

**Bioequivalência entre duas formulações de bromidrato de galantamina****Bioequivalence between two formulations of galantamine hydrobromide**

DOI:10.34119/bjhrv3n5-009

Recebimento dos originais:08/08/2020

Aceitação para publicação:02/09/2020

**Douglas Costa Morais**

Master of Business Administration em Gestão Executiva

Instituição: Aché Laboratórios Farmacêuticos

Endereço: Rod. Presidente Dutra Km 222,2. Guarulhos, SP, CEP 7034-904

E-mail: douglas.morais@ache.com.br

**Cristiane Cremiude Ribeiro Fernandes**

Especialista em Medicina Farmacêutica

Instituição: Aché Laboratórios Farmacêuticos

Endereço: Rod. Presidente Dutra Km 222,2. Guarulhos, SP, CEP 7034-904

E-mail: cristiane.ribeiro@ache.com.br

**Tatiane Amaral Pan**

Master of Business Administration em Gestão em Saúde

Instituição: Aché Laboratórios Farmacêuticos

Endereço: Rod. Presidente Dutra Km 222,2. Guarulhos, SP, CEP 7034-904

E-mail: tatiane.pan@ache.com.br

**Meirenice Oliveira da Silva**

Graduada em Farmácia

Instituição: Aché Laboratórios Farmacêuticos

Endereço: Rod. Presidente Dutra Km 222,2. Guarulhos, SP, CEP 7034-904

E-mail: meirenice.silva@ache.com.br

**Stevin Parreira Zung**

Doutor em Ciências da Saúde

Instituição: Aché Laboratórios Farmacêuticos

Endereço: Rod. Presidente Dutra Km 222,2. Guarulhos, SP, CEP 7034-904

E-mail: stevin.zung@ache.com.br

**Karini Bruno Bellorio**

Mestre em Química

Instituição: Instituto de Ciências Farmacêuticas de Estudos e Pesquisas (ICF)

Endereço: Av. Rio Verde, Qd. 06, Lt. 01 a 07, Cidade Vera Cruz, Aparecida de Goiânia,  
GO. CEP: 74935-530

E-mail : karini.bellorio@icf.com.br

**RESUMO**

**Objetivo:** Avaliar comparativamente o perfil farmacocinético do bromidrato de galantamina presente no medicamento teste (8 mg de bromidrato de galantamina em cápsula gelatinosa dura de liberação prolongada, Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.) e do medicamento de referência (8 mg de bromidrato de galantamina em cápsula gelatinosa dura de liberação prolongada, Janssen Ortho LLC). **Métodos:** Foram realizados dois estudos de bioequivalência, um em estado de jejum e outro pós-prandial. Ambos os estudos foram realizados em desenho cruzado, randomizado, aberto, dois períodos, com participantes de pesquisa saudáveis (n = 74 participantes idade: 18-50 anos) após administração de dose única dos medicamentos teste e referência. Para concluir pela equivalência farmacocinética entre os tratamentos, a razão das médias geométricas dos parâmetros farmacocinéticos deveria estar compreendida entre 80% e 125%, assim como o intervalo de confiança de 90%. **Resultados:** Os valores médios obtidos para os parâmetros farmacocinéticos  $C_{m\acute{a}x}$  e  $ASC_{0-t}$ , tanto para o estudo em jejum quanto para o estudo conduzido sob alimentação padronizada, estavam dentro da faixa determinada para conclusão de bioequivalência ( $C_{m\acute{a}x}$  106,65% - 120,14% para o estudo em jejum e 101,41% - 112,40% para o estudo pós-prandial e  $ASC_{0-t}$  91,96% - 99,23% no estudo em jejum e 93,88% - 101,31% no estudo alimentado). O poder do teste foi de 100% em todos os casos e os intervalos de confiança estão dentro dos limites de aceitação de bioequivalência. **Conclusões:** Considerando os resultados obtidos, foi possível observar que os medicamentos avaliados são bioequivalentes tanto em jejum quanto em condição pós-prandial e, portanto, intercambiáveis na prática médica.

**Palavras-chaves:** Galantamina, Doença de Alzheimer, Equivalência Terapêutica.

**ABSTRACT**

**Objective:** To comparatively evaluate the pharmacokinetic profile of galantamine hydrobromide present in the test drug (8 mg of galantamine hydrobromide in extended-release hard gelatinous capsule, Aché Laboratórios Farmaceuticos S.A.) and the reference drug (8 mg of galantamine hydrobromide in extended-release hard gelatinous capsule, Janssen Ortho LLC). **Methods:** Two bioequivalence studies were carried out, one in fasting state and the other post-prandial. Both studies were conducted in a cross-sectional, randomized, open-ended design with healthy research participants (n = 74 participants age: 18-50 years) after single dose administration of the test and reference drugs. To conclude the pharmacokinetic equivalence between the treatments, the ratio of the geometric means of the pharmacokinetic parameters should be between 80% and 125%, as well as the 90% confidence interval. **Results:** The mean values obtained for the pharmacokinetic parameters  $C_{max}$  and  $ASC_{0-t}$ , both for the fasting study and for the study conducted under standardized feeding, were within the range determined for the conclusion of bioequivalence ( $C_{max}$  106.65% - 120.14% for the fasting study and 101.41% - 112.40% for the post-prandial study and  $ASC_{0-t}$  91.96% - 99.23% for the fasting study and 93.88% - 101.31% for the feeding study). The power of the test was 100% in all cases and the confidence intervals are within the limits of acceptance of bioequivalence. **Conclusions:** Considering the results obtained, it was possible to observe that the drugs evaluated are bioequivalent both in fasting and in post-prandial condition and, therefore, interchangeable in medical practice.

**Keywords:** Galantamine, Alzheimer's disease, Therapeutic Equivalence.

## 1 INTRODUÇÃO

A expectativa de vida tem crescido cada vez mais ao redor do mundo e no Brasil. Assim, diversas doenças comumente encontradas na população geriátrica têm apresentado um número crescente de casos.

Dentre as doenças que acometem essa população pode-se destacar a doença de Alzheimer (DA), a principal causa de declínio cognitivo em idosos, representando mais da metade dos casos de demência. A idade é o principal fator de risco: sua prevalência passa de 0,7% aos 60 a 64 anos de idade para cerca de 40% nos grupos etários de 90 a 95 anos. Isso revela a magnitude do problema no Brasil, onde já vivem cerca de 28 milhões de indivíduos com mais de 60 anos<sup>1,2</sup>.

A DA é uma afecção neurodegenerativa progressiva e irreversível de aparecimento insidioso, que acarreta perda da memória e diversos outros distúrbios cognitivos, com grande comprometimento funcional para o idoso e também para os cuidadores. Em geral, a DA de acometimento tardio, de incidência a partir de 60 anos de idade, enquanto que a DA de acometimento precoce, de incidência ao redor de 40 anos, mostra recorrência familiar. A DA de acometimento tardio e a DA de acometimento precoce são uma mesma e indistinguível unidade clínica e nosológica<sup>3</sup>.

O tratamento da DA deve ser multidisciplinar, contemplando os diversos sinais e sintomas da doença e suas peculiaridades de condutas. O objetivo do tratamento medicamentoso é propiciar uma evolução mais lenta ou mesmo uma estabilização do comprometimento cognitivo, do comportamento e da realização das atividades da vida diária (ou modificar as manifestações da doença), com um mínimo de efeitos adversos<sup>4</sup>.

De acordo com o Ministério da Saúde, dentre as possibilidades de tratamento para a DA está a galantamina, recomendada para os estágios leve a moderado da doença<sup>4</sup>. A galantamina é um inibidor da acetilcolinesterase específico, competitivo e reversível. É também um modulador alostérico nos receptores colinérgicos nicotínicos, potenciando a neurotransmissão nicotínica colinérgica. Estudos iniciais demonstraram benefícios cognitivos e globais moderados para pacientes com DA e, recentemente, vários estudos clínicos multicêntricos foram publicados com resultados positivos<sup>5</sup>. Adicionalmente, de acordo com seu registro no país, também possui indicação para a demência mista, sendo o único anticolinesterásico com tal indicação.

O objetivo deste estudo foi comparar, em voluntários sadios de ambos os sexos, sob a condição de jejum e pós-prandial, a bioequivalência de uma formulação de bromidrato de

galantamina 8 mg, fabricado por Aché Laboratórios Farmacêuticos S/A Brasil, com uma formulação de bromidrato de galantamina 8 mg (Reminyl® ER) fabricada pela Janssen Ortho LLC.

## 2 MÉTODOS

Os estudos foram conduzidos conforme os princípios, diretrizes e normas de pesquisa envolvendo seres humanos vigentes no Brasil. O protocolo clínico e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa ligado ao centro responsável pelo estudo.

As etapas clínica, analítica e estatística de ambos estudos foram realizadas pelo Instituto de Ciências Farmacêuticas de Estudos e Pesquisas (ICF) localizado nas cidades de Goiânia e Aparecida de Goiânia, Goiás, Brasil.

Para a realização do estudo em jejum, foram selecionados 28 voluntários sadios de ambos os sexos, dos quais 27 finalizaram o estudo, com idades entre 18 e 47 anos (média 28,07), altura média de 1,65m, peso médio de 63,24 kg, e Índice de Massa Corpórea (IMC) média de 23,19 kg/m<sup>2</sup>. Para a realização do estudo pós-prandial foram selecionados 48 voluntários de ambos os sexos, dos quais 47 finalizaram o estudo, com idades entre 19 e 47 anos (média 30 anos), altura média de 1,69 m, peso médio de 70,90 kg e IMC média de 24,73 kg/m<sup>2</sup>. Não houve restrições quanto ao grupo étnico em ambos os estudos.

Após terem sido informados a respeito de todos os aspectos relevantes dos estudos clínicos e terem assinado o TCLE, os voluntários foram avaliados quanto aos critérios de elegibilidade e realizaram as seguintes avaliações clínicas e exames laboratoriais previstos nos Protocolos Clínicos: sinais vitais, exame físico, teste de detecção de álcool, teste de detecção de drogas, eletrocardiograma de 12 derivações, hemograma completo, exames bioquímicos, exames sorológicos para Hepatite B, Hepatite C, HIV e exame de  $\beta$ HCG para as mulheres, exame de urina tipo I e exame de fezes. Todos os voluntários participantes dos estudos foram considerados elegíveis e sadios de acordo com esses critérios e avaliações.

O medicamento teste de ambos estudos foi o bromidrato de galantamina 8 mg cápsula gelatinosa dura de liberação prolongada, com número de lote 1403218 e o medicamento referência utilizado foi o Reminyl® ER (bromidrato de galantamina) 8 mg cápsula gelatinosa dura de liberação prolongada da Janssen Ortho LLC (importado e embalado pela Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.), com número de lote UCL137.

O objetivo de ambos estudos foi de verificar se o medicamento teste era bioequivalente ao medicamento referência Reminyl® ER, quando administrados nas mesmas doses e em estado de jejum e após alimentação padronizada.

Cada estudo foi realizado através de um desenho aberto, randomizado, prospectivo, em dose única, em dois períodos, cruzados e com um período de *washout* de sete dias. No estudo jejum os voluntários ficaram em jejum por pelo menos 8 horas durante a noite e receberam, a partir das 07:00 horas do dia seguinte uma dose única de 8 mg de bromidrato de galantamina de uma das duas formulações, acompanhado por 200 ml de água não gasosa. No estudo alimentado, os voluntários também permaneceram em jejum por pelo menos 8 horas durante a noite. No dia seguinte receberam um café da manhã padronizado, 30 minutos antes da administração do medicamento, que foi realizada a partir das 07:00 horas, em dose única de 8 mg de bromidrato de galantamina de uma das duas formulações, acompanhado por 200 ml de água não gasosa.

No estudo em jejum foram realizadas coletas de sangue antes (pré-dose) e 00:30; 01:00; 01:30; 02:00; 02:30; 03:00; 03:30; 04:00; 04:30; 04:45; 05:00; 05:15; 05:30; 06:00; 06:30; 07:00; 08:00; 10:00; 12:00; 16:00; 24:00; 36:00 e 48:00 horas após a administração do medicamento. Já no estudo pós-prandial foram realizadas coletas de sangue antes (pré-dose) e 00:30; 01:00; 01:30; 02:00; 02:30; 03:00; 03:30; 04:00; 04:30; 04:45; 05:00; 05:15; 05:30; 06:00; 06:30; 07:00; 07:30; 08:00; 10:00; 12:00; 16:00; 24:00; 36:00 e 48:00 horas após a administração do medicamento.

Para ambos os estudos, as coletas das amostras de sangue foram feitas através de cateter intravenoso heparinizado introduzido em veia superficial do voluntário utilizando tubos de 7,5ml contendo o anticoagulante EDTA K3 e identificados conforme descrito no protocolo clínico. Os sinais vitais dos voluntários foram registrados na pré-dose e 02:00; 03:00; 04:00; 05:00; 06:00; 08:00; 12:00; 24:00; 36:00 e 48:00 horas após a administração do medicamento.

O processamento das amostras foi igual para ambos os estudos. Logo após a realização das coletas, todos os tubos de ensaios referentes a um mesmo tempo de coleta foram entregues ao Laboratório de Processamento de Amostras Biológicas, situado na unidade clínica do ICF, onde foram centrifugados a 3000 rpm durante 5 minutos, a aproximadamente 4°C.

Após centrifugação, o plasma foi separado do sedimento e distribuído em tubos de armazenamento através de pipetas apropriadas, e identificados conforme descrito no

Protocolo Clínico. Dois tubos de armazenamento com aproximadamente 2,0 ml de plasma cada foram congelados em freezer (-20°C), e mantidos nessa temperatura até o momento da análise.

Para a quantificação da galantamina em plasma, foi realizada a extração líquido-líquido (ELL) e a análise por cromatografia líquida de alta eficiência em fase reversa com detecção por espectrometria de massa (HPLC – MS/MS), utilizando a codeína como padrão interno. O método foi devidamente validado com faixa de linearidade de 500 pg/ml a 100000 pg/ml para a galantamina. O parâmetro de detecção empregado foi a razão m/z entre íons precursor e produto, e o de quantificação foi a razão das áreas dos picos cromatográficos do analito e do padrão interno.

A análise cromatográfica foi realizada em um HPLC 1200 Series com coluna ACE 5 C18 100x4,6 mm, com fluxo de 1000 µL/min. A coluna foi operada à temperatura de 40°C e o autoinjeter à temperatura de 15°C, com volume de injeção de 10 µL e o tempo total de corrida fixado em 1,40 minutos. A fase móvel utilizada foi metanol + tampão acetato de amônio 2 mM + 0,025% de ácido fórmico (70:30). O espectrômetro de massas operou em modo de ionização por eletrospray positivo (ESI+). O método desenvolvido foi utilizado para quantificação do ativo em ambos estudos.

As análises farmacocinéticas e estatísticas foram realizadas através do software Phoenix WinNonlin e Microsoft Excel. Os parâmetros farmacocinéticos foram obtidos das curvas de concentração plasmática do fármaco *versus* o tempo e analisados estatisticamente para determinação da bioequivalência.

A área sob a curva de concentração plasmática *versus* tempo foi calculada pelo método dos trapezoides, do tempo zero ao tempo t ( $AUC_{0-t}$ ), onde t é o tempo relativo à última concentração determinada acima do limite inferior de quantificação. A área sob a curva de concentração plasmática *versus* tempo foi calculada do tempo zero ao tempo infinito ( $AUC_{0-inf}$ ), onde  $AUC_{0-inf} = AUC_{0-t} + C_t/lz$ , onde  $C_t$  é a última concentração do fármaco determinada acima do limite inferior de quantificação e lz é a constante de eliminação da fase terminal. Considerou-se que a  $AUC_{0-t}$  devia ser igual ou superior a 80% da  $AUC_{0-inf}$ . O pico de concentração máxima ( $C_{max}$ ) do fármaco e/ou metabólito e o tempo para atingir este pico ( $T_{max}$ ) foram obtidos diretamente sem interpolação dos dados. A meia-vida de eliminação ( $t_{1/2\beta}$ ) do fármaco também foi determinada, embora não foi submetida ao tratamento estatístico para a verificação da bioequivalência. Os parâmetros primários utilizados para a comparação entre as formulações foram  $AUC_{(0-t)}$  e  $C_{max}$ .

Foi construído um Intervalo de Confiança (IC) de 90% para a diferença das médias dos dados transformados dos medicamentos teste e referência, para os parâmetros  $ASC_{0-t}$  e  $C_{máx}$ . O antilogaritmo do IC obtido constituiu o intervalo com 90% de confiança para a razão das médias geométricas dos parâmetros primários. Os medicamentos são considerados bioequivalentes se os extremos do intervalo de confiança construído para as médias geométricas forem maiores do que 80% e menores que 125%.

### 3 RESULTADOS

Tanto o medicamento teste quanto o medicamento referência sob a forma de cápsula gelatinosa dura de liberação prolongada foram bem tolerados nas doses administradas em ambos os estudos. Nenhum evento adverso sério foi observado.

As curvas médias ( $\pm$  DP) dos perfis das concentrações plasmáticas *versus* o tempo, apresentadas na Figura 1 e Figura 2, mostraram-se semelhantes para ambas as formulações teste e referência quando administradas em jejum e após alimentação padronizada.

Figura 1 – Curva média da concentração plasmática versus tempo do bromidrato de galantamina após a administração oral da formulação teste (tratamento B) e referência (tratamento A), estudo em jejum.

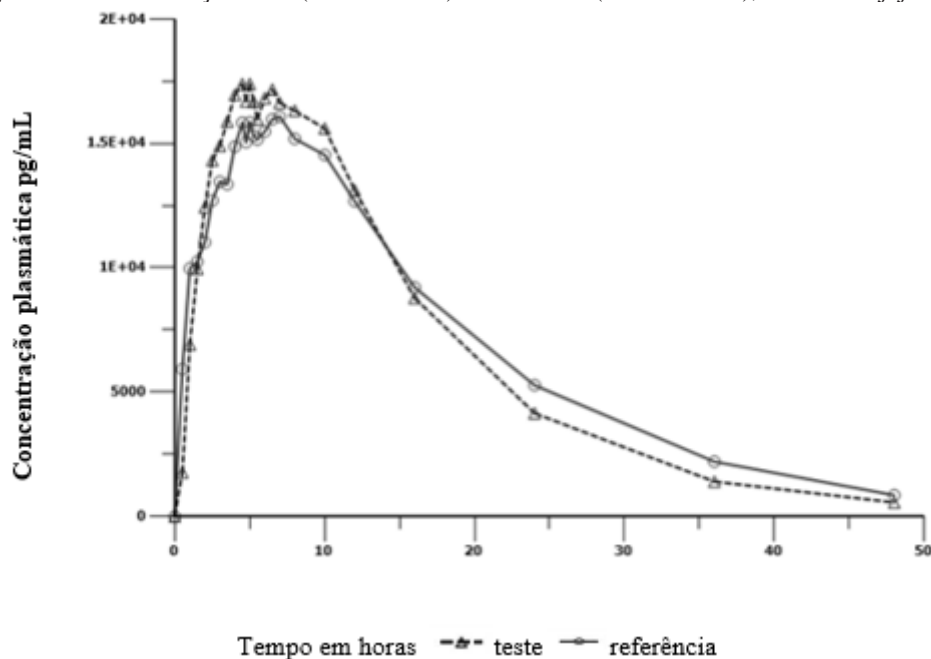
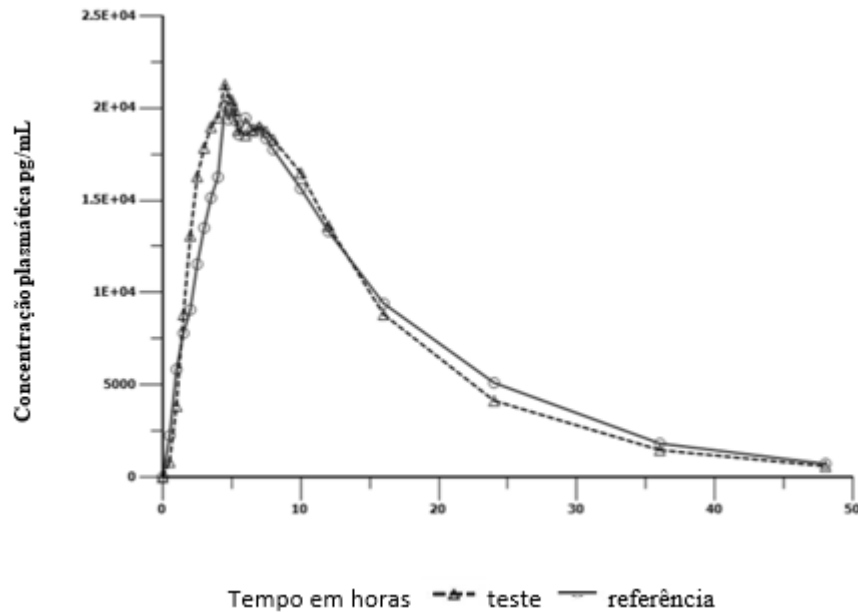


Figura 2 – Curva média da concentração plasmática versus tempo do bromidrato de galantamina após a administração oral da formulação teste (tratamento B) e referência (tratamento A), quando administradas após alimentação padronizada



As medidas centrais e de dispersão para os parâmetros farmacocinéticos de ambas formulações, administradas em jejum e pós-prandial, estão demonstradas na Tabela 1.

Tabela 1 - Média dos parâmetros determinantes e não determinantes da bioequivalência do bromidrato de galantamina das formulações teste e referência, estudo em jejum e estudo após alimentação padronizada.

Parâmetros Farmacocinéticos	Teste (bromidrato de galantamina 8mg)		Referência (Reminyl® ER)	
	Média	DP	Média	DP
<b>Estudo em jejum</b>				
$C_{m\acute{a}x}$ (pg/mL)	20442,282	5099,23	17821,073	3435,97
$ASC_{0-t}$ (hr*pg/mL)	309545,289	88376,63	323376,128	89801,28
$ASC_{0-inf}$ (hr*pg/mL)	319467,933	90334,73	340751,594	100957,80
$T_{m\acute{a}x}$ (hr)	4,870	1,99	5,333	1,82
% $ASC_{Extrap}$ (%)	3,199	1,45	4,733	2,26
$T_{1/2}$ (hr)	7,954	1,81	9,536	1,35
$K_{el}$ (1/hr)	0,092	0,02	0,074	0,01
<b>Estudo Alimentado</b>				
Parâmetros Farmacocinéticos	Média	DP	Média	DP
$C_{m\acute{a}x}$ (pg/mL)	24471,267	6871,37	23027,806	7224,24
$ASC_{0-t}$ (hr*pg/mL)	326490,611	81445,90	332995,873	76127,47



ASC <sub>0-inf</sub> (hr*pg/mL)	338643,045	83175,17	346290,635	77995,96
T <sub>máx</sub> (hr)	4,856	1,79	5,590	1,967
%ASC <sub>Extrap</sub> (%)	3,639	2,25	3,872	1,87
T <sub>1/2</sub> (hr)	8,081	1,99	8,615	1,62
K <sub>el</sub> (1/hr)	0,091	0,02	0,083	0,01

A Razão das médias dos medicamentos teste e referência (T/R) calculada pelo método dos mínimos quadrados, intervalo de confiança (IC-90%) e os respectivos intervalos de confiança para a análise da bioequivalência foi de 113,20% (106,65% - 120,14%) para C<sub>máx</sub>, 95,53% (91,96% - 99,23%) para ASC<sub>0-t</sub> e 93,98% (90,66% - 97,43%) para ASC<sub>0-inf</sub> no estudo em jejum e 106,76% (101,41% - 112,40%) para C<sub>máx</sub>, 97,52% (93,88% - 101,31%) para ASC<sub>0-t</sub> e 97,32% (93,89% - 100,87%) para ASC<sub>0-inf</sub>, para o estudo alimentado

O coeficiente de variação intra-sujeito (CV-intra) foi de 12,85% para C<sub>máx</sub>, 8,19% para ASC<sub>0-t</sub> e 7,74% para ASC<sub>0-inf</sub>, no estudo em jejum e 14,92% para C<sub>máx</sub>, 11,03% para ASC<sub>0-t</sub> e 10,38% para ASC<sub>0-inf</sub>, no estudo alimentado. Poder do teste a posteriori (T/R) foi igual a 100,00% em todos os parâmetros.

#### 4 DISCUSSÃO

As taxas de incidência de DA aumentam exponencialmente com a idade. No Brasil, um estudo utilizando amostra de idosos de base comunitária demonstrou que a taxa de prevalência de demência na população com mais dos 65 anos foi de 7,1%, sendo que a DA foi responsável por 55% dos casos. A taxa de incidência foi de 7,7 por 1.000 pessoas/ano no estado de São Paulo e de 14,8 por 1.000 pessoas/ano no estado do Rio Grande do Sul<sup>4</sup>.

Considerando a prevalência de demência no Brasil e a população de idosos de aproximadamente 20 milhões de pessoas<sup>2</sup>, a estimativa de demência na população brasileira é de 1,1 milhão. Uma revisão sistemática recente encontrou taxas de demência na população brasileira variando de 5,1% a 17,5%, sendo a DA a causa mais frequente<sup>4</sup>.

Assim, fica demonstrado que é de suma importância que haja, no mercado brasileiro, medicamentos como a galantamina que são utilizados no tratamento da DA e da demência mista.

A biodisponibilidade de uma forma farmacêutica refere-se à extensão e velocidade de absorção do princípio ativo. Duas formas farmacêuticas são consideradas

bioequivalentes quando não há diferenças significativas em relação à sua biodisponibilidade.

Neste estudo, duas formulações de bromidrato de galantamina foram avaliadas em condições de jejum e após alimentação padronizada. A metodologia bionalítica empregada para validar o método de determinação da galantamina em plasma humano por HPLC-MS/MS, usando codeína como padrão interno, foi validada quanto ao efeito matriz, efeito residual, seletividade, recuperação, linearidade, precisão, exatidão, precisão e estabilidades, atendendo aos requisitos da Resolução RDC nº 27, de 17 de maio de 2012<sup>6</sup>.

Conforme apresentado, os intervalos de confiança obtidos para os parâmetros farmacocinéticos da galantamina determinantes da bioequivalência ( $C_{\text{máx}}$  e  $ASC_{0-t}$ ) das duas formulações de bromidrato de galantamina 8 mg, se mostraram dentro dos limites de equivalência pré-estabelecidos pela ANVISA (80-125%) na Resolução RE nº 1170 de 19 de abril de 2006<sup>7</sup>.

## 5 CONCLUSÕES

Considerando os resultados obtidos nos estudos, conclui-se que os produtos Teste (bromidrato de galantamina 8 mg – Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.) e Referência (Reminyl® ER 8 mg – Janssen Ortho LLC), ambos sob a forma de cápsula gelatinosa dura de liberação prolongada, são bioequivalentes e, portanto, intercambiáveis na prática clínica, em condições de jejum e após alimentação padronizada.

**REFERÊNCIAS**

1. FORLENZA, O.V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. Archives of Clinical Psychiatry 2005;32(3):137-148.
2. SOCIEDADE BRASILEIRA DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA. Com o envelhecimento populacional, doença de Alzheimer deverá aumentar nas próximas décadas, aponta SBGG. Disponível em: <<https://sbgg.org.br/com-o-envelhecimento-populacional-doenca-de-alzheimer-devera-aumentar-nas-proximas-decadas-aponta-sbgg/>>. Acesso em: maio 2020.
3. SMITH, M.A.C. Doença de Alzheimer. Revista Brasileira de Psiquiatria 1999;21:03-07.
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. Protocolo clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. Disponível em: <[http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/dezembro/08/465660-17-10-MIN\\_UTA-de-Portaria-Conjunta-PCDT-Alzheimer-27-11-2017---COMPLETA.pdf](http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/dezembro/08/465660-17-10-MIN_UTA-de-Portaria-Conjunta-PCDT-Alzheimer-27-11-2017---COMPLETA.pdf)>. Acesso em: junho 2019.
5. OLIN, J.T.; SCHNEIDER, L. Galantamine for Alzheimer's disease. Cochrane database of systematic reviews 2002;3.
6. BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução RDC nº 27, de 17 de maio de 2012. Diário Oficial da União, Brasília.
7. BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução nº 1170, de 19 de abril de 2006. Diário Oficial da União, Brasília, 24 de abril de 2006.