.4.3. Período II

É o primeiro dia de perfil que se inicia no momento da hospitalização na noite do quarto dia de estudo e se encerra na manhã do sexto dia de estudo, quando duas amostras de sangue são coletadas.

Portanto, o ponto exato de mudança do período II para o período III é o momento após a coleta da primeira amostra de sangue nesta manhã.

Entre período II e III foi realizado o “wash-out” que compreendeu 4 dias.

3.1.4.4. Período III

É a fase de desenvolvimento do estado de equilíbrio na segunda parte de dose múltipla realizado durante 4 dias e compreende do ponto em que é coletada a amostra de sangue na manhã do décimo dia até o momento da segunda hospitalização na noite do mesmo dia.

3.1.4.5. Período IV

É o segundo dia de perfil que vai desde a segunda hospitalização na noite do décimo dia do estudo até o momento da coleta da última amostra de sangue na manhã do décimo segundo dia.

3.1.4.6. Período V

Se inicia no momento dos exames pós-estudo até a dispensa do voluntário.

3.2. PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS UTILIZADOS

Os resultados de alguns parâmetros farmacocinéticos são utilizados como indicadores de bioequivalência entre duas formulações. São eles:

Parâmetros primários:

AUC(0-24 horas): Área sob a curva da concentração em função do tempo, do momento da administração da dose até o final do intervalo de dose que foi de 24 horas (dia de perfil), calculado de acordo com a regra trapezoidal, utilizando integração linear-log.

C(máx): Concentração máxima da droga após a administração dentro de cada intervalo de dose, obtida diretamente dos dados.

Parâmetros secundários:

C(min): Concentração da droga ao final do intervalo de dose, no dia de perfil, obtido diretamente dos dados.

T(máx): Tempo para atingir a concentração máxima da droga, dentro do intervalo de dose, obtido diretamente dos dados.

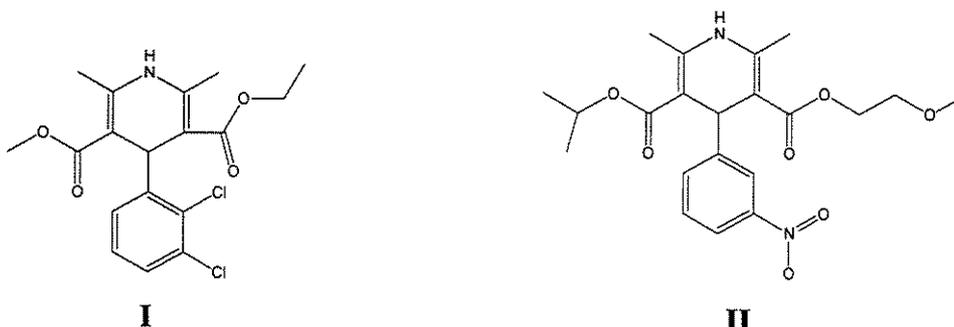
3.3. ETAPA ANALÍTICA

3.3.1. Produtos químicos e Reagentes

A felodipina é um pó cristalino branco com uma massa molecular de 384.26 Da e fórmula molecular $C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$.

Felodipina(I) e nimodipina(II), foram obtidos na Cipla (Índia) e Biosintética (São Paulo, Brasil), respectivamente. Metanol e acetonitrila (classe HPLC) foram obtidas na J.T. Baker (Phillipsburg, NJ, USA), éter dietílico e hexano da Mallinckrodt, (Paris, KY, USA). Ácido fórmico, classe analítica, foi comprada da Merck (Rio de Janeiro, Brasil). A água ultrapura foi obtida de um sistema de Elga UHQ (bucks, Reino Unido).

O plasma foi obtido pela centrifugação do sangue tratado com heparina sódica e armazenado aproximadamente em - 70°C até a análise.



3.3.2. Preparo de padrões e controles de qualidades

As soluções estoques de felodipina e nimodipina foram preparadas em metanol e água (50:50, v/v) em concentrações de 1 mg/mL. As soluções de trabalho de padrão interno foram preparadas em acetonitrila e água (50:50 v/v) em uma concentração de 1 ng/mL. As curvas de calibração para a felodipina foram preparadas em plasma humano branco nas concentrações de 0,02; 0,05; 0,10; 0,20; 0,50; 1,00; 2,00; 5,00 e 10,0 ng/mL e realizadas em duplicata em cada análise. Os controles de qualidades foram preparados em plasma branco nas concentrações de 0,06; 0,6 e 7,5 ng/mL (QCA, QCB e QCC), respectivamente. Todas as soluções foram protegidas da luz usando uma folha de alumínio.

3.3.3. Preparo das amostras

Uma alíquota de 0,5 mL de plasma humano foi empregado para a extração líquido-líquido (ELL) depois da adição de 50 µL da solução de padrão interno. Os tubos foram homogeneizados por 20 segundos e exposto por 2 minutos à temperatura ambiente. Foram adicionados 4 mL de éter dietílico e hexano (80:20, v/v) e homogeneizados por 40 segundos, transferindo a camada de solvente superior em tubos limpos.

O solvente foi evaporado à 40°C sobre fluxo de nitrogênio contínuo. Ao resíduo seco, foi adicionado 200 µL de fase móvel acetonitrila e água (80:20 v/v, com 10 mM de ácido fórmico) e homogenizado por 20 segundos. As amostras foram transferidas em “microvials” de vidro, tampado e levado ao injetor automático.

3.3.4. Condições da cromatografia líquida e espectrômetro de massas

Um sistema de HPLC (Hewlett-Packard, Modelo 1100) contendo uma bomba binária (G1312A) foi usado para todas as análises. O sistema cromatográfico consiste de uma coluna analítica C₈ (100 mm x 4,6 mm id, 3 µm espessura de filme) e fase móvel isocrática de acetonitrila e água (80:20 v/v, com 10mM de ácido fórmico) em um fluxo de 0.8 mL/minuto. A coluna foi operada à temperatura ambiente e um tempo presente no “void” (tempo da injeção da amostra até a sua detecção) de 1,02 minutos. A temperatura do auto injetor (CTC Analytics, HTS PAL) foi mantida em 6.5°C e foi ajustado para um volume de injeção de 40 µL das amostras a cada 5 minutos.

Estas amostras foram quantificadas num espectrômetro de massas do tipo Sciex API 4000 triplo quadrupolo (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) equipado com um API de fonte eletrospray operando em modo positivo (ES+). O bloco da fonte de temperatura foi em 650°C e a voltagem do eletrospray por capilaridade foi de 5.5 kV. O nitrogênio foi usado como o gás de colisão.

Os íons monitorados em Monitoramento de Múltipla Reação (MRM) sob estas condições são descritos na tabela 1.

Compostos	Potencial de desagrupamento (V)	Energia de Colisão (eV)	Potencial de colisão de saída (V)
Felodipina (383,9→352,1)	56	17	16
Nimodipina (419,1→343,2)	36	13	20

Tabela 1. Monitoração em MRM (Monitoramento de Múltipla Reação) os íons precursores da felodipina e nimodipina

O MRM m/z 383,9 → 352,1 e 419,1 → 343,2 foram utilizados para quantificação da felodipina (analito) e nimodipina (padrão interno), respectivamente. Os dados foram adquiridos pelo software Analyst (1.3.1, Applied Biosystems) e as curvas de calibrações para o analito foram construídas utilizando a relação área do pico da felodipina e do padrão interno, através da regressão linear ($1/x^2$), tornando-se menos quadrática. As relações da área do pico da amostra desconhecidas foram interpoladas da curva de calibração para fornecer as concentrações de felodipina.

3.3.5. Recuperação

Os experimentos foram conduzidos para avaliar a recuperação com o método de extração descrito anteriormente. A porcentagem de recuperação foi calculada em cada concentração do padrão (0.06, 0.60 e 7.50 ng/mL). Estas concentrações padrões foram adicionadas no plasma branco antes da extração e no solvente após a extração de um plasma branco e foi comparada a relação da área do pico das duas amostras de plasma de mesma procedência.

3.3.6. Estabilidade

As amostras de controle de qualidade (0.06, 0.60 e 7.50 ng/mL) foram submetidas ao armazenamento em congelador à curto prazo (6 horas). Após este período foi feito degelo à temperatura ambiente, seguida da extração da amostra. O teste descrito é denominado “short term”.

Foram também realizados três ciclos de congelamento e degelo (freeze-thaw), com as amostras de controle de qualidade (0.06, 0.60 e 7.50 ng/mL) nos períodos 24, 36 e 48 horas, sendo realizada extração após 48 horas do início do congelamento.

No teste do auto injetor (autosampler), as amostras de controle de qualidade (0.06, 0.60 e 7.50 ng/mL) da primeira validação foram submetidas ao armazenamento no injetor automático por 24 horas à 8°C e após este período, as amostras foram analisadas.

Para o teste de congelamento a longo prazo (long term), as amostras de controle de qualidade (0.06, 0.60 e 7.50 ng/mL) foram congeladas e ao final do estudo, as mesmas sofreram degelo e foram extraídas.

O último teste de estabilidade realizado foi o da solução mãe (master solution), que consistiu em duas etapas, primeiramente, a felodipina foi analisada como analito e a nimodipina como padrão interno, e em seguida houve uma inversão, a felodipina foi o padrão interno e a nimodipina, o analito. As diluições do analito e do padrão interno foram realizadas em acetonitrila e água (50:50,v/v).

A estabilidade foi avaliada quantificando-se a felodipina nas amostras processadas e comparando-as com amostras recentemente preparadas.

3.3.7. Precisão e exatidão

As precisões entre as corridas foram determinadas através dos desvios padrões relativos, $RSD (\%) = 100(SD/M)$ onde M é a média das mesmas e o SD é o desvio padrão. A exatidão foi avaliada pela porcentagem do erro relativo, $RE (\%) = (E - T).(100/T)$, onde E é a concentração determinada experimentalmente e o T é a concentração teórica.

3.3.8. Aplicação do método

O método descrito anteriormente foi aplicado às amostras do plasma com felodipina obtidas após a administração de dose múltipla de 2,5 mg de um único comprimido (Felodipina STADA[®] 2,5 mg, de teste e 2,5 mg, de referência Modip[®]) aos voluntários saudáveis de ambos os sexos.

As amostras do sangue com felodipina (4 mL) foram coletadas em solução de heparina nos tempos de 30 minutos, 1, 1.5, 2, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 20 e 24 horas após a administração do medicamento. As amostras de sangue foram centrifugadas a 2000 x g por 10 minutos à 4°C e foram armazenadas à - 20°C até a análise.

3.3.9. Outros métodos existentes

Diversos métodos analíticos baseados na cromatografia gasosa de alta resolução (HRGC) principalmente com detector na captação de elétron (AHNOFF et al., 1987, SOONS et al., 1990 e NISHIOKA et al., 1991), cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) (TOKUMA and NOGHUCHI, 1986, PATEL et al., 1998, LOPEZ et al., 2000 e CARDOZA and AMIN, 2002), HRGC acoplada ao espectrômetro massas (HRGC-MS) (AHNOFF and PERSSON, 1990, DRU et al., 1995 e MAURER and ARLT, 1999) e o HPLC acoplaram ao espectrômetro massas (HPLC-MS) (LINDMARK et al., 2002) e recentemente por HPLC acoplou ao espectrômetro massas (HPLC-MS-MS) (KIM et al., 2003) foram utilizados para a quantificação do felodipina no plasma. No entanto, estes métodos são laboriosos e incluem procedimentos tempo-consumo, como por exemplo no método do HRGC-MS em que foi utilizado uma etapa de derivatização que aumentava a quantidade da amostra para preparação e o custo do método também (DRU et al., 1995).

A quantificação das drogas nas matrizes biológicas por cromatografia líquida acoplada ao espectrômetro de massas (LC-MS-MS) está se tornando cada vez mais comum, devido a maior sensibilidade do método e as melhorias destas técnicas específicas (MUCK, 1999 e KOSTIANIEN et al., 2003). Como o objetivo deste estudo foi desenvolver um método específico, sensível e rápido de LC-MS-MS (cromatografia líquida acoplada ao espectrômetro de massas) para quantificação da felodipina no plasma humano utilizando a nimodipina como o padrão interno, este procedimento foi sensível o suficiente para determinar as concentrações de felodipina no plasma após a administração de comprimidos de 2,5 mg uma vez ao dia, com a exatidão e a precisão, dentro do requerido em estudos de bioequivalência.

4.RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1.Desenvolvimento de método

O espectro de massas positivo de Eletrospray para ambos os compostos (felodipina e nimodipina) mostrou uma fragmentação similar (Figuras 1, 2 e 3) com os picos dos íons em m/z 338 para a felodipina e em m/z 343 para a nimodipina. O espectro do íon produto de MS/MS do $[M + H]^+$ para ambos os compostos mostraram que os íons principais dos produtos são os mesmos dos picos dos íons observados no espectro do MS (Q1-quadrupolo 1) (fig 1).

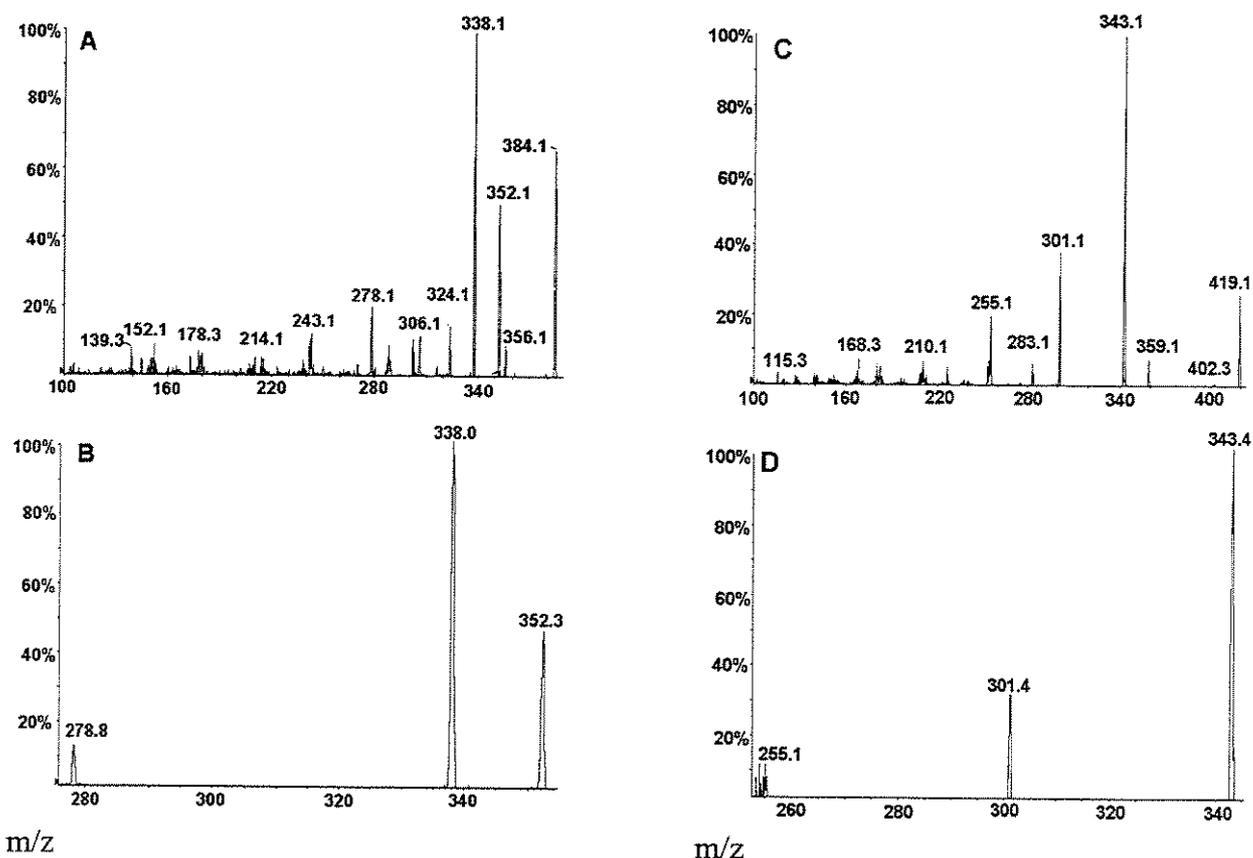


Figura 1. Scan completo no espectro do massas (Q1-quadrupolo 1) de felodipina (A) e nimodipina (C) e seus respectivos produtos (B and D).

Em ambos os compostos, a fragmentação principal ocorreu, embora tenha havido perda de partes das moléculas de álcool de grupos carboxilas, com formação de íons quetano (Figuras. 2 e 3).

Nas dihidropiridinas analisadas, a perda de álcool etílico foi favorecido energeticamente com relação ao álcool metil e o álcool 2-metoxi-etil foi energeticamente favorecido em relação o álcool 1-metiletil (Figuras 2 e 3).

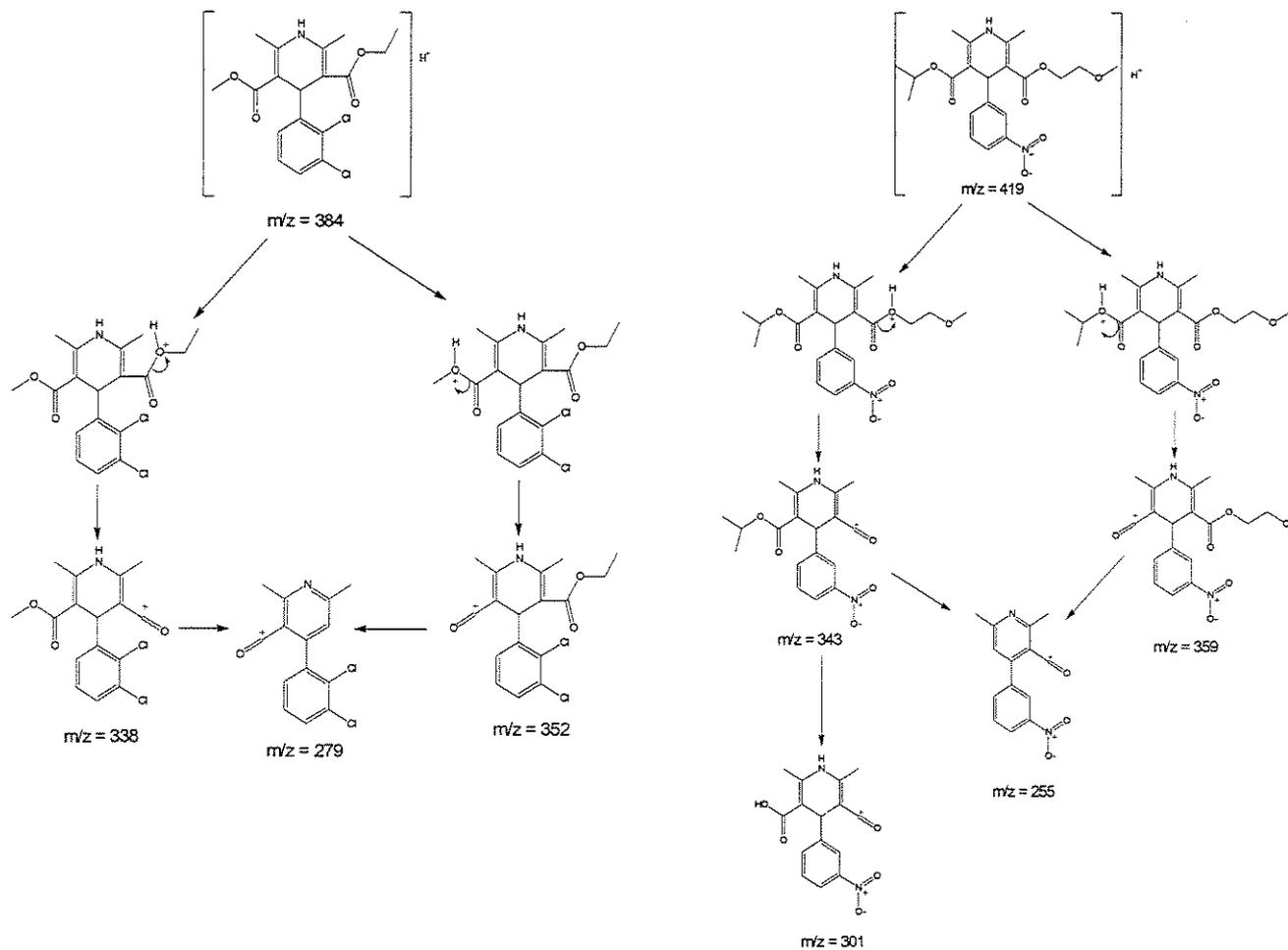


Figura 3

Figura 2

Figura 2. Proposta do caminho da fragmentação no massas para felodipina.

Figura 3. Proposta do caminho da fragmentação no massas para nimodipina.

Por apresentar picos de alta intensidade e nenhuma interferência ter sido detectada nas amostras de plasma, as reações de transição 352,1 de m/z 383,9 (felodipina) e 343,2 de m/z 419,1 (nimodipina) foram utilizadas no método.

Com estas reações foi desenvolvido uma análise específica de LC-MS-MS para determinar a felodipina no plasma humano com um limite da quantificação (LOQ) validado a 20 pg/mL e com um tempo de corrida menos de 5 minutos. Os cromatogramas de uma amostra de LOQ são mostrados no Figura 4, onde os tempos de retenção da nimodipina e felodipina foram 2.4 e 2.2 minutos, respectivamente.

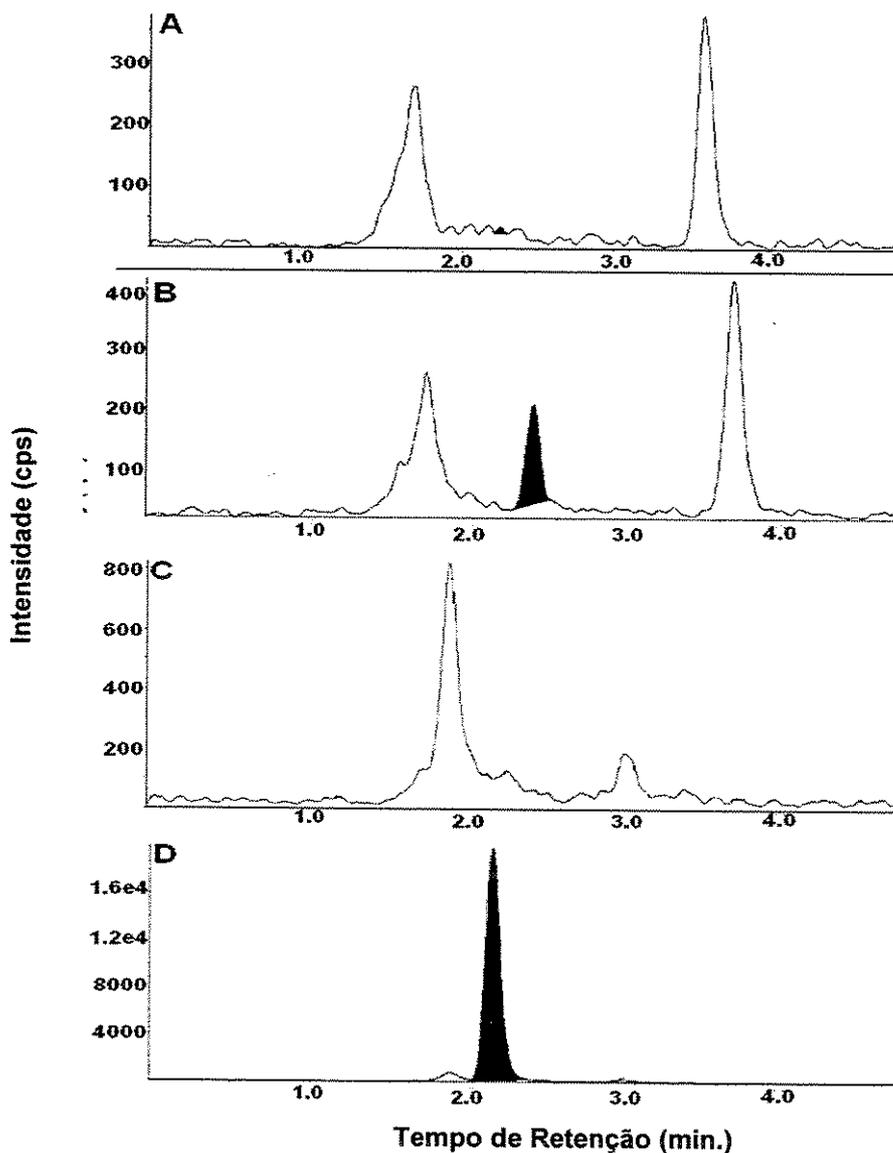


Figura 4. Cromatogramas em MRM (Monitoramento de Múltipla Reação) do plasma branco humano para felodipina e padrão interno (A e C, respectivamente), cromatograma em MRM da felodipina em plasma humano na concentração final de 20 pg/mL (B) e cromatograma em MRM do padrão interno em plasma humano (D).

A escolha da nimodipina como padrão interno (IS) para a felodipina foi baseada na presença de grupos funcionais similares em ambas estruturas e a similaridade de propriedades físico-químicas bem como sua similaridade no que diz respeito do peso molecular e do comportamento químico. Embora os isótopos marcados com deutério sejam mais favoráveis como padrões internos do que análogos estruturais, são raramente comercialmente disponíveis e a sua síntese é cara. Este é também o argumento para a felodipina deuterada.

4.2.Execução da análise

Os resultados de validação do procedimento analítico são resumidos na tabela 2. A exatidão e a precisão do método foram avaliadas analisando amostras de controle da qualidade (QCs). A curva de calibração foi mostrada ser linear para a felodipina de 0.02 a 10 ng/mL ($r^2 > 0.9970$).

	Parâmetro	Concentração Nominal (ng/mL)			
		0.02	0.06	0.60	7.50
Intra-grupo	Média encontrada (n= 8)(ng mL ⁻¹)	0.0216	0.0565	0.596	7.41
	Precisão (%)	20.0	4.9	4.4	3.7
	Exatidão (%)	107.8	94.1	99.4	98.9
Inter-grupo	Média encontrada (n =3) (ng mL ⁻¹)	0.0203	0.0559	0.588	7.47
	Precisão (%)	17.3	7.4	5.9	4.8
	Exatidão (%)	101.3	93.1	98.0	99.6

Tabela 2. Validações dos controle de qualidades (QC) com os resultados de exatidão e precisão da felodipina.

A recuperação da felodipina, calculada através das relações da área do pico do extraído previamente plasma humano estabelecidos nas concentrações finais de 0.06, 0.60 e 7.50ng/mL, foram de 107.6%; 103.9% e 99.3%, respectivamente.

Para a nimodipina (0.06 e 0.60 ng/mL) as recuperações foram de 87.0% e 109.0%, respectivamente. Nenhum efeito da matriz (plasma) foi observado nos resultados.

Entre e durante as corridas analíticas, a exatidão e a precisão (como resumida na tabela 2) seguiram as exigências para procedimentos bioanalíticos conforme o regulamento internacional Guidelines.

A especificidade do método analítico desenvolvido foi testada quantificando as concentrações da felodipina nas amostras do plasma no estado de equilíbrio obtidas dos voluntários saudáveis após dose múltipla de comprimidos de 2,5 mg de liberação prolongada (um comprimido diariamente). O analito pôde ser quantificado com exatidão e precisão em todas as amostras. As concentrações médias da felodipina no plasma em função das curvas de tempo, quantificadas para ambos os produtos investigados são mostradas na Figura 5.

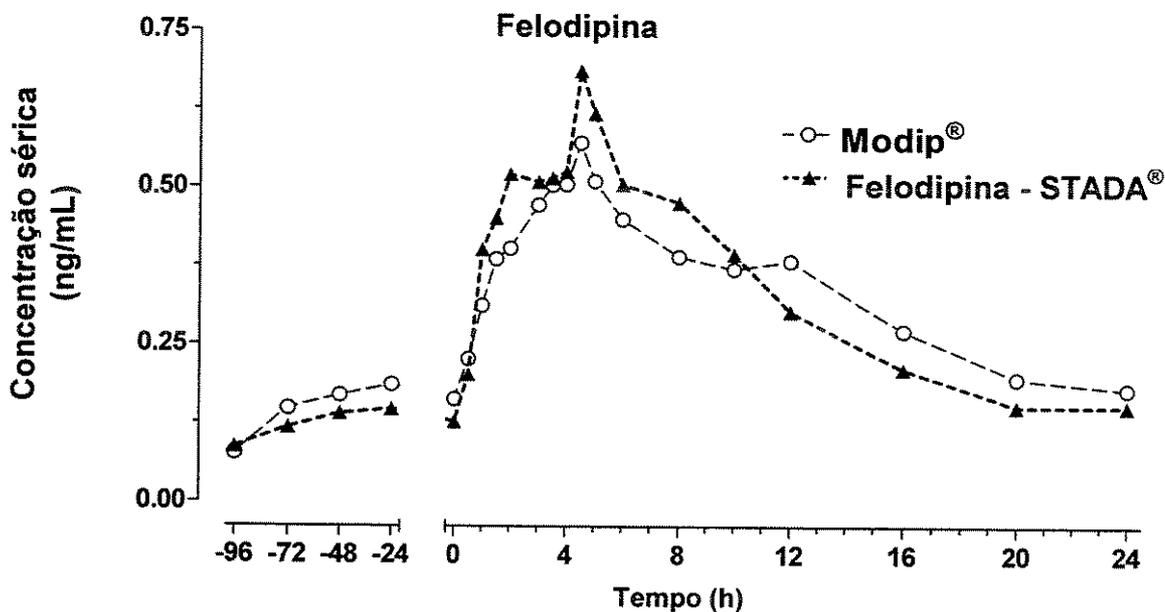


Figura 5. Média da concentração de felodipina no plasma em 15 voluntários humanos seguindo a administração oral simples de 2,5 mg.

Os testes de estabilidade não indicaram nenhuma degradação significativa sob as circunstâncias descritas acima, incluindo investigações a longo prazo (42 dias, congeladas à -20°C) do plasma humano exatamente nas concentrações finais de 0,06 e 0,60 ng/mL.

FELODIPINA (em plasma)		Felodipina STADA®		Modip®	
Parâmetros	Unidades	Teste		Referência	
N = 15		Média Geométrica	(CV%)	Média Geométrica	(CV%)
AUC(0-τ)	H * ng/mL	7,51	(27,4)	7,54	(30,4)
C(max)	ng/mL	0,710	(41,6)	0,643	(34,9)
C(min)	ng/mL	0,148	(24,4)	0,171	(32,8)
		Média	(SD)	Média	(SD)
t(max)	H	3,97	(1,83)	5,40	(2,28)
t(1/2)	H	12,37	(9,16)	11,71	(3,40)

Tabela 3. Média dos parâmetros farmacocinéticos para 15 voluntários após a administração das formulações teste (Felodipina STADA®) e referência (Modip®) de felodipina

4.3. Resultados farmacocinéticos e estatísticos

As médias dos parâmetros farmacocinéticos calculadas no estudo estão dispostas nas tabelas 4 e 5.

No estado de equilíbrio, a extensão da biodisponibilidade é representada pela AUC no intervalo de dose (AUC (0 -24 horas)). Para este parâmetro, as médias geométricas de 7,51 h*ng/ml e 7,54 h*ng/ml foram calculadas para as formulações teste e de referência, respectivamente. As médias geométricas calculadas para a C_{máx} nas formulações teste e referência foram 0,710 ng/ml e de 0,643 ng/ml, respectivamente.

O ponto estimado para C(máx), foi 110,70%, e o intervalo da confiança (100,8% - 121,6%) encontrando-se dentro dos limites de aceitação de 80%-125%. O ponto estimado para o parâmetro AUC(0 -24 horas) foi 99,69%, e com o intervalo da confiança (93,5% - 106,3%) encontrando-se claramente dentro dos limites da aceitação de 80% - 125%. (tabela 4).

	Ponto estimado [%]	90% intervalo de confiança [%]
AUC(0-τ)	99,69	93,47 – 106,32
C(máx)	110,70	100,78 – 121,59

Tabela 4. Pontos estimados e 90 % de intervalo de confiança determinado para os parâmetros primários farmacocinéticos da felodipina; comparação dos parâmetros primários do Teste (Felodipina STADA[®]) e Referência (Modip[®]).

Para o tamanho estimado de amostra dos estudos subseqüentes, a variação intraindividual de AUC(0 - τ) e C(máx) foram considerados.

A avaliação estatística para a comparação do produto teste e referência foi realizada utilizando o modelo linear WinNonLin, considerando a formulação, o período, a seqüência (termos fixados) e o assunto dentro da seqüência (termo aleatório/repetido) como os fatores modelo. A variação residual correspondente (DF=13) para AUC(0 -24 horas) e C(máx) foram calculados como 0,009880 e 0,020965, respectivamente. As raízes quadradas correspondentes expressadas em porcentagem foram utilizadas para estimar a variação intraindividual (variabilidade do intra-sujeito). Os resultados obtidos para a avaliação intraindividual estão dispostos na tabela 5.

	Varição Intraindividual [%]	Varição Residual
AUC(0-τ)	9,94	0,009880
C(máx)	14,48	0,020965

Tabela 5. Varição intraindividual dos parâmetros farmacocinéticos primários e variação residual comparando os produtos Teste (Felodipina STADA[®]) e Referência (Modip[®])

5.CONCLUSÃO

Foi desenvolvido e validado, de acordo com as exigências do regulamento Internacional Guidelines, um método de cromatografia líquida de alta eficiência acoplado a espectrômetro de massas (LC-MS-MS) para a quantificação da felodipina em plasma humano. Este método oferece importantes vantagens sobre outros métodos relatados previamente, tais como: uma extração simples da amostra, necessita somente de uma extração líquido-líquido (ELL) sem procedimentos de re-extração, um tempo de corrida mais rápido (5 minutos) e com maior sensibilidade em estudos de bioequivalência obtendo um limite mais baixo de quantificação de 20 pg/mL (LOQ). Os resultados do desempenho da análise indicaram que o método também foi preciso e exato o suficiente para a determinação de rotina da felodipina em plasma humano.

A comparação estatística de ambas formulações de felodipina, sob condições de jejum após dose múltipla em estado de equilíbrio, mostrou equivalência entre as formulações teste (Felodipina STADA[®] 2,5 mg comprimidos de liberação prolongada) e referência (Modip[®] 2,5 mg comprimidos), em relação à concentração máxima (C_{máx}) como parâmetro para a razão de biodisponibilidade e à área sob a curva AUC(0-24 horas) como parâmetro para a extensão de biodisponibilidade.

Os resultados da variabilidade intra-individual, utilizando o AUC(0- τ) e C(máx) como parâmetros farmacocinéticos primários, mostraram que a felodipina não pode ser considerada uma droga altamente variável sob condições exercidas durante o estudo.

Ambos os tratamentos com formulações teste e referência, em geral, foram muito bem tolerado e nenhum evento adverso foi relatado pelos voluntários.

Assim, a bioequivalência entre a formulação teste e a formulação de referência foi demonstrado através da semelhança do comportamento farmacocinético entre as duas formulações.

6.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHNOFF, M.; ERVIK, M.; JOHANSSON, L. Comparison of high-selectivity gas chromatographic methods, including column switching, for the determination of felodipine in plasma. **J. Chromatogr. A**, 394: 419-27, 1987.

AHNOFF, M.; PERSSON, B.A. Chromatography of calcium channel blockers. **J. Chromatogr.**, 531: 181-213, 1990.

AZIE, N.E.; BRATER, D.C.; BECKER, P.A.; JONES, D.R.; HALL, S.D. The interaction of diltiazem with lovastatin and pravastatin. **Clin. Pharmacol. Ther.**, 64: 369-77, 1998.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº133, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências. **Diário Oficial da União; Poder Executivo**, de 02 de junho de 2003.

BROWN, EM. Extracellular Ca^{2+} sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca^{2+} and other ions as extracellular (first) messengers. **Physiol Rev**, 71:371-411, 1991.

BROWN, EM. Physiology and pathophysiology of the extracellular calcium sensing receptor. **Am J Med**, 106:238-53, 1999.

CARDOZA, R.M.; AMIN, P.D. A stability indicating LC method for felodipine. **J. Pharm. Biom. Anal.**, 27: 711-18, 2002.

DRU, J.D.; HSIEH, J.Y.; MATUSZEWSKI B.K.; DOBRINSKA M.R. Determination of felodipine, its enantiomers, and a pyridine metabolite in human plasma by capillary gas chromatography with mass spectrometric detection. **J. Chromatogr. B**, 666: 259-67, 1995.

KATZUNG, B.G. **Farmacologia Básica e Clínica**. 8ª edição, Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2002. p.167-172.

KIM, H.; ROH, H.; YEOM, S.B.; LEE, H.J.; HAN, SB. Sensitive Determination of Felodipine in Human and Dog Plasma by Use of Liquid-Liquid Extraction and LC-ESI-MS-MS. **Chromatographia**, 58: 235, 2003.

KOSTIANIEN, R.; KOTIAHO, T.; KUURANNE, T.; AURIOLA, S. Liquid chromatography/atmospheric pressure ionization-mass spectrometry in drug metabolism studies. **J. Mass Spectrom.**, 38: 357-72, 2003.

LINDMARK, B.; AHNOFF, M.; PERSON, B.A. Enantioselective determination of felodipine in human plasma by chiral normal-phase liquid chromatography and electrospray ionisation mass spectrometry. **J. Pharm. Biom. Anal.**, 27: 489-95, 2002.

LOPEZ, J.A.; MARTINEZ, V.; ALONSO, R.M.; JIMENEZ, R.M. High-performance liquid chromatography with amperometric detection applied to the screening of 1,4-dihydropyridines in human plasma. **J. Chromatogr. A**, 870: 105-14, 2000.

MAURER, H.H.; ARLT, J.W. Screening procedure for detection of dihydropyridine calcium channel blocker metabolites in urine as part of a systematic toxicological analysis procedure for acidic compounds by gas chromatography-mass spectrometry after extractive methylation. **J. Anal Toxicol.**, 23: 73-80, 1999.

MUCK, M. Quantitative analysis of pharmacokinetic study samples by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). **Pharmazie** 54: 639-44, 1999.

NISHIOKA, R.; UMEDA, I., OI N.; TABATA, S.; UNO, K. Determination of felodipine and its metabolites in plasma using capillary gas chromatography with electron-capture detection and their identification by gas chromatography—mass spectrometry, **J. Chromatogr. A**, 565: 237-46, 1991.

PATEL, Y.P.; PATIL, S.; BHOIR, I.C.; SUNDARRESAN, M. Isocratic, simultaneous reversed-phase high-performance liquid chromatographic estimation of six drugs for combined hypertension therapy. **J. Chromatogr. A**, 828: 283-86, 1998.

Physicians' Desk Reference: PDR®, 54ª edição, Rockville: Ed. Medical Economics Company, 2000, p.615-617.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; MOORE, P.K. **Farmacologia**, 3ª edição, Rio de Janeiro: Ed.Guanabara Koogan , 2003, p.236 e 237.

SALTIEL, E.; ELLRODT, A.G.; MONK, J.P.; LANGLEY, M.S. Felodipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension. **Drugs**, 36: 387-428, 1988.

SOONS, P.A.; ROOSEMALEN, M.C.; BREIMER, D.D. Enantioselective determination of felodipine and other chiral dihydropyridine calcium entry blockers in human plasma. **J. Chromatogr. A**, 528:343-56, 1990.

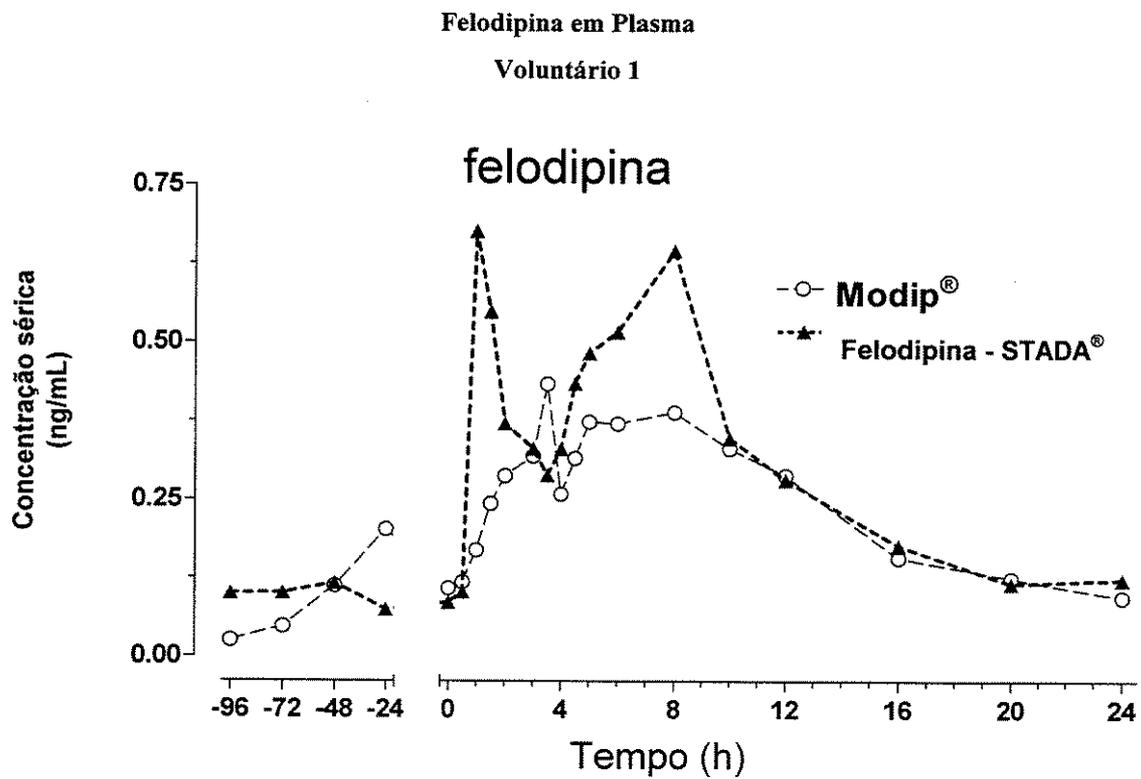
TOKUMA, Y.; NOGHUCHI, H. Combined capillary column gas chromatography/electron capture negative ion chemical ionization mass spectrometry of dihydropyridine calcium antagonists. **Biomed. Environ Mass Spectrom.**, 13: 251-55, 1986.

VUYLSTEKE, A.; MILNER, Q.; ERICSSON, H.; MUR, D.; DUNNING, J.; JOLIN-MELLGÅRD, Å.; NORDLANDER, M.; LATIMER, R. Pharmacokinetics and pulmonary extraction of clevidipine, a new vasodilating ultrashort-acting dihydropyridine, during cardiopulmonary bypass. **Br. J. Anaesth.**, 85: 683-89, 2000.

WALSH, P. et al. **Physicians' Desk Reference: PDR®**, 54ª edição, Ed. Medical Economics Company, 2000, p.615-617.

7.APÊNDICE

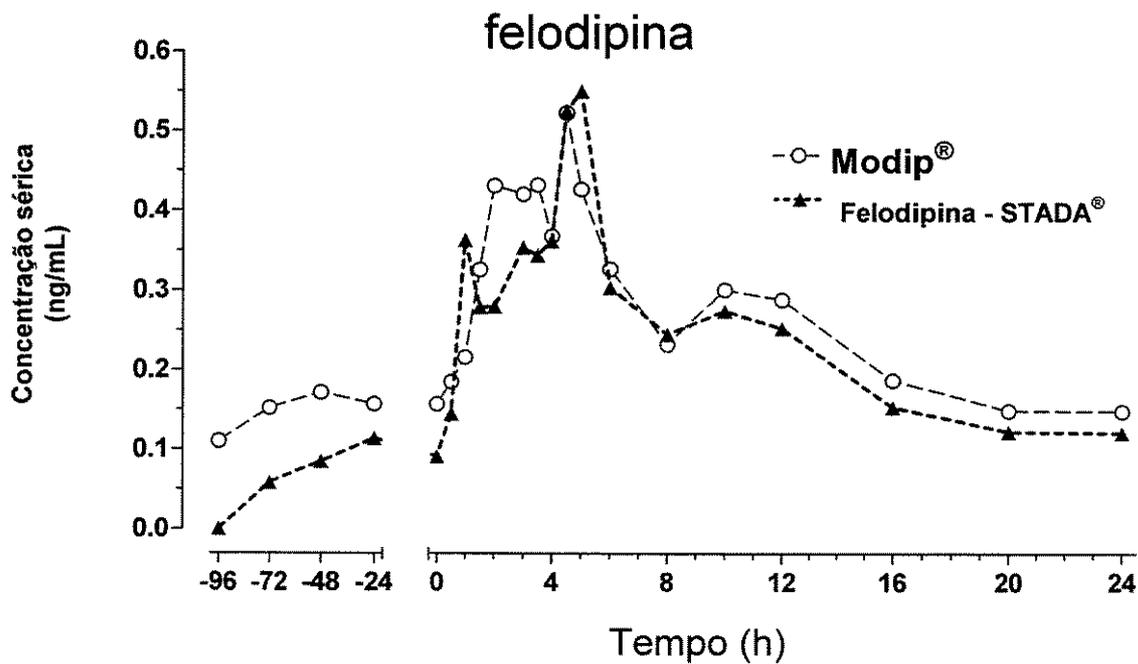
Conformidade e/ou dados da concentração da droga



FELODIPINA (em plasma)		Felodipina STADA®	Modip®
Parâmetros	Unidades	Teste	Referência
AUC(0-t)	h * ng/ml	7,07	5,68
C(max)	ng/ml	0,677	0,434
C(min)	ng/ml	0,124	0,095
C(av)	ng/ml	0,294	0,237
PTF	%	187,8	143,0
t(max)	h	1,0	3,5
t(1/2)	h	7,55	10,99
λ	1/h	0,0918	0,0631
MRT	h	9,15	9,89

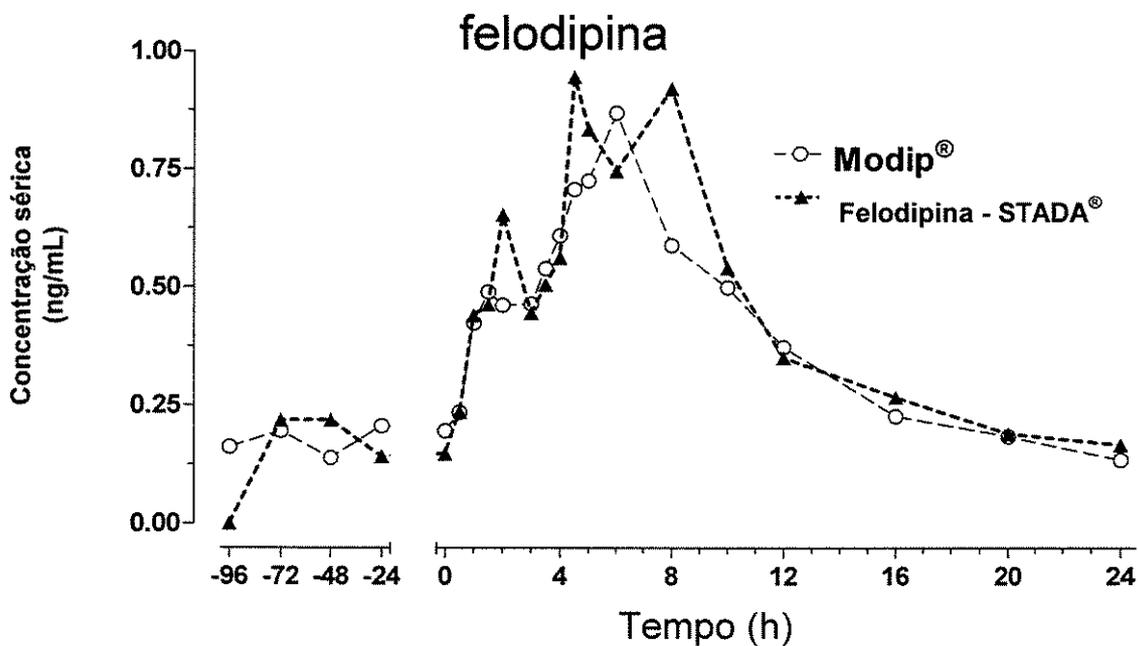
Felodipina em Plasma

Voluntário 2



FELODIPINA (em plasma)		Felodipina STADA®	Modip®
Parâmetros	Unidades	Teste	Referência
AUC(0-τ)	h * ng/ml	5,48	6,06
C(max)	ng/ml	0,550	0,523
C(min)	ng/ml	0,121	0,149
C(av)	ng/ml	0,228	0,252
PTF	%	187,8	148,4
t(max)	h	5,0	4,5
t(1/2)	h	12,14	12,09
λ	1/h	0,0571	0,0574
MRT	h	9,65	9,98

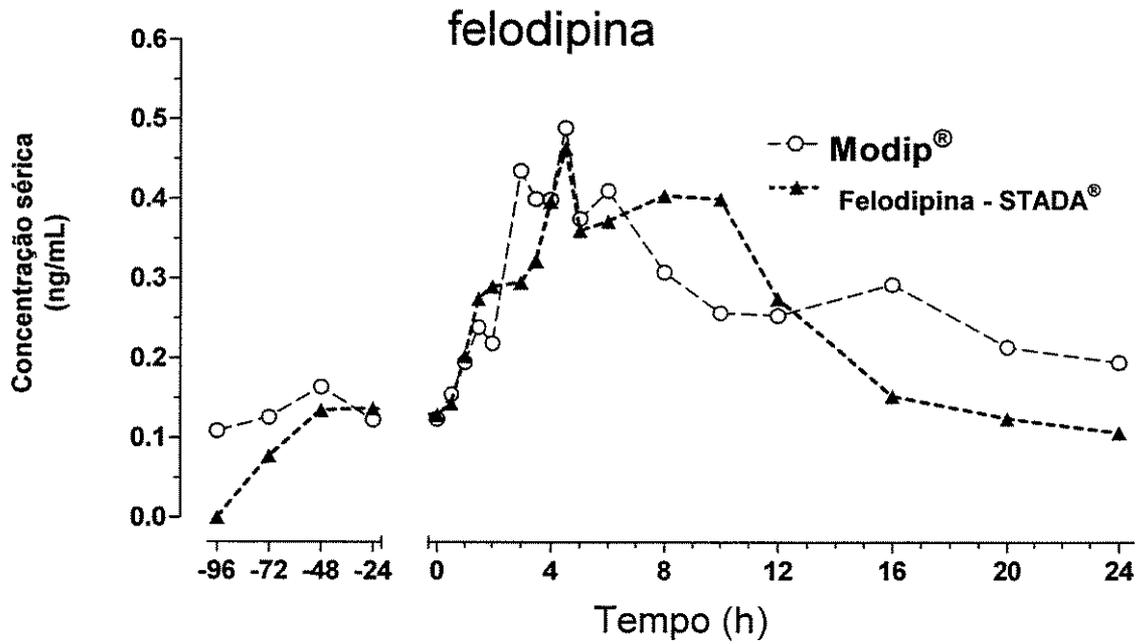
Felodipina em Plasma
Voluntário 3



FELODIPINA (em plasma)		Felodipina STADA®	Modip®
Parâmetros	Unidades	Teste	Referência
AUC(0-τ)	h * ng/ml	10,25	9,24
C(max)	ng/ml	0,946	0,869
C(min)	ng/ml	0,167	0,135
C(av)	ng/ml	0,427	0,385
PTF	%	182,4	190,6
t(max)	h	4,5	6,0
t(1/2)	h	10,79	7,40
λ	1/h	0,0642	0,0936
MRT	h	9,28	9,25

Felodipina em Plasma

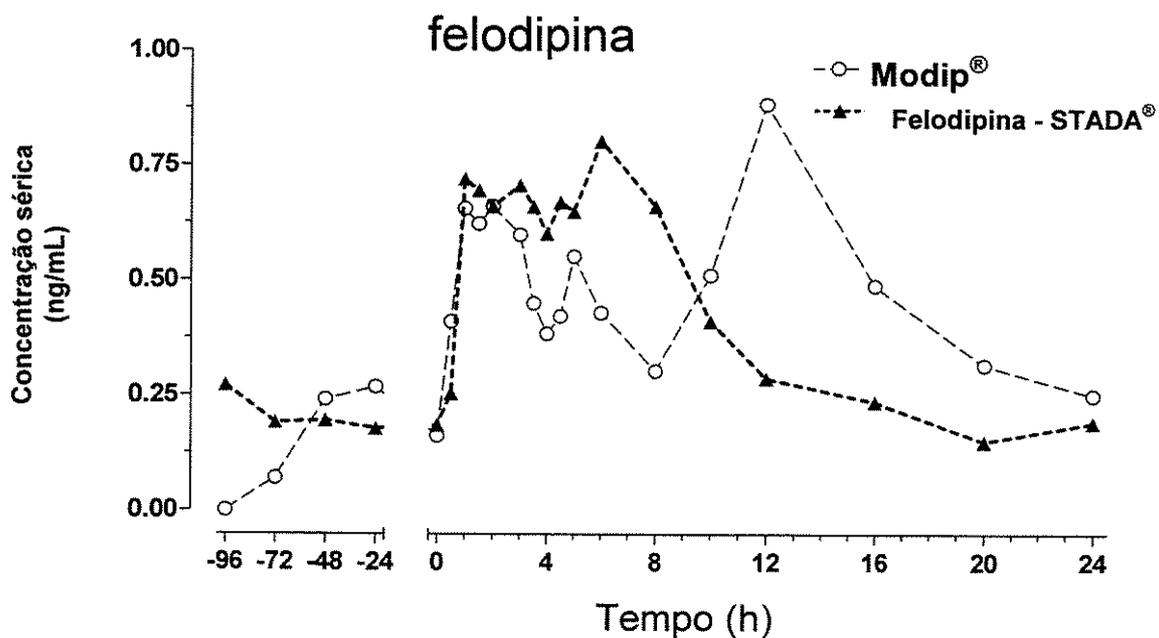
Voluntário 4



FELODIPINA (em plasma)		Felodipina STADA®	Modip®
Parâmetros	Unidades	Teste	Referência
AUC(0-τ)	h * ng/ml	5,92	6,65
C(max)	ng/ml	0,463	0,489
C(min)	ng/ml	0,107	0,195
C(av)	ng/ml	0,247	0,277
PTF	%	144,2	106,1
t(max)	h	4,5	4,5
t(1/2)	h	15,51	13,62
λ	1/h	0,0447	0,0509
MRT	h	9,77	11,10

Felodipina em Plasma

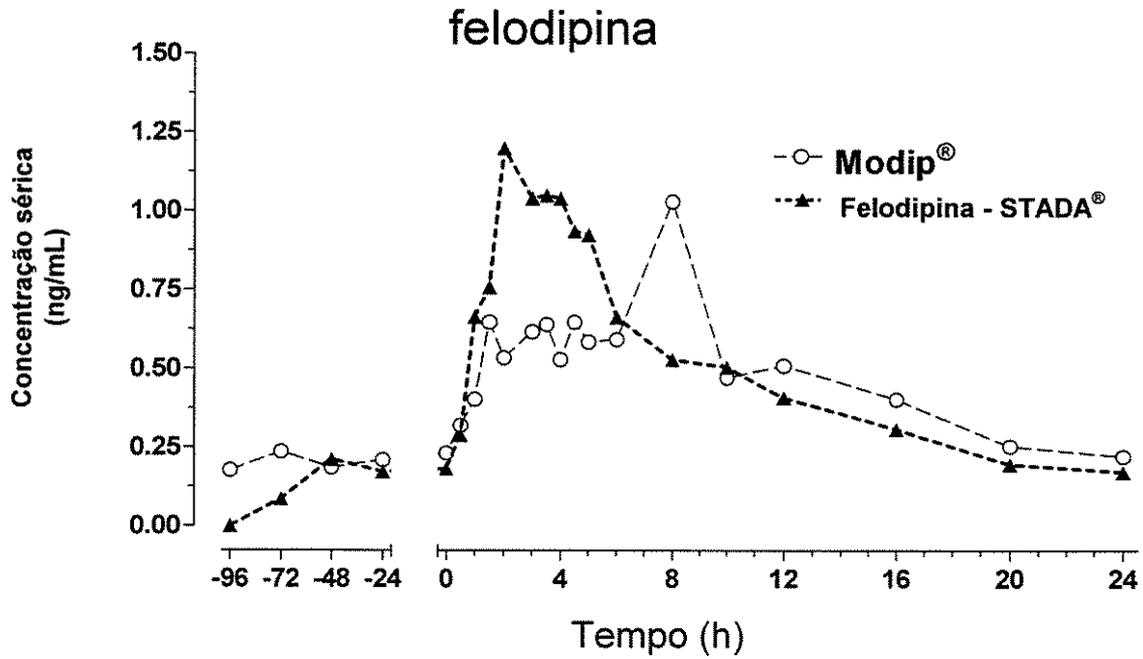
Voluntário 5



FELODIPINA (em plasma)		Felodipina STADA®	Modip®
Parâmetros	Unidades	Teste	Referência
AUC(0-τ)	h * ng/ml	9,44	11,40
C(max)	ng/ml	0,803	0,883
C(min)	ng/ml	0,191	0,250
C(av)	ng/ml	0,394	0,475
PTF	%	155,5	133,3
t(max)	h	6,0	12,0
t(1/2)	h	7,90	6,57
λ	1/h	0,0877	0,1055
MRT	h	8,73	11,15

Felodipina em Plasma

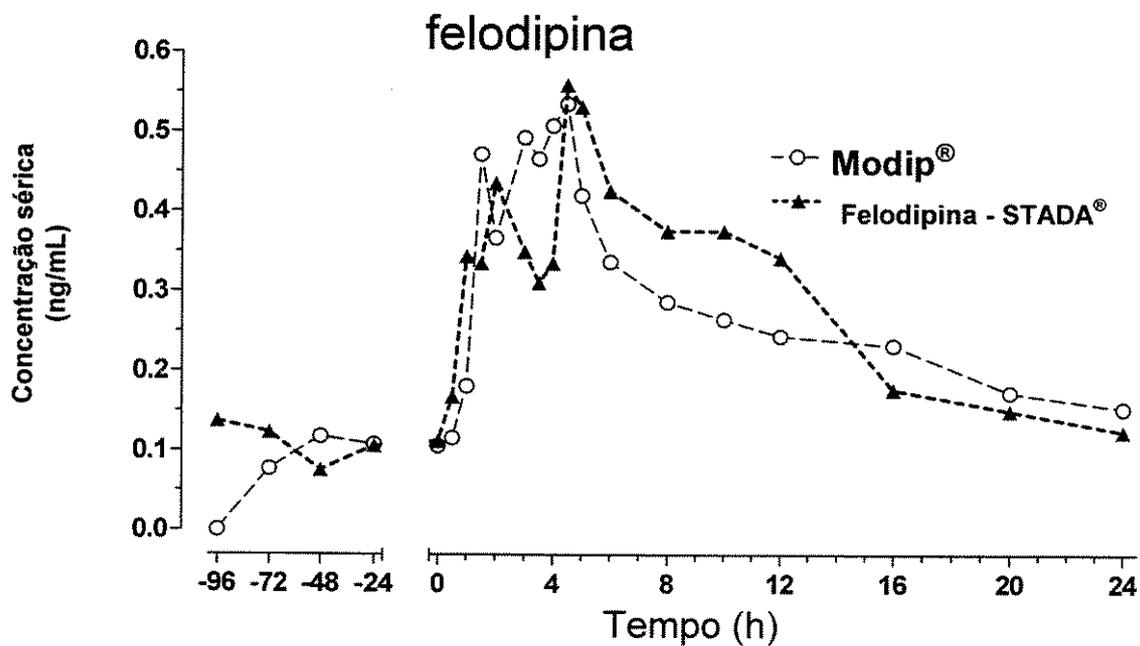
Voluntário 6



FELODIPINA (em plasma)		Felodipina STADA®	Modip®
Parâmetros	Unidades	Teste	Referência
AUC(0-τ)	h * ng/ml	11,41	11,36
C(max)	ng/ml	1,200	1,030
C(min)	ng/ml	0,173	0,223
C(av)	ng/ml	0,475	0,473
PTF	%	216,1	170,5
t(max)	h	2,0	8,0
t(1/2)	h	8,95	9,41
λ	1/h	0,0774	0,0737
MRT	h	8,59	10,15

Felodipina em Plasma

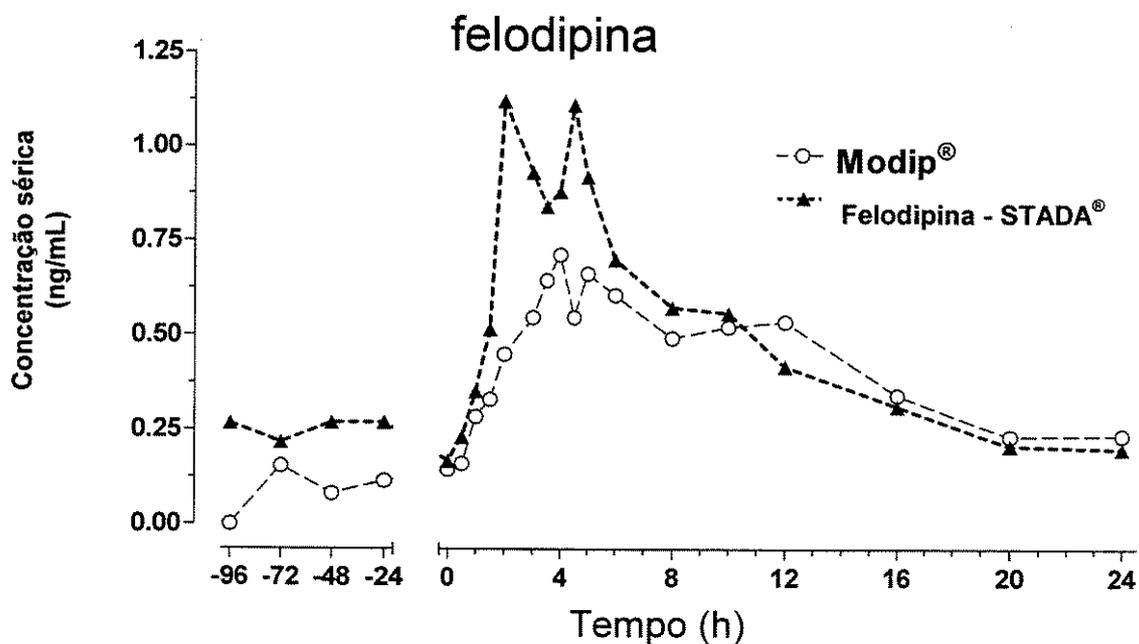
Voluntário 7



FELODIPINA (em plasma)		Felodipina STADA®	Modip®
Parâmetros	Unidades	Teste	Referência
AUC(0-τ)	h * ng/ml	6,72	6,38
C(max)	ng/ml	0,559	0,535
C(min)	ng/ml	0,124	0,153
C(av)	ng/ml	0,280	0,266
PTF	%	155,3	143,7
t(max)	h	4,5	4,5
t(1/2)	h	15,58	16,65
λ	1/h	0,0445	0,0416
MRT	h	9,73	10,13

Felodipina em Plasma

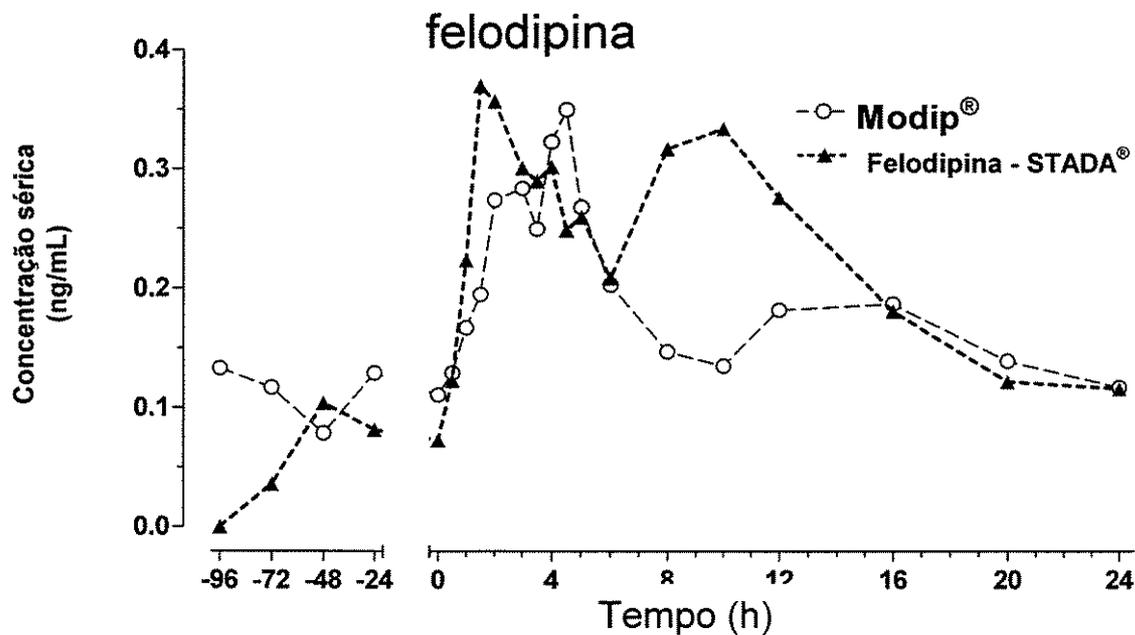
Voluntário 8



FELODIPINA (em plasma)		Felodipina STADA®	Modip®
Parâmetros	Unidades	Teste	Referência
AUC (0-τ)	h * ng/ml	11,25	9,89
C(max)	ng/ml	1,120	0,713
C(min)	ng/ml	0,201	0,236
C(av)	ng/ml	0,469	0,412
PTF	%	196,1	115,7
t(max)	h	2,0	4,0
t(1/2)	h	9,27	11,91
λ	1/h	0,0748	0,0582
MRT	h	9,07	10,48

Felodipina em Plasma

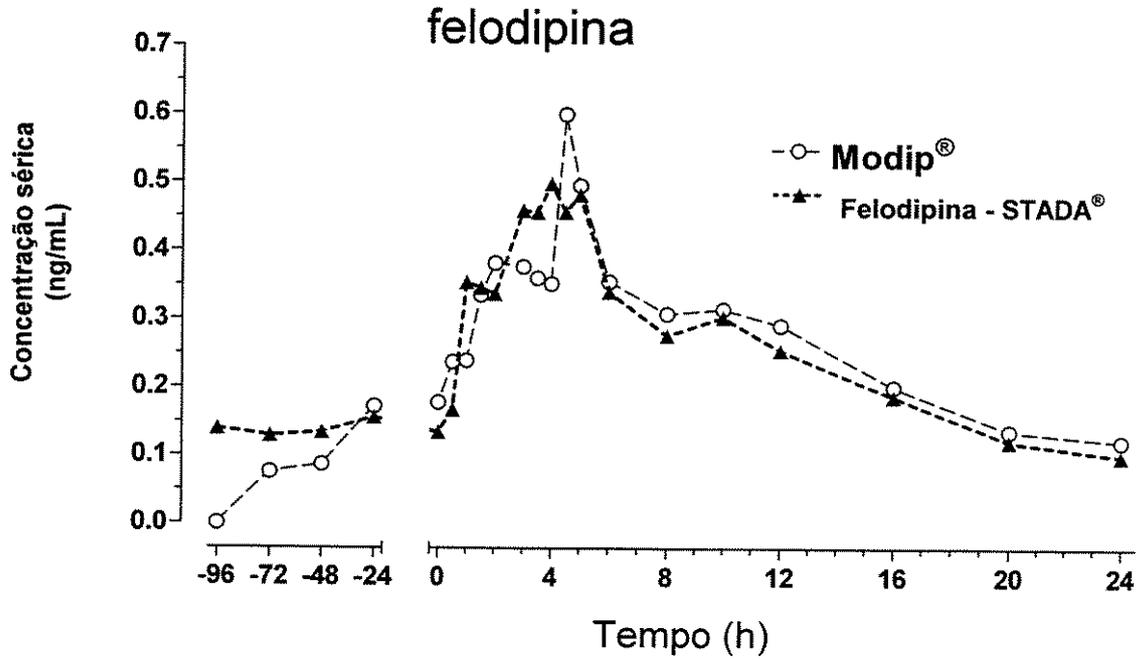
Voluntário 9



FELODIPINA (em plasma)		Felodipina STADA®	Modip®
Parâmetros	Unidades	Teste	Referência
AUC (0-τ)	h * ng/ml	5,34	4,29
C(max)	ng/ml	0,370	0,350
C(min)	ng/ml	0,116	0,117
C(av)	ng/ml	0,223	0,179
PTF	%	114,1	130,3
t(max)	h	1,5	4,5
t(1/2)	h	9,26	11,83
λ	1/h	0,0749	0,0586
MRT	h	10,25	10,80

Felodipina em Plasma

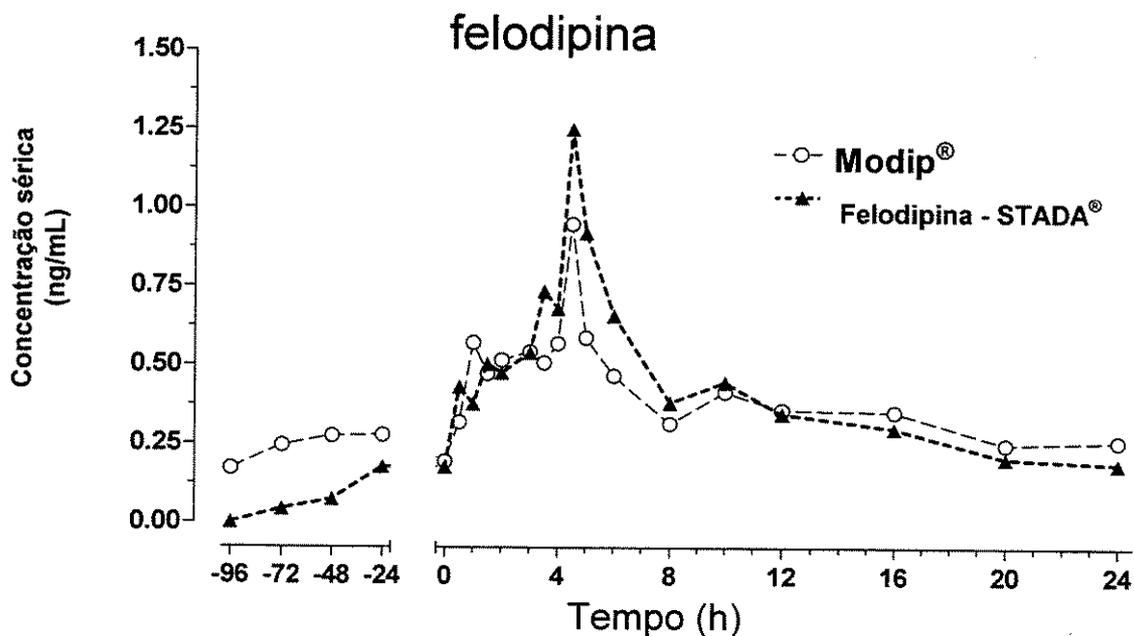
Voluntário 10



FELODIPINA (em plasma)		Felodipina STADA®	Modip®
Parâmetros	Unidades	Teste	Referência
AUC (0-t)	h * ng/ml	5,97	6,26
C(max)	ng/ml	0,498	0,600
C(min)	ng/ml	0,100	0,121
C(av)	ng/ml	0,249	0,261
PTF	%	160,3	183,6
t(max)	h	4,0	4,5
t(1/2)	h	8,43	9,31
λ	1/h	0,0822	0,0744
MRT	h	9,37	9,74

Felodipina em Plasma

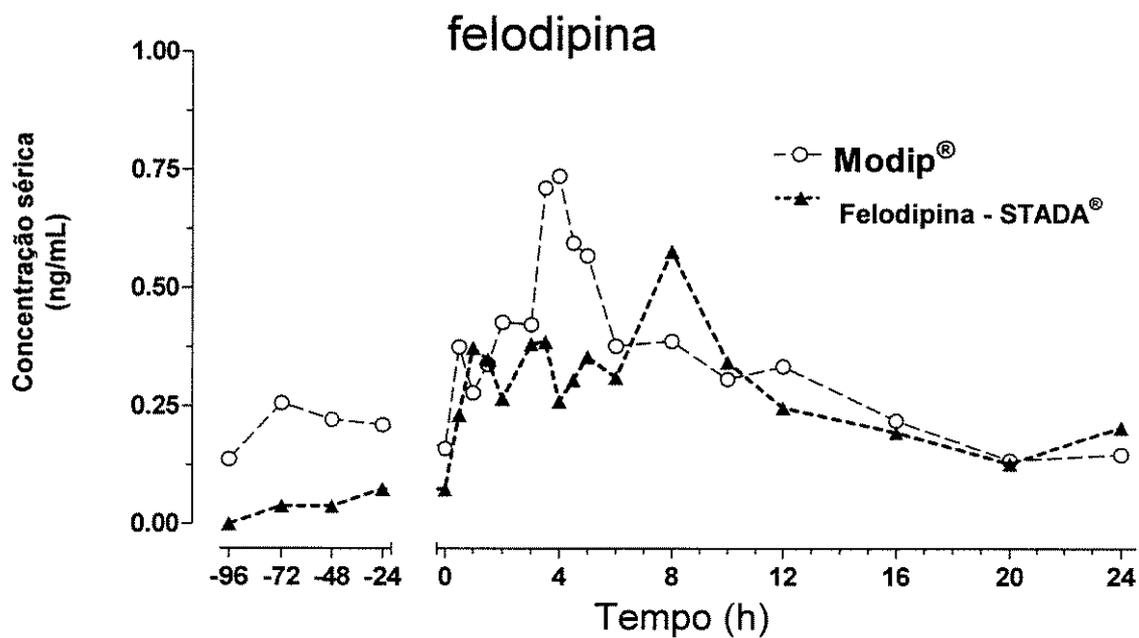
Voluntário 11



FELODIPINA (em plasma)		Felodipina STADA®	Modip®
Parâmetros	Unidades	Teste	Referência
AUC (0- τ)	h * ng/ml	9,54	9,13
C(max)	ng/ml	1,250	0,949
C(min)	ng/ml	0,190	0,261
C(av)	ng/ml	0,397	0,380
PTF	%	266,8	180,8
t(max)	h	4,5	4,5
t(1/2)	h	11,30	19,33
λ	1/h	0,0613	0,0359
MRT	h	9,45	10,38

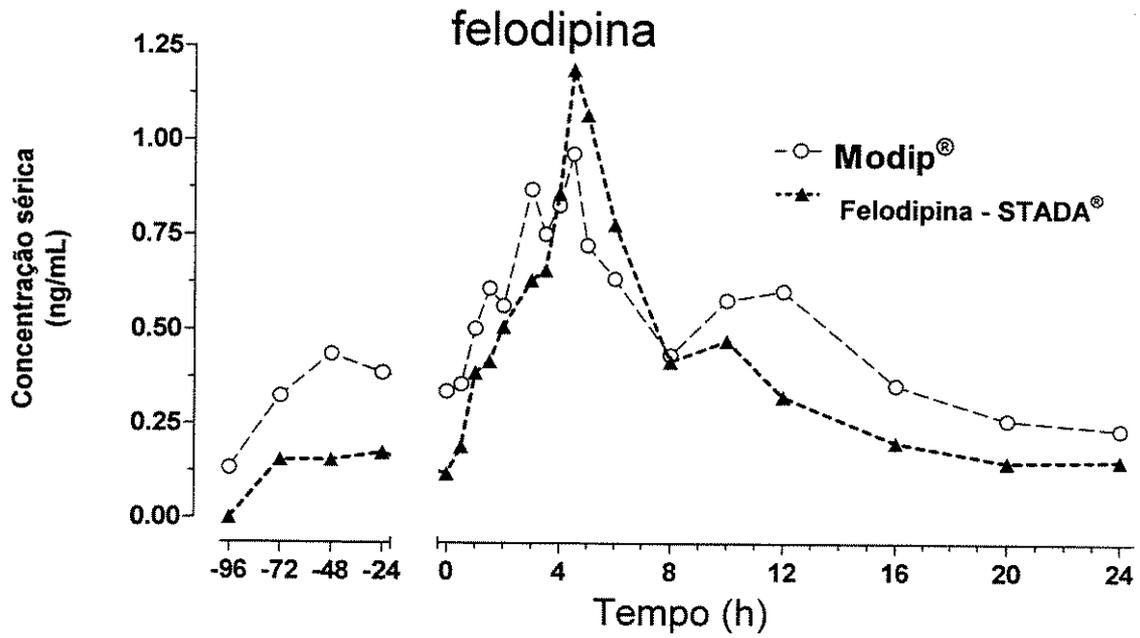
Felodipina em Plasma

Voluntário 12



FELODIPINA (em plasma)		Felodipina STADA®	Modip®
Parâmetros	Unidades	Teste	Referência
AUC(0-τ)	h * ng/ml	6,43	7,27
C(max)	ng/ml	0,578	0,737
C(min)	ng/ml	0,205	0,148
C(av)	ng/ml	0,268	0,303
PTF	%	139,2	194,5
t(max)	h	8,0	4,0
t(1/2)	h	10,31	9,48
λ	1/h	0,0672	0,0731
MRT	h	10,11	9,38

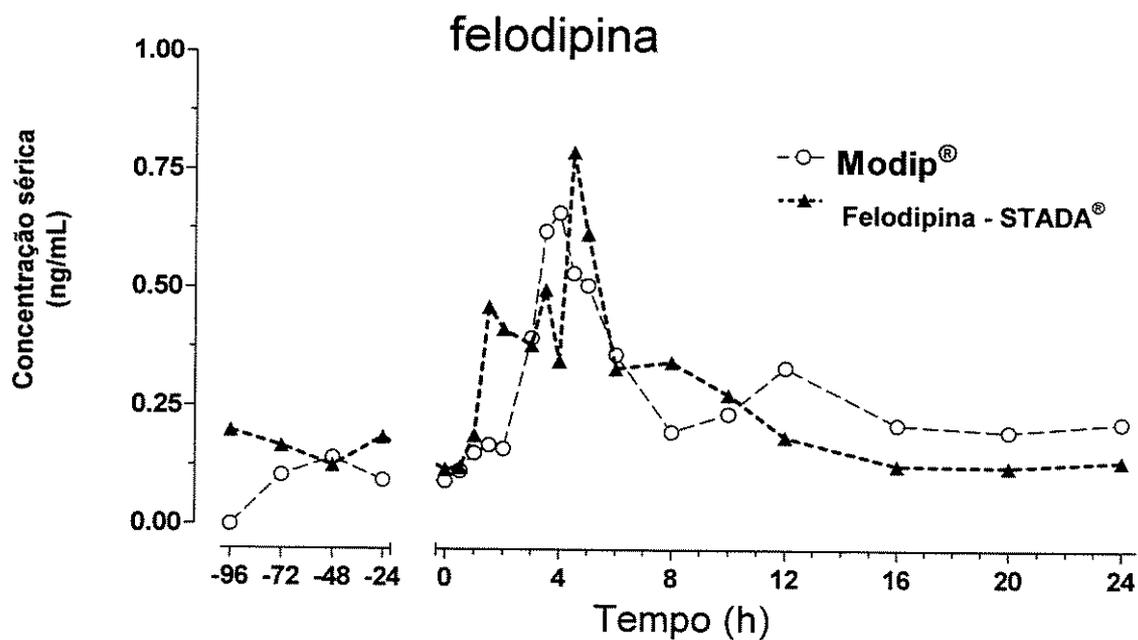
Felodipina em Plasma
Voluntário 14



FELODIPINA (em plasma)		Felodipina STADA®	Modip®
Parâmetros	Unidades	Teste	Referência
AUC(0-τ)	h * ng/ml	9,12	11,39
C(max)	ng/ml	1,190	0,966
C(min)	ng/ml	0,156	0,238
C(av)	ng/ml	0,380	0,475
PTF	%	272,2	153,3
t(max)	h	4,5	4,5
t(1/2)	h	6,45	9,48
λ	1/h	0,1075	0,0731
MRT	h	8,75	9,91

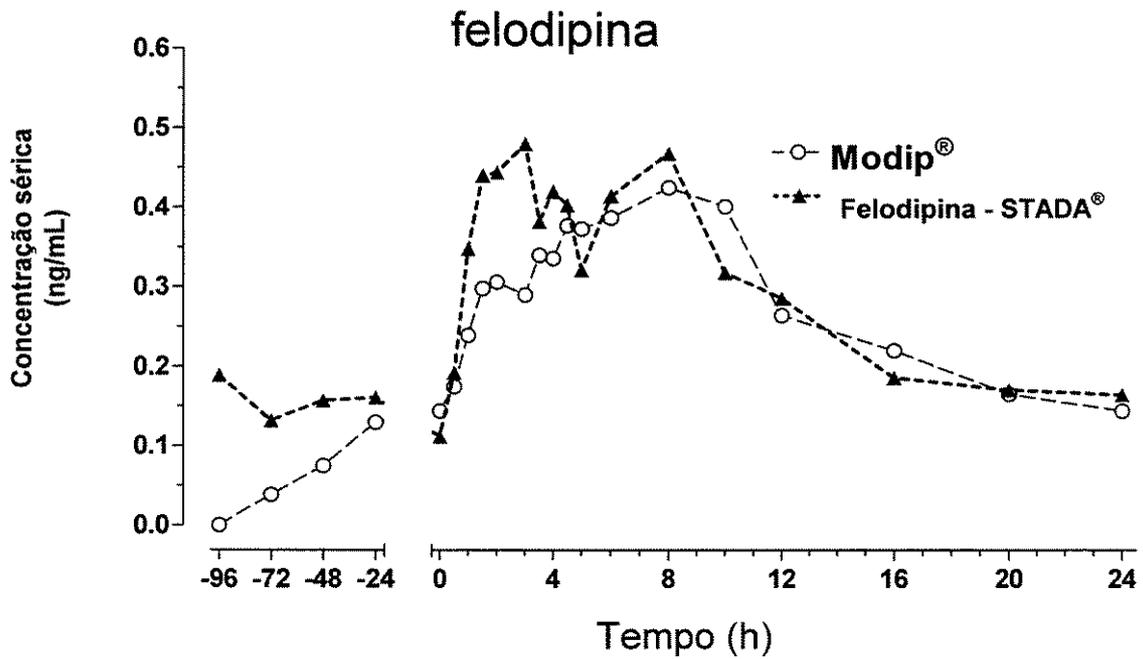
Felodipina em Plasma

Voluntário 15



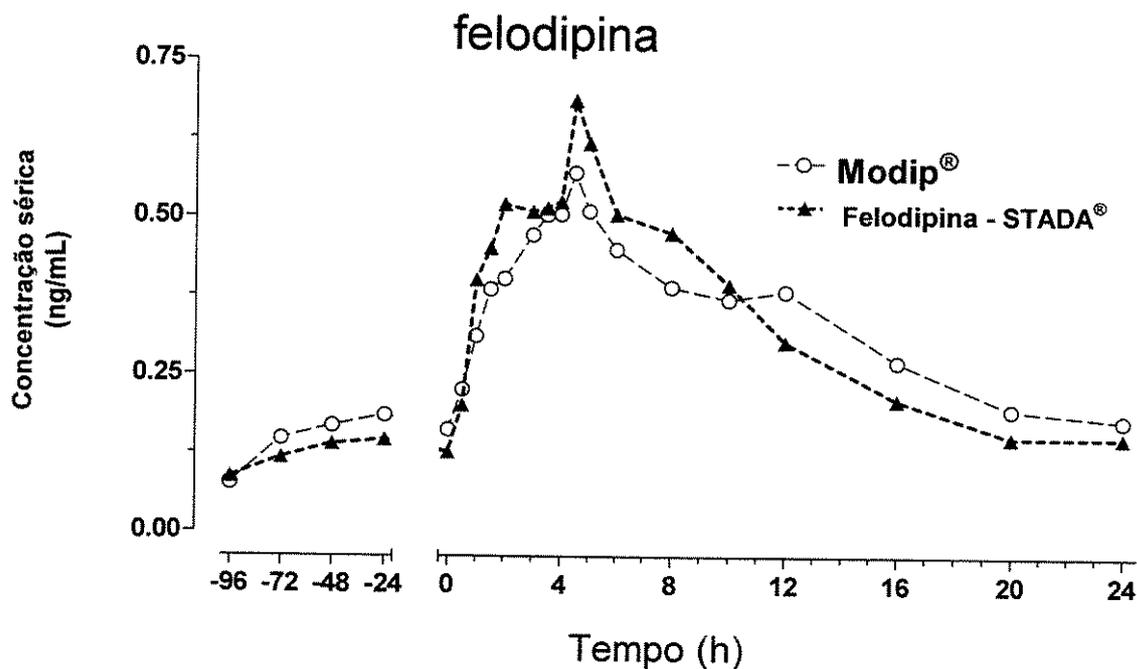
FELODIPINA (em plasma)		Felodipina STADA®	Modip®
Parâmetros	Unidades	Teste	Referência
AUC(0-τ)	h * ng/ml	5,86	6,41
C(max)	ng/ml	0,789	0,660
C(min)	ng/ml	0,138	0,219
C(av)	ng/ml	0,244	0,267
PTF	%	266,8	165,1
t(max)	h	4,5	4,0
t(1/2)	h	7,99	14,37
λ	1/h	0,0867	0,0482
MRT	h	9,09	10,95

Felodipina em Plasma
Voluntário 16



FELODIPINA (em plasma)		Felodipina STADA®	Modip®
Parâmetros	Unidades	Teste	Referência
AUC(0-τ)	h * ng/ml	6,83	6,48
C(max)	ng/ml	0,480	0,425
C(min)	ng/ml	0,164	0,144
C(av)	ng/ml	0,284	0,270
PTF	%	111,1	104,1
t(max)	h	3,0	8,0
t(1/2)	h	44,05	13,16
λ	1/h	0,0157	0,0527
MRT	h	9,85	10,37

Felodipina em Plasma
VALORES MÉDIOS



FELODIPINA (em plasma)		Felodipina STADA®		Modip®	
Parâmetros	Unidades	Teste		Referência	
N = 15		Médias Geométricas (CV%)		Médias Geométricas (CV%)	
AUC(0-τ)	h * ng/ml	7,51	(27,4)	7,54	(30,4)
C(max)	ng/ml	0,710	(41,6)	0,643	(34,9)
C(min)	ng/ml	0,148	(24,4)	0,171	(32,8)
C(av)	ng/ml	0,313	(27,4)	0,314	(30,4)
PTF	%	176,9	(29,0)	148,0	(20,6)
		Média	(SD)	Média	(SD)
t(max)	h	3,97	(1,83)	5,40	(2,28)
t(1/2)	h	12,37	(9,16)	11,71	(3,40)
MRT	h	9,39	(0,50)	10,24	(0,58)