

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**  
**FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**

**ROBERTA PESSOA SIMÕES**

FARMACÊUTICA

**BIO DISPONIBILIDADE RELATIVA ENTRE DUAS**  
**FORMULAÇÕES DE CLARITROMICINA E OS**  
**EFEITOS SOBRE A MICROBIOTA NASAL DE**  
**VO LUNTÁRIOS SADIOS.**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Doutor em Odontologia - Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica do Programa de Pós-Graduação em Odontologia.

**PIRACICABA – SP**  
**2003**



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**  
**FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**

**ROBERTA PESSOA SIMÕES**

FARMACÊUTICA

**BIO DISPONIBILIDADE RELATIVA ENTRE DUAS  
FORMULAÇÕES DE CLARITROMICINA E OS  
EFEITOS SOBRE A MICROBIOTA NASAL DE  
VOLUNTÁRIOS SADIOS.**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Doutor em Odontologia - Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica do Programa de Pós-Graduação em Odontologia.

**Orientador: Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo**

**Co-orientador: Prof. Dr. Pedro L. Rosalen**

**PIRACICABA – SP**  
**2003**







## **DEDICATÓRIA**

**A DEUS, todo poderoso e misericordioso, fonte de toda sabedoria.**

**“Alguns homens têm aprendido que, ao lado de Deus, podemos andar além dos nossos limites realizando os sonhos mais ousados”.**

Autor desconhecido.

Ao meu marido Júnior e a meus filhos Marcela, Natalie e Miguel pela espera paciente, pelo entendimento das ausências durante o período de elaboração deste trabalho, pelo constante carinho, incentivo, ajuda nos momentos difíceis, e pelo que representam em minha vida.

A meus pais WALTER E NÉIA, para quem cada vitória minha representou toda a esperança de uma vida.

Aos meus queridos Familiares, JACO, DIRCE, CLÁUDIA e LAÍS pelo constante apoio e carinho.

Aos meus irmãos, WALTER, RODRIGO E RAPHAELA pelo muito que me incentivam e torcem por mim.

dedico este trabalho.



## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

A FRANCISCO CARLOS GROPPPO, orientador solícito de todas as horas, incentivador a todo o momento, minha gratidão a você que repartiu comigo os seus conhecimentos, vibrou com meu sucesso e mostrou que os limites existem para que possamos vencê-los; meu profundo respeito e admiração.



## **AGRADECIMENTOS**

À UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS, por meio do Reitor: CARLOS HENRIQUE DE BRITO CRUZ.

À FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA (FOP - UNICAMP), por meio do Diretor: THALES ROCHA DE MATTOS FILHO.

À Coordenação Geral dos Cursos de Pós-Graduação da FOP, por meio de seu Coordenador LORENÇO CORRER SOBRINHO.

À MARIA CRISTINA VOLPATO, Coordenadora do Programa Pós-Graduação em Odontologia, incentivadora e profissional sempre.

Ao departamento de Ciências Fisiológicas da FOP, por meio de seu Chefe de Departamento: PEDRO LUIZ ROSALEN.

À CAPES, Centro de Aperfeiçoamento de Pessoal Especializado, pela concessão de bolsa de estudo para realização deste trabalho.

À MERCK, Indústria Farmacêutica pelo patrocínio para a realização deste trabalho.

À minha companheira ANA PAULA DEL BORTOLO REUNIS por ter sonhado comigo e me ajudado a concretizar o nosso sonho.

A THALES ROCHA DE MATTOS FILHO, que em poucas palavras exprime todo o seu conhecimento profissional e de vida.

A EDUARDO DIAS DE ANDRADE, mestre exemplar.

À MIRACI MUNIZ ALBUQUERQUE do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Pernambuco, imprescindível incentivadora.

À SÍLVIA STORPIRTIS, “Há um grande traço que marca o caráter, a modéstia das pessoas de talento”.

A JOSÉ RANALI, pelo apoio.

A LUÍS MADALENO FRANCO, pelo incentivo e oportunidade de trabalharmos juntos.

Aos colegas JULIANA CAMA RAMACCIATO, ALINE PACHECO, REGINA PERES, SINVALDO BAGLIE.

Aos meus amigos ANDRÉA DE OLIVEIRA ROCCIA, STELLA MARIS TAMURA, ANA SADZEVICIUS e ROBERTA DE SOUZA por toda dedicação e apoio na elaboração deste trabalho.

Aos profissionais EDUARDO ABIB JÚNIOR, MOISÉS L. PIRASOL VANUNCI, RONILSON A. MORENO, DO SYNCHROPHAR ASSESSORIA E DESENVOLVIMENTOS DE PROJETOS CLÍNICOS pela oportunidade para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos profissionais da UNIDADE ANALÍTICA CARTESIUS pela quantificação das amostras que foi fundamental para a concretização deste estudo.

À Srta. MARIA ELISA DOS SANTOS, secretária efficientíssima da Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica, pela dedicação em todos os momentos.

À Srta. HELOISA MARIA CECCOTTI, bibliotecária da FOP, pela revisão bibliográfica.

À Srta. ÉRICA ALESSANDRA PINHO, secretária da Coordenadoria do Programa de Pós-Graduação da FOP-UNICAMP, pela solicitude e presteza de seus serviços.

Aos amigos e pessoas, que direta ou indiretamente, embora não citados me incentivaram e apoiaram durante o trabalho.

## SUMÁRIO

---

## SUMÁRIO

	página
<b>1. LISTAS</b>	<b>1</b>
1.1. LISTA DE FIGURAS PRESENTES NO TEXTO	1
1.2. LISTA DE GRÁFICOS PRESENTES NO TEXTO	3
1.3. LISTA DE TABELAS PRESENTES NO TEXTO	5
1.4. LISTA DAS ABREVIATURAS PRESENTES NO TEXTO	9
<b>RESUMO</b>	<b>11</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>13</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>15</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>19</b>
2.1. ATIVIDADE ANTIMICROBIANA	19
2.2. PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS DA CLARITROMICINA	21
2.2.1. ABSORÇÃO E CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS	21
2.2.2. DISTRIBUIÇÃO	23
2.2.3. METABOLISMO E EXCREÇÃO	24
2.3. MECANISMO DE AÇÃO	25
2.4. EFICÁCIA EM MODELOS ANIMAIS DE INFECÇÃO	27
2.5. EFICÁCIA TERAPÊUTICA	29
2.6. <i>Staphylococcus aureus</i>	30
2.7. EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA	32
<b>3. PROPOSIÇÃO</b>	<b>35</b>
<b>4. MATERIAL E MÉTODO</b>	<b>37</b>
<b>ETAPA CLÍNICA - DELINEAMENTO EXPERIMENTAL</b>	<b>37</b>
4.1. MEDICAMENTOS ESTUDADOS	37
4.2. POPULAÇÃO DO ESTUDO	37
4.3. COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	38
4.4. AVALIAÇÃO CLÍNICA	38
4.5. EXAMES CLÍNICOS LABORATORIAIS	39
4.6. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	39
4.7. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	40
4.8. RESTRIÇÕES E PROIBIÇÕES	41
4.8.1. MEDICAMENTOS	41
4.8.2. ALIMENTAÇÃO	41
4.8.3. ATIVIDADE	42
4.9. CRITÉRIOS PARA DESCONTINUAÇÃO OU RETIRADA DO VOLUNTÁRIO DO ESTUDO	42
4.10. REAÇÕES ADVERSAS E PROCEDIMENTOS DE EMERGÊNCIA	43
4.11. ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS	43
4.12. INSTALAÇÕES	44
4.13. FORMA DE CONFINAMENTO	44
4.14. HORÁRIOS DE JEJUM E ALIMENTAÇÃO	45
4.15. ESQUEMA DE COLHEITAS DO ESTUDO	45

## SUMÁRIO

---

4.15.1 CRONOGRAMA DE COLHEITAS DAS AMOSTRAS DE SANGUE	46
4.15.2 CRONOGRAMA DE COLHEITAS DAS AMOSTRAS MICROBIOLÓGICAS	47
4.15.3 PROCEDIMENTO PARA MANIPULAÇÃO DAS AMOSTRAS	48
4.15.4 TRANSPORTE DAS AMOSTRAS DE PLASMA E MICROBIOLÓGICAS	48
4.15.5 CONTAGEM DE MICRORGANISMOS	49
4.16 CONFIDENCIALIDADE	50
4.17 RESSARCIMENTO	50
4.18 AMOSTRAS DE RETENÇÃO - INVENTÁRIO	51
<b>ETAPA ANALÍTICA</b>	<b>51</b>
4.19 ANÁLISE POR CLAE	51
4.20 EXTRAÇÃO DO FÁRMACO NO PLASMA	52
4.21 CURVA DE CALIBRAÇÃO	54
4.22 ESPECIFICIDADE DO MÉTODO	55
4.23 LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO (LQ)	60
4.24 LIMITE DE DETECÇÃO (LD)	61
4.25 ROBUSTEZ	61
4.26 PRECISÃO	62
4.27 EXATIDÃO	62
4.28 RECUPERAÇÃO	63
4.29 ESTUDO DE ESTABILIDADE	65
4.30 CONTROLE DE QUALIDADE (CQ)	65
4.31 CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO DA VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO	66
<b>ETAPA ESTATÍSTICA</b>	<b>67</b>
4.32. PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS e FARMACODINÂMICOS	67
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>69</b>
<b>6. DISCUSSÃO</b>	<b>81</b>
<b>7. CONCLUSÃO</b>	<b>87</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>89</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>101</b>
ANEXO 1 Termo de consentimento livre e esclarecido e aprovação no CEP.	101
ANEXO 2 Registro de eventos adversos.	115
ANEXO 3 Definições de experiências (EVENTO) adversas.	117
ANEXO 4 Lista de randomização.	119
ANEXO 5 Parâmetros Farmacocinéticos da claritromicina: $T_{max}$ , $C_{max}$ , $ASC_{0-t}$ dos medicamentos claritromicina Merck (teste) e Klaricid® (referência)	121
ANEXO 6 Valores de $ASC_{0-t}$ em $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ dos medicamentos claritromicina Merck (teste) e Klaricid® (referência)	123
ANEXO 7 Valores de $C_{max}$ em $(\mu\text{g}/\text{mL})$ dos medicamentos claritromicina Merck (teste) e Klaricid® (referência)	125
ANEXO 8 Valores de $D$ , $V_d$ , $K_{el}$ e $T_{1/2}$ (h) dos medicamentos claritromicina Merck (teste) e Klaricid® (referência)	127

## SUMÁRIO

---

ANEXO 9	Gráficos das concentrações plasmáticas em ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) versus tempo e parâmetros farmacocinéticos individuais.	129
ANEXO 10	Concentrações plasmáticas Individuais em ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ).	153
ANEXO 11	Contagem de microrganismos totais em ágar base com 5% de sangue de desfibrinado e estéril de carneiro, nos voluntários que receberam o medicamento Klaricid <sup>®</sup> (referência).	157
ANEXO 12	Contagem de microrganismos totais em ágar base com 5% de sangue de desfibrinado e estéril de carneiro, nos voluntários que receberam o medicamento claritromicina Merck (teste).	159
ANEXO 13	Contagem de <i>Staphylococcus aureus</i> em ágar salt manitol, nos voluntários que receberam o medicamento Klaricid <sup>®</sup> (referência).	161
ANEXO 14	Contagem de <i>Staphylococcus aureus</i> em ágar salt manitol, nos voluntários que receberam o medicamento claritromicina Merck (teste).	163
ANEXO 15	Valores de $C_{\text{max}}/\text{CIM}$ , $\text{ASC}/C_{\text{max}}$ , $\%T > \text{CIM}$ e $\text{ASC}/\text{CIM}$ dos medicamentos claritromicina Merck (teste) e Klaricid <sup>®</sup> (referência).	165
ANEXO 16	TABELA 44. Análise de variância para $\log C_{\text{max}}$ e TABELA 45. Análise de variância para $\log \text{ASC}_{0-t}$ .	167

**LISTAS**

1.1 Lista de Figuras presentes no texto.

	página
Figura 1	Fórmulas estruturais dos macrolídeos eritromicina e claritromicina. <b>19</b>
Figura 2	Linearidade do método analítico, obtida em plasma humana durante a validação. <b>55</b>
Figura 3	Cromatogramas do plasma normal, obtidos no estudo de especificidade do método <b>57</b>
Figura 4	Cromatogramas do plasma lipêmico, obtidos no estudo de especificidade do método <b>57</b>
Figura 5	Cromatogramas do plasma hemolisado, obtidos no estudo de especificidade do método <b>58</b>
Figura 6	Cromatogramas da solução padrão contendo 0,02µg de analito e padrão interno (roxitromicina)/mL de plasma <b>58</b>
Figura 7	Cromatogramas da solução padrão contendo 10,0µg de analito e padrão interno (roxitromicina)/mL de plasma <b>59</b>
Figura 8	Espectrogramas de massas do analito contendo 10,0 µg de claritromicina/mL de plasma <b>59</b>
Figura 9	Espectrogramas de massas do padrão interno (roxitromicina) contendo 10,0 µg/mL de plasma <b>60</b>

## **LISTAS**

---

## LISTAS

---

### 1.2 Lista de Gráficos presentes no texto.

Gráfico 1	Média (+ EPM) das concentrações plasmáticas versus tempo das duas formulações.	72
Gráfico 2	Concentrações plasmáticas de claritromicina nos tempos utilizados para o ensaio de eficácia antimicrobiana.	73
Gráfico 3	Médias das contagens de ufc/mL de microrganismos totais ( $\times 10^4$ ) em meio BSA nos tempos utilizados para o ensaio de eficácia antimicrobiana.	75
Gráfico 4	Médias das contagens de ufc/mL de <i>Staphylococcus aureus</i> ( $\times 10^4$ ) em meio SMA nos tempos utilizados para o ensaio de eficácia antimicrobiana.	77
Gráfico 5	Concentração plasmática média e o número de ufc/mL de microrganismos para a formulação Merck (medicamento teste).	78
Gráfico 6	Concentração plasmática média e o número de ufc/mL de microrganismos para a formulação Klaricid <sup>®</sup> (medicamento referência).	79
Gráfico 7	Porcentagem de Tempo acima da concentração inibitória mínima (CIM=2 $\mu$ g/mL) para o <i>Staphylococcus aureus</i> para as formulações Klaricid <sup>®</sup> (medicamento referência) e Claritromicina Merck (medicamento teste).	80
Gráfico 8	Concentrações plasmáticas versus tempo vol. 01.	129
Gráfico 9	Concentrações plasmáticas versus tempo vol. 02.	130
Gráfico 10	Concentrações plasmáticas versus tempo vol. 03.	131
Gráfico 11	Concentrações plasmáticas versus tempo vol. 04.	132
Gráfico 12	Concentrações plasmáticas versus tempo vol. 05.	133
Gráfico 13	Concentrações plasmáticas versus tempo vol. 06.	134

## **LISTAS**

---

Gráfico 14 Concentrações plasmáticas versus tempo vol. 07.	<b>135</b>
Gráfico 15 Concentrações plasmáticas versus tempo vol. 08.	<b>136</b>
Gráfico 16 Concentrações plasmáticas versus tempo vol. 09.	<b>137</b>
Gráfico 17 Concentrações plasmáticas versus tempo vol. 10.	<b>138</b>
Gráfico 18 Concentrações plasmáticas versus tempo vol. 11.	<b>139</b>
Gráfico 19 Concentrações plasmáticas versus tempo vol. 12.	<b>140</b>
Gráfico 20 Concentrações plasmáticas versus tempo vol. 13.	<b>141</b>
Gráfico 21 Concentrações plasmáticas versus tempo vol. 14.	<b>142</b>
Gráfico 22 Concentrações plasmáticas versus tempo vol. 15.	<b>143</b>
Gráfico 23 Concentrações plasmáticas versus tempo vol. 16.	<b>144</b>
Gráfico 24 Concentrações plasmáticas versus tempo vol. 17.	<b>145</b>
Gráfico 25 Concentrações plasmáticas versus tempo vol. 18.	<b>146</b>
Gráfico 26 Concentrações plasmáticas versus tempo vol. 19.	<b>147</b>
Gráfico 27 Concentrações plasmáticas versus tempo vol. 20.	<b>148</b>
Gráfico 28 Concentrações plasmáticas versus tempo vol. 21.	<b>149</b>
Gráfico 29 Concentrações plasmáticas versus tempo vol. 22.	<b>150</b>
Gráfico 30 Concentrações plasmáticas versus tempo vol. 23.	<b>151</b>
Gráfico 31 Concentrações plasmáticas versus tempo vol. 24.	<b>152</b>

## LISTAS

---

### 1.3 Lista de Tabelas presentes no texto.

	página
Tabela 1 Atividade <i>in vitro</i> da claritromicina contra o <i>S. aureus</i> .	32
Quadro 1 Esquema de colheitas e exames pré e pós-estudo.	46
Tabela 2 Condições cromatográficas utilizadas na quantificação das amostras de claritromicina em plasma.	52
Tabela 3 Matrizes biológicas utilizadas no estudo de especificidade do método analítico.	56
Tabela 4 Tempos de retenção dos padrões utilizados no estudo.	60
Tabela 5 Valores de recuperação do método analítico para o analito (claritromicina) e padrão interno (roxitromicina).	64
Tabela 6 Média dos parâmetros farmacocinéticos de $T_{max}$ , $C_{max}$ , $ASC_{0-t}$ das duas formulações estudadas, Klaricid <sup>®</sup> (referência) claritromicina Merck (teste)	69
Tabela 7 Médias dos parâmetros farmacocinéticos de $D$ , $V_d$ , $K_{el}$ e $T_{1/2}$ das duas formulações estudadas.	70
Tabela 8 Intervalo de Confiança 90% para $ASC_{0-t}$ e $C_{max}$ das formulações.	71
Tabela 9 Médias das contagens de ufc/mL de microrganismos totais ( $\times 10^4$ ) no BSA nos tempos utilizados para o ensaio de eficácia antimicrobiana.	74
Tabela 10 Médias das contagens de ufc/mL de <i>Staphylococcus aureus</i> ( $\times 10^4$ ) obtidas em meio SMA nos tempos utilizados para o ensaio de eficácia antimicrobiana.	76
Tabela 11 Parâmetros de $C_{max}/CIM$ , $ASC_{0-24}/C_{max}$ , % T > CIM e $ASC_{0-24}/CIM$ para os medicamentos estudados, nos tempos utilizados no estudo.	79

## LISTAS

---

Tabela 12 Parâmetros farmacocinéticos vol. 01.	129
Tabela 13 Parâmetros farmacocinéticos vol. 02.	130
Tabela 14 Parâmetros farmacocinéticos vol. 03.	131
Tabela 15 Parâmetros farmacocinéticos vol. 04.	132
Tabela 16 Parâmetros farmacocinéticos vol. 05.	133
Tabela 17 Parâmetros farmacocinéticos vol. 06.	134
Tabela 18 Parâmetros farmacocinéticos vol. 07.	135
Tabela 19 Parâmetros farmacocinéticos vol. 08.	136
Tabela 20 Parâmetros farmacocinéticos vol. 09.	137
Tabela 21 Parâmetros farmacocinéticos vol. 10.	138
Tabela 22 Parâmetros farmacocinéticos vol. 11.	139
Tabela 23 Parâmetros farmacocinéticos vol. 12.	140
Tabela 24 Parâmetros farmacocinéticos vol. 13.	141
Tabela 25 Parâmetros farmacocinéticos vol. 14.	142
Tabela 26 Parâmetros farmacocinéticos vol. 15.	143
Tabela 27 Parâmetros farmacocinéticos vol. 16.	144
Tabela 28 Parâmetros farmacocinéticos vol. 17.	145
Tabela 29 Parâmetros farmacocinéticos vol. 18.	146
Tabela 30 Parâmetros farmacocinéticos vol. 19.	147
Tabela 31 Parâmetros farmacocinéticos vol. 20.	148
Tabela 32 Parâmetros farmacocinéticos vol. 21.	149
Tabela 33 Parâmetros farmacocinéticos vol. 22.	150
Tabela 34 Parâmetros farmacocinéticos vol. 23.	151
Tabela 35 Parâmetros farmacocinéticos vol. 24.	152
Contagem de microrganismos totais em ágar base com	
Tabela 36 5% de sangue desfibrinado e estéril de carneiro, nos voluntários que receberam o medicamento Klaricid <sup>®</sup>	157

## LISTAS

---

	(referência).	
Tabela 37	Contagem de microrganismos totais em ágar base com 5% de sangue desfibrinado e estéril de carneiro, provindos dos voluntários que receberam o medicamento claritromicina Merck (teste).	159
Tabela 38	Contagem de <i>Staphylococcus aureus</i> em ágar Salt Manitol, nos voluntários que receberam o medicamento Klaricid <sup>®</sup> (referência).	161
Tabela 39	Valores da Contagem de <i>Staphylococcus aureus</i> em ágar Salt Manitol, nos voluntários que receberam o medicamento claritromicina Merck (teste).	163
Tabela 40	Valores de C <sub>max</sub> /CIM, ASC/C <sub>max</sub> , % T > CIM e ASC/CIM dos medicamentos claritromicina Merck (teste) e Klaricid <sup>®</sup> (referência).	165
Tabela 41	Análise de variância para log C <sub>max</sub> .	167
Tabela 42	Análise de variância para log ASC <sub>0-t</sub> .	167

## **LISTAS**

---

## LISTAS

---

### 1.4 Lista das abreviaturas presentes no texto:

%	Por cento
&	E
±	Mais ou menos
µg	Micrograma
µg/mL	Micrograma por mililitro
µL	Microlitro
ANOVA	Análise de variância (teste estatístico)
ASC	Área sob a curva de concentração sangüínea versus tempo, do tempo zero ao tempo t
ASC <sub>R</sub>	Área sob a curva de concentração sangüínea versus tempo do medicamento referência (klaricid <sup>®</sup> )
ASC <sub>T</sub>	Área sob a curva de concentração sangüínea versus tempo do medicamento teste (claritromicina Merck)
ASC <sub>0-inf</sub>	Área sob a curva de concentração sangüínea versus tempo, do tempo zero ao infinito
BHI	Brain heart infusion (Infuso de Cérebro Coração)
BSA	Ágar base com 5% de sangue de carneiro desfibrinado e estéril
CBM	Concentração bactericida mínima
CIM	Concentração inibitória mínima
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
cm	Centímetro
C <sub>max</sub>	Concentração máxima atingida
C <sub>maxR</sub>	Concentração máxima atingida pelo medicamento referência (klaricid <sup>®</sup> )
C <sub>maxT</sub>	Concentração máxima atingida pelo medicamento teste (claritromicina Merck)
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono
C <sub>t</sub>	Última concentração determinada experimentalmente
CV%	Coeficiente de variação
D	Depuração
dp	Desvio padrão
e.p.m.	Erro padrão da média
<i>et al.</i>	E outros
FC	Freqüência cardíaca
g	Grama
g/dia	Grama por dia
h	Hora
IMC	Índice de massa corpórea
K <sub>el</sub>	Constante da taxa de eliminação
LD	Limite de detecção
LQ	Limite de quantificação
L <sub>t</sub>	Constante de eliminação da fase terminal

## LISTAS

---

mg	Miligrama
mg/kg	Miligrama por quilograma
mg/kg/dia	Miligrama por quilograma por dia
mg/L	Miligrama por litro
MHA	Müller Hinton Agar (Ágar Müller Hinton)
MHB	Müller Hinton Broth (Caldo Müller Hinton)
mic	Microrganismos
min	Minuto
mm	Milímetro
nm	Nanômetro
°C	Graus Celsius
PA	Pressão Arterial
pH	Logarítmo negativo da concentração hidrogeniônica
rpm	Rotações por minuto
SMA	Salt manitol ágar
t	Tempo relativo à última concentração determinada experimentalmente
T <sub>1/2</sub>	Tempo de meia vida de eliminação
TGO	Transaminase Glutâmico Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmica Pirúvica
%T> CIM	Porcentagem de tempo na qual a concentração sanguínea permanecerá acima da concentração inibitória mínima
u.f.c.	Unidades formadoras de colônias
u.f.c./mL	Unidades formadoras de colônias por mililitro
Vd	Volume aparente de distribuição
Vol.	Voluntário

## **RESUMO**

O objetivo deste trabalho foi comparar duas formulações comerciais de claritromicina quanto a farmacocinética, biodisponibilidade e eficácia antibacteriana sobre a microbiota nasal de voluntários saudáveis. Vinte e quatro voluntários receberam dose única de 500mg de claritromicina Merck® (teste) ou Klaricid® (referência), em um estudo aberto, cruzado e aleatório. Amostras de sangue foram obtidas imediatamente antes e após 20, 40, 60, 80, 100, 120, 150, 180, 240, 360, 480, 600, 720, 960, 1200 e 1440min da administração. As concentrações plasmáticas foram determinadas por cromatografia líquida acoplada ao detector de massas. Amostras de secreção da mucosa nasal foram colhidas imediatamente antes e após 80, 120, 360, e 720min da administração. Contagens de microrganismos totais e *Staphylococcus aureus* foram obtidas em agar sangue e salt manitol, respectivamente. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre as formulações considerando  $ASC_{\text{Teste}} = 18,56$  e  $ASC_{\text{Referência}} = 18,29 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ,  $C_{\text{máxTeste}} = 2,45$  e  $C_{\text{máxReferência}} = 2,50 \mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $T_{\text{maxTeste}} = 1,80$  e  $T_{\text{maxReferência}} = 1,83\text{h}$ , sendo consideradas bioequivalentes. Não houve diferenças estatisticamente significantes na eficácia antibacteriana entre as formulações em cada tempo de estudo ( $p > 0,05$ ). Contagens de microrganismos totais foram menores que o controle em todos os períodos do estudo para as duas formulações ( $p < 0,05$ ). O grupo teste não mostrou diferenças no número de *Staphylococcus aureus* entre os períodos. Concluiu-se que as duas formulações

## **RESUMO**

---

apresentam a mesma biodisponibilidade relativa, embora tenham apresentado diferenças na eficácia antimicrobiana.

**PALAVRAS-CHAVE:** claritromicina, antimicrobianos, biodisponibilidade relativa de medicamentos.

**ABSTRACT**

Title: Comparative Bioavailability between two formulations of clarithromycin and the effects on nasal microbiotic of healthy volunteers.

The aim of this study was to compare the relative bioavailability of two formulations of clarithromycin tablets (Merck<sup>®</sup> and Klaricid<sup>®</sup>) and their antimicrobial efficacy against nasal microbiota of healthy volunteers. Twenty-four subjects received 500mg of each formulation in a single oral dose using a two-way crossover study design. Blood samples were collected at 0 and 20, 40, 60, 80, 100, 120, 150, 180, 240, 360, 480, 600, 720, 960, 1200 and 1440 minutes after drug administration. The plasmatic drug concentration was determined through mass-detection liquid chromatography. Nasal mucosa swabs were obtained previously and after 80, 120, 360 and 720 minutes of drug administration. Counts of the total microorganism and *Staphylococcus aureus* were obtained in blood agar and salt-manitol, respectively. No statistically significant differences were observed between the two commercial forms ( $AUC_{Merck}$  18.56 and  $AUC_{Klaricid}$  18.29 $\mu$ g.h/mL,  $C_{maxMerck}$  2.45 and  $C_{maxKlaricid}$  2.50 $\mu$ g/mL,  $T_{maxMerck}$  1.80 and  $T_{maxKlaricid}$  1.83h). No statistically significant differences ( $p < 0.05$ ) between the two drugs regarding each study time period and each bacterial species could be observed. Both formulations reduced significantly the total microorganism considering all periods of time ( $p < 0.05$ ). A significant reduction ( $p < 0.05$ ) in *S. aureus* counts was observed after 120 min for the Klaricid<sup>®</sup> but not for the Merck<sup>®</sup> group in any of the time periods. The two

## ***ABSTRACT***

---

pharmaceutical forms presented the same bioavailability in spite of some differences in the antibacterial efficacy.

keywords: clarithromycin, antibiotics, relative bioavailability of drugs.

### 1. INTRODUÇÃO

A claritromicina é um antimicrobiano do grupo dos macrolídeos administrada oralmente, estável na forma ácida, estruturalmente relacionada à eritromicina. Ela apresenta amplo espectro de atividade antimicrobiana, semelhante ao da eritromicina, e inibe uma variedade de microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos, agentes patogênicos atípicos e alguns anaeróbicos (HARDMAN, 1996).

Na terapêutica odontológica, a claritromicina substituiu a eritromicina como alternativa às penicilinas, em pacientes com histórico de hipersensibilidade, na profilaxia da endocardite infecciosa (DAJANI *et al.*, 1997). Esta doença caracteriza-se pela colonização de tecidos cardíacos lesados, principalmente as cúspides das válvulas cardíacas por qualquer bactéria ou, às vezes, fungos, riquétsias ou vírus (ROBBINS *et al.*, 1986).

Atualmente, a maior incidência de endocardite está relacionada às cepas de *Staphylococcus aureus* provenientes da microbiota normal humana (COWPER, 1996). Os microrganismos orais, especialmente os estreptococos do grupo *viridans*, também têm um papel importante no desenvolvimento da patologia (BENN *et al.*, 1997; YAMAUCHI *et al.*, 1997; DUDKIEWICZ *et al.*, 1996). HALL *et al.* (1993), estudando a bacteremia provocada após a extração dental, observaram que a eritromicina (1 g) ou a clindamicina (0,6 g), utilizadas uma hora antes da

## INTRODUÇÃO

---

extração dental não impediram a incidência de bacteremia por estreptococos *viridans*.

A claritromicina parece ter um perfil clínico que a torna uma alternativa útil para a substituição da eritromicina e de outros macrolídeos e antibióticos  $\beta$ -lactâmicos para o tratamento de infecções adquiridas por contágio (ROSZKOWSKI, 1990).

Apesar de existir concordância de que, para que seja efetivo, a claritromicina ou um outro antibiótico qualquer, deva ultrapassar na circulação sangüínea a concentração inibitória mínima de um dado patógeno, não é no sangue que a maioria das infecções se desenvolve (BAMBEKE & TULKENS, 2001). Esses autores consideram ainda, que antibióticos apresentam pouca ou nenhuma concentração-dependente, geralmente têm sua eficácia relacionada ao tempo no qual a concentração do fármaco permanece acima da Concentração Inibitória Mínima ( $T > MIC$ ), e estes incluem os  $\beta$ -Lactâmicos e os macrolídeos (BAMBEKE & TULKENS, 2001; MOUTON & PUNT, 2001).

Ainda, a determinação da concentração de claritromicina que efetivamente reduz o número dos microrganismos viáveis nos sítios alvos, como a mucosa das vias aéreas superiores, poderia contribuir para o estabelecimento de uma correlação entre a farmacocinética da claritromicina e sua efetividade. Variações na biodisponibilidade podem resultar em falhas terapêuticas ou manifestações tóxicas. A biodisponibilidade é considerada como sendo a

## **INTRODUÇÃO**

---

velocidade e a quantidade nas quais um princípio ativo é absorvido para estar disponível no sítio de ação do fármaco (RITCHEL, 1992; CARCAMO, 1987; ANSEL & POPOVICH, 1995). Dois medicamentos são considerados bioequivalentes quando não forem constatadas diferenças estatisticamente significantes entre as suas biodisponibilidades. Medicamentos bioequivalentes são equivalentes farmacêuticos que, ao serem administrados na mesma dose molar, nas mesmas condições experimentais, não apresentam diferenças estatisticamente significantes em relação a biodisponibilidade (DIÁRIO OFICIAL, 1999; BRAGA, 2000).

GLEITER *et al.* 1998 demonstraram que diferentes formas farmacêuticas de fármacos, como a fenilbutazona, hormônios da tireóide, varfarina, aspirina, cloranfenicol, oxitetraciclina e tetraciclina, administradas oralmente, variaram significativamente suas biodisponibilidades, ou seja, embora tivessem a mesma dose de princípio ativo, não eram equivalentes terapêuticos.

Nos Estados Unidos, com o aparecimento de fármacos sob a forma genérica, ficou evidenciada a necessidade da criação de uma legislação que garantisse a mesma qualidade entre os produtos originais e os seus genéricos. O critério básico adotado foi a comprovação através dos estudos de biodisponibilidade e bioequivalência (ENGELKE, 1998; BRAGA, 2000).

## **INTRODUÇÃO**

---

No Brasil, a política de genéricos visou alcançar maior racionalidade na utilização de medicamentos, bem como estimular a concorrência, que permitiu aos consumidores, ter disponíveis produtos intercambiáveis de diferentes preços. A Lei nº 9.787 de 10/02/1999 alterou a Lei nº 6.360 de 23/09/1976 e estabeleceu o medicamento genérico em nosso país.

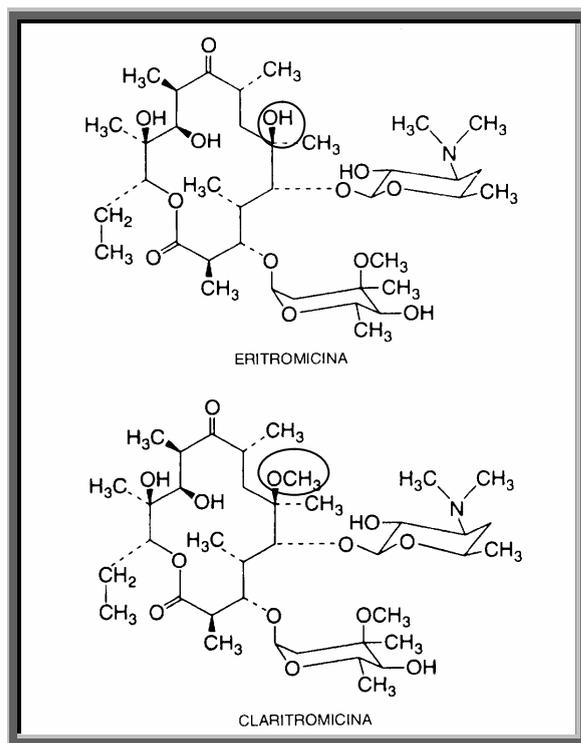
No estudo de bioequivalência os parâmetros farmacocinéticos são obtidos das curvas de concentração sangüínea, urinária e mais raramente da saliva, do fármaco versus tempo e analisados para determinação da biodisponibilidade.

De uma forma geral, os estudos envolvendo biodisponibilidade ou bioequivalência não são voltados para o estudo da eficácia clínica dos fármacos em estudo limitando-se a comparar os mesmos nas suas características farmacocinéticas. Desta forma, o presente trabalho pretendeu comparar duas formulações comerciais de claritromicina por meio da farmacocinética, biodisponibilidade e de forma não invasiva e verificar o efeito das formulações na redução da microbiota nasal de voluntários saudáveis.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 - ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

A claritromicina é um fármaco antimicrobiano macrolídeo ácido-estável semi-sintético. Estruturalmente, a claritromicina consiste de um anel de lactona com 14 radicais ligados a 2 fragmentos de moléculas de açúcar (Figura 1) e difere da eritromicina por uma substituição *o*-metil na posição 6 do anel de lactona, o que confere estabilidade ácida e melhores propriedades antimicrobianas e farmacocinéticas (HARDMAN, 1996).



**Figura 1.** Fórmulas estruturais dos macrolídeos eritromicina e claritromicina.

## REVISÃO DA LITERATURA

---

A claritromicina apresenta uma atividade *in vitro* maior do que a eritromicina no combate a certos agentes patogênicos, os quais incluem a *Bacteroides melaninogenicus*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium marinum*, complexo *Mycobacterium avium* e quando combinada com o seu metabólito 14-hidróxi, contra o *Haemophilus influenzae* (HARDMAN, 1996).

A claritromicina possui um espectro de atividade *in vitro* similar ao da eritromicina. As linhagens de *Staphylococcus aureus* e de *S. epidermidis* sensíveis à penicilina e/ou à eritromicina são também sensíveis à claritromicina. Por outro lado, nos casos em que estes organismos apresentam resistência à eritromicina, a claritromicina também é inativa. De modo geral, a claritromicina ou é ativa ou moderadamente ativa contra as espécies de *Campylobacter*, mas é notavelmente mais ativa do que a eritromicina, azitromicina e roxitromicina contra o *Helicobacter pylori*. O *Haemophilus influenzae* pode ser sensível ou resistente à claritromicina e à eritromicina, mas é sensível ou moderadamente sensível *in vitro* ao seu metabólito primário, a 14-hidróxi claritromicina. Sem dúvida, a 14-hidróxi claritromicina é quase 3 vezes mais ativa do que o fármaco original contra este microrganismo. A combinação da claritromicina somada ao seu metabólito 14-hidróxi demonstra uma atividade sinérgica contra a *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Legionella spp.*, e alguns estreptococos e estafilococos (HARDY, 1988 e 1990).

## REVISÃO DA LITERATURA

---

A atividade da claritromicina contra a *Mycobacteria* inclusive o complexo infeccioso *M. avium* nos pacientes aids pode torná-la uma opção de primeira linha nesta doença de difícil tratamento. Futuros ensaios comparativos auxiliarão na definição de seu papel global dentro do arsenal quimioterápico antimicrobiano. Poucos são os dados a respeito da eficácia da claritromicina em mucosas, uma maior ênfase sempre é dada aos níveis séricos do fármaco (DAUTZENBERG, 1991, GEVAUDAN, 1991a, GELBER 1991, POLIS, 1991).

### 2.2 - PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS DA CLARITROMICINA

#### 2.2.1 ABSORÇÃO E CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS

A claritromicina é rapidamente absorvida do trato gastrointestinal, após administração por via oral, mas sua biodisponibilidade é reduzida de 50 a 55% devido a um substancial efeito de primeira passagem. As concentrações plasmáticas máximas de claritromicina em voluntários ocidentais saudáveis 2 horas após administração de dose única de 250 mg e 500 mg de claritromicina foram respectivamente de 0,62 a 0,84 mg/L e 1,77 a 1,89 mg/L, (CHU *et al.*, 1990; CHU *et al.*, 1992a).

As meias-vidas da claritromicina e da 14-hidroxiclaritromicina são de aproximadamente 3 a 7 horas e 5 a 9 horas, respectivamente. A claritromicina é submetida a uma rápida biotransformação para produzir o metabólito

## REVISÃO DA LITERATURA

---

biologicamente ativo 14-hidróxi *R*, o qual alcança picos de concentração plasmática de 0,4 e 0,8 mg/L após 3 horas da administração de 250 ou 500 mg de claritromicina (HARDMAN, 1996).

O T<sub>max</sub> é obtido em 2 horas após administração do medicamento. As concentrações plasmáticas estáveis, em um regime de 500 mg a cada 12 horas, são de 2 a 3 µg/mL (FRASCHINI *et al.*, 1993).

SAITO *et al.*, em 1988, obtiveram após a administração de dose oral única de 200 mg claritromicina ou eritromicina a 6 voluntários japoneses sadios, a concentração sérica máxima para ambos os fármacos em até duas horas após a administração; o C<sub>max</sub> da claritromicina foi 1,07 mg/L, aproximadamente 3 vezes maior que o da eritromicina que foi 0,38 mg/L.

Os alimentos retardam a absorção do fármaco, mas não alteram sua extensão. O efeito da alimentação na farmacocinética da claritromicina após uma dose oral foi estudado em voluntários ocidentais. Em 26 indivíduos, a alimentação ingerida imediatamente antes da administração de 500 mg de claritromicina aumentou o tempo de absorção em torno de 25%, enquanto o aumento da ASC para a 14-hidróxi claritromicina foi de aproximadamente 9%. Estas diferenças não são consideradas clinicamente significativas para dosagens de 250 ou 500 mg administradas duas vezes ao dia, e desta forma a claritromicina pode ser ingerida com alimentos ou em jejum (CHU *et al.*, 1992b).

### 2.2.2 DISTRIBUIÇÃO

Em 1982, WOLMER *et al.* relataram que os antibióticos macrolídeos apresentam um baixo grau de ionização e são solúveis em lipídeos, o que resulta numa ampla distribuição pelos fluídos e tecidos.

Assim, em estudos com animais, a claritromicina mostrou-se amplamente distribuída em toda a extensão corporal, sendo obtidas concentrações maiores nos tecidos e nos órgãos do que na corrente sanguínea (KOHNO *et al.*, 1989a; SUWA *et al.*, 1988a,b; YOSHII *et al.*, 1988), embora o cérebro e os testículos tenham constituído exceções (SUWA *et al.*, 1988b). Estudos comparativos da distribuição em roedores mostraram que a claritromicina usualmente alcança concentrações mais altas nos órgãos e tecidos do que a eritromicina, especialmente no pulmão (KOHNO *et al.*, 1989b, 1990a,b; SUWA *et al.*, 1988b). O Volume de distribuição é de  $2,6 \pm 0,5$  Litros / kg (HARDMAN, 1996).

Em estudos que também determinaram a concentração da 14-hidróxi claritromicina, os níveis máximos deste metabólito foram menores que os da claritromicina nos tecidos e secreções após a administração de 250 ou 500 mg de claritromicina durante três dias. As concentrações máximas da 14-hidróxi claritromicina na secreção bronquial, pulmão e tonsilas foram aproximadamente a metade dos valores da claritromicina (FRASCHINI, 1991).

## REVISÃO DA LITERATURA

---

A claritromicina possui uma afinidade maior pela glicoproteína ácida alfa-1 (SUWA *et al.*, 1988b). A concentração de claritromicina sérica livre aumenta com concentrações acima de 1 mg/L, sugerindo que o processo de ligação é saturável, o que origina um potencial para concentrações mais altas de fármaco livre estarem disponíveis para distribuição nos locais de infecção.

### 2.2.3 METABOLISMO E EXCREÇÃO

A claritromicina é eliminada por mecanismos renais e não-renais. Ela é metabolizada no fígado em diversos metabólitos, sendo o 14-hidróxi o mais importante devido à quantidade produzida e a sua notável atividade biológica (CHU *et al.*, 1992a).

As vias principais do metabolismo são a N-desmetilação-oxidativa e a hidroxilação estereoespecífica na posição 14. A velocidade do metabolismo parece ser saturável e provavelmente é responsável pela farmacocinética não-linear com dosagens elevadas.

Em 1990, o destino metabólico da claritromicina nos voluntários foi estudado por FERRERO *et al.* Estes autores observaram que este processo envolve mecanismos oxidativos e hidrolíticos. Esta hidroxilação parece apresentar uma estereoespecificidade, a 14-hidróxi (R) claritromicina é produzida em quantidades muito maiores do que o epímero 14-hidróxi (S). Ela é metabolizada através do sistema enzimático CYP3A4 em diversos metabólitos, sendo o mais importante e

## REVISÃO DA LITERATURA

---

ativo o 14-hidróxi-claritromicina devido à quantidade produzida e a sua notável atividade biológica (CHU *et al.*, 1992a, CHENG, 1997). Além disso, a descoberta de metabólitos secundários, não somente nas fezes, mas também na urina, sugere que os metabólitos primários da claritromicina podem ser submetidos a transformações de fase I semelhantes às do fármaco original.

Embora o percentual da dose de 250 mg de claritromicina excretado na urina como fármaco original somada aos metabólitos seja semelhante àquele medido nas fezes, a via urinária é de particular importância clínica, uma vez que aproximadamente 32% da dose recuperada na urina constitui-se do fármaco original somada ao epímero ativo 14-hidróxi (R) (FERRERO *et al.*, 1990). Dos 8 metabólitos isolados da urina ou das fezes, somente o derivado 14-hidróxi (R) estava presente no plasma em concentrações significativas (FERRERO *et al.*, 1990).

### 2.3 - MECANISMO DE AÇÃO

Os macrolídeos geralmente não são considerados bactericidas. O efeito antibacteriano da claritromicina e do seu metabólito 14-hidróxi, a exemplo dos macrolídeos já consagrados, têm sido atribuído à ligação reversível à subunidade ribossômica 50S dentro da célula bacteriana, desta forma inibindo a translocação da aminoacil transfer-RNA e à conseqüente síntese proteica (KAKEGAWA *et al.*, 1988).

## REVISÃO DA LITERATURA

---

A atividade e penetração intracelular também são importantes fatores no modo de ação da claritromicina, particularmente por conferir uma vantagem no tratamento de microrganismos que se proliferam dentro das células hospedeiras, tais como as espécies de *Chlamydia*, *Legionella* e *Toxoplasma* (BAMBEKE & TULKENS, 2001).

ANDERSON *et al.* (1988), através de um modelo *in vitro*, observaram que a claritromicina se concentra em leucócitos polimorfonucleares humanos e em linfócitos e macrófagos derivados de fluídos broncoalveolares de porquinhos da Índia. Num modelo *ex vivo*, a claritromicina demonstrou penetração maior nos leucócitos de porquinhos da Índia, quando comparada com a eritromicina e roxitromicina, sugerindo uma atividade antimicrobiana intracelular aumentada (KOHNO *et al.*, 1989a; KOHNO *et al.*, 1990a).

A exposição de granulócitos à claritromicina ou à eritromicina (2,5 a 20 mg/L) resultou num aumento da fagocitose do *S. aureus*, mas somente em concentrações mais altas (20 mg/L) para a eritromicina (ROSZKOWSKI *et al.*, 1990). A migração quimiotática dos granulócitos humanos não foi afetada pela exposição à claritromicina ou à eritromicina (ROSZKOWSKI *et al.*, 1990).

### 2.4 - EFICÁCIA EM MODELOS ANIMAIS DE INFECÇÃO

A atividade antimicrobiana da claritromicina foi abordada *in vivo* contra uma série de infecções experimentais em roedores. O metabólito 14-hidróxi não se forma nos roedores, e assim a atividade antimicrobiana da claritromicina nestes experimentos pode ser subestimada. Estudos sugeriram efeitos sinérgicos, quando o fármaco original e o seu metabólito ativo são administrados juntamente (HARDY *et al.*, 1990; VALLÉE *et al.*, 1991).

A claritromicina mostrou-se ativa nos testes de proteção de camundongos quando foram utilizadas cepas padrão de *S. aureus*, *S. pyogenes* e *S. pneumoniae*, sendo de 2 a 10 vezes mais potente que a eritromicina quando ambos os fármacos foram administrados via oral, no entanto os dois fármacos foram igualmente efetivos quando administrados via subcutânea (FERNANDES *et al.*, 1986).

A atividade antibacteriana da claritromicina foi maior do que a da eritromicina em modelos de infecção sistêmica e pulmonar causada por *S. aureus*, a diferença foi principalmente atribuída à distribuição favorável da claritromicina (KOHNO *et al.*, 1990b). A claritromicina e o seu metabólito 14-hidróxi foram igualmente efetivos e apresentaram uma atividade maior do que a eritromicina num teste de proteção de camundongos contra *S. pneumoniae* (BEDOS *et al.*, 1989).

## REVISÃO DA LITERATURA

---

O índice de sobrevivência de 14 dias após a infecção com *L. pneumophila* em porquinhos da índia foi de 100% nos animais tratados com a claritromicina (10 mg/kg), comparados com 80% para aqueles tratados com a roxitromicina (10 mg/kg), 40% com eritromicina (20 mg/kg) e 20% com josamicina (20 mg/kg), 2 vezes ao dia por uma semana (KOHNO *et al.*, 1989a).

FERNANDES *et al.* 1986 conduziram um estudo onde observaram que a claritromicina (1,6 a 25 mg/kg 2 vezes ao dia durante 2 dias) foi mais efetiva do que a eritromicina na mesma faixa de dosagens, em porquinhos da índia infectados intraperitonealmente com a *L. pneumophila*, utilizando-se como critério de avaliação a recuperação de microrganismos viáveis dos pulmões ou baço.

A atividade da claritromicina foi também abordada em modelos de infecção com comprometimento do sistema imunológico. Assim, em ratos com imunossupressão, a claritromicina (50 mg/kg/dia) mostrou-se inefetiva na prevenção do desenvolvimento da pneumonia por *Pneumocystis carinii*, embora quando administradas com sulfametoxazol (2 mg/kg/dia), foi observado efeito sinérgico e o desenvolvimento da infecção foi evitado em 90% da população testada (HUGHES & KILMAR, 1992). A claritromicina foi efetiva contra *Cryptosporidium* em ratos com imunossupressão na redução da severidade da infecção (REHG, 1992).

### 2.5 - EFICÁCIA TERAPÊUTICA

De acordo com as diretrizes da American Heart Association (1997), para os procedimentos odontológicos que envolvam riscos aos pacientes portadores de anomalias cardíacas, nos quais é recomendada a profilaxia contra a endocardite infecciosa, o regime indicado seria uma dose única de 2 g (ou 50 mg/Kg em crianças) de amoxicilina, não sendo necessária qualquer dose adicional (HALL *et al.*, 1993), estudando a bacteremia provocada após a extração dental, observaram que a eritromicina (1 g) ou a clindamicina (0,6 g), utilizadas uma hora antes da extração dental não impediram a incidência de bacteremia por estreptococos viridans. Resultados similares foram encontrados também com as penicilinas (HALL *et al.*, 1993).

A eritromicina deixou de ser recomendada como alternativa a pacientes alérgicos à penicilina, mas outras alternativas e a claritromicina são possíveis, uma vez que esta possui propriedades farmacocinéticas superiores às da eritromicina, evidenciadas pela melhor absorção enteral, maior concentração plasmática máxima, meia-vida de eliminação mais prolongada e penetração tecidual reforçada. (KARLOWSKY, 1993; DAJANI *et al.*, 1997; TAUBERT & DAJANI, 1998). O esquema profilático da endocardite da American Heart Association, preconiza a administração de dose única de 500 mg de claritromicina (ou 15 mg/Kg em crianças), por via oral, uma hora antes do procedimento.

### 2.6 - *Staphylococcus aureus*

É o mais importante agente causador de patologias infecciosas dentre os estafilococos. Entretanto, este microrganismo faz parte da microbiota normal humana, podendo causar infecções oportunistas significantes sob condições apropriadas (CARNEY *et al.*, 1985). Frequentemente é isolado de infecções em feridas pós-cirúrgicas, as quais podem servir como nicho, possibilitando o desenvolvimento de infecções sistêmicas (KONEMAN *et al.*, 1992).

Atualmente, essas bactérias adquiriram importância ainda maior a partir da observação de que a incidência de endocardite estafilocócica tem aumentado drasticamente. Cepas de *S. aureus*, sensíveis aos beta-lactâmicos, são os agentes etiológicos responsáveis pela moléstia em mais de 70% da doença diagnosticada em pacientes que fazem uso de drogas por via endovenosa. Outra razão é o fato de que os estafilococos são patógenos importantes para as infecções hospitalares (MCCARTNEY, 1992).

FARIAS *et al.* (1997) avaliaram o padrão de sensibilidade de cepas de *S. aureus* oxacilina-susceptíveis e oxacilina-resistentes a agentes antimicrobianos comumente utilizados em infecções causadas por estes patógenos. As cepas (117) foram isoladas de vários hospitais em São Paulo (SP), Campinas (SP) e João Pessoa (PB). Obtiveram a concentração inibitória mínima para 24 agentes antimicrobianos, incluindo beta-lactâmicos, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos,

## REVISÃO DA LITERATURA

---

macrolídeos, etc. Os resultados mostraram uma alta e preocupante taxa de resistência entre as cepas de *S. aureus* obtidos nos hospitais brasileiros. Poucos fármacos podem ainda ser efetivos contra doenças infecciosas provocadas por este microrganismo.

ROMAN *et al.* (1997) observaram que cepas de *S. aureus* têm propensão em produzir doenças epidêmicas de rápida difusão dentro das instituições de saúde e cerca de 30% de todas as infecções causadas pelo *S. aureus* são devidas à microbiota endógena (PERL & GOLUB, 1998).

Os estafilococos exibem sensibilidades variadas à claritromicina, à 14-hidróxi claritromicina e a vários macrolídeos, inclusive a eritromicina. As linhagens de *S. aureus* classificadas como resistentes à eritromicina, meticilina ou oxacilina também mostraram-se resistentes à claritromicina e, resultados semelhantes foram descritos nos estudos onde foram testadas linhagens sensíveis à meticilina ou à oxacilina, indicando uma resistência geral aos macrolídeos (CHIN *et al.* 1987, FERNANDES *et al.* 1986, FLOYD-REISING *et al.* 1987, HARDY *et al.* 1988a). Por outro lado, estudos usando linhagens sensíveis à meticilina ou à penicilina, relataram sensibilidade à claritromicina, à eritromicina, à clindamicina e à roxitromicina (BENSON *et al.*, 1987a,b; ELIOPOULOS *et al.*, 1988; ROLSTON *et al.*, 1989), como pode ser observado a seguir na Tabela 1.

## REVISÃO DA LITERATURA

Tabela 1. Atividade *in vitro* da claritromicina contra o *Staphylococcus aureus*.

<i>S. aureus</i>	Valor do MI C <sub>90</sub> Médio (< 2mg/ L)			Referências
	claritromicina (mg/L)	14-OH claritromicina (mg/L)	Eritromicina (mg/L)	
ER/MR/OR	> 81	> 128	> 81	BENSON, 1987a,b; ROLSTON, 1989.
MS/PS	0,3	-----	0,44	BENSON, 1987a,b; ROLSTON, 1989; ELIOPOULOS, 1988.
OS	> 64	> 128	> 69	CHIN, 1987; FERNANDES, 1986; FLOYD-REISING, 1987.

*Todos os estudos usaram técnicas de diluição em caldo ou em ágar inóculos de 10<sup>4</sup> a 10<sup>6</sup> cfu/mL.*  
Legenda: ER= resistente à eritromicina; MR= resistente à metilina; OR= resistente à oxacilina  
MS= sensível à metilina; PS= sensível à penicilina; OS= sensível à oxacilina;  
ES= sensível à eritromicina.

### 2.7 - EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

Os equivalentes e as alternativas farmacêuticas devem cumprir, individualmente, com as especificações atualizadas da Farmacopéia Brasileira e na ausência desta, com as de outros códigos autorizados pela legislação vigente como a Resolução nº 84 de 19/03/02, ou ainda com outros padrões aplicáveis de qualidade, relacionados à identidade, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução (BRASIL, Ministério da Saúde – ANVISA, 2002).

## REVISÃO DA LITERATURA

---

A dificuldade para se obter voluntários e a inexistência de modelos animais adequados inviabilizam o estudo de biodisponibilidade como rotina no controle de qualidade de medicamentos. Por esse motivo, procuram-se métodos *in vitro* que possam prever o comportamento dos fármacos no organismo. Um desses métodos é a cinética de dissolução que pode ser conduzido com a construção da curva de fármaco dissolvido em função do tempo ou teste de dissolução que quantifica a fração dissolvida em um tempo fixo (liberação). Com a cinética de dissolução pode-se, ainda, simular as variações de pH do trato gastrointestinal (TGI), com o uso de tampões e metodologia adequada, obtendo um perfil de dissolução mais próximo daquele que ocorre *in vivo*. Na elaboração de um novo produto, o estudo inicial para estimar a biodisponibilidade deve ser realizado *in vitro*, sendo que, paralelamente, deve ser desenvolvido ensaio *in vivo* cujos resultados possam ser correlacionados com aqueles obtidos no estudo de *in vitro*. Qualquer modificação na formulação ou mesmo no lote ou fornecedor da matéria-prima, requer novas avaliações *in vitro* e *in vivo*. (TANIGANARA *et al.*, 1982).

É pequena a probabilidade da existência de duas formulações ou dois lotes ou, ainda, dois comprimidos idênticos. Neste sentido, o objetivo dos estudos de bioequivalência é demonstrar que os perfis produzidos pelas formulações estudadas diferem ou não, de forma significativa. A eficácia clínica de um medicamento não pode ser atribuída somente a atividade intrínseca de seu

## **REVISÃO DA LITERATURA**

---

princípio ativo. Fatores ligados às propriedades físico-químicas dos fármacos e excipientes empregados na formulação, além das características dos processos de manufatura, são responsáveis pela alteração do efeito dos medicamentos, uma vez que afetam a biodisponibilidade dos mesmos (STORPIRTIS, 1995).

### **3. PROPOSIÇÃO**

Considerando a importância da claritromicina como antimicrobiano, este trabalho teve como objetivos:

- 1- Comparar a farmacocinética de duas formulações comerciais de claritromicina 500 mg (claritromicina **Merck**<sup>?</sup> - formulação teste e o **Klaricid**<sup>?</sup> - formulação referência) avaliando a biodisponibilidade relativa entre as mesmas;
- 2- Avaliar o efeito das duas formulações sobre a microbiota nasal de voluntários saudáveis em diferentes períodos de tempo.



### **4. MATERIAL E MÉTODO**

#### **ETAPA CLÍNICA**

#### **DELINEAMENTO EXPERIMENTAL<sup>1</sup>**

##### **4.1 - MEDICAMENTOS ESTUDADOS**

Foram utilizadas duas formulações comerciais de claritromicina 500 mg:

- 1) claritromicina da Merck<sup>?</sup> - Merck S.A. indústrias Químicas (formulação teste) e;
- 2) Klaricid<sup>?</sup> - Abbott Laboratórios do Brasil Ltda (formulação referência), segundo resolução da Agência de Vigilância Sanitária - ANVISA.

Ambas, na forma de comprimidos, tiveram o lote e prazos de validade previamente determinados.

##### **4.2 - POPULAÇÃO DO ESTUDO**

Foram selecionados 24 voluntários sadios de ambos os sexos, com idade entre 18 e 50 anos e peso variando ? 15 % do peso considerado normal, levando-se em consideração a altura e estrutura física.

<sup>1</sup> de acordo com a RDC 84/02 da ANVISA/MS

## **MATERIAL E MÉTODO**

---

Do estudo de bioequivalência participaram 24 voluntários e, destes, 4 voluntários não permitiram colheitas das amostras de secreção nasal para análise microbiológica.

Assim, 20 voluntários participaram no estudo do efeito antimicrobiano sobre a microbiota nasal.

### **4.3 - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

O delineamento do estudo foi elaborado de acordo com as normas descritas na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde (CNS/MS), que regulamenta as normas de pesquisa em seres humanos no Brasil.

O trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisas da Faculdade de Ciências Médicas - FCM - UNICAMP, recebendo aprovação segundo o protocolo nº 190/2001. (ANEXO 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido e Certificado de Aprovação pelo CEP/FCM - UNICAMP).

### **4.4 - AVALIAÇÃO CLÍNICA**

Todos os voluntários foram submetidos a exames clínicos e laboratoriais e não apresentaram sinais ou sintomas evidentes de doenças cardíaca, hepática, pulmonar, renal, neurológica, gastrintestinal, hematológica ou psiquiátrica.

### **4.5 - EXAMES CLÍNICOS LABORATORIAIS**

Foram realizados os seguintes exames nos voluntários: beta HCG para as mulheres, eletrocardiograma, exames hematológicos (hemoglobina, hematócrito, contagem total e diferencial de células brancas, velocidade de sedimentação eritrocitária), bioquímicos (glicemia, creatinina, uréia, TGO, TGP, fosfatase alcalina, gama GT, colinesterase, bilirrubina total, proteínas totais, albumina, ácido úrico, sódio, potássio, cloreto), sorológicos (hepatite B, hepatite C, HIV), urina tipo I e proctoparasitológico. Com exceção dos testes sorológicos, todos foram efetivados antes e após o estudo.

### **4.6 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Para serem incluídos no estudo, os voluntários apresentaram as seguintes características:

- Idade entre 18 e 50 anos;
- Peso variando ? 15 % do peso considerado normal (IMC entre 19-25), levando-se em consideração a altura e estrutura física;
- Aptidão em fornecer o termo de consentimento livre e esclarecido por escrito;

## **MATERIAL E MÉTODO**

---

- Resultados dos exames laboratoriais dentro da faixa “normal” para voluntários sadios e/ou clinicamente aceitáveis; obedecendo um desvio de  $\pm 10\%$  do valor considerado normal;
- Padrão de alimentação compatível com o proposto pelo serviço de nutrição e dietética do Hospital.

### **4.7 - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Foram excluídos os voluntários que apresentaram as seguintes características:

- Histórico de hipersensibilidade à claritromicina e outros macrolídeos;
- Qualquer evidência de disfunção orgânica ou desvio clinicamente significativo do normal, em determinações físicas ou clínicas;
- História de qualquer doença psiquiátrica que pudesse comprometer a capacidade de fornecer consentimento por escrito;
- História de doença gastrointestinal, hepática, renal, cardiovascular, pulmonar, neurológica ou hematológica, diabetes ou glaucoma;
- Consumo de mais de 20 cigarros por dia, ou que tinham dificuldade de abster-se de fumar durante o período de estudo;
- História de dependência de drogas ou consumo abusivo de álcool;

## **MATERIAL E MÉTODO**

---

- Voluntários que fizeram uso de fármacos indutores enzimáticos dentro de 30 dias ou qualquer medicação sistêmica (incluindo medicamentos isentos de prescrição médica) dentro de 14 dias antes do início do estudo;
- Tivessem participado de qualquer estudo clínico nas 6 semanas que antecediam o estudo;
- Tivessem perdido ou doado mais de 350 mL de sangue nos últimos três meses;
- Não tivessem acesso venoso adequado.

### **4.8 - RESTRIÇÕES E PROIBIÇÕES: ANTES, DURANTE E APÓS O ESTUDO:**

#### **4.8.1 - Medicação**

Os voluntários não receberam nenhuma medicação durante as duas semanas que precederam o estudo. Eles foram instruídos durante a triagem a não tomar nenhum medicamento, nem mesmo os isentos de prescrição médica, até o término do estudo.

#### **4.8.2 - Alimentação**

Todos os voluntários foram instruídos a abster-se de qualquer comida ou bebida contendo xantinas ou bebidas alcoólicas por 48 horas antes do início de cada período e durante as colheitas.

## **MATERIAL E MÉTODO**

---

### **4.8.3 - Atividade**

Todos os voluntários foram instruídos a não se deitarem durante as 2 horas que se seguiam à administração. Após este período foram permitidas atividades físicas normais dentro do âmbito do confinamento, evitando-se esforços excessivos.

### **4.9 - CRITÉRIOS PARA DESCONTINUAÇÃO OU RETIRADA DE VOLUNTÁRIOS DO ESTUDO**

Os voluntários foram informados de que seria permitido deixar o estudo a qualquer momento, sem nenhum prejuízo.

O voluntário poderia ser retirado do estudo quando:

- Sofresse uma reação adversa ou reação alérgica claramente relacionada com o fármaco;
- Apresentasse doença sistêmica não relacionada ao fármaco durante o estudo, sendo necessária terapia concomitante;
- Não cumprisse os requerimentos do protocolo, incluindo as regras relacionadas ao uso de drogas e álcool, jejum ou falta de cooperação durante o estudo.

### **4.10 - REAÇÕES ADVERSAS E PROCEDIMENTOS DE EMERGÊNCIA**

Os voluntários foram monitorados durante todo período e instruídos para relatar imediatamente a ocorrência de qualquer evento adverso observado.

Os voluntários foram questionados a cada 2 horas, com a seguinte pergunta:

*Como vai você?*

Um médico ficou disponível durante todo o período de internação. Todos os eventos adversos observados e o tratamento dispensado foi anotado no formulário de registro de eventos adversos (ANEXO 3).

### **4.11 - ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS**

Após um período de jejum de 10 horas, as formulações comerciais foram administradas de acordo com aleatorização prévia (ANEXO 4). Vinte e quatro voluntários sadios receberam os medicamentos teste e referência em dose única de 500 mg, em dois períodos, caracterizando um estudo aberto, randomizado e cruzado. Ambos os fármacos foram administrados, por via oral, com 200 mL de água, sob temperatura ambiente.

### **4.12 - INSTALAÇÕES**

Os voluntários foram confinados na Clínica São Lucas, situada na cidade de Americana (SP), que possui uma unidade para ensaios clínicos habilitada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para realização da Etapa Clínica dos Estudos de Bioequivalência.

Esta unidade de ensaios clínicos dispõe de uma estrutura assistencial própria que consiste de 24 leitos, 01 posto de enfermagem, 01 copa, 01 sala de expurgo, 01 sala de limpeza, 01 sala para guarda de materiais destinados para ensaios clínicos e farmacoclinicos, além de toda infra-estrutura hospitalar para internação de voluntários.

### **4.13 - FORMA DE CONFINAMENTO**

Os voluntários deram entrada na Clínica São Lucas S.A. às 20 h da noite anterior a cada fase do estudo (2 fases), que teve início às 7h do dia seguinte à internação, onde os voluntários permaneceram alojados por até 28 h após a administração dos medicamentos. O intervalo entre os dois períodos do estudo foi de 7 dias, para assegurar 7 meias vidas de eliminação do fármaco entre os períodos.

### **4.14 - HORÁRIOS DE JEJUM E ALIMENTAÇÃO**

Os voluntários permaneceram em jejum por 12 horas antes e 4 horas após administração das doses. Nenhuma bebida foi permitida 30 minutos antes e até 2 horas depois da administração. O almoço foi servido 4 horas após administração e um lanche 8 horas após a administração. A medicação foi dada com 200 mL de água mineral sem gás. Após duas horas da administração foi oferecido mais 200 mL de água. Foram permitidos água *ad libitum* após 4 horas da administração com exceção de sucos de frutas e bebidas contendo xantinas como chá, café e cola.

O horário do início e fim de cada refeição foi anotado. As refeições foram idênticas nos dois períodos do estudo para todos os voluntários, sendo elaboradas pelo Serviço de Nutrição e Dietética da Clínica São Lucas S.A.

### **4.15 ESQUEMA DE COLHEITAS DO ESTUDO**

O quadro 1 mostra os tempos de colheita das amostras de sangue e microbiológicas e os exames clínicos e laboratoriais realizados no estudo.

## **MATERIAL E MÉTODO**

Quadro 1. Esquema de colheitas e exames pré e pós-estudo.

<b>Pré-estudo:</b>		História Médica Exame Físico Geral	Eletrocardiograma Exames Laboratoriais
<b>Períodos 1 e 2</b>	<b>Tempo (min)</b>	<b>Colheita de material biológico</b>	<b>Outras atividades</b>
	0	Sangue, esfregaço nasal <i>(lado direito)</i>	PA, pulso, temperatura
	20	Sangue	-----
	40	Sangue	-----
	60	Sangue	-----
	80	Sangue, esfregaço nasal <i>(lado esquerdo)</i>	PA, pulso, temperatura
	100	Sangue	-----
	120	Sangue, esfregaço nasal <i>(lado direito)</i>	PA, pulso, temperatura
	150	Sangue	-----
	180	Sangue	PA, pulso, temperatura
	240	Sangue	PA, pulso, temperatura
	360	Sangue, esfregaço nasal <i>(lado esquerdo)</i>	PA, pulso, temperatura
	480	Sangue	PA, pulso, temperatura
	600	Sangue	PA, pulso, temperatura
	720	Sangue, esfregaço nasal <i>(lado direito)</i>	PA, pulso, temperatura
	960	Sangue	PA, pulso, temperatura
1200	Sangue	PA, pulso, temperatura	
1440	Sangue	PA, pulso, temperatura	
<b>Pós-estudo:</b>		Exame Físico Geral	Eletrocardiograma, FC, PA e Exames Laboratoriais

### **4.15.1 - CRONOGRAMA DE COLHEITAS DAS AMOSTRAS DE SANGUE**

Alíquotas de 6 mL de sangue foram colhidas através de “butterfly” previamente heparinizado e introduzido em uma das veias superficiais do antebraço. Foram colhidas amostras previamente e após 20, 40, 60, 80, 100, 120, 150, 180, 240, 360, 480, 600, 720, 960, 1200 e 1440 minutos da administração

dos fármacos.

### **4.15.2 - CRONOGRAMA DE COLHEITAS DAS AMOSTRAS MICROBIOLÓGICAS**

Um "swab" esterilizado, contendo 0,2 mL de solução de NaCl a 0,9%, foi friccionado (um giro) levemente contra a mucosa do interior das cavidades nasais dos voluntários, sendo cortado e depositado em frasco Eppendorf com 1,8 mL de BHI caldo. Considerando-se a farmacocinética da claritromicina, as amostras de esfregaço da cavidade nasal foram obtidas previamente a administração e depois 80, 120, 360 e 720 minutos, após a administração do fármaco. A primeira colheita (tempo zero) foi considerada como sendo um grupo de controle do número de ufc/mL de microrganismos. Nas colheitas de material proveniente da mucosa nasal foram utilizadas a hemi-região esquerda ou direita da concha nasal alternadamente.

### **4.15.3 - PROCEDIMENTO PARA MANIPULAÇÃO DAS AMOSTRAS**

As amostras de sangue foram colhidas em tubos estéreis contendo heparina sódica como agente anticoagulante e centrifugadas a 37°C a 2000 rpm durante 10 minutos, a fim de separar os elementos figurados do sangue. Os plasmas foram separados, armazenados em recipientes estéreis e acondicionados em gelo seco. Os “swabs” contendo as amostras microbiológicas foram depositados em eppendorfs contendo BHI caldo e eram na seqüência acondicionados em gelo.

### **4.15.4 - TRANSPORTE DAS AMOSTRAS DE PLASMA E MICROBIOLÓGICAS**

Após o congelamento, as amostras de plasma foram enviadas à Unidade Analítica Cartesius, no departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, onde foram estocados a -20°C até serem analisadas.

As amostras microbiológicas após congelamento, foram enviadas às dependências do Laboratório da Área de Microbiologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – FOP/UNICAMP, onde foram estocadas e permaneceram a -70°C até serem processadas.

## MATERIAL E MÉTODO

---

### 4.15.5 - CONTAGEM DE MICRORGANISMOS

Os procedimentos relativos à recuperação e contagem de microrganismos presentes na mucosa nasal dos voluntários foram realizados no Laboratório de Microbiologia da Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – FOP/UNICAMP. As amostras provenientes dos "swabs" foram submetidas à dispersão em sonicator<sup>2</sup> com amplitude de 5% (Potência 32W), com 6 pulsos de 10 segundos, com intervalos de 5 segundos de repouso entre cada pulso.

Posteriormente as amostras (suspensões) foram diluídas 10 e 100 vezes sendo que alíquotas de 50µL foram distribuídas em forma de espiral com auxílio de um plaqueador automático<sup>3</sup>, nos diferentes meios de cultura. As suspensões foram inoculadas em duplicata em placas de Petri contendo 15 mL de:

- ? Meio ágar base com 5% de sangue de carneiro desfibrinado e estéril (BSA), para contagem de microrganismos totais;
- ? Salt manitol ágar<sup>4</sup> (SMA), para contagem de *S. aureus*

Após a inoculação, as placas de SMA foram depositadas em estufa em aerobiose a 37°C durante 24 horas. As placas de BSA foram depositadas em estufa em microaerofilia (10% CO<sub>2</sub>), a 37°C, durante 24 horas. Após este período, as placas de BSA foram também depositadas em estufa em aerobiose a 37°C por mais

---

2 Vibracell Co.

3 Spiral Platter

4 Merck

## **MATERIAL E MÉTODO**

---

24 horas. Posteriormente, foram estabelecidos, através de contagem manual o número de ufc/mL de microrganismos no BSA e *Staphylococcus aureus* no SMA.

### **4.16 – CONFIDENCIALIDADE**

Os resultados do exame médico e testes laboratoriais foram registrados na folha individual do voluntário. Toda a informação obtida durante o estudo referente ao estado de saúde do voluntário esteve disponível somente aos médicos da Clínica São Lucas e pesquisadores envolvidos. Uma cópia dos exames laboratoriais realizados no pré e pós-estudo foi fornecida aos voluntários.

### **4.17 – RESSARCIMENTO**

Os voluntários foram ressarcidos das despesas relativas e ao tempo dispendido durante o estudo.

Durante um período de 6 meses, a partir da data de início do estudo clínico, os voluntários tiveram a cobertura de um seguro de vida em grupo da Executivos Seguros (Sul América Aetna), para casos de morte, invalidez permanente e acidentes relacionados ou não ao ensaio clínico.

### **4.18 - AMOSTRAS DE RETENÇÃO – INVENTÁRIO**

Em local próprio, amostras de retenção das duas formulações do estudo foram mantidas até o prazo de validade especificado na embalagem do produto.

### **ETAPA ANALÍTICA**

VALIDAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DA CLARITROMICINA EM PLASMA HUMANO.

### **4.19 - ANÁLISE POR CLAE**

A Unidade Analítica Cartesius realizou a validação e quantificou a claritromicina presente nas amostras de plasma, através de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), acoplado a um detector de massas, conforme condições cromatográficas descritas na Tabela 2. Previamente a obtenção das concentrações do fármaco no plasma dos voluntários, este método passou por procedimentos de validação. A validação garantiu, através de estudos experimentais, que o método atendia às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados. Para tanto, este apresentou precisão, exatidão, linearidade, sensibilidade e especificidade adequadas à análise.

## MATERIAL E MÉTODO

Tabela 2. Condições cromatográficas utilizadas na quantificação das amostras de claritromicina em plasma.

Componentes	Modelo/Condições
Cromatógrafo líquido Hewlett Packard – HP	G1312-UM
Espectrômetro de massa: com fonte de electrospray (ES+)	Micromass Quattro II
Degasser	G1322-UM
Injetor automático	G1329-UM
Forno de coluna	G1316-UM
Coluna analítica C <sub>18</sub> Genesis	4µm (150 mm x 4.6 mm i.d.)
Fluxo	0,7 mL/min
Fase móvel	57% CH <sub>3</sub> CN, 25% H <sub>2</sub> O, 18% CH <sub>3</sub> OH + 10mM de ácido fórmico + 20 Mm de acetato de amônio.
Tempertaura da coluna	40°C
Tempo de corrida	5,5 minutos
Volume de injeção	10 µL
Temperatura no “auto-sampler”	5°C
Sistema de Dados	Masslynx (v3.2)/Windows NT (v4.0) – Celebris GL Digital PC 6200
claritromicina	Analito
Roxitromicina	Padrão interno

### 4.20 - EXTRAÇÃO DO FÁRMACO NO PLASMA

Os procedimentos descritos foram aplicados para extração das amostras, padrões da curva de calibração e controles de qualidade.

Para executar a extração de amostra, foram seguidos os seguintes passos:

## MATERIAL E MÉTODO

---

- 1) Dispensou-se a amostra de plasma (0.2 mL) em tubos apropriados;
- 2) Adicionou-se em todos os tubos o padrão interno (0.05 mL de Roxitromicina 1.0 µg/mL), usando-se uma pipeta variável<sup>5</sup> e estas amostras foram na seqüência homogeneizadas durante 10 segundos;
- 3) Com uma pipeta calibrada foram acrescentados 4 mL de uma solução de Dietiléter/diclorometano (70:30 v/v) e procedeu-se a agitação dos tubos por 40 segundos. Removeu-se a camada orgânica, e esta foi transferida para tubos previamente etiquetados.
- 4) Evaporou-se o solvente sob um fluxo de nitrogênio a 37°C.
- 5) O resíduo foi ressuspenso em 0.2 mL de fase móvel;
- 6) Transferiu-se para “vials” com o auxílio de pipetas automáticas com ponteiros descartáveis;
- 7) Os “vials” foram então acondicionados no injetor automático<sup>6</sup>

---

<sup>5</sup> Eppendorf

<sup>6</sup> HP G1312-UM - Hellet Packard

### **4.21 - CURVA DE CALIBRAÇÃO**

Calculada à partir do plasma branco acrescido do padrão do fármaco (analito), a curva demonstra a faixa de linearidade dentro de um dado intervalo (entre o maior e o menor nível mensurável da claritromicina), de forma a obter resultados proporcionais à concentração do fármaco. Os dados obtidos foram analisados estatisticamente de forma a determinar a precisão, exatidão e a linearidade do método empregado. Foi determinado também o limite de quantificação do fármaco. A curva de calibração foi realizada utilizando amostras contendo concentrações de claritromicina e de roxitromicina em todas as amostras, contemplando o limite de variação esperado (USP, 25; RDC nº 84, 2002).

A curva de calibração foi obtida através da análise de amostras extraídas da matriz, 8 concentrações diferentes. Dada a linearidade do método, os resultados foram analisados pelo cálculo de regressão linear pelo método dos mínimos quadrados. As amostras analisadas dentro do intervalo da curva de calibração apresentaram linearidade, exatidão e precisão compatíveis.

Foram considerados na avaliação da curva de calibração, o desvio, menor ou igual a 20% em relação à concentração nominal para o limite de quantificação (LQ) e menor ou igual a 15% em relação à concentração nominal

## MATERIAL E MÉTODO

para as outras concentrações da curva de calibração. O coeficiente de correlação linear foi 0,994260 como pode ser observado na Figura 2.

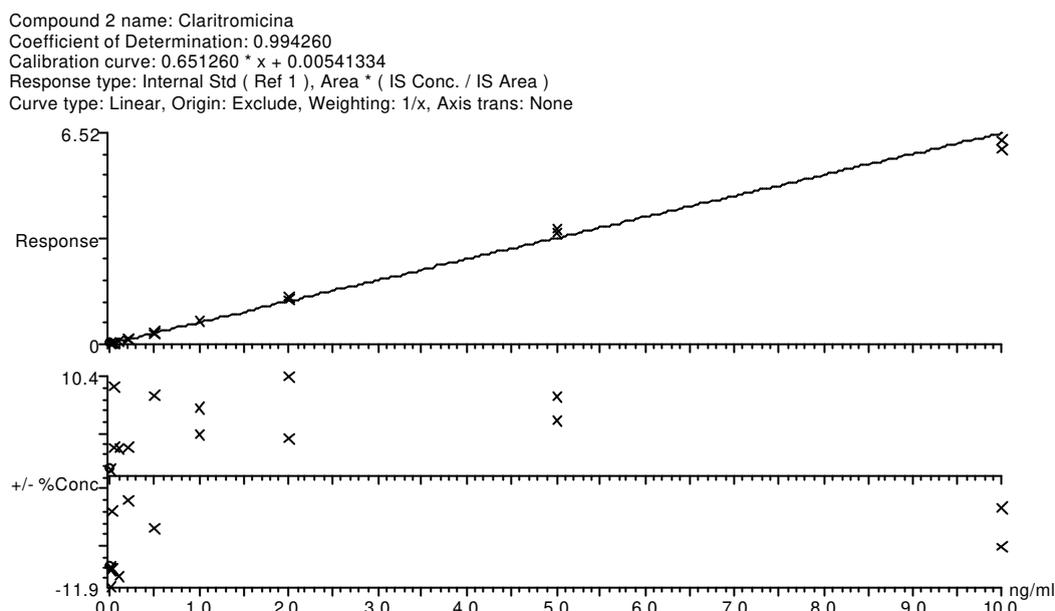


Figura 2. Linearidade do método analítico, obtida em plasma humano durante a validação.

### 4.22 - ESPECIFICIDADE DO MÉTODO

No estudo de especificidade do método para determinação do teor do fármaco, procedeu-se a análise da solução padrão do mesmo, em presença de quantidades conhecidas de possíveis interferentes, demonstrando-se que os resultados não eram afetados pela presença de tais componentes. Para tanto, os

## MATERIAL E MÉTODO

---

resultados foram comparados com aqueles obtidos a partir do ensaio de soluções semelhantes isentas do fármaco.

Foram utilizadas amostras de plasma humano, como apresentado na tabela 3:

Tabela 3. Matrizes biológicas utilizadas no estudo de especificidade do método analítico.

<b>N</b>	<b>Plasma</b>	<b>Fonte</b>	<b>Lote</b>
4	Plasma humano normal	Universidade de São Paulo	Pool
1	Plasma humano lipêmico	Cartesius Unidade Analítica	GDN
1	Plasma humano hemolisado	Cartesius Unidade Analítica	GDN

As amostras não apresentaram interferência significativa no tempo de retenção do fármaco, ou padrão interno, como pode ser observado nas Figuras abaixo:

## MATERIAL E MÉTODO

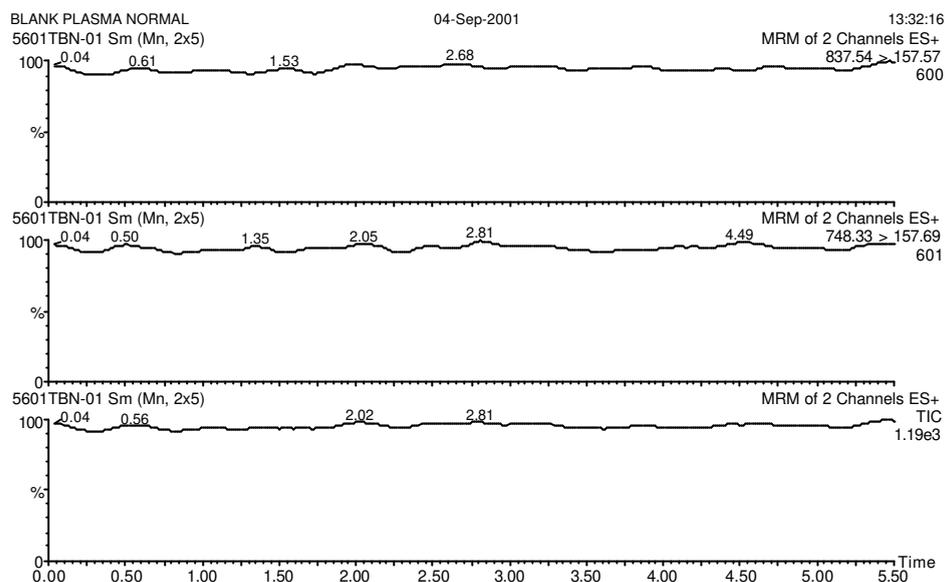


Figura 3. Cromatogramas do plasma normal, obtidos no estudo de especificidade do método analítico.

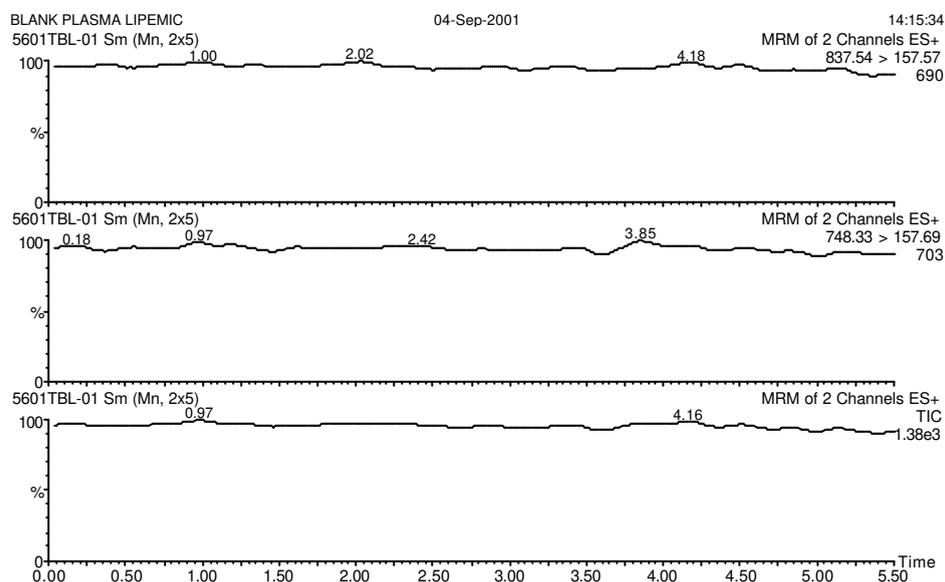


Figura 4. Cromatogramas do plasma lipêmico, obtidos no estudo de especificidade do método analítico.

## MATERIAL E MÉTODO

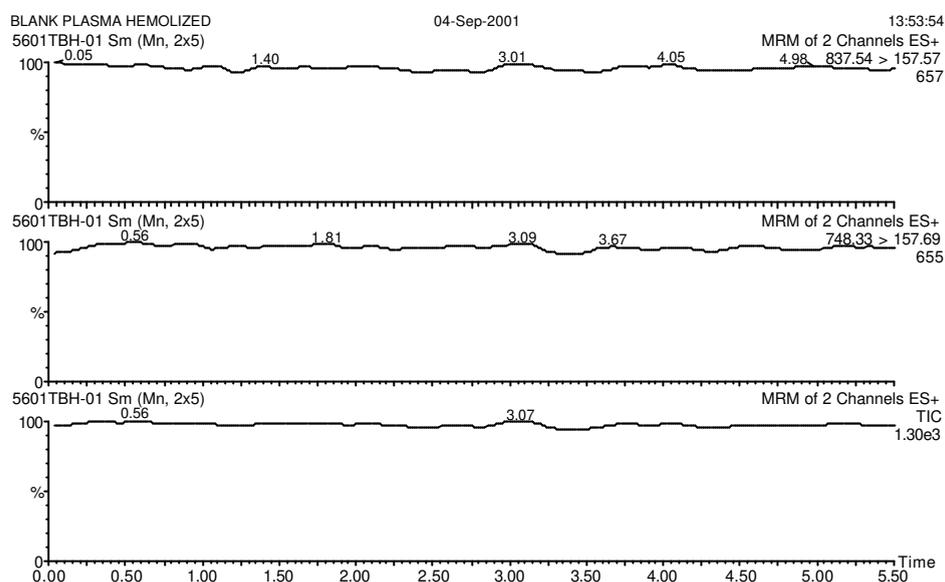


Figura 5. Cromatogramas do plasma hemolisado, obtidos no estudo de especificidade do método analítico.

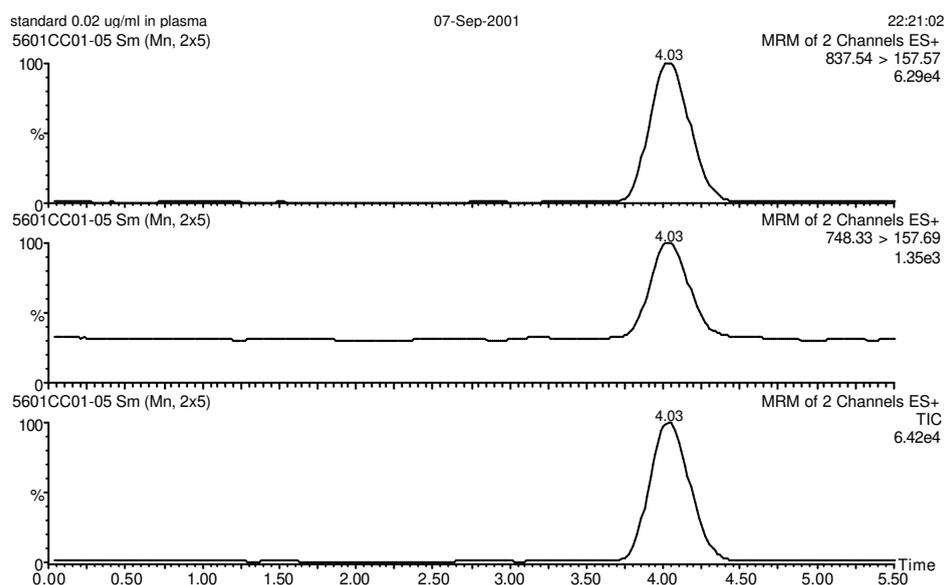


Figura 6. Cromatogramas da solução padrão contendo 0,02 µg de analito e padrão interno (roxitromicina)/mL de plasma.

## MATERIAL E MÉTODO

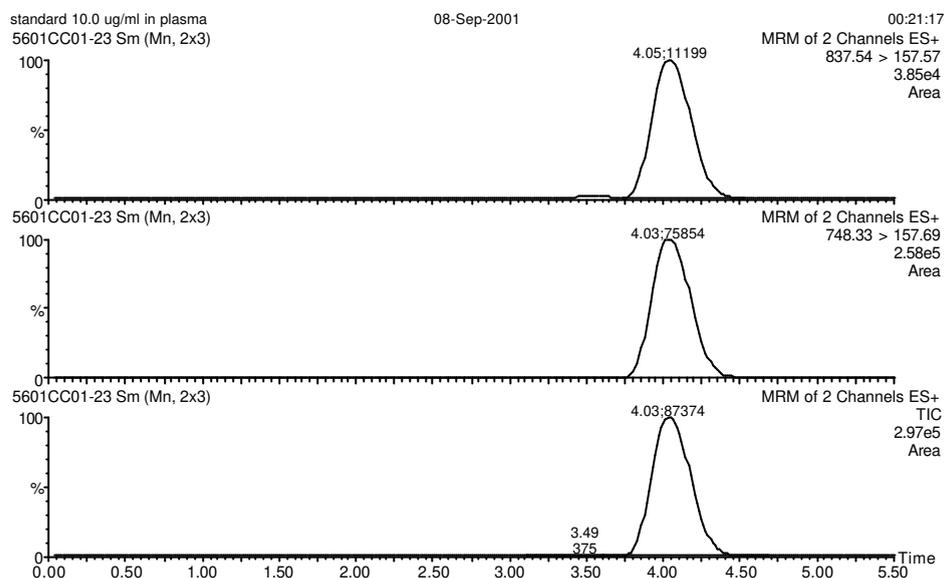


Figura 7. Cromatogramas da solução padrão contendo 10,00  $\mu\text{g}$  de analito e padrão interno (roxitromicina)/mL de plasma.

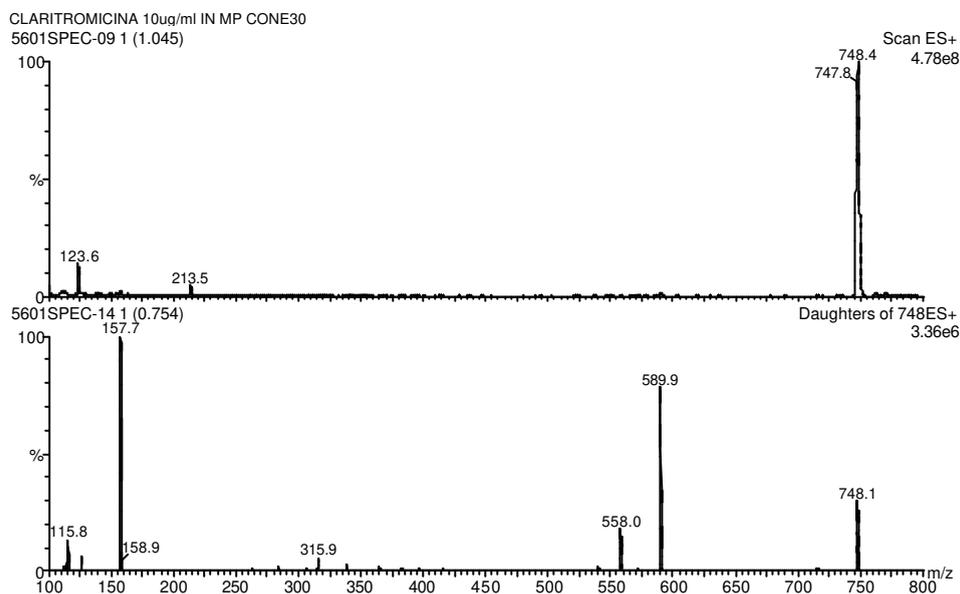


Figura 8. Espectrogramas de massa do analito contendo 10  $\mu\text{g}$  claritromicina/mL de plasma .

## MATERIAL E MÉTODO

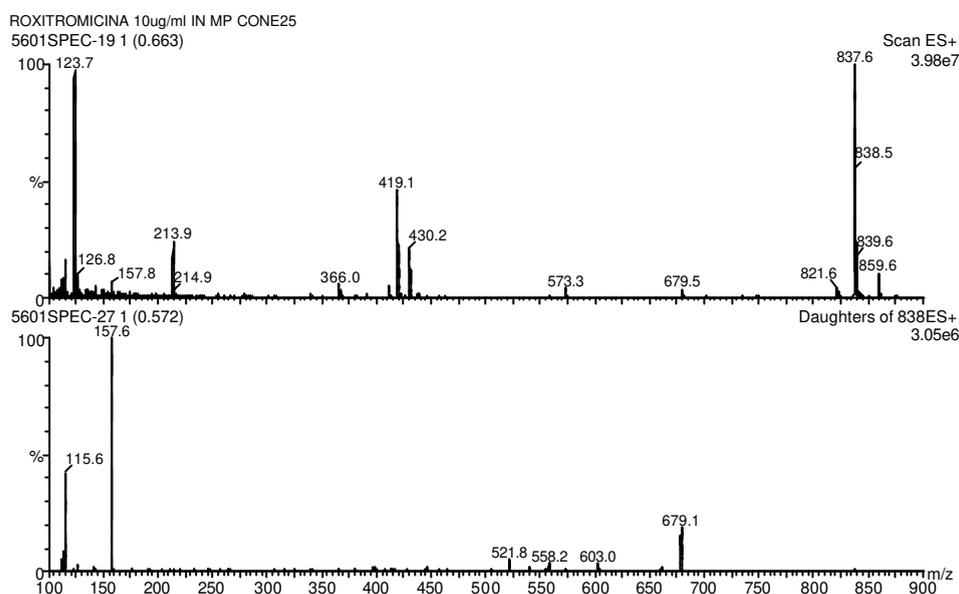


Figura 9. Espectrogramas de massa do padrão interno (roxitromicina) contendo 10 µg de roxitromicina/mL de plasma.

Tabela 4. Tempos de retenção dos padrões analíticos utilizados no estudo.

<b>Padrão</b>	<b>Tempo de retenção (min)</b>	<b>Fórmula Molecular</b>
claritromicina (analito) [748.3 > 157.7]	4.0	C <sub>38</sub> H <sub>69</sub> NO <sub>13</sub>
roxitromicina (padrão interno) [837.5 > 157.6]	4.0	C <sub>41</sub> H <sub>76</sub> N <sub>2</sub> O <sub>15</sub>

### 4.23 - LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO (LQ)

Foi estabelecido através da análise de soluções de concentrações conhecidas e decrescentes do fármaco, o menor nível determinável com precisão e exatidão.

## **MATERIAL E MÉTODO**

---

Utilizou-se a razão de 5:1 entre o sinal e o ruído da linha de base.

Nenhuma interferência significativa foi apresentada pela amostra branco no tempo de retenção do fármaco. O LQ foi cinco vezes superior a qualquer interferência da amostra branco no tempo de retenção do fármaco.

O pico de resposta do fármaco no LQ foi identificável e reproduzível com precisão de 20% e exatidão de 80 – 120% (RDC nº84, 2002).

### **4.24 - LIMITE DE DETECÇÃO DO MÉTODO (LD)**

Foi estabelecido através da análise de soluções de concentrações conhecidas e decrescentes do fármaco, até o menor nível detectável.

O LD foi 3 vezes superior ao ruído da linha de base (RDC nº84, 2002).

### **4.25 - ROBUSTEZ**

A avaliação da robustez foi considerada durante a fase de desenvolvimento do método. Variações como estabilidade das soluções analíticas, tempo de extração, influência da variação de pH da fase móvel, influência da variação da composição da fase móvel, colunas cromatográficas, temperatura, velocidade de fluxo e outras condições foram adequadamente controladas e precauções foram incluídas no procedimento para evitar a suscetibilidade a variações nas condições analíticas (RDC nº84, 2002).

## MATERIAL E MÉTODO

---

### 4.26 - PRECISÃO

A Precisão do método foi verificada segundo a RDC nº84 de 19/03/02, contemplando o limite de variação do procedimento. A precisão foi determinada em um mesmo dia, “concentração intradia” e em dias diferentes “concentração interdias”;

A precisão foi expressa como coeficiente de variação (CV%), não se admitindo valores superiores a 15%, exceto para o LQ, para o qual foram admitidos valores menores ou iguais a 20%.

$$\text{Precisão} = \text{CV}(\%) = \frac{\text{desvio padrão}}{\text{Concentração média determinada}}$$

### 4.27 - EXATIDÃO

Após o estabelecimento da linearidade, limite de variação, e especificidade, a exatidão do método foi determinada, sendo verificada através de 9 determinações no mínimo, contemplando o limite de variação do procedimento ou seja, 3 concentrações baixa, média e alta com 5 réplicas cada. O desvio não excedeu 15%, exceto para o LQ para o qual se admitiram valores menores ou iguais a 20%. Os ensaios foram realizados em um mesmo dia “exatidão intra-dia” e em dias diferentes “exatidão inter-dias”. A Exatidão foi expressa pela relação

## **MATERIAL E MÉTODO**

---

entre a concentração média determinada e a concentração teórica correspondente (RDC nº 84, 2002).

$$\text{Exatidão} = \frac{\text{concentração média experimental} \times 100}{\text{concentração teórica}}$$

### **4.28 – RECUPERAÇÃO**

A recuperação mediu a eficiência do procedimento de extração do método analítico dentro de um limite de variação. Este teste foi realizado comparando-se os resultados analíticos de amostras extraídas a partir de três concentrações (baixa, média e alta) com os resultados obtidos com soluções padrão não extraídas que representaram 100% de recuperação (RDC nº 84, 2002).

Porcentagens de recuperação próximas a 100% eram desejáveis, porém, foram admitidos valores menores, 70 a 95% como ser observado na Tabela 5, uma vez que os valores obtidos desta recuperação foram precisos e exatos.

## MATERIAL E MÉTODO

Tabela 5. Valores de recuperação do método analítico para o analito (claritromicina) e padrão interno (roxitromicina)

Valores de Area						
	Controles	Conc. Controles	Amostras Extraídas	Amostras Não Extraídas	Recuperação (%)	DP (n=5)
Claritromicina	Baixo	0.05 µg/ mL	1028	1109	92.7	8.8
	Médio	0.50 µg/ mL	9774	11468	85.2	0.3
	Alto	5.0 µg/ mL	69976	74779	93.6	8.1
roxitromicina (n= 15)	-	1.25 µg/ mL	32948	43826	75.2	9.9

### 4.29 - ESTUDO DE ESTABILIDADE

A Estabilidade em Autosampler indicou que o analito e o padrão interno, em amostras processadas, poderiam permanecer à temperatura do autosampler (5°C) não mais que 48 h, mostrando perda significativa nos valores quantificados tanto para o analito quanto para o padrão interno. Assim, as amostras deveriam ser processadas ou, pelo menos, reconstituídas imediatamente antes da análise. O lote de análise não deveria conter mais que 220 amostras. Nos ciclos de congelamento e descongelamento os testes executados indicaram que o analito em plasma humano é estável pelo menos durante três ciclos, quando armazenado a -20°C.

A Estabilidade de curta duração indicou que o analito em plasma humano, quando descongelado e processado após 6 horas não sofre degradação

## **MATERIAL E MÉTODO**

---

significante. Os testes de estabilidade de longa duração, indicaram que o analito em plasma humano a  $-20^{\circ}\text{C}$ , durante o período de 13 dias não apresentou degradação. Os testes para as soluções de trabalho, indicaram que todas as soluções sofreram algum grau de degradação depois de 10 dias. Então estas soluções foram preparadas todos os dias, durante a condução do ensaio.

### **4.30 - CONTROLE DE QUALIDADE (CQ)**

Cada controle de qualidade (CQs) deveria ser conferido e descartado se um desvio maior que 20% da concentração nominal fosse obtido.

A corrida analítica deveria ser rejeitada se mais de dois entre seis controles fossem rejeitados ou se fossem rejeitados dois controles subseqüentemente da mesma concentração (RDC nº84, 2002).

1. CQ do limite de quantificação(CQ-LQ): mesma concentração de LQ;
2. CQ de baixa concentração (CQB): menor ou igual  $3 \times \text{LQ}$ ;
3. CQ de média concentração (CBM): aproximadamente a média entre CQB e CQA;
4. CQ de alta concentração (CQA): 75 a 90% da maior concentração da curva de calibração.

### **4.31 - CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO DA VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO**

O método analítico foi considerado validado quando cumpriu com os seguintes critérios:

1. Precisão: Os CVs calculados a partir de matrizes biológicas obtidas no mínimo, de três indivíduos, para CQB, CQM e CQA foram menores ou iguais a 15%, e menores ou iguais a 20% para CQ-LQ.
2. Exatidão: Apresentou valores compreendidos dentro de mais ou menos 15% do valor nominal para CQB, CQM e CQA, e de mais ou menos 20% para CQ-LQ, calculados a partir de matrizes biológicas obtidas de, no mínimo, três indivíduos.
3. Sensibilidade: A menor concentração da curva de calibração foi aceita como o LQ do método quando o CV para CQ-LQ, calculado a partir de matrizes biológicas obtidas de, no mínimo, três indivíduos, foi inferior ou igual a 20%.
4. Especificidade: A resposta de picos interferentes no tempo de retenção do fármaco foi inferior a 20% da resposta do LQ.

### ETAPA ESTATÍSTICA

#### 4.32 - PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS e FARMACODINÂMICOS

Todos os resultados relativos à concentração da claritromicina foram expressos em termos de média e erro padrão da média. Os parâmetros foram definidos da seguinte forma:

**ASC** – área sob a curva da concentração sanguínea *versus* tempo, calculada pelo método dos trapezóides, do tempo zero ao tempo  $t$  ( $ASC_{0-t}$ ) onde  $t$  é o tempo relativo à última concentração determinada experimentalmente;

**$ASC_{0-inf}$**  – área sob a curva da concentração sanguínea *versus* tempo, do tempo zero ao infinito ( $ASC_{0-inf}$ ) onde  $ASC_{0-inf} = ASC_{0-t} + C_t/L_z$ , onde  $C_t$  é a última concentração determinada experimentalmente e  $L_z$  é a constante de eliminação da fase terminal. A  $ASC_{0-t}$  deve ser igual ou superior a 80% da  $ASC_{0-inf}$ .

**$C_{máx}$**  – pico da concentração máxima do fármaco e  $T_{máx}$  - tempo necessário para atingir este pico, obtidos sem interpolação de dados;

**$T_{1/2}$**  – meia-vida, calculada através da fórmula  $T_{1/2} = \ln 2/K_{el}$ , onde  $K_{el}$  (constante da taxa de eliminação) é a inclinação obtida da análise de regressão dos quadrados mínimos das porções aparentemente lineares dos logaritmos das concentrações *versus* a curva de tempo.

**D** – depuração, calculada pela fórmula  $D = \text{dose}/ASC_{0-inf}$

## MATERIAL E MÉTODO

---

**Vd** – volume aparente de distribuição, calculado pela fórmula  $Vd = D/ K_{el}$

**C<sub>max</sub>/ CIM** – taxa da concentração máxima obtida pela concentração inibitória mínima.

**ASC/ CIM** – área sobre a curva da concentração versus tempo obtida pela concentração inibitória mínima.

**% T > CIM** – Porcentagem de Tempo no qual a concentração sanguínea permanecerá acima da concentração inibitória mínima.

Os resultados obtidos com ambos os fármacos foram submetidos à Análise de Variância (ANOVA) e teste de Shapiro-Wilkens para análise de distribuição. Para os resultados com distribuição normal e variâncias homecedásticas foi aplicado o teste “t” de Student, com nível de significância de 5%. Para aqueles com distribuição não-normal ou variâncias não-homecedásticas foram utilizados o teste de Wilcoxon (para dois grupos) ou teste de Kruskal-Wallis (para mais de dois grupos) e teste de comparações múltiplas, com nível de significância de 5% .

Foi construído intervalo de confiança (IC) de 90% para a razão entre as médias dos valores obtidos com os medicamentos teste e referência, para cada um dos parâmetros analisados, utilizando dados logaritmicamente transformados. Os medicamentos seriam considerados bioequivalentes se o IC de 90% estivesse compreendido entre 80 e 125% (RDC n°84, 2002).

## 5. RESULTADOS

Todos os voluntários completaram o protocolo de estudo e as duas formulações foram bem toleradas sem qualquer evento adverso ter sido reportado. Alguns sujeitos da pesquisa sentiram-se incomodados com a forma de colheita das amostras de secreção nasal. Assim, dos 24 voluntários do estudo, 20 permitiram a colheita das amostras de secreção nasal e 4 recusaram-se.

A Tabela 6 mostra os parâmetros farmacocinéticos obtidos para as duas formulações estudadas para os 24 voluntários da pesquisa.

Tabela 6. Média dos parâmetros farmacocinéticos de  $T_{max}$ ,  $C_{max}$  e  $ASC_{0-t}$  das duas formulações estudadas, referência (Klaricid<sup>®</sup>) e teste (claritromicina Merck).

	<b>Tmax (h)</b>		<b>C<sub>max</sub> (µg/ mL)</b>		<b>ASC<sub>0-t</sub> (µg.h/ mL)</b>	
	<b>Teste</b>	<b>Referência</b>	<b>Teste</b>	<b>Referência</b>	<b>Teste</b>	<b>Referência</b>
<b>Média</b>	1,80 <sup>a</sup>	1,83 <sup>a</sup>	2,45 <sup>a</sup>	2,50 <sup>a</sup>	18,56 <sup>a</sup>	18,29 <sup>a</sup>
<b>dp</b>	0,521	0,504	0,878	0,688	6,874	5,389
<b>ep</b>	0,106	0,103	0,179	0,140	1,403	1,100

*Letras minúsculas distintas (comparação horizontal) indicam que as médias foram estatisticamente diferentes ( $p < 0,05$ ).*

## RESULTADOS

Comparados, os valores de Tmax ( $p=0,63$ ), Cmax ( $p=0,54$ ) e ASC ( $p=0,92$ ) não mostraram diferenças estatisticamente significantes (ANOVA unicaudal). Os valores  $T_{1/2}$ ,  $K_{el}$ , Vd e D estão dispostos na Tabela 7:

Tabela 7. Média dos parâmetros farmacocinéticos de Depuração (D), Volume aparente de distribuição (Vd), Constante de eliminação ( $K_{el}$ ) e meia vida de eliminação ( $T_{1/2}$ ) das formulações estudadas, referência (Klaricid<sup>®</sup>) e teste (claritromicina Merck).

N=24	D (mL.min <sup>-1</sup> .Kg <sup>-1</sup> )		Vd (L/Kg)		$K_{el}$ (h <sup>-1</sup> )		T1/2 (h)	
	TESTE	REFERÊNCIA	TESTE	REFERÊNCIA	TESTE	REFERÊNCIA	TESTE	REFERÊNCIA
<b>Média</b>	<b>29,53</b>	<b>29,11</b>	<b>3,25</b>	<b>3,13</b>	<b>0,16</b>	<b>0,17</b>	<b>4,52</b>	<b>4,37</b>
<b>dp</b>	10,03	9,43	0,68	0,81	0,03	0,04	0,95	1,15
<b>ep</b>	2,05	1,92	0,14	0,16	0,01	0,01	0,19	0,24

Os Anexos 5, 6, 7 e 8 apresentam os dados obtidos para cada voluntário. Foi realizado a análise de variância (ANOVA) para avaliar o efeito de seqüência nos dados logaritmicamente transformados de  $C_{max}$  e  $ASC_{0-t}$  (ANEXO 18). Como o efeito de seqüência não foi estatisticamente significativo  $C_{max}$  ( $p=0,36$ ) e  $ASC_{0-t}$  ( $p=0,25$ ), prosseguiu-se com a análise da bioequivalência média, por meio do cálculo dos IC 90%. A biodisponibilidade relativa entre os dois produtos foi de 99,6%.

## RESULTADOS

Os intervalos de confiança 90% (IC 90%) das razões entre as médias geométricas de  $ASC_{0-t}$  e  $C_{max}$ , para as duas formulações encontraram-se dentro do intervalo (80-125%), proposto pela RCD n° 84 de 19/03/02 como pode ser observado na Tabela 8.

Tabela 8. Intervalo de confiança 90% para  $ASC_{0-t}$  e  $C_{max}$  das formulações.

		$ASC_{0-t}$		$C_{max}$		
Limites	-0,9	média	0,9	-0,9	média	0,9
Log	-0,007	-0,004	0,061	-0,120	-0,043	0,034
Limites	L inf	Média	L sup	L inf	média	L sup
Antilog	0,932	0,996	1,063	0,886	0,958	1,035

No gráfico 1 podem ser observadas as médias e o erro padrão da média das concentrações plasmáticas em cada tempo de estudo para as formulações referência (Klaricid<sup>®</sup>) e teste (claritromicina Merck).

## RESULTADOS

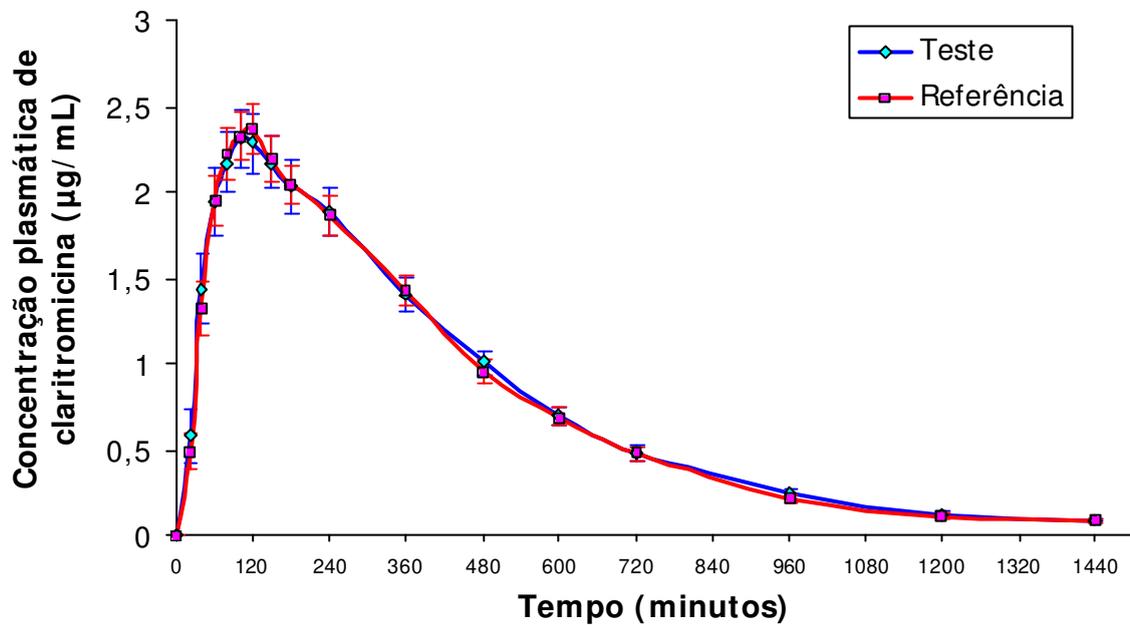


Gráfico 1. Média ( $\pm$ EPM) das concentrações plasmáticas versus tempo das duas formulações.

No Gráfico 2, podem ser observadas as médias e o erro padrão da média das concentrações plasmáticas isoladas para os tempos de estudo utilizados para avaliação da eficácia antimicrobiana para os dois medicamentos estudados, Klaricid<sup>®</sup> (referência) e claritromicina Merck (teste).

## RESULTADOS

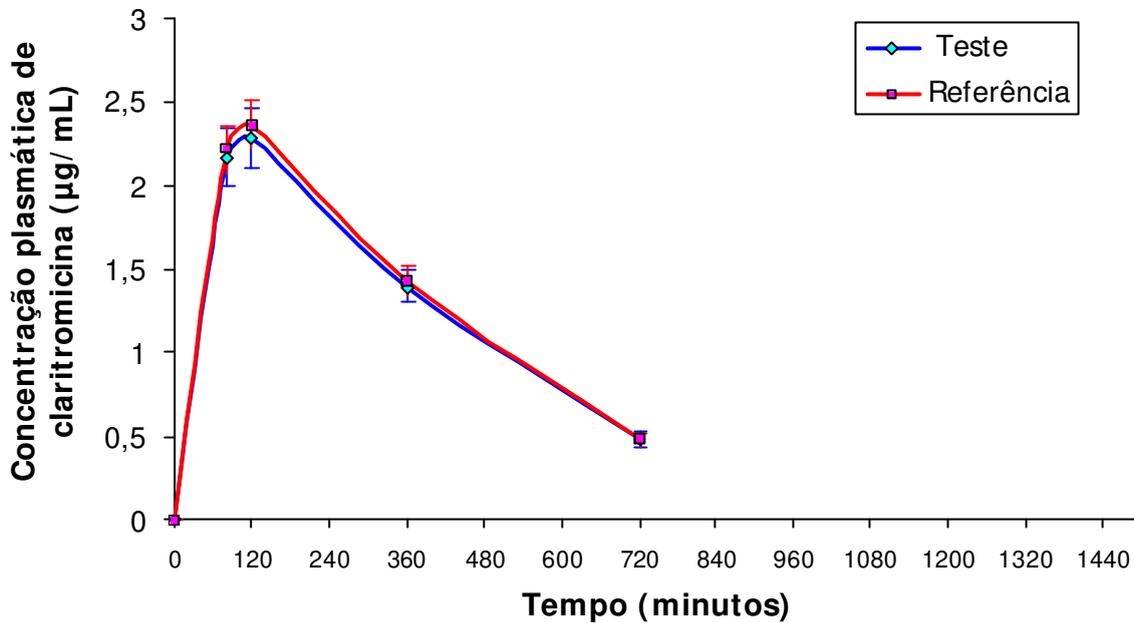


Gráfico 2. Concentrações plasmáticas de claritromicina nos tempos utilizados para o ensaio de eficácia antimicrobiana.

Considerando-se as concentrações plasmáticas obtidas nos tempos 0, 80, 120, 360 e 720 minutos, utilizados na colheita das amostras de secreção nasal, a análise estatística [teste de Wilcoxon (alfa=0,05)] mostrou que não houve diferenças estatisticamente significantes, considerando cada tempo de estudo, entre as duas formas comerciais.

## RESULTADOS

### MI CRORGANISMOS TOTAIS

A Tabela 9 mostra as médias das contagens de ufc/mL de microrganismos totais da cavidade nasal de voluntários sadios para os dois medicamentos estudados, referência (Klaricid<sup>®</sup>) e teste (claritromicina Merck), obtidas em meio BSA nos tempos utilizados para o ensaio de eficácia antimicrobiana (Anexos 13 e 14).

Tabela 9. Médias das contagens de ufc/mL de microrganismos totais ( $\times 10^4$ ) no BSA nos tempos utilizados para o ensaio de eficácia antimicrobiana. (n=20)

Formulações	Tempos de colheita (em minutos)				
	0	80	120	360	720
REFERÊNCIA (Klaricid <sup>®</sup> )	7,90 <sup>aA</sup>	1,57 <sup>bA</sup>	1,42 <sup>bA</sup>	0,86 <sup>bA</sup>	0,89 <sup>bA</sup>
Erro padrão	2,65	0,40	0,41	0,25	0,43
TESTE (claritromicina Merck)	11,67 <sup>aA</sup>	3,07 <sup>bA</sup>	2,41 <sup>bA</sup>	3,54 <sup>bA</sup>	3,02 <sup>bA</sup>
Erro padrão	3,51	1,09	0,80	2,03	1,79

*Letras minúsculas distintas (comparação horizontal) indicam que os grupos mostraram diferenças estatisticamente significantes - Teste de Kruskal-Wallis ( $p < 0,05$ ).*

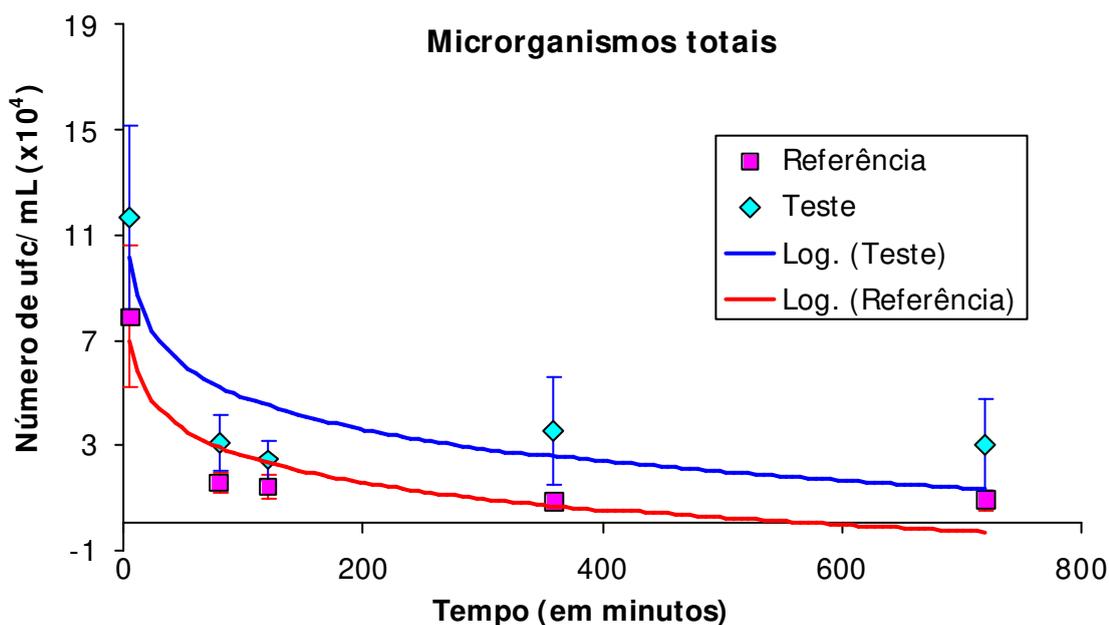
*Letras maiúsculas (comparação vertical entre os medicamentos referência e teste) indicam que os grupos mostraram diferenças estatisticamente significantes - Teste de Wilcoxon ( $p < 0,05$ ).*

A análise estatística (teste de Kruskal-Wallis com alfa 0,05) mostrou que não houve diferenças, considerando cada tempo de estudo, entre as duas formulações estudadas, medicamento referência (Klaricid<sup>®</sup>) e teste (claritromicina Merck). A partir de 80 minutos não houve redução adicional, ou seja, os tempos

## RESULTADOS

80, 120, 360 e 720 não apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre si. Pelo conjunto de dados, é possível afirmar que as duas formulações causaram diminuição significativa no número de ufc/mL de microrganismos totais, não exibindo diferenças na eficácia antibacteriana entre si.

O Gráfico 3 mostra a regressão logarítmica das médias das contagens de ufc/mL de microrganismos totais da cavidade nasal de voluntários sadios para os dois medicamentos estudados, referência (Klaricid<sup>®</sup>) e teste (claritromicina Merck), obtidas em meio BSA nos tempos utilizados para o ensaio de eficácia antimicrobiana.



*As barras de erro representam os erros padrões máximo e mínimo.*

Gráfico 3. Médias das contagens de ufc/mL de microrganismos totais ( $\times 10^4$ ) em meio BSA nos tempos utilizados para o ensaio de eficácia antimicrobiana.

## RESULTADOS

### *Staphylococcus aureus*

A Tabela 10 mostra as médias das contagens de ufc/mL de *S. aureus*, proveniente da cavidade nasal de voluntários sadios, obtidas em meio SMA (Anexos 15 e 16).

Tabela 10. Médias das contagens de ufc/mL de *Staphylococcus aureus* ( $\times 10^4$ ), provenientes da cavidade nasal de voluntários sadios, obtidas em meio SMA nos tempos utilizados para o ensaio de eficácia antimicrobiana. (n= 20)

Formulações	Tempos de colheita (em minutos)				
	0	80	120	360	720
REFERÊNCIA (Klaricid <sup>®</sup> )	7,18 <sup>aA</sup>	1,83 <sup>a,A</sup>	2,60 <sup>b,A</sup>	1,11 <sup>b,A</sup>	0,45 <sup>bA</sup>
Erro padrão	2,79	0,59	1,05	0,33	0,17
TESTE (claritromicina Merck)	3,80 <sup>aA</sup>	1,14 <sup>aA</sup>	2,32 <sup>aA</sup>	0,60 <sup>aA</sup>	1,67 <sup>aA</sup>
Erro padrão	1,30	0,31	1,23	0,13	0,93

Letras minúsculas distintas (comparação horizontal) indicam que os grupos mostraram diferenças estatisticamente significantes - Teste de Kruskal-Wallis ( $p < 0,05$ ).

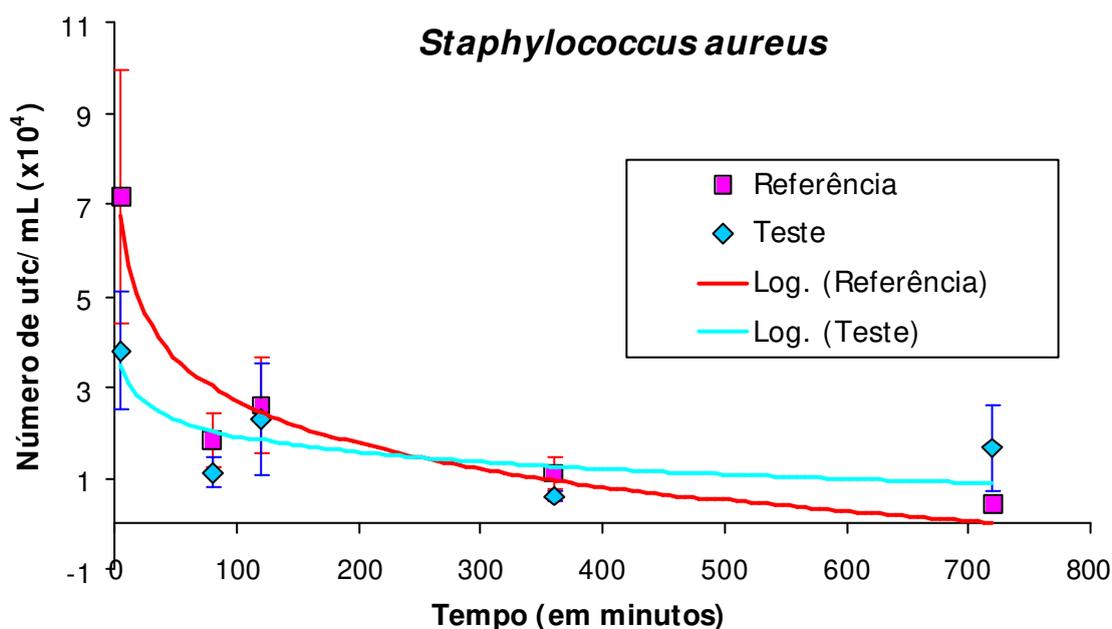
Letras maiúsculas (comparação vertical entre os medicamentos referência e teste) indicam que os grupos mostraram diferenças estatisticamente significantes - Teste de Wilcoxon ( $p < 0,05$ ).

A análise estatística mostrou que houve redução significativa ( $p < 0,05$ ) do número de ufc/mL de estafilococos nos tempos 120, 360 e 720 minutos para o medicamento referência (Klaricid<sup>®</sup>). O medicamento teste (claritromicina Merck) não mostrou nenhuma diferença no número de ufc/mL de microrganismos em nenhum dos tempos de estudo. Entretanto, a análise estatística (teste de Wilcoxon com alfa 0,05) mostrou que não houve diferenças estatisticamente significantes

## RESULTADOS

( $p > 0,05$ ), considerando cada tempo de estudo, entre as duas formulações estudadas referência (Klaricid<sup>®</sup>) e teste (claritromicina Merck).

O Gráfico 4 mostra a regressão logarítmica das médias das contagens de ufc/mL de *S. aureus*, provenientes da cavidade nasal de voluntários sadios para os dois medicamentos estudados, referência (Klaricid<sup>®</sup>) e teste (claritromicina Merck), obtida em meio SMA nos tempos utilizados para o ensaio de eficácia antimicrobiana.



As barras de erro representam os erros padrões máximo e mínimo.

Gráfico 4. Médias das contagens de ufc/mL de *Staphylococcus aureus* ( $\times 10^4$ ), obtidas em meio SMA nos tempos utilizados para o ensaio de eficácia antimicrobiana.

## RESULTADOS

Os Gráficos 5 e 6 mostram as concentrações plasmáticas médias correlacionadas com o número de ufc/mL de microrganismos, para as formulações teste e referência, respectivamente. O teste de correlação de Pearson para estes dados, mostrou correlações positivas entre a concentração plasmática da formulação teste (claritromicina Merck) e o número de ufc/mL de microrganismos totais ( $p=0,28$ ) e *S. aureus* ( $p=0,72$ ). Para a formulação referência (Klaricid<sup>®</sup>) o mesmo teste apontou correlações positivas entre a concentração plasmática e o número de ufc/mL de microrganismos totais ( $p=0,48$ ) e *S. aureus* ( $p=0,55$ ).

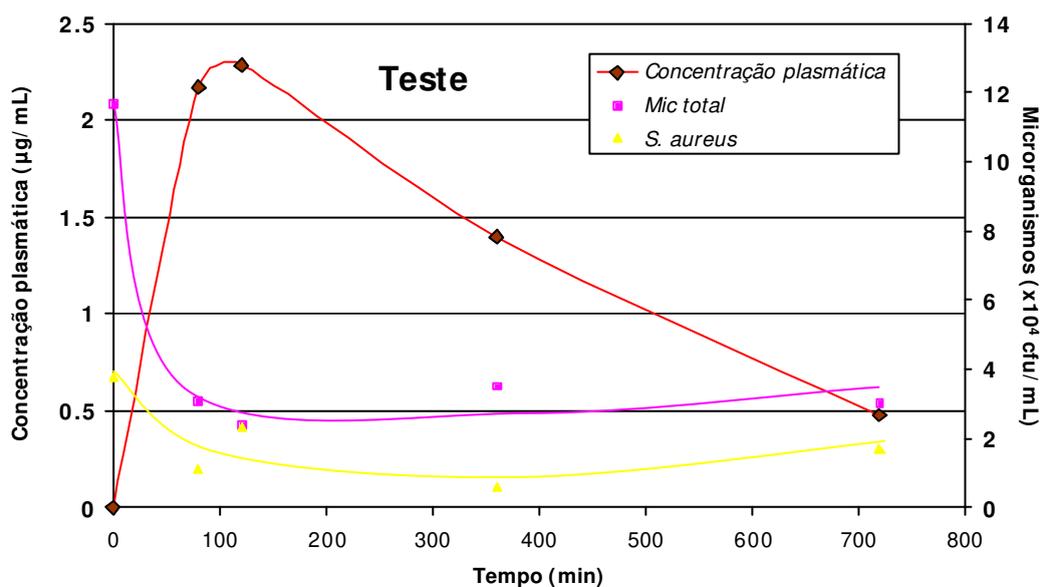


Gráfico 5. Concentração plasmática média e número de ufc/mL de microrganismos para a formulação claritromicina Merck (medicamento teste), nos tempos de estudo.

## RESULTADOS

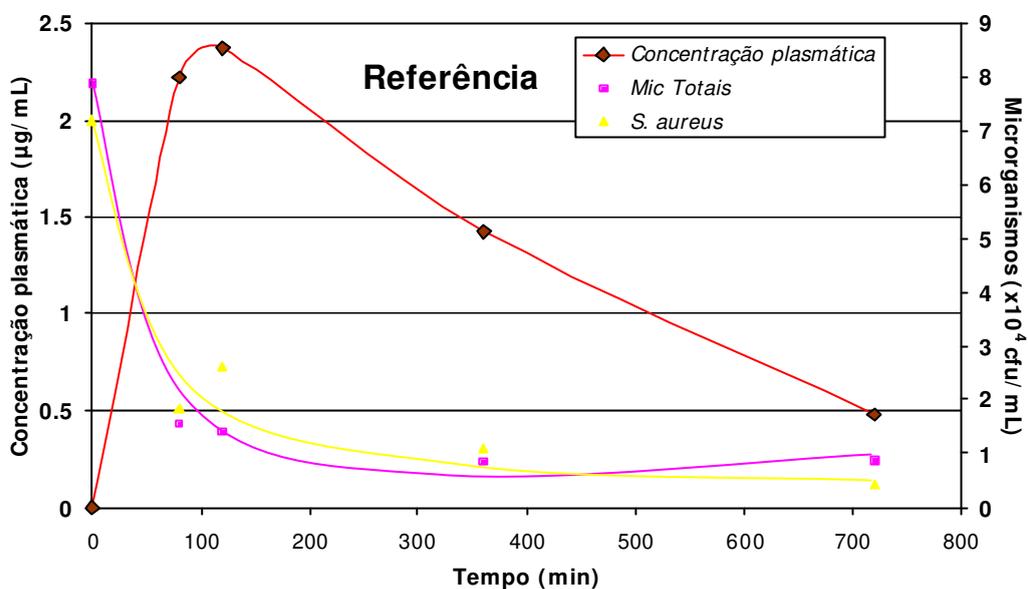


Gráfico 6. Concentração plasmática média e número de ufc/mL de microrganismos para a formulação Klaricid<sup>®</sup> (medicamento referência), nos tempos de estudo.

A Tabela 11 mostra os valores calculados para os parâmetros farmacocinéticos,  $C_{max}/CIM$ ,  $ASC_{0-24}/C_{max}$ ,  $\% T > CIM$ ,  $ASC_{0-24}/CIM$  para as formulações teste e referência, respectivamente.

Tabela 11. Parâmetros de  $C_{max}/CIM$ ,  $ASC_{0-24}/C_{max}$ ,  $\% T > CIM$  e  $ASC_{0-24}/CIM$  para os dois medicamentos estudados, Klaricid<sup>®</sup> (referência) e claritromicina Merck (teste), nos tempos utilizados.

Claritromicina (CIM 2,0 µg/ mL)								
N= 24	$C_{max}/CIM$		$ASC_{0-24}/C_{max}$		$\% T > CIM$		$ASC_{0-24}/CIM$	
	TESTE	REFERÊNCIA	TESTE	REFERÊNCIA	TESTE	REFERÊNCIA	TESTE	REFERÊNCIA
					5,06(h)	5,82(h)		
<b>Média</b>	1,23	1,25	7,59	7,32	21,08	24,27	9,28	9,15
<b>dp</b>	0,45	0,35	0,94	1,03	21,53	17,73	3,51	2,75
<b>ep</b>	0,09	0,07	0,19	0,21	4,40	3,62	0,72	0,56

## RESULTADOS

No Gráfico 7 pode ser observado o  $T > CIM$  em porcentagem. A CIM considerada foi de  $2 \mu\text{g/mL}$  para o *S. aureus*, obtida em dados da literatura. Podemos observar que o voluntário 03 não obteve com ambos os medicamentos concentrações plasmáticas do analito acima da CIM. Os valores da média do  $T > CIM$  foram de 24,27%, 5,82 h e 21,08%, 5,06 h para os medicamentos referência (Klaricid<sup>®</sup>) e teste (claritromicina Merck), respectivamente.

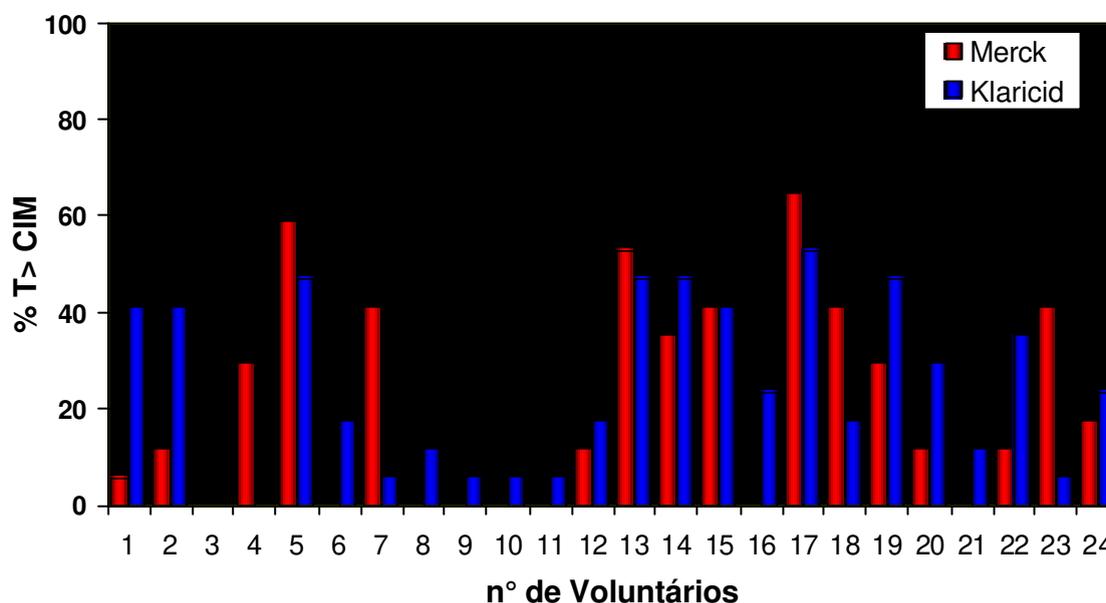


Gráfico 7. Porcentagem de tempo acima da concentração inibitória mínima (CIM= $2\mu\text{g/mL}$ ) para o *Staphylococcus aureus*, para as formulações Klaricid<sup>®</sup> (medicamento de referência) e claritromicina Merck (medicamento teste).

## **6. DISCUSSÃO**

No presente estudo não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre as formulações teste e referência considerando  $ASC_T$  18,56 e  $ASC_R$  18,29  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ,  $C_{\text{máx}T}$  2,45 e  $C_{\text{máx}R}$  2,50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (Teste “t” Student (IC90%) e ANOVA)  $T_{\text{max}T}$  1,80 e  $T_{\text{max}R}$  1,83 h (teste Wilcoxon), sendo consideradas bioequivalentes e intercambiáveis.

A Food and Drug Administration (FDA-USA) estabelece que duas formulações cujas taxas e extensão da absorção diferem de  $-20\%/+25\%$  ou menos, são consideradas bioequivalentes. O uso deste intervalo ( $-20\%/+25\%$ ) é baseado em decisões médicas onde para a maioria dos fármacos esta diferença de concentração no sangue não é clinicamente significativa (BENET, 1999). Esta afirmação parece implicar que na média a formulação genérica pode ser 20% menos biodisponível que o produto inovador ou 20% mais biodisponível. Entretanto, se extrapolarmos os dados teremos um paciente que poderia receber um genérico 20% menos biodisponível e um segundo produto genérico que é 25% mais biodisponível que o inovador, uma variação de 45% na liberação do fármaco entre duas formulações genéricas aprovadas. No presente trabalho a Biodisponibilidade Relativa (FR) entre os dois produtos foi de 99,6% (Tabela 8).

As concentrações plasmáticas estáveis obtidas após 2 horas da administração de claritromicina em um regime de 500 mg a cada 12 horas, são de 2 a 3  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (BENSON *et al.* 1987a, b; CHIN, 1987; FERNANDES, *et al.* 1986;

## DISCUSSÃO

---

FLOYD-REISING, 1987). Concentrações plasmáticas máximas semelhantes foram encontradas neste estudo após 1,80 e 1,83 h da administração das formulações teste e referência.

Em humanos, o estudo da farmacocinética da claritromicina, após uma dose única de 500 mg mostrou concentrações plasmáticas, após 2 horas, na faixa de 1,77 a 1,89 mg/L e valores de ASC de 11,06 a 11,66  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  (CHU *et al.*, 1990, CHU *et al.*, 1992a). Os valores de  $C_{\text{máx}}$  e ASC obtidos no presente estudo foram maiores, de 2,45 e 2,50 mg/L e ASC de 18,56 a 18,29  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  para as formulações teste e referência respectivamente.

Para os macrolídeos é necessário considerar o que é mais importante: os níveis séricos ou as concentrações teciduais? As concentrações séricas dos antimicrobianos são facilmente determinadas, e racionalmente deve existir uma relação entre concentrações séricas do fármaco e níveis teciduais ou a concentração nos sítios de infecção. A relação é simples para os  $\beta$ -lactâmicos e aminoglicosídeos, cuja concentração é na grande maioria encontrada em compartimentos extracelulares (BAMBEKE & TULKENS, 2001). No entanto, a situação é claramente mais complexa para os macrolídeos (GUNDERSON, 2001).

A relação entre os parâmetros farmacocinéticos e a CIM é ainda desconhecida. Tem sido sugerido que a  $C_{\text{máx}}$  deve ser ao menos igual à CIM (PIDDOCK, 1990), situação observada no presente estudo, considerando-se os

## DISCUSSÃO

---

dados obtidos *in vitro* por BENSON *et al.* 1987a, b; CHIN, 1987; FERNANDES, *et al.* 1986; FLOYD-REISING, 1987).

Trabalhos encontrados na literatura relatam métodos complexos para mensurar as concentrações teciduais da claritromicina. Modelos como os de KALPANA *et al.* 1996 e RODVOLD *et al.* 1997, onde lavagens broncoalveolares e broncoscopias foram realizadas para colheita das amostras e quantificação do fármaco, necessitam submeter os voluntários à anestesia local com lidocaína 2% e até sedação sistêmica. Estes autores também relatam queixas e casos de desconforto e dor após a broncoscopia. O modelo proposto no presente trabalho buscou realizar a colheita das secreções nasais de forma simples e não invasiva, não quantificando a concentração do fármaco na mucosa nasal, porém avaliando de forma indireta a relação entre a concentração sérica e a eficácia da claritromicina, uma vez que este agente é freqüentemente usado no tratamento de infecções do trato respiratório.

O intrigante neste fármaco é a quantidade de antimicrobiano na circulação sangüínea e as concentrações que podem ser encontradas dentro dos tecidos (MOSBY'S, 2002). O mesmo autor relatou que após a administração de 5 doses de 7,5 mg/kg a cada 12 horas a crianças com otite média, as concentrações obtidas do fluído do ouvido médio foram de 2,5 µg/mL e 1,3 µg/mL para a claritromicina e seu metabólito a 14-hidróxi-claritromicina, enquanto que as concentrações séricas foram de 1,7 µg/mL e 0,8 µg/mL respectivamente,

## DISCUSSÃO

---

indicando que as concentrações plasmáticas não refletem as concentrações teciduais.

A porcentagem de T > CIM parece ser o parâmetro mais importante para a claritromicina, apesar de alguns estudos mostrarem que o  $ASC_{24h}/CIM$ , influencia a eficácia clínica da claritromicina (BAMBEKE & TULKENS, 2001). Antimicrobianos com fraca concentração dependente, geralmente têm sua eficácia atribuída ao tempo no qual o fármaco permanece acima da concentração inibitória mínima (BAMBEKE & TULKENS, 2001).

Estudos sugerem que quando a claritromicina é administrada, o esquema posológico antimicrobiano deve ser avaliado de forma que cada dose deverá ultrapassar a CIM pelo menos em torno de 40-50% do intervalo entre as doses, assim sucesso em 90% dos casos são atingidos (FRIMODT-MOLLER, 2002). Isto é facilmente observado com dosagens convencionais quando o microrganismo é sensível. No entanto neste trabalho, a porcentagem de tempo acima da CIM para o *S. aureus* foi de 21,08% e 24,27% para as formulações teste e referência respectivamente, sugerindo que em casos de infecções associadas a este microrganismo, o esquema posológico para a claritromicina deve ser de 500mg 3 vezes ao dia. Apesar das formulações serem bioequivalentes, estas apresentaram diferença no efeito sobre a população de estafilococos, provavelmente devido a % T > CIM ter sido superior no medicamento referência (Klaricid<sup>®</sup>).

## DISCUSSÃO

---

A CIM obtida de dados da literatura utilizada neste estudo para observarmos este parâmetro foi de 2 µg/mL, porém MOSBYS, 2002 num teste *in vitro* descreve que são necessárias concentrações séricas de claritromicina acima de 8,0 µg/mL para *Staphylococcus* ssp resistentes e 4,0 µg/mL para os que apresentam resistência intermediária. Para os estreptococos o mesmo autor descreve concentrações séricas  $\leq 0,25$  µg/mL; 0,5 µg/mL e  $\geq 1,0$  µg/mL para microrganismos sensíveis, com resistência intermediária e resistentes, respectivamente.

A relação entre o  $T > CIM$  e a eficácia está começando a ser utilizada para definir ou comparar regimes de dosagem em humanos (FRIMODT-MOLLER, 2002; MOUTON, 2001), entretanto existem problemas. O primeiro é que embora exista uma boa relação entre o  $T > CIM$  e o efeito, não existe entre os autores uma concordância em torno da duração deste tempo (MOUTON, 2001; BAMBEKE & TULKENS, 2001). Deveria este ser 40-50% ou 60-70% do intervalo de doses?

Os dados deste trabalho sugerem que indexar a atividade microbiológica desta classe de agentes à concentração no plasma pode não ser um método apropriado de modelo farmacodinâmico, exceto quando a CIM é maior que a média da concentração do fármaco no plasma.

Segundo BAMBEKE & TULKENS 2001, a claritromicina não necessita de altas concentrações séricas uma vez que atinge concentrações teciduais elevadas e seu metabólito a 14-hidroxi-claritromicina é microbiologicamente ativo. Assim deve

## DISCUSSÃO

---

ter suas dosagens primariamente otimizadas em um esquema baseado no parâmetro de  $\%T > CIM$ . Isto significa essencialmente repetir as doses a intervalos suficientemente curtos para prevenir que a concentração sangüínea caia abaixo da concentração inibitória mínima.

No presente estudo o número de ufc/mL de *S. aureus* observados no tempo 0 da claritromicina Merck pode ter afetado negativamente a análise com relação aos outros grupos. No entanto, tempo a tempo, os fármacos não apresentaram diferenças em termos de redução de microrganismos. Assim podemos afirmar que ambos tiveram efeitos equivalentes sobre a microbiota, apesar das formulações apresentarem diferenças na efetividade antibacteriana isoladamente.

Apesar de ter ocorrido uma redução significativa do número de ufc/mL de microrganismos totais para as duas formulações, pode-se observar neste estudo que a partir do tempo 80 minutos não houve redução adicional, nos remetendo aos achados literários (HARDMAN, 1996), que consideram a claritromicina um antimicrobiano bacteriostático, ou seja, ela apenas impediu a proliferação dos microrganismos totais, mas não foi capaz de reduzir totalmente o número destes.

## **7. CONCLUSÃO**

Baseado nos resultados obtidos podemos concluir que:

- 1- As duas formulações apresentaram a mesma velocidade e extensão de absorção a partir da forma farmacêutica, sendo consideradas bioequivalentes e intercambiáveis segundo a RES nº 84 de 19/03/2002.
  
- 2- A porcentagem de tempo acima da concentração inibitória mínima (% T> CIM) mostrou-se o parâmetro mais importante para este fármaco.
  
- 3- Através dos dados obtidos neste trabalho, observa-se que a claritromicina precisa ser administrada 3 vezes ao dia, ao invés de 2 vezes ao dia, conforme recomendado no regime de doses, para que a concentração sangüínea seja mantida acima da concentração inibitória mínima (CIM) para o *S. aureus*.
  
- 4- Ajustes entre os intervalos de doses devem ser feitos levando-se em consideração a CIM para o patógeno em questão.



**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS<sup>1</sup>**

1. ANDERSON R., JOONE G., VAN RENSBURG, C.E.J. An *in vitro* evaluation of the cellular uptake and intraphagocytic bioactivity of clarithromycin (A-56268, TE-031), a new macrolide antimicrobial agent. **J Antimicrob Chemother**, v.22, p.923-933, 1988.
2. ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN, L.V. Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems, **Malvern: Williams & Wilkins**, 6 ed., p. 61-98, 1995.
3. BAMBEKE, V.F., TULKENS, P.M. Macrolides: pharmacokinetics and pharmacodynamics. **Antimicrob Agents Chemother**, Washington, v.18, p.17-23, 2001.
4. BRASIL. Ministério da Saúde – ANVISA. Resolução nº84, de 19 de março de 2002.
5. BEDOS J.P. *et al.* Individual *in vivo* potency of clarithromycin (A-56268) and its main human metabolite (A-62671) in mouse pneumococcal experimental pneumonia. **Antimicrob Agents Chemother**, Washington, International Congress, 1989.

---

<sup>1</sup> De acordo com a NBR-6023, da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), de 2000. Abreviatura dos periódicos conforme o "Medline".

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

6. BENET, L.Z. Understanding Bioequivalence Testing. **Elsevier Science inc.** New York, p.7S-9S, 1999.
7. BENN, M., HAGELSKJAER, L.H., TVUEDE, M. Infective endocarditis, 1984 through 1993: a clinical and microbiological survey. **J Intern Med**, v.242, n.1, p.15-22, 1997.
8. BENSON, C.A. *et al.* *In vitro* activity of A-56268 (TE-031), a new macrolide, compared with that of erythromycin and clindamycin against selected Gram-positive and Gram-negative organisms. **Antimicrob Agents Chemother**, Washington, v.31, p.328-330, 1987a.
9. \_\_\_\_\_. *et al.* Comparative *in vitro* activity of A-56268 (TE-031) against Gram-positive and Gram-negative bacteria and *Chlamydia trachomatis*. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, Wiesbaden, v.6, p.173-178, 1987b.
10. BRAGA, R.M.C. **Otimização e validação analítica do Tamoxifeno em plasma, avaliação da biodisponibilidade e biodisponibilidade de especialidades farmacêuticas sólidas à base do citrato de Tamoxifeno comercializadas no Brasil.** Recife, 2000. 130p. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco.
11. CARCAMO, C.E. Conceptos básicos sobre biodisponibilidade en medicamentos. SFYBI, Buenos Aires, v. 27, n.72, p.2361-66, 1987.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

12. CARNEY, D.N. *et al.* Bacteremia due to *Staphylococcus aureus* in patients with cancer: report on 45 cases and a review of the literature. **Rev Infect Dis**, Chicago, v.4, n.1, p.1-12, jan./feb., 1985.
13. CHENG, K.L. *et al.* Effect of Grapefruit Juice on Clarithromycin Pharmacokinetics. **Antimicrob Agents Chemother**, Washington, v.42, n.4, p.927-929, apr.1998.
14. CHIN, N.X. Activity of A-56268 compared with that clarithromycin and other oral agents against aerobic and anaerobic bacteria. **Antimicrob Agents Chemother**, Washington, v.31, p.463-466, 1987.
15. CHU, S.Y. *et al.* Single and multi-dose pharmacokinetics of clarithromycin. **Antimicrob Agents Chemother**, Atlanta, Georgia, 30<sup>th</sup> Annual Interscience Conference. oct. 1990.
16. CHU, S.Y., SENNELLO L.T., SONDEERS, R.C. Simultaneous determination of clarithromycin and 14(R)-hydroxycarithromycin in plasma and urine using high performance liquid chromatography with electrochemical detection. **J Chromatogr**, v.571, p.199-208, 1991.
17. CHU, S.Y., DEATON, R., CAVANAUGH, J. Absolute bioavailability of clarithromycin after oral administration in humans. **Antimicrob Agents Chemother**, Washington, v.36, n.1, p.147-150, 1992a.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

18. CHU, S.Y, PARK Y., LOCKE C., WILSON D.S., CAVANAUGH J.C. Drug-food interaction potential of clarithromycin, a new macrolide antimicrobial. **J Clin Pharmacol**, v.32, p.32-36, 1992b.
19. COWPER, T.R. Pharmacologic management of the patient with disorders of the cardiovascular system. Infective endocarditis. **Dent Clin North Am**, v.40, n.3, p.611-647, 1996.
20. DAJANI, A.S., BAWDON, R.E., BERRY, M.C. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. **J Am Med. Ass**, Chicago, v.277, n.22, p.1794-1801, june 1997.
21. DAUTZENBERG, B. *et al.* Activity of clarithromycin against *Mycobacterium avium* infection in patients with the acquired immune deficiency syndrome. **Am Review Respiratory Dis**, v.144, p.564-569, 1991.
22. DIÁRIO OFICIAL, Lei nº 9787 de 10/02/1999 da regulamentação nº391 de 10 de agosto de 1999.
23. DUDKIEWICZ, B., MIKUCKI, J., OSTROWSKI, S. Infective endocarditis changes in the microbiological profile. **Mater Med Pol**, v.28, n.2, p.49-56, 1996.
24. ELIOPOULOS, G.M. *et al.* Comparative in-vitro activity of A-56268 (TE-031), a new macrolide antibiotic. **J Antimicrob Chemother**, London, v.21, p.671-675, 1988.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

25. ENGELKE, F. Ética dos estudos de Bioequivalência e Biodisponibilidade. **Farmácia & Química**, p.21, out. 1998.
26. FARIAS, W.V. *et al.* Sensitivity pattern of 117 clinical isolates of *Staphylococcus aureus* from 12 hospitals. **Rev Assoc Med Bras**, São Paulo, v.43, n.3, p.199-204, jul./set. 1997.
27. FAROLF, M. POWERS, J.D., RESCIGNO, A. On the determination of Bioequivalence. **Pharmacol Res**, v.39, p.1-4, july, 1999.
28. FERNANDES, P.B. *et al.* *In vitro* and *in vivo* evaluation of A-56268 (TE-031), a new macrolide. **Antimicrob Agents Chemother**, Washington, v.30, p.865-873, 1986.
29. \_\_\_\_\_. *et al.* *In vitro* and *in vivo* activities of clarithromycin against *Mycobacterium avium*. **Antimicrob Agents Chemother**, Washington, v.33, p.1531-1534, 1989.
30. FERRERO, J.L. *et al.* Metabolism and disposition of clarithromycin in man. **Drug Metabolism and Disposition**, v.18, p.441-446, 1990.
31. FLOYD-REISING, S., HINDLER, J.A., YOUNG, LS. *In vitro* activity of A-56268 (TE-031), a new macrolide antibiotic, compared with that of erythromycin and other antimicrobial agents. **J Antimicrob Chemother**, London v.31, p. 640-642, 1987.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

32. FRASCHINI, F. *et al.* The diffusion of clarithromycin and roxithromycin into nasal mucosa, tonsil and lung in humans. **J Antimicrob Chemother**, London, v.27, p.61-65, 1991 [Supplement A].
33. FRASCHINI, F., SCAGLIONE, F., DEMARTINE, G. Clarithromycin clinical pharmacokinetics. **Clin Pharmacokinet**, v.25, p.189-204, 1993.
34. FRIMODT-MOLLER, N. How predictive is PK/PD for antibacterial agents? **Elsevier Science inc**, v.19, p.333-339, 2002.
35. GELBER, R.H. *et al.* Activities of various macrolide antibiotics against *Mycobacterium leprae* infection in mice. **Antimicrob Agents Chemother**, Washington, v.35, p.760-763, 1991.
36. GEVAUDAN M.J. *et al.* Action des antibiotiques sur des variants pigmentés ou non pigmentés de *Mycobacterium avium-intracellulare*. **Pathologie Biologie**, v.39, p.429-435, 1991a.
37. GLEITER, C.H. *et al.* When are bioavailability studies required? A german proposal. **J Clin Pharmacol**, v.38, p.904-911, 1998.
38. GUNDERSON, B.W. *et al.* What do we really know about Antibiotic Pharmacodynamics? **Pharmacotherapy**, v.21, n.11s, p.302s-318s, 2001.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

39. HARDY, D.J. *et al.* Susceptibility *Compylobacter pylori* to macrolides and fluoroquinolones. **J Antimicrob Chemother**, London, v.22, p.631-636, 1988.
40. \_\_\_\_\_. *et al.* Enhancement of the *in vitro* and *in vivo* activities of clarithromycin against *Haemophilus influenzae* by 14-hydroxy-clarithromycin, its major metabolite in humans. **Antimicrob Agents Chemother**, Washington, v.34, p.1407-1413, 1990.
41. HALL, G. *et al.* Prophylactic administration of penicillins for endocarditis does not reduce the incidence of postextraction bacteremia. **Clin Inf Dis**, Chicago, v.17, n.2, p.188-94, 1993.
42. HARDMAN, J.G., LIMBIRD, L.E. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. In: GILMAN A. G.; GOODMAN, L.S.; RALL, T.W. *et al.*, eds Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9.ed. New York: Macmillan Publishing Company, 1996, p. 835-837.
43. HUGHES, W.T., KILLMAR, J.T. Synergistic anti-Pneumocistis carinii effects of darithromycin and sulphamethoxazole. 1st Intenational Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins, Santa Fé, 1992.
44. KALPANA, B.P. *et al.* Coparison of Bronchopulmonary Pharmacokinetics of Clarithromycin an Azithromycin. **Antimicrob Agents Chemother**, Washington, v.40, n.10, p.2375-2379, Oct. 1996.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

45. KARLOWSKY, J., FERGUSON, J., ZHANEL, G. A review of commonly prescribed oral antibiotics in general dentistry. **J Can Dent Ass**, Ottawa, v.59, n.3, 292-294, mar. 1993.
46. KAKEGAWA, T., OGAWA, T., HIROSE, S. Mode of inhibition of protein synthesis by TE-031 (A-56268). **Chemotherapy**, v.36, p.123-128, 1988.
47. KOHNO, Y. *et al.* A new macrolide, TE-031 (A-56268), in treatment of experimental disease. **J Antimicrob Chemother**, London, v.24, p.397-405, 1989a.
48. \_\_\_\_\_. *et al.* Comparative pharmacokinetics of clarithromycin (TE-031), a new macrolide antibiotic, and erythromycin in rats. **Antimicrob Agents Chemother**, Washington, v.33, p.751-756, 1989b.
49. \_\_\_\_\_. *et al.* Uptake of clarithromycin by rat lung cells. **J Antimicrob Chemother**, London, v.26, p.503-513, 1990a.
50. \_\_\_\_\_. *et al.* Autobacteriographic studies of clarithromycin and erythromycin in mice. **Antimicrob Agents Chemother**, Washington, v.34, p. 562-567, 1990b.
51. KONEMAN, E.W. *et al.* **Introduction to diagnostic microbiology**. 2.ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1992.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

52. MCCARTNEY, A.C. Changing trends in infective endocarditis. **J Clin Path**, London, v.45, n.11, p.945-948, nov. 1992.
53. MOSBY'S DRUG CONSULT. Clarithromycin (3068). 37p, 2002.
54. MOUTON, J.W., PUNT, N. Use of the T>MIC to choose between different dosing regimens of  $\beta$ -lactam antibiotics. **J Antimicrob Chemother**, London, v.47, p.500-501, 2001.
55. OLIVEIRA, F.C. **Determinação de Bioequivalência de Omeprazol e Ofloxacina em voluntários sadios**. 1997. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas.
56. PERL, T.M., GOLUB, J.E. New approaches to reduce *Staphylococcus aureus* nosocomial infection rates: treating *S. aureus* nasal carriage. **Ann Pharmacother**, Cincinnati, v.32, n.1, p.S7-S16, jan. 1998.
57. PIDDOCK, L.J.V. Techniques used for the determination of antimicrobial resistance and sensitivity in bacteria. **J Appl Bact**, Oxford, v.68, n.4, p.307-318, apr. 1990.
58. POLIS, M.A. *et al.* Dose escalation study to determine the safety, maximally tolerated dose (MTD) and pharmacokinetics of clarithromycin (clari) with zidovudine (zdv) in HIV-infected patients. **Antimicrob Agents Chemother**, International Congress, 1991.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

59. REHG, J.E. Anticryptosporidial activity of macrolides in immunosuppressed rats. **1<sup>st</sup> International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins**. Santa Fé, New Mexico, 1992.
60. RITSCHER, W.A. Handbook of basic pharmacokinetics, **Drug intelligence**, 4 ed., p.588, 1992.
61. ROBBINS, S.L., COTRAN, R.S., KUMAR, V. **Patologia estrutural e funcional**. 3.ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1986.
62. RODVOLD, K.A. *et al.* Intrapulmonary Steady-state concentrations of clarithromycin and azithromycin in healthy adult volunteers. **Antimicrob Agents Chemother**, Washington, v.41, n.6, p.1399-1402, June 1997.
63. ROMAN, R.S. *et al.* Rapid geographic spread of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain. **Clin Infect Dis**, Chicago, v.25, n.3, p.698-705, 1997.
64. ROSZKOWSKI, K. *et al.* Comparative study on the macrolides erythromycin and clarithromycin: antibacterial activity and influence on immune responses. **Bacteriologie**, v.273, p.518-530, 1990.
65. ROLSTON, K., GOOCH, G., HO, D. In-vitro activity of clarithromycin (A.56268; TE-031) against Gram-positive bacteria. **J Antimicrob Chemother**, London, v.23, p.455-457, 1989.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

66. SAITO, A. *et al.* Preclinical and clinical studies on TE-031 (A-56268). **Chemotherapy**, v.36, p.521-537, 1988.
67. STORPIRTIS, S., CONSIGLIERI, V.O. Biodisponibilidade e Bioequivalência de medicamentos: aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. **Revista Farm. Bioquímica**. Universidade de São Paulo. São Paulo, v.31, n.2, p. 63-67, 1995.
68. SUWA, T. *et al.* Metabolic fate of TE-031 (A-56268) Absorption, Distribution and excretion of 4C-TE-031 in rats, mice and dogs. **Chemotherapy**, v.36, p.213-226, 1988a.
69. SUWA, T. *et al.* Metabolic fate of TE-031 (A-56268) 1. Comparative pharmacokinetics of TE-031 and erythromycin stearate in rats and mice. **Chemotherapy**, v.16, p.198-204, 1988b.
70. TANIGARA, Y., YAMAOKA, K. NAKAGAWA, T., UNO, T. Moment analysis for the separation of mean "in vivo" disintegration, dissolution, absorption and disposition time of ampicillin products. **J Pharm Sci**, Washington, v.71, n.10, p.1129-1133, 1982.
71. The United States Pharmacopoeia USP 25: In vivo bioequivalence guidance. ed. Rockville, 2002.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

72. TAUBERT, K.A. & DAJANI, A.S. Preventing bacterial endocarditis: American Heart Association guidelines. **Am. Farm. Physician**, v.57, n.3, p.457-468, 1998.
73. VALLÉE, E. *et al.* Individual and combined activities of clarithromycin and its 14-hydroxy metabolite in a murine model of *Haemophilus influenzae* infection. **J Antimicrob Chemother**, London, v.27, p.31-41, 1991 [Supplement A].
74. WOLMER, P. *et al.* Measurement of pulmonary erythromycin concentration in patients with lobar pneumonia by means of positron tomography. **Lancet**, v.2, p.1361-1364, 1982.
75. YAMAUCHI, S. *et al.* Infective endocarditis. Considerations for the timing of surgical intervention and type of infecting microorganism. **Nippon Ika Daigaku Zasshi**, v.64, n.1, p.16-21, 1997.
76. YOSHII T. *et al.* Basic and clinical studies on TE-031 (A-56268) in oral surgery. **Chemotherapy**, v.36, p.1091-1100, 1988.

**ANEXOS**

**ANEXO 1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO E  
PARECER DO CEP.**

EFEITOS SOBRE A MICROBIOTA ORAL E NASAL DE INDIVÍDUOS SADIOS  
SUBMETIDOS A UMA DOSE ÚNICA DE 500 mg DE CLARITROMICINA MERCK  
COMPARADA A UMA DOSE ÚNICA DE 500 mg DE CLARITROMICINA  
ABBOTT<sup>2</sup>

***TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO***

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

Responsáveis: Drs Eduardo Abib Júnior, Moisés Luis Pirasol Vanunci, Ronilson Agnaldo Moreno.

O abaixo-assinado, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_  
anos, RG nº \_\_\_\_\_ declara que é de livre e espontânea vontade que

## **ANEXOS**

---

está participando como voluntário do projeto de pesquisa supracitado, de responsabilidade dos médicos/pesquisadores: Eduardo Abib júnior, Moisés Luis

Pirasol Vanunci e Ronilson Agnaldo Moreno, da Synchronphar Assessoria e Desenvolvimento de Projetos Clínicos. O abaixo-assinado está ciente que:

### **NATUREZA E PROPÓSITO DO ESTUDO**

1. O objetivo da pesquisa é correlacionar a farmacocinética das formulações comerciais claritromicina 500 mg, a claritromicina - Merck S.A Indústrias Químicas e o Klaricid? - Abott Laboratórios do Brasil Ltda com a sua eficácia na redução da microbiota nasal de voluntários saudáveis, em diferentes períodos de tempo.

### **PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS E RESPONSABILIDADES**

2. Antes de sua participação no estudo e após a sua participação você será convidado a ir ao Synchronphar para verificação da sua condição de saúde. Você será examinado por um médico que lhe fará um exame completo, medindo o seu pulso, sua temperatura, sua pressão arterial. Também será feito um exame eletrocardiográfico (exame do coração). O médico lhe perguntará se você teve ou tem alguma doença e se você faz uso de algum medicamento. Durante a visita foram coletadas amostras de sangue, urina e fezes para exames laboratoriais.

## **ANEXOS**

---

Os exames laboratoriais incluem hemograma completo (hemoglobina, hematócrito, contagem diferencial de glóbulos brancos, contagem de glóbulos vermelhos e plaquetas); bioquímica sanguínea (glicose no sangue, proteínas totais, albumina, transaminases oxalacética e pirúvica, gamaglutamil transferase, creatinina, uréia,

ácido úrico, colesterol e triglicérides); exame sumário de urina (Urina I). Exames para a hepatite B e C e para AIDS (HIV 1 e HIV2), no sangue, exame de fezes, foram feitos somente no pré estudo.

3. Durante o estudo, os voluntários foram internados duas vezes por 12 horas cada período, com intervalo mínimo de 7 dias. Em cada internamento:

a) será administrada 500 mg de claritromicina, na forma de comprimido, acompanhado de 200mL de água sem gás;

b) foram coletadas 5 amostras de esfregaço da cavidade nasal para verificar se a claritromicina interfere com o número de microrganismos presentes nestes locais

d) em intervalos regulares, será verificada sua pressão, pulso e temperatura;

e) serão também servidas refeições padronizadas (almoço, lanche da tarde e jantar, no dia de administração do medicamento) ou bebidas em horários preestabelecidos. A duração total de sua participação na pesquisa está estimada em 15 dias, a contar da primeira internação, após o processo de seleção.

## ANEXOS

---

### RESPONSABILIDADES

4. É condição indispensável, para participação no ensaio clínico, que esteja em boa saúde e, portanto, não esteja no momento sob tratamento médico ou fazendo uso de quaisquer drogas ou medicações. Algumas regras deverão ser seguidas para sua participação no estudo:

a) não pode ser dependente de drogas ou álcool e caso o investigador tenha alguma suspeita, poderá solicitar exame de urina para detecção do uso de drogas;

b) não pode ter doado sangue ou plasma dentro dos três meses que antecedem o estudo ou ter doado 1500 mL (um litro e meio) no período de um ano antecedendo o estudo;

c) não pode tomar bebidas contendo cafeína e xantinas (chocolate, café, chá, coca-cola, etc) nas 48 horas que antecedem as internações até a última coleta.

5. É ainda de responsabilidade do voluntário em relação a sua participação no ensaio clínico:

a) comparecer às internações nas datas e horários informados;

b) permanecer em jejum pelo tempo previsto (pelo menos 10 horas) em cada internação;

c) tomar toda a medicação prevista;

d) Ingerir toda a alimentação e líquidos que tenham sido previstos;

## **ANEXOS**

---

e) retornar à Unidade na data, horário e local combinado para realização da consulta e exames de alta, independentemente de haver sido interrompida sua participação no estudo ou de sua desistência.

### **POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS**

6. A administração oral de claritromicina de maneira continuada pode causar efeitos colaterais como náuseas, dor abdominal, diarreia, dispepsia e dor de cabeça. Entretanto o aparecimento de efeitos indesejáveis após administração de dose única de claritromicina tem menor probabilidade de aparecer. Além dos efeitos citados, a administração de qualquer medicamento pode causar reações imprevisíveis.

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

A introdução dos swabs poderá causar um pequeno desconforto, sem causar nenhum problema ao voluntário. O procedimento será realizado por farmacêuticos e dentistas, professores e alunos de Doutorado do Curso de Pós-Graduação em Odontologia – Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica da FOP/Unicamp.

## **ANEXOS**

---

### **BENEFÍCIOS OU COMPENSAÇÕES**

7. A participação neste estudo, que é de caráter experimental, não tem objetivo de submetê-lo a um tratamento terapêutico, conseqüentemente, não se espera que a participação no estudo traga qualquer benefício em função do tratamento. Tampouco estão previstos quaisquer procedimentos ou tratamentos alternativos, a não ser seu atendimento e tratamento em função de alguma possível intercorrência relacionada ao estudo.

### **INTERCORRÊNCIAS**

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

9. Durante o período de 180 dias a partir da data da assinatura deste termo, o voluntário estará assegurado (Seguro de Vida em Grupo) pela empresa Executivos Seguros (Sul América Aetna).

## **ANEXOS**

---

### **RESSARCIMENTO**

10. Os voluntários foram ressarcidos no valor de R\$ 25,00 (vinte e cinco reais, relativos às despesas e ao tempo dispendidos durante o estudo.

Durante um período de 06 meses, a partir da data de início do estudo clínico, os voluntários estarão sob cobertura de um Seguro de Vida em Grupo da Executivos Seguros (Sul América Aetna), para casos de morte, invalidez permanente e acidentes relacionados ou não ao ensaio clínico.

### ***PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA***

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

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

Independente de seu desejo e consentimento, sua participação no ensaio clínico poderá ser interrompida, em função

- a) da ocorrência de eventos adversos;
- b) da ocorrência de qualquer doença que, a critério médico, prejudique a continuação de sua participação no estudo;

## **ANEXOS**

---

- c) do não cumprimento das normas estabelecidas;
- d) de qualquer outro motivo que, a critério médico, seja do interesse de seu próprio bem estar ou dos demais participantes; e) da suspensão do Estudo como um todo.

13. A Synchrophar manter-lo-á informado, em tempo oportuno, sempre que houver alguma informação adicional que possa influenciar seu desejo de continuar participando no estudo e prestará qualquer tipo de esclarecimento em relação ao progresso da pesquisa, conforme sua solicitação.

### *DIVULGAÇÃO DE INFORMAÇÕES QUANTO A PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO*

14. Os registros que possam identificar-lo foram mantidos em sigilo, a não ser que haja obrigação legal de divulgação. A Synchrophar não identificará o voluntário por ocasião da publicação dos resultados obtidos.

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

## **ANEXOS**

---

### **CONTATOS E PERGUNTAS**

15. Caso surja alguma intercorrência, procurar a Synchrophar Ass. e Desenv. de Proj. Clínicos pelo telefone 3295 7699 e solicitar que a mesma constate os médicos responsáveis pelo ensaio clínico ou então entrar em contato diretamente com os mesmos nos telefones indicados no final deste *Termo de Consentimento*.

16. Poderá contatar o Dr. Eduardo Abib Júnior para receber informações adicionais, relacionadas à pesquisa ou quanto aos seus direitos como voluntário.

17. Poderá contatar a Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisas da UNICAMP fone 3788-8396 para apresentar recursos ou reclamações em relação ao ensaio clínico.

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

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

## ANEXOS

Ao assinar este Termo de Consentimento estou autorizando o acesso às minhas informações de saúde aos membros da equipe e a monitores, auditores, membros do Comitê de Ética em Pesquisa e membros de órgãos regulamentares envolvidos, nas condições estabelecidas no item XV, acima

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

Campinas, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

NOME DO VOLUNTÁRIO	DATA	Assinatura
TESTEMUNHA (Somente necessário se o voluntário não souber ler)	DATA	Assinatura

## ANEXOS

### PARECER DO CEP



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

✉ Caixa Postal 6111  
13083-970 Campinas, SP  
☎ (0\_\_19) 3788-8936  
fax (0\_\_19) 3788-8925  
✉ [cep@head.fcm.unicamp.br](mailto:cep@head.fcm.unicamp.br)

CEP, 29/10/01  
(Grupo II)

**PARECER PROJETO: N° 190/2001**

#### **I-IDENTIFICAÇÃO:**

**PROJETO: “EFEITOS SOBRE A MICROBIOTA ORAL E NASAL DE INDIVÍDUOS SADIOS SUBMETIDOS A UMA DOSE ÚNICA DE 500MG DE CLARITOMICINA MERCK COMPARADA A UMA DOSE ÚNICA DE 500MG DE CLARITOMICINA ABBOT”**

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Eduardo Abib Júnior

**INSTITUIÇÃO:** Synchronpar/Clinica São Lucas

**APRESENTAÇÃO AO CEP:** 16/08/2001

#### **II - OBJETIVOS**

Correlacionar a farmacocinética das formas comerciais da claritromicina 500 mg, a Claritromicina- do Merck S.A. Indústrias químicas e o Klaricid- Abbot laboratórios do Brasil Ltda., com sua eficácia na redução da microbiota oral e nasal de voluntários saudáveis, em diferentes períodos de tempo.

#### **III - SUMÁRIO**

Trata-se estudo aberto, randomizado, cruzado onde voluntários receberão as 2 formulações do medicamento claritromicina (cujas concentrações séricas são equivalentes, segundo o autor) em 2 períodos distintos. Vinte e quatro voluntários sadios, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 45 anos, receberão dose única de 500mg e será avaliada a contagem de microorganismos no esfregaço nasal e na saliva antes da administração da droga, e após 80 min, 120min, 360min, e 720 min da administração. Previamente ao estudo serão avaliadas as condições de saúde dos sujeitos e colhidos exames para bioquímica e sorologias. Os sujeitos necessitarão de internação por 2 períodos de 36 h e terão seus custos remunerados com a quantia de R\$ 25,00. O estudo prevê também seguro por um período de 6 meses após o início da pesquisa.

## **ANEXOS**

---

### **IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES**

O apresenta-se nos moldes estabelecidos pelas resoluções 196 e 251 do CNS/MS. A justificativa do protocolo centra-se no interesse em estabelecer que a claritromicina pode ser um substituto seguro de outras drogas na profilaxia odontológica da endocardite bacteriana, de forma que parece haver uma relação custo-benefício favorável. O Termo Consentimento Livre e Esclarecido encerra as informações necessárias aos sujeitos.

SITUAÇÃO DO PROJETO: APROVADO

### **V - PARECER DO CEP**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e 251/97, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

### **VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES**

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatório final deve ser apresentado ao CEP, ao término do estudo.

## ANEXOS

---

### VII - DATA DA REUNIÃO

Aprovado em 29 de outubro de 2001.  
A ser homologado na XI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 13 de novembro de 2001.

  
Prof. Dr. Sebastião Araújo  
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM / UNICAMP

## **ANEXOS**

---

**ANEXOS**

---

**ANEXO 2**

**REGI STRO DE EVENTOS ADVERSOS**

Voluntário nº: \_\_\_\_\_ Iniciais do Voluntário: \_\_\_\_\_

**Eventos Adversos**

---

Efeitos adversos durante o estudo?            ( ) Sim            ( ) Não

Descrição	Data de início	Severidade			Atribuída ao fármaco?				Ação adotada
		Leve	Mod.	Sev.	Sim	Pos	Nao	Des	
1.		( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	
2.		( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	
3.		( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	

Mod = Moderada   Sev = Severa   Pos = Possível   Des = desconhecida

Comentários

---

## ANEXOS

---

### MEDICAÇÃO PARA TRATAMENTO DE EVENTOS ADVERSOS

Voluntário nº: \_\_\_\_\_ Iniciais do Voluntário: \_\_\_\_\_

#### Medicação

---

Se o voluntário teve qualquer efeito adverso que necessitou uso de fármacos para tratamento, abaixo encontram-se todas as informações correspondentes

Nº do efeito adverso	Droga administrada (nome generico ou comercial)	Via (oral, IV., IM.)	Dosagem (mg/dose, nº doses/dia)	Total dose administrada (mg)
<b>1</b>				
<b>2</b>				
<b>3</b>				

---

Comentários

---

---

## ANEXOS

### ANEXO 3

#### DEFINIÇÕES DE EXPERIÊNCIAS (EVENTO) ADVERSAS

##### Intensidade

Leve	Experiência adversa facilmente tolerada
Moderada	Experiência adversa desagradável o bastante para interferir na atividade cotidiana
Severa	Experiência adversa que impossibilita a realização da atividade cotidiana normal

##### Relacionamento Suposto com O fármaco Experimental

Não	A experiência adversa definitivamente não está relacionada ao fármaco em teste.
Desconhecida	Há outras causas mais prováveis e não há suspeitas de que o fármaco seja a causa.
Possível	Não será demonstrado um relacionamento de causa e efeito direto entre o fármaco e a experiência adversa, porém, há uma possibilidade razoável de que o fármaco esteja envolvido.
Sim	Há um relacionamento direto de causa e efeito entre a experiência e o fármaco em estudo.

## **ANEXOS**

---

### **EVENTO ADVERSO SÉRIO**

É qualquer experiência:

a qual é fatal

a qual põe a vida em risco

a qual debilita/incapacita

a qual resulta em hospitalização

a qual o pesquisador interpreta como séria ou que sugere um risco, contra-indicação, efeito colateral ou precaução significativa(o) que possa estar associada(o) ao uso do fármaco e que deve ser relatada como séria.

Quaisquer experiências (evento) adversas sérias que ocorram a qualquer tempo durante o estudo clínico dentro de cinco meias-vidas, desde a última dose da medicação em estudo, estejam ou não relacionadas com a medicação em estudo, devem ser relatadas pelo investigador clínico.

Caso ocorra uma experiência adversa séria, entre em contato com o coordenador e/ou monitor do estudo imediatamente (em até 24 horas).

## ANEXOS

### ANEXO 4

#### LISTA DE RANDOMIZAÇÃO

Voluntário	Período I	Período II
01	claritromicina Merck	<b>Klaricid?</b>
02	<b>Klaricid?</b>	claritromicina Merck
03	claritromicina Merck	<b>Klaricid?</b>
04	<b>Klaricid?</b>	claritromicina Merck
05	claritromicina Merck	<b>Klaricid?</b>
06	<b>Klaricid?</b>	claritromicina Merck
07	<b>Klaricid?</b>	claritromicina Merck
08	claritromicina Merck	<b>Klaricid?</b>
09	<b>Klaricid?</b>	claritromicina Merck
10	claritromicina Merck	<b>Klaricid?</b>
11	claritromicina Merck	<b>Klaricid?</b>
12	<b>Klaricid?</b>	claritromicina Merck
13	<b>Klaricid?</b>	claritromicina Merck
14	claritromicina Merck	<b>Klaricid?</b>
15	<b>Klaricid?</b>	claritromicina Merck
16	claritromicina Merck	<b>Klaricid?</b>
17	<b>Klaricid?</b>	claritromicina Merck
18	<b>Klaricid?</b>	claritromicina Merck
19	claritromicina Merck	<b>Klaricid?</b>
20	claritromicina Merck	<b>Klaricid?</b>
21	<b>Klaricid?</b>	claritromicina Merck
22	claritromicina Merck	<b>Klaricid?</b>
23	<b>Klaricid?</b>	claritromicina Merck
24	claritromicina Merck	<b>Klaricid?</b>

## **ANEXOS**

---

## ANEXOS

### ANEXO 5

Parâmetros Farmacocinéticos da claritromicina:  $T_{max}$ ,  $C_{max}$  e  $ASC_{0-t}$  dos medicamentos claritromicina Merck (teste) e Klaricid<sup>®</sup> (referência).

Voluntário	$T_{max}$ (h)		$C_{max}$ (µg/mL)		$ASC_{0-t}$	
	TESTE	REFERÊNCIA	TESTE	REFERÊNCIA	TESTE	REFERÊNCIA
01	1,6	1,6	2,04	2,69	17,89	19,19
02	2,0	2,0	2,19	3,20	16,93	19,79
03	1,6	2,0	1,43	1,75	12,26	13,33
04	3,0	3,0	2,37	1,88	19,74	17,07
05	0,6	1,3	4,84	4,37	33,24	28,70
06	2,0	1,6	1,87	2,26	14,46	14,98
07	1,6	1,6	2,78	2,15	23,92	19,63
08	3,0	3,0	1,56	1,38	11,68	8,94
09	2,0	1,0	1,85	2,05	12,18	12,71
10	1,3	1,3	1,70	2,02	10,82	11,51
11	1,6	1,3	1,72	2,10	13,79	14,12
12	2,0	2,0	2,10	2,26	15,73	16,34
13	1,3	1,6	3,82	3,62	27,71	27,15
14	1,6	2,0	2,90	2,88	20,55	25,91
15	2,0	2,0	3,64	3,32	23,99	22,32
16	1,6	1,3	1,50	2,18	10,86	16,46
17	2,0	2,0	3,69	3,30	35,77	28,11
18	1,6	2,0	3,13	2,14	23,38	16,68
19	2,5	2,5	2,68	3,10	19,54	23,81
20	1,3	2,0	2,13	2,45	20,27	21,23
21	2,0	1,6	1,48	2,05	11,57	14,29
22	1,6	1,3	2,21	2,65	14,11	15,69
23	2,0	2,0	3,00	2,00	21,58	15,70
24	1,6	2,0	2,23	2,29	13,53	15,42
<b>Média</b>	<b>1,80</b>	<b>1,83</b>	<b>2,45</b>	<b>2,50</b>	<b>18,56</b>	<b>18,29</b>

## **ANEXOS**

---

## ANEXOS

### ANEXO 6

Valores de  $ASC_{0-t}$  em  $\mu\text{g.h/ mL}$  dos medicamentos claritromicina Merck (teste) e Klaricid<sup>®</sup> (referência).

VOL	$ASC_{0-t}$ TESTE	$ASC_{0-t}$ REFERÊNCIA	razão
1	17,894	19,194	-0,0701
2	16,927	19,785	-0,1560
3	12,265	13,325	-0,0829
4	19,737	17,067	0,1453
5	33,238	28,696	0,1469
6	14,463	14,977	-0,0349
7	23,922	19,625	0,1980
8	11,681	8,941	0,2674
9	12,177	12,709	-0,0428
10	10,819	11,513	-0,0622
11	13,794	14,116	-0,0231
12	15,728	16,343	-0,0384
13	27,713	27,154	0,0204
14	20,552	25,908	-0,2316
15	23,991	22,320	0,0722
16	10,860	16,458	-0,4158
17	35,774	28,106	0,2412
18	23,376	16,681	0,3375
19	19,539	23,815	-0,1979
20	20,274	21,225	-0,0459
21	11,572	14,290	-0,2109
22	14,113	15,685	-0,1056
23	21,577	15,696	0,3183
24	13,528	15,422	-0,1311
<b>Média</b>	<b>18,563</b>	<b>18,294</b>	<b>-0,004</b>
<b>dp</b>	<b>6,874</b>	<b>5,389</b>	<b>0,189</b>
<b>ep</b>	<b>1,375</b>	<b>1,078</b>	<b>0,038</b>

## **ANEXOS**

---

## ANEXOS

### ANEXO 7

Valores de  $C_{max}$  em  $\mu\text{g}/\text{mL}$  dos medicamentos claritromicina Merck (teste) e Klaricid<sup>®</sup> (referência).

VOL	$C_{max}$ TESTE	$C_{max}$ REFERÊNCIA	razão
1	2,040	2,690	-0,2766
2	2,190	3,200	-0,3792
3	1,430	1,750	-0,2019
4	2,370	1,880	0,2316
5	4,840	4,370	0,1022
6	1,870	2,260	-0,1894
7	2,780	2,150	0,2570
8	1,560	1,380	0,1226
9	1,850	2,050	-0,1027
10	1,700	2,020	-0,1725
11	1,720	2,100	-0,1996
12	2,100	2,260	-0,0734
13	3,820	3,620	0,0538
14	2,900	2,880	0,0069
15	3,640	3,320	0,0920
16	1,500	2,180	-0,3739
17	3,690	3,300	0,1117
18	3,130	2,140	0,3802
19	2,680	3,100	-0,1456
20	2,130	2,450	-0,1400
21	1,480	2,050	-0,3258
22	2,210	2,650	-0,1816
23	3,000	2,000	0,4055
24	2,230	2,290	-0,0266
<b>Média</b>	2,453	2,504	-0,043
<b>dp</b>	0,878	0,688	0,222
<b>ep</b>	0,179	0,140	0,045

## **ANEXOS**

---

## ANEXOS

### ANEXO 8

**Valores de D, Vd, K<sub>el</sub> e T<sub>1/2</sub> (h), dos medicamentos claritromicina merck (teste) e klaricid<sup>®</sup> (referência).**

Vol.	Depuração (mL.min <sup>-1</sup> .Kg <sup>-1</sup> )		Volume aparente de Distribuição (L/Kg)		K <sub>el</sub> (h <sup>-1</sup> )		T <sub>1/2</sub> (h)	
	TESTE	REFERÊNCIA	TESTE	REFERÊNCIA	TESTE	REFERÊNCIA	TESTE	REFERÊNCIA
01	24,27	25,51	5,56	3,13	0,09	0,16	7,9	4,3
02	28,57	24,51	3,85	3,33	0,13	0,15	5,3	4,7
03	39,06	36,23	3,85	3,57	0,13	0,14	5,3	4,8
04	24,88	28,74	3,13	3,13	0,16	0,16	4,3	4,3
05	14,97	17,24	2,78	2,78	0,18	0,18	3,9	3,8
06	33,78	32,47	4,55	4,55	0,11	0,11	6,1	6,5
07	20,75	22,03	2,78	5,56	0,18	0,09	4	7,9
08	42,02	56,18	2,94	2,17	0,17	0,23	4,2	3
09	40,65	38,76	2,94	2,94	0,17	0,17	4	4,1
10	46,30	43,48	2,63	2,50	0,19	0,20	3,7	3,5
11	35,46	34,48	3,33	3,13	0,15	0,16	4,5	4,4
12	31,45	30,49	2,78	2,78	0,18	0,18	3,9	3,8
13	18,05	18,18	2,38	2,94	0,21	0,17	3,3	4
14	23,26	18,25	2,78	2,94	0,18	0,17	3,9	4,2
15	20,75	22,52	2,63	2,17	0,19	0,23	3,7	3
16	44,25	29,41	4,17	3,13	0,12	0,16	5,8	4,5
17	12,82	16,50	4,55	4,17	0,11	0,12	6,6	5,8
18	20,83	28,90	3,13	3,33	0,16	0,15	4,2	4,5
19	25,13	20,66	2,78	2,63	0,18	0,19	3,8	3,7
20	22,94	22,52	4,17	3,57	0,12	0,14	5,8	5
21	43,10	35,21	2,50	2,50	0,20	0,20	3,5	3,6
22	35,46	32,05	2,50	2,38	0,20	0,21	3,5	3,4
23	23,15	32,05	2,63	2,17	0,19	0,23	3,6	3,1
24	36,76	32,26	2,63	3,57	0,19	0,14	3,6	5
<b>Média</b>	<b>29,53</b>	<b>29,11</b>	<b>3,25</b>	<b>3,13</b>	<b>0,16</b>	<b>0,17</b>	<b>4,52</b>	<b>4,37</b>
<b>dp</b>	10,03	9,43	0,68	0,81	0,03	0,04	0,95	1,15
<b>ep</b>	2,05	1,92	0,14	0,16	0,01	0,01	0,19	0,24

## **ANEXOS**

---

## ANEXO 9

## GRÁFICOS DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS VERSUS TEMPO E PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS INDIVIDUAIS

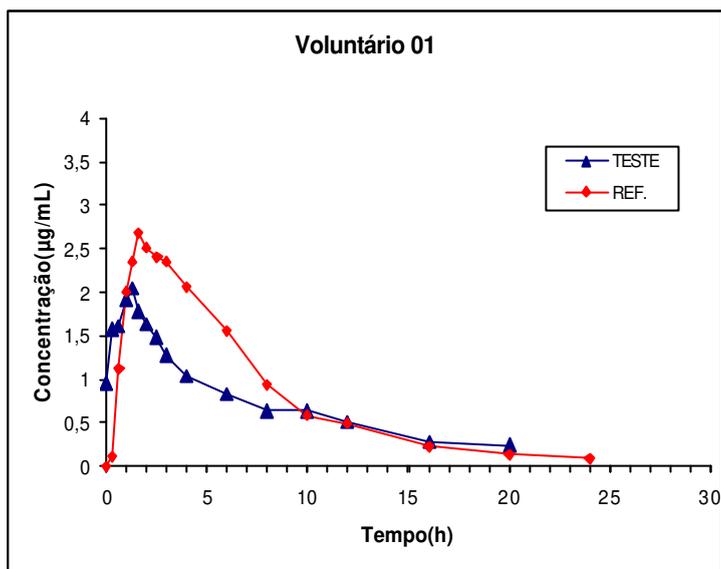


Gráfico 8. Concentrações plasmáticas dos medicamentos estudados, Klaricid® (referência) e claritromicina Merck (teste) x tempo, voluntário nº01 (ABC).

TABELA 12. Parâmetros Farmacocinéticos do voluntário 01 (ABC).

(Método dos Trapezóides) Log -Linear	claritromicina	
	Referência (Klaricid®)	Teste (Merck)
ASC <sub>0-24h</sub> (?g.h/mL)	19.2	17.9
ASC <sub>0-inf</sub> (?g.h/mL)	19.6	20.6
T (h)	24	24
C <sub>max</sub> (?g/mL)	2.7	2.0
T <sub>max</sub> (h)	1.6	1.6
T <sub>1/2</sub> (h)	4.3	7.9
K <sub>el</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.16	0.09

## ANEXOS

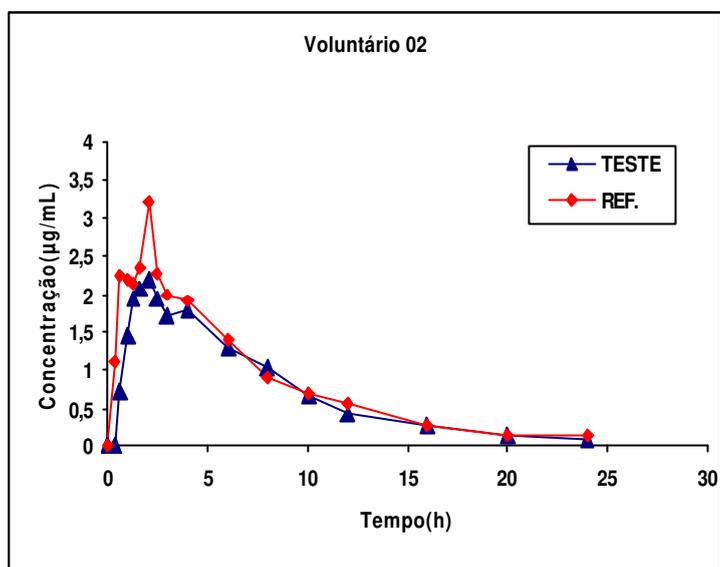


Gráfico 9. Concentrações plasmáticas dos medicamentos estudados, Klaricid® (referência) e claritromicina Merck (teste) x tempo, voluntário n°02 (RAM).

TABELA 13. Parâmetros Farmacocinéticos do voluntário 02 (RAM).

(Método dos Trapezóides) Log -Linear	claritromicina	
	Referência (klaricid®)	Teste (Merck)
ASC <sub>0-24h</sub> (?g.h/mL)	19.8	16.9
ASC <sub>0-inf</sub> (?g.h/mL)	20.4	17.5
T (h)	24	24
C <sub>max</sub> (?g/mL)	3.2	2.2
T <sub>max</sub> (h)	2.0	2.0
T <sub>1/2</sub> (h)	4.7	5.3
K <sub>el</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.15	0.13

## ANEXOS

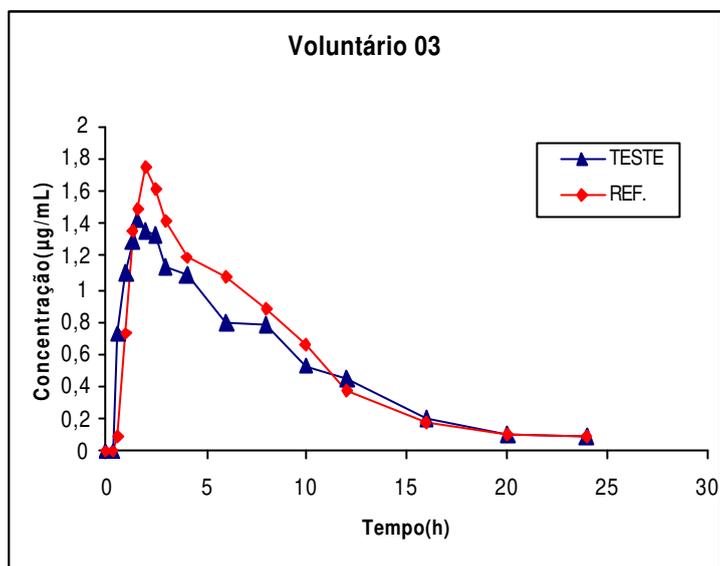


Gráfico 10. Concentrações plasmáticas dos medicamentos estudados, Klaricid® (referência) e claritromicina Merck (teste) x tempo, voluntário nº03 (EAR).

TABELA 14. Parâmetros Farmacocinéticos do voluntário 03 (EAR).

(Método dos Trapezoídes) Log -Linear	claritromicina	
	Referência (klaricid®)	Teste (Merck)
ASC <sub>0-24h</sub> (?g.h/mL)	13.3	12.3
ASC <sub>0-inf</sub> (?g.h/mL)	13.8	12.8
T (h)	24	24
C <sub>max</sub> (?g/mL)	1.8	1.4
T <sub>max</sub> (h)	2.0	1.6
T <sub>1/2</sub> (h)	4.8	5.3
K <sub>el</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.14	0.13

## ANEXOS

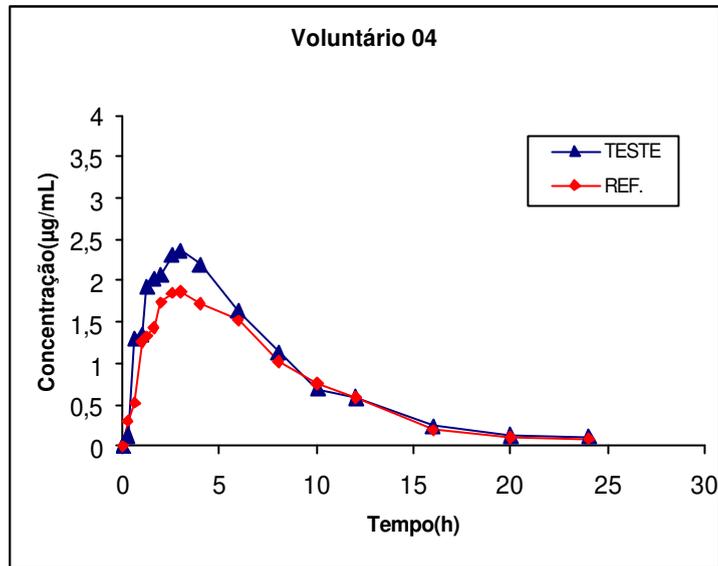


Gráfico 11. Concentrações plasmáticas dos medicamentos estudados, Klaricid<sup>®</sup> (referência) e claritromicina Merck (teste) x tempo, voluntário nº04 (ALC).

TABELA 15. Parâmetros Farmacocinéticos do voluntário 04 (ALC).

(Método dos Trapezóides) Log -Linear	claritromicina	
	Referência (Klaricid <sup>®</sup> )	Teste (Merck)
ASC <sub>0-24h</sub> (?g.h/mL)	17.1	19.7
ASC <sub>0-inf</sub> (?g.h/mL)	17.4	20.1
T (h)	24	24
C <sub>max</sub> (?g/mL)	1.9	2.4
T <sub>max</sub> (h)	3.0	3.0
T <sub>1/2</sub> (h)	4.3	4.3
K <sub>el</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.16	0.16

## ANEXOS

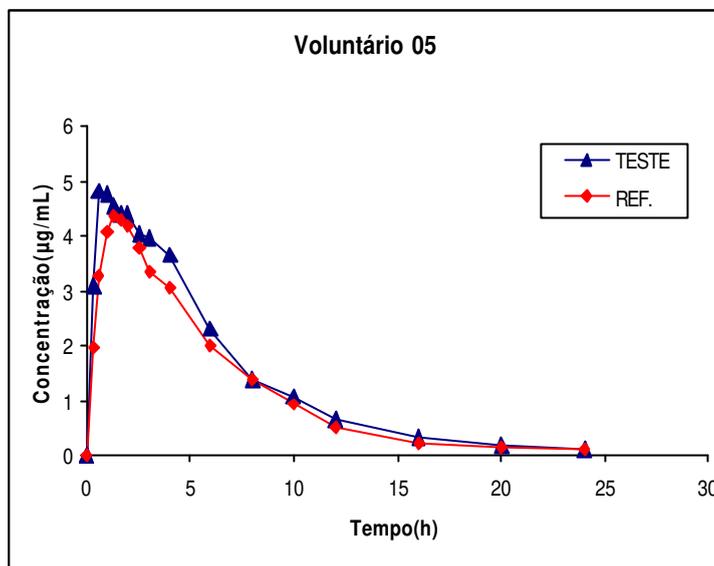


Gráfico 12. Concentrações plasmáticas dos medicamentos estudados, Klaricid® (referência) e claritromicina Merck (teste) x tempo, voluntário nº05 (RL).

TABELA 16. Parâmetros Farmacocinéticos do voluntário 05 (RL).

(Método dos Trapezóides) Log -Linear	claritromicina	
	Referência (klaricid®)	Teste (Merck)
ASC <sub>0-24h</sub> (?g.h/mL)	28.7	33.2
ASC <sub>0-inf</sub> (?g.h/mL)	29.0	33.4
T (h)	24	24
C <sub>max</sub> (?g/mL)	4.4	4.8
T <sub>max</sub> (h)	1.3	0.6
T <sub>1/2</sub> (h)	3.8	3.9
K <sub>el</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.18	0.18

## ANEXOS

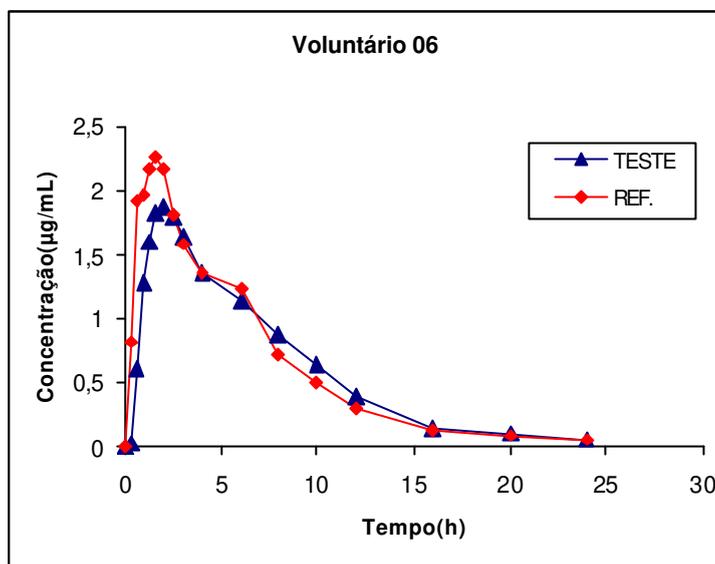


Gráfico 13. Concentrações plasmáticas dos medicamentos estudados, Klaricid<sup>®</sup> (referência) e claritromicina Merck (teste) x tempo, voluntário nº06 (AL).

TABELA 17. Parâmetros Farmacocinéticos do voluntário 06 (AL).

(Método dos Trapezóides) Log -Linear	claritromicina	
	Referência (Klaricid <sup>®</sup> )	Teste (Merck)
ASC <sub>0-24h</sub> (?g.h/mL)	15.0	14.5
ASC <sub>0-inf</sub> (?g.h/mL)	15.4	14.8
T (h)	24	24
C <sub>max</sub> (?g/mL)	2.3	1.9
T <sub>max</sub> (h)	1.6	2.0
T <sub>1/2</sub> (h)	6.5	6.1
K <sub>el</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.11	0.11

## ANEXOS

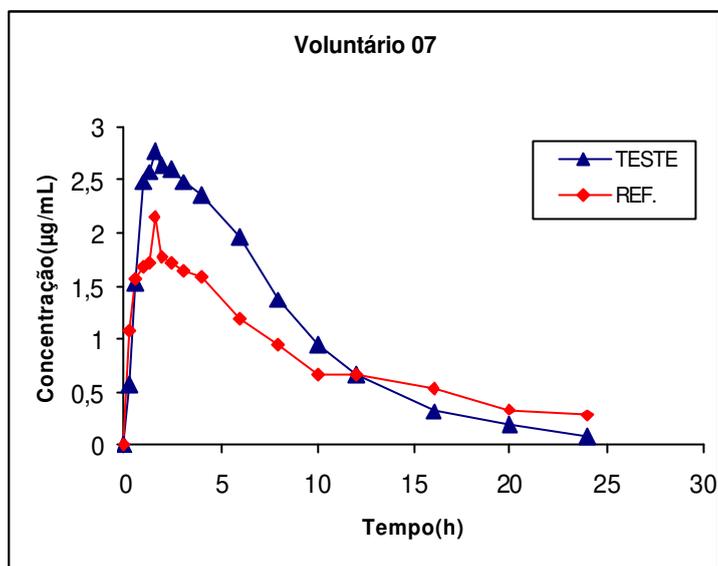


Gráfico 14. Concentrações plasmáticas dos medicamentos estudados, Klaricid<sup>®</sup> (referência) e claritromicina Merck (teste) x tempo, voluntário nº07 (GSF).

TABELA 18. Parâmetros Farmacocinéticos do voluntário 07 (GSF).

(Método dos Trapezóides) Log-Linear	claritromicina	
	Referência (klaricid <sup>®</sup> )	Teste (Merck)
ASC <sub>0-24h</sub> (?g.h/mL)	19.6	23.9
ASC <sub>0-inf</sub> (?g.h/mL)	22.7	24.1
T (h)	24	24
C <sub>max</sub> (?g/mL)	2.2	2.8
T <sub>max</sub> (h)	1.6	1.6
T <sub>1/2</sub> (h)	7.9	4.0
K <sub>el</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.09	0.18

## ANEXOS

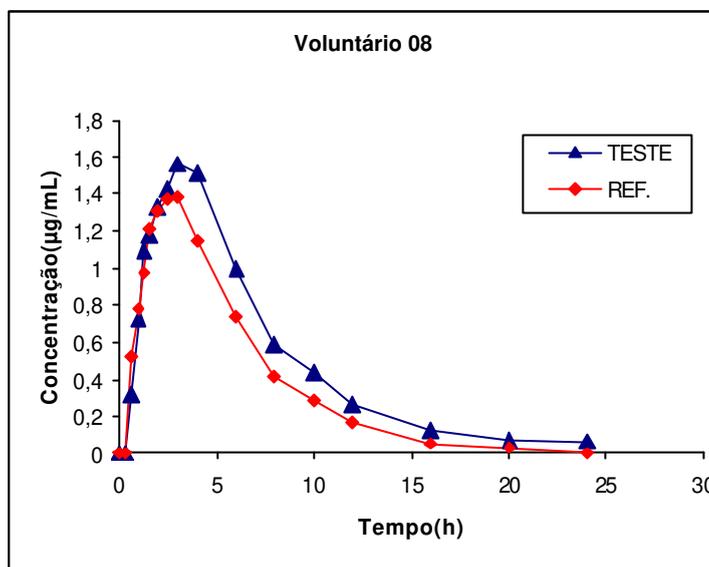


Gráfico 15. Concentrações plasmáticas dos medicamentos estudados, Klaricid<sup>®</sup> (referência) e claritromicina Merck (teste) x tempo, voluntário n°08 (CBS).

TABELA 19. Parâmetros Farmacocinéticos do voluntário 08 (CBS).

(Método dos Trapezóides) Log-Linear	claritromicina	
	Referência (klaricid <sup>®</sup> )	Teste (Merck)
ASC <sub>0-24h</sub> (?g.h/mL)	8.9	11.7
ASC <sub>0-inf</sub> (?g.h/mL)	8.9	11.9
T (h)	20	24
C <sub>max</sub> (?g/mL)	1.4	1.6
T <sub>max</sub> (h)	3.0	3.0
T <sub>1/2</sub> (h)	3.0	4.2
K <sub>el</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.23	0.17

## ANEXOS

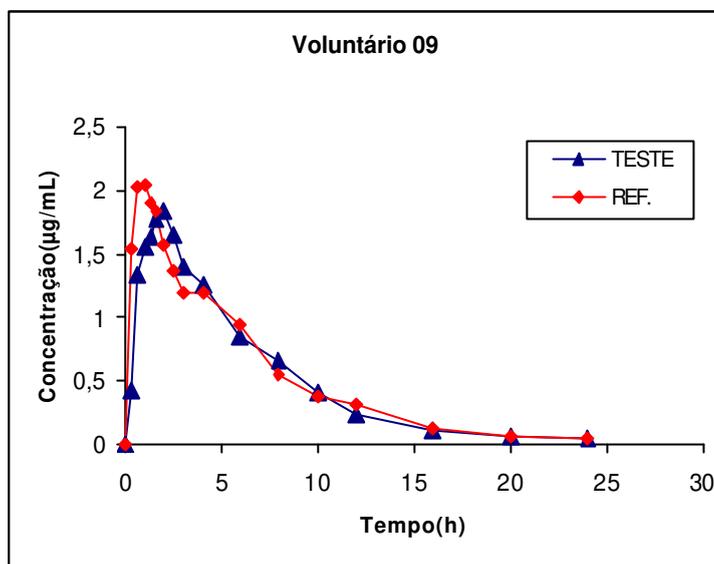


Gráfico 16. Concentrações plasmáticas dos medicamentos estudados, Klaricid® (referência) e claritromicina Merck (teste) x tempo, voluntário nº09 (CHS).

TABELA 20. Parâmetros Farmacocinéticos do voluntário 09 (CHS).

(Método dos Trapezóides) Log-Linear	claritromicina	
	Referência (klaricid®)	Teste (Merck)
ASC <sub>0-24h</sub> (?g.h/mL)	12.7	12.2
ASC <sub>0-inf</sub> (?g.h/mL)	12.9	12.3
T (h)	24	24
C <sub>max</sub> (?g/mL)	2.1	1.9
T <sub>max</sub> (h)	1.0	2.0
T <sub>1/2</sub> (h)	4.1	4.0
K <sub>el</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.17	0.17

## ANEXOS

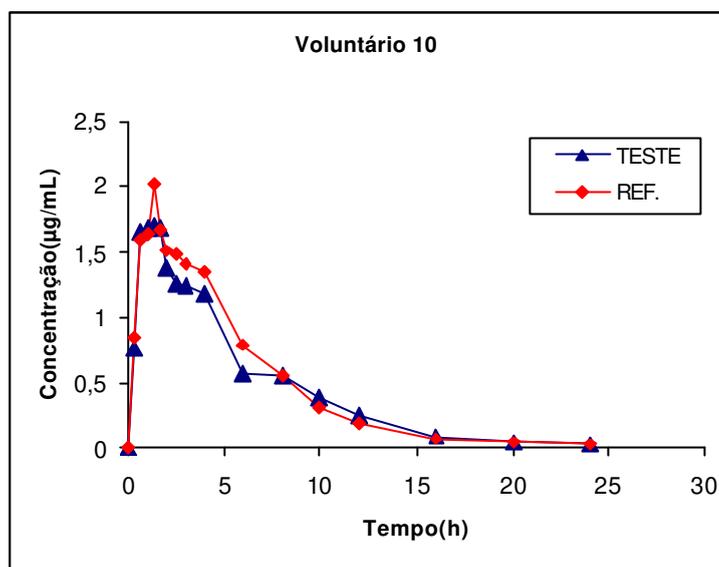


Gráfico 17. Concentrações plasmáticas dos medicamentos estudados, Klaricid® (referência) e claritromicina Merck (teste) x tempo, voluntário nº 10 (ECN).

TABELA 21. Parâmetros Farmacocinéticos do voluntário 10

(Método dos Trapezóides) Log-Linear	claritromicina	
	Referência (klaricid®)	Teste (Merck)
ASC <sub>0-24h</sub> (?g.h/mL)	11.5	10.8
ASC <sub>0-inf</sub> (?g.h/mL)	11.5	10.8
T (h)	24	24
C <sub>max</sub> (?g/mL)	2.0	1.7
T <sub>max</sub> (h)	1.3	1.3
T <sub>1/2</sub> (h)	3.5	3.7
K <sub>el</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.20	0.19

## ANEXOS

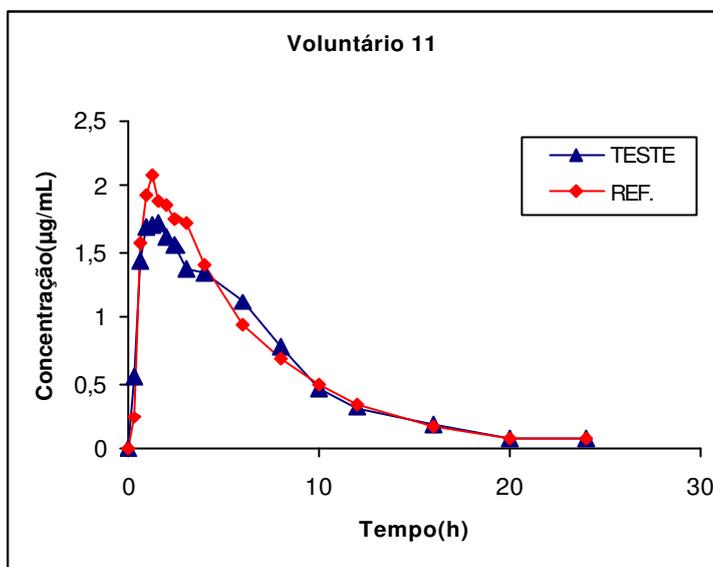


Gráfico 18. Concentrações plasmáticas dos medicamentos estudados, Klaricid<sup>®</sup> (referência) e claritromicina Merck (teste) x tempo, voluntário nº 11 (SGL).

TABELA 22. Parâmetros Farmacocinéticos do voluntário 11 (SGL).

(Método dos Trapezóides) Log-Linear	claritromicina	
	Referência (Klaricid <sup>®</sup> )	Teste (Merck)
ASC <sub>0-24h</sub> (µg.h/mL)	14.1	13.8
ASC <sub>0-inf</sub> (∫µg.h/mL)	14.5	14.1
T (h)	24	24
C <sub>max</sub> (µg/mL)	2.1	1.7
T <sub>max</sub> (h)	1.3	1.6
T <sub>1/2</sub> (h)	4.4	4.5
K <sub>el</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.16	0.15

## ANEXOS

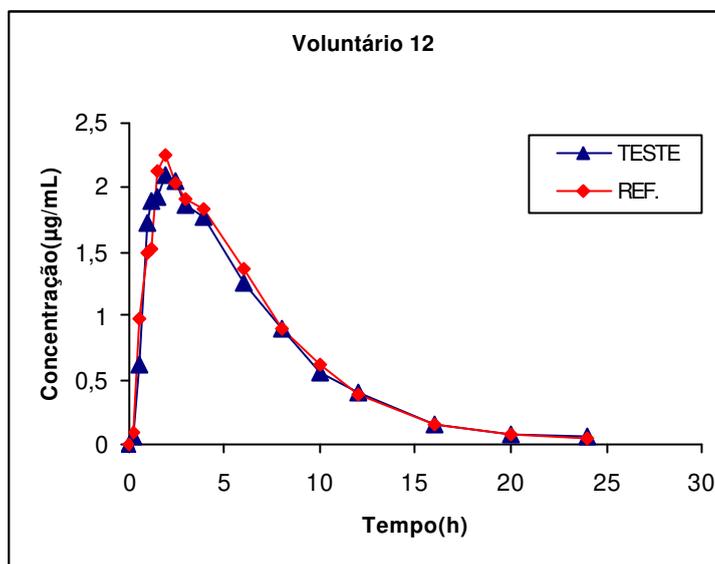


Gráfico 19. Concentrações plasmáticas dos medicamentos estudados, Klaricid<sup>®</sup> (referência) e claritromicina Merck (teste) x tempo, voluntário nº 12 (ALR).

TABELA 23. Parâmetros Farmacocinéticos do voluntário 12 (ALR).

(Método dos Trapezóides) Log-Linear	claritromicina	
	Referência (klaricid <sup>®</sup> )	Teste (Merck)
ASC <sub>0-24h</sub> (?g.h/mL)	16.3	15.7
ASC <sub>0-inf</sub> (?g.h/mL)	16.4	15.9
T (h)	24	24
C <sub>max</sub> (?g/mL)	2.3	2.1
T <sub>max</sub> (h)	2.0	2.0
T <sub>1/2</sub> (h)	3.8	3.9
K <sub>el</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.18	0.18

## ANEXOS

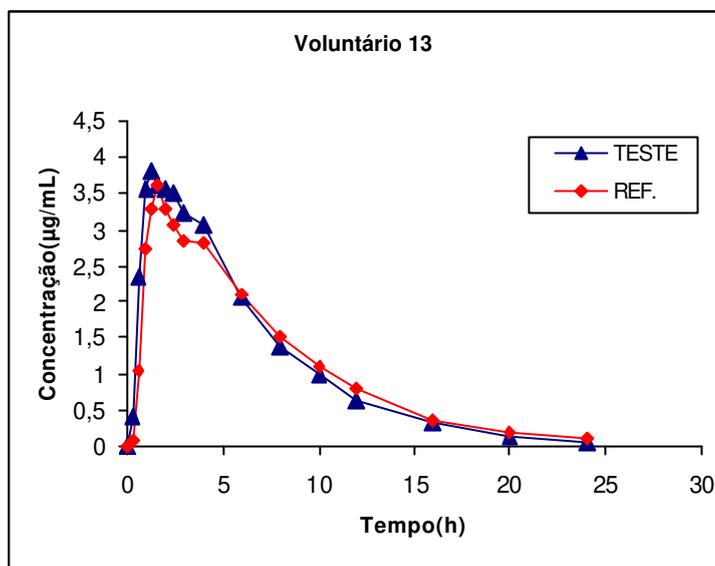


Gráfico 20. Concentrações plasmáticas dos medicamentos estudados, Klaricid<sup>®</sup> (referência) e claritromicina Merck (teste) x tempo, voluntário nº 13 (VVS).

TABELA 24. Parâmetros Farmacocinéticos do voluntário 13 (VVS).

(Método dos Trapezóides) Log-Linear	claritromicina	
	Referência (klaricid <sup>®</sup> )	Teste (Merck)
ASC <sub>0-24h</sub> (?g.h/mL)	27.2	27.7
ASC <sub>0-inf</sub> (?g.h/mL)	27.5	27.7
T (h)	24	24
C <sub>max</sub> (?g/mL)	3.6	3.8
T <sub>max</sub> (h)	1.6	1.3
T <sub>1/2</sub> (h)	4.0	3.3
K <sub>el</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.17	0.21

## ANEXOS

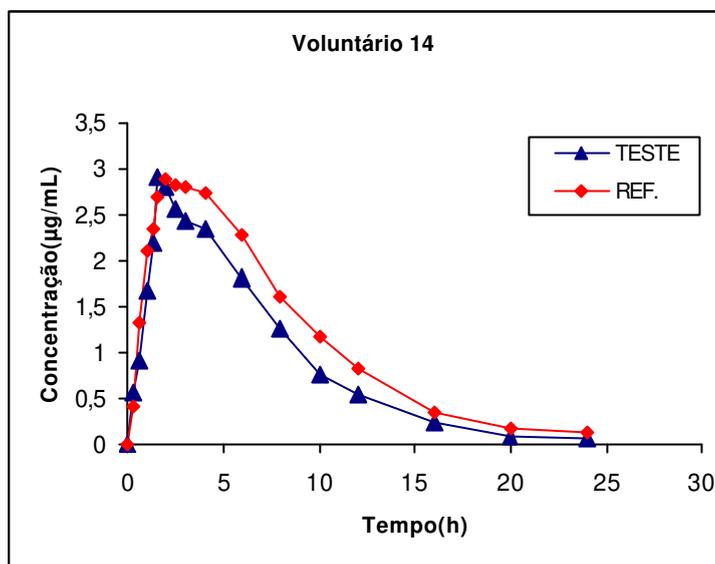


Gráfico 21. Concentrações plasmáticas dos medicamentos estudados, Klaricid® (referência) e claritromicina Merck (teste) x tempo, voluntário nº 14 (DADB).

TABELA 25. Parâmetros Farmacocinéticos do voluntário 14 (DADB).

(Método dos Trapezóides) Log-Linear	claritromicina	
	Referência (klaricid®)	Teste (Merck)
ASC <sub>0-24h</sub> (?g. h/mL)	25.9	20.6
ASC <sub>0-inf</sub> (?g. h/mL)	27.4	21.5
T (h)	24	24
C <sub>max</sub> (?g/mL)	2.9	2.9
T <sub>max</sub> (h)	2.0	1.6
T <sub>1/2</sub> (h)	4.2	3.9
K <sub>el</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.17	0.18

## ANEXOS

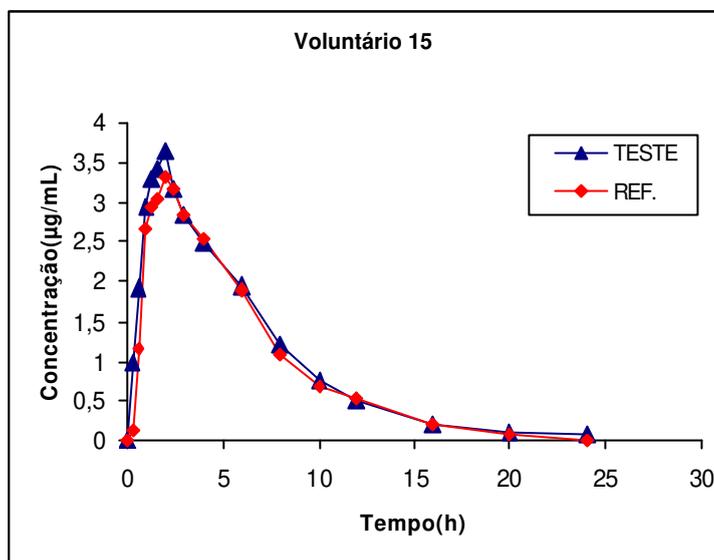


Gráfico 22. Concentrações plasmáticas dos medicamentos estudados, Klaricid<sup>®</sup> (referência) e claritromicina Merck (teste) x tempo, voluntário nº 15 (ACSA).

TABELA 26. Parâmetros Farmacocinéticos do voluntário 15 (ACSA).

(Método dos Trapezóides) Log-Linear	claritromicina	
	Referência (klaricid <sup>®</sup> )	Teste (Merck)
ASC <sub>0-24h</sub> (?g.h/mL)	22.3	24.0
ASC <sub>0-inf</sub> (?g.h/mL)	22.2	24.1
T (h)	20	24
C <sub>max</sub> (?g/mL)	3.3	3.6
T <sub>max</sub> (h)	2.0	2.0
T <sub>1/2</sub> (h)	3.0	3.7
K <sub>el</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.23	0.19

## ANEXOS

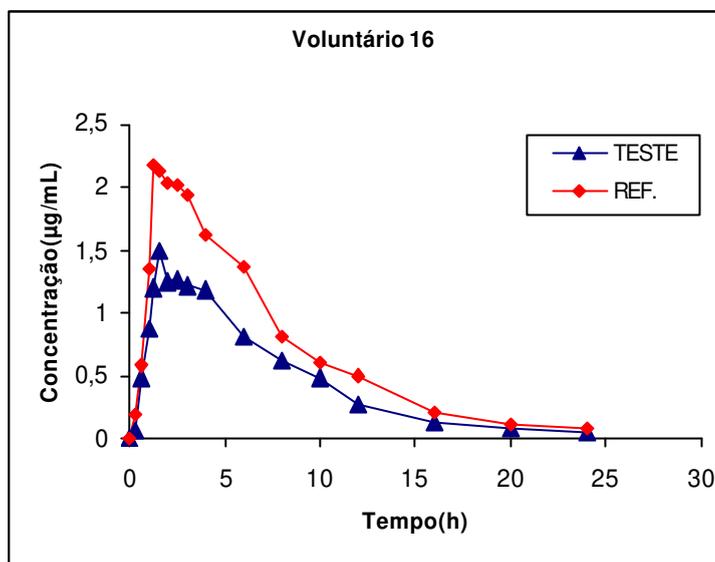


Gráfico 23. Concentrações plasmáticas dos medicamentos estudados, Klaricid® (referência) e claritromicina Merck (teste) x tempo, voluntário nº 16 (CMMD).

TABELA 27. Parâmetros Farmacocinéticos do voluntário 16 (ACSA).

(Método dos Trapezóides) Log-Linear	claritromicina	
	Referência (klaricid®)	Teste (Merck)
ASC <sub>0-24h</sub> (?g.h/mL)	16.5	10.9
ASC <sub>0-inf</sub> (?g.h/mL)	17.0	11.3
T (h)	24	24
C <sub>max</sub> (?g/mL)	2.2	1.5
T <sub>max</sub> (h)	1.3	1.6
T <sub>1/2</sub> (h)	4.5	5.8
K <sub>e</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.16	0.12

## ANEXOS

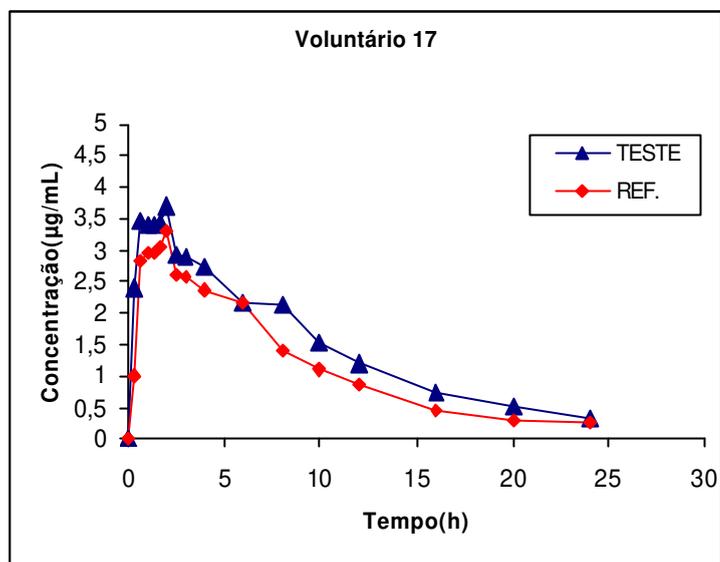


Gráfico 24. Concentrações plasmáticas dos medicamentos estudados, Klaricid<sup>®</sup> (referência) e claritromicina Merck (teste) x tempo, voluntário nº 17 (VLS).

TABELA 28. Parâmetros Farmacocinéticos do voluntário 17 (VLS).

(Método dos Trapezóides) Log-Linear	claritromicina	
	Referência (klaricid <sup>®</sup> )	Teste (Merck)
ASC <sub>0-24h</sub> (?g.h/mL)	28.1	35.8
ASC <sub>0-inf</sub> (?g.h/mL)	30.3	39.0
T (h)	24	24
C <sub>max</sub> (?g/mL)	3.3	3.7
T <sub>max</sub> (h)	2.0	2.0
T <sub>1/2</sub> (h)	5.8	6.6
K <sub>el</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.12	0.11

## ANEXOS

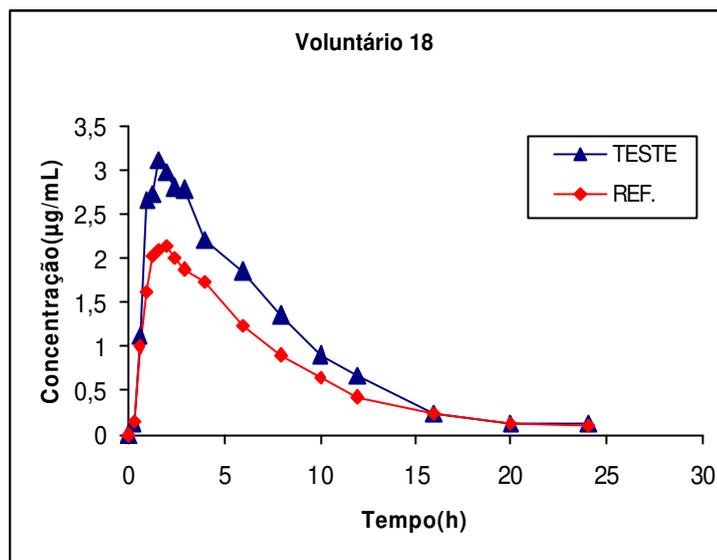


Gráfico 25. Concentrações plasmáticas dos medicamentos estudados, Klaricid® (referência) e claritromicina Merck (teste) x tempo, voluntário nº 18 (SP).

TABELA 29. Parâmetros Farmacocinéticos do voluntário 18 (SP).

(Método dos Trapezóides) Log-Linear	claritromicina	
	Referência (klaricid®)	Teste (Merck)
ASC <sub>0-24h</sub> (?g.h/mL)	16.7	23.4
ASC <sub>0-inf</sub> (?g.h/mL)	17.3	24.0
T (h)	24	24
C <sub>max</sub> (?g/mL)	2.1	3.1
T <sub>max</sub> (h)	2.0	1.6
T <sub>1/2</sub> (h)	4.5	4.2
K <sub>el</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.15	0.16

## ANEXOS

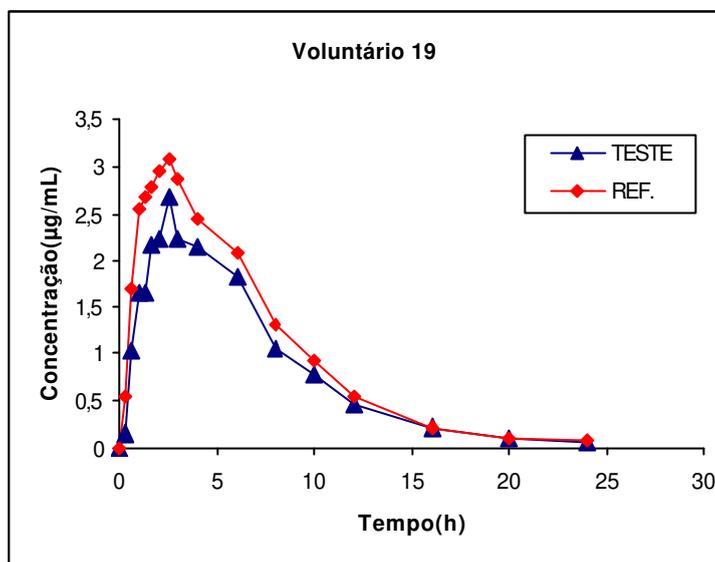


Gráfico 26. Concentrações plasmáticas dos medicamentos estudados, Klaricid® (referência) e claritromicina Merck (teste) x tempo, voluntário nº 19 (BFPGF).

TABELA 30. Parâmetros Farmacocinéticos do voluntário 19 (BFPGF).

(Método dos Trapezóides) Log-Linear	claritromicina	
	Referência (klaricid®)	Teste (Merck)
$ASC_{0-24h}$ (?g.h/mL)	23.8	19.5
$ASC_{0-inf}$ (?g.h/mL)	24.2	19.9
T (h)	24	24
$C_{max}$ (?g/mL)	3.1	2.7
$T_{max}$ (h)	2.5	2.5
$T_{1/2}$ (h)	3.7	3.8
$K_{el}$ ( $h^{-1}$ )	0.19	0.18

## ANEXOS

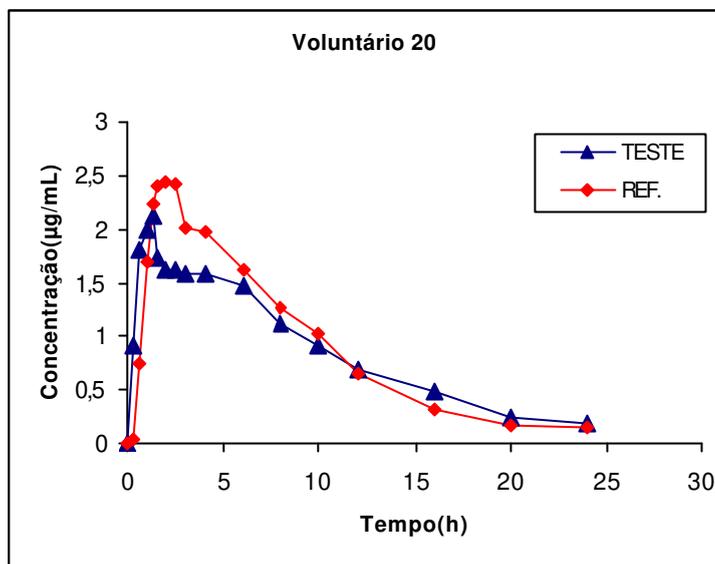


Gráfico 27. Concentrações plasmáticas dos medicamentos estudados, Klaricid<sup>®</sup> (referência) e claritromicina Merck (teste) x tempo, voluntário nº20 (MSM).

TABELA 31. Parâmetros Farmacocinéticos do voluntário 20 (MSM).

(Método dos Trapezóides) Log-Linear	claritromicina	
	Referência (Klaricid <sup>®</sup> )	Teste (Merck)
ASC <sub>0-24h</sub> (?g.h/mL)	21.2	20.3
ASC <sub>0-inf</sub> (?g.h/mL)	22.2	21.8
T (h)	24	24
C <sub>max</sub> (?g/mL)	2.5	2.1
T <sub>max</sub> (h)	2.0	1.3
T <sub>1/2</sub> (h)	5.0	5.8
K <sub>el</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.14	0.12

## ANEXOS

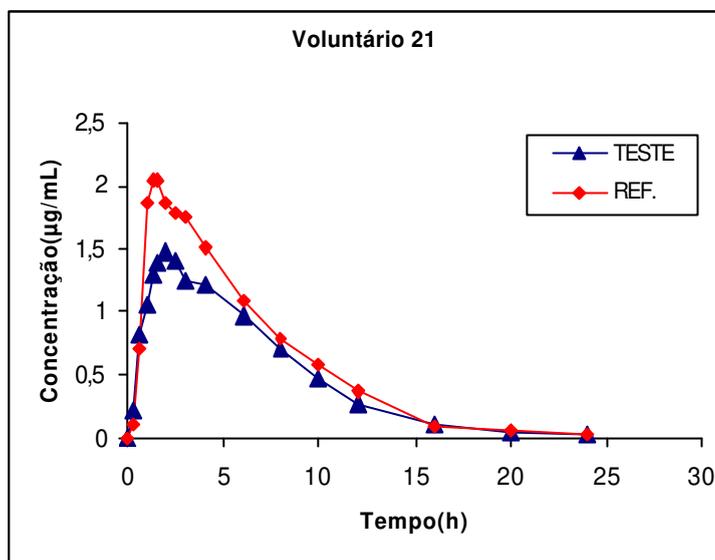


Gráfico 28. Concentrações plasmáticas dos medicamentos estudados, Klaricid<sup>®</sup> (referência) e claritromicina Merck (teste) x tempo, voluntário n°21 (PRSC).

TABELA 32. Parâmetros Farmacocinéticos do voluntário 21 (PRSC).

(Método dos Trapezóides) Log-Linear	claritromicina	
	Referência (klaricid <sup>®</sup> )	Teste (Merck)
ASC <sub>0-24h</sub> (?g.h/mL)	14.3	11.6
ASC <sub>0-inf</sub> (?g.h/mL)	14.2	11.6
T (h)	24	24
C <sub>max</sub> (?g/mL)	2.1	1.5
T <sub>max</sub> (h)	1.6	2.0
T <sub>1/2</sub> (h)	3.6	3.5
K <sub>el</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.20	0.20

## ANEXOS

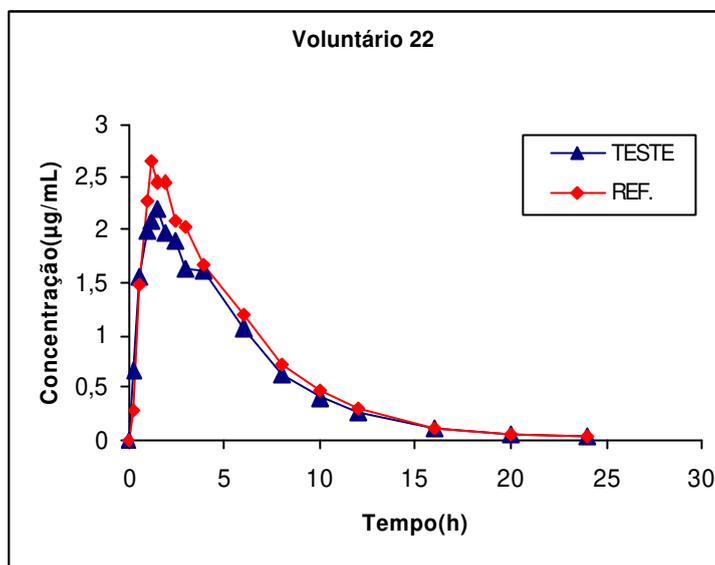


Gráfico 29. Concentrações plasmáticas dos medicamentos estudados, Klaricid<sup>®</sup> (referência) e claritromicina Merck (teste) x tempo, voluntário nº22 (RVR).

TABELA 33. Parâmetros Farmacocinéticos do voluntário 22 (RVR).

(Método dos Trapezóides) Log-Linear	claritromicina	
	Referência (Klaricid <sup>®</sup> )	Teste (Merck)
ASC <sub>0-24h</sub> (?g.h/mL)	15.7	14.1
ASC <sub>0-inf</sub> (?g.h/mL)	15.6	14.1
T (h)	24	24
C <sub>max</sub> (?g/mL)	2.7	2.2
T <sub>max</sub> (h)	1.3	1.6
T <sub>1/2</sub> (h)	3.4	3.5
K <sub>el</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.21	0.20

## ANEXOS

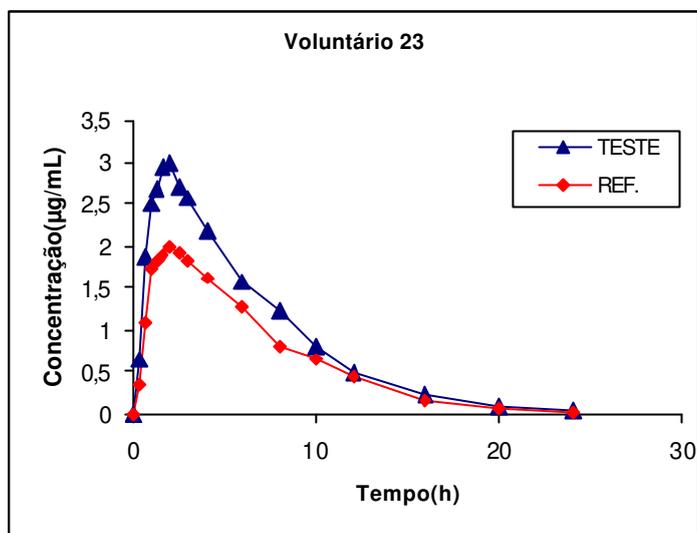


Gráfico 30. Concentrações plasmáticas dos medicamentos estudados, Klaricid<sup>®</sup> (referência) e claritromicina Merck (teste) x tempo, voluntário nº23 (AMS).

TABELA 34. Parâmetros Farmacocinéticos do voluntário 23 (AMS).

(Método dos Trapezóides) Log-Linear	claritromicina	
	Referência (klaricid <sup>®</sup> )	Teste (Merck)
ASC <sub>0-24h</sub> (?g.h/mL)	15.7	21.6
ASC <sub>0-inf</sub> (?g.h/mL)	15.6	21.6
T (h)	24	24
C <sub>max</sub> (?g/mL)	2.0	3.0
T <sub>max</sub> (h)	2.0	2.0
T <sub>1/2</sub> (h)	3.1	3.6
K <sub>el</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.23	0.19

## ANEXOS

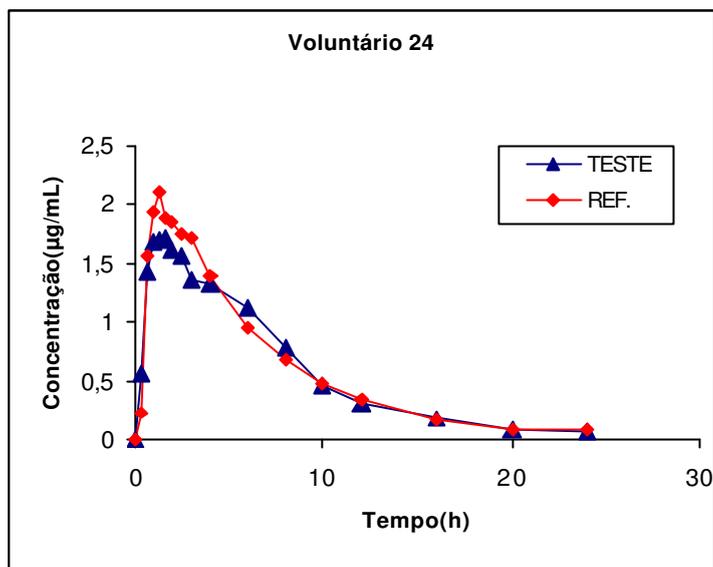


Gráfico 31. Concentrações plasmáticas dos medicamentos estudados, Klaricid<sup>®</sup> (referência) e claritromicina Merck (teste) x tempo, voluntário n°24 (ATS).

TABELA 35. Parâmetros Farmacocinéticos do voluntário 24 (ATS).

(Método dos Trapezóides) Log-Linear	claritromicina	
	Referência (klaricid <sup>®</sup> )	Teste (Merck)
ASC <sub>0-24h</sub> (?g.h/mL)	15.4	13.5
ASC <sub>0-inf</sub> (?g.h/mL)	15.5	13.6
T (h)	24	24
C <sub>max</sub> (?g/mL)	2.3	2.2
T <sub>max</sub> (h)	2.0	1.6
T <sub>1/2</sub> (h)	5.0	3.6
K <sub>el</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.14	0.19

## ANEXOS

### ANEXO 10

#### CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS INDIVIDUAIS EM ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ).

Voluntário	1		2		3		4	
Tempo	Referência Klaricid <sup>2</sup>	Teste Merck						
0.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.3	0.11	0.95	1.10	0.00	0.00	0.00	0.31	0.12
0.6	1.12	1.57	2.25	0.72	0.09	0.72	0.53	1.30
1.0	2.01	1.62	2.20	1.44	0.73	1.10	1.26	1.35
1.3	2.35	1.91	2.15	1.94	1.36	1.30	1.33	1.94
1.6	2.69	2.04	2.35	2.06	1.50	1.43	1.43	2.02
2.0	2.52	1.79	3.20	2.19	1.75	1.36	1.74	2.07
2.5	2.41	1.64	2.27	1.93	1.61	1.33	1.84	2.30
3.0	2.34	1.48	2.00	1.71	1.41	1.14	1.88	2.37
4.0	2.07	1.28	1.91	1.77	1.19	1.09	1.71	2.19
6.0	1.56	1.04	1.39	1.28	1.08	0.79	1.52	1.63
8.0	0.94	0.82	0.91	1.03	0.88	0.78	1.02	1.12
10.0	0.59	0.63	0.69	0.68	0.65	0.53	0.77	0.69
12.0	0.48	0.63	0.57	0.42	0.37	0.45	0.59	0.58
16.0	0.22	0.51	0.27	0.25	0.18	0.20	0.19	0.25
20.0	0.13	0.29	0.12	0.14	0.11	0.11	0.11	0.13
24.0	0.10	0.24	0.12	0.09	0.09	0.09	0.09	0.10
	5		6		7		8	
0.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.3	1.94	3.10	0.83	0.03	1.08	0.57	0.00	0.00
0.6	3.27	4.84	1.92	0.61	1.57	1.54	0.53	0.32
1.0	4.09	4.75	1.97	1.28	1.69	2.48	0.78	0.73
1.3	4.37	4.54	2.16	1.60	1.72	2.57	0.98	1.09
1.6	4.29	4.42	2.26	1.83	2.15	2.78	1.21	1.18
2.0	4.19	4.41	2.16	1.87	1.77	2.65	1.31	1.33
2.5	3.79	4.03	1.82	1.80	1.73	2.61	1.37	1.42
3.0	3.34	3.99	1.58	1.64	1.64	2.49	1.38	1.56
4.0	3.06	3.64	1.36	1.36	1.60	2.35	1.15	1.51
6.0	1.98	2.30	1.23	1.15	1.18	1.96	0.74	1.00
8.0	1.40	1.39	0.71	0.88	0.94	1.37	0.42	0.59
10.0	0.94	1.05	0.50	0.64	0.67	0.94	0.29	0.44
12.0	0.51	0.65	0.30	0.40	0.66	0.67	0.17	0.27
16.0	0.23	0.33	0.14	0.15	0.53	0.32	0.05	0.13
20.0	0.14	0.16	0.09	0.10	0.34	0.18	0.03	0.08
24.0	0.10	0.10	0.06	0.06	0.28	0.08	0.00	0.06

## ANEXOS

<b>Voluntário</b>	<b>9</b>		<b>10</b>		<b>11</b>		<b>12</b>	
<b>Tempo</b>	Referência Klaricid <sup>2</sup>	Teste Merck						
0.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.3	1.54	0.42	0.86	0.76	0.24	0.56	0.09	0.06
0.6	2.03	1.35	1.60	1.66	1.57	1.43	0.97	0.61
1.0	2.05	1.56	1.64	1.69	1.93	1.69	1.50	1.73
1.3	1.91	1.64	2.02	1.70	2.10	1.70	1.53	1.90
1.6	1.85	1.78	1.68	1.69	1.89	1.72	2.13	1.93
2.0	1.58	1.85	1.51	1.37	1.85	1.61	2.26	2.10
2.5	1.38	1.65	1.48	1.26	1.75	1.56	2.03	2.06
3.0	1.21	1.40	1.41	1.24	1.72	1.37	1.92	1.86
4.0	1.20	1.26	1.34	1.18	1.40	1.34	1.83	1.77
6.0	0.93	0.85	0.80	0.57	0.95	1.12	1.38	1.27
8.0	0.54	0.65	0.55	0.56	0.69	0.78	0.90	0.89
10.0	0.38	0.41	0.32	0.39	0.49	0.47	0.62	0.55
12.0	0.31	0.24	0.20	0.25	0.35	0.32	0.39	0.40
16.0	0.13	0.11	0.07	0.09	0.16	0.18	0.16	0.15
20.0	0.06	0.06	0.04	0.04	0.08	0.08	0.08	0.07
24.0	0.05	0.05	0.03	0.03	0.08	0.07	0.05	0.06
	<b>13</b>		<b>14</b>		<b>15</b>		<b>16</b>	
0.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.3	0.09	0.40	0.42	0.57	0.13	0.98	0.19	0.07
0.6	1.05	2.36	1.33	0.92	1.17	1.93	0.58	0.48
1.0	2.75	3.57	2.09	1.68	2.65	2.93	1.35	0.88
1.3	3.30	3.82	2.33	2.18	2.93	3.30	2.18	1.20
1.6	3.62	3.62	2.69	2.90	3.03	3.43	2.13	1.50
2.0	3.30	3.57	2.88	2.79	3.32	3.64	2.03	1.25
2.5	3.06	3.50	2.83	2.55	3.17	3.17	2.02	1.26
3.0	2.86	3.25	2.81	2.42	2.84	2.83	1.93	1.22
4.0	2.82	3.06	2.73	2.33	2.53	2.48	1.63	1.18
6.0	2.11	2.05	2.27	1.82	1.89	1.96	1.36	0.81
8.0	1.52	1.38	1.61	1.26	1.09	1.22	0.81	0.61
10.0	1.10	0.99	1.19	0.76	0.68	0.75	0.60	0.49
12.0	0.79	0.64	0.84	0.55	0.52	0.50	0.51	0.28
16.0	0.35	0.32	0.36	0.24	0.20	0.20	0.21	0.13
20.0	0.18	0.14	0.17	0.09	0.08	0.11	0.11	0.08
24.0	0.10	0.06	0.13	0.07	0.00	0.07	0.08	0.05

## ANEXOS

Voluntário	17		18		19		20	
Tempo	Referência Klaricid <sup>2</sup>	Teste Merck						
0.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.3	1.02	2.41	0.15	0.12	0.53	0.16	0.04	0.92
0.6	2.84	3.48	0.99	1.13	1.70	1.03	0.75	1.81
1.0	2.94	3.41	1.63	2.66	2.55	1.65	1.70	2.00
1.3	2.96	3.42	2.03	2.73	2.68	1.66	2.24	2.13
1.6	3.04	3.45	2.09	3.13	2.80	2.17	2.41	1.74
2.0	3.30	3.69	2.14	2.97	2.97	2.24	2.45	1.63
2.5	2.59	2.93	1.99	2.82	3.10	2.68	2.42	1.62
3.0	2.56	2.88	1.88	2.79	2.87	2.23	2.01	1.59
4.0	2.37	2.74	1.74	2.22	2.45	2.15	1.98	1.58
6.0	2.17	2.19	1.25	1.86	2.09	1.83	1.63	1.48
8.0	1.41	2.14	0.91	1.36	1.30	1.06	1.27	1.11
10.0	1.12	1.51	0.64	0.91	0.93	0.78	1.03	0.91
12.0	0.87	1.19	0.42	0.67	0.53	0.45	0.65	0.69
16.0	0.46	0.75	0.23	0.23	0.22	0.21	0.32	0.48
20.0	0.30	0.52	0.11	0.13	0.10	0.10	0.17	0.24
24.0	0.26	0.34	0.09	0.11	0.08	0.06	0.14	0.18
	21		22		23		24	
0.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.3	0.11	0.23	0.30	0.66	0.35	0.65	0.23	0.15
0.6	0.71	0.82	1.49	1.55	1.09	1.87	0.67	0.46
1.0	1.87	1.05	2.28	1.98	1.73	2.51	1.42	1.02
1.3	2.04	1.30	2.65	2.09	1.84	2.68	2.17	1.77
1.6	2.05	1.40	2.46	2.21	1.89	2.95	2.25	2.23
2.0	1.87	1.48	2.46	1.97	2.00	3.00	2.29	2.09
2.5	1.79	1.41	2.09	1.88	1.93	2.72	2.16	2.03
3.0	1.75	1.25	2.03	1.63	1.82	2.57	1.91	1.89
4.0	1.51	1.22	1.67	1.62	1.62	2.19	1.86	1.68
6.0	1.08	0.97	1.18	1.08	1.27	1.57	1.18	1.04
8.0	0.79	0.72	0.73	0.62	0.80	1.23	0.75	0.61
10.0	0.58	0.47	0.46	0.41	0.65	0.82	0.58	0.45
12.0	0.37	0.27	0.32	0.28	0.45	0.49	0.33	0.26
16.0	0.10	0.11	0.12	0.12	0.16	0.23	0.12	0.12
20.0	0.06	0.05	0.05	0.05	0.06	0.09	0.07	0.05
24.0	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.05	0.04	0.05

## **ANEXOS**

---

## ANEXOS

### ANEXO 11

TABELA 36. Contagem de microrganismos totais em ágar base com 5% de sangue desfibrinado e estéril de carneiro, nos voluntários que receberam o medicamento Klaricid<sup>®</sup> (referência).

BSA KLARICID <sup>®</sup>	TEMPO 0 (min)	TEMPO 0 (min)	TEMPO 80 (min)	TEMPO 80 (min)	TEMPO 120 (min)	TEMPO 120 (min)	TEMPO 360 (min)	TEMPO 360 (min)	TEMPO 720 (min)	TEMPO 720 (min)
VOL 1	400000	400000	19000	11000	26000	28000	6800	4900	21000	20000
VOL 3	55000	48000	26000	41000	21000	35000	7100	23000	1700	2100
VOL 4	16000	15000	2500	2900	3000	2300	2900	8400	3400	2400
VOL 5	160000	150000	15000	17000	18000	36000	33000	22000	74000	94000
VOL 6	4200	3900	3800	880	240	160	900	960	480	460
VOL 7	83000	70000	42000	36000	26000	24000	26000	28000	3800	3700
VOL 9	35000	34000	1500	1500	1000	1200	1000	1300	2300	1900
VOL 10	400000	400000	19000	22000	6400	6900	1200	1100	1700	1900
VOL 11	9100	9200	8500	9400	1600	1600	2900	2300	980	1100
VOL 13	9800	15000	980	1500	1400	1200	940	1000	1100	1100
VOL 14	46000	39000	16000	17000	41000	50000	25000	38000	12000	12000
VOL 15	60000	31000	23000	20000	31000	5500	6900	7600	19000	26000
VOL 16	110000	94000	2800	3100	400	380	1000	700	180	60
VOL 18	980	1000	360	520	140	140	120	140	560	440
VOL 19	2700	4000	4800	6700	2600	2800	3100	2500	2200	2100
VOL 20	33000	64000	14000	16000	4000	2500	1200	880	380	500
VOL 21	43000	36000	48000	42000	15000	36000	11000	10000	1700	1100
VOL 22	2000	1600	240	340	80	100	220	180	700	580
VOL 23	150000	120000	110000	19000	78000	55000	31000	27000	16000	17000
VOL 24	1500	1200	700	480	160	240	380	480	360	360

## **ANEXOS**

---

## ANEXO 12

TABELA 37. Contagem de microrganismos totais em ágar base com 5% de sangue desfibrinado e estéril de carneiro, nos voluntários que receberam o medicamento claritromicina da Merck (teste).

BSA	TEMPO	TEMPO	TEMPO	TEMPO	TEMPO	TEMPO	TEMPO	TEMPO	TEMPO	TEMPO
MERCK	0 (min)	0 (min)	80 (min)	80 (min)	120 (min)	120 (min)	360 (min)	360 (min)	720 (min)	720 (min)
VOL 1	400000	400000	3800	3600	9800	5400	3400	2100	2300	2900
VOL 3	12000	7900	1700	1700	460	480	87000	14000	1400	1600
VOL 4	400000	400000	210000	170000	140000	100000	22000	14000	96000	96000
VOL 5	5200	31000	1100	940	1700	1200	1700	1200	2900	16000
VOL 6	110000	120000	110000	120000	120000	100000	400000	400000	310000	400000
VOL 7	140000	140000	50000	39000	30000	23000	26000	16000	20000	18000
VOL 9	19000	14000	37000	39000	1500	2200	1700	1300	820	380
VOL 10	400000	400000	17000	17000	9800	12000	13000	10000	6800	12000
VOL 11	1600	1800	1600	1400	1200	1600	7000	5700	1000	1200
VOL 13	19000	11000	5500	4900	980	820	1600	1200	320	340
VOL 14	26000	33000	15000	14000	8300	14000	4700	4200	6900	2800
VOL 15	39000	42000	34000	37000	14000	17000	2900	3000	19000	26000
VOL 16	4000	4100	2000	2200	4600	4000	420	340	540	560
VOL 18	450000	450000	400000	400000	2200	1700	81000	170000	300	280
VOL 19	47000	38000	8000	14000	38000	69000	2700	2700	20000	11000
VOL 20	85000	85000	23000	19000	39000	39000	2200	2200	980	1200
VOL 21	110000	69000	33000	36000	20000	17000	49000	35000	4200	19000
VOL 22	200	140	20	20	500	160	40	120	20	20
VOL 23	72000	62000	45000	46000	49000	63000	12000	13000	42000	63000
VOL 24	11000	8500	1900	2800	100	60	660	640	620	500

## **ANEXOS**

---

## ANEXOS

### ANEXO 13

TABELA 38. Contagem de *Staphylococcus aureus* em ágar salt manitol, nos voluntários que receberam o Klaricid® (referência).

SMA	TEMPO	TEMPO	TEMPO	TEMPO	TEMPO	TEMPO	TEMPO	TEMPO	TEMPO	TEMPO
KLARICID®	0 (min)	0 (min)	80 (min)	80 (min)	120 (min)	120 (min)	360 (min)	360 (min)	720 (min)	720 (min)
VOL 1	400000	400000	20000	27000	34000	79000	39000	39000	25000	25000
VOL 3	150000	51000	39000	61000	38000	59000	14000	9400	1300	1800
VOL 4	5500	7300	620	940	1000	900	3400	3400	1100	1300
VOL 5	23000	14000	210000	2300	13000	16000	69000	290000	14000	12000
VOL 6	3900	2800	2800	2800	580	540	720	1000	640	460
VOL 7	120000	78000	36000	42000	17000	16000	34000	25000	4700	4100
VOL 9	45000	37000	1700	1400	1400	1400	920	760	2000	1800
VOL 10	400000	400000	5600	8300	19000	20000	880	1200	1400	1000
VOL 11	3800	3900	4500	1800	200	1200	2400	1200	2400	820
VOL 13	11000	11000	520	740	1000	1200	940	720	620	780
VOL 14	44000	48000	16000	36000	39000	47000	30000	53000	17000	13000
VOL 15	19000	33000	3300	3800	6300	8800	7100	7100	5900	3700
VOL 16	14000	16000	3800	4200	1300	980	2000	2100	260	220
VOL 18	660	1100	540	400	380	320	120	200	380	340
VOL 19	12000	9800	15000	17000	16000	14000	7700	7900	2900	2900
VOL 20	6100	28000	35000	30000	240000	150000	20000	860	220	140
VOL 21	43000	38000	29000	30000	17000	30000	12000	12000	1700	1300
VOL 22	13000	11000	100	20	0	0	440	480	0	20
VOL 23	140000	120000	110000	98000	50000	76000	38000	39000	14000	30000
VOL 24	1300	1900	3200	3500	500	500	1200	1000	380	240

## **ANEXOS**

---

## ANEXOS

### ANEXO 14

TABELA 39. Valores da contagem de *Staphylococcus aureus* em ágar salt manitol, nos voluntários que receberam o medicamento claritromicina Merck (teste).

SMA	TEMPO	TEMPO	TEMPO	TEMPO	TEMPO	TEMPO	TEMPO	TEMPO	TEMPO	TEMPO
MERCK	0 (min)	0 (min)	80 (min)	80 (min)	120 (min)	120 (min)	360 (min)	360 (min)	720 (min)	720 (min)
VOL 1	3400	3600	1400	1700	6500	5100	1500	2400	2300	2200
VOL 3	14000	10000	500	920	1500	1800	12000	11000	1400	1100
VOL 4	98000	260000	29000	36000	260000	210000	16000	15000	94000	72000
VOL 5	6100	5800	720	940	1700	1400	1800	1500	2700	2900
VOL 6	13000	12000	130000	230000	66000	110000	400000	400000	350000	400000
VOL 7	210000	160000	36000	37000	26000	29000	19000	17000	28000	20000
VOL 9	27000	19000	2100	2200	80	120	1900	20000	620	680
VOL 10	17000	16000	12000	14000	40000	40000	16000	8700	10000	17000
VOL 11	2200	2100	2600	2000	1700	1800	3200	3500	1300	2400
VOL 13	16000	16000	8600	8500	850	720	700	900	120	240
VOL 14	48000	24000	14000	14000	17000	12000	7200	6400	5200	4200
VOL 15	34000	17000	44000	39000	40000	33000	7600	5300	15000	14000
VOL 16	2800	3200	2100	1900	340	360	260	300	640	660
VOL 18	1900	1800	6000	4400	3400	4600	7900	6900	260	220
VOL 19	110000	100000	11000	9600	41000	42000	3300	3200	150000	180000
VOL 20	57000	55000	14000	11000	3400	6400	600	640	200	120
VOL 21	43000	38000	29000	30000	17000	30000	12000	12000	1700	1300
VOL 22	180	100	0	0	0	0	80	0	20	0
VOL 23	2000	680	320	40	280	-----	160	80	600	660
VOL 24	11000	8400	2600	2400	100	120	1000	640	660	780

## **ANEXOS**

---

## ANEXOS

### ANEXO 15

TABELA 40. Valores de  $C_{max}/CIM$ ,  $ASC/C_{max}$ , %  $T > CIM$  e  $ASC/CIM$  dos medicamentos claritromicina Merck (teste) e Klaricid<sup>®</sup> (referência).

Vol.	$C_{max}/CIM$		$ASC/C_{max}$		% $T > CIM$ (2g/ mL)		$ASC/CIM$	
	TESTE	REFERÊNCIA	TESTE	REFERÊNCIA	TESTE	REFERÊNCIA	TESTE	REFERÊNCIA
01	1,0	1,3	8,77	7,14	5,80	41,18	8,95	9,60
02	1,1	1,6	7,73	6,18	11,80	41,18	8,46	9,89
03	0,7	0,9	8,58	7,61	0,00	0,00	6,13	6,66
04	1,2	0,9	8,33	9,08	29,41	0,00	9,87	8,53
05	2,4	2,2	6,87	6,57	58,82	47,06	16,62	14,35
06	0,9	1,1	7,73	6,63	0,00	17,65	7,23	7,49
07	1,4	1,1	8,61	9,13	41,18	5,88	11,96	9,81
08	0,8	0,7	7,49	6,48	0,00	11,80	5,84	4,47
09	0,9	1,0	6,58	6,20	0,00	5,88	6,09	6,35
10	0,9	1,0	6,36	5,70	0,00	5,88	5,41	5,76
11	0,9	1,1	8,02	6,72	0,00	5,88	6,90	7,06
12	1,1	1,1	7,49	7,23	11,80	17,65	7,86	8,17
13	1,9	1,8	7,25	7,50	52,94	47,06	13,86	13,58
14	1,5	1,4	7,09	9,00	35,29	47,06	10,28	12,95
15	1,8	1,7	6,59	6,72	41,18	41,18	12,00	11,16
16	0,8	1,1	7,24	7,55	0,00	23,53	5,43	8,23
17	1,8	1,7	9,69	8,52	64,70	52,94	17,89	14,05
18	1,6	1,1	7,47	7,79	41,18	17,65	11,69	8,34
19	1,3	1,6	7,29	7,68	29,41	47,06	9,77	11,91
20	1,1	1,2	9,52	8,66	11,80	29,41	10,14	10,61
21	0,7	1,0	7,82	6,97	0,00	11,80	5,79	7,14
22	1,1	1,3	6,39	5,92	11,80	35,29	7,06	7,84
23	1,5	1,0	7,19	7,85	41,18	5,88	10,79	7,85
24	1,1	1,1	6,07	6,73	17,65	23,53	6,76	7,71
<b>Média</b>	<b>1,23</b>	<b>1,25</b>	<b>7,59</b>	<b>7,32</b>	<b>21,08</b>	<b>24,27</b>	<b>9,28</b>	<b>9,15</b>
<b>Dp</b>	0,45	0,35	0,94	1,03	21,53	17,73	3,51	2,75
<b>Ep</b>	0,09	0,07	0,19	0,21	4,40	3,62	0,72	0,56

## **ANEXOS**

---

**ANEXO 16**

TABELA 41. Análise de variância para  $\log C_{\max}$ .

<b>Efeitos inter-sujeitos</b>			
<b>Fonte de variação</b>	<b>g.l.</b>	<b>Valor de F</b>	<b>Valor-p</b>
<b>Seqüência</b>	1	0,86	0,36
<b>Resíduo</b>	22		

<b>Efeitos intra-sujeitos</b>			
<b>Fonte de variação</b>	<b>g.l.</b>	<b>Valor de F</b>	<b>Valor-p</b>
<b>Período</b>	1	3,56	0,07
<b>Tratamento</b>	1	0,98	0,33
<b>Resíduo</b>	22		

TABELA 42. Análise de variância para  $\log ASC_{0-t}$ .

<b>Efeitos inter-sujeitos</b>			
<b>Fonte de variação</b>	<b>g.l.</b>	<b>Valor de F</b>	<b>Valor-p</b>
<b>Seqüência</b>	1	1,37	0,25
<b>Resíduo</b>	22		

<b>Efeitos intra-sujeitos</b>			
<b>Fonte de variação</b>	<b>g.l.</b>	<b>Valor de F</b>	<b>Valor-p</b>
<b>Período</b>	1	4,38	0,05
<b>Tratamento</b>	1	0,01	0,91
<b>Resíduo</b>	22		