

Estudo comparativo de biodisponibilidade relativa entre duas formulações contendo Clozapina 100 mg em pacientes portadores de esquizofrenia

Comparative study of relative bioavailability between two formulations containing Clozapine 100 mg in patients with schizophrenia

Pablo Rezende de Oliveira¹, Leonor Garcia Rincon², Paula Rocha Chellini³, Juliana Baratta⁴, Arminda Lucia Siqueira⁵, Thiago Horta Soares⁶, Marco Túlio Baccarini Pires⁷

DOI: 10.5935/2238-3182.20150012

RESUMO

Este estudo teve por objetivo avaliar a bioequivalência entre dois produtos contendo Clozapina 100 mg (produto teste: LifalClozapina[®] da Lifal – Laboratório Industrial Farmacêutico de Alagoas S/A. O produto referência: Leponex[®] do Laboratório Novartis Biociências S/A.) em 40 voluntários. O estudo foi aberto, randomizado, do tipo *cross-over*, em estado de equilíbrio, com dois períodos (duas sequências), nos quais os voluntários receberam, em cada período, a formulação teste ou a formulação referência. A biodisponibilidade relativa das formulações seguidas à administração oral foi avaliada com base em comparações estatísticas de parâmetros farmacocinéticos relevantes obtidos de dados de amostra sanguínea dos voluntários, sendo as amostras coletadas em período de 24h. A concentração de Clozapina foi medida a partir de método analítico apropriado e válido. As medidas farmacocinéticas utilizadas foram: C_{min}, C_{max} e ASCT. As diferenças médias (\pm DP) entre referência e teste foram: 0,1615 \pm 0,3404 (ng/mL); -0,0969 \pm 0,4131 (ng/mL) e 0,9143 \pm 3,9941 (ng*h/mL). Os intervalos de confiança para bioequivalência média atenderam aos limites determinados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de 80 a 125%, sendo os dois medicamentos considerados bioequivalentes. Assim, produtos teste e referência são considerados intercambiáveis.

Palavras-chave: Disponibilidade Biológica; Equivalência Terapêutica; Clozapina; Farmacocinética; Esquizofrenia.

ABSTRACT

*This study aimed to evaluate the bioequivalence between two products containing Clozapine 100 mg (testing product: LifalClozapina[®] from Lifal – Industrial Pharmaceutical Laboratory of Alagoas S/A and the reference product: Leponex[®] from the Novartis Biociências S/A. Laboratories) in 40 volunteers. The study was open, randomized, cross-over type, in a state of equilibrium, with two periods (two sequences) in which volunteers were given, in each period, the testing formulation or the reference formulation. The relative bioavailability of the formulations following oral administration was evaluated based on statistical comparisons of relevant pharmacokinetic parameters obtained from blood samples in a 24 hours period. The concentration of Clozapine was measured using an appropriate and valid analytical method. The pharmacokinetic measures used were: C_{min} and C_{max}, and ASCT. The mean differences (\pm SD) between reference and testing were: 0.1615 \pm 0.3404 (ng/mL); -0.0969 \pm 0.4131 (ng/mL); and 0.9143 \pm 3.9941 (ng*h/mL). The confidence intervals for medium bioequivalence met the limits determined by the National Agency of Sanitary Surveillance (ANVISA) of 80 to 125%, and both medica-*

¹ Aluno do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG, Estagiário do Centro de Pesquisa em Biotecnologia – CEBIO. Belo Horizonte, MG – Brasil.

² Médica Cardiologista. Doutora em Medicina Tropical. Coordenadora da etapa clínica dos estudos de bioequivalência da CEBIO. Belo Horizonte, MG – Brasil.

³ Farmacêutica e bioquímica. Doutorado em controle de qualidade de medicamentos e cosméticos pela Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG – Brasil.

⁴ Farmacêutica. Mestranda pela Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG – Brasil.

⁵ Estatística. Doutora em Bioestatística. Professora do Departamento de Estatística (DEST) da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

⁶ Médico Clínico Geral. Mestre em Clínica Médica. Belo Horizonte, MG – Brasil.

⁷ Médico. Doutor em cirurgia. Investigador Principal do CEBIO. Diretor Médico da Bibliomed – Biblioteca Médica Virtual. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Conflito de interesses – Este estudo recebeu financiamento da Lifal – Laboratório Industrial Farmacêutico de Alagoas S/A. Entretanto, os resultados não foram influenciados.

Recebido em: 14/11/2012

Aprovado em: 20/01/2015

Instituição:
Centro de Pesquisa em Biotecnologia
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:
Marco Túlio Baccarini Pires
E-mail: mtbpires@cop.bibliomed.com.br

tions were considered bioequivalent. Thus, the testing and reference products are considered interchangeable.

Key words: Biological Availability; Therapeutic Equivalency; Clozapine; Pharmacokinetics; Schizophrenia.

INTRODUÇÃO

A Clozapina é um antipsicótico atípico usado no tratamento de pacientes esquizofrênicos, agindo contra os sintomas negativos e positivos da doença. Os agentes atípicos são indicados como medicamentos de primeira linha para pacientes resistentes ao tratamento habitual, que possuem predominância dos sintomas negativos que estejam apresentando distonia ou efeitos extrapiramidais ou com tendências suicidas, sendo considerado mais eficaz que as demais opções terapêuticas nesses casos.

No Brasil, o uso da Clozapina só está indicado depois da falha terapêutica com dois antipsicóticos típicos, seguidas pela falha no uso da risperidona (agente atípico de menor potência e preço que a Clozapina), isso devido aos seus efeitos adversos hematológicos. A dose desse medicamento administrado deve ser individualizada, adotando-se sempre a mais baixa para cada paciente, para melhor segurança e reduzida incidência de efeitos colaterais.¹⁻⁸

As limitações ao uso da Clozapina são os seus efeitos colaterais (raros, mas graves), entre eles a agranulocitose, que atinge menos de 1% dos usuários. Acrescenta-se, no Brasil, que é um fármaco muito caro, não sendo acessível à maioria da população.

O medicamento referência vendido no mercado brasileiro é o Leponex[®].¹⁻¹⁰ Visando ao lançamento de novo medicamento (medicamento genérico) com preço mais baixo e que possa competir com esse fármaco, deve-se pesquisar a biodisponibilidade relativa (extensão e a velocidade de absorção do fármaco) entre esse e o medicamento de referência, comparando o comportamento de ambos no organismo humano.

Este estudo teve por objetivo avaliar a bioequivalência de dois produtos contendo Clozapina. O produto teste foi a Clozapina comprimidos de 100 mg (LifalClozapina[®]) da Lifal – Laboratório Industrial Farmacêutico de Alagoas S/A. O produto referência foi a Clozapina comprimidos 100 mg (Leponex[®]) do Laboratório Novartis Biociências S/A. O estudo foi realizado em indivíduos portadores de esquizofrenia e já usuários do medicamento.

Como as pesquisas de bioequivalência envolvem a manipulação de fármacos e pesquisa com seres

humanos, foram seguidas as normas estipuladas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), pela Resolução RE nº 1.170 de 2006, para a condução do estudo. O estudo foi realizado pelo Centro de Pesquisa em Biotecnologia (CEBIO), no centro de internação do Hospital Belo Horizonte, em Belo Horizonte, Minas Gerais.¹¹

MATERIAL

Foram adquiridos 2.400 comprimidos do medicamento referência (Leponex[®] do Laboratório Novartis Biociências S/A.- lote Z0108 e validade maio de 2010) e 2.400 comprimidos do medicamento teste (LifalClozapina[®] da Lifal – Laboratório Industrial Farmacêutico de Alagoas S/A – lote 0809102 e validade setembro de 2010).

MÉTODO

O estudo foi delineado de forma a permitir que se obtivessem os parâmetros farmacocinéticos relevantes para a comparação estatística, visando à averiguação de bioequivalência/ biodisponibilidade. Neste estudo, tais parâmetros foram obtidos diretamente a partir da determinação da concentração plasmática do princípio ativo do medicamento, baseado na aplicação de um modelo não compartimental, próprio para avaliação dessas concentrações após a administração do medicamento por via oral.

De acordo com o guia para realização de estudos de bioequivalência em comprimidos de Clozapina da *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos da América, de junho de 2005, e com orientações da ANVISA, o estudo de bioequivalência do medicamento Clozapina não deve ser realizado em voluntários sadios. Essa exigência se justifica pela ocorrência de inúmeros efeitos adversos sérios em voluntários sadios que receberam Clozapina em outros estudos, como agranulocitose, hipotensão ortostática, bradicardia, síncope e assistolia.^{12,13} Os autores desse estudo receberam aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa para realização de pesquisa com a população selecionada.

Relata-se que os efeitos cardiovasculares podem ocorrer com mais frequência e gravidade em pessoas sadias que usaram a Clozapina, quando comparadas com portadores de esquizofrenia, já usuários do medicamento.¹⁻⁷

O estudo foi aberto, aleatorizado, do tipo *cross-over* (cruzado), em estado de equilíbrio (*steady-state* - ponto em que a taxa de eliminação do fármaco é igual à taxa de biodisponibilidade, quando há concentração constante no sangue), sendo recrutados como voluntários pacientes portadores de esquizofrenia e já em uso de Clozapina. Os voluntários receberam doses múltiplas dos medicamentos teste e referência até atingir-se o estado de equilíbrio.

A população selecionada para participar do estudo constituiu-se de 40 voluntários, todos eles do sexo masculino e já usuários de Clozapina. A idade dos voluntários variou de 18 a 55 anos. Na seleção, além de rigorosa avaliação clínica, cardiológica e laboratorial, houve necessidade ainda de uma avaliação psiquiátrica. O estudo foi finalizado com 35 voluntários, pois cinco desistiram da participação imediatamente antes do início da administração da medicação.

Os pacientes receberam aleatoriamente 100 mg (ou múltiplo de 100 mg), de acordo com a dose usada anteriormente pelo paciente, duas vezes ao dia da formulação referência/teste de Clozapina (Lifal-Clozapina®, formulação teste/ Leponex®, formulação referência). A administração foi realizada em jejum, por volta das sete horas da manhã e antes do jantar, às 19 horas, por 10 dias antes do primeiro período do estudo. Para assegurar que os voluntários usassem o medicamento corretamente no período domiciliar, uma equipe de enfermagem comparecia à casa de cada paciente nos horários da administração. A administração dos medicamentos seguiu um esquema, como exemplificado a seguir:

Tabela 1 - Administração do fármaco e coletas das amostras

Dias	Procedimentos
1° ao T	Medicamento Teste/referência
T ao 9°	Medicamento Teste/referência (coleta para avaliar equilíbrio e internação no 9°)
10°	Medicamento Teste/referência (Administração da medicação sob regime de internação. Amostras de sangue foram coletadas após 0.25. 0.5. 1. 1.5. 2. 2.5. 3. 3.5. 4. 5. 6. 8. 10. 12h da administração do medicamento)
11°	Troca de medicação (retomou administração da medicação em regime domiciliar)
12°-13°	Medicamento Teste/ referência
14°-16°	Medicamento Teste/referência (coleta para avaliar equilíbrio e internação no dia 16)
17°	Medicamento Referência/teste (Administração da medicação sob regime de internação. Amostras de sangue foram coletadas após 0.25. 0.5. 1. 1.5. 2. 2.5. 3. 3.5. 4. 5. 6. 8. 10. 12h da administração do medicamento)

No 7°, 8°, e no 9° dia do estudo, amostras de sangue foram coletadas a fim de determinar se o nível sanguíneo de Clozapina havia atingido o estado de equilíbrio. No 9° dia os voluntários foram admitidos no Hospital Belo Horizonte por volta das 17h, para o primeiro período de internação dos voluntários. No 10° dia, por volta de 6:30 horas da manhã, foram coletadas amostras pré-dose e os voluntários receberam 1 comprimido de 100 mg (ou múltiplo de 100 mg) de Clozapina oral com 200 mL de água por volta das 7h. Durante a internação os voluntários foram acompanhados por equipe multidisciplinar composta de médicos, enfermeiros, farmacêuticos e estagiários do curso de Enfermagem. O objetivo dessa equipe multidisciplinar foi garantir a correta execução do estudo e manejo adequado dos voluntários, assegurando-lhes conforto e bem-estar.

No 11° dia houve a troca de medicamentos, assim os voluntários que estavam em uso do medicamento de referência mudaram para o teste e os em uso do medicamento teste passaram a usar o de referência. Receberam alta e foram acompanhados em domicílio por enfermeiro, que faziam visitas sempre no momento da administração do medicamento. Tudo isso para garantir que o estado de equilíbrio fosse alcançado até o dia da coleta das amostras de sangue para pesquisa de bioequivalência.

No 16° dia do estudo os voluntários foram internados novamente por volta das 17h para o segundo período do estudo. No 17° dia do estudo, por volta de 06:30h, foram coletadas amostras pré-dose e os voluntários receberam 1 comprimido de 100 mg (ou múltiplo de 100 mg) de Clozapina oral com 200 mL de água por volta das 7h.

As amostras de sangue foram coletadas após 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 8, 10, 12h da administração do medicamento. A sequência atribuída a cada voluntário nos períodos de estudo foi determinada por uma lista de aleatorização gerada automaticamente.

As amostras de sangue coletadas nos tempos determinados foram imediatamente centrifugadas. O plasma foi dividido em duas alíquotas e estas armazenadas em *freezer* – 20°C, aguardando a análise. O método analítico desenvolvido para a quantificação da Clozapina na amostra de plasma apresentou especificidade adequada, recuperação, linearidade, limite de quantificação, precisão e exatidão.

Tabela 2 - Dose usada por cada voluntário

Voluntários			Dose
ID	Iniciais	Sexo	12 em 12h
1	FCM	M	200 mg
2	CAT	M	100 mg
3	WSD	M	300 mg
4	PES	M	200 mg
5	ITC	M	100 mg
6	OAL	M	200 mg
7	FFP	M	200 mg
8	PHR	M	200 mg
9	EFP	M	200 mg
10	RRO	M	100 mg
11	IMS	M	200 mg
12	MLC	M	200 mg
13	JVO	M	300 mg
14	MAF	M	200 mg
15	RBJ	M	300 mg
16	MPR	M	200 mg
17	EJR	M	200 mg
18	FSG	M	300 mg
19	ABS	M	100 mg
20	GFS	M	300 mg
21	W-S	M	200 mg
22	DMP	M	300 mg
23	M-S	M	100 mg
24	GAL	M	300 mg
25	RPE	M	100 mg
26	MVS	M	300 mg
27	PID	M	200 mg
28	WAS	M	300 mg
29	GDC	M	200 mg
30	JSM	M	200 mg
31	JNS	M	200 mg
32	VSV	M	100 mg
33	LMS	M	100 mg
34	MSC	M	200 mg
35	DRL	M	100 mg

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A metodologia estatística consistiu nas seguintes etapas:

- Análise descritiva das principais medidas farmacocinéticas (ASCτ: área sob a curva de concentração plasmática do medicamento durante o intervalo de estado de equilíbrio, $C_{max_{ss}}$: pico de concentração máxima do fármaco e/ou metabólito no es-

tado de equilíbrio, obtido diretamente, sem interpolação dos dados, isto é, a maior concentração observada, $C_{min_{ss}}$: mínimo de concentração do fármaco e/ou metabólito no estado de equilíbrio, obtido diretamente, sem interpolação dos dados, isto é, a menor concentração observada, C_{av} : média da concentração no estado de equilíbrio ($AS-C\tau/\tau$), grau de flutuação no estado de equilíbrio: $GF = (C_{max_{ss}} - C_{min_{ss}})/(C_{av} \times 100)$, *Swing*: $(C_{max_{ss}} - C_{min_{ss}})/C_{min_{ss}}$) tanto individuais como também por grupo de voluntários para cada medicamento em cada período;

- análise de variância para avaliação de efeitos de período e de sequência;
- avaliação da bioequivalência média: (i) para ASCτ, $C_{min_{ss}}$ e $C_{max_{ss}}$ a partir de intervalos de confiança e testes unilaterais de Schuirmann para a diferença entre as médias. Foram empregados o programa Equivtest® 3.0, Phoenix WinNonLin® e a planilha Excel®.

RESULTADOS

Em estudos de bioequivalência em estado de equilíbrio, as variáveis de interesse ($C_{max_{ss}}$, ASCτ) em geral seguem a distribuição log-normal, caso em que a transformação logarítmica das concentrações deve ser utilizada. O critério tipicamente utilizado para declarar bioequivalência é que o intervalo de 90% de confiança para a razão das médias esteja dentro do intervalo (0,80; 1,25) ou, equivalentemente, que o intervalo de 90% de confiança para a diferença das médias na escala logarítmica (base natural) esteja dentro do intervalo (-0,2231; 0,2231).^{11,13}

Portanto, as medidas farmacocinéticas utilizadas foram: mínimo de concentração do fármaco no estado de equilíbrio ($C_{min_{ss}}$), pico de concentração no estado de equilíbrio ($C_{max_{ss}}$) e área sob a curva de concentração plasmática do medicamento durante o intervalo de estado de equilíbrio (ASCτ). As diferenças médias (\pm DP) entre referência e teste foram: 0,1615 \pm 0,3404 (ng/mL); -0,0969 \pm 0,4131 (ng/mL) e 0,9143 \pm 3,9941 (ng*h/mL). Os intervalos de confiança para bioequivalência média atenderam aos limites determinados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de 80 a 125%.

A Figura 1 apresenta os perfis das concentrações plasmáticas médias, ao longo do tempo, do medicamento referência e do medicamento teste. Pode-se

notar que as curvas dos medicamentos teste (Lifal-Clozapina®) e referência (Leponex®) estão praticamente sobrepostas.

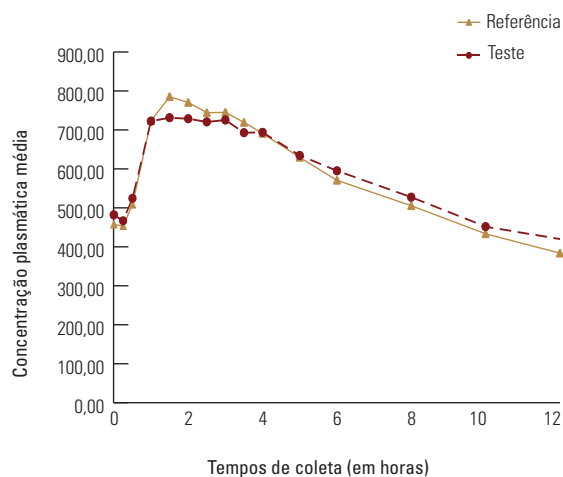


Figura 1 - Curvas de concentração plasmática (ng/mL) média dos dois medicamentos (referência e teste) baseadas em 35 voluntários.

As medidas farmacocinéticas calculadas para a formulação teste e para a formulação referência são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3 - Medidas farmacocinéticas dos medicamentos teste e referência (n = 35)

Medida farmacocinética	Medicamento teste	Medicamento referência
ASCτ (ng.h/mL)	36,70 ± 19,53	35,79 ± 15,54
C _{max_ss} (ng/mL)	4,32 ± 2,03	4,42 ± 1,62
C _{min_ss} (ng/mL)	2,15 ± 1,37	1,99 ± 1,03
T _{max} (h)	2,13 ± 1,30	1,90 ± 1,03
C _{av}	1,53 ± 0,81	1,49 ± 0,65
Flutuação (%)	0,016 ± 0,007	0,018 ± 0,007
Swing	1,30 ± 0,77	1,56 ± 1,07

Média ± desvio-padrão.

A verificação de possíveis efeitos residuais e fixos é feita com base na análise de variância (ANOVA) para os dados de C_{max_ss}, ASCτ e C_{min_ss}. Foi adotado o nível de significância de 10% para o efeito de sequência e 5% para os efeitos de formulação e de período. Os resultados encontrados para os dados na escala logarítmica para as três medidas farmacocinéticas demonstraram não haver diferença estatisticamente significativa para os efeitos de sequência, formulação e período. Porém, foi observada variação interindividual dessas medidas.

O intervalo de 90% de confiança para ASCτ foi de 0,9340 a 1,0640; para C_{max_ss} foi de 0,8806 a 1,0238; e para C_{min_ss} foi de 0,9679 a 1,1283. Com base nos resultados foi observado que os intervalos de confiança para a razão das médias das três medidas farmacocinéticas estão completamente contidos no intervalo 0,80 a 1,25.

Em relação aos eventos adversos, foram relatados os seguintes: dos 35 voluntários, 10 apresentaram algum evento, sendo que alguns exibiram mais de um episódio. Foram detectados: um voluntário com febre, dois com vômitos, dois com cefaleia, outros dois com ansiedade. Ainda houve um episódio de insônia, um de lipotímia, sudorese e alucinação visual. Todos os eventos foram controlados ainda durante a internação, não havendo queixas posteriores. Além disso, os episódios não foram atribuídos ao fármaco em estudo, sendo suas origens provenientes da doença prévia dos voluntários e por causas externas.

DISCUSSÃO

Para atingir a variabilidade estatística tão baixa quanto possível, foram selecionados voluntários com características físicas e clínicas que fossem as mais semelhantes possíveis.

Com base nas coletas de sangue antes da internação de cada período, chegou-se à conclusão de que o estado de equilíbrio dos níveis séricos foi alcançado nos dois períodos.

Como os intervalos de confiança para a razão das médias de C_{max_ss}, de ASCτ e de C_{min_ss} estão completamente contidos no intervalo 80–125% conforme a exigência da ANVISA, pode-se concluir pela bioequivalência média entre o medicamento teste (LifalClozapina® 100 mg) e o medicamento referência (Leponex® 100 mg).

Verificou-se, ainda, que o planejamento cruzado 2x2 foi adequado ao tipo de medicamento, que não houve violação dos pressupostos dos métodos estatísticos aplicados e que o número de voluntários participantes, além de atender à determinação da ANVISA para estudos de bioequivalência, proporcionou poder estatístico bastante elevado.

O planejamento amostral e a condução foram realizados corretamente e eficientemente. Não houve diferença de efeitos adversos/colaterais devido à troca do medicamento teste para o referência. As dificuldades encontradas foram referentes à população do estudo, que deveria ser composta de indivíduos com esqui-

zofrenia. Além disso, esse grupo deveria se submeter a logo período de estudo para garantir o estado de equilíbrio. Tudo isso foi eficazmente manejado pela equipe multidisciplinar da CEBIO, o que conduziu a estudo que atingiu o objetivo proposto, sem, contudo, ter efeitos negativos na população estudada.

Por fim, é importante ressaltar a importância deste estudo que, ao confirmar a bioequivalência entre essas duas preparações, possibilitou a disponibilização no mercado de Clozapina mais barata e acessível. Dessa forma, garantiu-se que mais pessoas pudessem usufruir desse tratamento, até então limitado aos que tinham poder aquisitivo para o adquirir, fornecendo acesso mais fácil a esse fármaco tão importante para o controle da esquizofrenia.

REFERÊNCIAS

1. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders – psychosis and anxiety. In: Hardman JG, Limbriad L, Hill MG. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1996. p. 339-430.
2. Morais RMO, Oliveira IR. Antipsicóticos. In: Silva P. Farmacologia. 7^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 313-28.
3. Hollister LE. Drogas antipsicóticas e lítio. In: Katzung BG. Farmacologia básica e clínica. 6^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p. 329-40.
4. Moreira LB, Costa AF, Fuchs FD. Antipsicóticos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MB. Farmacologia clínica. 3^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 577-86.
5. Lasley SM. Drogas antipsicóticas. In: Graig CR, Stitzel RE. Farmacologia moderna com aplicações clínicas. 6^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p. 372-9.
6. Oliveira RG. Antipsicóticos ou Neurolépticos. In: Oliveira RG. Black Book Clínica Médica. 1^a ed. Belo Horizonte: Black Book Editora; 2007. p. 153.
7. Sweetman SC. Martindale: The complete drug reference. Versão eletrônica. London: The Pharmaceutical Press; 2007. p. 878-83.
8. Pádua AC, Gama CS, Lobato MI, Abreu PB. Esquizofrenia: diretrizes e algoritmo para o tratamento farmacológico. In: Cordioli AV. Psicofarmacos: Consulta Rápida. 3^a ed. Porto Alegre: Artmed; 2005. p. 343 [Citado em 2012 ago 03]. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/psiq/Algoritmo%20da%20Esquizofrenia%20final.pdf>
9. Centralx. Bulário de medicamentos: Leponex. [internet] Plataforma Hidoctor: Centralx 2008. [Citado em 2008 jun 19]. Disponível em: www.bulas.med.br/index.pl?C=A&V=66726F6D3D73686F777468726561645F6E61762666506F737449443D3239363926163743D73686F7752656164436F6D6D656E7473
10. Centralx. Bulário de medicamentos: Leponex. [internet] Plataforma Hidoctor: Centralx 2008. [Citado em 2008 jun 19]. Disponível em: www.bulas.med.br/index.pl?C=A&V=66726F6D3D73686F777468726561645F6E61762666506F737449443D3336373426163743D73686F7752656164436F6D6D656E7473
11. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RE nº 1.170, de 19 de abril de 2006. Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos. Diário Oficial da União [Citado em 2012 ago 03]. Disponível no site: <http://www.interfarma.org.br/site2/images/Site%20Interfarma/Informacoes-dosetor/RE/Registro/2006/RE%201170-06%20SIMILAR.pdf>.
12. United States (U.S). Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Clozapine Tablets. In: Vivo Bioequivalence and in Vitro Dissolution Testing [internet]. FDA. BP Revision I 2003. [Citado em 2005 jun 05] Disponível em: <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/2003d-0549-gdl0001.pdf>
13. United States (U.S). Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA). Draft Guidance for Industry: Clozapine Tablets: In Vivo Bioequivalence and In Vitro Dissolution Testing [internet]. FDA. BP Revision I, 2005. [acesso em 2005 jun 05]. Disponível em: <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/2003d-0549-gdl0002.pdf>