



## Relatório Estatístico

**Estudo de bioequivalência de duas formulações de Atenolol em voluntários sadios de ambos os sexos: Atenolol comprimido simples de 100 mg (Teste) produzido pela Multilab – Indústria e Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda. e Atenol<sup>®</sup> comprimido simples de 100 mg (Referência) produzido pela Astrazeneca**

**Julho de 2009**

**Synchrophar – Assessoria e Desenvolvimento de Projetos Clínicos S/S Ltda**

Rua: César Bierrembach, 24, Conjuntos 51 e 52, Campinas – São Paulo

**Fone (19) 3234-2834 / (19) 3234-0572**

## Sinopse do Estudo

<b>Número do Estudo</b>	SPH 058/08					
<b>Título</b>	Estudo de bioequivalência de duas formulações de Atenolol em voluntários sadios de ambos os sexos: Atenolol comprimido simples de 100 mg (Teste) produzido pela Multilab – Indústria e Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda. e Atenol® comprimido simples de 100 mg (Referência) produzido pela Astrazeneca					
<b>Data conclusão do estudo</b>	30/7/2009					
<b>Objetivo</b>	O objetivo do estudo é caracterizar a taxa e extensão de biodisponibilidade das formulações Teste e Referência após a administração de uma dose oral única em condições de jejum, em voluntários sadios de ambos os sexos, e avaliar a bioequivalência de Teste vs. Referência determinada pelas medidas farmacocinéticas $C_{max}$ e $ASC_{0-t}$ .					
<b>Planejamento Experimental</b>	Aberto, monocêntrico, balanceado, aleatorizado e cruzado em dois períodos e duas seqüências, com administração de doses únicas em condições de jejum e com fase de suspensão do tratamento (“wash-out”) como descrito no protocolo clínico.					
<b>Tempos de Coleta (horas)</b>	0; 0.33; 0.67; 1; 1.33; 1.67; 2; 2.33; 2.67; 3; 3.5; 4; 5; 6; 8; 10; 14; 18; 24; 48					
<b>Número de Voluntários</b>	31 completaram o estudo					
<b>Tratamentos</b>	Atenolol comprimido simples de 100 mg (Teste) produzido pela Multilab – Indústria e Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda. e Atenol® comprimido simples de 100 mg (Referência) produzido pela Astrazeneca					
<b>Resultados</b>	<b>Parâmetro</b>	<b>Razão</b>	<b>IC de 90%</b>	<b>CV%</b>	<b>Poder</b>	<b>Bioequivalência</b>
	<b><math>C_{max}</math></b>	94,585	(87,259;102,525)	18,83	99%	SIM
	<b><math>ASC_{0-t}</math></b>	92,012	(86,773;97,567)	13,64	99%	SIM
	<b><math>ASC_{0-inf}</math></b>	92,324	(87,242; 97,702)	13,17	99%	SIM
<b>Conclusão</b>	As duas formulações: Atenolol comprimido simples de 100 mg (Teste) produzido pela Multilab – Indústria e Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda. e Atenol® comprimido simples de 100 mg (Referência) produzido pela Astrazeneca são bioequivalentes.					

## Índice

<b>1. Objetivo</b>	<b>6</b>
<b>2. Planejamento do Estudo</b>	<b>6</b>
<b>2.1. Voluntários</b>	<b>6</b>
<b>2.2. Desenho do estudo</b>	<b>6</b>
<b>3. Programas</b>	<b>7</b>
<b>4. Parâmetros Farmacocinéticos</b>	<b>7</b>
<b>5. Análise Estatística</b>	<b>9</b>
<b>5.1. Anova para <math>C_{max}</math></b>	<b>10</b>
<b>5.2. Anova para <math>ASC_{0-t}</math></b>	<b>11</b>
<b>5.3. Anova para <math>ASC_{0-inf}</math></b>	<b>11</b>
<b>5.4. Poder do teste e Intervalo de Confiança de 90%</b>	<b>12</b>
<b>6. Conclusão</b>	<b>12</b>
<b>7. Referência Bibliográfica</b>	<b>13</b>
<b>Apêndice A</b>	<b>14</b>
<b>Apêndice B</b>	<b>30</b>
<b>Apêndice C</b>	<b>31</b>
<b>Apêndice D</b>	<b>35</b>
<b>Apêndice E</b>	<b>41</b>

**Estudo de bioequivalência de duas formulações de Atenolol em voluntários sadios de ambos os sexos: Atenolol comprimido simples de 100 mg (Teste) produzido pela Multilab – Indústria e Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda. e Atenol<sup>®</sup> comprimido simples de 100 mg (Referência) produzido pela Astrazeneca**

**Investigador Principal: Ney Carter do Carmo Borges, M. D., M. Sc., PhD., CRM:50.535/SP**

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Investigador Clínico: Ronilson Agnaldo Moreno, B. Sc., PhD.**

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Estatístico Responsável: Rogério Antonio de Oliveira, B. Sc., M. Sc., PhD., CONRE:8607/SP**

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Synchophar – Assessoria e Desenvolvimento de Projetos Clínicos S/S Ltda**

Rua : César Bierrembach, 24, Conjuntos 51 e 52, Campinas – São Paulo  
Fone (19) 3234-2834 / (19) 3234-0572

## LISTA DE ABREVIATURAS

Termo	Definição
ANOVA	Análise de Variância
$ASC_{0-t}$	Área sob a curva de concentração sanguínea versus tempo medida do instante 0 ao instante $t$ , onde $t$ é o tempo relativo à última concentração determinada experimentalmente, é calculada pelo método dos trapezóides.
$ASC_{0-inf}$	Área sob a curva de concentração sanguínea versus tempo, calculada do tempo zero ao tempo infinito (h), $ASC_{0-inf} = ASC_{0-t} + c_t/K_{el}$ , onde $c_t$ é a última concentração determinada experimentalmente (acima do limite de quantificação) e $K_{el}$ é a constante de eliminação da fase terminal.
%ASC	$ASC_{0-t} / ASC_{0-inf}$
$C_{max}$	Concentração plasmática máxima observada durante a coleta.
CV	Coefficiente de Variação
DP	Desvio Padrão
EP	Erro Padrão
F	Estatística F
gl	Grau de liberdade
IC	Intervalo de Confiança
$K_{el}$	constante de eliminação, calculada como o coeficiente de inclinação da reta de regressão ajustada nos últimos valores (mais que três) de concentração transformados em log10 multiplicado por $-2,303$ .
QM	Quadrado médio
SQ	Soma dos quadrados
$t_{1/2}$	Meia-vida de eliminação do fármaco calculada como sendo $0,693/K_{el}$ .
$T_{max}$	Tempo necessário para que ocorra o $C_{max}$ .

## 1. Objetivo

O objetivo do estudo é caracterizar a taxa e extensão de biodisponibilidade das formulações Teste e Referência de Atenolol comprimido simples 100mg, após a administração de uma dose oral única em condições de jejum, em voluntários sadios de ambos os sexos e avaliar a bioequivalência de Teste vs. Referência determinada pelas medidas farmacocinéticas  $C_{max}$  e  $ASC_{0-t}$ .

## 2. Planejamento do estudo

Para este estudo de biodisponibilidade/bioequivalência, um planejamento de experimento monocêntrico, aberto, aleatorizado, cruzado composto por 2 tratamentos (R e T) de 2 períodos e 2 seqüências (RT e TR) é empregado, com administração em dose única, em condição de jejum, no qual os voluntários recebem, em cada período distinto, uma formulação teste T ou uma formulação referência R, segundo a tabela de aleatorização das seqüências em que estão alocados (Apêndice C).

### 2.1. Voluntários

Para realizar o estudo de bioequivalência das duas formulações, calculou-se o tamanho da amostra para obter um poder igual ou superior a 80%. Um total de 36 voluntários foi selecionado segundo os critérios de inclusão/exclusão definidos no protocolo clínico, apenas 31 voluntários concluíram o estudo. Os voluntários 7, 8, 11, 13, 15, 29, e 36 não constam da planilha de concentrações. Os voluntários 7 e 29 foram substituídos, respectivamente, pelos 38 e 37.

### 2.2. Desenho do estudo

#### Produto teste (T)

Atenolol comprimido simples de 100 mg produzido pela Multilab – Indústria e Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda

### **Produto referência (R)**

Atenol<sup>®</sup> comprimido simples de 100 mg produzido pela Astrazeneca

<b>Seqüências</b>	<b>Período I</b>	<b>Período II</b>
<b>1 (RT)</b>	<b>R</b>	<b>T</b>
<b>2 (TR)</b>	<b>T</b>	<b>R</b>

### **3. Programas**

Os programas utilizados para a análise estatística foram WinNonLin Professional 5.2.1, Microsoft Office 2003, Graphpad Prism 5, R2.6.

### **4. Parâmetros Farmacocinéticos**

As Tabelas dos principais parâmetros farmacocinéticos calculados a partir das concentrações observadas ao longo da coleta, para cada uma das formulações R e T, obtidas para cada um dos voluntários, estão apresentadas no Apêndice D.

A Figura 1 mostra o comportamento das concentrações médias versus tempo para as duas formulações R e T. Os gráficos das concentrações plasmáticas individuais versus tempo são apresentados no Apêndice A.

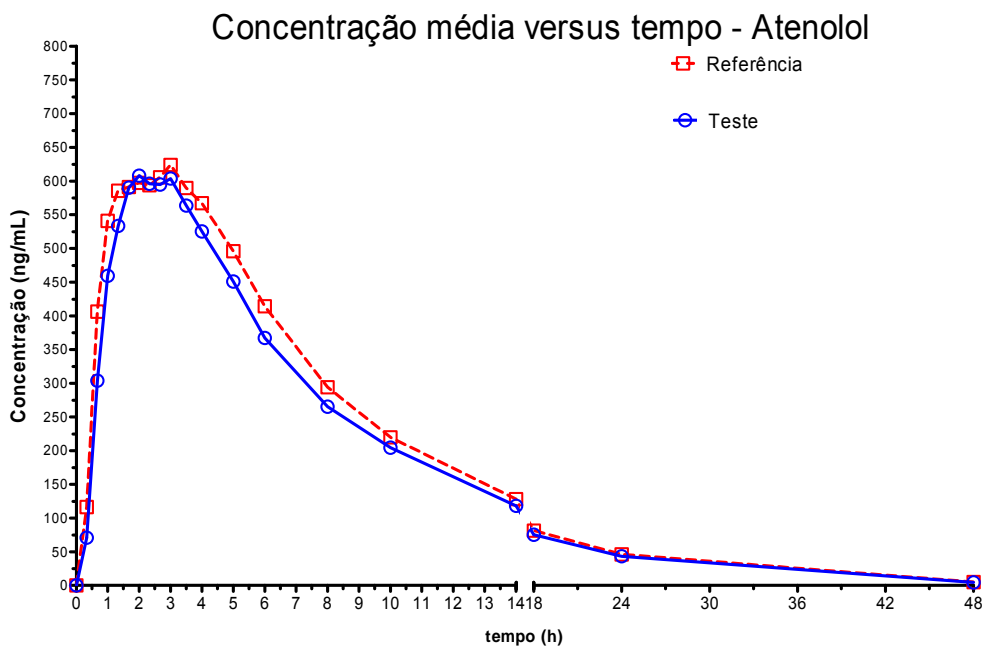


Figura 1: Concentrações médias das formulações R e T versus tempo em horas

As Tabelas 1 e 2 apresentam as estatísticas descritivas das medidas farmacocinéticas das formulações Referência e Teste, respectivamente.

**Tabela 1:** Estatísticas das medidas farmacocinéticas da formulação Referência

Parâmetro	Média	DP	EP	Mínimo	Mediana	Máximo	CV%
kel	0.1094	0.0291	0.0052	0.0557	0.1104	0.1804	26.6207
t1/2	6.8239	1.977	0.3551	3.8431	6.2785	12.4364	28.9717
tmax	2.3868	1.1219	0.2015	1	2.33	5	47.0053
Cmax	773.3429	261.6163	46.9877	306.59	754.68	1420.5	33.8293
ASCo-t	6048.3841	1968.7154	353.5917	2674.1759	6079.9844	12288.1335	32.5494
ASCo-inf	6325.2928	1964.4596	352.8274	2885.1055	6224.6388	12507.0254	31.0572
%ASC	95.2%	2.6%	0.5%	90.3%	96.1%	98.6%	269.2%

**Tabela 2:** Estatísticas das medidas farmacocinéticas da formulação Teste

Parâmetro	Média	DP	EP	Mínimo	Mediana	Máximo	CV%
kel	0.1085	0.0309	0.0056	0.0597	0.1147	0.1797	28.503
t1/2	6.974	2.191	0.3935	3.8568	6.0453	11.618	31.4167
tmax	2.3987	0.9626	0.1729	0.67	2.67	5	40.1289
Cmax	733.1894	266.3791	47.8431	343.06	687.88	1371.28	36.3316
ASCo-t	5544.8129	1740.9901	312.691	2503.4369	5356.7703	9587.9249	31.3985
ASCo-inf	5830.7726	1792.1	321.8707	2713.9115	5499.2172	10284.748	30.7352
%ASC	94.9%	2.4%	0.4%	87.7%	95.4%	98.7%	255.9%



Neste estudo,  $C_{max}$  foi  $733,1894 \pm 266,3791$  ng/mL e  $773,3429 \pm 261,6163$  ng/mL para Atenolol da Multilab e Atenol<sup>®</sup> produzido pela Astrazeneca, respectivamente.  $ASC_{0-t}$  foi  $5544,8129 \pm 1740,9901$  ng\*h/mL e  $6048,3841 \pm 1968,7154$  ng\*h/mL para Atenolol da Multilab e Atenol<sup>®</sup> produzido pela Astrazeneca, respectivamente.  $ASC_{0-inf}$  foi  $5830,7726 \pm 1792,1$  ng\*h/mL e  $6325,2928 \pm 1964,4596$  ng\*h/mL para Atenolol da Multilab e Atenol<sup>®</sup> produzido pela Astrazeneca, respectivamente.  $T_{max}$  foi  $2,3987 \pm 0,9626$  h e  $2,3868 \pm 1,1219$ h para Atenolol da Multilab e Atenol<sup>®</sup> produzido pela Astrazeneca, respectivamente. As médias de %ASC foram iguais a 94,9% e 95,2% para Atenolol da Multilab e Atenol<sup>®</sup> produzido pela Astrazeneca, respectivamente.

No apêndice B, estão os atrasos ocorridos nas coletas de sangue pela Etapa Clínica. No apêndice C é apresentada a tabela de aleatorização. No apêndice D são apresentadas as medidas farmacocinéticas calculadas para cada voluntário e, no apêndice E, estão apresentadas as saídas das análises de bioequivalência média do software WinNonLin.

## 5. Análise Estatística

A seguinte análise estatística foi conduzida baseada em médias de mínimos quadrados de cada componente do produto teste e referência. O modelo estatístico utilizado para a análise foi:

Sequência + Voluntário(Sequência) + Período + Tratamento

Realizou-se uma análise de variância (ANOVA), com efeitos fixos para sequência, período e tratamento e efeito aleatório para voluntário dentro da sequência, usando transformação logarítmica de  $ASC_{0-t}$  e  $C_{max}$ . Foram calculados os intervalos de confiança de 90% para a razão das médias geométricas das medidas farmacocinéticas  $ASC_{0-t}$  e  $C_{max}$ .

### **Critérios de decisão de bioequivalência:**

Como critério de decisão de bioequivalência das formulações R e T, é necessário avaliar se os intervalos de confiança para a razão das médias

geométricas de  $ASC_{0-t}$  e  $C_{max}$  estão dentro dos limites de bioequivalência de 80 a 125%.

### Análise de variância

O modelo de análise de variância (ANOVA), com método de lineares generalizados, foi aplicado para os parâmetros farmacocinéticos log-transformados  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-inf}$  para determinar as diferenças entre produto Teste e Referência. O modelo incluiu os efeitos de sequência, tratamento, período como fatores fixos e, voluntário dentro da sequência como fator aleatório. O efeito de sequência foi testado usando o termo voluntário dentro da sequência com  $\alpha = 10\%$ . E outros efeitos foram testados usando o erro residual do modelo com  $\alpha = 5\%$ .

#### 5.1. ANOVA para $C_{m\acute{a}x}$

A Tabela 3 apresenta a análise de variância (ANOVA) dos dados de  $C_{max}$ .

**Tabela 3:** ANOVA da medida farmacocinética  $\ln(C_{max})$ .

	Fonte	gl	SQ	QM	F	p-valor
	<b>Inter-Individual</b>					
	Sequência	1	0.0315	0.0315	0.14	0.7131
	Sequência*Sujeito	29	6.628	0.2286		
	<b>Intra-Individual</b>					
<b><math>\ln(C_{max})</math></b>	Formulação	1	0.048	0.048	1.38	0.2501
	Período	1	0.1536	0.1536	4.41	0.0446
	Residual	29	1.0104	0.0348		
	Total	61	7.8715			

Como o p-valor do teste do efeito de sequência é igual a 0,7131, não existe efeito significativo de sequência (p-valor >  $\alpha=10\%$ ). Existe diferença significativa no efeito de período (p-valor=0,0446) e não existe diferença no efeito de formulação (p-valor=0,2501). Entretanto, isto não conclui que as formulações são bioequivalentes.

## 5.2. ANOVA para $ASC_{0-t}$

A Tabela 4 apresenta a análise de variância (ANOVA) dos dados de  $ASC_{0-t}$ .

**Tabela 4:** ANOVA da medida farmacocinética  $\ln(ASC_{0-t})$ .

	Fonte	gl	SQ	QM	F	p-valor
	<b>Inter-Individual</b>					
	Sequência	1	0.0157	0.0157	0.08	0.7804
	Sequência*Sujeito	29	5.7608	0.1986		
	<b>Intra-Individual</b>					
<b><math>\ln(ASCo-t)</math></b>	Formulação	1	0.1073	0.1073	5.83	0.0223
	Período	1	0.0824	0.0824	4.47	0.0432
	Residual	29	0.5342	0.0184		
	Total	61	6.5004			

Como o p-valor do teste do efeito de sequência é igual a 0,7804, não existe efeito significativo de sequência (p-valor >  $\alpha=10\%$ ). Existe diferença significativa no efeito de período (p-valor=0,0432) e também existe diferença no efeito de formulação (p-valor=0,0223).

## 5.3. ANOVA para $ASC_{0-inf}$

A Tabela 5 apresenta a análise de variância (ANOVA) dos dados de  $ASC_{0-inf}$ .

**Tabela 5:** ANOVA da medida  $\ln(ASC_{0-inf})$ .

	Fonte	gl	SQ	QM	F	p-valor
	<b>Inter-Individual</b>					
	Sequência	1	0.0115	0.0115	0.06	0.8054
	Sequência*Sujeito	29	5.3773	0.1854		
	<b>Intra-Individual</b>					
<b><math>\ln(ASCo-inf)</math></b>	Formulação	1	0.0988	0.0988	5.75	0.0232
	Período	1	0.0698	0.0698	4.06	0.0532
	Residual	29	0.4983	0.0172		
	Total	61	6.0557			

Como o p-valor do teste do efeito de sequência é igual a 0,8054, não existe efeito significativo de sequência (p-valor >  $\alpha=10\%$ ). Não diferença significativa no efeito de período (p-valor=0,0532) e existe diferença no efeito de formulação (p-valor=0,0232).

## 5.4. Poder do teste e Intervalo de Confiança de 90%

### Poder

O Poder de um teste estatístico para confirmar a bioequivalência entre duas formulações (Referência e Teste) é definido como a probabilidade de rejeitar não bioequivalência entre Referência e Teste quando duas formulações são bioequivalentes.

### Intervalo de Confiança de 90%

O IC de 90% é definido como um intervalo sobre o valor estimado que garante, com 90% de certeza, que este intervalo contem o verdadeiro valor.

Os parâmetros  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-inf}$  foram analisados na escala logarítmica para testar a bioequivalência do produto Teste e Referência. A bioequivalência é confirmada quando IC 90% está dentro do intervalo de 80-125%. O IC 90% para  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-inf}$  estão apresentados na Tabela 6.

**Tabela 6:** Intervalo de Confiança de 90% para a razão das médias.

Parâmetro	Razão	IC de 90%	CV%	Poder
$C_{max}$	94,585	(87,259;102,525)	18,83	99%
$ASC_{0-t}$	92,012	(86,773;97,567)	13,64	99%
$ASC_{0-inf}$	92,324	(87,242; 97,702)	13,17	99%

Baseados nos resultados da tabela acima, pode-se observar que os intervalos de confiança de 90% para a razão das médias de  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-inf}$  estão dentro do intervalo de bioequivalência (80%, 125%). O poder dos testes estatísticos para  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-inf}$  são superiores a 80%.

## 6. Conclusão

Os resultados deste estudo estão em acordo com as especificações exigidas pela ANVISA, pois os limites do intervalo de confiança de 90% para as médias das medidas  $C_{max}$  e  $ASC_{0-t}$  estão dentro dos limites de 80%-125% e o poder dos testes são superiores a 80%. Portanto, pode-se concluir que as duas

formulações: Atenolol comprimido simples de 100 mg (Teste) produzido pela Multilab – Indústria e Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda. e Atenol<sup>®</sup> comprimido simples de 100 mg (Referência) produzido pela Astrazeneca são bioequivalentes.

## **7. Referências Bibliográficas**

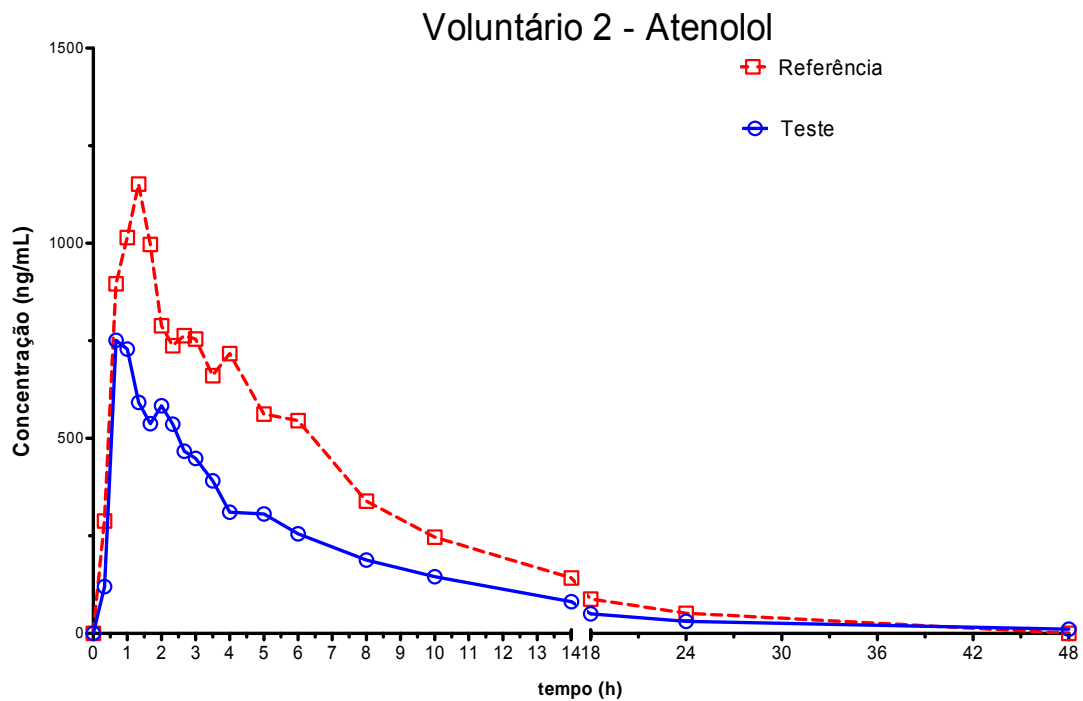
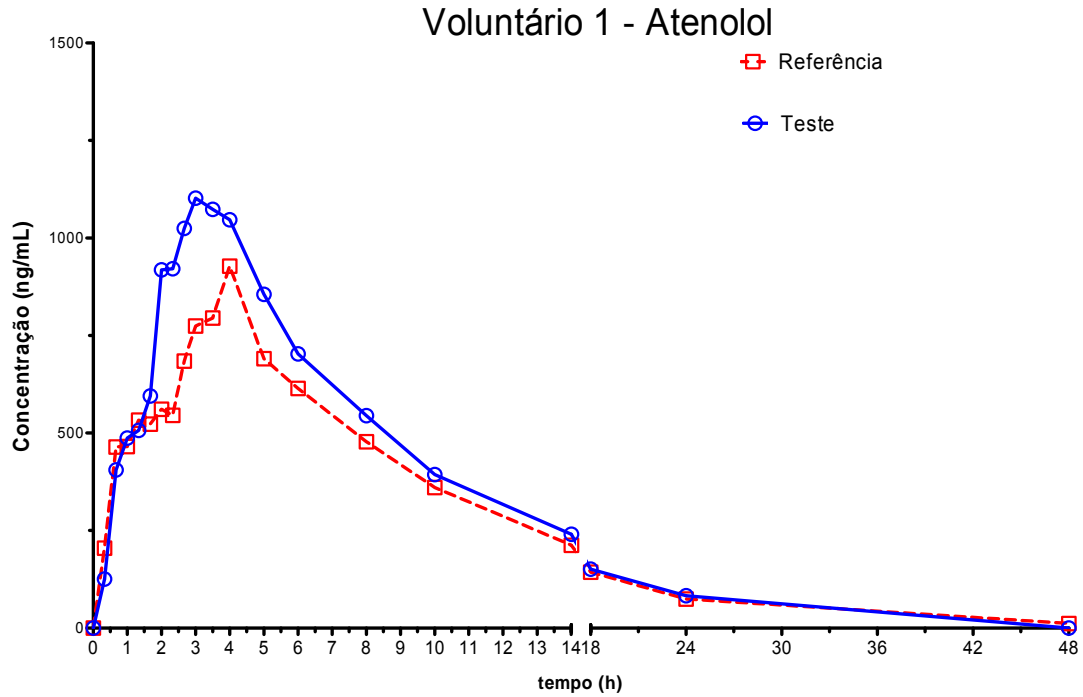
Chow, S.C.; Liu, J-P. Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies. New York: Marcel Dekker. 2000

Resolução RE nº 1170, de 19 de abril de 2006

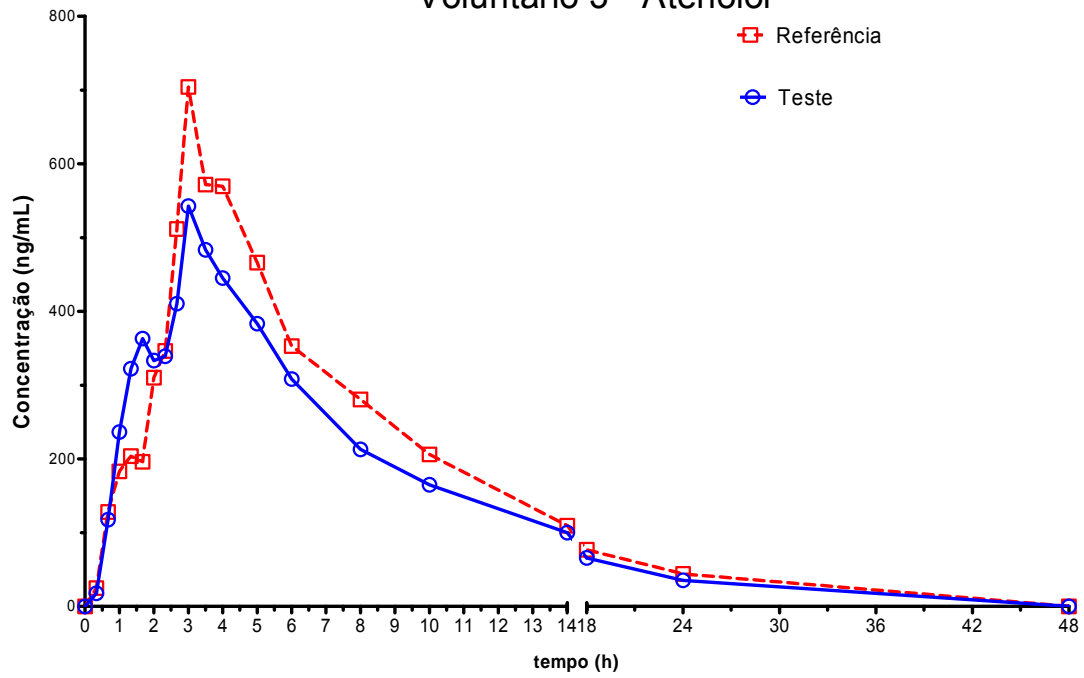
Resolução - RE nº 895, de 29 de maio de 2003 - item 5.1

## Apêndice A

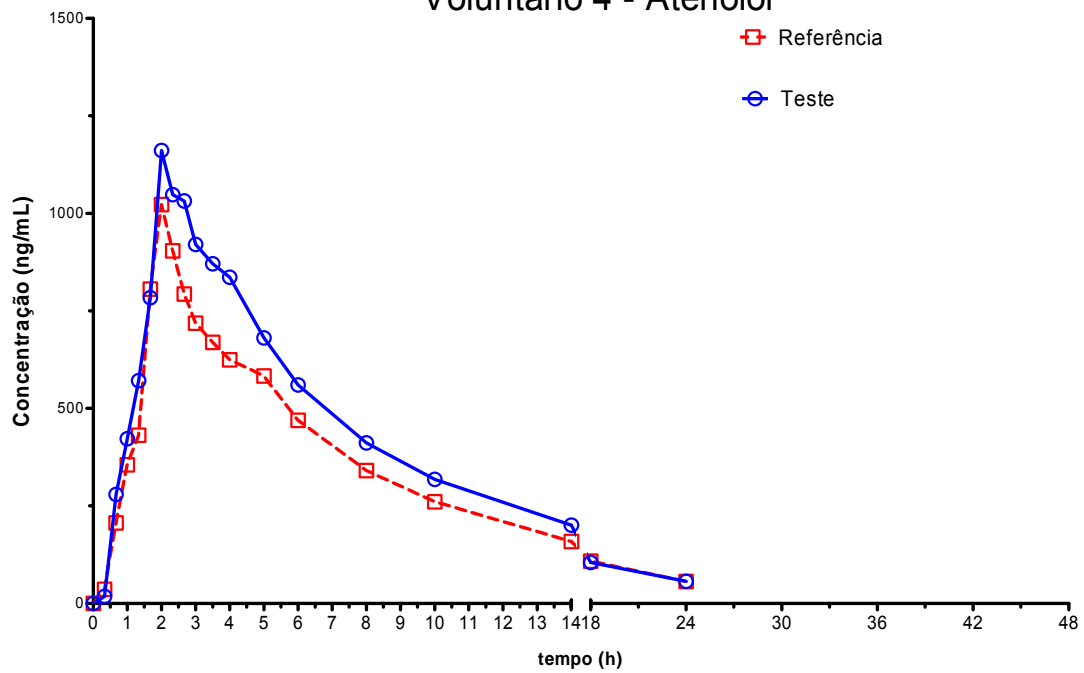
### Concentrações plasmáticas individuais versus tempo



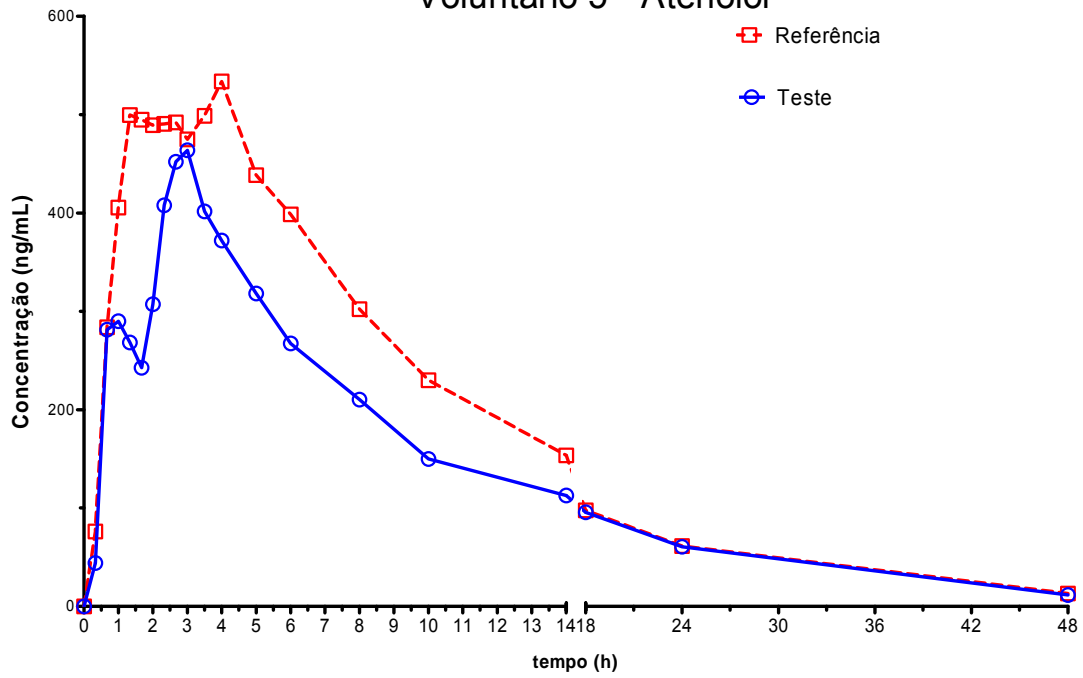
### Voluntário 3 - Atenolol



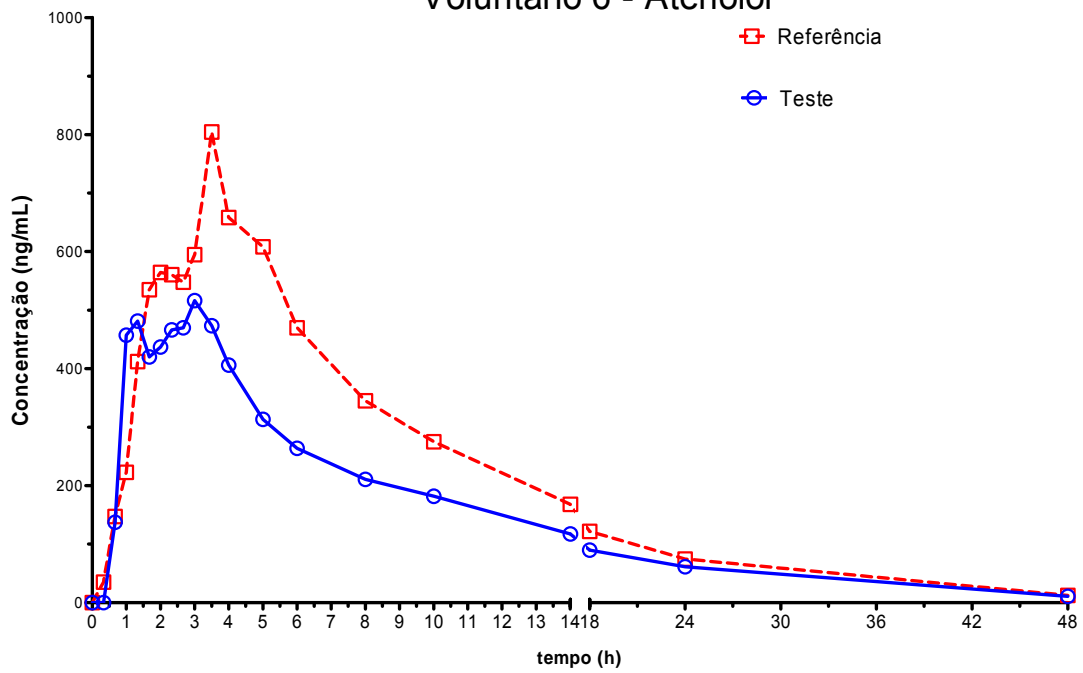
### Voluntário 4 - Atenolol



### Voluntário 5 - Atenolol

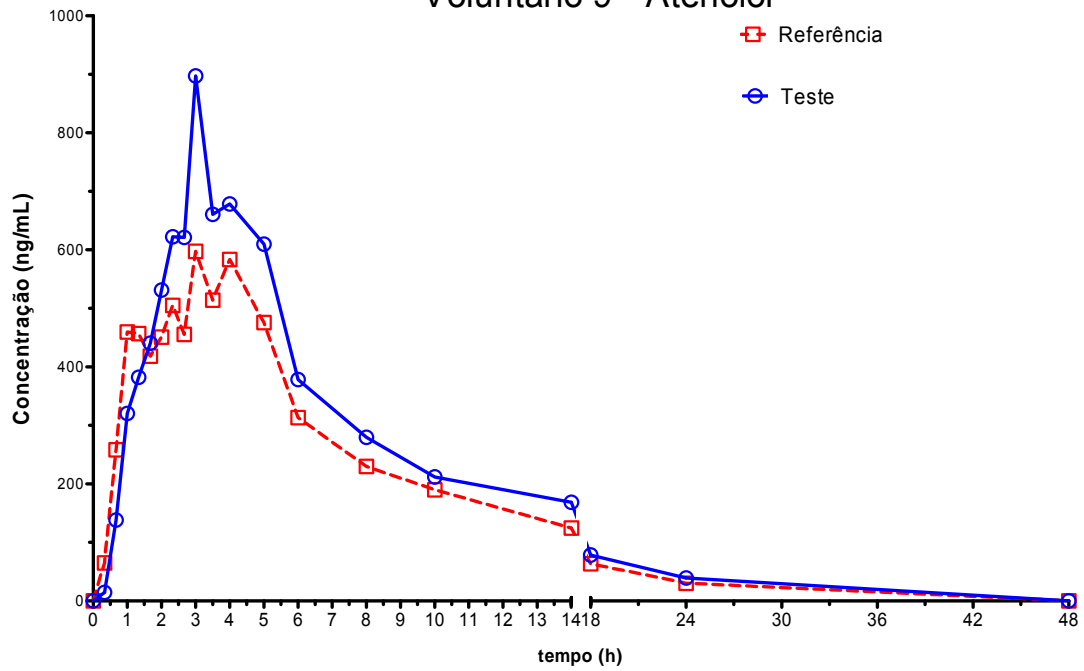


### Voluntário 6 - Atenolol

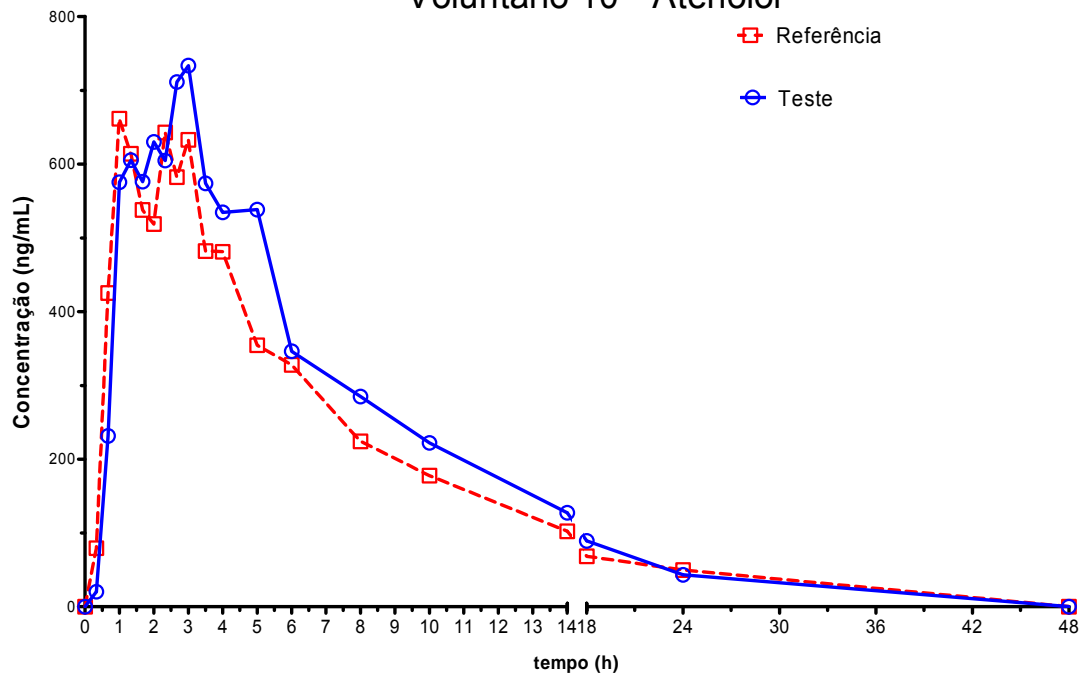




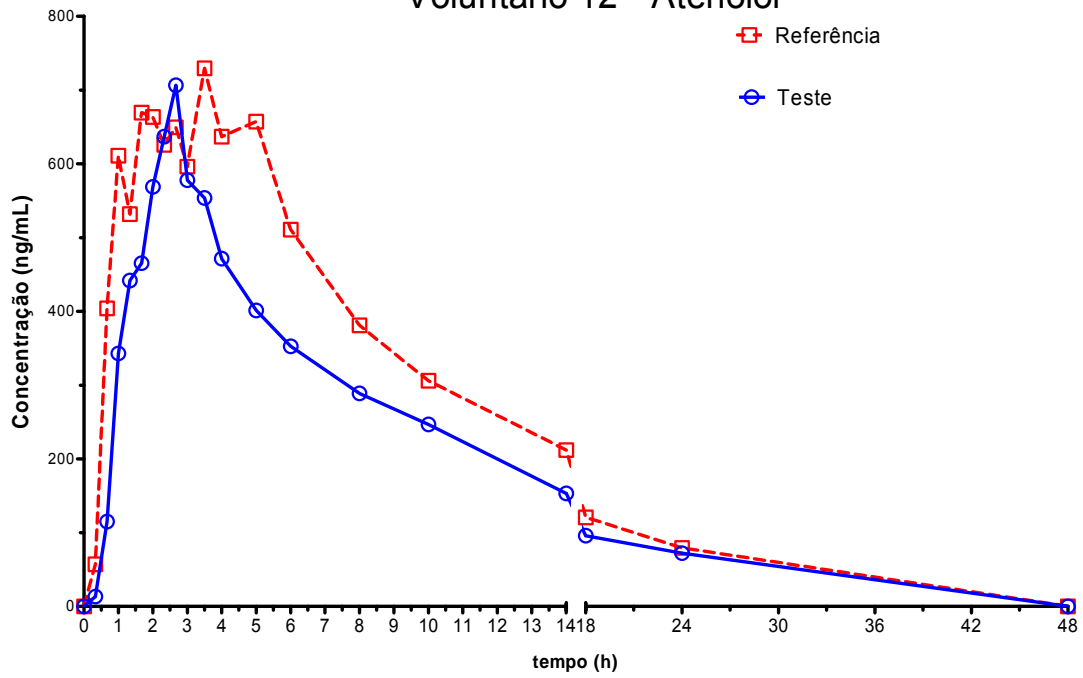
### Voluntário 9 - Atenolol



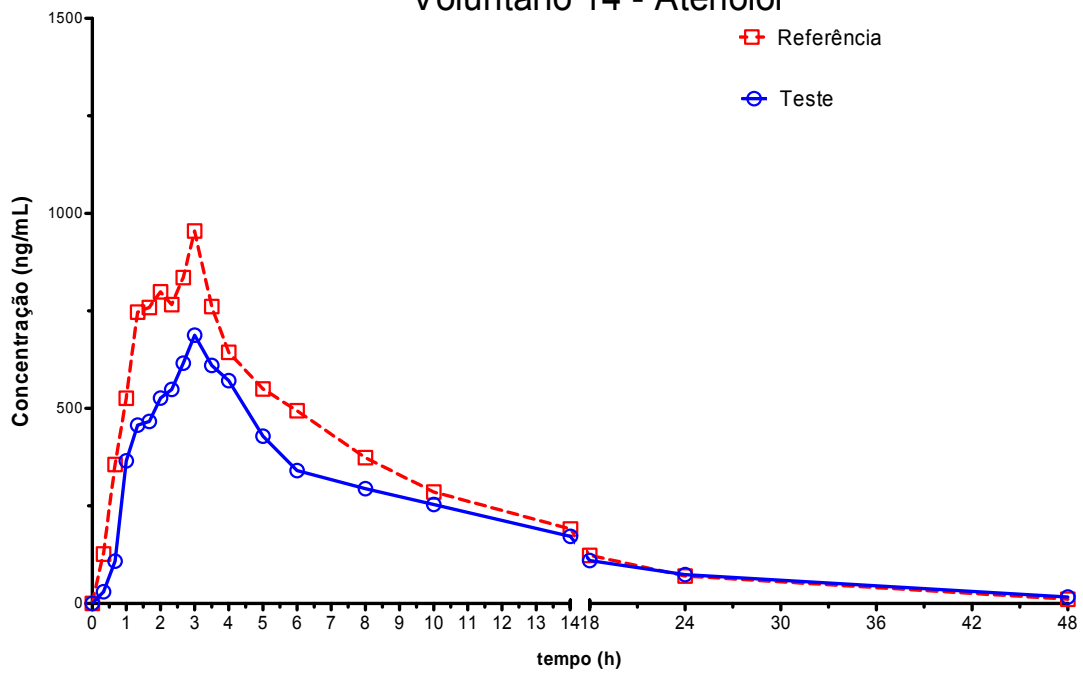
### Voluntário 10 - Atenolol



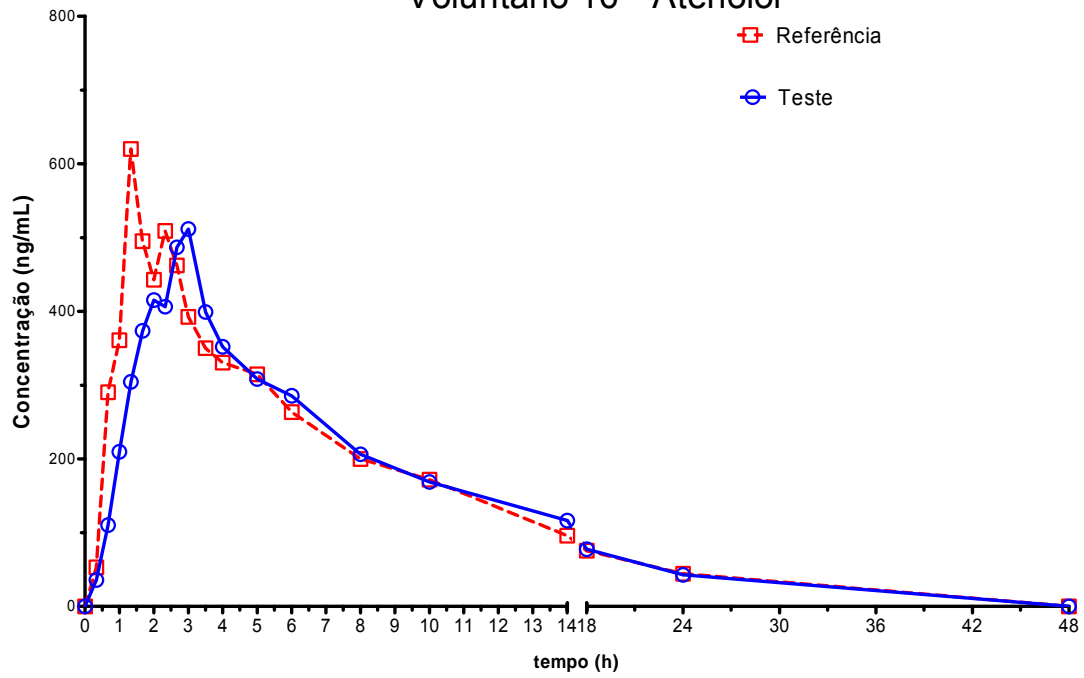
### Voluntário 12 - Atenolol



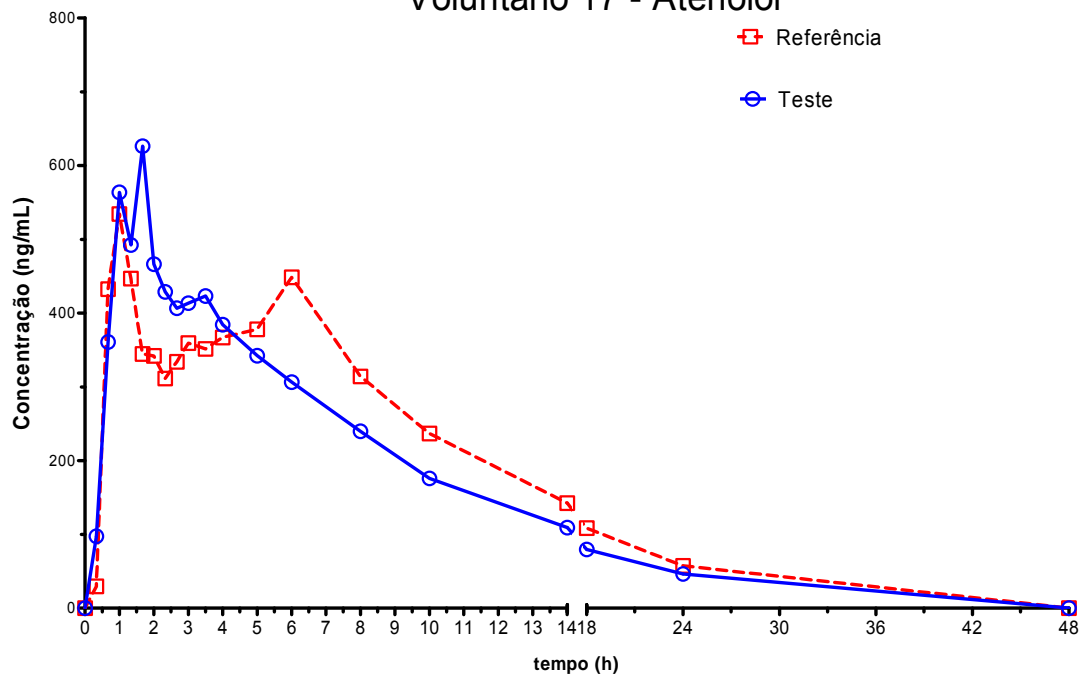
### Voluntário 14 - Atenolol



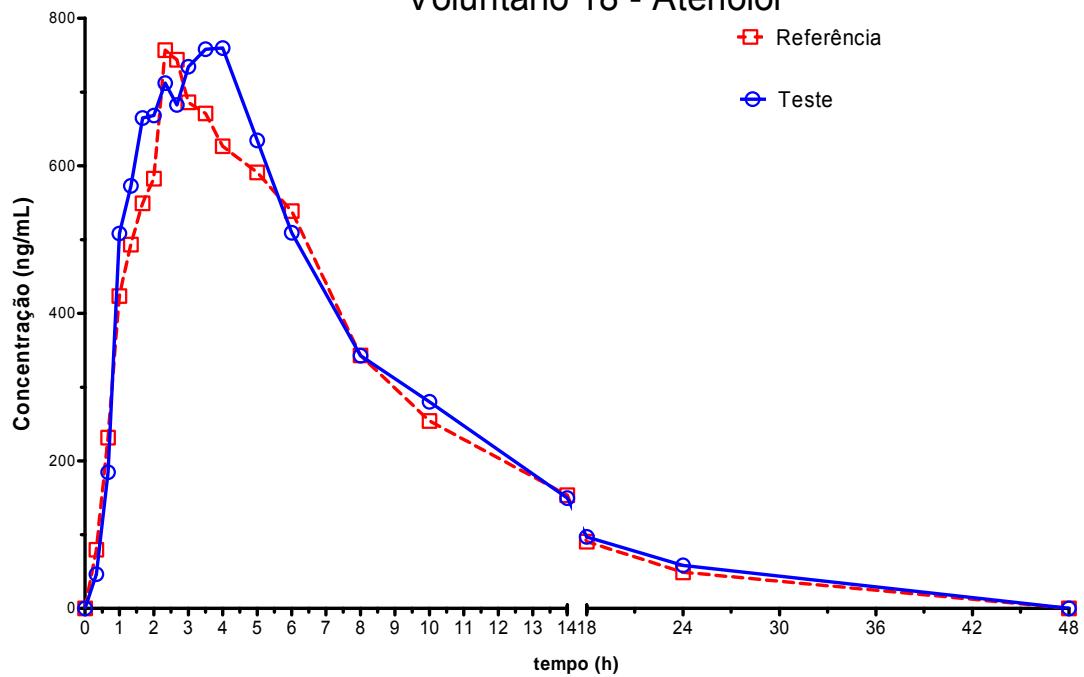
### Voluntário 16 - Atenolol



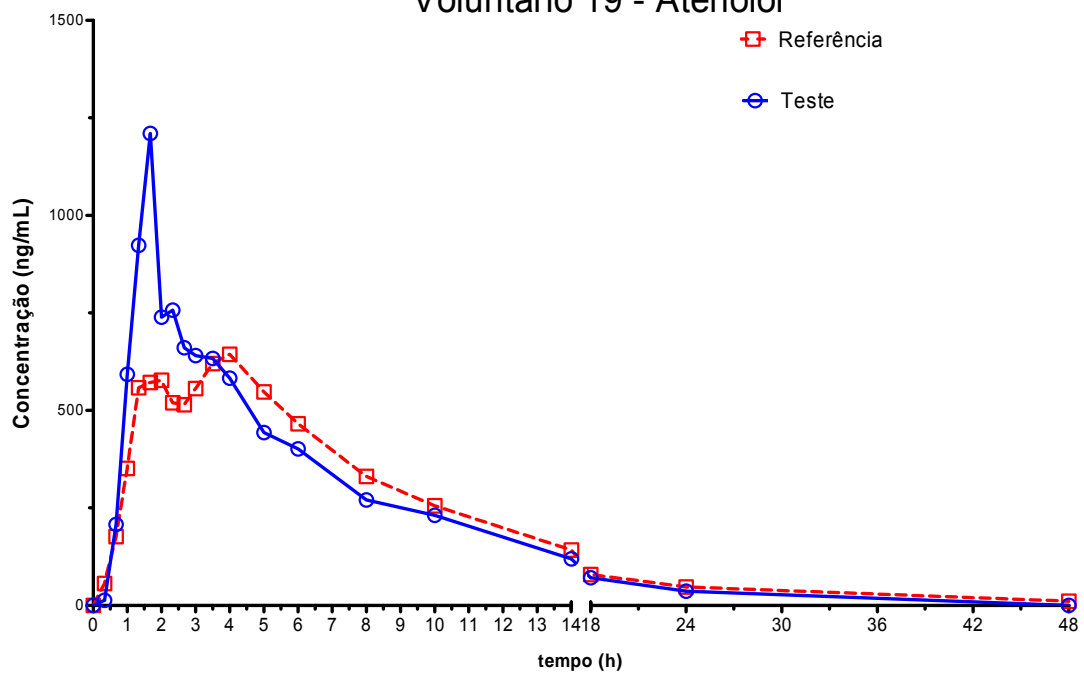
### Voluntário 17 - Atenolol



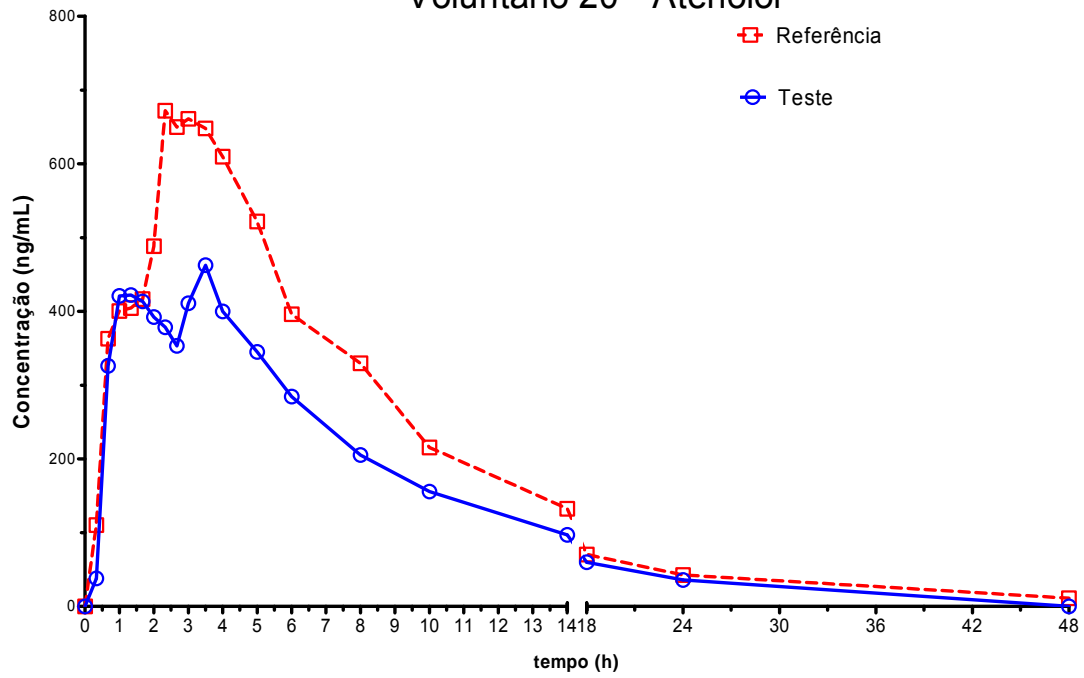
### Voluntário 18 - Atenolol



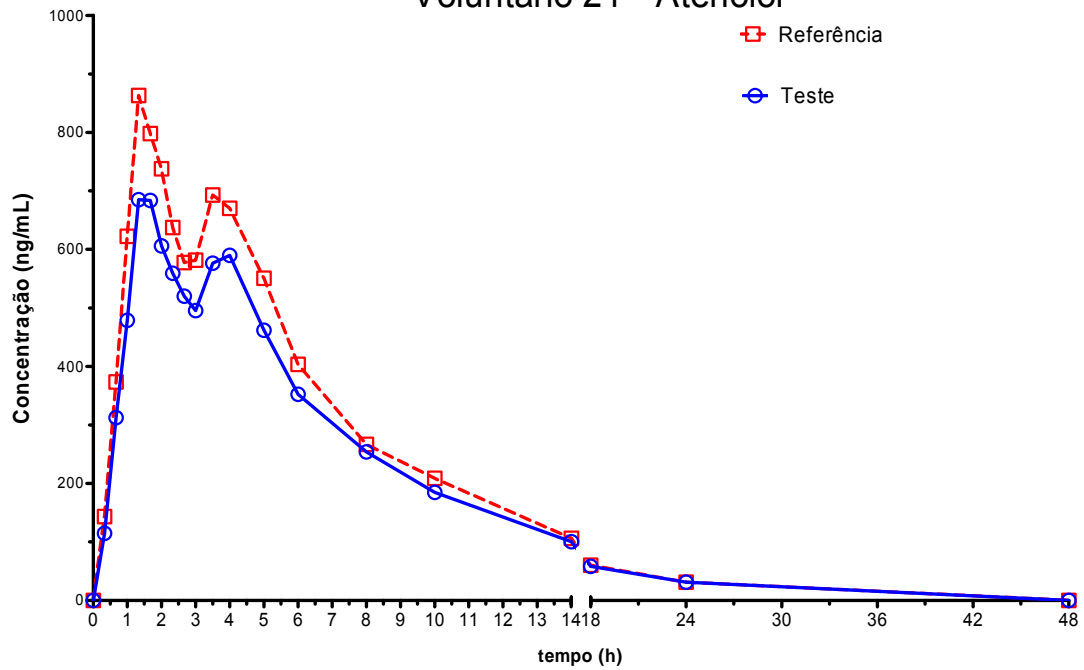
### Voluntário 19 - Atenolol



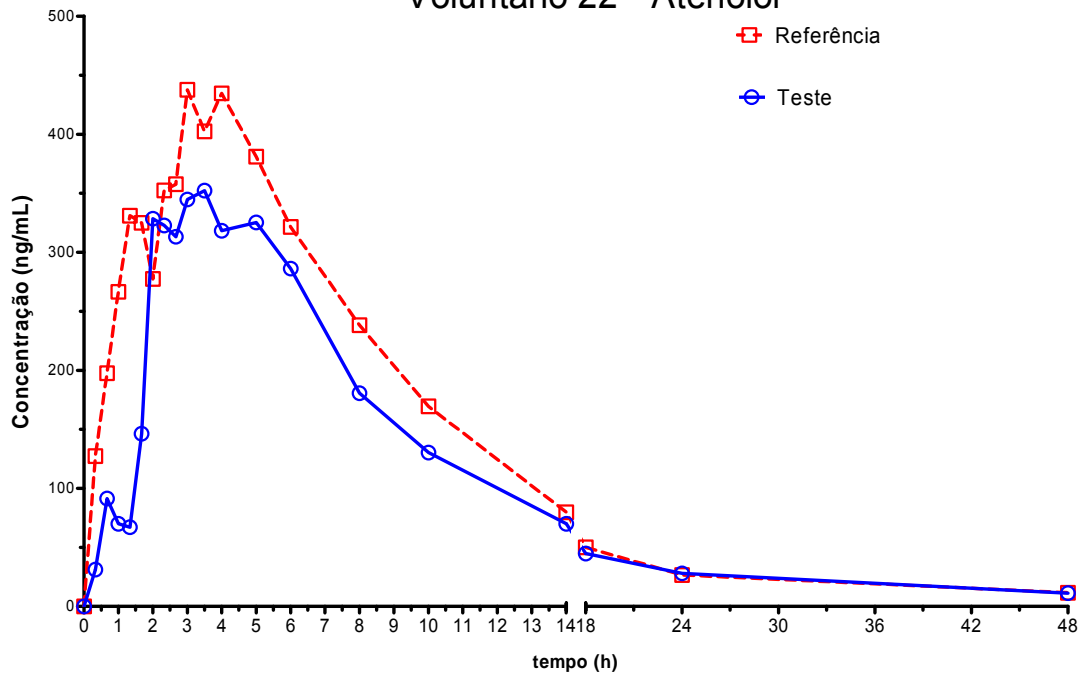
### Voluntário 20 - Atenolol



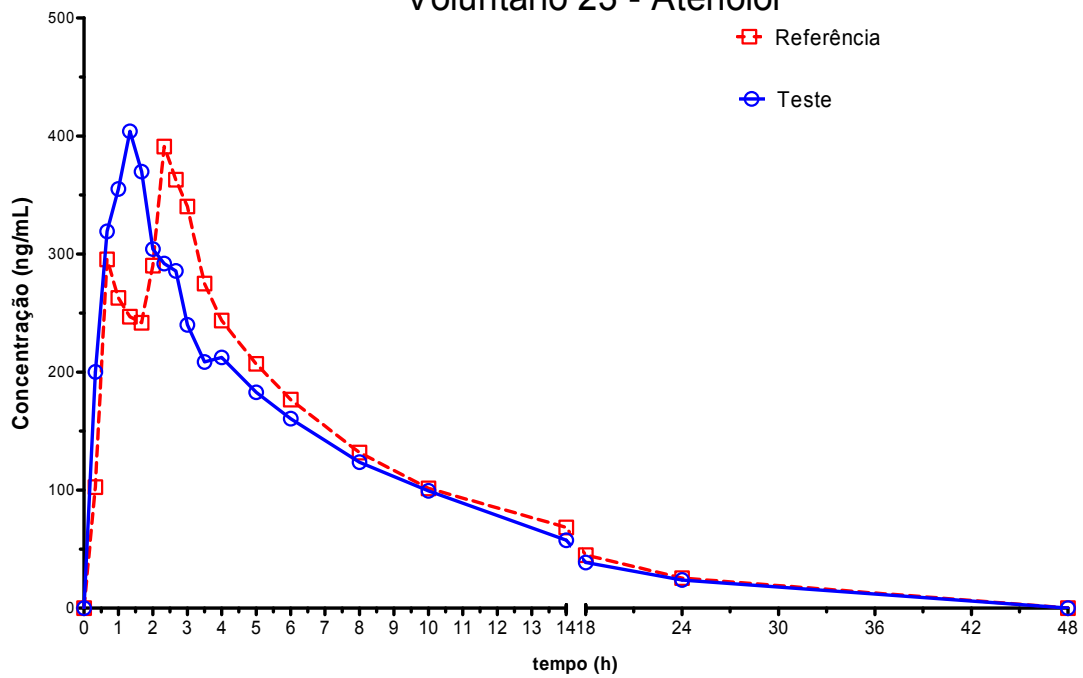
### Voluntário 21 - Atenolol



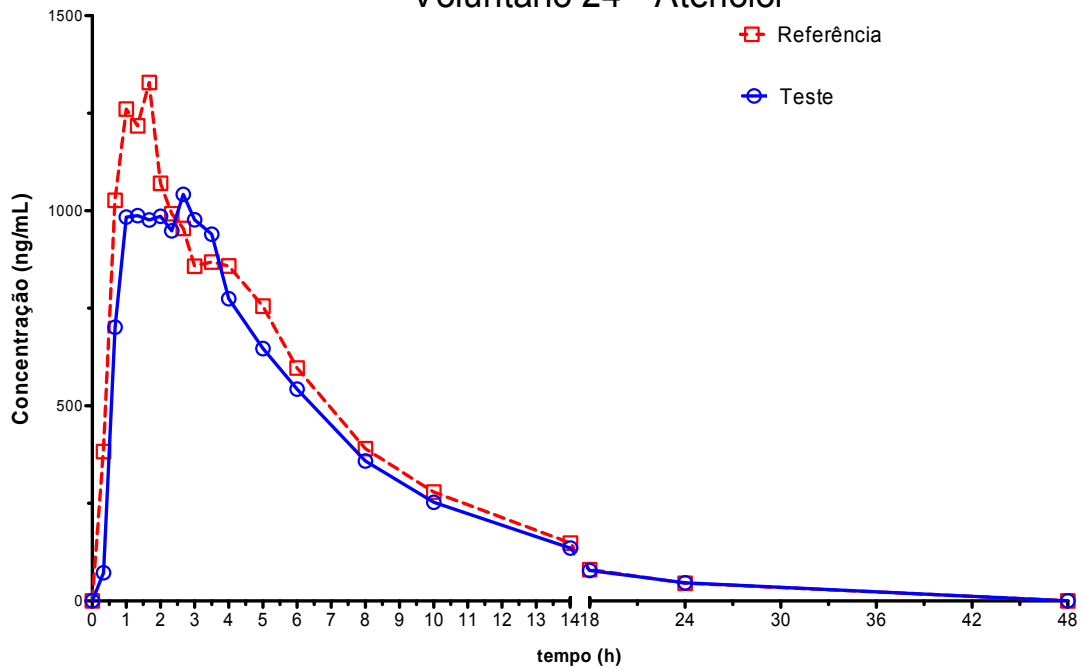
### Voluntário 22 - Atenolol



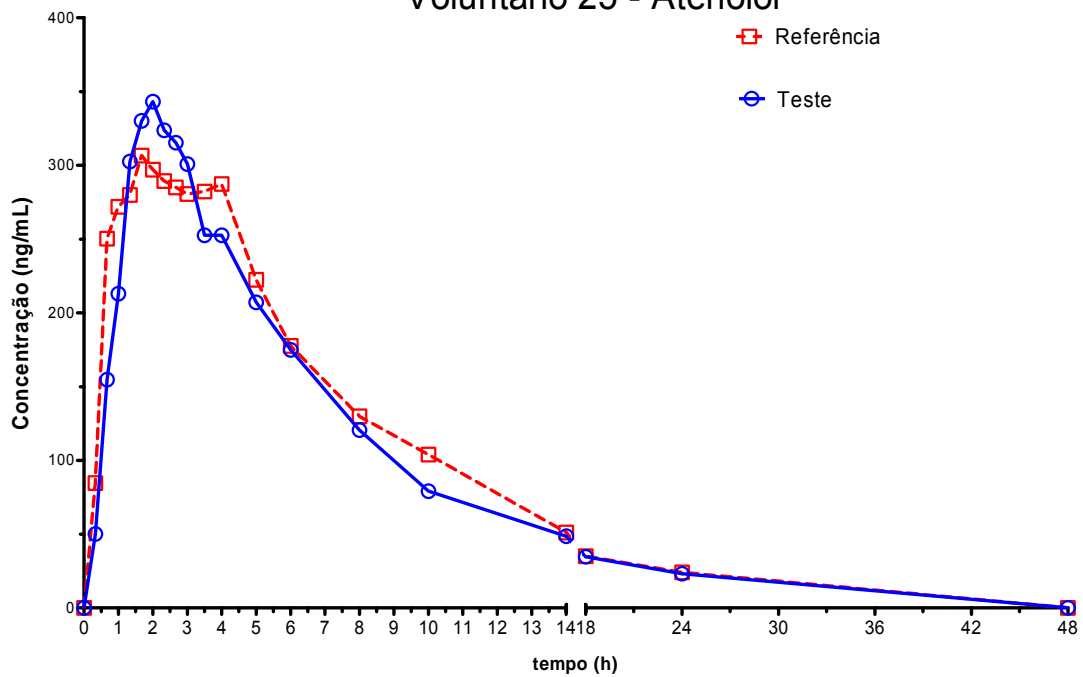
### Voluntário 23 - Atenolol



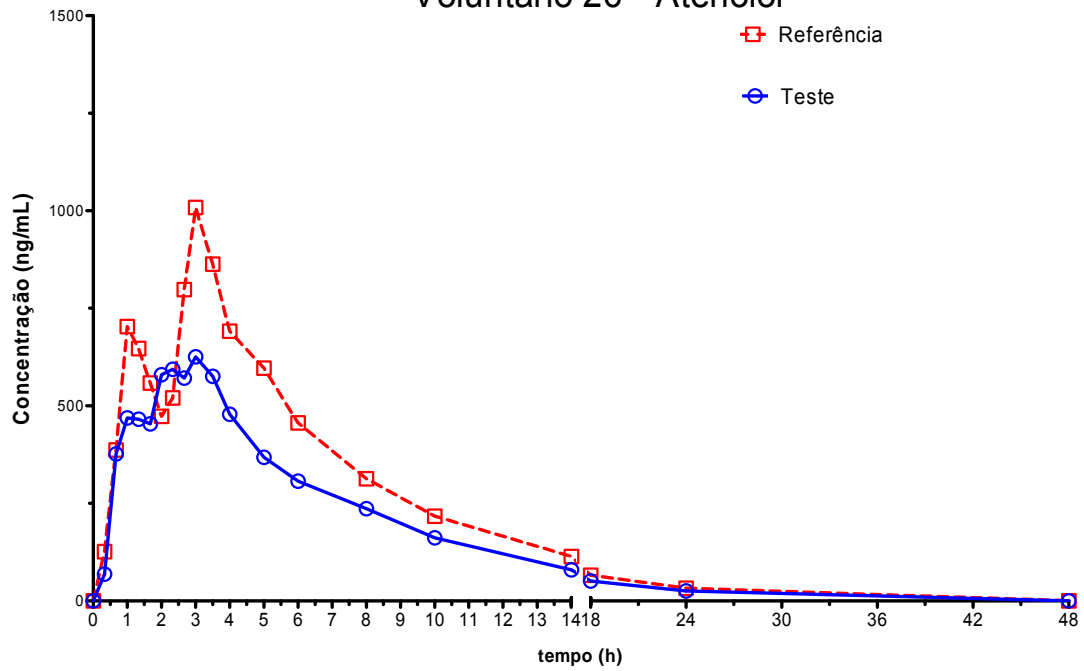
### Voluntário 24 - Atenolol



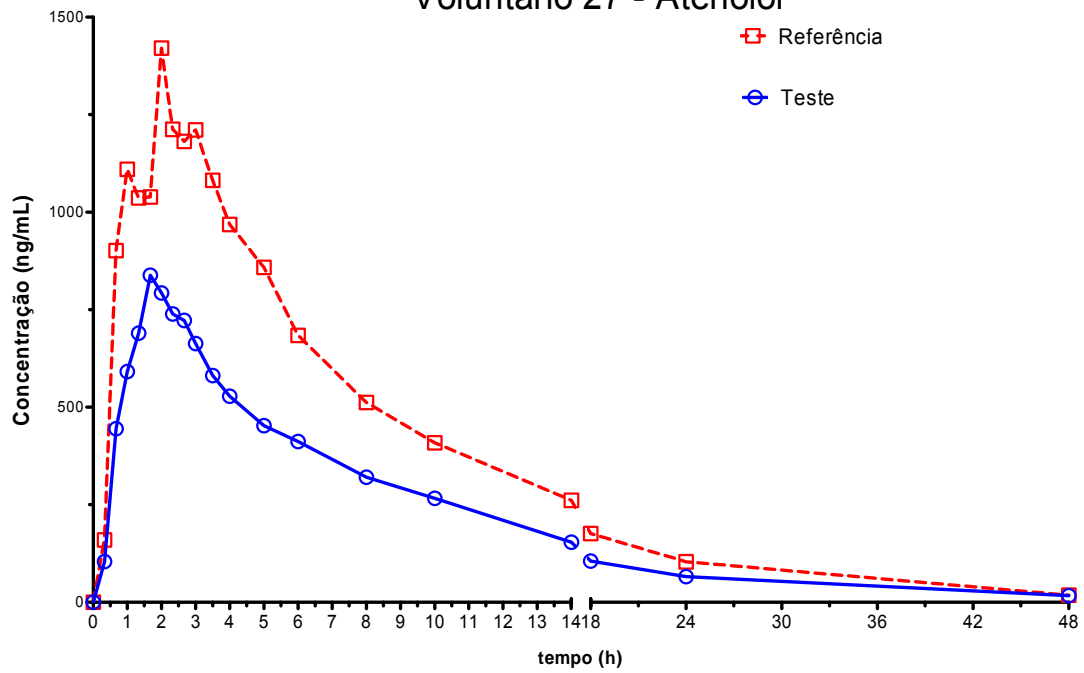
### Voluntário 25 - Atenolol



### Voluntário 26 - Atenolol

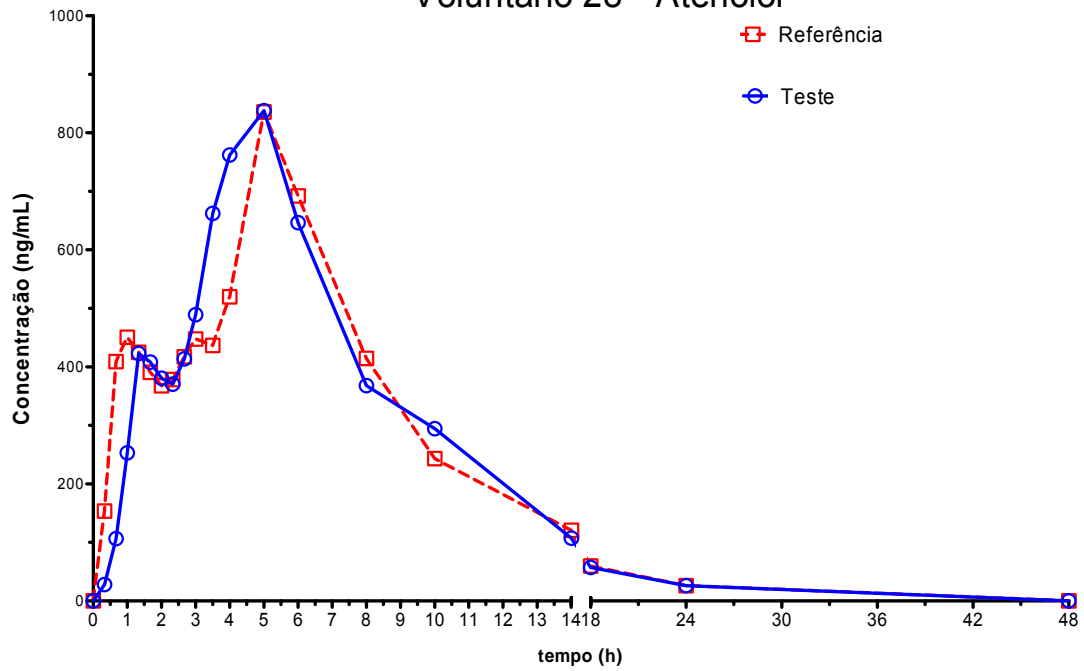


### Voluntário 27 - Atenolol

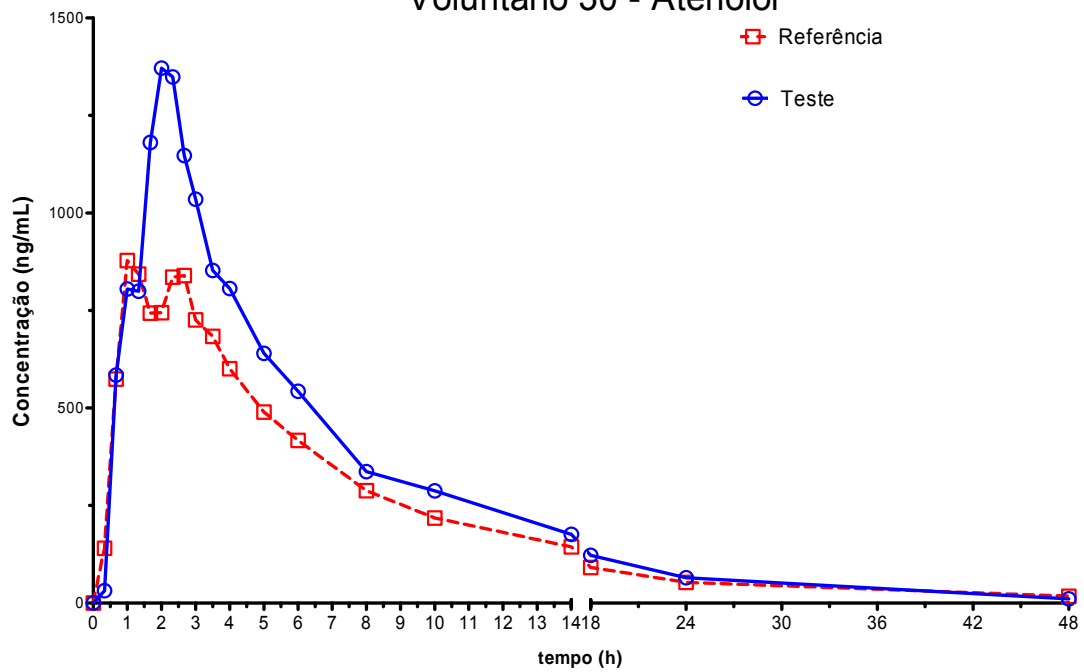




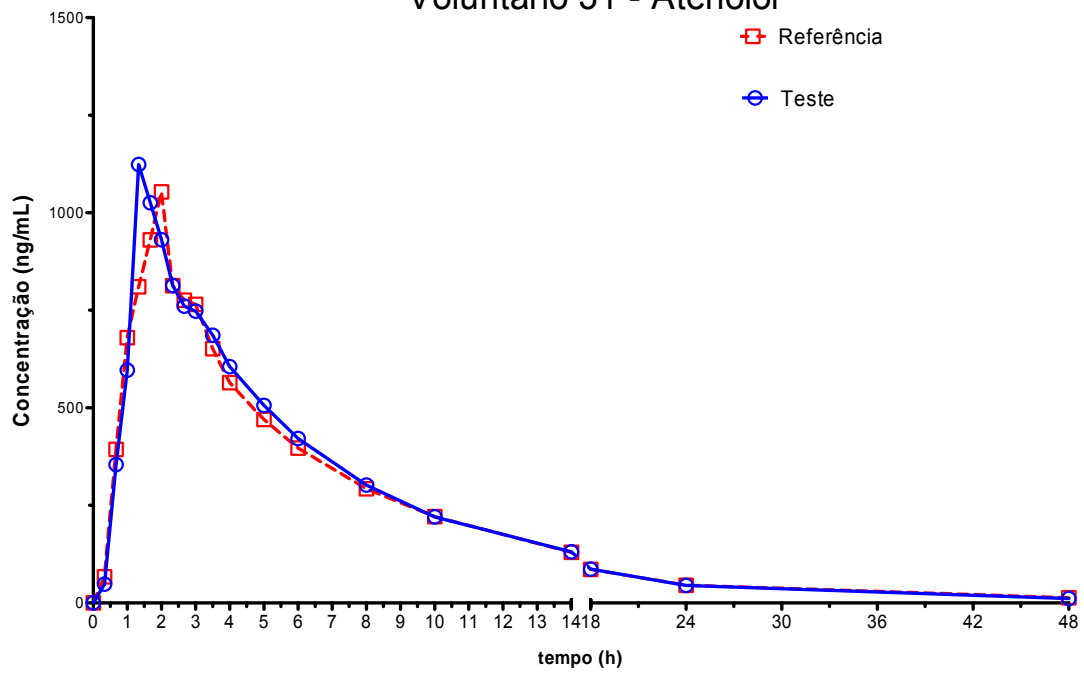
### Voluntário 28 - Atenolol



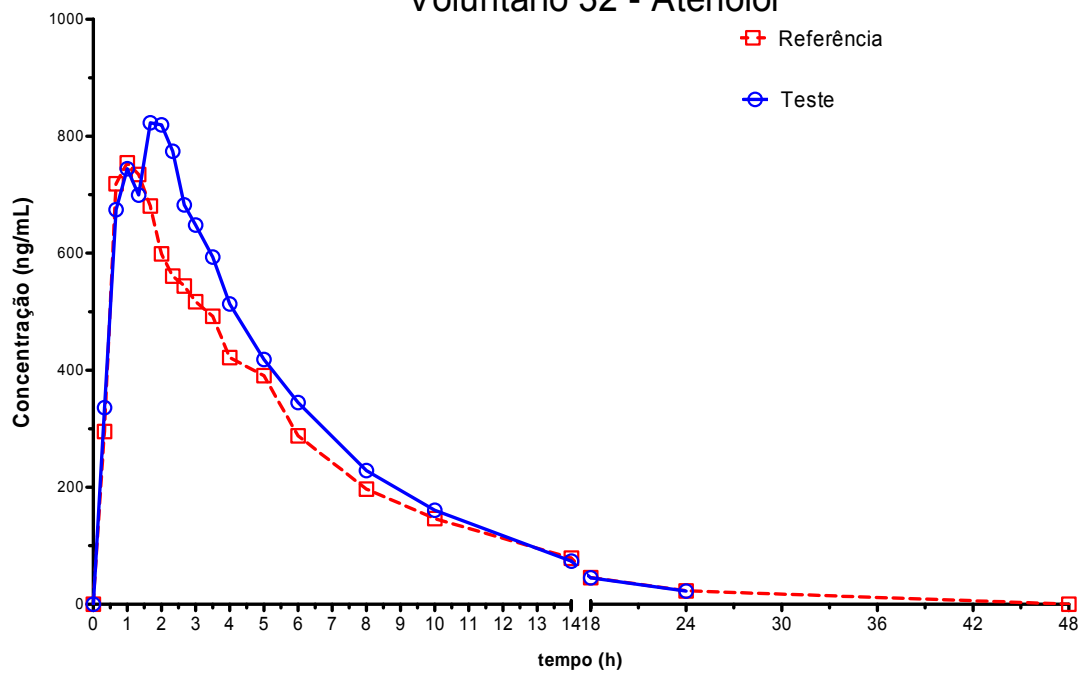
### Voluntário 30 - Atenolol



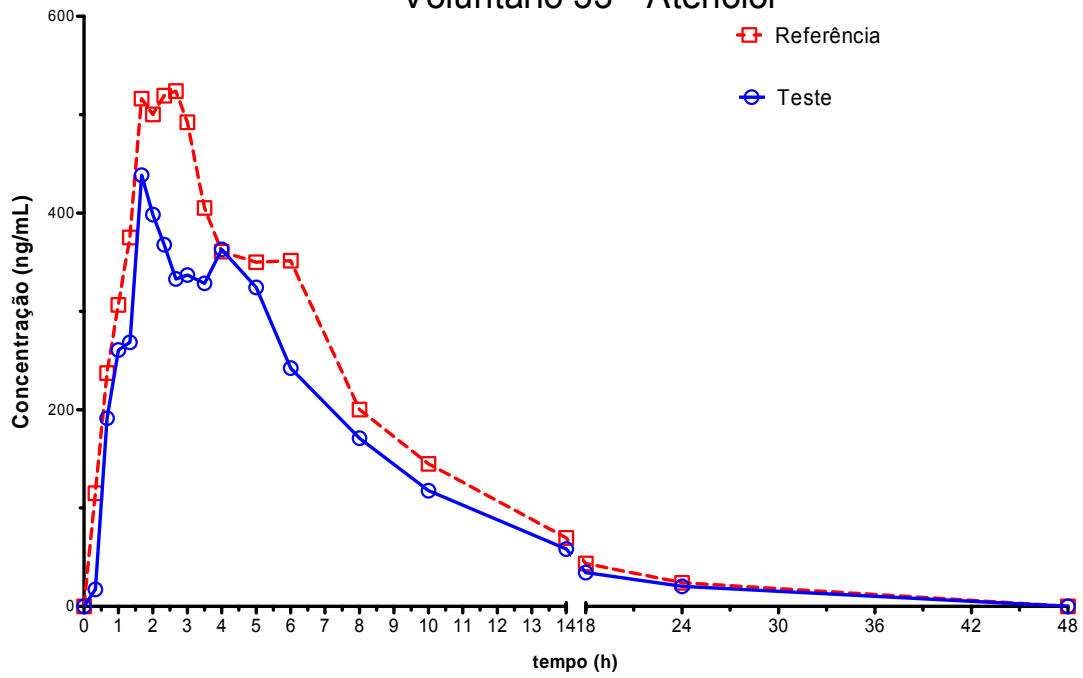
### Voluntário 31 - Atenolol



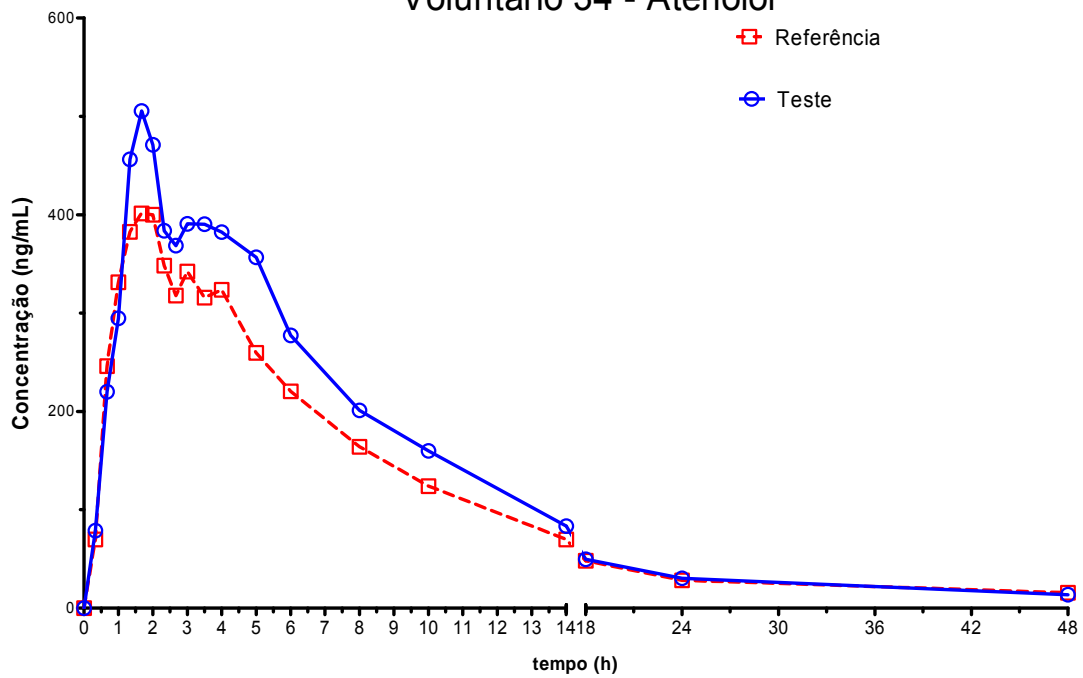
### Voluntário 32 - Atenolol



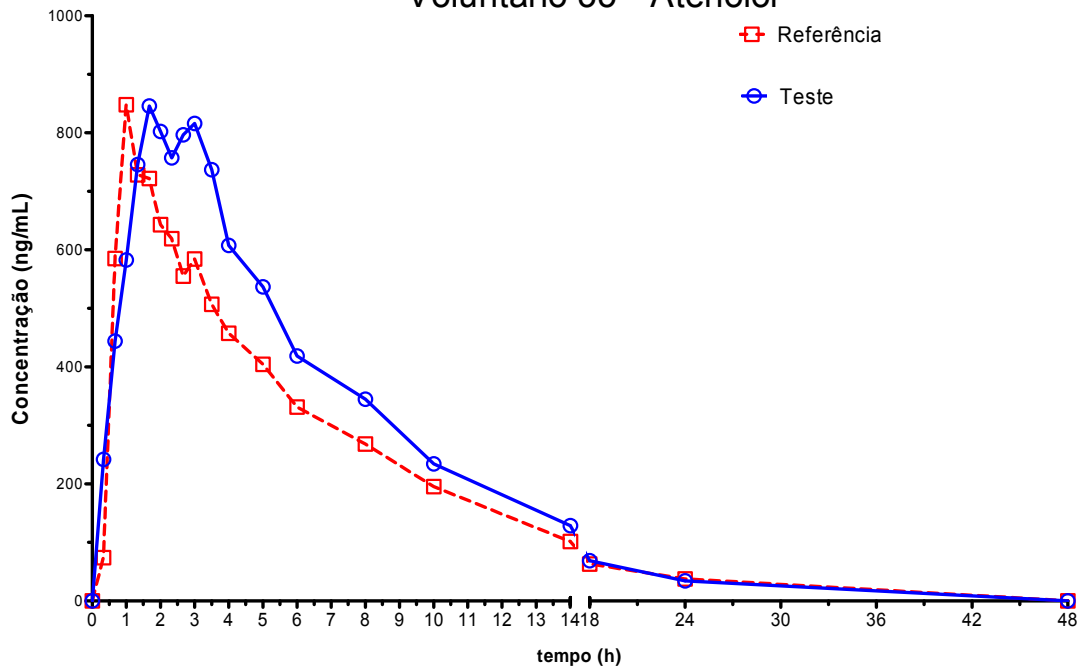
### Voluntário 33 - Atenolol



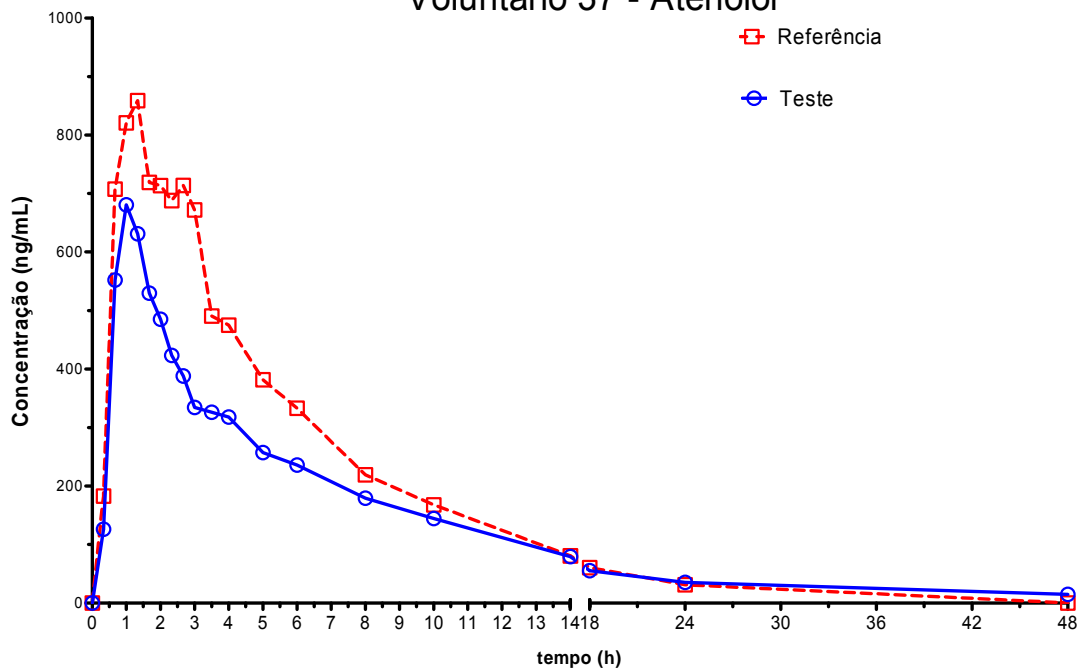
### Voluntário 34 - Atenolol



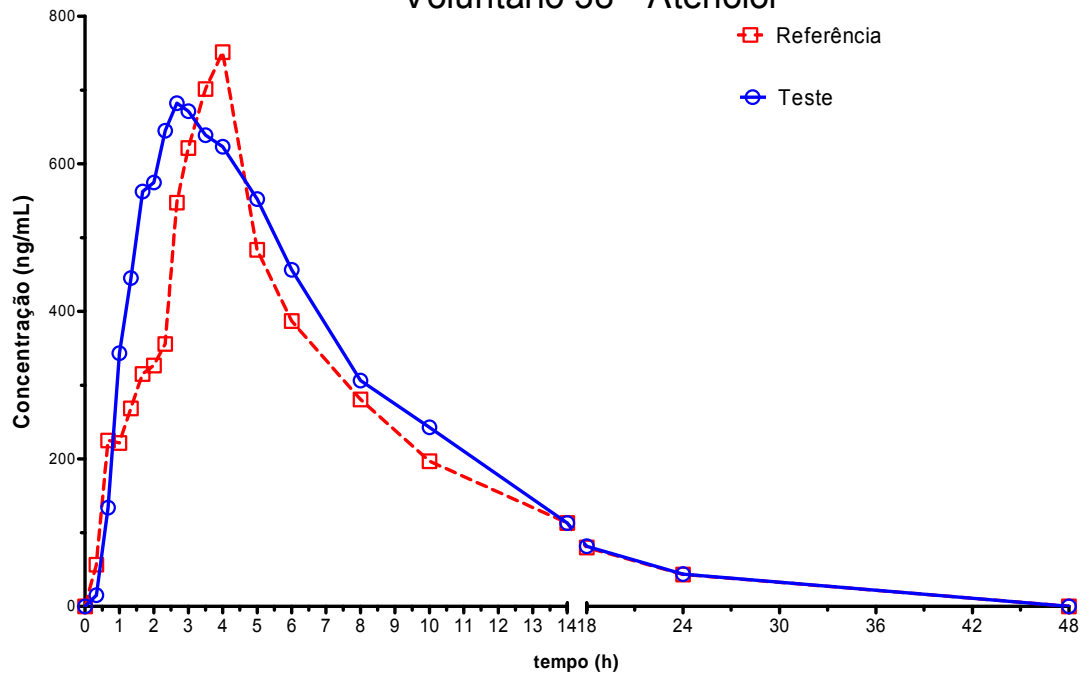
### Voluntário 35 - Atenolol



### Voluntário 37 - Atenolol



### Voluntário 38 - Atenolol



## **Apêndice B**

### **Atraso dos tempos de coleta na Etapa Clínica**

## **Apêndice C**

### **Aleatorização dos voluntários**

## Aleatorização software R2. 6

```
> n1<-18
> numero.aleatorio<-runif(1)*1000
> semente<-round(numero.aleatorio)
> semente
[1] 754
> set.seed(semente)
> seed.save = .Random.seed
> seed.save
[1] 403 624 -1147346834 343100951 -1989954708 -933287555 1926009370 -480882477
[9] -1089703944 245186969 -237286266 470095183 -948563132 -875830923 1848343474 -372500597
[17] -1389631152 -799873775 -317437026 750097287 -1720975844 1434314861 -1022515126 -1949989565
[25] 2050170280 -1860679799 -1281606218 16099519 -418851852 1221140069 -1644333086 -621708805
[33] 277572864 -1053865727 1653834446 -258853641 1186723020 616391517 1829849722 -2112170573
[41] 1644836696 1045809529 258374374 70522927 455131300 598120277 -1721008110 -794265493
[49] 493935792 725985521 -649230850 2027958887 1618909052 1250728525 1891268778 907887139
[57] 334281992 -1221277847 718078998 -1284021345 709417300 1756580933 1052283970 764941019
[65] 1318533216 -715848479 724915502 -1539929129 -794892756 119180605 -1767099686 -1722561901
[73] -738873672 -464240295 1612896582 -1707701489 -842260988 1207844149 -857230222 -1910027957
[81] 494501904 1172069585 2130571358 -2031337145 1271390428 -1235862483 -1605797622 -1895469309
[89] 1023413352 -434948279 1853553270 -1314353537 1639288500 89549349 331079842 947723195
[97] -1303202880 -1290096447 2014992270 -619162953 23365516 -1074878691 2008369978 1547251571
[105] -257501672 76589369 -1448581210 -792433169 -1798296732 -397749483 -1548216110 -1937733077
[113] -1809984656 -217120591 1723697854 1888600103 1268767292 -2024616435 1607641450 397806563
[121] 1195707336 -1616144599 708714710 474032479 413594644 740980741 -31499006 1943573659
[129] 1486216992 -18903046049 2010810862 -1662023273 1600444652 1538371837 608474010 436405331
[137] -676488 520290585 -40950266 1989525711 1367664836 -268150539 -990597838 -773047541
[145] 1412814544 30774417 -450603746 -1417105657 -60914788 1744457709 1231948234 1835473091
[153] -258753752 -503978231 1437497142 -268880833 108333428 648508901 -352646814 -203260549
[161] 1245231744 191223937 621669454 1299460215 486005324 -1562662179 1014107130 1038698803
[169] -1246087976 799230201 -1183902618 912425903 289560100 -2036150571 -474648174 10640363
[177] 479824432 1026037873 449466238 159976935 -1503929092 -1094401587 -2093770198 1230017955
[185] 1657019016 652879593 878968214 92843807 242732756 2051367877 -748231230 1758647899
[193] 2081637856 -1680124831 1179418286 -1403107497 410356652 434410685 -329927590 1327758867
[201] 835480632 -1368817447 -2032127290 -1763527025 224424836 262026421 -1089313294 1457188043
[209] -1742672496 1811844177 -196642338 -1203053369 1039132252 -1372970067 -1086629238 -2136309117
[217] 867052008 1686132425 1442231286 296196607 1074218036 -394509915 -1132793310 518102843
[225] -822247104 567328833 1848525070 -714748361 -600445684 21261981 -335049542 -253025549
[233] 283544 -1890735943 1534755110 -87139985 -1422442268 711887509 572754514 -1362235989
[241] 1571029232 1364258865 708039742 1099307943 1668456380 346191245 1000164074 78438243
[249] 1697245512 212891305 -1778476458 -1525812001 -696555116 1858342789 -1219547518 -28911589
[257] 265252000 -1640096735 -78957714 1078117655 -1634664852 1433614461 2141164826 -495536173
[265] 406448888 1111998617 2027290502 -1596101553 2082389572 -1299459979 -469705038 2125684363
[273] -268778416 -1407761391 1093099166 -1963799929 1664878876 -1935296659 -1032754358 -493900733
[281] 1695504552 225609353 471052470 745783231 959201012 1184157029 -520381726 -1959100165
[289] -144635904 236677121 406541774 -1062392841 1105117132 -823594403 2000014714 -16859981
[297] -565890472 -1286616967 1821027814 -1547178193 1030679460 -1083308459 -406691054 -658292885
[305] -1107478608 927565809 -1984292610 -699864729 899949180 1823205709 -1446003798 1133177123
[313] 221673480 -792820119 1540224790 -258934113 -76430252 -446268603 1654142786 -436954661
[321] 713708384 1784718305 -1147754450 -2040724777 1417097516 -501375939 786576858 1035678099
[329] 570304952 1247658073 271617094 -96083441 -662714108 -1534251979 478156658 1798672459
[337] 579033822 -1444955183 545522526 -1052739513 2130897884 -953349331 -741327862 1826002435
[345] -1552464024 1015838281 348482934 371041663 -593233484 -55502555 1899824034 -894623045
[353] 975392448 -1476014143 -1477105010 487213495 280121996 -1081526755 -1900229062 -1310452109
[361] 524079384 -345397191 -1990223194 1997489391 1655264868 -245284331 2102524882 -2143137493
[369] 1684352624 -1227759695 -300081730 1167161127 -1884265156 1788943629 -1366627222 -1079332125
[377] -643184952 -1294707159 1385305046 -1647198113 -937763052 2045552389 1308753922 -1852040293
[385] -1560020448 -1207768159 1810816238 1819082903 1558717420 1403240445 182294170 -1968084141
[393] 2111383672 -160727015 1236261126 -925100081 490968004 1902266357 290459698 -31358453
[401] -1233473072 219673489 -1491245026 -1191975417 1678020252 -511697171 873974986 -1187037245
[409] -844761560 294528521 1825303094 1684359999 -718375820 -2037308187 1174350946 788104315
[417] -838576768 -2024802431 1645985614 -1203951753 -881810100 1189427677 -1554215174 324743219
[425] 1370173400 1197164537 247023462 2053397167 1973846308 738737621 -342731630 1728783083
[433] 932963632 1470756721 -870522242 -853555993 -1537775620 1916932301 -359736022 -221496157
[441] 155440520 -1296964119 118157462 579880479 1194768852 -2011786555 -1303607102 855465307
[449] 268198112 -18549919 -1324101202 -1607287209 -1700538708 -37379139 -464406694 -1290181357
[457] 445310776 909180889 -502012474 -228586097 86646404 1691034549 724617458 -650693685
[465] -224343920 1031793489 -1447850786 -1882385465 -1526664868 526316205 -469230198 562669955
[473] -2107939608 1815582153 283584246 1829417215 -1920225484 536146085 -134081246 -908089797
[481] -1446765504 62512961 1265570830 537249079 -1260799988 -1732444771 -439021638 -316405261
[489] -1001369960 -1763399751 425178150 1938239599 -1859752988 -1692206699 -79467182 249410731
[497] -564044816 1636945713 1484351294 1790169767 1717119676 -1488010099 -1097101846 380601955
[505] -1698388920 -1877527127 -973566634 -1265857569 1132811412 732184197 -2009607806 -1143447781
```



SYNCHOPHAR – ACESSORIA E DESENVOLVIMENTO DE PROJETOS CLINICOS S/S LTDA.  
ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA – SPH 058/08– Atenolol – comprimido simples 100 mg

```
[513] -936147040 1992735521 -272267666 -1888601065 -1335211668 -196917379 1274976282 1622351571
[521] -1496095240 -1183957095 1444721286 479314767 183724356 -1970815115 -1830665806 1580639627
[529] -575299760 1658299153 -1123651170 596377991 -1799875556 -2071361939 -1537135030 -1082797245
[537] 542610344 -330775159 -1378409546 1171117759 813410804 -996377499 -536494622 1830782971
[545] -2078104832 889423617 682567886 -1574690057 -810710324 -1462730403 1189499002 -922836045
[553] -2048119464 1774569337 -2047155994 -398997969 -1880549724 712078677 891635218 -1183185301
[561] -1082813776 -599169295 -2014139394 -603086745 -2005553796 -309905331 1265696426 622104611
[569] 1290547976 -893106839 -1675957738 1233555871 1204203348 1079355973 -2004624830 -571662117
[577] -496406944 392708833 1287912238 1742698967 16481324 182233917 -1834731302 -46229357
[585] -1854757704 -270319783 -494256314 -1389283057 1767863300 -1369957579 824474226 -1361062069
[593] 1048131088 1692342993 903222878 300986183 1172960988 -725624275 -169672950 1824767235
[601] -967146904 -2423157687 -1336156042 -999375745 -1463917388 810010661 382346914 -1434900037
[609] -740300352 -219353407 2124152206 1280852151 -559145588 719308061 2001752378 -257229453
[617] 1698614296 264152889 -245183066 506862575 212762980 -2051821291 -503849262 1755322411
[625] 26773872 -1886339407
> a1<- c(rep("RT",n1/2),rep("TR",n1/2))
> G1.seq<- sample(a1,n1,replace=F)
> G1.seq
[1] "RT" "RT" "TR" "TR" "RT" "RT" "TR" "TR" "TR" "TR" "TR" "TR" "TR" "TR" "TR" "TR" "TR" "TR" "TR" "TR"
> .Random.seed
[1] 403 18 756061663 -1295292314 -265234448 -562355949 273710769 998422880
[9] 1069944574 217737865 1848968635 -299958390 -312252820 467556335 -913575899 -2084863780
[17] 2008082098 863308205 -508822169 -1028543858 1962521448 1134390123 1691833609 -123461544
[25] -681465146 -91058143 -903261005 1647265314 -1170769900 4717719 -1911269747 1038301092
[33] -1785255542 -1696885259 -968193969 1422270294 -587205120 -90945725 1427775201 -716014512
[41] -195017554 -314711975 1776189547 80983514 980033180 197079199 -741553419 160356236
[49] 79492706 -1628812739 -679086921 1069755230 1118441112 -1991315973 573878169 -1823111128
[57] 2136436950 -1321781935 866804739 1336839058 -1688082140 -45109273 2107946045 576815796
[65] -680880198 2125095525 1378141951 -1695564922 -403038960 -1562012237 1517045329 -856021504
[73] -193174818 -1810271959 -1248174885 -457348118 -1765786740 915733711 -1290689403 -1019777220
[81] -1542296046 -948114163 1403074119 -869798866 -2120584824 457943179 -24133015 -363217352
[89] 851302118 -1830260095 1828257299 -1265989182 222765684 277496951 -156168851 -2012270076
[97] 1537675562 -2024913259 -1168560849 -1630332874 -412210080 597934755 -576195135 -1577730480
[105] 2081300686 -1437614535 -406519733 -793988614 2101013756 -1809546945 1808039445 160152876
[113] -886370814 -76999459 446173143 -302224706 -328766216 -2144546085 498960697 -1815556984
[121] 1654537270 518097009 -140821853 -1434443790 913552196 1762860039 -59426339 649692884
[129] 640880198 -1458633403 -917909089 -1308101850 -704132176 -1356580781 -1216007311 -1421688160
[137] 1375778366 -1700348599 1563919355 144041930 1296193836 -810715857 -1271694363 1516323484
[145] 1568540402 -761817235 -1579982681 -99753266 -537522136 202910763 228531785 -136030376
[153] 1092796934 741436385 1711966579 -959010334 -476132012 -1333304233 147736653 -353023004
[161] -1228199478 665038901 113815183 -1324449898 1412170560 -640963069 1542566945 -1834436848
[169] 593374446 1472689305 -416456405 1145903130 1352504028 -306162977 -1864430411 1233807948
[177] -943122782 -2048459267 1075910391 -247168994 -788360488 224015931 -1702919207 832139624
[185] -2136930154 -20033450351 1727168451 -1773583406 1271479908 -885437017 1079042813 1465308916
[193] 985465306 1375880485 569918527 1917055942 -249175984 66899059 -278273903 1561313472
[201] 1518578334 -1231886743 -1095084389 -2132100182 1866866636 -1345138033 906721989 -1532095876
[209] -592429358 753506893 1867839239 -1926751506 2096189384 554062027 -1794789079 -2021979784
[217] -2120786266 1571489985 1634828627 1161653762 -1568131276 -1352682313 -934386515 735068612
[225] 1280532970 -689897899 -619032593 1870823414 1446656288 454251394 1404455360 -1338835396
[233] 1087718800 2112699938 -1611848440 1784524428 -1060790500 2133115026 1618000256 -2085525996
[241] -1434542296 -594404806 980434384 1175038316 -1607695436 -60467182 1508865504 1181566924
[249] -590487328 1848121378 2112315688 -1134813684 351807292 -779172878 -2080072976 -36647356
[257] -1773125032 -206450886 -993335824 -1696639300 1768601876 -108707134 -50989984 -1864170628
[265] 1119819728 1769005346 1546943144 -1972429940 1836103868 467595058 -494753216 228031668
[273] -994303416 -1285593670 -1778449904 1965224684 28320084 -1229111022 -678670944 808297164
[281] 385818208 742225858 476374824 1673621420 192275260 64465266 -1824818384 -523145948
[289] 592096056 1907957466 -1690327152 -1215934724 -1059673196 700325954 1016616192 -1999076292
[297] 1649066320 740888738 1141989704 -1429530868 312918748 -964989614 299123840 -935419820
[305] -197619736 -1211324166 823896912 -20938964 1747036532 1195830162 887760992 -2029957748
[313] -1440982176 -1821820446 1259959208 1325741260 2035548156 498394546 527988208 1476529092
[321] -1129142952 -344303238 1378419632 832342460 793262164 -316131390 419835936 -141477700
[329] -1618636208 -708856862 -98566040 271696972 1627494652 -1450898446 2084489472 1820017012
[337] 432270344 998670266 -1339870768 -1263895572 1106715028 1936724434 44011872 -35860660
[345] 1197627680 400506754 30322408 1288683756 -105794500 -1895449742 383663728 1801589796
[353] -468104392 -1349538662 -248245552 778698940 801320596 -1911048574 1945979072 -1717984452
[361] 60316816 -215286238 1238224904 1666456844 991866012 597655058 -1849917568 1064357396
[369] 1305291304 -1019349702 -1583265328 1520841836 1053796660 -1231677806 1020267360 -1289555124
[377] -864372768 1691752354 1610876840 623881612 -909145924 1091275122 1460671728 -1306578876
[385] 1972281688 2100897338 1170963312 -1732298692 -1753555180 61236674 761166560 717264764
[393] 2079776464 1059477666 802032680 1845486860 -159455300 -276469454 -497718848 195086900
[401] 843258824 -2091796294 -1929696880 -1244966420 741229140 439021714 1960029984 -1211078196
[409] -594176544 -1407551806 -1700568024 -1439288660 1389749436 68020722 406663472 1825248420
[417] 295044792 828194138 -767494768 1594184572 -1468503788 810943298 -1561928960 -638552132
```

SYNCHOPHAR – ASSESSORIA E DESENVOLVIMENTO DE PROJETOS CLINICOS S/S LTDA.  
ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA – SPH 058/08– Atenolol – comprimido simples 100 mg

```
[425] -1185292464 -399162590 -113943224 1615915532 966674524 -1955365678 1785174528 1955327316
[433] 487496168 268766202 1529430224 -1902408404 -859823372 1511233938 1833350240 944809228
[441] -1588194592 -696202910 255564456 -1576271284 -1062669956 945276210 -2058653584 -1518991548
[449] 153451992 -1865970566 -490623440 16943804 822779732 -1456303038 -1358529120 461327036
[457] -1727816527 1656732451 1342851108 37767890 -696246489 -1972027023 -540112970 -1181353132
[465] -1198291483 1957265391 1566531368 -117512314 171299763 141832981 -1882862222 -1593757248
[473] 326509097 1369237147 -371150996 -636995718 -1193619281 1105619897 1102806478 1075456284
[481] 156933261 -1582100233 1960483840 -1942184354 652673323 -1239391699 1967514266 188915288
[489] 738173377 -1336005005 807938964 1244406306 -1108792009 563465217 1409904902 1111496004
[497] -232867723 -826402337 -1580849864 -141510890 972076835 -894253851 -1484947198 215118704
[505] 1740532505 -1250948341 -211593220 2000532522 -1595418529 410980329 -1490685698 1869357292
[513] -507755459 -1529235449 1047446512 2071957390 -1836053061 -20911203 517435722 -742450840
[521] -335442095 1469451331 530109764 1731425778 -1335722041 224412049 1557722390 1014762868
[529] 773327877 257391695 15732808 -26966554 1820384019 1663777909 947005010 940204192
[537] -395691639 1644280251 2096043532 -1306423398 674215695 991669593 -1602074642 2067967612
[545] -566389011 187687319 -803689888 -614178754 639281419 827992973 -1930729286 1841180408
[553] 12739745 469450835 444754804 -663676670 428849559 -525163679 -1786480730 1052463524
[561] 1588136021 1070046463 -1686822504 1576614582 -733129917 -711242107 1059619618 1736521744
[569] -820345927 1284695147 1521500 1686179466 -1359127937 93275081 -1154359202 -2004548852
[577] 1572416221 817873895 -1048242160 -463145682 870926811 -127529283 -906101718 1736080584
[585] 1626249713 45635427 1443467108 2000152210 2098086759 291499313 -315406730 1679964052
[593] -1996995675 -1957202769 -1367332504 1866060102 1886038259 -615500203 -1244702158 501409792
[601] 1465810153 1694366555 1209867692 -1742371398 -1510128785 1801524473 -1457813106 -1608483748
[609] -1586147635 677243447 222011584 1524150174 -1319209877 2120438765 971175514 -437929704
[617] -1653504383 367991859 -53269932 2107743842 -1527303945 1597367105 -2136516154 -156065020
[625] 1900381877 768971760
> n2<-18
> a2 <- c(rep("RT",n2/2),rep("TR",n2/2))
> G2.seq<- sample(a2,n2,replace=F)
> G2.seq
[1] "TR" "RT" "TR" "RT" "TR" "RT" "TR" "RT" "TR" "RT" "TR" "RT" "TR" "RT" "RT" "TR" "TR"
>
```

## Apêndice D

Atenolol - Referência											
form	volunt	sequência	período	kel	t1/2	tmax	Cmax	ASCo-t	ASCo-inf	%ASC	
R	1	1	RT	0.091	7.6148	4	928.04	9215.577	9344	98.6%	
R	2	1	RT	0.1281	5.4122	1.33	1151.44	7353.944	7757.309	94.8%	
R	3	2	TR	0.1182	5.8661	3	703.97	4768.31	5140.51	92.8%	
R	4	2	TR	0.1155	6.0019	2	1022.8	6717.546	7206.685	93.2%	
R	5	1	RT	0.0765	9.0578	4	533.69	6434.545	6605.861	97.4%	
R	6	1	RT	0.0818	8.4703	3.5	804.3	7526.263	7675.958	98.0%	
R	9	2	TR	0.1295	5.3539	3	597.33	4844.379	5077.956	95.4%	
R	10	2	TR	0.1052	6.5873	1	661.48	4946.802	5420.077	91.3%	
R	12	1	RT	0.1043	6.6482	3.5	729.48	7285.267	8046.438	90.5%	
R	14	2	TR	0.0869	7.9758	3	954.52	8360.883	8486.995	98.5%	
R	16	1	RT	0.0986	7.0331	1.33	620.02	4183.424	4633.732	90.3%	
R	17	2	TR	0.1104	6.2785	1	534.2	5197.182	5715.573	90.9%	
R	18	1	RT	0.1301	5.3298	2.33	756.69	6438.434	6814.669	94.5%	
R	19	2	TR	0.0837	8.2845	4	643.79	6604.664	6732.909	98.1%	
R	20	1	RT	0.081	8.5566	2.33	671.98	6298.341	6434.378	97.9%	
R	21	2	TR	0.1424	4.8693	1.33	863.18	5810.682	6030.211	96.4%	
R	22	1	RT	0.0715	9.6905	3	437.63	4410.344	4573.076	96.4%	
R	23	2	TR	0.106	6.5408	2.33	390.97	2807.396	3047.079	92.1%	
R	24	1	RT	0.1441	4.8098	1.67	1328.58	8575.899	8888.642	96.5%	
R	25	2	TR	0.1144	6.0591	1.67	306.59	2674.176	2885.106	92.7%	
R	26	1	RT	0.1472	4.7093	3	1008.41	6213.899	6432.126	96.6%	
R	27	2	TR	0.0825	8.4058	2	1420.5	12288.13	12507.03	98.2%	
R	28	1	RT	0.1804	3.8431	5	835.44	6079.984	6224.639	97.7%	
R	30	2	TR	0.068	10.1886	1	877.93	7346.17	7603.846	96.6%	
R	31	1	RT	0.0752	9.2119	2	1053.25	7003.387	7179.612	97.5%	
R	32	2	TR	0.1408	4.9245	1	754.68	4673.755	4835.1	96.7%	
R	33	1	RT	0.1461	4.7442	2.67	523.86	3989.468	4153.394	96.1%	
R	34	1	RT	0.0557	12.4364	1.67	401.22	3797.156	4077.05	93.1%	
R	35	2	TR	0.1257	5.5146	1	847.73	5288.087	5587.707	94.6%	
R	37	1	RT	0.1293	5.3591	1.33	858.61	5223.571	5464.484	95.6%	
R	38	2	TR	0.1203	5.7633	4	751.32	5142.239	5501.933	93.5%	
		<b>Média</b>		0.109	6.824	2.387	773.343	6048.384	6325.293	95.2%	
		<b>Desvio Padrão</b>		0.029	1.977	1.122	261.616	1968.715	1964.460	2.6%	
		<b>Média Geométrica</b>		0.106	6.570	2.129	729.568	5749.779	6038.982	95.2%	
		<b>Mínimo</b>		0.056	3.843	1.000	306.590	2674.176	2885.106	90.3%	
		<b>Mediana</b>		0.110	6.279	2.330	754.680	6079.984	6224.639	96.1%	
		<b>Máximo</b>		0.180	12.436	5.000	1420.500	12288.134	12507.025	98.6%	
		<b>CV(%)</b>		26.63	28.97	47.01	33.83	32.55	31.06	269.2%	

SYNCHOPHAR – ASSESSORIA E DESENVOLVIMENTO DE PROJETOS CLINICOS S/S LTDA.  
 ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA – SPH 058/08– Atenolol – comprimido simples 100 mg

Atenolol - Teste											
form	volunt	sequência	período	kel	t1/2	tmax	Cmax	ASCo-t	ASCo-inf	%ASC	
T	1	2	RT	0.1193	5.8088	3	1102.1	9587.925	10284.75	93.2%	
T	2	2	RT	0.0694	9.9946	0.67	750.98	4720.589	4873.144	96.9%	
T	3	1	TR	0.1178	5.8821	3	542.54	4114.953	4414.172	93.2%	
T	4	1	TR	0.1282	5.4073	2	1161	8016.393	8458.245	94.8%	
T	5	2	RT	0.0695	9.9734	3	463.65	5005.81	5173.581	96.8%	
T	6	2	RT	0.074	9.3678	3	515.97	5356.77	5499.217	97.4%	
T	9	1	TR	0.1244	5.5725	3	897.16	5788.901	6103.886	94.8%	
T	10	1	TR	0.1163	5.9589	3	733.42	5689.03	6060.33	93.9%	
T	12	2	RT	0.0928	7.4656	2.67	706.3	5523.839	6301.371	87.7%	
T	14	1	TR	0.0715	9.6973	3	687.88	6898.206	7129.885	96.8%	
T	16	2	RT	0.1021	6.7868	3	511.62	4093.801	4513.649	90.7%	
T	17	1	TR	0.1045	6.6304	1.67	626.2	4601.432	5044.322	91.2%	
T	18	2	RT	0.1202	5.7683	4	759.39	6782.556	7267.974	93.3%	
T	19	1	TR	0.1331	5.2072	1.67	1210.11	5944.433	6218.187	95.6%	
T	20	2	RT	0.1147	6.0453	3.5	462.46	4060.802	4374.775	92.8%	
T	21	1	TR	0.1361	5.0916	1.33	684.87	5096.945	5325.466	95.7%	
T	22	2	RT	0.0655	10.5744	3.5	352.23	3581.945	3753.571	95.4%	
T	23	1	TR	0.1075	6.449	1.33	403.95	2671.302	2893.852	92.3%	
T	24	2	RT	0.1375	5.0429	2.67	1041.71	7695.129	8030.304	95.8%	
T	25	1	TR	0.1104	6.2802	2	343.06	2503.437	2713.912	92.2%	
T	26	2	RT	0.1405	4.935	3	625.89	4536.448	4719.137	96.1%	
T	27	1	TR	0.0717	9.6691	1.67	838.58	7456.432	7695.667	96.9%	
T	28	2	RT	0.1797	3.8568	5	837.8	6117.888	6261.835	97.7%	
T	30	1	TR	0.0861	8.049	2	1371.28	9293.878	9418.477	98.7%	
T	31	2	RT	0.0802	8.6404	1.33	1123.8	7163.328	7301.819	98.1%	
T	32	1	TR	0.152	4.5609	1.67	822.86	5265.789	5414.167	97.3%	
T	33	2	RT	0.1402	4.9443	1.67	438.35	3184.598	3330.755	95.6%	
T	34	2	RT	0.0646	10.7317	1.67	505.37	4428.784	4641.359	95.4%	
T	35	1	TR	0.1435	4.8319	1.67	845.76	6420.477	6659.929	96.4%	
T	37	2	RT	0.0597	11.618	1	680.54	4518.057	4767.8	94.8%	
T	38	1	TR	0.1295	5.3515	2.67	682.04	5769.327	6108.416	94.4%	
<b>Média</b>				0.108	6.974	2.399	733.189	5544.813	5830.773	94.9%	
<b>Desvio Padrão</b>				0.031	2.191	0.963	266.379	1740.990	1792.100	2.4%	
<b>Média Geométrica</b>				0.104	6.666	2.201	687.846	5278.059	5563.368	94.9%	
<b>Mínimo</b>				0.060	3.857	0.670	343.060	2503.437	2713.912	87.7%	
<b>Mediana</b>				0.115	6.045	2.670	687.880	5356.770	5499.217	95.4%	
<b>Máximo</b>				0.180	11.618	5.000	1371.280	9587.925	10284.748	98.7%	
<b>CV(%)</b>				28.50	31.42	40.13	36.33	31.40	30.74	255.9%	

SYNCHOPHAR – ASSESSORIA E DESENVOLVIMENTO DE PROJETOS CLINICOS S/S LTDA.  
 ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA – SPH 058/08– Atenolol – comprimido simples 100 mg

Concentrações individuais Formulação Teste													
tempo (h)	Vol 01	Vol 02	Vol 03	Vol 04	Vol 05	Vol 06	Vol 09	Vol 10	Vol 12	Vol 14	Vol 16	Vol 17	Vol 18
0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
0.33	125.840	120.070	17.840	17.810	44.100	0.000	14.480	20.260	13.400	29.990	35.840	97.450	46.410
0.67	405.320	750.980	117.500	279.440	281.330	137.400	138.010	231.600	115.010	108.580	110.120	360.740	184.480
1	487.100	728.610	236.310	422.090	289.970	457.100	320.460	575.320	342.790	365.630	209.550	563.480	508.300
1.33	506.770	592.030	322.280	571.080	268.260	481.380	382.100	605.170	441.890	456.970	304.350	492.290	572.780
1.67	595.250	537.710	363.120	783.840	242.710	419.940	440.580	576.160	465.170	466.650	373.640	626.200	664.700
2	918.480	583.750	333.150	1161.000	307.220	437.090	531.160	630.040	568.730	526.690	415.160	466.230	668.060
2.33	921.120	536.300	339.150	1047.990	407.770	466.360	622.020	604.840	636.610	548.640	406.380	428.640	712.000
2.67	1024.870	466.530	410.400	1031.630	452.100	469.950	621.070	711.200	706.300	616.140	486.630	406.470	682.260
3	1102.100	448.470	542.540	920.050	463.650	515.970	897.160	733.420	577.650	687.880	511.620	413.470	734.130
3.5	1073.710	390.830	483.290	871.090	401.680	473.220	660.500	573.880	553.700	610.230	399.160	423.050	757.900
4	1046.800	310.510	445.160	836.650	371.850	405.920	678.210	534.580	471.320	571.300	351.750	384.390	759.390
5	855.560	306.230	383.180	680.670	318.050	313.390	609.790	538.290	401.160	428.710	308.090	342.060	634.430
6	702.730	254.870	308.070	559.980	267.430	263.770	378.240	346.110	352.630	340.530	285.420	306.360	509.320
8	544.710	187.790	212.940	411.630	210.210	210.700	279.430	284.880	288.780	294.220	206.360	239.810	342.540
10	393.380	145.430	164.790	318.390	149.860	181.970	211.730	222.000	246.640	253.770	168.770	175.780	280.040
14	240.580	81.180	100.100	200.870	112.720	117.210	168.320	127.360	153.090	172.180	116.390	109.190	149.580
18	150.950	49.840	65.720	105.300	95.780	89.810	78.300	89.160	95.940	109.760	77.460	79.610	97.060
24	83.150	31.040	35.260	56.640	60.630	61.610	39.180	43.190	72.190	74.210	42.880	46.300	58.330
48	0.000	10.580	0.000		11.660	10.540	0.000	0.000	0.000	16.560	0.000	0.000	0.000

SYNCHOPHAR – ASSESSORIA E DESENVOLVIMENTO DE PROJETOS CLINICOS S/S LTDA.  
 ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA – SPH 058/08– Atenolol – comprimido simples 100 mg

Vol 19	Vol 20	Vol 21	Vol 22	Vol 23	Vol 24	Vol 25	Vol 26	Vol 27	Vol 28	Vol 30	Vol 31	Vol 32	Vol 33	Vol 34	Vol 35	Vol 37	Vol 38
0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
12.980	37.900	114.730	31.150	200.140	72.190	50.170	68.870	104.110	27.970	31.670	48.230	336.200	17.360	78.780	241.920	126.350	15.160
207.700	326.130	312.520	91.350	319.130	701.160	154.720	376.590	444.680	106.570	584.490	354.550	674.520	191.190	220.060	443.850	552.240	134.030
592.530	420.750	478.910	69.970	355.200	984.120	212.920	468.910	591.390	253.080	984.110	596.690	744.500	260.630	294.790	582.590	680.540	343.140
923.140	422.070	684.870	67.130	403.950	987.080	302.480	465.830	689.980	422.970	799.430	1123.800	699.330	268.470	456.160	745.620	630.930	444.990
1210.110	413.470	683.690	146.340	369.790	976.240	330.060	453.620	838.580	408.330	1180.920	1025.630	822.860	438.350	505.370	845.760	529.560	562.360
738.990	392.140	605.920	328.390	304.250	986.070	343.060	579.910	793.010	380.470	1371.280	930.780	879.410	398.410	471.010	802.110	485.250	574.570
757.030	378.290	559.280	322.780	291.840	948.580	323.740	593.480	739.050	370.330	1348.780	813.530	773.960	367.630	383.540	757.050	423.270	644.740
660.710	353.090	520.100	313.070	285.680	1041.710	315.250	571.200	722.640	413.650	1147.350	760.950	682.550	332.950	368.530	796.610	387.940	682.040
640.600	410.820	495.500	344.810	239.960	977.000	300.850	625.890	663.280	488.950	1035.300	747.690	648.020	336.920	390.680	815.950	334.450	671.020
633.490	462.460	576.580	352.230	208.500	939.690	252.550	575.420	581.200	662.040	852.770	686.210	593.360	328.460	390.420	736.740	326.130	638.800
582.470	399.880	589.860	318.200	212.330	774.560	252.540	478.000	527.860	761.990	806.320	605.460	513.400	362.900	382.300	607.560	317.890	623.190
443.290	344.970	461.890	325.220	182.810	646.730	207.110	368.220	452.930	837.800	640.150	506.620	418.270	324.140	356.620	536.710	257.170	552.080
401.630	284.420	352.450	286.230	160.590	542.650	174.900	306.760	412.010	646.300	542.860	421.300	344.790	242.230	277.230	418.270	235.920	456.370
270.310	205.330	253.880	180.700	123.630	358.420	120.470	236.200	320.710	367.920	336.810	302.200	228.330	171.050	200.990	344.690	179.240	306.220
231.080	155.640	184.850	130.330	99.380	252.680	79.090	161.800	266.490	294.190	287.780	220.390	160.660	117.730	159.800	234.200	144.390	242.890
119.290	96.980	100.360	70.040	57.480	135.280	48.580	79.720	153.790	107.020	176.000	131.030	73.660	58.400	83.420	128.450	79.380	112.950
71.200	59.790	58.360	44.810	38.640	78.060	34.630	50.990	105.770	57.170	122.330	86.670	45.240	34.340	49.760	68.920	55.250	81.600
36.440	36.000	31.110	28.060	23.920	46.070	23.230	25.660	66.040	25.870	64.870	44.960	22.550	20.490	30.450	34.350	35.330	43.920
0.000	0.000	0.000	11.250	0.000	0.000	0.000	0.000	17.150	0.000	10.730	11.110		0.000	13.730	0.000	14.900	0.000

SYNCHOPHAR – ASSESSORIA E DESENVOLVIMENTO DE PROJETOS CLINICOS S/S LTDA.  
 ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA – SPH 058/08– Atenolol – comprimido simples 100 mg

Concentrações individuais Formulação Referência													
tempo (h)	Vol 01	Vol 02	Vol 03	Vol 04	Vol 05	Vol 06	Vol 09	Vol 10	Vol 12	Vol 14	Vol 16	Vol 17	Vol 18
0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
0.33	204.550	288.130	24.860	36.180	76.170	35.050	64.940	79.360	57.130	126.650	53.060	29.570	79.480
0.67	464.410	895.790	128.010	206.750	283.730	147.480	258.050	425.070	404.000	355.930	290.380	432.390	231.670
1	465.110	1014.570	183.120	355.840	405.480	222.820	459.630	661.480	610.790	526.260	360.690	534.200	423.420
1.33	533.310	1151.440	203.670	431.290	499.560	411.880	456.720	613.910	531.650	746.660	620.020	446.580	493.090
1.67	522.510	997.000	196.140	805.560	494.750	535.090	418.140	537.760	669.380	758.990	495.110	344.490	549.000
2	560.830	788.460	310.070	1022.800	489.260	564.290	450.790	518.730	663.600	799.210	442.680	341.800	582.620
2.33	545.370	737.130	346.310	903.990	490.440	560.470	505.060	642.680	625.790	765.850	508.920	311.240	756.690
2.67	684.400	762.950	511.600	793.270	492.030	547.620	455.540	582.170	649.510	835.710	462.240	334.030	743.610
3	774.270	754.660	703.970	718.540	474.880	594.780	597.330	632.890	596.160	954.520	392.380	359.310	685.970
3.5	794.730	660.530	571.820	669.440	498.820	804.300	513.890	482.170	729.480	761.030	350.010	351.260	670.800
4	928.040	717.170	569.550	624.590	533.690	658.280	583.470	481.140	636.730	643.930	330.500	367.010	626.390
5	690.940	562.120	465.960	582.900	438.490	608.040	475.710	354.480	657.140	550.100	314.650	377.940	590.920
6	614.090	545.380	352.920	469.680	398.520	469.760	312.900	327.890	510.790	493.880	263.410	448.420	538.670
8	477.940	338.640	280.560	340.710	302.140	345.000	229.840	224.210	380.940	373.810	199.840	313.980	342.810
10	360.360	246.560	206.110	260.820	229.890	275.210	189.910	177.630	305.810	285.480	171.690	236.720	254.110
14	212.240	141.880	109.340	158.540	153.450	168.030	124.220	102.300	211.840	191.040	95.870	142.410	153.430
18	143.410	87.820	76.740	108.400	97.690	121.860	63.270	68.280	120.580	123.200	75.500	108.430	90.650
24	74.480	51.660	43.980	56.490	61.330	74.500	30.240	49.800	79.360	70.310	44.380	57.230	48.930
48	11.690	0.000	0.000		13.110	12.250	0.000	0.000	0.000	10.960	0.000	0.000	0.000

SYNCHOPHAR – ASSESSORIA E DESENVOLVIMENTO DE PROJETOS CLINICOS S/S LTDA.  
 ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA – SPH 058/08– Atenolol – comprimido simples 100 mg

Vol 19	Vol 20	Vol 21	Vol 22	Vol 23	Vol 24	Vol 25	Vol 26	Vol 27	Vol 28	Vol 30	Vol 31	Vol 32	Vol 33	Vol 34	Vol 35	Vol 37	Vol 38
0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
56.220	110.140	143.630	127.290	102.510	382.690	84.670	126.220	159.880	153.370	140.790	66.940	295.190	115.000	69.890	73.970	182.950	56.500
176.600	362.940	373.400	197.530	295.460	1026.960	250.210	386.680	901.550	408.860	573.820	393.660	718.650	237.320	246.020	584.970	707.330	225.020
351.400	400.500	622.590	266.510	262.790	1260.750	271.830	703.310	1109.770	450.300	877.930	679.710	754.680	306.620	331.350	847.730	820.690	221.630
557.960	404.450	863.180	330.940	246.930	1217.900	279.880	646.820	1036.720	424.930	843.300	810.240	734.410	374.940	382.560	728.230	858.610	268.360
571.620	416.360	797.910	325.010	241.830	1328.580	306.590	558.030	1039.240	390.760	742.840	930.240	680.520	516.280	401.220	721.760	718.840	315.130
577.160	488.240	737.740	277.330	290.130	1070.050	296.970	473.140	1420.500	367.570	744.320	1053.250	598.820	500.080	399.820	643.000	713.360	326.530
519.520	671.980	637.490	352.470	390.970	992.540	289.310	520.170	1212.300	378.330	835.650	812.770	560.700	519.280	348.230	618.780	687.800	355.590
514.820	649.780	577.420	357.620	362.920	954.800	284.930	797.960	1181.500	417.030	839.840	775.750	543.950	523.860	317.730	555.120	713.710	547.220
556.490	660.950	581.610	437.630	340.240	858.090	280.480	1008.410	1211.050	447.400	725.590	765.300	577.180	492.330	342.300	584.260	672.070	621.450
619.850	647.980	692.980	402.350	275.040	868.450	282.220	863.390	1081.870	436.640	683.630	651.510	492.240	405.060	315.640	506.790	490.530	701.200
643.790	609.660	670.180	434.630	243.640	858.300	287.240	691.200	968.540	519.570	600.610	564.200	421.720	360.670	323.630	457.360	474.840	751.320
547.450	521.650	550.720	381.060	207.030	755.740	222.360	596.600	858.670	835.440	489.890	470.170	390.500	349.870	259.440	404.430	381.820	483.420
465.580	396.150	403.410	321.430	176.670	596.910	177.620	455.970	684.040	692.080	416.670	396.940	287.890	351.440	220.400	331.250	332.850	386.830
330.860	329.680	266.820	238.330	131.800	389.860	129.820	312.750	512.220	414.190	287.910	292.220	196.980	200.050	164.070	268.130	219.240	280.560
255.390	215.520	208.510	169.540	101.390	278.780	103.880	217.170	408.680	243.020	218.340	220.850	146.440	144.830	123.990	195.290	167.830	196.830
141.900	132.450	106.190	79.740	68.380	148.010	51.200	113.960	261.190	120.500	143.850	129.500	78.680	69.550	69.820	101.300	80.510	113.120
79.220	70.300	60.220	50.120	44.870	80.120	35.050	66.060	176.060	59.420	91.450	85.920	45.580	43.640	48.160	63.180	60.450	79.920
47.030	42.530	31.250	26.530	25.400	45.070	24.130	32.120	103.560	26.090	53.110	45.080	22.710	23.950	28.290	37.660	31.160	43.260
10.730	11.020	0.000	11.640	0.000	0.000	0.000	0.000	18.050	0.000	17.530	13.260	0	0.000	15.600	0.000	0.000	0.000





SYNCHOPHAR – ASSESSORIA E DESENVOLVIMENTO DE PROJETOS CLINICOS S/S LTDA.  
ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA – SPH 058/08– Atenolol – comprimido simples 100 mg

12251.1  
1082.68

Solution									
Effect:Level	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
int	6.50867	0.0933121	29	69.7516	0.0000	95	2.045	6.318	
6.7									
sequence:RT	-0.0451187	0.121493	29	-0.371367	0.7131	95	2.045	-0.2936	
0.2034									
sequence:TR	Not estimable								
form:R	0.0556757	0.0474349	29	1.17373	0.2501	95	2.045	-0.04134	
0.1527									
form:T	Not estimable								
period:1	0.0995842	0.0474349	29	2.09939	0.0446	95	2.045	0.002569	
0.1966									
period:2	Not estimable								

Sequential Tests of Model Effects					
Hypothesis	Numer_DF	Denom_DF	F_stat	P_value	
int	1	29	11684.6	0.0000	
sequence	1	29	0.137914	0.7131	
form	1	29	1.5428	0.2242	
period	1	29	4.40742	0.0446	

Sequential Sum of Squares					
Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value
sequence	1	0.0315204	0.0315204	0.137914	0.7131
sequence*subject	29	6.62801	0.228552	6.56007	0.0000
form	1	0.053751	0.053751	1.5428	0.2242
period	1	0.153554	0.153554	4.40742	0.0446
Error	29	1.01036	0.0348399		

Partial Tests of Model Effects					
Hypothesis	Numer_DF	Denom_DF	F_stat	P_value	
int	1	29	11675	0.0000	
sequence	1	29	0.137914	0.7131	
form	1	29	1.37764	0.2501	
period	1	29	4.40742	0.0446	

Partial Sum of Squares					
Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value
sequence	1	0.0315204	0.0315204	0.137914	0.7131
sequence*subject	29	6.62801	0.228552	6.56007	0.0000
form	1	0.0479967	0.0479967	1.37764	0.2501
period	1	0.153554	0.153554	4.40742	0.0446
Error	29	1.01036	0.0348399		

Least squares means									
form	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
R	6.59157	0.0652126	29	101.078	0.0000	90	1.699	6.481	
6.702									
T	6.5359	0.0652126	29	100.225	0.0000	90	1.699	6.425	
6.647									

Differences between means									
form	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
R - T	0.0556757	0.0474349	29	1.17373	0.2501	90	1.699	-0.02492	
0.1363									

Bioequivalence Statistics

SYNCHOPHAR – ASSESSORIA E DESENVOLVIMENTO DE PROJETOS CLINICOS S/S LTDA.  
ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA – SPH 058/08– Atenolol – comprimido simples 100 mg

User-Specified Confidence Level for CI's and Power = 90.0000  
Percent of Reference to Detect for 2-1 Tests and Power = 20.0%  
A.H.Lower = 0.800 A.H.Upper = 1.250

Formulation variable: form

Reference: R LSMean= 6.591574 SE= 0.065213 GeoLSM= 728.927386  
-----

Test: T LSMean= 6.535898 SE= 0.065213 GeoLSM= 689.452918

Difference = -0.0557, Diff\_SE= 0.0474, df= 29.0  
Ratio(%Ref) = 94.5846

	Classical	Westlake
CI 80% = (	88.8792, 100.6562)	( 90.7884, 109.2116)
CI 90% = (	87.2588, 102.5254)	( 88.8549, 111.1451)
CI 95% = (	85.8375, 104.2230)	( 87.2411, 112.7589)

Average bioequivalence shown for confidence=90.00 and percent=20.0.

Two One-Sided T-tests

Prob(< 80%)=0.0007 Prob(> 125%)=0.0000 Max=0.0007 Total=0.0007

Anderson-Hauck Procedure

A.H. p-value = 0.000702

Power of ANOVA for Confidence Level 90.00

Power at 20% = 0.997283

SYNCHOPHAR – ASSESSORIA E DESENVOLVIMENTO DE PROJETOS CLINICOS S/S LTDA.  
ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA – SPH 058/08– Atenolol – comprimido simples 100 mg

Input File: NCA Workbook - [parametrosfarmacocineticos\_atenololSPH58\_08.pwo] (Derived)

Date: 7/28/2009  
Time: 09:44:50

WINNONLIN LINEAR MIXED EFFECTS MODELING / BIOEQUIVALENCE  
Version 5.2.1 Build 2008033011  
Core Version 17Oct2006

Model Specification and User Settings

Dependent variable : AUClast  
Transform : LN  
Fixed terms : int+sequence+form+period  
Random/repeated terms : sequence\*subject  
Maximum iterations : 50  
Convergence Criterion : 1e-010  
Singularity tolerance : 1e-010  
Denominator df option : residual

Class variables and their levels

form : R T  
subject : 1 2 3 4 5 6 9 10 12 14 16 17 18  
19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 30 31 32 33 34 35 37 38  
period : 1 2  
sequence : RT TR

Using method of moments for starting values

Starting estimates of variance parameters:

Var(sequence\*subject) 0.0901128  
Var(Residual) 0.0184222

Diagnostics

Total Observations : 62  
Observations Used : 62  
Obs. Missing Model Terms : 0  
Residual SS : 0.534244  
Residual df : 29  
Residual Variance : 0.0184222

Breakout of variance structure

-----  
Variance Index : 1  
Source : Random  
Type : Variance Components  
Columns : sequence\*subject  
Parameters : Var(sequence\*subject)  
-----

Variance Index : 2  
Source : Assumed  
Type : Identity  
Columns : None  
Parameters : Var(Residual)  
-----

Variance parameter estimation at each iteration:

Objective  
Iteration function Var(sequence\*subject) Var(Residual)  
0 -52.3511 0.0901128 0.0184222

Newton's algorithm converged.

Final variance parameter estimates:

Var(sequence\*subject) 0.0901128  
Var(Residual) 0.0184222  
Intersubject CV 0.307079  
Intrasubject CV 0.136356

REML log(likelihood) -0.94738  
-2\* REML log(likelihood) 1.89476  
Akaike Information Crit. 13.8948  
Schwarz Bayesian Crit. 26.2574

Ordered Final Hessian Eigenvalues:

Estudo: SPH 058/08 Atenolol  
Documento: Relatório Estatístico  
Versão: Final  
Data:30/07/2009

SYNCHOPHAR – ASSESSORIA E DESENVOLVIMENTO DE PROJETOS CLINICOS S/S LTDA.  
ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA – SPH 058/08– Atenolol – comprimido simples 100 mg

43105.6  
1456.83

Solution									
Effect:Level	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
int	8.51957	0.0848368	29	100.423	0.0000	95	2.045	8.346	
8.693									
sequence:RT	0.0318706	0.113267	29	0.281376	0.7804	95	2.045	-0.1998	
0.2635									
sequence:TR	Not estimable								
form:R	0.0832504	0.034493	29	2.41354	0.0223	95	2.045	0.0127	
0.1538									
form:T	Not estimable								
period:1	0.0729315	0.034493	29	2.11438	0.0432	95	2.045	0.002385	
0.1435									
period:2	Not estimable								

Sequential Tests of Model Effects					
Hypothesis	Numer_DF	Denom_DF	F_stat	P_value	
int	1	29	23159.5	0.0000	
sequence	1	29	0.0791727	0.7804	
form	1	29	6.1655	0.0191	
period	1	29	4.47062	0.0432	

Sequential Sum of Squares					
Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value
sequence	1	0.0157275	0.0157275	0.0791727	0.7804
sequence*subject	29	5.76079	0.198648	10.7831	0.0000
form	1	0.113582	0.113582	6.1655	0.0191
period	1	0.0823587	0.0823587	4.47062	0.0432
Error	29	0.534244	0.0184222		

Partial Tests of Model Effects					
Hypothesis	Numer_DF	Denom_DF	F_stat	P_value	
int	1	29	23132.6	0.0000	
sequence	1	29	0.0791727	0.7804	
form	1	29	5.82519	0.0223	
period	1	29	4.47062	0.0432	

Partial Sum of Squares					
Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value
sequence	1	0.0157275	0.0157275	0.0791727	0.7804
sequence*subject	29	5.76079	0.198648	10.7831	0.0000
form	1	0.107313	0.107313	5.82519	0.0223
period	1	0.0823587	0.0823587	4.47062	0.0432
Error	29	0.534244	0.0184222		

Least squares means									
form	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
R	8.65523	0.0592012	29	146.2	0.0000	90	1.699	8.555	
8.756									
T	8.57198	0.0592012	29	144.794	0.0000	90	1.699	8.471	
8.673									

Differences between means									
form	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
R - T	0.0832504	0.034493	29	2.41354	0.0223	90	1.699	0.02464	
0.1419									

Bioequivalence Statistics

SYNCHOPHAR – ASSESSORIA E DESENVOLVIMENTO DE PROJETOS CLINICOS S/S LTDA.  
ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA – SPH 058/08– Atenolol – comprimido simples 100 mg

User-Specified Confidence Level for CI's and Power = 90.0000  
Percent of Reference to Detect for 2-1 Tests and Power = 20.0%  
A.H.Lower = 0.800 A.H.Upper = 1.250

Formulation variable: form

Reference: R LSMean= 8.655226 SE= 0.059201 GeoLSM= 5740.067594  
-----

Test: T LSMean= 8.571976 SE= 0.059201 GeoLSM= 5281.555175

Difference = -0.0833, Diff\_SE= 0.0345, df= 29.0  
Ratio(%Ref) = 92.0121

	Classical	Westlake
CI 80% = (	87.9420, 96.2705)	( 89.3406, 110.6594)
CI 90% = (	86.7733, 97.5672)	( 87.9426, 112.0574)
CI 95% = (	85.7432, 98.7392)	( 86.7744, 113.2256)

Average bioequivalence shown for confidence=90.00 and percent=20.0.

Two One-Sided T-tests

Prob(< 80%)=0.0002 Prob(> 125%)=0.0000 Max=0.0002 Total=0.0002

Anderson-Hauck Procedure

A.H. p-value = 0.000172

Power of ANOVA for Confidence Level 90.00

Power at 20% = 0.999976



SYNCHOPHAR – ASSESSORIA E DESENVOLVIMENTO DE PROJETOS CLINICOS S/S LTDA.  
 ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA – SPH 058/08– Atenolol – comprimido simples 100 mg

Ordered Final Hessian Eigenvalues:

49546.4  
 1672.06

Solution

Effect:Level	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
--------------	----------	----------	----------	--------	---------	------	--------	----------	----------

int	8.57742	0.081962	29	104.651	0.0000	95	2.045	8.41	
sequence:RT	0.0272112	0.109432	29	0.248659	0.8054	95	2.045	-0.1966	
sequence:TR	Not estimable								
form:R	0.0798654	0.0333127	29	2.39745	0.0232	95	2.045	0.01173	
form:T	Not estimable								
period:1	0.0671545	0.0333127	29	2.01588	0.0532	95	2.045	-0.0009777	
period:2	Not estimable								

Sequential Tests of Model Effects

Hypothesis	Numer_DF	Denom_DF	F_stat	P_value
int	1	29	25105	0.0000
sequence	1	29	0.0618315	0.8054
form	1	29	6.0701	0.0199
period	1	29	4.06378	0.0532

Sequential Sum of Squares

Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value
sequence	1	0.011465	0.011465	0.0618315	0.8054
sequence*subject	29	5.37729	0.185424	10.7911	0.0000
form	1	0.104303	0.104303	6.0701	0.0199
period	1	0.069828	0.069828	4.06378	0.0532
Error	29	0.498308	0.017183		

Partial Tests of Model Effects

Hypothesis	Numer_DF	Denom_DF	F_stat	P_value
int	1	29	25076.4	0.0000
sequence	1	29	0.0618315	0.8054
form	1	29	5.74775	0.0232
period	1	29	4.06378	0.0532

Partial Sum of Squares

Hypothesis	DF	SS	MS	F_stat	P_value
sequence	1	0.011465	0.011465	0.0618315	0.8054
sequence*subject	29	5.37729	0.185424	10.7911	0.0000
form	1	0.0987637	0.0987637	5.74775	0.0232
period	1	0.069828	0.069828	4.06378	0.0532
Error	29	0.498308	0.017183		

Least squares means

form	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
------	----------	----------	----------	--------	---------	------	--------	----------	----------

R	8.70447	0.0571949	29	152.19	0.0000	90	1.699	8.607	
T	8.6246	0.0571949	29	150.793	0.0000	90	1.699	8.527	

Differences between means

form	Estimate	StdError	Denom_DF	T_stat	P_value	Conf	T_crit	Lower_CI	Upper_CI
------	----------	----------	----------	--------	---------	------	--------	----------	----------

R - T	0.0798654	0.0333127	29	2.39745	0.0232	90	1.699	0.02326	
-------	-----------	-----------	----	---------	--------	----	-------	---------	--

Bioequivalence Statistics

Estudo: SPH 058/08 Atenolol  
 Documento: Relatório Estatístico  
 Versão: Final  
 Data:30/07/2009



SYNCHOPHAR – ASSESSORIA E DESENVOLVIMENTO DE PROJETOS CLINICOS S/S LTDA.  
ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA – SPH 058/08– Atenolol – comprimido simples 100 mg

User-Specified Confidence Level for CI's and Power = 90.0000  
Percent of Reference to Detect for 2-1 Tests and Power = 20.0%  
A.H.Lower = 0.800 A.H.Upper = 1.250

Formulation variable: form

Reference: R LSMean= 8.704469 SE= 0.057195 GeoLSM= 6029.797454

-----  
Test: T LSMean= 8.624603 SE= 0.057195 GeoLSM= 5566.953665

Difference = -0.0799, Diff\_SE= 0.0333, df= 29.0  
Ratio(%Ref) = 92.3241

	Classical		Westlake	
CI 80% = (	88.3769,	96.4475)	(	89.7339, 110.2661)
CI 90% = (	87.2423,	97.7018)	(	88.3775, 111.6225)
CI 95% = (	86.2419,	98.8351)	(	87.2434, 112.7566)

Average bioequivalence shown for confidence=90.00 and percent=20.0.

Two One-Sided T-tests

Prob(< 80%)=0.0001 Prob(> 125%)=0.0000 Max=0.0001 Total=0.0001

Anderson-Hauck Procedure

A.H. p-value = 0.000088

Power of ANOVA for Confidence Level 90.00

Power at 20% = 0.999987