

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos  
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Emprego de meta-análise para avaliação da  
intercambiabilidade entre medicamentos

Simone Grigoletto Schramm

Tese para obtenção do grau de  
DOUTOR

Orientadora:  
Profa. Dra. Valentina Porta

São Paulo  
2008

Simone Grigoletto Schramm

Emprego de meta-análise para avaliação da intercambiabilidade  
entre medicamentos

Comissão Julgadora  
da  
Tese para obtenção do grau de Doutor

Profa. Dra. Valentina Porta  
orientadora/presidente

Profa. Dra. Clarice Madalena Bueno Rolim  
1º. examinador

Profa. Dra. Jacqueline de Souza  
2º. examinador

Profa. Dra. Vladi Olga Consiglieri  
3º. examinador

Profa. Dra. Cristina Helena dos Reis Serra  
4º. examinador

São Paulo, 16 de dezembro de 2008.

# SUMÁRIO

---

	Página
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	ix
<b>LISTA DE QUADROS</b>	xi
<b>LISTA DE TABELAS</b>	xii
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	xvii
<b>RESUMO</b>	xix
<b>ABSTRACT</b>	xxi
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	1
<b>2 OBJETIVOS</b>	6
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b>	8
<b>3.1 AMOXICILINA</b>	9
3.1.1 FARMACOCINÉTICA	9
3.1.2. MECANISMO DE AÇÃO	10
3.1.3 ATIVIDADE ANTIMICROBIANA	11
3.1.4 INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS	11
3.1.5 POSOLOGIA	12
3.1.6 EFEITOS ADVERSOS	12
3.1.7 ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE E FARMACOCINÉTICA DE FORMAS FARMACÊUTICAS CONTENDO AMOXICILINA	13
3.1.8 ASPECTOS ANALÍTICOS PARA QUANTIFICAÇÃO DE AMOXICILINA EM MATRIZES BIOLÓGICAS	16
<b>3.2 DEFINIÇÕES</b>	19
3.2.1 BIODISPONIBILIDADE	19
3.2.2 BIOEQUIVALÊNCIA	20
3.2.3 EQUIVALENTES FARMACÊUTICOS	21
3.2.4 ALTERNATIVAS FARMACÊUTICAS	21

3.2.5 EQUIVALENTES TERAPÊUTICOS	21
3.2.6. MEDICAMENTO INOVADOR	22
3.2.7 MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA	22
3.2.8 MEDICAMENTO SIMILAR	23
3.2.9 MEDICAMENTO GENÉRICO	23
3.2.10 PRODUTO FARMACÊUTICO INTERCAMBIÁVEL	23
3.2.11 FORMA FARMACÊUTICA	23
<b>3.3 FATORES QUE INFLUENCIAM NA BIODISPONIBILIDADE DE MEDICAMENTOS</b>	<b>24</b>
3.3.1. FATORES RELACIONADOS ÀS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DOS FÁRMACOS	24
3.3.2 FATORES FISIOLÓGICOS	26
3.3.3 CARACTERÍSTICAS DA FORMA FARMACÊUTICA	29
<b>3.4 ENSAIOS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/ BIOEQUIVALÊNCIA</b>	<b>30</b>
3.4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	32
3.4.2 SELEÇÃO DE VOLUNTÁRIOS	35
3.4.3 TAMANHO DA AMOSTRA	36
3.4.4 PADRONIZAÇÃO DO ESTUDO	37
3.4.5 COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO	38
3.4.6 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS AVALIADOS	39
3.4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS	40
<b>3.5 EMPREGO DE META-ANÁLISE PARA AVALIAÇÃO DA INTERCAMBIABILIDADE ENTRE MEDICAMENTOS</b>	<b>41</b>
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>44</b>
<b>4.1 MATERIAL</b>	<b>45</b>
4.1.1 AMOSTRAS	45

4.1.2	PADRÃO DE REFERÊNCIA	47
4.1.3	SOLVENTES, REAGENTES E MATERIAIS	47
4.1.4	EQUIPAMENTOS	48
<b>4.2</b>	<b>MÉTODOS</b>	<b>50</b>
4.2.1	DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO BIOANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE AMOXICILINA EM AMOSTRAS DE PLASMA HUMANO	50
4.2.1.1	PREPARO DA SOLUÇÃO ESTOQUE PADRÃO E SOLUÇÕES DE TRABALHO PADRÃO DE AMOXICILINA	51
4.2.1.2	PREPARO DE AMOSTRAS DE PLASMA PADRÃO DA CURVA DE CALIBRAÇÃO	52
4.2.1.3	PREPARO DE AMOSTRAS DE PLASMA DE CONTROLE DE QUALIDADE	52
4.2.1.4	PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS DE PLASMA PARA QUANTIFICAÇÃO DE AMOXICILINA	53
4.2.1.5	CONDIÇÕES PARA CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA	55
4.2.2	VALIDAÇÃO DO MÉTODO PARA QUANTIFICAÇÃO DE AMOXICILINA EM PLASMA	55
4.2.2.1	ESPECIFICIDADE	56
4.2.2.2	RECUPERAÇÃO	56
4.2.2.3	LIMITE DE DETECÇÃO	57
4.2.2.4	LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO	57
4.2.2.5	LINEARIDADE	57
4.2.2.6	PRECISÃO	58
4.2.2.7	EXATIDÃO	59
4.2.2.8	ESTABILIDADE	59
4.2.2.8.1	ESTABILIDADE EM CICLOS DE CONGELAMENTO E DESCONGELAMENTO	60
4.2.2.8.2	ESTABILIDADE DE CURTA DURAÇÃO	60

4.2.2.8.3 ESTABILIDADE PÓS-PROCESSAMENTO	61
4.2.2.8.4 ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO	61
4.2.2.8.5 ESTABILIDADE DAS SOLUÇÕES DE TRABALHO PADRÃO	61
4.2.3 QUANTIFICAÇÃO DE AMOXICILINA EM AMOSTRAS DE PLASMA DE VOLUNTÁRIOS	62
4.2.4 ENSAIOS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA	62
4.2.4.1 CASUÍSTICA	63
4.2.4.2 PROCEDIMENTO DO ENSAIO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA	69
4.2.4.2.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	69
4.2.4.3 LOCAL, FORMA DE INTERNAÇÃO DOS VOLUNTÁRIOS E ALIMENTAÇÃO	73
4.2.4.4 ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS	73
4.2.4.5 COLETA, PROCESSAMENTO E ARMAZENAMENTO DE AMOSTRAS	74
4.2.5 AVALIAÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE RELATIVA ENTRE OS PRODUTOS	74
4.2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	75
<b>4.3 META-ANÁLISE PARA BIOEQUIVALÊNCIA MÉDIA</b>	<b>76</b>
4.3.1 MODELO ESTATÍSTICO	76
4.3.2 MÉTODO DE CHOW E LIU PARA META-ANÁLISE	77
<b>5 RESULTADOS</b>	<b>83</b>
<b>5.1 DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DO MÉTODO BIOANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE AMOXICILINA EM PLASMA HUMANO</b>	<b>84</b>
5.1.1 ESPECIFICIDADE	84
5.1.2 RECUPERAÇÃO	86
5.1.3 LIMITE DE DETECÇÃO	86
5.1.4 LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO	86
5.1.5 LINEARIDADE	87
5.1.6 PRECISÃO	88

5.1.7 EXATIDÃO	88
5.1.8 ESTABILIDADE	89
5.1.8.1 ESTABILIDADE EM CICLOS DE CONGELAMENTO E DESCONGELAMENTO	89
5.1.8.2 ESTABILIDADE DE CURTA DURAÇÃO	91
5.1.8.3 ESTABILIDADE PÓS-PROCESSAMENTO	92
5.1.8.4 ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO	93
5.1.8.5 ESTABILIDADE DAS SOLUÇÕES PADRÃO	94
<b>5.2 QUANTIFICAÇÃO DE AMOXICILINA EM AMOSTRAS DE PLASMA DE VOLUNTÁRIOS</b>	94
<b>5.3 ESTUDO CLÍNICO 1: AVALIAÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE RELATIVA ENTRE OS PRODUTOS AMOXIL® (REFERÊNCIA) E IQUEGO AMOXICILINA (TESTE)</b>	95
5.3.1 CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS MÉDIAS DE AMOXICILINA	95
5.3.2 CURVAS MÉDIAS DE DECAIMENTO PLASMÁTICO <i>VERSUS</i> TEMPO	97
5.3.3 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS	97
5.3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	100
5.3.4.1 PODER DO TESTE E INTERVALO DE CONFIANÇA 90%	102
<b>5.4 ESTUDO CLÍNICO 2: AVALIAÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE RELATIVA ENTRE OS PRODUTOS AMOXIL® (REFERÊNCIA) E HICONCIL® (TESTE)</b>	103
5.4.1 ENSAIO CLÍNICO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA RELATIVO AO ESTUDO CLÍNICO 2	103
5.4.2 CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS MÉDIAS DE AMOXICILINA	103
5.4.3 CURVAS MÉDIAS DE DECAIMENTO PLASMÁTICO <i>VERSUS</i> TEMPO	105
5.4.4 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS	105
5.4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	108
5.4.5.1 PODER DO TESTE E INTERVALO DE CONFIANÇA 90%	110



<b>5.5 ESTUDO CLÍNICO 3: AVALIAÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE RELATIVA ENTRE OS PRODUTOS AMOXIL® (REFERÊNCIA) E FUNED AMOXICILINA (TESTE)</b>	111
5.5.1 ENSAIO CLÍNICO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA RELATIVO AO ESTUDO CLÍNICO 3	111
5.5.2 CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS MÉDIAS DE AMOXICILINA	111
5.5.3 CURVAS MÉDIAS DE DECAIMENTO PLASMÁTICO <i>VERSUS</i> TEMPO	113
5.5.4 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS	113
5.5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	116
5.5.5.1 PODER DO TESTE E INTERVALO DE CONFIANÇA 90%	118
<b>5.6 AVALIAÇÕES DA INTERCAMBIABILIDADE ENTRE MEDICAMENTOS UTILIZANDO META-ANÁLISE</b>	119
5.6.1 APLICAÇÃO DA META-ANÁLISE PARA O PARÂMETRO $C_{max}$	120
5.6.1.1 COMPARAÇÃO ENTRE PRODUTOS REFERÊNCIA E TESTES	121
5.6.1.2 COMPARAÇÃO ENTRE OS PRODUTOS TESTES	121
5.6.2 APLICAÇÃO DA META-ANÁLISE PARA O PARÂMETRO ASC	123
5.6.2.1 COMPARAÇÃO ENTRE PRODUTOS REFERÊNCIA E TESTES	123
5.6.2.2 COMPARAÇÃO ENTRE OS PRODUTOS TESTES	124
<b>6 DISCUSSÃO</b>	126
<b>7 CONCLUSÕES</b>	139
<b>8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	142
<b>9 ANEXOS</b>	154
<b>ANEXO A</b>	154
ESTUDO CLÍNICO 1: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	
<b>ANEXO B</b>	157
ESTUDO CLÍNICO 1: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	
<b>ANEXO C</b>	160

ESTUDO CLÍNICO 1: CURVAS DE DECAIMENTO PLASMÁTICO E PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS INDIVIDUAIS	
<b>ANEXO D</b>	174
ESTUDO CLÍNICO 2: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	
<b>ANEXO E</b>	177
ESTUDO CLÍNICO 2: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	
<b>ANEXO F</b>	180
ESTUDO CLÍNICO 2: CURVAS DE DECAIMENTO PLASMÁTICO E PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS INDIVIDUAIS	
<b>ANEXO G</b>	194
ESTUDO CLÍNICO 3: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	
<b>ANEXO H</b>	197
ESTUDO CLÍNICO 3: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	
<b>ANEXO I</b>	200
ESTUDO CLÍNICO 3: CURVAS DE DECAIMENTO PLASMÁTICO E PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS INDIVIDUAIS	
<b>ANEXO J</b>	212
INFORMAÇÕES PARA OS MEMBROS DE BANCAS JULGADORAS DE MESTRADO/DOUTORADO	
<b>ANEXO K</b>	214
FICHA DE ALUNO ATUALIZADA	

**LISTA DE FIGURAS**

	Página
<b>Figura 1</b> Fórmula estrutural da amoxicilina	9
<b>Figura 2</b> Representação esquemática do procedimento de purificação de amostras de plasma contendo amoxicilina por extração em fase sólida.	54
<b>Figura 3</b> Cromatogramas referentes as amostras de: (A) solução de 0,25 µg/mL de amoxicilina adicionada de padrão interno; (B, C, D e E) plasmas brancos obtidos de voluntários sadios antes da administração oral de 500 mg de amoxicilina; (F) plasma branco lipêmico e (G) plasma branco hemolisado	85
<b>Figura 4</b> Reta de calibração da amoxicilina em plasma na faixa de concentração de 0,25 µg/mL a 14 µg/mL. Cada valor representa uma média de seis determinações	87
<b>Figura 5</b> Curvas médias de concentração plasmática de amoxicilina em função do tempo obtidas após administração dos produtos referência (Amoxil®) e teste (IUEGO amoxicilina) a 25 voluntários sadios. As barras verticais representam o erro padrão da média (EPM)	97
<b>Figura 6</b> Curvas médias de concentração plasmática de amoxicilina em função do tempo obtidas após administração dos produtos referência (Amoxil®) e teste (Hiconcil®) a 25 voluntários sadios. As barras verticais representam o erro padrão da média (EPM)	105
<b>Figura 7</b> Curvas médias de concentração plasmática de amoxicilina em função do tempo obtidas após administração dos produtos referência (Amoxil®) e teste (FUNED amoxicilina) a 21 voluntários sadios. As barras verticais representam o erro padrão da média (EPM)	113

**Figura 8** Meta-análise para o parâmetro  $C_{\max}$  dos estudos de 122 bioequivalência

**Figura 9** Meta-análise para o parâmetro  $ASC_{0-t}$  dos estudos de 125 bioequivalência

**LISTA DE QUADROS**

	Página
<b>Quadro 1</b> Resumo dos parâmetros farmacocinéticos obtidos após administração da amoxicilina em diferentes formas farmacêuticas e doses.	15
<b>Quadro 2</b> Resumo de métodos bioanalíticos para quantificação de amoxicilina em matriz biológica	17
<b>Quadro 3</b> Preparo das soluções de trabalho padrão de amoxicilina	51
<b>Quadro 4</b> Preparo das amostras de plasma padrão da curva de calibração	52
<b>Quadro 5</b> Preparo das amostras de plasma de controle de qualidade	53
<b>Quadro 6</b> Características dos voluntários que concluíram a etapa clínica para o estudo clínico 1	66
<b>Quadro 7</b> Características dos voluntários que concluíram a etapa clínica para o estudo clínico 2	67
<b>Quadro 8</b> Características dos voluntários que concluíram a etapa clínica para o estudo clínico 3	68
<b>Quadro 9</b> Delineamento amostral do estudo clínico 1, referente a ensaio de biodisponibilidade relativa de cápsulas contendo 500 mg de amoxicilina	70
<b>Quadro 10</b> Delineamento amostral do estudo clínico 2, referente a ensaio de biodisponibilidade relativa de cápsulas contendo 500 mg de amoxicilina	71
<b>Quadro 11</b> Delineamento amostral do estudo clínico 3 referente a ensaio de biodisponibilidade relativa de cápsulas contendo 500 mg de amoxicilina	72

## LISTA DE TABELAS

	Página
<b>Tabela 1</b> Recuperação média de processo de purificação das amostras de plasma para amoxicilina e cefadroxil. Cada valor representa a média de seis determinações	86
<b>Tabela 2</b> Parâmetros relativos a reta de calibração do método bioanalítico para quantificação de amoxicilina em amostras de plasma por cromatografia líquida de alta eficiência na faixa de concentração de 0,25 µg/mL a 14 µg/mL	87
<b>Tabela 3</b> Precisão intra-dia e inter-dias do método bioanalítico para quantificação de amoxicilina em amostras de plasma por cromatografia líquida de alta eficiência. Cada valor representa a média de seis determinações para precisão intra-dia e dezoito determinações para inter-dias	88
<b>Tabela 4</b> Exatidão intra-dia e inter-dias do método bioanalítico para quantificação de amoxicilina em amostras de plasma por cromatografia líquida de alta eficiência. Cada valor representa a média de seis determinações para exatidão intra-dia e dezoito determinações para inter-dias	89
<b>Tabela 5</b> Estabilidade de amoxicilina em amostras de plasma de controle de qualidade analisadas imediatamente após o preparo (tempo 0 horas) e após um ciclo de congelamento/descongelamento (ciclo 1). Cada resultado representa a média de três determinações	90
<b>Tabela 6</b> Estabilidade de amoxicilina em amostras de plasma de controle de qualidade analisadas imediatamente após o preparo (tempo 0 horas) e após dois ciclo de congelamento/descongelamento (ciclo 2). Cada resultado representa a média de três determinações	90
<b>Tabela 7</b> Estabilidade de amoxicilina em amostras de plasma de controle de qualidade analisadas imediatamente após o preparo	91

(tempo 0 horas) e após três ciclo de congelamento/descongelamento (ciclo 3). Cada resultado representa a média de três determinações

**Tabela 8** Estabilidade de amoxicilina em amostras de plasma de controle de qualidade submetidas ao processo de purificação imediatamente após o preparo (tempo 0 horas) e submetidas ao processo de purificação 4 horas após o descongelamento (tempo 4 horas). Cada resultado representa a média de três determinações 92

**Tabela 9** Estabilidade de amoxicilina em amostras de plasma de controle de qualidade analisadas imediatamente após o processo de purificação (tempo 0 horas) e 24 horas após o processo de purificação (tempo 24 horas). Cada resultado representa a média de três determinações 93

**Tabela 10** Estabilidade de amoxicilina em amostras de plasma de controle de qualidade submetidas ao processo de purificação imediatamente após o preparo (tempo 0 horas) e submetidas ao processo de purificação após 60 dias de congelamento à  $-80^{\circ}\text{C}$  (60 dias). Cada resultado representa a média de três determinações 94

**Tabela 11** Concentrações plasmáticas médias de amoxicilina obtidas após administração do produto referência (Amoxil®) e teste (IQUEGO amoxicilina) a 25 voluntários sadios. DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação; NQ = não quantificado 96

**Tabela 12** Parâmetros farmacocinéticos para amoxicilina obtidas após administração do produto referência (Amoxil®) a 25 voluntários. DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação 98

**Tabela 13** Parâmetros farmacocinéticos para amoxicilina obtidas após administração do produto teste (IQUEGO amoxicilina) a 25 voluntários. DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação 99

**Tabela 14** Resultado da análise de variância (ANOVA) para avaliação dos efeitos de produto, grupo, período e voluntário dentro 100

do grupo em relação ao parâmetro  $C_{max}$ , transformado em escala logarítmica, obtido após administração dos produtos referência (Amoxil®) e teste (IQUIGO amoxicilina) a 25 voluntários sadios

**Tabela 15** Resultado da análise de variância (ANOVA) para 101  
avaliação dos efeitos de produto, grupo, período e voluntário dentro  
do grupo em relação ao parâmetro  $ASC_{0-t}$ , transformado em escala  
logarítmica, obtido após administração dos produtos referência  
(Amoxil®) e teste (IQUIGO amoxicilina) a 25 voluntários sadios

**Tabela 16** Resultado da análise de variância (ANOVA) para 101  
avaliação dos efeitos de produto, grupo, período e voluntário dentro  
do grupo em relação ao parâmetro  $ASC_{0-inf}$ , transformado em escala  
logarítmica, obtido após administração dos produtos referência  
(Amoxil®) e teste (IQUIGO amoxicilina) a 25 voluntários sadios

**Tabela 17** Intervalos de confiança 90% (IC 90 %) para as relações 103  
entre os parâmetros  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-inf}$  obtidos após  
administração dos produtos teste (IQUIGO amoxicilina) e referência  
(Amoxil®) a 25 voluntários sadios

**Tabela 18** Concentrações plasmáticas médias de amoxicilina obtidas 104  
após administração do produto referência (Amoxil®) e teste  
(Hiconcil®) a 25 voluntários sadios. DP = desvio padrão; CV =  
coeficiente de variação; NQ = não quantificado

**Tabela 19** Parâmetros farmacocinéticos para amoxicilina obtidas 106  
após administração do produto referência (Amoxil®) a 25 voluntários.  
DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação

**Tabela 20** Parâmetros farmacocinéticos para amoxicilina obtidas 107  
após administração do produto teste (Hiconcil®) a 25 voluntários. DP  
= desvio padrão; CV = coeficiente de variação

**Tabela 21** Resultado da análise de variância (ANOVA) para 108  
avaliação dos efeitos de produto, grupo, período e voluntário dentro



do grupo em relação ao parâmetro  $C_{max}$ , transformado em escala logarítmica, obtido após administração dos produtos referência (Amoxil®) e teste (Hiconcil®) a 25 voluntários sadios

**Tabela 22** Resultado da análise de variância (ANOVA) para 109  
avaliação dos efeitos de produto, grupo, período e voluntário dentro  
do grupo em relação ao parâmetro  $ASC_{0-t}$ , transformado em escala  
logarítmica, obtido após administração dos produtos referência  
(Amoxil®) e teste (Hiconcil®) a 25 voluntários sadios

**Tabela 23** Resultado da análise de variância (ANOVA) para 109  
avaliação dos efeitos de produto, grupo, período e voluntário dentro  
do grupo em relação ao parâmetro  $ASC_{0-inf}$ , transformado em escala  
logarítmica, obtido após administração dos produtos referência  
(Amoxil®) e teste (Hiconcil®) a 25 voluntários sadios

**Tabela 24** Intervalos de confiança 90% (IC 90 %) para as relações 111  
entre os parâmetros  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-inf}$  obtidos após  
administração dos produtos teste (Hiconcil®) e referência (Amoxil®) a  
25 voluntários sadios

**Tabela 25** Concentrações plasmáticas médias de amoxicilina obtidas 112  
após administração do produto referência (Amoxil®) e teste (FUNED  
amoxicilina) a 21 voluntários sadios. DP = desvio padrão; CV =  
coeficiente de variação; NQ = não quantificado

**Tabela 26** Parâmetros farmacocinéticos para amoxicilina obtidas 114  
após administração do produto referência (Amoxil®) a 21 voluntários.  
DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação

**Tabela 27** Parâmetros farmacocinéticos para amoxicilina obtidas 115  
após administração do produto referência (FUNED amoxicilina) a 21  
voluntários. DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação

**Tabela 28** Resultado da análise de variância (ANOVA) para 116  
avaliação dos efeitos de produto, grupo, período e voluntário dentro

do grupo em relação ao parâmetro  $C_{max}$ , transformado em escala logarítmica, obtido após administração dos produtos referência (Amoxil<sup>®</sup>) e teste (FUNED amoxicilina) a 21 voluntários sadios

**Tabela 29** Resultado da análise de variância (ANOVA) para 117  
avaliação dos efeitos de produto, grupo, período e voluntário dentro  
do grupo em relação ao parâmetro  $ASC_{0-t}$ , transformado em escala  
logarítmica, obtido após administração dos produtos referência  
(Amoxil<sup>®</sup>) e teste (FUNED Amoxicilina) a 21 voluntários sadios

**Tabela 30** Resultado da análise de variância (ANOVA) para 117  
avaliação dos efeitos de produto, grupo, período e voluntário dentro  
do grupo em relação ao parâmetro  $ASC_{0-inf}$ , transformado em escala  
logarítmica, obtido após administração dos produtos referência  
(Amoxil) e teste (FUNED Amoxicilina) a 21 voluntários sadios

**Tabela 31** Intervalos de confiança 90% (IC 90 %) para as relações 118  
entre os parâmetros  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-inf}$  obtidos após  
administração dos produtos teste (FUNED Amoxicilina) e referência  
(Amoxil<sup>®</sup>) a 21 voluntários sadios

**Tabela 32** Resultado estatístico dos três estudos independentes para 119  
 $C_{max}$

**Tabela 33** Resultado estatístico dos três estudos independentes para 120  
ASC

**Tabela 34** Comparação entre os produtos testes 121

**Tabela 35** Resultados da comparação entre os produtos testes 124

## Lista de Abreviaturas

ANOVA=	Análise de variância
ANVISA=	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASC=	Área sob a curva “concentração plasmática <i>versus</i> tempo”
ASC <sub>0-t</sub> =	Área sob a curva “concentração plasmática <i>versus</i> tempo” do tempo zero ao tempo da última concentração quantificável
ASC <sub>0-∞</sub> =	Área sob a curva “concentração plasmática <i>versus</i> tempo” do tempo zero extrapolada ao infinito
CEP=	Comitê de ética em pesquisa
CLAE=	Cromatografia Líquida de alta eficiência
cm=	Centímetros
C <sub>max</sub> =	Concentração plasmática máxima
Conc. det.=	Concentração determinada
Conc. Nominal=	Concentração nominal
CQA=	Controle de qualidade alto
CQB=	Controle de qualidade baixo
CQM=	Controle de qualidade Médio
CV=	Coefficiente de variação
DAD=	Diode array detection
DP=	Desvio-padrão
DPI=	Desvio do peso ideal
EMEA=	European Medicines Agency
FDA=	Food and Drug Administration
gl=	Graus de liberdade
h=	Hora
HIV=	Human immunodeficiency virus
IC 90%=	Intervalo de confiança de 90%
k <sub>el</sub> =	Constante de velocidade de eliminação do fármaco
kg=	kilogramas
M=	Molar
mg=	Miligramas
µg=	Microgramas

min=	Minutos
mL=	Mililitros
$\mu$ L=	Microlitros
$\mu$ m=	Micrômetros
p=	Índice de significância
P=	Padrão
PI=	Padrão interno
Pi=	Peso ideal
rpm=	Rotação por minuto
t=	Tempo
$t_{(1/2)\beta}$ =	Meia-vida de eliminação plasmática do fármaco
TGO=	Transaminase glutâmico-oxaloacética
TGP=	Transaminase glutâmico-pirúvica
$t_{\max}$ =	Tempo necessário para $C_{\max}$

## EMPREGO DE META-ANÁLISE PARA AVALIAÇÃO DA INTERCAMBIABILIDADE ENTRE MEDICAMENTOS

No Brasil, os medicamentos genéricos e similares devem ser submetidos a ensaios de biodisponibilidade relativa/ bioequivalência para comprovação de sua intercambiabilidade com o medicamento referência. Nestes ensaios, o medicamento genérico, ou similar, é comparado com o medicamento referência em um estudo cruzado, mas não é comparado com outros genéricos ou similares do mercado. Desta forma, podemos afirmar que todo medicamento genérico ou similar é intercambiável com o medicamento de referência, mas não temos informações sobre a intercambiabilidade de um genérico com outro genérico ou com um similar. Entretanto, é comum que os pacientes substituam não apenas medicamento de referência pelo genérico ou similar correspondente, mas também um genérico por outro genérico, ou um genérico por um similar. Assim sendo, a questão que se coloca é se essas substituições entre genéricos e entre genérico e similar, podem gerar problemas de eficácia e/ou segurança para os pacientes. Para tentar responder essa questão foi proposta uma análise estatística, a meta-análise, onde seria possível avaliar a biodisponibilidade relativa/ bioequivalência entre genéricos, entre similares ou genérico e similar a partir dos resultados dos ensaios em que estes medicamentos foram comparados ao referência. Assim, o objetivo do estudo proposto foi aplicar técnicas estatísticas de meta-análise na avaliação da intercambiabilidade entre diferentes medicamentos similares de um mesmo medicamento referência. Amoxicilina foi escolhida como fármaco modelo para este estudo. Foram realizados três estudos de biodisponibilidade relativa do tipo quantitativo direto, com delineamento aleatório, cruzado e aberto para comparar os produtos (T1, T2, T3) a três diferentes lotes do produto de referência (R1, R2, R3). Os resultados destes ensaios revelaram que os três produtos foram bioequivalentes e intercambiáveis ao produto de referência. A meta-análise foi então aplicada para avaliar a intercambiabilidade entre os produtos T1 (amoxicilina IQUEGO), T2 (Hiconcil ®) e T3 (amoxicilina FUNED) utilizando os parâmetros farmacocinéticos  $C_{max}$  e  $ASC_{0-t}$  obtidos dos estudos clínicos 1, 2 e 3, independentes. Os resultados obtidos na meta-análise

demonstraram que os produtos testes T1, T2 e T3 apresentam valores de extensão de absorção semelhantes, pois, na comparação entre a  $ASC_{0-t}$  dos três produtos observa-se que os intervalos de confiança 90% encontram-se dentro dos limites de 80 - 125% para todas as comparações (T1xT2, T2xT3 e T1xT3). Porém, na avaliação do parâmetro farmacocinético  $C_{max}$ , observou-se diferença de velocidade de absorção na comparação entre os produtos T2 e T3, com intervalo de confiança 90% fora dos limites estabelecidos e, conseqüentemente, rejeição da possibilidade de intercambiabilidade entre estes dois produtos. Conclui-se que a meta-análise de ensaios de biodisponibilidade relativa/ bioequivalência é uma ferramenta valiosa no aperfeiçoamento da política de medicamentos no Brasil.

## USE OF META-ANALYSIS IN ORDER TO EVALUATE THE INTERCHANGEABLE OF MEDICINES

In Brazil, generic and similar pharmaceutical products must be submitted to bioequivalence assays for evidence of interchangeability with the reference product. In these assays, the generic, or similar product, is compared to the reference one, but it is not compared to other generic or similar product in the market. In such a way, we can affirm that every generic or similar product is interchangeable with the reference product, but we don't have any information on the interchangeability between generic and similar products. Usually, patients will not only substitute reference products for the generic or similar correspondent, but also a generic for another generic, or a generic for a similar. Thus, the question for discussion is if substitutions between generics or between generic and similar can guarantee effectiveness and security to patients. In order to try to answer this question a meta-analysis procedure was proposed to evaluate the relative bioavailability between generics, similars or generic and similar products from the results of the assays where these medicines had been compared with the reference product. The objective of this study was to apply the meta-analysis procedure to the results of three bioequivalence studies to evaluate the interchangeability between different similar products of the same reference product. Amoxicillin was chosen as the model drug for this study. Three bioequivalence assays, with a quantitative, random, crossover and open design were conducted to compare three test products (T1, T2, T3) to three lots of the reference products (R1, R2, R3). Results from these assays showed that all three test products were bioequivalent and interchangeable to the reference product. Meta-analysis was then applied to evaluate the interchangeability between products T1 (amoxicilina IQUEGO), T2 (Hiconcil®) and T3 (amoxicilina FUNED) using pharmacokinetic parameter  $C_{max}$ , and  $AUC_{0-t}$ , from the independent assays. Results demonstrated that test products T1, T2 and T3 present similar values of extension of absorption and 90% confidence intervals for  $AUC_{0-t}$  were included in the 80 - 125% limits for all comparison (T1xT2, T2xT3 and T1xT3). However, for the pharmacokinetic parameter  $C_{max}$ , a difference between products T2 and

T3, with 90% confidence intervals outside the established limits and rejection of the possibility of interchangeability between these two products. It was concluded that meta-analysis procedures of bioequivalence assays is a valuable tool to improve brazilian health policy.



# 1 INTRODUÇÃO

---

O programa de medicamentos genéricos foi criado no Brasil em 1999, com a promulgação da Lei 9.787, formulada com o objetivo de implementar uma política consistente de acesso a tratamentos medicamentosos no país (Brasil, 1999).

A introdução de medicamentos genéricos fez surgir a necessidade de se garantir a intercambiabilidade desses produtos com o medicamento pioneiro, ou inovador. Para tal, é necessário comprovar a qualidade dos medicamentos genéricos, que devem apresentar mesma eficácia e segurança dos inovadores, ou seja, devem ser seus equivalentes terapêuticos. Para demonstrar equivalência terapêutica por métodos convencionais seria necessária a realização de ensaios clínicos de longa duração. Com o objetivo de economizar recursos financeiros e tempo, e também em virtude de considerações éticas em relação ao elevado número de pacientes envolvidos em tais ensaios, a comparação clínica direta tem sido substituída por avaliações indiretas. Com base no princípio de que curvas semelhantes de decaimento sanguíneo de fármacos produzem o mesmo resultado em termos de eficácia e segurança, realizam-se ensaios de bioequivalência em que a biodisponibilidade do produto genérico é comparada à do produto original (Porta, 1999; Gleiter *et al.*, 1998; Herchuelz, 1996; Meredith, 1996; Nation & Sansom, 1994).

Os ensaios de bioequivalência são realizados em humanos, por meio da administração dos medicamentos a serem avaliados seguida pela determinação das concentrações plasmáticas, séricas ou sanguíneas do fármaco ou metabólito ativo em função do tempo. A partir das curvas de concentração em função do tempo obtidas determinam-se os parâmetros farmacocinéticos utilizados na avaliação da bioequivalência e que são, basicamente, a concentração sanguínea máxima ( $C_{max}$ ) do fármaco ou metabólito, e a área sob a curva de decaimento sanguíneo (ASC) (Porta, 1999).

Dois medicamentos são considerados bioequivalentes quando, ao serem administrados ao mesmo indivíduo, nas mesmas condições experimentais e na mesma dose molar, não apresentam diferenças significativas em relação à

quantidade de fármaco absorvida e à velocidade do processo de absorção (Storpiotis & Consiglieri, 1995).

A bioequivalência entre dois produtos é estabelecida por meio do intervalo de confiança 90%, que deve estar entre 80 e 125% para os parâmetros farmacocinéticos  $C_{max}$  e ASC (Brasil, 2006).

Após a introdução do medicamento genérico e das ações para sua consolidação, surgiram questões relacionadas ao registro de medicamentos similares, pois estes não seguiam as mesmas normas rígidas de qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos genéricos. Assim, em 29 de maio de 2003, foram publicadas as resoluções que estabeleciam novos critérios para registro de medicamento similares, com base na comprovação da equivalência farmacêutica e da biodisponibilidade relativa e critérios para adequação dos medicamentos similares já registrados (Koono, 2005; Brasil, 2003a).

No Brasil, os medicamentos genéricos e similares devem ser submetidos a ensaios de bioequivalência/biodisponibilidade relativa para comprovação de sua intercambiabilidade com o medicamento referência. Nestes ensaios, o medicamento genérico, ou similar, é comparado com o medicamento referência em um estudo cruzado, mas não é comparado com outros genéricos ou similares do mercado. Desta forma, podemos afirmar que todo medicamento genérico ou similar é intercambiável com o medicamento de referência, mas não temos informações sobre a intercambiabilidade de um genérico com outro genérico ou com um similar (Brasil, 2006).

Entretanto, é comum que os pacientes substituam não apenas medicamento de referência pelo genérico ou similar correspondente, mas também um genérico por outro genérico, ou um genérico por um similar. Assim sendo, a questão que se coloca é se essas substituições entre genéricos e entre genérico e similar podem gerar problemas de eficácia e/ou segurança para os pacientes, uma vez que os ensaios de biodisponibilidade relativa e bioequivalência realizados no Brasil não garantem a intercambiabilidade entre esses medicamentos.

Chow & Liu (1997) propuseram método baseado em meta-análise para tentar responder a essa questão. Por meio deste método seria possível avaliar

a biodisponibilidade relativa e bioequivalência entre dois genéricos, ou entre um genérico e um similar a partir dos resultados dos ensaios em que estes medicamentos foram comparados ao referência. Desta forma, a partir dos resultados de um ensaio em que o genérico A foi comparado ao referência e de outro ensaio em que o genérico B foi comparado ao mesmo referência, seria possível concluir sobre a intercambiabilidade entre o genérico A e o genérico B, sem a necessidade de um novo ensaio de biodisponibilidade entre A e B.

Existem, no mercado brasileiro, 17 medicamentos genéricos e similares de cápsulas contendo 500mg de amoxicilina (última atualização 27/08/07, [www.telelistas.net](http://www.telelistas.net)). A amoxicilina é um antibiótico bactericida de amplo espectro amplamente empregado no tratamento de infecções de feridas causadas por queimaduras da pele e do tecido mole, do trato biliar e do trato geniturinário, bronquite, doença gonocócica, faringite bacteriana, otite média aguda, sinusite entre outras. Sua dose máxima é de 2 g a 3 g/dia (Korolkovas, 2000).

A amoxicilina está disponível no mercado brasileiro na forma de cápsulas de 500 mg e suspensões orais de 125, 250 e 500 mg/5 mL para administração oral.

É resistente à ação do suco gástrico sendo rápida e quase totalmente absorvida (74 – 92%) pelo trato gastrintestinal após administração oral. O pico de concentração plasmática ocorre geralmente uma a duas horas após administração de amoxicilina em cápsulas, comprimidos ou suspensões orais (Penildon, 1996; Molinaro *et al.*, 1997; Jen *et al.*, 1999). As concentrações plasmáticas máximas atingem 3,5 a 5 e 5,5 a 11 µg/mL após uma administração oral de 250 e 500 mg de amoxicilina, respectivamente (Molinaro *et al.*, 1997).

A amoxicilina é uma amino-penicilina que difere estruturalmente da ampicilina somente pela adição de um grupo hidroxil no anel fenil. Por apresentar o grupo ionizável amino, seu espectro de ação é amplo, praticamente idêntico ao da ampicilina, apresentando, sobre esta, algumas vantagens: apresenta absorção completa no trato gastrintestinal e provoca

menor incidência de diarreia, sobretudo em crianças (Korolkovas, 2000; Drug Information, 2005).

Existem descritos na literatura vários estudos referentes a biodisponibilidade e farmacocinética da amoxicilina (Molinaro *et al.*, 1997; Jen *et al.*, 1999; Suarez-Kurtz *et al.*, 2001; Abreu *et al.*, 2003; Sailer *et al.*, 2007).

Em função do alto número de genéricos e similares disponíveis, é usual que muitos pacientes substituam um genérico de amoxicilina por outro genérico ou por um similar no decorrer do tratamento, o que pode originar problemas de segurança e eficácia, uma vez que não há garantia de que eles sejam bioequivalentes e intercambiáveis entre si. Este problema poderia ser solucionado pela realização de meta-análise para avaliação de intercambiabilidade desses medicamentos, a partir dos dados obtidos dos estudos de bioequivalência já realizados, e que estão em poder da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

No presente estudo pretende-se avaliar a aplicabilidade do método de meta-análise proposto por Chow & Liu (1997) na determinação da intercambiabilidade entre três medicamentos similares contendo 500 mg de amoxicilina na forma de cápsulas.

Caso seja possível comprovar que a meta-análise é aplicável, seria possível utilizar os dados dos estudos de bioequivalência e biodisponibilidade relativa dos genéricos e similares existentes no mercado brasileiro para determinar a intercambiabilidade entre diferentes genéricos e/ou similares de um mesmo medicamento de referência. Isto traria grande contribuição no sentido de garantir a eficácia e a segurança de um tratamento, mesmo que haja substituição de medicamentos no seu decorrer.

A comprovação de intercambiabilidade entre medicamentos referência, genéricos e similares é de grande importância não só para o paciente, mas também para os médicos, os quais poderiam prescrever qualquer um destes medicamentos para o paciente sem preocupação com a eficácia e segurança.

## **2 OBJETIVOS**

---

## 2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo do estudo é aplicar técnicas estatísticas de meta-análise na avaliação da intercambiabilidade entre diferentes medicamentos similares de um mesmo medicamento referência.

## 2.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS

- Desenvolver e validar método bioanalítico para quantificação de amoxicilina em amostras de plasma humano;
- Realizar ensaio de biodisponibilidade relativa de cápsulas contendo 500 mg de amoxicilina produzidas por Laboratório Indústria Química do Estado de Goiás – S.A. IQUEGO (produto Teste 1) e Glaxo SmithKline Beecham (produto Referência 1);
- Realizar ensaio de biodisponibilidade relativa de cápsulas contendo 500 mg de amoxicilina produzidas por Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda (produto Teste 2) e Glaxo SmithKline Beecham (produto Referência 2);
- Realizar ensaio de biodisponibilidade relativa de cápsulas contendo 500 mg de amoxicilina produzidas por Fundação Ezequiel Dias – FUNED (produto Teste 3) e Glaxo SmithKline Beecham (produto Referência 3);
- Aplicar técnicas estatísticas de meta-análise na avaliação da intercambiabilidade entre os medicamentos testes.

## **3 REVISÃO DA LITERATURA**

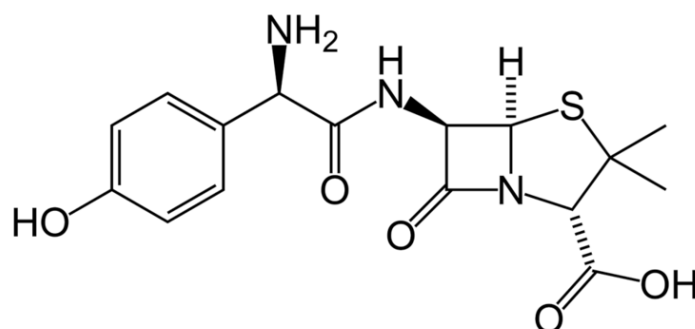
---



### 3.1 AMOXICILINA

As penicilinas constituem um dos mais importantes grupos de antibióticos. Apesar do surgimento de diversos agentes antimicrobianos desde a primeira penicilina, estas continuam sendo amplamente utilizadas e constituem fármacos de escolha para o tratamento de grande número de doenças infecciosas (Goodman & Gilman, 2006).

A amoxicilina ( $\alpha$ -amino-p-hidroxibenzil-penicilina) é uma aminopenicilina semi-sintética administrada por via oral e empregada principalmente no tratamento de infecções causadas por bactérias gram-negativas (ex., *Haemophilus influenzae*, *Escherichia Coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*) e bactérias gram-positivas susceptíveis (ex., *Streptococcus pneumoniae*, *enterococci*, *Listeria*). Sua fórmula estrutural é apresentada na Figura 1 (Drug Information 2005, Penildon, 1996).



**Figura 1** Fórmula estrutural da amoxicilina

#### 3.1.1 FARMACOCINÉTICA

A amoxicilina está disponível no mercado brasileiro na forma de cápsulas de 500 mg e de suspensões orais de 125, 250 e 500 mg/5 mL para administração oral.

É resistente à ação do suco gástrico sendo rápida e quase totalmente absorvida (74 – 92%) pelo trato gastrointestinal após administração oral. O pico

de concentração plasmática ocorre geralmente uma a duas horas após administração de amoxicilina em cápsulas, comprimidos ou suspensões orais (Penildon, 1996; Molinaro *et al.*, 1997; Jen *et al.*, 1999). As concentrações plasmáticas máximas atingem 3,5 a 5 e 5,5 a 11 µg/mL após uma administração oral de 250 e 500 mg de amoxicilina, respectivamente (Molinaro *et al.*, 1997).

Cerca de 20% do fármaco absorvido encontra-se ligado às proteínas plasmáticas. Distribui-se primeiramente no líquido extracelular e atinge elevadas concentrações na bile e na urina. É eliminado rapidamente por excreção tubular renal. Cerca de 50 a 70% da dose administrada é excretada na urina, sob a forma inalterada. Aproximadamente 10% da dose inicial sofre biotransformação originando ácido penicilóico, inativo, excretado na urina. Nos pacientes com função renal normal, a meia-vida de eliminação é de aproximadamente 1 hora; em pacientes anúricos, varia de 8 a 16 horas, exigindo ajuste da posologia. Em voluntários saudáveis o *clearance* plasmático é de 283 mL/min (Penildon, 1996; Molinaro *et al.*, 1997; Drug Information, 2005). O volume de distribuição é de 0,25 a 0,42 L/Kg (Korolkovas, 2000).

A menor incidência de diarreia, sobretudo em crianças, está associada ao curto tempo de permanência da amoxicilina no trato gastrointestinal devido à rápida absorção (Korolkovas, 2000).

A presença de alimentos no trato gastrointestinal resulta na diminuição e atraso no pico de concentração plasmática da amoxicilina, especialmente nas duas primeiras horas. A ingestão de alimentos ricos em fibras causa um aumento na absorção do fármaco. (Drug Information, 2005; Jen *et al.*, 1999).

### **3.1.2. MECANISMO DE AÇÃO**

A amoxicilina, assim como todos os antibióticos betaláctamicos, atua sobre as bactérias sensíveis interferindo na biossíntese do peptidoglicano da parede celular bacteriana. Apesar de ainda não totalmente conhecido esse mecanismo de ação, algumas de suas etapas já foram identificadas.

A amoxicilina exerce atividade bacteriostática por bloquear a síntese da parede celular bacteriana durante a fase de replicação e também exerce atividade bactericida por combinar-se com os sítios de proteínas da ligação da penicilina (penicillin binding protein – PBP), ativando a enzima mureína hidroxilase que promove a autólise da parede bacteriana. Os sítios das proteínas de ligação da penicilina estão presentes tanto nas bactérias gram-positivas como nas gram-negativas, em graus variados dependendo da cepa (Jen *et al.*, 1999; Goodman & Gilman, 2006).

### 3.1.3 ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

As aminopenicilinas, grupo ao qual pertence a amoxicilina, são bactericidas para bactérias tanto Gram-negativas quanto Gram-positivas. Os meningococos e *L. monocytogenes* são sensíveis a essa classe de fármaco. Muitos pneumococos isolados exibem níveis variáveis de resistência à amoxicilina. Apesar de a maioria das cepas de *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *P. mirabilis*, *Salmonella* e *Shigella* ter sido altamente sensível quando a ampicilina/amoxicilina foi utilizada pela primeira vez, uma porcentagem cada vez maior dessas espécies é atualmente resistente. Cerca de 30 a 50% de *E. coli*, um número significativo de *P. mirabilis* e praticamente todas as espécies de *Enterobacter* são atualmente resistentes.

A amoxicilina é inativada pelas betalactamases produzidas por diversas bactérias e várias enterobactérias. Entretanto, a administração concomitante de um inibidor da betalactamase, tal como o clavulanato, expande acentuadamente o espectro de atividade desse fármaco (Goodman & Gilman, 2006).

### 3.1.4 INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

A amoxicilina mostra-se ativa contra *S. pneumoniae* e *H. influenzae*, que constituem importantes patógenos bacterianos das vias respiratórias

superiores. É efetiva no tratamento da sinusite, otite média e exacerbações agudas de bronquite crônica causada por cepas sensíveis desses organismos.

A amoxicilina é utilizada nas infecções não complicadas do trato urinário e no tratamento de infecções de feridas causadas por queimaduras da pele e tecido mole e do trato biliar (Korolkovas, 2000; Goodman & Gilman, 2006)

### **3.1.5 POSOLOGIA**

A dose indicada para adultos e crianças que pesam mais de 20 kg é de 750 mg a 1,5 g por dia e; para crianças com menos de 10 kg é:de 20 a 40 mg/kg por dia. Estas quantidades são administradas em doses divididas de 8 em 8 horas. Se houver insuficiência renal grave, a dose não deve exceder 500 mg a cada 12 horas.

A duração do tratamento com amoxicilina depende do tipo e gravidade da infecção e pode ser determinada pela resposta clínica e bacteriológica do paciente. Para muitas infecções, exceto gonorréia, a terapia deve ser continuada por pelo menos 48 - 72 horas após o paciente assintomático ou comprovação da erradicação da infecção. Infecções persistentes podem requerer várias semanas de tratamento (Drug Information, 2005).

### **3.1.6 EFEITOS ADVERSOS**

Os efeitos adversos, assim como para outras penicilinas, são incomuns e principalmente de natureza leve e transitória dentre eles podem ser observados (Drug Information, 2005):

- Sistema nervoso central: hiperatividade, agitação, ansiedade, insônia, confusão, convulsões, vertigens;
- Dermatológicos: eritema maculopapular, eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, urticária;

- Sistema gastrointestinal: náusea, vômito, diarreia, colite hemorrágica, colite pseudomembranosa, descoloração dentária;
- Sistema hematológico: anemia, anemia hemolítica, trombocitopenia, trombocitopenia púrpura, eosinofilia, leucopenia, agranulocitose;
- Sistema hepático: alteração dos níveis enzimáticos, hepatite citolítica, colestase hepática.

Além dos efeitos adversos citados acima existem outros descritos na literatura, como mialgia, febre, neutropenia, estomatite e gastrite (Drug Information, 2005).

### **3.1.7 ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE E FARMACOCINÉTICA DE FORMAS FARMACÊUTICAS CONTENDO AMOXICILINA**

Existem publicados na literatura diversos trabalhos relacionados à biodisponibilidade e à farmacocinética da amoxicilina. Molinaro e colaboradores (1997) e AlGaai e colaboradores (2006) realizaram estudos de biodisponibilidade com medicamentos contendo amoxicilina em voluntários sadios. Em um estudo randomizado, cruzado e aberto, Molinaro e colaboradores (1997) e AlGaai e colaboradores (2006) avaliaram e compararam os parâmetros farmacocinéticos e a biodisponibilidade da amoxicilina presente em um comprimido de 1000 mg ou duas cápsulas de 500 mg. Não foram encontradas diferenças significativas em relação à quantidade de fármaco absorvida e à velocidade do processo de absorção entre cápsulas e comprimidos. Os autores concluíram que as formulações podem ser administradas de maneira intercambiável.

Com o objetivo de verificar os níveis séricos alcançados pela amoxicilina por uma formulação em comprimidos com duas concentrações diferentes (500 e 1000 mg) e por uma formulação em cápsulas de 500 mg, Jen e colaboradores (1999) conduziram um estudo com 18 voluntários. Cada indivíduo recebeu três diferentes posologias de forma randomizada e cruzada: um comprimido de 500 mg três vezes ao dia, uma cápsula de 500 mg três

vezes ao dia e um comprimido de 1000 mg duas vezes ao dia. Na comparação entre as cápsulas e comprimidos de 500 mg não se observou diferença significativa na área sob a curva (ASC) e na concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ). Porém, uma diferença significativa foi detectada no  $t_{max}$ , que foi maior para cápsulas. Para comprimidos de 1000 mg foram observados valores mais altos de  $C_{max}$  e  $t_{max}$  comparados com as duas formulações de 500 mg (comprimidos e cápsulas), além de uma absorção mais retardada. Esta diferença era esperada uma vez que a dose total de amoxicilina foi maior em uma das posologias (comprimidos de 1000 mg, 2 g/dia versus cápsulas e comprimidos de 500 mg, 1,5 g/dia). Concluiu-se que o regime de tratamento baseado em um comprimido de 1 g, duas vezes ao dia, está associado a níveis plasmáticos maiores e mais prolongados do que os regimes de um comprimido ou cápsula de 500 mg três vezes por dia. Porém, o regime de tratamento baseado em um comprimido de 500 mg três vezes por dia assegura absorção mais rápida do que uma cápsula de 500 mg três vezes por dia.

Suarez-Kurtz e colaboradores (2001) determinaram a concentração de amoxicilina em plasma em 48 voluntários saudáveis em dois estudos de bioequivalência. Em metade dos voluntários, a amoxicilina foi administrada em cápsulas de 500 mg, tanto do medicamento teste quanto do medicamento referência (estudo 1). Na outra metade, a amoxicilina foi administrada em doses de 10 mL de suspensões orais de 250 mg/5mL (estudo 2). Os dados revelaram grande variabilidade interindividual (coeficientes de variação > 30%) para  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$ , e  $ASC_{0-\infty}$ , mas não houve diferenças significativas entre os valores médios destes parâmetros para as formulações testadas em cada estudo.

O Quadro 1 apresenta os valores dos parâmetros farmacocinéticos  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $ASC_{0-T}$ ,  $ASC_{0-\infty}$  e  $t_{(1/2)\beta}$  obtidos após administração da amoxicilina em diferentes formas farmacêuticas e doses, descritos na literatura.

**Quadro 1** Resumo dos parâmetros farmacocinéticos obtidos após administração da amoxicilina em diferentes formas farmacêuticas e doses.

Referências	Forma Farmacêutica	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	ASC <sub>0-t</sub> (µgxh/mL)	ASC <sub>0-∞</sub> (µgxh/mL)	t <sub>(1/2)β</sub> (h)
Molinaro <i>et al.</i> (1997)	Comprimido de 1000 mg	9,7	2,1	35,2	—	1,9
	2 cápsulas de 500 mg	10,3	1,73	33,9	—	1,8
Jen <i>et al.</i> (1999)	Comprimido de 500 mg*	11,84	1,33	32,94	33,37	1,3
	Cápsula de 500 mg*	11,68	1,86	32,43	32,92	1,1
	Comprimido de 1000 mg*	25,09	2,33	92,30	99,78	1,8
Suarez_Kurtz <i>et al.</i> (2001)	Cápsulas de 500 mg	5,3	1,65	12,7	12,8	1,23
	Cápsulas de 500 mg	5,4	1,54	13,31	13,4	1,16
	Suspensão oral 250mg/5mL (10 mL)	4,9	1,29	11,3	11,4	1,19
	Suspensão oral 250mg/5mL (10 mL)	5,0	1,33	11,5	11,7	1,21
Oliveira <i>et al.</i> (2001)	Cápsula de 500 mg	7,73	1,75	22,06	22,26	1,2
	Cápsula de 500 mg	7,11	2,0	20,83	21,01	1,2
	Suspensão oral 250mg/5mL (5 mL)	4,98	1,0	12,05	12,32	1,2
	Suspensão oral 250mg/5mL (5 mL)	5,31	1,25	12,44	12,67	1,2
Abreu <i>et al.</i> (2003)	Cápsula de 500 mg	8,15	1,6	20,9	23,8	1,2
	Cápsula de 500 mg	8,1	1,7	21,7	24,3	1,3
AlGaai <i>et al.</i> (2006)	2 cápsulas de 500 mg	12,99	2,02	42,24	46,08	1,48
	Comprimido de 1000 mg	13,3	1,92	42,50	46,31	1,54
Sailer <i>et al.</i> (2007)	Comprimido de 1000 mg	12,8	1,54	37,8	38,6	1,65
	Comprimido de 1000 mg	13,3	1,62	38,8	39,5	1,64

\* Estudo realizado em dose múltipla

### 3.1.8 ASPECTOS ANALÍTICOS PARA QUANTIFICAÇÃO DE AMOXICILINA EM MATRIZES BIOLÓGICAS

Existem descritos na literatura vários métodos para determinação de amoxicilina em líquidos biológicos por cromatografia líquida de alta eficiência usando detecção por ultra-violeta (UV) (Krauwinkel *et al.*, 1993; Molinaro *et al.*, 1997; Hoizey *et al.*, 2002; Abreu *et al.* 2003; Matar, 2006), arranjo de fotodiodo (DAD) (Menelaou *et al.*, 1999; Lindegardh *et al.*, 2005) ou fluorescência (Mascher & Kikuta, 1998). Métodos mais recentes utilizaram a cromatografia líquida acoplada a detector de massas para quantificação de amoxicilina (Oliveira *et al.*, 2001; Yoon *et al.*, 2004).

Nos métodos descritos na literatura, coluna de fase reversa, C8 e C18, são utilizadas como fase estacionária. A fase móvel, geralmente, é constituída por uma mistura de tampão fosfato e acetonitrila ou tampão fosfato e metanol e o comprimento de onda para detecção por UV ou DAD varia entre 220 e 254 nm.

O caráter polar e anfotérico da amoxicilina dificulta sua extração de líquidos biológicos por solventes orgânicos (Krauwinkel *et al.*, 1993; Molinaro *et al.*, 1997). Na maioria dos trabalhos, a amoxicilina foi analisada após purificação das amostras por precipitação de proteínas com metanol (Menelaou *et al.*, 1999; Hoizey *et al.*, 2002; Abreu *et al.* 2003) ou ácido perclórico (Molinaro *et al.*, 1997; Mascher & Kikuta, 1998; Idkaidek *et al.*, 2004). Matar (2006) utilizou ultra-centrifugação para purificação das amostras de amoxicilina em plasma, seguida de injeção direta no sistema cromatográfico. Krauwinkel e colaboradores (1993), Oliveira e colaboradores (2001) e Lindegardh e colaboradores (2005) realizaram a purificação das amostras de plasma por extração em fase sólida.

O Quadro 2 apresenta um resumo dos métodos bioanalíticos para quantificação de amoxicilina em matriz biológica.



**Quadro 2** Resumo de métodos bioanalíticos para quantificação de amoxicilina em matriz biológica

REFERÊNCIA	EQUIPAMENTO/ DETECTOR	COLUNA	EXTRAÇÃO	FASE MÓVEL	FAIXA DE LINEARIDADE	RECUPERAÇÃO MÉDIA
Krauwinkel <i>et al.</i> (1993)	HPLC-UV (234nm)	Chromospher C18 (250 x 4.6mm)	Extração em fase sólida	Metanol/Tampão NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 0,08M (pH 7,6) (20:80, v/v)	0,35 – 21 µg/mL	63,7 %
Molinaro <i>et al.</i> (1997)	HPLC-UV (254 nm)	Supelcosil LC18 (75 x 4,6 mm)	Precipitação de proteínas com ácido perclórico	Metanol/Tampão KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 0,05M (15:85, v/v, pH 2,5)	1 – 26 µg/mL	95 %
Mascher <i>et al.</i> (1998)	HPLC- Fluorescência (excitação 395 nm, emissão 485 nm)	Nucleosil C18 (80 x 4 mm)	Precipitação de proteínas com ácido perclórico	Acetonitrila/Ácido metanosulfônico 0,02 M (8:92, v/v)	0,1 – 14 µg/mL	102,5 %
Menelaou <i>et al.</i> (1999)	HPLC-DAD (230 nm)	Spherisorb C18 (150 x 4,6 mm)	Precipitação de proteínas com metanol	Acetonitrila/Tampão NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 0,02M com 0,8 mM de dodecilsulfato de sódio pH 2,1 (24:76, v/v)	1 – 50 µg/mL	102%
Oliveira <i>et al.</i> (2001)	LC-MS/MS	Genesis C18	Extração em fase sólida	Acetonitrila/Ácido fórmico 10 mM (50:50, v/v)	0,05 – 14 µg/mL	52 %

**Quadro 3.2** Continuação

Hoizey <i>et al.</i> (2002)	HPLC-UV (220nm)	Lichrospher RP8 (250 x 4 mm)	Precipitação de proteínas com metanol	Gradiente: Solvente A: tampão $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 0,01 M contendo cloridrato de tetrametilamônia 0,02M, pH 2,5.  Solvente B: Acetonitrila	0,625 – 20 $\mu\text{g/mL}$	>90 %
Abreu <i>et al.</i> (2003)	HPLC-UV (229 nm)	Lichrosorb C18 (250 X 4,6 mm)	Precipitação de proteínas com metanol	Acetonitrila/ Tampão $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 0,01M, pH 4,8 (5:95, v/v)	1 – 50 $\mu\text{g/mL}$	95 %
Yoon <i>et al.</i> (2004)	LC-MS	Zorbax RX C8 (150 x 2,1 mm)	Precipitação de proteínas com acetonitrila	Acetonitrila/ Água com 2% de ácido fórmico (10:90, v/v)	0,12 – 8 $\mu\text{g/mL}$	102,5%
Idkaidek <i>et al.</i> (2004)	HPLC-UV (230 nm)	Lichrospher RP18	Precipitação de proteínas com ácido perclórico	Acetonitrila/ Tampão $\text{NaH}_2\text{PO}_4$	0,5 – 18 $\mu\text{g/mL}$	101,25%
Lindegardh <i>et al.</i> (2005)	HPLC-UV ( 230 nm)	Aquasil (150 x 4,6 mm)	Extração em fase sólida	Acetonitrila/Tampão $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 0,01M pH 2,5 (7:93, v/v)	0,05 – 20 $\mu\text{g/mL}$	70,6%
Matar <i>et al.</i> (2006)	HPLC-DAD (228 nm)	Symmetry C18 (150 x 4,6 mm)	Ultrafiltração	Metanol/ Tampão $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 75 mM (10:90, v/v) pH 3,0	0.5 – 12 $\mu\text{g/mL}$	86,68%

## 3.2 DEFINIÇÕES

### 3.2.1 BIODISPONIBILIDADE

O termo biodisponibilidade foi introduzido na literatura científica no início da década de 70, com a publicação de um artigo onde os autores descrevem diferenças nas curvas de decaimento plasmático obtidas após administração de quatro formulações de 0,25 mg de digoxina em voluntários sadios (Marzo & Balant, 1995). A ineficácia clínica observada com o uso de alguns medicamentos, além de episódios de intoxicação, deram origem às investigações relacionadas à biodisponibilidade de produtos farmacêuticos (Storpiotis & Consiglieri, 1995).

A biodisponibilidade é um parâmetro farmacêutico específico de uma forma farmacêutica, caracterizado por duas variáveis: (a) a quantidade relativa de princípio ativo, absorvido a partir de uma forma farmacêutica, que atinge a circulação sistêmica; (b) a velocidade deste fenômeno (Aiache, 1997).

Segundo a ANVISA (Brasil, 2007a) a biodisponibilidade indica a velocidade e a extensão de absorção de um fármaco em uma forma farmacêutica, a partir de sua curva “concentração *versus* tempo” na circulação sistêmica ou sua excreção na urina.

Para o FDA (United States, 2004) a biodisponibilidade indica a velocidade e a extensão pelas quais um fármaco é absorvido a partir de um produto farmacêutico e torna-se disponível no local de ação.

A EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2002) define a biodisponibilidade como a velocidade e a extensão pelas quais um fármaco é absorvido a partir da forma farmacêutica e torna-se disponível no local de ação. Entretanto, como a maioria dos fármacos exerce ação sistêmica e considera-se que a substância na circulação sistêmica está em contínua troca com a substância no local de ação, a seguinte definição pode ser adotada: a biodisponibilidade refere-se à extensão e à velocidade

pelas quais um fármaco é liberado da forma farmacêutica para a circulação sistêmica.

### **3.2.2 BIOEQUIVALÊNCIA**

De acordo com a ANVISA, a bioequivalência consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio(s) ativo(s), e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental (Brasil, 2007a).

Para o FDA a bioequivalência significa a ausência de diferença significativa na velocidade e extensão pelas quais o princípio ativo presente em equivalentes farmacêuticos ou alternativas farmacêuticas torna-se disponível no local de ação, quando estes são administrados na mesma dose molar, em condições semelhantes, em um estudo com desenho apropriado (United States, 2004).

A EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2002) considera dois medicamentos bioequivalentes quando estes forem equivalentes farmacêuticos ou alternativas farmacêuticas e se suas biodisponibilidades, após a administração da mesma dose molar, forem semelhantes, e tiveram os mesmos resultados em termos de eficácia e segurança.

Segundo a resolução 16, de 2 de março de 2007 (Brasil, 2007a), apenas os produtos equivalentes farmacêuticos podem ser considerados bioequivalentes, enquanto que o FDA e a EMEA também consideram como bioequivalentes as alternativas farmacêuticas.

### **3.2.3 EQUIVALENTES FARMACÊUTICOS**

Equivalentes farmacêuticos são medicamentos que contêm o mesmo fármaco, isto é, mesmo sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos. Devem cumprir com as mesmas especificações farmacopéicas atualizadas e, na ausência destas, com as de outros códigos autorizados pela legislação vigente ou, ainda, com outros padrões aplicáveis de qualidade, relacionados à identidade, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando for o caso (Brasil, 2007b; United States, 2004; EMEA, 2002).

### **3.2.4 ALTERNATIVAS FARMACÊUTICAS**

Alternativas farmacêuticas são produtos que contêm a mesma molécula terapeuticamente ativa, ou o seu precursor, mas não necessariamente na mesma quantidade ou dosagem, forma farmacêutica, sal ou éster. Cada produto deve cumprir, individualmente, com suas especificações farmacopéicas ou outros padrões de qualidade aplicáveis, em relação a identidade, teor, qualidade e pureza, incluindo potência e, se forem aplicáveis, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e / ou velocidade de dissolução (United States, 2004; EMEA, 2002 ).

### **3.2.5 EQUIVALENTES TERAPÊUTICOS**

De acordo com a ANVISA (Brasil, 2007a) dois medicamentos são considerados terapeuticamente equivalentes se eles são equivalentes farmacêuticos e, após administração na mesma dose molar, seus efeitos em relação à eficácia e segurança são essencialmente os mesmos, o que se avalia por meio de estudos de bioequivalência apropriados, ensaios farmacodinâmicos, ensaios clínicos ou estudos *in vitro*.

Para o FDA (United States, 2004) produtos farmacêuticos são considerados como equivalentes terapêuticos somente se estes forem equivalentes farmacêuticos, e seus efeitos em relação à eficácia e segurança forem os mesmos, quando administrados a pacientes sob as condições especificadas na bula.

A EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2002) define como equivalentes terapêuticos os produtos que contêm a mesma substância ativa e que, clinicamente, apresentem a mesma eficácia e segurança.

### **3.2.6. MEDICAMENTO INOVADOR**

Medicamento inovador é o medicamento comercializado no mercado nacional composto por, pelo menos, um fármaco, sendo que esse fármaco deve ter sido objeto de patente, mesmo já extinta, por parte da empresa responsável por seu desenvolvimento e introdução no mercado do país de origem, ou o primeiro medicamento a descrever um novo mecanismo de ação, ou aquele definido pela ANVISA que tenha comprovado eficácia, segurança e qualidade (Brasil, 2007a).

### **3.2.7 MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA**

Medicamento de referência é o produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro (Brasil, 2007a).

### **3.2.8 MEDICAMENTO SIMILAR**

Medicamento similar é aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica do medicamento de referência registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca (Brasil, 2007a).

### **3.2.9 MEDICAMENTO GENÉRICO**

Medicamento genérico é o medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI (Brasil, 2007a).

### **3.2.10 PRODUTO FARMACÊUTICO INTERCAMBIÁVEL**

Produto farmacêutico intercambiável é equivalente terapêutico de um medicamento de referência, comprovados, essencialmente, os mesmos efeitos de eficácia e segurança.

### **3.2.11 FORMA FARMACÊUTICA**

Forma farmacêutica é o estado final de apresentação que os princípios ativos farmacêuticos possuem após uma ou mais operações farmacêuticas

executadas com a adição de excipientes apropriados ou sem a adição de excipientes, a fim de facilitar a sua utilização e obter o efeito terapêutico desejado, com características apropriadas a uma determinada via de administração (Brasil, 2007b).

### **3.3 FATORES QUE INFLUENCIAM NA BIODISPONIBILIDADE DE MEDICAMENTOS**

As formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral são amplamente prescritas na prática médica devido às vantagens apresentadas por essa via em relação às demais e pela própria forma farmacêutica, destacando-se a praticidade, economia e, geralmente, maior segurança na utilização.

Para que um fármaco administrado por via oral possa exercer sua ação, o mesmo deve ser absorvido, transportado ao tecido ou órgão alvo, interagir com o receptor (sítio de ação) e estimular a resposta farmacológica (Storpiritis *et al.*, 1999).

A administração por via oral implica nos processos de desintegração da forma farmacêutica, e de liberação e dissolução do princípio ativo que, na forma não dissociada, atravessa a parede do trato gastrointestinal (TGI), alcançando a circulação no processo de absorção.

Assim, fatores relacionados às propriedades físico-químicas dos fármacos e dos excipientes empregados nas formulações, às características da forma farmacêutica e ao processo de fabricação, além de fatores referentes ao paciente, podem afetar a absorção e, por conseqüência, alterar a biodisponibilidade de medicamentos (Storpiritis & Consiglieri, 1995).

#### **3.3.1. FATORES RELACIONADOS ÀS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DOS FÁRMACOS**

Entre os fatores relacionados às características físico-químicas dos fármacos que influenciam a biodisponibilidade de medicamentos, a solubilidade



pode ser considerada o principal. A dissolução do fármaco é pré-requisito para sua absorção e resposta clínica (Amidon *et al.*, 1995).

A solubilidade é um parâmetro termodinâmico que representa a concentração de um fármaco dissolvido, em equilíbrio com o soluto, em determinado volume de solvente. É o fator mais relevante na definição da velocidade de dissolução, uma vez que existe proporcionalidade direta entre solubilidade e velocidade de dissolução (Storpirtis *et al.*, 1999), e pode ser afetada por características intrínsecas do próprio fármaco, como constante de dissociação, lipossolubilidade, tamanho de partícula, forma cristalina e apresentação molecular na forma de sais ou ésteres (Serra, 1998).

O pH do meio exerce influência no grau de ionização das moléculas e desempenha um papel muito importante na dissolução e na absorção do princípio ativo (Kano, 2002). A solubilidade de ácidos e bases fracas é dependente de suas constantes de ionização ( $K_a$ ) e do pH do meio de dissolução. Solubilidade intrínseca pode ser definida como a solubilidade de um composto na forma de ácido ou base livre. A medida que o pH do meio de dissolução aumenta, a solubilidade dos ácidos aumenta devido à contribuição da forma ionizada; o inverso ocorre no caso de bases fracas. Portanto, o pH dos fluidos gastrintestinais exerce grande influência na solubilidade de fármacos ionizáveis (Koono, 2005).

O tamanho da partícula determina a área superficial do fármaco que entra em contato com o fluido biológico: quanto menores as partículas, maior a área superficial e mais fácil será a dissolução. O tamanho das partículas não parece ter grande influência em fármacos muito solúveis, mas exerce efeito pronunciado no caso de fármacos com baixa solubilidade (Consiglieri *et al.*, 2000).

Cerca de um terço dos compostos orgânicos apresenta duas ou mais formas cristalinas em fenômeno conhecido como polimorfismo. Os polimorfos podem ser caracterizados por meio de propriedades físicas e físico-químicas como ponto de fusão e solubilidade, e por técnicas de análise térmica, espectroscopia por infravermelho e microscopia (Storpirtis *et al.*, 1999). Sua importância no desenvolvimento de medicamentos deve-se às diferenças de

solubilidade que diferentes polimorfos do mesmo fármaco podem apresentar. Os polimorfos mais solúveis são os metaestáveis. O fármaco pode também apresentar-se sob a forma amorfa, comumente mais solúvel que a forma cristalina. Uma forma cristalina pode ainda apresentar-se sob diferentes estados de solvatação, dependendo da molécula de solvente à qual a molécula do fármaco se associa. Geralmente, quanto mais hidratado o cristal, menores serão sua solubilidade e sua velocidade de dissolução, constituindo um fator determinante da absorção de fármacos (Serra, 1998; Storpirtis *et al.*, 1999; Consiglieri *et al.*, 2000).

Modificações moleculares dos fármacos para formas de ésteres, éteres e amidas promovem sua proteção por degradação química nos líquidos biológicos, retardam o início da ação e podem alterar características sensoriais. Entretanto, tais modificações determinam alterações na solubilidade e, conseqüentemente, na velocidade de dissolução (Serra, 1998).

### **3.3.2 FATORES FISIOLÓGICOS**

A velocidade e extensão da absorção de fármacos administrados por via oral também podem ser afetadas por uma grande variedade de fatores relacionados às características do indivíduo/ paciente que recebe o medicamento. Estes fatores devem ser considerados porque contribuem para a variabilidade intraindividual e interindividual durante o tratamento, e, se não forem bem controlados durante o curso do estudo de biodisponibilidade, podem introduzir viés nos resultados e confundir a interpretação dos dados. Entre tais fatores podemos citar: (a) conteúdo do trato gastrointestinal (volume e pH do fluido, presença ou ausência de alimentos, presença de outros fármacos); (b) velocidade do trânsito gastrointestinal (influenciado por doenças, estado emocional e composição do conteúdo gastrointestinal); (c) metabolismo pré-sistêmico e/ou degradação do fármaco; (d) idade, sexo, raça, doenças, tamanho corporal e atividade física (Lipka & Amidon, 1999; Dalton & Meyer, 2002).

Os principais componentes do trato gastrointestinal são o estômago, intestino delgado, intestino grosso e colón. O intestino delgado inclui o duodeno, jejuno e íleo. Estes segmentos diferem entre si em aspectos morfológicos e anatômicos, como também, com relação às secreções e valores de pH do meio (Storpiertis *et al.*, 1999).

Uma vez que o trato gastrointestinal (TGI) não é um sistema estático, as velocidades de liberação, dissolução, decomposição, complexação e transporte do fármaco através da parede intestinal devem ser maiores que a velocidade de trânsito da forma farmacêutica/fármaco no mesmo. Desse modo, para um fármaco ser bem absorvido, sua liberação da forma farmacêutica e sua penetração através das membranas do TGI devem ser completadas dentro do tempo de residência da forma farmacêutica/fármaco no intestino. (Dressman *et al.*, 1998; Flach & Costa, 1999).

As diferenças de constituição entre as membranas do estômago, intestino delgado e intestino grosso determinam variações na absorção dos fármacos ao longo do TGI. O intestino delgado é o sítio de absorção mais importante, uma vez que sua área superficial é extremamente elevada devido à existência de vilosidades e microvilosidades na membrana. Essas estruturas aumentam a superfície da mucosa intestinal em cerca de 30 vezes, quando se compara o intestino delgado a um tubo de paredes lisas. (Sargel & Yu, 1993; Dressman *et al.*, 1998; Storpiertis *et al.*, 1999).

A velocidade de esvaziamento gástrico pode ser influenciada pelo volume do estômago e pelo seu conteúdo (pH, calorias, osmolaridade, viscosidade, temperatura e capacidade seqüestrante de cálcio). Embora a velocidade de esvaziamento gástrico de alimentos sólidos seja mais lenta, o conteúdo líquido calórico também controla a cinética de esvaziamento gástrico (Fleisher *et al.*, 1999).

Os padrões de motilidade do trato gastrointestinal (TGI) alto podem ser classificados em quatro tipos: ausência de atividade (aquiescência), movimento segmental, movimento propagativo e contrações tônicas. No estado de jejum ocorrem longos períodos de pouca ou nenhuma atividade motora. A cada duas horas inicia-se um ciclo de contrações que culmina com a movimentação do

conteúdo do estômago para o intestino, chamada fase de atividade III. A fase I é aquela na qual o TGI alto não possui nenhuma atividade (aquiescência), na fase II os movimentos são segmentais e na fase III os movimentos são propagativos (variações curtas ou longas). A absorção é menos eficiente na fase III (estado de jejum com contrações longas), é intermediária durante as fases I e II e é aumentada durante a alimentação (Flach & Costa, 1999).

A co-administração de fármacos com alimentos, outros fármacos e até mesmo os componentes utilizados em medicamentos podem alterar as condições fisiológicas gastrintestinais influenciando a absorção do fármaco. Tais interações podem ser ampliadas dependendo do segmento gastrintestinal onde ocorre o processo de absorção do medicamento. Fatores como idade e doenças do trato gastrintestinais também podem ocasionar alterações na fisiologia e na resposta fisiológica, resultando em alterações na absorção (Fleisher *et al.*, 1999).

A ingestão de alimentos desacelera o esvaziamento gástrico, eleva o pH do intestino delgado proximal, aumenta o fluxo sanguíneo hepático e prolonga o tempo de trânsito gastrintestinal em relação às condições no estado de jejum. Como resultado, o alimento pode afetar a biodisponibilidade sistêmica dos fármacos pela alteração da velocidade e/ou extensão da absorção. Os efeitos do alimento podem variar em função da quantidade e composição da refeição e das características do fármaco e da forma farmacêutica. É importante considerar interações fármaco-alimento, porque a farmacocinética de um medicamento pode ser afetada quando co-administrada com alimentos. As interações fármaco-alimento podem ser classificadas em cinco categorias, de acordo com as possíveis conseqüências na absorção de fármaco: as que reduzem, retardam, aumentam, aceleram e as que não afetam a absorção (Singh, 1999; Lima Filho, 2005).

O pH dos líquidos do TGI pode variar de 1 a 7 no estado de jejum e de 3 a 7 após as refeições. Essas alterações do perfil de pH dos líquidos do TGI, seja em função de sua porção (estômago, intestino delgado, intestino grosso) ao longo do tempo, podem causar alterações na biodisponibilidade de fármacos, uma vez que, para a maioria dos mesmos, a desintegração,

dissolução e absorção são processos dependentes do pH (Dressman *et al.*, 1998; Kano, 2002).

### **3.3.3 CARACTERÍSTICAS DA FORMA FARMACÊUTICA**

As formas farmacêuticas exercem grande influência na velocidade de absorção de fármacos. Após administração por via oral, as formas farmacêuticas líquidas (soluções) são aquelas que apresentam mais rápida e completa absorção. Quando se administra uma forma farmacêutica sólida, entretanto, os processos de desagregação, desintegração e dissolução tendem a retardar a absorção (Consigliere *et al.*, 2000).

As formas farmacêuticas e os excipientes empregados na formulação, bem como os processos de fabricação, influenciam a velocidade de liberação e, conseqüentemente, a absorção e biodisponibilidade dos fármacos. De modo geral, a velocidade de liberação do fármaco, a partir de formas farmacêuticas de administração oral, aumenta na seguinte ordem: comprimidos de liberação modificada, comprimidos revestidos ou drágeas, comprimidos, cápsulas, pós e suspensões (Serra, 1998).

Os comprimidos, cuja formulação normalmente emprega diluentes, aglutinantes, lubrificantes e tensoativos, são considerados como as formas farmacêuticas que apresentam maior potencial de originar problemas em relação à biodisponibilidade. A liberação do fármaco a partir de formas farmacêuticas sólidas orais constitui um processo relativamente complexo, razão pela qual é fundamental o adequado desenvolvimento farmacotécnico e controle de qualidade neste tipo de formulação. A desagregação, a desintegração e a dissolução são etapas fundamentais para que ocorra a absorção de fármacos veiculados sob estas formas farmacêuticas. As velocidades de desintegração dos comprimidos e dissolução dos fármacos neles contidos podem ser influenciadas pelos seguintes fatores: concentração e características do fármaco; excipientes empregados e tecnologia de fabricação, como compressão direta, granulação por via úmida ou seca e força de compressão (Ferraz, 1997; Brioschi, 2006).

O tempo e as condições de armazenamento tendem a modificar as características das formas sólidas, aumentando a umidade, o que acarreta aumento da dureza de comprimidos e da velocidade de dissolução do fármaco. Nesse sentido, embalagem e acondicionamento adequados são fatores importantíssimos na manutenção da estabilidade e das características de dissolução das formas farmacêuticas (Consigliere *et al.*, 2000).

### **3.4 ENSAIOS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/ BIOEQUIVALÊNCIA**

No ensaio de bioequivalência pretende-se comparar a biodisponibilidade do produto teste, administrado por via extravascular, à biodisponibilidade do produto referência, administrado pela mesma via, e determinar bioequivalência em termos de velocidade e extensão de absorção.

O FDA foi o primeiro órgão a editar diretrizes para a realização de estudos de bioequivalência/biodisponibilidade, em 1977. A aplicação destas diretrizes foi ampliada no “Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act” de 1984, que concedia ao FDA poderes para a aprovação de medicamentos genéricos sem evidências clínicas de segurança ou eficácia, desde que estes fossem bioequivalentes ao medicamento inovador.

A exemplo de países como os Estados Unidos e membros da Comunidade Européia, o Brasil estabeleceu uma legislação para medicamentos genéricos a partir de 1999, por meio da Lei 9.787/99, regulamentada pela Resolução ANVISA 391/99, prevendo a produção, comercialização, prescrição e uso de tais medicamentos.

A Resolução 391/99 estabeleceu critérios para planejamento e execução de ensaios de bioequivalência para fins de registro de medicamentos genéricos no Brasil. Com a evolução desta área no País, e o aperfeiçoamento de tais critérios, novas resoluções atualizaram e substituíram a 391/99. O estudo de bioequivalência de um medicamento genérico deve ser considerado como mais um teste de qualidade desse medicamento, que, neste caso, envolve a avaliação de sua eficácia e segurança, através da comparação do seu perfil de concentração plasmática em função do tempo com o perfil obtido pela

administração do medicamento referência, nas mesmas condições experimentais (Flach & Costa, 1999).

Após a introdução dos medicamentos genéricos no Brasil e das ações para sua consolidação, surgiram questões relacionadas ao registro de medicamentos similares, pois estes não seguiam as mesmas normas rígidas de qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos genéricos. Assim, em 29 de maio de 2003, foram publicadas resoluções que estabeleceram novos critérios para registro de medicamento similares, com base na comprovação da equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa com o medicamento de referência, e definiram critérios para adequação dos medicamentos similares já registrados (Koono, 2005; Brasil, 2003a).

A biodisponibilidade e a bioequivalência podem ser determinadas por vários métodos *in vivo* e/ou *in vitro*. A seleção do método depende dos objetivos do estudo, do tipo de medicamento e das técnicas analíticas disponíveis, devendo priorizar aquele de maior exatidão, seletividade e reprodutividade (United States, 2004; Consiglieri & Storpirtis, 2000).

Segundo a ANVISA o estudo de biodisponibilidade /bioequivalência deve ser realizado por meio da quantificação do fármaco e/ou do metabólito ativo na circulação (sangue, plasma ou soro) ou através de sua quantificação na urina, quando justificado. Alternativamente, o estudo poderá ser realizado comparando medidas farmacodinâmicas. Os estudos que envolvem medida de efeito farmacodinâmico são indicados nos casos em que não é possível quantificar o fármaco na circulação de forma precisa e exata, pois a concentração do mesmo é muito baixa (por exemplo: suspensões oftálmicas, inalatórios de ação local, etc) (Brasil, 2006).

Várias questões devem ser consideradas durante o planejamento de um estudo de biodisponibilidade/ bioequivalência, para minimizar a variabilidade externa e assegurar que fatores não relacionados às formulações dos produtos influenciem na qualidade e confiabilidade dos resultados obtidos. Informações com relação à farmacocinética, farmacodinâmica e toxicidade do fármaco são primordiais para que o planejamento seja adequado (Consiglieri & Storpirtis, 2000; Brioschi, 2006).

Para que o estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência apresente resultados confiáveis é necessário que o mesmo seja bem planejado e conduzido nas três etapas determinadas pelo Guia para Provas de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência de Medicamentos (Brasil, 2006): clínica, analítica e estatística.

### **3.4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO**

O planejamento adequado do experimento deve ter como objetivo minimizar a variabilidade que pode advir de várias fontes: variabilidade inter-individual; variabilidade intra-individual (ocasionada por variações das características de absorção de mesmo voluntário em períodos distintos do estudo); efeito dos períodos (que pode ser causado por ação residual de tratamentos precedentes); erro experimental e variabilidade associada a tratamentos diferentes, como administração de produtos ou dosagens diferentes (Consiglieri & Storpirtis, 2000).

A legislação brasileira recomenda que o estudo de biodisponibilidade/bioequivalência seja do tipo aberto, aleatório, cruzado (Brasil, 2006). O delineamento do tipo cruzado (*crossover*) é o mais recomendado, a não ser que um delineamento paralelo ou algum outro seja mais apropriado por razões científicas válidas. Para um delineamento paralelo, cada indivíduo recebe ao acaso somente uma das formulações, enquanto que em um delineamento cruzado, cada indivíduo recebe mais de uma formulação em períodos diferentes.

O delineamento cruzado apresenta algumas vantagens em relação a outros, quando aplicado a estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos:

- cada indivíduo serve como seu próprio controle, o que permite uma comparação do indivíduo com ele mesmo, para as diferentes formulações;



- a variabilidade inter-individual é removida da comparação entre formulações, o que torna o teste de diferença de tratamento em geral mais poderoso;
- com uma aleatorização apropriada de indivíduos para a seqüência de administração de formulações, o planejamento produz as melhores estimativas não viciadas para diferença (ou razão) entre formulações (Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade/Bioequivalência, 2002).

Para que as inferências estatísticas sejam válidas, os erros nas observações devem estar distribuídos de forma independente, o que pode ser assegurado através da aleatorização (Brasil, 2003b).

A administração dos produtos, em geral, é feita em dose única, mas existem situações em que se faz necessário a administração em doses múltiplas (Nation & Sansom, 1994; European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2002):

- método de quantificação do fármaco, ou metabólito ativo, pouco exato e preciso após administração de dose única;
- formas farmacêuticas de liberação modificada, adicionalmente ao estudo em dose única;
- fármacos ou metabólitos ativos que apresentam farmacocinética dose ou tempo dependente;
- fármacos de alta variabilidade intra ou inter-individual;
- impossibilidade de utilização de voluntários sadios.

Na administração de doses múltiplas deve-se esperar o tempo necessário para alcançar o estado de equilíbrio estacionário (*steady-state*), quando a quantidade do fármaco introduzida através de cada dose se iguala à quantidade eliminada pelo organismo no intervalo de dose. Este tempo corresponde a 4 a 5 meias-vidas de eliminação do fármaco (Storpiertis & Consiglieri, 1995).

Outros fatores a serem considerados no planejamento de estudo cruzado são o período de eliminação do fármaco (*washout*) e a ocorrência de

efeitos residuais (*carry-over effects*). A presença de efeitos residuais gera grande impacto na inferência estatística de bioequivalência entre formulações.

O efeito residual é o efeito do fármaco que persiste depois do fim do período da dosagem gerando efeito de seqüência. A presença de efeitos seqüenciais (residuais) no estudo deve ser justificada. Para um estudo cruzado 2x2, a presença de efeitos seqüenciais pode ser aceita se alguns critérios forem observados:

- a) é um estudo de dose única;
- b) estudo envolve somente voluntários sadios;
- c) o fármaco não é uma substância endógena;
- d) um período de eliminação adequado foi estabelecido e as amostras de pré-dosagem não apresentam qualquer nível de fármaco detectável em todos os voluntários;
- e) o estudo satisfaz todos os critérios científicos e estatísticos (por exemplo, protocolo, validação, dados de concentração, análise estatística, intervalo de confiança).

Sob outras circunstâncias, o estudo deve ser refeito (Brasil, 2003b).

O período de eliminação é definido como um intervalo de tempo suficientemente grande entre dois períodos de administração para que o efeito residual de uma formulação administrada num período seja eliminado até o próximo. Este intervalo de tempo deve ser de, no mínimo, sete meias-vidas de eliminação do fármaco (Brasil, 2003b).

A análise dos dados, a interpretação dos resultados e a determinação de bioequivalência entre as formulações, dependem diretamente do delineamento selecionado. Portanto, todos os fatores citados devem ser cuidadosamente avaliados para que um delineamento apropriado seja escolhido.

### 3.4.2 SELEÇÃO DE VOLUNTÁRIOS

A maior dificuldade dos ensaios de bioequivalência reside no emprego de seres humanos, uma vez que existe grande variabilidade entre os indivíduos. Desta forma, a escolha do grupo de indivíduos participantes dos estudos de bioequivalência deve ser fundamentada em parâmetros capazes de manter homogêneas as características do grupo (Consiglieri & Storpirtis, 2000).

Segundo a Resolução Anvisa RE nº 1170, de 19 de abril de 2006, no processo de seleção dos voluntários para os estudos de biodisponibilidade/bioequivalência, deverão ser observados os seguintes critérios:

- a) de acordo com o medicamento, os estudos poderão ser conduzidos em voluntários com idade superior a 18 anos e capazes de fornecer seu consentimento livre e esclarecido, do sexo masculino, feminino ou ambos, sendo que neste último caso, recomenda-se que o número de homens e de mulheres seja distribuído igualmente entre as seqüências. Se o medicamento for indicado para pacientes com características específicas de idade e sexo, o estudo deverá ser integralmente realizado em voluntários com essas características. No caso de estudos para contraceptivos, o estudo deve ser realizado com mulheres em idade fértil;
- b) o peso dos voluntários deverá estar em um limite de  $\pm 15\%$  do peso considerado normal para homens e mulheres, levando-se em consideração altura e estrutura física. No caso de contraceptivos, recomenda-se que o limite de peso seja de  $\pm 10\%$ ;
- c) deve-se evitar indivíduos fumantes e com histórico de abuso de álcool ou drogas;
- d) no caso de estudos que necessitem de voluntários com características diferentes das citadas anteriormente, a inclusão dos mesmos deverá ser justificada cientificamente;
- e) medicamentos citotóxicos podem ser testados em voluntários sadios ou pacientes portadores estáveis da patologia para a qual o medicamento é

indicado, com seu consentimento livre e esclarecido ou de seu representante legal, em caso de impossibilidade do mesmo.

São incluídos apenas os indivíduos que não corram risco de participar do estudo e que não apresentem alterações significativas em parâmetros fisiológicos, capazes de alterar os resultados experimentais, comprovadas através de exames clínicos e laboratoriais (exames de sangue e urina e provas de funções renal, hepática e cardíaca) (Nation & Sanson, 1994; Storpirtis & Consiglieri, 1995; Brasil, 2006; Brasil 2000).

Os critérios de inclusão e de exclusão podem variar de acordo com o medicamento, sendo que a maioria tem como objetivo minimizar as variações tanto quanto possível (Marzo & Balant, 1995).

### **3.4.3 TAMANHO DA AMOSTRA**

O número de voluntários no ensaio deve ser suficiente para garantir a obtenção de resultados estatisticamente significativos, mas a utilização de amostras excessivamente grandes não é eticamente recomendável (Nation & Sansom, 1994).

De acordo com a ANVISA o número de voluntários pode ser calculado por meio do coeficiente de variação e do poder do teste, não sendo permitida utilização de número inferior a 12. Na falta de dados relativos ao coeficiente de variação do fármaco, o pesquisador responsável pelo estudo pode optar por utilizar um número mínimo de 24 voluntários (Brasil, 2006).

O FDA (United States, 2004) recomenda o número mínimo de 24 voluntários, enquanto para a EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2002) o número de voluntários é determinado pela variância residual associada à principal característica a ser estudada ( $C_{max}$  e ASC), que pode ser estimada a partir de um estudo piloto, de estudos anteriores ou de dados publicados na literatura, pelo nível de significância desejado e pelo desvio suposto em relação ao produto referência. O número mínimo de voluntários deve ser 12, a menos que justificado cientificamente.

O poder do teste estatístico de um estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência é definido como a probabilidade de aceitar a bioequivalência entre produto teste e referência corretamente. Assim, durante a etapa de planejamento do estudo, é importantes definir quantos voluntários são necessários para obter um poder desejado (por exemplo, 80%) para estabelecer bioequivalência entre duas formulações dentro dos limites clinicamente importantes (por exemplo, 20% da média do referência) (Brasil, 2003b).

#### **3.4.4 PADRONIZAÇÃO DO ESTUDO**

Os voluntários selecionados para um ensaio de biodisponibilidade/bioequivalência devem ser internados na noite anterior ao início do estudo. Tal medida busca reduzir as eventuais interferências que possam ocorrer na farmacocinética do medicamento a ser administrado, devido a ingestão de bebidas alcoólicas, poucas horas de sono ou atividade física intensa que antecedem ao estudo, bem como identificar possíveis fatores de exclusão ocorridos entre os períodos de seleção e internação e que possam impedir o voluntário de participar do estudo (Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade/Bioequivalência, 2002).

Os voluntários participantes do estudo não devem fazer uso de medicamentos por um período adequado anteriormente ao estudo e durante a execução do mesmo, abster-se de alimentos e bebidas que exerçam influência nas funções hepática, renal, circulatória e gastrintestinal, como bebidas alcoólicas ou que contenham xantinas e alguns tipos de sucos de frutas (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2002).

Os voluntários devem permanecer em jejum por um período mínimo de 8 horas antes da administração dos medicamentos (Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade/Bioequivalência, 2002). Os estudos com alimentação são recomendados nos seguintes casos:

- formas farmacêuticas orais de liberação prolongada ou controlada (adicionalmente ao estudo em jejum);

- formas farmacêuticas orais de liberação retardada, que apresentam revestimento gastro-resistente;
- formas farmacêuticas orais de liberação imediata cujos fármacos tenham a absorção influenciada pela presença de alimentos, resultando em alterações clinicamente significativas e na indicação de administração do medicamento com alimentos (Brasil, 2006).

Os medicamentos devem ser administrados aos voluntários com volume de líquido padronizado (geralmente 200 mL de água). Após a administração dos produtos é recomendado um período de jejum de 4 horas. Refeições e outros líquidos a serem administrados durante o estudo devem ser padronizados em relação a conteúdo, quantidade e horário de ingestão (Nation & Sanson, 1994; European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2002; Brasil, 2006).

#### **3.4.5 COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO**

As coletas das amostras devem ser realizadas de acordo com as características farmacocinéticas do medicamento a ser estudado, sendo que a primeira coleta (coleta basal) deve ser obrigatoriamente realizada antes da administração do medicamento (Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade/Bioequivalência, 2002).

O cronograma de coleta das amostras deve garantir a adequada caracterização do perfil plasmático do fármaco ou metabólito (concentração *versus* tempo), contemplando um tempo igual ou superior a 3 - 5 vezes a meia-vida de eliminação dos mesmos. As coletas devem ser realizadas de maneira que seja possível determinar  $C_{max}$  e  $T_{max}$  com precisão e exatidão razoável, e assegurar a estimativa exata da constante de eliminação ( $\beta$ ). A duração das coletas deve ser suficiente para definir no mínimo 80% da  $ASC_{0-\infty}$  (Nation & Sanson, 1994; Brasil, 2006).

Fármacos que apresentam meia-vida de eliminação longa, por exemplo, superior a 24 horas, podem utilizar um cronograma de coletas alternativo, no

mínimo de 72 horas, que possibilite a determinação da área sob a curva truncada ( $ASC_{0-72}$ ) (Brasil, 2006).

No caso de amostras de urina, a coleta deve ser efetuada observando-se previamente o método a ser empregado no cálculo de excreção urinária do fármaco inalterado. Devem ser definidos intervalos de tempo adequados, nos quais todo o volume de urina deve ser reunido para posterior quantificação do fármaco. As coletas devem ser efetuadas durante período de tempo suficiente, garantindo a obtenção de dados para a construção das curvas de excreção urinária do fármaco em função do tempo (Storpiotis & Consiglieri, 1995).

### 3.4.6 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS AVALIADOS

O objetivo dos estudos de biodisponibilidade/bioequivalência é o de demonstrar que os parâmetros que descrevem a velocidade e extensão da absorção do fármaco referente aos produtos teste e referência são equivalentes dentro de uma faixa clinicamente aceitável (Nation & Sanson, 1994).

Os parâmetros avaliados num estudo de biodisponibilidade/bioequivalência são (Brasil, 2006):

- **$ASC_{0-t}$** : área sob a curva de concentração sanguínea *versus* tempo do fármaco e/ou metabólito, calculada pelo método dos trapezóides, do tempo zero ao tempo t, onde t é o tempo relativo à última concentração do fármaco e/ou metabólito determinada experimentalmente (acima do limite de quantificação);
- **$ASC_{0-\infty}$** : a área sob a curva de concentração sanguínea *versus* tempo do fármaco e/ou metabólito, calculada do tempo zero ao tempo infinito, onde  $ASC_{0-\infty} = ASC_{0-t} + Ct/k$ , onde Ct é a última concentração do fármaco e/ou metabólito determinada experimentalmente (acima do limite de quantificação) e k é a constante de eliminação da fase terminal. A  $ASC_{0-t}$  deve ser igual ou superior a 80% da  $ASC_{0-\infty}$ ;
- **$C_{max}$** : concentração plasmática máxima do fármaco e/ou metabólito;

- $t_{\max}$ : tempo necessário para atingir  $C_{\max}$ ;
- $t_{(1/2)\beta}$ : meia-vida de eliminação do fármaco e/ou metabólito.

### 3.4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS

A análise estatística em ensaios de biodisponibilidade relativa/bioequivalência tem a finalidade de avaliar se a biodisponibilidade do produto teste é suficientemente semelhante à do referência, de forma que estes possam ser considerados intercambiáveis.

O critério da bioequivalência média é recomendado para uma comparação entre as medidas farmacocinéticas de interesse na maioria dos estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência. A bioequivalência média focaliza-se somente na comparação das médias populacionais de medidas farmacocinéticas de interesse e não nas variâncias dessas medidas (Brasil, 2003b). Em contrapartida, as bioequivalências populacional e individual incluem comparações das médias e variâncias associadas às medidas farmacocinéticas avaliadas. A bioequivalência populacional avalia a variabilidade total da medida na população e a bioequivalência individual avalia a variabilidade intra-sujeito dos produtos teste e referência, assim como a interação sujeito-formulação (Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade/Bioequivalência, 2002).

Os efeitos de seqüência, período e tratamento devem ser testados pela análise de variância (ANOVA) para os parâmetros farmacocinéticos  $ASC_{0-t}$  e  $C_{\max}$  log-transformados. Deve-se notar que a igualdade entre tratamentos (inexistência de efeito de tratamento) não implica na bioequivalência entre formulações. Dois medicamentos serão considerados bioequivalentes se os intervalos de confiança 90% para as relações entre  $C_{\max}$  e  $ASC_{0-t}$  de ambos, calculadas com base nas transformações logarítmicas, estiverem entre 80 e 125%.

A construção do intervalo de confiança de 90% para a diferença das médias deve ser baseada nas médias de mínimos quadrados dos dados



transformados em logarítmicos e no quadrado médio residual da ANOVA. Os antilogaritmos dos limites de confiança obtidos constituem o intervalo de confiança de 90% para a razão das médias geométricas entre os produtos teste e referência. A conclusão de bioequivalência média é alcançada quando este intervalo de confiança está compreendido entre 80 e 125%. Este método é equivalente ao procedimento de dois testes unicaudais correspondentes à hipótese nula de bioinequivalência, com nível de significância de 5% (Brasil, 2003b).

### **3.5 EMPREGO DE META-ANÁLISE PARA AVALIAÇÃO DA INTERCAMBIABILIDADE ENTRE MEDICAMENTOS**

No Brasil, com a promulgação da Lei 9.787/99, a implantação do medicamento genérico teve como objetivo aumentar o acesso da população a medicamentos eficazes, seguros e de qualidade, a preços reduzidos. A regulamentação da Lei nº 9787 ocorreu por meio da Resolução nº 391 de 9 de agosto de 1999, que estabeleceu critérios para planejamento e execução de ensaios de bioequivalência para fins de registro de medicamentos genéricos. Também determina que as aquisições de medicamentos, sob qualquer modalidade de compra, e as prescrições médicas e odontológicas de medicamentos, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, devem adotar obrigatoriamente a Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, na sua falta, a Denominação Comum Internacional (DCI).

A Resolução ANVISA RDC 51, de 15 de agosto de 2007, trata da dispensação de medicamentos. Segundo esta resolução, é permitida ao profissional farmacêutico a substituição do medicamento de referência prescrito pelo medicamento genérico correspondente, salvo restrições expressas pelo profissional prescriptor. Em casos de prescrição de medicamentos pela Denominação Comum Brasileira ou Denominação Comum Internacional poderão ser dispensados tanto o medicamento de referência quanto os medicamentos genéricos ou similares correspondentes.

De acordo com a legislação brasileira os medicamentos genéricos e similares devem ser submetidos a ensaios de bioequivalência para comprovação de sua intercambiabilidade com o medicamento referência. Nestes ensaios, o medicamento genérico, ou similar, é comparado com o medicamento referência em um estudo cruzado, mas não é comparado com outros genéricos ou similares do mercado. Desta forma, podemos afirmar que todo medicamento genérico ou similar é intercambiável com o medicamento de referência, mas não temos informações sobre a intercambiabilidade de um genérico com outro genérico ou com um similar.

Na legislação atual os ensaios de biodisponibilidade relativa e bioequivalência realizados não garantem a intercambiabilidade entre genéricos e similares, embora ambos tenham demonstrado ser bioequivalentes ao mesmo medicamento referência. Entretanto, é comum que os pacientes substituam não apenas medicamento de referência pelo genérico ou similar correspondente, mas também um genérico por outro genérico, ou um genérico por um similar.

Desta forma, à medida que aumenta o número de medicamentos genéricos e similares disponíveis no mercado, a probabilidade de substituição de um genérico por outro genérico, ou de um genérico por um similar também aumenta. Conseqüentemente, tendo em vista que o medicamento referência e os vários medicamentos genéricos e similares disponíveis podem ser usados intercambiavelmente, surgiu o interesse de avaliar a segurança destas substituições.

Chow e Liu (1997) apresentaram método de meta-análise baseada em bioequivalência média para a avaliação de bioequivalência entre produtos.

A Meta-análise é usada em investigação clínica baseada em princípios simples, pesquisar sistematicamente, e, quando possível, quantitativamente combinando os resultados de todos os estudos que abordam uma questão de investigação semelhante como se fossem o resultado de um único grande estudo, ou seja, é um procedimento estatístico que integra os resultados de vários estudos independentes (Naylor, 1997).

Baseados neste modelo Chow e Liu (1997) propuseram método de meta-análise com o objetivo de fornecer uma visão geral da bioequivalência entre medicamentos genéricos com base em dados experimentais de ensaios de bioequivalência independentes em que estes medicamentos foram comparados ao referência. A finalidade é avaliar não somente a bioequivalência entre os medicamentos genéricos do mesmo medicamento referência, mas fornecer também uma ferramenta para monitorar o desempenho dos genéricos aprovados.

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

---

## **4.1 MATERIAL**

### **4.1.1 AMOSTRAS**

Foram avaliadas amostras de cápsulas contendo 500 mg de amoxicilina provenientes de laboratórios farmacêuticos do mercado nacional em três estudos de biodisponibilidade relativa independentes, conforme descrito a seguir:

#### **ESTUDO CLÍNICO 1**

##### **- PRODUTO REFERÊNCIA 1 (R1)**

Laboratório Glaxo SmithKline Beecham

Produto: Amoxil® – Cápsulas de 500 mg

Lote: FC0113

Fabricação: 03/2004

Validade: 03/2006

##### **- PRODUTO TESTE 1 (T1)**

Laboratório Indústria Química do Estado de Goiás – S.A. IQUEGO

Produto: IQUEGO amoxicilina - Cápsulas de 500 mg

Lote: PF3604036

Fabricação: 11/2004

Validade: 11/2006

#### **ESTUDO CLÍNICO 2**

##### **- PRODUTO REFERÊNCIA 2 (R2)**

Laboratório Glaxo SmithKline Beecham

Produto: Amoxil® – Cápsulas de 500 mg

Lote: C7008045

Fabricação: 05/2005

Validade: 08/2007

**- PRODUTO TESTE 2 (T2)**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda

Produto: Hiconcil® – Cápsula de 500 mg

Lote: EH5024 4

Fabricação: 08/2005

Validade: 08/2007

**ESTUDO CLÍNICO 3**

**- PRODUTO REFERÊNCIA 3 (R3)**

Laboratório Glaxo SmithKline Beecham

Produto: Amoxil® – Cápsulas de 500 mg

Lote: C7002046

Fabricação: 02/2006

Validade: 02/2008

**- PRODUTO TESTE 3 (T3)**

Laboratório Fundação Ezequiel Dias - FUNED

Produto: FUNED amoxicilina - Cápsulas de 500 mg

Lote: 06050332

Fabricação: 05/2006

Validade: 05/2008

#### 4.1.2 PADRÃO DE REFERÊNCIA

Todas as análises foram realizadas utilizando-se substância química de referência certificada de amoxicilina triidratada lote 1022, teor de pureza 850µg/mg, adquirido da Farmacopéia Brasileira com validade indeterminada.

#### 4.1.3 SOLVENTES, REAGENTES E MATERIAIS

Foram utilizados os seguintes solventes, reagentes e materiais:

- metanol grau HPLC TEDIA;
- acetonitrila grau HPLC TEDIA;
- água ultrapura obtida em equipamento Millipore, modelo MilliQ Academic;
- fosfato de potássio monobásico p.a. Merck;
- membranas filtrantes Sartorius de acetato de celulose com diâmetro de 47 mm e poro de 0,22 µm;
- plasma branco humano fornecido pelo banco de sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo;
- nitrogênio White Martins;
- balões volumétricos de vidro Pirex® de 25, 50 e 1000 mL;
- provetas de vidro Pirex® de 50, 100, 250, 500 e 1000 mL;
- tubos de ensaio de vidro de 10 mL com rolha esmerilhada;
- tubos cônicos de vidro de 10 mL;
- frascos de polipropileno de 2 e 4 mL;
- ponteiros de polipropileno descartáveis Brand® para pipetas automáticas;
- cartuchos de extração em fase sólida OASIS-HLB®, Waters;

- colunas cromatográficas Shim-pack® CLC-8, de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, contendo partículas de 5 µm;
- pré-colunas cromatográficas Phenomenex®, modelo AJO-4287 C18, de 5 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, contendo partículas de 5 µm;
- Material médico-hospitalar:
  - seringas descartáveis BD de 5 e 10 mL;
  - agulhas descartáveis BD 25x7 mm
  - escalpee BD 21 G
  - cateteres intravenosos periféricos Safe-t-intima® 20G, 22G e 24G;
  - cateteres intravenosos periféricos Gelco® 20G, 22G e 24G;
  - heparina sódica frasco-ampola 5000 UI Ariston;
  - algodão hidrófilo não estéril Cremer;
  - soro fisiológico 0,9 % de 250 e 500 mL;
  - álcool 70° de 100 mL;
  - coletores para artigos descartáveis Descartex® 3 e 7 litros;
  - luvas para procedimento não estéreis Supermax®;
  - tubos para coleta de sangue Vacutainer® de 10 mL contendo heparina.

#### 4.1.4 EQUIPAMENTOS

Utilizaram-se os equipamentos a seguir:

- cromatógrafo líquido de alta eficiência Shimadzu composto por uma bomba quaternária LC-10ADvp, degaseificador DGU-14A, injetor



automático de amostras SIL-10ADvp, detector DAD SPD-M10Avp, forno de coluna CTO-10ADvp;

- balança analítica Metler Toledo, modelo AB 204-S;
- agitador de tubos Phoenix;
- banho ultrassônico Odontobrás, modelo 2840D;
- banho termostático Fisaton, Modelo 577;
- sistema de filtração a vácuo, Sartorius;
- pipetas automáticas de volume fixo de 50, 250, 500 e 1000  $\mu\text{L}$  Eppendorf®;
- pipeta automática de volume variável de 100 a 1000  $\mu\text{L}$  Eppendorf®;
- pipeta automática de volume variável de 0,5 a 5,0 mL Eppendorf®;

## 4.2 MÉTODOS

### 4.2.1 DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO BIOANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE AMOXICILINA EM AMOSTRAS DE PLASMA HUMANO

O desenvolvimento de um método analítico envolve a otimização de várias etapas como preparação da amostra e condições cromatográficas. O método de quantificação deve ser específico para cada analito, ou seja, apresentar separação cromatográfica livre de interferentes. No caso de métodos a serem aplicados em ensaios de bioequivalência, deve-se considerar também o tempo de análise, em função do grande número de amostras geradas.

A análise cromatográfica de substâncias presentes em matrizes biológicas (soro, plasma, sangue, urina, etc), em geral, requer um pré-tratamento da amostra. As razões para isso são inúmeras, destacando-se a complexidade das matrizes biológicas, das quais os compostos são obtidos, a existência de proteínas que são incompatíveis com as colunas cromatográficas e a concentração das substâncias a serem analisadas. As técnicas de extração e/ou pré-concentração permitem que a análise dos componentes de interesse se torne possível (Queiroz *et al.*, 2001).

Estão descritos na literatura vários métodos para quantificação de amoxicilina em plasma (Krauwinkel *et al.*, 1993, Molinaro *et al.*, 1997; Mascher e Kikuta, 1998; Menelaou *et al.*, 1999; Hoizey *et al.*, 2002; Abreu *et al.* 2003; Matar, 2006). No presente trabalho desenvolveu-se e validou-se um método para quantificação de amoxicilina em plasma por cromatografia líquida de alta eficiência com detecção por DAD, após extração em fase sólida utilizando cefadroxil como padrão interno (PI).

#### 4.2.1.1 PREPARO DA SOLUÇÃO ESTOQUE PADRÃO E SOLUÇÕES DE TRABALHO PADRÃO DE AMOXICILINA

Preparou-se solução estoque padrão de amoxicilina na concentração de 500 µg/mL em água:metanol (95:5, v/v). Esta solução foi acondicionada em frasco de vidro âmbar e armazenada em geladeira à temperatura de 4°C.

As soluções de trabalho padrão de amoxicilina PA1, PA2, PA3, PA4, PA5, PA6, PA7 e PA8 foram preparadas a partir da solução estoque padrão, transferindo-se alíquotas adequadas para balões volumétricos e completando-se o volume com água: metanol (95:5, v/v), conforme descrito no Quadro 3.

**Quadro 3** Preparo das soluções de trabalho padrão de amoxicilina

Solução de trabalho padrão	Concentração da solução estoque padrão	Volume de solução estoque padrão	Volume final	Concentração final
PA1	500 µg/mL	250 µL	50 mL	2,5 µg/mL
PA2	500 µg/mL	500 µL	50 mL	5 µg/mL
PA3	500 µg/mL	1000 µL	50 mL	10 µg/mL
PA4	500 µg/mL	2000 µL	50 mL	20 µg/mL
PA5	500 µg/mL	4000 µL	50 mL	40 µg/mL
PA6	500 µg/mL	8000 µL	50 mL	80 µg/mL
PA7	500 µg/mL	10000 µL	50 mL	100 µg/mL
PA8	500 µg/mL	7000 µL	25 mL	140 µg/mL

Estas soluções foram acondicionadas em frascos de vidro âmbar e armazenadas em geladeira à temperatura de 4°C.

#### 4.2.1.2 PREPARO DE AMOSTRAS DE PLASMA PADRÃO DA CURVA DE CALIBRAÇÃO

As amostras de plasma padrão da curva de calibração foram preparadas diariamente a partir de soluções de trabalho padrão de 2,5 µg/mL, 5 µg/mL, 10 µg/mL, 20 µg/mL, 40 µg/mL, 80 µg/mL, 100 µg/mL e 140 µg/mL de amoxicilina em água:metanol (95:5, v/v). Tomaram-se alíquotas de 25 µL de solução de trabalho padrão de amoxicilina em metanol e 25 µL de solução-padrão de cefadroxil a 35,0 µg/mL em água:metanol (95:5, v/v). Adicionaram-se 225 µL de plasma branco e as amostras foram homogeneizadas em agitador de tubos tipo vórtex por 15 segundos. O Quadro 4 apresenta as diluições realizadas para obtenção das amostras de plasma padrão da curva de calibração.

**Quadro 4** Preparo das amostras de plasma padrão da curva de calibração

Amostra de plasma padrão	Concentração da solução padrão	Volume de solução padrão	Volume de plasma branco	Concentração final
CC1	2,5 µg/mL	25 µL	225 µL	0,25 µg/mL
CC2	5 µg/mL	25 µL	225 µL	0,5 µg/mL
CC3	10 µg/mL	25 µL	225 µL	1 µg/mL
CC4	20 µg/mL	25 µL	225 µL	2 µg/mL
CC5	40 µg/mL	25 µL	225 µL	4 µg/mL
CC6	80 µg/mL	25 µL	225 µL	8 µg/mL
CC7	100 µg/mL	25 µL	225 µL	10 µg/mL
CC8	140 µg/mL	25 µL	225 µL	14 µg/mL

#### 4.2.1.3 PREPARO DE AMOSTRAS DE PLASMA DE CONTROLE DE QUALIDADE

Para preparação das amostras de plasma de controle de qualidade alto (CQA, 12 µg/mL), médio (CQM, 6 µg/mL) e baixo (CQB, 0,75 µg/mL) transferiram-se alíquotas de soluções de trabalho padrão de amoxicilina em água:metanol (95:5, v/v), nas concentrações de 10,0 µg/mL, 80 µg/mL ou 140,0

$\mu\text{g/mL}$ , conforme descrito no Quadro 5, para balões volumétricos de 25 mL. A seguir, adicionou-se lentamente o plasma branco e homogeneizou-se gentilmente para evitar a formação de espuma. Após completar o volume agitou-se vigorosamente para garantir a homogeneização.

Após o preparo, estas amostras foram aliqüotadas em frascos de polipropileno de 2 mL, devidamente identificados. Um conjunto de amostras foi analisado (amostra recém-preparada) e as demais foram armazenadas em freezer a  $-80^{\circ}\text{C}$ .

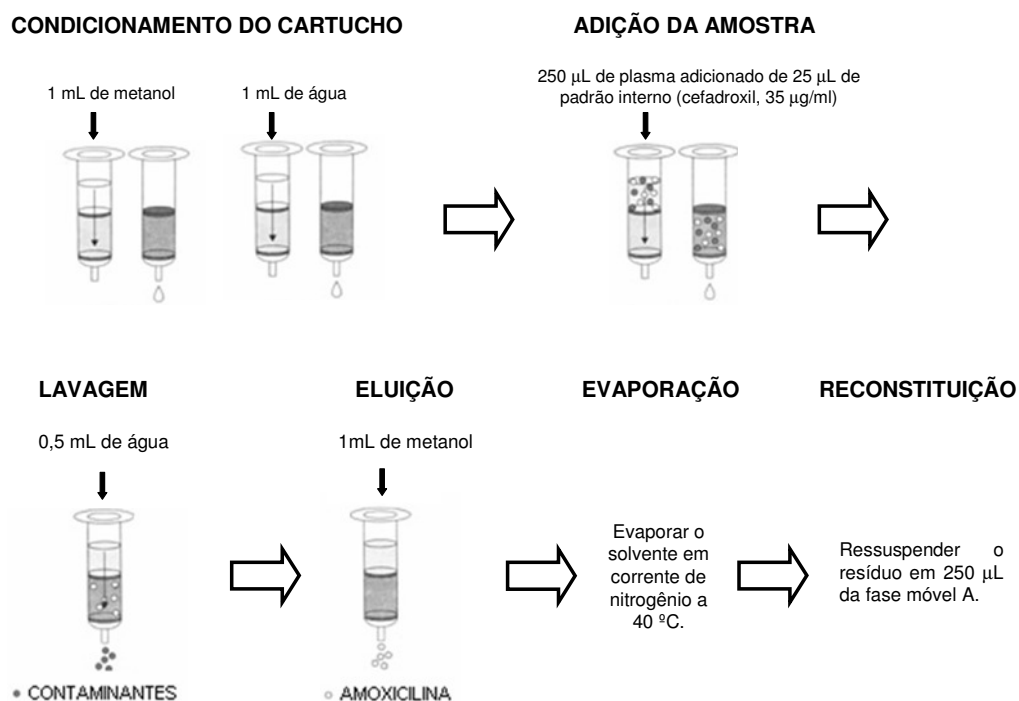
**Quadro 5** Preparo das amostras de plasma de controle de qualidade

Amostra de plasma de controle de qualidade	Concentração da solução de trabalho padrão de amoxicilina	Volume de solução de trabalho padrão de amoxicilina	Volume de plasma branco	Concentração final
<b>CQA</b>	140 $\mu\text{g/mL}$	2,14 mL	25 mL	12 $\mu\text{g/mL}$
<b>CQM</b>	80 $\mu\text{g/mL}$	1,875 mL	25 mL	6 $\mu\text{g/mL}$
<b>CQB</b>	10 $\mu\text{g/mL}$	1,875 mL	25 mL	0,75 $\mu\text{g/mL}$

#### 4.2.1.4 PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS DE PLASMA PARA QUANTIFICAÇÃO DE AMOXICILINA

Para o procedimento de purificação, as amostras de plasma padrão da curva de calibração, amostras de plasma de controle de qualidade e amostras de plasma de voluntários foram aplicadas em cartuchos de extração em fase sólida OASIS-HLB® previamente condicionados com 1 mL de metanol seguido de 1 mL de água. A seguir, aplicou-se 0,5 mL de água para lavagem da amostra e 1 mL de metanol para eluição dos analitos. Os filtrados foram transferidos para tubos cônicos e evaporados em corrente de gás nitrogênio com auxílio do banho-maria à temperatura de  $40^{\circ}\text{C}$ . Ressuspenderam-se os resíduos em 250  $\mu\text{L}$  de fase móvel para injeção no sistema cromatográfico. A

Figura 2 apresenta o esquema do procedimento de purificação de amostras de plasma contendo amoxicilina por extração em fase sólida.



**Figura 2** Representação esquemática do procedimento de purificação de amostras de plasma contendo amoxicilina por extração em fase sólida.

#### **4.2.1.5 CONDIÇÕES PARA CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA**

Empregou-se para separação coluna cromatográfica Shim-pack® CLC-C8, 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, contendo partículas de 5 µm e pré-coluna cromatográfica Phenomenex® AJO-4287 C18, 5 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, contendo partículas de 5 µm. A coluna e a pré-coluna foram mantidas à temperatura de 40 °C e o injetor automático de amostras, à temperatura de 4°C.

A eluição cromatográfica das amostras foi realizada utilizando-se um sistema de gradiente de mistura entre as fases móveis A e B. A fase móvel A foi constituída por tampão fosfato 0,01M: acetonitrila: metanol (95:2,5:2,5, v/v/v) e a fase móvel B, por água: acetonitrila: metanol (50:25:25, v/v/v). O sistema de gradiente combinou a fase móvel A e B conforme descrito: 0,00 – 8,00 minutos 100% da fase móvel A, 8,01-10,00 minutos 20:80 (Fase móvel A/ Fase móvel B, v/v) e 10,01-16,00 minutos 100% fase móvel A, a um fluxo de 1,0 mL/min. O sistema de gradiente possibilitou a limpeza da coluna e pré-coluna cromatográficas entre as injeções de amostras.

O volume de injeção para análise dos extratos reconstituídos foi de 25 µL, a detecção de amoxicilina (analito) e cefadroxil (padrão interno) deu-se por DAD a 229 nm. O tempo da corrida analítica foi de 16 minutos.

#### **4.2.2 VALIDAÇÃO DO MÉTODO PARA QUANTIFICAÇÃO DE AMOXICILINA EM PLASMA**

A validação foi realizada por meio da determinação de especificidade, recuperação, limite de detecção, limite de quantificação, linearidade, precisão, exatidão e estabilidade conforme estabelecido pela ANVISA (Brasil, 2003c) e FDA (United States, 2001).

#### **4.2.2.1 ESPECIFICIDADE**

Especificidade é a capacidade de um método analítico de diferenciar e quantificar o analito na presença de outros componentes da amostra (United States, 2001; Causon, 1997).

Tal parâmetro foi investigado pela análise de, no mínimo, seis amostras de plasma branco para verificação da existência de interferência por parte de componentes endógenos, sendo uma amostra de plasma lipêmico, uma amostra de plasma hemolisado e quatro amostras de plasma normal, obtidas de voluntários sadios e isentas de fármaco e padrão-interno. Interferentes no tempo de retenção do padrão e padrão interno foram aceitos desde que sua resposta representasse no máximo 20% da área do pico correspondente ao limite de quantificação inferior para o padrão e 5% da área do pico do padrão-interno.

#### **4.2.2.2 RECUPERAÇÃO**

A recuperação é a medida da eficiência de extração de um método analítico, expressa como a porcentagem da quantidade conhecida de um analito, obtida da comparação dos resultados analíticos de amostras branco acrescidas de padrão e submetidas ao processo de extração, com os resultados analíticos de soluções padrão não extraídas (Brasil, 2003c).

Foi determinada comparando-se resultados de análises de amostras de plasma adicionado de padrão de amoxicilina e padrão-interno, submetidas ao processo de extração, a resultados de análises de amostras de amoxicilina e padrão interno em metanol, não submetidas a esse processo, em três diferentes concentrações para amoxicilina (alta: 12 µg/mL, média: 6 µg/mL e baixa: 0,75 µg/mL) e seis repetições. Porcentagens próximas a 100% são desejáveis, porém admitem-se valores menores (50 - 60%), desde que a recuperação seja precisa e exata.



#### 4.2.2.3 LIMITE DE DETECÇÃO

O limite de detecção é a menor concentração de um analito que o procedimento bioanalítico consegue diferenciar confiavelmente do ruído de fundo (Brasil, 2003c). O limite de detecção foi determinado utilizando-se concentrações decrescentes do fármaco até o menor nível detectado.

#### 4.2.2.4 LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO

Limite de quantificação é a menor concentração de um analito numa amostra que pode ser determinada quantitativamente com precisão e exatidão aceitáveis (Bressolle *et al.*, 1996; Brasil 2003c).

O limite de quantificação foi determinado utilizando-se concentrações decrescentes do fármaco, em seis repetições, até o menor nível quantificado. A exatidão deve estar entre  $\pm 20\%$  do valor nominal da concentração, com coeficiente de variação de, no máximo, 20 %.

#### 4.2.2.5 LINEARIDADE

A linearidade corresponde à capacidade do método de fornecer resultados diretamente proporcionais à concentração da substância em análise (analito). A curva de calibração representa a relação entre a resposta do instrumento (representada neste trabalho pela relação da área do pico do padrão/ área do pico do PI) e a concentração conhecida do analito (United States, 2001; Brasil, 2003c).

Para avaliar a linearidade as amostras de plasma padrão da curva de calibração de amoxicilina em oito concentrações diferentes (0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 10 e 14  $\mu\text{g/mL}$ ) foram analisadas em réplicas de seis. Juntamente com a curva de calibração, realizou-se a análise de plasma branco (matriz biológica isenta de padrão do fármaco e do padrão interno), e de plasma mais PI (matriz

biológica isenta de padrão adicionado de padrão interno). Estabeleceu-se correlação linear entre a concentração, considerada variável independente (x) e a relação entre as áreas do pico de amoxicilina (analito) e de padrão interno (padrão-interno) (P/PI), considerada variável dependente (y). Os parâmetros da correlação foram estimados através do método dos mínimos quadrados. A linearidade foi avaliada pelo valor do coeficiente de determinação linear ( $r^2$ ), que deve ser superior a 0,98 (Brasil, 2003c).

#### 4.2.2.6 PRECISÃO

A precisão de um método representa o grau de repetibilidade entre os resultados de análises individuais, quando o procedimento é aplicado diversas vezes numa mesma amostra homogênea, em idênticas condições de ensaio. Este parâmetro possibilita medir o erro aleatório e expressá-lo em porcentagem como coeficiente de variação (CV %) (Causon, 1997; Brasil, 2003c), conforme a equação abaixo:

$$CV(\%) = \frac{DP}{CMD} \times 100,$$

onde:

CV (%) = coeficiente de variação

DP = Desvio Padrão

CMD = Concentração média determinada

Esse parâmetro foi determinado pela análise de amostras de plasma de controle de qualidade em três diferentes concentrações (alta: 12 µg/mL, média: 6 µg/mL e baixa: 0,75 µg/mL). O valor do coeficiente de variação (CV%) não deve ser superior a 15%.

Foram avaliadas a precisão intra-dia (análises realizadas no mesmo dia em réplicas de seis) e inter-dias (análises realizadas em três dias diferentes em réplicas de seis por dia).

#### 4.2.2.7 EXATIDÃO

A exatidão do método representa o grau de concordância entre os resultados individuais encontrados e um valor aceito como referência (Brasil, 2003b). O cálculo da exatidão pode ser efetuado pela relação entre a concentração média determinada e a concentração teórica correspondente, conforme representado na equação abaixo:

$$Exatidão(\%) = \frac{CMD}{CT} \times 100,$$

onde,

CMD= concentração média determinada

CT = concentração teórica

O referido parâmetro foi determinado pela análise de amostras de plasma de controle de qualidade em três diferentes concentrações. A exatidão deve estar entre  $\pm 15\%$  do valor nominal da concentração.

Foram avaliadas a exatidão intra-dia (análises realizadas no mesmo dia em réplicas de seis) e inter-dias (análises realizadas em três dias diferentes em réplicas de seis por dia).

#### 4.2.2.8 ESTABILIDADE

A estabilidade é o parâmetro que visa determinar se um analito mantém-se quimicamente inalterado numa dada matriz sob condições específicas, em determinados intervalos de tempo (Brasil, 2003c).

Determinou-se a estabilidade de soluções-padrão utilizadas para preparação diária da curva de calibração, de amostras de plasma mantidas a  $-80^{\circ}\text{C}$ , de amostras de plasma submetidas a três ciclos de congelamento e descongelamento, além da estabilidade de curta duração (estabilidade de amostras de plasma à temperatura ambiente durante 4 horas) e estabilidade pós-processamento (estabilidade de amostras de plasma processadas e

mantidas por 24 horas à temperatura ambiente). Os desvios em relação a amostras recém-preparadas devem estar entre  $\pm 15\%$  e o coeficiente de variação não deve ser superior a 15%.

A determinação da estabilidade de longa duração excedeu o intervalo de tempo compreendido entre a coleta da primeira amostra na etapa clínica e análise da última na etapa analítica.

#### **4.2.2.8.1 ESTABILIDADE EM CICLOS DE CONGELAMENTO E DESCONGELAMENTO**

Para determinar este parâmetro foram utilizadas três amostras de plasma de controle de qualidade em três concentrações (baixa, média e alta), submetidas às seguintes condições: congelamento a  $-80^{\circ}\text{C}$  por 24 horas, descongelamento e recongelamento por mais 24 horas e assim sucessivamente até completar três ciclos. A concentração do fármaco nas amostras de plasma de controle de qualidade foi determinada nos três ciclos, inclusive no tempo zero (recém-preparadas), correspondente à preparação das amostras de plasma de controle de qualidade e análise das mesmas sem submetê-las ao congelamento.

#### **4.2.2.8.2 ESTABILIDADE DE CURTA DURAÇÃO**

Foram utilizadas três amostras de plasma de controle de qualidade em três concentrações (baixa, média e alta), submetidas a descongelamento natural e mantidas a temperatura ambiente durante 4 horas. Após este período, as amostras foram analisadas e os resultados comparados com os das amostras no tempo zero (recém-preparadas).

#### **4.2.2.8.3 ESTABILIDADE PÓS-PROCESSAMENTO**

Este parâmetro avaliou a estabilidade das amostras processadas, contemplando o período de espera no auto-injetor do cromatógrafo. Conjuntos de amostras de controle de qualidade processados foram analisados após 24 horas a 4°C e os resultados comparados com os das amostras no tempo zero (recém-preparadas).

#### **4.2.2.8.4 ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO**

Este parâmetro avaliou a estabilidade das amostras durante o período de tempo entre a data da coleta das amostras de plasma de voluntários que receberam amoxicilina e a data do término das análises. Os resultados das amostras de controle de qualidade analisadas após 60 dias mantidas a – 80°C foram comparados com os resultados de amostras no tempo zero (recém-preparadas).

#### **4.2.2.8.5 ESTABILIDADE DAS SOLUÇÕES DE TRABALHO PADRÃO**

Para avaliar a estabilidade das soluções-padrão, estas foram preparadas e analisadas imediatamente após preparo, mantidas em temperatura ambiente durante 6 horas, e analisadas novamente. A estabilidade das soluções de trabalho de amoxicilina (analito) e de cefadroxil (padrão-interno) mantidas a 4°C foi determinada pela análise diária das mesmas durante as corridas analíticas das amostras de plasma dos voluntários. Os resultados foram comparados com os das soluções-padrão recém-preparadas. Admitiram-se desvios entre  $\pm 15\%$  com coeficiente de variação não superior a 15%.

#### **4.2.3 QUANTIFICAÇÃO DE AMOXICILINA EM AMOSTRAS DE PLASMA DE VOLUNTÁRIOS**

As amostras de plasma de voluntários que receberam amoxicilina foram analisadas utilizando o processo de purificação e o método cromatográfico descritos nos itens 4.2.1.3 e 4.2.1.4, respectivamente. Paralelamente a curva de calibração com oito pontos (0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 10 e 14 µg/mL) e a amostras de plasma de controle de qualidade em triplicata, e em três concentrações (12 µg/mL, 6 µg/mL, 0,75 µg/mL). As amostras de plasma de controle de qualidade foram distribuídas regularmente ao longo das corridas analíticas.

A validação das corridas analíticas foi realizada por meio da análise das curvas de calibração, obtidas a partir das amostras de plasma padrão da curva de calibração, e das amostras de plasma de controle de qualidade.

Os resultados das amostras de plasma de controle de qualidade serviram de base para aceitação ou rejeição da corrida analítica. No mínimo, 67% das amostras de plasma de controle de qualidade estavam dentro de mais ou menos 15% dos seus respectivos valores nominais (Brasil, 2003c).

#### **4.2.4 ENSAIOS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA**

Os três estudos foram realizados em humanos, de acordo com a Resolução 196, de 10 de outubro de 1996, que estabelece os requisitos para realização de pesquisa clínica de produtos para saúde utilizando seres humanos; com o Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade e Bioequivalência; com a Resolução ANVISA RE 1170, “Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos” e com as normas nacionais e internacionais para ensaios dessa natureza. Os ensaios de biodisponibilidade relativa foram aprovados pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo e da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (Anexos, A, D e G).

#### **4.2.4.1 CASUÍSTICA**

##### **ESTUDO CLÍNICO 1**

Foram selecionados 25 voluntários do sexo masculino. A idade, altura e peso médio dos voluntários que concluíram a etapa clínica foram 29,4 anos, 171,5 cm e 69,2 kg, respectivamente (Quadro 6).

##### **ESTUDO CLÍNICO 2**

Foram selecionados 26 voluntários sadios de ambos os sexos, dos quais 25 voluntários concluíram a etapa clínica, sendo 12 do sexo feminino e 13 do sexo masculino. A idade, altura e peso médio dos voluntários que concluíram a etapa clínica foram 32,6 anos, 164,6 cm e 64,3 kg, respectivamente (Quadro 7).

##### **ESTUDO CLÍNICO 3**

Foram selecionados 24 voluntários sadios de ambos os sexos, dos quais 23 voluntários concluíram a etapa clínica, sendo 11 do sexo feminino e 12 do sexo masculino. A idade, altura e peso médio dos voluntários que concluíram a etapa clínica foram 31,4 anos, 167,4 cm e 66,5 kg, respectivamente (Quadro 8).

Os indivíduos que participaram dos estudos clínicos 1, 2 e 3 foram informados sobre as características da pesquisa e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. Todos satisfizeram os critérios de inclusão recomendados pela Resolução n° 1170/2006 e 41/2000:

⇒ não fumantes ou fumantes até 10 cigarros/dia;

- ⇒ idade entre 21 e 45 anos;
- ⇒ peso dentro da faixa de peso ideal  $\pm 15\%$ , sendo  $P_i = (h - 100)$  para voluntários do sexo masculino e  $P_i = (h - 100) \times 0,9$  para voluntários do sexo feminino ( $P_i$  = peso ideal em kg e  $h$  = altura do voluntário em cm);
- ⇒ sem antecedentes de hipersensibilidade a medicamentos;
- ⇒ ausência de tratamento medicamentoso;
- ⇒ voluntários do sexo feminino não estavam em estado de gravidez (comprovado através de exame laboratorial) ou em período de amamentação.
- ⇒ bom estado de saúde e ausência de patologias cardíacas, gastrintestinais neurológicas ou metabólicas atestados por resultados normais em exame clínico e nos seguintes exames laboratoriais:
  - hemograma completo;
  - uréia;
  - creatinina;
  - fosfatase alcalina;
  - glicemia;
  - bilirrubina total;
  - proteínas totais e albumina;
  - transaminase oxalacética e pirúvica (TGO e TGP);
  - ácido úrico;
  - colesterol total;
  - triglicérides;
  - urina tipo I;
  - sorologia para HIV, hepatite B e hepatite C;
  - $\beta$ -HCG (para mulheres);
  - eletrocardiograma com doze derivações.



Seguindo a Resolução nº 41 de 28 de abril de 2000 (Brasil, 2000) o exame clínico e todos os exames laboratoriais, exceto a sorologia para HIV, hepatite B e hepatite C, foram repetidos no período pós-estudo.

**Quadro 6** Características dos voluntários que concluíram a etapa clínica para o estudo clínico 1

<b>Voluntário</b>	<b>Sexo</b>	<b>Idade (anos)</b>	<b>Altura (cm)</b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>D.P.I. (%)</b>
1	M	28	172	76,0	6
2	M	41	164	61,5	-4
3	M	32	164	61,5	-4
4	M	31	176	65,0	-14
5	M	27	174	70,5	-4
6	M	28	166	72,0	9
7	M	26	166	61,5	-7
8	M	27	171	64,0	-10
9	M	26	171	75,5	6,
10	M	24	178	75,0	-4
11	M	39	176	80,0	5,
12	M	25	179	82,0	4
13	M	27	178	70,5	-10
14	M	26	171	75,5	6
15	M	25	176	79,0	4
16	M	34	173	64,0	-12
17	M	33	167	70,0	4
18	M	44	176	66,0	-13
19	M	26	173	62,5	-14
20	M	24	167	75,0	12
21	M	30	171	73,0	3
22	M	33	160	62,0	3
23	M	23	167	60,5	-10
24	M	32	172	68,0	-6
25	M	24	155	60,0	9
<b>Média</b>	...	<b>29,4</b>	<b>171,5</b>	<b>69,2</b>	<b>-1,6</b>
<b>D.P.</b>	...	<b>5,5</b>	<b>5,9</b>	<b>6,8</b>	<b>8,2</b>

D.P.I. = desvio do peso ideal; D.P. = desvio padrão

**Quadro 7** Características dos voluntários que concluíram a etapa clínica para o estudo clínico 2

Voluntário	Sexo	Idade (anos)	Altura (cm)	Peso (kg)	D.P.I. (%)
1	F	41	150	50	11
2	F	28	155	57	15
3	F	33	160	60	11
4	F	38	163	61	8
5	F	26	156	50	-1
6	F	28	152	50	6
7	F	43	157	59	16
8	F	28	162	54	-4
9	F	43	161	61	11
10	F	22	163	55	-4
12	F	38	160	51	-6
13	F	32	154	55	13
14	M	34	165	58	-10
15	M	24	171	69	-3
16	M	26	168	75	10
17	M	27	171	78	10
18	M	37	172	70	-3
19	M	33	171	80	12
20	M	40	172	73	2
21	M	37	170	73	4
22	M	36	165	57	-12
23	M	31	175	83	11
24	M	24	167	59	-12
25	M	38	176	87	14
26	M	27	178	83	6
<b>Média</b>	...	<b>32,6</b>	<b>164,6</b>	<b>64,3</b>	<b>4,2</b>
<b>D.P.</b>	...	<b>6,3</b>	<b>7,8</b>	<b>5,3</b>	<b>6,0</b>

D.P.I. = desvio do peso ideal; D.P. = desvio padrão

**Quadro 8** Características dos voluntários que concluíram a etapa clínica para o estudo clínico 3

<b>Voluntário</b>	<b>Sexo</b>	<b>Idade (anos)</b>	<b>Altura (cm)</b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>D.P.I. (%)</b>
1	F	23	158	48	-9
2	F	37	162	59	5
3	F	43	152	52	11
4	F	27	155	52	5
5	F	24	168	68	11
6	F	23	167	69	14
7	F	31	156	56	11
8	F	43	162	62	11
9	F	36	160	61	13
12	F	31	173	76	15
13	M	30	166	72	9
14	M	32	173	68	-7
15	M	27	175	65	-13
16	M	29	174	72	-3
17	M	42	168	65	-4
18	M	31	161	55	-10
19	M	26	179	77	-3
20	M	23	182	84	3
21	M	42	180	86	8
22	M	33	171	80	12
23	M	23	166	57	-14
24	M	35	175	79	5
<b>Média</b>	...	<b>31,4</b>	<b>167,4</b>	<b>66,5</b>	<b>3,2</b>
<b>D.P.</b>	...	<b>6,8</b>	<b>8,5</b>	<b>10,9</b>	<b>9,4</b>

D.P.I. = desvio do peso ideal; D.P. = desvio padrão

#### **4.2.4.2 PROCEDIMENTO DO ENSAIO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA**

##### **4.2.4.2.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO**

Os três estudos clínicos foram do tipo quantitativo direto com delineamento aleatório, cruzado e aberto, formando-se dois grupos A e B conforme determinado pela Resolução 898, de 29 de maio de 2003 (Brasil, 2003b).

Na Fase 1, os voluntários do grupo A receberam 1 cápsula de Amoxil® (estudo 1, R1; estudo 2, R2; estudo 3, R3 ) contendo 500 mg de amoxicilina, empregado como produto referência, enquanto que os do grupo B receberam 1 cápsula de IQUEGO amoxicilina (estudo 1, T1) ou Hiconcil® (estudo 2, T2) ou FUNED amoxicilina (estudo 3, T3) contendo 500 mg de amoxicilina considerado como o produto teste. Na Fase 2 o procedimento foi repetido, invertendo-se os grupos. Entre as fases houve um período de “wash out” adequado, correspondente a, no mínimo, 10 vezes o valor da meia-vida de eliminação da amoxicilina. Nos presentes estudos, este período foi de 7 dias.

O delineamento amostral para os estudos de biodisponibilidade relativa de cápsulas de amoxicilina está demonstrado nos Quadros 9, 10 e 11.

**Quadro 9** Delineamento amostral do estudo clínico 1, referente a ensaio de biodisponibilidade relativa de cápsulas contendo 500 mg de amoxicilina

<b>Voluntário</b>	<b>Sexo</b>	<b>Grupo</b>	<b>Fase 1</b>	<b>Fase 2</b>
1	M	A	R1	T1
2	M	A	R1	T1
3	M	B	T1	R1
4	M	B	T1	R1
5	M	A	R1	T1
6	M	A	R1	T1
7	M	B	T1	R1
8	M	B	T1	R1
9	M	A	R1	T1
10	M	A	R1	T1
11	M	B	T1	R1
12	M	B	T1	R1
13	M	B	T1	R1
14	M	B	T1	R1
15	M	A	R1	T1
16	M	A	R1	T1
17	M	A	R1	T1
18	M	A	R1	T1
19	M	B	T1	R1
20	M	B	T1	R1
21	M	B	T1	R1
22	M	A	R1	T1
23	M	B	T1	R1
24	M	A	R1	T1
25	M	A	R1	T1

T1 = Produto teste : IQUEGO amoxicilina cápsulas, contendo 500 mg de amoxicilina

R1= Produto referência: Amoxil<sup>®</sup> cápsulas, contendo 500 mg de amoxicilina

M = masculino

**Quadro 10** Delineamento amostral do estudo clínico 2, referente a ensaio de biodisponibilidade relativa de cápsulas contendo 500 mg de amoxicilina

<b>Voluntário</b>	<b>Sexo</b>	<b>Grupo</b>	<b>Fase 1</b>	<b>Fase 2</b>
1	F	B	T2	R2
2	F	A	R2	T2
3	F	B	T2	R2
4	F	A	R2	T2
5	F	B	T2	R2
6	F	B	T2	R2
7	F	A	R2	T2
8	F	A	R2	T2
9	F	A	R2	T2
10	F	A	R2	T2
12	F	B	T2	R2
13	F	A	R2	T2
14	M	A	R2	T2
15	M	B	T2	R2
16	M	B	T2	R2
17	M	A	R2	T2
18	M	A	R2	T2
19	M	B	T2	R2
20	M	B	T2	R2
21	M	A	R2	T2
22	M	A	R2	T2
23	M	B	T2	R2
24	M	B	T2	R2
25	M	A	R2	T2
26	M	B	T2	R2

T2 = Produto teste : Hiconcil® cápsulas, contendo 500 mg de amoxicilina

R2= Produto referência: Amoxil® cápsulas, contendo 500 mg de amoxicilina

M = masculino

F = feminino

**Quadro 11** Delineamento amostral do estudo clínico 3 referente a ensaio de biodisponibilidade relativa de cápsulas contendo 500 mg de amoxicilina

<b>Voluntário</b>	<b>Sexo</b>	<b>Grupo</b>	<b>Fase 1</b>	<b>Fase 2</b>
1	F	B	T3	R3
2	F	B	T3	R3
3	F	A	R3	T3
4	F	A	R3	T3
5	F	A	R3	T3
6	F	B	T3	R3
7	F	A	R3	T3
8	F	B	T3	R3
9	F	A	R3	T3
10	F	B	T3	R3
11	F	B	T3	R3
12	F	A	R3	T3
13	M	B	T3	R3
14	M	B	T3	R3
15	M	A	R3	T3
16	M	A	R3	T3
17	M	A	R3	T3
18	M	B	T3	R3
19	M	B	T3	R3
20	M	A	R3	T3
21	M	A	R3	T3
22	M	A	R3	T3
23	M	B	T3	R3
24	M	B	T3	R3

T3 = Produto teste : FUNED amoxicilina cápsulas, contendo 500 mg de amoxicilina

R3= Produto referência: Amoxil<sup>®</sup> cápsulas, contendo 500 mg de amoxicilina

M = masculino

F = feminino



#### **4.2.4.3 LOCAL, FORMA DE INTERNAÇÃO DOS VOLUNTÁRIOS E ALIMENTAÇÃO**

As internações dos voluntários selecionados para os estudos clínicos 1, 2 e 3 ocorreram, respectivamente, em junho de 2005, julho de 2006 e março de 2007.

Os voluntários dos três estudos clínicos foram internados na noite anterior à administração dos medicamentos, aproximadamente às 19 horas, no Hospital Universitário da USP. Receberam jantar padronizado e após as 23 horas a ingestão de qualquer alimento ou líquido foi proibida. Permaneceram em jejum até a administração dos medicamentos, que ocorreu às 7 horas. O período total de jejum foi de 12 horas, sendo 8 horas antes da administração do medicamento e 4 horas após a administração do medicamento. Nas duas fases, de todos os estudos, os voluntários permaneceram no local do ensaio durante, aproximadamente, 20 horas, para coletas até a oitava hora após a administração dos medicamentos.

Durante o período de internação foram oferecidos aos voluntários três refeições padronizadas (jantar, almoço e lanche).

Os voluntários foram orientados a não ingerir bebidas alcoólicas, café e outras bebidas ou alimentos contendo xantinas a partir de 48 horas antes da administração do medicamento em cada fase dos dois ensaios. Durante o período de internação estas bebidas e alimentos não foram oferecidos. Além disso, foram orientados a não tomarem qualquer medicamento uma semana antes do estudo ou durante sua realização.

#### **4.2.4.4 ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS**

Os voluntários receberam, em cada fase dos estudos, uma cápsula (correspondente a 500 mg de amoxicilina) do produto teste (T1, T2 ou T3) ou referência (R1, R1 ou R3) conforme o delineamento amostral do ensaio (Quadro 9, 10 e 11). Os produtos foram ingeridos com auxílio de 200 mL de água.

#### 4.2.4.5 COLETA, PROCESSAMENTO E ARMAZENAMENTO DE AMOSTRAS

Foram coletadas amostras de 8 mL de sangue em tubos contendo heparina a 0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 7 e 8 horas após a administração dos medicamentos.

As amostras foram centrifugadas a 3500 rpm por 15 min e o plasma obtido foi transferido a tubos de polipropileno, em duplicata, e congelado a -80 °C em congelador até a realização das análises de quantificação do fármaco.

#### 4.2.5 AVALIAÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE RELATIVA ENTRE OS PRODUTOS

Após a quantificação de amoxicilina nas amostras de plasma provenientes dos estudos clínicos 1, 2 e 3, a biodisponibilidade relativa entre os produtos foi determinada através da comparação dos parâmetros farmacocinéticos relativos à absorção do fármaco a partir dos produtos administrados (Ritschel, 1992; Shargel & Yu, 1999).

Os parâmetros avaliados foram:

Parâmetros relacionados à velocidade de absorção do fármaco:

- $C_{max}$ : concentração plasmática máxima que o fármaco atinge após a administração, determinada diretamente a partir das curvas de concentração plasmática *versus* tempo;
- $t_{max}$ : tempo necessário para  $C_{max}$ , determinado diretamente a partir das curvas de concentração plasmática *versus* tempo.

Parâmetros relacionados à quantidade de fármaco absorvida:

- $ASC_{0-t}$ : área parcial sob a curva “concentração plasmática *versus* tempo” do tempo zero ao tempo da última concentração quantificável, determinada pelo método dos trapezóides;
- $ASC_{0-\infty}$ : área total sob a curva “concentração plasmática *versus* tempo” do tempo zero extrapolada ao infinito, determinada pelo método dos trapezóides, do tempo zero ao tempo da última concentração quantificável, e por extrapolação do tempo da última concentração quantificável a infinito, ou seja,  $ASC_{0-t} + C_t/k_{el}$ , no qual  $C_t$  é a última concentração quantificável experimentalmente e  $k_{el}$  é a constante de eliminação da fase terminal.

Parâmetros farmacocinéticos relativos à eliminação:

- $t_{(1/2)\beta}$ : meia-vida de eliminação plasmática do fármaco, determinada a partir da fórmula:

$$t_{(1/2)\beta} = \frac{0,693}{k_{el}}$$

- $k_{el}$ : constante de velocidade de eliminação do fármaco ( $\beta$ ), determinada a partir de equação que define a parte terminal de decaimento plasmático em função do tempo.

Todos os parâmetros farmacocinéticos foram determinados para os produtos testados nos três ensaios clínicos.

#### 4.2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística dos resultados dos estudos clínicos 1, 2 e 3 foi realizada conforme recomendado pela ANVISA (Brasil, 2003b), FDA (United

States, 2001), Chow & Liu (2000). Os resultados obtidos foram avaliados através da bioequivalência média para analisar se o princípio ativo é liberado na mesma velocidade e quantidade para os medicamentos testes em relação ao referênciã. Foram empregados análise de variância (ANOVA) e construção do intervalo de confiança 90 %, conforme resolução RE 898 de 29 de maio de 2003 (Brasil, 2003b). Construiu-se um intervalo de confiança (IC) de 90% para a diferença das médias dos dados log-transformados dos medicamentos teste e referênciã, para os parâmetros  $ASC_{0-t}$  e  $C_{max}$ . O antilogaritmo do IC obtido constitui o IC de 90% para a razão das médias geométricas dos parâmetros: ( $ASC_{0-t}$  teste/ $ASC_{0-t}$  referênciã e  $C_{max}$  teste/ $C_{max}$  referênciã). A construção do IC foi baseada no quadrado médio residual da ANOVA. Dois medicamentos foram considerados bioequivalentes quando os valores extremos do intervalo de confiança de 90% da razão das médias geométricas ( $ASC_{0-t}$  teste/ $ASC_{0-t}$  referênciã e  $C_{max}$  teste/ $C_{max}$  referênciã) foram maiores que 0,8 e menores que 1,25. O método baseado em IC é equivalente ao procedimento de dois testes unicaudais correspondentes com a hipótese nula de bioinequivalência, com nível de significância de 5% ( $\alpha=0,05$ ).

### 4.3 META-ANÁLISE PARA BIOEQUIVALÊNCIA MÉDIA

Para aplicar a meta-análise foram usados os resultados dos estudos clínicos 1, 2 e 3 e realizada conforme estabelecido por Chow & Liu (1997).

#### 4.3.1 MODELO ESTATÍSTICO

Sendo  $y_{ijk}$  a resposta farmacocinética de interesse ( $\ln(C_{max})$  e  $\ln(ASC_{0-t})$ ). O modelo utilizado para descrever  $y_{ijk}$  é dado

$$y_{ijk} = \mu + S_{ik} + F_{(j,k)} + P_j + e_{ijk} \quad \text{(Equação 1)}$$

onde

$\mu$  : é a média geral;

$S_{ik}$  : é o efeito aleatório do  $i$ -ésimo indivíduo na  $K$ -ésima seqüência , onde  $i=1, \dots, n_k$  e  $k=1, 2$ ;

$P_j$  : é o efeito fixo do  $j$ -ésimo período, onde  $j=1, 2$  e  $\sum_{j=1}^2 P_j = 0$ ;

$F_{(j,k)}$  : é o efeito fixo da formulação na  $k$ -ésima seqüência que é administrada no  $j$ -ésimo período, e  $\sum_{j,k} F_{(j,k)} = 0$ ;

$e_{ijk}$  : é o erro aleatório intra-individual na observação  $y_{ijk}$ .

Os principais pressupostos do modelo estatístico acima são:

(a)  $S_{ik}$  são independentes, identicamente distribuídos com média zero e variância  $\sigma_s^2$ , e  $e_{ijk}$  são independentes distribuídas com média zero e variância  $\sigma_e^2$ ;

(b)  $S_{ik}$  e  $e_{ijk}$  são mutuamente independentes.

$\sigma_s^2$  é uma estimativa da variabilidade inter-individual e  $\sigma_e^2$  é uma estimativa da variabilidade intra-individual.

Baseado no modelo (1), para cada parâmetro farmacocinético, o intervalo de confiança 90% para  $\mu_T / \mu_R$  foi construído para um ensaio de bioequivalência média, onde  $\mu_T = \mu + F_T$  e  $\mu_R = \mu + F_R$  são as verdadeiras médias para o produto teste e produto referência, respectivamente. A conclusão de bioequivalência foi alcançada quando o intervalo de confiança de 90% estava dentro dos limites (80% - 125%), usando os dados log-transformados.

#### 4.3.2 MÉTODO DE CHOW E LIU PARA META-ANÁLISE

Foram realizados três diferentes ensaios de bioequivalência. Cada ensaio de bioequivalência comparou um medicamento teste com o mesmo medicamento referência embora de lote diferentes. Para combinar estes três

estudos, usou-se o método de meta-análise proposto por Chow & Liu (1997) descrito a seguir:

Para realizar uma meta-análise da combinação de H estudos independentes, fazemos as seguintes suposições:

1. O mesmo delineamento cruzado, com duas seqüências e dois períodos foi conduzido com  $n_{h1}$  e  $n_{h2}$  indivíduos em seqüências 1 e 2, respectivamente, onde  $h=1, \dots, H$ .
2. O mesmo modelo estatístico (1) para o delineamento cruzado, com duas seqüências, dois períodos foi usado para o ensaio de bioequivalência baseado nos dados log-transformados.
3. A variabilidade inter-individual são as mesmas para todos os estudos (isto é,  $\sigma_{Sh}^2 = \sigma_S^2$  para todos h).
4. A variabilidade intra-individual são as mesmas para todos os estudos (isto é,  $\sigma_{eh}^2 = \sigma_e^2$  para todos h).

Sendo  $\mu_{Rh}$  e  $\mu_{Th}$  as verdadeiras médias para o produto referência e o h-ésimo produto teste, respectivamente. Denotado por  $\bar{Y}_{Rh}$  e  $\bar{Y}_{Th}$  a média dos mínimos quadrados para o produto referência e produto teste de h-ésimo estudos de bioequivalência. Então, assumimos que  $\mu_{Rh} = \mu_R$  para todos h, temos

$$\begin{pmatrix} Y_{Rh} \\ Y_{Th} \end{pmatrix} \sim N \left( \begin{pmatrix} \mu_R \\ \mu_{Th} \end{pmatrix}, \frac{1}{4} \left( \frac{1}{n_{h1}} + \frac{1}{n_{h2}} \right) \begin{bmatrix} \sigma_e^2 + \sigma_S^2 & \sigma_S^2 \\ \sigma_S^2 & \sigma_e^2 + \sigma_S^2 \end{bmatrix} \right),$$

Onde  $h=1, \dots, H$ . Seja  $\bar{Y} = (\bar{Y}_{R1}, \bar{Y}_{T1}, \dots, \bar{Y}_{Rh}, \bar{Y}_{Th})'$ . Então,  $\bar{Y}$  segue uma distribuição normal multivariada com a média  $\mu$  e matriz de covariância  $\Sigma$ , onde

$$\mu = (\mu_R, \mu_{T1}, \dots, \mu_R, \mu_{TH})'$$
 e

$$\Sigma = C \otimes (\sigma_e^2 I_2 + \sigma_S^2 J_2),$$

com

$$C = \begin{bmatrix} c_1 & & & \\ & \cdot & & \\ & & \cdot & \\ & & & c_H \end{bmatrix}, \quad c_h = \frac{1}{4} \left( \frac{1}{n_{h1}} + \frac{1}{n_{h2}} \right),$$

e

$$I_2 = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}, \quad J_2 = \begin{bmatrix} 1 & 1 \\ 1 & 1 \end{bmatrix}.$$

Para combinar os dados de 3 estudos, precisamos, em primeiro lugar, testar a homogeneidade entre os produtos de referência dos 3 estudos. Para um determinado estudo  $h$ , a variância da média de mínimos quadrados do produto de referência é dada por

$$\begin{aligned} \text{Var}(\bar{Y}_{rh}) &= \frac{1}{4} \left( \frac{1}{n_{h1}} + \frac{1}{n_{h2}} \right) (\sigma_e^2 + \sigma_S^2) \\ &= c_h (\sigma_e^2 + \sigma_S^2). \end{aligned}$$

Portanto, se  $\bar{Y}_R = (\bar{Y}_{R1}, \dots, \bar{Y}_{RH})'$ , então  $\bar{Y}_R$  segue uma distribuição com média  $\mu_R$  e variância  $V_R$ , onde

$$\mu_R = (\mu_{R1}, \dots, \mu_{RH})' \text{ e } V_R = (\sigma_e^2 + \sigma_S^2)C.$$

Assim, uma estimativa combinada de  $\mu_R$  pode ser obtida como a média ponderada de  $\bar{Y}_{R1}, \dots, \bar{Y}_{RH}$  com o peso correspondente ao inverso de sua variância,

$$\begin{aligned} \mu_R &= \sum_{h=1}^H \left( \frac{\frac{1}{c_h (\sigma_e^2 + \sigma_S^2)} Y_{Rh}}{\sum_{h=1}^H \frac{1}{c_h (\sigma_e^2 + \sigma_S^2)}} \right) \\ &= \sum_{h=1}^H \left( \frac{\frac{1}{c_h} Y_{Rh}}{\sum_{h=1}^H \frac{1}{c_h}} \right) \end{aligned}$$

(Equação 2)

$$= \sum_{h=1}^H \left( \frac{\bar{\omega}_h \bar{Y}_{Rh}}{H \bar{\omega}} \right),$$

onde

$$\bar{\omega}_h = \frac{1}{c_h} \text{ e } \bar{\omega} = \frac{1}{H} \sum_{h=1}^H \bar{\omega}_h.$$

Podemos observa que a partir da Eq. (2), pesos são independentes da variância desconhecida  $\sigma_e^2 + \sigma_S^2$ , que depende apenas do tamanho da amostra dos 3 estudos. Assim, poderemos considerar a seguinte estatística para testar a hipótese nula de homogeneidade dos produtos de referência entre 3 estudos:

$$\chi_R^2 = \sum_{h=1}^H \frac{1}{c_h} (\bar{Y}_{Rh} - \hat{\mu}_R)^2. \quad \text{(Equação 3)}$$

Pode-se verificar que  $\chi_R^2$  segue uma distribuição qui-quadrada com  $H - 1$  grau de liberdade. Por isso, rejeitar a hipótese nula de homogeneidade ao nível  $\alpha$  de significância se

$$\chi_R^2 > \chi^2(\alpha, H - 1),$$

onde  $\chi^2(\alpha, H - 1)$  é o  $\alpha$ -ésimo quantil superior da distribuição qui-quadrada com  $H - 1$  grau de liberdade. Note que uma estimativa de variância de  $\hat{\mu}_R$  é dado por

$$\hat{V}ar(\hat{\mu}_R) = \frac{1}{2 \sum_{h=1}^H \left( \frac{1}{c_h} \right)} \left( \hat{\sigma}_e^2 + \hat{\sigma}_S^2 \right),$$

As estimativas combinadas de variância inter-individual e variância intra-individual podem também ser obtidas do seguinte modo:

$$\hat{\sigma}_S^2 = \frac{\sum_{h=1}^H (n_{h1} + n_{h2} - 2) MSR_h}{\sum_{h=1}^H (n_{h1} + n_{h2} - 2)},$$

e



$$\hat{\sigma}_e^2 = \frac{\sum_{h=1}^H (n_{h1} + n_{h2} - 2)MSE_h}{\sum_{h=1}^H (n_{h1} + n_{h2} - 2)},$$

onde  $MRS_h$  e  $MSE_h$  são quadrado médio dos indivíduos e dos erro obtidas da tabela ANOVA (análise de variância), respectivamente.

Quando não rejeitar a hipótese nula de homogeneidade, uma estimativa combinada do efeito do medicamento e de seus intervalos de confiança correspondentes podem ser obtidas. Sendo

$$\hat{d}_h = \bar{Y}_{Th} - \bar{Y}_{Rh}, h = 1, \dots, H,$$

a diferença das médias de mínimos-quadrados entre o produto teste e o produto referência no h-ésimo estudo. Assumimos que  $\mu_{Th}, h = 1, \dots, H$  são os mesmos para todos estudos; (isto é,  $\mu_{Th} = \mu_T$ , para todos h), uma estimativa combinada para  $\mu_T - \mu_R$  é a média ponderada de  $\hat{d}_h$ , isto é,

$$\bar{d} = \sum_{h=1}^H \left( \frac{\frac{1}{c_h} \hat{d}_h}{\sum_{h=1}^H \frac{1}{c_h}} \right),$$

onde

$$Var(\bar{d}) = \frac{\hat{\sigma}_e^2}{\sum_{h=1}^H \frac{1}{c_h}},$$

Portanto, um intervalo de confiança  $(1 - 2\alpha) \times 100\%$ , denotado por  $(I, S)$  pode ser obtido do seguinte modo:

$$(I, S) = \bar{d} \pm t\left(\alpha, \sum_{h=1}^H (n_{h1} + n_{h2} - 2)\right) \sqrt{\hat{V}ar(\bar{d})},$$

onde  $t\left[\alpha, \sum_{h=1}^H (n_{h1} + n_{h2} - 2)\right]$  é quantil acima  $\alpha$ -ésimo da distribuição t com  $\sum_{h=1}^H (n_{h1} + n_{h2} - 2)$  graus de liberdade e  $\hat{V}ar(\bar{d})$  é uma estimativa de  $V ar(\bar{d})$  que é dado por

$$\hat{V}ar(\hat{d}) = \frac{\hat{\sigma}_e^2}{\sum_{h=1}^H \frac{1}{C_h}}$$

Analogamente, podemos avaliar a bioequivalência entre dois produtos teste de dois estudos, h e h'. Sendo  $D_{hh'} = \mu_{Th} - \mu_{Th'}$  para  $h \neq h'$ . Uma estimativa intuitiva de  $D_{hh'}$  e dada por

$$\hat{D}_{hh'} = (\bar{Y}_{Th} - \bar{Y}_{Rh}) - (\bar{Y}_{Th'} - \bar{Y}_{Rh'}). \quad \text{(Equação 4)}$$

Pode-se verificar que o valor esperado e variância de  $D_{hh'}$  são dados por

$$\begin{aligned} E(\hat{D}_{hh'}) &= (\mu_{Th} - \mu_R) - (\mu_{Th'} - \mu_R) \\ &= \mu_{Th} - \mu_{Th'}, \end{aligned}$$

e

$$Var(\hat{D}_{hh'}) = \frac{1}{2} \left[ \left( \frac{1}{n_{h1}} + \frac{1}{n_{h2}} \right) + \left( \frac{1}{n_{h'1}} + \frac{1}{n_{h'2}} \right) \right] \sigma_e^2,$$

Portanto,  $\hat{D}_{hh'}$  é um estimador não viciado de  $D_{hh'}$ . Assim, o intervalo de confiança  $(1 - 2\alpha) \times 100\%$  para  $\mu_{Th} - \mu_{Th'}$  pode ser obtido do seguinte modo

$$D_{hh'} \pm t \left( \alpha, \sum_{h=1}^H (n_{h1} + n_{h2} - 2) \right) \sqrt{\hat{V}ar(\hat{D}_{hh'})}, \quad \text{(Equação 5)}$$

onde

$$\hat{V}ar(\hat{D}_{hh'}) = \frac{1}{2} \left[ \left( \frac{1}{n_{h1}} + \frac{1}{n_{h2}} \right) + \left( \frac{1}{n_{h'1}} + \frac{1}{n_{h'2}} \right) \right] \hat{\sigma}_e^2. \quad \text{(Equação 6)}$$

Chow & Liu (1997) recomendam que  $\hat{\sigma}_e^2$  seja usado porque foi obtido baseado em todos os estudos, em vez dos estudos h e h' sozinho. Para determinados medicamentos genéricos do mesmo medicamento referência, o intervalo de confiança acima pode ser aplicado para avaliar se eles são bioequivalentes, conseqüentemente, para determinar se eles podem ser utilizados intercambiavelmente.

## **5 RESULTADOS**

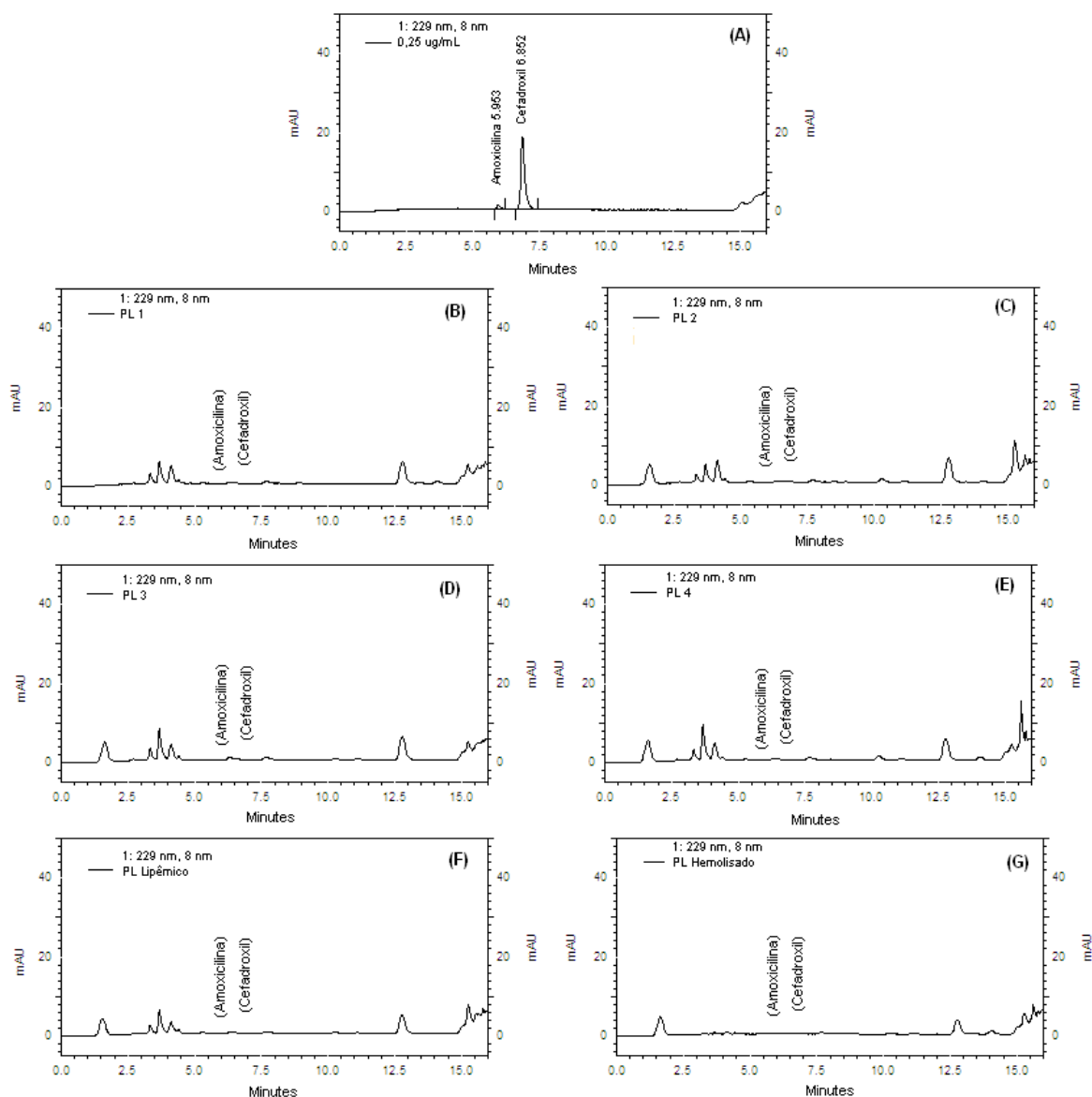
---

## **5.1 DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DO MÉTODO BIOANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE AMOXICILINA EM PLASMA HUMANO**

O método desenvolvido para quantificação de amoxicilina em amostras de plasma apresentou especificidade, recuperação, limite de quantificação, linearidade, precisão, exatidão e estabilidade dentro dos limites estabelecidos (Brasil, 2003c).

### **5.1.1 ESPECIFICIDADE**

O método desenvolvido demonstrou-se específico para amoxicilina e cefadroxil (padrão interno), obtendo-se boa separação destes entre si e dos componentes do plasma normal, lipêmico ou hemolisado, com tempos de retenção de 5,9 e 6,8 minutos respectivamente (Figura 3).



**Figura 3** Cromatogramas referentes as amostras de: (A) solução de 0,25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de amoxicilina adicionada de padrão interno; (B, C, D e E) plasmas brancos obtidos de voluntários sadios antes da administração oral de 500 mg de amoxicilina; (F) plasma branco lipêmico e (G) plasma branco hemolisado

### 5.1.2 RECUPERAÇÃO

A recuperação média do processo de purificação utilizado para quantificação de amoxicilina em amostras de plasma foi de 78,41% para amoxicilina (analito) e 70,38% para cefadroxil (padrão-interno) com precisão e exatidão dentro dos limites especificados, conforme detalhado na Tabela 1.

**Tabela 1** Recuperação média de processo de purificação das amostras de plasma para amoxicilina e cefadroxil. Cada valor representa a média de seis determinações

Amostra de plasma de controle de qualidade	Concentração de amoxicilina (analito)	Recuperação	
		Amoxicilina (analito)	Cefadroxil (padrão-interno)
<b>CQB</b>	0,75 µg/mL	88,35 %	71,18 %
<b>CQM</b>	6,0 µg/mL	79,41 %	69,56 %
<b>CQA</b>	12,0 µg/mL	67,48 %	70,40 %
<b>Média</b>		78,41%	70,38%

### 5.1.3 LIMITE DE DETECÇÃO

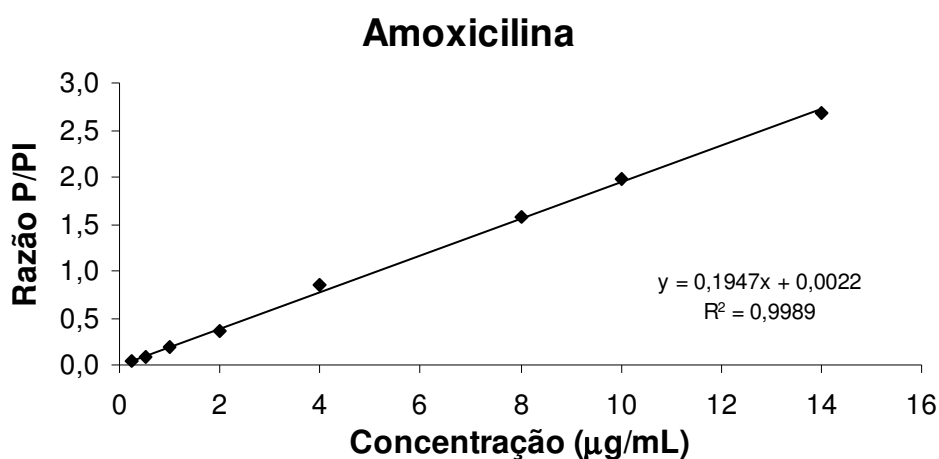
O limite de detecção do método foi 0,125 µg/mL. Nesta concentração pode-se identificar o sinal da amoxicilina sem precisão e exatidão aceitáveis.

### 5.1.4 LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO

O limite de quantificação do método foi 0,25 µg/mL, com precisão e exatidão de 10,54 % e 88,53 %, respectivamente.

### 5.1.5 LINEARIDADE

O método mostrou-se linear entre as concentrações de 0,25 µg/mL a 14 µg/mL. A Figura 5.2 apresenta a reta de calibração e a Tabela 2 apresenta os parâmetros relativos à média de seis retas de calibração.



**Figura 4** Reta de calibração da amoxicilina em plasma na faixa de concentração de 0,25 µg/mL a 14 µg/mL. Cada valor representa uma média de seis determinações

**Tabela 2** Parâmetros relativos a reta de calibração do método bioanalítico para quantificação de amoxicilina em amostras de plasma por cromatografia líquida de alta eficiência na faixa de concentração de 0,25 µg/mL a 14 µg/mL

Parâmetro	Valor
Inclinação (a)	0,1947
Intercepto (b)	0,0022
Coefficiente de determinação ( $r^2$ )	0,9989

### 5.1.6 PRECISÃO

A precisão variou entre 1,73 e 2,24 % para amostras analisadas no mesmo dia (intra-dia) e entre 7,05 e 11,94 % para amostras analisadas em dias diferentes (inter-dias), conforme apresentado na Tabela 3.

**Tabela 3** Precisão intra-dia e inter-dias do método bioanalítico para quantificação de amoxicilina em amostras de plasma por cromatografia líquida de alta eficiência. Cada valor representa a média de seis determinações para precisão intra-dia e dezoito determinações para inter-dias

Amostra de plasma de controle de qualidade	Concentração de amoxicilina (analito)	Precisão(%)	
		Intra-dia	Inter-dias
CQB	0,75 µg/mL	1,73	7,36
CQM	6,0 µg/mL	2,12	7,05
CQA	12,0 µg/mL	2,24	11,94

### 5.1.7 EXATIDÃO

A exatidão variou entre 87,27 e 98,61 % para amostras analisadas no mesmo dia (intra-dia) e entre 97,34 e 101,17 % para amostras analisadas em dias diferentes (inter-dias), conforme apresentado na Tabela 4.



**Tabela 4** Exatidão intra-dia e inter-dias do método bioanalítico para quantificação de amoxicilina em amostras de plasma por cromatografia líquida de alta eficiência. Cada valor representa a média de seis determinações para exatidão intra-dia e dezoito determinações para inter-dias

Amostra de plasma de controle de qualidade	Concentração de amoxicilina (analito)	Exatidão(%)	
		Intra-dia	Inter-dias
<b>CQB</b>	0,75 µg/mL	98,61	101,17
<b>CQM</b>	6,0 µg/mL	96,43	100,68
<b>CQA</b>	12,0 µg/mL	87,27	97,34

#### 5.1.8 ESTABILIDADE

As amostras de plasma de controle de qualidade foram preparadas em quantidade suficiente para avaliar os parâmetros da estabilidade e validar todas as corridas analíticas dos voluntários. Imediatamente após o preparo estas amostras foram analisadas (tempo 0 horas) e os valores obtidos foram empregados como valores de referência para avaliação da estabilidade em ciclo de congelamento e descongelamento, curta duração, pós-processamento e longa duração.

##### 5.1.8.1 ESTABILIDADE EM CICLOS DE CONGELAMENTO E DESCONGELAMENTO

As amostras de plasma de controle de qualidade mantiveram-se estáveis por até três ciclos de congelamento a - 80°C e descongelamento à temperatura ambiente. Os resultados obtidos durante cada ciclo de congelamento e descongelamento foram comparados com os de amostras recém-preparadas (tempo 0 horas), admitiram-se desvios entre  $\pm 15\%$  (Tabelas 5, 6 e 7).

**Tabela 5** Estabilidade de amoxicilina em amostras de plasma de controle de qualidade analisadas imediatamente após o preparo (tempo 0 horas) e após um ciclo de congelamento/descongelamento (ciclo 1). Cada resultado representa a média de três determinações

Amostra de plasma de CQ	Conc. nominal ( $\mu\text{g/mL}$ )	Amostras recém-preparadas (Tempo 0 horas)			Ciclo 1			Desvio (%)
		Conc. det. ( $\mu\text{g/mL}$ )	Precisão (%)	Exatidão (%)	Conc. det. ( $\mu\text{g/mL}$ )	Precisão (%)	Exatidão (%)	
CQB	0,75	0,75	0,93	99,45	0,81	1,25	108,51	9,11
CQM	6,0	6,09	0,35	101,52	6,73	0,93	112,24	10,56
CQA	12,0	10,41	1,53	86,75	11,50	4,25	95,82	10,45

**Tabela 6** Estabilidade de amoxicilina em amostras de plasma de controle de qualidade analisadas imediatamente após o preparo (tempo 0 horas) e após dois ciclos de congelamento/descongelamento (ciclo 2). Cada resultado representa a média de três determinações

Amostra de plasma de CQ	Conc. nominal ( $\mu\text{g/mL}$ )	Amostras recém-preparadas (Tempo 0 horas)			Ciclo 2			Desvio (%)
		Conc. det. ( $\mu\text{g/mL}$ )	Precisão (%)	Exatidão (%)	Conc. det. ( $\mu\text{g/mL}$ )	Precisão (%)	Exatidão (%)	
CQB	0,75	0,75	0,93	99,45	0,72	2,74	96,33	-3,13
CQM	6,0	6,09	0,35	101,52	5,54	2,16	92,27	-9,11
CQA	12,0	10,41	1,53	86,75	10,33	1,93	86,12	-0,73

**Tabela 7** Estabilidade de amoxicilina em amostras de plasma de controle de qualidade analisadas imediatamente após o preparo (tempo 0 horas) e após três ciclos de congelamento/descongelamento (ciclo 3). Cada resultado representa a média de três determinações

Amostra de plasma de CQ	Conc. nominal (µg/mL)	Amostras recém-preparadas (Tempo 0 horas)			Ciclo 3			Desvio (%)
		Conc. det. (µg/mL)	Precisão (%)	Exatidão (%)	Conc. det. (µg/mL)	Precisão (%)	Exatidão (%)	
CQB	0,75	0,75	0,93	99,45	0,72	3,02	96,56	-2,90
CQM	6,0	6,09	0,35	101,52	5,77	1,05	96,19	-5,25
CQA	12,0	10,41	1,53	86,75	10,02	5,02	85,86	-1,04

#### 5.1.8.2 ESTABILIDADE DE CURTA DURAÇÃO

A estabilidade de curta duração foi avaliada mantendo-se amostras de plasma de controle de qualidade descongeladas e mantidas à temperatura ambiente por 4 horas. Após este período as amostras foram processadas e analisadas. Os resultados obtidos foram comparados aos das amostras recém-preparadas (tempo 0 horas), admitiram-se desvios entre  $\pm 15\%$  (Tabela 8).

**Tabela 8** Estabilidade de amoxicilina em amostras de plasma de controle de qualidade submetidas ao processo de purificação imediatamente após o preparo (tempo 0 horas) e submetidas ao processo de purificação 4 horas após o descongelamento (tempo 4 horas). Cada resultado representa a média de três determinações

Amostra de plasma de CQ	Conc. nominal ( $\mu\text{g/mL}$ )	Amostras recém-preparadas (Tempo 0 horas)			Estabilidade de curta (Tempo 4 horas)			Desvio (%)
		Conc. det. ( $\mu\text{g/mL}$ )	Precisão (%)	Exatidão (%)	Conc. det. ( $\mu\text{g/mL}$ )	Precisão (%)	Exatidão (%)	
CQB	0,75	0,75	0,93	99,45	0,69	0,73	92,56	-6,92
CQM	6,0	6,09	0,35	101,52	6,18	3,56	102,92	1,38
CQA	12,0	10,41	1,53	86,75	11,54	1,85	96,14	10,81

### 5.1.8.3 ESTABILIDADE PÓS-PROCESSAMENTO

A estabilidade pós-processamento foi determinada por meio da comparação dos resultados de análises de amostras de plasma de controle de qualidade submetidas ao processo de purificação e mantidas à temperatura de 4°C antes do início da análise cromatográfica por 24 horas (tempo 24 horas) com os resultados de amostras submetidas à análise cromatográfica imediatamente após o processo de purificação (tempo 0 horas). Admitiram-se desvios entre  $\pm 15\%$  (Tabela 9).

**Tabela 9** Estabilidade de amoxicilina em amostras de plasma de controle de qualidade analisadas imediatamente após o processo de purificação (tempo 0 horas) e 24 horas após o processo de purificação (tempo 24 horas). Cada resultado representa a média de três determinações

Amostra de plasma de CQ	Conc. nominal ( $\mu\text{g/mL}$ )	Amostras recém-preparadas (Tempo 0 horas)			Estabilidade de curta (Tempo 24 horas)			Desvio (%)
		Conc. det. ( $\mu\text{g/mL}$ )	Precisão (%)	Exatidão (%)	Conc. det. ( $\mu\text{g/mL}$ )	Precisão (%)	Exatidão (%)	
CQB	0,75	0,75	0,93	99,45	0,78	2,08	104,04	3,81
CQM	6,0	6,09	0,35	101,52	6,54	1,37	109,01	7,38
CQA	12,0	10,41	1,53	86,75	10,81	1,41	90,10	3,86

#### 5.1.8.4 ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO

As amostras de plasma de controle de qualidade e amostras de plasma de voluntários que receberam amoxicilina mantiveram-se estáveis por, pelo menos, 60 dias a  $-80^{\circ}\text{C}$ . Os resultados obtidos foram comparados aos das amostras recém-preparadas (tempo 0 horas); admitiram-se desvios entre  $\pm 15\%$  (Tabela 10).

**Tabela 10** Estabilidade de amoxicilina em amostras de plasma de controle de qualidade submetidas ao processo de purificação imediatamente após o preparo (tempo 0 horas) e submetidas ao processo de purificação após 60 dias de congelamento a  $-80^{\circ}\text{C}$  (60 dias). Cada resultado representa a média de três determinações

Amostra de plasma de CQ	Conc. nominal ( $\mu\text{g/mL}$ )	Amostras recém-preparadas (Tempo 0 horas)			Estabilidade de longa (60 dias)			Desvio (%)
		Conc. det. ( $\mu\text{g/mL}$ )	Precisão (%)	Exatidão (%)	Conc. det. ( $\mu\text{g/mL}$ )	Precisão (%)	Exatidão (%)	
CQB	0,75	0,75	0,93	99,45	0,72	0,45	95,50	-3,97
CQM	6,0	6,09	0,35	101,52	5,76	3,87	95,93	-5,50
CQA	12,0	10,41	1,53	86,75	11,53	1,79	96,11	10,78

#### 5.1.8.5 ESTABILIDADE DAS SOLUÇÕES PADRÃO

As soluções padrão de amoxicilina e de cefadroxil mantiveram-se estáveis após 6 horas de seu preparo, à temperatura ambiente, e durante toda a etapa analítica, 22 dias a  $4^{\circ}\text{C}$ . Os resultados obtidos apresentaram-se dentro dos limites especificados, com desvio médio de  $-3,18\%$  para o amoxicilina e de  $-2,69\%$  para o cefadroxil após 6 horas de seu preparo e desvio médio  $-9,75\%$  para o amoxicilina e de  $-10,44\%$  para o cefadroxil durante a análise dos voluntários.

#### 5.2 QUANTIFICAÇÃO DE AMOXICILINA EM AMOSTRAS DE PLASMA DE VOLUNTÁRIOS

As amostras de plasma provenientes dos estudos clínicos 1, 2 e 3 contendo amoxicilina foram analisadas dentro dos períodos de tempo definidos

para a estabilidade das amostras e nas condições determinadas na validação do método.

Os sinais cromatográficos foram integrados automaticamente pelo programa do sistema cromatográfico – Shimadzu Class-VP®, version 5.032. Para integração foram utilizados os valores de 2 para “Width” e 5000 para “slope”.

### **5.3 ESTUDO CLÍNICO 1: AVALIAÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE RELATIVA ENTRE OS PRODUTOS AMOXIL® (REFERÊNCIA) E IQUEGO AMOXICILINA (TESTE)**

#### **5.3.1 CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS MÉDIAS DE AMOXICILINA**

As concentrações plasmáticas médias de amoxicilina após administração dos produtos referência e teste a 25 voluntários sadios estão apresentadas na Tabela 11.

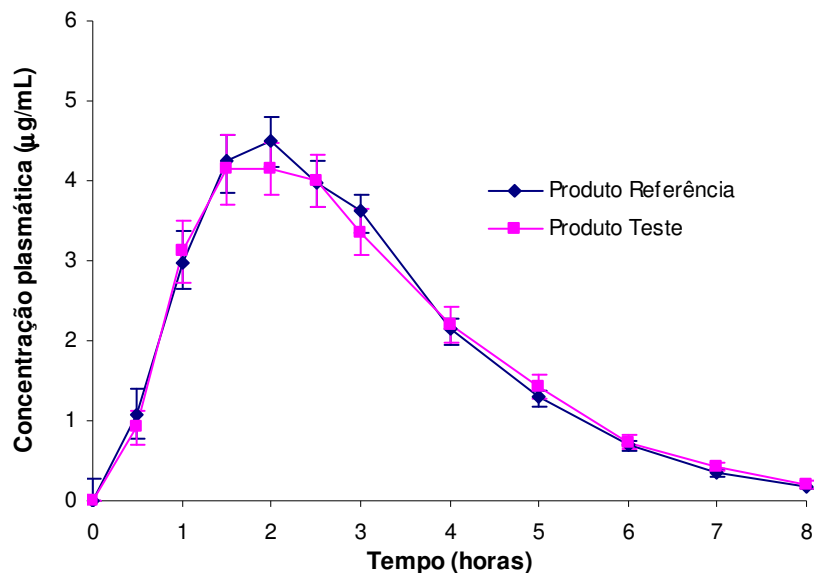
**Tabela 11** Concentrações plasmáticas médias de amoxicilina obtidas após administração do produto referência (Amoxil®) e teste (IQUEGO amoxicilina) a 25 voluntários sadios. DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação; NQ = não quantificado

TEMPO (h)	CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA MÉDIA ( $\mu\text{g/mL}$ )					
	AMOXIL (PRODUTO REFERÊNCIA)			IQUEGO AMOXICILINA (PRODUTO TESTE)		
	MÉDIA	D.P.	CV (%)	MÉDIA	D.P.	CV (%)
0,0	NQ	...	...	NQ	...	...
0,5	1,07	1,41	131,56	0,92	1,04	112,92
1,0	2,97	1,61	54,14	3,12	1,94	62,24
1,5	4,26	2,07	48,61	4,14	2,19	52,89
2,0	4,50	1,64	36,50	4,14	1,65	39,77
2,5	3,98	1,49	37,46	4,00	1,59	39,66
3,0	3,62	1,31	36,08	3,36	1,45	43,25
4,0	2,15	0,97	45,04	2,20	1,11	50,74
5,0	1,30	0,61	46,84	1,43	0,80	55,88
6,0	0,70	0,40	57,06	0,74	0,47	63,63
7,0	0,35	0,25	71,96	0,43	0,30	70,53
8,0	0,18	0,19	103,08	0,20	0,19	96,45



### 5.3.2 CURVAS MÉDIAS DE DECAIMENTO PLASMÁTICO *VERSUS* TEMPO

As curvas médias de decaimento plasmático referentes aos produtos referência e teste estão apresentadas na Figura 5.



**Figura 5** Curvas médias de concentração plasmática de amoxicilina em função do tempo obtidas após administração dos produtos referência (Amoxil®) e teste (IUEGO amoxicilina) a 25 voluntários sadios. As barras verticais representam o erro padrão da média (EPM)

### 5.3.3 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS

As Tabelas 12 e 13 apresentam os parâmetros farmacocinéticos  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $t_{(1/2)\beta}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$  e a relação percentual entre os valores de  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$  para amoxicilina, obtidos após administração dos produtos referência (Amoxil®) e teste (IUEGO amoxicilina), respectivamente, aos 25 voluntários sadios.

**Tabela 12** Parâmetros farmacocinéticos para amoxicilina obtidas após administração do produto referência (Amoxil®) a 25 voluntários. DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação

AMOXIL® (PRODUTO REFERÊNCIA)						
Voluntários	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>(1/2)β</sub> (h)	ASC <sub>0-t</sub> (µg·h/mL)	ASC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	%
1	4,41	1,50	1,63	14,74	15,58	94,63
2	6,99	2,50	1,76	20,72	21,73	95,33
3	3,12	3,00	0,97	12,87	13,25	97,10
4	5,96	2,50	1,11	21,20	21,78	97,34
5	8,93	1,50	1,09	16,44	16,93	97,12
6	4,68	3,00	0,78	12,71	13,06	97,32
7	4,89	1,00	1,34	13,87	14,76	93,96
8	7,56	1,50	1,03	17,21	17,75	96,98
9	3,28	2,50	1,47	10,77	11,32	95,19
10	3,94	1,00	1,32	12,29	12,91	95,26
11	8,08	1,50	2,33	19,96	20,88	95,63
12	5,54	2,00	1,22	18,64	19,49	95,66
13	3,05	2,00	1,37	10,28	11,06	92,96
14	5,75	2,00	1,61	15,32	16,04	95,56
15	3,92	3,00	1,44	14,39	15,12	95,23
16	5,45	1,00	0,99	16,06	16,74	95,90
17	6,82	1,50	1,46	17,22	18,07	95,34
18	5,38	2,50	0,98	16,76	17,14	97,78
19	5,31	2,50	1,04	17,35	17,85	97,18
20	2,90	1,00	1,45	6,61	7,67	86,27
21	6,62	1,50	1,59	20,56	21,55	95,40
22	6,37	3,00	0,93	22,23	22,70	97,92
23	4,51	2,50	2,87	16,32	18,65	87,49
24	4,98	1,50	1,34	13,38	13,99	95,64
25	5,78	0,50	0,95	11,94	12,54	95,17
<b>Média</b>	5,37	1,92	1,36	15,59	16,34	95,17
<b>D.P</b>	1,59	0,75	0,46	3,81	3,85	2,77
<b>C.V. (%)</b>	29,55	38,83	33,79	24,42	23,55	2,92

**Tabela 13** Parâmetros farmacocinéticos para amoxicilina obtidas após administração do produto teste (IQUEGO amoxicilina) a 25 voluntários. DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação

IQUEGO AMOXICILINA (PRODUTO TESTE)						
Voluntários	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$ASC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	%
1	5,68	1,50	1,27	18,78	19,41	96,75
2	7,60	2,50	1,47	24,10	24,83	97,05
3	2,97	2,00	1,24	13,61	14,53	93,66
4	5,75	2,50	1,10	19,39	19,92	97,37
5	8,29	1,50	1,17	15,28	15,93	95,91
6	3,39	4,00	1,14	12,98	13,66	94,98
7	6,00	2,00	0,92	13,83	14,29	96,80
8	7,54	1,50	0,95	17,88	18,37	97,37
9	2,40	2,50	1,32	8,15	8,69	93,81
10	3,53	1,50	2,66	8,67	9,72	89,15
11	7,75	3,00	1,16	18,05	18,50	97,54
12	5,20	4,00	1,07	24,01	24,89	96,44
13	3,01	2,00	1,00	10,92	11,39	95,83
14	6,71	2,50	1,93	14,99	16,01	93,60
15	2,42	3,00	1,45	10,19	10,89	93,57
16	7,03	1,50	1,06	17,77	18,23	97,47
17	5,52	2,00	1,50	16,99	17,64	96,29
18	6,39	1,00	1,26	16,72	17,18	97,35
19	4,75	2,00	1,15	14,01	14,59	96,02
20	2,72	1,50	0,80	7,07	7,44	95,04
21	4,19	2,50	1,40	15,43	16,10	95,85
22	8,14	1,00	1,45	25,36	26,08	97,26
23	5,01	2,00	3,15	15,59	17,11	91,10
24	5,26	1,00	0,97	15,43	15,80	97,67
25	5,25	2,00	1,52	12,07	13,86	87,12
<b>Média</b>	5,30	2,10	1,36	15,49	16,20	95,24
<b>D.P</b>	1,86	0,80	0,53	4,74	4,73	2,71
<b>C.V. (%)</b>	35,07	38,27	38,68	30,58	29,20	2,85

### 5.3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As Tabelas 14, 15 e 16 apresentam, respectivamente, os resultados de ANOVA para  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-inf}$ , incluindo fonte de variação, grau de liberdade, soma dos quadrados, quadrado médio, valor de estatística F e resíduo.

**Tabela 14** Resultado da análise de variância (ANOVA) para avaliação dos efeitos de produto, grupo, período e voluntário dentro do grupo em relação ao parâmetro  $C_{max}$ , transformado em escala logarítmica, obtido após administração dos produtos referência (Amoxil<sup>®</sup>) e teste (IQUEGO amoxicilina) a 25 voluntários sadios

Fonte	Graus de liberdade	Soma dos quadrados	Quadrado médio	F	p
<b>Produto</b>	1	0,0168	0,0168	0,7662	0,3905
<b>Grupo</b>	1	0,0254	0,0254	0,1087	0,7477
<b>Período</b>	1	0,0004	0,0004	0,0162	0,8999
<b>Voluntário (Grupo)</b>	23	5,3723	0,2336		
<b>Resíduo</b>	23	0,5053	0,0220		

**Tabela 15** Resultado da análise de variância (ANOVA) para avaliação dos efeitos de produto, grupo, período e voluntário dentro do grupo em relação ao parâmetro  $ASC_{0-t}$ , transformado em escala logarítmica, obtido após administração dos produtos referência (Amoxil<sup>®</sup>) e teste (IQUEGO amoxicilina) a 25 voluntários sadios

Fonte	Graus de liberdade	Soma dos quadrados	Quadrado médio	F	p
Produto	1	0,0060	0,0060	0,4163	0,5252
Grupo	1	0,0005	0,0005	0,0029	0,9577
Período	1	0,0000	0,0000	0,0028	0,9582
Voluntário (Grupo)	23	3,9847	0,1732		
Resíduo	23	0,3342	0,0145		

**Tabela 16** Resultado da análise de variância (ANOVA) para avaliação dos efeitos de produto, grupo, período e voluntário dentro do grupo em relação ao parâmetro  $ASC_{0-\infty}$ , transformado em escala logarítmica, obtido após administração dos produtos referência (Amoxil<sup>®</sup>) e teste (IQUEGO amoxicilina) a 25 voluntários sadios

Fonte	Graus de liberdade	Soma dos quadrados	Quadrado médio	F	p
Produto	1	0,0067	0,0067	0,5251	0,4760
Grupo	1	0,0019	0,0019	0,0119	0,9141
Período	1	0,0026	0,0026	0,2012	0,6579
Voluntário (Grupo)	23	3,5982	0,1564		
Resíduo	23	0,2956	0,0129		

Os valores-p do efeito de grupo (seqüência) para  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$  foram 0,7477, 0,9577 e 0,9141, respectivamente. Todos os valores foram maiores que 0,10, indicando que não existe efeito significativo de grupo.

Os valores-p do efeito de período para  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$  foram 0,8999, 0,9582 e 0,6579, respectivamente. Todos os valores foram maiores que 0,05, indicando que não existe efeito significativo de período.

O valor-p do efeito de produto para  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$  foram 0,3905, 0,5252, e 0,4760, respectivamente. Todos os valores foram maiores que 0,05, indicando que não existe diferença significativa entre os produtos Teste e Referência.

#### **5.3.4.1 PODER DO TESTE E INTERVALO DE CONFIANÇA 90%**

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

Intervalo de confiança 90% (IC 90%) é definido como um intervalo sobre o valor estimado que garante 90% de certeza que este intervalo contém o verdadeiro valor.

Os parâmetros  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$  foram analisados na escala logarítmica para testar a bioequivalência do produto Teste e Referência. A bioequivalência é confirmada quando IC 90% está dentro do intervalo de 80 - 125%. IC 90% para  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$  estão apresentados na Tabela 17.

**Tabela 17** Intervalos de confiança 90% (IC 90 %) para as relações entre os parâmetros  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$  obtidos após administração dos produtos teste (IQUIGO amoxicilina) e referência (Amoxil®) a 25 voluntários sadios

Parâmetro	CV intra(%)	Poder(%)	Razão (t/r)	IC 90 % (t/r)
$C_{max}$	15%	99,83	0,9639	89,7 – 103,6 %
$ASC_{0-t}$	12%	99,99	0,9782	92,3 – 103,7 %
$ASC_{0-inf}$	11%	100	0,9770	92,5 – 103,2 %

Baseado nos resultados apresentados na Tabela 17, todos os valores de IC estão dentro dos limites de 80% - 125% e todos resultados de poder do teste estatístico foram maiores que 80%.

#### 5.4 ESTUDO CLÍNICO 2: AVALIAÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE RELATIVA ENTRE OS PRODUTOS AMOXIL® (REFERÊNCIA) E HICONCIL® (TESTE)

##### 5.4.1 ENSAIO CLÍNICO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA RELATIVO AO ESTUDO CLÍNICO 2

No estudo clínico 2, o voluntário 11 foi excluído do estudo após apresentar quadro de síncope antes da administração do medicamento na Fase 2 do estudo.

##### 5.4.2 CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS MÉDIAS DE AMOXICILINA

As concentrações plasmáticas médias de amoxicilina após administração dos produtos referência e teste a 25 voluntários sadios estão apresentadas na Tabela 18.

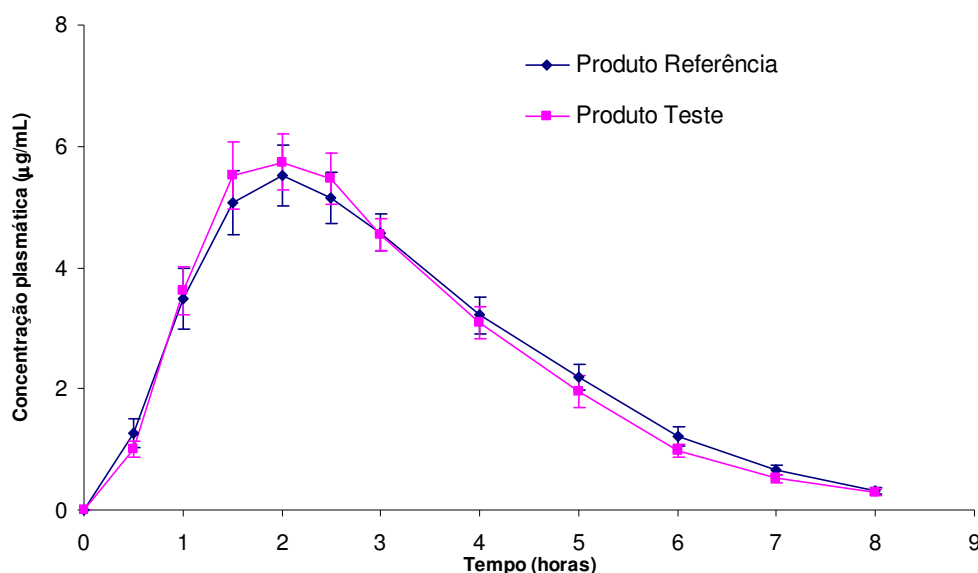
**Tabela 18** Concentrações plasmáticas médias de amoxicilina obtidas após administração do produto referência (Amoxil®) e teste (Hiconcil®) a 25 voluntários sadios. DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação; NQ = não quantificado

TEMPO (h)	CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA MÉDIA ( $\mu\text{g/mL}$ )					
	AMOXIL (PRODUTO REFERÊNCIA)			HICONCIL® (PRODUTO TESTE)		
	MÉDIA	D.P.	CV (%)	MÉDIA	D.P.	CV (%)
0,0	NQ	...	...	NQ	...	...
0,5	1,26	1,19	94,17	1,00	0,71	71,04
1,0	3,49	2,51	71,97	3,62	2,02	55,89
1,5	5,06	2,64	52,28	5,51	2,80	50,71
2,0	5,52	2,51	45,55	5,73	2,33	40,62
2,5	5,14	2,14	41,63	5,46	2,10	38,56
3,0	4,58	1,52	33,31	4,55	1,34	29,35
4,0	3,21	1,57	48,93	3,09	1,33	42,98
5,0	2,19	1,12	51,03	1,96	1,32	67,40
6,0	1,21	0,81	67,15	0,99	0,54	54,77
7,0	0,66	0,41	62,30	0,53	0,34	64,20
8,0	0,31	0,26	81,81	0,29	0,26	88,23



### 5.4.3 CURVAS MÉDIAS DE DECAIMENTO PLASMÁTICO *VERSUS* TEMPO

As curvas médias de decaimento plasmático referentes aos produtos referência e teste estão apresentadas na Figura 6.



**Figura 6** Curvas médias de concentração plasmática de amoxicilina em função do tempo obtidas após administração dos produtos referência (Amoxil®) e teste (Hiconcil®) a 25 voluntários sadios. As barras verticais representam o erro padrão da média (EPM)

### 5.4.4 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS

As Tabelas 19 e 20 apresentam os parâmetros farmacocinéticos  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $t_{(1/2)el}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$  e a relação percentual entre os valores de  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$  para amoxicilina, obtidos após administração dos produtos referência (Amoxil®) e teste (Hiconcil®), respectivamente, aos 25 voluntários sadios.

**Tabela 19** Parâmetros farmacocinéticos para amoxicilina obtidas após administração do produto referência (Amoxil®) a 25 voluntários. DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação

AMOXIL® (PRODUTO REFERÊNCIA)						
Voluntários	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>(1/2)β</sub> (h)	ASC <sub>0-t</sub> (µg·h/mL)	ASC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	%
1	6,47	1,50	1,54	23,62	25,24	93,58
2	5,49	1,50	1,40	22,12	23,15	95,54
3	3,98	1,50	1,22	15,10	15,74	95,94
4	11,94	2,50	0,80	41,06	41,88	98,03
5	9,57	1,50	1,13	23,50	23,94	98,13
6	11,61	1,50	0,89	27,28	27,65	98,66
7	7,80	1,50	1,32	23,07	24,07	95,84
8	4,90	2,00	1,13	17,67	18,15	97,40
9	2,84	2,50	1,13	9,26	9,96	93,00
10	5,86	3,00	1,07	15,32	15,71	97,53
12	7,33	2,00	1,00	25,87	26,47	97,73
13	5,12	1,50	0,77	17,14	17,65	97,12
14	3,05	1,00	1,17	12,43	12,93	96,15
15	4,85	2,50	1,15	19,34	20,06	96,39
16	7,90	2,50	1,20	22,32	22,88	97,55
17	7,97	2,00	1,93	21,40	22,23	96,28
18	8,45	4,00	1,21	30,63	32,24	95,01
19	4,97	1,50	1,20	17,02	17,60	96,73
20	6,95	1,00	1,13	22,90	23,34	98,12
21	11,69	1,00	1,02	27,00	27,44	98,39
22	4,58	2,00	1,12	17,48	18,06	96,78
23	3,33	5,00	1,02	16,06	16,97	94,63
24	5,70	2,00	0,92	19,56	20,01	97,78
25	4,25	3,00	0,77	16,72	17,24	96,99
26	7,02	2,00	1,61	22,06	23,11	95,45
<b>Média</b>	6,54	2,08	1,15	21,04	21,75	96,59
<b>D.P</b>	2,62	0,93	0,26	6,45	6,56	1,47
<b>C.V. (%)</b>	40,06	44,80	22,92	30,68	30,19	1,52

**Tabela 20** Parâmetros farmacocinéticos para amoxicilina obtidas após administração do produto teste (Hiconcil®) a 25 voluntários. DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação

Voluntários	HICONCIL® (PRODUTO TESTE)					
	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ ( $\mu\text{gxh/mL}$ )	$ASC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{gxh/mL}$ )	%
1	5,46	1,00	1,99	17,05	18,45	92,43
2	7,47	1,50	1,09	27,29	27,85	98,01
3	6,18	2,00	1,37	18,11	18,71	96,81
4	11,81	1,50	1,23	45,41	47,12	96,36
5	8,58	2,50	1,03	22,90	23,46	97,61
6	11,01	1,50	1,19	24,38	25,46	95,77
7	6,94	3,00	1,30	27,27	28,46	95,80
8	3,67	1,50	1,18	14,77	15,55	94,95
9	3,36	2,00	1,30	10,41	10,96	94,94
10	5,29	2,50	1,35	15,68	16,27	96,36
12	7,33	2,00	1,02	20,28	20,68	98,10
13	2,99	1,50	1,26	11,86	13,02	91,09
14	5,14	2,50	1,75	16,78	18,11	92,66
15	4,87	4,00	1,17	20,75	21,32	97,32
16	7,77	2,50	1,47	22,37	23,47	95,30
17	6,83	1,50	2,34	20,31	21,72	93,52
18	5,31	2,00	1,54	17,46	18,28	95,51
19	6,28	2,50	1,18	20,30	20,99	96,71
20	7,92	2,00	1,02	21,62	22,20	97,42
21	11,30	1,50	1,06	29,61	30,18	98,11
22	4,51	1,50	1,16	19,68	20,28	97,04
23	5,10	3,00	1,07	19,60	20,31	96,48
24	7,67	2,00	0,88	19,61	20,23	96,94
25	3,49	2,50	0,72	13,82	14,09	98,06
26	7,48	2,00	1,56	20,45	21,34	95,85
<b>Média</b>	6,55	2,08	1,29	20,71	21,54	95,97
<b>D.P</b>	2,39	0,66	0,35	6,89	7,04	1,87
<b>C.V. (%)</b>	36,53	31,56	26,94	33,28	32,68	1,95

### 5.4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As Tabelas 21, 22 e 23 apresentam, respectivamente, os resultados de ANOVA separadamente para  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$ , incluindo fonte de variação, grau de liberdade, soma dos quadrados, quadrado médio, valor de F e resíduo.

**Tabela 21** Resultado da análise de variância (ANOVA) para avaliação dos efeitos de produto, grupo, período e voluntário dentro do grupo em relação ao parâmetro  $C_{max}$ , transformado em escala logarítmica, obtido após administração dos produtos referência (Amoxil®) e teste (Hiconcil®) a 25 voluntários sadios

Fonte	Graus de liberdade	Soma dos quadrados	Quadrado médio	F	p
<b>Produto</b>	1	0,0034	0,0034	0,1080	0,7454
<b>Grupo</b>	1	0,2894	0,2894	1,0973	0,3057
<b>Período</b>	1	0,0954	0,0954	2,9943	0,0970
<b>Voluntário (Grupo)</b>	23	6,0660	0,2637		
<b>Resíduo</b>	23	0,7326	0,0319		

**Tabela 22** Resultado da análise de variância (ANOVA) para avaliação dos efeitos de produto, grupo, período e voluntário dentro do grupo em relação ao parâmetro  $ASC_{0-t}$ , transformado em escala logarítmica, obtido após administração dos produtos referência (Amoxil®) e teste (Hiconcil®) a 25 voluntários sadios

Fonte	Graus de liberdade	Soma dos quadrados	Quadrado médio	F	p
<b>Produto</b>	1	0,0037	0,0037	0,1677	0,6859
<b>Grupo</b>	1	0,0613	0,0613	0,3700	0,5490
<b>Período</b>	1	0,0000	0,0000	0,0000	0,9991
<b>Voluntário (Grupo)</b>	23	3,8104	0,1657		
<b>Resíduo</b>	23	0,5104	0,0222		

**Tabela 23** Resultado da análise de variância (ANOVA) para avaliação dos efeitos de produto, grupo, período e voluntário dentro do grupo em relação ao parâmetro  $ASC_{0-\infty}$ , transformado em escala logarítmica, obtido após administração dos produtos referência (Amoxil®) e teste (Hiconcil®) a 25 voluntários sadios

Fonte	Graus de liberdade	Soma dos quadrados	Quadrado médio	F	p
<b>Produto</b>	1	0,0015	0,0015	0,0693	0,7946
<b>Grupo</b>	1	0,0517	0,0517	0,3267	0,5732
<b>Período</b>	1	0,0001	0,0001	0,0056	0,9408
<b>Voluntário (Grupo)</b>	23	3,6426	0,1584		
<b>Resíduo</b>	23	0,4859	0,0211		

Os valores-p do efeito de grupo (seqüência) para  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$  foram 0,3057, 0,5490 e 0,5732, respectivamente. Todos os valores foram maiores que 0,10, indicando que não existe efeito significativo de grupo.

Os valores-p do efeito de período para  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$  foram 0,0970, 0,9991 e 0,9408, respectivamente. Todos os valores foram maiores que 0,05, indicando que não existe efeito significativo de período.

Os valores-p do efeito de produto para  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$  foram 0,7454, 0,6859, e 0,7946, respectivamente. Todos os valores foram maiores que 0,05, indicando que não existe diferença significativa entre os produtos Teste e Referência.

#### 5.4.5.1 PODER DO TESTE E INTERVALO DE CONFIANÇA 90%

Os parâmetros  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$  foram analisados na escala logarítmica para testar a bioequivalência do produto Teste e Referência. A bioequivalência é confirmada quando 90% IC está dentro do intervalo de 80 - 125%. IC 90% para  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$  estão apresentados na Tabela 24.

**Tabela 24** Intervalos de confiança 90% (IC 90 %) para as relações entre os parâmetros  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$  obtidos após administração dos produtos teste (Hiconcil®) e referência (Amoxil®) a 25 voluntários sadios

Parâmetro	CV intra(%)	Poder(%)	Razão(t/r)	IC 90 %(t/r)
$C_{max}$	18	98,62	1,0167	93,2 – 110,9 %
$ASC_{0-t}$	15	99,81	0,9829	91,4 – 105,7 %
$ASC_{0-inf}$	15	99,86	0,9892	92,2 – 106,1 %

Baseado nos resultados apresentados na Tabela 24, todos os valores de IC estão dentro dos limites de 80% - 125% e todos resultados de poder do teste estatístico foram maiores que 80%.

### **5.5 ESTUDO CLÍNICO 3: AVALIAÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE RELATIVA ENTRE OS PRODUTOS AMOXIL® (REFERÊNCIA) E FUNED AMOXICILINA (TESTE)**

#### **5.5.1 ENSAIO CLÍNICO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA RELATIVO AO ESTUDO CLÍNICO 3**

No estudo clínico 3, o voluntário 10 não compareceu para internação na fase 2 e foi excluído do estudo. Neste mesmo estudo foram excluídos os voluntários 2 e 11, durante a etapa analítica, em função da presença de interferente significativo no tempo 0,0h, Fase 1, no mesmo tempo de retenção do analito (amoxicilina). Estas amostras foram reanalisadas e apresentaram os mesmos resultados.

#### **5.5.2 CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS MÉDIAS DE AMOXICILINA**

As concentrações plasmáticas médias de amoxicilina após administração dos produtos referência e teste a 21 voluntários sadios estão apresentados na Tabela 25.

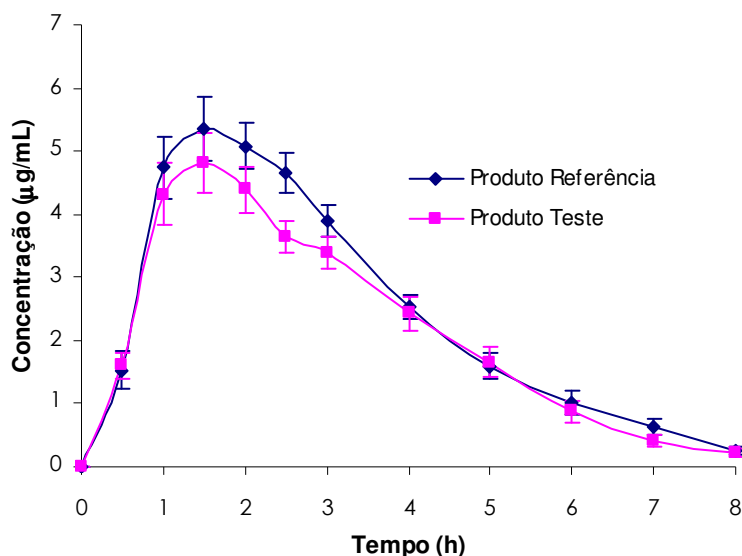
**Tabela 25** Concentrações plasmáticas médias de amoxicilina obtidas após administração do produto referência (Amoxil®) e teste (FUNED amoxicilina) a 21 voluntários sadios. DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação; NQ = não quantificado

TEMPO (h)	CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA MÉDIA (µg/mL)					
	AMOXIL (PRODUTO REFERÊNCIA)			FUNED AMOXICILINA (PRODUTO TESTE)		
	MÉDIA	D.P.	CV (%)	MÉDIA	D.P.	CV (%)
0,0	NQ	.....	.....	NQ	.....	.....
0,5	1,53	1,37	89,34	1,61	0,94	58,36
1,0	4,74	2,31	48,71	4,32	2,30	53,25
1,5	5,35	2,36	44,13	4,80	2,17	45,09
2,0	5,08	1,68	32,98	4,39	1,63	37,22
2,5	4,65	1,44	30,93	3,65	1,17	32,08
3,0	3,90	1,21	30,94	3,39	1,19	35,15
4,0	2,54	0,89	34,83	2,43	1,23	50,63
5,0	1,60	0,89	55,39	1,66	1,10	66,70
6,0	1,02	0,88	86,73	0,87	0,75	85,71
7,0	0,63	0,54	85,27	0,41	0,39	93,24
8,0	0,26	0,32	122,68	0,22	0,24	110,58



### 5.5.3 CURVAS MÉDIAS DE DECAIMENTO PLASMÁTICO *VERSUS* TEMPO

As curvas médias de decaimento plasmático referentes aos produtos referência e teste estão apresentadas na Figura 7.



**Figura 7** Curvas médias de concentração plasmática de amoxicilina em função do tempo obtidas após administração dos produtos referência (Amoxil®) e teste (FUNED amoxicilina) a 21 voluntários sadios. As barras verticais representam o erro padrão da média (EPM)

### 5.5.4 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS

As Tabelas 26 e 27 apresentam os parâmetros farmacocinéticos  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $t_{(1/2)el}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$  e a relação percentual entre os valores de  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$  para amoxicilina, obtidos após administração dos produtos referência (Amoxil®) e teste (FUNED amoxicilina), respectivamente, aos 21 voluntários sadios.

**Tabela 26** Parâmetros farmacocinéticos para amoxicilina obtidas após administração do produto referência (Amoxil®) a 21 voluntários. DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação

<b>AMOXIL ® (PRODUTO REFERÊNCIA)</b>						
<b>Voluntários</b>	<b>C<sub>max</sub></b> <b>(µg/mL)</b>	<b>t<sub>max</sub></b> <b>(h)</b>	<b>t<sub>(1/2)β</sub></b> <b>(h)</b>	<b>ASC<sub>0-t</sub></b> <b>(µgxh/mL)</b>	<b>ASC<sub>0-∞</sub></b> <b>(µgxh/mL)</b>	<b>%</b>
1	5,02	1,50	1,26	13,17	14,02	93,97
3	5,82	2,00	0,85	22,19	22,55	98,37
4	6,20	1,00	1,16	20,38	21,15	96,37
5	4,92	1,00	0,81	15,07	15,44	97,62
6	5,34	1,00	1,07	17,61	18,20	96,77
7	12,43	1,50	0,80	28,96	29,32	98,76
8	5,28	1,00	0,77	15,95	16,35	97,59
9	7,81	1,00	1,10	20,22	22,38	90,34
12	5,15	2,00	1,14	17,76	18,27	97,19
13	4,22	2,50	1,72	10,76	11,38	94,52
14	4,16	5,00	1,02	23,49	25,06	93,73
15	4,44	4,00	1,49	17,66	18,65	94,69
16	5,71	1,00	1,12	16,03	16,46	97,38
17	7,32	2,50	1,40	26,03	27,20	95,70
18	5,63	1,00	0,99	19,89	20,34	97,80
19	8,98	2,50	1,09	23,55	24,06	97,88
20	5,38	1,50	1,16	16,80	17,34	96,85
21	10,50	1,50	1,64	24,26	24,97	97,17
22	4,05	1,50	1,03	19,01	19,78	96,07
23	4,92	2,00	2,13	18,64	21,50	86,70
24	5,81	1,00	1,25	20,29	20,78	97,62
<b>Média</b>	<b>6,15</b>	<b>1,81</b>	<b>1,19</b>	<b>19,41</b>	<b>20,25</b>	<b>95,86</b>
<b>D.P</b>	<b>2,16</b>	<b>1,05</b>	<b>0,33</b>	<b>4,33</b>	<b>4,43</b>	<b>2,87</b>
<b>C.V. (%)</b>	<b>35,18</b>	<b>58,27</b>	<b>28,03</b>	<b>22,31</b>	<b>21,88</b>	<b>3,00</b>

**Tabela 27** Parâmetros farmacocinéticos para amoxicilina obtidas após administração do produto referência (FUNED amoxicilina) a 21 voluntários. DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação

<b>FUNED AMOXICILINA (PRODUTO TESTE)</b>						
<b>Voluntários</b>	<b>C<sub>max</sub></b> <b>(µg/mL)</b>	<b>t<sub>max</sub></b> <b>(h)</b>	<b>t<sub>(1/2)β</sub></b> <b>(h)</b>	<b>ASC<sub>0-t</sub></b> <b>(µgxh/mL)</b>	<b>ASC<sub>0-∞</sub></b> <b>(µgxh/mL)</b>	<b>%</b>
1	9,09	1,00	1,19	19,23	19,76	97,31
3	5,34	2,00	0,92	18,46	19,04	96,97
4	6,47	1,00	1,00	14,87	15,52	95,77
5	3,95	2,00	0,62	10,32	10,86	95,00
6	4,31	2,00	1,25	17,63	18,33	96,16
7	9,28	1,50	1,02	24,52	24,95	98,28
8	5,17	1,00	0,79	13,41	13,80	97,12
9	4,53	1,50	0,92	13,58	14,11	96,19
12	5,53	1,00	1,39	16,04	16,61	96,57
13	3,66	2,00	1,11	9,13	9,82	92,91
14	3,58	1,50	0,58	18,09	18,67	96,90
15	4,17	1,00	1,87	16,46	17,30	95,16
16	4,37	1,50	1,44	14,48	15,06	96,13
17	8,18	1,50	1,53	29,15	30,24	96,41
18	7,28	2,00	1,00	21,46	21,98	97,64
19	4,68	2,00	1,88	15,95	16,84	94,67
20	7,05	1,50	1,47	15,49	16,09	96,30
21	6,23	4,00	0,91	20,94	21,90	95,59
22	3,76	1,50	0,98	17,00	17,55	96,86
23	4,07	5,00	1,17	18,86	19,65	96,02
24	6,10	1,00	2,20	18,69	19,54	95,65
<b>Média</b>	<b>5,56</b>	<b>1,79</b>	<b>1,20</b>	<b>17,32</b>	<b>17,98</b>	<b>96,17</b>
<b>D.P</b>	<b>1,77</b>	<b>0,99</b>	<b>0,42</b>	<b>4,47</b>	<b>4,54</b>	<b>1,16</b>
<b>C.V. (%)</b>	<b>31,77</b>	<b>55,70</b>	<b>34,70</b>	<b>25,80</b>	<b>25,24</b>	<b>1,20</b>

### 5.5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As Tabelas 28, 29 e 30 apresentam, respectivamente, os resultados de ANOVA separadamente para  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$ , incluindo fonte de variação, grau de liberdade, soma dos quadrados, quadrado médio, valor de F e resíduo.

**Tabela 28** Resultado da análise de variância (ANOVA) para avaliação dos efeitos de produto, grupo, período e voluntário dentro do grupo em relação ao parâmetro  $C_{max}$ , transformado em escala logarítmica, obtido após administração dos produtos referência (Amoxil<sup>®</sup>) e teste (FUNED amoxicilina) a 21 voluntários sadios

Fonte	Graus de liberdade	Soma dos quadrados	Quadrado médio	F	p
<b>Produto</b>	1	0,0863	0,0863	2,0177	0,1717
<b>Grupo</b>	1	0,1490	0,1490	1,0799	0,3118
<b>Período</b>	1	0,0162	0,0162	0,3780	0,5460
<b>Voluntário (Grupo)</b>	19	2,6212	0,1380		
<b>Resíduo</b>	19	0,8125	0,0428		

**Tabela 29** Resultado da análise de variância (ANOVA) para avaliação dos efeitos de produto, grupo, período e voluntário dentro do grupo em relação ao parâmetro  $ASC_{0-t}$ , transformado em escala logarítmica, obtido após administração dos produtos referência (Amoxil<sup>®</sup>) e teste (FUNED Amoxicilina) a 21 voluntários sadios

Fonte	Graus de liberdade	Soma dos quadrados	Quadrado médio	F	p
<b>Produto</b>	1	0,1350	0,1350	8,2682	0,0097
<b>Grupo</b>	1	0,0608	0,0608	0,5647	0,4616
<b>Período</b>	1	0,0231	0,0231	1,4133	0,2491
<b>Voluntário (Grupo)</b>	19	2,0449	0,1076		
<b>Resíduo</b>	19	0,3102	0,0163		

**Tabela 30** Resultado da análise de variância (ANOVA) para avaliação dos efeitos de produto, grupo, período e voluntário dentro do grupo em relação ao parâmetro  $ASC_{0-\infty}$ , transformado em escala logarítmica, obtido após administração dos produtos referência (Amoxil) e teste (FUNED Amoxicilina) a 21 voluntários sadios

Fonte	Graus de liberdade	Soma dos quadrados	Quadrado médio	F	p
<b>Produto</b>	1	0,1454	0,1454	9,3108	0,0066
<b>Grupo</b>	1	0,0492	0,0492	0,4746	0,4992
<b>Período</b>	1	0,0182	0,0182	1,1681	0,2933
<b>Voluntário (Grupo)</b>	19	1,9702	0,1037		
<b>Resíduo</b>	19	0,2968	0,0156		

Os valores-p do efeito de grupo (seqüência) para  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$  foram 0,3118, 0,4616 e 0,4992, respectivamente. Todos os valores foram maiores que 0,10, indicando que não existe efeito significativo de grupo.

Os valores-p do efeito de período para  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$  foram 0,5460, 0,2491 e 0,2933, respectivamente. Todos os valores foram maiores que 0,05, indicando que não existe efeito significativo de período.

Os valores-p do efeito de produto para  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$  foram 0,1717, 0,0097 e 0,0066, respectivamente. Para os parâmetros farmacocinéticos  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-inf}$  os valores foram menores que 0,05, indicando que existe diferença entre os produtos Teste e Referência.

#### 5.5.5.1 PODER DO TESTE E INTERVALO DE CONFIANÇA 90%

Os parâmetros  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$  foram analisados na escala logarítmica para testar a bioequivalência do produto Teste e Referência. A bioequivalência é confirmada quando 90% IC está dentro do intervalo de 80 - 125%. IC 90% para  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$  estão apresentados na Tabela 31.

**Tabela 31** Intervalos de confiança 90% (IC 90 %) para as relações entre os parâmetros  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$  obtidos após administração dos produtos teste (FUNED Amoxicilina) e referência (Amoxil<sup>®</sup>) a 21 voluntários sadios

Parâmetro	CV intra(%)	Poder(%)	Razão (t/r)	IC 90 % (t/r)
$C_{max}$	21	91,17	0,9125	81,6 – 102,0 %
$ASC_{0-t}$	13	99,90	0,8918	83,2 – 95,5 %
$ASC_{0-inf}$	12	99,92	0,8870	83,0 – 95,0 %

Baseado nos resultados apresentados na Tabela 31, todos os valores de IC estão dentro dos limites de 80% - 125% e todos resultados de poder do teste estatístico foram maiores que 80%.

## 5.6 AVALIAÇÃO DA INTERCAMBIABILIDADE ENTRE MEDICAMENTOS UTILIZANDO META-ANÁLISE

Para aplicar a metodologia de meta-análise proposta por Chow & Liu (1997) para bioequivalência média, consideramos os três estudos de bioequivalência independentes usando os dados de  $C_{max}$  e  $ASC_{0-t}$  log-transformados. Em cada estudo, foi aplicado o delineamento cruzado, com duas seqüências e dois períodos. O estudo clínico 1 (R1: Amoxil® e T1: IQUEGO amoxicilina), com  $n_{11}=13$  e  $n_{12}=12$ ; estudo clínico 2 (R2: Amoxil® e T2: Hiconcil®) com  $n_{21}=13$  e  $n_{22}=12$  e estudo clínico 3 (R3: Amoxil® e T3: FUNED amoxicilina) com  $n_{31}=12$  e  $n_{32}=9$ .

Os parâmetros farmacocinéticos  $C_{max}$  e ASC dos estudos clínico 1, 2 e 3 estão apresentados nas tabelas 12 e 13; 19 e 20; 26 e 27, respectivamente. O modelo (equação 1), descrito no item “4.3.1 Modelo estatístico”, foi empregado na análise estatística de cada conjunto de dados. Os resultados estão apresentados nas Tabelas 32 e 33 para  $C_{max}$  e ASC respectivamente.

**Tabela 32** Resultado estatístico dos três estudos independentes para  $C_{max}$

	ESTUDO 1	ESTUDO 2	ESTUDO 3
Média do produto Referência*	1,6360	1,8033	1,7572
Média do produto Teste*	1,5993	1,8199	1,6656
MSE*	0,0220	0,0319	0,0428
Razão**	0,9639	1,0167	0,9125
IC 90% limite inferior**	89,7%	93,2%	81,6%
IC 90% limite superior**	103,6%	110,9%	102,0%

\*: escala logarítmica

\*\* : escala original

**Tabela 33** Resultado estatístico dos três estudos independentes para ASC

	ESTUDO 1	ESTUDO 2	ESTUDO 3
Média do produto Referência*	2,7143	3,0041	2,9325
Média do produto Teste*	2,6923	2,9868	2,8180
MSE*	0,0145	0,0222	0,0163
Razão**	0,9782	0,9829	0,8918
IC 90% limite inferior**	92,3%	91,4%	83,2%
IC 90% limite superior**	103,7%	105,7%	95,5%

\*: escala logarítmica

\*\*: escala original

### 5.6.1 APLICAÇÃO DA META-ANÁLISE PARA O PARÂMETRO $C_{max}$

Em primeiro lugar, testamos a homogeneidade entre os três produtos referências usados nos estudos clínicos 1, 2 e 3 para o parâmetro  $C_{max}$ .

As hipóteses a serem testadas são:

$H_0$ : os três produtos referências são homogêneos

$H_a$ : caso contrário

Usando o teste estatístico (equação 3), descrito no item “4.3.2 Método de Chow e Liu para meta-análise” obtemos o valor da estatística  $\chi^2 = 0,37$  que é menor que o valor crítico  $\chi^2(0.05, 2) = 5,999$ . Portanto não rejeitamos a hipótese nula de homogeneidade entre os produtos referência. Como o teste estatístico indica que os três produtos referência são homogêneos, podemos combinar os dados desses três estudos para aplicar meta-análise.



### 5.6.1.1 COMPARAÇÃO ENTRE PRODUTOS REFERÊNCIA E TESTES

A partir da combinação dos dados, uma estimativa combinada da média do produto referência é 1,7306. Se partirmos do princípio de que a média do teste,  $\mu_{Th}$ ,  $h= 1, 2, 3$  são os mesmos para todos  $h$  (isto é,  $\mu_{Th} = \mu_T$ ), então uma estimativa para  $\mu_T - \mu_R$  e seu correspondente intervalo de confiança 90% baseado na combinação dos dados são dados por:

- na escala logarítmica,  $\bar{d} = -0,0033853$ , IC90%=[-0,069152; 0,0011446];
- na escala original, razão = 0,9667, IC90% =[0,933185 e 1,001447].

Baseado no intervalo de confiança 90% combinado para  $\mu_T - \mu_R$ , concluímos bioequivalência entre os produtos teste e referência.

### 5.6.1.2 COMPARAÇÃO ENTRE OS PRODUTOS TESTES

Os resultados da comparação entre os produtos testes, usando as equações 4, 5 e 6, descritas no item “4.3.2 Método de Chow e Liu para meta-análise”, estão apresentados na Tabela 34.

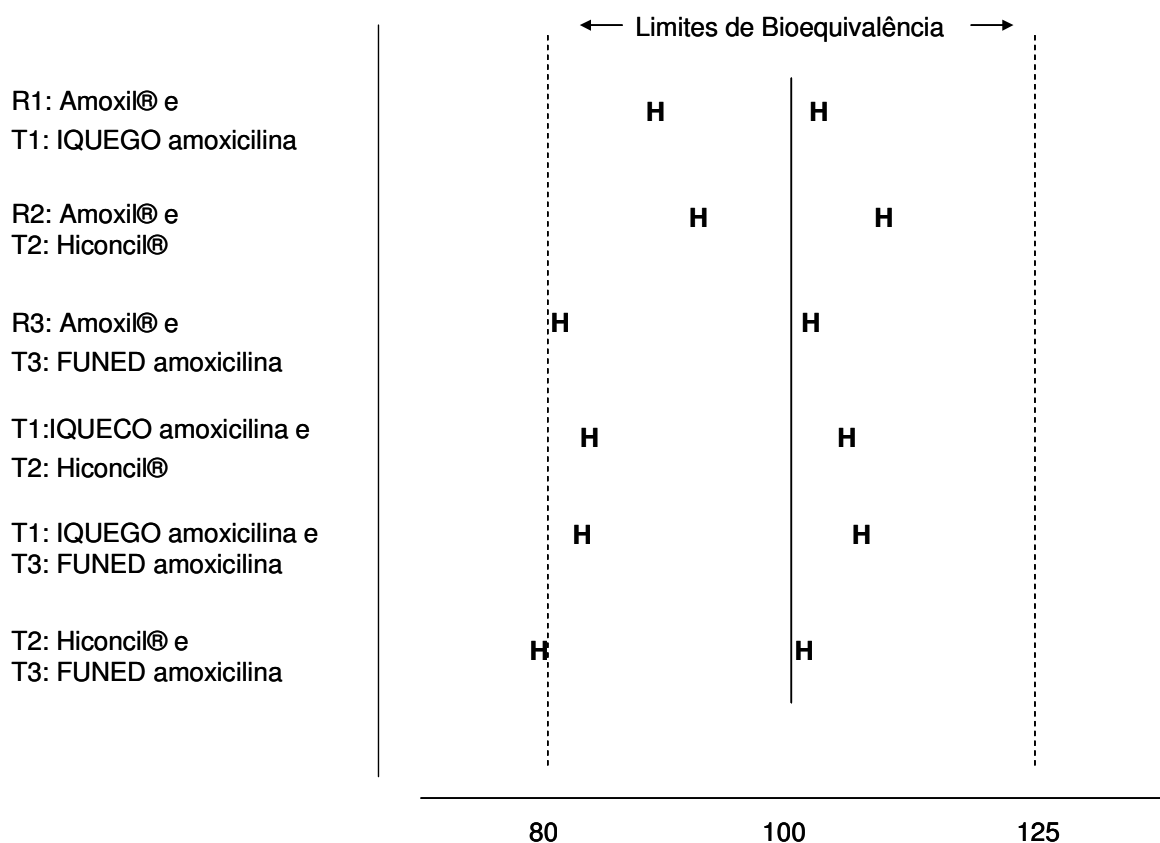
**Tabela 34** Comparação entre os produtos testes

	Teste 1 x Teste 2	Teste 1 x Teste 3	Teste 2 x Teste 3
$\hat{D}^*$	-0,053331	-0,054867	-0,108198
$\hat{Var}(\hat{D})^*$	0,005055	0,005595	0,005595
Razão**	0,948066	0,946611	0,89745
IC 90% limite inferior**	84,2%	83,5%	79,2%
IC 90% limite superior**	106,7%	107,2%	101,7%

\*: escala logarítmica

\*\* : escala original

Os intervalos de confiança 90 % (IC 90 %) para as relação entre o parâmetro farmacocinético  $C_{max}$ , obtidos para os estudos clínicos 1, 2 e 3, bem como a meta-análise do produtos testes 1 (IUEGO amoxicilina) *versus* 2 (Hiconcil®); 1 (IUEGO amoxicilina) *versus* 3 (FUNED amoxicilina) e 2 (Hiconcil®) *versus* 3 (FUNED amoxicilina), são representados na Figura 8.



**Figura 8** Meta-análise para o parâmetro  $C_{max}$  dos estudos de bioequivalência

## 5.6.2 APLICAÇÃO DA META-ANÁLISE PARA O PARÂMETRO ASC

Primeiramente, testamos a homogeneidade entre os três produtos referências usados nos estudos clínicos 1, 2 e 3 para o parâmetro ASC.

As hipóteses a serem testadas são:

$H_0$ : os três produtos referências são homogêneos

$H_a$ : caso contrário

Usando o teste estatístico (3), descrito no item “4.3.2 Método de Chow e Liu para meta-análise” obtemos o valor da estatística  $\chi^2 = 1,1263$  que é menor que o valor crítico  $\chi^2(0.05, 2) = 5,999$ . Portanto não rejeitamos a hipótese nula de homogeneidade entre os produtos referência. Como o teste estatístico indica que os três produtos referência são homogêneos podemos combinar os dados desses três estudos para aplicar meta-análise.

### 5.6.2.1 COMPARAÇÃO ENTRE PRODUTOS REFERÊNCIA E TESTES

A partir da combinação dos dados, uma estimativa combinada da média do produto referência é 2,8806. Se partirmos do princípio de que a média do teste,  $\mu_{Th}$ ,  $h = 1, 2, 3$  são os mesmos para todos  $h$  (isto é,  $\mu_{Th} = \mu_T$ ), então uma estimativa para  $\mu_T - \mu_R$  e seu correspondente intervalo de confiança 90% baseado na combinação dos dados são dados por:

- na escala logarítmica,  $\bar{d} = -0,04734$ , IC90%=[-0,020849; -0,073830]
- na escala original, razão = 0,9538, IC90%=[0,92883; 0,979367].

Baseado no intervalo de confiança 90% combinado para  $\mu_T - \mu_R$ , concluímos bioequivalência entre os produtos teste e referência.

### 5.6.2.2 COMPARAÇÃO ENTRE OS PRODUTOS TESTES

Os resultados da comparação entre os produtos testes, usando as equações 4, 5 e 6, descritas no item “4.3.2 Método de Chow e Liu para meta-análise” estão apresentados na Tabela 35.

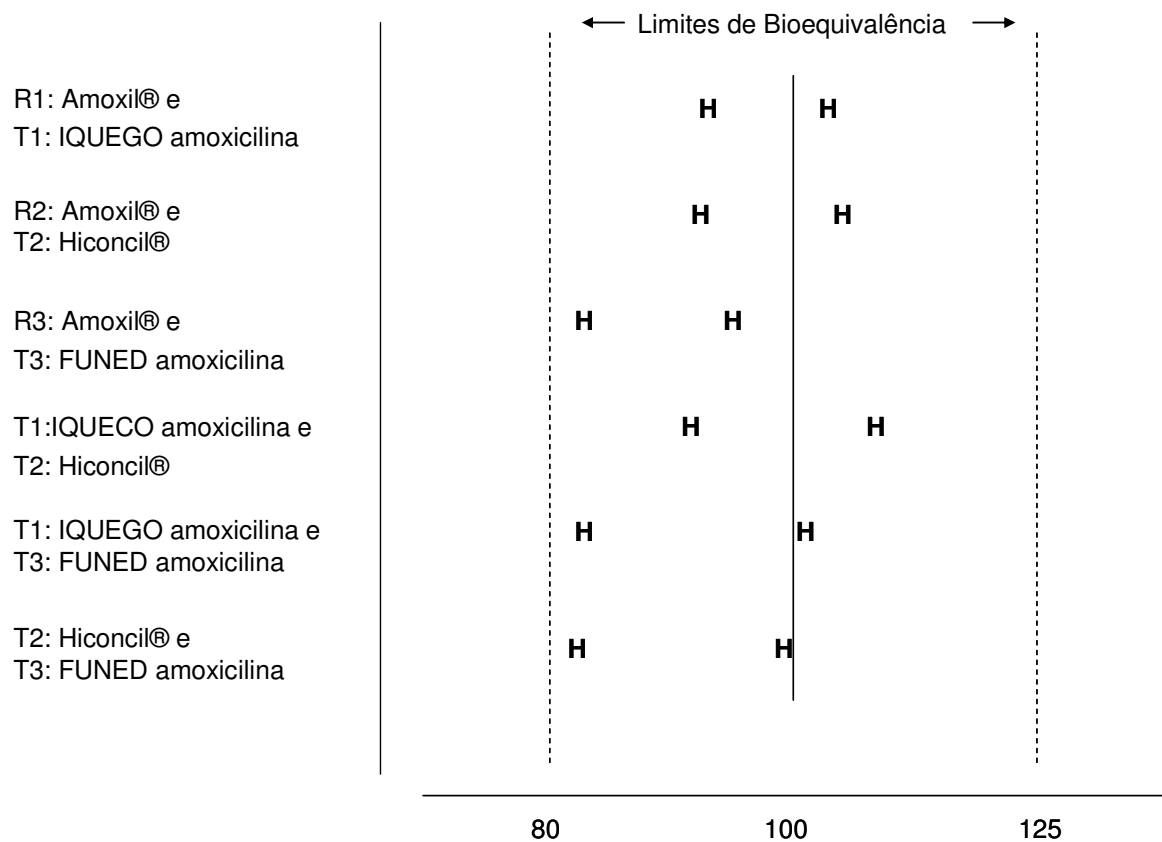
**Tabela 35** Resultados da comparação entre os produtos testes

	Teste 1 x Teste 2	Teste 1 x Teste 3	Teste 2 x Teste 3
$\hat{D}^*$	-0,004747	-0,097281	-0,092534
$\hat{Var}(\hat{D})^*$	0,002847	0,003151	0,003151
Razão**	0,9953	0,907301	0,911618
IC 90% limite inferior**	91,0%	82,6%	83,0%
IC 90% limite superior**	108,8%	99,6%	100,1%

\*: escala logarítmica

\*\* : escala original

Os intervalos de confiança 90 % (IC 90 %) para as relação entre o parâmetro farmacocinético  $ASC_{0-t}$  obtidos para os estudos clínicos 1, 2 e 3, bem como a meta-análise do produtos testes 1 (IUEGO amoxicilina) *versus* 2 (Hiconcil®); 1 (IUEGO amoxicilina) *versus* 3 (FUNED amoxicilina) e 2 (Hiconcil®) *versus* 3 (FUNED amoxicilina), são representados na Figura 9.



**Figura 9** Meta-análise para o parâmetro  $ASC_{0-t}$  dos estudos de bioequivalência

## **6 DISCUSSÃO**

---

Os três estudos de biodisponibilidade relativa realizados contemplaram todas as etapas determinadas pelo Guia para Provas de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência de Medicamentos (Brasil, 2006): clínica, analítica e estatística.

Durante a seleção de voluntários para a etapa clínica dos estudos 1, 2 e 3, foram observadas características antropométricas (sexo, idade, relação peso-altura), estado físico, consumo de álcool, tabagismo e ausência de patologias cardíacas, gastrintestinais, neurológicas ou metabólicas. Foram selecionados somente os voluntários considerados saudáveis, que não fumassem mais de 10 cigarros por dia, não etílicos e que estivessem na faixa de peso ideal  $\pm 15\%$ .

Os voluntários foram devidamente informados sobre todos os aspectos que envolviam o estudo, dando seu consentimento de participação por escrito.

Os três estudos de biodisponibilidade relativa foram do tipo quantitativo direto, com delineamento randomizado, cruzado e aberto.

O delineamento cruzado consiste na administração dos dois produtos em estudo aos voluntários divididos em dois grupos, em duas fases. No estudo clínico 1, os voluntários foram divididos em dois grupos de 13 e 12 voluntários. Na primeira fase do estudo efetuou-se a administração do produto referência R1 (Amoxil®, cápsula 500 mg) ao primeiro grupo e do produto teste T1 (IQUIGO amoxicilina, cápsula 500 mg) ao segundo grupo de voluntários. Após um período adequado de *wash-out* (7 dias) a administração dos medicamentos foi repetida, invertendo-se os grupos. Nos estudos clínicos 2 (R2: Amoxil®, cápsula 500 mg e T2: Hiconcil®, cápsula 500 mg) e 3 (R3: Amoxil®, cápsula 500 mg e teste T3: FUNED amoxicilina, cápsula 500 mg) os produtos referência e teste foram administrados, seguindo o mesmo procedimento. No estudo clínico 2, fase 1, 13 voluntários receberam o produto referência e 12 o produto teste e no estudo clínico 3, fase 1, 12 voluntários receberam o produto referência e 11 o produto teste. Na fase 2 dos estudos o procedimento foi repetido, invertendo-se os grupos.

Entre as duas fases dos estudos clínicos 1, 2 e 3 houve um período de *wash-out* de 7 dias, período superior a 10 meias-vidas de eliminação da amoxicilina, garantindo a completa eliminação do fármaco. O período de eliminação (*wash-out*) é definido como um intervalo de tempo suficientemente grande entre dois períodos de tratamento para que o efeito residual de uma formulação administrada num período de tratamento seja eliminado das unidades experimentais para o próximo tratamento (Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade/Bioequivalência, 2002).

A etapa analítica dos estudos de biodisponibilidade relativa compreendeu, primeiramente, o desenvolvimento e a validação de um método bioanalítico para quantificação de amoxicilina em amostras de plasma.

A literatura apresenta diversos métodos para quantificação de amoxicilina em plasma por cromatografia líquida (Krauwinkel *et al.*, 1993, Menelaou *et al.*, 1999; Hoizey *et al.*, 2002; Abreu *et al.* 2003; Matar, 2006), utilizados como ponto de partida para o desenvolvimento do método bioanalítico do presente trabalho.

Durante o desenvolvimento dos métodos cromatográficos uma importante consideração é a escolha do padrão interno. O padrão interno é geralmente um composto com características estruturais similares ao analito. Este é adicionado inicialmente às amostras e padrões de calibração em concentrações conhecidas e constantes passando por todas as etapas de pré-tratamento (Brasil, 2003b). Para se determinar a concentração do analito é utilizada a razão entre as respostas deste e do padrão interno, o que possibilita minimizar os erros decorrentes de possíveis perdas durante o preparo das amostras (Causon, 1997).

Neste trabalho, utilizou-se cefadroxil como padrão interno que apresentou adequada seletividade no método desenvolvido, foi o mesmo utilizado por Oliveira e colaboradores (2001), Abreu e colaboradores (2003), Idkaidek e colaboradores (2004) e Matar (2006).

A escolha de cefadroxil como padrão interno para o método bioanalítico desenvolvido para amoxicilina é justificada pela presença de grupos funcionais



similares em ambas as estruturas além da sua semelhança, em termos de composição elementar e comportamento químico (Abreu *et al.* 2003).

As amostras biológicas obtidas dos voluntários e destinadas aos estudos de biodisponibilidade/bioequivalência devem passar por um tratamento prévio à sua análise cromatográfica, objetivando uma separação livre de interferentes (Queiroz *et al.*, 2001).

A extração de amoxicilina com solventes orgânicos é limitada em função de seu caráter polar e anfotérico (Krauwinkel *et al.*, 1993; Molinaro *et al.*, 1997). A maioria dos métodos realizaram a purificação das amostras através de precipitação de proteínas com metanol (Menelaou *et al.*, 1999; Hoizey *et al.*, 2002; Abreu *et al.* 2003) ou ácido perclórico (Molinaro *et al.*, 1997; Mascher e Kikuta, 1998; Idkaidek *et al.*, 2004). Matar (2006) utilizou ultra-centrifugação para purificação das amostras de amoxicilina em plasma, seguida de injeção direta no sistema cromatográfico. Krauwinkel e colaboradores (1993), Oliveira e colaboradores (2001) e Lindegardh e colaboradores (2005) utilizaram extração em fase sólida para purificação das amostras de plasma.

Krauwinkel e colaboradores (1993) determinaram amoxicilina em plasma por cromatografia líquida usando extração em fase sólida. Com a finalidade de aumentar a recuperação, foi realizada diluição do plasma com um tampão contendo dihidrogeno-fosfato de tetrabutilamônio (TBA), usado como contra-íon, antes da extração em fase sólida com cartuchos C8. A linearidade foi obtida na faixa de concentração de 0,35 a 21 µg/mL.

Menelaou e colaboradores (1999) quantificaram amoxicilina e metronidazol em plasma usando cromatografia líquida de alta eficiência com detector de arranjo de fotodiodo (DAD). As amostras de plasma foram purificadas por precipitação de proteínas com metanol e após adição de tampão dihidrogeno-fosfato de sódio (pH 2,0) para ajuste de pH. O ajuste de pH do sobrenadante para aproximadamente 4,9, resultou em um aumento da recuperação da amoxicilina. O método foi linear na faixa de concentração de 1 a 50 µg/mL para ambos os analitos.

Os métodos supracitados utilizam aditivos durante a etapa de purificação da amostra. Isto é uma desvantagem, pois durante a etapa analítica, um

número elevado de amostras provenientes dos ensaios de biodisponibilidade é analisado, acarretando um consumo maior de tempo durante o processo.

Neste trabalho, optou-se pela extração em fase sólida para o pré-tratamento das amostras de plasma provenientes dos estudos clínicos, pois o emprego deste método reduz a quantidade de interferentes endógenos que apresentam tempo de retenção semelhantes ao do analito e padrão interno na análise cromatográfica. Desta forma, obteve-se diminuição do valor do limite de quantificação do método. O limite de quantificação obtido (0,25 µg/mL) possibilitou a quantificação de amoxicilina na fase terminal de decaimento plasmático, onde são observadas baixas concentrações. A determinação destas concentrações terminais é essencial nos estudos de biodisponibilidade/bioequivalência para a determinação dos parâmetros farmacocinéticos relativos à eliminação ( $k_{el}$ ,  $t_{(1/2)\beta}$ ).

O método bioanalítico desenvolvido no presente trabalho apresentou algumas vantagens quando comparado aos métodos citados anteriormente, como limite de quantificação e tempo de análise inferiores.

O limite de quantificação obtido para a quantificação de amoxicilina pelo método desenvolvido no presente trabalho foi 0,25 µg/mL com precisão e exatidão de 10,54% e 88,53%, respectivamente. O limite de quantificação foi inferior aos obtidos por Krauwinkel e colaboradores (1993), Menelaou e colaboradores (1999), Hoizey e colaboradores (2002), Abreu e colaboradores (2003), mas foi superior ao obtido por Oliveira e colaboradores (2001) (0,05 µg/mL), que empregaram a cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas, técnica que apresenta maior sensibilidade e seletividade. Entretanto, esta técnica tem como desvantagem seu alto custo, o que acaba limitando sua utilização em diversos laboratórios.

O tempo de cada análise cromatográfica foi de 16 minutos, com tempos de retenção de 5,9 e 6,8 minutos para amoxicilina e cefadroxil respectivamente. O sistema de gradiente, utilizado na eluição cromatográfica, possibilitou a limpeza da coluna e pré-coluna cromatográficas entre as injeções de amostras. Nos métodos utilizados por Menelaou e colaboradores (1999) e Krauwinkel e colaboradores (1993) o tempo de análise foi superior ao apresentado. A

redução no tempo de análise apresenta vantagens, pois diminui a quantidade de fase móvel utilizada e, principalmente, aumenta o número de amostras analisadas por dia.

A análise de regressão da curva de calibração demonstrou que o método é linear no intervalo de concentração de 0,25 a 14 µg/mL, com coeficiente de determinação ( $r^2$ ) igual a 0,9989.

A recuperação média foi de 78,41% para a amoxicilina e 70,38% para o cefadroxil. Estes valores encontram-se dentro do intervalo considerado satisfatório (50 - 90% de recuperação) para métodos bioanalíticos aplicados a ensaios de biodisponibilidade e bioequivalência (Bressole *et al.*, 1996).

Os valores obtidos para análise de amostras de amoxicilina em plasma no mesmo dia (intra-dia) apresentaram precisão entre 1,73 e 2,24% e exatidão entre 87,27 e 98,61%. Amostras analisadas em dias diferentes (inter-dias) apresentaram precisão entre 7,05 e 11,94% e exatidão entre 97,34 e 101,17%.

As amostras de amoxicilina em plasma a - 80 °C mantiveram-se estáveis ao serem submetidas a três ciclos de congelamento e descongelamento. A análise de amostras de plasma descongeladas e mantidas à temperatura ambiente durante 4 horas e de amostras de plasma processadas e mantidas por 24 horas a 4 °C não demonstraram alteração significativa em relação a concentração de amostras recém-preparadas (tempo 0 horas), indicando a adequabilidade do método ao tempo e condições de análise. A estabilidade de longa duração foi avaliada excedendo o intervalo de tempo compreendido entre a primeira fase do ensaio clínico até o último dia de análise das amostras. As amostras de amoxicilina mantiveram-se estáveis a - 80 °C por 60 dias.

A maioria dos autores realizou os estudos de estabilidade de amoxicilina e armazenamento das amostras de plasma de voluntários a - 80 °C. Isto se fez necessário para prevenir a degradação da amoxicilina na matriz biológica, observada a -20 °C (Krauwinkel *et al.*, 1993; Molinaro *et al.*, 1997; Hoizey *et al.*, 2002; Abreu *et al.*, 2003; Lindegardh *et al.*, 2005; Matar, 2006).

As soluções padrão de amoxicilina utilizadas para a preparação diária da curva de calibração, foram armazenadas a 4 °C e apresentaram estabilidade até 6 horas após seu preparo a temperatura ambiente e durante toda a etapa

analítica a 4°C. Os resultados obtidos apresentaram desvio médio de -3,18 % para o amoxicilina e de -2,69 % para o cefadroxil 6 horas após seu preparo e desvio médio de -9,75 % para o amoxicilina e de -10,44 % para o cefadroxil durante a análise dos voluntários (22 dias). Os valores encontram-se dentro dos limites de aceitabilidade que estabelecem um desvio máximo de  $\pm 15\%$ .

Todos os parâmetros avaliados durante a validação do método bioanalítico para quantificação de amoxicilina em plasma por cromatografia líquida de alta eficiência estão de acordo com os critérios estabelecidos pela ANVISA (Brasil, 2003c).

De acordo com os resultados apresentados, o método mostrou-se específico, sensível, linear, preciso e exato, justificando sua aplicação em estudos de biodisponibilidade.

Na etapa estatística dos estudos clínicos 1 (Teste: IQUEGO amoxicilina e Referência: Amoxil®), 2 (Teste: Hiconcil® e Referência: Amoxil®) e 3 (Teste: FUNED amoxicilina e Referência: Amoxil®), os resultados obtidos durante a etapa analítica foram empregados para o cálculo dos parâmetros farmacocinéticos, posteriormente submetidos à análise estatística.

As curvas de decaimento plasmático dos produtos teste (T1) e referência (R1), avaliados no estudo clínico 1, e as médias dos parâmetros farmacocinético  $C_{max}$  (R1: 5,37  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; T1: 5,30  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ),  $t_{max}$  (R1: 1,92h; T1: 2,10h),  $ASC_{0-t}$  (R1: 15,59  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ; T1: 15,49  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) e  $ASC_{0-\infty}$  (R1: 16,34  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ; T1: 16,20  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ), apresentaram-se semelhantes. O mesmo foi observado em relação ao estudo clínicos 2, para  $C_{max}$  (R2: 6,54  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; T2: 6,55  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ),  $t_{max}$  (R2: 2,08h; T2: 2,08h),  $ASC_{0-t}$  (R2: 21,04  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ; T2: 20,71  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) e  $ASC_{0-\infty}$  (R2: 21,75  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ; T2: 21,54  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) e ao estudo clínico 3 para  $C_{max}$  (R3: 6,15  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; T3: 5,56  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ),  $t_{max}$  (R3: 1,81h; T3: 1,79h),  $ASC_{0-t}$  (R3: 19,41  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ; T3: 17,32  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) e  $ASC_{0-\infty}$  (R3: 20,25  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ; T3: 17,98  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ).

Os resultados obtidos para  $C_{max}$  nos estudos clínicos 1, 2 e 3 são compatíveis com o reportado por Suarez-Kurtz e colaboradores (2001), que obtiveram 5,3  $\mu\text{g}/\text{mL}$  para a concentração plasmática máxima após a administração de cápsulas de 500 mg de amoxicilina. Os resultados referentes

a  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$  obtidos no estudo 1 são próximos aos obtidos por Suarez-Kurtz e colaboradores (2001), que apresentaram  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$  de 12,7  $\mu\text{gxh/mL}$  e 12,8  $\mu\text{gxh/mL}$ , respectivamente. Porém, para os estudos 2 e 3, estes valores foram comparáveis aos encontrados por Oliveira e colaboradores (2001) e Abreu e colaboradores (2003), que observaram valores de  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$  de 20,9 a 22,06  $\mu\text{gxh/mL}$  e de 22,26 a 23,8  $\mu\text{gxh/mL}$ , respectivamente.

Entretanto, Jen e colaboradores (1999) apresentaram resultados superiores de  $C_{\text{max}}$  (11,64  $\mu\text{g/mL}$ ),  $ASC_{0-t}$  (32,43  $\mu\text{gxh/mL}$ ) e  $ASC_{0-\infty}$  (32,82  $\mu\text{gxh/mL}$ ) aos obtidos no presente trabalho e aos mencionados na literatura citada anteriormente, após administração de cápsula de 500 mg de amoxicilina. Estes valores foram semelhantes aos obtidos por Molinaro e colaboradores (1997), após a administração de 1000 mg (um comprimido de 1000 mg ou 2 cápsulas de 500 mg) de amoxicilina. Os autores acreditam que as razões para esta discrepância são a grande variabilidade individual da amoxicilina e uma maior biodisponibilidade das formulações de comprimidos e cápsulas utilizadas no estudo.

Em relação a  $t_{\text{max}}$ , os valores médios determinados para os estudos clínicos 1, 2 e 3 foram 2,01h, 2,08h e 1,80h, respectivamente, similares aos obtidos por Jen e colaboradores 1999; Suarez-Kurtz e colaboradores (2001); Oliveira e colaboradores (2001) e Abreu e colaboradores (2003) que relatam  $t_{\text{max}}$  de 1,54 a 2,0h.

Os valores médios obtidos para a meia vida de eliminação nos estudos clínicos 1, 2 e 3 foram 1,36h, 1,22h e 1,20h, respectivamente, semelhantes aos apresentados por outros autores (Suarez-Kurtz *et al.*, 2001; Oliveira *et al.*, 2001; Abreu *et al.*, 2003).

A bioequivalência média foi o método empregado na avaliação dos resultados obtidos para verificar se o princípio ativo é liberado na mesma velocidade e quantidade dos medicamentos T1 (IQUEGO amoxicilina) e R1 (Amoxil®), T2 (Hiconcil®) e R2 (Amoxil®), e T3 (FUNED amoxicilina) e R3 (Amoxil®).

A análise de variância foi empregada para detectar a existência de efeitos de período (fase), grupo (seqüência) e produto. Embora a presença de diferenças significativas entre os períodos não seja desejável, ela pode ocorrer de maneira aleatória e não invalida o ensaio, desde que as causas sejam devidamente investigadas e justificadas (Brioschi, 2006).

O efeito de grupo ou seqüência relaciona-se com a ordem em que as formulações foram administradas aos voluntários. A presença de efeito de seqüência (residual) deve ser justificada. Para um estudo cruzado 2x2, a presença de efeito de seqüência pode ser ignorada se o estudo foi de dose única, incluiu apenas voluntários sadios, o fármaco não é uma substância endógena, um período de *wash-out* adequado foi estabelecido entre as duas fases e o estudo satisfaz todos os critérios científicos e estatísticos (por exemplo, protocolo de ensaio, validação de metodologia bioanalítica, análise estatística apropriada) (Brasil, 2003b).

O efeito de produto indica se existe ou não igualdade entre os produtos avaliados. A constatação do efeito de produto não significa que as formulações avaliadas não sejam bioequivalentes. O conceito de bioequivalência está definido dentro do intervalo de confiança de 90%, e sob este aspecto, mesmo havendo efeito de produto, as formulações estando dentro dos limites estabelecidos pelos órgãos reguladores serão consideradas bioequivalentes (Kano, 2002).

Para os estudos clínicos 1 e 2, a análise de variância (ANOVA) dos valores dos parâmetros farmacocinéticos utilizados na avaliação da bioequivalência ( $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$ ) resultou em nível descritivo (p) acima de 0,05, indicando ausência de efeitos de período e produto, e nível descritivo (p) acima de 0,10 indicando ausência de grupo. Portanto, não houve diferença significativa entre as duas fases (períodos) dos ensaios, entre os dois grupos de indivíduos e entre os produtos administrados.

Para o estudo clínico 3, a análise de variância (ANOVA) realizada para avaliação do efeito de seqüência, produto e período em relação aos parâmetros farmacocinéticos avaliados demonstrou ausência destes efeitos para  $C_{max}$ . Em relação aos parâmetros  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$ , verificou-se a

existência de efeito de produto. A constatação do efeito de produto não significa que as formulações avaliadas não sejam bioequivalentes, uma vez que a bioequivalência é definida pelo intervalo de confiança 90% (IC 90%) para a razão entre as médias dos parâmetros farmacocinéticos para os produtos teste e referência. Sob este aspecto, formulações que apresentarem IC 90% dentro dos limites estabelecidos pelos órgãos reguladores serão consideradas bioequivalentes, mesmo na presença do efeito produto. Assim, a existência de efeito produto indica diferença entre teste e referência, mas esta diferença não é clinicamente importante, uma vez que o IC 90% encontra-se dentro dos limites estabelecidos pela ANVISA.

Os limites de intervalo de confiança 90% (I.C. 90%) são utilizados para demonstrar se a biodisponibilidade do fármaco no produto teste é muito alta ou muito baixa em relação à do produto referência, determinando se existem grandes diferenças em relação aos valores médios (Shargel & Yu, 1993). Dois produtos são considerados bioequivalentes se os intervalos de confiança 90% para as relações entre os valores de  $C_{max}$  e  $ASC_{0-t}$  de ambos, calculados com base nas transformações logarítmicas, estiverem entre 80 e 125 %.

Os intervalos de confiança 90% obtidos para as razões dos parâmetros farmacocinéticos  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$ ,  $ASC_{0-\infty}$ , dos produtos teste (IUEGO amoxicilina) e referência (Amoxil®) avaliados no estudo clínico 1, estiveram entre 89,7 a 103,6%, 92,3 a 103,7% e 92,5 a 103,2%, respectivamente. Para o estudo clínico 2, os intervalos de confiança 90% obtidos para  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$  dos produtos teste (Hiconcil®) e referência (Amoxil®) foram 93,2 a 110,9%, 91,4 a 105,7% e 92,2 a 106,1%, respectivamente. Em relação ao estudo clínico 3, os intervalos de confiança 90% obtidos para  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$  dos produtos teste (FUNED amoxicilina) e referência (Amoxil®) foram 81,6 a 102,0%, 83,2 a 95,5% e 83,0 a 95,0%, respectivamente, apresentando-se dentro dos limites estabelecidos pela ANVISA.

Para reduzir a possibilidade de falhas em detectar pequenas diferenças entre os produtos avaliados, o poder do teste estatístico é determinado para se calcular a probabilidade da conclusão da análise ser válida. Quanto maior o poder do teste, maior a probabilidade dos resultados serem válidos. O poder do

teste dependerá do tamanho da amostra, variabilidade dos resultados e nível desejado de significância (Koono, 2005).

O poder estatístico dos testes utilizados para determinação dos I.C. 90% para as razões dos parâmetros farmacocinéticos  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$ ,  $ASC_{0-\infty}$ , foi respectivamente, 99,83%, 99,99% e 100% para o estudo clínico 1, 98,62%, 99,81%, 99,86% para o estudo 2 e 91,17%, 99,90% e 99,92% para o estudo clínico 3. Estes resultados indicaram que o número de voluntários que participaram dos estudos de biodisponibilidade foi adequado.

Os resultados obtidos demonstraram que os produtos teste 1 (IUEGO amoxicilina) e referência 1 (Amoxil®) apresentam a mesma biodisponibilidade e podem ser administrados de maneira intercambiável, sem prejuízo do efeito terapêutico. O mesmo foi observado entre os produtos teste 2 (Hiconcil®) e referência 2 (Amoxil®), e teste 3 (FUNED amoxicilina) e referência 3 (Amoxil®), que também apresentaram a mesma biodisponibilidade e podem ser administrados de maneira intercambiável, sem prejuízo do efeito terapêutico.

A intercambiabilidade entre T1 (IUEGO amoxicilina), T2 (Hiconcil®) e T3 (FUNED amoxicilina) foi avaliada por meio do método de meta-análise proposto por Chow & Liu (1997).

Para aplicar o método de meta-análise primeiramente foi preciso avaliar a homogeneidade entre os três diferentes lotes de produto referência R1, R2 e R3 usados nos estudos clínicos 1, 2 e 3, respectivamente, para os parâmetros farmacocinéticos  $C_{max}$  e  $ASC_{0-t}$ . Os resultados obtidos foram de  $\chi^2 = 0,37$  e  $\chi^2 = 1,1263$  para  $C_{max}$  e  $ASC_{0-t}$ , respectivamente, menores que o valor crítico  $\chi^2(0.05, 2) = 5,999$ . Portanto não foi rejeitada a hipótese nula de homogeneidade entre os produtos referência. Uma vez que o teste estatístico indicou que os três produtos referência são homogêneos, os dados dos três estudos puderam ser combinados para aplicação de meta-análise.

Os intervalos de confiança 90% da comparação entre os produtos testes usando a meta-análise para o parâmetro farmacocinético  $C_{max}$  foram de 89,7 a 103,6% na avaliação dos produtos IUEGO amoxicilina (T1) *versus* Hiconcil® (T2); 83,5 a 107,2% para os produtos IUEGO amoxicilina (T1) *versus* FUNED amoxicilina (T3) e 79,2 a 101,7% para os produtos Hiconcil® (T2) *versus*



FUNED amoxicilina (T3). Para o parâmetro  $ASC_{0-t}$ , os intervalos de confiança 90% foram de 91,0 a 108,8% para os produtos IQUEGO amoxicilina (T1) *versus* Hiconcil® (T2); 82,6 a 99,6% para os produtos IQUEGO amoxicilina (T1) *versus* FUNED amoxicilina (T3) e 83,0 a 100,1% para os produtos Hiconcil® (T2) *versus* FUNED amoxicilina (T3).

Os resultados obtidos na meta-análise demonstraram que os produtos testes IQUEGO amoxicilina (T1), Hiconcil® (T2) e FUNED amoxicilina (T3) apresentam valores de extensão de absorção semelhantes, pois, na comparação entre a  $ASC_{0-t}$  dos três produtos observa-se que os intervalos de confiança 90% encontram-se dentro dos limites de 80 - 125%. Porém, na avaliação do parâmetro farmacocinético  $C_{max}$ , observou-se diferença de velocidade de absorção na comparação entre os produtos Hiconcil® (T2) *versus* FUNED amoxicilina (T3), com intervalo de confiança 90% fora dos limites estabelecidos e, conseqüentemente, rejeição da possibilidade de intercambiabilidade entre estes dois produtos.

A intercambiabilidade entre os produtos IQUEGO amoxicilina (T1) *versus* Hiconcil® (T2) e IQUEGO amoxicilina (T1) *versus* FUNED amoxicilina (T3) foi confirmada a partir resultados obtidos da meta-análise, para os parâmetros  $C_{max}$  e  $ASC$ . Porém para os produtos Hiconcil® (T2) *versus* FUNED amoxicilina (T3) o método da meta-análise apresentou limites, para o parâmetro  $C_{max}$ , fora dos estabelecidos pelos órgãos regulatórios.

No caso da amoxicilina, esta diferença entre Hiconcil® (T2) e FUNED amoxicilina (T3) não deve trazer conseqüências para o paciente, nem em termos de eficácia e nem em termos de segurança, pois é uma diferença pequena e o fármaco é de ampla faixa terapêutica.

Entretanto, uma vez que o estudo realizado confirmou que existe a possibilidade de dois genéricos (ou dois similares, ou genérico e similar) não serem bioequivalentes e intercambiáveis entre si (apesar de serem bioequivalentes e intercambiáveis com o mesmo referência) podemos concluir que existe um risco para a população em relação a genéricos ou similares que contenham fármacos de estreita faixa terapêutica, se forem substituídos entre si.

Estes problemas podem ser detectados pela meta-análise. A ANVISA tem em seu poder todos os dados relativos a estudos de bioequivalência e biodisponibilidade relativa já realizados e poderia aplicar meta-análise para avaliar a intercambiabilidade entre genéricos diferentes do mesmo referência. Isto poderia aumentar a segurança da população no uso de tais medicamentos.

A partir dos resultados obtidos podemos observar que o método da meta-análise pode ser usado como uma ferramenta para avaliar biodisponibilidade relativa/bioequivalência entre genéricos e similares após o seu registro na ANVISA, sem ter que submeter esses produtos a um novo ensaio de bioequivalência. A realização de ensaios clínicos para avaliar a intercambiabilidade entre genéricos e/ou similares é inviável devido aos custos deste tipo de ensaio e às questões éticas envolvidas, uma vez que, para diversos fármacos, como por exemplo, a amoxicilina, há um grande número de genéricos e similares disponíveis no mercado.

Quanto mais medicamentos genéricos e similares tornam-se disponíveis no mercado, mais aumenta a preocupação em relação à eficácia e segurança destes medicamentos quando substituídos entre si, especialmente no caso de fármacos de estreita faixa terapêutica. O emprego do método da meta-análise pela ANVISA, forneceria indicações sobre a intercambiabilidade entre genéricos e similares aprovados e possibilitaria ações no sentido de garantir a eficácia e segurança dos tratamentos medicamentosos para a população. Desta forma, a meta-análise de ensaios de biodisponibilidade relativa/bioequivalência deve ser considerada uma ferramenta valiosa no aperfeiçoamento da política de medicamentos do Brasil.

## **7 CONCLUSÕES**

---

De acordo com os resultados apresentados no presente trabalho pode-se concluir que:

- o método bioanalítico desenvolvido e validado para quantificação de amoxicilina em amostras de plasma humano em ensaios de biodisponibilidade relativa apresentou seletividade, linearidade, limite de quantificação, recuperação, precisão, exatidão e estabilidade adequados à sua finalidade, justificando sua utilização na etapa analítica de três estudos de biodisponibilidade relativa de medicamentos contendo amoxicilina.;
- os produtos teste 1 (IUEGO amoxicilina) e referência 1 (Amoxil®) apresentam a mesma biodisponibilidade e podem ser administrados de maneira intercambiável, sem prejuízo do efeito terapêutico. O mesmo foi observado entre os produtos teste 2 (Hiconcil®) e referência 2 (Amoxil®), e teste 3 (FUNED amoxicilina) e referência 3 (Amoxil®), que também apresentam a mesma biodisponibilidade e podem ser administrados de maneira intercambiável, sem prejuízo do efeito terapêutico;
- na avaliação da homogeneidade entre os três produtos referências R1, R2 e R3 usados nos estudos clínicos 1, 2 e 3, respectivamente, para os parâmetros farmacocinéticos  $C_{max}$  e  $ASC_{0-t}$ , não foi rejeitada a hipótese nula de homogeneidade entre os produtos referência;
- a intercambiabilidade entre os produtos IUEGO amoxicilina (T1) *versus* Hiconcil® (T2) e IUEGO amoxicilina (T1) *versus* FUNED amoxicilina (T3) foi confirmada a partir resultados obtidos da meta-análise, para os parâmetros  $C_{max}$  e  $ASC$ . Porém para os produtos Hiconcil® (T2) *versus* FUNED amoxicilina (T3) o método da meta-

análise apresentou limites, para o parâmetro  $C_{\max}$  fora dos estabelecidos pelos órgãos regulatórios;

- a meta-análise de ensaios de biodisponibilidade relativa/bioequivalência pode ser aplicada na comparação entre medicamentos genéricos e/ou similares de um mesmo medicamento referência e é uma ferramenta valiosa no aperfeiçoamento da política de medicamentos no Brasil.

## **8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

1. ABREU, L.R.P.; ORTIZ, R.A. M.; DE CASTRO, S.C.; PEDRAZZOLI, P. HPLC determination of amoxicillin comparative bioavailability in healthy volunteers after a single dose administration. *J Pharm Pharmaceut Sci.*, v.6, n.2, p.223-230, 2003.
2. AIACHE, J.M. *Biodisponibilidade*. Tratado de Biofarmácia e Farmacocinética. Editorial Minerva, 1997. p.135.
3. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Manual de boas práticas em biodisponibilidade/bioequivalência*. Brasília: ANVISA, 2002. 1v.
4. ALGAAI, E.; ALDIGITHER, S.; LOCKYER, M.; HAMMAMI, M.M. Bioequivalence study of two amoxicillin formulations. *Drug Res*, v.56, n. 1, p.48-51, 2006.
5. AMIDON, G.L.; LENNERNAS, H.; SHAH, V.P.; CRISON, J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm. Res.*, v.12, n.3, p.413-420, 1995.
6. BRASIL. Leis, decretos, etc Resolução n. 196, de 10 de outubro de 1996. *Diário Oficial da União*, Brasília, 11 out. 1996. [Institui diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos.] 1996. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=663&word=>  
Acesso em 21/01/2008
7. BRASIL. Leis, decretos, etc. Lei nº 9787, de 10 fev. 1999. *Diário Oficial da União*, Brasília, n.29, 11 fev. 1999. Seção 1, p.1-2. [Altera a Lei nº 6360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências]. 1999. Disponível em:

[legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=16622&word=](http://legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=16622&word=)

Acesso em 21/01/2008.

8. BRASIL. Leis, decretos, etc. Resolução n° 391, de 9 de agosto de 1999. Diário Oficial da União, Brasília, 10 de agosto de 1999. Seção 1. [A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o Regulamento técnico para medicamentos genéricos]. 1999. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=251&word=>  
Acesso em 21/01/2008.
9. BRASIL. Leis, decretos, etc. Resolução n° 41, de 28 de abril de 2000. Diário Oficial da União, Brasília, 10 ago. 2000. Seção 1, p. 62-69. [A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos] 2000. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=1237&word=>  
Acesso em 21/01/2008.
10. BRASIL. Leis, decretos, etc. Resolução n° 133, de 29 de maio de 2003. Diário Oficial da União, Brasília, 02 de junho de 2003. Seção 1. [Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências]. 2003a. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=7901&word=>  
Acesso em 21/01/2008.
11. BRASIL. Leis, decretos, etc. Resolução n° 898, de 29 de maio de 2003. *Diário Oficial da União*, Brasília, 02 de junho de 2003. Seção 1. [A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o Guia para planejamento e realização da etapa estatística de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência]. 2003b. Disponível em: <http://e->



[legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=2489&word=](http://legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=2489&word=)  
Acesso em 25/01/2008.

12. BRASIL. Leis, decretos, etc. Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003  
Diário Oficial da União, Brasília, 02 de junho de 2003. Seção 1. [A  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o Guia para  
validação de métodos analíticos e bioanalíticos]. 2003c. Disponível  
em: [http://e-  
legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=15132&word=](http://e-<br/>legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=15132&word=)  
Acesso em 25/01/2008.
13. BRASIL. Leis, decretos, etc. Resolução 1170 de 19 de abril de 2006  
*Diário Oficial da União*, Brasília, 16 de abril de 2006. Seção 1. [A  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o Guia para provas  
de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos].  
2006. Disponível em: [http://e-  
legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=21746&word=](http://e-<br/>legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=21746&word=)  
Acesso em 24/01/2008.
14. BRASIL. Leis, decretos, etc. Resolução n.16, de 03 de março de 2007.  
Diário oficial da união, Brasília, 05 de março de 2007. Seção 1.  
[Regulamento técnico para medicamento genérico]. 2007a.  
Disponível em: [http://e-  
legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=25960&word=](http://e-<br/>legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=25960&word=)  
Acesso em 28/04/2008.
15. BRASIL. Leis, decretos, etc. Resolução n.17, de 02 de março de 2007.  
Diário oficial da união, Brasília, 05 de março de 2007. Seção 1.  
[Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras  
providências]. 2007b. Disponível em: [http://e-  
legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php](http://e-<br/>legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php) Acesso em  
28/04/2008.

16. BRASIL. Leis, decretos, etc. Resolução n. 51, de 15 de agosto de 2007. Diário oficial da união, Brasília, 17 de agosto de 2007. Seção 1. [Altera o item 2.3, VI, do Anexo I, da Resolução RDC nº. 16, de 2 de março de 2007 e o Anexo da Resolução RDC nº. 17, de 2 de março de 2007] 2007c. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=28055&word=> Acesso em 28/04/2008.
17. BRESSOLE, F.; BROMET-PEIT, M.; AUDRAN, M. Validation of liquid chromatographic and gas chromatographic methods: applications to pharmacokinetics. *J. Chromatog., B: Biomed. Sci. Appl.*, Amsterdam, v. 686, n.1, p.3-10, 1996.
18. BRIOSCHI, T.M.L.S. Avaliação da bioequivalência de comprimidos contendo 10 mg de cloridrato de ciclobenzaprina. São Paulo, 2006. 171p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP.
19. CAUSON, R. Validation of chromatographic methods in biomedical analysis: viewpoint and discussion. *J. Chromatog., B: Biomed. Sci. Appl.*, Amsterdam, v. 689, n.3, p.269-282, 1997.
20. CHOW, S.C., LIU, J.P. Meta-analysis for bioequivalence review. *J. Biopharm. Stat.*, v.7, n. 1, 97-111, 1997.
21. CHOW, S.C., LIU, J.P. *Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies*. 2. ed., New York: Marcel Dekker, 2000. 584p.
22. CONSIGLIERI, V.O.; STORPIRTIS, S. Bioequivalência de medicamentos: objetivos, parâmetros farmacocinéticos, delineamento experimental e critérios de avaliação. *Rev. Bras. Ciênc. Farm.*, São Paulo, v.36, n.1, p. 13-21, 2000.

23. CONSIGLIERI, V.O.; STORPIRTIS, S.; FERRAZ, H.G. Aspectos farmacotécnicos relacionados à biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos. *Rev. Bras. Ciênc. Farm.*, São Paulo, v.21, n.1, p. 23-41, 2000.
24. DALTON, J.T.; MEYER, M.C. Bioavailability of drugs and bioequivalence. *Encyclopedia of Pharmaceutical technology*. New York: Marcel Dekker, Inc. 2002. p. 125-135.
25. DRESSMAN, J.B.; AMIDON, G.L.; REPPAS, C.; SHAH, V.P. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorpt: immediate release dosage forms. *Pharmaceutical Research*, v.15, n.1, p.11-22, 1998.
26. DRUG Information. Bethesda: American Society of Healthy-System Pharmacists, 2005.
27. THE EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS . Evaluation of Medicines for Human Use. Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. London: EMEA, 2002. Disponível em: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/140198enfin.pdf>  
[Acesso em 28/04/2008.](#)
28. FERRAZ, H.G. Avaliação biofarmacêutica *in vitro* e *in vivo* (Bioequivalência) de comprimidos de ampicilina 500 mg comercializados no Brasil. São Paulo, 1997. 135p. Tese de Doutorado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP.
29. FLACH, A.O.P.; COSTA, T.D. Avaliação dos critérios de isenção de estudos de bioequivalência *in vivo* para medicamentos orais em forma farmacêutica sólida de liberação imediata. *Caderno de farmácia*, v.15, n.2, p. 49-58, 1999.

30. FLEISCHER D.; LI, C.; ZHOU, Y.; PAO, L.H.; KARIM, A. Drug, meal and formulation interactions influencing drug absorption after oral administration. Clinical implications. *Clinic. Pharmacokinet.*, v.36, n.3, p.233-254, 1999.
31. GLEITER, C.H., KLOTZ, U., KUHLMANN, J., BLUME, H., STANISLAUS, F., HARDER, S., PAULUS, H., POETHKO-MÜLLER, C., HOLZ-SLOMCZYK, M. When are bioavailability studies required?: a German proposal. *J. Clin. Pharm.*, New York, v.38, n.10, p.904-911, 1998.
32. GOODMAN & GILMAN. *As Bases Farmacológicas da terapêutica*. 11. ed. Rio de Janeiro: Editora McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006. p. 1024.
33. HERCHUELZ, A. Bioequivalence assessment and the conduct of bioequivalence trials: a European point of view. *Eur. J. Drug Metab. And Pharmacokinet.*, Geneva, v.21, n.2, p.149-152, 1996.
34. HOIZEY, G.; LAMIABLE, D.; FRANCES, C.; TRENQUE, T.; KALTENBACH, M.; DENIS, J.; MILLART, H. Simultaneous determination of amoxicillin and clavulanic acid in human plasma by HPLC with UV detection. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v.30, p.661-666, 2002.
35. IDKAIDEK, N.M.; AL-GHAZAWI, A.; NAJIB, N.M. Bioequivalence evaluation of two brands of amoxicillin/clavulanic acid 250/125 mg combination tablets in healthy human volunteers: use of replicate design approach. *Biopharm. Drug Dispos.*, v.25, p.367-372, 2004.
36. JEN, L.H.; OLIANE, C.; VASCONCELLOS, H.L.; BRUNDUSINO, A. Randomized cross-over pharmacokinetic study with two oral amoxicillin pharmaceutical forms (tablets and capsules) at three different dosages. *Rev. Bras. Med.*, v.56, n.5, p. 429-435, 1999.

37. KANO, E.K. Avaliação biofarmacêutica de formulações contendo cefadroxil: estudos *in vitro* e *in vivo* (bioequivalência). São Paulo, 2002. 233p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP.
38. KOONO, E.E.M. V. Avaliação de bioequivalência de comprimidos contendo 500 mg de tinidazol. São Paulo, 2005. 157p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP.
39. KOROLKOVAS, A. Dicionário Terapêutico Guanabara. Ed 2000/2001. Rio de Janeiro, 2000.
40. KRAUWINKEL, W.J.; VOLKERS-KAMERMANS, N.J.; VAN ZIJTVELD, J. Determination of amoxicillin in human plasma by high-performance liquid chromatography and solid phase extraction. *J. Chromatogr.*, v.17, n.2, p.334-338, 1993.
41. LIMA FILHO, P. Estudos de biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos com alimentação: fundamentos e critérios de execução. São Paulo, 2005. 125p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP.
42. LINDERGARDH, N.; SINGTOROJ, T.; ANNERBERG, A.; WHITE, N.J.; DAY, N.P.J. Development and validation of a solid-phase extraction-liquid chromatographic method for determination of amoxicillin in plasma. *Ther. Drug Monit.*, v.27, n.4, p.503-508, 2005.
43. LIPKA, E.; AMIDON, G.L. Setting bioequivalence requirements for drug development based on preclinical data: optimizing oral drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, v. 62, p.41-49, 1999.
44. MARZO, A.; BALANT, L.P. Bioequivalence: an updated reappraisal addressed to applications of interchangeable multi-source

- pharmaceutical products. *Arzneim. Forsch./ Drug Res.*, v.45, n.2, p.109-115, 1995.
45. MASCHER, H.J.; KIKUTA, C. Determination of amoxicillin in human serum and plasma by high-performance liquid chromatography and on-line postcolumn derivatisation. *J Chromatogr A*, v.812, n.1/2, p.221-226, 1998.
  46. MATAR, K.M. Simple and rapid LC method for the determination of amoxicillin in plasma. *Chromatogr.*, v.64, n.5/6, p.255-259, 2006.
  47. MENELAOU, A.; SOMOGYI, A. A.; BARCLAY, M.L.; BOCHNER, F. Simultaneous quantification of amoxycillin and metronidazole in plasma using high-performance liquid chromatography with photodiode array detection. *J. of Chromatogr. B*, v.731, p.261-266, 1999.
  48. MOLINARO, M.; CORONA, G.; FIORITO, V.; SPREAFICO, S.; BARTOLI, N.; ZOIA, C. Bioavailability of two different oral formulations of amoxicillin in healthy subjects. *Drug Res.*, v.47, n.12, p.1406-1410, 1997.
  49. MEREDITH, P.A. Generic drugs: therapeutic equivalence. *Drug Saf.*, ASCKland, v.15, n.4, p.233-242, 1996.
  50. NATION, R.L., SANSOM, L.N. Bioequivalence requirements for generic products. *Pharmacol. Ther.*, Oxford, v.62, n.1/2, p.41-55, 1994.
  51. NAYLOR CD. Meta-analysis and the meta-epidemiology of clinical research. *BMJ*, v.315, p.617-619, 1997. Disponível em: <http://www.bmj.com/cgi/content/full/315/7109/617> Acesso em 20/08/2008.

52. OLIVEIRA, C.H.; ABIB, E.; VANNUCHI, Y.B.; SUCUPIRA, M.; ILHA, J.; DE NUCCI, G. Comparative bioavailability of 4 amoxicillin formulation in healthy human volunteers after a single dose administration. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, v.39, n.4, p.167-172, 2001.
53. PORTA, V. Avaliação da bioequivalência de formulações do mercado nacional contendo fluconazol. São Paulo, 1999. 129p. Tese de Doutorado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP.
54. PENILDON, S. *Farmacologia*. 6 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A. 1996, p.1025-1026.
55. QUEIROZ, S.C.N.; COLLINS, C.H.; JARDIM, I.C.S.F. Métodos de extração e/ou concentração de compostos encontrados em fluidos biológicos para posterior determinação cromatográfica. *Quím. Nova*, São Paulo, v.24, n. 1, p. 68-76, 2001.
56. RITSCHER, W.A. *Handbook of basic pharmacokinetics*. 4 ed., Hamilton: Drug Intelligence, 1992, 588p.
57. SAILER, R.; ARNOLD, P.; ERENMEMISOGLU, A.; MARTIN, W.; TAMUR, U.; KANZIK, I.; HINCAL, A.A. Comparative pharmacokinetics of two tablet formulations of amoxicillin: bioequivalence assessment. *Drug Res.*, v.57, n.4, p.227-231, 2007.
58. SERRA, C.H.R. Avaliação biofarmacotécnica de comprimidos contendo cefalexina: cinética de dissolução e bioequivalência. São Paulo, 1998. 206p. Tese de Doutorado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP.
59. SHARGEL, L., YU A.B.C. *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics*. 3.ed. London: Printice-Hall International, 1993. 786p.

60. SHARGEL, L., YU A.B.C. Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics. 4.ed. Stamford: Appleton & Lange, 1999. 625p.
61. SINGH, N.B. Effects of food on clinical pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.*, v.37, n.3, p.213-255, 1999.
62. STORPIRTIS, S.; CONSIGLIERI, V.O. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos: aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. *Farm. Bioquím. Univ. S. Paulo*, v.31, n.2, p. 63-70, 1995.
63. STORPIRTIS, S.; OLIVEIRA, P.G., RODRIGUES, D., MARANHO, D. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. *Rev. Bras. Ciênc. Farm.*, São Paulo, v.35, n. 1, p. 1-16, 1999.
64. SUAREZ-KURTZ, G.; RIBEIRO, F.M.; VICENTE, F.L.; STRUCHINER, C.J. Development and validation of limited-sampling strategies for predicting amoxicillin pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v.45, n.11, p.3029-3036, 2001.
65. UNITED STATES. Department of Healthy and Human Services. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: *Bioanalytical Method validation*. 2001, Disponível em: <http://www.fda.gov> Acesso em 22/01/2008.
66. UNITED STATES. National Archives and Records Service. Office of the Federal Register. Code of Federal Regulations. Title 21: Food and Drug Administration. Subchapter D: Drugs for human use. Part 320. *Bioavailability and bioequivalence requirements*. 2004. Disponível em:



<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=320> Acesso em 28/04/2008.

67. YOON, K.H. ; LEE, S.Y. ; KIM, W. ; PARK, J.S. ; KIM, H.J. Simultaneous determination of amoxicillin and clavulanic acid in human plasma by HPLC-ESI mass spectrometry. *J. Chromatogr. B*, v.813, p.121-127, 2004.

## **ANEXO A**

# **ESTUDO CLÍNICO 1: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

Ofício CEP nº 041/2005

São Paulo, 29 de março de 2005.

**Ilma. Sra.**  
**Profa. Valentina Porta**  
**FBF**

Vimos informar que o Comitê de Ética em Pesquisa da FCF/USP, em reunião realizada em 28 de março 2005, **APROVOU** o projeto "Avaliação de biodisponibilidade relativa de cápsulas gelatinosas duras contendo 500mg de amoxicilina produzidos por IQUEGO – Industria Química do Estado de Goiás e SmithKline Beecham" (Protocolo nº 290) apresentado por Vossa Senhoria, devendo apenas ser reapresentada a folha de rosto com o número mínimo de indivíduos da pesquisa, de acordo com o exposto no corpo do projeto.

Lembramos que após a execução de 50% do cronograma do projeto, deverá ser apresentado um relatório parcial, de acordo com o Artigo 18 – item C, da Portaria FCF-111/97.

Atenciosamente,

**Prof.ª Dr.ª Ursula Maria Lanfer Marquez**  
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética  
em Pesquisa da FCF/USP

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO****Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP**

Ofício CEP nº 031/2005

São Paulo, 16 de março de 2005.

**Ilma. Sra.  
Prof. Dr. Valentina Porta  
FBF**

Prezada Senhora,


Vimos informar que o Comitê de Ética em Pesquisa da FCF/USP, em reunião extraordinária realizada em 16 de março de 2005, apreciou o projeto intitulado "Avaliação de biodisponibilidade relativa de cápsulas gelatinosas duras contendo 500mg de amoxicilina produzidos por IQUEGO – Indústria Química do Estado de Goiás e SmithKline Beecham" (Protocolo nº 290) e resolveu solicitar ainda de Vossa Senhoria o que segue:

- 1) Acrescentar às Referências Bibliográficas do projeto: a Resolução 41/2000, a Resolução RE 397 (12/11/2004) e o Manual de Boas Práticas de Laboratório, citadas em várias partes do projeto em questão e, após, apresentar ao CEP;
- 2) Anexar o trabalho publicado do estudo envolvendo o fármaco em apreço, o qual é citado para comprovar o coeficiente de variação intra-individual e de parâmetros farmacocinéticos de concentração plasmática máxima e área sob a curva da concentração plasmática versus tempo. Caso não seja anexado para comprovar o número mínimo de 20 voluntários, o CEP recomenda que seja um mínimo de 24 voluntários, conforme prevê a Resolução RE 397/2004.
- 3) Uniformizar o número de voluntários citados na casuística do projeto, na folha de rosto e no ofício-resposta.

Aguardamos pronunciamento de Vossa Senhoria no prazo de 60 dias, conforme os termos do artigo 20 do Regulamento CEP.

Informamos, ainda, que o não atendimento das solicitações acima, levará ao arquivamento do processo.

Atenciosamente,

  
**Prof. Dr.ª Ursula Maria Lanfer Marquez**  
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética  
em Pesquisa da FCF/USP

Próxima reunião: 28/03/2005

**ANEXO B**  
**ESTUDO CLÍNICO 1: TERMO DE**  
**CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(obrigatório para Pesquisa Científica em Seres Humanos - Resoluções CNS 196/96 e 251/97)

### 1. Identificação do voluntário

Nome:.....Sexo:.....  
 Identidade:..... Nascimento:.....  
 Endereço:.....  
 Telefone:.....

### 2. Informações sobre a pesquisa

**Título:** AVALIAÇÃO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA DE CÁPSULA GELATINOSA DURA CONTENDO 500 MG DE AMOXICILINA PRODUZIDOS POR IQUEGO - INDÚSTRIA QUÍMICA DO ESTADO DE GOIÁS E SMITHKLINE BEECHAM

**Pesquisadores envolvidos:** Profa. Dra. Valentina Porta, Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo, Profa. Dra. Cristina Helena dos Reis Serra, Farmacêutica Simone Grigoletto Schramm e Farmacêutica Eunice Kazue Kano

**Avaliação de risco:** risco mínimo

### 3. Informações ao voluntário

**Justificativa e objetivos da pesquisa:** (esclarecer o voluntário sobre a finalidade da pesquisa): Este estudo pretende comparar dois tipos de cápsula gelatinosa dura contendo amoxicilina, produzidos por duas indústrias diferentes. A amoxicilina é um remédio usado para tratamento de infecções causadas por bactérias.

**Procedimentos:** (esclarecer o voluntário sobre os procedimentos a que será submetido): Para ser incluído no estudo, você será submetido a exames clínicos e laboratoriais, com quatro coletas de amostras de sangue e uma de urina. Serão realizados os seguintes exames laboratoriais: hemograma completo; uréia; creatinina; fosfatase alcalina; glicemia; bilirrubina total; proteínas totais e albumina; transaminase oxalacética e pirúvica (TGO e TGP); ácido úrico; colesterol total; triglicérides; urina tipo I; sorologia para HIV, hepatite B e hepatite C; e  $\beta$ -HCG (para mulheres). As coletas de sangue e urina para exames laboratoriais serão realizadas pelo no Laboratório de análises clínicas e pesquisas clínicas Gastão Fleury S/C Ltda, localizado à Av. General Waldomiro de Lima, no. 508, Jabaquara, SP, que é habilitado pela ANVISA a executar exames laboratoriais em voluntários para ensaios de biodisponibilidade. Será feito também um eletrocardiograma. A avaliação médica e o eletrocardiograma serão realizados no Hospital Universitário localizado à Av. Prof. Lineu Prestes, 2565, Cidade Universitária, Butantã, São Paulo, SP, pela equipe coordenada pelo Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo. Ao final do estudo estes mesmos exames laboratoriais e clínico serão repetidos, juntamente com o eletrocardiograma. Você será internado no Setor de Ensaio Clínicos do Hospital Universitário da USP, localizado à Av. Prof. Lineu Prestes, 2565, Cidade Universitária, Butantã, São Paulo, SP, na noite anterior ao estudo. Você não poderá levar nenhum tipo de alimento para o hospital, pois, a partir do momento da internação, você receberá dieta padronizada. No dia do estudo você tomará uma das cápsulas gelatinosa dura com água. Além disso, o jejum deverá ser mantido até quatro horas depois de tomar o remédio. Para avaliar a absorção do fármaco pelo organismo serão realizadas coletas de sangue nos seguintes tempos 0:00, 0:30, 1:00, 1:30, 2:00, 2:30, 3:00, 4:00, 5:00, 6:00, 7:00, e 8:00 horas. Desta forma, em cada fase serão retirados 96 mL de sangue, e 192 mL no total ao final do ensaio Este procedimento será repetido com a outra cápsula gelatinosa dura, com intervalo de, no mínimo, um dia. Para evitar que sua veia seja puncionada muitas vezes, será colocado um sistema apropriado para a retirada de sangue.

**Ocorrência de efeitos indesejáveis** (esclarecer os voluntários sobre possíveis efeitos indesejáveis associados ao ensaio): A amoxicilina é um remédio utilizado mundialmente. Entre os países que aprovaram sua utilização estão os Estados Unidos e os países da Europa. Também no Brasil sua utilização é permitida pelo Ministério da Saúde. A amoxicilina geralmente é bem tolerada. Devido a administração de duas doses únicas de 500 mg de amoxicilina o aparecimento de algum efeito desagradável é pouco provável. Entretanto é contra-indicado em pacientes com história de alergia. Algumas reações desagradáveis são: aumento da atividade, agitação, ansiedade, insônia, confusão, convulsões, tonturas. Na pele pode-se observar vermelhidão, coceira, descamação da pele. Você poderá sentir enjôo, vômitar, ter diarreia, dor de barriga, ou descoloração dentária, além de anemia e alteração nas células sanguíneas. Outros efeitos indesejáveis são hepatite, febre, gastrite e problemas no estômago. Entretanto, tais reações são observadas em pacientes que recebem amoxicilina por muitos dias. Nas condições em que será realizado o presente estudo (administração de doses únicas de 500 mg de amoxicilina) é improvável o aparecimento de algum desses efeitos.

Durante a coleta de sangue, algumas pessoas podem sentir fraqueza e até mesmo desmaiar por causa da picada. Também podem surgir hematomas e dor no local da picada. Entretanto, esses efeitos são passageiros e não são graves. A coleta de amostras será acompanhada por um médico que poderá atendê-lo no caso de alguma eventualidade, além de esclarecer qualquer dúvida.

**Benefícios esperados:** Alguns tipos de remédio não necessitam de ensaios em seres humanos para verificar se agem da mesma forma no organismo e se podem ser substituídos entre si. Entretanto, conforme os critérios estabelecidos na Resolução 135/2003, este não é o caso de cápsula gelatinosa dura de amoxicilina. Para esses produtos, o ensaio em seres humanos é indispensável. Assim, embora não exista nenhum benefício direto aos voluntários por sua participação no estudo aqui descrito, o mesmo trará benefícios indiscutíveis à população, na medida em que permitirá a comercialização de cápsula gelatinosa dura de amoxicilina com qualidade comprovada.

**Métodos alternativos existentes:** Atualmente, não existem outros métodos que possam ser aplicados em estudos desse tipo.

**Forma de acompanhamento e assistência:** O ensaio será acompanhado por profissional médico capacitado a prestar assistência em caso de necessidade. Os pesquisadores estarão à disposição dos voluntários para quaisquer esclarecimentos nos telefones 3815-8484 e 9404-4142 (Profa. Dra. Valentina Porta, Profa. Dra. Cristina Helena dos Reis Serra e Farmacêutica Eunice Kazue Kano) e 3039-9485 (Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo.).

**Garantia de sigilo:** Na divulgação dos resultados da pesquisa, os voluntários serão identificados apenas por números, garantindo sua privacidade e a confidencialidade dos dados obtidos.

**Ressarcimento de despesas:** Cada voluntário receberá R\$ 250,00 (duzentos e cinquenta reais) como forma de ressarcimento das despesas decorrentes de sua participação na pesquisa.

**Indenização (Seguro):** A ocorrência de eventuais danos associados à pesquisa será devidamente indenizada por meio de seguro individual contratado para os voluntários pela empresa Liberty Paulista Seguros, que prevê indenização de R\$ 50.000,00 em caso de morte, invalidez total ou parcial

**Outros esclarecimentos:** Você terá a garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou dúvida que possa surgir, em qualquer etapa do estudo e também terá a liberdade de retirar seu consentimento e sair do estudo no momento em que desejar.

#### **4. Consentimento pós-informação**

Após ter sido devidamente informado sobre a justificativa e objetivos da pesquisa e os procedimentos a que serei submetido, e receber a garantia de ser esclarecido sobre qualquer dúvida e de ter a liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento, consinto, de livre e espontânea vontade, em participar da pesquisa "AVALIAÇÃO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA DE CÁPSULA GELATINOSA DURA CONTENDO 500 MG DE AMOXICILINA PRODUZIDOS POR IQUEGO - INDÚSTRIA QUÍMICA DO ESTADO DE GOIÁS E SMITHKLINE BEECHAM"

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

\_\_\_\_\_  
Voluntário

\_\_\_\_\_  
Pesquisador

\_\_\_\_\_  
Testemunha 1

\_\_\_\_\_  
Testemunha 2

## **ANEXO C**

ESTUDO CLÍNICO 1: CURVAS DE DECAIMENTO  
PLASMÁTICO E PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS  
INDIVIDUAIS



## VOLUNTÁRIO 1

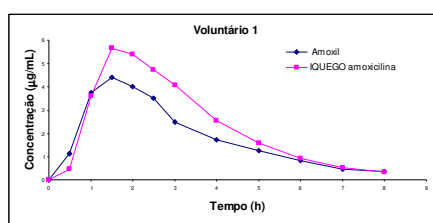
**Tabela AC1** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 1.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	1,12	3,74	4,41	4,03	3,52	2,49	1,72	1,26	0,84	0,47	0,36
IQUEGO AMOXICILINA	NQ	0,48	3,63	5,68	5,41	4,75	4,09	2,54	1,58	0,92	0,53	0,34

NQ = não quantificável

**Tabela AC2** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 1.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	4,41	1,50	1,63	14,74	15,58
IQUEGO AMOXICILINA	5,68	1,50	1,27	18,78	19,41



**Figura AC1** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 1.

## VOLUNTÁRIO 2

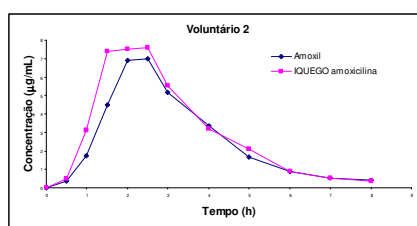
**Tabela AC3** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 2.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	0,38	1,74	4,49	6,92	6,99	5,18	3,35	1,65	0,87	0,51	0,40
IQUEGO AMOXICILINA	NQ	0,48	3,13	7,39	7,50	7,60	5,55	3,20	2,11	0,89	0,51	0,35

NQ = não quantificável

**Tabela AC4** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 2.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	6,99	2,50	1,76	20,72	21,73
IQUEGO AMOXICILINA	7,60	2,50	1,47	24,10	24,83



**Figura AC2** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 2.

## VOLUNTÁRIO 3

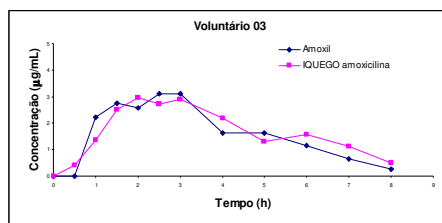
**Tabela AC5** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 3.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	NQ	2,23	2,75	2,59	3,11	3,12	1,63	1,64	1,14	0,64	0,27
IQUEGO AMOXICILINA	NQ	0,40	1,37	2,52	2,97	2,72	2,89	2,20	1,31	1,58	1,11	0,52

NQ = não quantificável

**Tabela AC6** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 3.

PRODUTO	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>(1/2)β</sub> (h)	ASC <sub>0-t</sub> (µgxh/mL)	ASC <sub>0-α</sub> (µgxh/mL)
AMOXIL®	3,12	3,00	0,97	12,87	13,25
IQUEGO AMOXICILINA	2,97	2,00	1,24	13,61	15,60



**Figura AC3** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 3.

## VOLUNTÁRIO 4

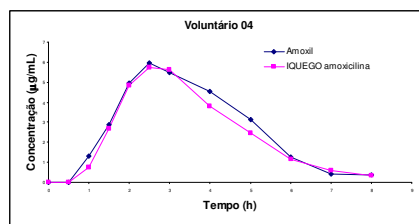
**Tabela AC7** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 4.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	NQ	1,31	2,88	4,94	5,96	5,48	4,54	3,14	1,28	0,41	0,36
IQUEGO AMOXICILINA	NQ	NQ	0,73	2,70	4,85	5,75	5,63	3,82	2,44	1,15	0,58	0,33

NQ = não quantificável

**Tabela AC8** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 4.

PRODUTO	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>(1/2)β</sub> (h)	ASC <sub>0-t</sub> (µgxh/mL)	ASC <sub>0-α</sub> (µgxh/mL)
AMOXIL®	5,96	2,50	1,11	21,20	21,78
IQUEGO AMOXICILINA	5,75	2,50	1,10	19,39	19,92



**Figura AC4** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 4.

## VOLUNTÁRIO 5

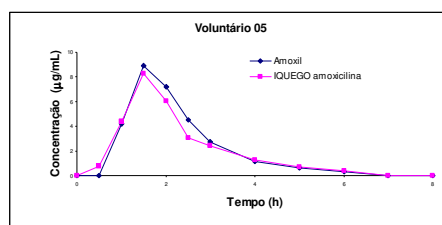
**Tabela AC9** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 5.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	NQ	4,21	8,93	7,23	4,49	2,76	1,12	0,66	0,31	NQ	NQ
IQUEGO AMOXICILINA	NQ	0,74	4,42	8,29	6,08	3,03	2,42	1,27	0,72	0,39	NQ	NQ

NQ = não quantificável

**Tabela AC10** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 5.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	8,93	1,50	1,09	16,44	16,93
IQUEGO AMOXICILINA	8,29	1,50	1,17	15,28	15,93



**Figura AC5** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 5.

## VOLUNTÁRIO 6

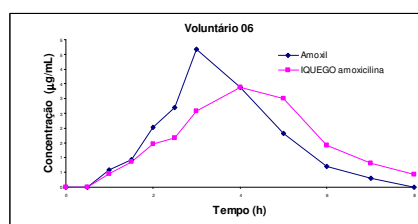
**Tabela AC11** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 6.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	NQ	0,59	0,92	2,03	2,70	4,68	3,39	1,83	0,70	0,31	NQ
IQUEGO AMOXICILINA	NQ	NQ	0,46	0,86	1,47	1,66	2,57	3,39	3,00	1,42	0,81	0,42

NQ = não quantificável

**Tabela AC12** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 6.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	4,68	3,00	0,78	12,71	13,06
IQUEGO AMOXICILINA	3,39	4,00	1,14	12,98	13,66



**Figura AC6** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 6.

## VOLUNTÁRIO 7

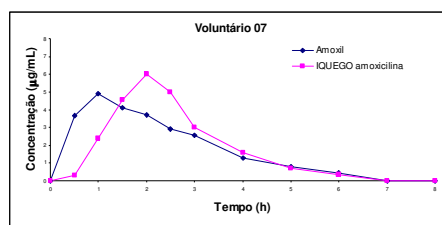
**Tabela AC13** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 7.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	3,68	4,89	4,12	3,70	2,93	2,54	1,30	0,78	0,46	NQ	NQ
IQUEGO AMOXICILINA	NQ	0,30	2,39	4,55	6,00	4,98	3,00	1,57	0,72	0,35	NQ	NQ

NQ = não quantificável

**Tabela AC14** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 7.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	4,89	1,00	1,34	13,87	14,76
IQUEGO AMOXICILINA	6,00	2,00	0,92	13,83	14,29



**Figura AC7** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 7.

## VOLUNTÁRIO 8

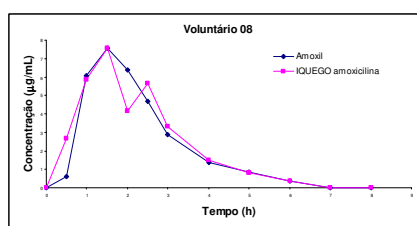
**Tabela AC15** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 8.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	0,61	6,06	7,56	6,37	4,67	2,88	1,39	0,84	0,36	NQ	NQ
IQUEGO AMOXICILINA	NQ	2,65	5,85	7,54	4,18	5,64	3,30	1,50	0,80	0,35	NQ	NQ

NQ = não quantificável

**Tabela AC16** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 8.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	7,56	1,50	1,03	17,21	17,75
IQUEGO AMOXICILINA	7,54	1,50	0,95	17,88	18,37



**Figura AC8** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 8.

## VOLUNTÁRIO 9

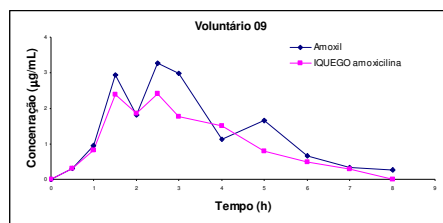
**Tabela AC17** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 9.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	0,31	0,95	2,93	1,81	3,28	2,99	1,12	1,65	0,66	0,33	0,26
IQUEGO AMOXICILINA	NQ	0,30	0,81	2,39	1,86	2,40	1,77	1,51	0,80	0,50	0,28	NQ

NQ = não quantificável

**Tabela AC18** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 9.

PRODUTO	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>(1/2)β</sub> (h)	ASC <sub>0-t</sub> (µgxh/mL)	ASC <sub>0-∞</sub> (µgxh/mL)
AMOXIL®	3,28	2,50	1,47	10,77	11,32
IQUEGO AMOXICILINA	2,40	2,50	1,32	8,29	8,83



**Figura AC9** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 9.

## VOLUNTÁRIO 10

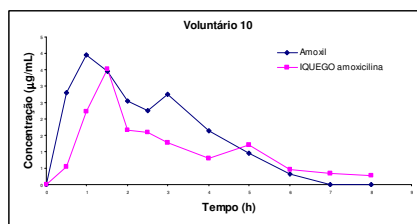
**Tabela AC19** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 10.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	2,79	3,94	3,45	2,55	2,25	2,74	1,63	0,96	0,32	NQ	NQ
IQUEGO AMOXICILINA	NQ	0,55	2,23	3,53	1,66	1,59	1,27	0,79	1,20	0,46	0,34	0,27

NQ = não quantificável

**Tabela AC20** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 10.

PRODUTO	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>(1/2)β</sub> (h)	ASC <sub>0-t</sub> (µgxh/mL)	ASC <sub>0-∞</sub> (µgxh/mL)
AMOXIL®	3,94	1,00	1,32	12,29	12,91
IQUEGO AMOXICILINA	3,53	1,50	2,66	8,67	9,72



**Figura AC10** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 10.

## VOLUNTÁRIO 11

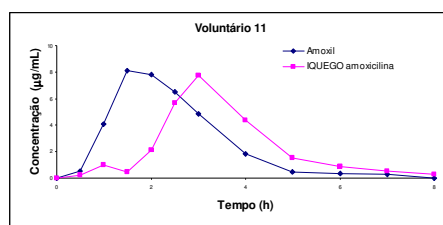
**Tabela AC21** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 11.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	0,53	4,07	8,08	7,79	6,54	4,83	1,84	0,49	0,37	0,27	NQ
IQUEGO AMOXICILINA	NQ	0,23	1,02	0,50	2,11	5,68	7,75	4,37	1,51	0,89	0,55	0,27

NQ = não quantificável

**Tabela AC22** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 11.

PRODUTO	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>(1/2)β</sub> (h)	ASC <sub>0-t</sub> (µgxh/mL)	ASC <sub>0-∞</sub> (µgxh/mL)
AMOXIL®	8,08	1,50	2,33	19,96	20,88
IQUEGO AMOXICILINA	7,75	3,00	1,16	18,05	18,50



**Figura AC11** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 11.

## VOLUNTÁRIO 12

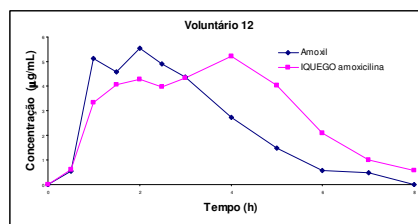
**Tabela AC23** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 12.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	0,54	5,12	4,56	5,54	4,91	4,36	2,72	1,50	0,58	0,48	NQ
IQUEGO AMOXICILINA	NQ	0,62	3,33	4,05	4,29	3,97	4,34	5,20	4,04	2,10	0,99	0,57

NQ = não quantificável

**Tabela AC24** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 12.

PRODUTO	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>(1/2)β</sub> (h)	ASC <sub>0-t</sub> (µgxh/mL)	ASC <sub>0-∞</sub> (µgxh/mL)
AMOXIL®	5,54	2,00	1,22	18,64	19,49
IQUEGO AMOXICILINA	5,20	4,00	1,07	24,01	24,89



**Figura AC12** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 12.

## VOLUNTÁRIO 13

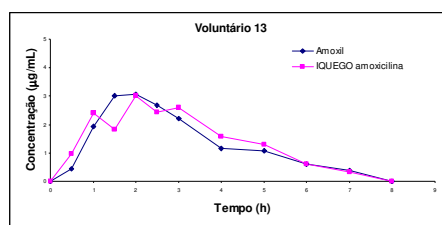
**Tabela AC25** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 13.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	0,43	1,95	3,00	3,05	2,68	2,21	1,17	1,09	0,61	0,39	NQ
IQUEGO AMOXICILINA	NQ	0,96	2,40	1,83	3,01	2,43	2,59	1,58	1,30	0,61	0,33	NQ

NQ = não quantificável

**Tabela AC26** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 13.

PRODUTO	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>(1/2)β</sub> (h)	ASC <sub>0-t</sub> (µgxh/mL)	ASC <sub>0-∞</sub> (µgxh/mL)
AMOXIL®	3,05	2,00	1,37	10,28	11,06
IQUEGO AMOXICILINA	3,01	2,00	1,00	10,92	11,39



**Figura AC13** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 13.

## VOLUNTÁRIO 14

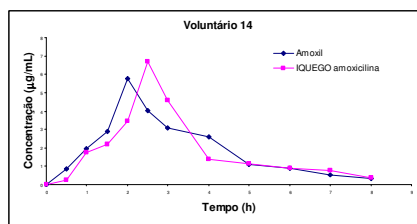
**Tabela AC27** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 14.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	0,87	1,94	2,88	5,75	4,03	3,07	2,60	1,09	0,90	0,54	0,31
IQUEGO AMOXICILINA	NQ	0,25	1,75	2,18	3,46	6,71	4,61	1,36	1,15	0,90	0,76	0,37

NQ = não quantificável

**Tabela AC28** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 14.

PRODUTO	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>(1/2)β</sub> (h)	ASC <sub>0-t</sub> (µgxh/mL)	ASC <sub>0-∞</sub> (µgxh/mL)
AMOXIL®	5,75	2,00	1,98	15,32	16,20
IQUEGO AMOXICILINA	6,71	2,50	3,32	14,99	16,75



**Figura AC14** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 14.

## VOLUNTÁRIO 15

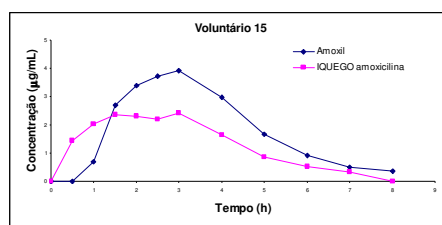
**Tabela AC29** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 15.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	NQ	0,68	2,70	3,40	3,73	3,92	2,96	1,66	0,91	0,49	0,35
IQUEGO AMOXICILINA	NQ	1,46	2,03	2,37	2,30	2,19	2,42	1,63	0,87	0,54	0,33	NQ

NQ = não quantificável

**Tabela AC30** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 15.

PRODUTO	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>(1/2)β</sub> (h)	ASC <sub>0-t</sub> (µgxh/mL)	ASC <sub>0-∞</sub> (µgxh/mL)
AMOXIL®	3,92	3,00	1,44	14,39	15,12
IQUEGO AMOXICILINA	2,42	3,00	1,45	10,19	10,89



**Figura AC15** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 15.

## VOLUNTÁRIO 16

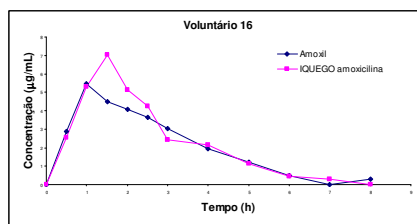
**Tabela AC31** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 16.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	2,85	5,45	4,49	4,09	3,62	3,05	1,92	1,21	0,48	NQ	0,30
IQUEGO AMOXICILINA	NQ	2,54	5,29	7,03	5,11	4,23	2,42	2,13	1,11	0,46	0,30	NQ

NQ = não quantificável

**Tabela AC32** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 16.

PRODUTO	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>(1/2)β</sub> (h)	ASC <sub>0-t</sub> (µgxh/mL)	ASC <sub>0-∞</sub> (µgxh/mL)
AMOXIL®	5,45	1,00	0,99	16,06	16,74
IQUEGO AMOXICILINA	7,03	1,50	1,06	17,77	18,23



**Figura AC16** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 16.



## VOLUNTÁRIO 17

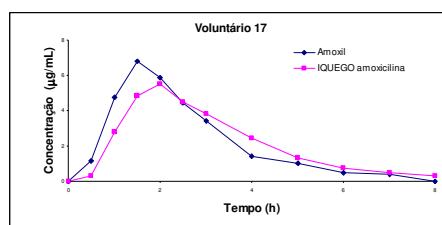
**Tabela AC33** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 17.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	1,14	4,77	6,82	5,87	4,43	3,42	1,41	1,04	0,51	0,40	NQ
IQUEGO AMOXICILINA	NQ	0,33	2,80	4,83	5,52	4,47	3,84	2,42	1,33	0,76	0,47	0,30

NQ = não quantificável

**Tabela AC34** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 17.

PRODUTO	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>(1/2)β</sub> (h)	ASC <sub>0-t</sub> (µgxh/mL)	ASC <sub>0-∞</sub> (µgxh/mL)
AMOXIL®	6,82	1,50	1,46	17,22	18,07
IQUEGO AMOXICILINA	5,52	2,00	1,50	16,99	17,64



**Figura AC17** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 17.

## VOLUNTÁRIO 18

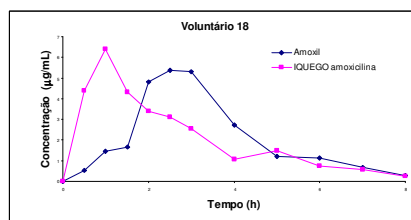
**Tabela AC35** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 18.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	0,52	1,44	1,67	4,82	5,38	5,31	2,73	1,20	1,12	0,68	0,27
IQUEGO AMOXICILINA	NQ	4,39	6,39	4,33	3,40	3,10	2,55	1,07	1,49	0,75	0,56	0,25

NQ = não quantificável

**Tabela AC36** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 18.

PRODUTO	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>(1/2)β</sub> (h)	ASC <sub>0-t</sub> (µgxh/mL)	ASC <sub>0-∞</sub> (µgxh/mL)
AMOXIL®	5,38	2,50	0,98	16,76	17,14
IQUEGO AMOXICILINA	6,39	1,00	1,26	16,72	17,18



**Figura AC18** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 18.

## VOLUNTÁRIO 19

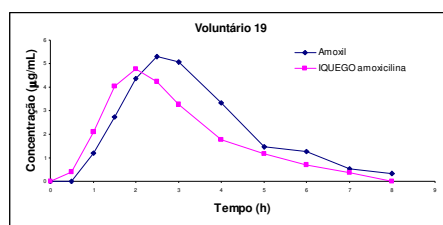
**Tabela AC37** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 19.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	NQ	1,20	2,75	4,37	5,31	5,05	3,32	1,47	1,26	0,52	0,33
IQUEGO AMOXICILINA	NQ	0,39	2,09	4,04	4,75	4,23	3,28	1,75	1,17	0,71	0,35	NQ

NQ = não quantificável

**Tabela AC38** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 19.

PRODUTO	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>(1/2)β</sub> (h)	ASC <sub>0-t</sub> (µgxh/mL)	ASC <sub>0-∞</sub> (µgxh/mL)
AMOXIL®	5,31	2,50	1,04	17,35	17,85
IQUEGO AMOXICILINA	4,75	2,00	1,15	14,01	14,59



**Figura AC19** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 19.

## VOLUNTÁRIO 20

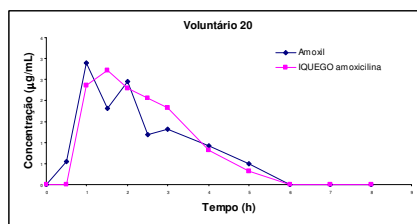
**Tabela AC39** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 20.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	0,55	2,90	1,81	2,44	1,20	1,32	0,92	0,50	NQ	NQ	NQ
IQUEGO AMOXICILINA	NQ	NQ	2,36	2,72	2,30	2,06	1,84	0,82	0,32	NQ	NQ	NQ

NQ = não quantificável

**Tabela AC40** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 20.

PRODUTO	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>(1/2)β</sub> (h)	ASC <sub>0-t</sub> (µgxh/mL)	ASC <sub>0-∞</sub> (µgxh/mL)
AMOXIL®	2,90	1,00	1,45	6,61	7,67
IQUEGO AMOXICILINA	2,72	1,50	0,80	7,07	7,44



**Figura AC20** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 20.

## VOLUNTÁRIO 21

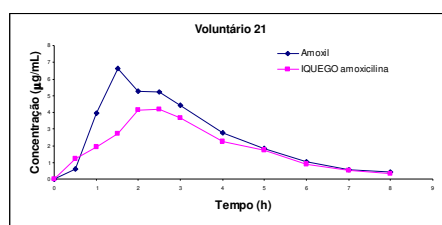
**Tabela AC41** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 21.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	0,59	3,96	6,62	5,29	5,22	4,42	2,75	1,85	1,03	0,56	0,43
IQUEGO AMOXICILINA	NQ	1,23	1,94	2,74	4,13	4,19	3,66	2,27	1,74	0,89	0,52	0,33

NQ = não quantificável

**Tabela AC42** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 21.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	6,62	1,50	1,59	20,56	21,55
IQUEGO AMOXICILINA	4,19	2,50	1,40	15,43	16,10



**Figura AC21** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 21.

## VOLUNTÁRIO 22

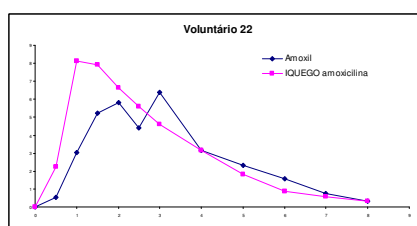
**Tabela AC43** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 22.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	0,55	3,04	5,22	5,80	4,39	6,37	3,16	2,32	1,56	0,74	0,35
IQUEGO AMOXICILINA	NQ	2,23	8,14	7,92	6,65	5,58	4,61	3,16	1,83	0,89	0,60	0,34

NQ = não quantificável

**Tabela AC44** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 22.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	6,37	3,00	0,93	22,23	22,70
IQUEGO AMOXICILINA	8,14	1,00	1,45	25,36	26,08



**Figura AC22** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 22.

## VOLUNTÁRIO 23

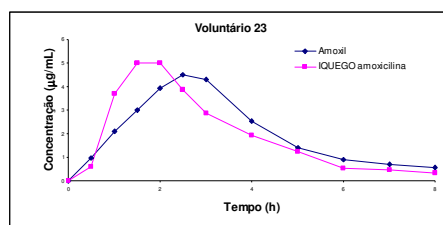
**Tabela AC45** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 23.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	0,96	2,09	2,99	3,95	4,51	4,29	2,55	1,41	0,91	0,69	0,56
IQUEGO AMOXICILINA	NQ	0,60	3,69	5,00	5,01	3,88	2,88	1,95	1,23	0,52	0,48	0,34

NQ = não quantificável

**Tabela AC46** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 23.

PRODUTO	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>(1/2)β</sub> (h)	ASC <sub>0-t</sub> (µgxh/mL)	ASC <sub>0-∞</sub> (µgxh/mL)
AMOXIL®	4,51	2,50	2,87	16,32	19,16
IQUEGO AMOXICILINA	5,01	2,00	3,15	15,59	17,11



**Figura AC23** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 23.

## VOLUNTÁRIO 24

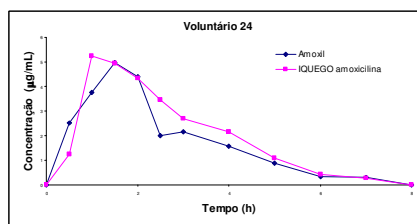
**Tabela AC47** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 24.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	2,51	3,75	4,98	4,39	1,99	2,16	1,56	0,89	0,34	0,32	NQ
IQUEGO AMOXICILINA	NQ	1,25	5,26	4,93	4,33	3,46	2,71	2,16	1,08	0,41	0,26	NQ

NQ = não quantificável

**Tabela AC48** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 24.

PRODUTO	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>(1/2)β</sub> (h)	ASC <sub>0-t</sub> (µgxh/mL)	ASC <sub>0-∞</sub> (µgxh/mL)
AMOXIL®	4,98	1,50	1,34	13,38	13,99
IQUEGO AMOXICILINA	5,26	1,00	0,97	15,43	15,80



**Figura AC24** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 24.

## VOLUNTÁRIO 25

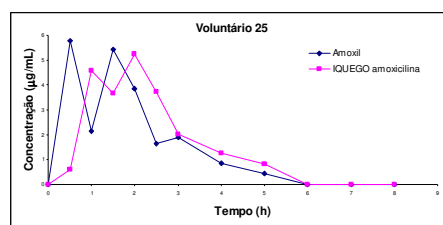
**Tabela AC49** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 25.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	5,78	2,15	5,44	3,86	1,64	1,89	0,87	0,44	NQ	NQ	NQ
IQUEGO AMOXICILINA	NQ	0,58	4,57	3,66	5,25	3,72	2,02	1,26	0,81	NQ	NQ	NQ

NQ = não quantificável

**Tabela AC50** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 25.

PRODUTO	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>(1/2)β</sub> (h)	ASC <sub>0-t</sub> (µgxh/mL)	ASC <sub>0-∞</sub> (µgxh/mL)
AMOXIL®	5,78	0,50	0,95	11,94	12,54
IQUEGO AMOXICILINA	5,25	2,00	1,52	12,07	13,86



**Figura AC25** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R1 - Amoxil®) e teste (T1 - IQUEGO amoxicilina) ao voluntário 25.

**ANEXO D**  
**ESTUDO CLÍNICO 2: PARECER DO COMITÊ**  
**DE ÉTICA EM PESQUISA**

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

Ofício CEP nº 147/2005

São Paulo, 27 de setembro de 2005.


Ilmo(a). Sr(a).  
Valentina Porta  
FBF

Prezado(a) Senhor(a),

Vimos informar que o Comitê de Ética em Pesquisa da FCF/USP, em reunião realizada em 26 de setembro de 2005, **APROVOU** o projeto "Avaliação de biodisponibilidade relativa de cápsulas contendo 500 mg de amoxicilina produzidos por Bristol-Myers Squibb e Glaxo Smithkline Beecham" (Protocolo CEP nº 329) apresentado por Vossa Senhoria.

Lembramos que após a execução de 50% do cronograma do projeto, deverá ser apresentado um relatório parcial, de acordo com o Artigo 18 – item C, da Portaria FCF-111/97.

Atenciosamente,

  
**Prof. Dr.<sup>a</sup> Ursula Maria Lanfer Marquez**  
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética  
em Pesquisa da FCF/USP



hospital universitário  
universidade de são paulo

São Paulo, 21 de outubro de 2005.

Il<sup>mo</sup>(a). S<sup>ra</sup>.

**Dra. Valentina Porta**

Departamento de Farmácia

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Projeto de Pesquisa** “Avaliação de biodisponibilidade relativa de cápsulas contendo 500mg de amoxicilina produzidas por Bristol-Myers Squibb e Glaxo Smithkline Beecham” - **Registro CEP: 588/05**

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada em 21 de outubro de 2005, analisou o projeto de pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**, bem como, seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios anuais (parciais ou final, em função da duração da pesquisa), de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, item IX.2 letra c.

**O primeiro relatório está previsto para 21 de outubro de 2006.**

Atenciosamente,

**Dra. Maria Teresa Zulini da Costa**  
**Coordenadora**  
**Comitê de Ética em Pesquisa – CEP-HU/USP**



**ANEXO E**  
**ESTUDO CLÍNICO 2: TERMO DE**  
**CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Obrigatório para Pesquisa Científica em Seres Humanos - Resoluções CNS 196/96 e 251/97)

### 1. Identificação do voluntário

Nome:.....Sexo:.....

Identidade:..... Nascimento:.....

Endereço:.....

Telefone:.....

### 2. Informações sobre a pesquisa

**Título:** AVALIAÇÃO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA DE CÁPSULAS CONTENDO 500 MG DE AMOXICILINA PRODUZIDOS POR BRISTOL-MYERS SQUIBB E GLAXO SMITHKLINE BEECHAM

**Pesquisadores envolvidos:** Profa. Dra. Valentina Porta, Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo, Profa. Dra. Cristina Helena dos Reis Serra, Farmacêutica Simone Grigoletto Schramm e Farmacêutica Eunice Kazue Kano

**Avaliação de risco:** risco mínimo

### 3. Informações ao voluntário

**Justificativa e objetivos da pesquisa:** (esclarecer o voluntário sobre a finalidade da pesquisa): Este estudo pretende comparar dois tipos de cápsulas contendo amoxicilina, produzidos por duas indústrias diferentes. A amoxicilina é um remédio usado para tratamento de infecções causadas por bactérias.

**Procedimentos:** (esclarecer o voluntário sobre os procedimentos a que será submetido): Para ser incluído no estudo, você será submetido a exames clínicos e laboratoriais, com quatro coletas de amostras de sangue e uma de urina. Serão realizados os seguintes exames laboratoriais: hemograma completo; uréia; creatinina; fosfatase alcalina; glicemia; bilirrubina total; proteínas totais e albumina; transaminase oxalacética e pirúvica (TGO e TGP); ácido úrico; colesterol total; triglicérides; urina tipo I; sorologia para HIV, hepatite B e hepatite C; e  $\beta$ -HCG (para mulheres). As coletas de sangue e urina para exames laboratoriais serão realizadas pelo Laboratório de análises clínicas e pesquisas clínicas Gastão Fleury S/C Ltda, localizado à Av. General Waldomiro de Lima, no. 508, Jabaquara, SP, que é habilitado pela ANVISA a executar exames laboratoriais em voluntários para ensaios de biodisponibilidade. Será feito também um eletrocardiograma. A avaliação médica e o eletrocardiograma serão realizados no Hospital Universitário localizado à Av. Prof. Lineu Prestes, 2565, Cidade Universitária, Butantã, São Paulo, SP, pela equipe coordenado pelo Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo. Você será internado no Setor de Ensaios Clínicos do Hospital Universitário da USP, localizado à Av. Prof. Lineu Prestes, 2565, Cidade Universitária, Butantã, São Paulo, SP, na noite anterior ao estudo. Você não poderá levar nenhum tipo de alimento para o hospital, pois, a partir do momento da internação, você receberá dieta padronizada. No dia do estudo você tomará uma das cápsulas com água. Além disso, o jejum deverá ser mantido até quatro horas depois de tomar o remédio. Para avaliar a absorção do remédio pelo organismo serão realizadas coletas de sangue nos seguintes tempos 0:00, 0:30, 1:00, 1:30, 2:00, 2:30, 3:00, 4:00, 5:00, 6:00, 7:00, e 8:00 horas após tomar o remédio. Desta forma, em cada fase serão retirados 96 mL de sangue, e 192 mL no total ao final do ensaio. Este procedimento será repetido com a outra cápsula, com intervalo de, no mínimo, um dia. Para evitar que sua veia seja puncionada muitas vezes no dia da internação, será colocado um sistema apropriado para a retirada de sangue.

**Ocorrência de efeitos indesejáveis:** (esclarecer os voluntários sobre possíveis efeitos indesejáveis associados ao ensaio): A amoxicilina é um remédio utilizado mundialmente. Entre os países que aprovaram sua utilização estão os Estados Unidos e os países da Europa. Também no Brasil sua utilização é permitida pelo Ministério da Saúde. A amoxicilina geralmente é bem tolerada. Devido a administração de duas doses únicas de 500 mg de amoxicilina o aparecimento de algum efeito desagradável é pouco provável. Entretanto é contra-indicado em pacientes com história de alergia. Algumas reações desagradáveis são: aumento da atividade, agitação, ansiedade, insônia, confusão, convulsões, tonturas. Na pele pode-se observar vermelhidão, coceira, descamação da pele. Você poderá sentir enjôo, vômitar, ter diarreia, dor de barriga, ou descoloração dentária, além de anemia e alteração nas células sanguíneas. Outros efeitos indesejáveis são hepatite, febre, gastrite e problemas no estômago. Entretanto, tais reações são observadas em pacientes que recebem amoxicilina por muitos dias. Nas condições em que será realizado o presente estudo (administração de doses únicas de 500 mg de amoxicilina) é improvável o aparecimento de algum desses efeitos. Durante a coleta de sangue, algumas pessoas podem sentir fraqueza e até mesmo desmaiar por causa da picada. Também podem surgir hematomas e dor no local da picada. Entretanto, esses efeitos são passageiros e não são graves. A

coleta de amostras será acompanhada por um médico que poderá atendê-lo no caso de alguma eventualidade, além de esclarecer qualquer dúvida.

**Benefícios esperados:** Alguns tipos de remédio não necessitam de ensaios em seres humanos para verificar se agem da mesma forma no organismo e se podem ser substituídos entre si. Entretanto, conforme os critérios estabelecidos na Resolução 135/2003, este não é o caso de cápsulas de amoxicilina. Para esses produtos, o ensaio em seres humanos é indispensável. Assim, embora não exista nenhum benefício direto aos voluntários por sua participação no estudo aqui descrito, o mesmo trará benefícios indiscutíveis à população, na medida em que permitirá a comercialização de cápsulas de amoxicilina com qualidade comprovada.

**Métodos alternativos existentes:** Atualmente, não existem outros métodos que possam ser aplicados em estudos desse tipo.

**Forma de acompanhamento e assistência:** O ensaio será acompanhado por profissional médico capacitado a prestar assistência em caso de necessidade. Os pesquisadores estarão à disposição dos voluntários para quaisquer esclarecimentos nos telefones 3815-8484 (Profa. Dra. Valentina Porta, Profa. Dra. Cristina Helena dos Reis Serra e Farmacêutica Eunice Kazue Kano) e 3039-9485 (Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo).

**Garantia de sigilo:** Na divulgação dos resultados da pesquisa, os voluntários serão identificados apenas por códigos, garantindo sua privacidade e a confidencialidade dos dados obtidos.

**Ressarcimento de despesas:** Cada voluntário receberá R\$ 250,00 (duzentos e cinquenta reais) como forma de ressarcimento das despesas decorrentes de sua participação na pesquisa.

**Indenização (Seguro):** A ocorrência de eventuais danos associados à pesquisa será devidamente indenizada por meio de seguro individual contratado para os voluntários pela empresa Liberty Paulista Seguros, que prevê indenização de R\$ 50.000,00 em caso de morte, invalidez total ou parcial

**Outros esclarecimentos:** Você terá a garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou dúvida que possa surgir, em qualquer etapa do estudo e também terá a liberdade de retirar seu consentimento e sair do estudo no momento em que desejar.

#### 4. Consentimento pós-informação

Após ter sido devidamente informado sobre a justificativa e objetivos da pesquisa e os procedimentos a que serei submetido, e receber a garantia de ser esclarecido sobre qualquer dúvida e de ter a liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento, consinto, de livre e espontânea vontade, em participar da pesquisa "AVALIAÇÃO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA DE CÁPSULAS CONTENDO 500 MG DE AMOXICILINA PRODUZIDOS POR BRISTOL-MYERS SQUIBB E GLAXO SMITHKLINE BEECHAM".

São Paulo, ....., de .....2006

.

\_\_\_\_\_  
Voluntário

\_\_\_\_\_  
Pesquisador

\_\_\_\_\_  
Testemunha 1

\_\_\_\_\_  
Testemunha 2

# **ANEXO F**

ESTUDO CLÍNICO 2: CURVAS DE DECAIMENTO  
PLASMÁTICO E PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS  
INDIVIDUAIS

## VOLUNTÁRIO 1

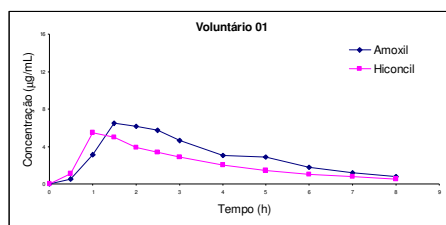
**Tabela AF1** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 1.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	0,49	3,13	6,47	6,14	5,75	4,62	3,06	2,85	1,74	1,16	0,73
HICONCIL®	NQ	1,11	5,46	5,00	3,91	3,38	2,88	2,00	1,43	1,01	0,78	0,49

NQ = não quantificável

**Tabela AF2** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 1.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	6,47	1,50	1,54	23,62	25,24
HICONCIL®	5,46	1,00	1,99	17,05	18,45



**Figura AF1** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 1.

## VOLUNTÁRIO 2

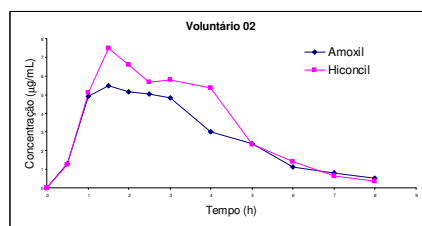
**Tabela AF3** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 2.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	1,28	4,92	5,49	5,16	5,03	4,81	3,02	2,37	1,13	0,80	0,51
HICONCIL®	NQ	1,26	5,09	7,47	6,60	5,67	5,80	5,35	2,32	1,39	0,66	0,35

NQ = não quantificável

**Tabela AF4** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 2.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	5,49	1,50	1,40	22,12	23,15
HICONCIL®	7,47	1,50	1,09	27,29	27,85



**Figura AF2** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 2.

## VOLUNTÁRIO 3

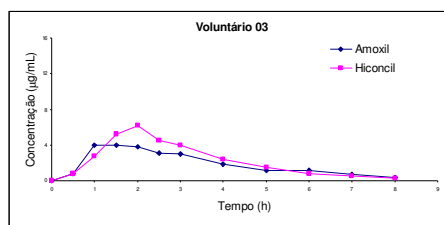
**Tabela AF5** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 3.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	0,79	3,96	3,98	3,79	3,13	3,00	1,83	1,19	1,14	0,70	0,36
HICONCIL®	NQ	0,79	2,77	5,22	6,18	4,52	4,00	2,41	1,49	0,83	0,49	0,30

NQ = não quantificável

**Tabela AF6** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 3.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	3,98	1,50	1,22	15,10	15,74
HICONCIL®	6,18	2,00	1,37	18,11	18,71



**Figura AF3** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 3.

## VOLUNTÁRIO 4

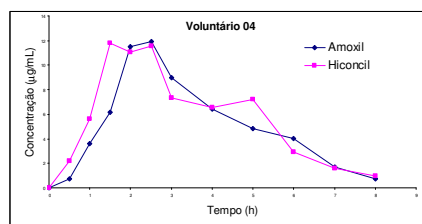
**Tabela AF7** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 4.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	0,76	3,63	6,14	11,51	11,94	8,97	6,41	4,80	4,04	1,73	0,71
HICONCIL®	NQ	2,19	5,60	11,81	11,06	11,54	7,36	6,53	7,24	2,96	1,57	0,96

NQ = não quantificável

**Tabela AF8** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 4.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	11,94	2,50	0,80	41,06	41,88
HICONCIL®	11,81	1,50	1,23	45,41	47,12



**Figura AF4** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 4.

## VOLUNTÁRIO 5

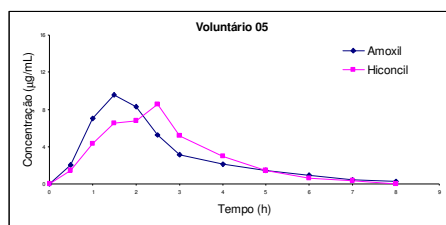
**Tabela AF9** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 5.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	2,05	7,05	9,57	8,34	5,24	3,16	2,09	1,41	0,93	0,43	0,27
HICONCIL®	NQ	1,46	4,29	6,51	6,75	8,58	5,20	2,94	1,46	0,62	0,38	NQ

NQ = não quantificável

**Tabela AF10** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 5.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	9,57	1,50	1,13	23,50	23,94
HICONCIL®	8,58	2,50	1,03	22,90	23,46



**Figura AF5** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 5.

## VOLUNTÁRIO 6

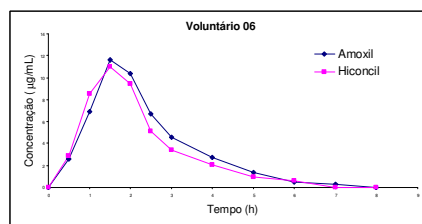
**Tabela AF11** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 6.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	2,59	6,90	11,61	10,38	6,72	4,59	2,73	1,37	0,50	0,29	NQ
HICONCIL®	NQ	2,88	8,57	11,01	9,41	5,13	3,38	2,08	0,96	0,63	NQ	NQ

NQ = não quantificável

**Tabela AF12** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 6.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	11,61	1,50	0,89	27,28	27,65
HICONCIL®	11,01	1,50	1,19	24,38	25,46



**Figura AF6** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 6.

## VOLUNTÁRIO 7

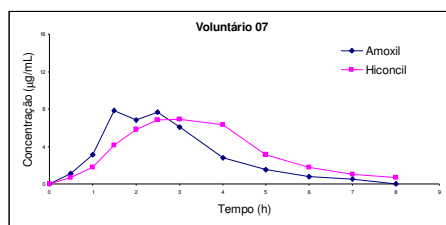
**Tabela AF13** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 7.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	1,09	3,11	7,80	6,86	7,70	6,07	2,76	1,50	0,72	0,52	NQ
HICONCIL®	NQ	0,71	1,80	4,12	5,85	6,84	6,94	6,28	3,09	1,73	0,98	0,64

NQ = não quantificável

**Tabela AF14** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 7.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	7,80	1,50	1,32	23,07	24,07
HICONCIL®	6,94	3,00	1,30	27,27	28,46



**Figura AF7** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 7.

## VOLUNTÁRIO 8

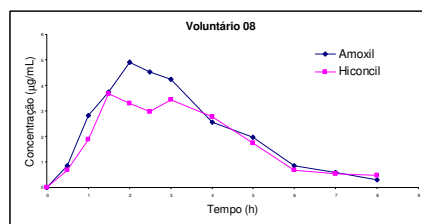
**Tabela AF15** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 8.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	0,86	2,81	3,72	4,90	4,52	4,23	2,55	1,96	0,85	0,59	0,29
HICONCIL®	NQ	0,68	1,88	3,67	3,29	2,98	3,44	2,76	1,73	0,69	0,53	0,46

NQ = não quantificável

**Tabela AF16** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 8.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	4,90	2,00	1,13	17,67	18,15
HICONCIL®	3,67	1,50	1,18	14,77	15,55



**Figura AF8** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 8.



## VOLUNTÁRIO 9

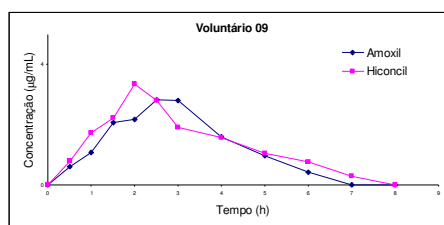
**Tabela AF17** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 9.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	0,59	1,07	2,08	2,18	2,84	2,80	1,60	0,97	0,43	NQ	NQ
HICONCIL®	NQ	0,79	1,72	2,23	3,36	2,81	1,92	1,56	1,05	0,76	0,30	NQ

NQ = não quantificável

**Tabela AF18** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 9.

PRODUTO	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>(1/2)β</sub> (h)	ASC <sub>0-t</sub> (µgxh/mL)	ASC <sub>0-∞</sub> (µgxh/mL)
AMOXIL®	2,84	2,50	1,13	9,26	9,96
HICONCIL®	3,36	2,00	1,30	10,41	10,96



**Figura AF9** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 9.

## VOLUNTÁRIO 10

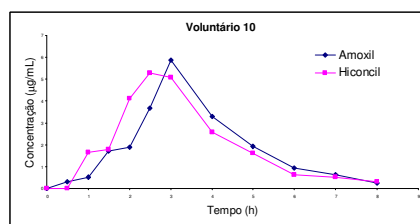
**Tabela AF19** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 10.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	0,31	0,52	1,73	1,90	3,68	5,86	3,30	1,91	0,92	0,61	0,25
HICONCIL®	NQ	0,00	1,64	1,78	4,13	5,29	5,08	2,57	1,61	0,61	0,52	0,30

NQ = não quantificável

**Tabela AF20** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 10.

PRODUTO	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>(1/2)β</sub> (h)	ASC <sub>0-t</sub> (µgxh/mL)	ASC <sub>0-∞</sub> (µgxh/mL)
AMOXIL®	5,86	3,00	1,07	15,32	15,71
HICONCIL®	5,29	2,50	1,35	15,68	16,27



**Figura AF10** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 10.

## VOLUNTÁRIO 12

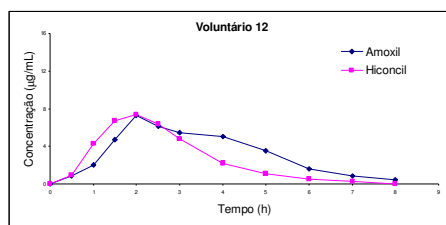
**Tabela AF21** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 12.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	0,86	2,03	4,73	7,33	6,08	5,47	5,06	3,49	1,62	0,87	0,42
HICONCIL®	NQ	0,89	4,23	6,74	7,33	6,37	4,82	2,19	1,05	0,52	0,27	NQ

NQ = não quantificável

**Tabela AF22** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 12.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	7,33	2,00	1,00	25,87	26,47
HICONCIL®	7,33	2,00	1,02	20,28	20,68



**Figura AF11** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 12.

## VOLUNTÁRIO 13

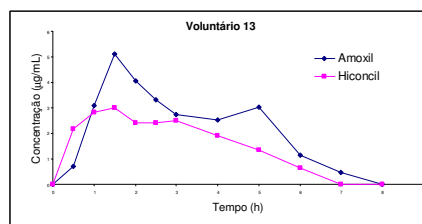
**Tabela AF23** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 13.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	0,70	3,08	5,12	4,05	3,33	2,74	2,54	3,04	1,14	0,46	NQ
HICONCIL®	NQ	2,17	2,82	2,99	2,42	2,41	2,49	1,92	1,34	0,64	NQ	NQ

NQ = não quantificável

**Tabela AF24** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 13.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	5,12	1,50	0,77	17,14	17,65
HICONCIL®	2,99	1,50	1,26	11,86	13,02



**Figura AF12** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 13.

## VOLUNTÁRIO 14

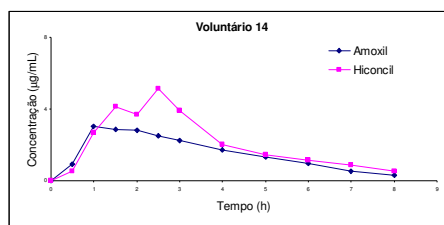
**Tabela AF25** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 14.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	0,91	3,05	2,85	2,80	2,52	2,26	1,70	1,32	0,96	0,55	0,29
HICONCIL®	NQ	0,53	2,66	4,12	3,70	5,14	3,91	2,03	1,45	1,16	0,87	0,53

NQ = não quantificável

**Tabela AF26** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 14.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	3,05	1,00	1,17	12,43	12,93
HICONCIL®	5,14	2,50	1,75	16,78	18,11



**Figura AF13** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 14.

## VOLUNTÁRIO 15

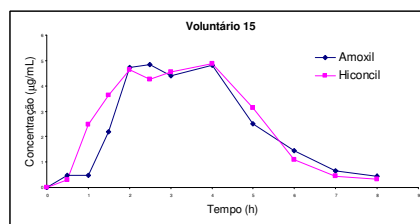
**Tabela AF27** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 15.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	0,48	0,48	2,20	4,74	4,85	4,41	4,83	2,51	1,46	0,65	0,44
HICONCIL®	NQ	0,29	2,48	3,63	4,64	4,25	4,54	4,87	3,13	1,10	0,44	0,34

NQ = não quantificável

**Tabela AF28** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 15.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	4,85	2,50	1,15	19,34	20,06
HICONCIL®	4,87	4,00	1,17	20,75	21,32



**Figura AF14** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 15.

## VOLUNTÁRIO 16

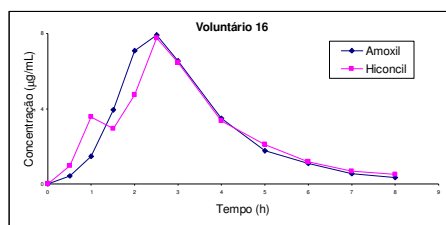
**Tabela AF29** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 16.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	0,40	1,47	3,95	7,09	7,90	6,54	3,46	1,78	1,08	0,54	0,32
HICONCIL®	NQ	0,94	3,56	2,95	4,74	7,77	6,43	3,36	2,08	1,17	0,69	0,52

NQ = não quantificável

**Tabela AF30** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 16.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	7,90	2,50	1,20	22,32	22,88
HICONCIL®	7,77	2,50	1,47	22,37	23,47



**Figura AF15** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 16.

## VOLUNTÁRIO 17

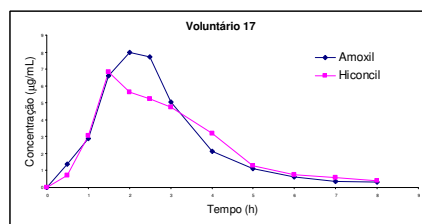
**Tabela AF31** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 17.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	1,36	2,88	6,61	7,97	7,70	5,05	2,12	1,09	0,61	0,38	0,30
HICONCIL®	NQ	0,72	3,06	6,83	5,64	5,23	4,75	3,20	1,28	0,75	0,57	0,42

NQ = não quantificável

**Tabela AF32** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 17.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	7,97	2,00	1,93	21,40	22,23
HICONCIL®	6,83	1,50	2,34	20,31	21,72



**Figura AF16** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 17.

## VOLUNTÁRIO 18

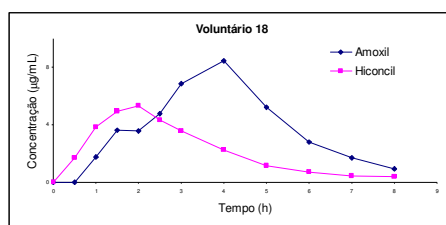
**Tabela AF33** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 18.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	NQ	1,76	3,63	3,59	4,75	6,86	8,45	5,21	2,81	1,70	0,92
HICONCIL®	NQ	1,68	3,84	4,95	5,31	4,35	3,56	2,23	1,14	0,71	0,46	0,37

NQ = não quantificável

**Tabela AF34** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 18.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	8,45	4,00	1,21	30,63	32,24
HICONCIL®	5,31	2,00	1,54	17,46	18,28



**Figura AF17** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 18.

## VOLUNTÁRIO 19

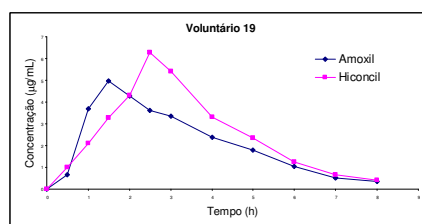
**Tabela AF35** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 19.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	0,67	3,69	4,97	4,29	3,61	3,36	2,39	1,79	1,04	0,51	0,33
HICONCIL®	NQ	0,99	2,10	3,29	4,30	6,28	5,41	3,30	2,35	1,25	0,66	0,41

NQ = não quantificável

**Tabela AF36** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 19.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	4,97	1,50	1,20	17,02	17,60
HICONCIL®	6,28	2,50	1,18	20,30	20,99



**Figura AF18** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 19.

## VOLUNTÁRIO 20

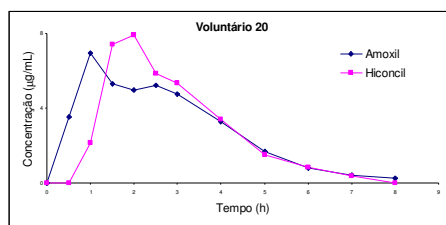
**Tabela AF37** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 20.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	3,55	6,95	5,31	4,96	5,21	4,77	3,27	1,68	0,82	0,43	0,27
HICONCIL®	NQ	NQ	2,15	7,40	7,92	5,87	5,35	3,43	1,50	0,82	0,39	NQ

NQ = não quantificável

**Tabela AF38** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 20.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	6,95	1,00	1,13	22,90	23,34
HICONCIL®	7,92	2,00	1,02	21,62	22,20



**Figura AF19** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 20.

## VOLUNTÁRIO 21

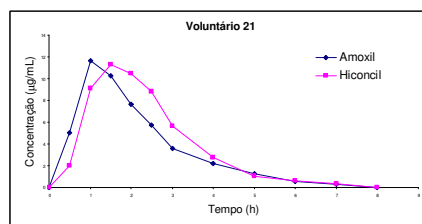
**Tabela AF39** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 21.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	5,04	11,69	10,31	7,66	5,70	3,57	2,22	1,21	0,54	0,30	NQ
HICONCIL®	NQ	1,98	9,13	11,30	10,51	8,81	5,63	2,73	1,02	0,60	0,37	NQ

NQ = não quantificável

**Tabela AF40** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 21.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	11,69	1,00	1,02	27,00	27,44
HICONCIL®	11,30	1,50	1,06	29,61	30,18



**Figura AF20** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 21.

## VOLUNTÁRIO 22

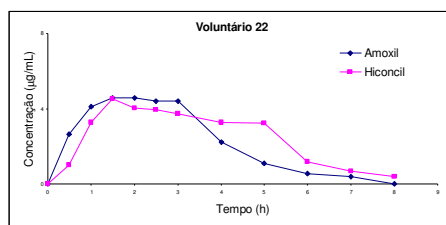
**Tabela AF41** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 22.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	2,62	4,10	4,55	4,58	4,41	4,42	2,22	1,09	0,54	0,36	NQ
HICONCIL®	NQ	1,00	3,27	4,51	4,03	3,92	3,73	3,29	3,20	1,19	0,66	0,36

NQ = não quantificável

**Tabela AF42** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 22.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	4,58	2,00	1,12	17,48	18,06
HICONCIL®	4,51	1,50	1,16	19,68	20,28



**Figura AF21** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 22.

## VOLUNTÁRIO 23

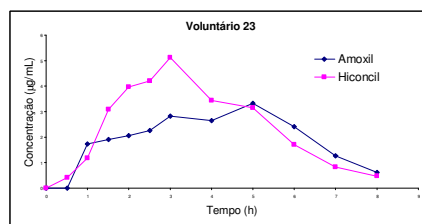
**Tabela AF43** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 23.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	NQ	1,72	1,92	2,07	2,26	2,83	2,65	3,33	2,41	1,26	0,62
HICONCIL®	NQ	0,43	1,19	3,10	3,96	4,22	5,10	3,43	3,15	1,70	0,81	0,46

NQ = não quantificável

**Tabela AF44** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 23.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	3,33	5,00	1,02	16,06	16,97
HICONCIL®	5,10	3,00	1,07	19,60	20,31



**Figura AF22** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 23.

## VOLUNTÁRIO 24

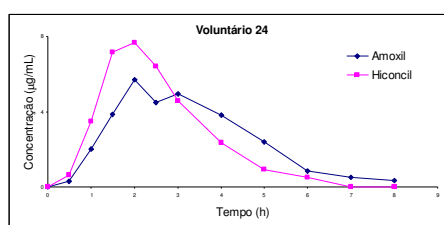
**Tabela AF45** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 24.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	0,31	2,00	3,86	5,70	4,46	4,92	3,79	2,37	0,85	0,52	0,34
HICONCIL®	NQ	0,61	3,49	7,16	7,67	6,40	4,57	2,35	0,92	0,49	NQ	NQ

NQ = não quantificável

**Tabela AF46** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 24.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	5,70	2,00	0,92	19,56	20,01
HICONCIL®	7,67	2,00	0,88	19,61	20,23



**Figura AF23** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 24.

## VOLUNTÁRIO 25

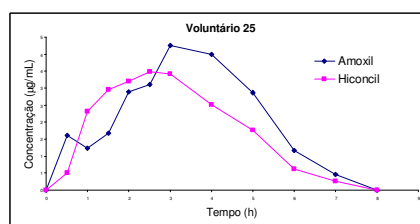
**Tabela AF47** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 25.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	1,61	1,23	1,69	2,88	3,12	4,25	3,99	2,87	1,17	0,47	NQ
HICONCIL®	NQ	0,50	2,31	2,95	3,20	3,49	3,43	2,51	1,77	0,62	0,26	NQ

NQ = não quantificável

**Tabela AF48** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 25.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	4,25	3,00	0,77	16,72	17,24
HICONCIL®	3,49	2,50	0,72	13,82	14,09



**Figura AF24** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 25.



## VOLUNTÁRIO 26

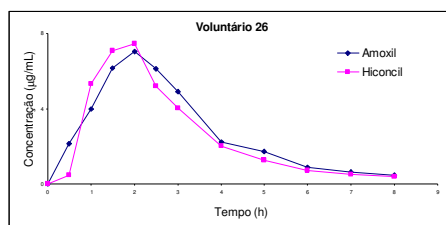
**Tabela AF49** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 26.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	2,16	3,99	6,15	7,02	6,12	4,88	2,22	1,71	0,89	0,64	0,45
HICONCIL®	NQ	0,46	5,32	7,07	7,48	5,21	4,04	1,99	1,24	0,72	0,51	0,39

NQ = não quantificável

**Tabela AF50** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 26.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	7,02	2,00	1,61	22,06	23,11
HICONCIL®	7,48	2,00	1,56	20,45	21,34



**Figura AF25** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R2 - Amoxil®) e teste (T2 - Hiconcil®) ao voluntário 26.

**ANEXO G**  
**ESTUDO CLÍNICO 3: PARECER DO COMITÊ**  
**DE ÉTICA EM PESQUISA**



São Paulo, 6 de fevereiro de 2007.

*Ilmo(a). Sr(a).*

*Dra. Valentina Porta*

Laboratório de Biofarmacotécnica - BIOFAR  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Projeto de Pesquisa** “*Avaliação da biodisponibilidade relativa de cápsula contendo 500mg de Amoxicilina produzidas por Fundação Ezequiel Dias – FUNED e Glaxo Smithkline Beecham*” - **Registro CEP: 709/06 – CAAE: 0058.0.198.018-06**

Prezado(a) Senhor(a)

Após análise do projeto de pesquisa acima mencionado foi sugerido acrescentar as frases ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (item 3. Informações ao voluntário – Procedimentos):

- linha 12 “... realizados no Hospital Universitário, pela equipe coordenada pelo Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo. **Se alguma alteração for detectada você será encaminhado para atendimento pelo Sistema Único de Saúde – SUS.**”
- linha 13 “... internado no Setor de Ensaios Clínicos do Hospital Universitário da USP, na noite anterior ao estudo **e ficará em jejum por 8 horas.**”

Lembramos que as pendências devem ser respondidas dentro de 60 (sessenta) dias, a partir da data do envio do parecer por este Comitê de Ética em Pesquisa.

Atenciosamente,

**Dr. Maurício Seckler**  
**Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa**  
**Hospital Universitário da USP**



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"  
05508-900 - Av. Prof. Lineu Prestes, 580 - São Paulo - Brasil  
Caixa Postal 66083 - CEP 05315-970

São Paulo, 13 de fevereiro de 2007

Ilmo Sr.  
Dr. Maurício Seckler  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa  
HU - USP

Prezado senhor,

Vimos, por meio desta, solicitar a apreciação, pelo CEP-HU, das alterações no projeto "Avaliação de biodisponibilidade relativa de cápsulas contendo 500 mg de amoxicilina produzidas por Fundação Ezequiel Dias - FUNED e por Glaxo Smithkline Beecham", **Registro CEP: 709/06-CAAE: 0058.0.198.018-06**, conforme apresentado abaixo:


- Alteração no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, item 3. Informações ao voluntário, Procedimentos, linha 12, após a frase "A avaliação médica e o eletrocardiograma serão realizados no Hospital Universitário, pela equipe coordenado pelo Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo", acréscimo da frase "**Se alguma alteração for detectada você será encaminhado para atendimento pelo Sistema Único de Saúde - SUS**";

- Alteração no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, item 3. Informações ao voluntário, Procedimentos, linha 13, alteração da frase "Você será internado no Setor de Ensaios Clínicos do Hospital Universitário da USP, na noite anterior ao estudo" para "Você será internado no Setor de Ensaios Clínicos do Hospital Universitário da USP, na noite anterior ao estudo e ficará em jejum por 8 horas".


As alterações estão apresentadas no Anexo 1.

Sem mais para o momento, reiteramos protestos de estima e consideração.

Atenciosamente,

  
Prof. Dra. Valentina Porta  
Pesquisadora Responsável

*Recebido original  
em 16.02.07*

  
**Wilma Monteiro Frésca**  
Analista Acadêmica  
Comissão de Ensino e Pesquisa - COMEP/HU - USP  
Reg. Func. N° 2.415.827

**ANEXO H**  
**ESTUDO CLÍNICO 3: TERMO DE**  
**CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Obrigatório para Pesquisa Científica em Seres Humanos - Resoluções CNS 196/96 e 251/97)

### 1. Identificação do voluntário

Nome:.....Sexo:.....

Identidade:..... Nascimento:.....

Endereço:.....

Telefone:.....

### 2. Informações sobre a pesquisa

**Título:** AVALIAÇÃO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA DE CÁPSULAS CONTENDO 500 MG DE AMOXICILINA PRODUZIDAS POR FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS – FUNED E POR GLAXO SMITHKLINE BEECHAM

**Pesquisadores envolvidos:** Profa. Dra. Valentina Porta, Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo, Profa. Dra. Cristina Helena dos Reis Serra, Farmacêutica Simone Grigoletto Schramm e Farmacêutica Eunice Kazue Kano

**Avaliação de risco:** risco mínimo

### 3. Informações ao voluntário

**Justificativa e objetivos da pesquisa:** (esclarecer o voluntário sobre a finalidade da pesquisa): Este estudo pretende comparar dois tipos de cápsulas contendo amoxicilina, produzidos por duas indústrias diferentes. A amoxicilina é um remédio usado para tratamento de infecções causadas por bactérias.

**Procedimentos:** (esclarecer o voluntário sobre os procedimentos a que será submetido): Para ser incluído no estudo, você será submetido a um exame de eletrocardiograma, avaliação clínica e exames laboratoriais, com quatro coletas de amostras de sangue e uma de urina. Serão realizados os seguintes exames laboratoriais: hemograma completo; uréia; creatinina; fosfatase alcalina; glicemia; bilirrubina total; proteínas totais e albumina; transaminase oxalacética e pirúvica (TGO e TGP); ácido úrico; colesterol total; triglicérides; urina tipo I; sorologia para HIV, hepatite B e hepatite C. As coletas de sangue e urina para exames laboratoriais serão realizadas pelo Laboratório de análises clínicas e pesquisas clínicas Gastão Fleury S/C Ltda, localizado à Av. General Waldomiro de Lima, no. 508, Jabaquara, SP, ou Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário, localizado à Av. Prof. Lineu Prestes, no.2565, que são habilitados pela ANVISA a executar exames laboratoriais em voluntários para ensaios de biodisponibilidade. Ao final do estudo estes mesmos exames laboratoriais e clínico serão repetidos, juntamente com o eletrocardiograma. A avaliação médica e o eletrocardiograma serão realizados no Hospital Universitário, pela equipe coordenado pelo Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo. Se alguma alteração for detectada você será encaminhado para atendimento pelo Sistema Único de Saúde – SUS. Você será internado no Setor de Ensaios Clínicos do Hospital Universitário da USP, na noite anterior ao estudo e ficará em jejum por 8 horas. Você não poderá levar nenhum tipo de alimento para o hospital, pois, a partir do momento da internação, você receberá dieta padronizada. No dia do estudo você tomará uma das cápsulas com água. Além disso, o jejum deverá ser mantido até quatro horas depois de tomar o remédio. Para avaliar a absorção do remédio pelo organismo serão realizadas coletas de sangue nos seguintes tempos 0:00, 0:30, 1:00, 1:30, 2:00, 2:30, 3:00, 4:00, 5:00, 6:00, 7:00, e 8:00 horas após tomar o remédio. Desta forma, em cada fase serão retirados 96 mL de sangue, e 192 mL no total ao final do ensaio. Este procedimento será repetido com a outra cápsula, com intervalo de, no mínimo, um dia. Para evitar que sua veia seja puncionada muitas vezes no dia da internação, será colocado um sistema apropriado para a retirada de sangue.

**Ocorrência de efeitos indesejáveis:** (esclarecer os voluntários sobre possíveis efeitos indesejáveis associados ao ensaio): A amoxicilina é um remédio utilizado mundialmente. Entre os países que aprovaram sua utilização estão os Estados Unidos e os países da Europa. Também no Brasil sua utilização é permitida pelo Ministério da Saúde. A amoxicilina geralmente é bem tolerada. Na administração de duas doses únicas de 500 mg de amoxicilina o aparecimento de algum efeito desagradável é pouco provável, entretanto, o uso em doses elevadas, ou seja, por muitos dias, podem causar os seguintes sintomas, os quais estão descritos na bula: aumento da atividade, agitação, ansiedade, insônia, confusão, convulsões, tonturas. Na pele pode-se observar vermelhidão, coceira, descamação da pele. Você poderá sentir enjôo, vômitar, ter diarreia, dor de barriga, ou descoloração dentária, além de anemia e alteração nas células sanguíneas. Outros efeitos indesejáveis são hepatite, febre, gastrite e problemas no estômago. Entretanto, tais reações são observadas em pacientes que

recebem amoxicilina por muitos dias. Nas condições em que será realizado o presente estudo (administração de doses únicas de 500 mg de amoxicilina) é improvável o aparecimento de algum desses efeitos. Durante a coleta de sangue, algumas pessoas podem sentir fraqueza e até mesmo desmaiar por causa da picada. Também podem surgir hematomas e dor no local da picada. Entretanto, esses efeitos são passageiros e não são graves. A coleta de amostras será acompanhada por um médico que poderá atendê-lo no caso de alguma eventualidade, além de esclarecer qualquer dúvida.

**Benefícios esperados:** Conforme a lei atual cápsulas de amoxicilina precisam ser testadas em seres humanos para verificar se agem da mesma forma no organismo e se podem ser substituídos entre si. Assim, este estudo não trará nenhum benefício direto aos voluntários por sua participação, mas trará benefícios indiscutíveis à população, na medida em que permitirá a comercialização de cápsulas de amoxicilina com qualidade comprovada.

**Métodos alternativos existentes:** Atualmente, não existem outros métodos que possam ser aplicados em estudos desse tipo.

**Forma de acompanhamento e assistência:** O ensaio será acompanhado por profissional médico capacitado a prestar assistência em caso de necessidade. Os pesquisadores estarão à disposição dos voluntários para quaisquer esclarecimentos nos telefones 3815-8484 e 7397-0381 (Profa. Dra. Valentina Porta, Profa. Dra. Cristina Helena dos Reis Serra e Farmacêutica Eunice Kazue Kano) e 3039-9485 (Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo).

**Garantia de sigilo:** Na divulgação dos resultados da pesquisa, os voluntários serão identificados apenas por códigos, garantindo sua privacidade e a confidencialidade dos dados obtidos.

**Ressarcimento de despesas:** Cada voluntário receberá R\$ 250,00 (duzentos e cinquenta reais) como forma de ressarcimento das despesas decorrentes de sua participação na pesquisa.

**Indenização (Seguro):** A ocorrência de eventuais danos associados à pesquisa será devidamente indenizada por meio de seguro individual contratado para os voluntários pela empresa Met Life Brasil, que prevê indenização de R\$ 50.000,00 em caso de morte, invalidez total ou parcial

**Outros esclarecimentos:** Você terá a garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou dúvida que possa surgir, em qualquer etapa do estudo e também terá a liberdade de retirar seu consentimento e sair do estudo no momento em que desejar.

#### **4. Consentimento pós-informação**

Após ter sido devidamente informado sobre a justificativa e objetivos da pesquisa e os procedimentos a que serei submetido, e receber a garantia de ser esclarecido sobre qualquer dúvida e de ter a liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento, consinto, de livre e espontânea vontade, em participar da pesquisa “**AVALIAÇÃO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA DE CÁPSULAS CONTENDO 500 MG DE AMOXICILINA PRODUZIDAS POR FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS – FUNED E POR GLAXO SMITHKLINE BEECHAM**”.

São Paulo, ....., de .....2007

\_\_\_\_\_  
Voluntário

\_\_\_\_\_  
Pesquisador

\_\_\_\_\_  
Testemunha 1

\_\_\_\_\_  
Testemunha 2

Comitê de Ética em Pesquisa do HU / USP: Av. Professor Lineu Prestes, 2565, 3º andar

Fone: (11) 3039-9479

Comitê de Ética em Pesquisa da FCF/USP: Av. Prof. Lineu Prestes, 580, Bloco 13A

Fone: (11) 3039-3677

# **ANEXO I**

## **ESTUDO CLÍNICO 3: CURVAS DE DECAIMENTO PLASMÁTICO E PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS INDIVIDUAIS**



## VOLUNTÁRIO 1

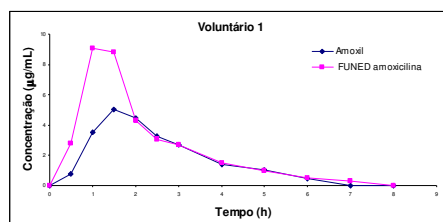
**Tabela AI1** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 1.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	0,77	3,53	5,02	4,45	3,25	2,69	1,39	1,04	0,46	NQ	NQ
FUNED AMOXICILINA	NQ	2,81	9,09	8,81	4,32	3,06	2,70	1,51	0,99	0,51	0,31	NQ

NQ = não quantificável

**Tabela AI2** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 1.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	5,02	1,50	1,26	13,17	14,02
FUNED AMOXICILINA	9,09	1,00	1,19	19,23	19,76



**Figura AI1** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 1.

## VOLUNTÁRIO 3

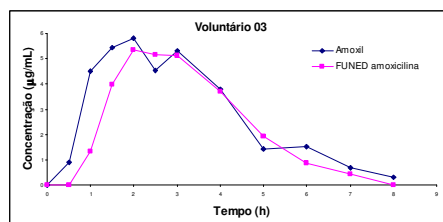
**Tabela AI3** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 3.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	0,89	4,52	5,44	5,82	4,54	5,33	3,78	1,44	1,51	0,70	0,30
FUNED AMOXICILINA	NQ	NQ	1,34	3,96	5,34	5,17	5,12	3,71	1,93	0,86	0,43	NQ

NQ = não quantificável

**Tabela AI4** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 3.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	5,82	2,00	0,85	22,19	22,55
FUNED AMOXICILINA	5,34	2,00	0,92	18,46	19,04



**Figura AI2** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 3.

## VOLUNTÁRIO 4

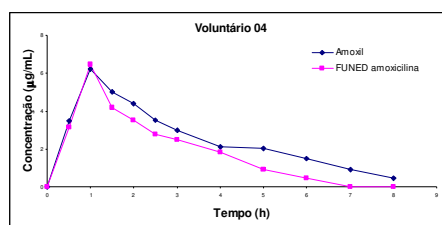
**Tabela AI5** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 4.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	3,49	6,20	5,01	4,40	3,53	3,00	2,10	2,03	1,51	0,93	0,46
FUNED AMOXICILINA	NQ	3,16	6,47	4,19	3,53	2,77	2,47	1,80	0,92	0,45	NQ	NQ

NQ = não quantificável

**Tabela AI6** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 4.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	6,20	1,00	1,16	20,38	21,15
FUNED AMOXICILINA	6,47	1,00	1,00	14,87	15,52



**Figura AI3** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 4.

## VOLUNTÁRIO 5

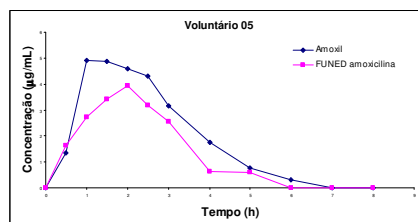
**Tabela AI7** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 5.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	1,35	4,92	4,87	4,60	4,31	3,15	1,75	0,77	0,31	NQ	NQ
FUNED AMOXICILINA	NQ	1,64	2,73	3,41	3,95	3,18	2,57	0,64	0,61	0,00	NQ	NQ

NQ = não quantificável

**Tabela AI8** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 5.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	4,92	1,00	0,81	15,07	15,44
FUNED AMOXICILINA	3,95	2,00	0,62	10,32	10,86



**Figura AI4** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 5.

## VOLUNTÁRIO 6

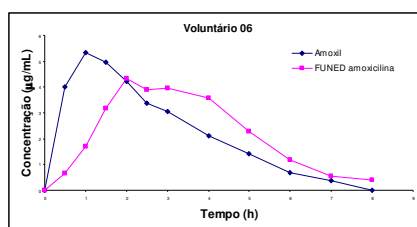
**Tabela AI9** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 6.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	4,00	5,34	4,95	4,20	3,39	3,04	2,10	1,40	0,70	0,38	NQ
FUNED AMOXICILINA	NQ	0,66	1,70	3,17	4,31	3,90	3,96	3,58	2,29	1,18	0,55	0,39

NQ = não quantificável

**Tabela AI10** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 6.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	5,34	1,00	1,07	17,61	18,20
FUNED AMOXICILINA	4,31	2,00	1,25	17,63	18,33



**Figura AI5** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 6.

## VOLUNTÁRIO 7

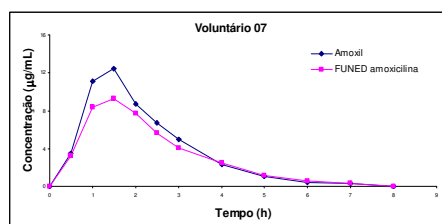
**Tabela AI11** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 7.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	3,45	11,11	12,43	8,70	6,75	5,00	2,35	1,07	0,42	0,31	NQ
FUNED AMOXICILINA	NQ	3,27	8,35	9,28	7,75	5,62	4,09	2,45	1,14	0,58	0,29	NQ

NQ = não quantificável

**Tabela AI12** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 7.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	12,43	1,50	0,80	28,96	29,32
FUNED AMOXICILINA	9,28	1,50	1,02	24,52	24,95



**Figura AI6** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 7.

## VOLUNTÁRIO 8

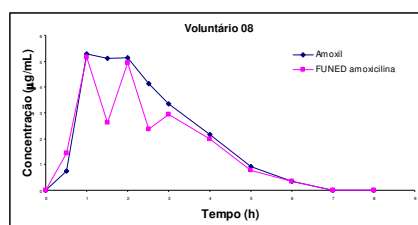
**Tabela AI13** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 8.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	0,74	5,28	5,11	5,14	4,12	3,33	2,16	0,93	0,36	NQ	NQ
FUNED AMOXICILINA	NQ	1,43	5,17	2,62	4,92	2,36	2,95	1,98	0,78	0,35	NQ	NQ

NQ = não quantificável

**Tabela AI14** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 8.

PRODUTO	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>(1/2)β</sub> (h)	ASC <sub>0-t</sub> (µgxh/mL)	ASC <sub>0-∞</sub> (µgxh/mL)
AMOXIL®	5,28	1,00	0,77	15,95	16,35
FUNED AMOXICILINA	5,17	1,00	0,79	13,41	13,80

**Figura AI7** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 8.

## VOLUNTÁRIO 9

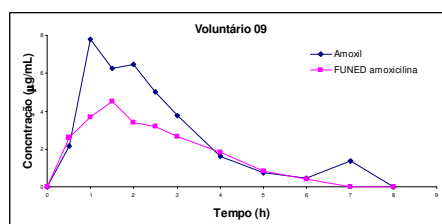
**Tabela AI15** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 9.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	2,16	7,81	6,25	6,48	5,01	3,77	1,63	0,75	0,46	1,37	NQ
FUNED AMOXICILINA	NQ	2,62	3,67	4,53	3,42	3,20	2,66	1,83	0,82	0,41	NQ	NQ

NQ = não quantificável

**Tabela AI16** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 9.

PRODUTO	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>(1/2)β</sub> (h)	ASC <sub>0-t</sub> (µgxh/mL)	ASC <sub>0-∞</sub> (µgxh/mL)
AMOXIL®	7,81	1,00	1,10	20,22	22,38
FUNED AMOXICILINA	4,53	1,50	0,92	13,58	14,11

**Figura AI8** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 9.

## VOLUNTÁRIO 12

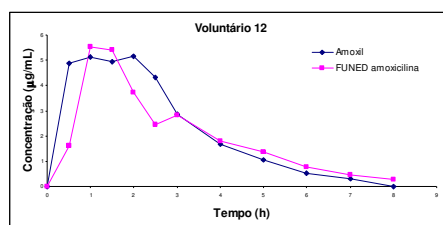
**Tabela AI17** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 12.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	4,87	5,13	4,93	5,15	4,33	2,86	1,68	1,06	0,52	0,31	NQ
FUNED AMOXICILINA	NQ	1,62	5,53	5,42	3,73	2,45	2,83	1,81	1,36	0,77	0,46	0,28

NQ = não quantificável

**Tabela AI18** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 12.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	5,15	2,00	1,14	17,76	18,27
FUNED AMOXICILINA	5,53	1,00	1,39	16,04	16,61



**Figura AI9** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 12.

## VOLUNTÁRIO 13

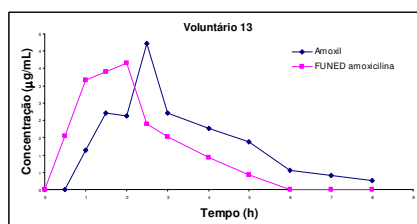
**Tabela AI19** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 13.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	NQ	1,14	2,21	2,12	4,22	2,22	1,77	1,38	0,56	0,41	0,25
FUNED AMOXICILINA	NQ	1,56	3,17	3,41	3,66	1,89	1,53	0,92	0,44	0,00	NQ	NQ

NQ = não quantificável

**Tabela AI20** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 13.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	4,22	2,50	1,72	10,76	11,38
FUNED AMOXICILINA	3,66	2,00	1,11	9,13	9,82



**Figura AI10** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 13.

## VOLUNTÁRIO 14

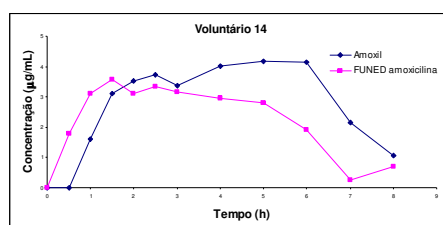
**Tabela AI21** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 14.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	NQ	1,60	3,12	3,53	3,73	3,36	4,01	4,16	4,14	2,14	1,07
FUNED AMOXICILINA	NQ	1,78	3,11	3,58	3,12	3,34	3,17	2,94	2,79	1,92	0,26	0,69

NQ = não quantificável

**Tabela AI22** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 14.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µg·h/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)
AMOXIL®	4,16	5,00	1,02	23,49	25,06
FUNED AMOXICILINA	3,58	1,50	0,58	18,09	18,67



**Figura AI11** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 14.

## VOLUNTÁRIO 15

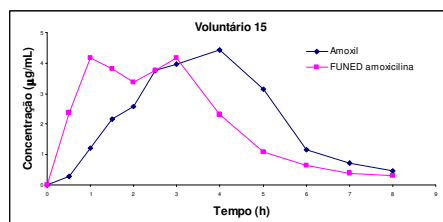
**Tabela AI23** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 15.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	0,27	1,22	2,15	2,59	3,76	3,96	4,44	3,14	1,17	0,72	0,46
FUNED AMOXICILINA	NQ	2,37	4,17	3,82	3,37	3,78	4,17	2,31	1,09	0,65	0,38	0,31

NQ = não quantificável

**Tabela AI24** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 15.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µg·h/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)
AMOXIL®	4,44	4,00	1,49	17,66	18,65
FUNED AMOXICILINA	4,17	1,00	1,87	16,46	17,30



**Figura AI12** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 15.

## VOLUNTÁRIO 16

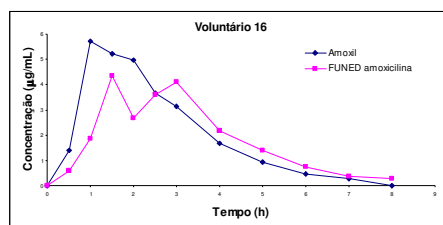
**Tabela AI25** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 16.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	1,39	5,71	5,21	4,97	3,67	3,13	1,68	0,92	0,46	0,27	NQ
FUNED AMOXICILINA	NQ	0,59	1,86	4,37	2,67	3,61	4,09	2,19	1,41	0,74	0,39	0,28

NQ = não quantificável

**Tabela AI26** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 16.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	5,71	1,00	1,12	16,03	16,46
FUNED AMOXICILINA	4,37	1,50	1,44	14,48	15,06



**Figura AI13** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 16.

## VOLUNTÁRIO 17

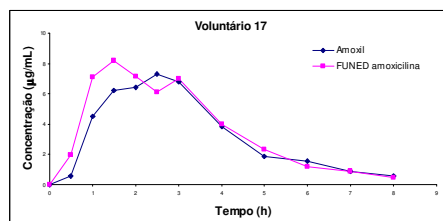
**Tabela AI27** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 17.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	0,55	4,50	6,21	6,40	7,32	6,79	3,82	1,88	1,56	0,91	0,58
FUNED AMOXICILINA	NQ	1,99	7,11	8,18	7,13	6,11	7,00	3,99	2,31	1,21	0,89	0,49

NQ = não quantificável

**Tabela AI28** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 17.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	7,32	2,50	1,40	26,03	27,20
FUNED AMOXICILINA	8,18	1,50	1,53	29,15	30,24



**Figura AI14** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 17.

## VOLUNTÁRIO 18

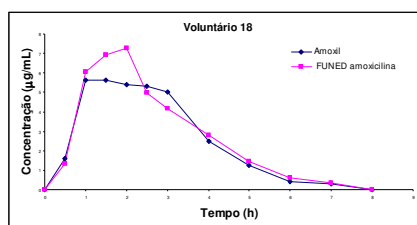
**Tabela AI29** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 18.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	1,62	5,63	5,62	5,39	5,32	5,03	2,48	1,26	0,43	0,31	NQ
FUNED AMOXICILINA	NQ	1,35	6,03	6,94	7,28	4,99	4,16	2,81	1,44	0,62	0,36	NQ

NQ = não quantificável

**Tabela AI30** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 18.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	5,63	1,00	0,99	19,89	20,34
FUNED AMOXICILINA	7,28	2,00	1,00	21,46	21,98



**Figura AI15** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 18.

## VOLUNTÁRIO 19

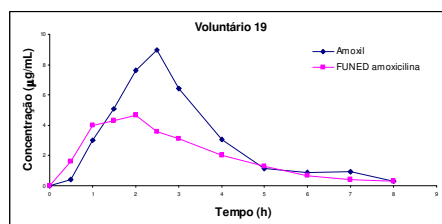
**Tabela AI31** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 19.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	0,43	3,02	5,10	7,61	8,98	6,44	3,04	1,16	0,86	0,94	0,32
FUNED AMOXICILINA	NQ	1,60	3,97	4,29	4,68	3,58	3,12	2,01	1,28	0,69	0,41	0,33

NQ = não quantificável

**Tabela AI32** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 19.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	8,98	2,50	1,09	23,55	24,06
FUNED AMOXICILINA	4,68	2,00	1,88	15,95	16,84



**Figura AI16** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 19.



## VOLUNTÁRIO 20

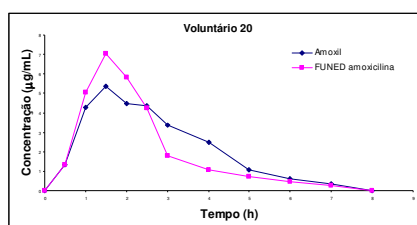
**Tabela AI33** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 20.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	1,36	4,30	5,38	4,48	4,38	3,38	2,48	1,08	0,60	0,33	NQ
FUNED AMOXICILINA	NQ	1,35	5,06	7,05	5,81	4,25	1,81	1,07	0,72	0,45	0,28	NQ

NQ = não quantificável

**Tabela AI34** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 20.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µg·h/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)
AMOXIL®	5,38	1,50	1,16	16,80	17,34
FUNED AMOXICILINA	7,05	1,50	1,47	15,49	16,09



**Figura AI17** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 20.

## VOLUNTÁRIO 21

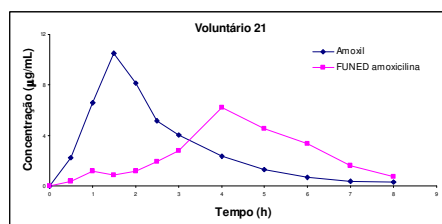
**Tabela AI35** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 21.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	2,23	6,61	10,50	8,14	5,19	4,02	2,36	1,31	0,69	0,39	0,30
FUNED AMOXICILINA	NQ	0,37	1,17	0,89	1,18	1,93	2,83	6,23	4,53	3,34	1,59	0,73

NQ = não quantificável

**Tabela AI36** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 21.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µg·h/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)
AMOXIL®	10,50	1,50	1,64	24,26	24,97
FUNED AMOXICILINA	6,23	4,00	0,91	20,94	21,90



**Figura AI18** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 21.

## VOLUNTÁRIO 22

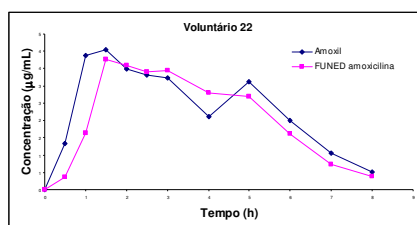
**Tabela AI37** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 22.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	1,33	3,88	4,05	3,49	3,32	3,23	2,12	3,13	1,99	1,05	0,52
FUNED AMOXICILINA	NQ	0,37	1,63	3,76	3,60	3,40	3,45	2,79	2,68	1,62	0,74	0,39

NQ = não quantificável

**Tabela AI38** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 22.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	4,05	1,50	1,03	19,01	19,78
FUNED AMOXICILINA	3,76	1,50	0,98	17,00	17,55



**Figura AI19** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 22.

## VOLUNTÁRIO 23

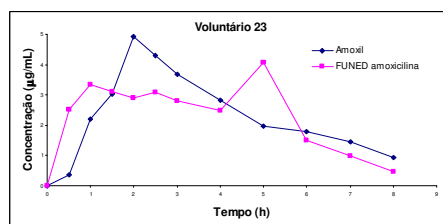
**Tabela AI39** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 23.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	0,35	2,20	3,03	4,92	4,30	3,69	2,82	1,97	1,78	1,44	0,93
FUNED AMOXICILINA	NQ	2,52	3,35	3,11	2,89	3,09	2,81	2,49	4,07	1,51	0,97	0,46

NQ = não quantificável

**Tabela AI40** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 23.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	4,92	2,00	2,13	18,64	21,50
FUNED AMOXICILINA	4,07	5,00	1,17	18,86	19,65



**Figura AI20** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 23.

## VOLUNTÁRIO 24

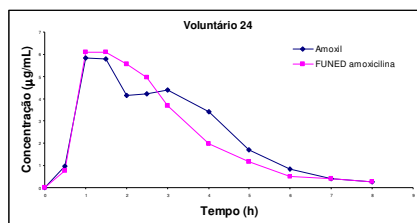
**Tabela AI41** Concentrações plasmáticas de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 24.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO (µg/mL)											
	0 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	2,5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
AMOXIL®	NQ	0,96	5,81	5,80	4,16	4,23	4,40	3,42	1,70	0,83	0,42	0,27
FUNED AMOXICILINA	NQ	0,78	6,10	6,08	5,55	4,96	3,67	1,99	1,18	0,50	0,39	0,27

NQ = não quantificável

**Tabela AI42** Parâmetros farmacocinéticos de amoxicilina após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 24.

PRODUTO	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$ASC_{0-t}$ (µgxh/mL)	$ASC_{0-\infty}$ (µgxh/mL)
AMOXIL®	5,81	1,00	1,25	20,29	20,78
FUNED AMOXICILINA	6,10	1,00	2,20	18,69	19,54



**Figura AI21** Curvas de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (R3 - Amoxil®) e teste (T3 - FUNED amoxicilina) ao voluntário 24.

## **ANEXO J**

INFORMAÇÕES PARA OS MEMBROS DE BANCAS  
JULGADORAS DE MESTRADO/DOUTORADO

### **Informações para os Membros de Bancas Julgadoras de Mestrado/Doutorado**

1. O candidato fará uma apresentação oral do seu trabalho, com duração máxima de trinta minutos.

2. Os membros da banca farão a argüição oral. Cada examinador disporá, no máximo, de trinta minutos para argüir o candidato, exclusivamente sobre o tema do trabalho apresentado, e o candidato disporá de trinta minutos para sua resposta.

2.1 Com a devida anuência das partes (examinador e candidato), é facultada a argüição na forma de diálogo em até sessenta minutos por examinador.

3. A sessão de defesa será aberta ao público.

4. Terminada a argüição por todos os membros da banca, a mesma se reunirá reservadamente e expressará na ata (relatório de defesa) a aprovação ou reprovação do candidato, baseando-se no trabalho escrito e na argüição.

4.1 Caso algum membro da banca reprove o candidato, a Comissão Julgadora deverá emitir um parecer a ser escrito em campo exclusivamente indicado na ata.

4.2 Será considerado aprovado o aluno que obtiver aprovação por unanimidade ou pela maioria da banca.

5. Dúvidas poderão ser esclarecidas junto à Secretaria de Pós-Graduação: [pgfarma@usp.br](mailto:pgfarma@usp.br), (11) 3091 3621.

São Paulo, 18 de março de 2005.

Profa. Dra. Bernadette D. G. M. Franco  
Presidente da CPG/FCF/USP

**ANEXO K**  
FICHA DE ALUNO ATUALIZADA

**Universidade de São Paulo**  
**Faculdade de Ciências Farmacêuticas**  
**Documento sem validade oficial**

**9139 - 4856044/3 - Simone Grigoletto Schramm**

**Email:** [simone\\_grigoletto@yahoo.com.br](mailto:simone_grigoletto@yahoo.com.br)  
**Data de Nascimento:** 01/10/1976  
**Cédula de Identidade:** RG - 7061472201 - RS  
**Local Nascimento:** Estado do Rio Grande do Sul  
**Nacionalidade:** Brasileira  
**Graduação:** Farmacêutico - Universidade Federal de Santa Maria - - Rio Grande do Sul - Brasil - 2000  
**Mestrado:** Mestre em Ciência e Tecnologia Farmacêuticas - Universidade Federal de Santa Maria - - Rio Grande do Sul - Brasil - 2002

**Curso:** Doutorado em Fármaco e Medicamentos  
**Área:** Produção e Controle Farmacêuticos  
**Data da Matrícula:** 16/09/2004  
**Início da Contagem de Prazo:** 16/09/2004  
**Data Limite:** 16/09/2008  
**Orientador(es):** Prof(a). Dr(a). Valentina Porta - 16/09/2004 a -- E.Mail: vporta@usp.br  
**Proficiência em Línguas:** Inglês, Aprovado em 04/05/2005  
**Exame de Qualificação:** Aprovado em 11/03/2008  
**Data do Depósito do Trabalho:**  
**Data máxima para aprovação da Banca:**  
**Título do Trabalho:**  
**Data de Aprovação da Banca:**  
**Data Máxima para Defesa:**  
**Data da Defesa:**  
**Resultado da Defesa:**  
**Ocorrência:** Última matrícula em 24/07/2008

Sigla	Nome da Disciplina	Início	Término	Carga Hor.	Cred.	Freq.	Conc.	Exc.	Sit. Matric.
Atividade do Programa	Participou de Etapa de Estágio Supervisionado em Docência, do Programa de Aperfeiçoamento de Ensino, junto à Disciplina FBF0322 - Farmacotécnica,	01/02/2005	30/06/2005	-	3	0.00	-	-	-

	ministrada aos alunos de graduação do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo								
FBA5728-1	Aprimoramento Didático	07/06/2005	27/06/2005	30	2	100.00	A	N	Concluída
FBF5777-1	Seminários Gerais	13/03/2006	25/06/2006	45	3	80.00	A	N	Concluída
FBF5778-1	Biofarmacotécnica: estudo de permeabilidade de fármacos	19/09/2006	30/10/2006	60	4	90.00	B	N	Concluída
FBF5766-2	Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos	05/10/2006	06/12/2006	90	6	100.00	A	N	Concluída
FBC5813-2	Aplicações de Cromatografia em Análises Toxicológicas	26/02/2007	01/04/2007	60	4	100.00	A	N	Concluída

Créditos mínimos exigidos	Para Exame de Qualificação	Para Depósito de Dissertação/Tese	Créditos obtidos	
<b>Disciplinas:</b>	20	20	<b>Disciplinas:</b>	22
<b>Atividades Programadas:</b>	0	0	<b>Atividades Programadas:</b>	0
<b>Seminários:</b>	0	0	<b>Seminários:</b>	0
<b>Estágios:</b>	0	0	<b>Estágios:</b>	0
<b>Total:</b>	20	20		22

**Créditos Atribuídos à Tese :** 167

<p>Conceito até 31/12/1996:  A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; D - Insuficiente, sem direito a crédito; E - Reprovado, sem direito a crédito; I - Incompleto; J - Abandono Justificado; T - Transferência.</p> <p>Conceito a partir de 02/01/1997:  A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; R - Reprovado; T - Transferência.</p> <p>Um(1) crédito equivale a (15) horas de atividade programada.</p>
---

**Situação em:** 10/09/2008 16:03

[Créditos](#) | [Fale conosco](#)

© 1999 - 2007 - Departamento de Informática da Codage/USP