



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

RENATA AMARAL DE MORAES

**AVALIAÇÃO FARMACOCINÉTICA DE DUAS FORMULAÇÕES DE
NORFLOXACINO EM VOLUNTÁRIOS SADIOS DE AMBOS OS SEXOS.**

FORTALEZA - CEARÁ
2010

RENATA AMARAL DE MORAES

**AVALIAÇÃO FARMACOCINÉTICA DE DUAS FORMULAÇÕES DE
NORFLOXACINO EM VOLUNTÁRIOS SADIOS DE AMBOS OS SEXOS.**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Farmacologia Clínica.

Orientador: Profa. Dr. Aldo Ângelo Moreira Lima

Coorientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes

FORTALEZA - CEARÁ

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

M823a Moraes, Renata Amaral de
Avaliação farmacocinética de duas formulações de norfloxacinó em voluntários
sadios de ambos os sexos / Renata Amaral de Moraes. – 2010.
172. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina,
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2010.

Área de concentração: Farmacologia Clínica

Orientação: Prof. Dr. Aldo Ângelo Moreira Lima

Coorientação: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes

1. Farmacocinética 2. Norfloxacinó 3. Biodisponibilidade Biológica I. Título.

CDD 615.7

RENATA AMARAL DE MORAES

**AVALIAÇÃO FARMACOCINÉTICA DE DUAS FORMULAÇÕES DE NORFLOXACINO EM
VOLUNTÁRIOS SADIOS DE AMBOS OS SEXOS.**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia, área de concentração em Farmacologia Clínica.

Aprovada em: 02 de agosto de 2010

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Aldo Ângelo Moreira Lima (Orientador)

Universidade Federal do Ceará

Prof^a. Dr^a. Gisela Costa Camarão

Universidade Federal do Ceará

Prof^a. Dr^a. Francisca Cléa Florenço de Sousa

Universidade Federal do Ceará

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Odorico e Elisabete Moraes, que sempre me incentivaram a crescer dando-me o suporte necessário para o meu desenvolvimento pessoal e profissional e que me mostraram que a Medicina é uma caminhada contínua na busca do conhecimento.

DEDICATÓRIA ESPECIAL

DEDICATÓRIA ESPECIAL

*Ao meu marido Felipe que sempre me motivou
a crescer pessoal e profissionalmente.*

Ao meu filho Ricardo, minha alegria constante.

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

Minha Família, pelo carinho, apoio e dedicação durante a realização deste trabalho e pelo entusiasmo em cada conquista.

Aos Drs. Fernando Antônio Frota Bezerra e Aduino Castelo pelo estímulo constante e conhecimento que transmitem.

Ao meu orientador Dr. Aldo Ângelo Moreira Lima que permitiu que este trabalho pudesse ser concluído com sucesso.

Aos Drs. Jonaina Costa de Oliveira e Francisco Vagnaldo Fachine pela paciência e análise de dados na minha dissertação.

Ao Demétrius Fernandes do Nascimento pelo apoio constante e colaborações valiosas durante o desenvolvimento desse estudo.

Aos colegas da UNIFAC Ana Leite, Andrea Pontes, Cleber Pimenta, Gilmara Holanda, Marina Rocha, Valden Capistrano pelo companheirismo.

À minha “Tia Malu” pelo apoio em todas as horas e pela alegria constante.

A toda equipe da Unidade de Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará - UNIFAC pelo apoio em todas as etapas deste trabalho.

À Professora Gisela Costa Camarão pela amizade e disponibilidade durante a elaboração do trabalho.

Aos Professores do Curso de Pós-Graduação, por terem colaborado nessa caminhada infundável pela busca de conhecimentos.

A todos aqueles que direta ou indiretamente me ajudaram a concluir este trabalho.

Ao FINEP, MCT, MS, FUNCAP, CNPq, CAPES e Instituto Claude Bernard (InCB), pelo incentivo no desenvolvimento da pesquisa nacional.

RESUMO

AVALIAÇÃO FARMACOCINÉTICA DE DUAS FORMULAÇÕES DE NORFLOXACINO EM VOLUNTÁRIOS SADIOS DE AMBOS OS SEXOS. Renata Amaral de Moraes. Orientador: Aldo Ângelo Moreira Lima. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2010.

O perfil farmacocinético de duas diferentes formulações de norfloxacin - comprimido revestido de 400 mg - como formulação teste *versus* a formulação referência, Floxacin® comprimido revestido de 400 mg (Merck Sharp & Dohme) foi avaliado em 32 voluntários saudáveis de ambos os sexos. A pesquisa consistiu de um estudo aberto, aleatorizado, cruzado, com 2 tratamentos, 2 períodos (duas sequências) com intervalo mínimo de sete dias entre os internamentos. Amostras de sangue foram coletadas em intervalos regulares para construção das curvas de concentração plasmática *versus* tempo. As concentrações de norfloxacin foram analisadas por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada à Espectrometria de Massa (LC-MS/MS). A média geométrica do Norfloxacin teste/Norfloxacin referência e o intervalo de confiança (IC) de 90% para C_{max} e $ASC_{0-t \text{ último}}$ foram 103,9020% (89,5247-120,5881%) e 99,3030% (87,8186-112,2892%) respectivamente. Considerando que as formulações estudadas apresentaram razão entre as médias de C_{max} e $ASC_{0-t \text{ último}}$ entre 80 e 125%, e considerando um intervalo de confiança de 90% como proposto pelo Food and Drug Administration e ANVISA, concluiu-se que as duas formulações de norfloxacin apresentaram biodisponibilidades semelhantes tanto na taxa quanto na extensão de absorção.

Palavras-chave: Farmacocinética, Norfloxacin, Biodisponibilidade.

ABSTRACT

ABSTRACT

PHARMACOKINETIC EVALUATION OF TWO NORFLOXACIN FORMULATIONS IN HEALTHY VOLUNTEERS OF BOTH SEXES. Renata Amaral de Moraes. Supervisor: Aldo Ângelo Moreira Lima. Dissertation presented for the title of Master in Clinical Pharmacology. Postgraduate Program in Pharmacology, Department of Physiology and Pharmacology, Faculty of Medicine, Federal University of Ceará. Fortaleza, 2010.

The pharmacokinetic profile of two different formulations of Norfloxacin tablets - 400 mg; as test formulation *versus* Floxacin®, Norfloxacin reference formulation (- 400 mg; Merck Sharp & Dohme) was evaluated in 32 healthy volunteers of both sexes. The research was consisted of an open, randomized, crossover study, designed with two treatments, two periods (two sequences) with a minimum interval of seven days (washout) between the admissions. Blood samples were collected at regular intervals to construct the plasma concentration versus time curves. The concentrations of Norfloxacin were analyzed by High Performance Liquid Chromatography coupled to Mass Spectrometry (HPLC-MS/MS). The geometric mean of test Norfloxacin / reference Norfloxacin and confidence interval (CI) of 90% for C_{max} and $AUC_{0-t_{last}}$ were 103.9020% (89.5247 to 120.5881%) and 99.3030% (87.8186 - 112.2892%) respectively. Whereas the studied formulations showed the ratio between the mean C_{max} and $AUC_{0-t_{last}}$ between 80 and 125%, considering a confidence interval of 90%, as proposed by the Food and Drug Administration and ANVISA, it appears that the two formulations of Norfloxacin showed similar bioavailability in rate and in extent of absorption.

Keywords: Pharmacokinetics, Bioavailability, Norfloxacin.

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de Variância
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASC	Área Sob a Curva
ASC _{0-∞}	Área sob a curva de concentração de zero ao infinito (h)
ASC _{0-t (h)}	Área sob a curva de concentração de zero a t (h)
BPC	Boas Práticas Clínicas: são as normas que regulam as práticas clínicas utilizadas em um estudo clínico
C _{max}	Pico de concentração máxima do princípio ativo
CNS	Conselho Nacional de Saúde
COMPEPE	Comitê de Ética em Pesquisa da UFC
CQ	Controle de Qualidade
CQA	Controle de Qualidade Alto
CQB	Controle de Qualidade Baixo
CQM	Controle de Qualidade Médio
CV	Coefficiente de Variação
DP	Desvio Padrão
FDA	Food and Drug Administration (Agência Reguladora de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos)
HPLC	High Performance/Pressure Liquid Chromatography
IC	Intervalo de confiança
ICH	International Conference on Harmonization
IMC	Índice de Massa Corporal
Ke	Constante de eliminação
LQ	Limite de Quantificação
MRM	Monitoramento de reação múltipla
MS	Ministério da Saúde
MS/MS	Mass spectrometry
OMS	Organização Mundial da Saúde
t _{1/2}	Tempo de meia vida sanguínea de eliminação do fármaco
T _{max}	Tempo do pico de concentração máxima
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFC	Universidade Federal do Ceará
UNIFAC	Unidade de Farmacologia Clínica
USP	United States Pharmacopoeia

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 01	Representação Esquemática das Fases de Desenvolvimento de um Medicamento.....	27
FIGURA 02	Fórmula Estrutural do Norfloxacinó.....	41
FIGURA 03	Curva média da concentração sérica (ug/mL) <i>versus</i> tempo (h) do Norfloxacinó após a administração de duas formulações de 400 mg de Norfloxacinó em 31 voluntários saudáveis.....	100
FIGURA 04	Curva média da concentração sérica (ug/mL) <i>versus</i> tempo (h) do Norfloxacinó após a administração de duas formulações de 400 mg de Norfloxacinó em 31 voluntários saudáveis.....	101
FIGURA 05	Razão entre as formulações Teste e Referência referente ao parâmetro C_{max} para cada um dos 32 voluntários.....	102
FIGURA 06	Razão entre as formulações Teste e Referência referente ao parâmetro $ASC_{último}$ para cada um dos 32 voluntários.....	102

LISTA DE QUADROS E TABELAS

QUADRO 01	Características Químicas do Norfloxacino.....	41
QUADRO 02	Itens da História Clínica e Exame físico explicitamente referenciados no Formulário de Relato de Caso - CRF.....	58
QUADRO 03	Exames Laboratoriais Vinculados ao Processo de Seleção dos Voluntários.....	60
QUADRO 04	Definição das Sequências de Tratamento.....	66
QUADRO 05	Parâmetros Farmacocinéticos.....	68
TABELA 01	Parâmetros Validados para o Método Analítico do Norfloxacino.....	77
TABELA 02	Descrição Geral das Condições Cromatográficas.....	78
TABELA 03	Parâmetros de Detecção.....	78
TABELA 04	Descrição dos Equipamentos Utilizados.....	79
TABELA 05	Descrição dos Materiais Utilizados.....	79
TABELA 06	Descrição dos Reagentes Utilizados.....	80
TABELA 07	Padrões de Referência.....	80
TABELA 08	Soluções Utilizadas no Método Analítico.....	82
TABELA 09	Descrição dos Produtos Estudados.....	88
TABELA 10	Cronograma de coletas das amostras biológicas (sangue).....	89
TABELA 11	Dados antropométricos.....	91
TABELA 12	Lista de Randomização.....	92
TABELA 13	Exames hematimétricos.....	93
TABELA 14	Exames bioquímicos.....	94
TABELA 15	Evento Adverso: Cefaleia.....	95
TABELA 16	Evento Adverso: Náusea.....	96
TABELA 17	Estatística descritiva dos parâmetros farmacocinéticos resultantes da determinação do norfloxacino da formulação teste.....	98
TABELA 18	Estatística descritiva dos parâmetros farmacocinéticos resultantes da determinação do norfloxacino da formulação referência.....	99
TABELA 19	Biodisponibilidade comparativa média.....	103

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	24
1.1 Considerações Sobre Ensaio Clínicos.....	24
1.2 Fases de Desenvolvimento de um Medicamento.....	26
1.2.1 Fase de Investigação Físico-Química e Farmacocinética.....	27
1.2.2 Farmacologia Experimental.....	27
1.2.3 Farmacologia Clínica.....	28
1.3 Características da Pesquisa Clínica – Ensaio Clínicos.....	28
1.3.1 Quanto à investigação.....	29
1.3.1.1 Estudos Unicêntricos ou Monocêntricos.....	29
1.3.1.2 Estudos Multicêntricos.....	30
1.3.2 Quanto à Metodologia.....	30
1.3.2.1 Estudos Não Controlados.....	30
1.3.2.2 Estudos Controlados.....	31
1.3.3 Quanto à Alocação de Tratamento.....	32
1.3.3.1 Ensaio Randomizados.....	32
1.3.3.2 Ensaio Não Randomizados.....	32
1.3.4 Quanto à finalidade.....	33
1.3.4.1 Ensaio Clínico Fase I ou Ensaio de Farmacologia Clínica e Toxicidade.....	33
1.3.4.2 Ensaio Clínico Fase II ou Ensaio de Investigação Clínica Inicial para Efeito Terapêutico.....	34
1.3.4.3 Ensaio Clínico Fase III ou Ensaio de Avaliação Terapêutica em Grande Escala.....	34
1.3.4.4 Ensaio Clínico Fase IV ou Ensaio Pós-Comercialização.....	35
1.4 Importância e Características dos Fármacos.....	36
1.5 Quinolonas: Importância na Prática Clínica.....	38
1.6 Norfloxacino.....	41
1.6.1 Farmacologia.....	42
1.6.2 Toxicologia.....	42
1.6.3 Farmacologia Clínica.....	43
1.6.4 Farmacocinética.....	44
1.6.5 Metabolismo.....	46
1.6.6 Uso Terapêutico e Contraindicações.....	47
1.6.7 Modo de Usar.....	47
1.6.8 Reações Adversas.....	48
1.6.8.1 Efeitos adversos sintomáticos.....	48

1.6.8.2 Efeitos adversos sérios	48
1.6.8.3 Efeitos adversos potencialmente letais.....	49
1.6.9 Grupos de Alto Risco.....	49
1.6.10 Interações Medicamentosas.....	49
2. JUSTIFICATIVA.....	52
3. OBJETIVO.....	54
4 PROTOCOLO CLÍNICO.....	56
4.1 Tipo de Estudo.....	56
4.2 Local do Estudo.....	56
4.3 Sujeitos da Pesquisa.....	57
4.3.1 População do Estudo - Seleção dos Sujeitos da Pesquisa.....	57
4.3.2 Critérios de Inclusão.....	60
4.3.3 Critérios de Exclusão.....	61
4.3.3.1 Problemas Relacionados com o Fármaco.....	61
4.3.3.2 Doenças ou problemas de saúde.....	61
4.3.3.3 Hábitos e Dependências.....	61
4.3.3.4 Condições encontradas nos dias/meses que antecedem o estudo.....	62
4.3.4 Restrições e proibições.....	63
4.3.4.1 Medicamentos.....	63
4.3.4.2 Dieta - Horários de Jejum e Alimentação.....	63
4.3.4.3 Dieta - padronizada e ingestão de líquidos.....	64
4.3.4.4 Outras restrições quanto a terapias e condutas.....	64
4.3.5 Critérios para Descontinuação ou Retirada de Voluntário.....	64
4.3.5.1 Solicitação do Voluntário.....	64
4.3.5.2 A Critério do Investigador.....	65
4.4 Especialidades Farmacêuticas.....	65
4.5 Delineamento do Estudo.....	66
4.5.1 Períodos de Internamento.....	66
4.6 Randomização.....	66
4.7 Coleta das Amostras Biológicas.....	67
4.8 Análise Farmacocinética.....	67
4.8.1 Parâmetros Farmacocinéticos.....	68
4.9 Análise Estatística.....	69
4.9.1 Descrição dos Métodos Estatísticos e Critérios.....	69
4.9.2 Método de Detecção de Outlier.....	70

4.9.3 Critérios de Aceitação dos Desvios de Protocolo.....	70
4.10 Aspectos Éticos.....	71
4.10.1 Termo de consentimento livre e esclarecido.....	71
4.10.2 Confidencialidade.....	71
4.11 Eventos Adversos.....	72
4.11.1 Especificação dos Parâmetros de Segurança.....	72
4.11.2 Evento Adverso Sério.....	72
4.11.3 Procedimentos Durante o Estudo.....	73
4.11.4 Procedimentos Pós Estudo.....	73
4.11.5 Procedimentos Para Obter Relatos, Registrar e Comunicar Eventos Adversos.....	74
4.11.6 Tipo de Duração do Seguimento dos Voluntários Após Eventos Adversos.....	75
4.12 Protocolo Analítico.....	75
4.12.1 Coleta das Amostras Biológicas.....	76
4.12.2 Validação Pré Estudo.....	77
4.12.3 Padrões de Referência.....	80
4.12.4 Preparação dos Padrões de Calibração, Controles de Qualidade e Padrão de Diluição.....	81
4.12.5 Soluções de Trabalho.....	81
4.12.6 Preparação de Soluções de Trabalho para o Padrão Interno.....	82
4.12.7 Outras Soluções.....	82
4.12.8 Preparo da Corrida Analítica.....	83
4.12.9 Interferência.....	83
4.12.10 Padrão interno.....	84
4.12.11 Curva de calibração.....	84
4.12.12 Controle de Qualidade	85
4.12.13 Validação do Estudo entre Listas.....	86
4.12.14 Reintegração.....	86
4.12.15 Desvios de protocolo.....	86
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	88
5.1 Medicamentos Estudados.....	88

5.2 População do Estudo.....	90
5.3 Sinais Vitais e Exames Laboratoriais.....	93
5.4 Eventos Adversos.....	95
5.5 Farmacocinética.....	97
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	105
7. CONCLUSÃO.....	107
REFERÊNCIAS.....	109
APÊNDICES	
APÊNDICE-A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	116
APÊNDICE-B: Horários de Administração dos Medicamentos.....	120
APÊNDICE-C: Cronograma de Coleta das Amostras.....	122
APÊNDICE-D: Resumo da Avaliação Clínica.....	133
APÊNDICE-E: Sinais Vitais.....	134
APÊNDICE-F: Eventos Adversos.....	140
APÊNDICE-G: Curvas de Concentrações Plasmáticas <i>Versus</i> Tempo em Escala Linear e Parâmetros Farmacocinéticos.....	141
APÊNDICE-H: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	172

1. INTRODUÇÃO

1.1 Considerações Sobre Ensaios Clínicos

A evolução da terapêutica coincide, provavelmente, com a história da inteligência do homem, superpondo-se à própria Medicina. A sabedoria atávica, o feliz acaso, a intuição mística, a observação casual e a reflexão analógica foram, certamente, a base dos primitivos ensaios clínicos, necessariamente simples e erráticos (FACKLAND; FACKLAND, 1992).

A impropriedade e ineficiência da terapêutica e o desconhecimento da fisiopatologia das doenças levaram o escritor inglês Richard Gordon a afirmar que “*A história da medicina foi, em grande parte, até os fins do século passado, a substituição da ignorância por mentiras*” (GORDON, 1997). Somente depois que Claude Bernard (1813-1878), em sua obra “*Introduction à la Médecine Expérimentale*”, de 1865, formalizou os critérios científicos para reunir informações baseadas na experimentação, é que a medicina passou a ser considerada uma ciência (ENTRALGO, 1981).

Mesmo assim, a aplicação desses critérios à terapêutica vinha sendo, até recentemente, lenta e inconsistente. Embora os aspectos diagnósticos da medicina fossem abordados com sofisticação científica, o valor terapêutico dos medicamentos era determinado pela tradição de uso e o testemunho dos médicos. Em função disso, a avaliação da descoberta e do aperfeiçoamento de novos medicamentos teve como história um processo de risco e ineficiência (CHAST, 1995).

Com o desenvolvimento da indústria farmacêutica ao final do século XIX, a descoberta de fármacos tornou-se um processo altamente focado e administrado. No século XX, viu-se a introdução maciça de novos fármacos que trouxeram possibilidade de cura até então inalcançáveis, sobretudo no campo das doenças infecciosas, assim como possibilidades variáveis na eficácia do tratamento sintomático de quadros agudos e de enfermidades crônicas (TOGNONI; LAPORTE, 1997).

O desenvolvimento de novos agentes terapêuticos, mais eficazes e seguros, contribui para o aumento da utilização dos medicamentos. Por este motivo, pesquisas clínicas com fármacos são realizadas em diversas instituições de saúde em todo o mundo. Os pesquisadores e profissionais de saúde que participam de pesquisas clínicas devem assegurar a credibilidade das mesmas e a proteção dos seres humanos empregando métodos éticos.

Os ensaios clínicos, seguindo princípios éticos e científicos de experimentação, são os responsáveis pelas bases da avaliação de eficácia e segurança de drogas ou medicamentos. Os primeiros estudos de pesquisa clínica controlada foram iniciados por Harry Gold, em 1930, médico da Cornell University – EUA – seguido por Amberson, Mc Mahon e Pinner (1931), que introduziram os ensaios clínicos “simples cego”, randomizados e controlados. Posteriormente Harry Gold (1950) passou a adotar os ensaios “duplos cegos”. Apesar disso, o termo Farmacologia Clínica, referindo-se à investigação de drogas em seres humanos, somente foi introduzido nos meios científicos em 1952 (FACKLAND; FACKLAND, 1992).

As normas do FDA, que regulamentavam a introdução de novas drogas para uso terapêutico tornaram-se mais rigorosas na década de 60, com o Harry-Kefauver Amendment (1962), após o desastre internacional da Talidomida, passando-se a exigir, desde então, a utilização formal das técnicas dos ensaios clínicos duplos cegos, randomizados e controlados, como forma de comprovar não só a segurança, mas, também, a eficácia dos fármacos candidatos à comercialização (ABDOU, 1989; HISTORY OF THE PHARMACOPEIA, 1995).

Concluiu-se, portanto, que a utilização das técnicas dos ensaios clínicos foi a resultante lógica das necessidades médicas de cobertura de hiatos terapêuticos, em permeio com os imperativos econômicos do crescimento industrial e com a contrapartida do crescente rigor das repartições governamentais de vigilância sanitária. Além de ser técnica de conhecimento obrigatório para os especialistas da área, afigura-se como indispensável componente da cultura médica atual, especialmente no que concerne à crítica aos trabalhos terapêuticos que perfazem cerca de 20 a 30% das publicações médicas (ROCHON, 1998).

Na atualidade, a Farmacologia Clínica desenvolve principalmente estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, além da elaboração, execução e análise de ensaios clínicos para verificar a segurança, qualidade e eficácia dos medicamentos em seres humanos (MORAES, 1989; COHEN; POSNE, 2000; MORAES; MORAES, 2000).

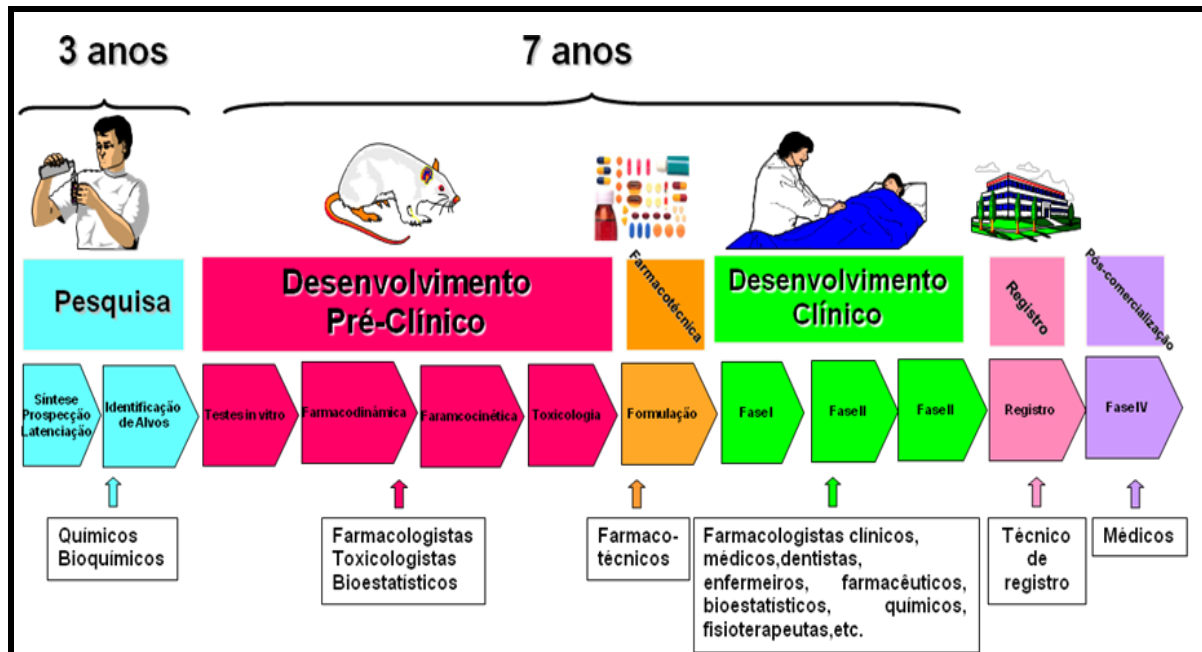
No Brasil, as pesquisas farmacoclinicas foram iniciadas com psicotrópicos, na década de 80, pelo Professor Elisaldo Carlini, no Departamento de Psicobiologia da Escola Paulista de Medicina, atual Universidade Federal de São Paulo. Entretanto, somente com os estudos de biodisponibilidade, bioequivalência e de interações medicamentosas, realizados pelos Professores Dr. Gilberto de Nucci (USP), Dra. Maria Elisabete Amaral Moraes, Dr. Manoel Odorico de Moraes e Dr. Fernando Antônio Frota Bezerra (UFC), no início da década de noventa, é que a pesquisa com medicamentos no nosso país começou a ser amplamente divulgada no meio científico nacional e internacional (MORAES; MORAES, 2000).

1.2 Fases de Desenvolvimento de um Medicamento

O processo de desenvolvimento de um fármaco inicia-se com a etapa química, pois se busca seu planejamento e a melhor maneira de sintetizá-lo, com o objetivo de produzi-lo de forma econômica para que se torne acessível à população. Após a etapa química (síntese e determinação de suas características físico-químicas), segue-se a etapa pré-clínica onde são realizadas diversas pesquisas em culturas de células (ensaios *in vitro*), órgãos isolados (ensaios *ex vivo*) e em animais experimentais (*in vivo*), nos quais se estuda o metabolismo, a eficácia e o potencial de toxicidade do fármaco. Em seguida, realiza-se a fase clínica onde são realizadas diversas pesquisas para verificar a segurança e a eficácia da utilização da substância em seres humanos (MORAES; MORAES, 2000).

Para o desenvolvimento de um novo medicamento, desde sua síntese até sua liberação para comercialização, tem-se a execução das seguintes etapas (Figura 1).

Figura 1: Representação Esquemática das Fases de Desenvolvimento de um Medicamento.



Fonte: Moraes e Moraes, 2000.

1.2.1 Fase de Investigação Físico-Química e Farmacocinética

Envolve a caracterização físico-química da molécula pesquisada, desenvolvimento de formas farmacêuticas adequadas e determinação da estabilidade do fármaco (MORAES; MORAES, 2000).

1.2.2 Farmacologia Experimental

Estabelece as propriedades farmacodinâmicas, farmacocinéticas, toxicológicas e possíveis efeitos teratogênicos, mutagênicos e carcinogênicos em diversas espécies de animais. Visa conhecer a farmacologia do fármaco para dar segurança e início aos estudos em humanos (MORAES; MORAES, 2000).

1.2.3 Farmacologia Clínica

É a pesquisa realizada em seres humanos, ocorrendo apenas após a aprovação nas etapas anteriores, que objetiva caracterizar os aspectos farmacocinéticos, farmacodinâmicos, eficácia terapêutica, segurança e reações adversas relacionadas ao fármaco (MORAES; MORAES, 2000).

1.3 Características da Pesquisa Clínica – Ensaio Clínicos

É a pesquisa conduzida com seres humanos (ou em material de origem humana, como tecidos e fenômenos cognitivos) para a qual um investigador interage diretamente com um “sujeito” humano. Estão excluídos desta definição os estudos *in vitro* que utilizam tecidos humanos que não podem ser conectado ao indivíduo vivo. As pesquisas com seres humanos incluem: (a) mecanismos das doenças humanas, (b) intervenções terapêuticas, (c) ensaios clínicos e (d) desenvolvimento de novas tecnologias (NIH, 2010).

Ensaio clínico pode ser dito como um teste rigorosamente controlado de um novo fármaco ou um novo produto médico em seres humanos (COBERT; BIRON, 2002). Sob o ponto de vista epidemiológico, é um estudo experimental e prospectivo. A Agência Européia para Avaliação de Medicamentos define ensaio clínico como qualquer investigação em seres humanos, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos de produto(s) investigado(s) e/ou identificar reações adversas ao(s) produto(s) em investigação, com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia.

Os ensaios clínicos representam a primeira e mais promissora via para os estudos de novas formas terapêuticas. Esses estudos são os primeiros testes fora dos laboratórios direcionados para a população. As observações clínicas tanto de pesquisa comparativa como de investigação qualitativa sempre propiciam informações importantes para a geração de novas hipóteses sobre a melhor via a ser adotada na prática clínica. As pesquisas tanto básicas quanto aplicadas

produzem novas alternativas ou melhoram opções de tratamento já existentes (FULLERTON; SADLER, 2004).

A aplicação do método científico à terapêutica experimental, realizada através de experimentos clínicos bem planejados e executados, passou a formar a base para as decisões terapêuticas na medicina atual. Seus objetivos precisam ser bem definidos, a população de pacientes selecionados deve ser a mais homogênea possível, assim como o grupo usado como controle. A partir daí escolhem-se índices significativos e sensíveis para a observação, que precisam ser convertidos em dados e, finalmente, em conclusões válidas (SPILKER, 1991).

Uma investigação clínica com novas substâncias tem o propósito de avaliar o valor de uma droga na profilaxia ou no tratamento de uma doença ou condição clínica, identificar doses com eficácia terapêutica, seus riscos e efeitos indesejáveis (FDA, 1997).

Toda pesquisa clínica baseia-se, em termos filosóficos e práticos, no uso de uma amostra que representa uma população. Ao delinear um estudo, o primeiro passo é definir a população-alvo, ou seja, as pessoas para as quais os resultados serão generalizados. A partir daí define-se os critérios de inclusão e exclusão do estudo. Os critérios de inclusão definem as características demográficas e clínicas dos sujeitos adequados à questão da pesquisa. E os critérios de exclusão eliminam sujeitos cuja inclusão poderia ferir princípios éticos ou ser inapropriada para o estudo (HULLEY *et al.*, 2003).

As investigações clínicas ou ensaios clínicos costumam ser classificados em quatro aspectos: quanto à investigação, metodologia, alocação de tratamento e finalidade.

1.3.1 Quanto à investigação

1.3.1.1 Estudos Unicêntricos ou Monocêntricos

Estudos realizados em somente um local, como hospitais ou complexo hospitalar, coordenados por um investigador ou por uma equipe de investigação. O

estudo pode se restringir a uma unidade hospitalar ou se estender a outras unidades integrantes do complexo. Devido a esse fator, geralmente, há um número reduzido de pacientes envolvidos no estudo, o que, muitas vezes, não permite evidenciar as possíveis diferenças entre os tratamentos (CHOW; LIU, 2004; MORAES; MORAES, 2000).

1.3.1.2 Estudos Multicêntricos

Estudos realizados por vários investigadores ou grupo de investigadores, em centros independentes, efetuando a investigação em conjunto e adotando um protocolo comum. Os ensaios multicêntricos são mais vantajosos do que os unicêntricos porque o recrutamento de indivíduos é facilitado e as conclusões são mais representativas e válidas, porém são mais difíceis de ser planejados e coordenados. Esse tipo de estudo, envolvendo pesquisadores brasileiros e internacionais, é regulamentado pela Resolução 292, de 08/07/99, do Conselho Nacional de Saúde (CHOW; LIU, 2004, PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2005).

1.3.2 Quanto à Metodologia

1.3.2.1 Estudos Não Controlados

A principal característica, que se torna um importante problema nesse estudo, é a ausência de comparação entre um grupo controle e um grupo experimental. A falta do grupo controle pode levar a conclusões errôneas sobre o medicamento em estudo (MORAES; MORAES, 2000; CHOW; LIU, 2004; NCI, 2010).

Esse tipo de estudo é empregado para estudar efeitos secundários, alterações bioquímicas após terapias em longo prazo, tolerância, interações e eficácia dos fármacos.

1.3.2.2 Estudos Controlados

Os estudos controlados são caracterizados por permitirem uma comparação estatisticamente aceitável entre resultados obtidos em um grupo tratado com a substância em experimentação e grupo controle com a substância de referência ou placebo. A possível influência do médico na seleção de voluntários sadios ou pacientes é mínima, pois a alocação dos participantes do estudo é ao acaso (MORAES; MORAES, 2000; CHOW; LIU, 2004; NCI, 2010).

Existem quatro tipos principais de estudos controlados. São eles:

Estudos Abertos: tanto o participante do estudo quanto o investigador conhecem o tipo de tratamento ou intervenção à qual foi selecionado. Utilizam-se esses estudos para avaliação de técnicas cirúrgicas, dessensibilização de drogados e fumantes, ensaios com alterações de estilo de vida e outros. Porém, pode haver tendenciosidade, pois, como é de conhecimento do observador em qual grupo o participante se encontra, se torna difícil separar o efeito placebo (MORAES; MORAES, 2000).

Estudos Simples Cegos: são estudos nos quais o sujeito da pesquisa (voluntário) desconhece a alocação dos grupos. O objetivo é neutralizar o efeito placebo, pois o indivíduo não sabe se está tomando o medicamento novo, placebo ou medicamento de referência. A organização e a monitorização desses ensaios são mais fáceis e, algumas vezes, suficientes para reduzir os possíveis desvios quando tratamentos diferentes são comparados (MORAES; MORAES, 2000; CHOW; LIU, 2004; NCI, 2010).

Estudos Duplos Cegos: nesse caso, tanto o observador quanto o participante desconhecem o grupo de estudo em que se está trabalhando, ou seja, ambos não sabem se está se avaliando o efeito do medicamento de referência ou placebo, ou se está avaliando o produto de estudo. São bem utilizados em estudos de eficácia. Há redução nos vícios de seleção e garantia de objetividade dos resultados. Contudo, há maior necessidade de organização e preparação de formas

farmacêuticas idênticas para o fármaco em estudo e a referência ou placebo (MORAES; MORAES, 2000; CUNHA, 2009; SANTANA, 2009).

Estudos Triplos Cegos: são estudos sobre os quais o participante, o observador e o investigador não conhecem os tratamentos. Somente o setor de produção da indústria promotora da pesquisa conhece o conteúdo das formas farmacêuticas. Tem com finalidade neutralizar o efeito placebo, a subjetividade do observador e do investigador. Na análise dos resultados o investigador utilizará letras sem saber a que tratamento se refere (MORAES; MORAES, 2000; CHOW; LIU, 2004; NCI, 2010).

1.3.3 Quanto à Alocação de Tratamento

1.3.3.1 Ensaio Randomizados

São estudos nos quais o paciente é alocado ao grupo controle ou experimental através de métodos estatísticos de randomização. Os métodos de aleatorização (ou randomização) mais empregados são as tabelas de números aleatórios e a randomização estratificada. A aleatorização é importante porque elimina os vícios de seleção. Quando os indivíduos são alocados aleatoriamente aos diferentes grupos, não há possibilidade de que preferências pessoais do investigador, no que se refere a qual é o melhor tratamento para um determinado paciente, venham a alterar os resultados do estudo (MORAES; MORAES, 2000; CHOW; LIU, 2004; CUNHA, 2009; SANTANA, 2009; NCI, 2010).

1.3.3.2 Ensaio Não Randomizados

São ensaios nos quais a alocação do participante é realizada através de um método sistemático predeterminado ou por decisão do investigador ou do próprio participante. Entre os métodos de alocação sistemática mais comum, pode-se citar o de apresentação e alocação alternada (por exemplo, nos dias ímpares se escolhe um tipo de tratamento e nos dias pares se escolhe o outro tratamento). Esse método apresenta a desvantagem de permitir ao investigador conhecer previamente o

tratamento que o indivíduo vai receber podendo decidir pela inclusão ou não no estudo (MORAES; MORAES, 2000).

1.3.4 Quanto à Finalidade

1.3.4.1 Ensaio Clínico Fase I ou Ensaio de Farmacologia Clínica e Toxicidade

Um dos objetivos do Ensaio Clínico Fase I é de introduzir o uso de um novo fármaco em seres humanos. Em função do tipo de substância em estudo, podem ser realizados estudos Fase I iniciais e Fase I tardios.

Os estudos Fase I iniciais têm o intuito de determinar aspectos como: farmacocinética e farmacodinâmica de um fármaco ou medicamento, tolerância ao medicamento, evidência de ações farmacológicas, segurança dos esquemas posológicos, absorção, distribuição, metabolismo e excreção (MORAES, 1989; FDA, 1997; FROTA BEZERRA, 1999; LEITE, 2004; TAKAHASHI *et al.*, 2011; MADDAHI *et al.*, 2011; NAKAYAMA *et al.*, 2011).

Os estudos Fase I tardios objetivam determinar a atividade farmacológica de doses únicas e repetidas em portadores de patologias que se encontrem clinicamente estáveis e sejam minimamente sintomáticos ou assintomáticos. Podem ser utilizados, aproximadamente, em torno de 100 voluntários (GRANDY; JOUBERT, 1997; FDA, 1997; NIH, 2010; SHAMOO, 2008).

Conforme Lloyd e Raven (1994), o termo voluntário normal ou voluntário sadio deve ser interpretado como indivíduo adulto, sem anormalidades clínico-laboratoriais capazes de prejudicar a interpretação do experimento ou aumentar a sensibilidade do indivíduo ao potencial tóxico da droga em estudo. Alguns estudos de Fase I, por questões éticas ou por considerações científicas, são feitos em pacientes e não em voluntários sadios. Isso ocorre, por exemplo, com drogas que apresentam toxicidade importante, como as substâncias: antineoplásicas, citostáticas, antivirais, etc. (SHAMOO, 2008; FRIEDMAN *et al.*, 2010).

A utilização de voluntários saudáveis é baseada no fato que diversas doenças podem alterar a biodisponibilidade dos fármacos (GIBALDI, 1991) e podem

fornecer dados errôneos de suas biodisponibilidades. Para evitar essas variáveis, os voluntários são submetidos a avaliações clínicas e laboratoriais para que possa corroborar o seu estado de higidez.

1.3.4.2 Ensaio Clínico Fase II ou Ensaio de Investigação Clínica Inicial para Efeito Terapêutico

Estes ensaios objetivam, num estágio inicial, avaliar a eficácia terapêutica do medicamento e definir uma faixa posológica ideal em uma doença alvo, bem como definir sua segurança e tolerabilidade nos pacientes participantes do ensaio clínico. Pode ser denominado como um estudo piloto para estudar a atividade biológica específica, controle ou profilaxia da doença. Geralmente, esse tipo de estudo tem a participação de 50 a 100 pacientes, mas podem chegar a 300 ou mais, dependendo do delineamento experimental (FDA, 1997; HULLEY *et al.*, 2003; NHI, 2010).

1.3.4.3 Ensaio Clínico Fase III ou Ensaio de Avaliação Terapêutica em Grande Escala

Definida uma faixa posológica ideal, temos os estudos de fase III. Em um Ensaio Clínico Fase III faz-se uma avaliação comparativa com outras terapêuticas já estabelecidas, envolvendo um grande número de pacientes, que pode variar de poucas centenas a milhares. Por ser a última fase antes da comercialização do medicamento, procura-se explorar o tipo e o perfil de reações adversas que possa apresentar, assim como: interações clinicamente relevantes, grupos de pacientes com risco para desenvolver efeitos secundários e fatores que possam alterar o seu efeito farmacológico. Os dados resultantes dos estudos de fase III possibilitam o registro do medicamento para comercialização junto aos órgãos competentes (POCOCK, 1987; LLOYD; RAVEN, 1994; FDA, 1997; NHI, 2010).

1.3.4.4 Ensaio Clínico Fase IV ou Ensaio Pós-Comercialização

Ensaio Pós-Comercialização ou Ensaio Clínico Fase IV pode ser subdividido em vários tipos: 1) estudos para avaliar a incidência de efeitos adversos; 2) estudos para explorar um efeito farmacológico específico ou para obter informações de natureza circunscrita; 3) grandes ensaios clínicos de longa duração, realizados para determinar o impacto da droga na morbidade e mortalidade; 4) ensaios semelhantes aos da fase III para suplementar dados sobre aspectos não pesquisados anteriormente, por ter sido a droga liberada para a comercialização precocemente; 5) estudos de farmacoeconomia; 6) ensaios para avaliar novas indicações para uma droga já disponível no mercado; 7) ensaios para avaliar a droga em populações não adequadamente estudadas na fase pré-comercialização. A população para esses estudos não é mais selecionada, é pouco homogênea e inclui doentes raramente recrutados durante as fases I, II ou III, como, pacientes que recebem associações terapêuticas, e idosos. Devem-se seguir as mesmas normas éticas e científicas aplicadas às pesquisas de fases anteriores (SGRECCIA, 1996; FDA, 1997; GRAHAME-SMITH; ARONSON, 2002; HULLEY *et al.*, 2003).

No Brasil, depois que um medicamento já vem sendo comercializado, as pesquisas clínicas desenvolvidas para explorar novas indicações, novos métodos de administração ou novas associações são consideradas como pesquisas de um novo medicamento, sendo necessário realizar, novamente, as fases que sejam necessárias (MORAES; MORAES, 2000).

Certas limitações de detecção de reações adversas podem ser observadas nos ensaios clínicos Fase I, II e III como: participam poucos pacientes; excluem-se crianças, idosos, gestantes, pacientes com mais de uma enfermidade, pacientes que apresentam poucas contraindicações potenciais para receber o novo medicamento, e os que utilizam vários medicamentos; existe um controle rígido, com uma peculiar relação entre o médico e o paciente, diferente do que se estabelece na prática clínica habitual; e os critérios diagnósticos são, em geral, mais rigorosos do que os aplicados no dia-a-dia da clínica médica (MORAES; MORAES, 2000).

Essas limitações impedem que os ensaios clínicos anteriores à Fase IV identifiquem reações adversas raras, por exemplo, as que aparecem em menos de um entre 1000 pacientes, que aparecem após um tratamento prolongado ou muito tempo depois de suspendê-lo e as que ocorrem em subgrupos específicos da população (MORAES; MORAES, 2000).

A obtenção de resultados fidedignos e conclusivos nos estudos Fases I, II e III, está na dependência de um planejamento adequado dos ensaios clínicos, através de um delineamento experimental correto (CUNHA, 2009; SANTANA, 2009). Portanto, é fundamental a cautelosa elaboração do protocolo clínico da pesquisa, especificando os objetivos, definindo a população de pacientes, selecionando o tratamento controle, enfim, elaborando todos os passos do estudo (CRAMER, 1996; COHEN; POSNER, 2000).

1.4 Importância e Características dos Fármacos

O fármaco é definido como um agente que se pretende usar no diagnóstico, mitigação, tratamento, cura ou na prevenção de doenças humanas e de animais. Uma das qualidades mais impressionantes dos fármacos é a diversidade de ações e efeitos sobre o organismo.

A grande série de agentes medicinais eficazes disponíveis hoje representa um dos maiores feitos do homem. Seria assustador conceber nossa civilização sem agentes notáveis e benéficos. Com seu uso, muitas doenças que afligiram a humanidade através da história, como a varíola e a poliomielite, estão quase extintas atualmente. As doenças como AIDS, diabetes, hipertensão e depressão são controladas com eficiência, hoje, com os fármacos modernos. Os procedimentos cirúrgicos seriam virtualmente impossíveis sem o benefício de anestésicos, analgésicos, antibióticos, transfusões sanguíneas, líquidos e nutrientes intravenosos (ANSEL *et al.*, 2000).

O processo de descoberta e desenvolvimento dos medicamentos é complexo. Implica na contribuição coletiva de muitos cientistas especializados, por exemplo, em química orgânica, física, química analítica, bioquímica,

bacteriologia, fisiologia, farmacologia, toxicologia, hematologia, imunologia, endocrinologia, patologia, bioestatística, etc. (MORAES, 2010).

Depois que uma nova substância é descoberta, ela é caracterizada em termos químicos e físicos, sendo preciso reunir uma grande quantidade de informações biológicas. A farmacologia básica ou a natureza e mecanismo de ação do fármaco sobre o sistema biológico precisa ser determinado, inclusive suas características tóxicas. É necessário estudar o local de ação da substância e a velocidade de absorção, seu padrão de distribuição e sua concentração no interior do organismo, a duração de sua ação, modo e velocidade de eliminação ou excreção. É preciso obter informações sobre a degradação metabólica do fármaco e sobre a atividade de todos os seus metabólitos. Deve-se realizar um estudo abrangente dos efeitos a curto e em longo prazo sobre as várias células, tecidos e órgãos do corpo. É preciso obter informações altamente específicas, como o efeito do fármaco sobre o feto em uma fêmea prenha ou sobre sua capacidade de chegar ao latente através do leite materno. Muitos fármacos promissores foram desprezados pelo seu potencial em promover efeitos adversos (HEPLER; STRAND, 1990; ABDU, 1989).

Devem ser determinadas as vias de administração mais efetivas para um novo fármaco (por exemplo, oral, retal ou parenteral) estabelecendo-se diretrizes relativas à dosagem recomendada para pessoas de diversas idades, pesos e estados patológicos. Para que um fármaco seja eficaz é necessário que uma quantidade suficiente dele chegue ao sítio ou sítios de ação e ali permaneça pelo tempo suficiente para exercer o efeito farmacológico. Para facilitar a administração do fármaco pelas vias selecionadas, são formuladas e preparadas formas farmacêuticas apropriadas, como comprimidos, cápsulas, injetáveis, supositórios, óvulos, pomadas, aerossóis e outros. Cada uma dessas unidades destina-se a conter uma quantidade específica de princípio ativo para facilitar a administração da dose precisa. Essas formas são sistemas altamente sofisticados de liberação de fármacos. Sua concepção, desenvolvimento, produção e uso são um exemplo primordial da amplificação das ciências farmacêuticas, a mescla das ciências básicas, aplicadas e clínicas com a tecnologia farmacêutica (PANCORBO *et al.*, 1987; ANSEL *et al.*, 2000).

Cada produto farmacêutico é uma formulação única. Além dos princípios ativos, uma formulação também contém diversos componentes não terapêuticos; os adjuvantes. É através de seu uso que uma formulação atinge sua composição única e a aparência física característica. É composta por materiais como diluentes, espessantes, veículos, agentes suspensores, revestimentos e desintegrantes de comprimidos, agentes estabilizantes, conservantes, flavorizantes, corantes e edulcorantes (HISTORY OF THE PHARMACOPEIA, 1995; ZHANG *et al.*, 2004).

1.5 Quinolonas: Importância na Prática Clínica

As primeiras quinolonas foram utilizadas no início dos anos 60, com a introdução do ácido nalidíxico na prática clínica. No início dos anos 80, com o acréscimo de um átomo de flúor na posição 6 (seis) do anel quinolônico, surgiram as fluorquinolonas. Estão incluídos no grupo das quinolonas: norfloxacin, lomefloxacin, perfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, gemifloxacin, trovafloxacin, clinafloxacin, acrosoxacin, sitafloxacin, bem como um fármaco de pequeno espectro usado nas infecções do trato urinário, o ácido nalidíxico (a primeira quinolona, não fluorada) (OLIPHANT; GREEN, 2002; RANG *et al.*, 2008).

Existem quatro tipos de DNA topoisomerasas (girases) nas bactérias. Destes, as topoisomerasas I e III não são muito sensíveis à inibição pelas quinolonas. Em contraste a isso, as topoisomerasas II e IV são os dois maiores alvos das quinolonas. O mecanismo de ação ocorre pela inibição destas topoisomerasas. A topoisomerase II, uma DNA girase bacteriana, é uma enzima que produz um superovelo negativo no DNA bacteriano. Durante este superovelo, ocorre a quebra da cadeia de DNA em cadeias simples e, quando o enovelamento está completo, as cadeias de DNA são novamente seladas. A função da topoisomerase II, assim, é quebrar o DNA, fazer o superovelo negativo, e depois selar o DNA, permitindo sua transcrição ou replicação (GELLERT *et al.*, 1976; ROSE, 1988; CHEN *et al.*, 1996; DRLICA, 1999; POHLHAUS; KREUZER, 2005).

A resistência às quinolonas ocorre, principalmente, por alteração na enzima DNA girase, que passa a não sofrer ação do antimicrobiano. Pode ocorrer por mutação cromossômica nos genes que são responsáveis pelas enzimas alvo (DNA girase e topoisomerase IV) ou por alteração da permeabilidade à droga pela membrana celular bacteriana (porinas). Há também a existência de um mecanismo que aumenta a retirada da droga do interior da célula (bomba de efluxo) (PAN *et al.*, 2001; POHLHAUS; KREUZER, 2005).

As fluoroquinolonas são antibióticos de largo espectro efetivos contra microrganismos gram-positivos e gram-negativos, incluindo *Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Campylobacter*, *Shigella* e *Salmonella*. Dos microrganismos gram-positivos, os estreptococos e os pneumococos são fracamente inibidos, e há alta incidência de resistência estafilocócica. Clinicamente, o melhor uso das quinolonas está indicado nas infecções contra bastonetes e cocos gram-negativos facultativos e aeróbicos. Já emergiram cepas resistentes de *Staphylococcus aureus* e de *Pseudomonas aeruginosa*. (KING *et al.*, 1982; WOLFSON; HOOPER, 1988; WOLFSON; HOOPER, 1989; GRAHAME-SMITH; ARONSON, 2002; POHLHAUS; KREUZER, 2005).

As quinolonas têm indicação de uso clínico, principalmente, nas seguintes afecções: pneumonia e bronquite bacteriana (moxifloxacino, levofloxacino, gemifloxacino), infecções do trato urinário, complicadas ou não (ciprofloxacino, norfloxacino, ofloxacino), infecções respiratórias por *Pseudomonas aeruginosa* nos pacientes com fibrose cística (ciprofloxacino), otite externa invasiva (“otite maligna”) causada pela *Pseudomonas aeruginosa*, osteomielite crônica por bacilos gram-negativos (ciprofloxacino), infecções gastrointestinais, principalmente causadas por *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Aeromonas*, *E. coli* enterotóxica e espécies de *Vibrio*, erradicação da *Salmonella typhi* nos portadores, doenças sexualmente transmissíveis como gonorreia e infecções por *Chlamydia*, prostatite bacteriana, cervicite, antraz (PORTIER *et al.*, 1996; RUBINSTEIN, 1996; NOLAN; BASS, 1988; WOLFSON; HOOPER, 1988; WOLFSON; HOOPER, 1989; RANG *et al.*, 2008).

A maioria dos eventos adversos das quinolonas é pouco frequentes, geralmente leves e desaparecem após sua suspensão. São comuns a todos os fármacos deste grupo, com sua frequência variando de um agente para o outro. As reações mais comuns são os distúrbios gastrointestinais (anorexia, náuseas, vômitos, diarréia, dispepsia e dor abdominal) e erupção cutânea, incluindo fotossensibilidade. Artropatia foi relatada em indivíduos jovens e ruptura de tendão em pacientes idosos. Manifestações do sistema nervoso central (cefaléia, tontura, confusão, alucinação, depressão) ocorreram, e menos frequentemente, convulsões associadas à doença do sistema nervoso central ou com uso concomitante de teofilina ou antiinflamatório não-esteroidal. Reações de hipersensibilidade são raras e incluem eritema, prurido, urticária e rash (WOLFSON; HOOPER, 1988; WOLFSON; HOOPER, 1989; PORTIER *et al.*, 1996; BERTINO Jr; FISH, 2000; RUBINSTEIN, 2001; SCHAEFFER, 2002).

Algumas interações medicamentosas foram observadas. Algumas quinolonas têm interações com antiácidos contendo magnésio e alumínio, devendo ser evitada a administração simultânea com estes medicamentos. Nos pacientes asmáticos tratados com teofilina, há interação clinicamente importante entre este fármaco e algumas quinolonas (ciprofloxacino e norfloxacino), através da inibição das enzimas P450, inibindo o metabolismo da teofilina. O ofloxacino não provoca esta alteração. As quinolonas podem interagir em graus variados com warfarina, ciclosporina, rifampicina e antagonistas dos receptores H₂. Em pacientes com uso concomitante de hipoglicemiantes orais ou insulina pode haver distúrbios da glicemia, com a ocorrência de hiper ou hipoglicemia sintomática (WOLFSON; HOOPER, 1988; WOLFSON; HOOPER, 1989; STAHLMANN *et al.*, 1998; LODE *et al.*, 1999; GRAHAME-SMITH; ARONSON, 2002; SCHAEFFER, 2002; CHALUMEAU *et al.*, 2003; KELLY *et al.*, 2003).

Uso na gravidez e amamentação ainda não teve sua segurança estabelecida, devendo ser evitado (GIAMARELLOU *et al.*, 1989).

1.6 Norfloxacin

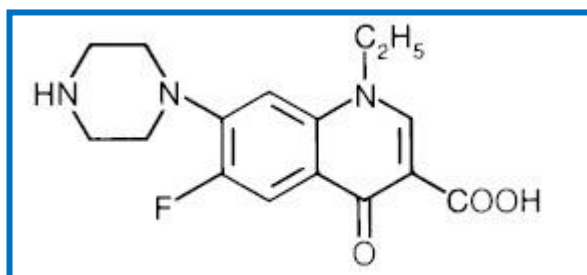
O Norfloxacin é um fármaco antimicrobiano sintético da classe das fluoroquinolonas. O Norfloxacin ($C_{16}H_{18}FN_3O_3$) é designado quimicamente como 1-etil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-ácido carboxílico quinolínico. Suas características químicas estão descritas no quadro 01 e podemos observar sua fórmula estrutural na figura 2.

Quadro 01: Características Químicas do Norfloxacin

Peso molecular	319,33 g/mol
pKa (grupo amino, ácido carboxílico)	6,2-6,4; 8,7-8,9
Solubilidade	
em álcool	1 em 500
em água	1 em 500 - 1 em 100
Coeficiente de partição octanol/água	0,46

O Norfloxacin é preparado por síntese química. O composto é um pó branco ou amarelo claro, cristalino e desprovido de odor e com um sabor amargo.

Figura 02: Fórmula Estrutural do Norfloxacin



1.6.1 Farmacologia

O norfloxacino, assim como outras quinolonas, aparentemente inibe a síntese e/ou conformação do DNA através da inibição da DNA girase (topoisomerase II) e da topoisomerase IV, enzimas responsáveis pelo enovelamento negativo, dependente de ATP, do DNA bacteriano. Alguns investigadores acreditam que o fármaco age produzindo um anexo covalente da DNA girase diretamente no DNA, produzindo um complexo que é inacessível a DNA polimerase. O efeito bactericida do norfloxacino é antagonizado pela rifampicina e o cloranfenicol, e parece envolver a interrupção da síntese proteica (WOLFSON; HOOPER, 1988; WOLFSON; HOOPER, 1989; PHYSICIAN'S DESK REFERENCE, 1999).

O mecanismo responsável pela ação letal sobre a bactéria não está completamente esclarecido.

1.6.2 Toxicologia

Erosões irreversíveis na cartilagem articular e sinais clínicos de displasia laminar foram observados em cães de 3 a 5 meses de idade que foram submetidos à administração crônica de norfloxacino em doses de 60 mg/Kg diariamente. A cristalúria de sais de norfloxacino pode causar obstrução urinária em ratos e cães em doses moderadas a altas quando o pH urinário é superior a 6,0 (DOLLERY, 1991; LACY, *et al.*, 2009-2010)

Não há evidências que o Norfloxacino possua qualquer efeito teratogênico em pequenos animais ou macacos. Toda a mutagenicidade *in vivo* e *in vitro* foi negativa nos estudos, exceto por um desapareamento fracamente positivo em um ensaio de reparo de DNA. Não foi observado nenhum efeito carcinogênico em um estudo de 19 meses de administração crônica de norfloxacino para ratos (WOLFSON; HOOPER, 1988; WOLFSON; HOOPER, 1989; DOLLERY, 1991; LACEY *et al.*, 2009-2010).

A inibição da síntese de DNA em bactérias e a alteração no reparo do DNA detectados no ensaio levantaram a hipótese de fetotoxicidade, nas fases pré-clínicas e clínicas do uso do fármaco. Estudos em ratas gestantes não confirmaram a hipótese. Os efeitos tardios não podem ser relacionados diretamente com a toxicidade do fármaco e são mais provavelmente relacionados com a alteração da flora fetal, resultante da ação antimicrobiana do fármaco. Estas alterações podem produzir reações graves em coelhos e porcos-da-índia. O desaconselhamento para o uso do norfloxacinó durante a gestação é mais por questões de princípios do que de fetotoxicidade demonstrável (WOLFSON; HOOPER, 1988; WOLFSON; HOOPER, 1989; DOLLERY, 1991; LACEY *et al.*; 2009-2010).

1.6.3 Farmacologia Clínica

O norfloxacinó é formulado em comprimidos de 400 mg. É absorvido após a administração oral, com a produção de níveis séricos e tissulares que possibilitam o tratamento de infecções locais causadas por bactérias susceptíveis.

O norfloxacinó é, geralmente, mais eficaz e com um espectro maior de inibição do que as quinolonas mais antigas, que são menos ativas e com um espectro menor do que o ciprofloxacino. A atividade antimicrobiana *in vitro* é diminuída por um pH ácido, grandes concentrações de íons de Mg^{2+} no meio de cultura, e um tamanho de partículas inoculadas $> 10 \text{ UFC.mL}^{-1}$. Mais de 90% das cepas (CIM 90) de enterobactérias são inibidas com concentrações menores que 2 mg.mL^{-1} . As exceções são *Serratia marcescens* e *Providencia stuartii*. Bactérias entéricas patogênicas, incluindo *Salmonella spp*, *Shigella spp*, *Yersinia enterocolitica*, *Aeromonas hydrophila*, *Plesiomonas shigilloides*, *Vibrio parahaemoliticus*, *Vibrio cholera* e *Campylobacter jejunii* são muito susceptíveis com o CIM90 de $< 1 \text{ mg.L}^{-1}$ (KING *et al.*, 1982; WOLFSON; HOOPER, 1988; WOLFSON; HOOPER, 1989).

O norfloxacinó é também ativo contra *Neisseria meningitidis*, *Branhamella catarrhalis* e *N. gonorrhoeae*, incluindo as cepas produtoras de β lactamase, em baixas concentrações (CIM90 $<0.06\text{mg.mL}^{-1}$). A CIM90 para

Pseudomonas aeruginosa varia de 1 a 3 mg.mL⁻¹, enquanto outros *Pseudomonas spp* e *Acinetobacter spp* são mais resistentes. A atividade contra o estafilococo é mais baixa, incluindo as cepas resistentes a metilcilina, do que a atividade contra bactérias Gram-negativas. A variação do CIM90 é de 1 a 6,1 mg.mL⁻¹. A atividade contra o estreptococo é ainda menor e mais variável do que contra o estafilococo, com um CIM90 de 0,5 a 32 mg.mL⁻¹. O norfloxacino é geralmente inativo contra muitas bactérias anaeróbias importantes, micobactérias, Mycoplasma, Clamydia e Ureaplasma. Foi relatado um sinergismo entre o norfloxacino e a anfotericina B para *Candida spp* e *Cryptococcus spp* (KING *et al.*, 1982; WOLFSON; HOOPER, 1988; WOLFSON; HOOPER, 1989; DOLLERY, 1999; LACEY *et al.*, 2009-2010).

Não foi relatada resistência ao norfloxacino mediada por plasmídeo. Em contraste, há evidências que o grupo das quinolonas inibe a transferência conjugada de plasmídeos e também elimina alguns plasmídeos das bactérias. Resistência isolada ao norfloxacino *in vivo* e *in vitro* foram relatadas. Resistência cruzada entre as quinolonas e entre outras classes de fármacos tem sido relatada. As espécies variam em sua habilidade para desenvolver variantes resistentes, sendo a frequência maior entre os microorganismos não fermentadores do que com as enterobactérias (KING *et al.*, 1982; WOLFSON; HOOPER, 1988; WOLFSON; HOOPER, 1989).

1.6.4 Farmacocinética

As concentrações do norfloxacino nos fluidos corporais podem ser determinadas satisfatoriamente tanto microbiologicamente, como pela cromatografia líquida de alta pressão (HPLC). A detecção de fluorescência é recomendada, uma vez que é rápida, sensível e específica. Os metabólitos só podem ser detectados por HPLC. As limitações na sensibilidade de detectar compostos similares e metabólitos variam de acordo com o método e o equipamento. O método por HPLC pode detectar de 0,05 a 0,1 mg.L⁻¹; a sensibilidade do bioensaio é da mesma magnitude (WOLFSON; HOOPER, 1988; WOLFSON; HOOPER, 1989; DOLLERY, 1999; LACEY *et al.*, 2009-2010).

Após uma dose oral de 200 ou 400 mg, o pico das concentrações séricas alcançadas em 60-90 minutos é de $0,8 \pm 0,3$ e $1,5 \pm 0,6$ mg.L^{-1} , respectivamente. A biodisponibilidade é de 40 a 50 %; a absorção é levemente alterada quando o norfloxacino é administrado juntamente com a comida, com uma redução de 30% no pico de concentração. A administração de 400 mg a cada 12 horas, provoca uma pequena acumulação, sem alteração nas concentrações séricas.

Estudos em animais mostram que o volume de distribuição do norfloxacino é muito grande, cerca de 50% do peso corporal e uma biodisponibilidade de 50-80%. O mesmo é provavelmente igual para humanos, mas preparações endovenosas não estão disponíveis para estudos em humanos. Cerca de 15% do fármaco sérico é ligada a proteínas plasmáticas.

Há pouca informação sobre a distribuição do norfloxacino em diferentes tecidos. Após a administração oral de 200 mg, a concentração de norfloxacino, no tecido vaginal, no tecido cervical, nas trompas, nos ovários, no córtex renal e na vesícula biliar foram discretamente menores que a concentração sérica. A concentração na bÍlis, no fÍgado, e na medula da adrenal foram mais altas que às séricas. A concentração no escarro foi relativamente baixa. O norfloxacino não foi encontrado no leite humano após dose oral de 200 mg. Após administração de 400 mg de norfloxacino, o pico urinário foi de 300 mg.L^{-1} o que é centenas de vezes mais altas do que a CIM da maioria das bactérias patogênicas que causam infecções urinárias.

O norfloxacino é excretado na urina através de excreção e metabolismo renal e hepático. A meia vida de eliminação é de 3 horas (2,5-4,5h). Dentro de 24 horas da administração de 26 a 32% é eliminado na urina sob a forma de norfloxacino e de 5 a 8% como metabólitos adicionais, estes de pouca importância clínica. Captação fecal perfaz 30% da dose administrada, de 2 a 3% é eliminada pela bÍlis.

A excreção renal do norfloxacino ocorre através da filtração glomerular e da secreção tubular. O clearance renal de 275 ± 71 mL/min. O probenecida reduz sua excreção renal em 50% (DOLLERY, 1991; Lacey *et al.*, 2009-2010).

1.6.5 Metabolismo

As quinolonas podem ser conjugadas com o ácido glicurônico na posição 3, mas este é um metabólito menor do norfloxacino. Os metabólitos principais são derivados da substituição do anel piperazínico. Estes ocorrem pela transformação do amino-nitrogênio e com a formação de derivados formil ou acetil, ou pela oxidação do átomo de carbono no anel piperazínico em um grupo ceto designado como oxoderivativo. Os metabólitos do anel aberto são formados pela hidroxilação ou carboxilação do anel piperazínico, levando a formação de compostos acetilaminoetil, desentil e amino do metabolismo progressivo da estrutura do anel.

Mais de 70% do total do norfloxacino recuperado na urina é parentesco de 30% dos metabólitos coletivos. O metabólito oxo-piperazina é o mais encontrado, perfazendo 5% do total da dose. Os derivados acetil e formil piperazínicos do norfloxacino perfazem apenas 0,5% do total excretado na urina. Entre os metabólitos do anel aberto, o disentil perfaz mais do que os metabólitos acetilamino e amino combinados. Sobretudo, metade da dose do norfloxacino é recuperada na urina, com compostos e metabólitos similares, e a outra metade é excretada de forma extrarrenal.

Os metabólitos excretados de forma extrarrenal são quantificados de forma inadequada, mas sugere-se que a proporção de fármaco metabolizado é maior do que a observada na urina (DOLLERY, 1999; Lacey, *et al.*; 2009-2010).

1.6.6 Uso Terapêutico e Contraindicações

O norfloxacino é eficaz, mas não necessariamente a primeira escolha para:

- Infecções do trato urinário
- Prostatite, uretrite, cervicite
- Infecções bacterianas entéricas
- Profilaxia em pacientes granulocitopênicos

O uso de norfloxacino está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao norfloxacino ou outras quinolonas, e em pacientes com história de convulsão, a não ser por necessidade clínica justificável.

1.6.7 Modo de Usar

A dosagem de norfloxacino que tem sido usada no tratamento de várias infecções tem sido de 800mg em dose única a 1200 mg diários. No tratamento das infecções urinárias a dosagem para adultos é de 400 mg diários de 7 a 10 dias. Mulheres com cistite não complicada podem ser tratadas por 3 dias, enquanto que pacientes com infecções urinárias recorrentes devem ser tratadas durante um período maior - podem ser tratadas com 400 mg duas vezes ao dia, por 12 semanas - (PHYSICIAN'S DESK REFERENCE, 2008).

Na gastroenterite bacteriana aguda o regime recomendado é de 400 mg duas vezes diárias, por 5 dias; na uretrite gonocócica e na cervicite são recomendados 800 mg em dose única; e na profilaxia de sepsis em paciente granulocitopênico, a dosagem recomendada é de 400 mg 3 vezes ao dia durante a duração da granulocitopenia.

1.6.8 Reações Adversas

1.6.8.1 Efeitos adversos sintomáticos

O norfloxacino é bem tolerado, com poucas reações envolvendo menos de 10% dos pacientes em todos os estudos. Em estudos comparativos, a incidência de efeitos adversos relatados com o norfloxacino foi igual ou menor do que com fármacos similares, como amoxicilina, clotrimazol e ácido nalidíxico.

Os efeitos adversos mais comuns são os gastrintestinais (incluindo náuseas, vômitos, queimação retroesternal, epigastralgia leve ou moderada, constipação e diarreia) e neurológicos (cefaleia, insônia, pesadelos, depressão, irritabilidade, ansiedade, tonturas e desmaios). Assim como outras fluorquinolonas, o uso de norfloxacino está associado com um risco aumentado de tendinite e ruptura de tendão em pacientes de todas as idades (VAN DER LINDEN, 2001; KHALIQ; ZHANEL, 2003; SHORTT *et al.*, 2006).

As reações adicionais atribuídas ao norfloxacino são eritema cutâneo, secura na boca, febre, nefrite intersticial, cristalúria, artralgia e vaginite. Há um relato de caso de insuficiência renal, durante terapia com norfloxacino e disipramina. Com exceção da cristalúria, os sinais e sintomas são inespecíficos e os mecanismos são desconhecidos.

Outros efeitos adversos: elevações anormais dos níveis de transaminases aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), lactato desidrogenase (LDH), fosfatase alcalina, ureia, creatinina, aparecimento de eosinofilia, granulocitopenia, trombocitopenia e anemia. Interferências nos exames de patologia clínica: não foram observadas alterações nos exames de rotina de laboratório (PHYSICIAN'S DESK REFERENCE, 2008).

1.6.8.2 Efeitos adversos sérios

Foram observados os seguintes efeitos adversos sérios, que implicam em suspensão imediata de sua administração: diarreia aquosa ou sanguinolenta; cefaleia intensa, convulsões, alucinações e mudanças súbitas de comportamento;

perda do movimento; palidez; dor epigástrica, icterícia; perda do movimento ou edema próximo às articulações do braço ou joelho; rash cutâneo.

1.6.8.3 Efeitos adversos potencialmente letais

Não foram observados nos estudos clínicos ou presumidos, baseados nos modelos experimentais ou teóricos com o uso de norfloxacin.

Superdosagem aguda: a superdosagem involuntária é rara e há uma grande margem de segurança. SD em doses únicas são pouco prováveis de produzir uma intoxicação aguda maior do que sinais e sintomas gastrintestinais. No caso de uma intoxicação aguda deve ser feita a lavagem gástrica e induzido o vômito. A hidratação adequada, sem a administração de álcalis evitará a formação de cristalúria.

1.6.9 Grupos de Alto Risco

A segurança e eficácia de norfloxacin oral ainda não foram totalmente estabelecidas em: gestantes mulheres em fase de aleitamento ou lactantes, neonatos, crianças, idosos, e em pacientes com doenças concomitantes.

1.6.10 Interações Medicamentosas

As Interações medicamentosas com o uso de norfloxacin incluem:

- Antiácidos e sulcrafato diminuem a absorção do Norfloxacin.
- Teofilina: administração simultânea com o norfloxacin resulta em níveis séricos de teofilina mais elevados consequente a uma diminuição do clearance.
- Cafeína: níveis séricos aumentados do norfloxacin devido à uma diminuição do metabolismo.
- Ciclosporinas: elevação dos níveis de ciclosporina quando administrada conjuntamente com o Norfloxacin.

- Warfarin: os efeitos cumarínicos podem ser aumentados com o uso concomitante de norfloxacino devido ao deslocamento dos sítios de ligação com a albumina.
- Probenecida: o uso de probenecida reduz a excreção urinária de norfloxacino.
- Medicamentos contendo ferro e cálcio (sulfato ferroso, carbonato de cálcio) formam um complexo quelante com a quinolona, com consequente diminuição da sua extensão de absorção.

Não foram relatadas interações medicamentosas potencialmente úteis (MIZUKI *et al.*, 1996; PHYSICIAN'S DESK REFERENCE, 2008).

2 JUSTIFICATIVA

As infecções não complicadas do trato urinário estão entre as infecções bacterianas mais comuns, e acometem mais mulheres do que homens. As cistites agudas representam um dos maiores problemas para os quais as mulheres jovens necessitam de atendimento médico, seja nos postos de saúde de atendimento primário, nos serviços de emergência, e nos consultórios privados (ARAÚJO *et al.*, 2010; HOOTON, 2003). Aproximadamente 50 a 70% das mulheres apresentam pelo menos um episódio de infecção urinária em sua vida (GUPTA *et al.*, 1999). Nos Estados Unidos a cistite aguda em mulheres na idade de 18 a 75 anos é responsável por um custo anual de mais de 1,5 bilhões de dólares (FIHN, 2003).

A maioria das cistites agudas não complicadas são causadas por *Escherichia coli* as quais são sensíveis a muitos antibióticos orais, embora seja visto um aumento crescente de resistência aos agentes comumente usados, especialmente sulfametoxazol associado à trimetropim (SMX/TMP). Em mulheres com fatores de risco à cistite aguda, ou com alta prevalência de resistência ao SMX/TMP, o uso terapêutico de norfloxacino, por via oral, durante 7 a 10 dias deve ser considerado, por apresentar rápida resposta clínica. A análise da experiência clínica global com Norfloxacino demonstra alta correlação entre os resultados dos testes de sensibilidade conduzidos *in vitro* e a eficácia clínica e bacteriológica deste fármaco (FIHN, 2003).

Neste aspecto a disponibilidade de norfloxacino apresentando qualidade e baixo custo é fundamental no controle dessas infecções que podem ser tratadas no Sistema Único de Saúde (SUS), em nível ambulatorial.

3 OBJETIVO

Este estudo teve por objetivo avaliar comparativamente a biodisponibilidade de duas apresentações farmacêuticas (norfloxacino) a fim de determinar se são bioequivalentes.

4 PROTOCOLO DE ESTUDO

4.1 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo Fase IV, aberto, aleatorizado (randomizado), cruzado, com dois tratamentos, dois períodos (duas sequências).

4.2 Local do Estudo

A pesquisa foi desenvolvida na Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC) do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

A Unidade de Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, credenciada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, dispõe de uma estrutura assistencial própria que consiste de salas para consultório, enfermarias, posto de enfermagem perfazendo um total de 25 leitos, destinados exclusivamente para ensaios clínicos e fármaco-clínicos, além de toda infraestrutura para internamento de voluntários. Está equipada com uma unidade de procedimentos especiais, dotada de monitores de eletrocardiografia, oxímetro de pulso, cardioversor/desfibrilador, ventilador artificial, bombas de infusão e toda a medicação necessária para procedimentos de urgência, inclusive ressuscitação cardiopulmonar.

A UNIFAC ainda possui um setor responsável pelo desenvolvimento de ensaios analíticos, tendo a sua área física distribuída entre laboratórios de equivalência farmacêutica, cromatografia e bioequivalência; salas de preparo de amostras, suporte, apoio, pesagem e Núcleo da Garantia da Qualidade.

Os estudos analíticos são realizados com equipamentos de alta tecnologia, que permitem o desenvolvimento de metodologias capazes de atender o escopo ao qual a UNIFAC se destina. Dentre esses equipamentos destacam-se: Sistemas de Cromatografia Líquida, Espectrômetro de Massa, Aparelhos de Dissolução, Desintegração, Friabilidade e Durômetro, Espectrofotômetro de UV-VIS.

4.3 Sujeitos da Pesquisa

Os sujeitos da pesquisa foram constituídos de voluntários sadios, adultos (dezesesseis homens e dezesseis mulheres), com idade de 18 a 50 anos.

4.3.1 População do Estudo - Seleção dos sujeitos da pesquisa

Após um esclarecimento inicial sobre as condições nas quais são desenvolvidas as pesquisas clínicas na Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC), os voluntários participaram de um processo de seleção. Nesta etapa foi realizada consulta médica para obtenção do histórico médico e exame físico de cada voluntário (incluindo registro de ECG, pressão sanguínea sistólica e diastólica, frequência cardíaca e medida de temperatura corpórea) e coleta de material para análises clínicas laboratoriais (incluindo HIV e teste de hepatites B e C). Após os resultados dos exames, o voluntário foi informado quanto a sua aptidão física para participação no estudo.

A seleção de voluntários foi realizada na Unidade de Farmacologia Clínica. Um mínimo de 36 voluntários sadios foi selecionado diretamente da população da região, com o objetivo de obtermos um mínimo de 32 voluntários participantes.

Por ocasião da obtenção do histórico clínico, os voluntários foram também informados sobre as restrições de uso de medicamentos e demais quesitos constantes neste Protocolo. Os voluntários também foram avaliados quanto às condições emocionais, para participação no estudo. Após terem sido prestadas informações adicionais relativas ao estudo e esclarecidas todas as dúvidas restantes, caso concordassem, os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (em Anexo) para participação no Estudo.

Os voluntários foram aceitos no estudo somente quando considerados saudáveis, a juízo de profissionais legalmente habilitados, com base na história médica, exame físico e os exames laboratoriais que antecederam a admissão no estudo.

A avaliação clínica dos voluntários consistiu na obtenção da história clínica e da realização de exame físico antes da admissão no estudo para efeito de caracterização de higidez do voluntário. Esta avaliação foi documentada no Formulário de Relato de Caso (CRF), apresentando a revisão dos seguintes itens (Quadro 02):

Quadro 02: Itens da História Clínica e Exame físico explicitamente referenciados no Formulário de Relato de Caso - CRF.

CATEGORIA	EXAMES
HISTÓRIA MÉDICA	Alergias; Alergia a fármacos; olhos-ouvidos-nariz-garganta; sistemas: respiratório, cardiovascular, gastrointestinal, geniturinário, nervoso central, hematopoiético-linfático, endócrino-metabólico, dermatológico, músculo-esquelético; estabilidade emocional; abuso de álcool ou drogas; história cirúrgica e história familiar.
EXAME FÍSICO	Aparência; Pele/Mucosas; segmento cefálico; segmento torácico; abdômen; gânglios linfáticos; condição neurológica; extremidades e músculo-esquelético.
DADOS ANTROPOMÉTRICOS	Pressão arterial (medida 5 minutos após descanso, na posição sentada), pulso, altura, peso (roupas leves), índice de massa corpórea, temperatura em °C.

A pressão arterial foi considerada como normal dentro dos seguintes limites: 90-139 mmHg para a sistólica e 50-89 mmHg para a diastólica. O pulso dentro de 50-100 b.p.m foi considerado normal. O eventual registro durante a internação de valores pressóricos fora dos limites acima citados não se constituiu a priori desvio da normalidade, já que a oscilação de valores pressóricos ocorre normalmente em indivíduos saudáveis durante o decorrer do dia. Durante a internação, só foram consideradas anormais para efeitos de avaliação como Evento Adverso, medidas sucessivas de pressão arterial fora da faixa em questão.

O Índice de Massa Corpórea foi considerado normal quando maior ou igual a 19 e menor ou igual a 27 (os limites do Índice de Massa Corpórea são

definidos no *Report of the Dietary Guidelines Advisory Committee on the Dietary Guidelines for Americans, 2000, U.S. Department of Agriculture U.S. Department of Health and Human Services, Fifth Edition, 2000 pp 6-8*, tendo sido considerada uma tolerância de 8% quanto ao limite superior).

Foi anotado pelo Médico, na ficha clínica de cada voluntário, qualquer anormalidade de história clínica e exame físico considerada não clinicamente significativo (“n.c.s.”), conforme julgado pelo próprio Pesquisador.

Os exames laboratoriais foram realizados até 90 dias antes da data da primeira internação do voluntário. Após a aprovação para a participação no estudo, o voluntário iniciou a etapa clínica num prazo máximo de 30 dias, contados entre a data de aprovação e a primeira internação, respeitando-se ainda o prazo de validade de exames estipulado acima. Expirado este prazo o voluntário deveria ser reaprovado com base nos mesmos critérios mencionados acima.

Voluntários do sexo feminino participaram da etapa clínica caso não estivessem grávidas, o que foi comprovado por um exame de β -HCG realizado até 72 horas antes do primeiro internamento. O eletrocardiograma, exames hematológicos, bioquímicos e de urina, história médica e exame físico também foram utilizados para a avaliação de segurança.

A avaliação da função cardíaca foi feita através da realização de um eletrocardiograma (ECG). O médico responsável por interpretar o ECG informou se os achados específicos foram julgados como normais, anormal não clinicamente significativos (“n.c.s.”) ou anormais. O mesmo médico informou se o voluntário foi considerado como apto para participar do estudo. O relatório do ECG é mantido como parte da documentação do estudo.

Os resultados dos exames de laboratório foram considerados “normais” quando dentro da faixa de normalidade declarada pelo laboratório ou, no caso de resultados numéricos, valores até 10% fora desta faixa de normalidade. No quadro 03 podemos observar quais foram os exames laboratoriais solicitados durante o processo de seleção dos voluntários.

Quadro 03: Exames Laboratoriais Vinculados ao Processo de Seleção dos Voluntários

CATEGORIA	EXAMES
ANÁLISE HEMATOLÓGICA	Hemoglobina, hematócrito, contagem total e diferencial de leucócitos, contagem de glóbulos vermelhos, contagem de plaquetas.
ANÁLISE BIOQUÍMICA	Uréia, creatinina, bilirrubina total, proteínas totais, albumina, glicose em jejum, fosfatase alcalina, SGOT, SGTP, colesterol total e triglicérides.
URINA	Sumário de Urina
SOROLOGIA	Análise Sorológica para: hepatite B, hepatite C, HIV (1+2) e β -HCG para mulheres.

4.3.2 Critérios de Inclusão

Os seguintes critérios foram satisfeitos para que o voluntário participasse do estudo:

- Homens e mulheres com idade entre 18 a 50 anos;
- Voluntário com índice de massa corpórea maior ou igual a 19 e menor ou igual a 27;
- Boas condições de saúde ou sem doenças significativas, a juízo médico, de acordo com as regras definidas no Protocolo e avaliações a que foi submetido: história clínica, medidas de pressão e pulso, exame físico, ECG e exames laboratoriais complementares;
- Capaz de compreender a natureza e objetivo do estudo, inclusive os riscos e efeitos adversos, e com intenção de cooperar com o pesquisador e agir de acordo com os requerimentos de todo o ensaio, o que vem a ser confirmado mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.3.3 Critérios de Exclusão

A resposta positiva a qualquer um dos seguintes critérios excluía o voluntário do estudo:

4.3.3.1 Problemas relacionados com o fármaco

- O voluntário tinha história conhecida de hipersensibilidade ao fármaco estudado (Norfloxacino) ou a compostos quimicamente relacionados; história de reações adversas sérias ou hipersensibilidade a qualquer fármaco;
- História ou presença de doenças hepáticas ou gastrintestinais ou outra condição que pudesse interferir com a absorção, distribuição, excreção ou metabolismo do fármaco;
- Uso de terapia de manutenção com qualquer medicamento, excetuando-se anticoncepcionais;

4.3.3.2 Doenças ou problemas de saúde

- História de doença hepática, renal, pulmonar, gastrintestinal, epiléptica, hematológica ou psiquiátrica; hipo ou hipertensão de qualquer etiologia que necessitasse de tratamento farmacológico; história de infarto do miocárdio, angina e/ou insuficiência cardíaca;
- Achados eletrocardiográficos não recomendados a critério do Pesquisador para participação no estudo;
- Os resultados dos exames laboratoriais de triagem apresentavam desvios considerados clinicamente relevantes pelo pesquisador.

4.3.3.3 Hábitos e Dependências

- Voluntário fumante de mais de 10 cigarros por dia;

- O voluntário ingeria mais do que 5 xícaras de café ou chá por dia;
- Hábitos alimentares anormais, p.ex., vegetarianos;
- Tinha história de abuso de álcool ou drogas ilícitas;

4.3.3.4 Condições encontradas nos dias/meses que antecedem o estudo

- Fez uso de medicação regular dentro das 2 semanas que antecederam o início do tratamento e a data de avaliação, ou fez uso de qualquer medicação dentro de uma semana, excetuando-se anticoncepcionais ou os casos em que, com base na meia-vida do fármaco e/ou metabólitos ativos, possa ser assumida a completa eliminação;
- Foi internado por qualquer motivo até 8 semanas antes do início do primeiro período de tratamento deste estudo;
- Tratamento dentro dos 3 meses prévios ao estudo com qualquer fármaco conhecido de ter um potencial tóxico bem definido nos grandes órgãos;
- O voluntário participou de qualquer estudo experimental ou ingeriu qualquer droga experimental dentro dos três meses que antecederam o início deste estudo;
- O voluntário doou ou perdeu 450 mL ou mais de sangue dentre dos três meses que antecederam ao estudo ou que doou mais de 1500 mL dentro dos 12 meses precedendo o estudo;
- O voluntário tinha qualquer condição que o impedisse de participar do estudo pelo julgamento do investigador;
- Teste positivo de gravidez.

4.3.4 Restrições e proibições

4.3.4.1 Medicamentos

Todos os voluntários do estudo foram informados de que, qualquer medicamento, incluindo aqueles vendidos sem prescrição médica, não podiam ser tomados de forma regular por no mínimo 14 dias antes do início do primeiro período de estudo e, mesmo que de forma irregular, dentro das 5 meias-vidas do medicamento antes do início do primeiro período de estudo. Caso o processo de seleção se iniciasse menos de 30 dias antes da data programada para o primeiro período do estudo, esta restrição seria cuidadosamente verificada através de questionamento ao voluntário.

Durante a fase de tratamento (internações ou intervalo entre elas) também não foi permitida qualquer medicação concomitante, inclusive aquelas vendidas sem prescrição médica. Todavia, em caso de emergência, incluindo eventos adversos, podia-se administrar medicações consideradas absolutamente necessárias para o bem-estar dos voluntários. Neste caso, o uso da medicação era prontamente registrada no Formulário de Relato de Caso (CRF).

4.3.4.2 Dieta - Horários de Jejum e Alimentação

Não foi permitido, desde 12 horas antes até da última coleta de sangue de cada internação (período de tratamento), o consumo dos seguintes produtos: cafeína; bebidas que contenham xantina (chá, café, cola); e bebidas alcoólicas. Além da proibição nos períodos mencionados, o consumo de bebidas alcoólicas foi limitado durante toda a etapa clínica.

Os voluntários deveriam permanecer em jejum desde 08 horas antes da administração, e até 4 horas após a ingestão da medicação, quando fosse servido um almoço; após 8 horas da administração foi oferecido um lanche. Após 12 horas da administração foi oferecido um jantar; e após 14 e 24 horas da administração uma ceia e um desjejum, respectivamente.

4.3.4.3 Dieta - padronizada e ingestão de líquidos

A fim de manter a padronização dos grupos de tratamento, a dieta (alimentos e líquidos) que foi oferecida, obedecia ao mesmo padrão para todos os voluntários. Todos os alimentos e bebidas servidos deveriam ser ingeridos por completo, sempre que possível. Foi anotado o horário do início e fim de cada refeição, bem como o de início das ingestões programadas de líquidos.

A ingestão de líquidos *ad libitum* foi permitida até 2 horas antes da administração do fármaco. Água e líquidos (sem cafeína) foram permitidos *ad libitum* após 4 horas da dose.

4.3.4.4 Outras restrições quanto a terapias e condutas

Nos dias de confinamento da noite anterior à administração até 3 horas após a administração, o voluntário deveria reduzir as suas atividades físicas ao mínimo. Reiterava-se a proibição quanto ao uso de drogas, critério de exclusão/desligamento do Estudo. Também não foi permitido doação de sangue durante o estudo. A perda involuntária de sangue deveria ser comunicada à equipe médica, que tomará as providências cabíveis.

4.3.5 Critérios para Descontinuação ou Retirada de Voluntário

4.3.5.1 Solicitação do Voluntário

- Voluntário não desejava continuar no estudo por razões pessoais (ou mesmo sem razão);
- Voluntário não desejava continuar no estudo devido aos eventos adversos do fármaco do estudo (efeitos não desejáveis, possivelmente relacionados com o fármaco em estudo);
- Voluntário não desejava continuar por razões outras que não efeitos adversos, por ex. indisponibilidade, intolerância aos procedimentos do estudo.

4.3.5.2 A Critério do Investigador

- Não aderência às exigências do protocolo;
- Eventos adversos ou sintomas ou sinais de possível toxicidade;
- Doença intercorrente requerendo medicação;
- Resposta positiva à reavaliação de qualquer um dos critérios de exclusão, no momento da admissão ao primeiro período de tratamento ou em ocasião subsequente;
- Qualquer outra condição que, a juízo do investigador, fosse do interesse para manutenção da saúde do voluntário.

4.4 Especialidades Farmacêuticas

Para cada um dos dois internamentos, os voluntários receberam, a formulação teste Norfloxacino, ou a formulação Referência - Floxacin®. As formulações foram administradas em dose única por via oral, seguida de coletas de sangue, de pelo menos 5 meias-vidas dos fármacos em estudo. Os períodos de tratamento obedeceram a um intervalo mínimo de 5 a 7 meias-vidas entre os mesmos (*washout*).

- **Produto Teste:** Norfloxacino - comprimido revestido - 400 mg; Libbs Farmacêutica Ltda.

- **Produto Referência:** Floxacin [Norfloxacino] - comprimido revestido - 400 mg; Merck Sharp & Dohme.

4.5 Delineamento do Estudo

O estudo foi delineado de forma a permitir a obtenção dos parâmetros farmacocinéticos visando à determinação de bioequivalência. Tais parâmetros foram obtidos diretamente a partir da determinação da concentração plasmática do princípio ativo do norfloxacin, baseado na aplicação de um modelo não comportamental próprio para avaliação destas concentrações, após a administração do medicamento por via oral. Por conseguinte, a finalidade primária da Etapa Clínica foi a coleta de amostras de sangue dos voluntários para determinar (na Etapa Analítica) os níveis plasmáticos das substâncias após sua administração oral.

4.5.1 Períodos de Internamento

Os voluntários foram internados na Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC) – Departamento de Fisiologia e Farmacologia – Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Ceará (UFC), entre 20:00 e 21:00 horas da noite anterior à administração da medicação. Os 32 voluntários foram divididos em 2 turmas, cada uma com 16 voluntários, sendo 8 homens e 8 mulheres. Os voluntários permaneceram na UNIFAC por 24 horas após a administração da medicação.

4.6 Randomização

Os voluntários foram randomicamente designados a uma das seguintes seqüências de tratamento (Quadro 04).

Quadro 04: Definição das Sequências de Tratamento.

Seqüência	Período de Tratamento I	Período de Tratamento II
Vol 01	R	T
Vol 02	T	R
Vol 03	R	T
Vol 04	T	R

R= Floxacin[®], T= Norfloxacin

4.7 Coleta das Amostras Biológicas

Antes (tempo zero) e após a administração de uma das formulações de Norfloxacino foram colhidas amostras de sangue (8 mL) a intervalos regulares (15, 30, 45 minutos, 1, 1:15, 1:30, 1:45, 2, 2:15, 2:30, 2:45, 3, 3:30, 4, 4:30, 5, 6, 8, 12, 16, 20, 24 e 36 horas) estabelecidos previamente de acordo com as suas propriedades farmacocinéticas. O tempo atual de coleta de sangue foi registrado usando um relógio digital.

Logo após a coleta (máximo de 20 minutos) as amostras de sangue foram centrifugadas em torno de 3000 rpm por 12 minutos, a baixa temperatura. Imediatamente após a centrifugação, o plasma foi retirado (pelo menos 1,5 mL) e armazenado em frasco adequado, igualmente identificado, à temperatura de -20°C em freezer específico para armazenagem de amostras biológicas, localizado na própria Unidade.

4.8 Análise Farmacocinética

A análise farmacocinética foi realizada com o apoio dos seguintes software: Microsoft Excel Version 7.0 ou posterior; WinNonLin Professional Network Edition, Versão 5.0 ou posterior; e Graph Pad Prism Version 3.02.

Os procedimentos relacionados à avaliação farmacocinética (p. ex.: tratamento a ser dado a pontos com concentração abaixo do Limite de Quantificação) encontram-se descritos no Procedimento Operacional Padrão -POP EST 01. A documentação relativa à análise conteve, para cada voluntário, um gráfico com ambas formulações, relacionando concentração individual x tempo, em escala linear, em conjunto com os parâmetros farmacocinéticos. Foi também produzido um gráfico das médias das concentrações x tempo, em escala linear, para ambas formulações, juntamente com uma tabela contendo a média e desvio padrão (ou mediana e valores min/máx quando apropriado) relativo aos parâmetros farmacocinéticos relevantes.

4.8.1 Parâmetros Farmacocinéticos

O tratamento dos parâmetros farmacocinéticos incluíram pelo menos o cálculo dos parâmetros farmacocinéticos descritos no Quadro 05 e a avaliação de bioequivalência foi realizada com base nos parâmetros C_{max} e $ASC_{(0-T\acute{u}ltimo)}$.

Quadro 05: Parâmetros Farmacocinéticos

PARÂMETRO	SIGNIFICADO
$ASC_{(0-T\acute{u}ltimo)}$	Área sob a curva de concentração da droga versus tempo do tempo 0 (zero) ao tempo da última concentração acima do Limite de Quantificação (LOQ), calculada pelo método linear-log trapezoidal;
$ASC_{(0-inf)}$	Área sob a curva de concentração da droga versus tempo do tempo 0 (zero) extrapolada ao infinito, calculada pelo método linear-log trapezoidal. $ASC_{[0-inf]} = ASC_{[0-last]} + Ct/Ke$, onde Ct é a última concentração quantificável;
Ke	Constante de taxa de eliminação terminal determinada por análise de regressão log-linear;
$t_{1/2}$	Meia-vida terminal, $t_{1/2} = \ln(2) / Ke$
C_{max}	Maior concentração alcançada, com base nos dados experimentais;
T_{max}	Tempo no qual ocorreu o C_{max}

4.9 Análise Estatística

4.9.1 Descrição dos Métodos Estatísticos e Critérios

As análises estatísticas foram conduzidas após transformação logarítmica baseada em modelo aditivo para todos os valores de C_{max} e $ASC_{(0-T\text{último})}$.

T_{max} , K_e e $t_{1/2}$ não foram considerados estatisticamente.

Foi empregada análise de variância apropriada para o modelo de 2 períodos cruzados, sob os dados de ASC e C_{max} transformados logaritmicamente, a qual levou em conta em seu modelo os efeitos de seqüência, voluntário dentro da seqüência, tratamento e período.

A verificação de existência de efeito residual foi realizada com base nos testes de ANOVA, utilizando-se como parâmetro o P_value obtido com base na F_stat do efeito de seqüência (Sequence Hypothesis of model effects).

Foram calculados os pontos paramétricos e estimativas dos intervalos da razão T/R (formulação "teste" / formulação "referência") para valores ASC e C_{max} . A biodisponibilidade relativa da formulação Teste versus Referência foi avaliada pelas razões das médias geométricas (pontos estimados). O intervalo de confiança de 90% servirá como estimativa de intervalo e foi determinado por análises paramétricas (dois testes t unicaudais – $p=0.05$).

As formulações em estudo foram consideradas com biodisponibilidade equivalente quando o intervalo de confiança (IC) de 90% da média geométrica da ASC (no que diz respeito à extensão da absorção) e C_{max} (no que diz respeito à velocidade de absorção) estiver dentro do intervalo de 80-125% da média geométrica da formulação referência (regras do FDA para estudos de bioequivalência e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária).

No que se refere aos diferentes parâmetros de ASC, para efeito de decisão de bioequivalência, no relatório final, a análise considerou como variável

alvo a C_{max} e $ASC_{(0-T\acute{u}l\text{t}i\text{m}o)}$ desde que a parte avaliada seja superior a 80% da $ASC_{(0-inf)}$ em pelo menos 90% dos voluntários.

A entrada de dados e seu processamento inicial se deu através de arquivos MS-Excel, com base nos dados derivados dos equipamentos de análise. Os dados brutos bem como os resultados das avaliações farmacocinéticas e estatísticas ficarão disponíveis em papel e em meio eletrônico.

A análise foi realizada com o emprego dos seguintes softwares: WinNonLin Professional Network Edition, Versão 5.0 ou posterior, por Jerman P Wijnand; Microsoft Excel Versão 7.0 ou posterior e Graph Pad Prism Versão 3.02, pelo menos.

4.9.2 Método de Detecção de Outlier

Poderão ser excluídos voluntários que apresentem comportamento discrepante em relação aos demais voluntários, no que se refere aos parâmetros farmacocinéticos. Poderão ser excluídos os casos em que os resultados obtidos apresentem divergência acentuada que impeça a comparação entre as formulações.

4.9.3 Critérios de Aceitação dos Desvios de Protocolo

Os procedimentos descritos no protocolo devem ser seguidos e tomadas às devidas providências para que não haja desvios do protocolo. Porém, caso haja alguma intercorrência, cabe ao investigador a análise e julgamento desta, bem como as providências e justificativas para o ocorrido.

Os desvios de tempo de coleta das amostras foram devidamente documentados, e os mesmos serão considerados no cálculo dos parâmetros farmacocinéticos e análise estatística.

4.10 Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa, com o protocolo experimental e o termo de consentimento foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará (UFC), credenciado pela CONEP - Conselho Nacional de Saúde/MS. O Estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque, suas revisões, e a Resolução 196/96 do CNS-MS.

4.10.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Segundo a Declaração do Congresso Nacional de Bioética (SIBI), realizado em junho de 2000, o art. 11º, dedicado aos temas da pesquisa e experimentação, relata que “os sujeitos das experimentações deverão dar seu consentimento livre e esclarecido e plenamente informado”.

Os voluntários selecionados para esse estudo receberam explanação sobre a natureza e os objetivos do estudo. Foi enfatizado que o trabalho teria a finalidade de pesquisa e que o voluntário não poderia esperar qualquer efeito terapêutico. O voluntário também tinha conhecimento da sua liberdade para se retirar a qualquer momento do estudo sem que isto lhe causasse qualquer prejuízo no seu atendimento junto à Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC) da UFC. Foi solicitado a cada voluntário que, caso concordasse com o protocolo de estudo, assinasse o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A) para a participação no estudo.

4.10.2 Confidencialidade

Os resultados da avaliação médica, o eletrocardiograma e os exames laboratoriais foram registrados em folha individual de cada voluntário. Todas as informações obtidas durante o estudo referentes ao estado de saúde dos voluntários ficaram disponíveis aos médicos da UNIFAC. Uma cópia dos exames laboratoriais realizados no período pré e pós-estudo foi fornecida aos voluntários, quando solicitada.

4.11 Eventos Adversos

4.11.1 Especificação dos Parâmetros de Segurança

Para fins de acompanhamento de segurança, os voluntários serão observados clinicamente durante o estudo, visando a detecção de eventos adversos. Um Evento Adverso é qualquer ocorrência médica não desejada em um sujeito que esteja participando de uma investigação clínica, ao qual já tenha sido administrado alguma das terapias vinculadas à investigação. Esta ocorrência não necessita ter uma relação causal com a terapia. Um Evento Adverso pode, portanto, ser um sinal (incluindo achados anormais de exames ou sinais vitais) ou sintoma desfavorável e não intencional, ou uma doença temporalmente associada à terapia, relacionada ou não à terapia.

4.11.2 Evento Adverso Sério

Um Evento Adverso Sério é um Evento Adverso que, independente de dose:

- Provoca a morte;
- Ameaça a vida;
- Requer hospitalização ou prorrogação da hospitalização;
- Resulta em debilidade / incapacitação significativa ou persistente;
- Resulta em uma anomalia congênita ou defeito ao nascimento;
- Resulta em uma neoplasia maligna.

A "ameaça à vida" refere-se a condições efetivamente encontradas no momento da ocorrência do evento ou que requeiram, também, no momento do

evento, intervenção para prevenir que haja "ameaça à vida"; não se refere à possibilidade de "ameaça à vida" caso o evento fosse mais intenso.

Define-se como hospitalização a admissão em um centro hospitalar, mesmo que seja por um período inferior a 24 horas. Excluem-se as admissões a) para tratar de uma condição pré-existente que esteja documentada na história clínica e que tenham sido planejadas anteriormente ao estudo; b) devido a problemas sociais; c) contempladas no protocolo como parte dos procedimentos do estudo; d) eletivas (cirurgia estética).

Foi solicitado aos voluntários que relate qualquer evento adverso e quando isto ocorreu. Será também solicitado que notifique ao investigador se foi necessário usar medicação adicional.

4.11.3 Procedimentos Durante o Estudo

Nos dias de administração da medicação, em cada período de tratamento, os voluntários permaneceram internados durante as horas subseqüentes à administração dos medicamentos e foram observados pelos profissionais de saúde durante todo o estudo, visando a detecção de eventos adversos, incluindo sinais de toxicidade. Os voluntários foram instruídos sobre os efeitos adversos em potencial, bem como sobre a necessidade de comunicá-los imediatamente aos investigadores ou sua equipe. A pressão arterial, pulso e temperatura foram monitorados conforme especificado no protocolo. Um médico da equipe estava disponível durante todo o período do estudo.

4.11.4 Procedimentos Pós Estudo

Por ocasião da alta da última internação, todos os voluntários foram novamente avisados de que não deveriam doar sangue por pelo menos 3 meses e tampouco participar de qualquer estudo clínico com medicamentos que envolva a coleta de amostra por pelo menos 6 meses. Todos os voluntários, inclusive os que desistiram da participação no estudo, após a administração de pelo menos uma

dose de um dos medicamentos, foram reavaliados clinicamente (incluindo sinais vitais e exame físico) e por exames laboratoriais (hemograma completo, TGO, TGP).

Esta reavaliação deverá ocorrer a partir do segundo dia e no mais tardar 30 dias após a última coleta de sangue, depois que os resultados dos exames laboratoriais estiverem disponíveis. Independentemente de alteração, todos os resultados obtidos foram relatados nos CRF individuais correspondentes. A negativa ou o não comparecimento do voluntário para a realização destes procedimentos deverá ser devidamente documentado.

4.11.5 Procedimentos Para Obter Relatos, Registrar e Comunicar Eventos Adversos

As perguntas realizadas para saber se o voluntário teve algum evento adverso são limitadas a perguntas gerais, tais como: "Como vai você?". Os voluntários foram questionados pelo menos a 0h, 4h, 8h, 12h e 24 horas após a administração das formulações.

Foi solicitado aos voluntários que relatassem qualquer evento adverso e quando isto ocorreu. Foi também solicitado que notificasse ao Investigador se foi necessário usar medicação adicional.

Qualquer evento adverso deverá ser registrado em detalhes na(s) folhas(s) apropriada(s) para relato de evento adversos, integrante do Formulário de Relato de Caso (CRF). No caso de eventos adversos sérios, estes deverão ser documentados através do Formulário de Relato de Evento Adverso Sério. Os detalhes incluem a descrição do evento, utilizando terminologia médica precisa, informação sobre o momento em que começou, sua duração e as ações médicas tomadas para afastar o evento adverso, bem como informações sobre o desfecho e qualquer outro dado adicional que, a juízo do investigador, possa ser relevante.

Devem ser empreendidos todos os esforços para explicar cada experiência adversa e avaliar sua relação, se houver, com o medicamento do estudo. Os eventos adversos sérios serão notificados ao Comitê de Ética.

4.11.6 Tipo de Duração do Seguimento dos Voluntários Após Eventos Adversos

É de responsabilidade do Investigador garantir que os voluntários envolvidos recebam um tratamento definitivo para qualquer evento adverso, se necessário. Os eventos deverão ser seguidos clinicamente e por estudos laboratoriais (quando indicados) até que os parâmetros voltem ao normal. Estas atividades podem permanecer mesmo após o estudo ter sido completado.

A equipe da Unidade de Farmacologia Clínica deverá monitorar a segurança dos voluntários desde a ocorrência de um evento adverso até a recuperação satisfatória. Portanto, podem ser necessárias visitas de retorno e testes laboratoriais (quando apropriado), mesmo depois que o estudo tenha sido completado e que tenha ocorrido a alta da unidade clínica.

Em casos de emergência, a Unidade de Farmacologia Clínica tem local próprio, equipado com desfibrilador, monitor, oxímetro, respirador, material para pequena cirurgia e com medicação de urgência para qualquer eventualidade.

4.12 Protocolo Analítico

A biodisponibilidade comparativa de cada princípio ativo das formulações em seguida à administração oral foi avaliada com base em comparações estatísticas de parâmetros farmacocinéticos relevantes para os fármacos, obtidas das amostras de sangue coletadas. As concentrações foram medidas através de método analítico apropriado e validado. A determinação destas concentrações foi realizada por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) acoplada à espectrometria de massa (MS-MS).

Para realização desta etapa do estudo houve a aplicação de um método bioanalítico LC-MS/MS validado utilizado para a determinação quantitativa de fármacos e/ou metabólitos em matrizes biológicas.

4.12.1 Coleta das Amostras Biológicas

As matrizes biológicas foram coletadas durante a Etapa Clínica do estudo (conforme descrição do Protocolo Clínico), o qual foi conduzido de acordo com as Boas Práticas Clínicas (BPC). Antes (tempo zero) e após a administração de uma das formulações de Norfloxacino foram colhidas amostras de sangue (08 mL) a intervalos regulares (15, 30, 45 minutos, 1, 1:15, 1:30, 1:45, 2, 2:15, 2:30, 2:45, 3, 3:30, 4, 4:30, 5, 6, 8, 12, 16, 20, 24 e 36 horas) estabelecidos previamente de acordo com as suas propriedades farmacocinéticas. O tempo atual de coleta de sangue foi registrado usando um relógio digital.

Logo após a coleta (máximo de 20 minutos) as amostras de sangue foram centrifugadas em torno de 3000 rpm por 12 minutos, a baixa temperatura. Imediatamente após a centrifugação, o plasma foi retirado (pelo menos 1,5 mL) e armazenado em frasco adequado, igualmente identificado, à temperatura de -20°C em freezer específico para armazenagem de amostras biológicas, localizado na própria Unidade.

A validação do método analítico foi de acordo com os parâmetros exigidos pela Anvisa (RE 899 de 29 de maio de 2003) e pelo Guia do FDA (*Food and Drug Administration*) dos Estados Unidos. Os parâmetros avaliados são especificidade/seletividade, precisão, exatidão, *carry-over*, robustez, recuperação, linearidade e estabilidade.

A metodologia bioanalítica usada para esse experimento foi desenvolvida e validada para os seguintes itens em teste:

- **Analito para quantificação:** Norfloxacino
- **Matriz biológica:** Plasma humano
- **Anticoagulante:** Heparina sódica

4.12.2 Validação Pré- Estudo

Uma completa validação pré-estudo foi realizada (Tabela 01) para validar o presente Ensaio Analítico. A tabela a seguir resume os principais parâmetros validados para o método analítico:

Tabela 01: Parâmetros Validados para o Método Analítico do Norfloxacino

PARÂMETROS VALIDADOS	
Técnica analítica	LC-MS/MS
Tipo de extração	Líquido-líquido
Matriz biológica	Plasma humano
Tipo de ionização	Turbospray positivo
Método de detecção	Monitoramento de reação múltipla (MRM)
Limite de quantificação (LIQ)	0,01 ug/mL
Faixa de linearidade	0,01 – 10 ug/mL
Tipo de equação	$y = a + bx$ (1/x ² ponderado)
Controle de qualidade de baixa concentração (CQB)	0.03 ug/mL
Controle de qualidade de média concentração (CQM)	0,9 ug/mL
Controle de qualidade de alta concentração (CQA)	8 ug/mL
Estabilidade de pós-processamento	120 horas
Estabilidade de congelamento e descongelamento	3 ciclos
Estabilidade a curto prazo	10 horas
Estabilidade a longo prazo	203 dias

As tabelas 02, 03, 04, 05 e 06 descrevem, respectivamente, as condições cromatográficas, parâmetros de detecção, equipamentos, materiais e reagentes utilizados.

Tabela 02: Descrição Geral das Condições Cromatográficas

PARÂMETROS GERAIS	
Fase móvel	Acetonitrila/Água/Isopropanol (55/45/5; v/v/v) + 0,2% ácido fórmico
Coluna analítica	GRU C18-32 Alltech prevail C18 5u Serial nº 04110301.1 150mm
Pré-coluna	Pré-column Alltech C18 5u
Temperatura do auto-injetor	Ambiente
Fluxo	1,0 mL/min
Pressão contrária	78 bar
Volume de injeção	10 µL
Split	1/2

Tabela 03: Parâmetros de Detecção

PARÂMETROS INDIVIDUAIS		
COMPOSTO	NORFLOXACINO	CIPROFLOXACINO
MRM transição	320,10>276	332,10>288
Tempo de retenção típico (min)	± 1,52 min	± 1,53 min
Dwell tempo (ms)	300	300
Bunching factor	1	1
Nº. smooths	5	5
DP (V)	46	41
CE (eV)	23	25
CXP (V)	18	22

Tabela 04: Descrição dos Equipamentos Utilizados

COMPONENTE	FABRICANTE, PAÍS	MODELO
Cromatógrafo Líquido	Agilent/Alemanha	1100-G1312A (N° Série US72101050)
Controlador	Agilent/Alemanha	1100-G1379A (N° Série JP40718000)
Auto-Injetor	CTC Analytics, Suíça	HTS Pal (N° serial: 112512)
Espectrômetro de Massa	Sciex/Applied Biosystems, Canadá	API 4000 / J3540205
Fonte	Sciex/Applied Biosystems, Canadá	Turbospray positivo
Sistema de Dados	Sciex/Applied Biosystems, Canadá	Analyst v 1.4.1

Tabela 05: Descrição dos Materiais Utilizados

MATERIAIS	FABRICANTE
Pipetas Ajustáveis (P200, P1000 and P10000)	Gilson, França
Ponteiras Plásticas para Pipetas Ajustáveis – Ponteira Amarela (capacidade 5 - 200 µL) e Ponteira Azul (capacidade 200 - 1000 µL)	Gilson, França
Tubos de ensaio de vidro 120 x 12 mm	Laborglass, Brasil
Eppendorf repeater pipette	Eppendorf, USA
Tubos Plásticos com capacidade de 15 e 50 mL	Costar, Brasil
Tubos teste de vidro descartáveis 75 x 12 mm	Costar, Brasil
Placas de PCR para auto injetor	Axygen, USA
Vortex mixer	Fischer, USA
Balança Analítica	AND, Japão

Tabela 06: Descrição dos Reagentes Utilizados

REAGENTE	DESCRIÇÃO
Acetonitrila	Grau HPLC
Metanol	Grau HPLC
Isopropanol	Grau análise
Água deionizada	Grau HPLC
Ácido Fórmico	Grau HPLC
Ácido Clorídrico	Grau análise
Ácido Acético	Grau análise

4.12.3 Padrões de Referência

Para conduzir a validação e o estudo, foi verificada a qualidade dos padrões de referência utilizados (Tabela 07), assim como a sua autenticidade. A tabela a seguir descreve a origem/fabricante, número de lote e a data de validade dos padrões de referência, tanto do analito como do padrão interno, utilizados durante a condução do experimento. As análises do analito e do padrão interno foram devidamente certificadas.

Tabela 07: Padrões de Referência

PADRÃO	USADO COMO	FABRICANTE	LOTE	DATA DE VALIDADE
Norfloxacino	Analito	U.S.P	H1D317	Lote corrente
Ciprofloxacino	Padrão Interno	Sigma	50206405	30/05/2011

4.12.4 Preparação dos Padrões de Calibração, Controles de Qualidade e Padrão de Diluição

Solução Master para o Analito e Padrão Interno

As Soluções Master preparadas para as corridas analíticas foram pesadas com uma exatidão de $\pm 0,01$ mg. Todas as pesagens foram registradas em documento apropriado. As Soluções Master foram preparadas pesando-se exatamente uma quantidade suficiente de Norfloxacino ou do padrão interno em um balão volumétrico (10 mL) e pipetando-se uma quantidade suficiente de metanol/água (50/50 v;v) + 20mM de ácido fórmico no caso do analito e água (100%) + 40mM de ácido acético no caso padrão interno. A solução foi homogeneizada antes de utilizada.

Os procedimentos gerais foram aplicados para cada tipo de Solução Master. No caso do Norfloxacino, 4 (quatro) soluções Master foram independentemente pesadas e preparadas para utilização no decorrer do estudo, quer para o preparo dos padrões de calibração, quer para o preparo dos CQs.

Durante o Estudo foram também independentemente pesadas e preparadas 4 (quatro) soluções de Ciprofloxacino para utilização como padrão interno. Os processos de pesagem e de diluição estão adequadamente registrados.

4.12.5 Soluções de Trabalho

Preparação de Soluções de Trabalho para Curva de Calibração e para Controle de Qualidade

As soluções de trabalho foram preparadas como base para a preparação dos padrões de calibração e dos controles de qualidade. Tubos de plástico, tipo Falcon foram etiquetados, utilizando-se como código o prefixo da solução de trabalho e as letras da solução Master correspondente (por exemplo: M1P1WC1-01).

Essas soluções de trabalho foram armazenadas a ± 4 °C.

4.12.6 Preparação de Soluções de Trabalho para o Padrão Interno

As soluções de trabalho foram preparadas como base para a preparação do padrão interno. O modo de preparo, a identificação dos tubos e o armazenamento da solução foram realizados da mesma maneira como realizado para o padrão de calibração.

4.12.7 Outras Soluções

Todas as outras soluções foram preparadas de acordo com o protocolo analítico e etiquetadas adequadamente. O armazenamento temporário (quando aplicável) foi realizado entre +4 °C e + 8°C.

As soluções utilizadas estão descritas na tabela a seguir.

Tabela 08: Soluções Utilizadas no Método Analítico

TIPO DE SOLUÇÃO	CONTEÚDO
Fase Móvel	Acetonitrila / Água/ Isopropanol (55/45/5; v/v/v) + 0,2% Ácido Fórmico
Solução de Extração	Metanol/Água (90/10;v/v) + 10mM de Ácido Fórmico
Solução de Ressuspensão	Acetonitrila / Água/ Isopropanol (55/45/5; v/v/v) + 0,2% Ácido Fórmico
Solução de Lavagem	Acetonitrila / Água/ Isopropanol (55/45/5; v/v/v) + 0,2% Ácido Fórmico
Solução de condicionamento da Coluna OASIS	Água + 0,1% Ácido Clorídrico

4.12. 8 Preparo da Corrida Analítica

Construção da Lista de Amostra

Cada lista contém os seguintes itens abaixo, organizados como indicado:

- 1) Amostras para teste de adequação do sistema – composto por 5 replicatas;
- 2) Uma curva de calibração constituída com uma duplicata de amostra branco, amostra zero e amostras não-zero como definido anteriormente;
- 3) Quantificação das amostras desconhecidas em simplicata;
- 4) Amostras de Controle de Qualidade em três níveis (baixo, médio e alto) intercalado a cada 10 amostras desconhecidas;
- 5) Controles de adequação do sistema composto por 5 replicatas (vide nota III)

Condução e avaliação das corridas analíticas

A fim de cumprir com as diretrizes da garantia de qualidade, um conjunto de procedimentos foram executados para validar cada corrida analítica. Eles são apresentados a seguir.

4.12. 9 Interferência

As amostras branco e padrão zero foram analisadas em duplicata para avaliar se houve contaminação.

4.12.10 Padrão interno

Os valores do padrão interno foram avaliados de acordo com sua reprodutibilidade. Mudanças bruscas numa parte da lista podem levar a uma reprovação parcial ou completa da corrida analítica.

4.12.11 Curva de calibração

Para a quantificação de amostras desconhecidas e das amostras de controle de qualidade, as curvas de calibração foram preparadas diariamente e calculadas com base na relação entre a concentração teórica e a resposta obtida. Para cada corrida analítica foram preparadas, em duplicata, 8 concentrações diferentes de padrão de calibração para montar a curva de calibração. Cada padrão de calibração na curva foi verificado quanto à ocorrência de: um desvio maior que 15% da concentração nominal (20% para o LIQ), caso em que o ponto foi considerado reprovado; reprovação de ambas as réplicas de uma determinada concentração, caso em que a concentração foi considerada reprovada. A curva de calibração foi reprovada se mais de 1/3 dos pontos da curva foram reprovados ou se a menor ou maior concentração da curva foi reprovada. Se a regressão usada para calcular a função da calibração (considerando os pontos restantes) apresentou um coeficiente de correlação linear $(r) \geq 0.98$; contrariamente a curva também foi reprovada.

Ponto mais baixo da curva de calibração

O ponto mais baixo na curva de calibração foi aceito como sendo o limite de quantificação (LIQ) segundo as seguintes condições:

- Nenhum interferente presente na amostra branco apresentou sinal e/ou ruído da linha de base 5 (cinco) vezes maior que o tempo de retenção do analito;

- O pico de resposta do analito foi identificável e reproduzível com precisão de 20% e exatidão de 80 – 120%, através da análise dos pontos duplicados da concentração nominal padrão.

Valores do final da curva de calibração e abaixo do LIQ

Se uma amostra tem uma concentração estimada que esteja abaixo do limite de quantificação (LIQ), este valor não é extrapolado e, conseqüentemente, é reportado como zero ou BLOQ (abaixo do valor do LIQ), mesmo se o analito é detectável.

Valores acima do ponto mais alto da curva

A concentração estimada para amostras desconhecidas que extrapolarem o ponto mais alto da curvas não foram executadas. Essas amostras foram diluídas e reanalisadas.

4.12.12 Controle de Qualidade

Para monitorar e validar a corrida analítica, três concentrações diferentes de controle de qualidade (CQs) foram utilizadas:

- CQB: controle de qualidade de baixa concentração;
- CQM: controle de qualidade de média concentração;
- CQA: controle de qualidade de alta concentração.

As amostras de CQs foram preparadas diariamente para todas as corridas analíticas.

Cada CQ foi avaliado e descartado se o mesmo apresentou um desvio maior que 15% da concentração nominal devido a um erro identificável durante o processo de preparação. A corrida analítica foi reprovada se mais de 33% do total

de CQs forem reprovados ou mais do que 50% dos CQs de uma mesma concentração.

4.12.13 Validação do Estudo entre Listas

Durante o estudo, até o fim da quantificação, o coeficiente de variação encontrado entre as corridas analíticas foi monitorado e reportado como se segue:

- Cálculo da média, de cada concentração (CQB, CQM e CQA), dos controles de qualidade aprovados em cada corrida;
- O valor médio calculado entre o coeficiente de variação (CV%) entre as corridas foi menor que 15%;
- O valor médio entre as corridas foi em torno de $\pm 15\%$ do valor nominal de cada concentração de CQ.

4.12.14 Reintegração

Os parâmetros utilizados para integração, *smoothing* e quantificação são descritos na seção 3.2.2 (Quadro 10). Os procedimentos relacionados foram conduzidos de acordo com os procedimentos gerais aplicáveis e como definido no protocolo analítico.

Integração e quantificação foram realizadas automaticamente pelo *software* Analyst 1.4.1. Nenhuma integração manual foi realizada neste presente estudo.

4.12.15 Desvios de protocolo

As amostras Vol. 15 - 2 per - 00:30 e Vol. 30 - 1 per - 36:00 não apresentaram volume de plasma suficiente para análise do nível plasmático de Norfloxacino.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Medicamentos Estudados

Os voluntários receberam um comprimido de 400 mg de Norfloxacino de uma das formulações (Norfloxacino-Libbs ou Floxacin®; Tabela 01) com um copo de água mineral sem gás (200 mL), conforme a randomização. Todos os horários estão descritos no Apêndice B; tendo sido registrado o tempo real absoluto da administração da medicação.

Na tabela 09 observa-se uma descrição detalhada das formulações de norfloxacino submetidas ao estudo de biodisponibilidade.

Tabela 09: Descrição dos Produtos Estudados. Norfloxacino (Libbs) é o medicamento teste que foi submetido ao estudo de biodisponibilidade, tendo como medicamento de referência o Floxacin®

	FORMULAÇÃO TESTE	FORMULAÇÃO REFERÊNCIA
NOME	Norfloxacino	Floxacin®
INGREDIENTE ATIVO	Norfloxacino	Norfloxacino
FORMA	comprimidos	comprimidos
CONCENTRAÇÃO	400 mg	400 mg
LOTE	LP001/07	HK007
FABRICANTE	Libbs Farmacêutica Ltda	Merck Sharp & Dohme

As formulações foram administradas em dose única, por via oral, seguidas de coletas de sangue de pelo menos 5 meias-vidas. O cronograma de coleta de amostras biológicas está descrito no Apêndice C. Os períodos de tratamento obedeceram a um intervalo de 7 meias-vidas, entre eles (*washout*). Na tabela 10 está representado o cronograma de coletas de dois voluntários do estudo.

Tabela 10: Cronograma de coletas das amostras biológicas (sangue). Estão representados dois voluntários do estudo.

Tempo de Coleta	Vol.04-PC060488♂				Vol.05-FN190170♀			
	1ª Fase: 04/12/07		2ª Fase: 11/12/07		1ª Fase: 04/12/07		2ª Fase: 11/12/07	
	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real
00:00	07:06		07:06		07:08		07:08	
00:15	07:21		07:21		07:23		07:23	
00:30	07:36		07:36		07:38		07:38	
00:45	07:51		07:51		07:53		07:53	
01:00	08:06		08:06		08:08		08:08	
01:15	08:21		08:21		08:23		08:23	
01:30	08:36		08:36		08:38		08:38	08:39
01:45	08:51		08:51		08:53		08:53	
02:00	09:06		09:06		09:08		09:08	
02:15	09:21		09:21		09:23		09:23	
02:30	09:36		09:36		09:38		09:38	
02:45	09:51		09:51		09:53		09:53	
03:00	10:06		10:06		10:08		10:08	
03:30	10:36		10:36		10:38		10:38	
04:00	11:06		11:06		11:08		11:08	
04:30	11:36		11:36		11:38		11:38	
05:00	12:06		12:06		12:08		12:08	
06:00	13:06		13:06		13:08		13:08	
08:00	15:06		15:06		15:08		15:08	
12:00	19:06		19:06		19:08		19:08	
16:00	23:06		23:06		23:08		23:08	
20:00	03:06		03:06		03:08		03:08	
24:00	07:06		07:06		07:08		07:08	
36:00	19:06		19:06		19:08		19:08	

5.2 População do Estudo

A tabela 11 descreve os principais dados antropométricos - sexo, idade, altura, peso e IMC – e a tabela 12 a distribuição dos voluntários sadios selecionados na Lista de Randomização. Foram selecionados 32 voluntários sadios neste ensaio clínico, 16 do sexo masculino e 16 do sexo feminino. O resumo dos dados referentes aos achados da avaliação clínica está descrito no Apêndice D.

A idade dos voluntários variou entre 19 e 42 anos ($26,50 \pm 6,88$) e o índice de massa corpórea médio de $23,47 \pm 2,13 \text{ kg/m}^2$. O número de voluntários sadios deve assegurar poder estatístico suficiente para garantir a confiabilidade dos resultados do estudo (BRASIL, 2003a). O termo voluntário normal ou sadio deve ser interpretado como indivíduo adulto, sem anormalidades clínico-laboratoriais que sejam capazes de prejudicar a interpretação do experimento ou aumentar a sensibilidade do indivíduo ao potencial tóxico do fármaco em estudo (LLOYD; RAVEN, 1994).

Trinta e um voluntários (16 homens e 15 mulheres) concluíram todas as etapas do estudo, havendo uma desistência (**Vol.14-AF290986♀**) por razões pessoais, após a primeira fase do estudo.

Os estudos de biodisponibilidade têm uma relevante importância social, pois é através deles que poderá ser disponibilizado, principalmente à população de baixa renda, medicamentos de qualidade, eficácia e segurança, a um preço justo e acessível (MORAES; MORAES, 2000).

A utilização de um delineamento de estudo cruzado permite que nos ensaios de biodisponibilidade cada indivíduo seja seu próprio controle, o que proporciona uma comparação do indivíduo com ele mesmo, para as diferentes formulações; a variabilidade interindividual é então desconsiderada na comparação entre as formulações, o que torna o teste de diferença de tratamentos em geral mais poderoso e com uma aleatorização apropriada de indivíduos para a sequência de administração das formulações, o planejamento produz as melhores estimativas não

viciadas para a diferença (ou razão) entre as formulações (BRASIL, 2003a).

Tabela 11: Dados antropométricos. 36 voluntários participaram do estudo; 16 homens(M) e 16 mulheres (F).

VOLUNTÁRIO	GÊNERO	IDADE (anos)	ALTURA (m)	PESO (Kg)	IMC (Kg/h ²)
Vol.01-IM270281♂	M	26	1,75	80,3	26,2
Vol.02-CJ061269♂	M	38	1,70	67	23,18
Vol.03-FR060184♂	M	23	1,70	66	22,8
Vol.04-PC060488♂	M	19	1,87	79	23
Vol.05-FN190170♀	F	37	1,56	51,7	21,5
Vol.06-CA100280♀	F	27	1,57	61,45	24,9
Vol.07-CM290379♀	F	28	1,74	78,8	26
Vol.08-AF231169♂	M	37	1,74	76,3	25,09
Vol.09-MA130787♂	M	20	1,75	77,35	25,86
Vol.10-FS181168♂	M	39	1,78	70,4	22,2
Vol.11-TS160985♂	M	22	1,77	69,7	22,3
Vol.12-DS040784♀	F	23	1,57	63,3	25,7
Vol.13-NM121184♀	F	22	1,63	66,25	24,9
Vol.14-AF290986♀	F	21	1,68	59,1	20,96
Vol.15-MM061185♀	F	21	1,71	77,4	26,5
Vol.16-AS241175♀	F	31	1,58	64,5	25,9
Vol.17-AF070779♂	M	28	1,78	83,05	26,2
Vol.18-AM270387♂	M	20	1,78	73,9	23,31
Vol.19-ES161085♂	M	22	1,63	65,2	24,51
Vol.20-JG230385♂	M	22	1,64	54,5	20,2
Vol.21-AL220586♀	F	21	1,63	59,8	22,5
Vol.22-KA080384♀	F	23	1,65	58,4	21,5
Vol.23-NS051084♀	F	23	1,58	51	20,4
Vol.24-JS221187♂	M	19	1,69	65,5	22,9
Vol.25-JS300365♂	M	42	1,66	75,5	27
Vol.26-AN230286♂	M	21	1,75	79	25,8
Vol.27-MC110781♂	M	26	1,73	62	20,7
Vol.28-AR010180♀	F	27	1,62	53,6	20,4
Vol.29-GN110482♀	F	25	1,68	67,5	23,9
Vol.30-LB171083♀	F	23	1,66	58,3	21,1
Vol.31-MM110566♀	F	41	1,54	53,3	22,48
Vol.32-LS190476♀	F	31	1,65	68,46	21,16

Tabela 12: Lista de Randomização.

CÓDIGO VOLUNTÁRIO	PERÍODO I	PERÍODO II
IM270281♂	Floxacin®	Norfloxacin - Libbs
CJ061269♂	Norfloxacin - Libbs	Floxacin®
FR060184♂	Floxacin®	Norfloxacin - Libbs
PC060488♂	Norfloxacin - Libbs	Floxacin®
FN190170♀	Floxacin®	Norfloxacin - Libbs
CA100280♀	Norfloxacin - Libbs	Floxacin®
CM290379♀	Floxacin®	Norfloxacin - Libbs
AF231169♂	Norfloxacin - Libbs	Floxacin®
MA130787♂	Floxacin®	Norfloxacin - Libbs
FS181168♂	Norfloxacin - Libbs	Floxacin®
TS160985♂	Floxacin®	Norfloxacin - Libbs
DS040784♀	Norfloxacin - Libbs	Floxacin®
NM121184♀	Floxacin®	Norfloxacin - Libbs
AF290986♀	Norfloxacin - Libbs	Floxacin®
MM061185♀	Floxacin®	Norfloxacin - Libbs
AS241175♀	Norfloxacin - Libbs	Floxacin®
AF070779♂	Floxacin®	Norfloxacin - Libbs
AM270387♂	Norfloxacin - Libbs	Floxacin®
ES161085♂	Floxacin®	Norfloxacin - Libbs
JG230385♂	Norfloxacin - Libbs	Floxacin®
AL220586♀	Floxacin®	Norfloxacin - Libbs
KA080384♀	Norfloxacin - Libbs	Floxacin®
NS051084♀	Floxacin®	Norfloxacin - Libbs
JS221187♂	Norfloxacin - Libbs	Floxacin®
JS300365♂	Floxacin®	Norfloxacin - Libbs
AN230286♂	Norfloxacin - Libbs	Floxacin®
MC110781♂	Floxacin®	Norfloxacin - Libbs
AR010180♀	Norfloxacin - Libbs	Floxacin®
GN110482♀	Floxacin®	Norfloxacin - Libbs
LB171083♀	Norfloxacin - Libbs	Floxacin®
MM110566♀	Floxacin®	Norfloxacin - Libbs
LS190476♀	Norfloxacin - Libbs	Floxacin®

5.3 Sinais Vitais e Exames Laboratoriais

A partir do acompanhamento dos voluntários no decorrer do estudo através de aferições de sinais vitais (pulso, pressão sanguínea sistólica e diastólica) que foram realizadas concomitante às coletas de sangue, não foi evidenciada qualquer anormalidade clínica relacionada a esses parâmetros (Apêndice E).

As tabelas 13 e 14 apresentam os exames hematimétricos e bioquímicos relativos aos 32 voluntários verificados na fase de pré-estudo, não sendo identificada nenhuma anormalidade com significado clínico.

Tabela 13: Exames hematimétricos. Hemograma de 32 voluntários verificados na fase de pré-estudo.

Exame	Média	Desvio padrão	Mediana	Valor mínimo	Valor máximo
Eritrócitos ($10^6/\text{mm}^3$)	4,66	0,43	4,60	3,80	5,50
Hemoglobina (g/dL)	13,88	1,29	14,05	11,50	16,20
Hematócrito (%)	40,75	3,12	41,00	35,10	47,50
Leucócitos ($10^3/\text{mm}^3$)	6,59	1,24	6,55	4,10	9,40
Bastões (%)	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00
Segmentados (%)	50,75	8,35	50,00	38,00	69,00
Eosinófilos (%)	3,50	1,52	3,00	1,00	7,00
Basófilos (%)	0,56	0,50	1,00	0,00	1,00
Linfócitos (%)	34,78	7,79	36,00	20,00	51,00
Monócitos (%)	9,41	2,24	9,00	5,00	14,00
Plaquetas ($10^3/\text{mm}^3$)	251,00	55,34	249,50	175,00	359,00

Tabela 14: Exames bioquímicos. Análise bioquímica relativa aos 32 voluntários verificados na fase de pré-estudo.

Exame	Média	Desvio padrão	Mediana	Valor mínimo	Valor máximo
Glicose (mg/dL)	86,91	9,38	86,50	69,00	107,00
Uréia (mg/dL)	28,50	7,51	26,90	18,50	47,10
Creatinina (mg/dL)	1,37	3,13	0,80	0,50	1,50
Fosfatase Alcalina (U/L)	65,59	15,48	67,05	35,50	109,10
Bilirrubina Total (mg/dL)	0,68	0,20	0,68	0,23	1,13
TGO (U/L)	21,39	4,77	20,70	11,80	30,30
TGP (U/L)	22,75	13,92	20,40	8,00	81,20
TAP (s)	12,46	1,19	12,55	10,10	14,70
Albumina (g/dL)	4,62	0,27	4,69	4,05	5,19
Triglicérides (mg/dL)	85,53	37,54	75,00	33,00	195,00
Colesterol (mg/dL)	154,00	28,50	150,50	101,00	215,00

5.4 Eventos Adversos

As duas formulações de Norfloxacinó foram bem toleradas pelos voluntários, de modo que, ao longo do estudo, foram observados poucos eventos adversos por apenas 3 voluntários. Dois voluntários queixaram-se de cefaléia, sendo que um havia tomado a formulação teste e o outro havia tomado a formulação referência. Assim, não foi constatada diferença estatisticamente significativa ($P = 1,0000$) entre o grupo teste e referência (Tabela 15).

Um voluntário que tomou a formulação teste (Norfloxacinó - Libbs) apresentou um episódio de náusea. Tal evento não foi observado com o uso da formulação referência (Tabela 16).

Tabela 15: Evento Adverso: Cefaleia. Relato de cefaléia pelos voluntários durante o tratamento com a formulação teste e referência. Dados analisados pelo teste de McNemar para variáveis categóricas emparelhadas, que não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre o grupo teste e referência ($P = 1,0000$) em relação à proporção de pacientes com queixa de cefaléia.

Cefaléia Formulação Teste	Cefaléia (Formulação Referência)		Total
	PRESENTE	AUSENTE	
Presente	0	1	1 (3,13%)
Ausente	1	30	31
Total	1 (3,13%)	31	32

Tabela 16: Evento Adverso: Náusea. Relato de náuseas pelos voluntários durante o tratamento com a formulação teste e referência. O teste de McNemar não pôde ser aplicado tendo em vista que não houve queixa de náusea no grupo referência.

Náusea – Teste	Náusea – Referência		Total
	PRESENTE	AUSENTE	
Presente	0	1	1 (3,13%)
Ausente	0	31	31
Total	0 (0%)	32	32

Os eventos adversos, observados durante os dois períodos de internação, foram considerados não relacionados ao medicamento em estudo pelo investigador que avaliou os voluntários (Apêndice F). A decisão do investigador foi baseada nos seguintes critérios: não há informações científicas prévias sobre o evento; não há provas com evidências objetivas (exames laboratoriais, pressão arterial, e outros parâmetros) ou subjetivas (clínicas); presença de causas alternativas que podem ter causado o evento observado; ausência de reação semelhante com o uso do mesmo medicamento no outro internamento ou com o uso de medicamentos do mesmo grupo farmacológico e ausência de reincidência quando da nova administração do medicamento (GUZZO, 2004). Nenhum desses sintomas foi recorrente no mesmo voluntário.

Os parâmetros bioquímicos e hematológicos não apresentaram alterações clinicamente significantes. A pressão arterial, o pulso radial e a temperatura axilar foram aferidos antes e após o estudo e nenhuma alteração foi observada. Todos os voluntários terminaram o estudo em boas condições de saúde.

5.5 Farmacocinética

A biodisponibilidade comparativa de cada princípio ativo das formulações em seguida à administração oral foi avaliada com base em comparações estatísticas de parâmetros farmacocinéticos relevantes para os fármacos, obtidas das amostras de sangue coletadas. As concentrações plasmáticas de norfloxacino foram determinadas por meio de método analítico apropriado e validado. A determinação destas concentrações foi realizada por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) acoplada à espectrometria de massa (MS-MS).

A determinação dos parâmetros farmacocinéticos foi realizada considerando os resultados obtidos a partir das curvas de concentrações plasmáticas de Norfloxacino dos voluntários versus o tempo.

Segundo o FDA (2002) uma das propostas dos estudos de bioequivalência é demonstrar a equivalência terapêutica, especificamente através da avaliação da biodisponibilidade entre medicamentos, assegurando que caso esses sejam bioequivalentes, um pode substituir o outro sem nenhuma medida de correção de posologia ou necessidade de monitorização terapêutica. Embora não seja evidente clinicamente, a avaliação farmacocinética é a única base para determinação da eficácia terapêutica.

A estatística descritiva dos parâmetros farmacocinéticos resultantes da determinação da formulação teste e da formulação referência do Norfloxacino são apresentadas abaixo nas tabelas 17 e 18.

Tabela 17: Estatística descritiva dos parâmetros farmacocinéticos resultantes da determinação do norfloxacino da formulação teste (Norfloxacino - 400 mg - comprimido revestido; Libbs Farmacêutica Ltda).

Variável	Unidade	N	Média	DP	Min	Mediana	Max	CV%
ASC% extrap	(%)	31	2,86	2,16	0,71	2,33	11,44	75,53
ASCtudo	([ug*h]/mL)	31	7,50	2,32	2,22	6,98	12,50	30,90
ASCinf	([ug*h]/mL)	31	7,64	2,31	2,50	7,17	12,68	30,22
ASCúltimo	([ug*h]/mL)	31	7,45	2,33	2,22	6,98	12,50	31,23
Cúltimo	(ug*/mL)	31	0,02	0,01	0,01	0,01	0,05	50,64
Cmax	(ug*/mL)	31	1,54	0,55	0,27	1,50	3,19	35,75
Ke	(1/h)	31	0,11	0,04	0,04	0,10	0,18	34,58
T1/2	(h)	31	7,32	3,21	3,87	7,11	16,40	43,93
Túltimo	(h)	31	32,18	5,74	24,00	36,00	36,63	17,84
Tmax	(h)	31	1,32	0,61	0,50	1,25	3,50	46,34

Tabela 18: Estatística descritiva dos parâmetros farmacocinéticos resultantes da determinação do norfloxacino da formulação referência (Floxacin - 400 mg - comprimido revestido; Merck Sharp & Dohme).

Variável	Unidade	N	Média	DP	Min	Mediana	Max	CV%
ASC% extrap	(%)	31	2,75	2,42	1,04	1,87	12,26	88,10
ASCtudo	([ug*h]/mL)	31	7,69	2,80	1,91	7,44	13,76	36,36
ASCinf	([ug*h]/mL)	31	7,82	2,80	2,17	7,58	13,92	35,76
ASCúltimo	([ug*h]/mL)	31	7,65	2,82	1,91	7,44	13,76	36,85
Cúltimo	(ug*/mL)	31	0,02	0,01	0,01	0,02	0,04	38,06
Cmax	(ug*/mL)	31	1,55	0,69	0,23	1,47	2,84	44,25
Ke	(1/h)	31	0,11	0,04	0,05	0,10	0,23	32,67
T1/2	(h)	31	6,89	2,11	2,96	6,83	14,21	30,61
Túltimo	(h)	31	32,91	5,34	24,00	36,00	36,10	16,23
Tmax	(h)	31	1,69	0,77	0,75	1,50	4,00	45,21

As Figuras 03 e 04 representam as curvas médias das concentrações plasmáticas de Norfloxacinó dos 31 voluntários *versus* tempo. Com ela obtemos uma representação gráfica dos processos farmacocinéticos de absorção e excreção dos fármacos. No Apêndice G estão apresentados os gráficos das curvas de concentrações *versus* o tempo e os parâmetros farmacocinéticos para cada indivíduo.

Figura 03: Curva média da concentração sérica (ug/mL) *versus* tempo (h) do Norfloxacinó após a administração de duas formulações de 400 mg de Norfloxacinó em 31 voluntários saudáveis.

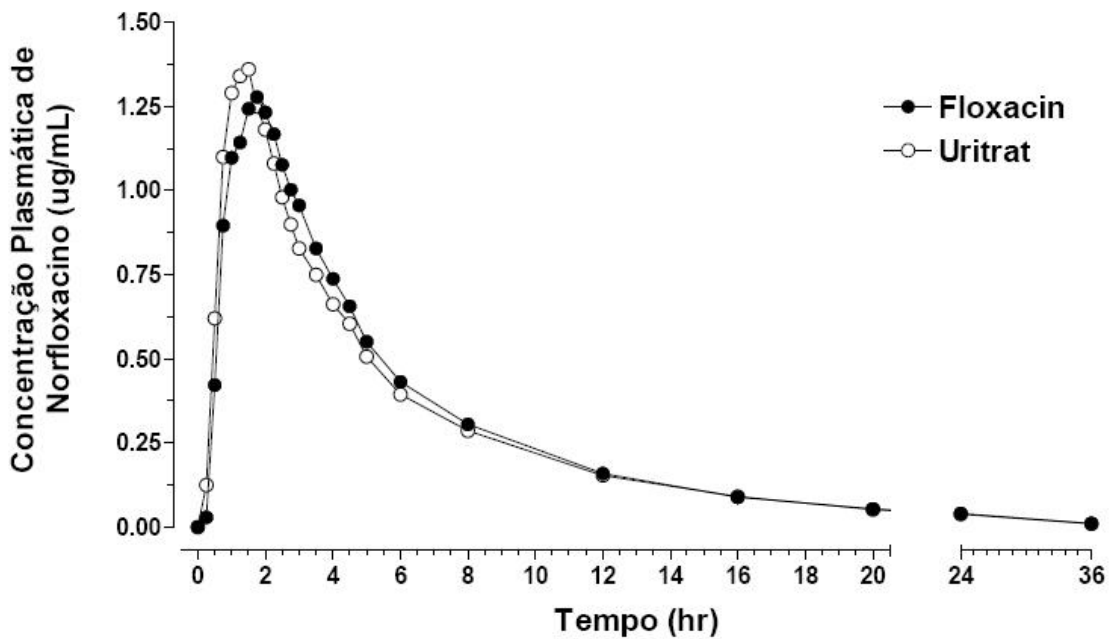
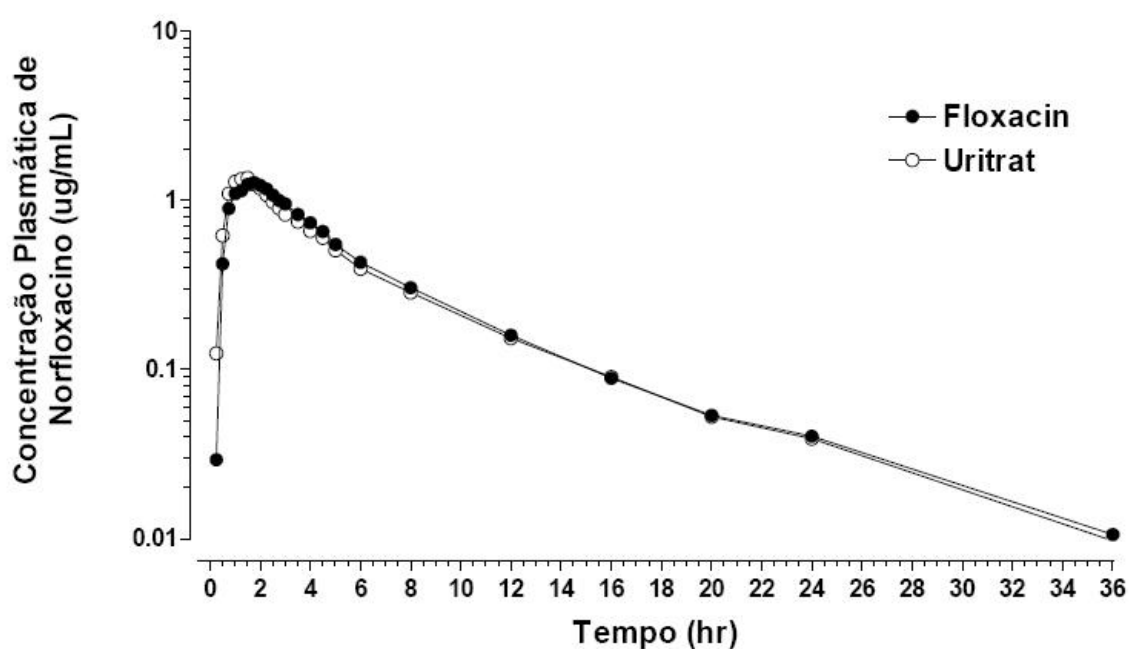


Figura 04: Curva média da concentração sérica (ug/mL) versus tempo (h) do Norfloxacin após a administração de duas formulações de 400 mg de Norfloxacin em 31 voluntários saudáveis.



O órgão responsável pelo controle de medicamentos no Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, determina que o cronograma de coletas das amostras sanguíneas deverá incluir o maior número possível de amostras na região próxima à concentração máxima atingida (C_{max}) possibilitando a determinação deste parâmetro com maior exatidão; a determinação de amostras anteriores e posteriores ao C_{max} possibilitará a determinação da área sob a curva de concentração sanguínea versus tempo – ASC (BRASIL, 2003b).

As Figuras 5 e 6 mostram a razão entre as formulações Teste e Referência referente aos parâmetros C_{\max} e $ASC_{\text{último}}$, para cada um dos 32 voluntários.

Figura 05: Razão entre as formulações Teste e Referência referente ao parâmetro C_{\max} para cada um dos 32 voluntários.

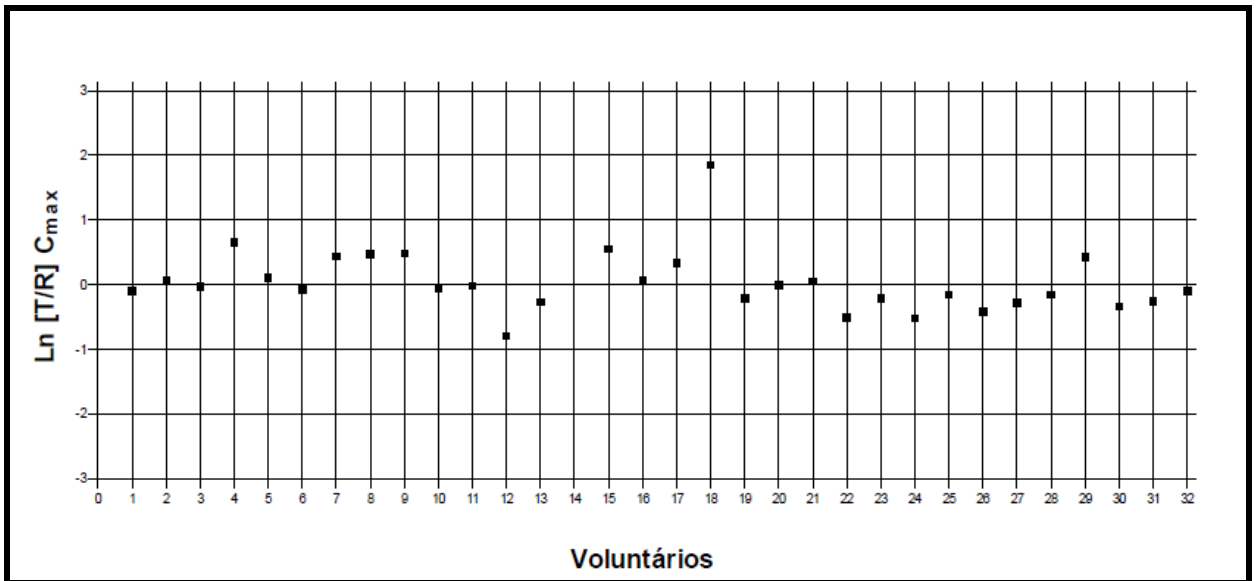
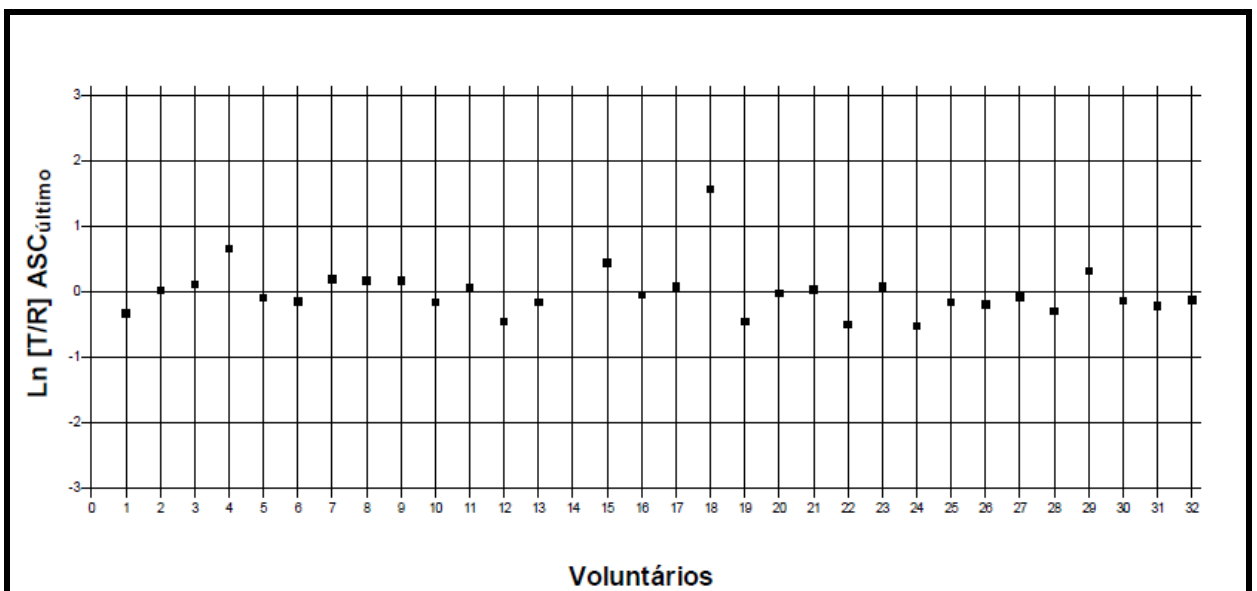


Figura 06: Razão entre as formulações Teste e Referência referente ao parâmetro $ASC_{\text{último}}$ para cada um dos 32 voluntários.



De acordo com o FDA e ANVISA, formulações farmacêuticas são consideradas bioequivalentes quando a razão das médias de C_{max} e $ASC_{último}$ apresentarem-se entre 80–125% (considerando um intervalo de confiança de 90%) (FDA, 2002; BRASIL, 2003a).

Considerando que o intervalo de confiança de 90% para a razão geométrica de C_{max} e $ASC_{último}$ está dentro do intervalo (80-125%) estabelecido pelas Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e *Food and Drug Administration Agency* (FDA) conclui-se que a formulação Norfloxacin - Libbs 400 mg comprimido revestido elaborada por Libbs Farmacêutica Ltda. é bioequivalente à formulação Floxacin 400 mg comprimido revestido (Merck Sharp & Dohme) para a velocidade e extensão de absorção (Tabela 19).

Tabela 19: Biodisponibilidade comparativa média. A Média geométrica da razão e o intervalo confiança de 90% foram determinados para C_{max} e $ASC_{(0-túltimo)}$ Teste (Norfloxacin - Libbs) versus o medicamento de Referência (Floxacin); n = 31.

Razão Teste/Referência	Ponto médio [%]	Intervalo de Confiança de 90% [%]	Poder	Bioequivalência
C_{max}	103,9020	89,5247 - 120,5881	0,798092	SIM
$ASC_{(0-túltimo)}$	99,3030	87,8186 - 112,2892	0,911892	SIM

CONSIDERAÇÕES FINAIS

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As formulações de Norfloxacino nas doses utilizadas (400 mg) demonstraram boa tolerabilidade por parte dos voluntários, bem como segurança terapêutica, visto que não acarretaram reações adversas graves.

A metodologia analítica foi considerada adequada para a determinação das concentrações séricas de Norfloxacino, uma vez que se mostrou precisa, exata, específica e reprodutível.

A análise dos parâmetros farmacocinéticos de Norfloxacino após a administração de duas formulações de 400 mg em voluntários sadios mostrou que as formulações estudadas apresentaram resultados semelhantes que estão de acordo com as especificações das agências reguladoras (FDA e ANVISA), que estipulam que a razão entre as médias de C_{max} e de $ASC_{último}$ situem-se entre 80 e 125%, considerando um intervalo de confiança de 90%.

Os estudos de biodisponibilidade têm uma relevante importância social, pois é através deles que poderá ser disponibilizado, principalmente à população de baixa renda, medicamentos de qualidade, eficácia e segurança, a um preço justo e acessível.

O estudo de biodisponibilidade comparativa (bioequivalência), na presente pesquisa pode substituir os ensaios clínicos de avaliação da equivalência terapêutica em termos de segurança e eficácia entre as formas farmacêuticas avaliadas.

CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

As formulações estudadas, sob a forma de comprimidos de 400 mg de Norfloxacino (Produto teste: Norfloxacino-Libbs; Produto referência: Floxacin®), apresentaram biodisponibilidades semelhantes, quando administradas em dose única de 400 mg, por via oral a voluntários sadios de ambos os sexos; sendo então consideradas bioequivalentes.

REFERÊNCIAS

ABDOU, H.M. **Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence**. Easton: Mack printing, 1989.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN Jr., L. V. **Farmacotécnica: Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos**. São Paulo: Premier, 2000.

ARAÚJO, S.M.H.A.; MOURÃO, T.C.; OLIVEIRA, J.L.; MELO, I.F.S.; ARAÚJO, C.A.A.; ARAÚJO, N.A.A.; MELO, M.C.A.; ARAÚJO, S.R.; DAHER E.F. Antimicrobial resistance of uropathogens in women with acute uncomplicated cystitis from primary care settings. **International Journal of Nephrology**, June 2010.

BERTINO Jr, J.; FISH, D. The safety profile of the fluoroquinolones. **Clinical Therapeutics**, v. 22, n. 7, p. 798–817, 2000.

CHALUMEAU, M.; TONNELIER, S.; D'ATHIS, P.; TRÉLUYER, J-M.; GENDREL, D.; BRÉART, G.; PONS, G. Fluoroquinolone Safety in Pediatric Patients: A Prospective, Multicenter, Comparative Cohort Study in France. **Pediatrics**, v. 111, p. 714-719, 2003.

CHAST, F. **Historia Contemporanea dos Medicamentos**. [S.l.]: Editions la Decouverte, 1995.

CHEN, C-R.; MALIK, M.; SNYDER, M.; DRLICA, K. DNA gyrase and topoisomerase IV on the bacterial chromosome: quinolone-induced DNA cleavage. **Journal of Molecular Biology**, v. 258, p. 627–637, 1996.

CHOW, S.-C.; LIU, J.-P. **Design and Analysis of Clinical Trials: concepts and methodologies**. 2nd ed. New Jersey, John Wiley & Sons, Inc. 2004.

COHEN, A.; POSNE, J. **A Guide to Clinical Drug Research**. 1st ed. London: Kluwer Academic Publishers, 2000.

CRAMER, A. **Patient Compliance in Medical Practice and Clinical Trials**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1996.

CUNHA, G.H **Avaliação da Eficácia Terapêutica da Tintura de Jalapa no Tratamento da Constipação Intestinal Funcional**. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2009.

DIETARY GUIDELINES FOR AMERICANS. **Report of the Dietary Guidelines Advisory Committee**. 5th ed. [S.l.]: U.S. Department of Agriculture U.S. Department of Health and Human Services, 2000.

DOLLERY, C. **Therapeutic Drugs**. 1st ed. New York: Churchill Livingstone, 1999.

DRLICA, K. Mechanism of fluoroquinolone action. **Current Opinion in Microbiology**, v. 2, p. 504–508, 1999.

ENTRALGO, P.L. **Historia Universal de la Medicina**. Madrid: Ediciones Salvat, 1981.

FACLAND, M.; FACKLAND, H. Healing drugs: **The History of Pharmacology**. New York: Facts on File Inc., 1992.

FIHN, S.D. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. **New England Journal of Medicine**, v. 349, p. 259-266, 2003.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **General Considerations for the Clinical Evaluation of Drugs**. [S.I.]: U.S. Department of Health, Education and Welfare. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), February 1997.

FRIEDMAN, L.M.; FURBERG, C.D.; DeMETS, D. L. **Fundamentals of Clinical Trials**. New York: Springer New, 2010.

FROTA BEZERRA, F. A. **Estudo Fase I do Cloridrato de (1r,2R) - (+)-N- metil-N-[2-(1-pirolidinil) ciclohexil] benzo [b] tiofeno-4- acetamida (RSD 921) em Voluntários Sadios do Sexo Masculino**. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1999.

FULLERTON, J. T.; SADLER, G. R. Ethical considerations related to the inclusion of women in clinical trials. **Journal of Midwifery & Women's Health**, v. 49, n. 3, p. 194-202, 2004.

GIBALDI, M. **Biopharmaceuticals and Clinical Pharmacokinetics**. 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991.

GORDON, R. **Assustadora História da Medicina**. São Paulo: Ediouro, 1997.

GRAHAME-SMITH, D.G.; ARONSON, J.K. **Clinical Pharmacology and Drug Therapy**. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2002.

GRANDY, J.; JOUBERT, P. **Handbook of Phase I/II Clinical Drug Trials**. New York: CRB Press, 1997.

GUPTA, K.; SCHOLE, D.; STAMM, W.E. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. **JAMA**, v. 281, p. 736–738, 1999.

GUZZO, G. C. **Estudo da Frequência e Causalidade dos Eventos Adversos Registrados nos Estudos de Bioequivalência Realizados na Unidade de Farmacologia Clínica nos Anos de 2000 a 2003**. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2004.

- HEPLER, C.D.; STRAND, L.M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. **American Journal of Hospital Pharmacy**, v. 53, p 7S-15S, 1990.
- HISTORY of The Pharmacopeia of the United States: in United States Pharmacopeia 23rd revision. Rockville, MD: United Pharmacopeial Convention, 1995.
- HOOTON, T.M. Fluoroquinolones and resistance in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 22, n. 2, p. 65-72, 2003.
- HULLEY, S. B.; CUMMINGS, S. R.; BROWNER, W. S.; GRADY, D.; HEARST, N.; NEWMAN, T. B. **Delineando a Pesquisa Clínica: Uma Abordagem Epidemiológica**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2003.
- KELLY A.; SPRANDEL, K.A.; ROCIVOLD, K.A. Safety and tolerability of fluoroquinolones. **Clinical Cornerstone**, v. 5, Suppl. 3, p. S29-S36, 2003.
- KHALIQ, Y.; ZHANEL, G.C. Fluoroquinolone-Associated Tendinopathy: A Critical Review of the Literature. **Clinical Infectious Diseases**, v. 36, n. 11, p. 1404-1410, 2003.
- KING, A.; WARREN, C.; SHANNON, K.; PHILLIPS, I. In vitro antibacterial activity of norfloxacin. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 21, n. 4, p. 604-607, 1982.
- LACY, C.F.; ARMSTRONG, L.L.; GOLDMAN, M.P.; LANCE, L.L. **Drug Information Handbook: A Comprehensive Resource for all Clinicians and Healthcare Professionals**. 19th ed. [S.I.]: Lexi-Comp Inc. US, 2010-2011.
- LEITE, I.O. **Estudo de Fase I da Vacina Anticâncer HASUMI**. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2004.
- LEVINE, R.J. **Ethics and Regulation of Clinical Research**. Yale: Yale University Press, 1988.
- LLOYD, J. Clinical trial design In: LLOYD, J.; RAVEN, A. **Handbook of Clinical Research**. 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 1994.
- LODE, H.; VOGEL, F.; ELIES, W. Grepafloxacin: A Review of Its Safety Profile Based on Clinical Trials and Postmarketing Surveillance. **Clinical Therapeutics**, v. 21, n. 1, 1999.
- MADDAHI, J.; CZERNIN, J.; LAZEWATSKY, J.; HUANG, S.C.; DAHLBOM, M.; SCHELBERT, H.; SPARKS, R.; EHLGEN, A.; CRANE, P.; ZHU, Q.; DEVINE, M.; PHELPS, M. Phase I, first-in-human study of BMS747158, a novel 18F-labeled tracer for myocardial perfusion PET: dosimetry, biodistribution, safety, and imaging characteristics after a single injection at rest. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 52, n. 9, p. 1490-1498, 2011.

MIZUKI, Y.; FUJIWARA, I.; YAMAGUCHI, T. Pharmacokinetic interactions related to the chemical structures of fluoroquinolones. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 37, Suppl. A, p. 41-55, 1996.

MORAES, M. E. A. **Studies of the clinical pharmacology of Strontium as an in vitro and in vivo Marker for Calcium**. Thesis (DPhil in Clinical Pharmacology) – Oxford University, Oxford, England, 1989.

MORAES, M. E. A.; MORAES, M. O. Ensaios clínicos de medicamentos no Brasil. **Fármacos e Medicamentos**, v. 6, n. 1, p. 35-40, 2000.

MORAES, M. O. Centro de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (CPDM). 2010. Dados Não Publicados.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. National Institutes of Health. Disponível em:< <http://www.cancer.gov/drugdictionary>>. Acesso em: 10 mar. 2010.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Disponível em:< <http://clinicaltrials.gov>>. Acesso em: 14 abr. 2010.

NOLAN, P.E.; BASS, J.B. New drugs for treating lung infection. **Chest**, v. 94, p. 1076-1079, 1988.

OLIPHANT, C. M.; GREEN, G.M. Quinolones: A Comprehensive Review. **American Family Physician**, v. 65, p. 455-464, 2002.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Good Clinical Practices**: Document of the Americas. 2005. Disponível em:< <http://www.paho.org/english/ad/ths/ev/GCP-Eng-doct.pdf>>. Acesso em: 14 abr. 2010.

PAN, X-S.; YAGUE, G.; FISHE, L.M. Quinolone Resistance Mutations in *Streptococcus pneumoniae* GyrA and ParC Proteins: Mechanistic Insights into Quinolone Action from Enzymatic Analysis, Intracellular Levels, and Phenotypes of Wild-Type and Mutant Proteins. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 45, n. 1, p. 3140-3147, 2001.

PANCORBO, S. A.; CAMPAGNA, K. D.; DAVENPORT, J. K., Task Force Report of Competency Statements for Pharmacy Practice, **American Journal of Pharmacy Education**, v. 51, n. 2, p.196-206, 1987.

PHYSICIAN'S DESK REFERENCE. [S.I.]: Medical Economics Co, 1999.

POCOCK, S. J. **Clinical trials**: A Practical Approach. London, 1987.

POHLHAUS, J.R.; KREUZER, K.N. Norfloxacin-induced DNA gyrase cleavage complexes block *Escherichia coli* replication forks, causing double-stranded breaks in vivo. **Molecular Microbiology**, v. 56, n. 6, p. 1416-1429, 2005.

PORTIER, H.; MAY, T. H.; PROUST, A.; THE FRENCH STUDY GROUP. Comparative efficacy of sparfloxacin in comparison with amoxicillin plus ofloxacin

in the treatment of community-acquired pneumonia. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 37, Suppl. A, p. 83-91, 1996.

ROCHON, P. A.; BERGER, P. B.; GORDON, M. The evolution of clinical trials: inclusion and representation, **CMAJ**, v. 159, n. 11, p. 1373-1374, Dec. 1998.

ROSE, K. M. DNA topoisomerases as targets for chemotherapy, **The FASEB Journal**, v. 2, p. 2474-2478, 1988.

RUBINSTEIN, E. Safety profile of sparfloxacin in the treatment of respiratory tract infections. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.37, Suppl. A, p. 145-160, 1996.

RUBINSTEIN, E. History of quinolones and their side effects. **Chemotherapy**, v. 47, Suppl 3, p. 3-8; p. 44-48, 2001.

SANTANA, A.P.M. **Avaliação da Segurança e Genotoxicidade do Chá de *Alpinia zerumbet* (pers.) Burt & Smith em Voluntários Sadios**. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2009.

SGRECCIA, E. **Manual de Bioética**. São Paulo: Loyola, 1996.

SCHAEFFER, A.J. The Expanding Role of Fluorquinolones. **The American Journal of Medicine**, v. 113, n. 1, Suppl. 1, p. 45-54, 2002

SHAMOO, A.E. The Myth of Equipoise in Phase 1 Clinical Trials. **Medscape Journal of Medicine**, v. 10, n. 11, p.254, 2008.

SHORTT, P.; WILSON, R.; ERSKINE, I. Tendinitis: the Achilles heel of quinolones! **Emergency Medicine Journal**, v. 23, n. 12, p. e63, 2006

SPIPKER, B. **Guide to clinical trials**. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1991.

STAHLMANN, R. Clinical toxicological aspects of fluoroquinolones. **Toxicology Letters**, v. 127, n. 1/3, p. 269-277, 2002

TAKAHASHI, T.; SAIKAWA, Y.; TAKAISHI, H.; TAKEUCHI, H.; WADA, N.; OYAMA, T.; FUKUDA, K.; FUKADA, J.; KAWAGUCHI, O.; SHIGEMATSU, N.; KITAGAWA, Y. Phase I study of neoadjuvant chemoradiotherapy consisting of S-1 and cisplatin for patients with resectable advanced gastric cancer (KOGC-01). **Anticancer Research**, v. 31, n. 9, p. 3079-3083, 2011.

TOGNONI, G.; LAPORTE, J. R. Estudos de utilização de medicamentos e de farmacovigilância. In: LAPORTE, J. R.; TOGNONI, G.; ROZENFELD, S.(Org.). **Epidemiologia do medicamento: princípios gerais**. São Paulo: Hucitec/Abrasco, 1997. p.43-56.

TOZER, T. N.; ROWLAND, M. R. **Introdução à Farmacocinética e à Farmacodinâmica**: as Bases Quantitativas da Terapia Farmacológica. São Paulo: ARTMED, 2009.

VAN DER LINDEN, P.D.; VAN PUIJENBROEK, E.P.; FEENSTRA, J.; IN 'T VELD, B.A.; STURKENBOOM, M.C.J.M.; HERINGS, R.M.C.; LEUFKENS, H.G.M.; STRICKER, B.H.Ch. Tendon disorders attributed to fluoroquinolones: a study on 42 spontaneous reports in the period 1988 to 1998. **Arthritis Care & Research**, v. 45, n. 3, p. 235-239, 2001.

WOLFSON, J.S.; HOOPER, D.C. Norfloxacin: a new targeted fluoroquinolone antimicrobial agent. **Annals of Internal Medicine**, v.108, p. 238-251, 1988.

WOLFSON, J.S.; HOOPER, D.C. Fluoroquinolone antimicrobial agent. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 2, n. 4, p. 378–424, 1989.

APÊNDICE A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estudo de Biodisponibilidade Comparativa de uma Formulação Teste de Norfloxacin - comprimido revestido - 400 mg; Libbs Farmacêutica Ltda) versus uma Formulação de Referência (Floxacin [Norfloxacin] - comprimido revestido - 400 mg; Merck Sharp & Dohme) em Voluntários Sadios de ambos os sexos.

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

Responsável: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes e Renata Amaral de Moraes

O abaixo-assinado, _____, _____ anos, RG nº _____ declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como voluntário do projeto de pesquisa supracitado, de responsabilidade da médicas/pesquisadoras Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes e Renata Amaral de Moraes (Unidade de Farmacologia Clínica). O abaixo-assinado está ciente que:

NATUREZA E PROPÓSITO DO ESTUDO

O objetivo da pesquisa é verificar se a formulação teste (Norfloxacin] -comprimido revestido - 400 mg; Libbs Farmacêutica Ltda) atinge níveis no sangue equivalentes a formulação referência (Floxacin [Norfloxacin] - comprimido revestido - 400 mg; Merck Sharp & Dohme). Você receberá as 2 medicações, cada uma em uma ocasião diferente. A ordem que você tomará cada medicação obedecerá a um sorteio.

PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS E RESPONSABILIDADES

Antes de sua participação no estudo e após a sua participação você será convidado a ir à Unidade Ambulatorial para avaliar a sua condição de saúde. Você será examinado por um médico que lhe fará um exame completo, medindo o seu pulso, sua temperatura, sua pressão arterial. Também será feito um exame do coração (eletrocardiograma). O médico lhe perguntará se você teve ou tem alguma doença e se você faz uso de algum medicamento. Após a consulta médica o voluntário será encaminhado para coleta de exames laboratoriais em laboratório conveniado. Os exames laboratoriais incluem exame de sangue completo como hemograma completo; bioquímica sangüínea (glicose no sangue, proteínas totais, transaminases oxalacética e pirúvica, creatinina, colesterol e triglicérides), β -HCG para mulheres e exame sumário de urina. Exames para a hepatite B e C e para AIDS (HIV 1 e HIV2), no sangue serão feitos somente no pré estudo.

Durante o estudo, você será internado 2 vezes por aproximadamente 36 horas cada período, na Unidade Clínica (Unidade de Farmacologia Clínica), com intervalo mínimo de 7 dias. Em cada internamento, a) será administrado 400 mg de Norfloxacin, acompanhado de 200 mL de água mineral sem gás; b) serão coletadas 23 amostras de sangue de 8 mL cada, através de agulha introduzida em veia superficial para a dosagem do medicamento e mais uma amostra de 20 mL antes da administração da medicação (nos dois períodos de internação) para o controle do método. c) em intervalos regulares, será verificada sua pressão, pulso e temperatura; d) serão também servidas refeições padronizadas (ceia, na noite da internação [se não interferir com o jejum]; almoço, lanche da tarde, jantar e ceia no dia de administração do medicamento e desjejum no dia de alta) ou bebidas em horários preestabelecidos. Após a coleta de 24 horas da medicação você receberá alta da Unidade Clínica. Um total aproximado de 430 mL de sangue será colhido durante todo o estudo.

Você deverá retornar à Unidade Clínica para a coleta de 36 horas após a medicação. A duração total de sua participação na pesquisa está estimada em 60 dias, a contar da primeira internação, após o

processo de seleção.

RESPONSABILIDADES

É condição indispensável, para participação no ensaio clínico, que esteja em boa saúde e, portanto, não esteja no momento sob tratamento médico ou fazendo uso de quaisquer drogas ou medicações e que tampouco tenha participado de outro estudo clínico com medicamentos nos últimos 3 meses. Algumas regras deverão ser seguidas para sua participação no estudo: a) não pode ser dependente de drogas ou álcool e caso o Pesquisador tenha alguma suspeita, poderá solicitar exame de urina para detecção do uso de drogas; b) não pode ter doado (ou retirado/perdido por qualquer motivo) sangue ou plasma dentro dos três meses que antecedem o estudo ou ter doado 1500 mL (um litro e meio) no período de um ano antecedendo o estudo; c) não pode tomar bebidas contendo cafeína e xantinas (café, chá, coca-cola, etc.) nas 12 horas que antecedem as internações até a última coleta.

É ainda de sua responsabilidade em relação a sua participação no ensaio clínico: a) comparecer às internações na data e horários informados; b) permanecer em jejum pelo tempo previsto (pelo menos 8 horas) em cada internação; c) tomar toda a medicação prevista; d) Ingerir toda a alimentação e líquidos que tenham sido previstos; e) retornar à Unidade Clínica na data, horário e local combinados, para realização da consulta e exames de alta, independentemente de haver sido interrompida sua participação no estudo ou de sua desistência.

POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

1. A administração por boca de Norfloxacino de maneira continuada pode causar reações como: náuseas, vômitos, diarreia, cefaléia, tonturas, insônia, boca seca e febre. Entretanto o aparecimento de efeitos indesejáveis após administração em dose única de Norfloxacino tem menor probabilidade de aparecer. Além dos efeitos citados, a administração de qualquer medicamento pode causar reações imprevisíveis.

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

BENEFÍCIOS OU COMPENSAÇÕES

A participação neste estudo, não tem objetivo de submetê-lo a um tratamento terapêutico. Conseqüentemente, não se espera que a participação no estudo traga qualquer benefício em função do tratamento.

INTERCORRÊNCIAS (efeitos indesejáveis)

Se você sofrer algum malefício em decorrência direta de sua participação no estudo, você receberá tratamento desta Instituição, sem qualquer custo. Os voluntários estarão sob responsabilidade da Unidade Galeno Desenvolvimento de Pesquisa.

RESSARCIMENTO

De acordo com valores previamente estabelecidos, os voluntários serão ressarcidos das despesas e tempo despendidos na realização do supracitado estudo clínico após a consulta de alta. Caso desista ou seja dispensado antes do estudo ser finalizado o voluntário receberá proporcionalmente ao tempo despendido, no final do estudo. Entende também que a desistência ou dispensa antes do comparecimento para a primeira internação não dá direito a ressarcimento.

Estima-se que durante o período de sua participação no Estudo vocês terão como despesa apenas os gastos de deslocamento da residência ou trabalho até a Unidade Ambulatorial para a realização dos exames e consultas, bem como coletas de amostras após a alta. Ainda deve ser previsto eventuais visitas posteriores para acompanhamento dos eventos adversos. O ressarcimento destas despesas já está incluído no valor estabelecido no item acima.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

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

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

Independente de seu desejo e consentimento, sua participação no ensaio clínico poderá ser interrompida, em função a) da ocorrência de eventos adversos; b) da ocorrência de qualquer doença que, a critério médico, prejudique a continuação de sua participação no estudo; c) do não cumprimento das normas estabelecidas; d) de qualquer outro motivo que, a critério médico, seja do interesse de seu próprio bem estar ou dos demais participantes; e) da suspensão do Estudo como um todo.

A Unidade o manterá informado, em tempo oportuno, sempre que houver alguma informação adicional que possa influenciar seu desejo de continuar participando no estudo e prestará qualquer tipo de esclarecimento em relação ao progresso da pesquisa, conforme sua solicitação.

A interrupção não causará prejuízo ao seu atendimento, cuidado e tratamento pela equipe do Centro de Bioequivalência.

DIVULGAÇÃO DE INFORMAÇÕES QUANTO A PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

Os registros que possam identificar sua identidade serão mantidos em sigilo, a não ser que haja obrigação legal de divulgação. A Unidade não identificará o voluntário por ocasião da publicação dos resultados obtidos.

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

CONTATOS E PERGUNTAS

Caso surja alguma intercorrência, deverá procurar a Unidade de Farmacologia Clínica (Fone).

3366-8346 e solicitar que o mesmo contacte os médicos responsáveis pelo ensaio clínico ou então entrar em contato diretamente com os mesmos nos telefones indicados no final deste *Termo de Consentimento*.

Poderá contactar a Dra. Renata Amaral de Moraes para receber informações adicionais, relacionadas à pesquisa ou quanto aos seus direitos como voluntário.

Poderá contactar a Secretaria do Comitê em Pesquisas da Universidade Federal do Ceará fone 3366-8348 para apresentar recursos ou reclamações em relação ao ensaio clínico.

Se você concorda com o exposto acima leia e assine o documento abaixo:

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

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

Ao assinar este Termo de Consentimento estou autorizando o acesso às minhas informações, conforme explicitado anteriormente.

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

_____, ____/____/____

NOME DO VOLUNTÁRIO	DATA	Assinatura
PESSOA QUE ESTÁ OBTENDO O TERMO DE CONSENTIMENTO	DATA	Assinatura
TESTEMUNHA (Somente necessário se o voluntário não souber ler)	DATA	Assinatura

TELEFONES PARA CONTATO

UNIDADE DE FARMACOLOGIA CLÍNICA

(85) 3366 8250

Dra. Renata Amaral de Moraes

(85) 3366 8346

APÊNDICE B: HORÁRIOS DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS

1ª TURMA - NORFLOXACINO

VOLUNTÁRIO	1ª fase: (1ª Turma)			2ª fase: (1ª Turma)		
	Data	Horário previsto	Horário real	Data	Horário previsto	Horário real
Vol.01-IM270281♂	04/12/07	07:00	07:00	11/12/07	07:00	07:00
Vol.02-CJ061269♂	04/12/07	07:02	07:02	11/12/07	07:02	07:02
Vol.03-FR060184♂	04/12/06	07:04	07:04	11/12/07	07:04	07:04
Vol.04-PC060488♂	04/12/07	07:06	07:06	11/12/07	07:06	07:06
Vol.05-FN190170♀	04/12/07	07:08	07:08	11/12/07	07:08	07:08
Vol.06-CA100280♀	04/12/07	07:10	07:10	11/12/07	07:10	07:10
Vol.07-CM290379♀	04/12/07	07:12	07:12	11/12/07	07:12	07:12
Vol.08-AF231169♂	04/12/07	07:14	07:14	11/12/07	07:14	07:14
Vol.09-MA130787♂	04/12/07	07:16	07:16	11/12/07	07:16	07:16
Vol.10-FS181168♂	04/12/07	07:18	07:18	11/12/07	07:18	07:18
Vol.11-TS160985♂	04/12/07	07:20	07:20	11/12/07	07:20	07:20
Vol.12-DS040784♀	04/12/07	07:22	07:22	11/12/07	07:22	07:22
Vol.13-NM121184♀	04/12/07	07:24	07:24	11/12/07	07:24	07:24
Vol.14-AF290986♀	04/12/07	07:26	07:26	Drop-out		
Vol.15-MM061185♀	04/12/07	07:28	07:28	11/12/07	07:26	07:26
Vol.16-AS241175♀	04/12/07	07:30	07:30	11/12/07	07:28	07:28

HORÁRIOS DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS (CONTINUAÇÃO)

2ª TURMA - NORFLOXACINO

VOLUNTÁRIO	1ª fase: (2ª Turma)			2ª fase: (2ª Turma)		
	Data	Horário previsto	Horário real	Data	Horário previsto	Horário real
Vol.17-AF070779♂	06/12/07	07:00	07:00	13/12/07	07:00	07:00
Vol.18-AM270387♂	06/12/07	07:02	07:02	13/12/07	07:02	07:02
Vol.19-ES161085♂	12/04/06	07:04	07:04	13/12/07	07:04	07:04
Vol.20-JG230385♂	06/12/07	07:06	07:06	13/12/07	07:06	07:06
Vol.21-AL220586♀	06/12/07	07:26	07:26	13/12/07	07:26	07:26
Vol.22-KA080384♀	06/12/07	07:10	07:10	13/12/07	07:10	07:10
Vol.23-NS051084♀	06/12/07	07:12	07:12	13/12/07	07:12	07:12
Vol.24-JS221187♂	06/12/07	07:14	07:14	13/12/07	07:14	07:14
Vol.25-JS300365♂	06/12/07	07:16	07:16	13/12/07	07:16	07:16
Vol.26-AN230286♂	06/12/07	07:18	07:18	13/12/07	07:18	07:18
Vol.27-MC110781♂	06/12/07	07:20	07:20	13/12/07	07:20	07:20
Vol.28-AR010180♀	06/12/07	07:22	07:22	13/12/07	07:22	07:22
Vol.29-GN110482♀	06/12/07	07:24	07:24	13/12/07	07:24	07:24
Vol.30-LB171083♀	06/12/07	07:08	07:08	13/12/07	07:08	07:08
Vol.31-MM110566♀	06/12/07	07:28	07:28	13/12/07	07:28	07:28
Vol.32-LS190476♀	06/12/07	07:30	07:30	13/12/07	07:30	07:30

APÊNDICE C: CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS

Tempo de Coleta	Vol.01-IM270281				Vol.02-CJ061269♂				Vol.03-FR060184♂			
	1ª Fase:		2ª Fase:		1ª Fase:		2ª Fase:		1ª Fase:		2ª Fase:	
	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real
00:00	07:00		07:00		07:02		07:02		07:04		07:04	
00:15	07:15		07:15	07:20	07:17		07:17		07:19		07:19	
00:30	07:30		07:30		07:32		07:32		07:34		07:34	
00:45	07:45		07:45		07:47		07:47		07:49		07:49	
01:00	08:00		08:00		08:02		08:02		08:04		08:04	
01:15	08:15		08:15		08:17		08:17		08:19		08:19	
01:30	08:30		08:30		08:32		08:32		08:34		08:34	
01:45	08:45		08:45		08:47		08:47		08:49		08:49	
02:00	09:00		09:00		09:02		09:02		09:04		09:04	
02:15	09:15		09:15		09:17		09:17		09:19		09:19	
02:30	09:30		09:30		09:32		09:32		09:34		09:34	
02:45	09:45		09:45		09:47		09:47		09:49		09:49	
03:00	10:00		10:00		10:02		10:02		10:04		10:04	
03:30	10:30		10:30		10:32		10:32		10:34		10:34	
04:00	11:00		11:00		11:02		11:02		11:04		11:04	
04:30	11:30		11:30		11:32		11:32		11:34		11:34	
05:00	12:00		12:00		12:02		12:02		12:04		12:04	
06:00	13:00		13:00		13:02		13:02		13:04		13:04	
08:00	15:00		15:00	15:06	15:02		15:02		15:04		15:04	
12:00	19:00		19:00		19:02		19:02		19:04		19:04	
16:00	23:00		23:00		23:02		23:02		23:04		23:04	
20:00	03:00		03:00		03:02		03:02		03:04		03:04	
24:00	07:00		07:00		07:02		07:02		07:04		07:04	
36:00	19:00		19:00		19:02		19:02		19:04		19:04	19:20

CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS (CONTINUAÇÃO)

Tempo de Coleta	Vol.04-PC060488♂				Vol.05-FN190170♀				Vol.06-CA100280♀			
	1ª Fase:		2ª Fase:		1ª Fase:		2ª Fase:		1ª Fase:		2ª Fase:	
	04/12/07		11/12/07		04/12/07		11/12/07		04/12/07		11/12/07	
	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real
00:00	07:06		07:06		07:08		07:08		07:10		07:10	
00:15	07:21		07:21		07:23		07:23		07:25		07:25	
00:30	07:36		07:36		07:38		07:38		07:40		07:40	
00:45	07:51		07:51		07:53		07:53		07:55		07:55	
01:00	08:06		08:06		08:08		08:08		08:10		08:10	
01:15	08:21		08:21		08:23		08:23		08:25		08:25	
01:30	08:36		08:36		08:38		08:38	08:39	08:40		08:40	
01:45	08:51		08:51		08:53		08:53		08:55		08:55	
02:00	09:06		09:06		09:08		09:08		09:10		09:10	
02:15	09:21		09:21		09:23		09:23		09:25		09:25	
02:30	09:36		09:36		09:38		09:38		09:40		09:40	
02:45	09:51		09:51		09:53		09:53		09:55		09:55	
03:00	10:06		10:06		10:08		10:08		10:10		10:10	
03:30	10:36		10:36		10:38		10:38		10:40		10:40	
04:00	11:06		11:06		11:08		11:08		11:10		11:10	
04:30	11:36		11:36		11:38		11:38		11:40		11:40	
05:00	12:06		12:06		12:08		12:08		12:10		12:10	
06:00	13:06		13:06		13:08		13:08		13:10		13:10	
08:00	15:06		15:06		15:08		15:08		15:10		15:10	
12:00	19:06		19:06		19:08		19:08		19:10		19:10	
16:00	23:06		23:06		23:08		23:08		23:10		23:10	
20:00	03:06		03:06		03:08		03:08		03:10		03:10	
24:00	07:06		07:06		07:08		07:08		07:10		07:10	
36:00	19:06		19:06		19:08		19:08		19:10		19:10	

CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS (CONTINUAÇÃO)

Tempo de Coleta	Vol.07-CM290379♀				Vol.08-AF231169♂				Vol.09-MA130787♂			
	1ª Fase:		2ª Fase:		1ª Fase:		2ª Fase:		1ª Fase:		2ª Fase:	
	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real
00:00	07:12		07:12		07:14		07:14		07:16		07:16	
00:15	07:27		07:27		07:29		07:29		07:31		07:31	
00:30	07:42		07:42		07:44		07:44		07:46		07:46	
00:45	07:57		07:57		07:59		07:59		08:01		08:01	
01:00	08:12		08:12		08:14		08:14		08:16		08:16	
01:15	08:27		08:27		08:29		08:29		08:31		08:31	08:34
01:30	08:42		08:42		08:44		08:44		08:46		08:46	
01:45	08:57		08:57		08:59		08:59		09:01		09:01	
02:00	09:12		09:12		09:14		09:14		09:16		09:16	09:20
02:15	09:27		09:27		09:29		09:29		09:31		09:31	
02:30	09:42		09:42		09:44		09:44		09:46		09:46	
02:45	09:57		09:57		09:59		09:59		10:01		10:01	
03:00	10:12		10:12		10:14		10:14		10:16		10:16	
03:30	10:42		10:42		10:44		10:44		10:46		10:46	
04:00	11:12		11:12		11:14		11:14		11:16		11:16	
04:30	11:42		11:42		11:44		11:44		11:46		11:46	
05:00	12:12		12:12		12:14		12:14		12:16		12:16	
06:00	13:12		13:12		13:14		13:14		13:16		13:16	
08:00	15:12		15:12		15:14		15:14		15:16		15:16	
12:00	19:12		19:12		19:14		19:14		19:16		19:16	
16:00	23:12		23:12		23:14		23:14		23:16		23:16	
20:00	03:12		03:12		03:14		03:14		03:16		03:16	
24:00	07:12		07:12		07:14		07:14		07:16		07:16	
36:00	19:12		19:12		19:14		19:14		19:16		19:16	

CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS (CONTINUAÇÃO)

Tempo de Coleta	Vol.10-FS181168♂				Vol.11-TS160985♂				Vol12-DS040784♀			
	1ª Fase:		2ª Fase:		1ª Fase:		2ª Fase:		1ª Fase:		2ª Fase:	
	04/12/07		11/12/07		04/12/07		11/12/07		04/12/07		11/12/07	
	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real
00:00	07:18		07:18		07:20		07:20		07:22		07:22	
00:15	07:33		07:33		07:35		07:35		07:37		07:37	
00:30	07:48		07:48		07:50		07:50		07:52		07:52	
00:45	08:03		08:03		08:05		08:05		08:07		08:07	
01:00	08:18		08:18		08:20		08:20		08:22		08:22	
01:15	08:33		08:33		08:35		08:35		08:37		08:37	
01:30	08:48		08:48		08:50		08:50		08:52		08:52	
01:45	09:03		09:03		09:05		09:05		09:07		09:07	
02:00	09:18		09:18		09:20		09:20		09:22		09:22	
02:15	09:33		09:33		09:35		09:35		09:37		09:37	
02:30	09:48		09:48		09:50		09:50		09:52		09:52	
02:45	10:03		10:03		10:05		10:05		10:07		10:07	
03:00	10:18		10:18		10:20		10:20		10:22		10:22	
03:30	10:48		10:48		10:50		10:50		10:57		10:57	
04:00	11:18		11:18		11:20		11:20		11:22		11:22	
04:30	11:48		11:48		11:50		11:50		11:57		11:57	
05:00	12:18		12:18		12:20		12:20		12:22		12:22	
06:00	13:18		13:18		13:20		13:20		13:22		13:22	
08:00	15:18		15:18		15:20		15:20		15:22		15:22	
12:00	19:18		19:18		19:20		19:20		19:22		19:22	
16:00	23:18		23:18		23:20		23:20		23:22		23:22	
20:00	03:18		03:18		03:20		03:20		03:22		03:22	
24:00	07:18		07:18		07:20		07:20		07:22		07:22	
36:00	19:18		19:18		19:20		19:20		19:22		19:22	19:37

CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS (CONTINUAÇÃO)

Tempo de Coleta	Vol.13-NM121184♀				Vol.14-AF290986♀				Vol.15-MM061185♀			
	1ª Fase:		2ª Fase:		1ª Fase:		2ª Fase:		1ª Fase:		2ª Fase:	
	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real
00:00	07:24		07:24		07:26		-		07:28		07:28	
00:15	07:39		07:39	07:42	07:41		-		07:43		07:43	
00:30	07:54		07:54		07:56		-		07:58		07:58	
00:45	08:09		08:09		08:11		-		08:13		08:13	
01:00	08:24		08:24		08:26		-		08:28		08:28	
01:15	08:39		08:39		08:41		-		08:43		08:43	
01:30	08:54		08:54		08:56		-		08:58		08:58	
01:45	09:09		09:09		09:11		-		09:13		09:13	
02:00	09:24		09:24		09:26		-		09:28		09:28	
02:15	09:39		09:39		09:41		-		09:43		09:43	
02:30	09:54		09:54		09:56		-		09:58		09:58	
02:45	10:09		10:09		10:11		-		10:13		10:13	
03:00	10:24		10:24		10:26		-		10:28		10:28	
03:30	10:54		10:54		10:56		-		10:58		10:58	
04:00	11:24		11:24		11:26		-		11:28		11:28	
04:30	11:54		11:54		11:56		-		11:58		11:58	
05:00	12:24		12:24		12:26		-		12:28		12:28	
06:00	13:24		13:24		13:26		-		13:28		13:28	
08:00	15:24		15:24		15:26		-		15:28		15:28	
12:00	19:24		19:24		19:26		-		19:28		19:28	
16:00	23:24		23:24		23:26		-		23:28		23:28	
20:00	03:24		03:24		03:26		-		03:28		03:28	
24:00	07:24		07:24		07:26		-		07:28		07:28	
36:00	19:24		19:24		19:26		-		19:28		19:28	

CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS (CONTINUAÇÃO)

Tempo de Coleta	Vol.16-AS241175♀				Vol.17-AF070779♂				Vol.18-AM270387♂			
	1ª Fase:		2ª Fase:		1ª Fase:		2ª Fase:		1ª Fase:		2ª Fase:	
	04/12/07		11/12/07		06/12/07		13/12/07		06/12/07		13/12/07	
	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real
00:00	07:30		07:30		07:00		07:00		07:02		07:02	
00:15	07:45		07:45		07:15		07:15		07:17		07:17	
00:30	08:00		08:00		07:30		07:30		07:32		07:32	
00:45	08:15		08:15		07:45		07:45		07:47		07:47	
01:00	08:30		08:30		08:00		08:00		08:02		08:02	
01:15	08:45		08:45		08:15		08:15		08:17		08:17	
01:30	09:00		09:00		08:30		08:30		08:32		08:32	
01:45	09:15		09:15		08:45		08:45		08:47		08:47	
02:00	09:30		09:30		09:00		09:00		09:02		09:02	
02:15	09:45		09:45		09:15		09:15		09:17		09:17	
02:30	10:00		10:00		09:30		09:30		09:32		09:32	
02:45	10:15		10:15		09:45		09:45		09:47		09:47	
03:00	10:30		10:30		10:00		10:00		10:02		10:02	
03:30	11:00		11:00		10:30		10:30		10:32		10:32	
04:00	11:30		11:30		11:00		11:00		11:02		11:02	
04:30	12:00		12:00		11:30		11:30		11:32		11:32	
05:00	12:30		12:30		12:00		12:00		12:02		12:02	
06:00	13:30		13:30		13:00		13:00		13:02		13:02	
08:00	15:30		15:30		15:00		15:00		15:02		15:02	
12:00	19:30		19:30		19:00		19:00		19:02		19:02	
16:00	23:30		23:30		23:00		23:00		23:02		23:02	
20:00	03:30		03:30		03:00		03:00		03:02		03:02	
24:00	07:30		07:30		07:00		07:00		07:02		07:02	
36:00	19:30		19:30		19:00	19:06	19:00		19:02	19:14	19:02	

CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS (CONTINUAÇÃO)

Tempo de Coleta	Vol.19-ES161085♂				Vol.20-JG230385♂				Vol.21-AL220586♀			
	1ª Fase: 06/12/07		2ª Fase: 13/12/07		1ª Fase: 06/12/07		2ª Fase: 13/12/07		1ª Fase: 06/12/07		2ª Fase: 13/12/07	
	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real
00:00	07:04		07:04		07:06		07:06		07:26		07:26	
00:15	07:19		07:19		07:21		07:21		07:41		07:41	
00:30	07:34		07:34		07:36		07:36		07:56		07:56	
00:45	07:49		07:49		07:51		07:51		08:11		08:11	
01:00	08:04		08:04		08:06		08:06		08:26		08:26	
01:15	08:19		08:19		08:21		08:21		08:41		08:41	
01:30	08:34		08:34		08:36		08:36		08:56		08:56	
01:45	08:49		08:49		08:51		08:51		09:11		09:11	
02:00	09:04		09:04		09:06		09:06		09:26		09:26	
02:15	09:19		09:19		09:21		09:21		09:41		09:41	
02:30	09:34		09:34		09:36		09:36		09:56		09:56	
02:45	09:49		09:49		09:51		09:51		10:11		10:11	
03:00	10:04		10:04		10:06		10:06		10:26		10:26	
03:30	10:34		10:34		10:36		10:36		10:56		10:56	
04:00	11:04		11:04		11:06		11:06		11:26		11:26	
04:30	11:34		11:34		11:36		11:36		11:56		11:56	
05:00	12:04		12:04		12:06		12:06		12:26		12:26	
06:00	13:04		13:04		13:06		13:06		13:26		13:26	
08:00	15:04		15:04		15:06		15:06		15:26		15:26	
12:00	19:04		19:04		19:06		19:06		19:26		19:26	
16:00	23:04		23:04		23:06		23:06		23:26		23:26	
20:00	03:04		03:04		03:06		03:06		03:26		03:26	
24:00	07:04		07:04		07:06		07:06		07:26		07:26	
36:00	19:04		19:04		19:06		19:06	19:07	19:26		19:26	20:04

CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS (CONTINUAÇÃO)

Tempo de Coleta	Vol.22-KA080384♀				Vol.23-NS051084♀				Vol.24-JS221187♂			
	1ª Fase: 06/12/07		2ª Fase: 13/12/07		1ª Fase: 06/12/07		2ª Fase: 13/12/07		1ª Fase: 06/12/07		2ª Fase: 13/12/07	
	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real
00:00	07:10		07:10		07:12		07:12		07:14		07:14	
00:15	07:25		07:25		07:27		07:27		07:29		07:29	07:32
00:30	07:40		07:40		07:42		07:42		07:44		07:44	
00:45	07:55		07:55		07:57		07:57		07:59		07:59	
01:00	08:10		08:10		08:12		08:12		08:14		08:14	
01:15	08:25		08:25		08:27		08:27		08:29		08:29	
01:30	08:40		08:40		08:42		08:42		08:44		08:44	
01:45	08:55		08:55		08:57		08:57		08:59		08:59	
02:00	09:10		09:10		09:12		09:12		09:14		09:14	
02:15	09:25		09:25		09:27		09:27		09:29		09:29	
02:30	09:40		09:40		09:42		09:42		09:44		09:44	
02:45	09:55		09:55		09:57		09:57		09:59		09:59	
03:00	10:10		10:10		10:12		10:12		10:14		10:14	
03:30	10:40		10:40		10:42		10:42		10:44		10:44	
04:00	11:10		11:10		11:12		11:12		11:14		11:14	
04:30	11:40		11:40		11:42		11:42		11:44	11:45	11:44	
05:00	12:10		12:10		12:12		12:12		12:14		12:14	
06:00	13:10		13:10		13:12		13:12		13:14		13:14	
08:00	15:10		15:10		15:12		15:12		15:14		15:14	
12:00	19:10		19:10		19:12		19:12		19:14		19:14	
16:00	23:10		23:10		23:12		23:12		23:14		23:14	
20:00	03:10		03:10		03:12		03:12		03:14		03:14	
24:00	07:10		07:10		07:12		07:12		07:14		07:14	
36:00	19:10		19:10		19:12		19:12		19:14		19:14	

CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS (CONTINUAÇÃO)

Tempo de Coleta	Vol.25-JS300365♂				Vol.26-AN230286♂				Vol.27-MC110781♂			
	1ª Fase: 06/12/07		2ª Fase: 13/12/07		1ª Fase: 06/12/07		2ª Fase: 13/12/07		1ª Fase: 06/12/07		2ª Fase: 13/12/07	
	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real
00:00	07:16		07:16		07:18		07:18		07:20		07:20	
00:15	07:31		07:31		07:33		07:33		07:35		07:35	07:36
00:30	07:46		07:46		07:48		07:48		07:50		07:50	
00:45	08:01		08:01		08:03		08:03		08:05		08:05	
01:00	08:16		08:16		08:18		08:18		08:20		08:20	
01:15	08:31		08:31		08:33		08:33		08:35		08:35	
01:30	08:46		08:46		08:48		08:48		08:50		08:50	
01:45	09:01		09:01		09:03		09:03		09:05		09:05	
02:00	09:16		09:16		09:18		09:18		09:20		09:20	
02:15	09:31		09:31		09:33		09:33		09:35		09:35	
02:30	09:46		09:46		09:48		09:48		09:50		09:50	
02:45	10:01		10:01		10:03		10:03		10:05		10:05	
03:00	10:16		10:16		10:18		10:18		10:20		10:20	
03:30	10:46		10:46		10:48		10:48		10:50		10:50	
04:00	11:16		11:16		11:18		11:18		11:20		11:20	
04:30	11:46		11:46		11:48		11:48		11:50		11:50	
05:00	12:16		12:16		12:18		12:18		12:20		12:20	
06:00	13:16		13:16		13:18		13:18		13:20		13:20	
08:00	15:16		15:16		15:18		15:18		15:20		15:20	
12:00	19:16		19:16		19:18		19:18		19:20		19:20	
16:00	23:16		23:16		23:18		23:18		23:20		23:20	
20:00	03:16		03:16		03:18		03:18		03:20		03:20	03:21
24:00	07:16		07:16		07:18		07:18		07:20		07:20	
36:00	19:16		19:16	19:18	19:18		19:18		19:20		19:20	

CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS (CONTINUAÇÃO)

Tempo de Coleta	Vol.28-AR010180♀				Vol.29-GN110482♀				Vol.30-LB171083♀			
	1ª Fase: 06/12/07		2ª Fase: 13/12/07		1ª Fase: 06/12/07		2ª Fase: 13/12/07		1ª Fase: 06/12/07		2ª Fase: 13/12/07	
	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real
00:00	07:22		07:22		07:24		07:24		07:08		07:08	
00:15	07:37		07:37	07:38	07:39	07:42	07:39		07:23		07:23	
00:30	07:52		07:52		07:54		07:54		07:38		07:38	
00:45	08:07		08:07		08:09		08:09		07:53		07:53	
01:00	08:22		08:22		08:24		08:24		08:08		08:08	
01:15	08:37		08:37		08:39		08:39		08:23		08:23	
01:30	08:52		08:52		08:54		08:54		08:38		08:38	
01:45	09:07		09:07		09:09		09:09		08:53		08:53	
02:00	09:22		09:22		09:24		09:24		09:08		09:08	
02:15	09:37		09:37		09:39		09:39		09:23		09:23	
02:30	09:52		09:52		09:54		09:54		09:38		09:38	
02:45	10:07		10:07		10:09		10:09		09:53		09:53	
03:00	10:22		10:22		10:24		10:24		10:08		10:08	
03:30	10:57		10:57		10:54		10:54		10:38		10:38	
04:00	11:22		11:22		11:24		11:24		11:08		11:08	
04:30	11:57		11:57		11:54		11:54		11:38		11:38	
05:00	12:22		12:22		12:24		12:24		12:08		12:08	
06:00	13:22		13:22		13:24		13:24		13:08		13:08	
08:00	15:22		15:22		15:24		15:24		15:08		15:08	
12:00	19:22		19:22		19:24		19:24		19:08		19:08	
16:00	23:22		23:22		23:24		23:24	23:26	23:08		23:08	
20:00	03:22		03:22		03:24		03:24		03:08		03:08	
24:00	07:22		07:22		07:24		07:24		07:08		07:08	
36:00	19:22	19:57	19:22		19:24		19:24		19:08		19:08	19:09

CRONOGRAMA DE COLETA DAS AMOSTRAS (CONTINUAÇÃO)

Tempo de Coleta	Vol.31-MM110566♀				Vol.32-LS190476♀			
	1ª Fase: 06/12/07		2ª Fase: 13/12/07		1ª Fase: 06/12/07		2ª Fase: 13/12/07	
	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real	Horário Previsto	Horário Real
00:00	07:28		07:28		07:30		07:30	
00:15	07:43		07:43		07:45		07:45	
00:30	07:58		07:58		08:00		08:00	
00:45	08:13		08:13		08:15		08:15	
01:00	08:28		08:28		08:30		08:30	
01:15	08:43		08:43		08:45		08:45	
01:30	08:58		08:58		09:00		09:00	
01:45	09:13		09:13		09:15		09:15	
02:00	09:28		09:28		09:30		09:30	
02:15	09:43		09:43		09:45		09:45	
02:30	09:58		09:58		10:00		10:00	
02:45	10:13		10:13		10:15		10:15	
03:00	10:28		10:28		10:30		10:30	
03:30	10:58		10:58		11:00		11:00	
04:00	11:28		11:28		11:30		11:30	
04:30	11:58		11:58		12:00		12:00	
05:00	12:28		12:28		12:30		12:30	
06:00	13:28		13:28		13:30		13:30	
08:00	15:28		15:28		15:30		15:30	
12:00	19:28		19:28		19:30		19:30	
16:00	23:28		23:28		23:30		23:30	
20:00	03:28		03:28		03:30		03:30	
24:00	07:28		07:28		07:30		07:30	
36:00	19:28		19:28		19:30		19:30	

APÊNDICE-D: RESUMO DA AVALIAÇÃO CLÍNICA

VOLUNTÁRIO	HISTÓRIA MÉDICA			EXAME FÍSICO			FUMANTE*	
	N	AN	APNS	N	AN	APNS	S	N
Vol.01-IM270281♂			X	X				X
Vol.02-CJ061269♂	X			X				X
Vol.03-FR060184♂	X			X				X
Vol.04-PC060488♂			X			X		X
Vol.05-FN190170♀	X			X				X
Vol.06-CA100280♀	X			X				X
Vol.07-CM290379♀	X					X		X
Vol.08-AF231169♂			X	X				X
Vol.09-MA130787♂			X	X				X
Vol.10-FS181168♂	X					X	X	
Vol.11-TS160985♂	X					X		X
Vol.12-DS040784♀			X	X				X
Vol.13-NM121184♀	X			X				X
Vol.14-AF290986♀			X	X				X
Vol.15-MM061185♀	X			X				X
Vol.16-AS241175♀	X			X				X
Vol.17-AF070779♂	X			X				X
Vol.18-AM270387♂			X			X		X
Vol.19-ES161085♂			X	X				X
Vol.20-JG230385♂	X			X				X
Vol.21-AL220586♀	X			X				X
Vol.22-KA080384♀			X	X				X
Vol.23-NS051084♀	X			X				X
Vol.24-JS221187♂	X					X		X
Vol.25-JS300365♂	X			X				X
Vol.26-AN230286♂	X			X				X
Vol.27-MC110781♂	X			X				X
Vol.28-AR010180♀			X			X		X
Vol.29-GN110482♀			X	X				X
Vol.30-LB171083♀	X			X				X
Vol.31-MM110566♀	X			X				X
Vol.32-LS190476♀	X			X				X

N = Normal; **NA** = Anormal; **APNS** = Antecedentes patológicos não significativos para exclusão de hígidez; * **Fumante** (Nº cigarros/dia = 1 a 10); **S** = Sim; **N** = Não

APÊNDICE-E: SINAIS VITAIS

Tempo após dose	Horário Real	PA	Pulso	Temp	Horário Real	PA	Pulso	Temp
	Vol.01-IM270281♂				Vol.01-IM270281♂			
	1ª Fase: 04/12/07				2ª Fase: 11/12/07			
00:00	06:18	120/80	82	36	06:15	120/80	72	36,2
04:00	10:37	110/80	68	36,4	10:50	130/90	72	36,8
12:00	14:52	100/65	68	36,4	14:52	100/80	80	36,2
24:00	06:00	100/70	56	36	06:15	100/70	68	36,3
	Vol.02-CJ061269♂				Vol.02-CJ061269♂			
	1ª Fase: 04/12/07				2ª Fase: 11/12/07			
00:00	06:20	110/70	74	36,5	06:20	114/90	78	36
04:00	10:40	120/70	76	36,7	10:54	110/80	72	36,5
12:00	14:53	100/70	72	35,6	14:54	100/80	84	35,8
24:00	06:00	100/80	60	35,8	06:15	100/75	60	35,7
	Vol.03-FR060184♂				Vol.03-FR060184♂			
	1ª Fase: 04/12/07				2ª Fase: 11/12/07			
00:00	06:22	120/80	78	36,3	06:24	100/60	64	36
04:00	10:42	100/80	64	36	10:56	120/80	64	36
12:00	14:54	115/60	88	36,5	14:56	95/70	80	36,4
24:00	06:02	100/70	64	36	06:20	100/65	72	36,3
	Vol.04-PC060488♂				Vol.04-PC060488♂			
	1ª Fase: 04/12/07				2ª Fase: 11/12/07			
00:00	06:24	120/80	70	36	06:26	110/70	65	36,5
04:00	10:45	120/60	76	36	10:58	110/70	68	36,4
12:00	14:57	120/70	88	36,5	14:58	110/70	84	36,4
24:00	05:50	110/60	64	35,9	06:20	120/70	80	35,6
	Vol.05-FN190170♀				Vol.05-FN190170♀			
	1ª Fase: 04/12/07				2ª Fase: 11/12/07			
00:00	06:28	110/70	68	36	06:35	90/60	64	36,5
04:00	10:47	90/60	68	36,5	11:00	90/60	60	36
12:00	14:59	90/60	80	36,8	15:00	90/70	72	36,8
24:00	06:10	90/70	72	36,5	06:30	100/65	80	36,5
	Vol.06-CA100280♀				Vol.06-CA100280♀			
	1ª Fase: 04/12/07				2ª Fase: 11/12/07			
00:00	06:40	110/70	74	36,4	06:37	98/64	78	36,5
04:00	10:50	120/80	76	35,8	11:04	100/60	80	36,8
12:00	15:00	90/60	80	35,6	15:02	80/60	88	36,4
24:00	06:12	90/60	72	36,4	06:30	100/70	84	36,3

APÊNDICE-E: SINAIS VITAIS (CONTINUAÇÃO)

Tempo após dose	Horário Real	PA	Pulso	Temp	Horário Real	PA	Pulso	Temp
Vol.07-CM290379 ♀					Vol.07-CM290379 ♀			
1ª Fase: 04/12/07					2ª Fase: 11/12/07			
00:00	06:41	100/60	70	36,6	06:30	100/64	68	36,5
04:00	10:52	100/80	64	36,7	11:06	100/70	68	37
12:00	15:02	100/60	60	37,2	15:04	100/60	76	37,3
24:00	06:15	100/60	64	37	06:35	100/65	76	37
Vol.08-AF231169 ♂					Vol.08-AF231169 ♂			
1ª Fase: 04/12/07					2ª Fase: 11/12/07			
00:00	06:45	120/80	80	36	06:45	120/80	72	36,2
04:00	10:54	110/80	56	36,4	11:10	110/20	76	36,5
12:00	15:04	100/65	60	36,4	15:06	90/70	72	35,7
24:00	06:20	100/60	64	36	06:30	100/70	64	36,5
Vol.09-MA130787 ♂					Vol.09-MA130787 ♂			
1ª Fase: 04/12/07					2ª Fase: 11/12/07			
00:00	06:47	120/80	78	36,2	06:50	110/80	70	36,5
04:00	10:56	130/80	80	36,5	11:12	110/80	76	36,8
12:00	15:05	130/80	72	35,7	15:07	130/80	80	36,7
24:00	06:20	120/80	60	35,9	06:35	120/80	68	36,4
Vol.10-FS181168 ♂					Vol.10-FS181168 ♂			
1ª Fase: 04/12/07					2ª Fase: 11/12/07			
00:00	06:49	120/80	82	36,5	06:52	130/80	78	36,4
04:00	10:58	120/90	64	36,8	11:14	120/80	78	36
12:00	15:07	120/70	60	35,6	15:09	120/80	56	36
24:00	06:25	120/80	60	35,7	06:35	130/80	56	35,2
Vol.11-TS160985 ♂					Vol.11-TS160985 ♂			
1ª Fase: 04/12/07					2ª Fase: 11/12/07			
00:00	06:51	110/70	64	36,2	06:54	100/70	68	36,4
04:00	11:00	110/60	64	36,4	11:16	110/70	64	36,2
12:00	15:09	90/60	56	35,5	15:10	100/60	60	36,2
24:00	06:25	90/50	56	36,1	06:35	110/70	56	36
Vol.12-DS040784 ♀					Vol.12-DS040784 ♀			
1ª Fase: 04/12/07					2ª Fase: 11/12/07			
00:00	06:54	100/60	66	36,2	07:00	110/80	72	36
04:00	11:02	120/80	76	36	11:18	120/90	72	36
12:00	15:10	100/80	88	36,7	15:12	120/80	84	36,5
24:00	06:30	120/80	68	36	06:50	120/80	72	35,8

APÊNDICE-E: SINAIS VITAIS (CONTINUAÇÃO)

Tempo após dose	Horário Real	PA	Pulso	Temp	Horário Real	PA	Pulso	Temp
Vol.13-NM121184♀					Vol.13-NM121184♀			
1ª Fase: 04/12/07					2ª Fase: 11/12/07			
00:00	06:57	110/70	70	36,5	06:58	110/70	68	36,4
04:00	11:04	110/60	68	36,6	11:20	110/60	64	37
12:00	15:11	90/60	64	37,2	15:14	120/90	68	36,8
24:00	06:30	100/70	64	36,4	06:50	110/70	68	36,4
Vol.14-AF290986♀					Vol.14-AF290986♀			
1ª Fase: 04/12/07					2ª Fase: 11/12/07			
00:00	07:00	90/60	62	36,6	DROP-OUT			
04:00	11:06	100/60	64	37				
12:00	15:13	110/50	64	37				
24:00	06:35	100/70	64	37				
Vol.15-MM061185♀								
1ª Fase: 04/12/07					2ª Fase: 11/12/07			
00:00	07:02	110/70	72	36,5	07:02	110/80	76	36,5
04:00	11:08	120/80	76	36,9	11:22	120/80	76	37
12:00	15:14	110/60	76	37	15:16	130/75	72	36,6
24:00	06:35	110/60	68	36,9	06:55	120/70	64	36,5
Vol.16-AS241175♀					Vol.16-AS241175♀			
1ª Fase: 04/12/07					2ª Fase: 11/12/07			
00:00	07:04	120/80	74	36,3	07:05	100/60	68	36,5
04:00	11:10	110/80	84	36,2	11:16	110/60	68	36
12:00	15:15	90/60	68	36,8	15:18	100/80	76	36,3
24:00	06:40	90/60	76	35,8	06:55	100/70	68	36
Vol.17-AF070779♂					Vol.17-AF070779♂			
1ª Fase: 06/12/07					2ª Fase: 13/12/07			
00:00	06:20	120/80	68	36,3	06:30	120/80	68	36,3
04:00	10:50	100/70	60	35,8	10:52	100/70	64	36
12:00	14:56	120/80	68	36,4	15:00	120/70	68	36,5
24:00	06:00	110/80	84	36,4	06:00	110/70	64	36,5
Vol.18-AM270387♂					Vol.18-AM270387♂			
1ª Fase: 06/12/07					2ª Fase: 13/12/07			
00:00	06:22	110/70	72	36	06:34	110/70	66	35,9
04:00	10:52	100/85	64	35,8	10:54	100/60	56	35,6
12:00	14:58	120/80	64	36,4	15:02	110/70	64	36,2
24:00	06:00	105/50	64	36,3	06:05	100/70	60	35,9

APÊNDICE-E: SINAIS VITAIS (CONTINUAÇÃO)

Tempo após dose	Horário Real	PA	Pulso	Temp	Horário Real	PA	Pulso	Temp
	Vol.19-ES161085♂				Vol.19-ES161085♂			
	1ª Fase: 06/12/07				2ª Fase: 13/12/07			
00:00	06:24	110/70	74	36	06:38	110/70	72	36
04:00	10:54	90/70	56	35,7	10:56	90/60	60	35,8
12:00	15:00	100/60	60	36,2	15:04	100/60	60	37
24:00	06:00	100/60	60	35,8	06:10	90/50	52	35,8
	Vol.20-JG230385♂				Vol.20-JG230385♂			
	1ª Fase: 06/12/07				2ª Fase: 13/12/07			
00:00	06:26	120/70	68	36	06:42	110/70	60	35,7
04:00	10:58	90/70	60	35,7	10:58	100/60	60	36
12:00	15:02	100/70	60	36,7	15:06	110/60	64	36
24:00	06:00	100/60	64	36	06:10	110/70	52	35,8
	Vol.21-AL220586♀				Vol.21-AL220586♀			
	1ª Fase: 06/12/07				2ª Fase: 13/12/07			
00:00	06:48	100/60	64	36,4	07:12	110/70	70	36,5
04:00	11:22	70/50	60	36,8	11:00	100/60	52	36,4
12:00	15:28	100/60	64	37	15:08	100/80	64	36,5
24:00	06:20	100/60	56	36,8	06:35	100/70	64	36,3
	Vol.22-KA080384♀				Vol.22-KA080384♀			
	1ª Fase: 06/12/07				2ª Fase: 13/12/07			
00:00	06:34	100/50	60	36	06:51	100/60	66	36,5
04:00	11:03	100/70	76	36,4	11:02	90/55	64	36,7
12:00	15:06	100/60	64	36,7	15:10	90/60	68	36,7
24:00	06:00	100/60	60	36,2	06:20	90/60	64	36,3
	Vol.23-NS051084♀				Vol.23-NS051084♀			
	1ª Fase: 06/12/07				2ª Fase: 13/12/07			
00:00	06:36	100/60	60	36,6	06:53	110/70	62	36,3
04:00	11:06	90/70	64	36,2	11:05	100/60	72	36,5
12:00	15:08	90/60	64	36,5	15:12	100/80	68	36,3
24:00	06:00	90/60	72	35,8	06:21	100/70	64	36
	Vol.24-JS221187♂				Vol.24-JS221187♂			
	1ª Fase: 06/12/07				2ª Fase: 13/12/07			
00:00	06:38	110/60	68	36,2	07:00	110/60	62	36
04:00	11:08	100/70	68	36,4	11:08	100/70	72	36,2
12:00	15:10	100/70	76	36,5	15:16	120/70	72	36
24:00	06:10	110/80	60	35,8	06:24	120/80	68	35,7

APÊNDICE-E: SINAIS VITAIS (CONTINUAÇÃO)

Tempo após dose	Horário Real	PA	Pulso	Temp	Horário Real	PA	Pulso	Temp
	Vol.25-JS300365♂				Vol.25-JS300365♂			
	1ª Fase: 06/12/07				2ª Fase: 13/12/07			
00:00	06:40	110/50	68	36	07:02	110/70	64	36,2
04:00	11:10	90/65	56	35,8	11:10	95/70	72	35,8
12:00	15:12	100/60	68	36,5	15:18	110/80	72	36
24:00	06:15	100/70	60	35,7	06:25	95/60	56	35,8
	Vol.26-AN230286♂				Vol.26-AN230286♂			
	1ª Fase: 06/12/07				2ª Fase: 13/12/07			
00:00	06:42	120/80	62	36	07:04	110/80	62	36,2
04:00	11:13	90/70	52	35,8	11:12	110/80	52	35,8
12:00	15:16	100/70	68	36,5	15:20	110/80	60	36
24:00	06:15	110/80	52	36,3	06:26	110/80	56	36
	Vol.27-MC110781♂				Vol.27-MC110781♂			
	1ª Fase: 06/12/07				2ª Fase: 13/12/07			
00:00	06:44	120/80	60	36	07:06	110/80	64	36
04:00	11:15	80/65	60	35,8	11:14	110/80	64	36,2
12:00	15:20	90/60	64	36	15:22	110/80	60	36
24:00	06:15	110/70	56	35,6	06:30	110/80	56	35,7
	Vol.28-AR010180♀				Vol.28-AR010180♀			
	1ª Fase: 06/12/07				2ª Fase: 13/12/07			
00:00	06:46	110/70	60	36	07:08	90/60	60	36,2
04:00	11:17	80/55	76	35,8	11:17	85/60	72	36,3
12:00	15:24	80/50	68	37	15:24	80/50	72	36
24:00	06:20	90/60	68	35,6	06:50	90/60	80	35,6
	Vol.29-GN110482♀				Vol.29-GN110482♀			
	1ª Fase: 06/12/07				2ª Fase: 13/12/07			
00:00	06:50	100/60	60	36	07:10	98/58	70	36,5
04:00	11:20	90/70	76	36	11:20	100/65	68	36,4
12:00	15:26	90/70	76	36,8	15:26	100/60	68	36,8
24:00	06:20	100/60	72	36,7	06:30	100/70	76	36
	Vol.30-LB171083♀				Vol.30-LB171083♀			
	1ª Fase: 06/12/07				2ª Fase: 13/12/07			
00:00	06:30	100/60	62	36,5	06:47	100/60	54	36
04:00	11:00	100/70	56	36,2	11:22	110/75	68	36,5
12:00	15:04	100/60	60	36,2	15:28	100/70	68	37
24:00	06:50	120/80	64	36,2	06:15	100/70	60	35,9

APÊNDICE-E: SINAIS VITAIS (CONTINUAÇÃO)

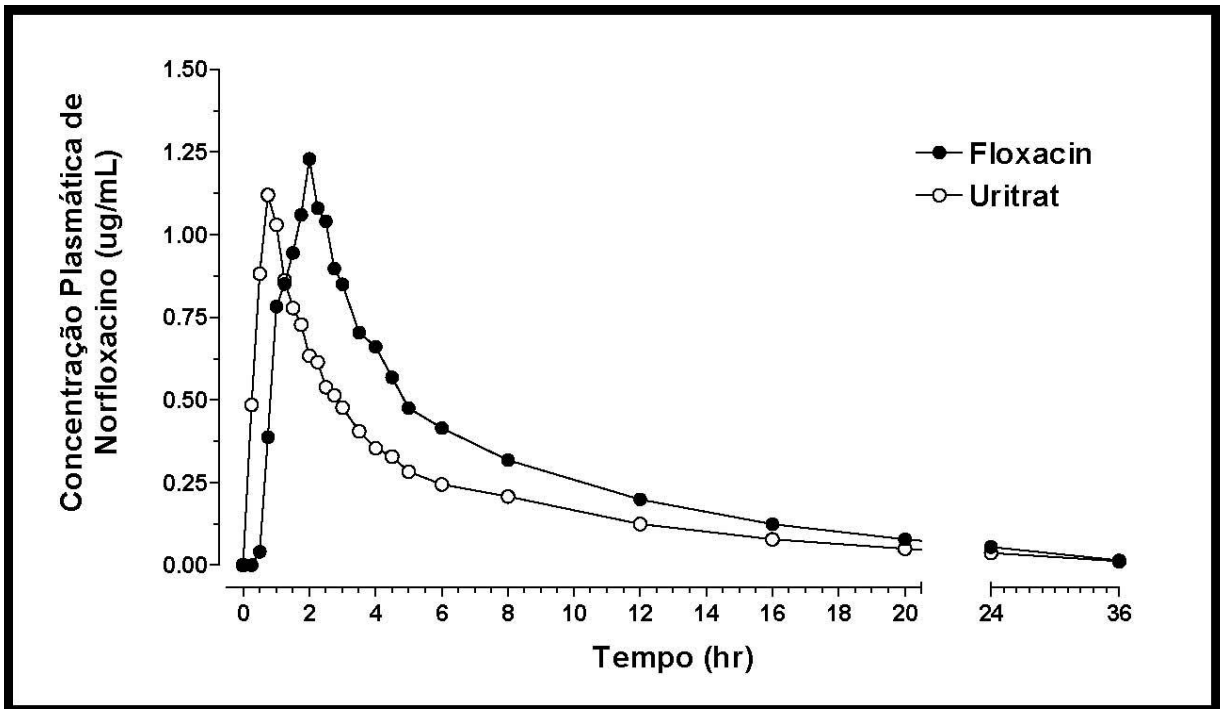
Tempo após dose	Horário Real	PA	Pulso	Temp	Horário Real	PA	Pulso	Temp
	Vol.31-MM110566 ♀				Vol.31-MM110566 ♀			
	1ª Fase: 06/12/07				2ª Fase: 13/12/07			
00:00	06:48	90/60	64	36,5	07:16	110/60	74	36,6
04:00	11:24	100/60	60	36,4	11:24	100/65	68	36,5
12:00	15:30	90/60	60	36,7	15:30	100/60	68	36
24:00	06:30	90/50	64	36,4	06:40	90/60	72	36,9
	Vol.32-LS190476 ♀				Vol.32-LS190476 ♀			
	1ª Fase: 06/12/07				2ª Fase: 13/12/07			
00:00	06:48	110/70	68	36,2	07:18	100/60	64	36,8
04:00	11:26	100/70	72	36,5	11:26	100/75	88	36,4
12:00	15:32	110/80	72	36,8	15:32	100/70	68	36,7
24:00	06:30	100/60	64	36,8	06:45	95/60	68	36

APÊNDICE-F: EVENTOS ADVERSOS

VOLUNTÁRIO	03-FR060184	15-MM061185	21-AL220586
QUEIXA / DIAGNÓSTICO	Cefaléia	Cefaléia	Náusea
INTENSIDADE	LEVE	LEVE	LEVE
ATRIBUIÇÃO AO NORFLOXACINO	NÃO RELACIONADO	NÃO RELACIONADO	NÃO RELACIONADO
INICIO EVENTO ADVERSO	11/12/07 15:00 h	04/12/07 13:30 h	13/12/07 10:00
DURAÇÃO	2 horas	3 horas	2 horas
AÇÃO ADOTADA/USO MEDICAÇÃO	Observação	Observação	Observação

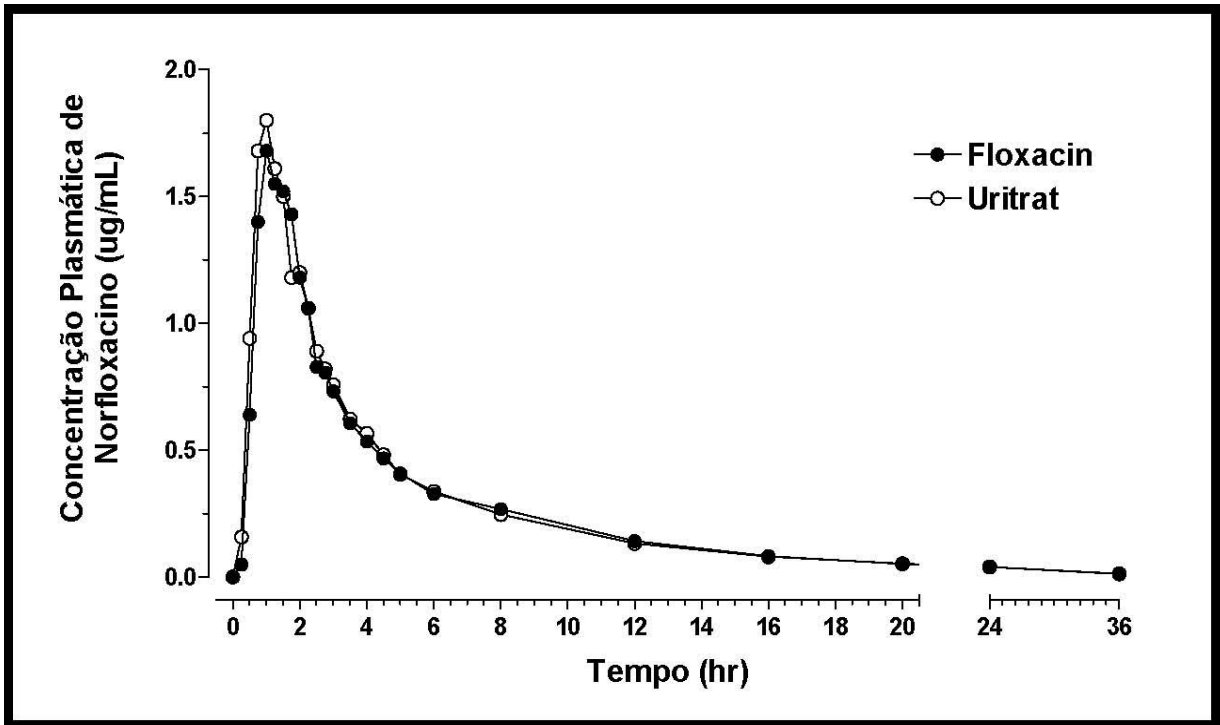
APÊNDICE-G: CURVAS DE CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS VERSUS TEMPO EM ESCALA LINEAR (GRÁFICO) E PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS (TABELA)

Voluntário 1 - IM270281M



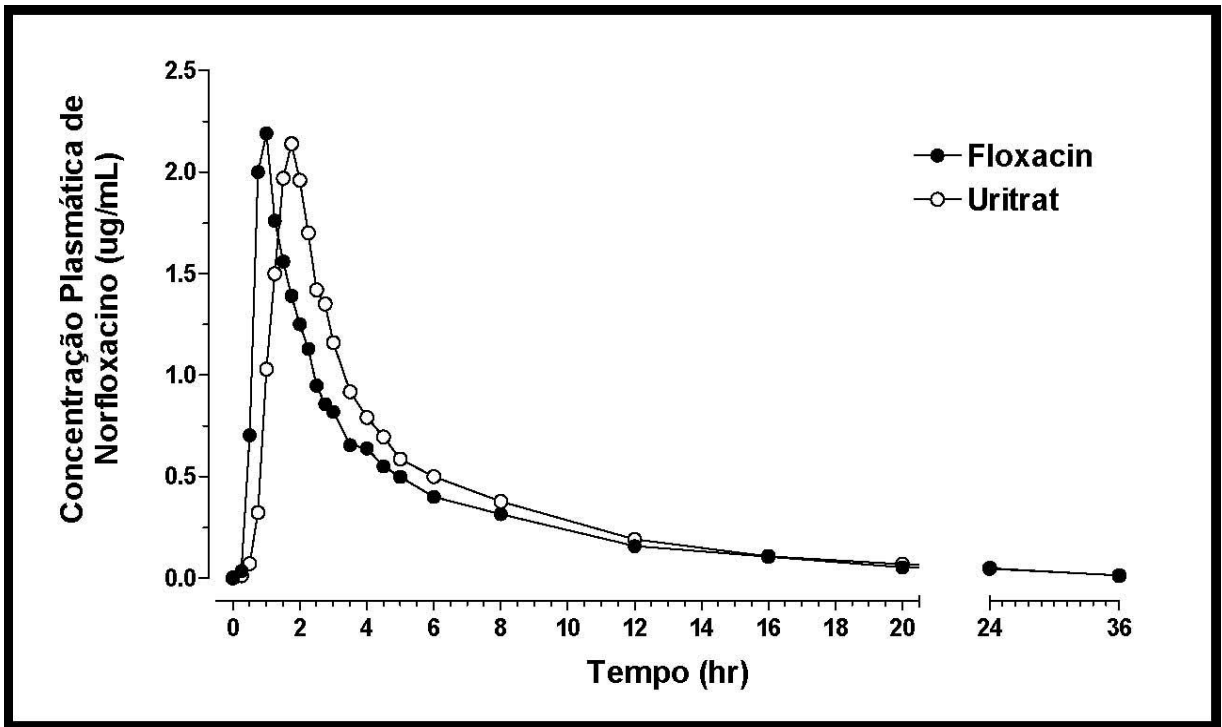
Norfloxacin			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Floxacin	Uritrat
T _{último}	(hr)	36.00	36.00
ASC _{0-T_{último}}	([ug*hr]/mL)	7.44	5.32
ASC _{0-inf}	([ug*hr]/mL)	7.58	5.45
ASC _{tudo}	([ug*hr]/mL)	7.44	5.32
ASC _{0-inf extrapolado}	%	1.87	2.38
C _{max}	(ug/mL)	1.23	1.12
C _{último}	(ug/mL)	0.0151	0.012
T _{max}	(hr)	2.00	0.75
T _{1/2}	(hr)	6.52	7.49
K _e	(1/hr)	0.11	0.09

Voluntário 2 - CJ061269M



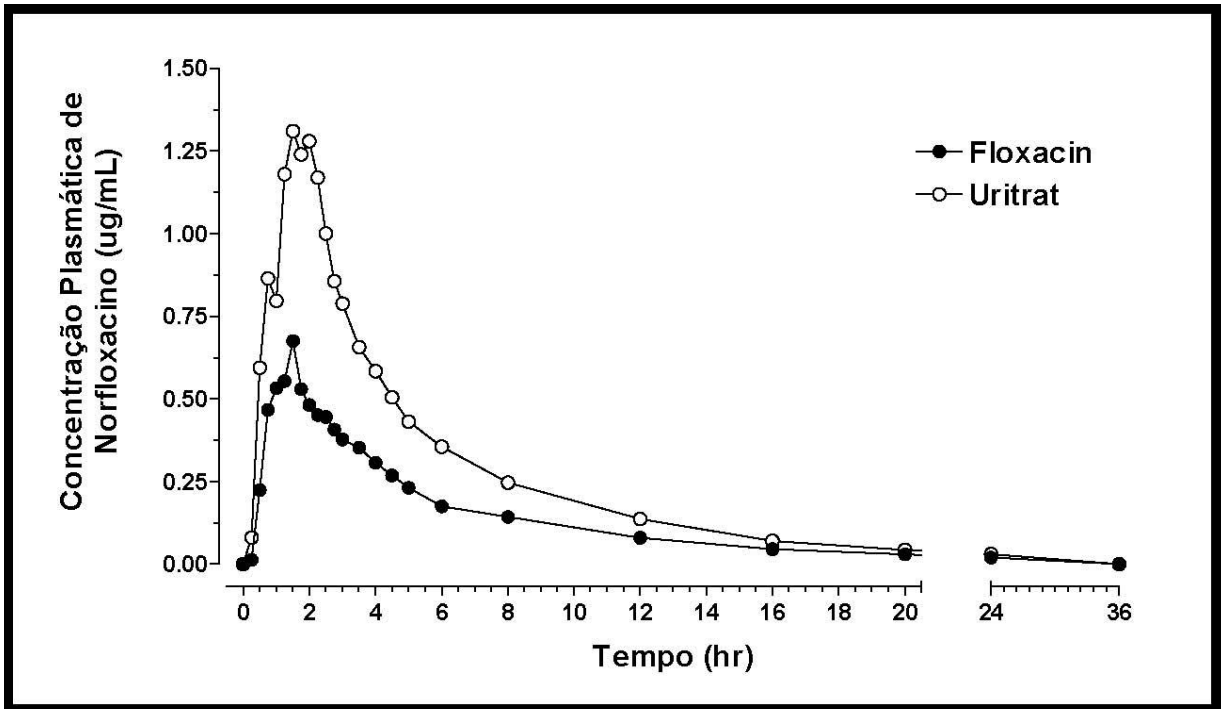
Norfloxacin			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Floxacin	Uritrat
T _{último}	(hr)	36.00	36.00
ASC _{0-T_{último}}	([ug*hr]/mL)	7.22	7.35
ASC _{0-inf}	([ug*hr]/mL)	7.35	7.50
ASC _{tudo}	([ug*hr]/mL)	7.22	7.35
ASC _{0-inf extrapolado}	%	1.86	1.99
C _{max}	(ug/mL)	1.68	1.80
C _{último}	(ug/mL)	0.0126	0.0133
T _{max}	(hr)	1.00	1.00
T _{1/2}	(hr)	7.53	7.78
K _e	(1/hr)	0.09	0.09

Voluntário 3 - FR060184M



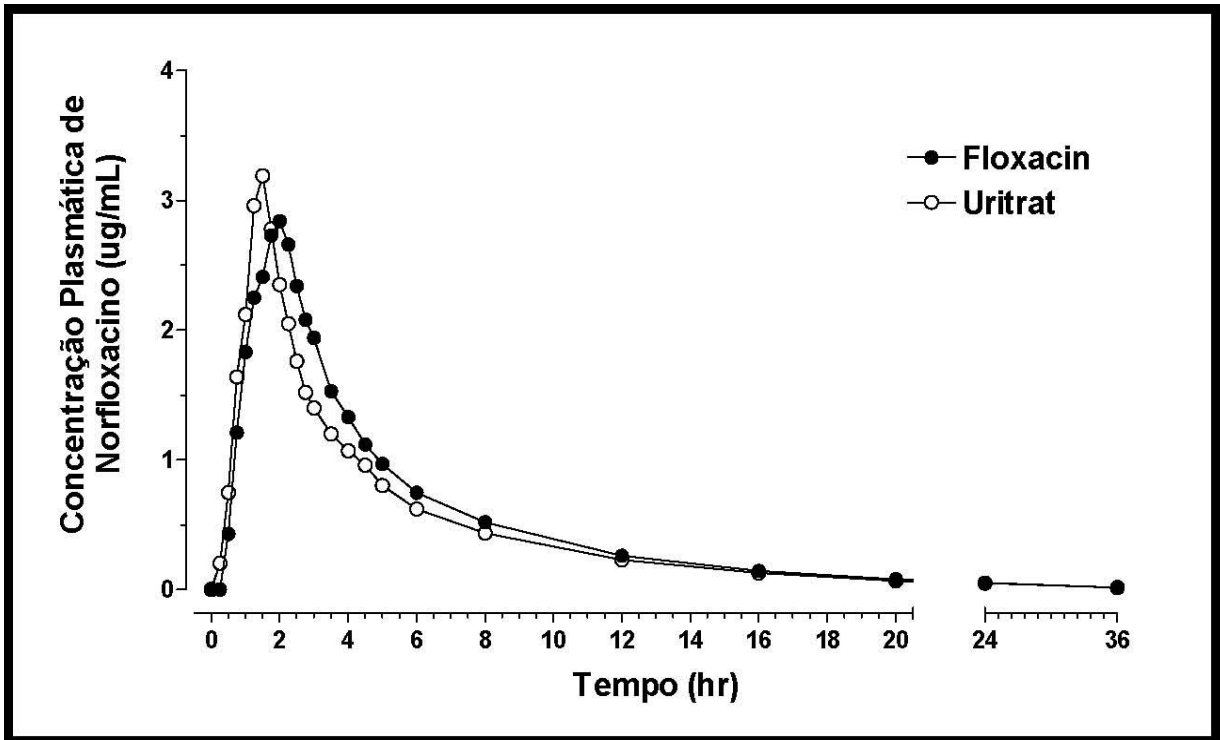
Norfloxacin			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Floxacin	Uritrat
T _{último}	(hr)	36.00	36.27
ASC _{0-T_{último}}	([ug*hr]/mL)	8.32	9.26
ASC _{0-inf}	([ug*hr]/mL)	8.43	9.38
ASC _{tudo}	([ug*hr]/mL)	8.32	9.26
ASC _{0-inf extrapolado}	%	1.29	1.26
C _{max}	(ug/mL)	2.19	2.14
C _{último}	(ug/mL)	0.0134	0.0125
T _{max}	(hr)	1.00	1.75
T _{1/2}	(hr)	5.62	6.57
K _e	(1/hr)	0.12	0.11

Voluntário 4 - PC060488M



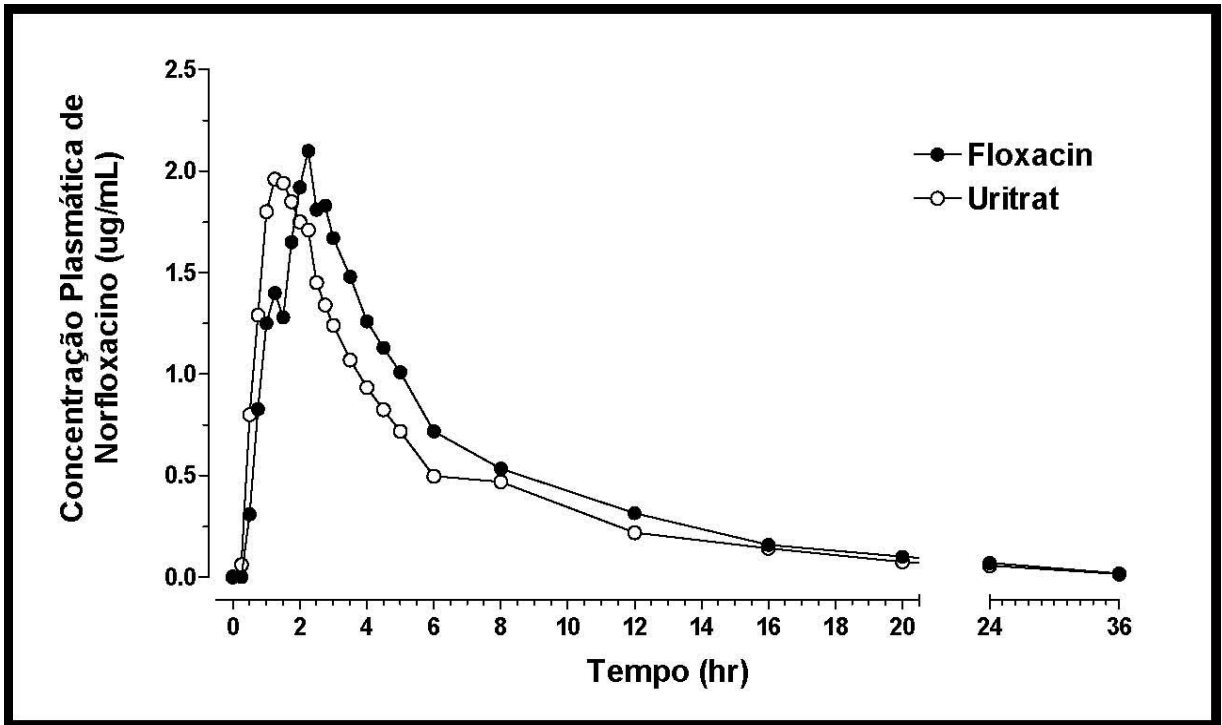
Norfloxacin			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Floxacin	Uritrat
T _{último}	(hr)	24.00	24.00
ASC _{0-T_{último}}	([ug*hr]/mL)	3.33	6.43
ASC _{0-inf}	([ug*hr]/mL)	3.53	6.64
ASC _{tudo}	([ug*hr]/mL)	3.45	6.61
ASC _{0-inf extrapolado}	%	5.67	3.23
C _{max}	(ug/mL)	0.68	1.31
C _{último}	(ug/mL)	0.0203	0.0306
T _{max}	(hr)	1.50	1.50
T _{1/2}	(hr)	6.83	4.87
K _e	(1/hr)	0.10	0.14

Voluntário 5 - FN190170F



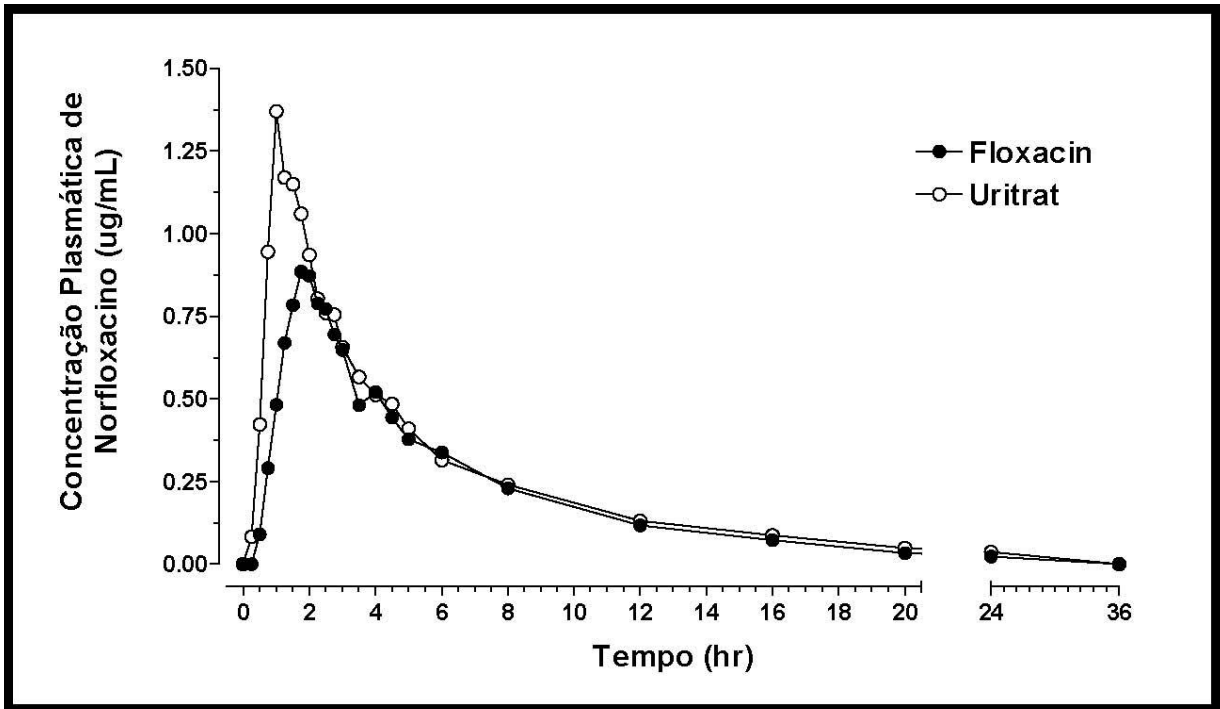
Norfloxacin			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Floxacin	Uritrat
T _{último}	(hr)	36.00	36.00
ASC _{0-T_{último}}	([ug*hr]/mL)	13.76	12.50
ASC _{0-inf}	([ug*hr]/mL)	13.92	12.68
ASC _{tudo}	([ug*hr]/mL)	13.76	12.50
ASC _{0-inf extrapolado}	%	1.12	1.40
C _{max}	(ug/mL)	2.84	3.19
C _{último}	(ug/mL)	0.0157	0.0161
T _{max}	(hr)	2.00	1.52
T _{1/2}	(hr)	6.87	7.64
K _e	(1/hr)	0.10	0.09

Voluntário 6 - CA100280F



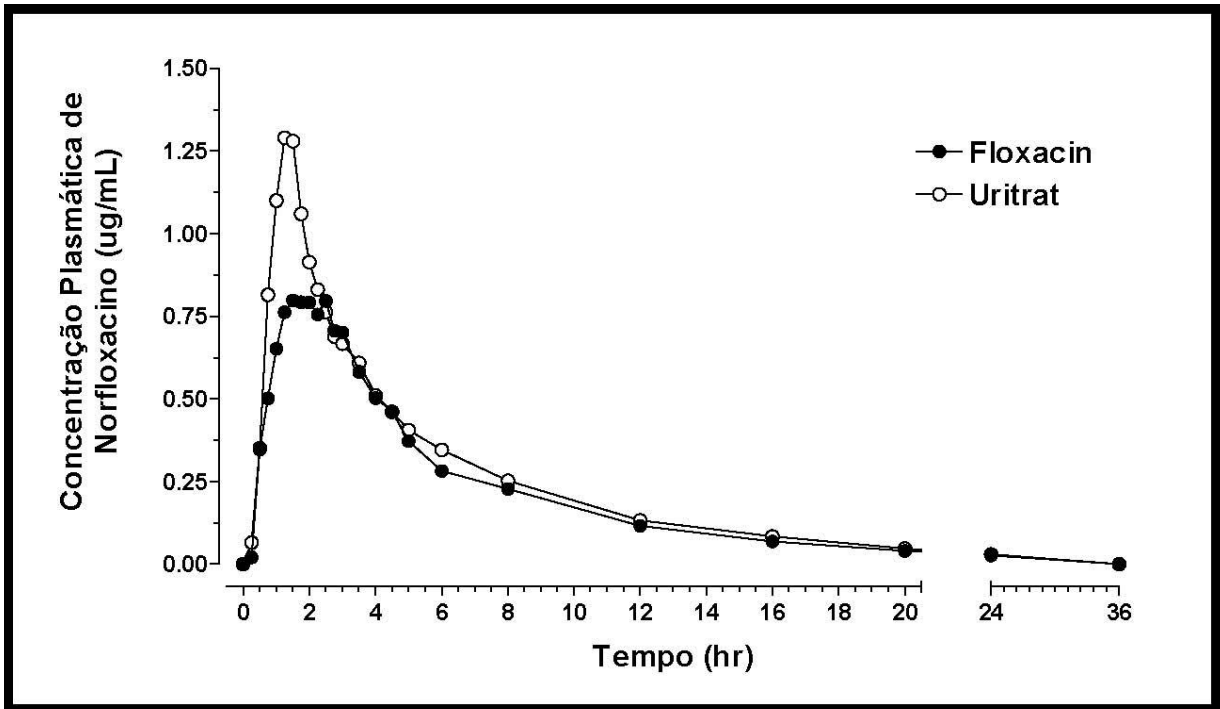
Norfloxacin			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Floxacin	Uritrat
T _{último}	(hr)	36.00	36.00
ASC _{0-T_{último}}	([ug*hr]/mL)	12.55	10.84
ASC _{0-inf}	([ug*hr]/mL)	12.71	10.98
ASC _{tudo}	([ug*hr]/mL)	12.55	10.84
ASC _{0-inf extrapolado}	%	1.24	1.21
C _{max}	(ug/mL)	2.10	1.96
C _{último}	(ug/mL)	0.0174	0.0148
T _{max}	(hr)	2.25	1.25
T _{1/2}	(hr)	6.29	6.20
K _e	(1/hr)	0.11	0.11

Voluntário 7 - CM290379F



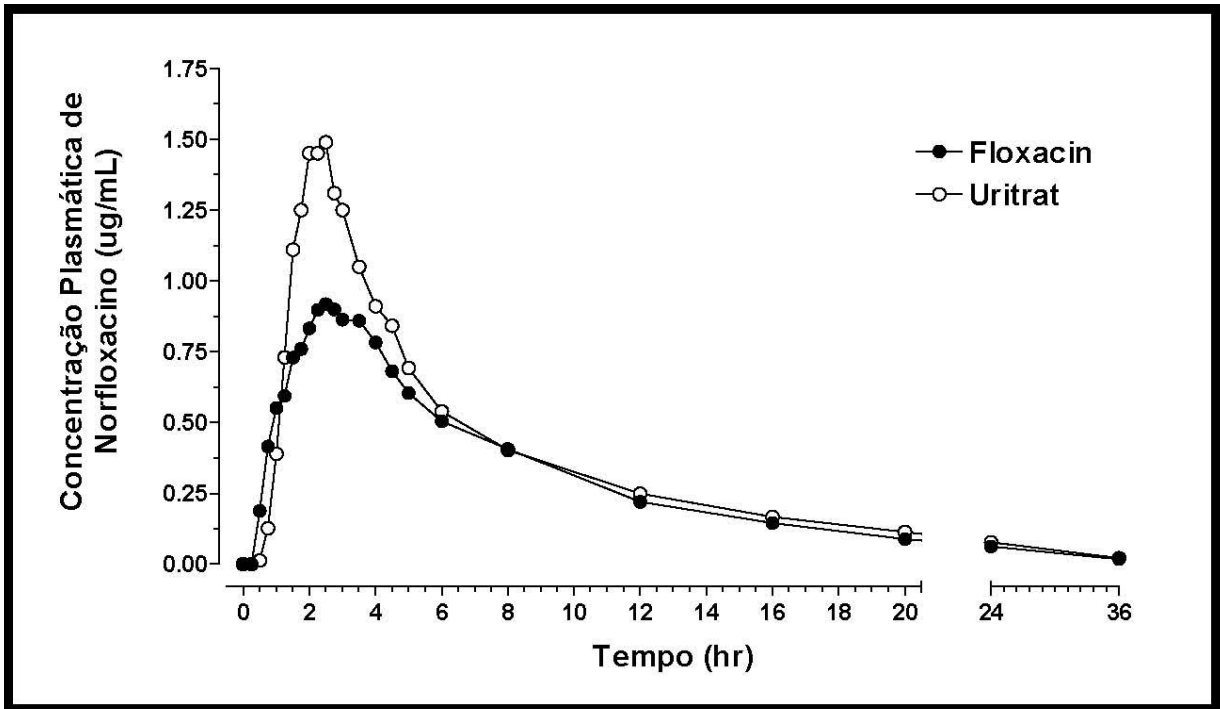
Norfloxacin			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Floxacin	Uritrat
T _{último}	(hr)	24.00	24.00
ASC _{0-T_{último}}	([ug*hr]/mL)	4.98	6.04
ASC _{0-inf}	([ug*hr]/mL)	5.13	6.35
ASC _{tudo}	([ug*hr]/mL)	5.11	6.26
ASC _{0-inf extrapolado}	%	2.95	4.87
C _{max}	(ug/mL)	0.89	1.37
C _{último}	(ug/mL)	0.0232	0.0375
T _{max}	(hr)	1.75	1.00
T _{1/2}	(hr)	4.52	5.71
K _e	(1/hr)	0.15	0.12

Voluntário 8 - AF231169M



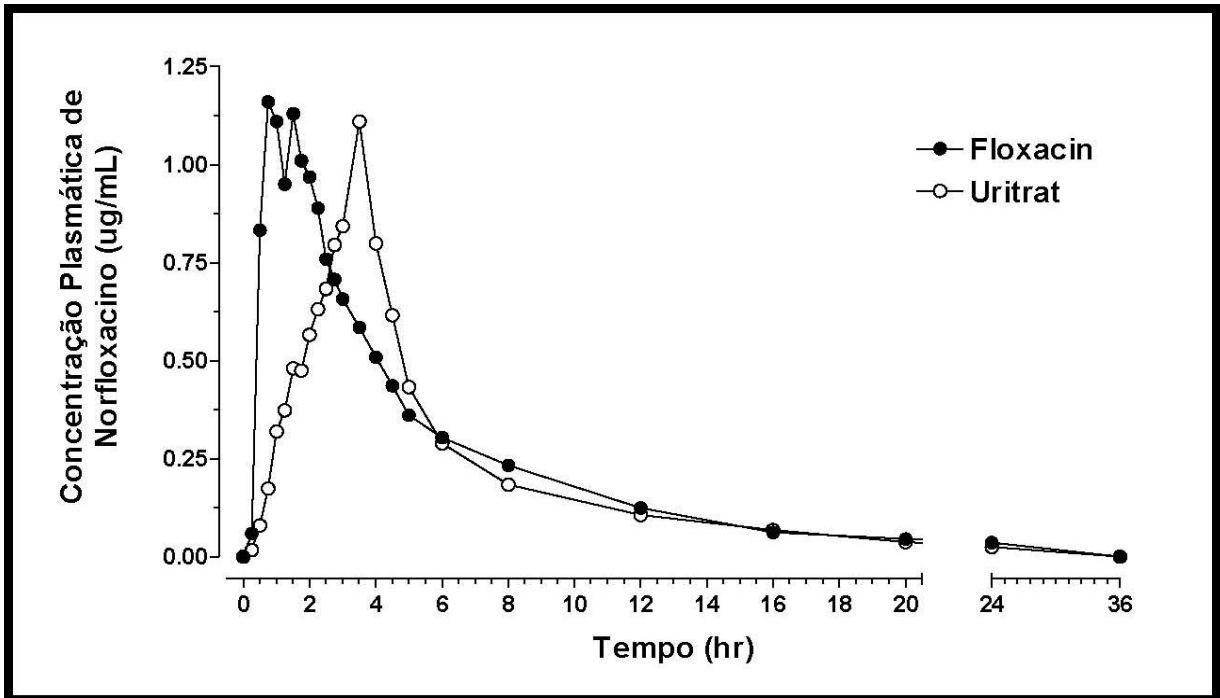
Norfloxacin			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Floxacin	Uritrat
T _{último}	(hr)	24.00	24.00
ASC _{0-T_{último}}	([ug*hr]/mL)	5.11	6.03
ASC _{0-inf}	([ug*hr]/mL)	5.33	6.27
ASC _{tudo}	([ug*hr]/mL)	5.27	6.21
ASC _{0-inf extrapolado}	%	4.10	3.84
C _{max}	(ug/mL)	0.80	1.29
C _{último}	(ug/mL)	0.0269	0.0302
T _{max}	(hr)	1.50	1.25
T _{1/2}	(hr)	5.63	5.53
K _e	(1/hr)	0.12	0.13

Voluntário 9 - MA130787M



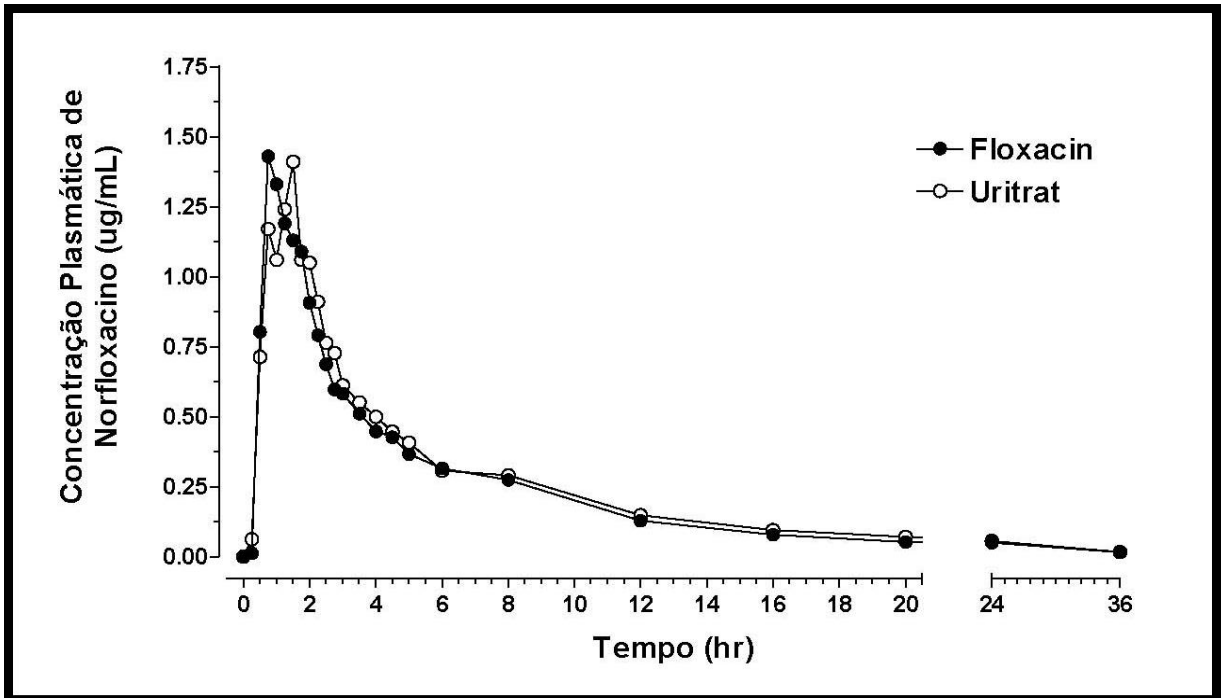
Norfloxacin			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Floxacin	Uritrat
T _{último}	(hr)	36.00	36.00
ASC _{0-T_{último}}	([ug*hr]/mL)	8.05	9.58
ASC _{0-inf}	([ug*hr]/mL)	8.24	9.79
ASC _{tudo}	([ug*hr]/mL)	8.05	9.58
ASC _{0-inf extrapolado}	%	2.29	2.16
C _{max}	(ug/mL)	0.92	1.49
C _{último}	(ug/mL)	0.0186	0.0219
T _{max}	(hr)	2.50	2.50
T _{1/2}	(hr)	7.03	6.69
K _e	(1/hr)	0.10	0.10

Voluntário 10 – FS181168M



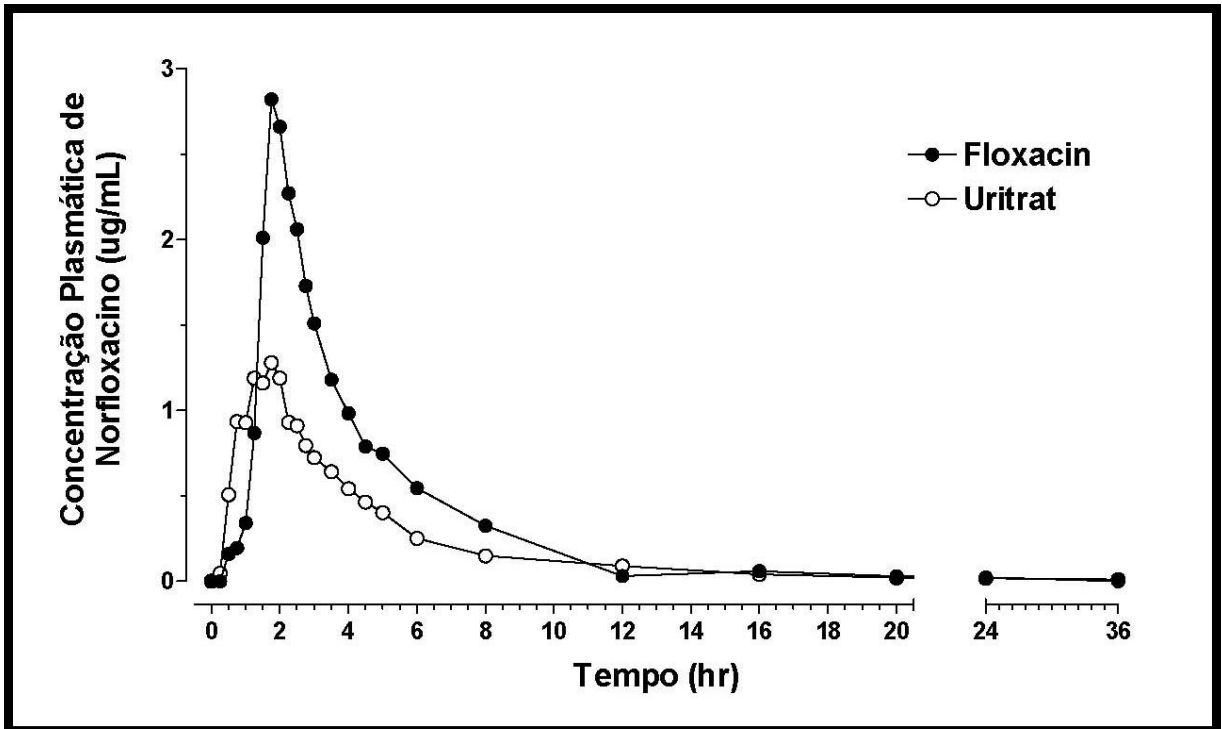
Norfloxacin			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Floxacin	Uritrat
T _{último}	(hr)	24.00	24.00
ASC _{0-T_{último}}	([ug*hr]/mL)	5.83	4.94
ASC _{0-inf}	([ug*hr]/mL)	6.39	5.14
ASC _{tudo}	([ug*hr]/mL)	6.05	5.09
ASC _{0-inf extrapolado}	%	8.69	3.89
C _{max}	(ug/mL)	1.16	1.11
C _{último}	(ug/mL)	0.0366	0.0251
T _{max}	(hr)	0.75	3.50
T _{1/2}	(hr)	10.52	5.52
K _e	(1/hr)	0.07	0.13

Voluntário 11 – TS160985M



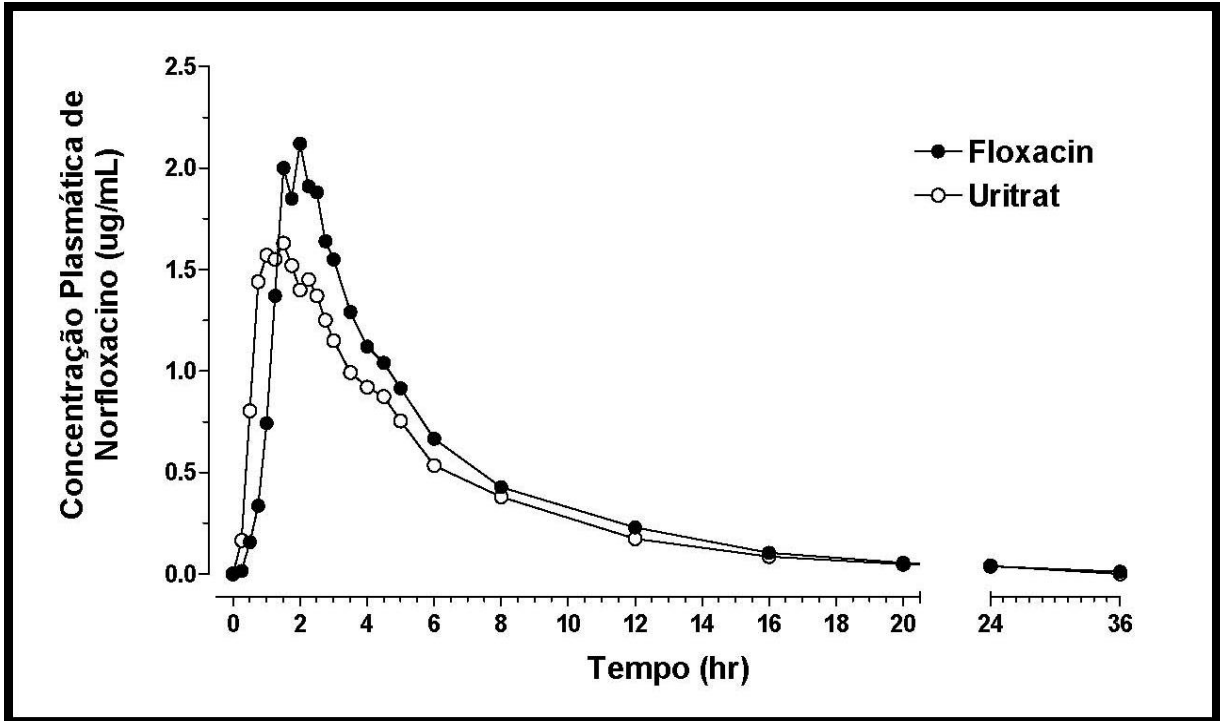
Norfloxacin			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Floxacin	Uritrat
T _{último}	(hr)	36.00	36.00
ASC _{0-T_{último}}	([ug*hr]/mL)	6.52	6.98
ASC _{0-inf}	([ug*hr]/mL)	6.73	7.17
ASC _{tudo}	([ug*hr]/mL)	6.52	6.98
ASC _{0-inf extrapolado}	%	3.03	2.69
C _{max}	(ug/mL)	1.43	1.41
C _{último}	(ug/mL)	0.0166	0.017
T _{max}	(hr)	0.75	1.50
T _{1/2}	(hr)	8.52	7.87
K _e	(1/hr)	0.08	0.09

Voluntário 12 – DS1040784F



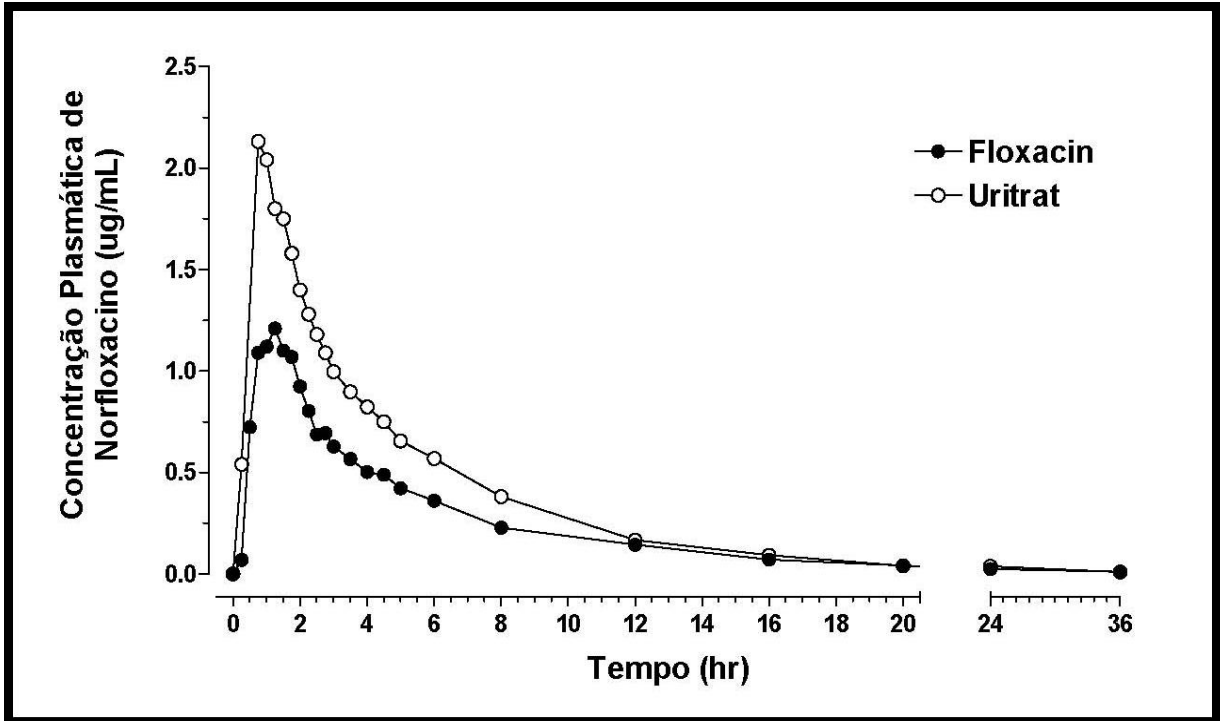
Norfloxacin			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Floxacin	Uritrat
T _{último}	(hr)	24.00	36.00
ASC _{0-T_{último}}	([ug*hr]/mL)	8.70	5.50
ASC _{0-inf}	([ug*hr]/mL)	8.80	5.72
ASC _{tudo}	([ug*hr]/mL)	8.85	5.50
ASC _{0-inf extrapolado}	%	1.12	3.77
C _{max}	(ug/mL)	2.82	1.28
C _{último}	(ug/mL)	0.0231	0.01
T _{max}	(hr)	1.75	1.75
T _{1/2}	(hr)	2.96	14.94
K _e	(1/hr)	0.23	0.05

Voluntário 13 – NM121184F



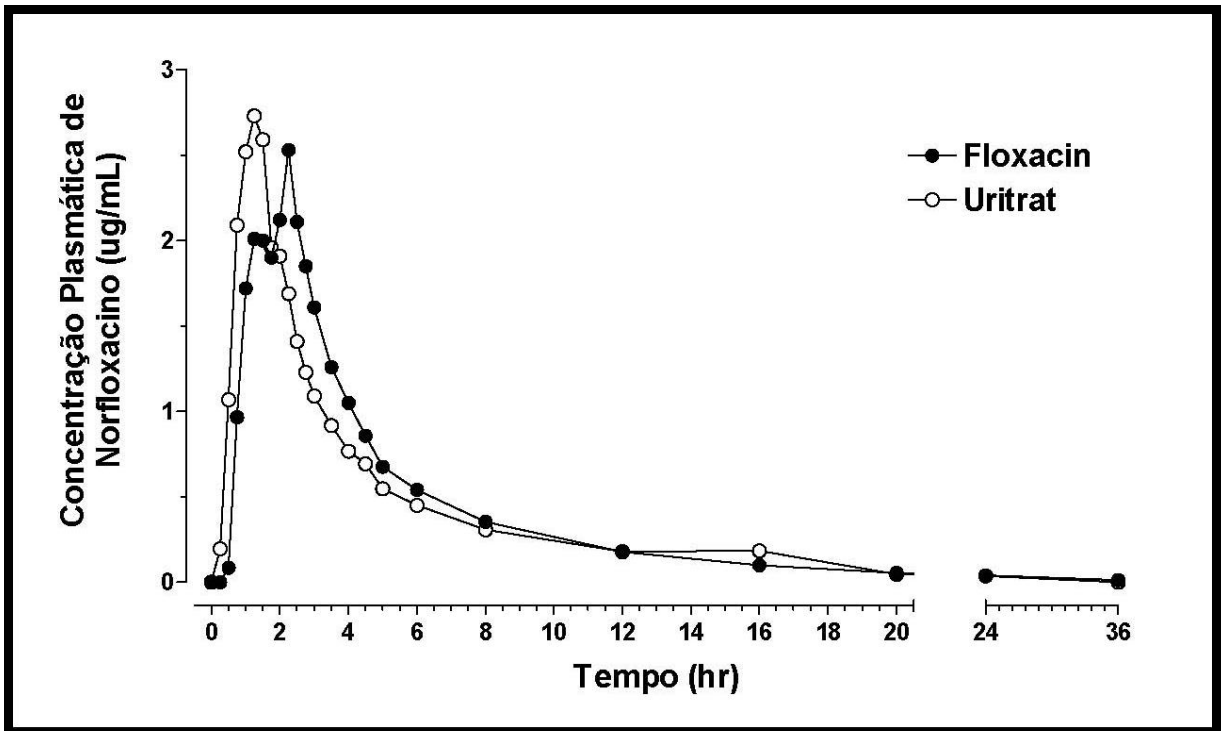
Norfloxacin			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Floxacin	Uritrat
T _{último}	(hr)	36.00	24.00
ASC _{0-T_{último}}	([ug*hr]/mL)	10.72	9.16
ASC _{0-inf}	([ug*hr]/mL)	10.87	9.38
ASC _{tudo}	([ug*hr]/mL)	10.72	9.40
ASC _{0-inf extrapolado}	%	1.43	2.33
C _{max}	(ug/mL)	2.12	1.63
C _{último}	(ug/mL)	0.0136	0.0391
T _{max}	(hr)	2.00	1.50
T _{1/2}	(hr)	7.94	3.87
K _e	(1/hr)	0.09	0.18

Voluntário 15 – MM061185F



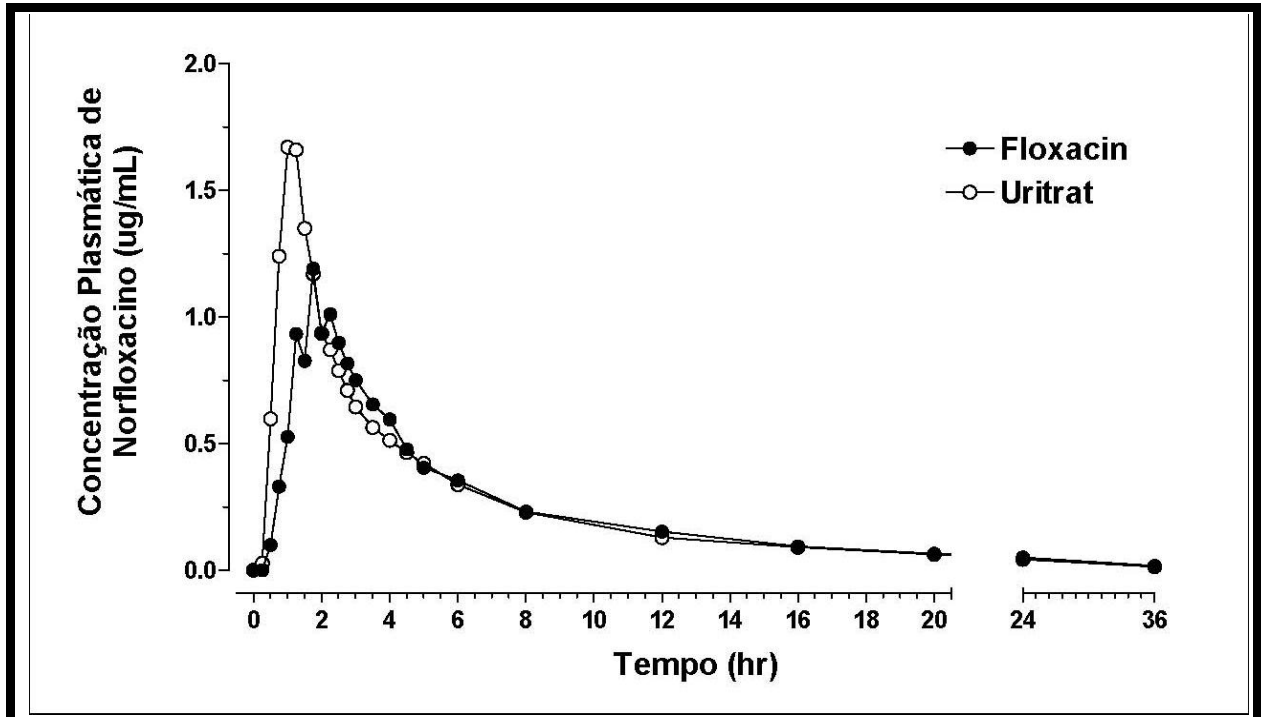
Norfloxacin			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Floxacin	Uritrat
T _{último}	(hr)	36.00	36.00
ASC _{0-T_{último}}	([ug*hr]/mL)	6.23	9.70
ASC _{0-inf}	([ug*hr]/mL)	6.31	9.77
ASC _{tudo}	([ug*hr]/mL)	6.23	9.70
ASC _{0-inf extrapolado}	%	1.35	0.71
C _{max}	(ug/mL)	1.21	2.13
C _{último}	(ug/mL)	0.0114	0.0105
T _{max}	(hr)	1.25	0.75
T _{1/2}	(hr)	5.19	4.60
K _e	(1/hr)	0.13	0.15

Voluntário 16 – AS241175F



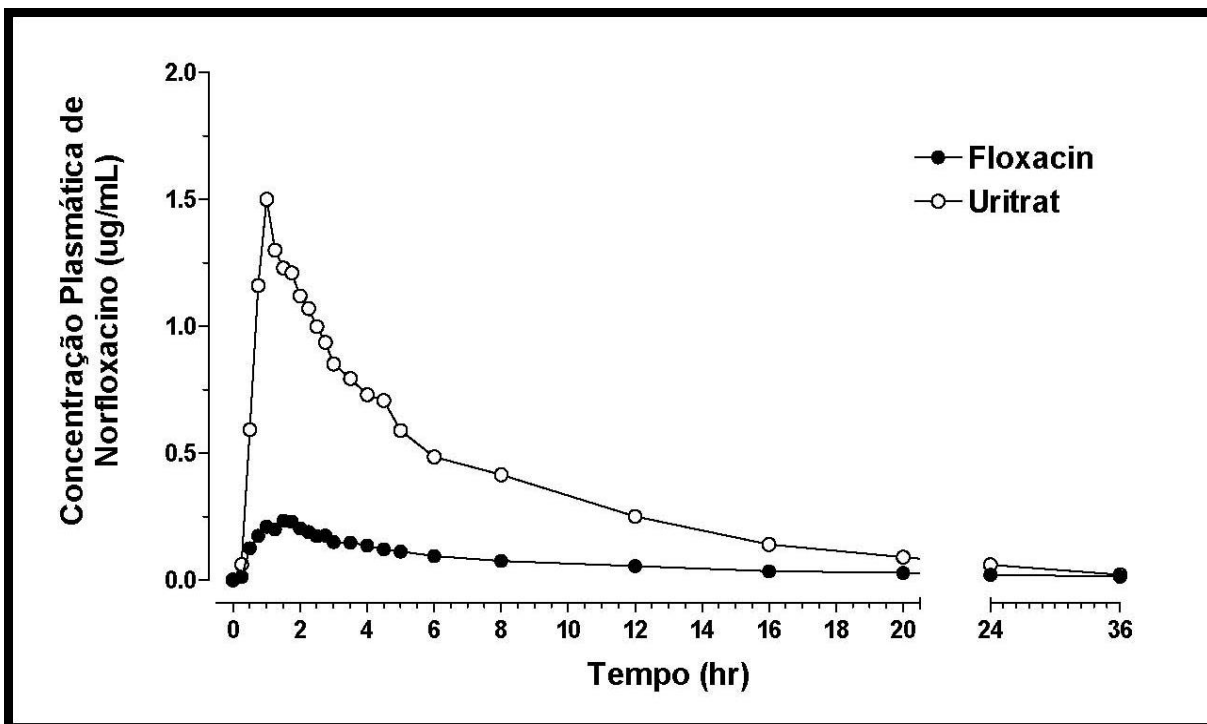
Norfloxacin			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Floxacin	Uritrat
T _{último}	(hr)	36.00	24.00
ASC _{0-T_{último}}	([ug*hr]/mL)	10.63	10.18
ASC _{0-inf}	([ug*hr]/mL)	10.77	10.42
ASC _{tudo}	([ug*hr]/mL)	10.63	10.40
ASC _{0-inf extrapolado}	%	1.32	2.33
C _{max}	(ug/mL)	2.53	2.73
C _{último}	(ug/mL)	0.013	0.0374
T _{max}	(hr)	2.25	1.25
T _{1/2}	(hr)	7.58	4.51
K _e	(1/hr)	0.09	0.15

Voluntário 17 – AF070779M



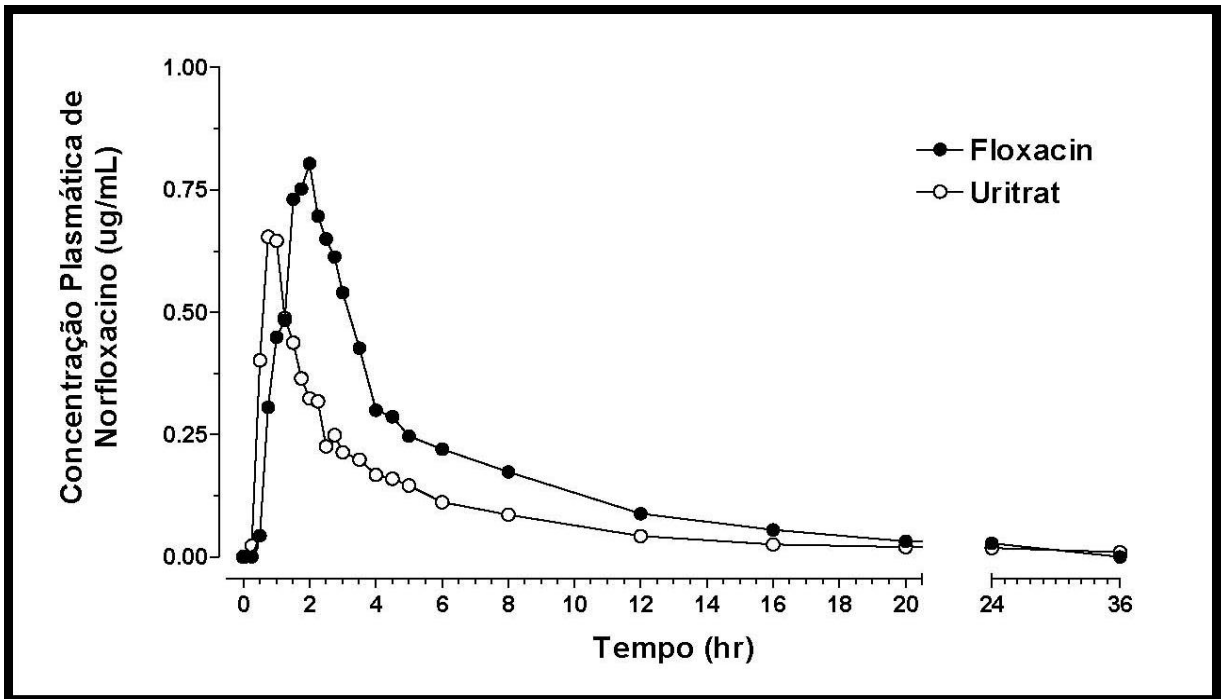
Norfloxacin			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Floxacin	Uritrat
T _{último}	(hr)	36.10	36.00
ASC _{0-T_{último}}	([ug*hr]/mL)	6.33	6.85
ASC _{0-inf}	([ug*hr]/mL)	6.54	7.01
ASC _{tudo}	([ug*hr]/mL)	6.33	6.85
ASC _{0-inf extrapolado}	%	3.22	2.30
C _{max}	(ug/mL)	1.19	1.67
C _{último}	(ug/mL)	0.0175	0.0146
T _{max}	(hr)	1.75	1.00
T _{1/2}	(hr)	8.33	7.65
K _e	(1/hr)	0.08	0.09

Voluntário 18 – AM270387M



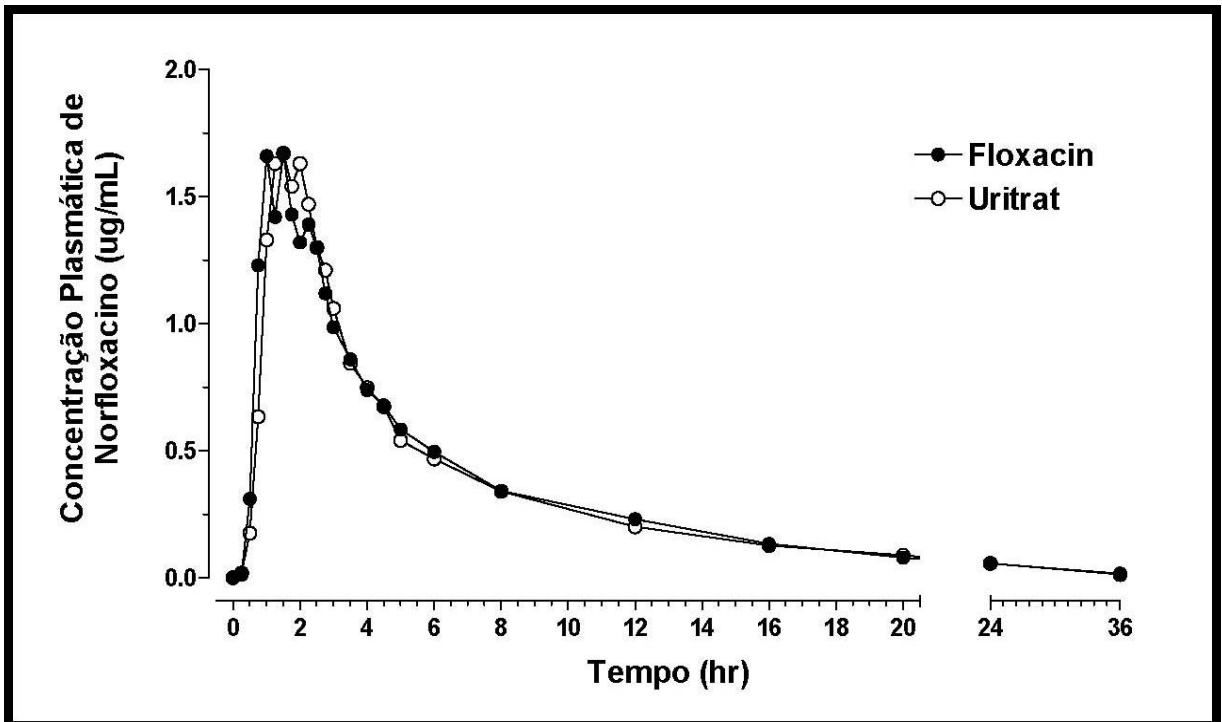
Norfloxacin			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Floxacin	Uritrat
T _{último}	(hr)	36.00	36.20
ASC _{0-T_{último}}	([ug*hr]/mL)	1.91	9.18
ASC _{0-inf}	([ug*hr]/mL)	2.17	9.40
ASC _{tudo}	([ug*hr]/mL)	1.91	9.18
ASC _{0-inf extrapolado}	%	12.26	2.36
C _{max}	(ug/mL)	0.23	1.50
C _{último}	(ug/mL)	0.013	0.0203
T _{max}	(hr)	1.50	1.00
T _{1/2}	(hr)	14.21	7.59
K _e	(1/hr)	0.05	0.09

Voluntário 19 – ES161085M



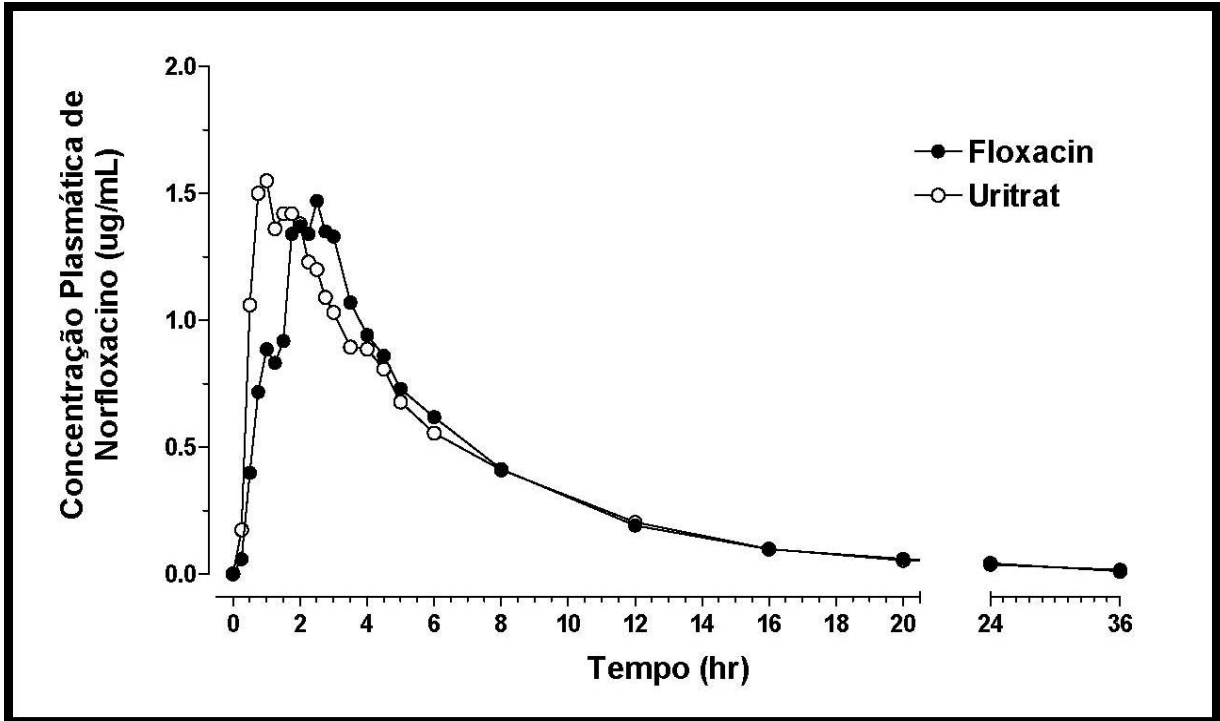
Norfloxacin			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Floxacin	Uritrat
T _{último}	(hr)	24.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ug*hr]/mL)	3.89	2.48
ASC _{0-inf}	([ug*hr]/mL)	4.11	2.70
ASC _{tudo}	([ug*hr]/mL)	4.06	2.48
ASC _{0-inf extrapolado}	%	5.37	8.11
C _{max}	(ug/mL)	0.80	0.65
C _{último}	(ug/mL)	0.028	0.0101
T _{max}	(hr)	2.00	0.75
T _{1/2}	(hr)	5.47	15.01
K _e	(1/hr)	0.13	0.05

Voluntário 20 – JG230385M



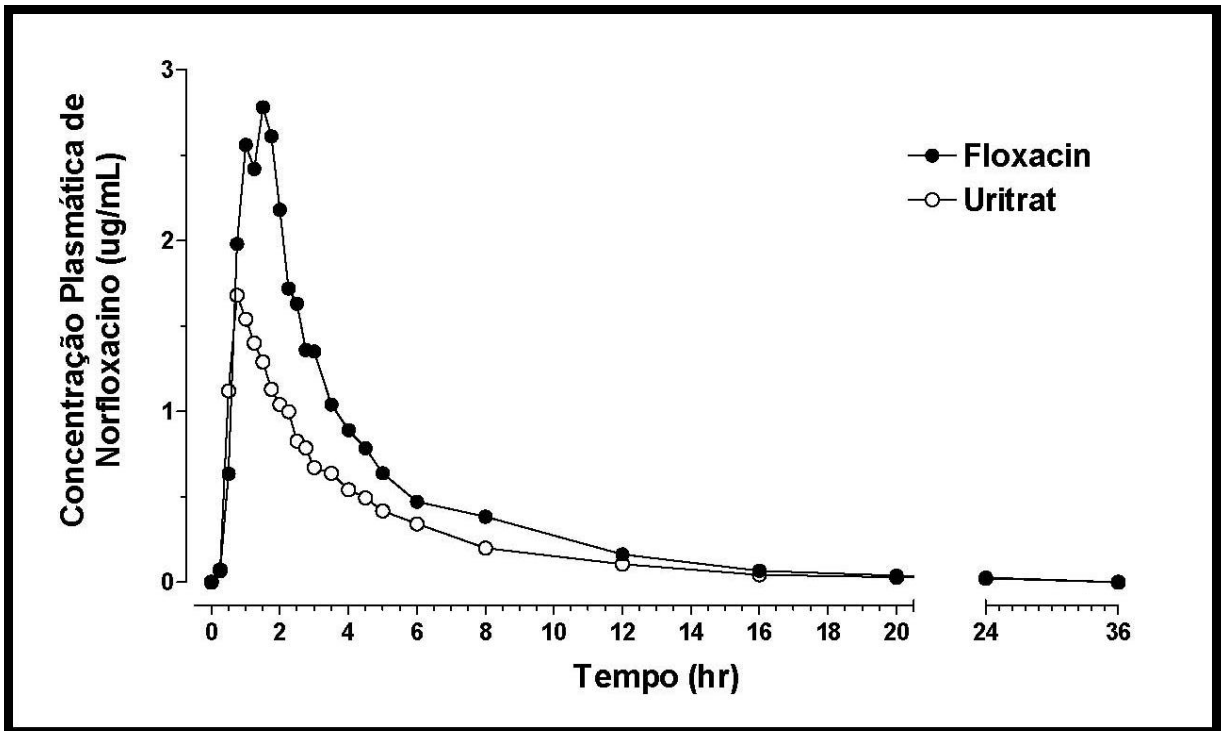
Norfloxacin			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Floxacin	Uritrat
T _{último}	(hr)	36.02	36.00
ASC _{0-T_{último}}	([ug*hr]/mL)	9.25	9.01
ASC _{0-inf}	([ug*hr]/mL)	9.41	9.12
ASC _{tudo}	([ug*hr]/mL)	9.25	9.01
ASC _{0-inf extrapolado}	%	1.71	1.18
C _{max}	(ug/mL)	1.67	1.67
C _{último}	(ug/mL)	0.0161	0.013
T _{max}	(hr)	1.50	1.50
T _{1/2}	(hr)	6.91	5.74
K _e	(1/hr)	0.10	0.12

Voluntário 21 – AL220586F



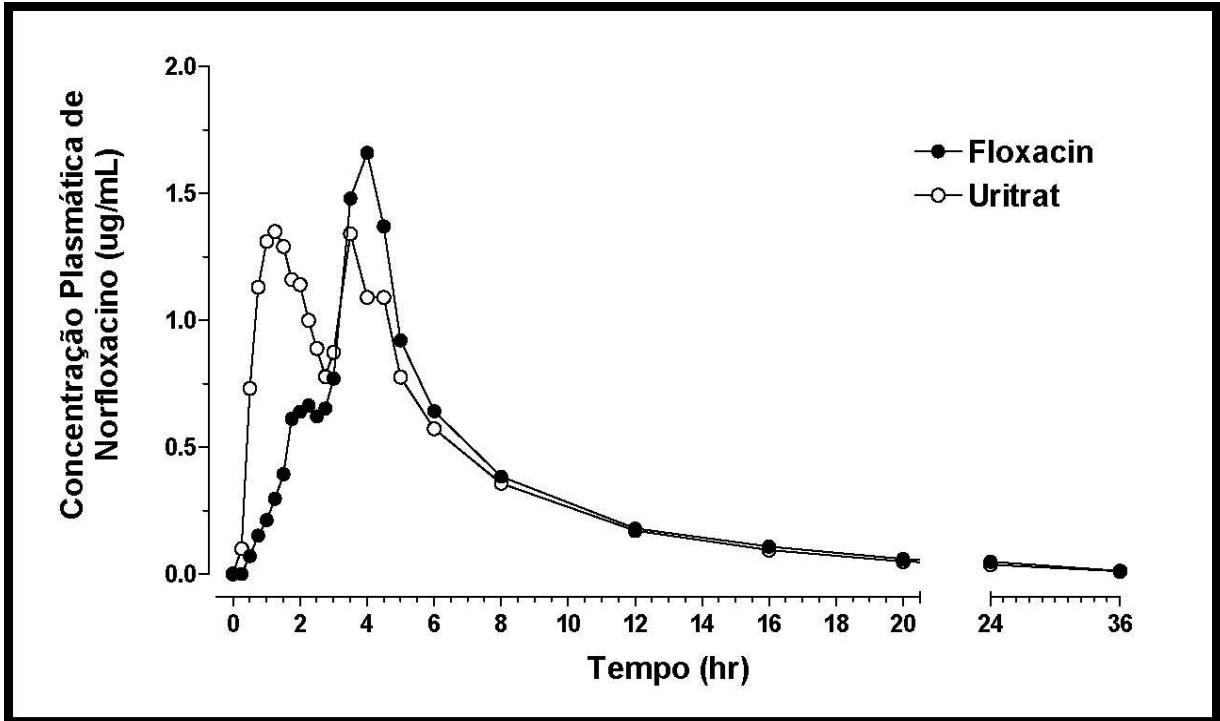
Norfloxacin			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Floxacin	Uritrat
T _{último}	(hr)	36.00	36.63
ASC _{0-Túltimo}	([ug*hr]/mL)	9.11	9.45
ASC _{0-inf}	([ug*hr]/mL)	9.30	9.57
ASC _{tudo}	([ug*hr]/mL)	9.11	9.45
ASC _{0-inf extrapolado}	%	2.03	1.29
C _{max}	(ug/mL)	1.47	1.55
C _{último}	(ug/mL)	0.0164	0.0117
T _{max}	(hr)	2.50	1.00
T _{1/2}	(hr)	7.98	7.34
K _e	(1/hr)	0.09	0.09

Voluntário 22 – KA080384F



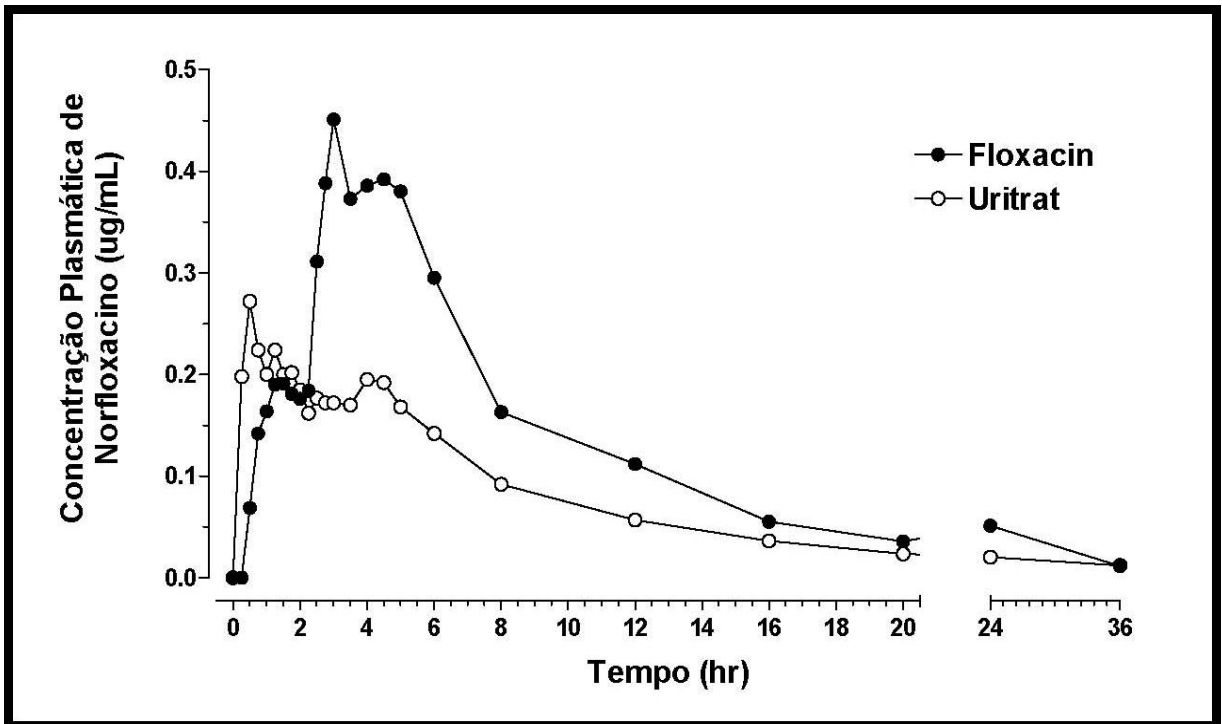
Norfloxacin			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Floxacin	Uritrat
T _{último}	(hr)	24.00	24.00
ASC _{0-T_{último}}	([ug*hr]/mL)	10.33	6.25
ASC _{0-inf}	([ug*hr]/mL)	10.48	6.38
ASC _{tudo}	([ug*hr]/mL)	10.50	6.39
ASC _{0-inf extrapolado}	%	1.48	2.01
C _{max}	(ug/mL)	2.78	1.68
C _{último}	(ug/mL)	0.0282	0.0228
T _{max}	(hr)	1.50	0.75
T _{1/2}	(hr)	3.81	3.91
K _e	(1/hr)	0.18	0.18

Voluntário 23 – NS051084F



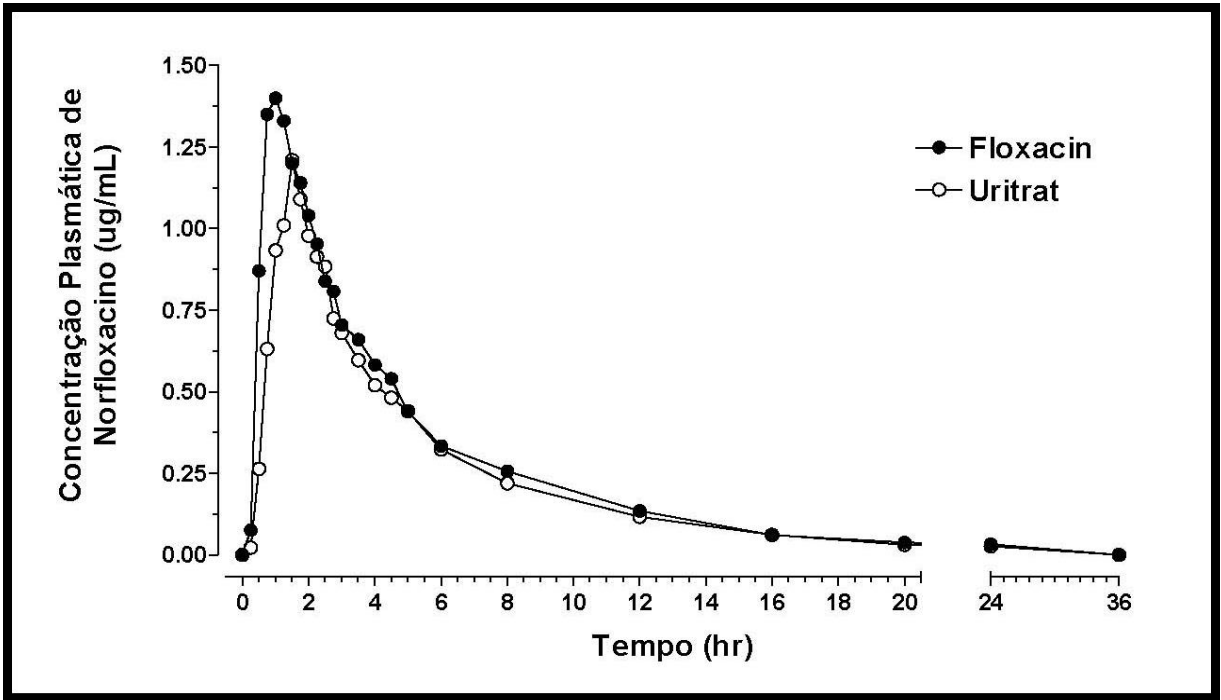
Norfloxacin			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Floxacin	Uritrat
T _{último}	(hr)	36.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ug*hr]/mL)	8.27	8.94
ASC _{0-inf}	([ug*hr]/mL)	8.38	9.05
ASC _{tudo}	([ug*hr]/mL)	8.27	8.94
ASC _{0-inf extrapolado}	%	1.30	1.21
C _{max}	(ug/mL)	1.66	1.35
C _{último}	(ug/mL)	0.012	0.0107
T _{max}	(hr)	4.00	1.25
T _{1/2}	(hr)	6.28	7.11
K _e	(1/hr)	0.11	0.10

Voluntário 24 – JS221187M



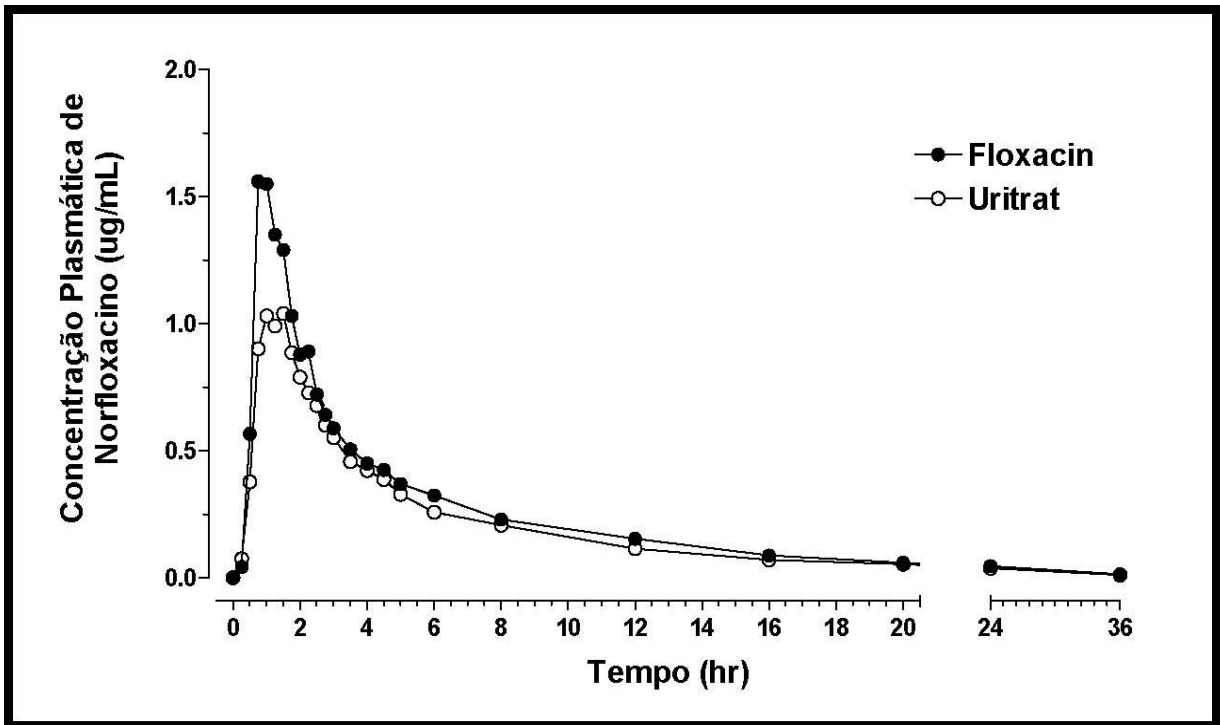
Norfloxacin			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Floxacin	Uritrat
T _{último}	(hr)	36.00	36.00
ASC _{0-T_{último}}	([ug*hr]/mL)	3.75	2.22
ASC _{0-inf}	([ug*hr]/mL)	3.85	2.50
ASC _{tudo}	([ug*hr]/mL)	3.75	2.22
ASC _{0-inf extrapolado}	%	2.65	11.44
C _{max}	(ug/mL)	0.45	0.27
C _{último}	(ug/mL)	0.0116	0.0121
T _{max}	(hr)	3.00	0.50
T _{1/2}	(hr)	6.11	16.40
K _e	(1/hr)	0.11	0.04

Voluntário 25 – JS300365M



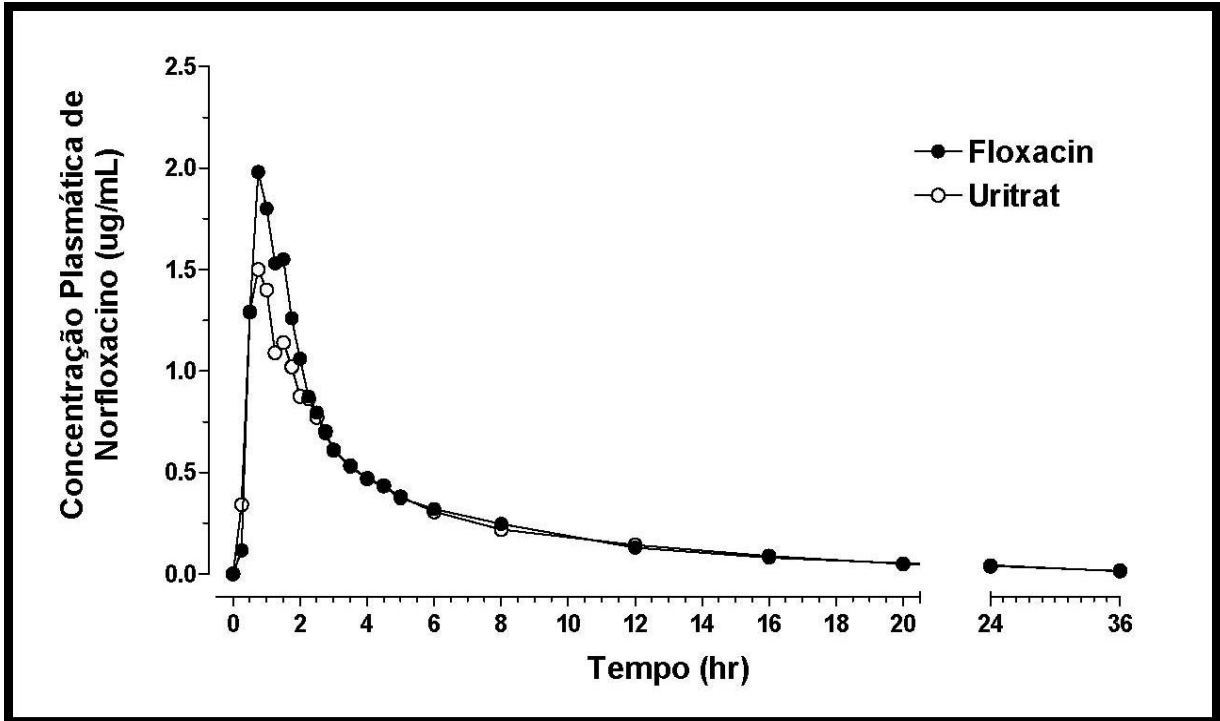
Norfloxacin			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Floxacin	Uritrat
T _{último}	(hr)	24.00	24.00
ASC _{0-Túltimo}	([ug*hr]/mL)	6.52	5.59
ASC _{0-inf}	([ug*hr]/mL)	6.72	5.75
ASC _{tudo}	([ug*hr]/mL)	6.72	5.75
ASC _{0-inf extrapolado}	%	3.10	2.83
C _{max}	(ug/mL)	1.40	1.21
C _{último}	(ug/mL)	0.0334	0.0267
T _{max}	(hr)	1.00	1.50
T _{1/2}	(hr)	4.32	4.23
K _e	(1/hr)	0.16	0.16

Voluntário 26 – AN230286M



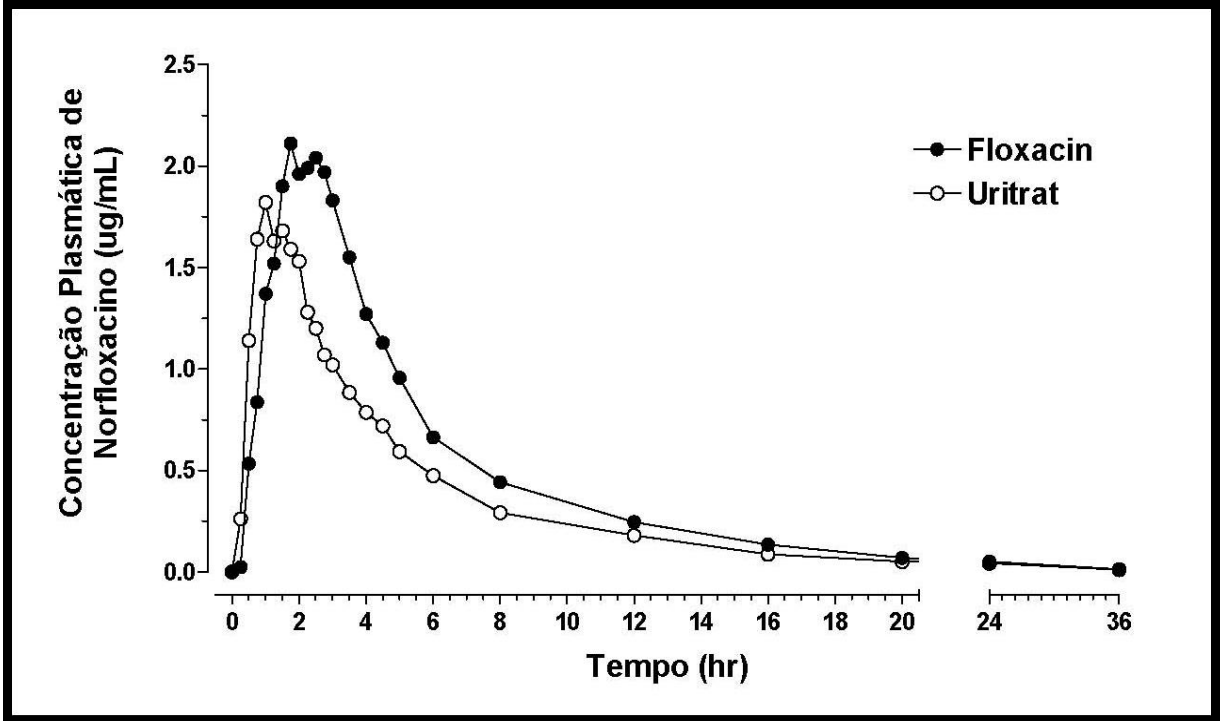
Norfloxacin			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Floxacin	Uritrat
T _{último}	(hr)	36.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ug*hr]/mL)	6.66	5.45
ASC _{0-inf}	([ug*hr]/mL)	6.82	5.57
ASC _{tudo}	([ug*hr]/mL)	6.66	5.45
ASC _{0-inf extrapolado}	%	2.39	2.16
C _{max}	(ug/mL)	1.56	1.04
C _{último}	(ug/mL)	0.0145	0.0116
T _{max}	(hr)	0.75	1.50
T _{1/2}	(hr)	7.77	7.20
K _e	(1/hr)	0.09	0.10

Voluntário 27 – MC110781



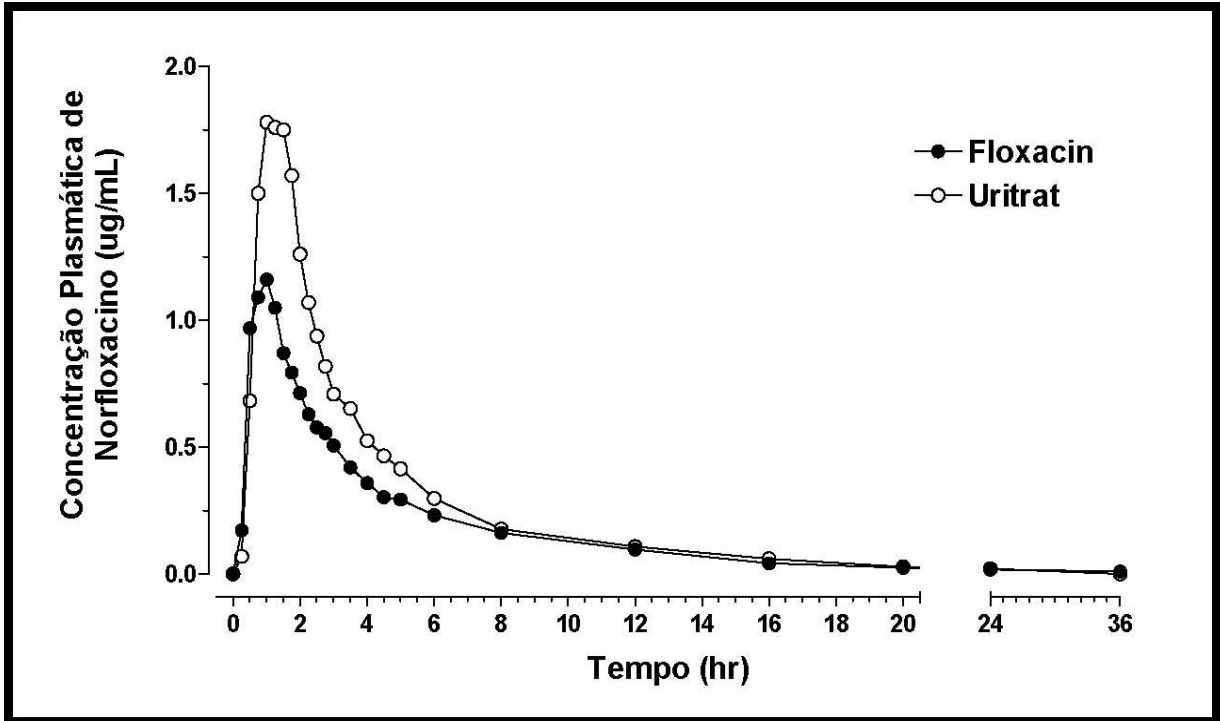
Norfloxacin			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Floxacin	Uritrat
T _{último}	(hr)	36.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ug*hr]/mL)	7.17	6.61
ASC _{0-inf}	([ug*hr]/mL)	7.31	6.80
ASC _{tudo}	([ug*hr]/mL)	7.17	6.61
ASC _{0-inf extrapolado}	%	2.01	2.84
C _{max}	(ug/mL)	1.98	1.50
C _{último}	(ug/mL)	0.0135	0.0148
T _{max}	(hr)	0.75	0.75
T _{1/2}	(hr)	7.55	9.06
K _e	(1/hr)	0.09	0.08

Voluntário 28 – AE010180F



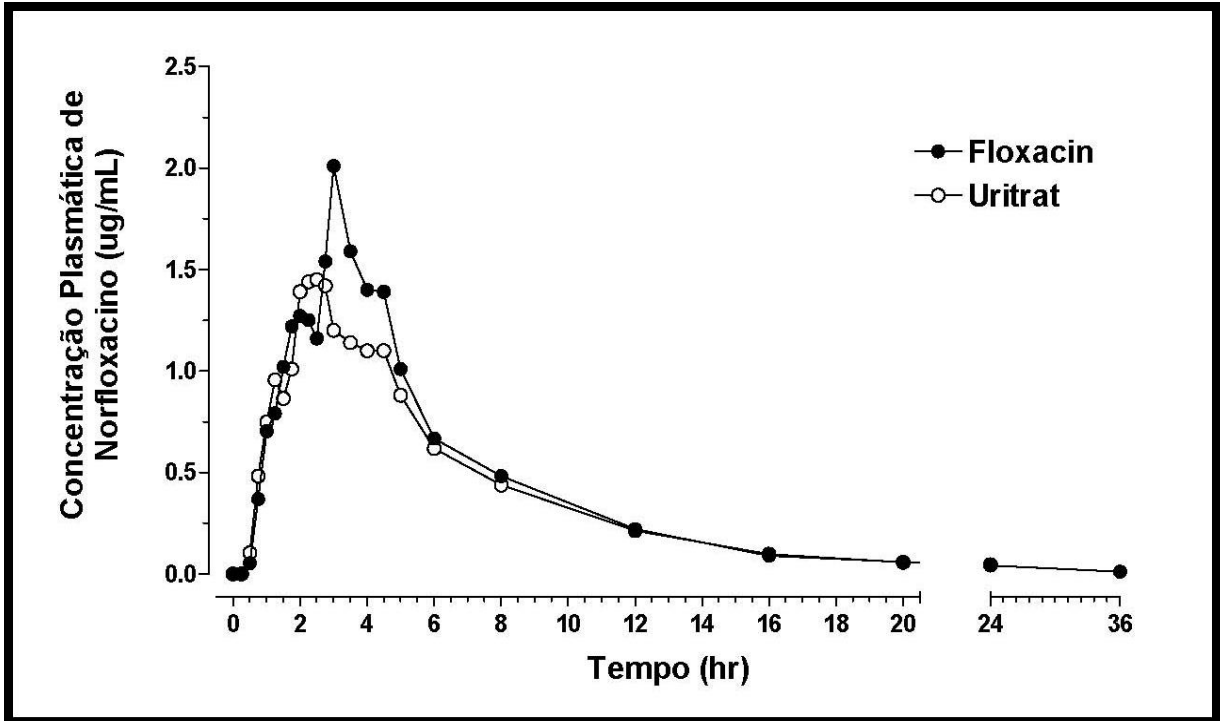
Norfloxacin			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Floxacin	Uritrat
T _{último}	(hr)	36.00	36.58
ASC _{0-T_{último}}	([ug*hr]/mL)	12.06	9.03
ASC _{0-inf}	([ug*hr]/mL)	12.19	9.15
ASC _{tudo}	([ug*hr]/mL)	12.06	9.03
ASC _{0-inf extrapolado}	%	1.11	1.31
C _{max}	(ug/mL)	2.11	1.82
C _{último}	(ug/mL)	0.0139	0.0115
T _{max}	(hr)	1.75	1.00
T _{1/2}	(hr)	6.75	7.21
K _e	(1/hr)	0.10	0.10

Voluntário 29 – GN110482F



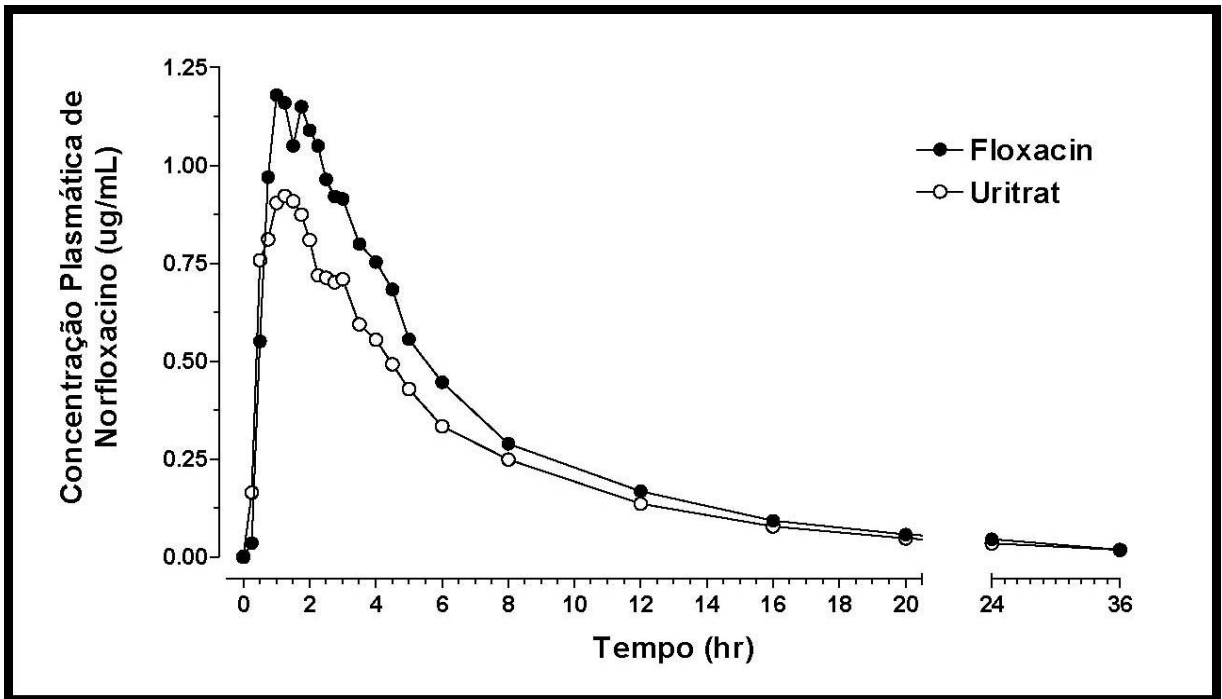
Norfloxacin			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Floxacin	Uritrat
T _{último}	(hr)	36.00	24.00
ASC _{0-Túltimo}	([ug*hr]/mL)	4.76	6.51
ASC _{0-inf}	([ug*hr]/mL)	4.83	6.65
ASC _{tudo}	([ug*hr]/mL)	4.76	6.63
ASC _{0-inf extrapolado}	%	1.56	2.19
C _{max}	(ug/mL)	1.16	1.78
C _{último}	(ug/mL)	0.0102	0.0205
T _{max}	(hr)	1.00	1.00
T _{1/2}	(hr)	5.13	4.92
K _e	(1/hr)	0.14	0.14

Voluntário 30 – LB171083F



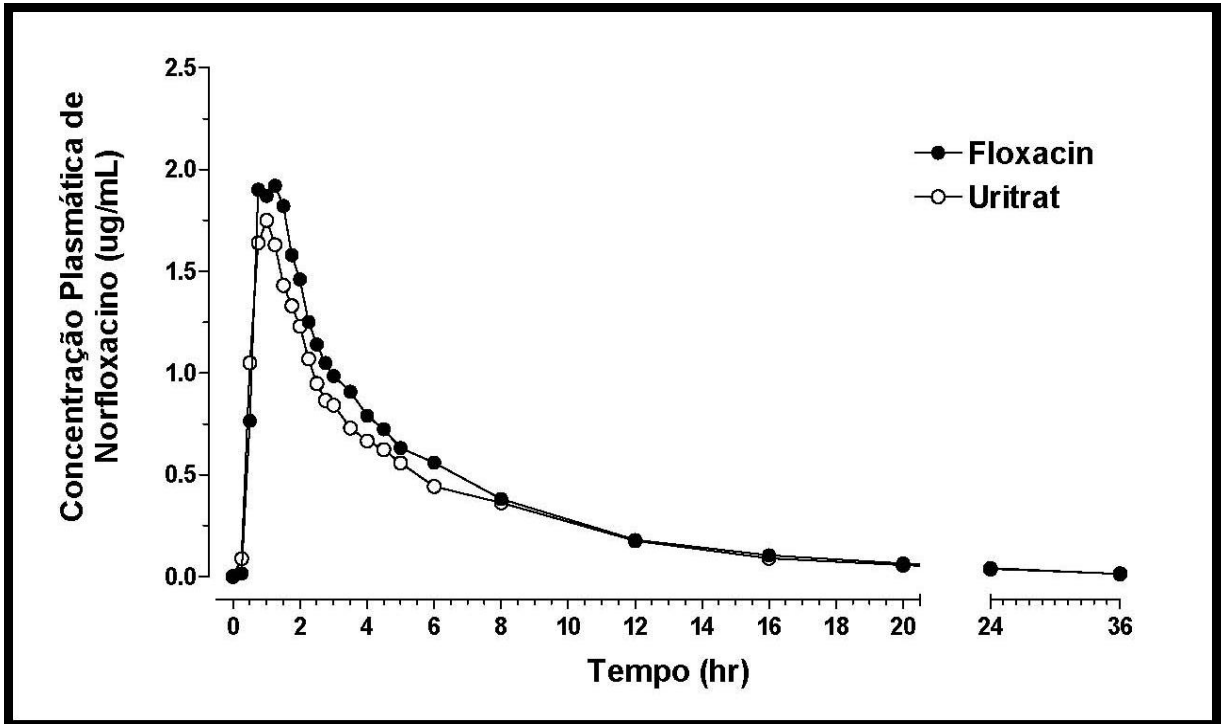
Norfloxacin			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Floxacin	Uritrat
T _{último}	(hr)	36.02	24.00
ASC _{0-Túltimo}	([ug*hr]/mL)	10.39	9.06
ASC _{0-inf}	([ug*hr]/mL)	10.50	9.32
ASC _{tudo}	([ug*hr]/mL)	10.39	9.06
ASC _{0-inf extrapolado}	%	1.04	2.82
C _{max}	(ug/mL)	2.01	1.45
C _{último}	(ug/mL)	0.0113	0.0456
T _{max}	(hr)	3.00	2.50
T _{1/2}	(hr)	6.68	4.00
K _e	(1/hr)	0.10	0.17

Voluntário 31 – MM110566F



Norfloxacin			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Floxacin	Uritrat
T _{último}	(hr)	36.00	36.00
ASC _{0-T_{último}}	([ug*hr]/mL)	7.69	6.17
ASC _{0-inf}	([ug*hr]/mL)	7.95	6.48
ASC _{tudo}	([ug*hr]/mL)	7.69	6.17
ASC _{0-inf extrapolado}	%	3.24	4.88
C _{max}	(ug/mL)	1.18	0.92
C _{último}	(ug/mL)	0.0185	0.0184
T _{max}	(hr)	1.00	1.25
T _{1/2}	(hr)	9.64	11.92
K _e	(1/hr)	0.07	0.06

Voluntário 32 – LS190476F



Norfloxacin			
Parâmetros Farmacocinéticos	Unidade	Floxacin	Uritrat
T _{último}	(hr)	36.00	36.00
ASC _{0-Túltimo}	([ug*hr]/mL)	9.55	8.43
ASC _{0-inf}	([ug*hr]/mL)	9.69	8.58
ASC _{tudo}	([ug*hr]/mL)	9.55	8.43
ASC _{0-inf extrapolado}	%	1.39	1.75
C _{max}	(ug/mL)	1.92	1.75
C _{último}	(ug/mL)	0.0133	0.0134
T _{max}	(hr)	1.25	1.00
T _{1/2}	(hr)	7.03	7.77
K _e	(1/hr)	0.10	0.09

APÊNDICE-H: APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Universidade Federal do Ceará
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. Nº 734/07

Fortaleza, 24 de agosto de 2007

Protocolo COMEPE nº 203/07

Pesquisador responsável: Maria Elisabete Amaral de Moraes

Dept./Serviço: Unidade de Farmacologia Clínica/ UFC

Título do Projeto: "Estudo de biodisponibilidade comparativa de uma formulação de teste (uritrat [norfloxacino] - comprimido revestido - 400mg; Libbs Farmacêutica Ltda) versus uma formulação de Referência (Floxacin [norfloxacino] - comprimido revestido - 400mg; Merck Sharp & Dohme) em voluntários sadios de ambos os sexos"

Levamos ao conhecimento de V.S^a. que o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará - COMEPE, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde, Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 e complementares, aprovou o projeto supracitado na reunião do dia 23 de agosto de 2007.

Outrossim, informamos, que o pesquisador deverá se comprometer a enviar o relatório final do referido projeto.

Atenciosamente,

Mirian Parente Monteiro

Dra. Mirian Parente Monteiro
Coordenadora Adjunta do Comitê
de Ética em Pesquisa
COMEPE/UFC