

MÁRCIA FERNANDEZ CASCARDI

**RELATÓRIO DO ESTUDO DA INTERAÇÃO
FARMACOCINÉTICA DE UMA ASSOCIAÇÃO DE
PIRACETAM, L-CARNITINA E SINVASTATINA VERSUS
SINVASTATINA ISOLADA**

SANTOS

2021

MÁRCIA FERNANDEZ CASCARDI

**RELATÓRIO DO ESTUDO DA INTERAÇÃO FARMACOCINÉTICA DE UMA
ASSOCIAÇÃO DE PIRACETAM, L-CARNITINA E SINVASTATINA VERSUS
SINVASTATINA ISOLADA**

Dissertação de Mestrado Profissional
apresentada à Programa de Stricto Sensu
de Saúde e Meio Ambiente da
Universidade Metropolitana de Santos,
para obtenção de título de Mestre.

Discente: Márcia Fernandez Cascardi

Orientador: Prof. Dr. Gilberto de Nucci

Coorientador: Prof. Gustavo Mendes

SANTOS

2021

S255

SAÚDE E MEIO AMBIENTE EM REGIÕES PORTUÁRIAS. / Vários autores.
Organizado por PROFA. DRA. ELAINE MARCÍLIO SANTOS, PROFA. DRA. ANA
LUIZA CABRERA MARTIMBIANCO, PROF. DR. GUSTAVO DUARTE MENDES. –
Santos, 2021.

ISBN: 978-65-00-37069-0

PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL DE SAÚDE E MEIO AMBIENTE NA
ÁREA DE MEDICINA II PELA CAPES – UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE
SANTOS – UNIMES,

Universidade Metropolitana de Santos, 21/12/2021.

1. Medicina. 2. Odontologia. 3. Região Portuária. 4. Meio Ambiente. 5. Saúde. I.

Título.

CDD:617.6

RELATÓRIO DO ESTUDO DA INTERAÇÃO FARMACOCINÉTICA DE UMA ASSOCIAÇÃO DE PIRACETAM, L-CARNITINA E SINVASTATINA VERSUS SINVASTATINA ISOLADA

REPORT - STUDY OF THE PHARMACOKINETIC INTERACTION OF AN ASSOCIATION OF PIRACETAM, L-CARNITINE AND SINVASTATIN VERSUS SINVASTATIN ISOLATED

Keywords: • PHARMACOKINETIC, INTERCTION, STATIN

Titulação: Mestrado Profissional em Saúde e Meio Ambiente

Banca examinadora: Prof. Dr. Gilberto De Nucci

Profa. Dra. Gabriela Traldi Zaffalon

Prof. Dr. Ronilson Agnaldo Moreno

Data da qualificação: 27/11/2021

Data da defesa: 21/12/2021

Universidade Metropolitana de Santos
Mantida pelo Centro de Estudos Unificados Bandeirante

FUNDADORA

Prof^ª. Rosinha Garcia de Siqueira Viegas

MANTENEDOR

Prof. Rubens Flávio de Siqueira Viegas

REITORIA

Prof^ª. Renata Garcia de Siqueira Viegas

Reitora

Prof^ª. Elaine Marcílio Santos

Pró-Reitora Acadêmica

Prof. Rubens Flávio de Siqueira Viegas Júnior

Pró-Reitor Administrativo

Prof. Gustavo Duarte Mendes

Direção Acadêmica

Coordenador do Programa de Mestrado de Saúde e Meio Ambiente

BANCA EXAMINADORA E ATA DE DEFESA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO PROFISSIONAL

A sessão pública de defesa da dissertação de mestrado profissional intitulada de “**RELATÓRIO DO ESTUDO DA INTERAÇÃO FARMACOCINÉTICA DE UMA ASSOCIAÇÃO DE PIRACETAM, L-CARNITINA E SINVASTATINA VERSUS SINVASTATINA ISOLADA**”, do discente Márcia Fernandez Cascardi, orientado pelo Prof. Dr. Gilberto De Nucci, foi realizada na data abaixo informada no anfiteatro do Programas de Stricto Sensu da Universidade Metropolitana de Santos, tendo o candidato cumprido, previamente, todas as exigências regimentais do Programa de Stricto Sensu de Saúde e Meio Ambiente, de acordo com a secretaria de pós-graduação da instituição. Realizada a apresentação da dissertação e arguição do pública do candidato, os membros da banca em reunião fechada deliberam e emitiram parecer abaixo.

Banca examinadora:	Resultado:	Assinatura
Prof. Dr. Gilberto De Nucci	<input type="checkbox"/> Aprovado <input type="checkbox"/> Reprovado	
Profa. Dra. Gabriela Traldi Zaffalon	<input type="checkbox"/> Aprovado <input type="checkbox"/> Reprovado	
Prof. Dr. Ronilson Agnaldo Moreno	<input type="checkbox"/> Aprovado <input type="checkbox"/> Reprovado	

Homologação do resultado pelo presidente da banca examinadora:

Aprovado Reprovado

Prof. Dr. Gilberto De Nucci

Presidente da banca examinadora

Data da defesa: 21/12/2021

PROGRAMA DE STRICTO SENSU EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE DA UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS

FICHA DE CLASSIFICAÇÃO DA DISSERTAÇÃO E DO PRODUTO

Título da dissertação: ESTUDO DA INTERAÇÃO FARMACOCINÉTICA DE UMA ASSOCIAÇÃO DE PIRACETAM, L-CARNITINA E SINVASTATINA VERSUS SINVASTATINA ISOLADA

Produto(s) gerado(s): Medicamento novo

Classificação do Produto

Critério	Justificar
Inserção social e econômico:	O medicamento permitirá a população brasileira acesso a medicamento que permitirá maior aderência ao tratamento pela diminuição de eventos adversos e permitirá redução do custo de tratamento pela maior aderência
Impacto – realizado:	O estudo foi publicado.
Impacto – potencial:	A publicação do artigo da dará acesso a comunidade científica e médica do novo medicamento.
Aplicabilidade - Abrangência realizada:	Aplicável a todos os pacientes e disponível para toda população.
Aplicabilidade – Replicabilidade:	O estudo clínico pode ser reproduzido uma vez que foi publicado.
Inovação:	Novo medicamento _inovação alta
Complexidade:	Estudo de complexidade alta pelo desenvolvimento de um novo medicamento.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho em primeiro lugar à Deus pela vida e saúde, à minha família, minha filha Juliana, pelo amor, participação segura e constante, compreensão nas horas ausentes, apoio e incentivo durante todo o decorrer do curso.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos professores do curso de Mestrado da UNIMES, pela atenção com que nos transmitiram seus ensinamentos e suas experiências, na área de Saúde e Meio Ambiente.

Agradeço imensamente aos professores Professor Dr. Gilberto De Nucci e Professor Dr. Gustavo Duarte Mendes, orientador e coorientador desta dissertação, respectivamente, pela amizade, colaboração e pelas sugestões que tanto contribuíram para a conclusão deste trabalho.

Agradeço o apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES), tendo em vista que a UNIMES tem acesso à base de periódicos das CAPES.

A todos que colaboraram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho, meus sinceros agradecimentos.

LISTA DE ABREVIATURAS E TERMOS DE DEFINIÇÃO

% ASC0-inf extrapolada Porcentagem de ASCINF que é extrapolada do Túltimo para o infinito $((ASCINF - ASC_{\text{último}}) / ASCINF) * 100$

ANOVA Análise de variância

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ASCinf Área sob a curva de concentração da droga *versus* tempo do tempo 0 (zero) extrapolada ao infinito, calculada pelo método linear trapezoidal. $ASC [0 - \cdot] = ASC[0 - \text{último}] + Ct/Ke$, onde Ct é a última concentração quantificável;

ASCúltimo Área sob a curva de concentração da droga *versus* tempo do tempo 0 (zero) ao tempo da última concentração acima do Limite de Quantificação (LOQ) comum a todos os períodos, calculada pelo método linear trapezoidal;

ASCtudo Área sob a curva de concentração da droga *versus* tempo do tempo 0 (zero) até o tempo da última observação

BLOQ Abaixo do limite de quantificação

CI Intervalo de confiança

CRF: Formulário de relato de caso

Cúltimo Concentração correspondente ao Túltimo.

Cmax Concentração correspondente ao Tmax.

CV Coeficiente variação

exp exponencial

FDA Food and Drug Administration

Ke Constante de taxa de eliminação terminal determinada por análise de regressão log-linear

In Logarítmo

LOQ Limite de quantificação

Max Valor máximo
Média aritmética

Min Valor mínimo

N Número

n. a. Não aplicável

n. d. Não determinável

p Período

Range Intervalo de valores

SD Desvio padrão

SE Erro padrão

T/R Teste/Referência

T1/2 Tempo de meia vida = $\ln(2)/K_e$

Túltimo Tempo da última concentração

tmax Tempo da concentração máxima

UNIMES Universidade Metropolitana de Santos

Sumário

DEDICATÓRIA	8
RESUMO	21
1. INTRODUÇÃO	23
2. OBJETIVOS.....	26
3. METODOLOGIA	27
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	45
ANEXOS	46

RESUMO

A sinvastatina faz parte da classe de fármacos que abaixam o nível sérico do colesterol por meio da síntese de colesterol no fígado e outros tecidos. Estudos demonstram que a concentração plasmática da sinvastatina após a administração oral é muito baixa, em torno de 5 %. O estudo foi realizado em um estudo monocêntrico, aberto, aleatorizado, cruzado, com dois tratamentos, dois períodos (2 sequências), com administração em dose única em jejum, em pacientes adultos e saudáveis, e compara através de parâmetros farmacocinéticos a associação de 3 comprimidos do PIRACAR (associação de 270mg de Piracetam + 330mg de L-Carnitina) com a Sinvastatina 40mg e a Sinvastatina 40mg isolada (medicamento referência). Os voluntários do estudo foram internados às 18 horas e receberam o jantar aproximadamente às 19 horas e enceraram a ceia até às 21 horas, e permaneceram em jejum por no mínimo 8 horas com restrição hídrica por 2 horas antes da coleta sanguínea e por 2 horas depois da coleta. As amostras de 7ml de sangue para a mensuração plasmática do princípio ativo do fármaco se iniciaram pré-dose da administração da medicação, e às 0,33, 0,67, 1, 1,33, 1,67, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 24, e 36 horas após a administração do fármaco. A medicação foi administrada às 7:00 horas em 2 internações de cada grupo, e os dados dos parâmetros farmacocinéticos relevantes entre os fármacos foram analisadas através de método analítico apropriado e validado, e os dados apresentados em gráfico de cada tratamento em teste T pareado. A conclusão do teste T pareado mostrou que a média da concentração ao longo do tempo não muda muito com a associação medicamentosa em comparação ao medicamento referência, porém houve aumento da concentração da sinvastatina através da análise do tempo de ocorrência máxima (análise a última concentração antes da eliminação da medicação), demonstrando diminuição do clearance da sinvastatina.

Palavras-chave: Biodisponibilidade da Sinvastatina, Associação medicamentosa entre fármacos, Sinvastatina, Piracetam e L-Carnitina.

ABSTRACT

Simvastatin belongs to the class of drugs that lower serum cholesterol levels through the synthesis of cholesterol in the liver and other tissues. Studies show that the plasma concentration of simvastatin after oral administration is very low, around 5%. The study was carried out in a monocentric, open, randomized, crossover study, with two treatments, two periods (2 sequences), with a single dose administration in fasting, in healthy and adult patients, and compares the association of 3 through pharmacokinetic parameters. PIRACAR tablets (association of 270mg of Piracetam + 330mg of L-Carnitine) with Simvastatin 40mg and Simvastatin 40mg alone (reference drug). The study volunteers were hospitalized at 6 pm and received dinner at approximately 7 pm and finished supper until 9 pm and remained fasting for at least 8 hours with water restriction for 2 hours before blood collection and for 2 hours after of the collection. The 7ml blood samples for plasma measurement of the drug's active ingredient started pre-dose of medication administration, and at 0.33, 0.67, 1, 1.33, 1.67, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 8.1 0, 12, 14, 16, 18, 24, and 36 hours after drug administration. The medication was administered at 7:00 am in 2 hospitalizations of each group, and the data on the relevant pharmacokinetic parameters between the drugs were analyzed using an appropriate and validated analytical method, and the data presented in graphs for each treatment in a paired t-test. The conclusion of the paired t test showed that the mean concentration over time does not change much with the drug combination compared to the reference drug, but there was an increase in the concentration of simvastatin through the analysis of the maximum occurrence time (analyses the last concentration before the elimination of medication), demonstrating decreased clearance of simvastatin.

Key words: Bioavailability, Drug Interaction Simvastatin, Piracetam and L-Carnitine.

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, pesquisas indicam que um amplo espectro de doenças vem sendo associado com variações do DNA mitocondrial (mtDNA), incluindo doenças hereditárias e disfunções mitocondriais associadas com o envelhecimento e com doenças neurodegenerativas relacionadas com o processo de envelhecimento, por exemplo, o Mal de Alzheimer e a Doença de Parkinson¹. Também estão incluídas nas condições médicas relacionadas com mutações do mtDNA as miopatias mitocondriais, ou seja, um grupo de doenças neuromusculares causadas por danos nas mitocôndrias. Apesar de não haver tratamento específico para nenhuma das miopatias mitocondriais, são recomendadas, para minorar os sintomas dessas doenças, a terapia física e terapias com vitaminas, por exemplo, riboflavina, com coenzima Q (CoQ10) e com carnitina^{1,8}.

Foi também mencionada a possível contribuição do dano às mitocôndrias como causa dos efeitos adversos da terapia de hipercolesterolemia baseada em estatinas, uma vez que foi demonstrado que o referido fármaco promove a transição de permeabilidade mitocondrial². Esta transição (MPT – mitochondrial permeability transition) é um processo de permeabilização não-seletivo da membrana mitocondrial interna e é tipicamente promovida pelo acúmulo de quantidades excessivas de íons de cálcio e por uma série de variados compostos e condições médicas. Esta permeabilização resulta em perda de componentes da matriz mitocondrial, dano da funcionalidade mitocondrial e substancial intumescimento das organelas, com consequente ruptura da membrana mitocondrial externa e liberação de citocromo C^{3,8}.

A relação entre o excessivo acúmulo de cálcio mitocondrial e a MPT é o estresse oxidativo. A comprovação desse fato se baseia em uma grande quantidade de experimentos utilizando células intactas em que a morte celular induzida por condições envolvendo MPT pôde ser evitada pelo uso de antioxidantes³. A MPT induzida por cálcio é aumentada por uma variedade de compostos denominados indutores, os quais incluem fosfatos inorgânicos, oxidantes de nucleotídeos piridínicos, estatinas e hormônios tireoidianos. A maioria destes indutores é capaz de aumentar o estresse oxidativo mitocondrial induzido por cálcio ou reagir com grupos tiol de proteína de membrana⁸.

Moléculas do grupo racetam são definidas como uma classe de drogas nootrópicas que possuem um núcleo de pirrolidina. O termo “drogas nootrópicas” refere-se à classe de compostos que aumentam o desempenho cognitivo do ser humano. As referidas moléculas

ativam receptores tipo glutamato que são colocalizados com receptores colinérgicos, promovendo assim sua atividade no melhoramento do desempenho cognitivo humano⁸.

O piracetam (2-oxo-pirrolidona) foi o primeiro fármaco do grupo racetam a ser identificado, em meados dos anos 1960. O referido composto é normalmente utilizado em demência causada por Alzheimer e outras doenças neurodegenerativas e/ou associadas com o envelhecimento e redução de capacidades cognitivas e de memória. Uma das mais importantes características do piracetam é a sua capacidade de melhorar a energia cerebral, especialmente sob condições de déficit de ATP⁸.

São importantes também as descobertas de Novikov et al.⁴, que mostraram que o Piracetam evita modificações mitocondriais e melhora a capacidade das mitocôndrias durante o desenvolvimento de edema traumático do cérebro⁸.

Keil e colaboradores⁵ realizaram um importante trabalho sobre os benefícios do Piracetam relativos às ações nootrópicas e de redução dos sintomas neuropatológicos causados pelo envelhecimento. Nessa publicação é mencionado que esse fármaco tem a capacidade de melhorar a disfunção mitocondrial associada com o stress oxidativo e/ou com o envelhecimento⁸.

A carnitina, também conhecida como vitamina BT, é um composto de amônio quaternário que está presente, principalmente, em músculo de animais vertebrados, sendo produzida in vivo. A carnitina está envolvida no processo de transferência de ácidos graxos através das membranas mitocondriais. A deficiência de carnitina primária é uma condição médica que impede o organismo de usar gordura para produzir energia. A carnitina pode estar nas formas: D-carnitina, L-carnitina, DL-carnitina, acetil-L-carnitina e outros ésteres de carnitina, tais como alcanoil-L-carnitina, propinoil-L-carnitina e outros ésteres de carnitina. É também conhecido o fato de que a acetil-L-carnitina tem ação sobre doenças neurodegenerativas, tais como mal de Alzheimer e Doença de Parkinson⁸.

Pastorino et al.⁶ estudaram o efeito da L-carnitina sobre o dano mitocondrial. Eles mostraram, em seu estudo, que existe uma estreita correlação entre a inibição do transporte de elétrons mitocondriais resultante do tratamento com L-carnitina e a prevenção da transição de permeabilidade em mitocôndrias isoladas de cultura de hepatócitos. A capacidade de a L-carnitina proteger hepatócitos em cultura é uma consequência de sua capacidade de evitar a transição de permeabilidade mitocondrial. Portanto, tanto a morte celular induzida por anoxia quanto a inibição de transporte de elétrons estão associados

com as modificações mitocondriais relacionadas com mecanismo independente da manutenção do potencial da membrana e das reservas celulares de ATP⁸.

Em razão de suas ações benéficas sobre o metabolismo, a carnitina vem sendo utilizada em terapias de condições médicas que envolvam processos neurodegenerativos ou cardiopáticos, especialmente quando o indivíduo sob tratamento precisa fazer uso de um fármaco do grupo das estatinas⁸.

A prescrição de estatinas frequentemente visa a prevenção efetiva e a redução de risco do desenvolvimento de doenças das artérias coronarianas pela redução dos níveis sanguíneos de colesterol. Apesar de grande quantidade de testes clínicos ter revelado a eficácia e segurança relativa das estatinas, diversos efeitos adversos têm sido relatados, os quais são concernentes, principalmente, à função hepática, ao músculo esquelético e aos nervos periféricos. As miopatias são os efeitos adversos relatados com mais frequência. De fato, a principal razão da descontinuação do tratamento de hipercolesterolemia com estatinas é, em geral, o surgimento de dores musculares⁸.

Chapman e Carrie⁷ fazem um relato detalhado sobre os efeitos colaterais causados pelas estatinas, especialmente aqueles relacionados com a influência da terapia de colesterol e dos distúrbios do metabolismo da ubiquinona (CoQ10) sobre o músculo esquelético humano e a função mitocondrial⁸.

Em vista desses efeitos adversos, vêm sendo propostas associações de estatinas com fármacos que atuem no metabolismo e/ou função mitocondrial, essencialmente a CoQ10 e a carnitina⁸.

Não há disponível até agora uma associação de fármacos que conjugue os efeitos benéficos de compostos da classe racetam (por exemplo, piracetam) com os da carnitina, visando reduzir os efeitos adversos das terapias baseadas em agentes de tratamento de ditos distúrbios, por exemplo, agentes hipocolesterolêmicos, hipoglicêmicos, antiepiléticos, dentre outros. Além disto, o sinergismo evita o emprego de elevadas doses de L-carnitina ou de piracetam, que podem causar efeitos colaterais indesejáveis. Portanto, é possível fazer uso de baixas concentrações de piracetam e de L-carnitina e com isto evitar os efeitos colaterais de concentrações mais elevadas desses dois fármacos e, principalmente, tratar ou evitar os efeitos adversos induzidos por estatinas, ou outros agentes terapêuticos associados a distúrbio mitocondrial e/ou metabólico ou condições relacionadas com estresse oxidativo, tais como hipóxia, hipoglicemia, envelhecimento e outros⁸.

2. OBJETIVOS

Este estudo teve por objetivo avaliar interação farmacocinética de 2 produtos:

Produto teste: PIRACAR - 3 comprimidos de 270 mg de Piracetam e 330mg de L-carnitina + 1 comprimido de 40 mg de sinvastatina; Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Produto referência: Sinvastatina - comprimido - 40 mg; Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

A interação de cada princípio ativo das formulações, em seguida à administração oral, foi avaliada com base em comparações estatísticas de parâmetros farmacocinéticos relevantes, obtidos de dados de concentração para os fármacos, obtidas das amostras de sangue a serem coletadas.

As concentrações foram medidas através de método analítico LC-MS-MS validado previamente.

3. METODOLOGIA

Estudo aberto, aleatorizado, cruzado, com 2 tratamentos, 2 períodos (2 seqüências), nos quais os voluntários recebem, em cada período distinto, a formulação teste ou a formulação referência, havendo por conseguinte 2 braços de tratamento.

As formulações são administradas em dose única por via oral seguidas de coletas de sangue de pelo menos 3 meias-vidas. Os períodos de tratamento devem obedecer um intervalo mínimo de 7 meias-vidas entre eles (washout). Planeja-se um intervalo mínimo de 7 dias entre as internações.

Os voluntários foram aleatoriamente designados a uma das seguintes seqüências de tratamento.

DEFINIÇÃO DAS SEQÜÊNCIAS DE TRATAMENTO:

- **2 tratamentos x 2 seqüências (2 períodos):**

Seqüência 1: Referência (período I) – Teste (período II)

Seqüência 2: Teste (período I) – Referência (período II)

O estudo foi aberto e aleatorizado, sem procedimentos de codificação cega. A seqüência de tratamento atribuída a cada voluntário nos períodos de estudo foi determinada por uma lista de aleatorização preparada pelo pesquisador. O número apropriado do voluntário foi alocado seqüencialmente para cada voluntário considerando de antemão a divisão por sexo e cuja entrada na parte aleatorizada do ensaio for confirmada.

3.1 TRATAMENTO(S) DO ESTUDO, DOSAGEM E POSOLOGIA DO PRODUTO SOB INVESTIGAÇÃO

FORMULAÇÃO TESTE: PIRACAR - 3 comprimidos de 270 mg de Piracetam e 330mg de L-carnitina + 1 comprimido de 40 mg de sinvastatina; Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

FORMULAÇÃO REFERÊNCIA: Sinvastatina - comprimido - 40 mg; Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Os voluntários receberam em cada um dos períodos de internamento 3 comprimidos de 270 mg de Piracetam e 330mg de L-carnitina + 1 comprimido de 40 mg de sinvastatina ou 1 comprimido de 40 mg de sinvastatina de uma das formulações acima discriminadas por via oral em dose única, com um copo de água mineral sem gás (20 mL), seguindo a aleatorização (Anexo III).

Os voluntários participaram inicialmente de um processo de recrutamento, para o qual assinaram o Termo de Recrutamento (Anexo VI), após um esclarecimento inicial sobre as condições nas quais foram desenvolvidas as pesquisas clínicas. Nesta etapa foi efetuada uma consulta médica para obtenção da história clínica e realização de exame físico. Se considerado que não há, a priori, violação de algum critério de inclusão e exclusão, os voluntários realizaram também um ECG e foram posteriormente encaminhados para realização de exames laboratoriais. Após o recebimento dos resultados dos exames, os voluntários foram informados quanto à aptidão física para participação em um estudo clínico ou foram dadas as orientações pertinentes em caso contrário.

SELEÇÃO

Depois da seleção os voluntários que forem considerados qualificados para participar deste estudo, foram internados por 2 períodos de aproximadamente 36 horas cada, com pelo menos 7 meias-vidas de intervalo entre as internações. Foi solicitado ao voluntário que se apresente, para internação, aproximadamente às 18 horas na tarde anterior de cada período de tratamento. Na noite da internação, na unidade de internação, foi oferecido aos voluntários um jantar leve padronizado. Duas horas após o jantar, garantindo que não haja interferência com o horário programado para o jejum, foi oferecida uma ceia leve

padronizada. Os voluntários permaneceram em jejum desde 8 horas antes até 2 horas após a ingestão da medicação, prevista para a manhã seguinte. Na manhã seguinte, após 2 horas da administração, foi servido um desjejum padronizado. Após a coleta de 24 horas foi servida uma refeição padronizada, os voluntários passaram por avaliação médica e foram dispensados. Os exames laboratoriais e o ECG-pós estudo foram realizados dentro de 21 dias após a última coleta de sangue do ensaio em horário previamente combinado conforme Anexo I. Após o recebimento destes resultados, os voluntários foram convocados para comparecer à unidade ambulatorial para o exame clínico de alta, ocasião em que foram, em princípio, dispensados. No entanto, voluntários que apresentara eventos adversos, foram acompanhados clinicamente, independentemente da conclusão do estudo.

3.2 IDENTIFICAÇÃO DOS DADOS A SEREM REGISTRADOS DIRETAMENTE NO FORMULÁRIO DE RELATO DE CASO (CRF)

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

- História médica e exame físico;
- Dados antropométricos;
- Sinais Vitais;
- Uso de medicamentos pré ou concomitantemente ao tratamento;
- Administração dos produtos sob investigação e respectivos horários;
- Controle de ingestão de alimentos e líquidos;
- Horários de coleta das amostras de sangue;
- Registro de eventos adversos e eventos adversos sérios;

3.3 LOCAL DE CONFINAMENTO DOS VOLUNTÁRIOS

UNIDADE CLÍNICA DE INTERNAÇÃO:

ICC – HOSPITAL E PRONTO SOCORRO DO CORAÇÃO LTDA

CNPJ nº 01.053.948/0001-78

Av. Andrade Neves Nº 655

Bairro do Botafogo, Campinas – SP

3.4 SELEÇÃO E RETIRADA DOS VOLUNTÁRIOS

Foram selecionados e incluídos no estudo 48 voluntários sadios (de ambos os sexos), diretamente da população do estado de São Paulo. Os voluntários foram aceitos no estudo somente se forem considerados saudáveis, a juízo médico, com base na história médica, exame físico, ECG e exames laboratoriais realizados no processo de recrutamento.

Para fins de avaliação das condições de saúde, durante o processo de recrutamento, os voluntários realizaram os testes apresentados na tabela abaixo:

TABELA 1: Itens da História Clínica e Exame físico a serem explicitamente referenciados no CRF

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

A pressão arterial foi considerada como normal dentro dos seguintes limites: 90-139mmHg para a sistólica e 50-89mmHg para a diastólica. O pulso dentro de 50-100 b.p.m. foi considerado normal.

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

TABELA 2: Exames Laboratoriais vinculados ao Processo de Seleção dos Voluntários

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

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DO VOLUNTÁRIO

Os seguintes critérios devem ser satisfeitos para que o voluntário participar do estudo:

1. Homem ou Voluntários de ambos os sexos com idade acima de 18 anos. As mulheres não poderão estar grávidas e nem em regime de amamentação;
2. Voluntário tem seu índice de massa corpórea maior ou igual a 19 e menor ou igual a 28,75;
3. Boas condições de saúde ou sem doenças significativas, a juízo médico, de acordo com as regras definidas no protocolo, e avaliações a que foi submetido: história clínica, medidas de pressão e pulso, exame físico e psicológico, ECG, e exames laboratoriais complementares;
4. Capaz de compreender a natureza e objetivo do estudo, inclusive os riscos e efeitos adversos e com intenção de cooperar com o pesquisador e agir de acordo com os

requerimentos de todo o ensaio, o que vem a ser confirmado mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DO VOLUNTÁRIO

A resposta positiva a qualquer um dos seguintes critérios exclui o voluntário do estudo:

1 O voluntário tem sabidamente uma hipersensibilidade a droga estudada (Sinvastatina) ou a compostos quimicamente relacionados; história de reações adversas sérias ou hipersensibilidade a qualquer droga;

2 História ou presença de doenças hepáticas ou gastrintestinais ou outra condição que interfere com a absorção, distribuição, excreção ou metabolismo da droga;

3 Uso de terapia de manutenção com qualquer droga, excetuando-se anticoncepcionais por via oral;

4 Tem história de doença hepática, renal, pulmonar, gastrintestinal, epiléptica, hematológica ou psiquiátrica; tem hipo ou hipertensão de qualquer etiologia que necessite de tratamento farmacológico; tem história ou teve infarto do miocárdio, angina e/ou insuficiência cardíaca;

5 Achados eletrocardiográficos não recomendados a critério do pesquisador para participação no estudo;

6 Os resultados dos exames laboratoriais de triagem apresentam desvios considerados clinicamente relevantes pelo pesquisador*;

7 Voluntário é fumante;

8 O voluntário ingere mais do que 5 xícaras de café ou chá por dia;

9 Hábitos alimentares incomuns, p.ex., vegetarianos;

10 Tem história de abuso de álcool ou drogas ou consumo expressivo de álcool (> 35g/dia);

11 Fez uso de medicação regular dentro das 2 semanas que antecederam o início do tratamento ou fez uso de qualquer medicação dentro de uma semana, excetuando-se anticoncepcionais por via oral ou os casos em que, com base na meia-vida do fármaco e/ou metabólitos ativos, possa ser assumida a completa eliminação;

12 Foi internado por qualquer motivo até 8 semanas antes do início do primeiro período de tratamento deste estudo;

13 Tratamento dentro dos 6 meses prévios ao estudo com qualquer droga conhecida de ter um potencial tóxico bem definido nos grandes órgãos;

14 O voluntário participou de qualquer estudo experimental ou ingeriu qualquer droga experimental dentro dos seis meses que antecedem o início deste estudo;

15 O voluntário doou ou perdeu 450mL ou mais de sangue durante três meses que antecederam o estudo ou efetuou 3 doações (mulheres) / 4 doações (homens) dentro dos 12 meses que precederam o estudo;

16 O voluntário tem qualquer condição que o impede de participar do estudo pelo julgamento do investigador;

17 Teste positivo de gravidez, parto ou aborto nas 12 semanas anteriores a data prevista para a internação;

CRITÉRIOS DE RETIRADA DO VOLUNTÁRIO

1. Voluntário não deseja continuar no estudo por razões pessoais (ou mesmo sem razão);

2. Voluntário não deseja continuar no estudo devido aos eventos adversos das drogas em estudo (efeitos não desejáveis possivelmente relacionados às drogas em estudo);

3. Voluntário não deseja continuar por razões outras que não efeitos adversos. Por exemplo: indisponibilidade, intolerância aos procedimentos do estudo e sinais ou sintomas pré-tratamento;

4. Não aderência às exigências do protocolo;

5. Eventos adversos ou sintomas ou sinais de possível toxicidade;

6. Doença intercorrente requerendo tratamento medicamentoso;

7. Resposta positiva à reavaliação de qualquer um dos critérios de exclusão, no momento da admissão ao primeiro período de tratamento ou em ocasião subsequente;

8. Qualquer outra condição que, a juízo do pesquisador, seja do interesse para manutenção da saúde do voluntário;

9. Voluntários que vomitem após a ingestão do medicamento até o dobro do tempo do $T_{máx.}$ do ingrediente ativo (conforme documentado em função da medicação teste) e/ou voluntários com histórico de vômito dentro de 4 horas após a administração devem ser

excluídos da análise estatística. (*Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations, Oct, 2000*).

TRATAMENTO DOS VOLUNTÁRIOS

FORMULAÇÃO TESTE: PIRACAR - 3 comprimidos de 270 mg de Piracetam e 330mg de L-carnitina + 1 comprimido de 40 mg de sinvastatina; Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

FORMULAÇÃO REFERÊNCIA: Sinvastatina - comprimido - 40 mg; Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Os voluntários receberam, conforme a aleatorização, 3 comprimidos de 270 mg de Piracetam e 330mg de L-carnitina + 1 comprimido de 40 mg de sinvastatina ou 1 comprimido de 40 mg de sinvastatina em dose única a partir das 7:00 horas da manhã do dia após o confinamento (o tempo exato foi anotado no CRF), acompanhado de 200 mL de água mineral sem gás, após pelo menos 8 horas de jejum. Após a ingestão da água mineral sem gás foi feita checagem para confirmar a deglutição do medicamento em sua totalidade.

A fim de manter a padronização dos grupos de tratamento, a dieta (alimentos e líquidos) oferecida obedecia o mesmo padrão para todos os voluntários. Todos os alimentos e bebidas servidos foram ser ingeridos por completo. A composição das refeições são relatadas no Anexo IV.

AVALIAÇÃO DAS METAS PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA

Este estudo foi desenvolvido para comparar o perfil farmacocinético de cada formulação, baseado nos níveis plasmáticos do fármaco, a fim de avaliar a interação farmacocinética.

Portanto, a finalidade primária da etapa clínica foi a coleta de amostras de sangue dos voluntários, ao longo do tempo após a administração oral de cada formulação, e o registro do tempo de ocorrência destes eventos.

A quantificação dos níveis em plasma do fármaco, durante a etapa analítica, possibilitou a determinação dos parâmetros farmacocinéticos necessários à averiguação da interação farmacocinética.

COLETA DE AMOSTRAS

Durante a triagem foram coletados 11mL de sangue para avaliação de segurança. Apenas na primeira internação, após pelo menos 8 horas de jejum o ensaio terá início com uma coleta de sangue de 40 mL para controle individual, curvas padrões.

Após, 25 amostras de 7 mL foram coletadas em cada período em tubos contendo 50 µL de heparina (5000 IU/mL), de acordo com a programação que se segue, para uso na dosagem de Sinvastatina.

Amostra pré administração	Imediatamente antes (dentro de 1 hora) da administração da medicação
Amostras pós administração	0.33, 0.67, 1, 1.33, 1.67, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 24, 36 horas após a administração da medicação.

Após o segundo período de internação, foram coletados 7mL de sangue para realização dos exames pós estudo. Um total de aproximadamente 408 mL de sangue foi coletado durante os 2 períodos do estudo, incluindo o volume coletado para os exames pré

e pós estudo. A coleta das amostras foi feita através de cateter heparinizado introduzido em veia superficial do antebraço do voluntário. Após a coleta de cada amostra, o cateter foi lavado com 1 mL de solução de heparina sódica (5000 IU/mL).

A tabela a seguir apresenta um resumo das coletas, inclusive para fins de avaliação de segurança.

TABELA 3: Coleta de Amostras de sangue - Sinvastatina

Fase do estudo	TEMPOS DE COLETA	Avaliação de Segurança		Volume Coletado	Volume Desprezado
				mL	mL (±)
Triagem		11		-	-
Periodo 1 e 2					
Internação	Dia	d			
Pré-dose	0.00	h	40	7	1
Pós-dose	0.33	h		7	1
	0.67	h		7	1
	1.00	h		7	1
	1.33	h		7	1
	1.67	h		7	1
	2.00	h		7	1
	2.50	h		7	1
	3.00	h		7	1
	3.50	h		7	1
	4.00	h		7	1
	4.50	h		7	1
	5.00	h		7	1
	5.50	h		7	1
	6.00	h		7	1
	6.50	h		7	1
	7.00	h		7	1
	8.00	h		7	1
	10.00	h		7	1
	12.00	h		7	1
	14.00	h		7	1
	16.00	h		7	1
	18.00	h		7	1
	24.00	h		7	1
	36.00	h		7	1
Pós-estudo	-		7	-	-

Totais do estudo	58	350	50
Total geral	408		

* a coleta de 40 mL só foi efetuada quando do primeiro período de internação.

PROCESSAMENTO E ARMAZENAMENTO INICIAL DAS AMOSTRAS

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

ETAPA ANALÍTICA E AVALIAÇÃO FARMACOCINÉTICA

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

ANÁLISE FARMACOCINÉTICA

A análise farmacocinética foi realizada com o apoio dos seguintes software: Microsoft Excel Version; WinNonLin Professional Edition, Versão 5.0; e Graph Pad Prism Version 3.02. A documentação relativa à análise conterà, para cada voluntário, um gráfico com ambas as formulações, relacionando concentração individual x tempo, em escala linear, em conjunto com os parâmetros farmacocinéticos (Anexo VIII).

PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS

O tratamento dos parâmetros farmacocinéticos incluirá, pelo menos:

$ASC_{(0-T_{\text{último}})}$ Área sob a curva de concentração da droga *versus* tempo do tempo 0 (zero) ao tempo da última concentração acima do Limite de Quantificação (LIQ), calculada pelo método linear-log trapezoidal;

$ASC_{(0-\text{inf})}$ Área sob a curva de concentração da droga *versus* tempo do tempo 0 (zero) extrapolada ao infinito, calculada pelo método linear-log trapezoidal. $ASC_{[0-\infty]} = ASC_{[0-T_{\text{último}}]} + C_t/K_e$, onde C_t é a última concentração quantificável;

K_e Constante de taxa de eliminação terminal determinada por análise de regressão log-linear

$T_{1/2}$ Meia-vida terminal, $t_{1/2} = \ln(2) / \lambda$

C_{max} Maior concentração alcançada, com base nos dados experimentais;

T_{max} Tempo no qual ocorreu o C_{max}

Cl e $ASC_{0-8\text{horas}}$

DESCRIÇÃO DOS MÉTODOS ESTATÍSTICOS E CRITÉRIOS

Teste T pareado de Cl e $ASC_{0-8\text{horas}}$ foi utilizado para determinação estatística da interação farmacocinética. A análise foi com o emprego dos seguintes softwares: WinNonLin Professional Edition, por Jerman P Wijnand; Microsoft Excel r, Graph Pad Prism e Graph Pad Instat.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

ETAPA CLÍNICA

Ocorreu um total de 5 eventos adversos entre os voluntários expostos à medicação do estudo.

TABELA 4: Eventos adversos

Nº Voluntário	Data / Hora Período	Detalhamento
20	23.05.14 – 14:10 Pós estudo	Triglicerídeos (289 dL/mL). Evento classificado pelo médico como não sério, moderado, não relacionado com a terapia. Em observação para repetição do exame em 30 dias.
23	07.05.14 – 15:30 2	Htc (37.7%) e Hb (12.1 g%). Evento classificado pelo médico como não sério, fraco, não relacionado com a terapia. Em observação para repetição dos exames após 50 dias.
24	26.04.14 – 17:22 1	Cefaléia. Evento classificado pelo médico como não sério, fraco, possivelmente relacionado com a terapia. Tratamento com Dipirona 750mg VO. Desfecho às 18hs com total recuperação.
34	23.05.14 – 13:50 Pós estudo	HTC (33.4%) e Hb (11.1 g%). Evento classificado pelo médico como não sério, fraco, não relacionado com a terapia. Tratamento com FeSO ₄ 250 mg VO por 50 dias.
47	23.05.14 – 13:55 Pós estudo	HTC 34%. Evento classificado pelo médico como não sério, fraco, não relacionado com a terapia. Tratamento com FeSO ₄ 250mg VO por 50 dias.

Desistência e retirada de voluntários em cada período:

TABELA 5: Voluntários desistentes

Voluntário	Código	Período	Detalhamento
07	AR150473M	2	Voluntário não compareceu ao Segundo período por razões pessoais.
21	AS030265M	1	Voluntário não compareceu ao primeiro período por razões pessoais.
27	AC120887F	1	Voluntário não compareceu ao primeiro período por razões pessoais.
32	ES071285F	1	Voluntário não compareceu ao primeiro período por razões pessoais.

ETAPA ANALÍTICA

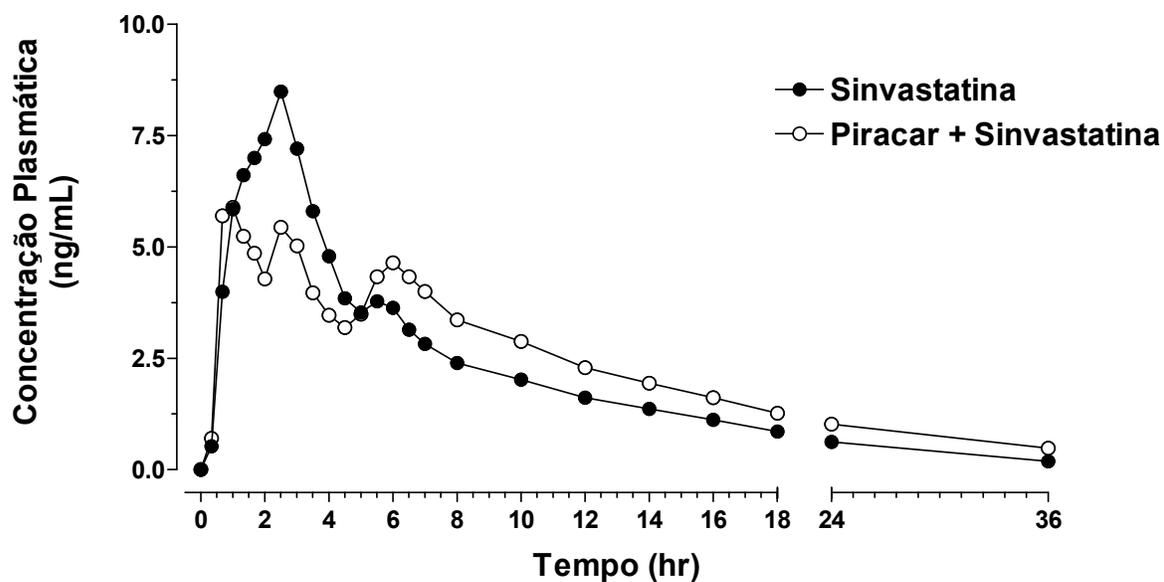
TABELA 5: resultados analíticos

Etapa Analítica	
Técnica Bioanalítica:	Cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas
Deteção:	Espectrometria de Massas Monitoramento de Reações Múltiplas (MRM)
Padrão Interno:	Sinvastatina d6
Matriz Biológica:	Plasma
Anticoagulante:	Heparina
Tipo de Extração:	Líquido-Líquido
Faixa de Linearidade:	0.1 – 50 ng/mL
Parâmetro de Quantificação:	Razão entre a área do pico do analito e a área do pico do padrão interno Cálculo de concentração com base em curva de calibração calculada através de regressão linear ponderada 1/x.
Parâmetro de Deteção:	Sinvastatina Transição 406.20 > 151.10 - Tempo de Retenção 2.14 ± 0.30 min. Padrão Interno: Transição 264.2 > 58 - Tempo de Retenção 1.05 ± 0.30 min.
Datas da Etapa Analítica	Finalização da Validação: 01.08.14 Início da Etapa Analítica: 01.08.14 Final da Etapa Analítica: 13.10.14

ANÁLISE FARMACOCINÉTICA E ESTATÍSTICA

A concentração plasmática individual contra o tempo para Sinvastatina com o correspondente parâmetro farmacocinético são apresentados no Anexo. A curva aritmética média para Sinvastatina com a correspondente estatística descritiva é apresentada abaixo.

FIGURA 1: Perfil farmacocinético médio



Estatística descritiva dos parâmetros farmacocinéticos resultantes da determinação da formulação teste (PIRACAR + Sinvastatina [Piracetam + Sinvastatina] - 270 mg + 40 mg - comprimido; Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.).

TABELA 6: Estatística descritiva dos parâmetros farmacocinéticos resultantes da determinação da formulação teste

Variável	Unidade	N	Média	DP	Min	Mediana	Max	CV%
ASC % extrap	(%)	44	10.99	10.22	1.44	8.53	49.01	92.93
ASC0-8horas	([ng*hr] /mL)	44	32.86	23.26	11.58	27.36	160.89	70.78
ASCinf	([ng*hr] /mL)	44	80.74	67.41	23.20	64.53	433.76	83.49
ASCúltimo	([ng*hr] /mL)	44	70.25	60.62	22.11	55.75	422.22	86.30
Cúltimo	(ng*/mL)	44	0.54	0.60	0.12	0.31	3.24	111.30
Cmax	(ng*/mL)	44	10.30	6.95	2.43	8.74	36.00	67.46
Ke	(1/hr)	44	0.08	0.04	0.02	0.08	0.18	43.96
T1/2	(hr)	44	10.55	5.89	3.82	8.78	33.74	55.85
Túltimo	(hr)	44	33.41	5.24	18.00	36.00	36.00	15.68
Tmax	(hr)	44	2.68	2.08	0.67	2.50	6.50	77.45

Estatística descritiva dos parâmetros farmacocinéticos resultantes da determinação da formulação referência (Sinvastatina [Sinvastatina] - 40 mg - comprimido; Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.).

TABELA 7: Estatística descritiva dos parâmetros farmacocinéticos resultantes da determinação da formulação referência

Variável	Unidade	N	Média	DP	Min	Mediana	Max	CV%
ASC % extrap	(%)	43	6.50	6.90	1.09	3.57	31.50	106.27
ASC0-8horas	([ng*hr] /mL)	44	36.49	22.04	3.70	32.14	98.89	60.40
ASCinf	([ng*hr] /mL)	43	65.90	35.39	15.88	58.81	161.39	53.70
ASCúltimo	([ng*hr] /mL)	44	60.36	33.80	15.41	52.83	159.51	55.99
Cúltimo	(ng*/mL)	44	0.33	0.31	0.11	0.23	1.64	94.46
Cmax	(ng*/mL)	44	12.18	9.73	0.83	8.21	47.60	79.87
Ke	(1/hr)	43	0.11	0.06	0.03	0.11	0.26	48.13
T1/2	(hr)	43	7.61	4.33	2.65	6.27	26.83	56.83
Túltimo	(hr)	44	29.55	7.56	12.00	36.00	36.00	25.57
Tmax	(hr)	44	2.50	3.48	0.67	2.00	24.00	139.03

Segue abaixo avaliação estatística (test T pareado¹⁰) para os parâmetros farmacocinéticos de $T_{1/2}$, C_L , $ASC_{8 \text{ horas}}$, V_d e C_{max} .

TABELA 7: Análise estatística

Teste T pareado N = 44			
	Valor de P	Diferença-média	Intervalo de confiança 95% da diferença
$T_{1/2}$	0.0101	-2.864	-5.008 to -0.7196
C_L	0.0553	157.58	-3.699 to 318.86
$ASC_{8 \text{ horas}}$	0.2777	3.630	-3.028 to 10.287
C_{max}	0.3446	1.932	-2.150 to 6.014
V_d	0.1052	-1628.9	-3614.1 to 356.22

Para que ocorra interação farmacocinética entre os medicamentos, é necessário que haja uma alteração significativa seja no processo de absorção, seja no processo de metabolismo/eliminação. A área sob a curva (ASC) até 08 horas após a administração reflete com maior precisão a quantidade de fármaco absorvida, visto que após este período, a forma farmacêutica se encontra no intestino grosso, onde não ocorre absorção de medicamentos. O processo de metabolismo-eliminação é o responsável pelo clearance do medicamento, o qual determina a meia-vida do medicamento^{9,10}.

Conforme observado na tabela acima, não há diferença significativa nos parâmetros farmacocinéticos que refletem a absorção (área sob a curva $p=0.2777$ e concentração máxima $p=0.3446$) da sinvastatina. No entanto, os parâmetros farmacocinéticos, que refletem a eliminação (clearance $p=0.0553$ e $T_{1/2}$ $p=0.0101$), demonstram discreta redução no clearance (interação farmacocinética) da sinvastatina (40 mg) quando administrada em conjunto com piracetam (810 mg).

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maruszak, A. et al. "Mitochondrial DNA in pathogenesis of Alzheimer's and Parkinson's diseases". *Acta Neurobiol exp* 2006, 66:153-176.
2. Velho, J. A., Okanobo, et al. "Statins induce calcium-dependent mitochondrial permeability transition". *Toxicology* 219 (2006) 124-132;
3. A.J.Castilho R.F. e Vercesi A. E. Mitochondrial permeability transition and oxidative stress-Kowaltowski-FEBS Letters 495 (2001) 12-15;
4. Novikov Ve, Kovaleva LA. [The effect of nootropic agents on brain mitochondrial function in the dynamics of craniocerebral trauma from the age aspect]. *Eksp Klin Farmakol.* 1998 Mar-Apr;61(2):65-68;
5. Keil U. et al. "Piracetam improves mitochondrial dysfunction following oxidative stress". *British Journal of Pharmacology* (2006) 147, 199-208;
6. Pastorino JG et al. Cyclosporin and carnitine prevent the anoxic death of cultured hepatocytes by inhibiting the mitochondrial permeability transition. *J Biol Chem.* 1993 Jul 5;268(19);
7. Chapman, J. e Carrie, A. "Mechanisms of Statin-Induced Myopathy – A Role for the Ubiquitin-Proteasome Pathway?"; *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25; 2441-2444;
8. Protocolo Estudo Fase I/II unicêntrico, randomizado, simples-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos, para avaliação farmacodinâmica da associação de L-carnitina e piracetam na lesão muscular induzida pelo uso crônico de sinvastatina. Número GDN35/08, página 1 a 74.
9. Kyrklund C, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Gemfibrozil increases plasma pravastatin concentrations and reduces pravastatin renal clearance. *Clin Pharmacol Ther.* 2003 Jun;73(6):538-44.
10. Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling - DRAFT GUIDANCE - September 2006.

ANEXOS

ANEXO I - EXAMES DE LABORATÓRIO DE PATOLOGIA CLÍNICA

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

Bilirrubinas
Proteínas totais
Albumina
Glicemia
Fosfatase alcalina
Transaminase pirúvica
Transaminase oxalacética
Colesterol total
Triglicérides
Ácido úrico
Gama-glutamil transferase
Urina I
b-HCG para mulheres

ANEXO II - ESQUEMA DO ESTUDO

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

PERÍODOS	TEMPOS DE COLETA (h)	OUTRAS ATIVIDADES
1 e 2	0.00	PA; Pulso; Temperatura*
1 e 2	0.33	
1 e 2	0.67	
1 e 2	1.00	
1 e 2	1.33	
1 e 2	1.67	
1 e 2	2.00	
1 e 2	2.50	
1 e 2	3.00	
1 e 2	3.50	
1 e 2	4.00	PA; Pulso; Temperatura**
1 e 2	4.50	
1 e 2	5.00	
1 e 2	5.50	
1 e 2	6.00	
1 e 2	6.50	
1 e 2	7.00	
1 e 2	8.00	PA; Pulso; Temperatura**
1 e 2	10.00	

1 e 2	12.00	PA; Pulso; Temperatura**
1 e 2	14.00	
1 e 2	16.00	
1 e 2	18.00	
1 e 2	24.00	PA; Pulso; Temperatura**
1 e 2	36.00	
* dentro de 1 hora que antecede a administração ** dentro de \pm 1 hora do tempo de coleta teórico da referida amostra		

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

ANEXO III – LISTA DE ALEATORIZAÇÃO

Voluntários	Sexo	Número de sequência	Período 1	Período 2
1	M	2	T	R
2	M	1	R	T
3	M	1	R	T
4	M	2	T	R
5	M	1	R	T
6	M	2	T	R
7	M	2	T	R
8	M	1	R	T
9	M	1	R	T
10	M	2	T	R
11	M	2	T	R
12	M	1	R	T
13	M	2	T	R
14	M	1	R	T
15	M	2	T	R
16	M	1	R	T
17	M	2	T	R
18	M	1	R	T
19	M	2	T	R
20	M	1	R	T
21	M	1	R	T
22	M	2	T	R
23	M	2	T	R
24	M	1	R	T
25	F	1	R	T
26	F	2	T	R

27	F	2	T	R
28	F	1	R	T
29	F	2	T	R
30	F	1	R	T
31	F	2	T	R
32	F	1	R	T
33	F	2	T	R
34	F	1	R	T
35	F	2	T	R
36	F	1	R	T
37	F	1	R	T
38	F	2	T	R
39	F	1	R	T
40	F	2	T	R
41	F	2	T	R
42	F	1	R	T
43	F	1	R	T
44	F	2	T	R
45	F	1	R	T
46	F	2	T	R
47	F	1	R	T
48	F	2	T	R

Teste: PIRACAR - 3 comprimidos de 270 mg de Piracetam e 330mg de L-carnitina + 1 comprimido de 40 mg de sinvastatina; Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Referência: Sinvastatina - comprimido - 40 mg; Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

ANEXO IV - COMPOSIÇÃO DAS REFEIÇÕES

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

DESJEJUM (210.8 cal)*

01 copo de água mineral sem gás (200 ml)

1 pão francês (50 g; 80.70 cal)

2 un de geléia (20 g; 49.60 cal)

01 maçã (130 g; 84.50 cal)

ALMOÇO (1236.8 cal)

Arroz (300 g; 492.00 cal)

Feijão (150 g; 181.50 cal)

Bife grelhado (120 g; 273.60 cal) com batata chips (50 g; 140.00 cal)

Salada de alface (30 g, 5.70 cal) com tomate (50 g; 12.00 cal)

01 fatia de melancia (200 g; 48.00 cal)

01 copo de suco Tang (300 ml; 84.00 cal)

LANCHE DA TARDE (471.00 cal)

01 copo de suco Tang (300 ml; 84.00 cal)

4 un de bolacha salgada (17 g; 74.00 cal)

2 un de geléia (20 g; 49.60 cal)

1 fatia de bolo (60 g; 263.40)

JANTAR (1217.7 cal)

Arroz (300 g; 492.00 cal)

Feijão (150 g; 181.50 cal)

Coxa e sobrecoxa assada (250 g; 302.50 cal) com abobrinha refogada (50 g; 51.50 cal)

Salada de cenoura (40 g; 21.60 cal) com beterraba (40 g, 17.60 cal)

Sobremesa gelatina cereja (100 g; 67.00 cal)

01 copo de suco Tang (300 ml; 84.00 cal)

CEIA (471.00 cal)

01 copo de suco Tang (300 ml; 84.00 cal)

4 un de bolacha salgada (17 g; 74.00 cal)

2 un de geléia (20 g; 49.60 cal)

1 fatia de bolo (60 g; 263.40 cal)

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

ANEXO V - FOLHA DE EVENTOS ADVERSOS

Documento Fonte de Dados Clínicos

Código de Identificação do Voluntário

Nº Voluntário

GDN / Estudo:

FOLHA DE EVENTO ADVERSO

Código de Rastreamento



Caso se trate de nova versão de um evento já relatado (*Follow-Up*), anote abaixo o código de rastreamento original ↗

Detalhes Evento		Código de Rastreamento Original:		
Início do EA*	Data	Hora	<input type="checkbox"/> Atendido na Galeno	<input type="checkbox"/> Atendimento Externo <input type="checkbox"/> Relato do Voluntário
Queixa / Diagnóstico		<small>(Código)</small>		

* Ocorrências antes da administração do Produto sob Investigação no 1º Período **não** são Eventos Adversos

Classificações	
Seriidade	<input type="checkbox"/> Não Sério <input type="checkbox"/> Sério → N° Identificação do Ev. Adv. Sério:
Intensidade	<input type="checkbox"/> Fraco <input type="checkbox"/> Moderado <input type="checkbox"/> Intenso
Relação c/ Terapia	<input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Não Relacionado <input type="checkbox"/> Não Classificável
Expectativa*	<input type="checkbox"/> Esperado <input type="checkbox"/> Não Esperado → <small>Quando a natureza, intensidade ou frequência não é consistente com a informação disponível na literatura</small>

*Preencher somente quando a relação com a Terapia do EA for classificada como "Provável" ou "Possível"

Conduta Imediata*	
<small>* Conduta tomada logo após a ocorrência do evento que se trate de atendimento na Galeno, Externo ou simples Relato do Voluntário</small>	
Dose: <input type="checkbox"/> Reduzida <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> Interrompida <input type="checkbox"/> Encerrada <input type="checkbox"/> Não se Aplica <small>(dose única já administrada)</small>	
<input type="checkbox"/> Tratamento Farmacológico <input type="checkbox"/> Observação <small>(ou nenhuma ação imediata)</small> <input type="checkbox"/> Hospitalização <input type="checkbox"/> Outros <input type="checkbox"/> N/A	
Detalhes:	

Se o desfecho está sendo preenchido em conjunto com a avaliação acima, assinar somente na última linha deste formulário

Responsável pelas Informações	Assinatura	Data
Dados Complementares		Rubrica*
<small>A ser preenchido <u>somente</u> se houver informação específica</small>		
Evolução: <small>(Data) / (Hora)</small>		
Evolução: <small>(Data) / (Hora)</small>		
<input type="checkbox"/> Solicitado Exames:	<input type="checkbox"/> Retorno em:	
Desligamento	<input type="checkbox"/> O médico retirou o Voluntário do Estudo em função do Evento <input type="checkbox"/> O Voluntário resolveu interromper sua participação no estudo em função do Evento	
Outras Informações		

* Se diferente da assinatura abaixo

Desfecho		<input type="checkbox"/> Preenchido em conjunto com/ a avaliação acima		
Término	Data	Hora	Duração	<input type="checkbox"/> Não Encerrado (Ver abaixo)
Status <small>(escolha apenas 1 opção)</small>	Recuperação: <input type="checkbox"/> Total (recuperado) <input type="checkbox"/> Com Sequelas <input type="checkbox"/> Não Recuperado <input type="checkbox"/> Desconhecido* <small>(Não compareceu aos retornos solicitados)</small> <input type="checkbox"/> Falecimento			
Outras Informações				

* (Voluntário não compareceu ao agendamento e/ou não deu retorno a telefonemas, etc.)

Médico Responsável pelas Informações / Conclusão	Assinatura	Data
<p>NDN = Nada Digno de Nota N/A = Não se Aplica n.d. = Não Disponível n.r. = Não Requerido neste Protocolo n.c.s. = Não Clinicamente Significativo</p> <p>PDF gerado em 01/7/2009, 11:39:20</p> <p style="text-align: center;">Formulário SDF - Versão 6.9 de 01/07/2009</p>		
Galeno Desenvolvimento de Pesquisas Ltda. - Campinas - SP - Brasil		

X EA

ANEXO VI - TERMO DE RECRUTAMENTO

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

Responsável: Dr Gilberto De Nucci

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

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

II - Será submetido aos seguintes exames laboratoriais: (Análise hematológica) Hemoglobina, hematócrito, contagem total e diferencial de leucócitos, contagem de glóbulos vermelhos, contagem de plaquetas; (Análise bioquímica) Uréia, creatinina, bilirrubina total, proteínas totais, albumina, glicose em jejum, fosfatase alcalina, SGOT, SGTP, colesterol total, triglicérides, ácido úrico e γ GT; (Urina) urina I; (Sorologia) Análise Sorológica para: b-HCG para mulheres, hepatite B, hepatite C e HIV(1+2). Exame de fezes (proto parasitológico).

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

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

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

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

VII – Caso seja selecionado para um ensaio de pesquisa clínica, poderá entrar em contato com a Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa do ICB-USP pelo telefone (11) 3091 7733 para apresentar recursos ou reclamações em relação ao ensaio clínico.

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

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

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

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

_____, ____/____/____

Assinatura do voluntário

Assinatura da pessoa responsável pelo atendimento
(Fone (19) 3243 2767)

ANEXO VII - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estudo de avaliação da interação farmacocinética após a administração de 3 comprimidos de PIRACAR (contendo cada um 270mg de Piracetam e 330mg de L-carnitina) e 1 comprimido de Sinvastatina (contendo 40mg de Sinvastatina) da Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. versus 1 comprimido de Sinvastatina (contendo 40mg de Sinvastatina) da Biolab Sanus Farmacêutica Ltda em voluntários sadios de ambos os sexos.

Protocolo número 021/13

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

Responsável: Prof. Dr. Gilberto De Nucci

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

NATUREZA E PROPÓSITO DO ESTUDO

A sinvastatina é um medicamento indicado para redução dos níveis de colesterol (colesterol total e LDL), e, conseqüentemente, para a redução da possibilidade da ocorrência de infarto

do miocárdio [ataque do coração] ou acidente vascular cerebral em pessoas que possuam estes níveis de colesterol elevados.

É conhecido também que o uso desta medicação pode influenciar o grau de lesão muscular (por exemplo provocando dor), o que pode ser avaliado através de exames de laboratório (dosagem das enzimas, tais como, CPK e DHL).

O segundo medicamento (L-Carnitina + Piracetam) possivelmente reduz a ocorrência de lesões musculares causadas pelo uso da sinvastatina e é isso que se deseja investigar.

O objetivo da pesquisa é verificar se a interação farmacocinética entre sinvastatina e PIRACAR (TESTE: PIRACAR - 3 comprimidos de 270 mg de Piracetam e 330mg de L-carnitina + 1 comprimido de 40 mg de sinvastatina; Biolab Sanus Farmacêutica Ltda; REFERÊNCIA: Sinvastatina - comprimido - 40 mg; Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.).

Você receberá as medicações, cada uma em uma ocasião diferente. A ordem que você tomará cada medicação obedecerá a um sorteio.

PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS E RESPONSABILIDADES

Antes de sua participação no estudo e após a sua participação você será convidado a ir até a Unidade Ambulatorial para avaliar a sua condição de saúde. Você será examinado por um médico que lhe fará um exame completo, medindo o seu pulso, sua temperatura e sua pressão arterial. Também será feito um exame do coração (eletrocardiograma). O médico lhe perguntará se você teve ou tem alguma doença e se você faz uso de algum medicamento. Após a consulta médica o voluntário será encaminhado para coleta de exames laboratoriais em laboratório conveniado. Os exames laboratoriais incluem: (Análise hematológica) Hemoglobina, hematócrito, contagem total e diferencial de leucócitos, contagem de glóbulos vermelhos, contagem de plaquetas; (Análise bioquímica) Uréia, creatinina, bilirrubina total, proteínas totais, albumina, glicose em jejum, fosfatase alcalina, SGOT, SGTP, colesterol total, triglicérides, ácido úrico e γ GT; (Urina) urina I; (Sorologia) Análise Sorológica para: b-HCG para mulheres, hepatite B, hepatite C e HIV(1+2). Exame de fezes (protoparasitológico). Os exames para a hepatite B e C e para AIDS (HIV 1 e

HIV2), no sangue, e exame de fezes (protoparasitológico), serão feitos somente no pré estudo.

O teste de gravidez será repetido dentro de 2 dias antes da administração da medicação.

Durante o estudo, você será internado 2 vezes por, aproximadamente, 36 horas cada período, na Unidade Clínica (ICC – HOSPITAL E PRONTO SOCORRO DO CORAÇÃO LTDA), com intervalo mínimo de 7 dias. Em cada internação, a) será administrado 3 de 270 mg de Piracetam e 330mg de L-carnitina + 1 comprimido de 40 mg de sinvastatina ou 1 comprimido de 40 mg de sinvastatina, acompanhado de 200 mL de água mineral sem gás; b) serão coletados 11mL de sangue para exames de segurança antes do início do estudo, 25 amostras de sangue de 7 mL cada e 7mL ao término do estudo para novos exames de segurança. As coletas serão realizadas através de agulha introduzida em veia superficial para a dosagem do medicamento e mais uma amostra de 40mL antes da administração da medicação (somente na primeira internação) para o controle do método. c) em intervalos regulares, será verificada sua pressão, pulso e temperatura; d) serão, também, servidas refeições padronizadas (jantar, ceia, na noite da internação [se não interferir com o jejum]; dejejum, almoço, lanche da tarde, jantar e ceia no dia de administração do medicamento; desjejum, almoço, lanche e jantar no dia de alta) ou bebidas em horários preestabelecidos. Após a coleta de 24 horas da medicação, você receberá alta da Unidade Clínica. Um total aproximado de 408mL de sangue será colhido durante todo o estudo.

Você deverá retornar à Unidade Ambulatorial para as demais coletas(36h após a administração).;

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

RESPONSABILIDADES

É condição indispensável, para participação no ensaio clínico, que esteja em boa saúde e, portanto, não esteja no momento sob tratamento médico ou fazendo uso de quaisquer drogas ou medicações e que tampouco tenha participado de outro estudo clínico com medicamentos nos últimos 6 meses. Algumas regras deverão ser seguidas para sua participação no estudo: a) não pode ser dependente de drogas ou álcool e caso o pesquisador tenha alguma suspeita, poderá solicitar exame de urina para detecção do uso

de drogas; b) não pode ter doado (ou retirado/perdido por qualquer motivo) sangue ou plasma dentro dos três meses que antecedem o estudo ou ter efetuado 3 doações (mulheres) / 4 doações (homens) no período de um ano antes do estudo; c) não pode ter dado a luz ou efetuado aborto no período de 12 semanas antes do estudo (mulheres); d) não pode tomar bebidas contendo cafeína e xantinas (café, chá, Coca-Cola, etc.) nas 12 horas que antecedem as internações até a última coleta.

É ainda de sua responsabilidade, em relação a sua participação no ensaio clínico: a) comparecer às internações na data e horários informados; b) permanecer em jejum pelo tempo previsto (pelo menos 8 horas) em cada internação; c) tomar toda a medicação prevista; d) Ingerir toda a alimentação e líquidos que tenham sido previstos; e) retornar à Unidade Clínica na data, horário e local combinados, para realização da consulta e exames de alta, independentemente de haver sido interrompida sua participação no estudo ou de sua desistência.

POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

A administração por boca de sinvastatina de maneira continuada pode causar reações como: dor abdominal, diarreia, constipação, flatulência, cefaleia, náuseas, dispepsia (má digestão) e fadiga (cansaço). Também foram relatados: erupção cutânea, coceira, tontura, câibra muscular, dor muscular, falta de ar, urticária, vermelhidão, febre, sensibilidade à luz, dor ou inflamação das articulações, e outros casos mais raros. Pode também ocorrer elevação das enzimas CPK, ou transaminases (SGOT, SGPT).

A administração por boca de levocarnitina pode provocar náuseas e vômitos e menos frequentemente, odor no corpo e gastrite. Tem sido relatada a ocorrência de casos de ataques epiléticos.

A administração por boca de piracetam pode provocar náuseas, desconforto gástrico, dor na barriga e gases, nervosismo, dor-de-cabeça, ou mais raramente, problemas de memória, confusão, distúrbios do sono e vertigem.

Além dos efeitos citados, a administração de qualquer medicamento pode causar reações imprevisíveis.

Além dos efeitos citados, a administração de qualquer medicamento pode causar reações imprevisíveis.

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

BENEFÍCIOS OU COMPENSAÇÕES

A participação neste estudo, não tem o objetivo de submetê-lo a um tratamento terapêutico. Consequentemente, não se espera que a sua participação no estudo traga qualquer benefício em função do tratamento.

INTERCORRÊNCIAS (efeitos indesejáveis)

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

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

RESSARCIMENTO

De acordo com valores previamente estabelecidos (R\$ 710,00), os voluntários serão ressarcidos das despesas e tempo despendidos na realização do estudo clínico supracitado, após a consulta de alta. Caso você participe de apenas uma internação e falte em outra, receberá apenas 1/3 do valor de ressarcimento total. Entende também que a desistência ou dispensa antes do comparecimento para a primeira internação não dá direito a ressarcimento.

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

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

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

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

Obteve todas as informações e esclarecimentos necessários para poder decidir conscientemente sobre a sua participação no referido ensaio clínico.

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

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

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

DIVULGAÇÃO DE INFORMAÇÕES QUANTO A PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

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

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

CONTATOS E PERGUNTAS

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

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

Poderá contatar a Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do ICB-USP (fone: (11) 3091 7733) para apresentar recursos ou reclamações em relação ao ensaio clínico.

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

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

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

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

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

NOME DO VOLUNTÁRIO	DATA	Assinatura
PESSOA QUE ESTÁ OBTENDO O TERMO DE CONSENTIMENTO	DATA	Assinatura
TESTEMUNHA (Somente necessário se o voluntário não souber ler)	DATA	Assinatura

TELEFONES PARA CONTATO

Dr. GILBERTO DE NUCCI

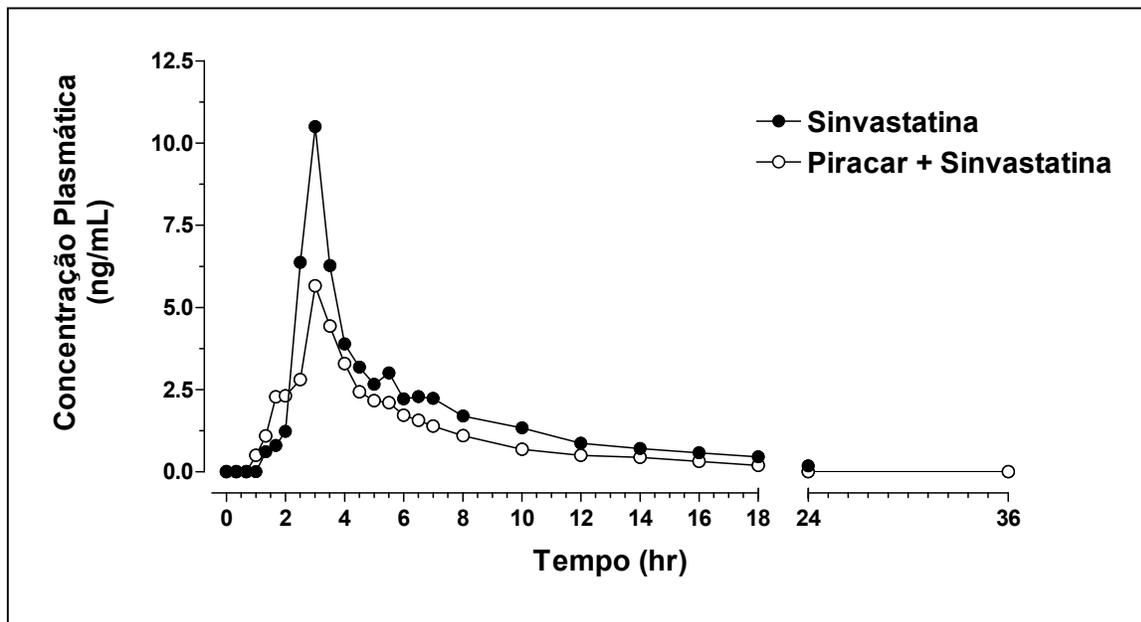
Residência: (19) 3251-6928 e

Celular: (19) 9178-8879 / 8139-7522

Clínica: (19) 3243-2767

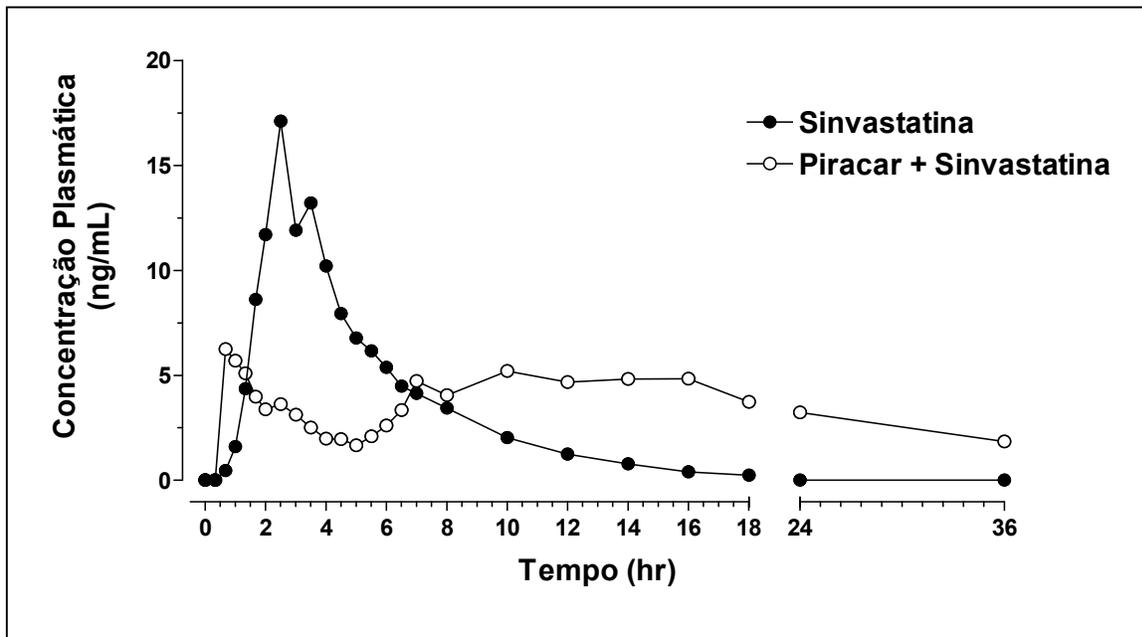
ANEXO IX

Voluntário 1 - DC180985M



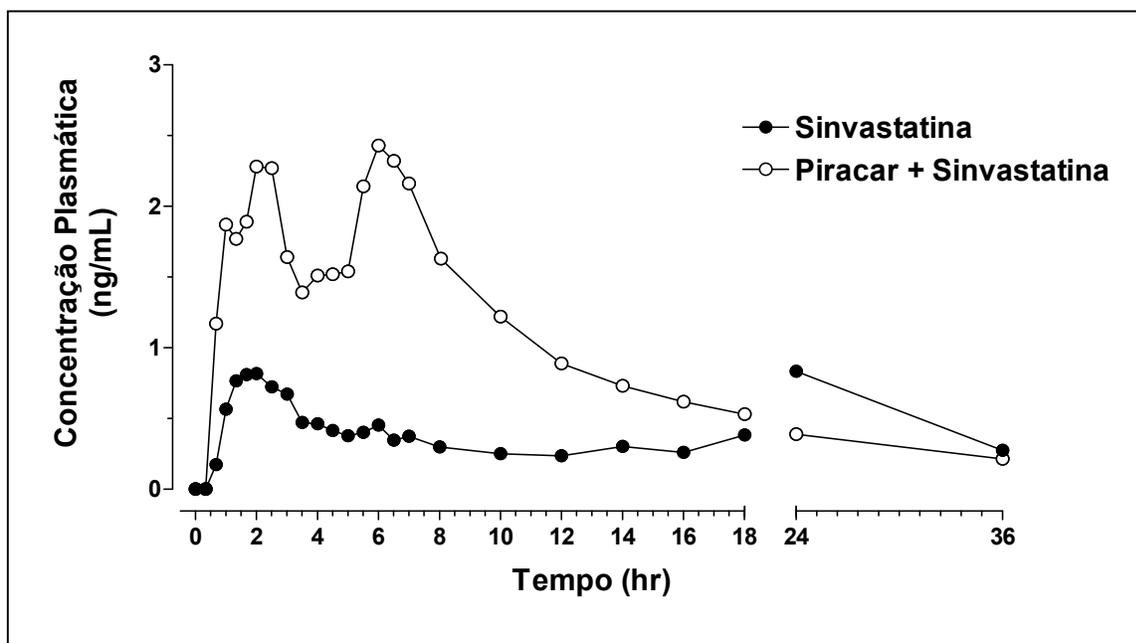
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	24.00	18.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	34.76	22.11
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	23.70	16.93
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	35.99	23.20
ASC _{0-inf extrapolado}	%	3.42	4.70
C _{max}	(ng/mL)	10.50	5.66
C _{último}	(ng/mL)	0.18	0.20
T _{max}	(hr)	3.00	3.00
T _{1/2}	(hr)	4.71	3.82
K _e	(1/hr)	0.15	0.18
V _d	(L)	7557	9503
Cl	(L/h)	1112	1724

Voluntário 2 - IS020981M



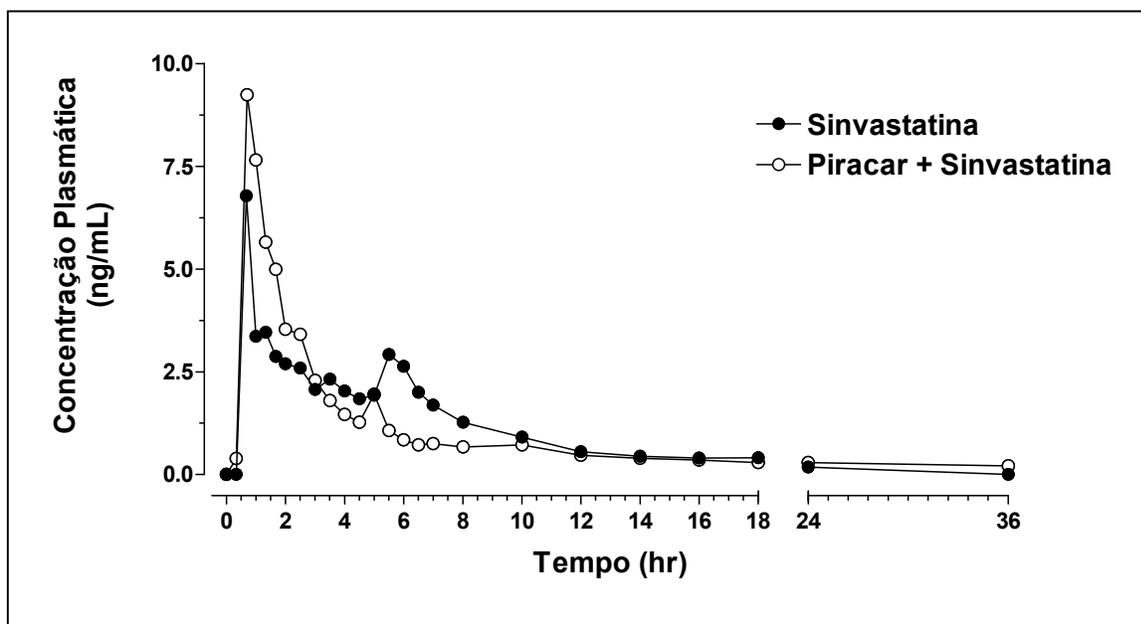
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	18.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	68.82	123.65
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	56.26	25.43
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	69.76	165.75
ASC _{0-inf extrapolado}	%	1.34	25.40
C _{max}	(ng/mL)	17.10	6.24
C _{último}	(ng/mL)	0.24	1.85
T _{max}	(hr)	2.50	0.67
T _{1/2}	(hr)	2.72	15.77
K _e	(1/hr)	0.26	0.04
V _d	(L)	2247	5492
Cl	(L/h)	573	241

Voluntário 3 - JD120359M



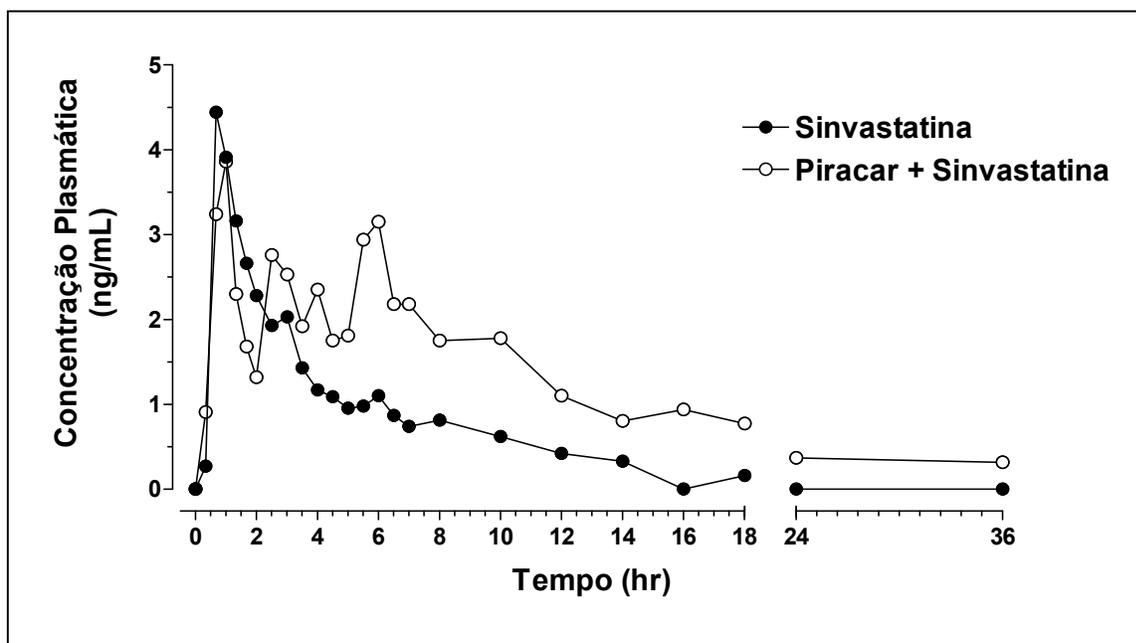
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	36.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	16.79	29.48
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	3.70	14.01
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	-	33.77
ASC _{0-inf extrapolado}	%	-	12.70
C _{max}	(ng/mL)	0.83	2.43
C _{último}	(ng/mL)	0.27	0.22
T _{max}	(hr)	24.00	6.00
T _{1/2}	(hr)	-	13.83
K _e	(1/hr)	-	0.05
V _d	(L)	0	23636
Cl	(L/h)	0	1184

Voluntário 4 - BF050786M



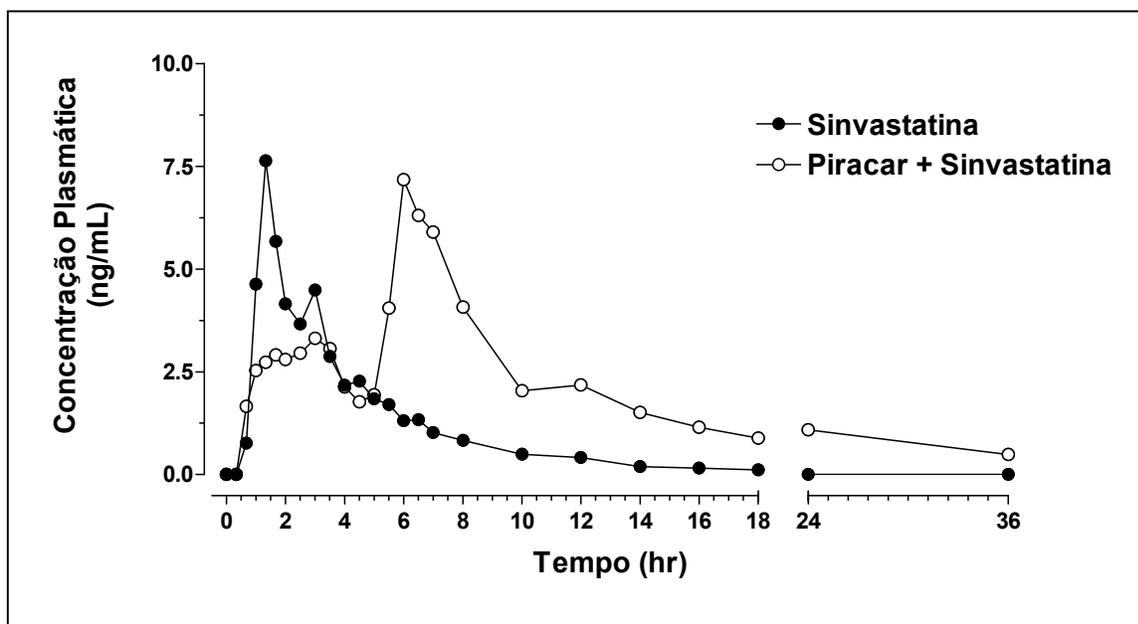
Simvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Simvastatina	PIRACAR + Simvastatina
T _{último}	(hr)	24.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	26.76	28.56
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	18.68	18.98
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	28.12	37.02
ASC _{0-inf extrapolado}	%	4.84	22.86
C _{max}	(ng/mL)	6.78	9.24
C _{último}	(ng/mL)	0.18	0.21
T _{max}	(hr)	0.67	0.70
T _{1/2}	(hr)	5.21	27.54
K _e	(1/hr)	0.13	0.03
V _d	(L)	10696	42934
Cl	(L/h)	1422	1080

Voluntário 5 - MM101089M



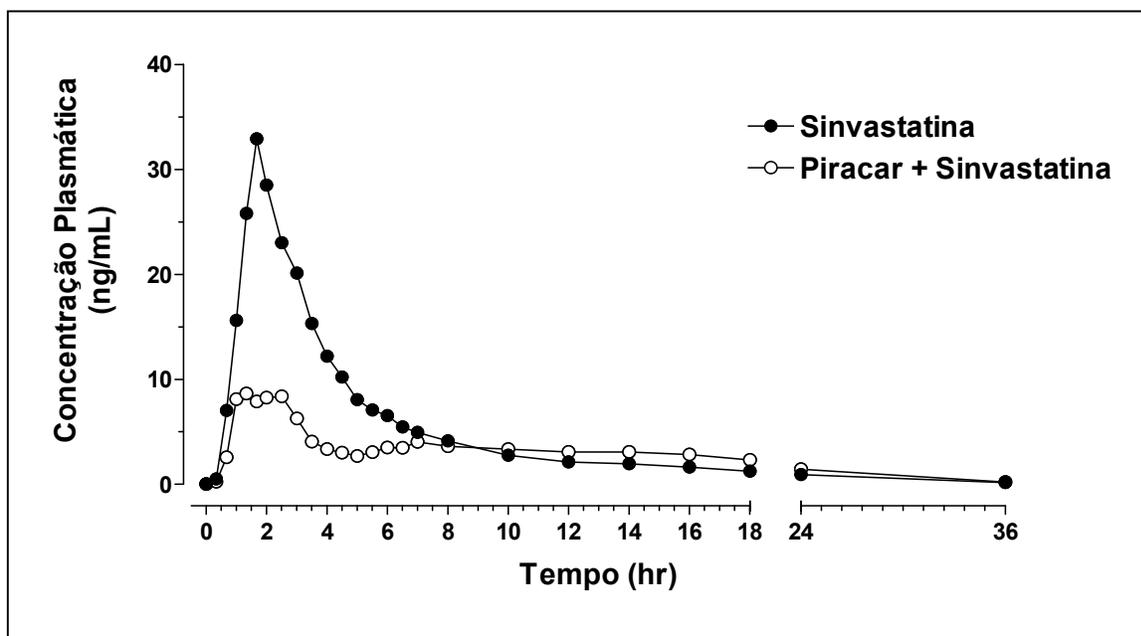
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	18.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	16.21	37.05
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	12.50	17.75
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	17.21	41.47
ASC _{0-inf} extrapolado	%	5.76	10.66
C _{max}	(ng/mL)	4.44	3.86
C _{último}	(ng/mL)	0.16	0.32
T _{max}	(hr)	0.67	1.00
T _{1/2}	(hr)	4.27	9.70
K _e	(1/hr)	0.16	0.07
V _d	(L)	14313	13492
Cl	(L/h)	2325	965

Voluntário 6 - CF181175M



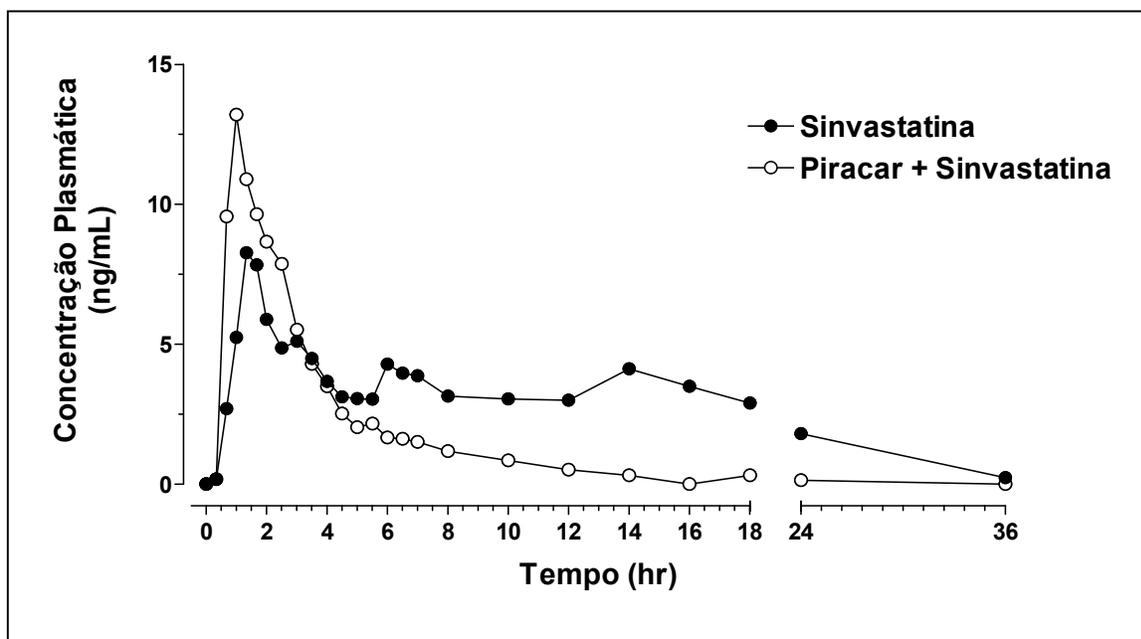
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	18.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	23.43	61.36
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	19.96	27.24
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	23.94	70.56
ASC _{0-inf extrapolado}	%	2.12	13.03
C _{max}	(ng/mL)	7.63	7.17
C _{último}	(ng/mL)	0.11	0.49
T _{max}	(hr)	1.33	6.00
T _{1/2}	(hr)	3.09	13.03
K _e	(1/hr)	0.22	0.05
V _d	(L)	7449	10659
Cl	(L/h)	1671	567

Voluntário 8 - WC180991M



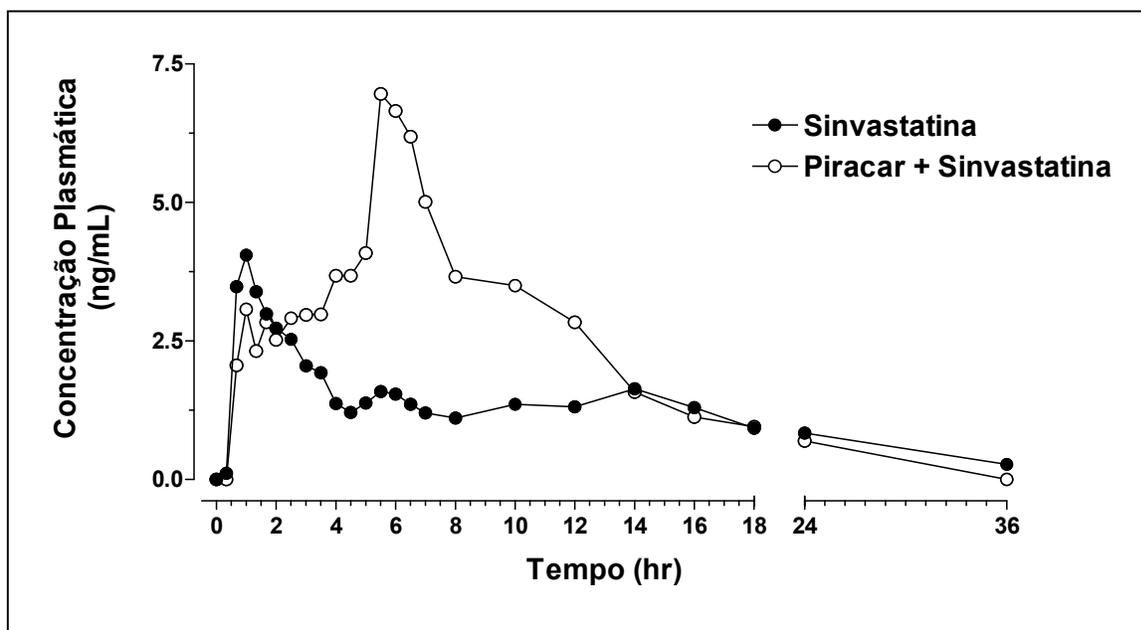
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	36.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	134.13	87.89
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	98.89	36.25
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	135.61	89.50
ASC _{0-inf extrapolado}	%	1.09	1.80
C _{max}	(ng/mL)	32.90	8.65
C _{último}	(ng/mL)	0.16	0.21
T _{max}	(hr)	1.67	1.33
T _{1/2}	(hr)	6.24	5.31
K _e	(1/hr)	0.11	0.13
V _d	(L)	2656	3422
Cl	(L/h)	295	447

Voluntário 9 - FV081083M



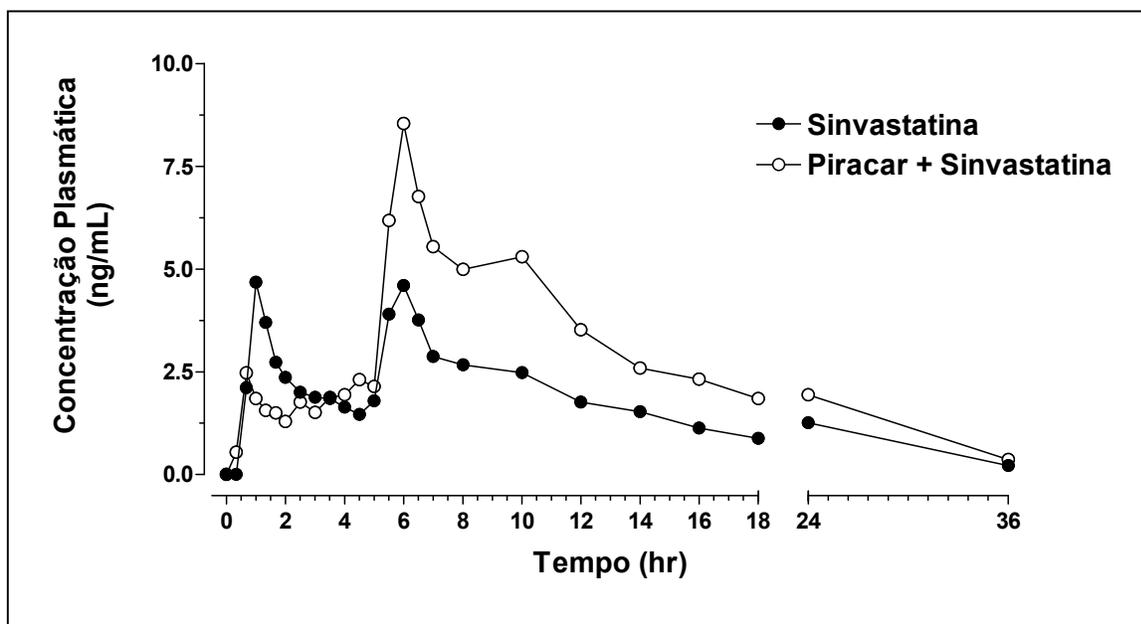
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	36.00	24.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	92.61	41.69
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	32.82	35.42
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	94.42	42.63
ASC _{0-inf extrapolado}	%	1.91	2.19
C _{max}	(ng/mL)	8.27	13.20
C _{último}	(ng/mL)	0.24	0.14
T _{max}	(hr)	1.33	1.00
T _{1/2}	(hr)	5.32	4.60
K _e	(1/hr)	0.13	0.15
V _d	(L)	3254	6224
Cl	(L/h)	424	938

Voluntário 10 - LL150396M



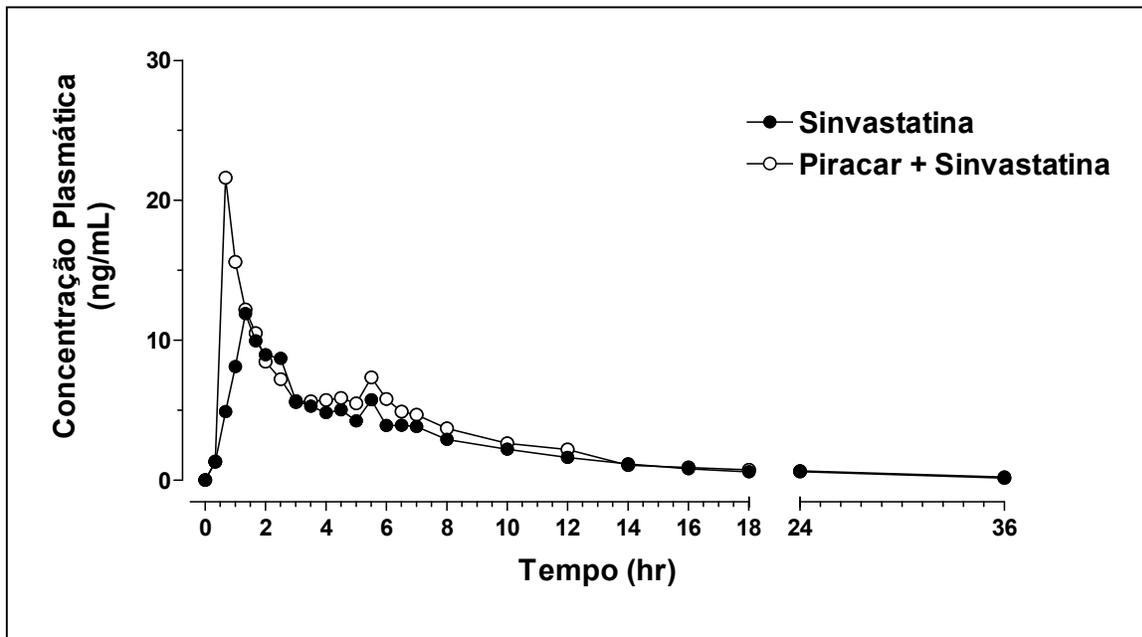
Simvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Simvastatina	PIRACAR + Simvastatina
T _{último}	(hr)	36.00	24.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	39.96	57.78
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	14.75	30.12
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	43.53	69.64
ASC _{0-inf extrapolado}	%	8.21	17.03
C _{max}	(ng/mL)	4.05	6.96
C _{último}	(ng/mL)	0.27	0.70
T _{max}	(hr)	1.00	5.50
T _{1/2}	(hr)	9.07	11.81
K _e	(1/hr)	0.08	0.06
V _d	(L)	12027	9787
Cl	(L/h)	919	574

Voluntário 11 - CP230689M



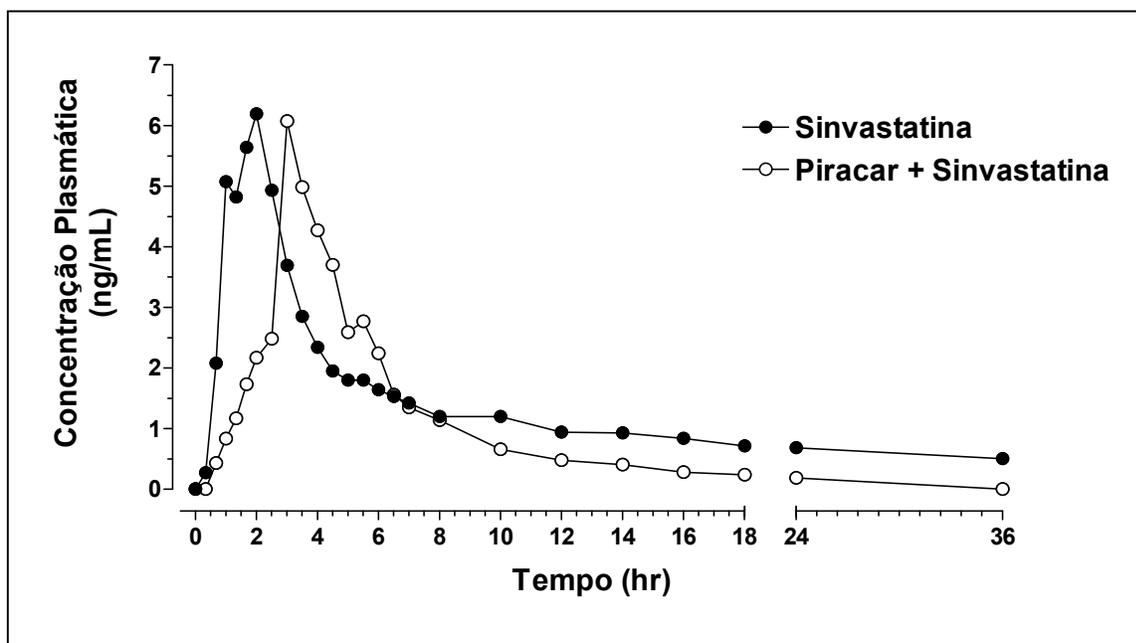
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	36.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	52.93	85.84
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	20.31	26.34
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	55.36	89.85
ASC _{0-inf extrapolado}	%	4.38	4.47
C _{max}	(ng/mL)	4.68	8.54
C _{último}	(ng/mL)	0.22	0.37
T _{max}	(hr)	1.00	6.00
T _{1/2}	(hr)	7.75	7.63
K _e	(1/hr)	0.09	0.09
V _d	(L)	8075	4901
Cl	(L/h)	723	445

Voluntário 12 - MC270389M



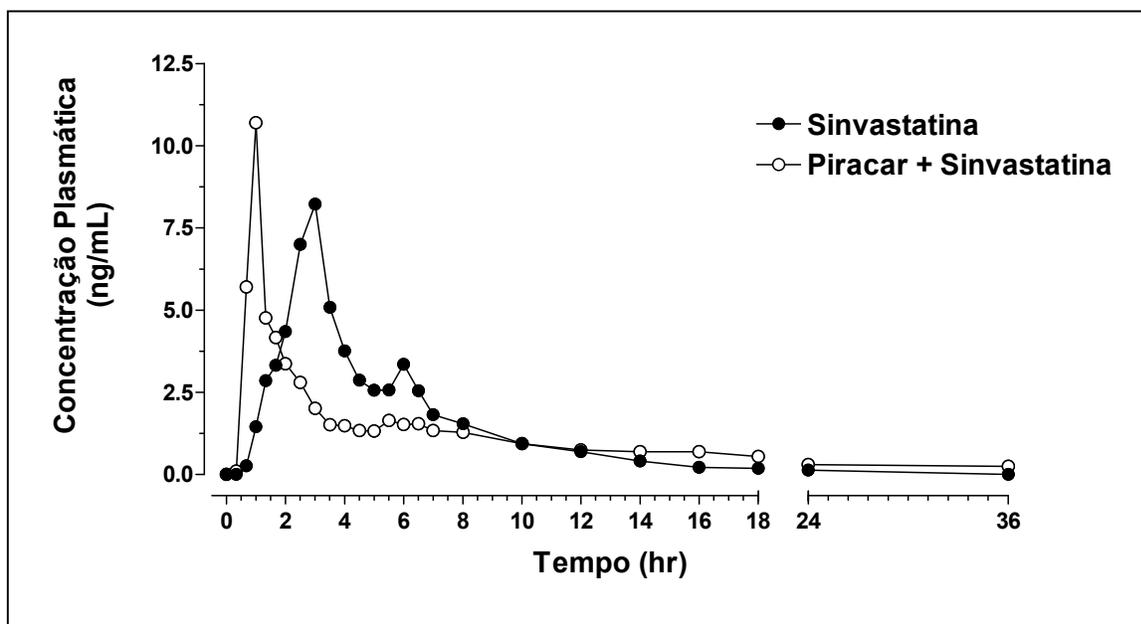
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	36.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	68.06	82.81
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	43.79	56.08
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	70.16	84.01
ASC _{0-inf extrapolado}	%	2.99	1.44
C _{max}	(ng/mL)	11.90	21.60
C _{último}	(ng/mL)	0.23	0.15
T _{max}	(hr)	1.33	0.67
T _{1/2}	(hr)	6.46	5.61
K _e	(1/hr)	0.11	0.12
V _d	(L)	5313	3855
Cl	(L/h)	570	476

Voluntário 13 - EO250576M



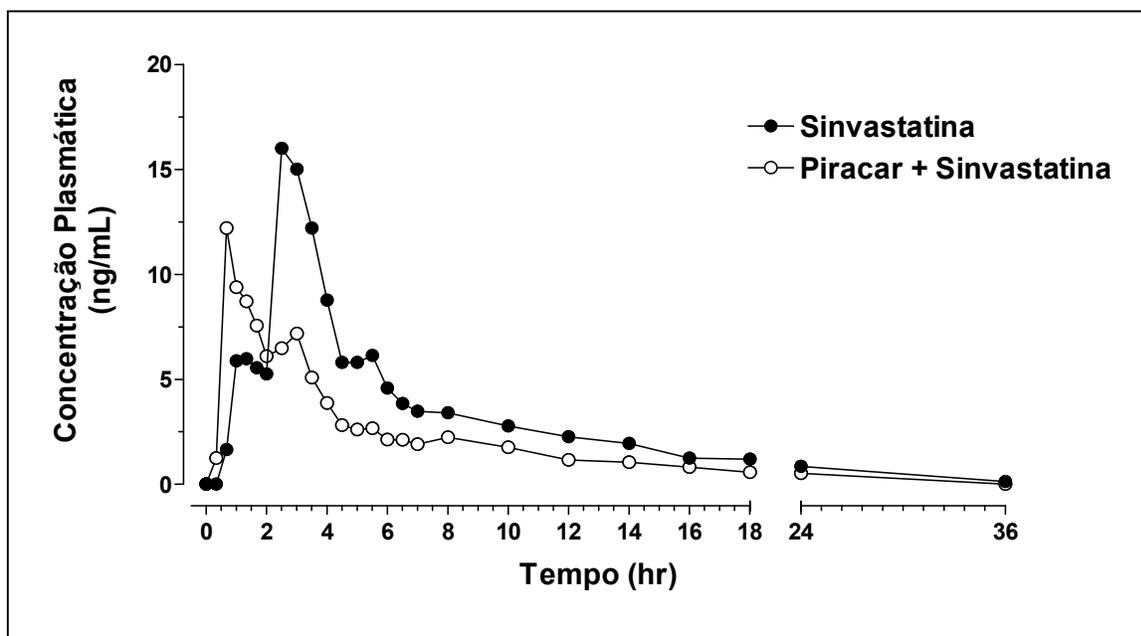
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	36.00	24.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	42.51	25.49
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	21.46	19.21
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	62.05	29.37
ASC _{0-inf extrapolado}	%	31.50	13.19
C _{max}	(ng/mL)	6.19	6.07
C _{último}	(ng/mL)	0.51	0.19
T _{max}	(hr)	2.00	3.00
T _{1/2}	(hr)	26.83	14.36
K _e	(1/hr)	0.03	0.05
V _d	(L)	24951	28215
Cl	(L/h)	645	1362

Voluntário 14 - AM071079M



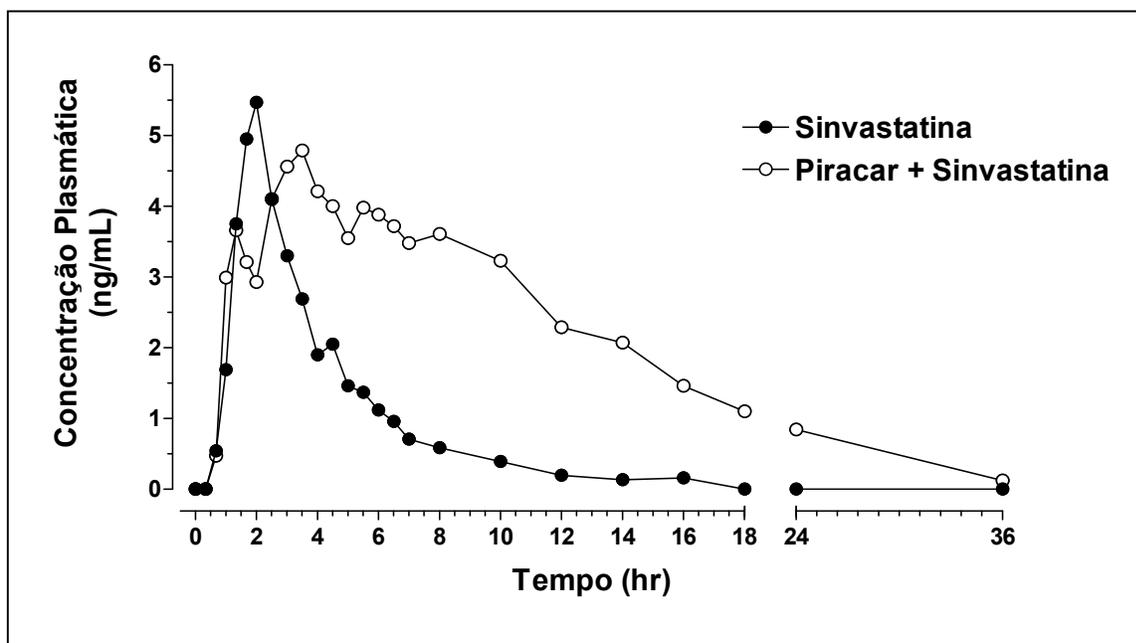
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	24.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	32.77	32.91
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	25.56	19.09
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	35.25	36.80
ASC _{0-inf extrapolado}	%	7.05	10.57
C _{max}	(ng/mL)	8.22	10.70
C _{último}	(ng/mL)	0.14	0.25
T _{max}	(hr)	3.00	1.00
T _{1/2}	(hr)	12.58	10.70
K _e	(1/hr)	0.06	0.06
V _d	(L)	20595	16778
Cl	(L/h)	1135	1087

Voluntário 15 - PH140875M



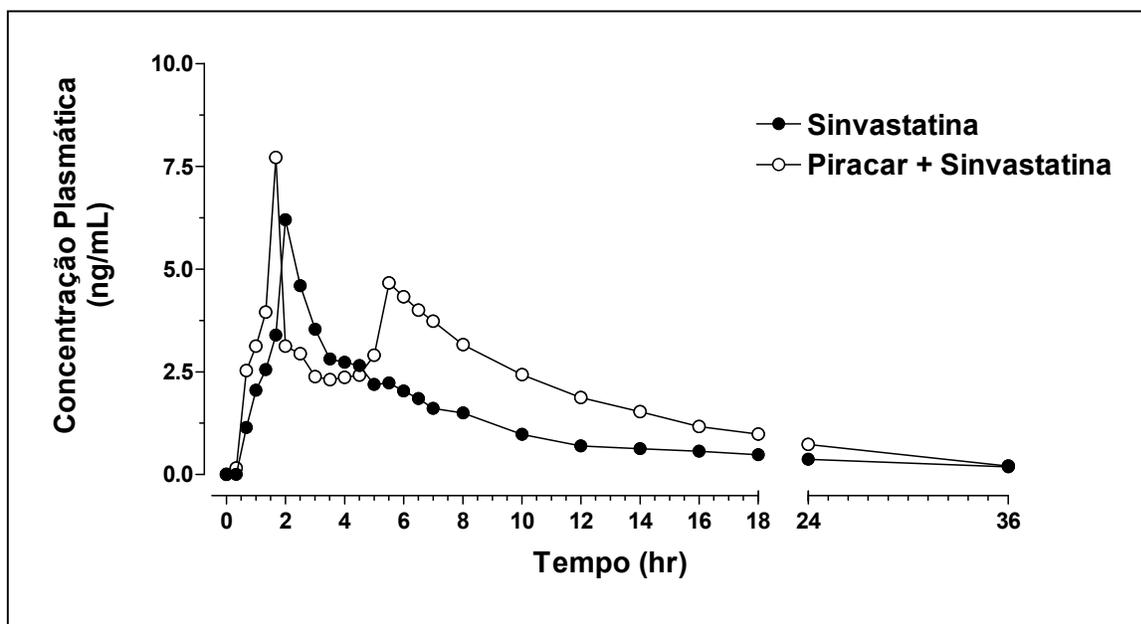
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	36.00	24.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	84.91	51.27
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	51.90	35.59
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	86.07	56.77
ASC _{0-inf extrapolado}	%	1.36	9.68
C _{max}	(ng/mL)	16.00	12.20
C _{último}	(ng/mL)	0.13	0.52
T _{max}	(hr)	2.50	0.67
T _{1/2}	(hr)	6.27	7.27
K _e	(1/hr)	0.11	0.10
V _d	(L)	4204	7391
Cl	(L/h)	465	705

Voluntário 16 - RV170191M



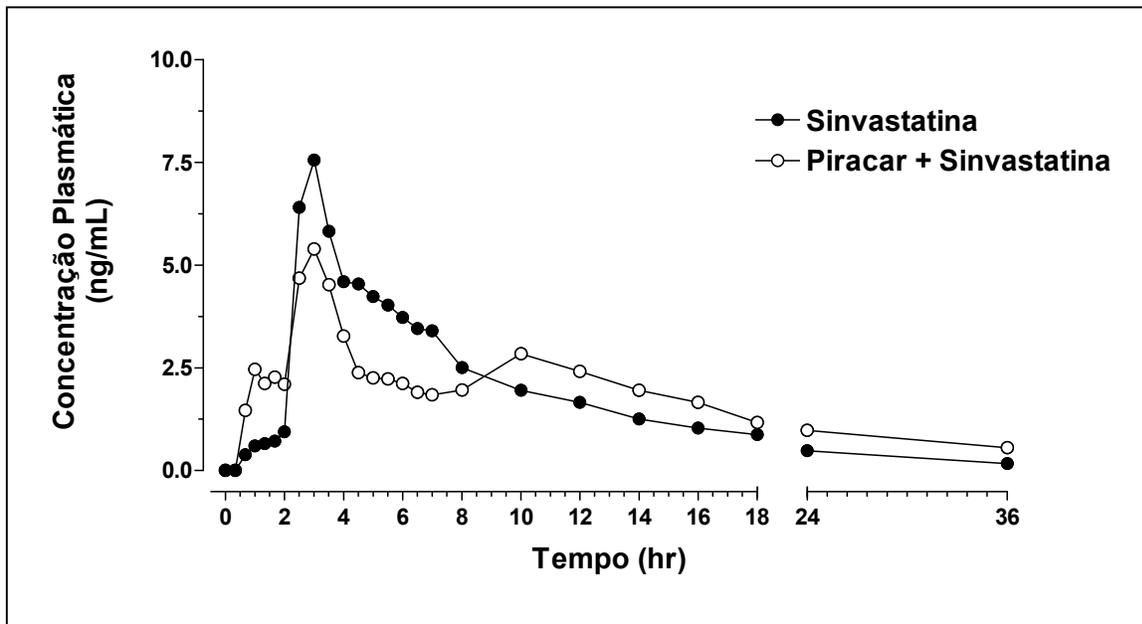
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	16.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	18.41	61.92
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	16.22	27.47
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	19.03	62.96
ASC _{0-inf} extrapolado	%	3.23	1.66
C _{max}	(ng/mL)	5.47	4.79
C _{último}	(ng/mL)	0.16	0.12
T _{max}	(hr)	2.00	3.50
T _{1/2}	(hr)	2.66	5.87
K _e	(1/hr)	0.26	0.12
V _d	(L)	8075	5383
Cl	(L/h)	2102	635

Voluntário 17 - AS191292M



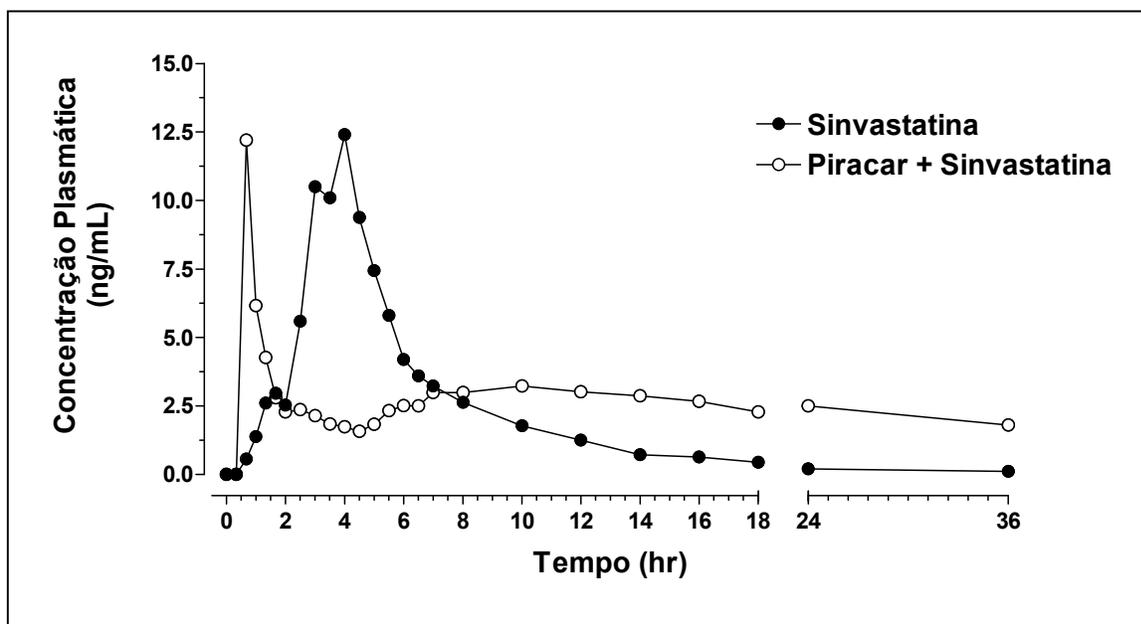
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	36.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	33.53	54.57
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	19.88	25.65
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	37.03	56.86
ASC _{0-inf extrapolado}	%	9.45	4.03
C _{max}	(ng/mL)	6.20	7.71
C _{último}	(ng/mL)	0.19	0.21
T _{max}	(hr)	2.00	1.67
T _{1/2}	(hr)	12.83	7.66
K _e	(1/hr)	0.05	0.09
V _d	(L)	20003	7778
Cl	(L/h)	1080	703

Voluntário 18 - FE180586M



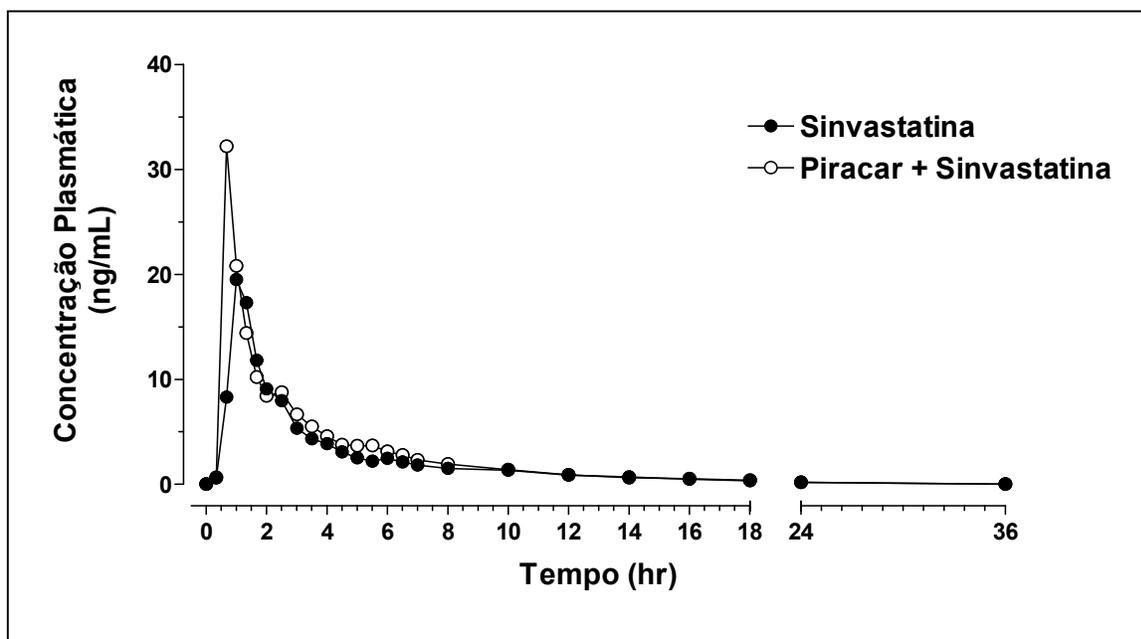
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	36.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	50.27	56.84
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	27.13	20.37
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	52.12	69.87
ASC _{0-inf extrapolado}	%	3.56	18.64
C _{max}	(ng/mL)	7.55	5.39
C _{último}	(ng/mL)	0.17	0.55
T _{max}	(hr)	3.00	3.00
T _{1/2}	(hr)	7.60	16.32
K _e	(1/hr)	0.09	0.04
V _d	(L)	8419	13483
Cl	(L/h)	767	573

Voluntário 19 - AA040885M



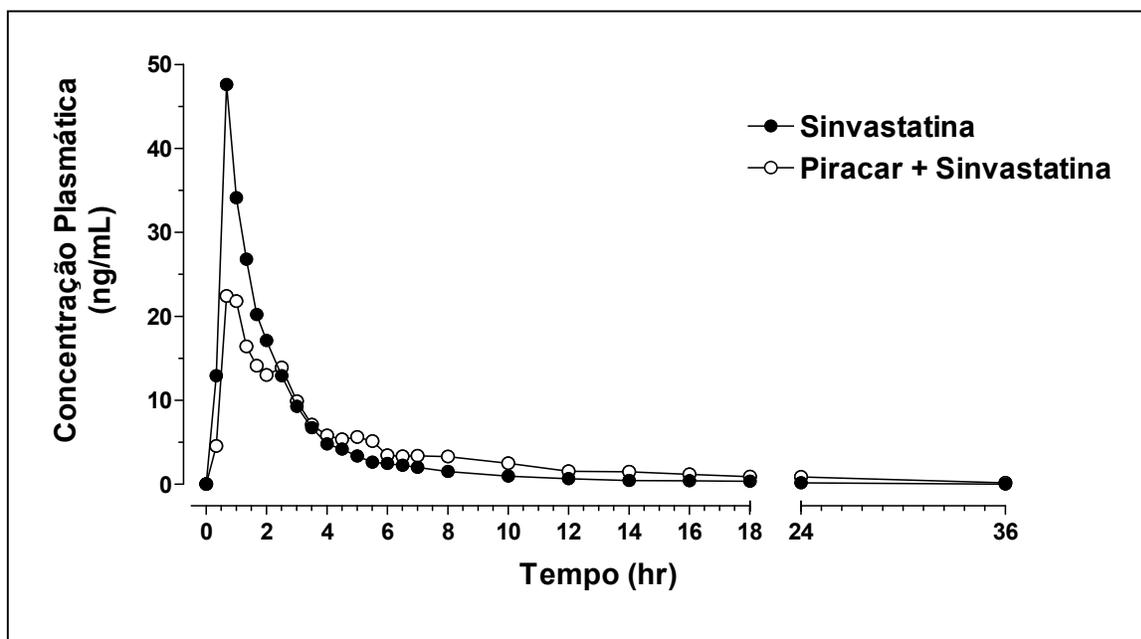
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	36.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	57.50	91.65
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	41.80	22.60
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	58.81	179.75
ASC _{0-inf extrapolado}	%	2.22	49.01
C _{max}	(ng/mL)	12.40	12.20
C _{último}	(ng/mL)	0.11	1.81
T _{max}	(hr)	4.00	0.67
T _{1/2}	(hr)	8.00	33.74
K _e	(1/hr)	0.09	0.02
V _d	(L)	7852	10832
Cl	(L/h)	680	223

Voluntário 20 - FP070486M



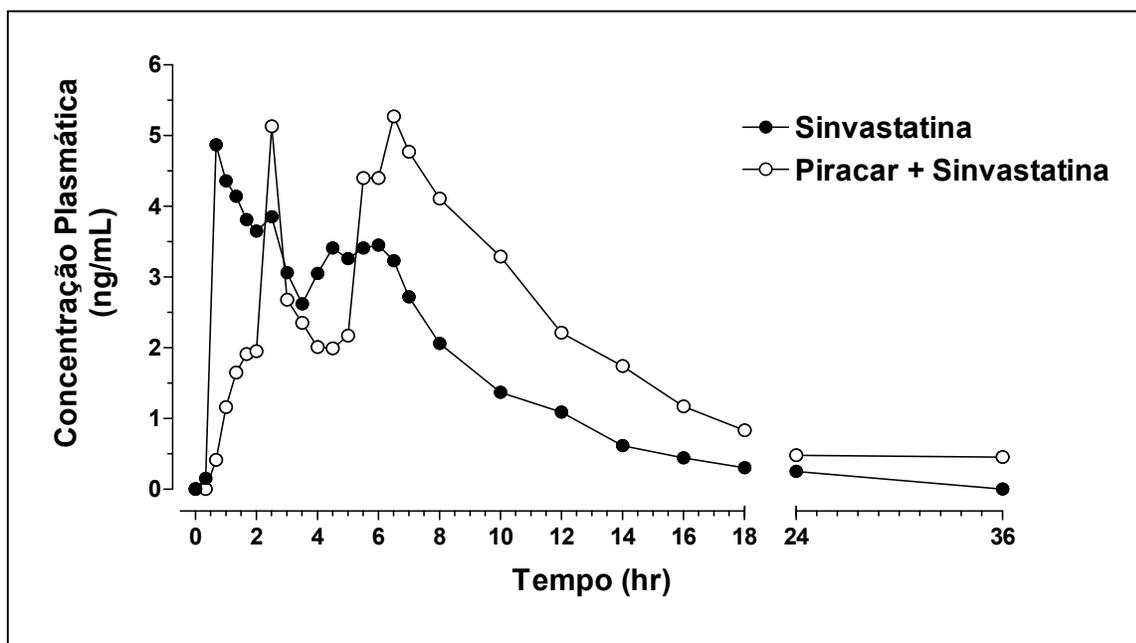
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	24.00	24.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	52.02	64.48
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	41.97	53.57
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	53.20	66.11
ASC _{0-inf extrapolado}	%	2.22	2.47
C _{max}	(ng/mL)	19.50	32.20
C _{último}	(ng/mL)	0.17	0.20
T _{max}	(hr)	1.00	0.67
T _{1/2}	(hr)	4.73	5.80
K _e	(1/hr)	0.15	0.12
V _d	(L)	5131	5067
Cl	(L/h)	752	605

Voluntário 22 - AM170178M



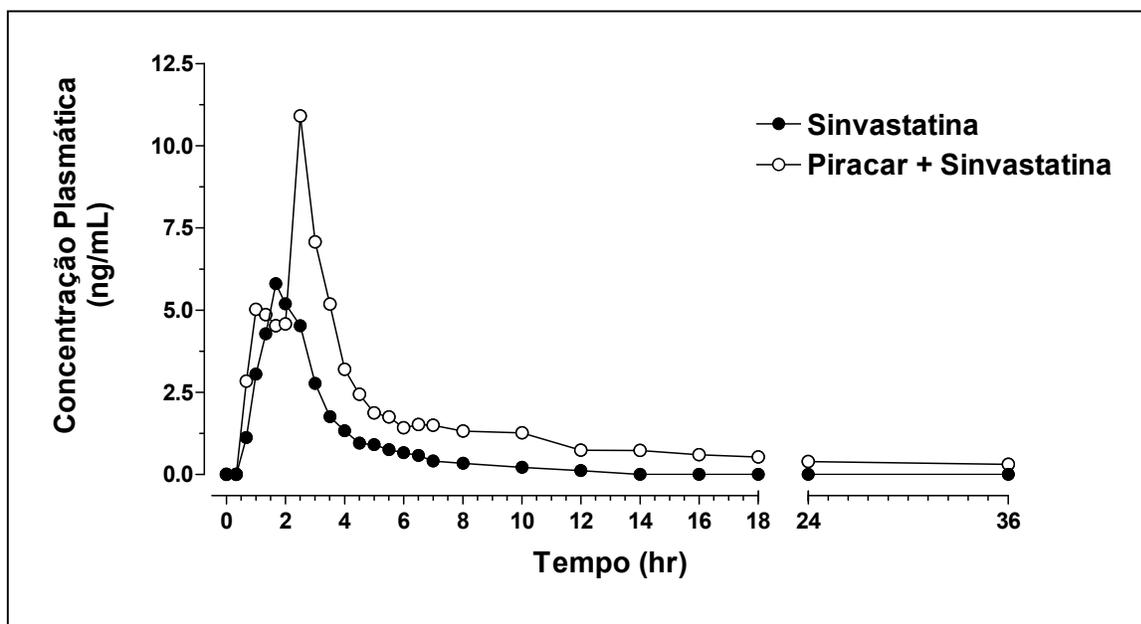
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	24.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	89.37	95.00
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	80.90	65.82
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	90.79	96.67
ASC _{0-inf extrapolado}	%	1.57	1.73
C _{max}	(ng/mL)	47.60	22.40
C _{último}	(ng/mL)	0.17	0.17
T _{max}	(hr)	0.67	0.67
T _{1/2}	(hr)	5.88	7.02
K _e	(1/hr)	0.12	0.10
V _d	(L)	3740	4191
Cl	(L/h)	441	414

Voluntário 23 - JM100296M



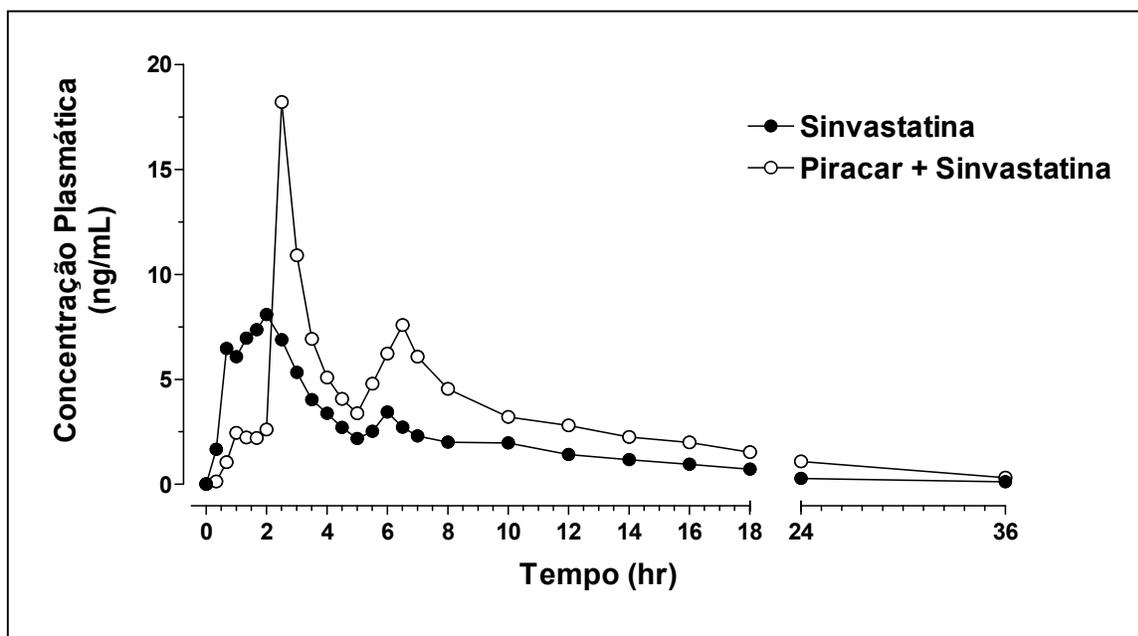
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	24.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	36.11	54.65
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	25.04	23.36
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	37.67	59.55
ASC _{0-inf extrapolado}	%	4.14	8.23
C _{max}	(ng/mL)	4.87	5.27
C _{último}	(ng/mL)	0.25	0.46
T _{max}	(hr)	0.67	6.50
T _{1/2}	(hr)	4.29	7.47
K _e	(1/hr)	0.16	0.09
V _d	(L)	6579	7236
Cl	(L/h)	1062	672

Voluntário 24 - GN200376M



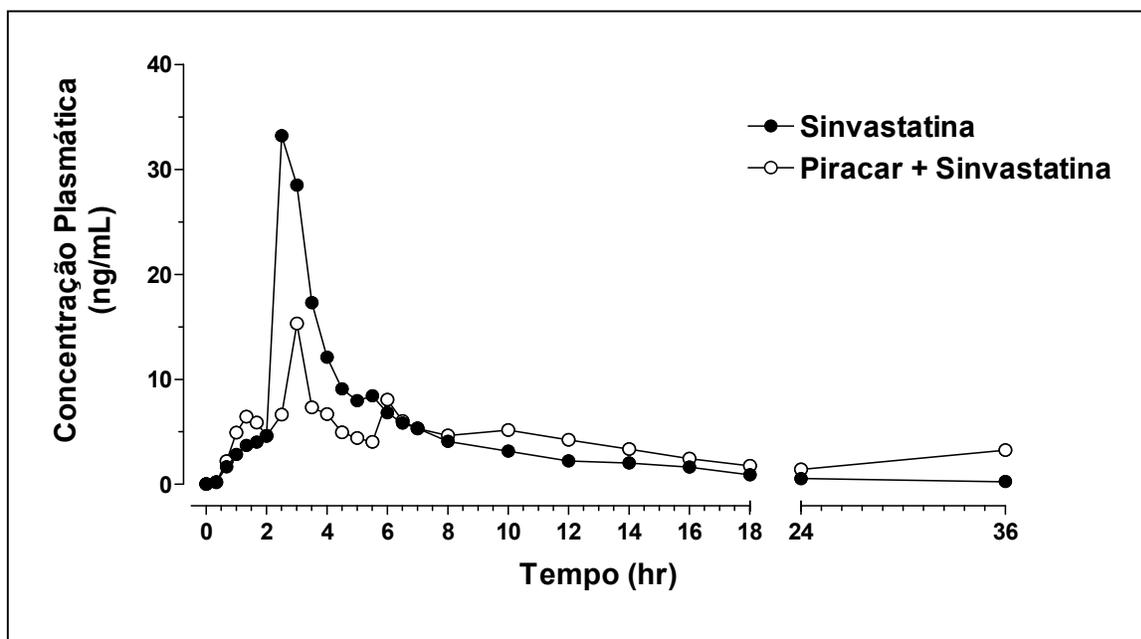
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	12.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	15.41	42.64
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	14.51	27.11
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	15.88	50.83
ASC _{0-inf extrapolado}	%	2.92	16.12
C _{max}	(ng/mL)	5.80	10.90
C _{último}	(ng/mL)	0.12	0.31
T _{max}	(hr)	1.67	2.50
T _{1/2}	(hr)	2.65	18.26
K _e	(1/hr)	0.26	0.04
V _d	(L)	9645	20728
Cl	(L/h)	2520	787

Voluntário 25 - AS150483F



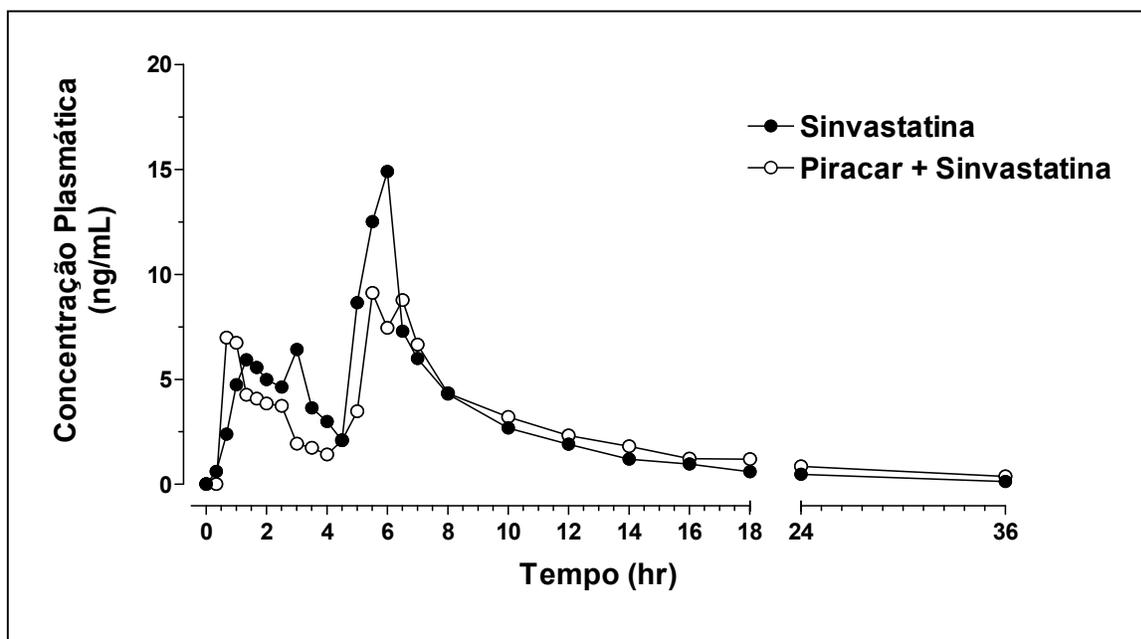
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	36.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	51.23	86.81
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	32.18	44.15
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	52.26	90.25
ASC _{0-inf extrapolado}	%	1.98	3.81
C _{max}	(ng/mL)	8.08	18.20
C _{último}	(ng/mL)	0.11	0.31
T _{max}	(hr)	2.00	2.50
T _{1/2}	(hr)	6.29	7.77
K _e	(1/hr)	0.11	0.09
Vd	(L)	6948	4968
Cl	(L/h)	765	443

Voluntário 26 - AS130192F



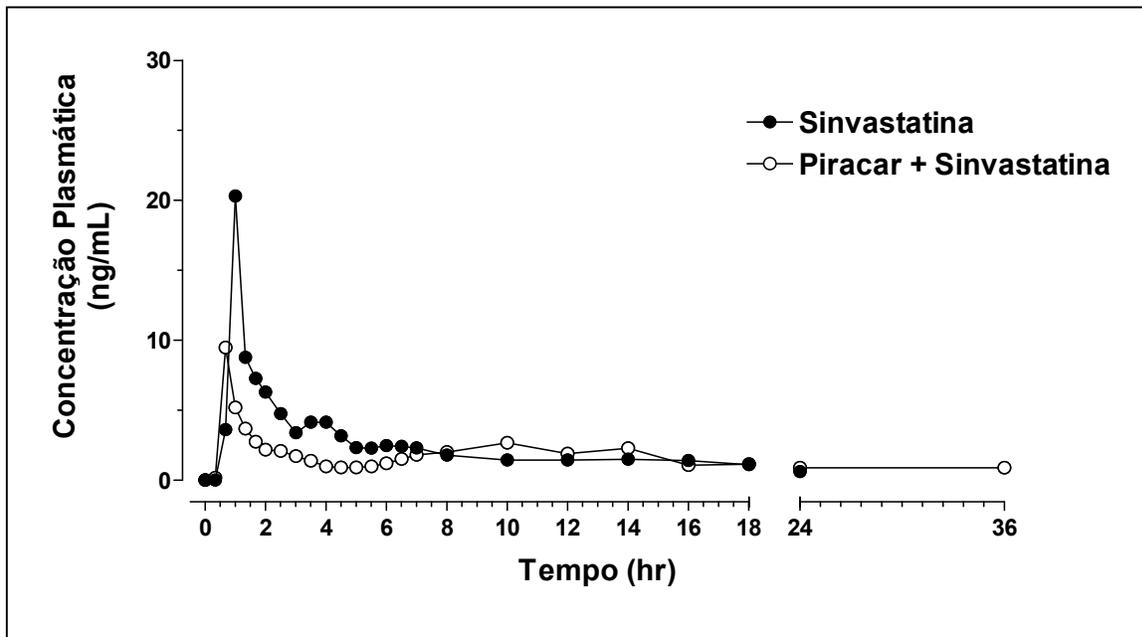
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	36.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	108.85	120.60
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	76.68	46.44
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	112.87	204.44
ASC _{0-inf extrapolado}	%	3.57	41.01
C _{max}	(ng/mL)	33.20	15.30
C _{último}	(ng/mL)	0.27	3.24
T _{max}	(hr)	2.50	3.00
T _{1/2}	(hr)	10.46	17.94
K _e	(1/hr)	0.07	0.04
V _d	(L)	5346	5063
Cl	(L/h)	354	196

Voluntário 28 - AS030577F



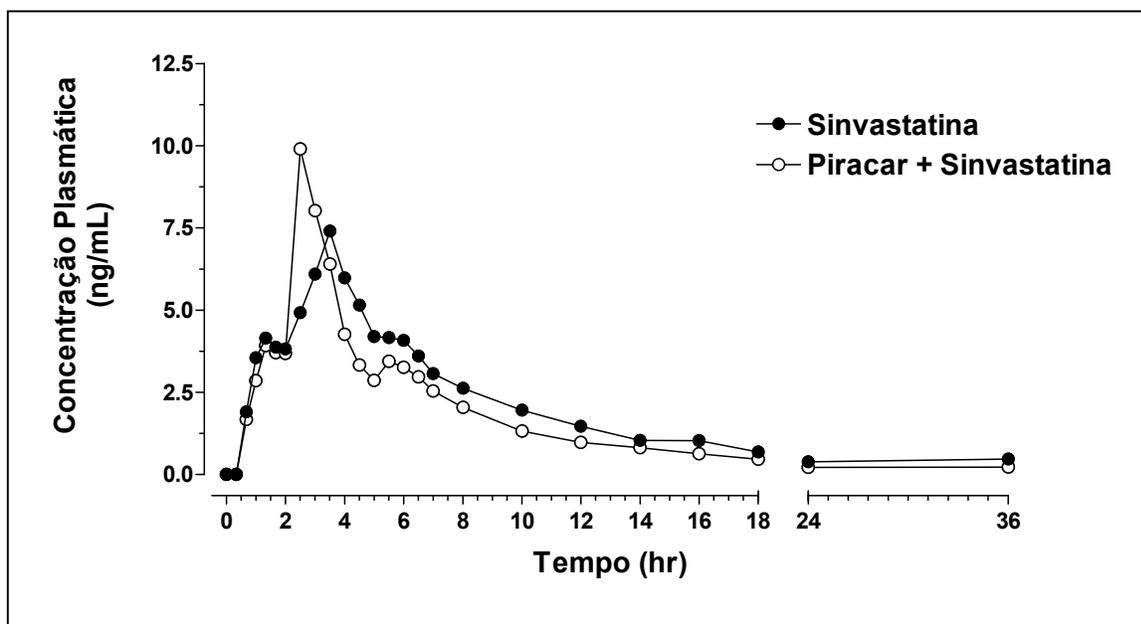
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	36.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	71.87	71.98
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	46.66	35.95
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	73.21	77.57
ASC _{0-inf extrapolado}	%	1.84	7.21
C _{max}	(ng/mL)	14.90	9.11
C _{último}	(ng/mL)	0.13	0.37
T _{max}	(hr)	6.00	5.50
T _{1/2}	(hr)	7.19	10.53
K _e	(1/hr)	0.10	0.07
V _d	(L)	5665	7834
Cl	(L/h)	546	516

Voluntário 29 - AR040483F



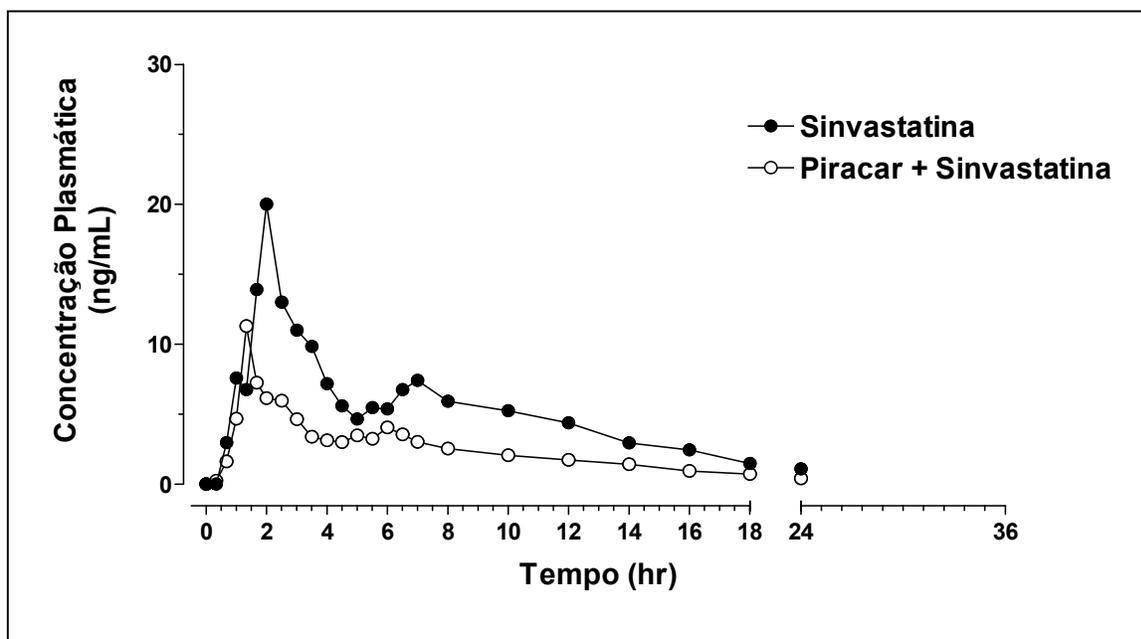
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	24.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	52.73	52.16
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	33.08	16.23
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	58.67	75.29
ASC _{0-inf extrapolado}	%	10.11	30.72
C _{max}	(ng/mL)	20.30	9.48
C _{último}	(ng/mL)	0.61	0.90
T _{max}	(hr)	1.00	0.67
T _{1/2}	(hr)	6.72	17.85
K _e	(1/hr)	0.10	0.04
V _d	(L)	6610	13685
Cl	(L/h)	682	531

Voluntário 30 - BM200988F



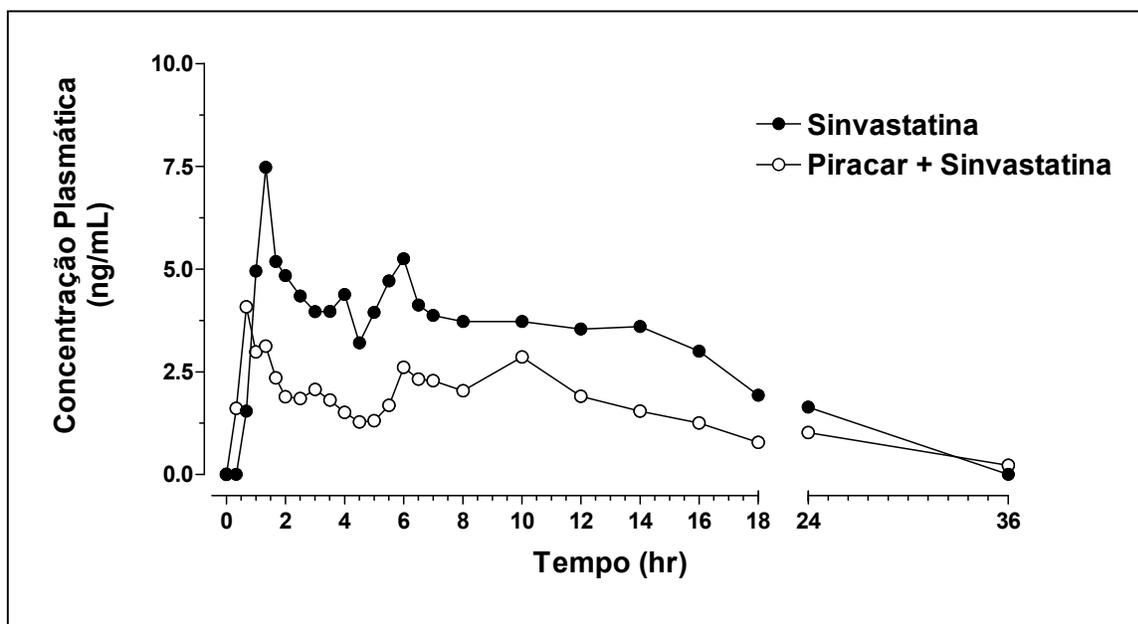
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	36.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	55.18	45.46
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	32.48	30.72
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	60.30	47.60
ASC _{0-inf extrapolado}	%	8.49	4.49
C _{max}	(ng/mL)	7.40	9.90
C _{último}	(ng/mL)	0.47	0.23
T _{max}	(hr)	3.50	2.50
T _{1/2}	(hr)	7.52	6.53
K _e	(1/hr)	0.09	0.11
V _d	(L)	7195	7913
Cl	(L/h)	663	840

Voluntário 31 - KJ110792F



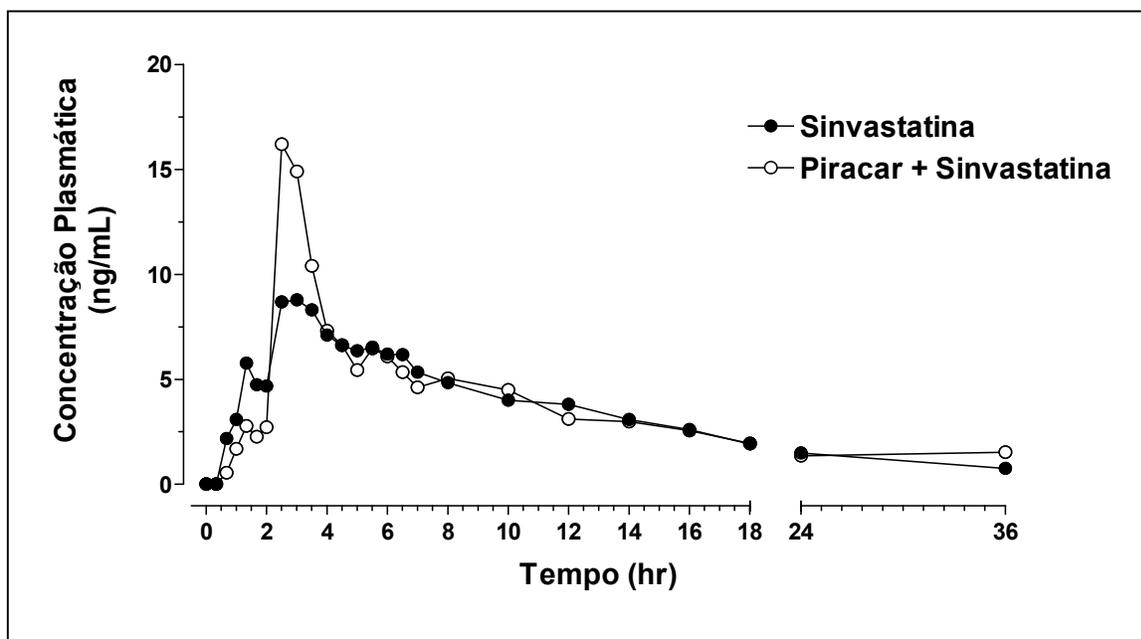
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	24.00	24.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	106.86	50.82
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	61.67	31.73
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	116.25	54.94
ASC _{0-inf extrapolado}	%	8.08	7.51
C _{max}	(ng/mL)	20.00	11.30
C _{último}	(ng/mL)	1.09	0.42
T _{max}	(hr)	2.00	1.33
T _{1/2}	(hr)	5.98	6.86
K _e	(1/hr)	0.12	0.10
V _d	(L)	2966	7203
Cl	(L/h)	344	728

Voluntário 33 - GS190482F



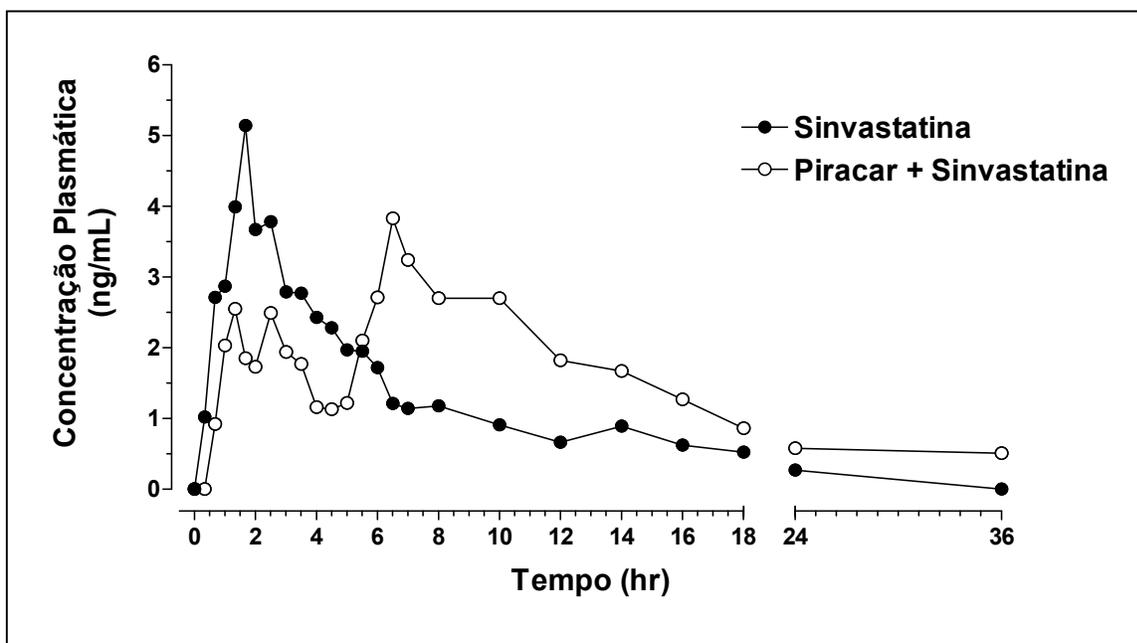
Simvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Simvastatina	PIRACAR + Simvastatina
T _{último}	(hr)	24.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	76.17	47.24
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	32.09	16.46
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	105.67	50.10
ASC _{0-inf extrapolado}	%	27.91	5.71
C _{max}	(ng/mL)	7.47	4.08
C _{último}	(ng/mL)	1.64	0.22
T _{max}	(hr)	1.33	0.67
T _{1/2}	(hr)	12.47	8.94
K _e	(1/hr)	0.06	0.08
V _d	(L)	6808	10294
Cl	(L/h)	379	798

Voluntário 34 - GN240294F



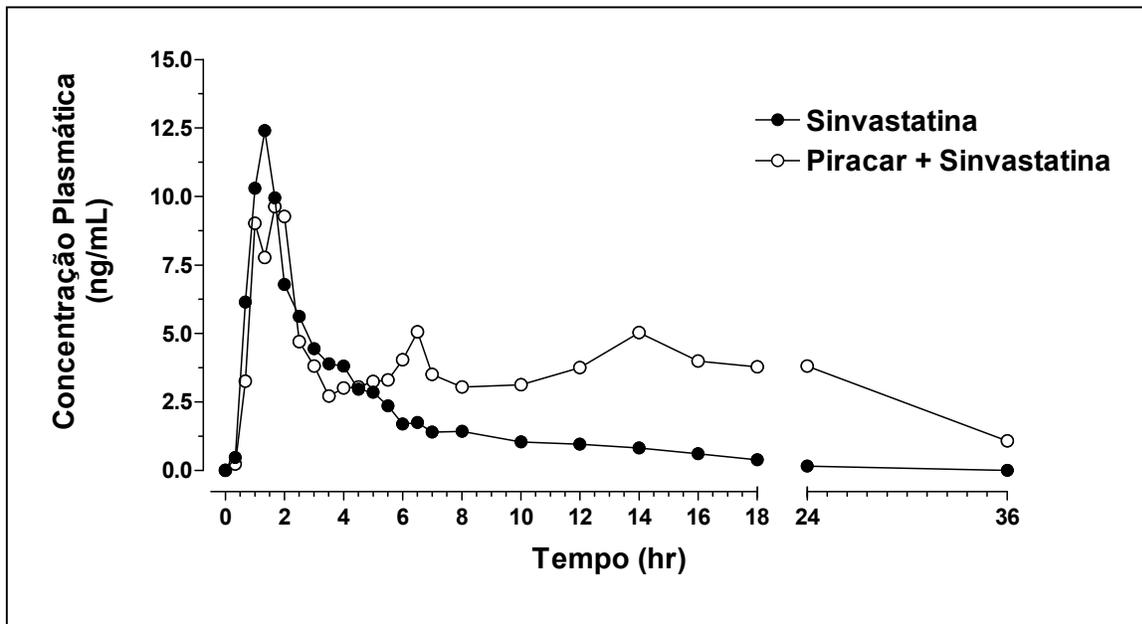
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	36.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	103.40	109.38
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	45.98	48.92
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	117.68	135.91
ASC _{0-inf extrapolado}	%	12.14	19.52
C _{max}	(ng/mL)	8.78	16.20
C _{último}	(ng/mL)	0.75	1.52
T _{max}	(hr)	3.00	2.50
T _{1/2}	(hr)	13.15	12.10
K _e	(1/hr)	0.05	0.06
V _d	(L)	6450	5137
Cl	(L/h)	340	294

Voluntário 35 - HO300891F



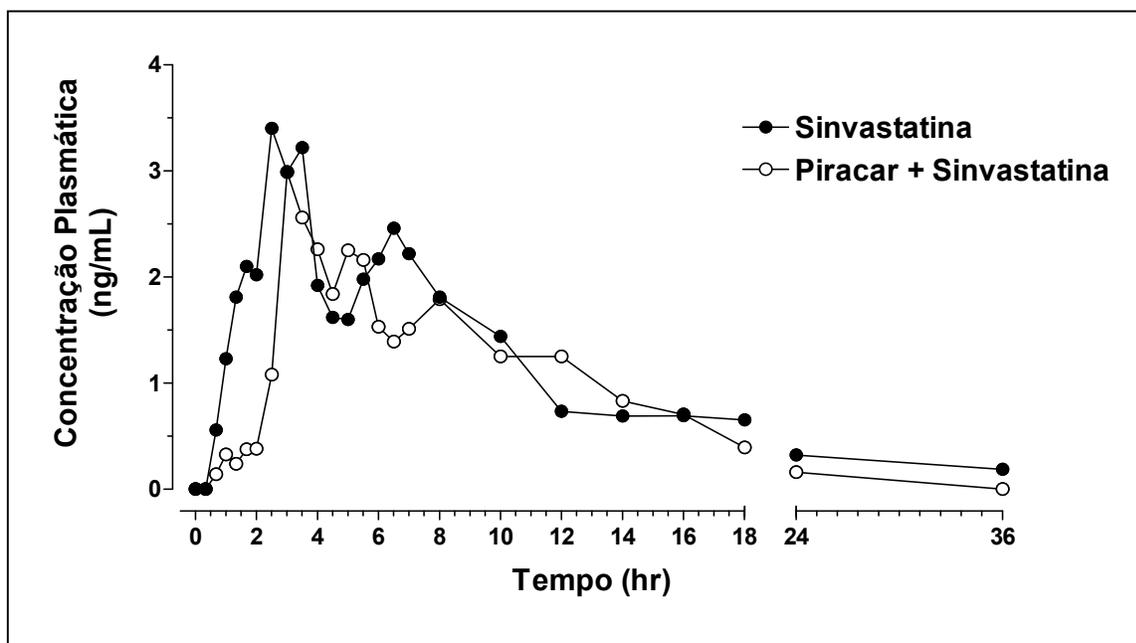
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	24.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	28.93	45.45
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	18.67	16.13
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	31.48	52.40
ASC _{0-inf extrapolado}	%	8.11	13.27
C _{max}	(ng/mL)	5.14	3.83
C _{último}	(ng/mL)	0.27	0.51
T _{max}	(hr)	1.67	6.50
T _{1/2}	(hr)	6.55	9.47
K _e	(1/hr)	0.11	0.07
V _d	(L)	12008	10429
Cl	(L/h)	1271	763

Voluntário 36 - HV290483F



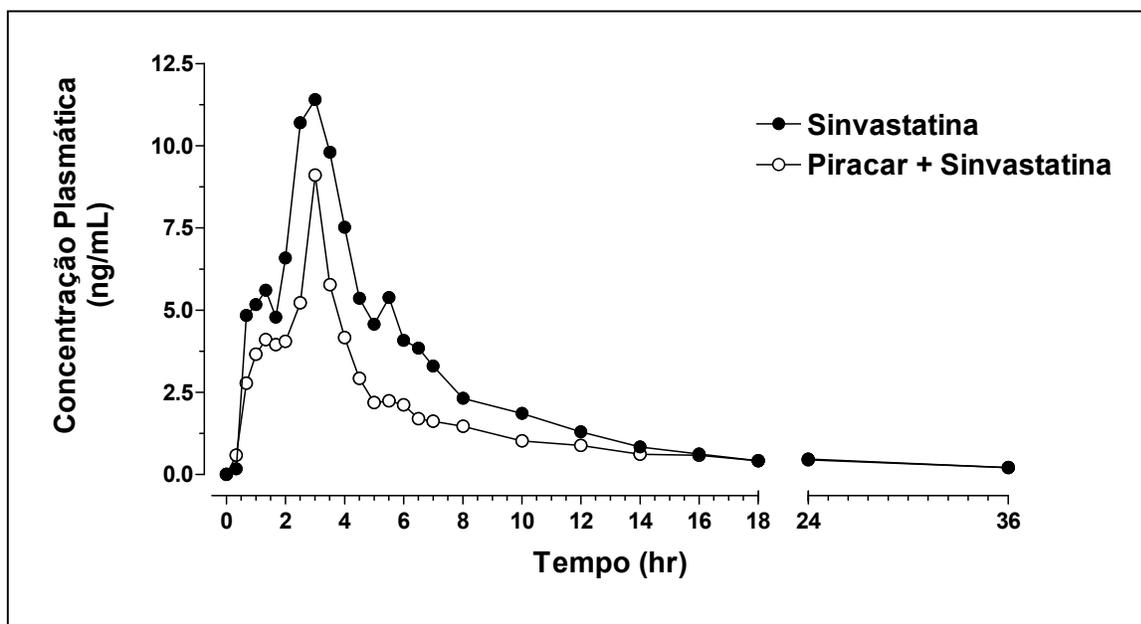
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	24.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	42.75	125.19
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	32.37	34.45
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	43.75	141.80
ASC _{0-inf extrapolado}	%	2.29	11.71
C _{max}	(ng/mL)	12.40	9.63
C _{último}	(ng/mL)	0.16	1.08
T _{max}	(hr)	1.33	1.67
T _{1/2}	(hr)	4.25	10.66
K _e	(1/hr)	0.16	0.07
V _d	(L)	5608	4338
Cl	(L/h)	914	282

Voluntário 37 - IS131192F



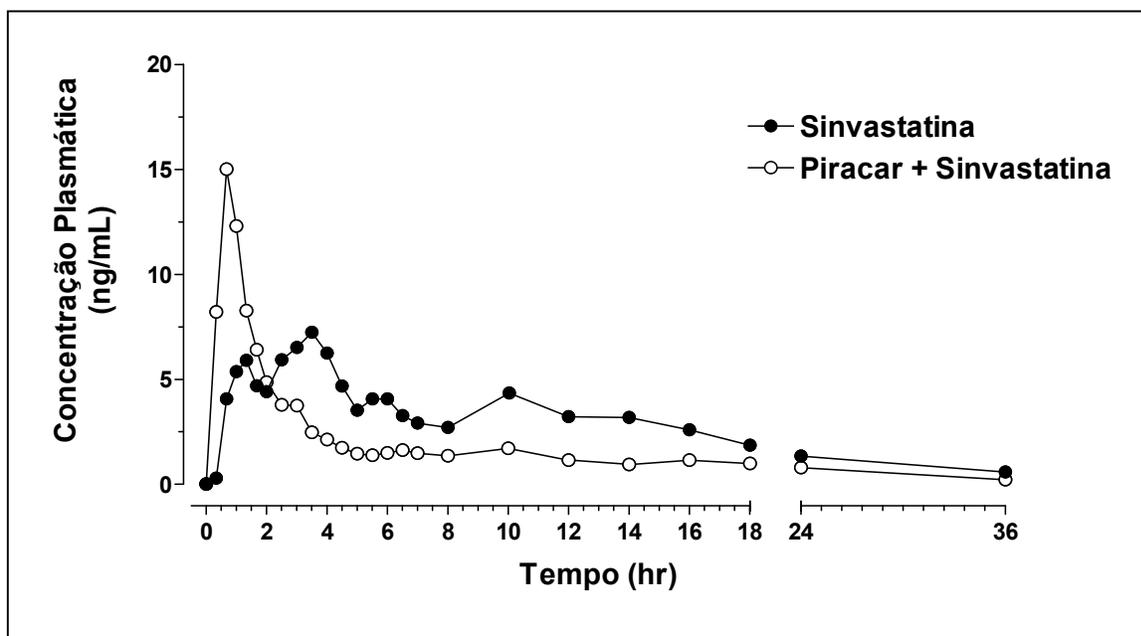
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	36.00	24.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	31.55	23.50
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	15.99	11.58
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	34.57	24.43
ASC _{0-inf extrapolado}	%	8.72	3.84
C _{max}	(ng/mL)	3.40	2.99
C _{último}	(ng/mL)	0.19	0.16
T _{max}	(hr)	2.50	3.00
T _{1/2}	(hr)	11.18	4.04
K _e	(1/hr)	0.06	0.17
V _d	(L)	18658	9543
Cl	(L/h)	1157	1637

Voluntário 38 - JS211083F



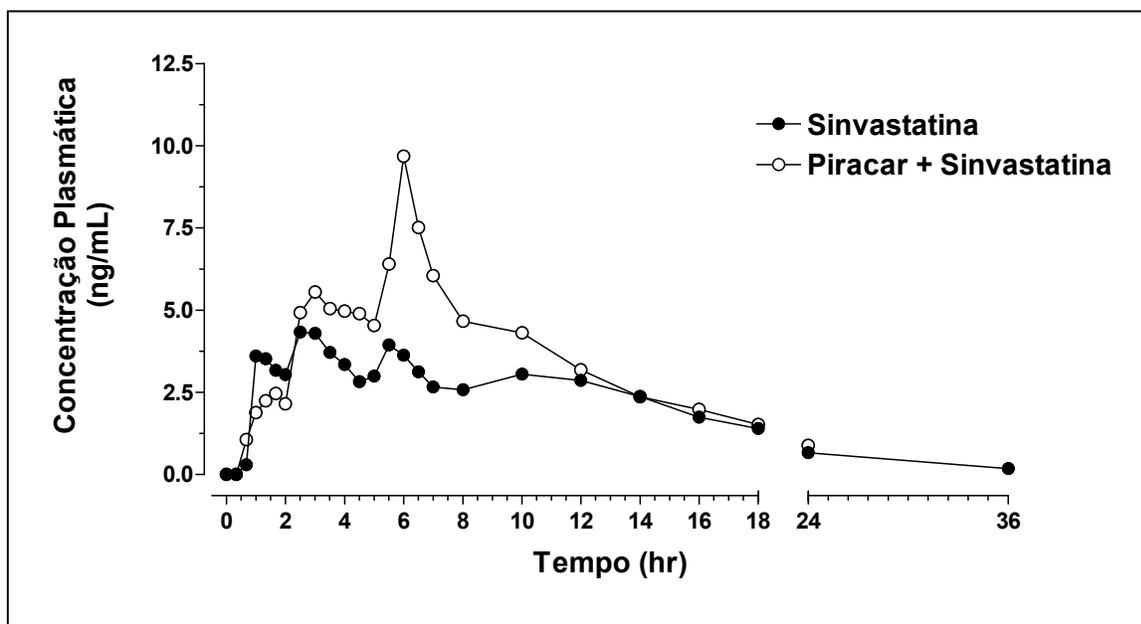
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	36.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	63.29	40.99
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	44.55	26.37
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	65.12	43.59
ASC _{0-inf extrapolado}	%	2.81	5.98
C _{max}	(ng/mL)	11.40	9.10
C _{último}	(ng/mL)	0.21	0.21
T _{max}	(hr)	3.00	3.00
T _{1/2}	(hr)	6.12	8.68
K _e	(1/hr)	0.11	0.08
V _d	(L)	5426	11491
Cl	(L/h)	614	918

Voluntário 39 - KA211167F



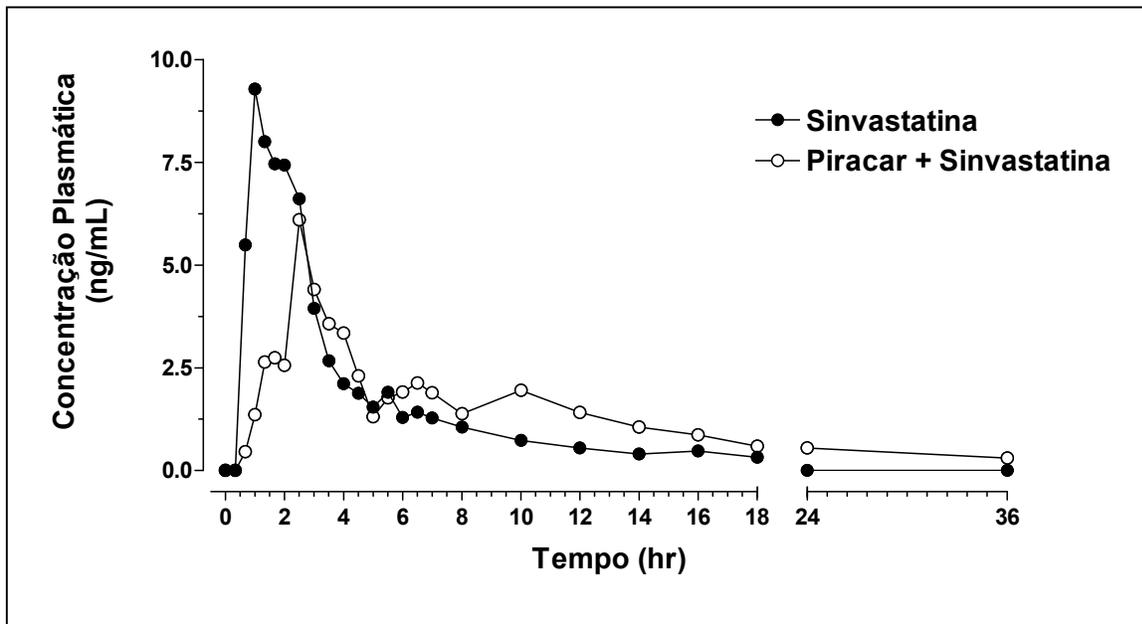
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	36.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	87.26	53.99
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	34.89	30.45
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	96.33	56.63
ASC _{0-inf extrapolado}	%	9.41	4.67
C _{max}	(ng/mL)	7.24	15.00
C _{último}	(ng/mL)	0.59	0.22
T _{max}	(hr)	3.50	0.67
T _{1/2}	(hr)	10.71	8.41
K _e	(1/hr)	0.06	0.08
V _d	(L)	6414	8566
Cl	(L/h)	415	706

Voluntário 40 - LI041083F



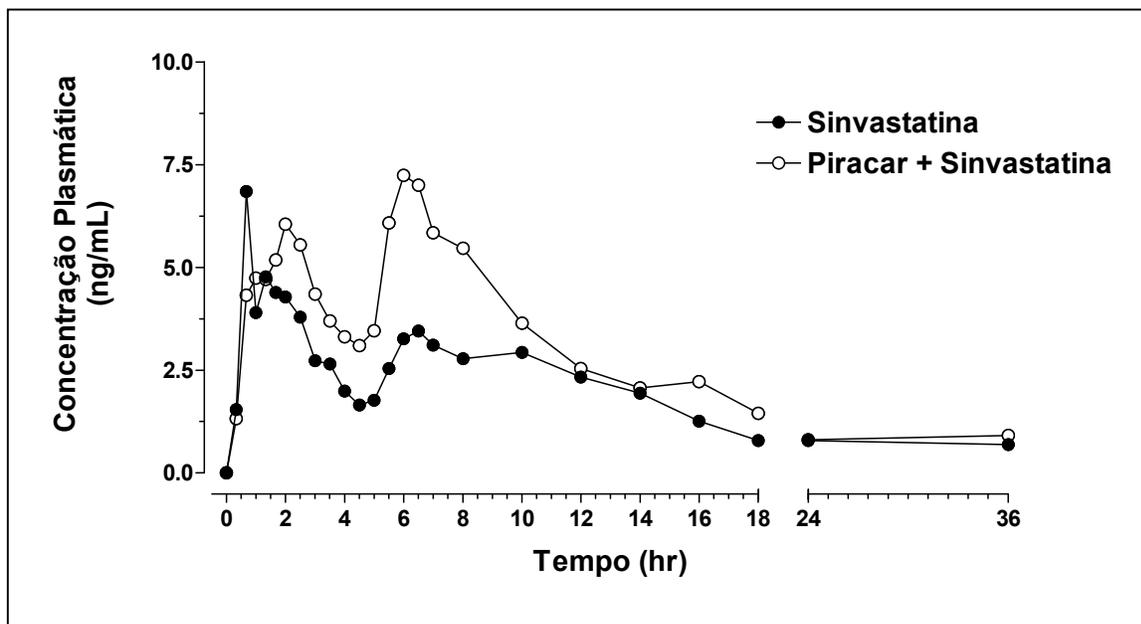
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	36.00	24.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	59.45	74.10
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	24.16	37.05
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	61.02	82.99
ASC _{0-inf extrapolado}	%	2.57	10.71
C _{max}	(ng/mL)	4.33	9.68
C _{último}	(ng/mL)	0.18	0.88
T _{max}	(hr)	2.50	6.00
T _{1/2}	(hr)	6.08	6.99
K _e	(1/hr)	0.11	0.10
V _d	(L)	5748	4859
Cl	(L/h)	656	482

Voluntário 41 - AD250278F



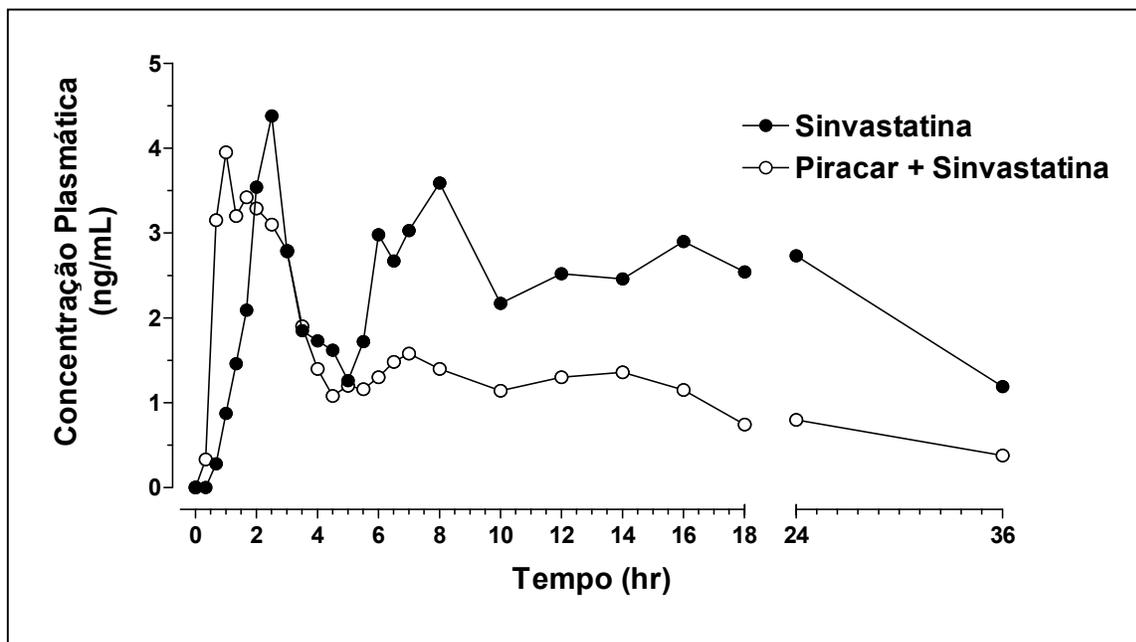
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	18.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	32.03	40.03
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	26.33	18.99
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	34.43	44.61
ASC _{0-inf extrapolado}	%	6.96	10.26
C _{max}	(ng/mL)	9.28	6.10
C _{último}	(ng/mL)	0.32	0.30
T _{max}	(hr)	1.00	2.50
T _{1/2}	(hr)	5.14	10.47
K _e	(1/hr)	0.13	0.07
V _d	(L)	8620	13547
Cl	(L/h)	1162	897

Voluntário 42 - MC101260F



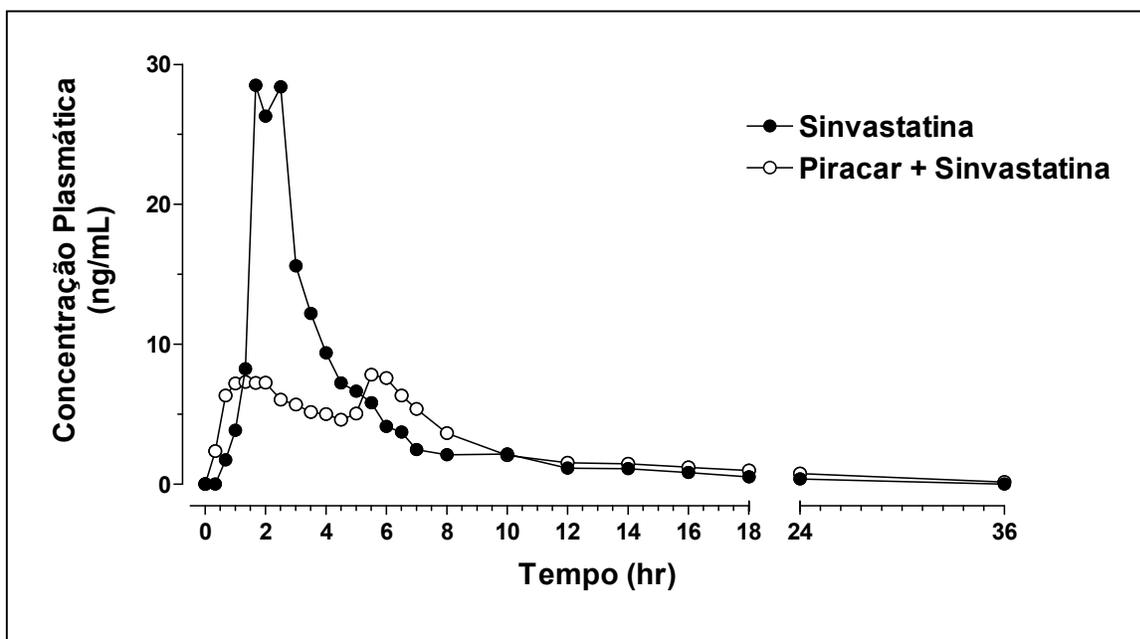
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	36.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	58.67	83.18
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	24.58	38.28
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	69.67	94.84
ASC _{0-inf extrapolado}	%	15.79	12.29
C _{max}	(ng/mL)	6.85	7.24
C _{último}	(ng/mL)	0.69	0.91
T _{max}	(hr)	0.67	6.00
T _{1/2}	(hr)	11.05	8.87
K _e	(1/hr)	0.06	0.08
V _d	(L)	9156	5397
Cl	(L/h)	574	422

Voluntário 43 - CC170886F



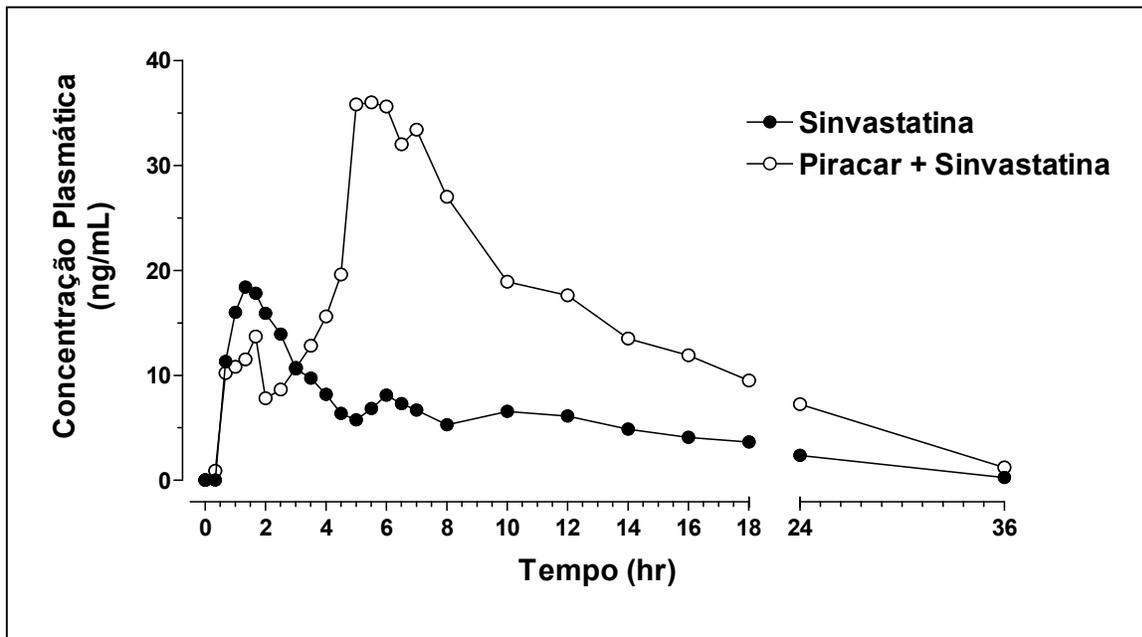
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	36.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	83.16	39.37
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	17.60	15.64
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	110.87	47.64
ASC _{0-inf extrapolado}	%	24.99	17.35
C _{max}	(ng/mL)	4.38	3.95
C _{último}	(ng/mL)	1.19	0.38
T _{max}	(hr)	2.50	1.00
T _{1/2}	(hr)	16.14	15.16
K _e	(1/hr)	0.04	0.05
V _d	(L)	8401	18365
Cl	(L/h)	361	840

Voluntário 44 - MS071086F



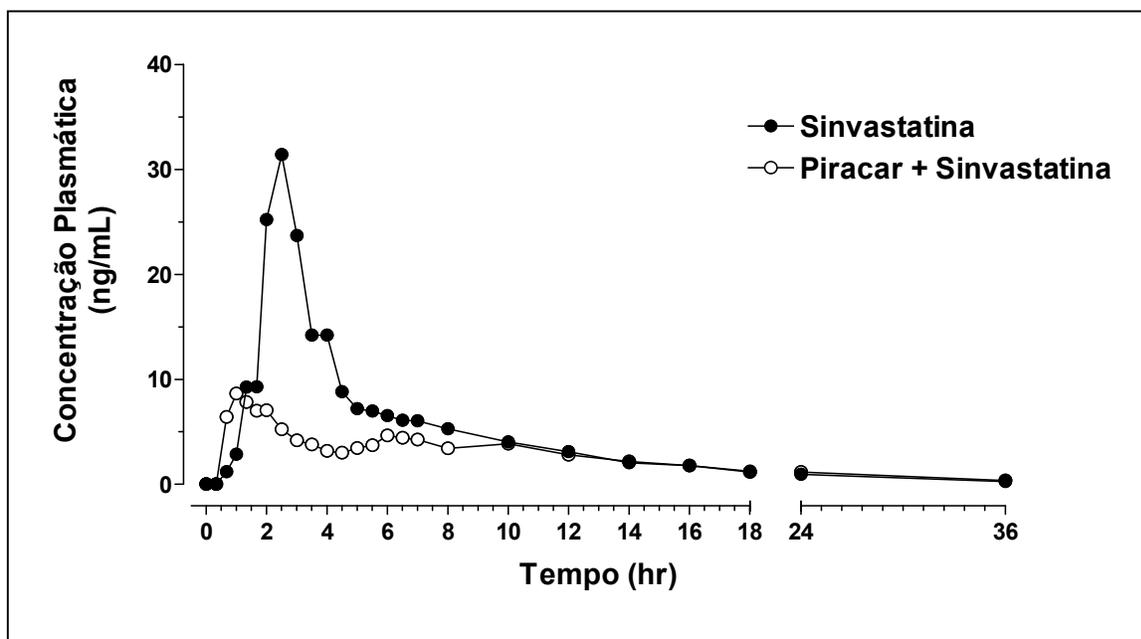
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	24.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	90.38	73.58
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	74.54	45.66
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	93.48	75.16
ASC _{0-inf extrapolado}	%	3.31	2.11
C _{max}	(ng/mL)	28.50	7.82
C _{último}	(ng/mL)	0.37	0.15
T _{max}	(hr)	1.67	5.50
T _{1/2}	(hr)	5.80	7.27
K _e	(1/hr)	0.12	0.10
Vd	(L)	3582	5580
Cl	(L/h)	428	532

Voluntário 45 - MA021073F



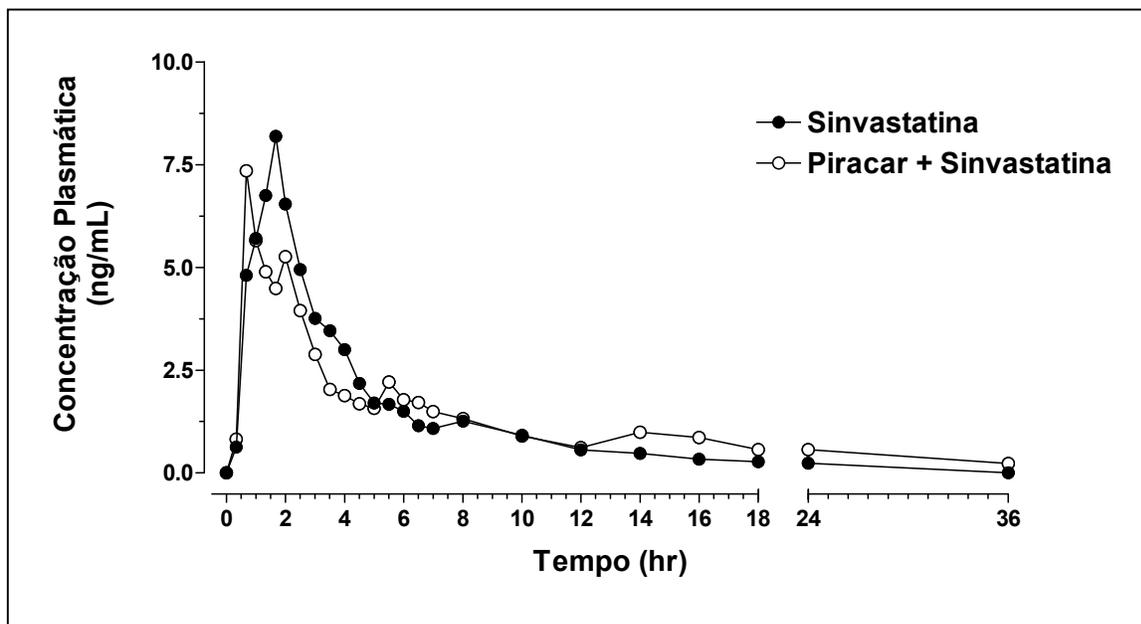
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	36.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	159.51	422.22
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	73.78	160.89
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	161.39	433.76
ASC _{0-inf extrapolado}	%	1.17	2.66
C _{max}	(ng/mL)	18.40	36.00
C _{último}	(ng/mL)	0.25	1.22
T _{max}	(hr)	1.33	5.50
T _{1/2}	(hr)	5.31	6.56
K _e	(1/hr)	0.13	0.11
V _d	(L)	1899	872
Cl	(L/h)	248	92

Voluntário 46 - NC071289F



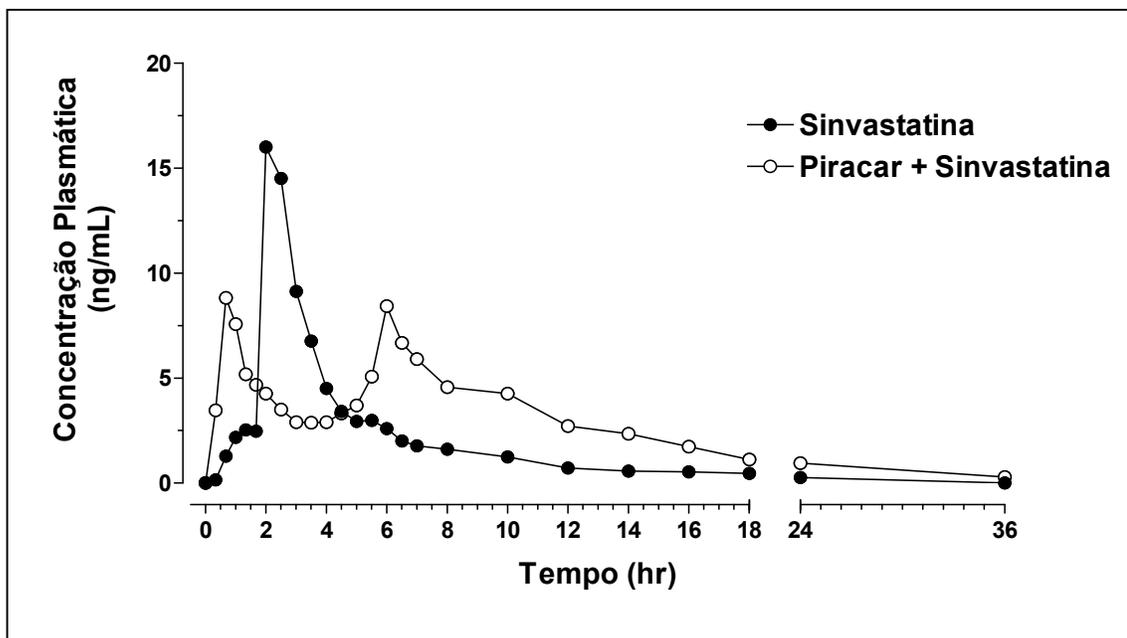
Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	36.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	126.84	77.44
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	84.74	35.59
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	129.17	81.58
ASC _{0-inf extrapolado}	%	1.80	5.08
C _{max}	(ng/mL)	31.40	8.65
C _{último}	(ng/mL)	0.26	0.35
T _{max}	(hr)	2.50	1.00
T _{1/2}	(hr)	6.26	8.11
K _e	(1/hr)	0.11	0.09
Vd	(L)	2798	5735
Cl	(L/h)	310	490

Voluntário 47 - NR180967F



Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	24.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	32.16	38.33
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	24.55	21.55
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	34.16	42.04
ASC _{0-inf extrapolado}	%	5.86	8.83
C _{max}	(ng/mL)	8.19	7.35
C _{último}	(ng/mL)	0.24	0.23
T _{max}	(hr)	1.67	0.67
T _{1/2}	(hr)	5.90	11.18
K _e	(1/hr)	0.12	0.06
V _d	(L)	9968	15351
Cl	(L/h)	1171	951

Voluntário 48 - RL250388F



Sinvastatina			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Sinvastatina	PIRACAR + Sinvastatina
T _{último}	(hr)	24.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ng*hr] /mL)	46.39	79.44
ASC _{0-8horas}	([ng*hr] /mL)	36.04	38.05
ASC _{0-inf}	([ng*hr] /mL)	49.39	82.22
ASC _{0-inf extrapolado}	%	6.08	3.39
C _{max}	(ng/mL)	16.00	8.82
C _{último}	(ng/mL)	0.27	0.29
T _{max}	(hr)	2.00	0.67
T _{1/2}	(hr)	7.86	6.77
K _e	(1/hr)	0.09	0.10
V _d	(L)	9181	4752
Cl	(L/h)	810	486