

Luiz V. Décourt
 Sílvia Regina Cavani Jorge Santos
 Rachel Snitcowsky
 Fulvio Pileggi
 Helena Tsuzuki
 Ana Maria de Araujo Abreu
 Sílvio Zalc

NÍVEIS SÉRIOS DA PENICILINA G BENZATINA APÓS ADMINISTRAÇÃO INTRAMUSCULAR

Foi realizado estudo farmacocinético da penicilina G benzatina, após injeção intra-muscular em adultos normais, utilizando-se a técnica microbiológica da penicilina residual. O método mostrou-se sensível (0,005 U/ml), reprodutível (95%) e linear no intervalo de estudo entre 0,005 e 0,100 U/ml soro.

Após injeção de 1.200.000 U, os níveis séricos obtidos (U/ml) foram: 0,110 ± 0,19 (1.^a hora); 0,081 ± 0,010 (24.^a hora); 0,074 ± 0,006 (48.^a hora); 0,072 ± 0,006 (72.^a hora); 0,071 ± 0,005 (7.^o dia); 0,037 ± 0,003 (14.^o dia); 0,031 ± 0,001 (21.^o dia) e 0,021 ± 0,001 (28.^o dia). Encontraram-se níveis eficazes (0,03 U/ml) para profilaxia da doença reumática em 100% dos indivíduos até o 7.^o dia e em 77%, em 70% e em 15% dos casos até 14, 21 e 28 dias respectivamente.

A lenta liberação da penicilina benzatina do sítio de aplicação foi comprovada pelas taxas de absorção de

39,7 ± 4,9% (0 |—7 dias), de 29,9 ± 6,5% (7 |—14 dias), de 18,8 ± 5,1% (14 |—21 dias) e de 14,9 ± 4,5% (21 |—28 dias).

O tempo de meia-vida de eliminação do antibiótico variou entre 15 ± 1,5 dias. O pequeno valor da constante de eliminação sugeriu lento desaparecimento da penicilina no compartimento central.

A injeção intramuscular de penicilina G benzatina tem sido usada no tratamento de numerosas infecções e, como droga de escolha, na profilaxia das recorrências da doença reumática. Nessa, as administrações por via intramuscular (600.000 e 1.200.000 U) vêm sendo realizadas mensalmente desde que se admitiu a presença de taxas adequadas no sangue (0,015 a 0,03 U/ml)¹ nesse período. Há anos, entretanto, um de nós * já observara que, a partir da 3.^a semana após a aplicação, um número cada vez maior de doentes não mantinha a taxa sérica necessária, o que justificara a indicação ² do uso do antibiótico de 15 em 15 dias, pelo menos nos primeiros anos de tratamento e a manutenção de taxas séricas em torno de 0,03 U/ml.

Recentemente, porém, trabalho publicado entre nós ³ levantou a possibilidade de persistência da droga em nível sérico adequado apenas por poucos dias.

A elucidação deste problema é de real importância, pois, a desejada eficácia da profilaxia das recorrências reumáticas repousa sobre a manutenção de taxas séricas capazes de evitar reinfecções estreptocócicas.

O presente trabalho teve o intuito de esclarecer essas divergências. Para isso, foi re-alizado rigoroso estudo farmacocinético, visando à análise dos níveis séricos de penicilina benzatina através dos dias.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 13 voluntários adultos, ambos os sexos, com idades entre 20 e 25 anos e peso médio 60,4 ± 10,4 kg, presumivelmente sadios, com vida ativa.

Foram afastados os que apresentassem certo nível de penicilinemia na fase anterior.

A penicilina G benzatina (Benzetacil) foi administrada em dose única de 1.200.000 U, através de injeção intramuscular profunda da suspensão contida nos frascos - ampolas do lote 374 (venc. julho/84), procedente da Farmácia Hospitalar do INCOR. As injeções foram aplicadas após agitação contínua dos frascos para homogeneização adequada.

As amostras de sangue foram colhidas no laboratório, imediatamente antes da adminis-

* Décourt, L. V. - Observações não publicadas, 1956.

tração da penicilina, uma, 24, 48 e 72 horas e 7, 14, 21 e 28 dias após sua aplicação. O sangue foi mantido em banho de gelo antes de ser separado em centrífuga RC-5B Sorvall Rotor GSA, a 4°C e 3000 rpm. Logo depois, as amostras de soro foram divididas em 3 frascos e imediatamente congeladas a -80°. Duas alíquotas de cada amostra foram encaminhadas para dois laboratórios distintos: Laboratório 1 (representado pelo nosso Departamento) e Laboratório 2, (Laboratório de Controle de Qualidade das Indústrias Farmacêuticas Fontoura Wyeth). A 3.ª alíquota foi armazenada em "freezer" para possível contraprova.

Foram usados procedimentos de análise já publicados⁴.

Foi preparada solução tampão fosfato pH 6,0, a partir de fosfato monobásico de potássio anidro (KH₂PO₄) 8 g/l e fosfato dibásico de potássio anidro (K₂HPO₄) 2 g/l. Solução de diidroestreptomicina foi preparada em concentração de 10 g% em tampão fosfato pH 6,0 e utilizada como potencializador do crescimento do germe.

Penicilina G potássica (1580 U/mg), previamente dessecada a vácuo durante 24 horas, foi utilizada para preparação do padrão estoque, sendo 63,3 mg dissolvidos em um litro de tampão fosfato pH 6,0 (100.000 U de penicilina G/ litro de tampão) Toda solução-padrão de trabalho foi preparada a partir do padrão estoque de penicilina G para fornecer concentrações de 0,005 a 0,200 U de penicilina G/ml de soro contendo 5 g% de diidroestreptomicina.

A preparação dos meios de cultura foi efetuada a partir da utilização dos meios base (Penassay Seed agar, Difco 263, Antibiotic Medium n.º1) e de superfície (Penassay base agar, Difco 270, Antibiotic Medium n.º2). O meio base foi distribuído em placas estéreis e após sua solidificação recebeu 4 ml de meio de superfície contendo o germe *Sarcina lutea* (ATCC 9341-A), cepa resistente à estreptomicina e à diidroestreptomicina.

Após a solidificação dos meios, seis cilindros metálicos estéreis foram colocados em cada placa seguindo a disposição pré-determinada pela matriz. O material foi mantido em estufa a 32°C.

A aplicação dos padrões nas placas foi efetuada em fluxo laminar. Foram preparadas 3 placas para cada diluição da penicilina G padrão, em soro. A concentração de 0,05 U/ml foi utilizada como referência em 3 dos seis cilindros de todas as placas. Aos 3 cilindros restantes foram adicionadas as concentrações de 0,005, 0,0125, 0,025, 0,100 e 0,200 U de penicilina G/ml de soro controle contendo 5 g% de diidroestreptomicina. As placas foram incubadas a 32°C durante 16 horas e os halos de inibição medidos em escala de décimos de mm. A curva de calibração foi construída em escala semilogarítmica y/x, com os halos de inibição (em mm) em abscissas e a concentração de penicilina G no soro em ordenadas.

Foram preparadas 3 placas para cada amostra a ser ensaiada. A 3 dos seis cilindros, foi adicionado soro do voluntário, contendo diidroestreptomicina (5 g%) e aos 3 restantes, soro controle contendo penicilina G padrão (0,05

U/ml) e, diidroestreptomicina (5 g%). As placas foram incubadas conforme procedimento já mencionado. Os halos de inibição obtidos para as amostras e corrigidos pelos valores obtidos com o padrão de penicilina (0,05 U/ml) foram projetados na curva de calibração para obtenção das concentrações de penicilina G nas amostras de soro. O controle de qualidade das análises de amostras de soro dos voluntários foi realizado para avaliação da reprodutibilidade da técnica. Amostra de soro de um voluntário foi analisada em quadruplicata para o controle da variação "dentro do dia" e durante período de 2 semanas para o controle de variação "entre dias".

A comparação dos níveis obtidos pelos dois laboratórios foi feita pelo teste da diferença média de dados emparelhados usando a distribuição t de Student. Para dados não emparelhados, utilizou-se o teste de médias usando a mesma distribuição.

Os dados isolados da concentração da droga foram projetados em escala semilogarítmica em função do tempo, para estimativa dos parâmetros farmacocinéticos. Os cálculos foram efetuados através de derivadas biexponenciais, com integração pelo método dos trapezóides, corrigido pelo método dos resíduos. O decaimento exponencial de 1.ª ordem da penicilina.

obedeceu a equação do tipo: $c = A \cdot e^{-\alpha t} - B \cdot e^{-\beta t}$ onde c é a concentração da droga no tempo t; α e β são as constantes de velocidade de 1.ª ordem para o rápido e médio processo de disposição cinética; A e B são os valores previstos das concentrações após administração i.m. da penicilina. Utilizaram-se os coeficientes e expoentes da equação para calcular a meia vida de distribuição e de eliminação. Após administração i.m. da penicilina, a área sob a curva, obtida a partir da concentração sérica em função do tempo, foi calculada para um tempo t (ASCt) utilizando-se o método dos trapezóides para fase em que predominou a absorção (0 a 7 dias) e a expressão ct/β para a fase de eliminação. A ASC total foi calculada a partir da expressão: $ASC_{total} = \int_0^{28d} c dt = \int_0^{7d} c dt + \int_{7d}^{28d} c dt$.

RESULTADOS

O método biológico da penicilina residual para determinação da penicilina G no soro mostrou-se sensível (0,005 U/ml), com reprodutibilidade de 95% e linear na faixa de estudo compreendida entre 0,005 e 0,1 U/ml (fig. 1).

A estabilidade da penicilina nas amostras de soro dos voluntários foi estudada em período equivalente a 45 dias e sua degradação foi considerada não significativa neste período, após o armazenamento de amostras contendo baixos e médios níveis de penicilina a -80°C (tab. I). Degradação significativa de 20% ($p \leq 0,001$) foi evidenciada, contudo, 7 dias após o armazenamento das amostras de soro a -20°C

O controle de qualidade das análises de penicilina nas amostras de soro mostrou variações aceitáveis para os padrões exigidos, com

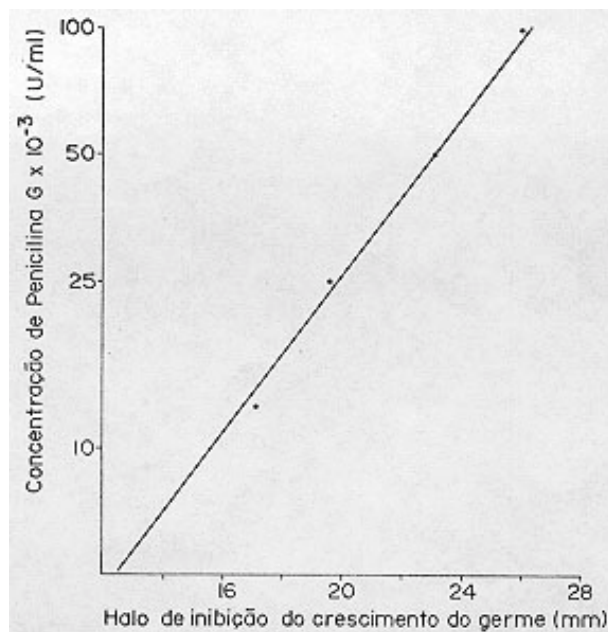


Fig. 1 - Curva de calibração de penicilina G no soro (método biológico da penicilina residual). Cada valor da concentração é a média de 4 determinações.

coeficientes de variação inferiores a 6%. Obtiveram-se porcentagens de 3,2% (0,03 U/ml) e de 2,5% (0,100 U/ml) para a variação “entre dias” e de 1,9% (0,03U/ml) e de 1,3% (0,100 U/ml) para a variação “dentro do dia” na análise quadruplicadas. Os resultados individuais dos níveis de penicilinemia estão apresentados na tabela II.

Verificou-se que a maior parte da droga é absorvida até 7 dias após a injeção i.m.. Uma absorção mais lenta foi observada em 30% dos indivíduos, enquanto em 7,7%, verificou-se uma absorção mais rápida (fig. 2), relativamente à média dos casos estudados (11/13) no período de 0 a 28 dias.

As flutuações nos níveis séricos, devidas a variações individuais foram maiores nos 3 primeiros dias, caindo nos dias subsequentes. Os níveis séricos mantiveram-se em “plateau” no período compreendido entre o 1.º dia (0,0810 = 0,0100 U/ml) e o 7.º dia (0,071 ± 0,005 U/ml), indicando que houve absorção considerável da droga nesse período. Os resultados expostos na tabela II mostram que a transferência da penicilina G para o compartimento central é lenta após a administração i.m. devendo, portanto,

Tabela I - Níveis séricos de penicilina conforme a temperatura e o período de armazenamento do soro.

Temperatura	Período de armazenamento (dias)	Níveis séricos médios de penicilina (n = 4)	(U/ml)	
- 20,° C	0	0,030	0,015	
	1	0,026	0,015	
	5	0,026	0,014	
	6	0,027	0,014	
	7	0,025*	0,012*	
	8	0,024*	0,012*	
	Média	0,026	0,0137	
	Desvio-padrão	0,02	0,014	
	Coefficiente de variação (%)	7,7	10,22	
- 80,° C	0	0,030	0,015	
	15	0,027	0,014	
	30	0,027	0,013	
	45	0,027	0,014	
	Média	0,030	0,014	
	Desvio-padrão	0,015	0,0008	
		Coefficiente de variação (%)	5,4	5,71

* = diferença significativa, $p \leq 0,01$ (n = 3, GL = 6).

Tabela II - Níveis séricos de penicilina G benzatina em 13 voluntários com teste negativo ou abaixo do limite de detecção antes da injeção, conforme o tempo, após administração de 1,2 milhões U por via intramuscular.

N.º do voluntário	1.ª hora	1 dia	2 dias	3 dias	7 dias	14 dias	21 dias	28 dias
1	0,0902	0,0880	0,0636	0,0795	0,0660	0,0250	0,0320	0,0230
2	0,1583	0,1174	0,0947	0,0581	0,0620	0,0260	0,0296	0,0240
3	0,0667	0,0712	0,0682	0,0742	0,0780	0,0236	0,0278	0,0200
4	0,0992	0,0742	0,0470	0,0682	0,1100	0,0292	0,0364	0,0180
5	0,1000	0,0800	0,0695	0,0700	0,0450	0,0320	0,0296	0,0224
6	0,1610	0,1310	0,1195	0,1250	0,0624	0,0510	0,0308	0,0192
7	0,0800	0,0860	0,0960	0,0820	0,0660	0,0500	0,0264	0,0298
8	0,0340	0,0360	0,0385	0,0500	0,0864	0,0520	0,0424	0,0282
9	0,0640	0,0420	0,0430	0,0510	0,0960	0,0404	0,0370	0,0212
10	0,0740	0,0390	0,0445	0,0510	0,0540	0,0344	0,0390	0,0290
11	0,0600	0,0560	0,0560	0,0480	0,0450	0,0295	0,0210	0,0176
12	0,3100	0,1640	0,1560	0,1150	0,0900	0,0456	0,0342	0,0224
13	0,1310	0,0750	0,0660	0,0645	0,0680	0,0500	0,0208	0,0050
Média	0,110	0,081	0,074	0,072	0,071	0,037	0,031	0,021
Desvio-padrão da média	0,019	0,010	0,006	0,006	0,005	0,003	0,001	0,001

sua eliminação ou seu desaparecimento do compartimento central estar condicionado à demorada liberação do local de injeção para o plasma.

Projetada em escala semilogarítmica, a concentração sérica da droga em função do tempo (fig. 3) possibilitou apenas o cálculo da constante de velocidade da fase de eliminação (β), dada a dificuldade para estimar os parâmetros relativos à fase de distribuição.

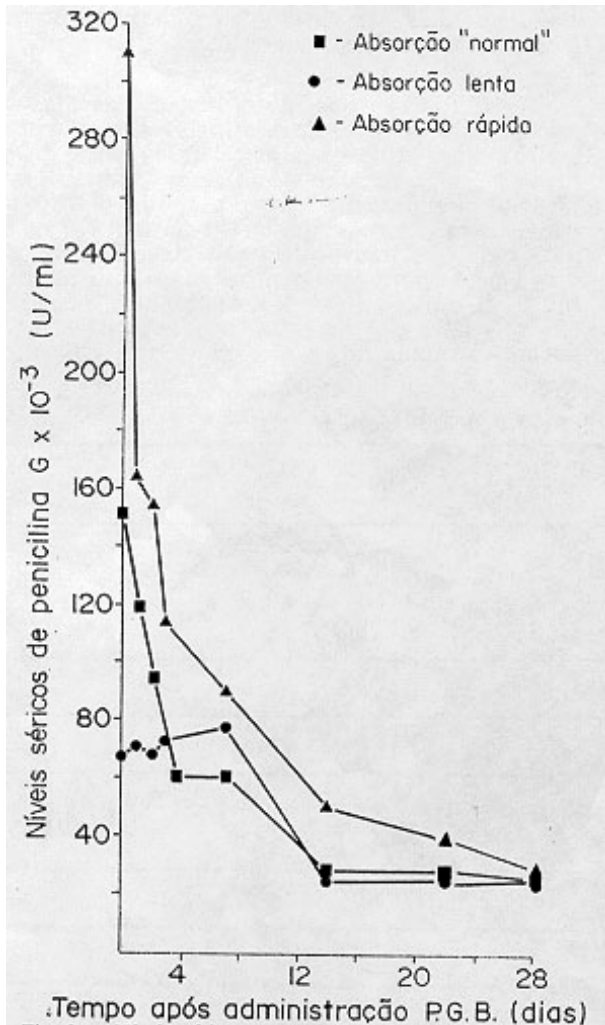


Fig. 2 - Níveis séricos de penicilina G em voluntários após administração IM de penicilina G benzatina. Absorção "normal" = voluntário 1; absorção lenta = voluntário 3; absorção rápida = voluntário 12.

A comparação entre os níveis séricos de penicilina obtidos pelos Laboratórios 1 e 2 não mostrou diferenças significativas, de modo que os pontos médios apresentam as mesmas tendências de variação (tab. III).

Os resultados apresentados na tabela III e na figura 3 mostram que a distribuição da penicilina pode ser explicada por uma equação exponencial de 1.ª ordem.

A eliminação da penicilina G após administração i.m. foi nítida a partir do 14.º dia, pois até o 7.º dia parte considerável da dose administrada foi absorvida com manutenção de altos níveis de penicilina ($0,071 \pm 0,005$ U/ml, $n = 13$)

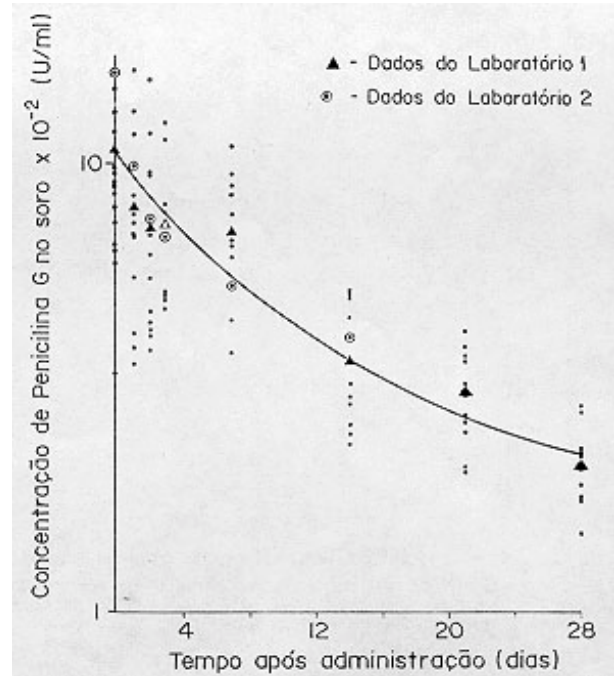


Fig. 3 - Níveis séricos de penicilina após administração intramuscular de penicilina benzatina. Laboratório 1 - INCOR (valores obtidos e médios); Laboratório 2 - Fontoura Wyeth (valores médios).

Os níveis séricos de penicilina G obtidos (tab. II) evidenciaram concentrações mínimas realmente eficazes (CME $\geq 0,03$ U/ml) para efeito profilático na doença reumática em 100 % dos casos até 7 dias e em 77%, 70% e 15% dos casos, nos períodos subsequentes.

Através da análise farmacocinética, verificou-se que a constante de velocidade de eliminação da penicilina G do compartimento central foi da ordem de $3,36 \times 10^{-5} \text{ min}^{-1}$ após administração i.m. (tab. IV). A manutenção em "plateau" do nível sérico da droga após administração i.m. até o 7.º dia deve-se à absorção lenta, mas considerável, de grande parte da dose injetada e não à existência de um compartimento profundo como se poderia supor.

A proporção penicilina G absorvida no período de estudo é apresentada na tabela V.

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos confirmam verificação anterior*: em indivíduos adultos com funções renal e hepática normais, a administração de penicilina G benzatina i.m. na dose de 1.200.000 U, acarreta níveis séricos que se mantêm eficazes nos primeiros dias, mas que se reduzem acentuadamente a partir da 3.ª semana.

Admitindo-se como inibitória desejável para a prevenção da doença reumática a concentração de 0,03 U/ml, verificou-se que ela se manteve em todos os indivíduos apenas na 1.ª semana após a introdução do antibiótico. Conservou-se ainda em grupo expressivo de pessoas (75%) entre o 7.º e o 14.º dias e, mesmo, entre o 14.º e o 21.º dias (70%). Entretanto, manteve-se em conjunto reduzido de indivíduos (15%)

Tabela III - Médias (X) e desvios-padrão das médias (EPM) das concentrações séricas de penicilina G benzatina, conforme o laboratório e segundo o período após a administração e conclusão do teste estatístico para nível de significância de 5%.

Tempo após administração	Níveis de penicilina (U/ml)				Resultado do teste estatístico
	Laboratório 1		Laboratório 2		
	X	EPM	X	EPM	
1 hora	0,110	0,019	0,161	0,033	não significativa
24 horas	0,081	0,010	0,099	0,017	não significativa
48 horas	0,074	0,009	0,075	0,011	não significativa
72 horas	0,072	0,006	0,068	0,010	não significativa
7 dias	0,071	0,005	0,054	0,004	não significativa
14 dias	0,037	0,003	0,041	0,004	não significativa
21 dias	0,031	0,001	0,030	0,002	não significativa
28 dias	0,021	0,001	0,021	0,001	não significativa

Tabela IV - Análise farmacocinética de penicilina G benzatina após injeção intramuscular de 1,2 milhões U em 13 voluntários.

Voluntário	B ₀ U.ml ⁻¹	(t) ½ β	β min ⁻¹	ASC 0-7 dias (U.min.ml ⁻¹)	ASC 7-14 dias (U.min.ml ⁻¹)	ASC 14-21 dias (U.min.ml ⁻¹)	ASC 21-28 dias (U.min.ml ⁻¹)	ASC 0-28 dias (U.min.ml ⁻¹)
1	0,082	21500	3,22 x 10 ⁻⁵	728,18	430,41	288,28	278,20	1725,09
2	0,056	33300	2,08 x 10 ⁻⁵	781,55	444,52	281,23	271,15	1778,46
3	0,060	38500	1,79 x 10 ⁻⁵	739,89	512,06	260,06	241,92	1753,93
4	0,127	14800	4,67 x 10 ⁻⁵	787,45	704,59	332,64	275,18	2099,87
5	0,059	28500	2,43 x 10 ⁻⁵	668,77	389,08	311,47	263,08	1632,42
6	0,116	15500	4,46 x 10 ⁻⁵	1093,30	572,54	414,28	245,95	2326,09
7	0,103	19000	3,64 x 10 ⁻⁵	804,82	586,65	387,07	284,25	2062,80
8	0,127	17800	3,89 x 10 ⁻⁵	561,95	700,56	477,79	356,83	1452,57
9	0,137	16000	4,32 x 10 ⁻⁵	629,17	689,47	391,10	294,33	2004,08
10	0,089	25400	2,72 x 10 ⁻⁵	507,97	446,54	369,93	342,72	1667,17
11	0,041	32800	2,11 x 10 ⁻⁵	506,63	360,86	239,90	196,56	1303,96
12	0,114	17000	4,07 x 10 ⁻⁵	1150,56	685,44	403,20	286,27	2530,47
13	0,132	16000	4,33 x 10 ⁻⁵	711,24	597,74	358,84	131,04	1798,87
Média	0,096	22777	3,36 x 10 ⁻⁵	743,96	547,85	347,36	266,77	1856,54
Desvio-padrão da média	0,0091	2240	0,28 x 10 ⁻⁵	54,37	34,73	19,18	16,03	94,50

ASC = área sob a curva (concentração sérica vs tempo). X ± EPM = média ± erro padrão da média (n = 13)

Tabela V - Proporção (% do total) de penicilina G benzatina absorvida conforme o tempo (em dias) decorrido após injeção intramuscular em 13 voluntários.

Voluntário n.º	0 --- 7 d	7 --- 14 d	14 --- 21 d	21 --- 28 d
1	42	25	17	16
2	44	25	16	15
3	42	29	15	14
4	37	34	16	13
5	41	24	19	16
6	47	25	18	11
7	39	28	19	14
8	39	48	33	25
9	31	34	20	15
10	30	27	22	21
11	39	28	18	15
12	45	27	16	11
13	40	33	20	7
Média	39,7	29,8	18,8	14,9
Desvio-padrão da média	4,9	6,5	5,1	4,5

entre o 21 e o 28.º dias. Essas determinações apresentam importantes implicações terapêuticas, embora a penicilinemia média ainda fosse superior a 0,015 U/ml (0,021 ± 0,001 U/ml) ao fim de 4 semanas.

As verificações atuais justificam a recomendação² do uso da penicilina benzatina em períodos mais reduzidos que um mês, pelo menos nos primeiros 2 anos após o surto inicial de doença reumática.

Sem o caráter de revisão da literatura, mencionemos apenas que resultados mais restritos foram observados na

França⁵ em crianças, com a utilização de cepa liofilizada de *Sarcina lutea* sensível a diluições de penicilina inferiores a 0,015 U/ml. Nessa averiguação, já no 15.º dia após a introdução de 1,2 milhões de penicilina benzatina, menos que 50% das crianças estudadas apresentavam penicilinemia demonstrável e após o 24.º dia, taxas eficazes eram demonstradas em apenas 1/3 dos casos. Recentemente, observações realizadas também em crianças⁶ (de quase 2 até os 10 anos), após administração i.m. de penicilina benzatina, revelaram que 1/3 delas (4/12) não apresentavam, no soro, atividade mensurável do antibiótico após 18 dias e nenhuma a evidenciava ao fim do primeiro mês.

Nossos dados aplicam-se, no momento apenas a pessoas adultas jovens e não aos que se encontram em períodos etários extremos. Trata-se de grupo em que estudos cinéticos da penicilinemia⁷ demonstraram absorção mais rápida do antibiótico, porém, baixas concentrações séricas mais precoces e mais frequentes que em pessoas idosas (faixa etária de menor interesse na doença reumática). O estudo da população infantil deverá ser objeto de outra averiguação.

Os aspectos obtidos podem explicar casos eventualmente observados de reinfecções estreptocócicas (cerca de 5% dos indivíduos tratados) após a administração apenas mensal da penicilina benzatina e mesmo as raras situações de recorrência da própria doença reumática.

Deve ser ressaltado que mesmo autores norte-americanos passaram recentemente a aconselhar⁸ o uso do antibiótico com interva-

valos de apenas 3 semanas, particularmente em climas quentes, medida que “pode ser mais eficaz quando ocorre exposição ampla a estreptococos e/ou quando o indivíduo se encontra sob maior risco de infecções por outras razões”⁸.

Ao lado da parte clínica, deve ser acentuado, do ponto de vista farmacocinético, que a técnica microbiológica da penicilina residual para determinação da penicilinemia se mostrou sensível (0,005 U/ml), reprodutível (95%) e linear na faixa, de estudo compreendida entre 0,005 e 0,100 U/ml soro.

SUMMARY

Pharmacokinetic studies of benzathine penicillin, following intramuscular injection in adults, were performed using the microbiologic technique of residual penicillin. The method was sensitive (0.005 U/ml), reproducible (95%) and linear in the range between 0.005 and 0.100 U/ml of serum.

Serum levels following intramuscular injection of 1.2 million units of benzathine penicillin were: 0.110 ± 0.019 (1st hour); 0.081 ± 0.01 (24th hour); 0.074 ± 0.006 (48th hour); 0.072 ± 0.006 (72nd hour); 0.071 ± 0.005 (7th day); 0.037 ± 0.003 (14th day); 0.031 ± 0.001 (21st day) and 0.021 ± 0.001 (28th day). Truly efficacious serum levels (0.03 U/ml) for prophylaxis of rheumatic fever were found in 100% of individuals up to the 7th day, and in 75%, 70% and in 15% of the study group up to the 14th, 21st and 28th day, respectively.

The slow benzathine penicillin release from its locus of intramuscular administration was documented through its rate of absorption of $39.7 \pm 49\%$ (0-7 days), $29.9 \pm 6,5\%$ (7-14 days), $18.8 \pm 5.1\%$ (14-21 days) and $14.9 \pm 4.5\%$ (21-28 days).

Half-life of the antibiotic was 15 ± 1.5 days. The low value of the elimination constant suggests slow disappearance of the penicillin from the central compartment.

AGRADECIMENTOS

A Fontoura Wyeth, Indústrias Farmacêuticas S.A. do Brasil, pelo apoio parcial. Ao Dr. Júlio Casoy, do Departamento Médico e aos Drs. Juarez de Souza e Dra. Nejla Mouarri Messa, do Serviço de Controle de Qualidade da Fontoura Wyeth, pela valiosa colaboração.

REFERÊNCIAS

1. Rantz, L. A.; Randall, E.; Spink, W. W.; Boiswert, P. L. - Sulfonamide and penicillin resistance of group A streptococci. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 62: 54, 1946.
2. Décourt, L. V. - Doença Reumática. Sarvier, São Paulo, 1969. p. 101.
3. Toporovski, J.; Mimica, I. - Concentração plasmática após a inoculação de penicilina benzatina. Rev. Assoc. Méd. Brasil. 27: 5, 1981.
4. Department of Health, Education and Welfare, Food and Drug Administration - A review of procedures for the detection of residual penicillins in drugs. U.S. Govt. Print. Off. Washington, 1977.
5. Mozziconacci, P.; Gerbeaux, C.; Dupuy-Joie, Y. - Comparaison des taux de pénicillinémie obtenus avec la benzathine pénicilline injectable et orale, et les pénicillines G et V orales. Sem. Hôp. Paris, 33. 2160, 1957.
6. Ginsburg, C. M.; Mc Cracken, G. H., Jr.; Zweighaft, T. C. - Serum penicillin concentrations after intra-muscular administration of benzathine penicillin G in children. Pediatrics, 69: 452, 1982.
7. Collart, P.; Poitevin, M.; Milovanovic, A.; Herlin, A.; Durel, J. - Kinetic study of serum penicillin concentrations after single doses of benzathine and benethamine penicillins in young and old people. B₁. J. Vener. Dis. 56: 355, 1980.
8. Taranta, A.; Markowitz, M. - Rheumatic fever. A guide to its recognition, prevention and cure, with special reference to developing countries. MTP-Press Limited, Boston, 1981. p. 77.