

RELATÓRIO FINAL

AVALIAÇÃO DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

Estudo nº: 021-PKB-023-15

Patrocinador: **Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação - MCTI**

Esplanada dos Ministérios, Bloco E

Brasília, DF

AVALIAÇÃO DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

SUMÁRIO

IDENTIFICAÇÃO	5
DECLARAÇÃO DE GARANTIA DA QUALIDADE	6
RESUMO E CONCLUSÃO	7
1. OBJETIVOS DO ESTUDO	8
2. PESSOAL ENVOLVIDO E SUAS ATRIBUIÇÕES	8
3. SUBSTÂNCIA TESTE, SUBSTÂNCIA DE REFERÊNCIA, VEÍCULO, REAGENTES E SOLVENTES	8
3.1. Caracterização da Substância Teste	8
3.2. Caracterização da Substância de Referência	9
3.3 Caracterização do Veículo	9
3.4 Caracterização de Material e Reagentes	9
3.5 Preparação da Substância Teste e Substância de Referência	10
3.6 Dose (s) e via (s) de administração	10
3.7 Justificativa para a seleção da(s) doses e via(s) de administração	10
4. SISTEMA TESTE	11
4.1 Justificativa para a seleção do Sistema Teste	11
4.2 Comitê de ética	11
4.3 Alojamento dos Animais	12
4.3.1 Biotério de Criação	12
4.3.2 Aclimação dos animais na sala de Manutenção	12
4.4 Identificação dos Animais	12
5. ROBUSTEZ, RASTREABILIDADE, CONFIABILIDADE E REPRODUTIBILIDADE DOS RESULTADOS	12
6. PROCEDIMENTOS DO ESTUDO	13
6.1 Desenho experimental	13
6.2 Metodologia	14
6.2.1 Ações pré-estudo:	14
6.2.2 Avaliações durante o estudo:	14
6.2.2.1 Coleta de sangue	14
6.2.2.2 Preparação das amostras de sangue	14

AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

6.2.2.3 Análise e quantificação da Fosfoetanolamina	15
6.3 Grupos experimentais	15
6.4 Eutanásia	16
6.5 Análise estatística	16
7. RESULTADOS	17
7.1 Coleta de sangue e processamento das amostras de plasma	17
7.2 Determinação da concentração plasmática da Fosfoetanolamina endógena e avaliação do seu perfil farmacocinético	17
7.2.1 Determinação da concentração plasmática da Fosfoetanolamina endógena	17
7.2.2 Análise do perfil endógeno da Fosfoetanolamina	19
7.3 Determinação da concentração plasmática da Fosfoetanolamina da Sigma após administração pela via intravenosa e avaliação do seu perfil farmacocinético	20
7.3.1 Determinação da concentração plasmática da Fosfoetanolamina da Sigma após administração intravenosa	20
7.3.2 Análise do perfil farmacocinético da Fosfoetanolamina da Sigma após administração pela via intravenosa	22
7.4 Determinação da concentração plasmática da Fosfoetanolamina da Sigma após administração pela via oral e avaliação do seu perfil farmacocinético	23
7.4.1 Determinação da concentração plasmática da Fosfoetanolamina da Sigma nas amostras coletadas após administração oral	23
7.4.2 Análise do perfil farmacocinético da Fosfoetanolamina da Sigma após administração pela via oral	24
7.5 Avaliação dos parâmetros farmacocinéticos da Fosfoetanolamina da Sigma	25
7.6 Determinação da concentração plasmática da Fosfoetanolamina Sintética (USP-São Carlos) após administração pela via intravenosa e avaliação do seu perfil farmacocinético	26
7.6.1 Determinação da concentração plasmática da Fosfoetanolamina Sintética (USP-São Carlos) nas amostras coletadas após administração intravenosa	26
7.6.2 Análise do perfil farmacocinético da Fosfoetanolamina Sintética (USP-São Carlos) após administração pela via intravenosa	27
7.7 Determinação da concentração plasmática da Fosfoetanolamina Sintética (USP-São Carlos) após administração pela via oral e avaliação do seu perfil farmacocinético	28
7.7.1 Determinação da concentração plasmática da Fosfoetanolamina Sintética (USP-São Carlos) nas amostras coletadas após administração oral	28
7.7.2 Análise do perfil farmacocinético da Fosfoetanolamina Sintética (USP-São Carlos) após administração pela via oral	29

AVALIAÇÃO DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

7.8 Avaliação dos parâmetros farmacocinéticos da Fosfoetanolamina Sintética (USP-São Carlos)	30
7.9 Análise do perfil farmacocinético e dos parâmetros farmacocinéticos obtidos após administração da Fosfoetanolamina da Sigma e da Fosfoetanolamina Sintética (USP – São Carlos) após administração pelas vias oral e intravenosa.	30
7.10 Determinação da biodisponibilidade absoluta Fosfoetanolamina da Sigma.....	32
7.11 Determinação da biodisponibilidade absoluta da Fosfoetanolamina Sintética (USP-São Carlos)	32
8. CONCLUSÃO	32
9. REGISTRO DE DADOS BRUTOS	33
10. ARQUIVAMENTO	33
11. REFERÊNCIAS	33
DECLARAÇÃO DO DIRETOR DE ESTUDO	34
DECLARAÇÃO DO GERENTE DA INSTALAÇÃO TESTE E DIRETOR PRESIDENTE	35
ANEXO I – Certificado da qualidade sanitária dos animais	36
ANEXO II – Certificado da qualidade da água	37

AVALIAÇÃO DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

IDENTIFICAÇÃO

Título do Estudo	AVALIAÇÃO DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.
Número do Estudo	021-PKB-023-15
Patrocinador	Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação - MCTI Telefone: +55 (61) 2033-7500 Esplanada dos Ministérios, Bloco E Brasília – DF, CEP 70067-900
Instalação de Teste	Centro de Inovação e Ensaios Pré-Clinicos Av. Luiz Boiteux Piazza, 1302 Florianópolis – SC Brasil, CEP 88056-000
Diretor Presidente	Dr. João Batista Calixto Telefone: 48 32612856 E-mail: joão.calixto@cienp.org.br Centro de Inovação e Ensaios Pré-Clinicos
Gerente da Instalação de Teste	Dr. Jarbas Mota Siqueira Junior Telefone: 48 32612856 E-mail: jarbas.siqueira@cienp.org.br Centro de Inovação e Ensaios Pré-Clinicos
Diretor de Estudo	Dra. Raquel Cristina Schwanke Telefone: 48 32612856 E-mail: raquel.schwanke@cienp.org.br Centro de Inovação e Ensaios Pré-Clinicos
Unidade da Garantia da Qualidade	Franciele Avila Silveira Telefone: 48 32612856 E-mail: franciele.silveira@cienp.org.br Centro de Inovação e Ensaios Pré-Clinicos

AVALIAÇÃO DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

DECLARAÇÃO DE GARANTIA DA QUALIDADE

Declaro que o Relatório Final foi revisado e reflete os Dados Brutos.

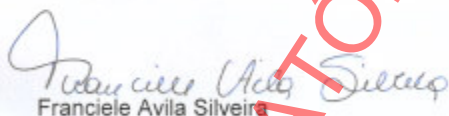
Declaro que foram realizadas auditorias, conforme descrito abaixo, não sendo observadas não conformidades que pudessem afetar a qualidade dos resultados.

Itens Auditados	Data da Auditoria	Data de relato ao DE*	Data de relato ao GIT*
Plano de Estudo	01/02/2016	01/02/2016	01/02/2016
Dados Brutos	04/08 e 05/08/2016	08/08/2016	08/08/2016
Relatório Final	04/08 e 05/08/2016	09/08/2016	09/08/2016

*DE: Diretor de Estudo; *GIT: Gerente da Instalação de Teste

Auditoria de estudo nº 021-PKB-023-15

Florianópolis, 09 de Agosto de 2016.



Franciele Avila Silveira

Coordenadora da Unidade de Garantia da Qualidade

AVALIAÇÃO DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

RESUMO E CONCLUSÃO

O presente estudo teve como objetivo avaliar o perfil farmacocinético e biodisponibilidade absoluta da Fosfoetanolamina Sintética (USP – São Carlos) e da Fosfoetanolamina SIGMA, através da administração pela via oral e intravenosa em roedores. Ratos fêmeas foram tratados com a Fosfoetanolamina Sintética (USP – São Carlos) pela via intravenosa na dose de 20 mg/kg e pela via oral na dose de 1000 mg/kg. Outro grupo de animais foi tratado com a Fosfoetanolamina da SIGMA pela via intravenosa, na dose de 5,6 mg/kg ou pela via oral na dose de 320 mg/kg, cujas doses equivalem aos 32% de Fosfoetanolamina presentes na composição da Fosfoetanolamina Sintética produzida pela USP (conforme descrito no relatório do grupo do prof. Luiz Carlos Dias, UNICAMP-SP). Para avaliar da concentração endógena da Fosfoetanolamina, outros dois grupos de animais (ratos machos e fêmeas), foram tratados apenas com o veículo (salina) pela via oral. Foram coletadas amostras de sangue dos animais nos tempos zero (antes da administração), e 2, 5, 10, 20, 30, 60, 90 e 120 minutos após administração, pela via intravenosa ou 0, 5, 15, 30, 60, 90, 120, 240, 360, 480, 720 e 1440 minutos após administração pela via oral. A Fosfoetanolamina Sintética (USP-São Carlos) e a Fosfoetanolamina da Sigma foram quantificadas utilizando método analítico validado em UPLC-MSMS (ver relatório 021-DVM-020-15). Os resultados demonstraram que o perfil farmacocinético obtido após administração da Fosfoetanolamina Sintética (USP – São Carlos) pela via intravenosa foi similar ao perfil farmacocinético da Fosfoetanolamina da Sigma quando administrada pela mesma via em ratos. Da mesma forma, o perfil farmacocinético de ambas as substâncias foi similar após o tratamento pela via oral. A biodisponibilidade absoluta da Fosfoetanolamina Sintética produzida pela USP foi de 6,3%, enquanto que a biodisponibilidade absoluta da Fosfoetanolamina da Sigma foi de 7,0%. Para ambas as substâncias, o tempo de meia-vida de eliminação após administração oral foi superior a 60 vezes o tempo de meia-vida encontrado pela via intravenosa. Além disso, foi possível observar um reduzido valor de área sob a curva (AUC) obtido tanto para Fosfoetanolamina Sintética produzida pela USP quanto para a Fosfoetanolamina da Sigma após administração oral. Conclui-se, portanto, que tanto a Fosfoetanolamina Sintética (USP-São Carlos) quanto a Fosfoetanolamina da Sigma apresentam tempo de meia-vida consideravelmente superior quando administradas pela via oral em relação ao observado após administração pela via intravenosa. Além disso, o presente estudo mostra que tanto a Fosfoetanolamina sintetizada pela USP-São Carlos como a Fosfoetanolamina da Sigma, possuem biodisponibilidade muito baixa (cerca de 7%) quando administradas por via oral em roedores.

AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

Datas

Data do início do estudo: 01/02/2016

Data do início do experimento: 01/02/2016

Data do término do experimento: 02/08/2016

Data do término do estudo: 09/08/2015

1. OBJETIVOS DO ESTUDO

Avaliar o perfil farmacocinético e a biodisponibilidade absoluta da Fosfoetanolamina Sintética (USP – São Carlos) e da Fosfoetanolamina Padrão Sigma após administração pelas vias oral ou intravenosa em ratos.

2. PESSOAL ENVOLVIDO E SUAS ATRIBUIÇÕES

Raquel Cristina Schwanke, PhD	Diretora de Estudo
Daniela Ferraz Pereira Leite, PhD	Coordenadora de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação
Melina Heller	Apoio Técnico
Edir Rezende	Apoio Técnico

3. SUBSTÂNCIA TESTE, SUBSTÂNCIA DE REFERÊNCIA, VEÍCULO, REAGENTES E SOLVENTES

3.1. Caracterização da Substância Teste

Nome: Fosfoetanolamina Sintética – USP São Carlos

Nome químico (IUPAC): Não se aplica

Número do CAS: Não se aplica

Lote: Não informado

Data de fabricação: Não informado

Data de validade: Não informado

Pureza/ Composição:

¹Fosfoetanolamina Sintética - 32,2 %; Fosfatos inorgânicos - 34,9%; Monoetanolamina protonada- 18,2 %; Pirofosfatos Inorgânicos – 3,6 %, Fosfobisetanolamina – 3,9 %; Água – 7,2%.

²Fosfoetanolamina Sintética - 16,9 %; Sal (de Ca²⁺, Zn²⁺ ou Mg²⁺) de Fosfoetanolamina Sintética - 45,6 %; Monoetanolamina - 37,5 %.

Estabilidade: Não informado

Aspectos físicos: Cristal branco

Fabricante: IQSC – USP

Identificação CIEnP: 021.2 e 021.3

AVALIAÇÃO DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

¹Composição do composto "Fosfoetanolamina Sintética-USP" na íntegra em percentagem de massa - Dados fornecidos pela Unicamp.

²Composição da fração solúvel do composto "Fosfoetanolamina Sintética-USP" em percentagem de massa - Dados fornecidos pela USP.

3.2. Caracterização da Substância de Referência

Nome: O-Phosphoethanolamine
Nome químico (IUPAC): Não se aplica
Número do CAS: 1071-23-4
Lote: BCB157961V
Data de fabricação: Não informado
Data de validade: Não informado
Pureza/ Composição: Não informado
Estabilidade: Não informado
Aspectos físicos: Cristal branco
Fabricante: Sigma-Aldrich
Identificação CIEnP: 092

3.3 Caracterização do Veículo

Nome : Solução de Cloreto de Sódio 0,9%
Lote : 433275
Data de validade : 02/2018
Pureza : Não informada
Fabricante : Eurofarma

3.4 Caracterização de Material e Reagentes

Nome : Heparina sódica
Lote : 129111
Data de validade : 12/2017
Fabricante : Cristália

Nome : Acetonitrila
Lote : 475265
Data de validade : 01/2018
Pureza : 99,9% (grau HPLC)
Fabricante : Panreac (Espanha)

Nome : Isotiocianato de fenila (Pitc, do inglês Phenyl isothiocyanate)
Lote : BCBL8662V
Data de validade : 04/11/2019
Pureza : 99,0%
Fabricante : Sigma-Aldrich

AVALIAÇÃO DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

Nome : Piridina
Lote : SHBG8498V
Data de validade : 21/06/2022
Pureza : 99,9%
Fabricante : Sigma-Aldrich

Nome : Trietilamina
Lote : SHBF7579V
Data de validade : 20/11/2017
Pureza : 99,0%
Fabricante : Sigma-Aldrich

Nome : Etanol absoluto
Lote : 185728
Data de validade : 09/01/2018
Pureza : 99,5%
Fabricante : Synth

3.5 Preparação da Substância Teste e Substância de Referência

A Fosfoetanolamina Sintética (USP – São Carlos) e a Fosfoetanolamina da Sigma foram dissolvidas em solução de cloreto de sódio a 0,9 % com auxílio de agitador (vortex) e homogeneizador de hélice. Todas as soluções da Fosfoetanolamina Sintética (USP – São Carlos) e a Fosfoetanolamina da Sigma foram dissolvidas diariamente antes do uso. A solução de Fosfoetanolamina Sintética (USP – São Carlos) foi filtrada antes da administração intravenosa devido a formação de precipitado e para evitar necrose da veia caudal.

3.6 Dose (s) e via (s) de administração

Os animais receberam 1.000 mg/kg da Fosfoetanolamina Sintética (USP – São Carlos) e 320 mg/kg da Fosfoetanolamina da Sigma pela via oral e 20 mg/kg da Fosfoetanolamina Sintética (USP – São Carlos) e 5.6 mg/kg da Fosfoetanolamina da Sigma pela via intravenosa (*in bolus*). Os animais do grupo veículo receberam apenas solução de cloreto de sódio 0,9% (veículo).

3.7 Justificativa para a seleção da(s) doses e via(s) de administração

A dose utilizada para administração oral da Fosfoetanolamina Sintética (USP – São Carlos) foi baseada nos resultados obtidos no estudo de Dose Máxima Tolerada (DMT) e Seleção de Doses (Estudo no 021-MTD-022-15), realizado anteriormente ao presente estudo.

AVALIAÇÃO DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

A dose da Fosfoetanolamina da Sigma foi selecionada com base no Relatório de Caracterização do Conteúdo das Cápsulas de Fosfoetanolamina (FOS) por Análise de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H , ^{13}C e ^{31}P elaborado pelo Laboratório de Química Orgânica Sintética (LQOS) no Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, coordenado pelo Prof. Dr. Luiz Carlos Dias, em colaboração com o Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio), da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, coordenado pelo Prof. Dr. Eliezer J. Barreiro. No estudo realizado pelo grupo do prof. Dr. Luiz Carlos Dias (UNICAMP-SP) é apresentado um baixo grau de pureza para a Fosfoetanolamina Sintética (USP – São Carlos), correspondendo a apenas 32,2% da fosfoetanolamina na forma sólida.

A dose para administração intravenosa da Fosfoetanolamina Sintética (USP – São Carlos) e da Fosfoetanolamina da Sigma foi selecionada com base no estudo piloto de farmacocinética realizado e devido a sensibilidade do método analítico (ver relatório 021-DVM-020-15).

As vias de administração selecionadas foram a via oral, uma vez que esta é a via pretendida na clínica e, a via intravenosa, necessária para calcular a biodisponibilidade absoluta da Fosfoetanolamina Sintética (USP – São Carlos) e da Fosfoetanolamina da Sigma.

4. SISTEMA TESTE

Foram utilizados animais machos e fêmeas saudáveis, da espécie *Rattus norvegicus* e linhagem “Sprague Dawley”, com idade a partir de 8 semanas de idade, provenientes do Biotério de Criação do CIEnP. Os animais cujas matrizes foram adquiridas da empresa Charles River (EUA), foram criados sob condições SPF “Specific Pathogen Free” (ver resultado da análise da qualidade sanitária dos animais no anexo I).

4.1 Justificativa para a seleção do Sistema Teste

Os animais da espécie *Rattus norvegicus*, linhagem “Sprague Dawley”, foram selecionados nesse estudo por serem roedores referidos nos guias internacionais (OECD 417/ICH S3A) como primeira escolha para estudos de farmacocinética/toxicocinética em roedores. Além disso, são animais dóceis, de fácil manejo, e que permitem a obtenção de um número considerável de dados.

4.2 Comitê de ética

Os procedimentos experimentais descritos neste relatório seguiram as normas dos Princípios Éticos na Experimentação Animal adotadas pelo Conselho Nacional de Controle de

AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

Experimentação Animal (CONCEA). O protocolo utilizado neste estudo foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Utilização Animal (CEUA) do CIEnP, sob o número 217/versão atual e adendo número 001.

4.3 Alojamento dos Animais

Todas as gaiolas continham forração tipo maravalha (ASPEN – Lignocel®), material para nidificação (madeira Aspen) e um pequeno bloco de madeira Aspen como enriquecimento ambiental. A maravalha utilizada para a cama foi previamente autoclavada e renovada periodicamente para manter o ambiente seco e limpo. A temperatura das salas foi ajustada para 21 ± 2 °C com faixa de umidade de 45 - 70%. Os animais foram mantidos em ciclo claro/escuro de 12h, sendo que o início do ciclo claro começa às 6:30 da manhã. Os animais receberam água e ração *ad libitum*, sendo a ração da marca Nuvital CR1® (Quimtia, Colombo, Paraná, Brasil) autoclavada, e a água, filtrada, clorada e embalada na máquina *Hydropac*® (Lab Products, Belcamp, Maryland, EUA). O CIEnP realiza mensalmente a avaliação de potabilidade da água fornecida aos animais (ver resultado das análises nos anexos II).

4.3.1 Biotério de Criação

Os animais foram acondicionados no Biotério de Criação do CIEnP em caixas conectadas em racks microisoladoras fabricadas pela empresa Lab Products, medindo (LxCxA): 45x31x19 cm, com o máximo, 5 animais por gaiola.

4.3.2 Aclimação dos animais na sala de Manutenção

Os animais utilizados neste estudo foram acondicionados no Biotério de Manutenção de roedores do CIEnP em gaiolas conectadas a racks microisoladoras da empresa ALESCO, medindo (LxCxA): 48,2x33,1x21,4 cm, com até 5 animais por gaiola, por um período de, no mínimo, 5 dias.

4.4 Identificação dos Animais

Cada gaiola foi identificada com uma etiqueta padrão e os animais foram identificados individualmente através de marcação na cauda conforme o POP-E.10/versão atual.

5. ROBUSTEZ, RASTREABILIDADE, CONFIABILIDADE E REPRODUTIBILIDADE DOS RESULTADOS

Com o intuito de eliminar possíveis desvios que possam interferir na confiabilidade, rastreabilidade e na reprodutibilidade dos resultados do estudo, foram empregados os

AVALIAÇÃO DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

critérios propostos pelo ARRIVE (do inglês, *Animal Research Reporting In Vivo Experiments*) (Kilkenny et al., 2010) e adotados pelos periódicos *British Journal of Pharmacology* (McGrath e Liley, 2015) e *Biochemical Pharmacology* (Mullane et al., 2015). Para isso, os seguintes procedimentos foram rigorosamente aplicados desde o planejamento experimental até a realização dos experimentos: 1) Nenhum dado foi excluído ou incluído nos resultados a não ser os valores de concentração plasmática abaixo do limite de quantificação os quais foram excluídos por não apresentarem precisão e exatidão analítica; 2) Os animais foram distribuídos aleatoriamente nos diferentes grupos experimentais; 3) Todos os reagentes foram obtidos de fornecedores credenciados pelo CIEnP e somente foram usados dentro do prazo de validade indicado pelo Fabricante; 4) Todos dados brutos gerados foram pronta e imediatamente registrados pelo pessoal responsável pela condução do estudo e foram auditados pela UGQ;

6. PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

6.1 Desenho experimental

A realização do presente protocolo consistiu no tratamento de ratos fêmeas em dose única, pela via oral, ou intravenosa (*in bolus*) com a Fosfoetanolamina Sintética (USP – São Carlos) e com a Fosfoetanolamina da Sigma; e ratos machos e fêmeas tratados pela via oral com o veículo. Os animais foram divididos em seis grupos experimentais: Grupo I (via intravenosa, Fosfoetanolamina Sintética da USP – São Carlos), Grupo II (via oral, Fosfoetanolamina Sintética da USP – São Carlos), Grupo III (Via intravenosa, Fosfoetanolamina da Sigma), Grupo IV (via oral, Fosfoetanolamina da Sigma), grupo V (via oral, veículo, machos) e grupo VI (via oral, veículo, fêmeas), conforme descrito no item 6.3.

A administração da Fosfoetanolamina Sintética (USP – São Carlos), da Fosfoetanolamina da Sigma ou do veículo foi realizada conforme descrito no POP-E02/versão atual (Vias de Administração). O volume administrado da Fosfoetanolamina Sintética (USP – São Carlos) e da Fosfoetanolamina da Sigma foi determinado a partir da solubilidade da fosfoetanolamina em solução de cloreto de sódio 0,9% e seguindo o guia apresentado por Diehl e colaboradores (2001) que determina o volume máximo permitido para administração, de acordo com a via selecionada, em roedores. A administração intravenosa (Grupos I e III) foi realizada pela veia caudal e a coleta de sangue, para estes grupos experimentais, foi realizada pela veia gengival. A administração oral (Grupos II, IV e V) foi realizada por gavagem e a coleta de sangue, para estes grupos experimentais, foi realizada pela veia lateral caudal. Os animais que receberam o tratamento pela via oral permaneceram em jejum durante a noite e até 2 horas após o tratamento.

AVALIAÇÃO DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

Para os animais dos grupos I e III (via intravenosa) o sangue foi coletado antes da administração e nos tempos 2, 5, 10, 20, 30, 60, 90 e 120 minutos após administração. Para os animais dos grupos II, IV, V e VI (via oral) o sangue foi coletado antes da administração e nos tempos 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 e 24 horas após a administração.

6.2 Metodologia

6.2.1 Ações pré-estudo:

Inicialmente os animais foram identificados por marcação na cauda (POP-E.10/versão atual – Identificação de animais) e pesados de acordo com os procedimentos descritos no POP.E.01/versão atual – Pesagem de animais. Antes do início dos tratamentos, as gaiolas com os animais foram distribuídas aleatoriamente nos diferentes grupos experimentais. O peso dos animais foi obtido no mesmo dia do primeiro tratamento, antes deste procedimento. A obtenção do peso dos animais antes do início dos tratamentos foi necessária uma vez que a administração da Fosfoetanolamina Sintética (USP – São Carlos), da Fosfoetanolamina da Sigma e do veículo foi relacionada ao peso dos mesmos.

6.2.2 Avaliações durante o estudo:

6.2.2.1 Coleta de sangue

Para os animais dos grupos I e III (administração via intravenosa) o sangue foi coletado (conforme POP-E.06/versão atual – Coleta de sangue) antes da administração e nos tempos 2, 5, 10, 20, 30, 60, 90 e 120 minutos após administração. Para os animais dos grupos II, IV, V e VI (administração via oral) o sangue foi coletado antes da administração e nos tempos 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 e 24 horas após a administração.

6.2.2.2 Preparação das amostras de sangue

Após coleta, as amostras de sangue contendo anticoagulante (heparina sódica) foram centrifugadas a 4.000 rpm, 4 °C por 15 minutos e o plasma obtido foi transferido para outro microtubo. O preparo das amostras de plasma para quantificação da Fosfoetanolamina foi realizado conforme método analítico validado no CIEnP e descrito em relatório específico (021-DVM-020-15). Em resumo, à 50 µL de plasma foi adicionado 150 µL de solução de acoplamento (acetonitrila, trietilamina, etanol e piridina; proporção 5:1:1,5:2,5) e 5 µL de Isotiocianato de fenila (Pitc, derivatizante). As amostras foram agitadas por 1 minuto em agitador do tipo vórtex e colocadas em

AVALIAÇÃO DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

estufa a 60 °C por 10 minutos. Em seguida, as amostras foram brevemente agitadas e colocadas no freezer a – 20 °C por 5 minutos. Após esse período, as amostras foram novamente agitadas e centrifugadas a 14.000 rpm, a 4 °C por 5 minutos. O sobrenadante foi transferido para os tubos específicos e então colocados no equipamento para análise. As amostras coletadas de cada animal, em cada tempo de coleta, foram processadas separadamente.

6.2.2.3 Análise e quantificação da Fosfoetanolamina

Após processamento das amostras, a Fosfoetanolamina Sintetizada pela USP – São Carlos, a Fosfoetanolamina Sigma e a Fosfoetanolamina endógena foram analisadas e quantificadas conforme método analítico validado no CIEnP (para maiores detalhes quanto ao método analítico ver relatório 021-DVM-020-15). No relatório mencionado, foi concluído que a Fosfoetanolamina não é estável em plasma e, portanto, a análise das amostras teve que ser processada imediatamente após a coleta. Para quantificação da Fosfoetanolamina Sintética (USP – São Carlos), da Fosfoetanolamina da Sigma e Fosfoetanolamina endógena foi utilizado equipamento do tipo UPLC-MSMS, composto por um espectrômetro de massas Xevo TQS com analisador de massas tipo triplo-quadrupolo, da marca Waters (Reino Unido) acoplado a um cromatógrafo a líquido de alta eficiência (Acquity H-Class) também da marca Waters. A aquisição e o tratamento dos dados foram realizados com o software MassLynx, versão 4.1. Os limites de detecção e quantificação do método analítico empregado para a quantificação da Fosfoetanolamina no plasma foram 2,74 ng mL⁻¹ e 110,00 ng mL⁻¹, respectivamente. O procedimento de preparo de amostra resultou em uma recuperação (extração da Fosfoetanolamina do plasma) média de aproximadamente 45% (para mais detalhes ver relatório 021-DVM-020-15).

6.3 Grupos experimentais

Os animais foram divididos em cinco grupos experimentais; Grupo I: Fosfoetanolamina Sintética (USP-São Carlos), tratamento pela via intravenosa, dose 20,0 mg/Kg; Grupo II: Fosfoetanolamina Sintética (USP-São Carlos), tratamento pela via oral, dose 1.000,0 mg/Kg; Grupo III: Fosfoetanolamina da Sigma, tratamento pela via intravenosa, 5,6 mg/Kg; Grupo IV: Fosfoetanolamina da Sigma, tratamento pela via oral, dose 320,0 mg/Kg; Grupo V: veículo. Tais animais foram tratados em regime de dose única. Foram utilizados 3-8 animais por cada ponto de coleta.

AVALIAÇÃO DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

Tabela 1. Representação dos grupos experimentais, tratamento, periodicidade, dose, via de administração, volume administrado e número de animais por grupo experimental.

Grupos experimentais	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV	Grupo V	Grupo VI
Tratamento	Fosfoetanolamina Sintética (USP- São Carlos)	Fosfoetanolamina Sintética (USP- São Carlos)	Fosfoetanolamina SIGMA	Fosfoetanolamina SIGMA	Veículo	Veículo
Periodicidade	Dose Única	Dose Única	Dose Única	Dose Única	Dose Única	Dose Única
Dose	20 mg/Kg	1.000 mg/Kg	5,6 mg/Kg	320 mg/Kg	-----	-----
Via de Administração	Intravenoso	Oral	Intravenoso	Oral	Oral	Oral
Animal por Grupo/tempo de coleta	3	8	4	8	4	5
Sexo	fêmeas	fêmeas	fêmeas	fêmeas	fêmeas	machos

6.4 Eutanásia

Ao final do protocolo os animais foram eutanasiados através de câmara de CO₂ conforme POP E.11/versão atual.

6.5 Análise estatística

A curva da concentração plasmática da Fosfoetanolamina sintética (USP - São Carlos) e da Fosfoetanolamina da Sigma após administração intravenosa ou oral *versus* tempo foi gerada através do software GraphPad Prism 5 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA). Os parâmetros farmacocinéticos foram determinados através da análise não compartimental utilizando o software Phoenix Winnonlin® (versão 6.4). Os valores de concentração plasmática foram corrigidos pela concentração plasmática no tempo zero (correspondente a produção endógena de fosfoetanolamina) de cada animal. Os parâmetros determinados foram: concentração do tempo zero (C₀), tempo de meia-vida de eliminação (t_{1/2}), área sob a curva (do inglês, *Area Under the Curve*, AUC). A AUC foi calculada utilizando método trapezoidal log/linear. O T_{máx} foi expresso como o período observado entre os animais para atingir a concentração máxima. A biodisponibilidade absoluta foi determinada a partir da

AVALIAÇÃO DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

fórmula $F (\%) = [(Dose \text{ I.V.} * AUC_{all} \text{ Oral}) / (Dose \text{ oral} * AUC_{all} \text{ I.V.})] * 100$. Os dados de concentração da Fosfoetanolamina foram apresentados como média $\pm$ erro padrão. As diferenças estatísticas entre dois grupos foram avaliadas utilizando o teste *t* de *student*. Para avaliação da diferença estatística entre três ou mais grupos experimentais foi realizada análise de variância (ANOVA) de uma via (apenas uma variável) seguido pelo teste de Bonferroni, quando aplicável. Os Valores de *p* menores que 0,05 foram considerados como indicativos de significância. Foi utilizado o software GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) para as análises estatísticas.

7. RESULTADOS

7.1 Coleta de sangue e processamento das amostras de plasma

Todas as amostras foram coletadas corretamente nos tempos de coleta determinados e foram analisadas. Para cada tempo de coleta foram utilizados 3 a 8 animais.

7.2 Determinação da concentração plasmática da Fosfoetanolamina endógena e avaliação do seu perfil farmacocinético

7.2.1 Determinação da concentração plasmática da Fosfoetanolamina endógena

As tabelas abaixo apresentam as concentrações médias em $\mu\text{g/mL}$ da Fosfoetanolamina endógena quantificada no plasma de ratos machos e fêmeas, utilizando o método analítico validado, antes e após administração do veículo (solução de cloreto de sódio 0,9%) pela via oral.

Tabela 2. Concentração média ($\mu\text{g/mL}$) de Fosfoetanolamina endógena quantificada no plasma dos ratos machos antes e após administração do veículo pela via oral (n=5).

Tempo da coleta após administração (minutos) de solução salina.										
	0	5	15	30	60	120	240	480	720	1440
Concentração da Fosfoetanolamina ($\mu\text{g/mL}$)										
Média	0,504	0,573	0,419	0,355	0,327	0,510	0,478	0,389	0,302	0,524
Erro Padrão	0,081	0,123	0,071	0,046	0,037	0,093	0,140	0,047	0,050	0,135

AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

Tabela 3. Concentração média ($\mu\text{g/mL}$) de Fosfoetanolamina endógena quantificada no plasma dos ratos fêmeas antes e após administração do veículo pela via oral (n=4).

Tempo da coleta após administração (minutos) de solução salina.										
	0	5	15	30	60	120	240	480	720	1440
Concentração da Fosfoetanolamina ($\mu\text{g/mL}$)										
Média	0,255	0,241	0,138	0,276	0,308	0,223	0,412	0,323	0,364	0,528
Erro Padrão	0,032	0,023	0,014	0,043	0,059	0,014	0,091	0,023	0,042	0,173

AVALIAÇÃO DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

7.2.2 Análise do perfil endógeno da Fosfoetanolamina

A figura 1 mostra o perfil da Fosfoetanolamina endógena em ratos machos e fêmeas que foi determinado a partir da média da concentração plasmática *versus* tempo.

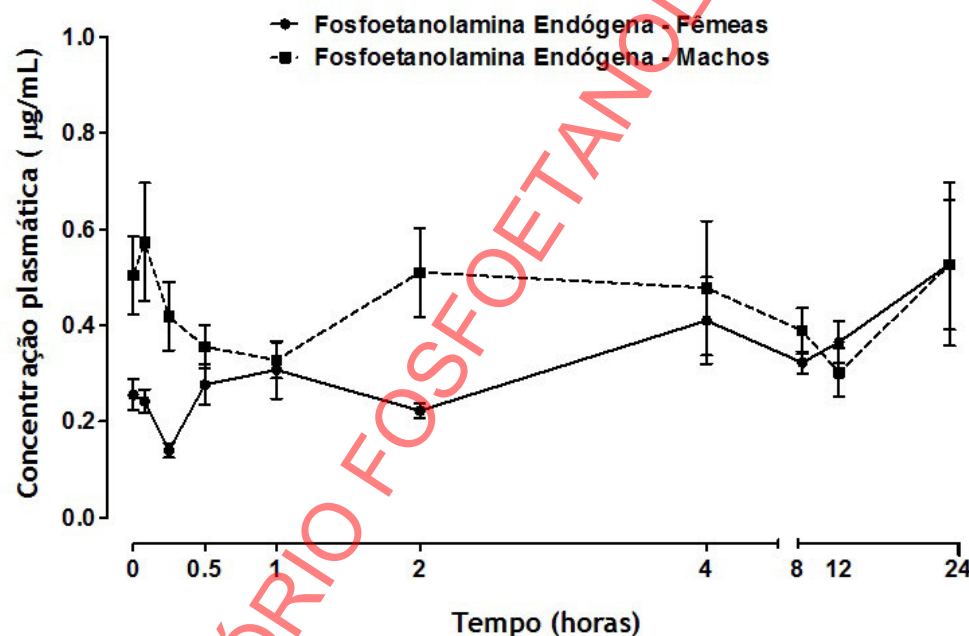


Figura 1. Avaliação do perfil da Fosfoetanolamina endógena em ratos machos e fêmeas após administração do veículo pela via oral. Representação da média da concentração plasmática *versus* tempo (de 0 a 24 horas após administração do veículo pela via oral) em ratos machos e fêmeas. Cada ponto representa a média $\pm$ erro padrão da média (SEM); ; n = 5 para machos e n=4 para fêmeas, por ponto de coleta. Para a análise estatística entre os pontos de coleta de 0,08 a 24 horas (comparados em relação ao tempo zero) foi utilizado ANOVA de uma via seguido pelo teste de múltiplas comparações de Bonferroni. Para análise estatística entre machos e fêmeas foi utilizado o test *t* de student. Não houve diferença significativa na concentração da Fosfoetanolamina entre macho e fêmeas nos diversos tempos de análise.

AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

Conforme é possível observar nas tabelas 2 e 3 e na figura 1, a concentração de Fosfoetanolamina endógena, detectada nas amostras coletadas de machos e fêmeas, não difere significativamente considerando um intervalo de confiança de 95%. Além disso, a coleta no tempo zero, antes da administração do veículo pela via oral, não difere significativamente das demais amostras coletadas até 24 horas, conforme análise estatística realizada, tanto para machos como para fêmeas. Portanto, para os demais grupos experimentais, foi considerado como concentração endógena o valor de concentração de Fosfoetanolamina encontrada no tempo zero (antes do tratamento). O valor da concentração endógena foi determinado para cada animal (a partir da coleta do tempo zero de cada animal) e foi individualmente descontado da concentração plasmática de Fosfoetanolamina encontrada nos tempos posteriores de coleta de sangue (após tratamento) para a avaliação do perfil farmacocinético e determinação dos parâmetros farmacocinéticos da Fosfoetanolamina da Sigma e da Fosfoetanolamina Sintética (USP-São Carlos).

7.3 Determinação da concentração plasmática da Fosfoetanolamina da Sigma após administração pela via intravenosa e avaliação do seu perfil farmacocinético

7.3.1 Determinação da concentração plasmática da Fosfoetanolamina da Sigma após administração intravenosa

A tabela abaixo (Tabela 4) apresenta a concentração ($\mu\text{g/mL}$) de Fosfoetanolamina quantificada nas amostras de plasma coletadas após 2, 5, 10, 20, 30, 60, 90 e 120 minutos do tratamento com a Fosfoetanolamina da Sigma pela via intravenosa, utilizando o método analítico validado.

AVALIAÇÃO DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO EM PLASMA DE RATO.

Tabela 4. Concentração média ($\mu\text{g/mL}$) de Fosfoetanolamina quantificada no plasma dos animais após administração da Fosfoetanolamina da Sigma pela via intravenosa (n=4).

		Tempo da coleta após administração (minutos)							
		2	5	10	20	30	60	90	120
		Concentração da Fosfoetanolamina ($\mu\text{g/mL}$)							
Sem a correção pela concentração de Fosfoetanolamina endógena	Média	36,256	10,034	3,128	0,974	0,482	1,348	0,467	0,418
	Erro Padrão	1,703	1,028	0,660	0,235	0,147	0,791	0,129	0,070
Com a correção pela concentração de Fosfoetanolamina endógena*	Média	35,218	8,995	2,089	<LQ#	<LQ	0,310	<LQ	<LQ
	Erro Padrão	1,719	1,049	0,720	---	---	0,888	---	---

<LQ – inferior ao limite de quantificação.

* A correção foi realizada descontando a concentração endógena obtida em cada animal (quantificada no tempo zero) das demais amostras coletadas do mesmo animal. Em seguida, a concentração média foi determinada.

AVALIAÇÃO DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

7.3.2 Análise do perfil farmacocinético da Fosfoetanolamina da Sigma após administração pela via intravenosa

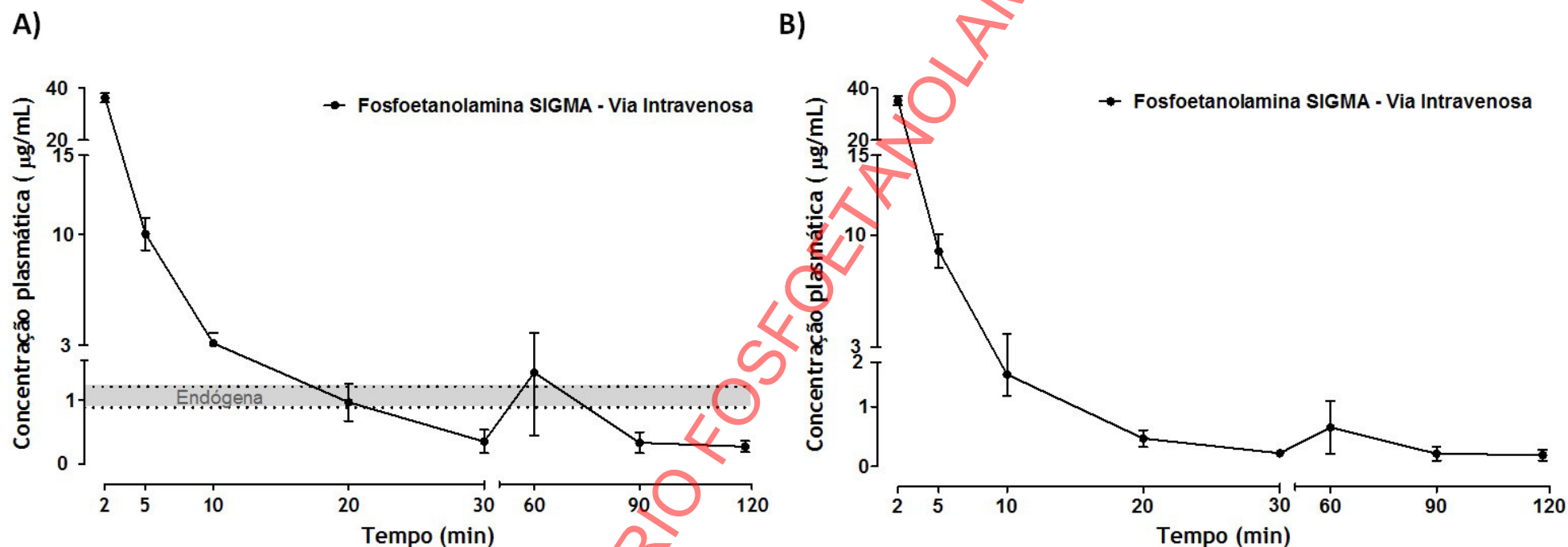


Figura 2. Avaliação do perfil farmacocinético da Fosfoetanolamina da Sigma após administração pela via intravenosa em ratos fêmeas na dose de 5,6 mg/kg.

A) Representação da média da concentração plasmática (sem a correção pela concentração endógena de Fosfoetanolamina) versus tempo (de 2 a 120 minutos após administração). **B)** Representação da média da concentração plasmática (com a correção pela concentração endógena de Fosfoetanolamina) versus tempo (de 2 a 120 minutos após administração). Os pontos representam a média ± erro padrão da média (SEM); n = 4 por ponto de coleta. A barra horizontal cinza representa a concentração média ± erro padrão da média da concentração endógena de Fosfoetanolamina quantificada nas amostras coletadas no tempo zero dos animais.

AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

7.4 Determinação da concentração plasmática da Fosfoetanolamina da Sigma após administração pela via oral e avaliação do seu perfil farmacocinético

7.4.1 Determinação da concentração plasmática da Fosfoetanolamina da Sigma nas amostras coletadas após administração oral

A tabela 5 mostra os dados da concentração ($\mu\text{g/mL}$) da Fosfoetanolamina quantificada nas amostras de plasma coletadas após (0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 e 24 horas) do tratamento com a Fosfoetanolamina da Sigma pela via oral, utilizando o método analítico validado.

Tabela 5. Concentração média ($\mu\text{g/mL}$) de Fosfoetanolamina quantificada no plasma dos animais após administração da Fosfoetanolamina da Sigma pela via oral (n=8).

		Tempo da coleta após administração (horas)									
		0,08	0,25	0,5	1	2	4	6	8	12	24
		Concentração da Fosfoetanolamina ($\mu\text{g/mL}$)									
Sem a correção pela concentração de Fosfoetanolamina endógena	Média	2,296	2,285	1,537	3,141	1,714	1,177	0,966	1,057	1,061	0,503
	Erro Padrão	0,854	0,536	0,319	1,079	0,539	0,217	0,110	0,348	0,213	0,052
Com a correção pela concentração de Fosfoetanolamina endógena*	Média	1,799	1,788	1,041	2,644	1,218	0,681	0,470	0,561	0,565	<LQ [#]
	Erro Padrão	0,820	0,542	0,304	1,086	0,552	0,239	0,155	0,364	0,225	---

<LQ – inferior ao limite de quantificação.

* A correção foi realizada descontando a concentração endógena obtida em cada animal (quantificada no tempo zero) das demais amostras coletadas do mesmo animal. Em seguida, a concentração média foi determinada

AVALIAÇÃO DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

7.4.2 Análise do perfil farmacocinético da Fosfoetanolamina da Sigma após administração pela via oral

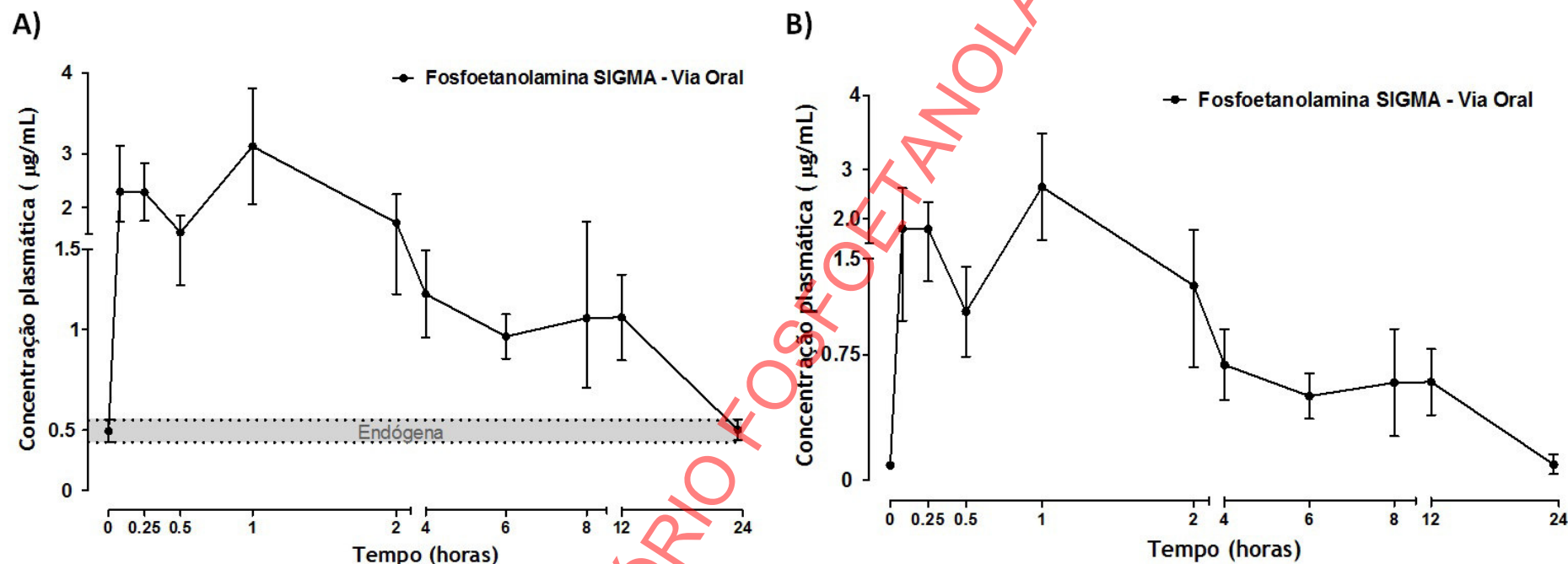


Figura 3. Avaliação do perfil farmacocinético da Fosfoetanolamina da Sigma após administração pela via oral em ratos fêmeas na dose de 320 mg/kg.

A) Representação da média da concentração plasmática (sem a correção pela concentração endógena de Fosfoetanolamina) *versus* tempo (de 0 a 24 horas após administração). **B)** Representação da média da concentração plasmática (com a correção pela concentração endógena da Fosfoetanolamina) *versus* tempo (de 0 a 24 horas após administração). Cada ponto representa a média $\pm$ erro padrão da média (SEM); $n = 8$ por ponto de coleta. A barra horizontal cinza representa a concentração média $\pm$ erro padrão da média da concentração endógena de Fosfoetanolamina quantificada nas amostras coletadas no tempo zero dos animais.

AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

7.5 Avaliação dos parâmetros farmacocinéticos da Fosfoetanolamina da Sigma

Os parâmetros farmacocinéticos da Fosfoetanolamina da Sigma foram determinados através do perfil farmacocinético individual de cada animal após administração intravenosa (5,6 mg/kg) ou oral (320 mg/kg). Os parâmetros farmacocinéticos foram determinados utilizando o software Phoenix® WinNonlin® 6.4; Modelo não-compartimental. A tabela 6 apresenta os valores médios $\pm$ erro padrão da média determinado para cada parâmetro farmacocinético. O $T_{\text{máx}}$ foi expresso como o período observado entre os animais para atingir a concentração máxima.

Tabela 6. Parâmetros farmacocinéticos obtidos após a administração intravenosa e oral da Fosfoetanolamina da Sigma.

		C_0 ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{\text{máx}}$ (min)	$T_{1/2}$ (min)	AUC_{all} (min $\cdot\mu\text{g/mL}$)		
Via Intravenosa n=4	Média	89,59	---	ND	200,36		
	Erro padrão	8,71			38,47		
		$C_{\text{máx}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{\text{máx}}$ (min)	$T_{1/2}$ (min)	AUC_{all} (min $\cdot\mu\text{g/mL}$)	F (%)	
Via Oral n=8	Média	3,92	5 - 120	337,30	800,11	7,0	
	Erro Padrão	0,91		53,25	175,31		

I.V. = intravenoso; $C_{\text{máx}}$ = concentração máxima; $T_{\text{máx}}$ = tempo para atingir a concentração máxima; $T_{1/2}$ = tempo de meia-vida; AUC = do inglês, *Area Under de Curve*; C_0 = concentração máxima estimada no tempo zero; F = biodisponibilidade absoluta; ND = Não determinado.

AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

7.6 Determinação da concentração plasmática da Fosfoetanolamina Sintética (USP-São Carlos) após administração pela via intravenosa e avaliação do seu perfil farmacocinético

7.6.1 Determinação da concentração plasmática da Fosfoetanolamina Sintética (USP-São Carlos) nas amostras coletadas após administração intravenosa.

A tabela abaixo apresenta a concentração ($\mu\text{g/mL}$) de Fosfoetanolamina quantificada nas amostras de plasma coletadas após (2, 5, 10, 20, 30, 60, 90 e 120 minutos) a administração da Fosfoetanolamina Sintética (USP-São Carlos) (20 mg/kg) pela via intravenosa em ratos fêmeas, utilizando o método analítico validado.

Tabela 7. Concentração média ($\mu\text{g/mL}$) de Fosfoetanolamina quantificada no plasma dos animais após administração da Fosfoetanolamina Sintética (USP-São Carlos) pela via intravenosa (n=3).

		Tempo da coleta após administração (minutos)							
		2	5	10	20	30	60	90	120
		Concentração da Fosfoetanolamina ($\mu\text{g/mL}$)							
Sem a correção pela concentração de Fosfoetanolamina endógena	Média	15,293	4,178	1,066	0,860	0,401	0,420	0,411	0,438
	Erro Padrão	0,265	0,286	0,415	0,167	0,113	0,051	0,040	0,023
Com a correção pela concentração de Fosfoetanolamina endógena	Média	14,857	3,742	0,630	0,424	<LQ	<LQ	<LQ	<LQ
	Erro Padrão	0,145	0,352	0,323	0,042	---	---	---	---

<LQ – inferior ao limite de quantificação.

* A correção foi realizada descontando a concentração endógena obtida em cada animal (quantificada no tempo zero) das demais amostras coletadas do mesmo animal. Em seguida, a concentração média foi determinada.

AVALIAÇÃO DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

7.6.2 Análise do perfil farmacocinético da Fosfoetanolamina Sintética (USP-São Carlos) após administração pela via intravenosa

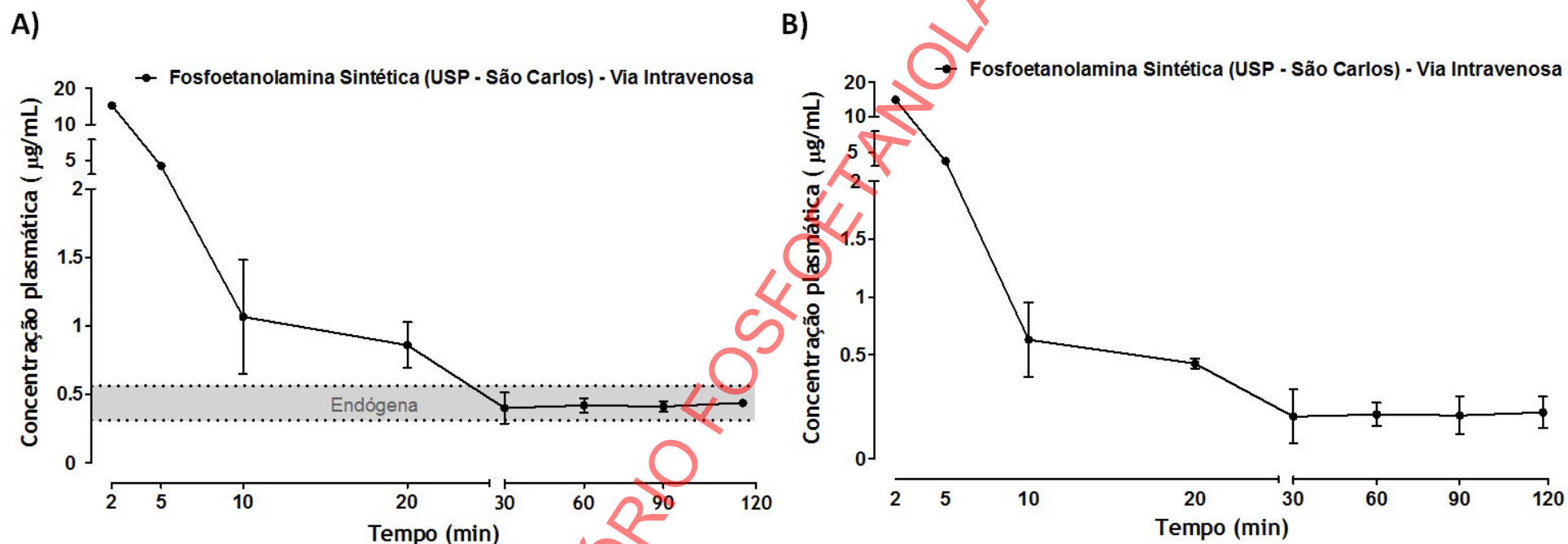


Figura 4. Avaliação do perfil farmacocinético da Fosfoetanolamina Sintética (USP-São Carlos) após administração pela via intravenosa em ratos fêmeas na dose de 20 mg/kg. A) Representação da média da concentração plasmática (sem a correção pela concentração endógena de Fosfoetanolamina) *versus* tempo (de 2 a 120 minutos após administração). **B)** Representação da média da concentração plasmática (com a correção pela concentração endógena de Fosfoetanolamina) *versus* tempo (de 2 a 120 minutos após administração). Cada ponto representa a média $\pm$ erro padrão da média (SEM); n = 3 por ponto de coleta. A barra horizontal cinza representa a concentração média $\pm$ erro padrão da média da concentração endógena de Fosfoetanolamina quantificada nas amostras coletadas no tempo zero dos animais.

AVALIAÇÃO DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

7.7 Determinação da concentração plasmática da Fosfoetanolamina Sintética (USP-São Carlos) após administração pela via oral e avaliação do seu perfil farmacocinético

7.7.1 Determinação da concentração plasmática da Fosfoetanolamina Sintética (USP-São Carlos) nas amostras coletadas após administração oral.

A tabela abaixo apresenta a concentração ($\mu\text{g/mL}$) de fosfoetanolamina quantificada nas amostras de plasma coletadas após (0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 e 24 horas) a administração da Fosfoetanolamina Sintética (USP-São Carlos) (1.000 mg/kg) pela via oral, utilizando o método analítico validado.

Tabela 8. Concentração média ($\mu\text{g/mL}$) de Fosfoetanolamina quantificada no plasma dos animais após administração da Fosfoetanolamina Sintética (USP-São Carlos) pela via oral (n=8).

		Tempo da coleta após administração (horas)									
		0,08	0,25	0,5	1	2	4	6	8	12	24
		Concentração da Fosfoetanolamina ($\mu\text{g/mL}$)									
Sem a correção pela concentração de Fosfoetanolamina endógena	Média	0,789	2,100	0,495	0,487	0,566	0,941	0,834	0,690	0,619	0,608
	Erro Padrão	0,203	0,994	0,033	0,024	0,044	0,076	0,076	0,058	0,070	0,058
Com a correção pela concentração de Fosfoetanolamina endógena*	Média	0,494	1,715	0,110	0,103	0,181	0,556	0,450	0,306	0,181	0,169
	Erro Padrão	0,189	0,972	0,033	0,037	0,043	0,064	0,067	0,034	0,049	0,057

* A correção foi realizada descontando a concentração endógena obtida em cada animal (quantificada no tempo zero) das demais amostras coletadas do mesmo animal. Em seguida, a concentração média foi determinada.

AVALIAÇÃO DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

7.7.2 Análise do perfil farmacocinético da Fosfoetanolamina Sintética (USP-São Carlos) após administração pela via oral.

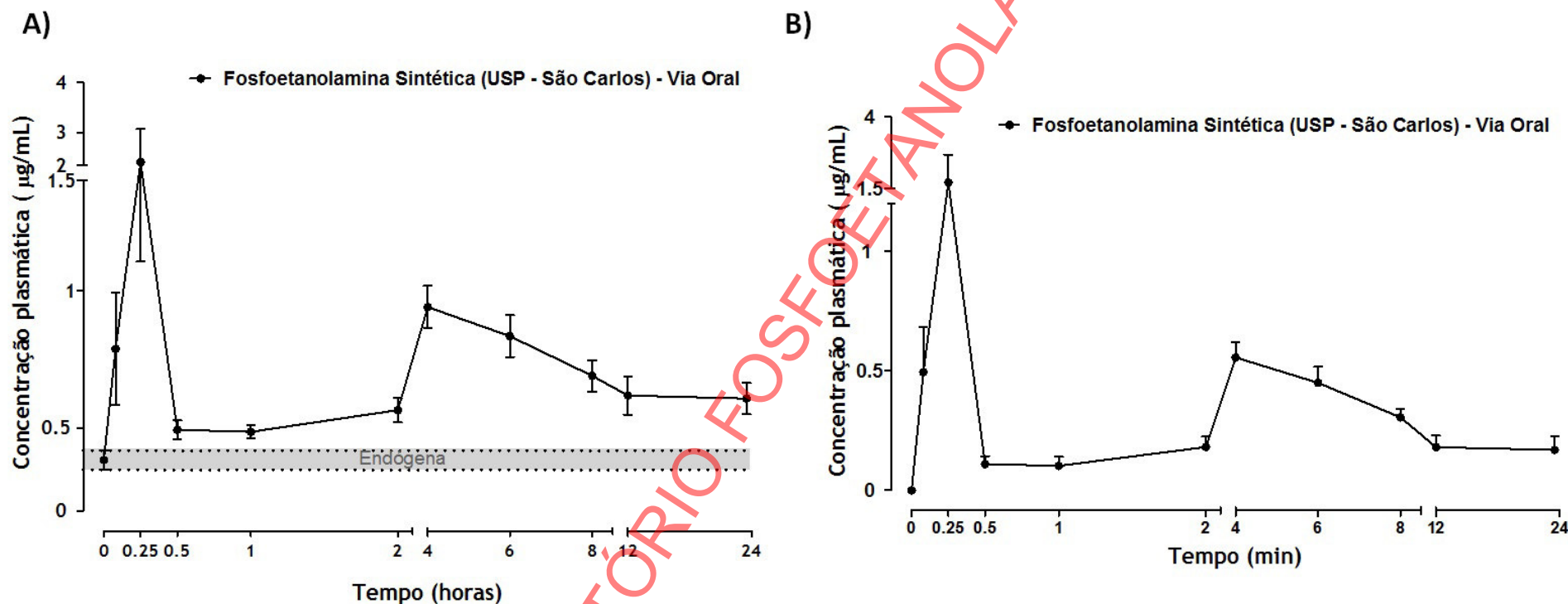


Figura 5. Avaliação do perfil farmacocinético da Fosfoetanolamina Sintética (USP-São Carlos) após administração pela via oral em ratos fêmeas na dose de 1000 mg/kg. **A)** Representação da média da concentração plasmática (sem a correção pela concentração endógena da Fosfoetanolamina) *versus* tempo (de 0 a 24 horas após administração). **B)** Representação da média da concentração plasmática (com a correção pela concentração endógena da Fosfoetanolamina) *versus* tempo (de 0 a 24 horas após administração). Cada ponto representa a média $\pm$ erro padrão da média (SEM); $n = 8$ por ponto de coleta. A barra horizontal cinza representa a concentração média $\pm$ erro padrão da média da concentração endógena de Fosfoetanolamina quantificada nas amostras coletadas no tempo zero dos animais.

AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

7.8 Avaliação dos parâmetros farmacocinéticos da Fosfoetanolamina Sintética (USP-São Carlos)

Os parâmetros farmacocinéticos da Fosfoetanolamina Sintética (USP – São Carlos) foram determinados através do perfil farmacocinético individual de cada animal após administração intravenosa ou oral, nas doses de 20 e 1000 mg/kg, respectivamente. Os parâmetros farmacocinéticos foram determinados utilizando o software Phoenix® WinNonlin® 6.4; Modelo não-compartimental. A tabela 9 apresenta os valores médios ± erro padrão da média determinado para cada parâmetro farmacocinético. O $T_{\text{máx}}$ foi expresso como o período observado entre os animais para atingir a concentração máxima.

Tabela 9. Parâmetros farmacocinéticos obtidos após a administração intravenosa e oral da Fosfoetanolamina Sintética (USP – São Carlos).

		C_0 (µg/mL)	$T_{\text{máx}}$ (min)	$T_{1/2}$ (min)	AUC_{all} (min*µg/mL)	F (%)
Via Intravenosa	Média	37,68	---	ND	96,85	
	Erro padrão	2,87			11,01	
		$C_{\text{máx}}$ (µg/mL)	$T_{\text{máx}}$ (min)	$T_{1/2}$ (min)	AUC_{all} (min*µg/mL)	F (%)
Via Oral	Média	2,03	5 – 360	1460,79	304,07	
	Erro Padrão	0,90		628,46	44,60	

I.V. = intravenoso; $C_{\text{máx}}$ = concentração máxima; $T_{\text{máx}}$ = tempo para atingir a concentração máxima; $T_{1/2}$ = tempo de meia-vida; K_e = constante de eliminação; AUC = do inglês, *Area Under de Curve*; C_0 = concentração máxima estimada no tempo zero; F = Biodisponibilidade absoluta; ND = Não determinado.

7.9 Análise do perfil farmacocinético e dos parâmetros farmacocinéticos obtidos após administração da Fosfoetanolamina da Sigma e da Fosfoetanolamina Sintética (USP – São Carlos) após administração pelas vias oral e intravenosa.

Não foi possível determinar adequadamente, através do software WinNonlin, o tempo de meia-vida da Fosfoetanolamina (sintetizada pela USP e a da Sigma) após administração intravenosa, pois as concentrações plasmáticas da Fosfoetanolamina caíram rapidamente atingindo a concentração endógena em apenas 20 minutos. Como apenas 2 a 3 pontos foram obtidos nesse intervalo de 2 a 20 minutos não foi possível estimar esse parâmetro.

AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

Analizando o perfil farmacocinético da Fosfoetanolamina da Sigma e da Fosfoetanolamina sintetizada pela USP-São Carlos, após administração pela via oral, é possível observar um tempo de meia-vida de eliminação longo, com duração de aproximadamente 5 horas (Figura 3 e tabela 6) e 24 horas (Figura 5 e tabela 9), respectivamente. Esse tempo de meia-vida de eliminação foi substancialmente superior ao observado após administração dessas mesmas Substâncias pela via intravenosa. Estudos de farmacocinética descritos na literatura mostram que, compostos com essas características farmacocinéticas descritas acima para a Fosfoetanolamina, apresentam perfil farmacocinético não usual do tipo “Flip-Flop”, quando a taxa de absorção é mais lenta do que a taxa de eliminação (Garrison *et al.*, 2015; Yáñez *et al.*, 2012). Compostos que apresentam esse perfil farmacocinético estão normalmente associados com a Classe 3 e 4 do Sistema de Classificação Biofarmacêutica que está fundamentado nas propriedades de solubilidade e permeabilidade de uma substância e é utilizado como ferramenta de auxílio na predição da biodisponibilidade da mesma (Benet *et al.*, 2011). São exemplos desses compostos a Amoxicilina, Furosemida, Cefalexina, Metformina, entre outras (Garrison *et al.*, 2015).

Outro aspecto que merece ser destacado neste estudo foi o tempo para atingir a concentração máxima ($t_{\text{máx}}$) entre as duas amostras de Fosfoetanolamina avaliadas. Enquanto o tratamento pela via oral em roedores com a Fosfoetanolamina sintetizada pela USP - São Carlos variou entre cada animal (5 a 360 minutos) (tabela 9), o $t_{\text{máx}}$ aproximado para a Fosfoetanolamina da Sigma variou entre 5 a 120 minutos (tabela 6). Uma possível explicação pela grande variabilidade na absorção da Fosfoetanolamina sintetizada pela USP-São Carlos poderia estar relacionada com a presença de outras substâncias na mesma, conforme demonstrado no relatório apresentado pelo grupo do prof. Dr. Luiz Carlos Dias (UNICAMP-SP).

Ainda no presente estudo, foi possível observar valor reduzido da área sob a curva (AUC) obtida tanto para a Fosfoetanolamina da Sigma (tabela 6) quanto para a Fosfoetanolamina sintetizada pela USP-São Carlos (tabela 9) após administração oral, mesmo administrando uma dose relativamente alta quando comparada a dose administrada pela via intravenosa. Esse resultado sugere que possa estar ocorrendo metabolismo de primeira passagem altamente eficiente e/ou baixa absorção da Fosfoetanolamina. Outro fator que pode influenciar na absorção da Fosfoetanolamina é o fato de ela ser um composto do tipo zwitterionico. Compostos zwitterionicos possuem caráter ácido e básico na mesma molécula e se comportam em maior proporção na forma ionizada (forma em que uma molécula não é absorvida), independente do pH fisiológico onde ela se encontra.

AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

7.10 Determinação da biodisponibilidade absoluta Fosfoetanolamina da Sigma

A biodisponibilidade absoluta da Fosfoetanolamina da Sigma foi calculada considerando a área sob a curva total (AUC_{all}) obtida após administração intravenosa (dose de 5,6 mg/kg) e oral (dose de 320 mg/kg). O valor encontrado para a biodisponibilidade absoluta foi de 7,0% (tabela 6).

7.11 Determinação da biodisponibilidade absoluta da Fosfoetanolamina Sintética (USP-São Carlos)

A biodisponibilidade absoluta da Fosfoetanolamina Sintética (USP-São Carlos) foi calculada considerando a área sob a curva (AUC_{all}) obtida após administração intravenosa (dose de 20 mg/kg) e oral (dose de 1000 mg/kg). O valor encontrado para a biodisponibilidade absoluta foi de 6,3% (tabela 9).

8. CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo mostram que:

1. A Fosfoetanolamina é produzida endogenamente podendo ser quantificada no plasma de rato (machos ou fêmeas) pela técnica de MSMS. A concentração da Fosfoetanolamina endógena não difere entre ratos machos e fêmeas e nem tampouco varia significativamente em função do tempo de coleta.
2. Em relação ao perfil farmacocinético, com base na análise não compartimental dos dados referente a concentração plasmática *versus* tempo, utilizando o software Phoenix WinNonlin (versão 6.4), foi possível observar que ambas a Fosfoetanolamina da Sigma e a Fosfoetanolamina Sintética (USP – São Carlos) apresentaram tempo de meia-vida curto (menor que 5 minutos) quando administradas pela via intravenosa. No entanto, quando elas foram administradas pela via oral o tempo de meia-vida aumentou consideravelmente (mais de 60 vezes). Além disso, foi possível observar também reduzido valor da área sob a curva, sugerindo um efeito de primeira passagem muito eficiente e/ou baixa absorção das amostras de Fosfoetanolamina testadas quando administradas pela via oral em ratos.
3. O presente estudo mostrou também que a Fosfoetanolamina Sintética (USP-São Carlos) e a Fosfoetanolamina da Sigma apresentaram baixa biodisponibilidade quando administrada por via oral em roedores (cerca de 7%), sugerindo limitada absorção da Fosfoetanolamina quando administradas pela via oral.

AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

9. REGISTRO DE DADOS BRUTOS

Todos os dados brutos e observações relacionados ao estudo foram registrados em formulários adequados onde ficarão arquivados por 5 anos.

10. ARQUIVAMENTO

Uma cópia original do Plano de Estudo, Dados Brutos e Relatório Final foram arquivados no CIEnP, onde serão mantidos por 5 anos. A Substância Teste foi armazenada, em local apropriado no CIEnP.

11. REFERÊNCIAS

OECD, N° 407: Guideline for the testing of chemicals, Section 4: Health Effects. Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents, Test no 407, pp. 1-10. 1998 (Versão atual).

Guidance on Toxicokinetics: the assessment of systemic exposure in toxicity studies S3A. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Current Step 4 version, 1994.

Diehl KH, Hull R, Morton D, Pfister R, Rabemampianina Y, Smith D, Vidal JM, van de Vorstenbosch C. A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. Journal of Applied Toxicology 21:15-23, 2001.

Yáñez JA, Remsberg CM, Sayre CL, Forrest ML, Davies NM. Flip-Flop pharmacokinetics – delivering a reversal of disposition: challenges and opportunities during drug development. Ther Deliv. 2(5):643-672, 2011.

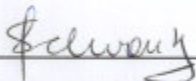
Benet LZ, Broccatelli F, Oprea TI. BDDCS Applied to Over 900 Drugs. The AAPS Journal. 13(4), 2011.

Garrison KL, Sahin S and Benet LZ. Few Drugs Display Flip-Flop Pharmacokinetics and These Are Primarily Associated with Class 3 and 4 of the BDDCS. Journal of Pharmaceutical Sciences 104:3229-3235, 2015.

**AVALIAÇÃO DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA
PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM
PLASMA DE RATO.**

DECLARAÇÃO DO DIRETOR DE ESTUDO

Eu, abaixo assinado, declaro que este estudo foi realizado sob a minha supervisão,
conforme os procedimentos nele descritos. Os resultados apresentados referem-se a
Substância Teste utilizada.



Dra. Raquel Cristina Schwanke
Diretor do Estudo

09/08/16

Data

RELATÓRIO FOSFOETANOLAMINA

**AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA
PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM
PLASMA DE RATO.**

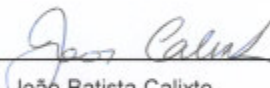
DECLARAÇÃO DO GERENTE DA INSTALAÇÃO TESTE E DIRETOR PRESIDENTE

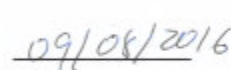
Nós, abaixo assinados, declaramos que este estudo representa o registro preciso e verdadeiro dos resultados obtidos.

Este documento não deve ser reproduzido parcialmente.



Dr. Jarbas Mota Siqueira Junior
Gerente da Instalação Teste

Data

Dr. João Batista Calixto
Diretor Presidente

Data

RELATÓRIO FOSFOETANOLAMINA

AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

ANEXO I – Certificado da qualidade sanitária dos animais

CERTIFICADO SANITÁRIO

Os animais criados no CIEnP são classificados sanitariamente como **SPF** (Specific Pathogen Free), conforme Relatório Técnico emitido pela **Neoprosecta Microbiome Technologies** (Junho/2016) e não apresentam os seguintes patógenos:

VÍRUS	BACTÉRIAS/FUNGOS	PARASITAS
Vírus Sendai	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	<i>Giardia sp</i>
Vírus da Pneumonia Murina	<i>Cilia-Associated Respiratory Bacillus</i>	<i>Spironucleus sp</i>
Vírus da Hepatite Murina	<i>Citrobacter rodentium</i>	<i>Tritrichomonas muris</i>
ParvoVírus de camundongo Mouse parvovirus-1 - MPV e Minute Virus of Mice - MVM	<i>Corynebacterium kutscheri</i>	<i>Tritrichomonas minuta</i>
Vírus da Encefalomielite Murina de Theiler	<i>Helicobacter bilis</i>	<i>Entamoeba muris</i>
Reovírus murino tipos 1, 2 e 3	<i>Helicobacter hepaticus</i>	<i>Chilomastix battencourti</i>
Vírus da Diarréia Epizootica de camundongos recém- nascidos	<i>Helicobacter sp.</i>	<i>Myobia musculi</i>
AdenoVírus de camundongo	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Myocoptes musculus</i>
PoliomaVírus K	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Radfordia affinis</i>
CitomegaloVírus de camundongo	<i>Mycoplasma pulmonis</i>	<i>Polyplax serrata</i>
Vírus do timo do camundongo ou Murid herpesvírus 3	<i>Pasteurella multocida</i>	<i>Radfordia ensifera</i>
Vírus da Coriomeningite Linfocítica	<i>Pasteurella pneumotropica</i>	<i>Eimeria sp</i>
HantaVírus	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Cryptosporidium sp</i>
Vírus ectromelia	<i>Salmonella montevideo</i>	<i>Syphacia muris</i>
Vírus da elevação da lactato dehidrogenase	<i>Salmonella sp</i>	
NoroVírus Murino	<i>Staphylococcus aureus</i>	
Vírus Sialodacrioadenitis	<i>Staphylococcus sp</i>	
Parvovírus (RV, H-1, RMV, RPV-1A)	<i>Streptococcus beta hemolítico (Streptococcus pyogenes)</i>	
Theliovírus	<i>Streptococcus moniliformis</i>	
Vírus da Diarréia Viral	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Vírus Respiratório Sincicial	<i>Tizzer (Clostridium piliformes)</i>	
Vírus Parainfluenza 3	<i>Pneumocystis murina</i>	
Adenovírus	<i>Pneumocystis wakefieldiae</i>	
Herpesvírus 1	<i>Trichophyton sp</i>	
Herpesvírus 1 e 5	<i>Encephalitozoon cuniculi</i>	
Vaccinia vírus (Poxvírus)		

Carla Maria de Souza

Responsável Técnica –
Médica Veterinária
CRMV SC 05851

AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.

ANEXO II – Certificado da qualidade da água



RELATÓRIO DE ENSAIO

Cod.: A_121.2016_AP_1_1

São José, 04 de março de 2016

DADOS DO CLIENTE

Cliente: Cienp Centro de Inovação e Ensaios Pré Clínicos
Endereço: Av. Luiz Bouteix Piazza, 1302

Cidade: Florianópolis, Santa Catarina
CEP: 88.056-000
Fone: (48) 3261-2856

DADOS DA AMOSTRA

Amostra: 121.2016_AP_1_1
Procedência: Água Potável
Ponto Coleta: Água Potável - Água para os animais do biotério
Data Recebimento: 25/02/2016 11:20
1ª Legislação: Portaria MS 2914 de 12/12/2011 (Federal)

Responsável pela Coleta: Cliente
Data/Hora Coleta:

PARÂMETRO	LEGISLAÇÃO	RESULTADO	UNIDADE
Alumínio Total	≤ 0,2 mg/L	0,13	mg Al/L
Cloretos	≤ 250 mg/L	21,48	mg Cl-/L
Cloro Residual Livre	entre 0,2 e 5,0 mg/L	0,050	mg/L
Condutividade	-	185,80	µS/cm
Contagem de Coliformes Termotolerantes	Ausência	Ausente	UFC/100mL
Contagem de Coliformes Totais	Ausência	Ausente	UFC/100mL
Cor Aparente	≤ 15 Pt/Co	1,20	Pt/Co
Dureza Total	≤ 500 mg/L	33,60	mg CaCO3/L
Ferro Total	≤ 0,3 mg/L	0,02	mg Fe/L
Fluoreto total	≤ 1,5 mg/L	0,40	mg F- /L
Manganês Total	≤ 0,1 mg/L	<0,010	mg Mn/L
Nitrito (como N)	≤ 1 mg/L	<0,02	mg/L NO2-N
Odor	-	Ausente	-
pH	entre 6,0 e 9,5 pH a 25°C	6,28	pH a 25°C
Turbidez	≤ 5 NTU	0,220	NTU

DADOS COMPLEMENTARES DO ENSAIO

PARÂMETRO	LQ	U95%	MÉTODO	DATA REALIZAÇÃO
Alumínio Total	0,10	0,06	SMEWW 22º edition Method 3500 B	02/03/2016
Cloretos	10,50	-	SMEWW - 22º nd. 2012, Method 4500 Cl B	03/03/2016
Cloro Residual Livre	0,010	0,041	EPA 330.5, APHA 4500 - Cl2 G	25/02/2016
Condutividade	0,01	3,7	SMEWW 22º edition Method 2510 B	26/02/2016
Contagem de Coliformes Termotolerantes	Ausente	-	SMEWW 22º edition Method 9222 A, 9222 B e 9222 D	29/02/2016
Contagem de Coliformes Totais	Ausente	-	SMEWW 22º edition Method 9222 A, 9222 B e 9222 D	29/02/2016
Cor Aparente	0,20	0,04	SMEWW 22º edition Method 2120 C	26/02/2016
Dureza Total	1,85	-	SMEWW 22º edition Method - 2340-C	04/03/2016

**AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA
PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM
PLASMA DE RATO.**



RELATÓRIO DE ENSAIO

Cod.: A_121.2016_AP_1_1

DADOS COMPLEMENTARES DO ENSAIO

PARÂMETRO	LQ	U95%	MÉTODO	DATA REALIZAÇÃO
Ferro Total	0,01	0,04	SMEWW 22ª edition Method 3111 B	29/02/2016
Fluoreto total	0,10	0,03	EPA 340.3, APHA 4500-F- E	29/02/2016
Manganês Total	0,010	0,058	DIN 38406-2	29/02/2016
Nitrito (como N)	0,02	0,02	EPA 354.1, APHA 4500 - NO2 -B, DIN EN 26777	25/02/2016
Odor	-	-	MAPA PORT. Nº 01, de 07##10##81	25/02/2016
pH	1,00	0,03	SMEWW 22ª edition Method 4500-H	25/02/2016
Turbidez	0,158	1,00	SMEWW 22ª edition Method 2130 B	25/02/2016

Nota 01: As amostragens realizadas pela AQUAVITA seguem o Plano de Amostragem (DQ 5.7.01).

Nota 02: Os resultados referem-se somente aos itens ensaiados.

Nota 03: LQ - Limite de Quantificação.

Nota 04: Este relatório só pode ser reproduzido por completo, a reprodução de partes requer a aprovação por escrita da AquaVita.

Nota 05: Verifique a autenticidade deste relatório no site <http://www.laboratorioaquavita.com.br>

O(s) parâmetro(s) analisado(s) da referida amostra está(ão) de acordo com a legislação vigente.

Verifique a autenticidade deste documento no endereço abaixo ou no QR-Code ao lado.:

<http://www.laboratorioaquavita.com.br>

Código: 121.2016 - Chave de autenticação: 8EU-QBMB-S6A



Ana Paula Gonçalves Bohm
CRQ 13101074

**AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA
PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM
PLASMA DE RATO.**



RELATÓRIO DE ENSAIO

Cod.: A_168.2016_AP_1_1

São José, 21 de março de 2016

DADOS DO CLIENTE

Cliente: Cienp Centro de Inovação e Ensaios Pré Clínicos
Endereço: Av. Luiz Bouteix Piazza, 1302

Cidade: Florianópolis, Santa Catarina
CEP: 88.056-000
Fone: (48) 3261-2856

DADOS DA AMOSTRA

Amostra: 168.2016_AP_1_1
Procedência: Água Potável
Ponto Coleta: Água Potável - Água para os animais do biotério
Temperatura Amostra no receb.: 8,0 °C
Data Recebimento: 17/03/2016 16:20
Temperatura Ambiente: 32,00 °C
1ª Legislação: Portaria MS 2914 de 12/12/2011 (Federal)

Responsável pela Coleta: Cliente
Data/Hora Coleta: 17/03/2016 15:00
Condições Climáticas: Ensolado

PARÂMETRO	LEGISLAÇÃO	RESULTADO	UNIDADE
Alumínio Total	≤ 0,2 mg/L	0,10	mg Al/L
Cloretos	≤ 250 mg/L	18,53	mg Cl-/L
Cloro Residual Livre	entre 0,2 e 5,0 mg/L	3,510	mg/L
Condutividade	-	118,50	µS/cm
Contagem de Coliformes Termotolerantes	Ausência	Ausente	UFC/100mL
Contagem de Coliformes Totais	Ausência	Ausente	UFC/100mL
Cor Aparente	≤ 15 Pt/Co	<0,20	Pt/Co
Dureza Total	≤ 500 mg/L	35,52	mg CaCO3/L
Ferro Total	≤ 0,3 mg/L	<0,01	mg Fe/L
Fluoreto total	≤ 1,5 mg/L	0,54	mg F-/L
Manganês Total	≤ 0,1 mg/L	0,021	mg Mn/L
Nitrito (como N)	≤ 1 mg/L	0,02	mg/L NO2-N
Odor	-	Ausente	-
pH	entre 6,0 e 9,5 pH a 25°C	6,59	pH a 25°C
Turbidez	≤ 5 NTU	0,180	NTU

DADOS COMPLEMENTARES DO ENSAIO

PARÂMETRO	LQ	U95%	MÉTODO	DATA REALIZAÇÃO
Alumínio Total	0,10	0,06	SMEWW 22ª edition Method 3500 B	21/03/2016
Cloretos	10,50	-	SMEWW - 22ª nd. 2012, Method 4500 Cl B	21/03/2016
Cloro Residual Livre	0,010	0,041	EPA 330.5, APHA 4500 - Cl2 G	17/03/2016
Condutividade	0,01	3,7	SMEWW 22ª edition Method 2510 B	18/03/2016
Contagem de Coliformes Termotolerantes	Ausente	-	SMEWW 22ª edition Method 9222 A, 9222 B e 9222 D	17/03/2016
Contagem de Coliformes Totais	Ausente	-	SMEWW 22ª edition Method 9222 A, 9222 B e 9222 D	17/03/2016

AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.



RELATÓRIO DE ENSAIO

Cod.: A_168.2016_AP_1_1

DADOS COMPLEMENTARES DO ENSAIO				
PARÂMETRO	LQ	U95%	MÉTODO	DATA REALIZAÇÃO
Cor Aparente	0,20	0,04	SMEWW 22ª edition Method 2120 C	17/03/2016
Dureza Total	1,85	-	SMEWW 22ª edition Method - 2340-C	21/03/2016
Ferro Total	0,01	0,04	SMEWW 22ª edition Method 3111 B	21/03/2016
Fluoreto total	0,10	0,03	EPA 340.3, APHA 4500-F- E	18/03/2016
Manganês Total	0,010	0,058	DIN 38406-2	17/03/2016
Nitrito (como N)	0,02	0,02	EPA 354.1, APHA 4500 - NO2 -B, DIN EN 26777	17/03/2016
Odor	-	-	MAPA PORT. Nº 01, de 07/10/81	18/03/2016
pH	1,00	0,03	SMEWW 22ª edition Method 4500-H	17/03/2016
Turbidez	0,158	1,00	SMEWW 22ª edition Method 2130 B	17/03/2016

Nota 01: As amostragens realizadas pela AQUAVITA seguem o Plano de Amostragem (DQ 5.7.01).

Nota 02: Os resultados referem-se somente aos itens ensaiados.

Nota 03: LQ - Limite que Quantificação.

Nota 04: Este relatório só pode ser reproduzido por completo, a reprodução de partes requer a aprovação por escrita da AquaVita.

Nota 05: Verifique a autenticidade deste relatório no site <http://www.laboratorioaquavita.com.br>

O(s) parâmetro(s) analisado(s) da referida amostra está(ão) de acordo com a legislação vigente.

Verifique a autenticidade deste documento no endereço abaixo ou no QR-Code ao lado:

<http://www.laboratorioaquavita.com.br>

Código: 168.2016 - Chave de autenticação: 789-ZJQK-Z17



Ana Paula Gonçalves Bohm

Ana Paula Gonçalves Bohm
CRQ 13101074

**AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA
PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM
PLASMA DE RATO.**



RELATÓRIO DE ENSAIO

Cod.: A_253.2016 AP_1_1

São José, 28 de abril de 2016

DADOS DO CLIENTE

Cliente: Ciemp Centro de Inovação e Ensaios Pré Clínicos
Endereço: Av. Luiz Bouteix Piazza, 1302

Cidade: Florianópolis, Santa Catarina
CEP: 88.056-000
Fone: (48) 3261-2856

DADOS DA AMOSTRA

Amostra: 253.2016 AP_1_1
Procedência: Água Potável
Ponto Coleta: Água Potável - Água para os animais do biotério
Temperatura Amostra no receb.: 8,0 °C
Data Recebimento: 26/04/2016 16:00
1ª Legislação: Portaria MS 2914 de 12/12/2011 (Federal)

Responsável pela Coleta: Cliente
Data/Hora Coleta: 26/04/2016

PARÂMETRO	LEGISLAÇÃO	RESULTADO	UNIDADE
Alumínio Total	≤ 0,2 mg/L	<0,10	mg Al/L
Cloretos	≤ 250 mg/L	19,12	mg Cl/L
Cloro Residual Livre	entre 0,2 e 5,0 mg/L	3,070	mg/L
Condutividade	-	180,90	µS/cm
Contagem de Coliformes Termotolerantes	Ausência	Ausente	UFC/100mL
Contagem de Coliformes Totais	Ausência	Ausente	UFC/100mL
Cor Aparente	≤ 15 Pt/Co	<0,20	Pt/Co
Dureza Total	≤ 500 mg/L	47,50	mg CaCO3/L
Ferro Total	≤ 0,3 mg/L	0,01	mg Fe/L
Fluoreto total	≤ 1,5 mg/L	0,76	mg F ⁻ /L
Manganês Total	≤ 0,1 mg/L	<0,010	mg Mn/L
Nitrito (como N)	≤ 1 mg/L	<0,02	mg/L NO2-N
Odor	-	Ausente	-
pH	entre 6,0 e 9,5 pH a 25°C	7,33	pH a 25°C
Turbidez	≤ 5 NTU	0,170	NTU

DADOS COMPLEMENTARES DO ENSAIO

PARÂMETRO	LQ	U95%	MÉTODO	DATA REALIZAÇÃO
Alumínio Total	0,10	0,06	SMEWW 22ª edition Method 3500 B	27/04/2016
Cloretos	10,50	-	SMEWW - 22ª nd. 2012, Method 4500 Cl B	27/04/2016
Cloro Residual Livre	0,010	0,041	EPA 330.5, APHA 4500 - Cl2 G	26/04/2016
Condutividade	0,01	3,7	SMEWW 22ª edition Method 2510 B	26/04/2016
Contagem de Coliformes Termotolerantes	Ausente	-	SMEWW 22ª edition Method 9222 A, 9222 B e 9222 D	26/04/2016
Contagem de Coliformes Totais	Ausente	-	SMEWW 22ª edition Method 9222 A, 9222 B e 9222 D	26/04/2016
Cor Aparente	0,20	0,04	SMEWW 22ª edition Method 2120 C	26/04/2016

AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.



RELATÓRIO DE ENSAIO

Cod.: A_253.2016-AP_1_1

DADOS COMPLEMENTARES DO ENSAIO				
PARÂMETRO	LQ	U95%	MÉTODO	DATA REALIZAÇÃO
Dureza Total	1,85	-	SMEWW 22ª edition Method - 2340-C	27/04/2016
Ferro Total	0,01	0,04	SMEWW 22ª edition Method 3111 B	27/04/2016
Fluoreto total	0,10	0,03	EPA 340.3, APHA 4500-F- E	27/04/2016
Manganês Total	0,010	0,058	DIN 38406-2	27/04/2016
Nitrito (como N)	0,02	0,02	EPA 354.1, APHA 4500 - NO ₂ -B, DIN EN 26777	27/04/2016
Odor	-	-	MAPA PORT. Nº 01, de 07/10/81	27/04/2016
pH	1,00	0,03	SMEWW 22ª edition Method 4500-H	26/04/2016
Turbidez	0,158	1,00	SMEWW 22ª edition Method 2130 B	26/04/2016

Nota 01: As amostragens realizadas pela AQUAVITA seguem o Plano de Amostragem (DQ 5.7.01).

Nota 02: Os resultados referem-se somente aos itens ensaiados.

Nota 03: LQ - Limite de Quantificação.

Nota 04: Este relatório só pode ser reproduzido por completo, a reprodução de partes requer a aprovação por escrita da AquaVita.

Nota 05: Verifique a autenticidade deste relatório no site <http://www.laboratorioaquavita.com.br>

O(s) parâmetro(s) analisado(s) da referida amostra está(ão) de acordo com a legislação vigente.

Verifique a autenticidade deste documento no endereço abaixo ou no QR-Code ao lado:

<http://www.laboratorioaquavita.com.br>

Código: 253.2016 - Chave de autenticação: 25T-565B-H39



Ana Paula Gonçalves Bohm
CRQ 13101074

**AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA
PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM
PLASMA DE RATO.**



RELATÓRIO DE ENSAIO

Cod.: A_253.2016_Af_1_1

São José, 28 de abril de 2016

DADOS DO CLIENTE

Cliente: Cienp Centro de Inovação e Ensaios Pré Clínicos
Endereço: Av. Luiz Bouteix Piazza, 1302

Cidade: Florianópolis, Santa Catarina
CEP: 88.056-000
Fone: (48) 3261-2856

DADOS DA AMOSTRA

Amostra: 253.2016_Af_1_1
Procedência: Água Purificada
Ponto Coleta: Osmose - Entrada
Temperatura Amostra no receb.: 8,0 °C
Data Recebimento: 26/04/2016 16:00

Responsável pela Coleta: Cliente
Data/Hora Coleta: 26/04/2016 08:27

PARÂMETRO	RESULTADO	UNIDADE
Condutividade	153,60	µS/cm
pH	8,45	pH a 25°C
Sólidos Dissolvidos Totais	77,90	mg/L
Temperatura da Amostra	25,7	°C
Turbidez	0,660	NTU

DADOS COMPLEMENTARES DO ENSAIO

PARÂMETRO	LQ	U95%	MÉTODO	DATA REALIZAÇÃO
Condutividade	0,01	3,7	SMEWW 22ª edition Method 2510 B	26/04/2016
pH	1,00	0,03	SMEWW 22ª edition Method 4500-H	26/04/2016
Sólidos Dissolvidos Totais	0,10	-	SMEWW 22ª edition Method 2540 C	26/04/2016
Temperatura da Amostra	1,0	-	SMWW 22ª edition Method 2550	16/04/2016
Turbidez	0,158	1,00	SMEWW 22ª edition Method 2130 B	26/04/2016

Nota 01: As amostragens realizadas pela AQUAVITA seguem o Plano de Amostragem (DQ 5.7.01).

Nota 02: Os resultados referem-se somente aos itens ensaiados.

Nota 03: LQ - Limite de Quantificação.

Nota 04: Este relatório só pode ser reproduzido por completo, a reprodução de partes requer a aprovação por escrita da AquaVita.

Nota 05: Verifique a autenticidade deste relatório no site <http://www.laboratorioaquavita.com.br>

Verifique a autenticidade deste documento no endereço abaixo ou no QR-Code ao lado.:

<http://www.laboratorioaquavita.com.br>

Código: 253.2016 - Chave de autenticação: 25T-565B-H39




Ana Paula Gonçalves Bohm
CRQ 13101074

**AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA
PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM
PLASMA DE RATO.**



RELATÓRIO DE ENSAIO

Cod.: A_253.2016_Af_2_1

São José, 28 de abril de 2016

DADOS DO CLIENTE

Cliente: Cienp Centro de Inovação e Ensaios Pré Clínicos
Endereço: Av. Luiz Bouteix Piazza, 1302

Cidade: Florianópolis, Santa Catarina
CEP: 88.056-000
Fone: (48) 3261-2856

DADOS DA AMOSTRA

Amostra: 253.2016_Af_2_1
Procedência: Água Purificada
Ponto Coleta: Osmose - Saída
Temperatura Amostra no receb.: 8,0 °C
Data Recebimento: 26/04/2016 16:00

Responsável pela Coleta: Cliente
Data/Hora Coleta: 26/04/2016

PARÂMETRO	RESULTADO	UNIDADE
Condutividade	4,71	µS/cm
pH	8,02	pH a 25°C
Sólidos Dissolvidos Totais	2,43	mg/L
Temperatura da Amostra	25,8	°C
Turbidez	0,490	NTU

DADOS COMPLEMENTARES DO ENSAIO

PARÂMETRO	LQ	U95%	MÉTODO	DATA REALIZAÇÃO
Condutividade	0,01	3,7	SMEWW 22ª edition Method 2510 B	26/04/2016
pH	1,00	0,03	SMEWW 22ª edition Method 4500-H	26/04/2016
Sólidos Dissolvidos Totais	0,10	-	SMEWW 22ª edition Method 2540 C	26/04/2016
Temperatura da Amostra	1,0	-	SMWW 22ª edition Method 2550	16/04/2016
Turbidez	0,158	1,00	SMEWW 22ª edition Method 2130 B	26/04/2016

Nota 01: As amostragens realizadas pela AQUAVITA seguem o Plano de Amostragem (DQ 5.7.01).

Nota 02: Os resultados referem-se somente aos itens ensaiados.

Nota 03: LQ - Limite que Quantificação.

Nota 04: Este relatório só pode ser reproduzido por completo, a reprodução de partes requer a aprovação por escrita da AquaVita.

Nota 05: Verifique a autenticidade deste relatório no site <http://www.laboratorioaquavita.com.br>

Verifique a autenticidade deste documento no endereço abaixo ou no QR-Code ao lado.:

<http://www.laboratorioaquavita.com.br>

Código: 253.2016 - Chave de autenticação: 25T-565B-H39




Ana Paula Gonçalves Bohm
CRQ 13101074

**AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA
PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM
PLASMA DE RATO.**



RELATÓRIO DE ENSAIO

Cod.: A_301.2016 AP_1_1

São José, 27 de maio de 2016

DADOS DO CLIENTE

Cliente: Ciemp Centro de Inovação e Ensaios Pré Clínicos
Endereço: Av. Luiz Bouteix Piazza, 1302

Cidade: Florianópolis, Santa Catarina
CEP: 88.056-000
Fone: (48) 3261-2856

DADOS DA AMOSTRA

Amostra: 301.2016 AP_1_1
Procedência: Água Potável
Ponto Coleta: Água Potável - Água para os animais do biotério
Temperatura Amostra no receb.: 8,0 °C
Data Recebimento: 24/05/2016 16:30

Responsável pela Coleta: Cliente
Data/Hora Coleta:

1ª Legislação: Portaria MS 2914 de 12/12/2011 (Federal)

PARÂMETRO	LEGISLAÇÃO	RESULTADO	UNIDADE
Alumínio Total	≤ 0,2 mg/L	<0,10	mg Al/L
Cloretos	≤ 250 mg/L	16,18	mg Cl-/L
Cloro Residual Livre	entre 0,2 e 5,0 mg/L	0,257	mg/L
Condutividade	-	156,50	µS/cm
Contagem de Coliformes Termotolerantes	Ausência	Ausente	UFC/100mL
Contagem de Coliformes Totais	Ausência	Ausente	UFC/100mL
Cor Aparente	≤ 15 Pt/Co	<0,20	Pt/Co
Dureza Total	≤ 500 mg/L	48,75	mg CaCO3/L
Ferro Total	≤ 0,3 mg/L	<0,01	mg Fe/L
Fluoreto total	≤ 1,5 mg/L	0,72	mg F-/L
Manganês Total	≤ 0,1 mg/L	0,010	mg Mn/L
Nitrito (como N)	≤ 1 mg/L	<0,02	mg/L NO2-N
Odor	-	Ausente	-
pH	entre 6,0 e 9,5 pH a 25°C	6,20	pH a 25°C
Turbidez	≤ 5 NTU	0,550	NTU

DADOS COMPLEMENTARES DO ENSAIO

PARÂMETRO	LQ	U95%	MÉTODO	DATA REALIZAÇÃO
Alumínio Total	0,10	0,06	SMEWW 22ª edition Method 3500 B	25/05/2016
Cloretos	10,50	-	SMEWW - 22ª nd. 2012, Method 4500 Cl B	25/05/2016
Cloro Residual Livre	0,010	0,041	EPA 330.5, APHA 4500 - Cl2 G	24/05/2016
Condutividade	0,01	3,7	SMEWW 22ª edition Method 2510 B	24/05/2016
Contagem de Coliformes Termotolerantes	Ausente	-	SMEWW 22ª edition Method 9222 A, 9222 B e 9222 D	24/05/2016
Contagem de Coliformes Totais	Ausente	-	SMEWW 22ª edition Method 9222 A, 9222 B e 9222 D	24/05/2016
Cor Aparente	0,20	0,04	SMEWW 22ª edition Method 2120 C	24/05/2016

AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.



RELATÓRIO DE ENSAIO

Cod.: A_301.2016 AP_1_1

DADOS COMPLEMENTARES DO ENSAIO

PARÂMETRO	LQ	U95%	MÉTODO	DATA REALIZAÇÃO
Dureza Total	1,85	-	SMEWW 22ª edition Method - 2340-C	25/05/2016
Ferro Total	0,01	0,04	SMEWW 22ª edition Method 3111 B	25/05/2016
Fluoreto total	0,10	0,03	EPA 340.3, APHA 4500-F- E	25/05/2016
Manganês Total	0,010	0,058	DIN 38406-2	24/05/2016
Nitrito (como N)	0,02	0,02	EPA 354.1, APHA 4500 - NO ₂ -B, DIN EN 26777	24/05/2016
Odor	-	-	MAPA PORT. Nº 01, de 07/10/2004	24/05/2016
pH	1,00	0,03	SMEWW 22ª edition Method 4500 H	24/05/2016
Turbidez	0,158	1,00	SMEWW 22ª edition Method 2130 B	24/05/2016

Nota 01: As amostragens realizadas pela AQUAVITA seguem o Plano de Amostragem (DQ 5.7.01).

Nota 02: Os resultados referem-se somente aos itens ensaiados.

Nota 03: LQ - Limite que Quantificação.

Nota 04: Este relatório só pode ser reproduzido por completo, a reprodução de partes requer a aprovação por escrita da AquaVita.

Nota 05: Verifique a autenticidade deste relatório no site <http://www.laboratorioaquavita.com.br>

O(s) parâmetro(s) analisado(s) da referida amostra está(ão) de acordo com a legislação vigente.

Verifique a autenticidade deste documento no endereço abaixo ou no QR-Code ao lado.

<http://www.laboratorioaquavita.com.br>

Código: 301.2016 - Chave de autenticação: H2V-6UD3-6I7



Ana Paula Gonçalves Bohm
CRQ 13101074

**AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA
PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM
PLASMA DE RATO.**



RELATÓRIO DE ENSAIO

Cod.: A_301.2016_Af_1_1

São José, 27 de maio de 2016

DADOS DO CLIENTE

Cliente: Cienp Centro de Inovação e Ensaios Pré Clínicos
Endereço: Av. Luiz Bouteix Piazza, 1302

Cidade: Florianópolis, Santa Catarina
CEP: 88.056-000
Fone: (48) 3261-2856

DADOS DA AMOSTRA

Amostra: 301.2016_Af_1_1
Procedência: Água Purificada
Ponto Coleta: Osmose - Entrada
Temperatura Amostra no receb.: 8,0 °C
Data Recebimento: 24/05/2016 16:30

Responsável pela Coleta: Cliente
Data/Hora Coleta: 24/05/2016 13:50

PARÂMETRO	RESULTADO	UNIDADE
Condutividade	136,90	µS/cm
pH	6,28	pH a 25°C
Sólidos Dissolvidos Totais	68,50	mg/L
Temperatura da Amostra	20,1	°C
Turbidez	0,89	NTU

DADOS COMPLEMENTARES DO ENSAIO

PARÂMETRO	LQ	U95%	MÉTODO	DATA REALIZAÇÃO
Condutividade	0,01	3,7	SMEWW 22ª edition Method 2510 B	24/05/2016
pH	1,00	0,03	SMEWW 22ª edition Method 4500-H	24/05/2016
Sólidos Dissolvidos Totais	0,10	-	SMEWW 22ª edition Method 2540 C	24/05/2016
Temperatura da Amostra	1,0	-	SMWW 22ª edition Method 2550	24/05/2016
Turbidez	0,158	1,00	SMEWW 22ª edition Method 2130 B	24/05/2016

Nota 01: As amostragens realizadas pela AQUAVITA seguem o Plano de Amostragem (DQ 5.7.01).

Nota 02: Os resultados referem-se somente aos itens ensaiados.

Nota 03: LQ - Limite que Quantificação.

Nota 04: Este relatório só pode ser reproduzido por completo, a reprodução de partes requer a aprovação por escrita da AquaVita.

Nota 05: Verifique a autenticidade deste relatório no site <http://www.laboratorioaquavita.com.br>

Verifique a autenticidade deste documento no endereço abaixo ou no QR-Code ao lado.:

<http://www.laboratorioaquavita.com.br>

Código: 301.2016 - Chave de autenticação: H2V-6UD3-6I7



APBohm

Ana Paula Gonçalves Bohm
CRQ 13101074

**AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA
PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM
PLASMA DE RATO.**



RELATÓRIO DE ENSAIO

Cod.: A_301.2016_Af_2_1

São José, 27 de maio de 2016

DADOS DO CLIENTE

Cliente: Cienp Centro de Inovação e Ensaios Pré Clínicos
Endereço: Av. Luiz Bouteix Piazza, 1302

Cidade: Florianópolis, Santa Catarina
CEP: 88.056-000
Fone: (48) 3261-2856

DADOS DA AMOSTRA

Amostra: 301.2016_Af_2_1
Procedência: Água Purificada
Ponto Coleta: Osmose - Saída
Temperatura Amostra no receb.: 8,0 °C
Data Recebimento: 24/05/2016 16:30
1ª Legislação: Farmacopéia Brasileira - 5ª edição, 2010

Responsável pela Coleta: Cliente
Data/Hora Coleta: 24/05/2016 13:55

PARÂMETRO	LEGISLAÇÃO	RESULTADO	UNIDADE
Condutividade	entre 1,0 e 5,0 µS/cm	6,00	µS/cm
pH	-	6,95	pH a 25°C
Sólidos Dissolvidos Totais	-	2,27	mg/L
Temperatura da Amostra	-	19,6	°C
Turbidez	-	0,300	NTU

DADOS COMPLEMENTARES DO ENSAIO

PARÂMETRO	LQ	U95%	MÉTODO	DATA REALIZAÇÃO
Condutividade	0,01	3,7	SMEWW 22ª edition Method 2510 B	24/05/2016
pH	1,00	0,03	SMEWW 22ª edition Method 4500-H	24/05/2016
Sólidos Dissolvidos Totais	0,10	-	SMEWW 22ª edition Method 2540 C	24/05/2016
Temperatura da Amostra	1,0	-	SMWW 22ª edition Method 2550	24/05/2016
Turbidez	0,158	1,00	SMEWW 22ª edition Method 2130 B	24/05/2016

Nota 01: As amostragens realizadas pela AQUAVITA seguem o Plano de Amostragem (DQ 5.7.01).

Nota 02: Os resultados referem-se somente aos itens ensaiados.

Nota 03: LQ - Limite de Quantificação.

Nota 04: Este relatório só pode ser reproduzido por completo, a reprodução de partes requer a aprovação por escrita da AquaVita.

Nota 05: Verifique a autenticidade deste relatório no site <http://www.laboratorioaquavita.com.br>

Verifique a autenticidade deste documento no endereço abaixo ou no QR-Code ao lado.:

<http://www.laboratorioaquavita.com.br>

Código: 301.2016 - Chave de autenticação: H2V-6UD3-617



AP Boehm

Ana Paula Gonçalves Boehm
CRQ 13101074

**AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA
PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM
PLASMA DE RATO.**



RELATÓRIO DE ENSAIO

Cod.: A_357.2016_AP_1_1

São José, 28 de junho de 2016

DADOS DO CLIENTE

Cliente: Cienp Centro de Inovação e Ensaios Pré Clínicos
Endereço: Av. Luiz Bouteix Piazza, 1302

Cidade: Florianópolis, Santa Catarina
CEP: 88.056-000
Fone: (48) 3261-2856

DADOS DA AMOSTRA

Amostra: 357.2016_AP_1_1
Procedência: Água Potável
Ponto Coleta: Água Potável - Água para os animais do biotério
Temperatura Amostra no receb.: 8,0 °C
Data Recebimento: 22/06/2016 15:50

Responsável pela Coleta: Cliente
Data/Hora Coleta: 21/06/2016

1ª Legislação: Portaria MS 2914 de 12/12/2011 (Federal)

PARÂMETRO	LEGISLAÇÃO	RESULTADO	UNIDADE
Alumínio Total	≤ 0,2 mg/L	<0,10	mg Al/L
Cloretos	≤ 250 mg/L	17,95	mg Cl-/L
Cloro Residual Livre	entre 0,2 e 5,0 mg/L	0,610	mg/L
Condutividade	-	111,40	µS/cm
Contagem de Coliformes Termotolerantes	Ausência	Ausente	UFC/100mL
Contagem de Coliformes Totais	Ausência	Ausente	UFC/100mL
Cor Aparente	≤ 15 Pt/Co	<0,20	Pt/Co
Dureza Total	≤ 500 mg/L	35,25	mg CaCO3/L
Ferro Total	≤ 0,3 mg/L	<0,01	mg Fe/L
Fluoreto total	≤ 1,5 mg/L	0,54	mg F-/L
Manganês Total	≤ 0,1 mg/L	0,013	mg Mn/L
Nitrito (como N)	≤ 1 mg/L	<0,02	mg/L NO2-N
Odor	-	Ausente	-
pH	entre 6,0 e 9,5 pH a 25°C	6,90	pH a 25°C
Turbidez	≤ 5 NTU	0,340	NTU

DADOS COMPLEMENTARES DO ENSAIO

PARÂMETRO	LO	U95%	MÉTODO	DATA REALIZAÇÃO
Alumínio Total	0,10	0,06	SMEWW 22ª edition Method 3500 B	27/06/2016
Cloretos	10,50	-	SMEWW - 22ª nd. 2012, Method 4500 Cl B	23/06/2016
Cloro Residual Livre	0,010	0,041	EPA 330.5, APHA 4500 - Cl2 G	22/06/2016
Condutividade	0,01	3,7	SMEWW 22ª edition Method 2510 B	23/06/2016
Contagem de Coliformes Termotolerantes	Ausente	-	SMEWW 22ª edition Method 9222 A, 9222 B e 9222 D	24/06/2016
Contagem de Coliformes Totais	Ausente	-	SMEWW 22ª edition Method 9222 A, 9222 B e 9222 D	24/06/2016
Cor Aparente	0,20	0,04	SMEWW 22ª edition Method 2120 C	22/06/2016

AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.



RELATÓRIO DE ENSAIO

Cod.: A_357.2016_AP_1_1

DADOS COMPLEMENTARES DO ENSAIO

PARÂMETRO	LQ	U95%	MÉTODO	DATA REALIZAÇÃO
Dureza Total	1,85	-	SMEWW 22ª edition Method - 2340-C	23/06/2016
Ferro Total	0,01	0,04	SMEWW 22ª edition Method 3111 B	27/06/2016
Fluoreto total	0,10	0,03	EPA 340.3, APHA 4500-F- E	23/06/2016
Manganês Total	0,010	0,058	DIN 38406-2	23/06/2016
Nitrito (como N)	0,02	0,02	EPA 354.1, APHA 4500 - NO2 -B, DIN EN 26777	23/06/2016
Odor	-	-	MAPA PORT. Nº 01, de 07/10/2011	22/06/2016
pH	1,00	0,03	SMEWW 22ª edition Method 4500-H	23/06/2016
Turbidez	0,158	1,00	SMEWW 22ª edition Method 2130 B	22/06/2016

Nota 01: As amostragens realizadas pela AQUAVITA seguem o Plano de Amostragem (DQ 5.7.01).

Nota 02: Os resultados referem-se somente aos itens ensaiados.

Nota 03: LQ - Limite de Quantificação.

Nota 04: Este relatório só pode ser reproduzido por completo, a reprodução de partes requer a aprovação por escrita da AquaVita.

Nota 05: Verifique a autenticidade deste relatório no site <http://www.laboratorioaquavita.com.br>

O(s) parâmetro(s) analisado(s) da referida amostra está(ão) de acordo com a legislação vigente.

Verifique a autenticidade deste documento no endereço abaixo ou no QR-Code ao lado:

<http://www.laboratorioaquavita.com.br>

Código: 357.2016 - Chave de autenticação: 6I7-WHRU-0GP



Ana Paula Gonçalves Bohm
CRQ 13101074

AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM PLASMA DE RATO.



RELATÓRIO DE ENSAIO

Cod.: A_357.2016_Af_1_1

São José, 28 de junho de 2016

DADOS DO CLIENTE

Cliente: Cienp Centro de Inovação e Ensaios Pré Clínicos
Endereço: Av. Luiz Bouteix Piazza, 1302

Cidade: Florianópolis, Santa Catarina
CEP: 88.056-000
Fone: (48) 3261-2856

DADOS DA AMOSTRA

Amostra: 357.2016_Af_1_1

Responsável pela Coleta: Cliente

Procedência: Água Purificada

Data/Hora Coleta: 22/06/2016

Ponto Coleta: Osmose - Entrada

Temperatura Amostra no receb.: 8,0 °C

Data Recebimento: 22/06/2016 15:50

1ª Legislação: Farmacopéia Brasileira - 5ª edição, 2010

PARÂMETRO	LEGISLAÇÃO	RESULTADO	UNIDADE
Condutividade	entre 1,0 e 5,0 µS/cm	111,50	µS/cm
pH	-	6,90	pH a 25°C
Sólidos Dissolvidos Totais	-	74,70	mg/L
Temperatura da Amostra	-	16,3	°C
Turbidez	-	0,640	NTU

DADOS COMPLEMENTARES DO ENSAIO

PARÂMETRO	LQ	U95%	MÉTODO	DATA REALIZAÇÃO
Condutividade	0,01	3,7	SMEWW 22ª edition Method 2510 B	23/06/2016
pH	1,00	0,03	SMEWW 22ª edition Method 4500-H	23/06/2016
Sólidos Dissolvidos Totais	0,10	-	SMEWW 22ª edition Method 2540 C	23/06/2016
Temperatura da Amostra	1,0	-	SMWW 22ª edition Method 2550	22/06/2016
Turbidez	0,158	1,00	SMEWW 22ª edition Method 2130 B	22/06/2016

Nota 01: As amostragens realizadas pela AQUAVITA seguem o Plano de Amostragem (DQ 5.7.01).

Nota 02: Os resultados referem-se somente aos itens ensaiados.

Nota 03: LQ - Limite que Quantificação.

Nota 04: Este relatório só pode ser reproduzido por completo, a reprodução de partes requer a aprovação por escrita da AquaVita.

Nota 05: Verifique a autenticidade deste relatório no site <http://www.laboratorioaquavita.com.br>

Verifique a autenticidade deste documento no endereço abaixo ou no QR-Code ao lado:

<http://www.laboratorioaquavita.com.br>

Código: 357.2016 - Chave de autenticação: 6I7-WHRU-0GP



APBohm

Ana Paula Gonçalves Bohm
CRQ 13101074

**AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA
PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM
PLASMA DE RATO.**



RELATÓRIO DE ENSAIO

Cod.: A_357.2016_Af_2_1

São José, 28 de junho de 2016

DADOS DO CLIENTE

Cliente: Cienp Centro de Inovação e Ensaios Pré Clínicos
Endereço: Av. Luiz Bouteix Piazza, 1302

Cidade: Florianópolis, Santa Catarina
CEP: 88.056-000
Fone: (48) 3261-2856

DADOS DA AMOSTRA

Amostra: 357.2016_Af_2_1
Procedência: Água Purificada
Ponto Coleta: Osmose - Saída
Temperatura Amostra no receb.: 8,0 °C
Data Recebimento: 22/06/2016 15:50

Responsável pela Coleta: Cliente
Data/Hora Coleta: 22/06/2016

1ª Legislação: Farmacopéia Brasileira - 5ª edição, 2010

PARÂMETRO	LEGISLAÇÃO	RESULTADO	UNIDADE
Condutividade	entre 1,0 e 5,0 µS/cm	0,60	µS/cm
pH	-	6,00	pH a 25°C
Sólidos Dissolvidos Totais	-	0,40	mg/L
Temperatura da Amostra	-	17,3	°C
Turbidez	-	0,450	NTU

DADOS COMPLEMENTARES DO ENSAIO

PARÂMETRO	LQ	U95%	MÉTODO	DATA REALIZAÇÃO
Condutividade	0,01	3,7	SMEWW 22ª edition Method 2510 B	23/06/2016
pH	1,00	0,03	SMEWW 22ª edition Method 4500-H	23/06/2016
Sólidos Dissolvidos Totais	0,10	-	SMEWW 22ª edition Method 2540 C	23/06/2016
Temperatura da Amostra	1,0	-	SMWW 22ª edition Method 2550	22/06/2016
Turbidez	0,158	1,00	SMEWW 22ª edition Method 2130 B	22/06/2016

Nota 01: As amostragens realizadas pela AQUAVITA seguem o Plano de Amostragem (DQ 5.7.01).

Nota 02: Os resultados referem-se somente aos itens ensaiados.

Nota 03: LQ - Limite que Quantificação.

Nota 04: Este relatório só pode ser reproduzido por completo, a reprodução de partes requer a aprovação por escrita da AquaVita.

Nota 05: Verifique a autenticidade deste relatório no site <http://www.laboratorioaquavita.com.br>

O(s) parâmetro(s) analisado(s) da referida amostra está(ão) de acordo com a legislação vigente.

Verifique a autenticidade deste documento no endereço abaixo ou no QR-Code ao lado.:

<http://www.laboratorioaquavita.com.br>

Código: 357.2016 - Chave de autenticação: 6f7-WHRU-0GP



HP Boehm
Ana Paula Gonçalves Boehm
CRQ 13101074

**AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA
PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM
PLASMA DE RATO.**



RELATÓRIO DE ENSAIO

Cod.: A_418.2016 AP_1_1

São José, 28 de junho de 2016

DADOS DO CLIENTE

Cliente: Cienp Centro de Inovação e Ensaios Pré Clínicos
Endereço: Av. Luiz Bouteix Piazza, 1302

Cidade: Florianópolis, Santa Catarina
CEP: 88.056-000
Fone: (48) 3261-2856

DADOS DA AMOSTRA

Amostra: 418.2016 AP_1_1
Procedência: Água Potável
Ponto Coleta: Água Potável - Água para os animais do biotério
Temperatura Amostra no receb.: 8,0 °C
Data Recebimento: 26/07/2016 12:00
1ª Legislação: Portaria MS 2914 de 12/12/2011 (Federal)

Responsável pela Coleta: Cliente
Data/Hora Coleta: 21/07/2016

PARÂMETRO	LEGISLAÇÃO	RESULTADO	UNIDADE
Alumínio Total	≤ 0,2 mg/L	<0,10	mg Al/L
Cloretos	≤ 250 mg/L	14,12	mg Cl-/L
Cloro Residual Livre	entre 0,2 e 5,0 mg/L	0,23	mg/L
Condutividade	-	145,50	µS/cm
Contagem de Coliformes Termotolerantes	Ausência	Ausente	UFC/100mL
Contagem de Coliformes Totais	Ausência	Ausente	UFC/100mL
Cor Aparente	≤ 15 Pt/Co	<0,20	Pt/Co
Dureza Total	≤ 500 mg/L	46,25	mg CaCO3/L
Ferro Total	≤ 0,3 mg/L	<0,01	mg Fe/L
Fluoreto total	≤ 1,5 mg/L	0,67	mg F- /L
Manganês Total	≤ 0,1 mg/L	0,015	mg Mn/L
Nitrito (como N)	≤ 1 mg/L	<0,02	mg/L NO2-N
Odor	-	Ausente	-
pH	entre 6,0 e 9,5 pH a 25°C	7,20	pH a 25°C
Turbidez	≤ 5 NTU	0,380	NTU

DADOS COMPLEMENTARES DO ENSAIO

PARÂMETRO	LO	C95%	MÉTODO	DATA REALIZAÇÃO
Alumínio Total	0,10	0,06	SMEWW 22ª edition Method 3500 B	27/07/2016
Cloretos	10,50	-	SMEWW - 22ª nd. 2012, Method 4500 Cl B	26/07/2016
Cloro Residual Livre	0,010	0,041	EPA 330.5, APHA 4500 - Cl2 G	26/07/2016
Condutividade	0,01	3,7	SMEWW 22ª edition Method 2510 B	26/07/2016
Contagem de Coliformes Termotolerantes	Ausente	-	SMEWW 22ª edition Method 9222 A, 9222 B e 9222 D	26/07/2016
Contagem de Coliformes Totais	Ausente	-	SMEWW 22ª edition Method 9222 A, 9222 B e 9222 D	26/07/2016
Cor Aparente	0,20	0,04	SMEWW 22ª edition Method 2120 C	26/07/2016

**AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA
PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM
PLASMA DE RATO.**



RELATÓRIO DE ENSAIO

Cod.: A_418.2016_AP_1_1

DADOS COMPLEMENTARES DO ENSAIO

PARÂMETRO	LQ	U95%	MÉTODO	DATA REALIZAÇÃO
Dureza Total	1,85	-	SMEWW 22ª edition Method - 2340-C	27/07/2016
Ferro Total	0,01	0,04	SMEWW 22ª edition Method 3111 B	27/07/2016
Fluoreto total	0,10	0,03	EPA 340.3, APHA 4500-F- E	26/07/2016
Manganês Total	0,010	0,058	DIN 38406-2	27/07/2016
Nitrito (como N)	0,02	0,02	EPA 354.1, APHA 4500 - NO2 -B, DIN EN 26777	27/07/2016
Odor	-	-	MAPA PORT. Nº 01, de 07/10/2011	26/07/2016
pH	1,00	0,03	SMEWW 22ª edition Method 4500-H	26/07/2016
Turbidez	0,158	1,00	SMEWW 22ª edition Method 2130 B	26/07/2016

Nota 01: As amostragens realizadas pela AQUAVITA seguem o Plano de Amostragem (DQ 5.7.01).

Nota 02: Os resultados referem-se somente aos itens ensaiados.

Nota 03: LQ - Limite que Quantificação.

Nota 04: Este relatório só pode ser reproduzido por completo, a reprodução de partes requer a aprovação por escrita da AquaVita.

Nota 05: Verifique a autenticidade deste relatório no site <http://www.laboratorioaquavita.com.br>

O(s) parâmetro(s) analisado(s) da referida amostra está(ão) de acordo com a legislação vigente.

Verifique a autenticidade deste documento no endereço abaixo ou no QR-Code ao lado.

<http://www.laboratorioaquavita.com.br>

Código: 418.2016 - Chave de autenticação: FIL-48D9-MPG



Ana Paula Gonçalves Bohm
CRQ 13101074

**AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA
PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM
PLASMA DE RATO.**



RELATÓRIO DE ENSAIO

Cod.: A_418.2016_Af_1_1

São José, 28 de junho de 2016

DADOS DO CLIENTE

Cliente: Ciemp Centro de Inovação e Ensaios Pré Clínicos
Endereço: Av. Luiz Bouteix Piazza, 1302

Cidade: Florianópolis, Santa Catarina
CEP: 88.056-000
Fone: (48) 3261-2856

DADOS DA AMOSTRA

Amostra: 418.2016_Af_1_1
Procedência: Água Purificada
Ponto Coleta: Osmose - Entrada
Temperatura Amostra no receb.: 8,0 °C
Data Recebimento: 26/07/2016 12:00

Responsável pela Coleta: Cliente
Data/Hora Coleta: 26/07/2016

PARÂMETRO	RESULTADO	UNIDADE
Condutividade	151,10	µS/cm
pH	7,00	pH a 25°C
Sólidos Dissolvidos Totais	25,50	mg/L
Temperatura da Amostra	17,0	°C
Turbidez	1,590	NTU

DADOS COMPLEMENTARES DO ENSAIO

PARÂMETRO	LQ	U95%	MÉTODO	DATA REALIZAÇÃO
Condutividade	0,01	3,7	SMEWW 22ª edition Method 2510 B	26/07/2016
pH	1,00	0,03	SMEWW 22ª edition Method 4500-H	26/07/2016
Sólidos Dissolvidos Totais	0,10	-	SMEWW 22ª edition Method 2540 C	26/07/2016
Temperatura da Amostra	1,0	-	SMWW 22ª edition Method 2550	26/07/2016
Turbidez	0,158	1,00	SMEWW 22ª edition Method 2130 B	26/07/2016

Nota 01: As amostragens realizadas pela AQUAVITA seguem o Plano de Amostragem (DQ 5.7.01).

Nota 02: Os resultados referem-se somente aos itens ensaiados.

Nota 03: LQ - Limite que Quantificação.

Nota 04: Este relatório só pode ser reproduzido por completo, a reprodução de partes requer a aprovação por escrita da AquaVita.

Nota 05: Verifique a autenticidade deste relatório no site <http://www.laboratorioaquavita.com.br>

Verifique a autenticidade deste documento no endereço abaixo ou no QR-Code ao lado.:

<http://www.laboratorioaquavita.com.br>

Código: 418.2016 - Chave de autenticação: FIL-48D9-MPG



Ana Paula

Ana Paula Gonçalves Bohm
CRQ 13101074

**AValiação DO PERFIL FARMACOCINÉTICO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA
PRODUZIDA PELA USP-SÃO CARLOS E A FOSFOETANOLAMINA PADRÃO SIGMA EM
PLASMA DE RATO.**



RELATÓRIO DE ENSAIO

Cod.: A_418.2016_Af_2_1

São José, 28 de junho de 2016

DADOS DO CLIENTE

Cliente: Cienp Centro de Inovação e Ensaios Pré Clínicos
Endereço: Av. Luiz Bouteix Piazza, 1302

Cidade: Florianópolis, Santa Catarina
CEP: 88.056-000
Fone: (48) 3261-2856

DADOS DA AMOSTRA

Amostra: 418.2016_Af_2_1
Procedência: Água Purificada
Ponto Coleta: Osmose - Saída
Temperatura Amostra no receb.: 8,0 °C
Data Recebimento: 26/07/2016 12:00

Responsável pela Coleta:
Data/Hora Coleta: 26/07/2016

1ª Legislação: Farmacopéia Brasileira - 5ª edição, 2010

PARÂMETRO	LEGISLAÇÃO	RESULTADO	UNIDADE
Condutividade	entre 1,0 e 5,0 µS/cm	0,91	µS/cm
pH	-	6,90	pH a 25°C
Sólidos Dissolvidos Totais	-	0,45	mg/L
Temperatura da Amostra	-	17,2	°C
Turbidez	-	0,580	NTU

DADOS COMPLEMENTARES DO ENSAIO

PARÂMETRO	LQ	U95%	MÉTODO	DATA REALIZAÇÃO
Condutividade	0,01	3,7	SMEWW 22ª edition Method 2510 B	26/07/2016
pH	1,00	0,03	SMEWW 22ª edition Method 4500-H	26/07/2016
Sólidos Dissolvidos Totais	0,10	-	SMEWW 22ª edition Method 2540 C	26/07/2016
Temperatura da Amostra	1,0	-	SMWW 22ª edition Method 2550	26/07/2016
Turbidez	0,158	1,00	SMEWW 22ª edition Method 2130 B	26/07/2016

Nota 01: As amostragens realizadas pela AQUAVITA seguem o Plano de Amostragem (DQ 5.7.01).

Nota 02: Os resultados referem-se somente aos itens ensaiados.

Nota 03: LQ - Limite que Quantificação.

Nota 04: Este relatório só pode ser reproduzido por completo, a reprodução de partes requer a aprovação por escrita da AquaVita.

Nota 05: Verifique a autenticidade deste relatório no site <http://www.laboratorioaquavita.com.br>

O(s) parâmetro(s) analisado(s) da referida amostra está(ão) de acordo com a legislação vigente.

Verifique a autenticidade deste documento no endereço abaixo ou no QR-Code ao lado.:

<http://www.laboratorioaquavita.com.br>

Código: 418.2016 - Chave de autenticação: FIL-48D9-MPG




Ana Paula Gonçalves Bohm
CRQ 13101074