UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÁRMACO E MEDICAMENTOS

ÁREA DE PRODUÇÃO E CONTROLE FARMACÊUTICOS

BIOEQUIVALÊNCIA DE COMPRIMIDOS DE NIMESULIDA DO MERCADO NACIONAL

CLARICE MADALENA BUENO ROLIM

TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE

DOUTOR

ORIENTADORA:

PROFA. DRA. SÍLVIA STORPIRTIS

SÃO PAULO

2001

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Rolim, Clarice Madalena Bueno
R748b Bioequivalência de comprimidos de nimesulida do mercado nacional / Clarice Madalena Bueno Rolim. -- São Paulo, 2001.
144p.

Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.
Orientador: Storpirtis, Sílvia

1. Bioequivalência : Farmacocinética 2. Biofarmacotécnica I. T. II. Storpirtis, Sílvia, orientador.

615.7f CDD

CLARICE MADALENA BUENO ROLIM

BIOEQUIVALÊNCIA DE COMPRIMIDOS DE NIMESULIDA DO MERCADO NACIONAL

TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR

COMISSÃO JULGADORA

PROFA DRA. SÍLVIA STORPIRTIS
PRESIDENTE E ORIENTADORA

PROFA DRA MARIA NELLA GAI
1° EXAMINADOR

PROF DR ROBERTO DE LUCIA
2° EXAMINADOR

PROFA DRA CRISTINA HELENA DOS REIS SERRA
3° EXAMINADOR

PROFA DRA TEREZINHA DE JESUS ANDREOLI PINTO
4° EXAMINADOR

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha família.
Em especial agradeço meus pais, o amor.
Minha mãe, meu incentivo.
Meu pai, minha saudade.
Meus irmãos e sobrinhas, minha alegria.
Dedico, também este trabalho a minha amiga Verinha, a irmã querida que Deus me presenteou.

AGRADECIMENTOS

Devo agradecer aqueles que, me ajudaram na realização deste trabalho:

À Profa. Dra. Sílvia Storpirtis, pela amizade, incentivo e orientação.

É de forma especial que gostaria de agradecer à Profa. Dra. Valentina Porta pela amizade, inestimável contribuição e apoio.

As estagiárias Patrícia e Elza que prestaram grande auxílio.

A Kyung, Eunice e Claudinéia pela amizade e companheirismo, além do apoio prestado quando da realização do ensaio in vivo.

À Profa. Dra. Cristina Serra e Prof. Dr. Humberto Ferraz pela amizade e estímulo.

Ao departamento de Farmácia Industrial da Universidade Federal de Santa Maria.

Ao serviço do laboratório de Análises Clínicas da FCF-USP, pela realização dos exames dos voluntários.

Aos voluntários que participaram do estudo.

A Ting Hui Ching pelo auxílio na análise estatística dos resultados.

A Dra. Yoon Hee Chang pelo auxílio na realização da parte clínica.

Aos secretários Bete, Benê, Elaine e Jorge, pela dedicação e atenção.

Aos funcionários da biblioteca do conjunto das químicas pela atenção, competência e cordialiadade que sempre dispensaram.

Ao Laboratório Sintofarma pelo auxílio financeiro que possibilitou a realização deste estudo.

A CAPES pelo auxílio através do PICDT.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS..... a

LISTA DE FIGURAS..... m

1 INTRODUÇÃO..... 1

2 OBJETIVOS... 4

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA..... 5

3.1 NIMESULIDA..... 5

3.1.1 HISTÓRICO..... 5

3.1.2 MECANISMO DE AÇÃO..... 6

3.1.3 FARMACOCINÉTICA..... 6

3.1.4 INDICAÇÕES E USOS..... 7

3.1.5 RISCOS E BENEFÍCIOS..... 8

3.2 BIODISPONIBILIDADE E BIOEQUIVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS... 9

3.2.1 DEFINIÇÕES..... 11

3.2.1.1 BIODISPONIBILIDADE..... 12

3.2.1.2 BIOEQUIVALÊNCIA..... 12

3.2.1.3 EQUIVALENTES FARMACÊUTICOS..... 13

3.2.1.4 EQUIVALENTES TERAPÊUTICOS..... 14

3.2.1.5 ALTERNATIVAS FARMACÊUTICAS..... 14

3.2.1.6 MEDICAMENTO GENÉRICO..... 15

3.3 DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS..... 15

3.3.1 INFLUENCIA DA DISSOLUÇÃO SOBRE A ABSORÇÃO..... 15

3.3.2 ESPECIFICAÇÕES DE DISSOLUÇÃO..... 16

3.3.3 ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO..... 16

3.4 CORRELAÇÃO ENTRE PARÂMETROS IN VIVO E IN VITRO (CIVIV)..... 18

3.5 ENSAIOS DE BIOEQUIVALÊNCIA..... 20

3.5.1 PLANEJAMENTO..... 20

3.5.2 PROTOCOLO DE ENSAIO..... 21

3.5.3 TAMANHO DA AMOSTRA..... 22

3.5.4 SELEÇÃO DE VOLUNTÁRIOS..... 23

3.5.5 COLETA DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS..... 24

3.5.6 MÉTODO ANALÍTICO..... 24

3.5.7 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS AVALIADOS..... 25

3.5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS..... 26

4 MATERIAL E MÉTODOS 28

4.1 MATERIAL 28

4.1.1 AMOSTRAS 28

4.1.2 SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA 29

4.1.3 SOLVENTES, REAGENTES E MATERIAIS 29

4.1.4 EQUIPAMENTOS 30

4.2 MÉTODOS 31

4.2.1 AVALIAÇÃO BIOFARMACOTÉCNICA IN VITRO 31

4.2.1.1 DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIA ANALÍTICO PARA AVALIAÇÃO DE NIMESULIDA EM COMPRIMIDOS 31

4.2.1.1.1 QUANTIFICAÇÃO DA NIMESULIDA EM COMPRIMIDOS 31

4.2.1.2 VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA ANALÍTICA PARA QUANTIFICAÇÃO DE NIMESULIDA IN VITRO 33

4.2.1.2.1 LINEARIDADE 33

4.2.1.2.2 EXATIDÃO 33

4.2.1.2.3 PRECISÃO 35

4.2.1.2.4 ESPECIFICIDADE 35

4.2.1.2.5 LIMITE DE DETECÇÃO..... 36

4.2.1.2.6 LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO..... 36

4.2.1.3 DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIA PARA ANÁLISE DA CINÉTICA DE DISSOLUÇÃO..... 36

4.2.1.4 ENSAIOS FÍSICOS E FÍSICO-QUÍMICOS..... 38

4.2.1.4.1 TEOR DE FÁRMACO..... 38

4.2.1.4.2 PESO MÉDIO..... 38

4.2.1.4.3 UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO..... 39

4.2.1.4.4 DUREZA..... 40

4.2.1.4.5 TESTE DE DESINTEGRAÇÃO..... 40

4.2.1.4.6 FRIABILIDADE..... 40

4.2.1.4.7 UMIDADE..... 41

4.2.1.4.8 CINÉTICA DE DISSOLUÇÃO..... 41

4.2.2 AVALIAÇÃO IN VIVO..... 44

4.2.2.1 DESENVOLVIMENTO DA METODOLOGIA PARA QUANTIFICAÇÃO DE NIMESULIDA EM PLASMA..... 44

4.2.2.2 VALIDAÇÃO DO METODOLOGIA PARA QUANTIFICAÇÃO DE NIMESULIDA EM PLASMA..... 45

4.2.2.2.1 ESPECIFICIDADE..... 45

4.2.2.2.2 RECUPERAÇÃO..... 46

4.2.2.2.3 CURVA DE CALIBRAÇÃO..... 46

4.2.2.2.4 LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO..... 47

4.2.2.2.5 PRECISÃO..... 47

4.2.2.2.6 EXATIDÃO..... 48

4.2.2.2.7 ESTABILIDADE..... 49

4.2.2.3 AVALIAÇÃO DA BIOEQUIVALÊNCIA ENTRE OS MEDICAMENTOS TESTE E REFERÊNCIA..... 50

4.2.2.3.1 CASUÍSTICA..... 50

4.2.2.3.2 PROCEDIMENTO DO ENSAIO DE BIOEQUIVALÊNCIA..... 53

4.2.2.3.3 COLETA DAS AMOSTRAS..... 55

4.2.2.3.4 QUANTIFICAÇÃO DE NIMESULIDA NAS AMOSTRAS DE PLASMA..... 55

4.2.2.3.5 AVALIAÇÃO DA BIOEQUIVALÊNCIA ENTRE OS MEDICAMENTOS TESTE E REFERÊNCIA..... 56

5 RESULTADOS 58

5.1 AVALIAÇÃO BIOFARMACOTÉCNICA IN VITRO 58

5.1.1 DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIA ANALÍTICA PARA QUANTIFICAÇÃO DE NIMESULIDA IN VITRO 58

5.1.2 VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA ANALÍTICA PARA QUANTIFICAÇÃO DE NIMESULIDA IN VITRO 59

5.1.2.1 LINEARIDADE 59

5.1.2.2 EXATIDÃO 60

5.1.2.3 PRECISÃO 61

5.1.2.4 ESPECIFICIDADE 62

5.1.2.5 LIMITE DE DETECÇÃO 63

5.1.2.6 LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO 63

5.1.3 DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIA PARA ANÁLISE DA CINÉTICA DE DISSOLUÇÃO 64

5.1.4 ENSAIOS FÍSICOS E FÍSICO-QUÍMICOS 71

5.1.4.1 TEOR DE FÁRMACO 71

5.1.4.2 PESO MÉDIO..... 72

5.1.4.3 UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO..... 76

5.1.4.4 DUREZA..... 79

5.1.4.5 TESTE DE DESINTEGRAÇÃO..... 84

5.1.4.6 FRIABILIDADE..... 85

5.1.4.7 UMIDADE..... 86

5.1.4.8 CINÉTICA DE DISSOLUÇÃO..... 89

5.1.4.8.1 CURVAS DE CALIBRAÇÃO PARA OS MEIOS DE DISSOLUÇÃO..... 89

5.1.4.9 ESTABILIDADE..... 107

5.2 AVALIAÇÃO IN VIVO..... 108

5.2.1 DESENVOLVIMENTO DA METODOLOGIA PARA QUANTIFICAÇÃO DE NIMESULIDA EM PLASMA..... 108

5.2.2 VALIDAÇÃO DO METODOLOGIA PARA QUANTIFICAÇÃO DE NIMESULIDA EM PLASMA..... 108

5.2.2.1 ESPECIFICIDADE..... 108

5.2.2.2 RECUPERAÇÃO..... 110

5.2.2.3 Curva de calibração..... 111

5.2.2.4 Limite de quantificação..... 111

5.2.2.5 Precisão..... 112

5.2.2.6 Exatidão..... 112

5.2.2.7 Estabilidade..... 112

5.2.3 Avaliação da bioequivalência entre os medicamentos teste e referência..... 113

6 Discussão..... 121

7 Conclusões..... 129

8 referências bibliográficas..... 131

Resumo..... 2p.

Abstract..... 2p.

Anexo 1..... 3p.

Anexo 2..... 26p.

Anexo 3..... 1p

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Preparação das soluções para determinação da exatidão da metodologia analítica para quantificação de nimesulida. 34

Tabela 2: Condições de dissolução testadas no desenvolvimento do método para análise da cinética de dissolução de comprimidos contendo nimesulida. 37

Tabela 3: Características dos voluntários incluídos no ensaio de bioequivalência. D.P.I. = desvio do peso ideal; D.P. = desvio padrão. 52

Tabela 4: Procedimento do ensaio de bioequivalência. 54

Tabela 5: Parâmetros relativos à reta de calibração da metodologia analítica para quantificação de nimesulida. 60

Tabela 6: Exatidão da metodologia analítica para quantificação do nimesulida *in vitro*. 61

Tabela 7: Precisão intra-dia da metodologia analítica para quantificação de nimesulida DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação. 61

Tabela 8: Precisão inter-dias da metodologia analítica para quantificação de 62

nimesulida DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação.

Tabela 9: Precisão inter-dias da metodologia analítica para quantificação de nimesulida em amostras com concentração equivalente ao limite de detecção. DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação. 64

Tabela 10: Valores médios e porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao submeter o produto B(referência) às condições I (água com 3,5% LSS), II (água com 2,5% LSS), III (água com 2,0%LSS), IV(água com 1,0% LSS), V(água com 0,5% LSS,). Condições de dissolução: Aparato 2, 50 rpm e 37°C. NQ= não Quantificável; LSS = lauril sulfato de sódio. 65

Tabela 11: Valores médios da porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto B (referência) às condições VI (água com 3,5% LSS), VII (água com 2,5% LSS), VIII (água com 2,0% LSS), IX(água com 1,0% LSS). Condições de dissolução: Aparato 2, 75 rpm e 37°C. NQ= não Quantificável; LSS = lauril sulfato de sódio. 66

Tabela 12: Valores médios da porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto B (referência) às condições X (água com 3,5% LSS), XI (água com 2,0% LSS), XII (água com 1,0% LSS). Condições de dissolução: Aparato 2, 100 rpm e 37°C. NQ= não quantificável; LSS = lauril sulfato de sódio. 67

Tabela 13: Valores médios da porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto B (referência) às condições IV (água com 1,0% LSS , 50 rpm), XII (água com 1,0% LSS e 100 rpm). Condições de dissolução: Aparato 2 e 37°C. NQ= não Quantificável; LSS = lauril sulfato de sódio. 68

Tabela 14: Valores médios da porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto B (referência) às condições XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm), XV (Tampão fosfato pH 8,0 e 100 rpm). Condições de dissolução: Aparato 2 e 37°C. NQ= Não quantificável. 69

Tabela 15: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto B (referência) às condições XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°C). NQ= Não quantificável, DP = Desvio Padrão. 70

Tabela 16: Teor de princípio ativo em amostras do produto A. (DP = desvio padrão; CV= coeficiente de variação). 71

Tabela 17: Teor de princípio ativo em amostras do produto B. (DP = desvio padrão; CV= coeficiente de variação). 71

Tabela 18: Teor de princípio ativo em amostras do produto C. (DP = desvio padrão; CV= coeficiente de variação). 72

Tabela 19: Teor de princípio ativo em amostras do produto D. (DP = desvio padrão; CV= coeficiente de variação). 72

Tabela 20: Peso médio dos comprimidos em amostras do produto A. (DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação; DPM = desvio porcentual em relação à média). 73

Tabela 21: Peso médio dos comprimidos em amostras do produto B. (DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação; DPM = desvio porcentual em relação à média). 74

Tabela 22: Peso médio dos comprimidos em amostras do produto C. (DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação; DPM = desvio porcentual em relação à média). 75

Tabela 23: Peso médio dos comprimidos em amostras do produto D. (DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação; DPM = desvio porcentual em relação à média). 76

Tabela 24: Uniformidade de conteúdo de princípio ativo em amostras do produto A. (DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação). 77

Tabela 25: Uniformidade de conteúdo de princípio ativo em amostras do produto B. (DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação). 77

Tabela 26: Uniformidade de conteúdo de princípio ativo em amostras do produto C. (DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação). 78

Tabela 27: Uniformidade de conteúdo de princípio ativo em amostras do produto D. (DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação). 78

Tabela 28: Dureza, espessura e diâmetro referentes às amostras do produto A. 80

Tabela 29: Dureza, espessura e diâmetro referentes às amostras do produto B. 81

Tabela 30: Dureza, espessura e diâmetro referentes às amostras do produto C. 82

Tabela 31: Dureza, espessura e diâmetro referentes às amostras do produto D. 83

Tabela 32: Teste de desintegração nas amostras do produto A. 84

Tabela 33: Teste de desintegração nas amostras do produto B. 84

Tabela 34: Teste de desintegração nas amostras do produto C. 84

Tabela 35: Teste de desintegração nas amostras do produto D. 85

Tabela 36: Friabilidade expressa como perda de peso em porcentagem do produto A. 85

Tabela 37: Friabilidade expressa como perda de peso em porcentagem do produto B. 85

Tabela 38: Friabilidade expressa como perda de peso em porcentagem do produto C. 86

Tabela 39: Friabilidade expressa como perda de peso em porcentagem do produto D. 86

Tabela 40: Umidade expressa em porcentagem nas amostras do produto A. 87

Tabela 41: Umidade expressa em porcentagem nas amostras do produto B. 87

Tabela 42: Umidade expressa em porcentagem nas amostras do produto C. 87

Tabela 43: Umidade expressa em porcentagem nas amostras do produto D. 88

Tabela 44: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao submeter o produto A, lote 533 às condições XIV (Tampão fosfato pH 90

8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°C). NQ= Não quantificável, DP = Desvio Padrão.

Tabela 45: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto A, lote 610 às condições XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°C). NQ = Não quantificável, DP = Desvio Padrão. 91

Tabela 46: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto A, lote 684 às condições XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°C). NQ = Não quantificável, DP = Desvio Padrão. 92

Tabela 47: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto B, lote 7016 às condições XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°C). NQ = Não quantificável, DP = Desvio Padrão. 93

Tabela 48: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto B, lote 7019 às condições XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°C). NQ = Não quantificável, DP = Desvio Padrão. 94

Tabela 49: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto B, lote 7022 às condições XIV (Tampão fosfato pH 95

8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°C). NQ = Não quantificável, DP = Desvio Padrão.

Tabela 50: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto C, lote 7RAGA9 às condições XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°C). NQ = Não quantificável, DP = Desvio Padrão. 96

Tabela 51: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto C, lote 7RAGA10 às condições XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°C). NQ = Não quantificável, DP = Desvio Padrão. 97

Tabela 52: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto C, lote 7RAGA11 às condições XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°C). NQ = Não quantificável, DP = Desvio Padrão. 98

Tabela 53: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto D, lote 218 às condições XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°C). NQ = Não quantificável, DP = Desvio Padrão. 99

Tabela 54: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto D, lote 220 às condições XIV (Tampão fosfato pH 100

8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°C). NQ = Não quantificável, DP = Desvio Padrão.

Tabela 55: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto D, lote 221 às condições XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°C). NQ = Não quantificável, DP = Desvio Padrão. 101

Tabela 56: Porcentagem média de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter os produtos A, lotes 533, 610 e 684; B, lotes 7RAGA9, 7RAGA10 e 7RAGA11; C, lotes 7016, 7019 e 7022; D, lotes 218, 220 e 221 à dissolução (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°C). NQ = Não quantificável. 102

Tabela 57: Valores de coeficientes de correlação (r) para os três modelos matemáticos utilizados na linearização das curvas de dissolução. 104

Tabela 58: Parâmetros relativos a transformação logarítmica da porcentagem média de nimesulida não dissolvida (%) em função do tempo, ao submeter os produtos A, lotes 533, 610 e 684; B, lotes 7RAGA9, 7RAGA10 e 7RAGA11; C, lotes 7016, 7019 e 7022; D, lotes 218, 220 e 221 à dissolução (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°). a = coeficiente angular; b = coeficiente linear; r^2 = coeficiente de correlação. 105

Tabela 59: Constante de velocidade de dissolução (k) e tempo médio necessário para dissolução de 50% ($t_{50\%}$) e a eficiência de dissolução (ED%) de nimesulida presente nos comprimidos dos produtos A (533, 610 e 684); B 106

(7RAGA9, 7RAGA10 e 7RAGA11); C (7016, 7019 e 7022); D (218, 220 e 221) ao submetê-los à dissolução (Tampão 8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°). CV = coefiente de variação.

Tabela 60: Recuperação da extração do método analítico para quantificação de nimesulida em plasma por cromatografia líquida de alta eficiência. Cada valor representa a média de seis determinações. DP = desvio padrão. 110

Tabela 61: Parâmetros relativos à reta de calibração do método analítico para quantificação de nimesulida em plasma por cromatografia líquida de alta eficiência. 111

Tabela 62: Precisão intra-dia e inter-dias e exatidão referentes a método analítico para quantificação de nimesulida em plasma por cromatografia líquida de alta eficiência. Cada ponto representa a média de cinco determinações. 112

Tabela 63: Concentrações plasmáticas médias de nimesulida após administração do produto referência (Nisulid® 100 mg, lote 7019- Asta Medica) e teste (Sintalgim® 100 mg, lote 0533 - Sintofarma) aos voluntários. E.P.M = erro padrão da média. 115

Tabela 64: Parâmetros farmacocinéticos relativos à absorção após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) a voluntários sadios. DP = desvio padrão, CV = coeficiente de variação. 115

Tabela 65: Parâmetros farmacocinéticos relativos à eliminação após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) a voluntários sadios. DP = desvio padrão, CV = coeficiente de variação. 115

Tabela 66: Resultados do teste "t" para comparação entre os valores obtidos para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} (concentração plasmática máxima de nimesulida), t_{max} (tempo necessário para atingir C_{max}) e AUC_T (área sob a curva de dacaimento plasmático após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) a voluntários sadios. 116

Tabela 67: Resultados do teste de Wilcoxon para comparação entre os valores obtidos para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} (concentração plasmática máxima de nimesulida), t_{max} (tempo necessário para atingir C_{max}) e AUC_T (área sob a curva de dacaimento plasmático após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) a voluntários sadios. 116

Tabela 68: Resultados do teste "t" pareado para comparação entre os valores obtidos para os parâmetros farmacocinéticos $C_{máx}$ (concentração plasmática máxima de nimesulida) e AUC_T (área sob a curva de dacaimento plasmático) na escala logarítmica após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) a voluntários sadios. 117

Tabela 69: Resultados do teste de Wilcoxon para comparação entre os 118

valores obtidos para os parâmetros farmacocinéticos $C_{máx}$ (concentração plasmática máxima de nimesulida) e AUC_T (área sob a curva de dacaimento plasmático) na escala logarítmica após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) a voluntários sadios.

Tabela 70: Resultados da análise de variância (ANOVA) para avaliação dos efeitos de produto, grupo e período em relação aos parâmetros C_{max} (concentração plasmática máxima de nimesulida), t_{max} (tempo necessário para atingir C_{max}) e AUC_T (área sob a curva de decaimento plasmático) obtidos após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) a voluntários sadios. 118

Tabela 71: Resultados da análise de variância (ANOVA) para avaliação dos efeitos de produto, grupo e período em relação aos parâmetros C_{max} (concentração plasmática máxima de nimesulida), t_{max} (tempo necessário para atingir C_{max}) e AUC_T (área sob a curva de decaimento plasmático) em escala logarítmica obtidos após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) a voluntários sadios. 119

Tabela 72: Intervalos de confiança 90% (I.C. 90 %) para as relações entre os parâmetros C_{max} (concentração plasmática máxima de nimesulida) e AUC_T (área sob a curva "concentração plasmática vs tempo") obtidos após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) a voluntários sadios. 120

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Espectro de absorção da nimesulida em metanol (concentração = 0,02 mg/mL); pico 1: 294 nm; pico 2: 345 nm. 58

Figura 2: Curva de Ringbom obtida utilizando-se soluções de nimesulida em metanol p.a. e leitura em 294 nm. 59

Figura 3: Reta de calibração utilizando-se soluções de nimesulida em metanol p.a e leitura em 294 nm. 60

Figura 4: Espectro de absorção do placebo, pico 1 (294 nm = 0,0064). 63

Figura 5: Valores médios da porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função de tempo, ao submeter o produto B (referência) às condições I (água com 3,5% LSS), II (água com 2,5% LSS), III (água com 2,0% LSS), IV(água com 1,0% LSS), V(água com 0,5% LSS,). Condições de dissolução: Aparato 2, 50 rpm e 37°C; LSS = lauril sulfato de sódio. 65

Figura 6: Valores médios da porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função de tempo, ao submeter o produto B, lote 7RAGA11 às condições VI (água com 3,5% LSS), VII (água com 2,5% LSS), VIII (água com 2,0% LSS), IX(água com 1,0% LSS). Condições de dissolução: Aparato 2, 75 rpm e 37°C; LSS = lauril sulfato de sódio. 66

Figura 7: Valores médios da porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em 67

função de tempo, ao submeter o produto B,(referência) às condições X (água com 3,5% LSS), XI (água com 2,0% LSS), XII (água com 1,0% LSS). Condições de dissolução: Aparato 2, 100 rpm e 37°C; LSS = lauril sulfato de sódio.

Figura 8: Valores médios da porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao submeter o produto B,(referência) às condições IV (água com 1,0% LSS , 50 rpm), XII (água com 1,0% LSS e 100 rpm). Condições de dissolução: Aparato 2 e 75 rpm e 37°C; LSS = lauril sulfato de sódio. 68

Figura 9: Valores médios da porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função de tempo, ao submeter o produto B,(referência) às condições XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm), XV (Tampão fosfato pH 8,0 e 100 rpm). Condições de dissolução: Aparato 2 e 37°C. 69

Figura 10: Valores médios da porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função de tempo, ao submeter o produto B, lote 7RAGA11 às condições XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm), XV (Tampão fosfato pH 8,0 e 100 rpm). Condições de dissolução: Aparato 2 e 37°C. 70

Figura 11: Curvas de calibração para os meios de dissolução tampão pH 8,0 (r^2 0,9996); LSS (Lauril sulfato de sódio) 0,5% (r^2 =0,9969); LSS (Lauril sulfato de sódio) 1,0% (r^2 = 0,9933); LSS (Lauril sulfato de sódio) 2,0% (r^2 = 0,9921); LSS (Lauril sulfato de sódio) 2,5% (r^2 = 0,9931); LSS (Lauril sulfato de sódio) 3,5% (r^2 = 0,9850) 89

Figura 12: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função de tempo, ao submeter o produto A, lote 533 à condição XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 90

rpm, Aparato 2 e 37°C).

Figura 13: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função de tempo, ao submeter o produto A, lote 610 à condição XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, Aparato 2 e 37°C). 91

Figura 14: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função de tempo, ao submeter o produto A, lote 684 à condição XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, Aparato 2 e 37°C). 92

Figura 15: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função de tempo, ao submeter o produto B, lote 7016 à condição XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, Aparato 2 e 37°C). 93

Figura 16: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função de tempo, ao submeter o produto B, lote 7019 à condição XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, Aparato 2 e 37°C). 94

Figura 17: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função de tempo, ao submeter o produto B, lote 7022 à condição XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, Aparato 2 e 37°C). 95

Figura 17: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função de tempo, ao submeter o produto C, lote 7RAGA9 à condição XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, Aparato 2 e 37°C). 96

Figura 19: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função de tempo, ao submeter o produto C, lote 7RAGA10 à condição XIV (Tampão fosfato pH 97

8,0, 50 rpm, Aparato 2 e 37°C).

Figura 20: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função de tempo, ao submeter o produto C, lote 7RAGA11 à condição XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, Aparato 2 e 37°C). 98

Figura 21: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função de tempo, ao submeter o produto D, lote 218 à condição XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, Aparato 2 e 37°C). 99

Figura 22: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função de tempo, ao submeter o produto D, lote 220 à condição XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, Aparato 2 e 37°C). 100

Figura 23: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função de tempo, ao submeter o produto D, lote 221 à condição XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, Aparato 2 e 37°C). 101

Figura 24: Porcentagem média de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao submeter os produtos A, lotes 533, 610 e 684, B, lotes 7RAGA9, 7RAGA10 e 7RAGA11; C, lotes 7016, 7019 e 7022; D, lotes 218, 220 e 221 à dissolução (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°C). NQ= Não quantificável. 103

Figura 25: Comparação entre a porcentagem de dissolução e o tempo de desintegração (segundos) obtidos para os produtos A, B, C e D. 106

Figura 26: Cromatogramas referentes a amostras de: A: plasma branco obtido de voluntários sadios antes da administração de nimesulida; B: plasma branco adicionado de padrão de nimesulida na concentração de 2 μg/mL; C: plasma obtido de voluntários sadios três horas após administração de 100 mg de nimesulida na forma de comprimido. Pico 1 = Padrão interno , Pico 2 = Nimesulida. 109

Figura 27: Curva de calibração referente a método analítico para quantificação de nimesulida em plasma por cromatografia liquida de alta eficiência. Cada ponto representa a média de seis determinações. 111

Figura 28: Curvas médias de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg, lote 7019 – Asta Medica) e teste (Sintalgim® 100 mg, lote 0533- Sintofarma) a 24 voluntários sadios. As barras verticais representam o erro padrão da média. 114

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o grande avanço da tecnologia modificou o conceito de que se considerasse um medicamento eficaz clinicamente apenas assegurando o controle de qualidade, o que incluía somente o conhecimento das propriedades físicas e físico-químicas do fármaco. Até então não havia preocupações em relação ao comportamento da forma farmacêutica no organismo. Entretanto, várias evidências demonstram que os componentes da formulação e as técnicas de fabricação podem dar origem a um medicamento ineficaz ou até mesmo tóxico (Abdou, 1989).

Com o avanço das pesquisas científicas, a qualidade dos medicamentos passou a ser associada também aos aspectos farmacotécnicos, denominando-se de qualidade biofarmacêutica ou biofarmacotécnica. Tornou-se evidente que além de fabricar um medicamento tecnicamente perfeito, é indispensável que a forma farmacêutica libere o fármaco na quantidade e na velocidade adequadas ao objetivo terapêutico do produto, o que está diretamente relacionado à sua biodisponibilidade (Shargel, Yu, 1993; Das, Gupta, 1998; Storpirtis, 1999)

A biodisponibilidade é uma propriedade biológica avaliada após a administração do medicamento ao organismo através da determinação de parâmetros relacionados à absorção do fármaco, isto é, a biodisponibilidade de uma forma farmacêutica refere-se à extensão da absorção do fármaco nela contido e à velocidade com que esta absorção ocorre (Storpirtis, Consiglieri, 1995; United States, 1998)

O ensaio de bioequivalência é um estudo comparativo da biodisponibilidade de dois medicamentos que possuem o mesmo fármaco, a mesma indicação terapêutica e que são administrados pela mesma via extravascular, estando, portanto, sujeito ao processo de absorção. Segundo a FDA-USA, produtos bioequivalentes

são equivalentes farmacêuticos ou alternativas farmacêuticas que, ao serem administrados na mesma dose molar, nas mesmas condições experimentais, não demonstram diferenças significativas na quantidade de fármaco absorvido e na velocidade do processo de absorção (Storpirtis, 1999).

Entre as diversas modalidades de ensaio para avaliação da biodisponibilidade de medicamentos, a FDA-USA (CODE of Federal Regulations, 1998), recomenda a determinação quantitativa do fármaco ou metabólito em líquidos corporais, em função do tempo, devido a maior precisão e exatidão desse método em comparação aos outros.

Existem vários relatos na literatura sobre a falta de bioequivalência entre medicamentos considerados similares e, portanto, teoricamente intercambiáveis. Entre as formas farmacêuticas mais utilizadas, as formas sólidas de uso oral são aquelas que, potencialmente, podem apresentar maiores desvios em relação à biodisponibilidade requerida. Tal fato não pode ser atribuído somente à atividade farmacológica do princípio ativo, dependendo também, dos demais componentes da formulação, como excipientes, revestimentos, ao processo de fabricação, geralmente complexos e às características do processo de absorção por via oral (Storpirtis, Consiglieri, 1995).

Nesse sentido, atualmente, são considerados fundamentais os requisitos de qualidade biofarmacêutica, relacionados à eficácia, estabilidade e segurança na administração do medicamento, com o objetivo de obter o equilíbrio entre ação farmacológica, duração do efeito terapêutico e mínima toxicidade (Storpirtis, Consiglieri, 1994).

A nimesulida é um fármaco sintético, pouco solúvel em água (0,01 mg/mL), classificado como antiinflamatório não esteróide (AINE), com atividade analgésica e antipirética, que difere dos outros compostos desta categoria por apresentar um radical sulfonanilida em lugar de um radical carboxílico (Rabassena, 1996; Vigdahl,

et al., 1997; Bernareggi, 1998). É, portanto, um fármaco que oferece vantagens no que se refere à ação agressiva ao sistema gástrico, característica da grande maioria dos AINE, além de outros benefícios citados na literatura (Fusetti *et al.*, 1993; Magni, 1993; Marini, Spotti, 1993). Esse fármaco é prontamente absorvido a partir do trato gastrintestinal, alcançando o pico de concentração plasmática em 1-2 horas. Distribui-se pelo organismo e é eliminado por biotransformação (Bree, 1993). Seu principal metabólito, 4-hidroxinimesulida, é excretado pela urina e fezes em uma proporção de 80 e 20%, respectivamente. Somente 1 a 3% da dose administrada de nimesulida é excretada intacta (Alessandrini *et al.*, 1986; Bernareggi, 1993; Davis, Brodgen, 1994, Bevilacqua, Magni, 1993). Sua meia-vida está estimada entre 2 a 5 horas em indivíduos com função renal normal (Biscarini *et al.* 1988; Castoldi *et al.*, 1988), sendo de grande aplicação, principalmente no Brasil e na Europa (Tognella, 1993; Rabassena, 1997).

No Brasil são comercializadas várias especialidades farmacêuticas orais contendo nimesulida, na dosagem de 100 e 200 mg. Em termos de saúde pública tais produtos, prescritos pelo médico como similares intercambiáveis, deveriam apresentar a mesma eficácia clínica, sendo a bioequivalência um requisito fundamental (Storpirtis, Consiglieri, 1995). Neste sentido, um estudo em que se verifique a qualidade biofarmacotécnica de uma amostragem destes produtos torna-se bastante interessante e, sobretudo, útil para que se possa avaliar a situação atual. Portanto, a Área de Farmacotécnica do Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP), em parceria com indústria farmacêutica nacional, desenvolveu um estudo que avaliou a bioequivalência de formulações do mercado nacional contendo nimesulida.

2 OBJETIVOS

O objetivo principal deste trabalho foi realizar avaliação biofarmacotécnica *in vitro* e *in vivo* de formulações do mercado nacional contendo nimesulida, avaliando a bioequivalência entre os produtos Sintalgim 100 mg, lote 0533 - Sintofarma (medicamento teste) e Nisulid® 100 mg, lote 7019 – Asta Medica (medicamento referência).

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Desenvolver e validar método analítico para quantificação de nimesulida *in vitro*;
- Desenvolver método para avaliar a cinética de dissolução de nimesulida em comprimidos;
- Desenvolver e validar método analítico para quantificação de nimesulida em plasma;
- Realizar ensaios físicos e físico-químicos (teor de fármaco, peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, umidade, uniformidade de conteúdo e cinética de dissolução) em amostras de comprimidos de nimesulida de diferentes fabricantes do mercado nacional;
- Realizar ensaio de bioequivalência entre comprimidos de nimesulida de dois diferentes fabricantes do mercado nacional.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 NIMESULIDA

3.1.1 HISTÓRICO

Os processos inflamatórios são afecções extremamente comuns na população e a maior causa de atendimento em unidades de emergência. Em várias ocasiões estes pacientes recebem tratamento com drogas que agem inibindo o caminho metabólico para síntese de prostaglandinas. A literatura nos mostra que a atuação ideal de uma droga antiinflamatória se dá preferencialmente pela inibição da subunidade-2 da cicloxigenase (COX-2), atuando minimamente sobre a subunidade-1 (COX-1) que é citoprotetora. Além disso os antiinflamatórios não esteroidais, devido a sua ação intrínseca na cascata de produção de prostaglandinas, apresentam atuação diferenciada diante da citoproteção gástrica. Os mecanismos descritos são mais eficazes *in vivo*, o que sugere uma possível ativação biológica do composto, tornando-o um fármaco de ação antiinflamatória potente. Alguns estudos indicam ter a nimesulida melhor tolerabilidade e causar menor incidência de efeitos colaterais em comparação com outros fármacos desta classe terapêutica (Vane, Botting, 1995; Scharli *et al.*, 1990; Tognella, 1993; Bernareggi, 1998).

3.1.2 MECANISMO DE AÇÃO

A nimesulida (4'-nitro-2'-fenoximetanosulfonanilida) apresenta atividade analgésica, antipirética e é um novo fármaco antiinflamatório não-esteróide, que difere dos outros compostos desta categoria por apresentar um radical sulfonanilida em lugar de um radical carboxílico. À semelhança de outros fármacos antiinflamatórios não-esteróides, possui também ação analgésica e antipirética. Nimesulida inibe seletivamente a enzima cicloxigenase-2, reduzindo a síntese de prostaglandinas relacionadas à inflamação. Este modo de ação também influi sobre a agregação plaquetária, causando inibição da mesma. A ação antiinflamatória do nimesulida foi demonstrada em diversos tipos de afecções e também em patologia inflamatória otorrinolaringológica (Bevilacqua, Magni, 1993) .

Estudos recentes indicam que os derivado sulfonanilídicos reduzem a produção de radicais livres, que são substâncias extremamente prejudiciais à integridade da membrana celular em processos inflamatórios e diversas outras condições patológicas. O nimesulida agiria como um varredor dos radicais superóxidos que são produzidos no decurso do processo de oxidação enzimática do ácido araquidônico. Esta hipótese para o mecanismo de ação do nimesulida explicaria de modo satisfatório não apenas a diferença notável entre a atividade antiprostaglandínica *in vitro* e atividade antiiflamatória *in vivo* do fármaco, como também a escassa inibição das prostaglandinas citoprotetoras sintetizadas a nível gástrico (Facino *et al.* 1993; Bevilacqua, Magni, 1993; Bernareggi, 1998; Davis, Brogden, 1994).

3.1.3 FARMACOCINÉTICA

Nimesulida é prontamente absorvida no trato gastrintestinal, alcançando o pico de concentração plasmática em 1,5 a 2,5 horas. O nível de ligação às proteínas

plasmáticas é de 99% e a meia-vida de eliminação terminal é de 2 a 5 horas. O estado de equilíbrio estacionário é alcançado dentro de 24 a 48 horas, com duas administrações diárias e duração de ação de seis a oito horas. Nimesulida é metabolizada no fígado e o seu principal metabólito, hidroxinimesulida, também é farmacologicamente ativo (Davis, Brogden, 1994).

A eliminação é predominantemente renal (65%), não dando origem a fenômenos de acúmulo mesmo após administrações repetidas e, além disso, apresenta uma boa tolerabilidade sistêmica e gastrintestinal. Após administração única de 100 mg de nimesulida, o fármaco presente nos tecidos do trato genital feminino é de 40% da concentração plasmática (Davis, Brogden, 1994; Bernareggi, 1998).

3.1.4 INDICAÇÕES E USOS

Nimesulida é indicado como antiinflamatório, analgésico e antipirético em tratamentos de estados flogísticos dolorosos e não dolorosos, acompanhados ou não de febre, inclusive os relacionados ao aparelho osteoarticular (Duarte, 1997).

Em adultos aconselha-se administrar nimesulida após as refeições. Em casos de insuficiência renal, a dose deve ser adaptada às necessidades de cada paciente, de acordo com os valores do filtrado glomerular. Comprimidos de 50 mg e 100 mg duas vezes ao dia, podendo alcançar até 200 mg, duas vezes ao dia (Davis, Brogden, 1994).

Estudos clínicos realizados em idosos não indicaram a necessidade de alteração da dose normal. No entanto, esses pacientes podem ser mais susceptíveis aos efeitos adversos, uma dose reduzida pode ser apropriada em casos isolados (Davis, Brogden, 1994).

3.1.5 RISCOS E BENEFÍCIOS

O nimesulida é um fármaco utilizado mundialmente, sendo a Europa um dos primeiros países a aprovarem sua utilização como antiinflamatório. Também no Brasil sua utilização é permitida pelo Ministério da Saúde.

Este fármaco é, geralmente, bem tolerado. Nas condições em que foi realizado o presente estudo (administração de dose única de 100 mg de nimesulida). Entretanto algumas reações adversas são citadas na literatura, a saber:

- efeitos no trato gastrintestinal: cerca de 8,5 % dos pacientes que recebem 100 a 400 mg/dia de nimesulida apresentam sintomas leves a moderados no trato gastrintestinal, tais como dispepsia, náuseas, dor abdominal, diarréia e vômitos. Estes efeitos dificilmente são de tal ordem que seja necessário a suspensão do tratamento (Rabasseda, 1997).

- efeitos dermatológicos: a ocorrência de "rash" cutâneo e prurido é relatada em 0,1 % dos pacientes que recebem nimesulida (Rabasseda, 1997).

- efeitos hepáticos: Em um estudo envolvendo novecentos e sessenta e três pacientes, apenas 3,6% apresentaram aumentos nos valores de fosfatase alcalina e somente 0,2 % apresentaram elevação significativa nas taxas de transaminases, o que rapidamente normalizou com a interrupção do

tratamento. O nimesulida apresenta uma toxicidade hepática muito abaixo dos antiinflamatórios não esteróides usados comumente como piroxican e naproxeno (Rabasseda, 1997; Bernareggi, 1998).

- efeitos no sistema nervoso: ocorrem em 7,1 % dos pacientes que recebem dose única de nimesulida; 0,1 % desses pacientes apresentam cefaléia, sonolência e vertigens. Esses sintomas ocorrem também em 0,1 % dos pacientes que recebem tratamento em doses múltiplas de nimesulida (Rabasseda, 1996).

- efeitos hematológicos: existem relatos de ocorrência de eosinofilia, anemia, leucopenia, neutropenia e trombocitopenia em alguns pacientes em tratamento com nimesulida (Rabasseda, 1997).

- efeitos renais: Os testes de toxicidade renal não apresentaram nenhuma evidencia de nefrotoxicidade em quatorze pacientes que receberam dose de 800 mg / dia de nimesulida, dois destes pacientes apresentaram um pequeno aumento de THG (Glicoproteina) na urina (Rabasseda, 1997).

3.2 BIODISPONIBILIDADE E BIOEQUIVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS

A expansão da indústria farmacêutica de medicamentos genéricos, nos últimos vinte anos, fez surgir à necessidade de se garantir a intercambialidade desses produtos com o medicamento pioneiro, ou inovador. Para tal, é necessário

comprovar a qualidade dos medicamentos genéricos, que devem apresentar mesma eficácia e segurança dos inovadores, ou seja, devem ser seus equivalentes terapêuticos. Para demonstrar equivalência terapêutica por métodos convencionais seria necessário a realização de ensaios clínicos e longa duração. Com o objetivo de economizar recursos financeiros e tempo, e também em virtude de considerações éticas em relação ao elevado número de pacientes envolvidos em tais ensaios, a comparação clínica direta tem sido substituída por avaliações indiretas. Com base no princípio de que curvas semelhantes de decaimento sangüíneo de fármacos produzem o mesmo resultado em termos de eficácia e segurança, realizam-se ensaios de bioequivalência em que a biodisponibilidade do produto genérico é comparada à do produto original. Dessa forma, não basta que esses produtos sejam equivalentes farmacêuticos, é necessário que sejam bioequivalentes. Neste contexto, a bioequivalência pode ser considerada um substituto da equivalência terapêutica, desde que exista relação bem definida entre concentração do fármaco e efeito terapêutico e segurança (Storpirtis, 1999; Porta, 1999).

A bioequivalência é um parâmetro derivado da comparação das características de absorção de dois ou mais produtos administrados pela mesma via extramuscular. Os termos comparados são a quantidade de fármaco absorvida e a velocidade do processo de absorção, que não devem apresentar diferenças estatisticamente significativas. Cabe ressaltar que, até o momento, os ensaios de bioequivalência são efetuados em seres humanos, relacionando-se, portanto, ao desempenho da absorção do fármaco que é liberado a partir de sua forma farmacêutica (United States, 1998).

Os critérios para comprovação da bioequivalência de medicamentos estabelecem que a mesma só existe, para a maioria dos casos, quando são cumpridos os requisitos, que configuram na ausência de diferença significativa na velocidade e extensão de absorção de um fármaco. Este fato demonstra que, caso isso não ocorra, os produtos não podem ser considerados bioequivalentes, mesmo quando cumprem

com as especificações de qualidade, relacionadas à identidade e teor do fármaco, uniformidade de conteúdo, desintegração, dissolução, etc (Brasil, 2000; United States, 1998).

Sabendo-se que as características farmacotécnicas do medicamento podem modificar a atividade farmacológica de seu princípio ativo, deve-se estabelecer as situações em que o efeito é dependente da quantidade absorvida e da velocidade de absorção. Estas variações podem levar a conseqüências como ineficácia clínica e sintomas de intoxicação (Shargel, Yu, 1999).

Para os fármacos de uso crônico diferenças na velocidade de absorção podem não produzir diferenças clínicas importantes. Por outro lado, fármacos de baixo índice terapêutico ou fármacos que se requer que o efeito seja praticamente imediato, a falta de bioequivalência entre produtos pode consistir em um sério problema de Saúde Pública (Storpirtis, Consiglieri, 1995).

3.2.1 Definições

Apesar das tentativas de harmonização existem, ainda, diferenças entre as definições desses termos utilizadas pelos órgãos de regulamentação de diversos países (Nation, Sansom, 1994; Steinijans, Schulz, 1992).

3.2.1.1 BIODISPONIBILIDADE

A biodisponibilidade indica a velocidade e a extensão de absorção de um fármaco em forma de dosagem, a partir de sua curva de decaimento plasmático *versus* tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina. A mesma definição é adotada pela WHO (World Health Organization, 1996).

O FDA (United States, 1998) considera biodisponibilidade como a velocidade e extensão pelas quais um fármaco é absorvido a partir de um produto farmacêutico e torna-se disponível no local de ação.

Segundo a ANVISA, (Brasil, 2001), a biodisponibilidade indica a velocidade e a extensão de absorção de um fármaco em uma forma de dosagem, a partir de sua curva de decaimento plasmático *versus* tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina. A mesma definição é adotada pela WHO (World Health Organization, 1996).

3.2.1.2 BIOEQUIVALÊNCIA

A ANVISA (Brasil, 2001) define medicamentos bioequivalentes como equivalentes ou alternativas farmacêuticas que, ao serem administrados na mesma dose molar, nas mesmas condições experimentais, não apresentam diferenças significativas em relação a biodisponibilidade.

O FDA (United States 1998) considera bioequivalência como a ausência de diferença significativa na velocidade e extensão pelas quais o fármaco presente em

equivalentes ou alternativas farmacêuticas torna-se disponível no local de ação, quando administrado na mesma dose molar e nas mesmas condições, em ensaio apropriadamente planejado.

3.2.1.3 EQUIVALENTES FARMACÊUTICOS

A ANVISA (Brasil, 2001) classifica como equivalentes farmacêuticos aqueles medicamentos que contêm o mesmo fármaco, isto é, mesmo sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos. Devem cumprir com as mesmas especificações atualizadas da Farmacopéia Brasileira e, na ausência destas, com as de outros códigos atualizados pela legislação vigente ou, ainda, com outros padrões aplicáveis de qualidade, relacionados a identidade, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando for o caso.

O FDA (United States, 1998) classifica como equivalentes farmacêuticos produtos que contém o mesmo fármaco, na mesma quantidade, forma farmacêutica e mesmo sal ou éster, mas não contém, obrigatoriamente, os mesmo excipientes. Devem cumprir com as especificações farmacopéicas em relação a qualidade, teor, pureza, potência, identidade, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando aplicáveis.

3.2.1.4 EQUIVALENTES TERAPEUTICOS

A ANVISA (Brasil, 2001) determina que dois medicamentos são considerados terapeuticamente equivalentes se eles são farmaceuticamente equivalentes e, após administração na mesma dose molar, seus efeitos em relação à eficácia e segurança são essencialmente os mesmos, o que se avalia por meio de estudos de bioequivalência apropriados, ensaios farmacodinâmicos, ensaios clínicos ou estudos in vitro.

3.2.1.5 ALTERNATIVAS FARMACÊUTICAS

A definição para alternativas farmacêuticas segundo a ANVISA (Brasil, 2001) medicamentos que contém o mesmo fármaco, isto é, mesma molécula terapeuticamente ativa, ou seu precursor, mas não necessariamente na mesma quantidade, forma farmacêutica , sal ou éster. Entretanto, este produto não contém, necessariamente, os mesmos excipientes, mas cumprem com requisitos farmacopéicos de identidade, dosagem, potência, pureza, além de uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando aplicável.

Ressalta-se que para o FDA (United States, 1998) alternativas farmacêuticas são produtos farmacêuticos que contém o mesmo fármaco, mas não necessariamente na mesma quantidade, forma farmacêutica ou mesmo sal ou éster. Devem cumprir, individualmente, com as especificações farmacopéicas, ou outros padrões aplicáveis de qualidade, em relação a identidade, teor, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando aplicáveis

3.2.1.6 MEDICAMENTO GENÉRICO

É um medicamento similar a um produto referência ou inovador, que pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada sua eficácia; segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na ausência, pela DCI (Brasil, 2001).

3.3 DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS

3.3.1 INFLUENCIA DA DISSOLUÇÃO SOBRE A ABSORCÃO

Os fármacos, para serem absorvidos, necessitam difundir-se em líquidos do trato gastrintestinal e atravessarem as membranas biológicas. A extensão de absorção depende da velocidade com que o processo de dissolução ocorre, estabelecendo-se, deste modo, uma relação direta entre a dissolução e a eficácia clínica do produto farmacêutico (Abdou, 1995).

O transporte da maioria dos fármacos através das membranas ocorrem por difusão passiva das moléculas já dissolvidas e encontram-se na forma não dissociada, isto é, lipossolúveis. Portanto, o pH do meio e o pKa do fármaco são fatores que influenciam acentuadamente a absorção (Storpirtis *et al.* 1999)

Segundo a ANVISA (Brasil, 2001) e o FDA (United States, 2000) a absorção de fármacos a partir de formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral depende da sua liberação, da dissolução ou solubilização do fármaco em condições fisiológicas e de sua permeabilidade através das membranas do trato gastrintestinal. Devido à natureza crítica dos dois primeiros, a dissolução *in vitro* pode ser relevante

para prever o desempenho *in vivo*. Com base nestas considerações gerais, os ensaios de dissolução *in vitro* para formas farmacêuticas orais de liberação imediata, tais como comprimidos e cápsulas, são utilizados para garantir a qualidade lote-a-lote, orientar o desenvolvimento de novas formulações e assegurar a uniformidade da qualidade e do desempenho do medicamento após determinadas alterações.

Para a definição de especificações de dissolução devem ser considerados conhecimentos relacionados à solubilidade, permeabilidade, dissolução e farmacocinética de um fármaco.

3.3.2 ESPECIFICAÇÕES DE DISSOLUÇÃO

As especificações de dissolução *in vitro* são estabelecidas para garantir consistência de qualidade lote-a-lote e para indicar problemas potenciais de biodisponibilidade. Para medicamentos novos, as especificações de dissolução devem ser baseadas nos dados obtidos a partir do lote utilizado para a realização do ensaio de biodisponibilidade chamado biolote. Para medicamentos genéricos, as especificações de dissolução são geralmente as mesmas do medicamento de referência. Estas especificações são confirmadas testando o desempenho de dissolução do biolote (Brasil, 2001; United States, 2000).

3.3.3 ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO

Os ensaios de dissolução devem ser realizados em condições tais como: método da cesta a 50/100 rpm ou pá 50/75/100 rpm. Para gerar um perfil de dissolução, deve-se obter, no mínimo, cinco pontos de amostragem dos quais, no mínimo três correspondam a valores de porcentagem de fármaco dissolvido menores

que 65% e o último ponto seja relativo a um tempo de coleta igual a, pelo menos, o dobro do tempo anterior. Para medicamentos de dissolução rápida pode ser necessária amostragem em intervalos menores (5 ou 10 minutos). Para medicamentos com fármacos altamente solúveis que apresentam dissolução rápida, um teste de dissolução de um único ponto (60 minutos ou menos) que demonstre dissolução de, no mínimo, 85% é suficiente para controle da uniformidade lote-a-lote. Para medicamentos contendo fármacos pouco solúveis em água, que se dissolvem lentamente, recomenda-se um ensaio de dissolução de dois pontos, ou seja, um a 15 minutos e outro a 30, 45 ou 60 minutos, para assegurar 85% de dissolução (Brasil, 2001; United States, 2000).

Para fármacos que apresentam especificações farmacopéicas, o teste de dissolução para controle de qualidade é aquele descrito na Farmacopéia Brasileira ou, na ausência deste, em outros códigos autorizados pela legislação vigente. Recomenda-se, também, estabelecer o perfil de dissolução, com intervalos de coleta de 15 minutos ou menos, empregando o método farmacopéico, para os medicamentos teste e referência, utilizando doze unidades de cada. Dados adicionais de dissolução podem ser apresentados quando justificado cientificamente (Brasil, 2001; United States, 2000).

No caso de fármacos que não apresentam especificações farmacopéicas, aplicar o ensaio de dissolução desenvolvido para o medicamento inovador se tiver publicação disponível. Recomenda-se estabelecer os perfis de dissolução, para os medicamentos teste e referência (doze unidades de cada). Se não houver publicação disponível. Nestes casos, recomenda-se estabelecer perfis de dissolução comparativos empregando os medicamentos teste e referência, realizados sob várias condições, que podem incluir, no mínimo, três meios de dissolução diferentes (pH 1,0 a 6,8), adição de surfactantes e uso de pá ou cesta, variando-se as velocidades de agitação(Shah, *et al.*, 1989; Shah, *et al.*, 1995; United States, 1995; Brasil, 2001; United States, 2000;).

3.4 CORRELAÇÃO ENTRE PARÂMETROS *IN VIVO* E *IN VITRO* (CIVIV)

A correlação *in vivo - in vitro* refere-se ao estabelecimento de uma relação entre as propriedades biológicas ou parâmetros derivados das propriedades biológicas produzidas por uma forma farmacêutica e as propriedades ou características físico-químicas da mesma (Storpirtis, 1999).

As propriedades biológicas mais usadas são um ou mais parâmetros farmacocinéticos tais como AUC ou $C_{máx}$, obtidos após administração da forma farmacêutica. A propriedade físico-química mais utilizada é o comportamento de dissolução *in vitro* da forma farmacêutica (isto é, porcentagem do fármaco liberado sob condições experimentais determinadas). A relação entre as duas propriedades, biológica e físico-química é, então, expressa quantitativamente (Oliveira, *et. al.* 1989; Storpirtis, 1999).

Vários pesquisadores discutiram amplamente o significado dessa correlação e sua importância na área da Biofarmacotécnica. Os autores consideraram-na instrumento útil para reduzir o empirismo muitas vezes utilizado no desenvolvimento de formulações (Aiache, Beissac, 1990; Amidon *et al.*, 1995 Skelly, *et al.* 1990).

Através destes estudos intenta-se obter uma relação que possa ser expressa quantitativamente. Caso isto ocorra, esta relação poderá ser útil na predição do comportamento do produto no organismo, após a verificação do grau de conformidade do mesmo em relação ao parâmetro físico-químico previamente estudado, quando são reproduzidas as condições de ensaio *in vitro* (Storpirtis, *et. al* 1999).

Considerando-se a complexidade e os elevados custos dos ensaios de biodisponibilidade de medicamentos, além da possibilidade da falta de bioequivalência entre lotes sucessivos do mesmo produto, ou mesmo entre unidades do mesmo lote, a obtenção de correlação altamente significativa entre parâmetros *in vivo* e *in vitro* pode revelar alta probabilidade de inexistirem problemas relativos a biodisponibilidade após a administração do produto. Na prática, os estudos de correlação devem ser efetuados durante o desenvolvimento dos produtos (Storpirtis, 1999; Hayashi *et al.* 1995; Lin, *et al.* 1990).

A USP 24, (United States Pharmacopoeia, 2000), estabeleceu três níveis de correlação (A, B e C). Em função da curva de concentração plasmática do fármaco *versus* tempo

Nível A Corresponde ao grau mais elevado de correlação. Representa a relação ponto a ponto entre a dissolução *in vitro* e a velocidade de absorção do fármaco *in vivo*.

Nível B Este nível compara o tempo médio de dissolução *in vitro* ao tempo médio de residência do fármaco no organismo. Não se pode confiar neste nível de correlação para avaliar modificação da formulação, alteração do local de fabricação, alteração do fornecedor, dos excipiente, entre outros.

Nível C Correlação de um único ponto. Não reflete a curva de concentração plasmática *versus* tempo. Devido a suas limitações, uma correlação de nível C tem utilidade restrita em prever o desempenho do fármaco *in vivo* e esta sujeita as mesmas restrições da correlação de nível B.

3.5 ENSAIOS DE BIOEQUIVALÊNCIA

3.5.1 PLANEJAMENTO

Desde muitos anos se tem estudado o melhor método de avaliação da bioequivalência de fármacos a partir de formas farmacêuticas de uso oral. Os estudos de biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos empregam, na maioria dos casos, a determinação das concentrações plasmáticas ou de excreção urinária do fármaco em função do tempo. A escolha do mais adequado depende do objetivo do estudo, dos métodos analíticos disponíveis e da natureza do produto farmacêutico. Segundo o FDA (United states, 1998), o ensaio de bioequivalência deve ser conduzido utilizando-se o método mais exato, preciso e reprodutível.

Os ensaios com dados de excreção urinária são considerados pelo FDA (States United, 1998) menos exatos e precisos que aqueles realizados com dados sanguíneos, no entanto, diversos autores sugerem, que em algumas situações, tais ensaios seriam mais apropriados na determinação da extensão da biodisponiblidade. É o caso de fármacos excretados predominantemente por via renal e a fração excretada na urina mantém-se constante (Nation, Sansom, 1994).

A seleção do tipo de administração dos produtos em estudo relaciona-se tanto ao modo habitual de administrá-los, quanto às vantagens e limitações encontradas com o uso de cada modalidade. A dose administrada nos voluntários pode ser feita em dose única ou múltipla. Ensaios em dose única, são, geralmente, adequados a avaliação de bioequivalência. Entretanto, existem situações em que se faz necessária a administração em dose múltiplas. São casos, por exemplo, quando o método não é suficientemente sensível para quantificar o fármaco em dose única; para formas farmacêuticas de liberação modificada; ensaios com fármacos que apresentem farmacocinética dose-dependente; nos casos em que existe grande variabilidade interindividual na biodisponibilidade ou nas concentrações plasmáticas ou velocidade de absorção; casos em que a natureza do fármaco não admite sua

administração à voluntários sadios (citotóxicos) e considerações éticas impedem a administração de dose única; para produtos que apresentem diferentes velocidades, mas mesma extensão de absorção o uso de dose múltipla, também, é recomendado (United States, 1998; European Agency for the Evaluation of Medicinal Produtcts, 1998; Marzo, Balant, 1995).

Portanto, nestes casos, a coleta de amostras biológica ou a determinação dos efeitos farmacológicos deve ser realizada no estado de equilíbrio estacionário. Nos estudo de dose múltipla o tempo de coleta das amostras, corresponde ao intervalo de dose, e é geralmente inferior ao tempo de coleta em ensaio com dose única, a obtenção de concentrações plasmáticas maiores e o fato de refletirem o uso recomendado do fármaco representam vantagens dos estudo com dose múltiplas. Entretanto, existem dificuldades adicionais em termos de controle de cumprimento do tratamento e padronização de alimentação (Nation, Sansom, 1994; United States, 1998; Yacobi *et. al.*, 1999; Steinijans *et al.*, 1989)

3.5.2 PROTOCOLO DE ENSAIO

Os protocolos de ensaio de bioequivalência devem ser planejados e executados segundo critérios rigorosos para garantir a confiabilidade dos resultados. De forma que quaisquer diferenças entre os parâmetros farmacocinéticos possam ser atribuídas aos produtos em estudo (Porta, 1999). Para tal, recomenda-se a adoção de ensaios do tipo quantitativo, direto, aberto, cruzado e com delineamento aleatório (United States, 1998; European Agency for the Evaluation of Medicinal Produtcts, 1998; Brasil, 2001).

A comparação entre dois produtos é realizada em duas fases, dividindo os voluntários em grupo I e grupo II. Os grupos são formados pelo mesmo número de voluntários, num esquema chamado Quadrado Latino, onde o primeiro grupo toma o produto teste e segundo grupo toma o produto referência e na segunda fase o procedimento é invertido (Marzo, Balant, 1995). As fases são intercaladas por um período adequado para eliminação do fármaco no organismo, que corresponde, no mínimo, dez vezes a meia-vida de eliminação do fármaco (Gould, 1995).

3.5.3 TAMANHO DA AMOSTRA

O número de voluntários no ensaio de bioequivalência, segundo EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998), é determinado pela variância residual do teste ANOVA associada ao principal parâmetro a ser avaliado (estimado em estudos anteriores, dados na literatura ou em um ensaio-piloto), pelo nível de significância desejado e pelo desvio em relação ao produto de referência compatível com bioequivalência, eficácia e segurança. Deve ser calculado por métodos apropriados e não deve ser menor que doze. Para o FDA (United States, 1998) e ANVISA (Brasil, 2001) o número mínimo é de vinte e quatro voluntários.

3.5.4 SELEÇÃO DE VOLUNTÁRIOS

Um estudo que pretende avaliar a biodisponiblidade de um medicamento deve ser efetuado normalmente em voluntários sadios, com idade entre 21 e 55 anos e peso variando no máximo 20% em relação ao ideal. As condições clínicas dos indivíduos são avaliadas por meio de histórico médico e exames clínicos e laboratoriais (Brasil, 2000)

Segundo Marzo e Balant, 1995, o sexo não é importante em ensaios de bieoquivalência, já que o objetivo do estudo é comparar a biodisponibilidade de dois produtos farmacêuticos, e não verificar possíveis diferenças ente homens e mulheres. Assim, não haveria problemas em selecionar somente homens.Entretanto Nation e Sansom (1994) consideram desejável a inclusão de mulheres.

Os voluntários devem ser informados sobre todos os aspectos que envolvem o estudo, dando seu consentimento de participação por escrito.

Segundo Marzo e Balant (1995), são considerados critérios de exclusão de voluntários: presença de condições patológicas; consumo elevado de bebidas alcoólicas, fumo; resultado positivo para teste de AIDS e hepatite B; detecção de drogas de abuso na urina. A EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998) admite a inclusão de fumantes moderados (menos de dez cigarros / dia) desde que sejam devidamente identificados e que as conseqüências desta inclusão adequadamente discutidas.

3.5.5 COLETA DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS

A coleta de amostras dos líquidos biológicos a serem utilizados para determinar as curvas de concentração sanguínea do fármaco em função do tempo, deve ser realizada em intervalos adequados para permitir estimativa da concentração sanguínea máxima do fármaco e da área sob a curva de descaimento sanguíneo por período de, no mínimo três vezes e meia a meia-vida de eliminação do fármaco (United States, 1998; Brasil, 2001; European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998).

3.5.6 MÉTODO ANALÍTICO

A quantificação de fármacos em líquidos biológicos visando estudos de biodisponiblidade e bioequivalência deve considerar que o método atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados. Para tanto, a validação do método deve garantir a precisão, exatidão, linearidade, sensibilidade e especificidade, adequados a análise. Todos os equipamentos e materiais devem apresentar devidamente calibrados e os analistas devem ser qualificados e adequadamente treinados (Brasil, 2001).

3.5.7 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS AVALIADOS

Os parâmetros farmacocinéticos normalmente utilizados nos estudos de biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos para determinar a velocidade e extensão do processo de absorção do fármaco a partir da forma farmacêutica são (Gibaldi, 1991; Shargel, Yu, 1993; Power, 1993; European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998; Brasil, 2001):

- **AUC_{0-t}**: área sob a curva de decaimento sanguíneo plasmático do fármaco do tempo 0 h ao tempo t. Corresponde à coleta da última amostra;
- **AUC_T**: área sob a curva de decaimento sanguíneo plasmático do fármaco extrapolada do tempo 0 h ao ∞;
- **C_{max}**: concentração sanguínea plasmática máxima que o fármaco atinge após administração;
- **C_{min}**: concentração sanguínea plasmática mínima que o fármaco atinge durante intervalo de dose no estado de equilíbrio estacionário;
- **C_m**: concentração sanguínea plasmática média que o fármaco atinge durante intervalo de dose no estado de equilíbrio estacionário;
- **Flutuação**: relação da diferença entre concentrações sanguíneas plasmátics máxima e mínima e concentração média durante intervalo de dose no estado de equilíbrio estacionário ($(C_{max} - C_{min})/C_m$);
- **t_{max}**: tempo necessário para C_{max};
- **$t_{1/2}$**: meia-vida de eliminação do fármaco;

⇨ **TMR**: tempo médio de residência do fármaco;

No caso de formas farmacêuticas de liberação convencional, os parâmetros AUC, C_{max} e t_{max} são, em geral, considerados adequados para descrever extensão e velocidade de absorção (Schulz, Steinijans, 1991).

3.5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS

A questão que se pretende responder ao submeter à análises estatística os valores obtidos para os parâmetros farmacocinéticos relativos à biodisponibilidade, não é se os produtos apresentam ou não diferença significativa entre suas biodisponibilidades, mas sim,se estas biodisponibilidades são suficientemente semelhantes para que o teste e referência possam ser considerados terapeuticamente equivalentes (Porta, 1999).

Atualmente, ANVISA (Brasil, 2001), FDA (United States, 1998), EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998) exigem evidências de bioequivalência em termos de biodisponibilidade média relativa, através dos parâmetros AUC, C_{max} e t_{max}.

Os órgãos reguladores consideram, atualmente, duas formulações bioequivalentes se o intervalo de confiança 90 % (IC 90 %) da razão entre as médias dos parâmetros farmacocinéticos do teste e referência, determinada a partir das transformações logarítmicas dos valores dos referidos parâmetros, esteja compreendido entre 80 e 125 % (Brasil, 2001; European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998; United States, 1998; Steinijans *et al.* 1992). Na

verdade, tem-se questionado a utilidade deste procedimento e novos métodos estatísticos, envolvendo o conceito de bioequivalência individual, estão sendo propostos.

Algumas controvérsias foram apontadas e, para fármacos que apresentam elevada variabilidade em relação parâmetro de absorção, vários autores propõem a bioequivalência individual, e nestes casos aumentar os limites de aceitação para o intervalo de confiança 90% quando o coeficiente de variação individual a partir da variância residual da ANOVA for superior a 25% (Boddy *et al.* 1995; Godbillon *et. al.* 1996).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 MATERIAL

4.1.1 AMOSTRAS

Laboratórios Sintofarma

SINTALGIM 100 mg (Produto A)

Lotes analisados: 0533 (fabricado em Junho de 1997)
0610 (fabricado em Julho de 1997)
0684 (fabricado em Agosto de 1997)

Laboratórios Asta Medica (*PRODUTO REFERÊNCIA*)

NISULID (Produto B)

Lotes analisados: 7016 (fabricado em Maio de 1997)
7019 (fabricado em Maio de 1997)
7022 (fabricado em Junho de 1997)

Laboratórios Scheringer-Plough

SCAFLAM 100 mg (Produto C)

Lotes analisados: 7 RAGA 09 (fabricado em 05/97)
7 RAGA 10 (fabricado em Junho 1997)
7 RAGA 11 (fabricado em Junho 1997)

Laboratórios Farmasa

ANTIFLOGIL (Produto D)

Lotes analisados: 218 (fabricado em Maio 1996)
220 (fabricado em Dezembro de 1996)
221 (fabricado em Março de 1997)

4.1.2 SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA

Empregou-se padrão de referência secundário de nimesulida proveniente de dois lotes, sendo um lote 2100997 teor de pureza de 99,5 % e validade até 10 Dezembro e 1999 e lote 2348198 com teor de pureza de 100,00 % e validade até 25 de Maio de 2000.

4.1.3 SOLVENTES, REAGENTES E MATERIAIS

Foram utilizados os seguintes solventes, reagentes e materiais:

- água degaseificada obtida por ebulição;
- metanol grau HPLC EM Science;
- metanol grau analítico Merck;
- diclorometano HPLC EM Science;
- água ultrapura obtida em equipamento Millipore, modelo MilliQ Academic;
- fosfato monobásico de potássio p.a.;
- hidróxido de sódio p. a.;
- lauril sulfato de sódio p.a.;
- plasma "branco" fornecido pelo banco de sangue do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo;
- nitrogênio White Martins;

- unidades filtrantes Millipore, tipo HV Millex em polietileno com membrana Durapore com 13 mm de diâmetro e poros de 0,45 μm.

4.1.4 EQUIPAMENTOS

- aparelho para determinação de dissolução Hanson Research, modelo SRII equipado com seis cubas;
- espectrofotômetro Shimadzu, modelo UV-1601;
- cromatógrafo líquido de alta eficiência Shimadzu composto por duas bombas LC-10ADVP, desgaiseificador DGU-14A, injetor automático de amostras SIL-10ADVP, detector UV-visível SPD-10AVVP, forno de coluna CTO-10AVP;
- balança analítica Mettler;
- centrífuga Donner, modelo CD100;
- banho ultrassônico Thornton, modelo 8417;
- potenciômetro Hanna Instruments, modelo 8417;
- coluna cromatográfica Supelco, modelo Supelcosil LC-18, de 15 cm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, contendo partículas de 5 μm;
- pré-coluna cromatográfica Shimadzu, modelo Shim-pack G-ODS, de 1 cm de comprimento 4,6 mm de diâmetro interno, contendo partículas de 5 μm;
- pipetas automáticas de 25 e 500 μL Brand Transferpette;

- pipeta automática de volume variável de 1,00 a 5,00 mL Labsystems Finnpipette Digital.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 AVALIAÇÃO BIOFARMACOTÉCNICA *IN VITRO*

4.2.1.1 DESENVOLVIMENTO DE MÉTODO PARA AVALIAÇÃO DE NIMESULIDA EM COMPRIMIDOS

A nimesulida não está inscrita em compêndios oficiais. Optou-se por utilizar, no estudo *in vitro*, a metodologia analítica desenvolvida por Fallavena & Schapoval, 1995, após adaptação e validação para as condições de trabalho do Laboratório de Farmacotécnica da FCF-USP.

Para adaptação da referida metodologia verificou-se, inicialmente, o espectro de absorção da nimesulida, utilizando-se espectrofotômetro da marca Shimadzu, modelo UV-1601. A curva de Ringbom foi construída a partir de 20 pontos de concentrações crescentes. Com base nos resultados obtidos, padronizou-se o método descrito a seguir para quantificação da nimesulida em comprimidos.

4.2.1.1.1 QUANTIFICAÇÃO DA NIMESULIDA EM COMPRIMIDOS

⇒ **Preparo da solução padrão:** pesar exatamente cerca de 40 mg de nimesulida (padrão de referência) e transferir para balão volumétrico de 100 mL, dissolvendo e completando o volume com metanol p.a.. Retirar 5 mL desta solução e diluir com metanol p.a. em balão volumétrico de 100 mL.

⇒ **Preparo da solução amostra:** pesar do pó exatamente o equivalente a meio peso médio do comprimido e transferir para balão volumétrico de 100 mL, acrescentar 60 mL de metanol p.a. e manter 10 minutos em banho ultrassônico, completando o volume com metanol p.a. Retirar cerca de 12 mL desta solução e centrifugar a 2000 rpm por 10 minutos. Diluir 2 mL do sobrenadante com metanol p.a. em balão volumétrico de 50 mL.

⇒ Proceder à leitura das absorvâncias das soluções do padrão e da amostra em espectrofotômetro, utilizando comprimento de onda de 294 nm e metanol p.a. como branco.

⇒ Cálculo:

$$Q(mg) = C_P(mg/mL) \times \frac{A_a}{A_p} \times \frac{pm(mg)}{pa(mg)} \times 100$$

em que:

Q = quantidade de nimesulida por comprimido;
C_p = concentração de nimesulida na solução padrão;
A_a = absorbância da solução amostra;
A_p = absorbância da solução padrão;
pm = peso médio (ou individual) dos comprimidos;
pa = quantidade pesada da amostra.

4.2.1.2 VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA ANALÍTICA PARA QUANTIFICAÇÃO DE NIMESULIDA *IN VITRO*

A validação foi realizada conforme descrito na Farmacopéia Americana (United States Pharmacopoeia, 2000), pela determinação dos parâmetros linearidade, exatidão, precisão, especificidade, limite de detecção, limite de quantificação.

4.2.1.2.1 LINEARIDADE

A linearidade corresponde à capacidade do método de fornecer resultados diretamente proporcionais à concentração da substância em exame, dentro de uma variação conhecida. Sua determinação foi efetuada através da construção da curva de calibração com soluções padrão de nimesulida de diversas concentrações (Brittain, 1998; United States Pharmacopoeia, 2000).

4.2.1.2.2 EXATIDÃO

A exatidão representa o grau de concordância entre os resultados individuais encontrados e um valor aceito como referência. A exatidão é expressa como o percentual de resposta obtido através do ensaio de uma quantidade conhecida da substância em exame incorporada em um meio de composição definida (United States Pharmacopoeia, 2000).

Este parâmetro foi determinado conforme método definido pela *AOAC International* (*Official Methods of Analysis of AOAC International*, p.xviii). Preparou-se solução padrão concentrada de nimesulida (concentração de 0,1 mg/mL) e solução amostra concentrada, a partir de amostra simulada (concentração ao redor de 0,1 mg/mL). Estas soluções foram utilizadas para a preparação das soluções A, B, C, padrão e amostra conforme descrito na Tabela 1:

Tabela 1: Preparação das soluções para determinação da exatidão da metodologia analítica para quantificação de nimesulida.

	Solução padrão	**Solução amostra**	**Volume final**	**Conc. final* (mg/mL)**
Solução A	10 mL	10 mL	100 mL	0,20
Solução B	13 mL	10 mL	100 mL	0,21
Solução C	15 mL	10 mL	100 mL	0,22
Solução padrão	10 mL	0 mL	100 mL	0,10
Solução amostra	0 mL	10 mL	100 mL	0,10

*Valor aproximado.
As soluções A, B e C foram preparadas em duplicata.

Para o cálculo da exatidão, expressa como porcentagem de recuperação, emprega-se a seguinte expressão:

$$\%R = \left[\left(\frac{C_x - C_a}{C_p}\right)\right] \times 100$$

em que:

$\%R$ = porcentagem de recuperação;

C_x = concentração de nimesulida na amostra A, B ou C

C_a = concentração de nimesulida na solução amostra

C_p = concentração de nimesulida na solução padrão.

4.2.1.2.3 PRECISÃO

A precisão representa o grau de repetibilidade entre os resultados de análises individuais quando o procedimento é aplicado diversas vezes em uma mesma amostra homogênea, em idênticas condições de ensaios (Brittan, 1998; United States Pharmacopoeia, 2000).

Tal parâmetero foi determinado através da análise da amostra simulada (seis replicatas) no mesmo dia (precisão intra-dia) e em dias diferentes (precisão inter-dias). É expresso pelo coeficiente de variação dos resultados destas análises (United States Pharmacopoeia, 2000).

4.2.1.2.4 ESPECIFICIDADE

A especificidade de um método representa sua capacidade de avaliar de forma inequívoca a substância em exame na presença de componentes que poderiam interferir com a sua determinação em uma mistura complexa (United States Pharmacopoeia, 2000).

A especificidade foi determinada através da análise dos espectros de absorção de amostras de placebo após diluições adequadas em metanol p.a. Verificou-se a existência ou não de interferência com a nimesulida no comprimento de onda utilizado no método de quantificação (294 nm).

4.2.1.2.5 LIMITE DE DETECÇÃO

O limite de detecção representa a mais baixa concentração da substância em exame que pode ser detectada com limite de confiabilidade, utilizando um determinado procedimento experimental.

Esse parâmetro foi determinado com base no ruído do espectrofotômetro, conforme método descrito pela Farmacopéia Americana (United States Pharmacopoeia, 2000).

4.2.1.2.6 LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO

Limite de quantificação é a menor concentração da substância em análise precisamente avaliada pelo método, com exatidão e precisão aceitáveis.

O limite de quantificação foi determinado com base no ruído do espectrofotômetro e confirmado através da análise repetitiva de amostra contendo nimesulida na concentração correspondente ao limite de quantificação, conforme método descrito pela Farmacopéia Americana (United States Pharmacopoeia, 2000).

4.2.1.3 DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIA PARA ANÁLISE DA CINÉTICA DE DISSOLUÇÃO

Não há método nos compêndios oficiais para determinar a dissolução de comprimidos contendo nimesulida, desta forma tornou-se necessário o desenvolvimento do método para análise da cinética da dissolução de nimesulida em comprimidos (Skoug, 1997; Piel, 1997). No presente estudo, foi utilizado um dos

lotes do produto B - referência, o qual foi submetido a diversas condições de dissolução, variando o meio utilizado (900 mL de água contendo lauril sulfato de sódio em diversas concentrações ou tampão fosfato pH 8,0), a velocidade de rotação (50, 75 e 100 rpm). O equipamento e temperatura foram mantidos (Aparato 2 e 37°C). Essas condições são detalhadas na Tabela 2.

Tabela 2: Condições de dissolução testadas no desenvolvimento do método para análise da cinética de dissolução de comprimidos contendo nimesulida

Condição	Meio (%LSS)	Meio (Tampão)	Velocidade (rpm)
I*	3.5 %	-	50
II*	2.5 %	-	50
III*	2.0 %	-	50
IV**	1,0 %	-	50
V*	0.5 %	-	50
VI*	3.5 %	-	75
VII*	2.5 %	-	75
VIII*	2,0 %	-	75
IX*	1.0 %	-	75
X*	3.5 %	-	100
XI*	2.0 %	-	100
XII**	1,0 %	-	100
XIV**	-	Tampão fosfato pH 8,0	50
XV**	-	Tampão fosfato pH 8,0	100

*As amostras foram coletas nos tempos 0; 15; 30; 45 e 60 minutos

** As amostras foram coletas nos tempos 0; 1; 3; 5; 7; 10; 15 e 30 minutos

Com base nos resultados obtidos, padronizou-se a condição XIV para análise dos comprimidos de nimesulida.

A concentração do fármaco no meio de dissolução foi determinada por espectrofotometria. Através de leitura das amostras após centrifugação a 2000 rpm por 10 minutos, retirou-se alíquotas de 5 mL e diluiu-se para 50 mL, utilizando comprimento de onda 393 nm e o meio de dissolução como branco. Imediatamente após a retirada de cada alíquota realizou-se a reposição do meio.

4.2.1.3.1 CURVAS DE CALIBRAÇÃO

As curvas de calibração para cada meio de dissolução foram efetuadas através de soluções padrão de nimesulida de cinco concentrações usando o meio de dissolução para a última diluição.

4.2.1.4 ENSAIOS FÍSICOS E FÍSICO-QUÍMICOS

4.2.1.4.1 TEOR DE FÁRMACO

Procedeu-se à análise do teor de princípio ativo conforme descrito no item 4.2.1.1.1, preparando-se três soluções padrão e três soluções amostra. Utilizou-se, no cálculo, o peso médio dos comprimidos. O teor de princípio ativo foi expresso pela média das três determinações.

4.2.1.4.2 PESO MÉDIO

Determinou-se o peso médio do conteúdo dos comprimidos de nimesulida conforme descrito na Farmacopéia Britânica (British Pharmacopoeia, 1988), a saber:

Calcular o peso médio e o desvio percentual entre os pesos individuais e o peso médio de 20 comprimidos. Pela Farmacopéia Britânica (British Pharmacopoeia, 1988) no máximo dois pesos individuais podem apresentar desvio maior que o indicado abaixo, e nenhum deve apresentar desvio maior que o dobro do indicado.

Variação aceitável no teste de peso médio de comprimidos

Peso médio do conteúdo das comprimidos		**Desvio percentual**
Até 80,0 mg	-	10,0
Entre 80 e 250 mg	-	7,5
Acima de 250 mg	-	5,0

4.2.1.4.3 UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO

A análise dos ensaios de uniformidade foi realizada conforme descrito na Farmacopéia Americana (United States Pharmacopoeia, 2000), a saber:

Determinar teor de princípio ativo de 10 comprimidos de nimesulida, individualmente, conforme descrito no item 4.2.1.1.1, preparando três soluções padrão e utilizando, no cálculo, o peso individual de cada comprimido. Calcular a média e o coeficiente de variação. O limite de variação do teor para um dos 10 comprimidos analisados deve estar entre 85 e 115 % do valor estipulado na embalagem e o coeficiente de variação deve ser menor ou igual a 6 %.

4.2.1.4.4 DUREZA

A determinação da dureza de comprimidos é útil durante o processo de fabricação para otimizar a força de compressão empregada. O ensaio é efetuado em 10 comprimidos que são submetidos a um aparelho que mede a força aplicada diametralmente, necessária para esmagá-los, medida em kgf ou Newton (N). Calcula-se a média e o coeficiente de variação. O mínimo aceitável é 3 kgf ou 30 N (Farmacopéia Brasileira, 1988).

4.2.1.4.5 TESTE DE DESINTEGRAÇÃO

Corresponde a ensaio oficial que avalia o tempo necessário para que o comprimido se desintegre, sendo efetuado de acordo com o método geral descrito pela Farmacopéia Americana 23 (United States Pharmacopoeia,2000), ou seja:

Colocar 1 comprimido em cada um dos seis tubos da cesta, adicionar um disco a cada tubo e acionar o aparelho, utilizando água a 37° C, como líquido de imersão. O limite de tempo estabelecido é de 30 minutos.

4.2.1.4.6 FRIABILIDADE

A friabilidade é ensaio que avalia a perda de peso de comprimidos, em condições específicas. Segundo a Farmacopéia Americana, deve-se pesar no mínimo 20 comprimidos, colocá-los no equipamento e submetê-los a 100 rotações (friabilômetro modelo Roche). Após este procedimento, os mesmos devem ser novamente pesados, calculando-se a porcentagem da perda de peso. Uma perda máxima de 1% é aceitável para a maioria dos produtos, sendo que para novas

formulações, este valor corresponde a 0,8% até que sejam obtidos dados suficientes durante o acondicionamento para estender o limite a 1% (United States Pharmacopoeia,2000).

4.2.1.4.7 UMIDADE

A determinação da quantidade de água presente nos comprimidos foi medida pelo método de Karl Fischer, descrito na farmacopéia Americana (United States Pharmacopoeia, 2000).

4.2.1.4.8 CINÉTICA DE DISSOLUÇÃO

Foram analisados seis comprimidos de cada lote para todos os fabricantes, utilizando-se as condições padronizadas no desenvolvimento do método. Coletaram-se amostras de 10 mL nos tempos 1, 3, 5, 7, 10, 15 e 30 minutos. A concentração do fármaco nas amostras foi determinada por espectrofotometria. Após centrifugação a 2000 rpm por 10 minutos, retirou-se alíquota de 5 mL e diluiu-se para 50 mL, conforme descrito anteriormente.

Para análise da cinética de dissolução foram aplicados os modelos:

- ✓ *Zero ordem*: foram traçados, para cada produto, gráficos de tempo *versus* quantidade total menos a quantidade de fármaco dissolvido (T x Qt - Qdis.).
- ✓ *Primeira Ordem*: foram traçados, para cada produto, gráficos de tempo *versus* log neperiano da porcentagem de fármaco não

dissolvido. Este modelo foi aplicado através do método descrito por El Yazigi.

O método descrito por El Yazigi (1981), que consiste em um método gráfico simples para análise da desintegração e dissolução de cápsulas e comprimidos a partir de dados de quantidade dissolvida (%) em função do tempo, além de permitir estimativa das constantes de desintegração e dissolução, através da equação:

$$100 - fs = \frac{100kd}{kd - ks} e^{-kst} - \frac{100ks}{kd - ks} e^{-kdt}$$

em que

fs = quantidade dissolvida de nimesulida acumulada (%) no tempo t;

kd = constante de velocidade de desintegração;

ks = constante de velocidade de dissolução

No presente estudo, a desintegração dos comprimidos contendo nimesulida foi de forma muito rápida, menos que 2 minutos. Este fato permite uma simplificação do método proposto por El-Yazigi (1981), já que podemos considerar kd $\rightarrow \infty$. Desta forma, a equação apresentada pelo autor pode ser reduzida a:

$$100 - fs = 100e^{-kst}$$

A construção do gráfico "ln (quantidade de fármaco não dissolvida (%) vs tempo" resulta em reta com inclinação equivalente a $-k_s$.

Foram também calculados os seguintes parâmetros relativos à cinética de dissolução:

- *Meia vida de dissolução ($t_{50\%}$):* este parâmetro foi calculado em seguida à obtenção dos valores de K correspondentes, empregando-se as fórmulas, de acordo com a cinética do processo de dissolução:

	Primeira ordem	**Zero ordem**
$t_{50\%} =$	$\frac{0,693}{K}$	$\frac{Q\infty}{2xKo}$

K = Constante de velocidade de dissolução de primeira ordem

t = tempo (minutos)

$Q\infty$ = quantidade total dissolvida

K_0 = constante de velocidade de dissolução. de zero ordem

- *Eficiência de dissolução (ED):* a eficiência de dissolução foi calculada a partir das curvas de porcentagem de fármaco dissolvido *versus* tempo (perfil de dissolução). Obtendo-se a área sob a curva (AUC) e a área total do gráfico (superfície), a ED é calculada pela razão entre estes dois parâmetros e expressa em porcentagem (Khan, 1975).

O modelo mais adequado foi selecionado após a análise de regressão, considerando-se o parâmetro r e F, das curvas de dissolução, onde foram considerados apenas os pontos que correspondiam à fase ascendente das mesmas.

4.2.2 AVALIAÇÃO *IN VIVO*

4.2.2.1 DESENVOLVIMENTO DO MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE NIMESULIDA EM PLASMA

Procedimento de extração

A purificação de padrões da curva de calibração, amostras de plasma "branco", amostras de plasma de controle de qualidade (amostras de padrão de concentrações conhecidas) e amostras de plasma de voluntários que receberam nimesulida foi feita através da extração do nimesulida plasmático com solvente orgânico, diclorometano. Adicionou-se 1,0 mL de plasma aos tubos de ensaio contendo padrão interno previamente secados em corrente de nitrogênio, homogeneizando-se em agitador de tubos. A seguir extraiu-se o plasma com 3,0 mL de diclorometano durante 60 segundos em agitador de tubos. Após centrifugação a 3000 rpm por 20 minutos imergiu-se o extrato orgânico em gelo seco para congelamento da fase aquosa. O extrato orgânico foi filtrado em unidade HV Millex com membrana Durapore de 13 mm de diâmetro e poro de 0,45 μm. Realizou-se a extração em duplicata. O filtrado foi transferido para tubo cônico e evaporados em corrente de nitrogênio a 40°C. Dissolveu-se o resíduo em 1000 μL de fase móvel para injeção em CLAE.

Condições para cromatografia líquida de alta eficiência

Empregou-se para separação coluna, modelo Supelcosil LC-18, de 15 cm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, contendo partículas de 5 μm e pré-

coluna Shim-pack G-ODS, de 1 cm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno contendo partículas de 5 μm. Detecção em ultravioleta, comprimento de onda 230 nm.

A fase móvel foi constituída por mistura de metanol e tampão fosfato pH 4,4 na proporção de 60:40 (v/v) e bombeada para o sistema cromatográfico em fluxo de 1,0 mL/min, pH da fase móvel final foi de 6,8.

Preparou-se o tampão fosfato de potássio monobásico dissolvendo 6,8g de fosfato de potássio monobásico em 1000ml de água ultra pura. Filtrou-se a solução em membrana filtro 47mm, 0,2 μ. Levou-se ao ultra som para degaseificar.

4.2.2.2 VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE NIMESULIDA EM PLASMA

A validação foi realizada conforme critérios relatados por Bressolle *et al.* (1996) e Causon (1997), através da determinação dos parâmetros recuperação, linearidade, limite de quantificação, precisão, exatidão, especificidade e estabilidade.

4.2.2.2.1 ESPECIFICIDADE

A especificidade é definida como a capacidade do método em distinguir a substância analisada de todas as outras presentes na amostra (Causon,1997).

Tal parâmetro foi investigado pela análise de seis amostras de plasma, sendo 4 de plasma "branco", um plasma lipêmico e um plasma hemolizado para verificação da existência de interferência por parte de componentes endógenos.

4.2.2.2.2 RECUPERAÇÃO

A recuperação corresponde ao resultado obtido após análises de amostras de plasma "branco" acrescida de padrão, submetida a pré-tratamento, expresso como porcentagem do resultado obtido após análise de padrão puro, não submetido a pré-tratamento (Causon, 1997).

O referido parâmetro foi determinado comparando-se resultado de análises de amostras da substância padrão submetidas ao processo de extração a resultados de análises de padrões não submetidos a esse processo, em três diferentes concentrações e seis repetições (Causon, 1997).

4.2.2.2.3 CURVA DE CALIBRAÇÃO

A curva de calibração indica a relação entre concentração de analito e resposta do método, representada, neste estudo, pela área do pico cromatográfico (Bressolle *et al.*, 1996).

Na construção da curva de calibração utilizou-se seis concentrações de padrão de nimesulida em plasma e seis repetições. Estabeleceu-se correlação linear, considerando variável independente a concentração (x) e variável dependente a área do pico (y). Os parâmetros de correlação foram estimados através do método dos mínimos quadrados (Bressolle *et al.*, 1996; Causon, 1997).

4.2.2.2.4 LIMITE DE DETECÇÃO E LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO

O limite de detecção representa a menor concentração que pode ser diferenciada do nível de ruído, determinado pelo desvio padrão do ruído vezes três. O limite de quantificação deve apresentar resposta igual a dez vezes o desvio padrão do ruído, e representa a menor concentração que pode ser determinada com exatidão e precisão aceitáveis (Rodríguez *et al.*, 1993, Bressolle *et al.*, 1996).

O limite de quantificação foi determinado utilizando-se cinco amostras de concentrações decrescentes conhecidas do fármaco até o menor nível determinável com precisão e exatidão aceitável. A exatidão deve estar entre ± 20 % do valor nominal da concentração, com coeficiente de variação de, no máximo, 20 % (Bressolle *et al.*, 1996)

4.2.2.2.5 PRECISÃO

A precisão de métodos analíticos é uma medida de erro aleatório e é definida como concordância entre várias medidas da mesma amostra, sendo expressa como coeficiente de variação (C.V. %) dessas medidas. A precisão intra-dia refere-se ao coeficiente de variação obtido por repetição do método com o mesmo analista, utilizando o mesmo equipamento e os mesmos reagentes, em curto intervalo de tempo (por exemplo, no mesmo dia). A precisão inter-dia é obtida por meio de alteração de condições, como mudança de analista, reagentes ou equipamento, ou utilização do método durante várias semanas ou meses (Causon, 1997).

$$CV = \frac{DP}{CMD} x100$$

CV= coeficiente de variação

DP = desvio padrão

CMD = concentração média determinada

4.2.2.2.6 EXATIDÃO

A exatidão de métodos analíticos é uma medida de erro sistemático e é definida como concordância entre o valor determinado e o valor real (Causon, 1997).

O referido parâmetro foi determinado pela análise de amostras de três diferentes concentrações de padrão, chamadas de controle de qualidade, em cinco repetições (Bressolle *et. al.* 1996).

$$Exatidão = \frac{CMD}{CT}$$

CMD = Concentração média determinada

CT = Concentração teórica

4.2.2.2.7 ESTABILIDADE

Determinar a estabilidade de um produto é importante para garantir que a concentração da substância não sofre alteração entre a coleta das amostras e momento da análise (Causon, 1997).

Este parâmetro foi determinado para as amostras de padrão diluídas em metanol e tampão fosfato pH 8,0 armazenadas em geladeira e em temperatura ambiente em um período de três meses.

Determinou-se a estabilidade, também, para as amostras de plasma mantidas a – 20 °C, para extratos reconstituídos (amostras após o processo de extração e secagem, redissolvidos em fase móvel) mantidos à temperatura ambiente e para três ciclos de congelamento e descongelamento.

4.2.2.3 AVALIAÇÃO DA BIOEQUIVALÊNCIA ENTRE OS MEDICAMENTOS TESTE E REFERÊNCIA

4.2.2.3.1 CASUÍSTICA

Participaram deste estudo 24 voluntários sadios, sendo 9 do sexo masculino e 15 do sexo feminino, com idade média de 27 anos e altura e peso médios respectivamente de 164,5 cm e 58 kg (Tabela 3). Todos foram devidamente informados sobre as características da pesquisa e satisfizeram os seguintes critérios:

- não fumantes;
- bom estado de saúde, idade entre 18 e 45 anos e peso dentro do ideal ± 15 %;
- ausência de patologias cardíacas, renais, gastrintestinais, neurológicas ou metabólicas;
- sem antecedentes de hipersensibilidade a medicamentos;
- não estavam em tratamento com medicamentos;
- voluntários do sexo feminino não estavam em estado de gravidez (comprovado através de exame laboratorial) ou em período de amamentação.

A inclusão dos indivíduos foi baseada também em resultados de exames laboratoriais:

- hemograma;
- enzimas hepáticas;
- creatinina sérica;
- gravidez (voluntárias);

Tabela 3: Características dos voluntários incluídos no ensaio de bioequivalência. D.P.I. = desvio do peso ideal; D.P. = desvio padrão

Voluntário	Sexo	Idade (anos)	Altura (cm)	Peso (kg)	D.P.I. (%)
2	F	19	156	47	7,23
3	M	34	175	69	-2,88
4	F	29	168	65	-5,85
5	F	31	168	64	-3,92
6	F	34	165	58	0,17
7	M	30	171	57	12,50
8	F	28	151	45	3,15
9	F	19	155	53	-6,95
10	F	32	165	60	-3,15
11	F	34	157	51	0,20
12	M	34	182	74	3,20
13	F	26	152	47	-2,50
14	F	22	161	55	3,58
15	M	23	170	63	7,33
19	F	28	153	48	-4,02
21	M	33	173	66	-10,85
22	F	24	161	55	4,17
23	F	28	162	59	4,89
24	M	29	170	63	-5,12
25	M	34	172	65	9,09
26	F	23	170	63	1,61
27	M	27	163	57	3,09
28	M	22	168	61	3,73
29	F	25	160	54	3,45
Média		27	164,5	58	0,92
D.P		6,0	8,1	7,8	5,6

Os voluntários 1, 16, 17, 18, 20 e 30 não concluíram o ensaio.

4.2.2.3.2 PROCEDIMENTO DO ENSAIO DE BIOEQUIVALÊNCIA

O ensaio foi do tipo quantitativo direto, com delineamento aleatório, cruzado e aberto, formando-se dois grupos de voluntários, A e B. Na Fase I, os voluntários do grupo A receberam um comprimido de Nisulid®, lote 7019, empregado como produto referência, enquanto que os do grupo B receberam um comprimido de Sintalgim®, lote 0533, considerado o produto teste. Na Fase II, realizada após uma semana, o procedimento foi repetido, invertendo-se os grupos (Tabela 4).

Tabela 4: Procedimento do ensaio de bioequivalência

Voluntário	Fase I	Fase II
2	Nisulid®	Sintalgim®
3	Sintalgim®	Nisulid®
4	Sintalgim®	Nisulid®
5	Sintalgim®	Nisulid®
6	Sintalgim®	Nisulid®
7	Nisulid®	Sintalgim®
8	Nisulid®	Sintalgim®
9	Nisulid®	Sintalgim®
10	Sintalgim®	Nisulid®
11	Nisulid®	Sintalgim®
12	Sintalgim®	Nisulid®
13	Sintalgim®	Nisulid®
14	Nisulid®	Sintalgim®
15	Nisulid®	Sintalgim®
19	Nisulid®	Sintalgim®
21	Nisulid®	Sintalgim®
22	Nisulid®	Sintalgim®
23	Sintalgim®	Nisulid®
24	Sintalgim®	Nisulid®
25	Nisulid®	Sintalgim®
26	Nisulid®	Sintalgim®
27	Sintalgim®	Nisulid®
28	Sintalgim®	Nisulid®
29	Nisulid®	Sintalgim®

Os voluntários 1, 16, 17, 18, 20 e 30 não concluíram o ensaio.

Os comprimidos foram administrados aos voluntários pela manhã, após jejum de oito horas e ingeridos com auxílio de 200 mL de água. Os voluntários receberam almoço e lanche padronizados, respectivamente 5 e 8 horas após a administração do medicamento.

Os voluntários não ingeriram bebidas alcoólicas ou café 48 horas antes do ensaio e durante a etapa clínica. Além disso, não tomaram qualquer medicamento uma semana antes do estudo ou durante a etapa analítica.

4.2.2.3.3 COLETA DE AMOSTRAS

Foram coletadas amostras de sangue 0; 0,5; 1,5; 2,5; 3; 4; 6; 8 e 12 horas após a administração dos produtos e transferidas para tubos de ensaio heparinizados. As amostras foram centrifugadas e o plasma congelado até a realização do ensaio para quantificação do fármaco.

4.2.2.3.4 QUANTIFICAÇÃO DE NIMESULIDA NAS AMOSTRAS DE PLASMA

A quantificação de nimesulida nas amostras de plasma foi realizada conforme método descrito no item 4.2.2.1.1.

Foram analisadas as amostras de plasma dos voluntários que receberam nimesulida, paralelamente a curva de calibração com cinco pontos. As amostras de plasma de controle de qualidade foram analisadas em triplicata em três concentrações (alta, média e baixa).

4.2.2.3.5 AVALIAÇÃO DA BIOEQUIVALÊNCIA ENTRE OS MEDICAMENTOS TESTE E REFERÊNCIA

Os parâmetros farmacocinéticos avaliados em estudo de bioequivalência são aqueles relacionados ao processo de absorção do fármaco a partir da forma farmacêutica administrada (Storpirtis, 1999).

Esses parâmetros relacionam-se à:

➔ Quantidade de fármaco absorvida:

$\mathbf{AUC_T}$: área sob a curva "concentração plasmática vs tempo".

➔Velocidade de absorção do fármaco:

$\mathbf{C_{max}}$: concentração plasmática máxima que o fármaco atinge após administração;

t_{max}: tempo necessário para C_{max}; Indicador da velocidade do processo de absorção.

Também foram calculados os seguintes parâmetros farmacocinéticos relativos à eliminação (Ritschel, 1992; Shargel, Yu, 1992):

$t_{(1/2)\beta}$: meia-vida de eliminação plasmática do fármaco;

k_{el} : constante de velocidade de eliminação do fármaco.

A análise estatística dos resultados foi realizada conforme recomendado pelo FDA-USA (CODE of Federal Regulations, 1998) e pela Farmacopéia Americana - 24ª edição (United States Pharmacopoeia, 2000). Inicialmente, os valores obtidos para os parâmetros C_{max} e AUC_T foram utilizados para verificação dos efeitos de produto, grupo e período através de análise de variância (ANOVA). Em seguida, foi determinado o intervalo de confiança 90 % (I.C. 90 %) para as relações entre os valores de C_{max} e AUC_T dos produtos teste e referência, utilizando-se para tal as transformações logarítmicas dos valores dos referidos parâmetros. A comparação entre os valores de t_{max} para os produtos teste e referência foi feita através dos testes "t" pareado e de Wilcoxon. Tanto para a análise de variância quanto para os testes "t" pareado e de Wilcoxon foi considerado nível de significância (p) menor que 0,05. Dois produtos são considerados bioequivalentes se os intervalos de confiança 90 % para as relações entre os valores de C_{max} e AUC_T de ambos, calculados com base nas transformações logarítmicas, estiverem entre 80 e 125 %, isto é:

$$\frac{AUC(teste)}{AUC(referência)} = 80 - 125\%$$

$$\frac{C\,\max(teste)}{C\,\max(referência)} = 80 - 125\%$$

onde:

AUC = Área sob a curva

Cmax = Concentração plasmática máxima

5 *RESULTADOS*

5.1 AVALIAÇÃO BIOFARMACOTÉCNICA *IN VITRO*

5.1.1 DESENVOLVIMENTO DE MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE NIMESULIDA *IN VITRO*

O espectro obtido para a solução de nimesulida em metanol correspondeu ao descrito por Fallavena & Schapoval, 1995. Além disso, não foi observada qualquer influência dos solventes utilizados nos picos de absorção da nimesulida em 200 e 400 nm.

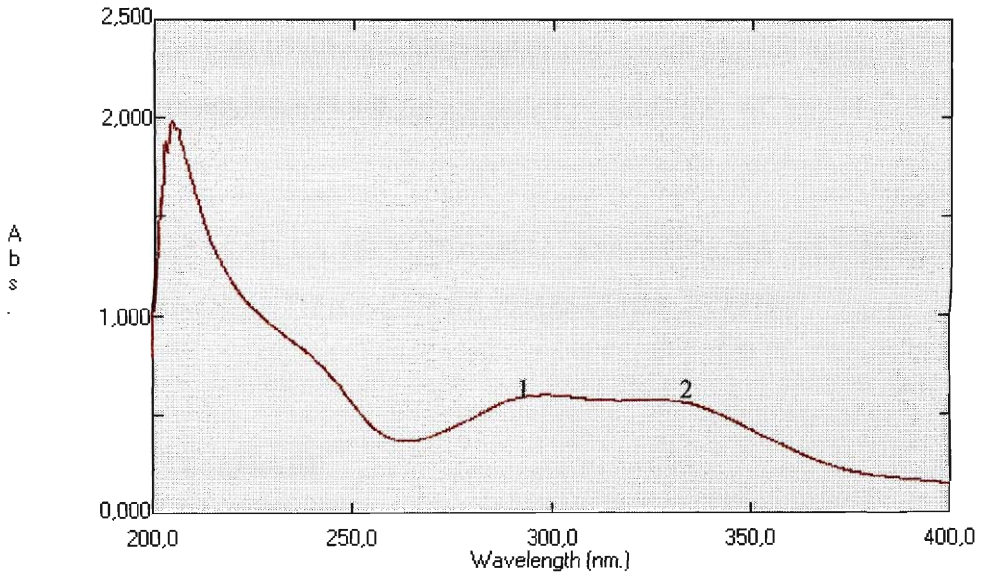

Figura 1: Espectro de absorção da nimesulida em metanol (concentração = 0,02 mg/mL); pico 1: 294 nm; pico 2: 345 nm

A Figura 2 apresenta a curva de Ringbom obtida para a nimesulida utilizando-se soluções de diversas concentrações do fármaco em metanol p.a. e leitura em espectrofotômetro, 294 nm.

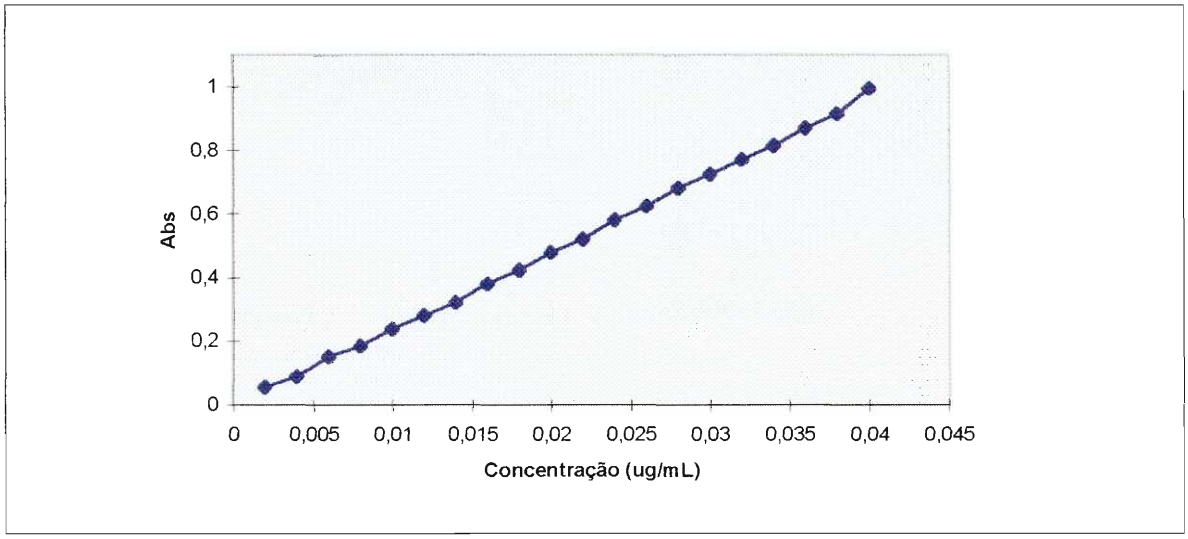

Figura 2: Curva de Ringbom obtida utilizando-se soluções de nimesulida em metanol p.a. e leitura em 294 nm.

5.1.2 VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA ANALÍTICA DA METODOLOGIA ANALÍTICA PARA QUANTIFICAÇÃO DE NIMESULIDA *IN VITRO*

5.1.2.1 LINEARIDADE

O método foi linear na faixa de concentração de 0,0020 mg/mL a 0,040 mg/mL. A reta de calibração está representada na Figura 3 e os parâmetros relativos são apresentados na Tabela 5.

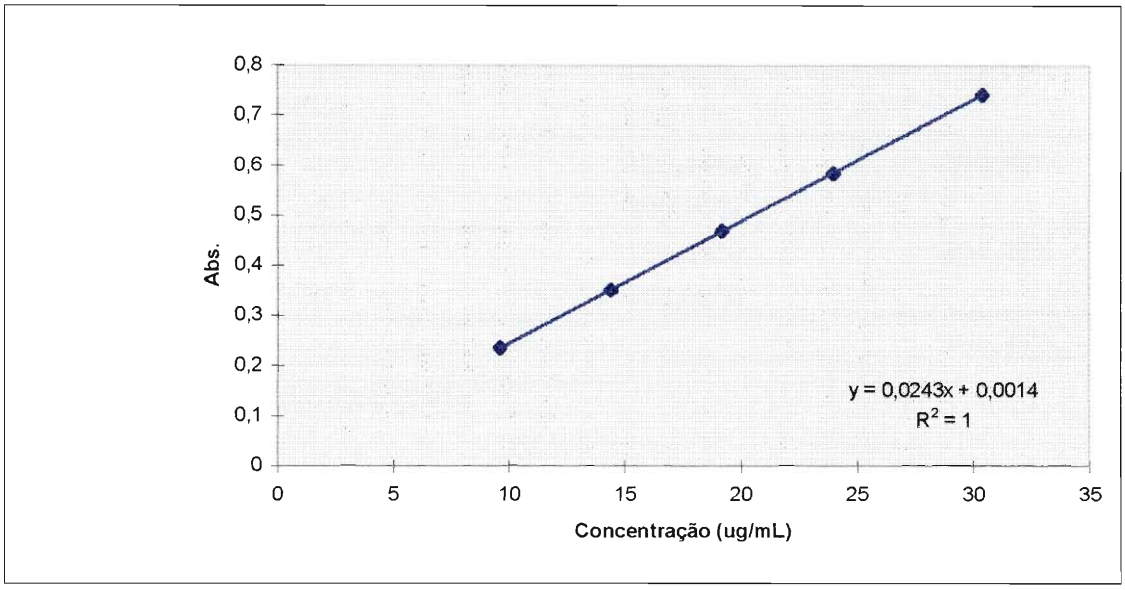

Figura 3: Reta de calibração utilizando-se soluções de nimesulida em metanol p.a e leitura em 294 nm.

Tabela 5: Parâmetros relativos à reta de calibração da metodologia analítica para quantificação de nimesulida

Parâmetro	Valor
Coeficiente angular (a)	0,0243
Coeficiente linear (b)	0,0014
Coeficiente de correlação (r^2)	1,0000
Erro padrão da regressão (S_e)	0,0011

5.1.2.2 EXATIDÃO

A exatidão do método, determinada conforme descrito no item 4.2.1.2.2, variou entre 100,16% e 102,66%, com média de 100,98%. Esses resultados estão representados na Tabela 6.

Tabela 6: Exatidão da metodologia analítica para quantificação do nimesulida *in vitro*

Solução	Duplicata	%R	Média
A	1	101,82%	101,37%
	2	100,91%	
B	1	100,44%	100,30%
	2	100,16%	
C	1	101,63%	101,28%
	2	102,66%	
Média			100,98%

%R = porcentagem de recuperação

5.1.2.3 PRECISÃO

A precisão do método foi de 1,43% para amostras analisadas no mesmo dia (Tabela 7) e de 3,19% para amostras analisadas em dias diferentes (Tabela 8).

Tabela 7: Precisão intra-dia da metodologia analítica para quantificação de nimesulida
DP=desvio padrão; CV = coeficiente de variação

Análise	Teor de nimesulida (%)
1	102,61
2	99,28
3	102,42
4	99,28
5	99,85
6	101,95
7	101,38
8	101,19
9	99,09
10	99,10
Média	100,61
DP	1,44
CV (%)	1,43%

Tabela 8: Precisão inter-dias da metodologia analítica para quantificação de nimesulida DP=desvio padrão; CV = coeficiente de variação.

Análise	Teor de nimesulida (%)
1	97,47
2	98,30
3	104,05
4	97,65
5	97,30
6	104,00
7	100,15
8	102,92
9	104,80
10	104,50
Média	101,11
DP	3,23
CV (%)	3,19

5.1.2.4 ESPECIFICIDADE

A Figura 4 apresenta o espectro de absorção do placebo após diluição em metanol.

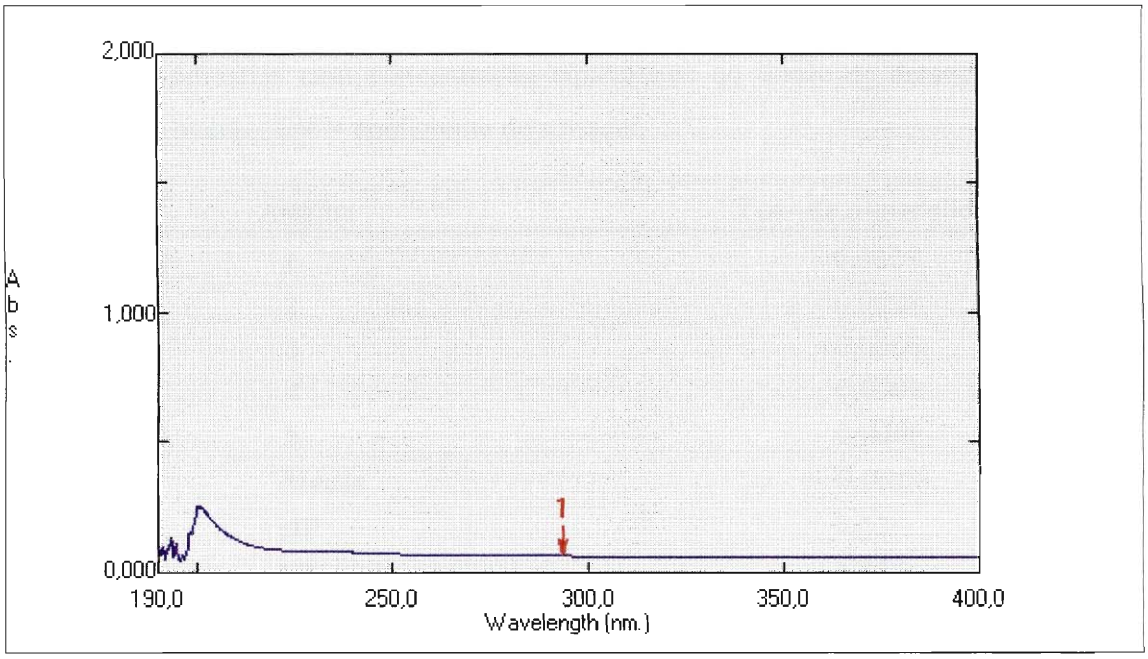

Figura 4: Espectro de absorção do placebo, pico 1 (294 nm = 0,0064).

5.1.2.5 LIMITE DE DETECÇÃO

O limite de detecção determinado para o método foi de 0,00084 mg/mL.

5.1.2.6 LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO

O limite de quantificação obtido para o método foi de 0,0030 mg/mL. A Tabela 9 apresenta a precisão do método na análise de amostras com concentração equivalente ao limite de detecção, em cinco dias diferentes (DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação).

Tabela 9: Precisão inter-dias da metodologia analítica para quantificação de nimesulida em amostras com concentração equivalente ao limite de detecção. DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação

Análise	Teor de nimesulida (mg/ml)
1	0,0009
2	0,0008
3	0,0008
4	0,0008
5	0,0008
Média	0,0008
DP	1,12
CV (%)	1,33%

5.1.3 DESENVOLVIMENTO DE MÉTODO PARA ANÁLISE DE CINÉTICA DE DISSOLUÇÃO

Os resultados do estudo da dissolução do produto B (Referência) nas 15 condições testadas estão apresentados nas Tabelas 10 a 15 e Figuras 5 a 10, conforme descrito no item 4.2.1.3. Cada teste foi realizado com 3 comprimidos, exceto para as condições IV, XII, XIV e XV para as quais foram utilizados 6 comprimidos e uma curva de calibração de cinco pontos usando-se o meio de dissolução para fazer a última diluição.

Tabela 10: Valores médios e porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao submeter o produto B (referência) às condições I (água com 3,5% LSS), II (água com 2,5% LSS), III (água com 2,0%LSS), IV(água com 1,0% LSS), V(água com 0,5% LSS,). Condições de dissolução: Aparato 2, 50 rpm e 37°C. NQ= não quantificável; LSS = lauril sulfato de sódio

Tempo	**Porcentagem de nimesulida dissolvida (%)**				
(min)	**Cond. I**	**Cond. II**	**Cond. III**	**Cond. IV**	**Cond. V**
0	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ
15	68,84	69,62	66,51	72,52	12,02
30	80,85	82,99	72,10	73,72	16,23
45	90,86	90,69	87,44	80,15	18,15
60	93,98	95,75	91,49	81,41	21,84

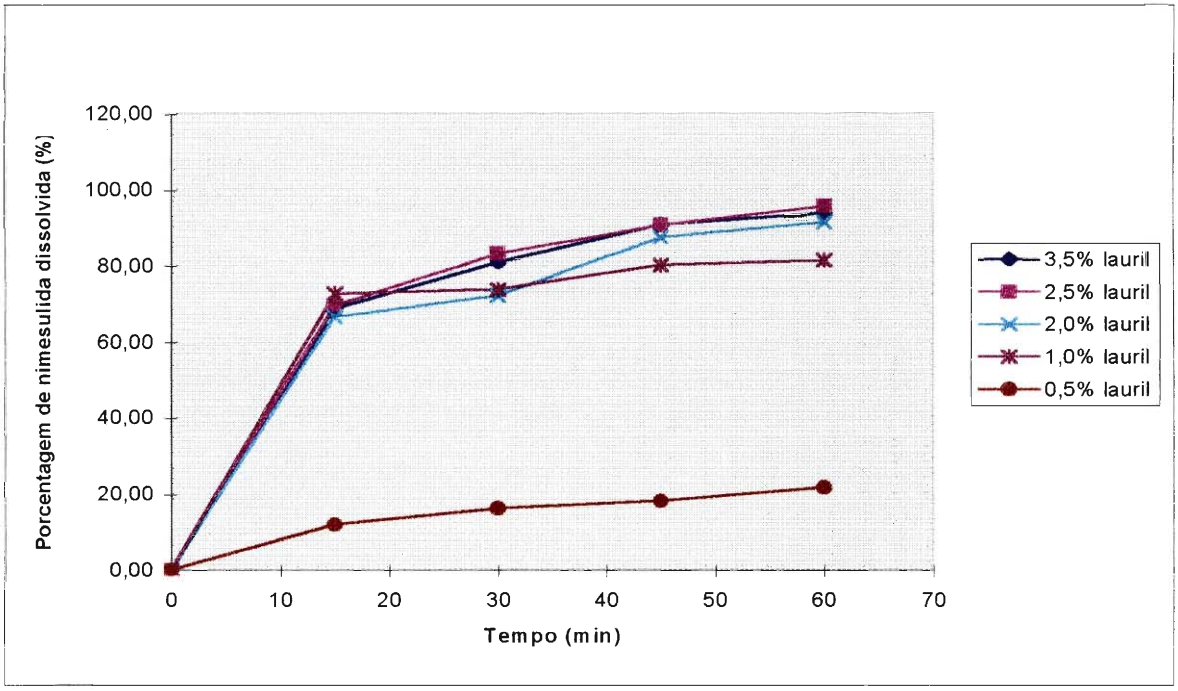

Figura 5:Valores médios da porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função de tempo, ao submeter o produto B (referência) às condições I (água com 3,5% LSS), II (água com 2,5% LSS), III (água com 2,0% LSS), IV(água com 1,0% LSS), V(água com 0,5% LSS,). Condições de dissolução: Aparato 2, 50 rpm e 37°C; LSS = lauril sulfato de sódio.

Tabela 11: Valores médios da porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto B (referência) às condições VI (água com 3,5% LSS), VII (água com 2,5% LSS), VIII (água com 2,0% LSS), IX(água com 1,0% LSS). Condições de dissolução: Aparato 2, 75 rpm e 37°C. NQ= não quantificável; LSS = lauril sulfato de sódio

Tempo	**Porcentagem de nimesulida dissolvida (%)**			
(min)	**Cond. VI**	**Cond. VII**	**Cond. VIII**	**Cond. IX**
0	NQ	NQ	NQ	NQ
15	90,17	73,69	75,82	73,30
30	93,11	76,83	78,02	81,48
45	94,72	81,56	81,20	84,51
60	96,33	87,10	87,13	86,21

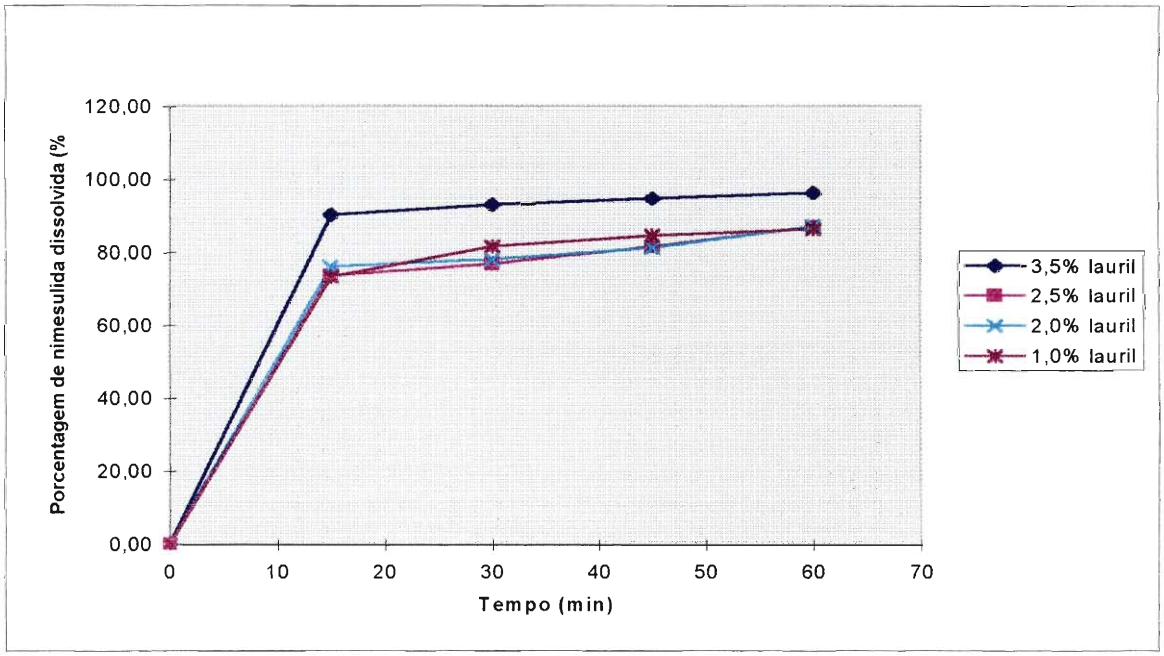

Figura 6: Valores médios da porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função de tempo, ao submeter o produto B (referência) às condições VI (água com 3,5% LSS), VII (água com 2,5% LSS), VIII (água com 2,0% LSS), IX(água com 1,0% LSS). Condições de dissolução: Aparato 2, 75 rpm e 37°C; LSS = lauril sulfato de sódio.

Tabela 12: Valores médios da porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto B (referência) às condições X (água com 3,5% LSS), XI (água com 2,0% LSS), XII (água com 1,0% LSS). Condições de dissolução: Aparato 2, 100 rpm e 37°C. NQ= não quantificável; LSS = lauril sulfato de sódio

Tempo	Porcentagem de nimesulida dissolvida (%)		
(min)	Cond. X	Cond. XI	Cond. XII
0	NQ	NQ	NQ
15	89,39	80,67	65,93
30	93,68	83,70	74,03
45	95,30	85,39	78,34
60	96,91	86,52	91,79

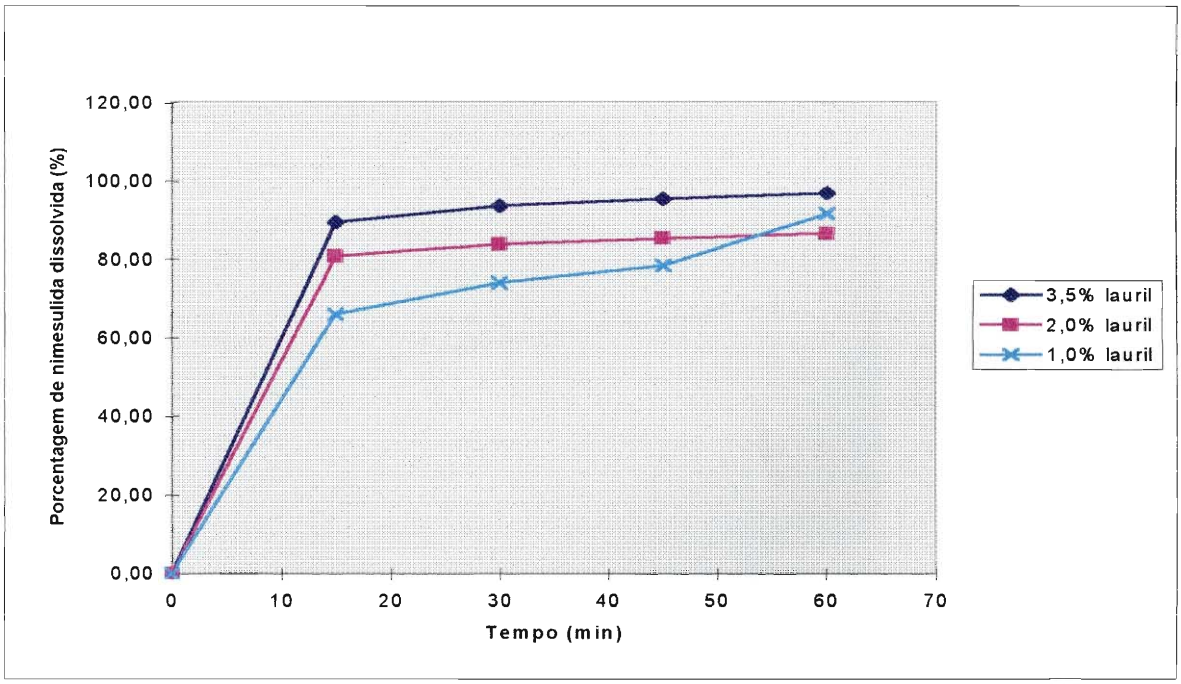

Figura 7: Valores médios da porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função de tempo, ao submeter o produto B (referência) às condições X (água com 3,5% LSS), XI (água com 2,0% LSS), XII (água com 1,0% LSS). Condições de dissolução: Aparato 2, 100 rpm e 37°C; LSS = lauril sulfato de sódio.

Tabela 13: Valores médios da porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto B (referência) às condições IV (água com 1,0% LSS , 50 rpm), XII (água com 1,0% LSS e 100 rpm). Condições de dissolução: Aparato 2 e 37°C. NQ= não quantificável; LSS = lauril sulfato de sódio

Tempo	**Porcentagem de nimesulida dissolvida (%)**	
(min)	**Cond. IV**	**Cond. XII**
0	NQ	NQ
2,5	28,25	63,86
5	46,50	76,98
10	65,69	82,52
15	73,10	83,55
30	79,07	87,10
45	86,55	90,45
60	90,48	91,44

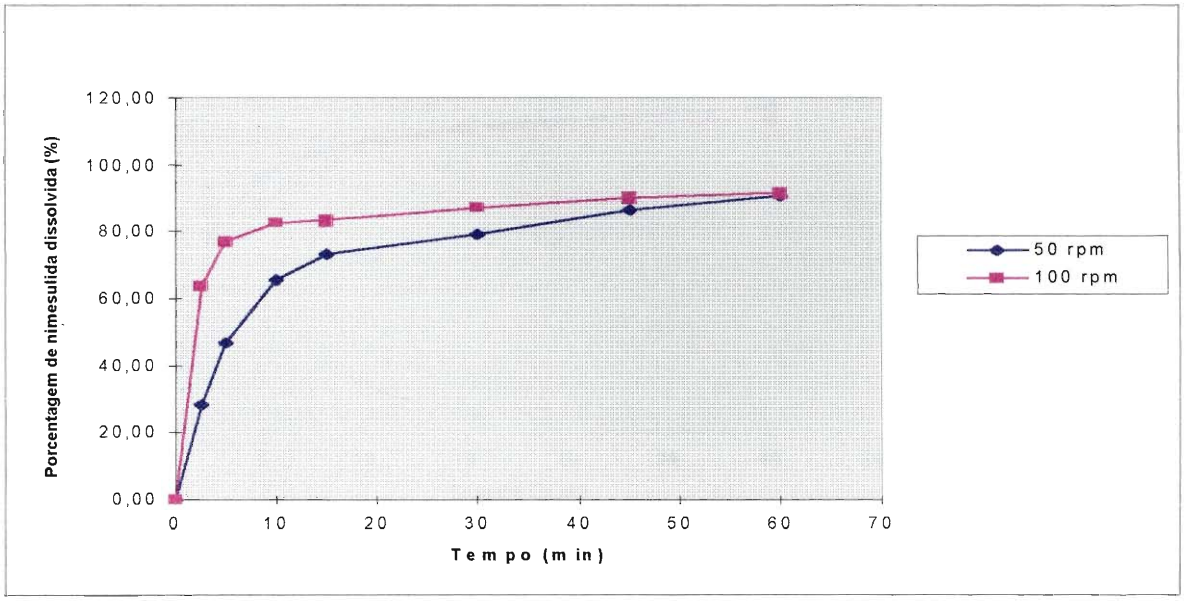

Figura 8:Valores médios da porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao submeter o produto B (referência) às condições IV (água com 1,0% LSS , 50 rpm), XII (água com 1,0% LSS e 100 rpm). Condições de dissolução: Aparato 2 e 37°C: LSS = lauril sulfato de sódio.

Tabela 14: Valores médios da porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto B (referência) às condições XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm), XV (Tampão fosfato pH 8,0 e 100 rpm). Condições de dissolução: Aparato 2 e 37°C. NQ= não quantificável

Tempo (min)	Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) Cond. XIV	Cond. XV
0	NQ	NQ
2,5	52,87	55,99
5	69,94	62,26
7,5	76,53	70,24
10	78,89	76,84
15	83,42	82,78
30	88,97	85,67

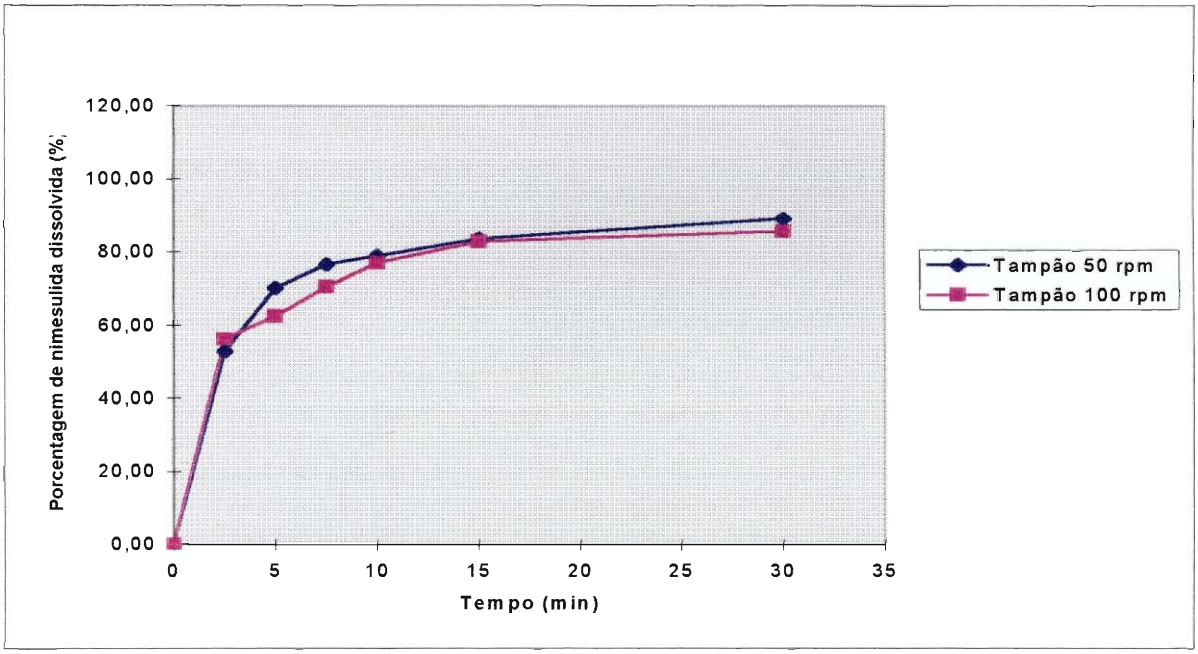

Figura 9: Valores médios da porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função de tempo, ao submeter o produto B (referência) às condições XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm), XV (Tampão fosfato pH 8,0 e 100 rpm). Condições de dissolução: Aparato 2 e 37°C.

Tabela 15: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto B (referência) às condições XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°C). NQ= não quantificável, DP = Desvio Padrão

Tempo (min)	Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) Cond. XIV							
	Comp.1	Comp.2	Comp.3	Comp.4	Comp.5	Comp.6	Média	DP
0	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ
1	7,93	9,77	11,98	11,06	8,48	13,46	10,66	2,02
3	36,59	34,76	40,87	41,78	37,14	41,07	39,01	2,78
5	52,66	54,13	54,59	51,46	52,30	54,80	53,51	1,34
7	61,72	59,71	67,54	60,87	60,62	65,35	63,34	3,38
10	67,74	67,73	71,97	69,10	66,07	75,84	70,06	3,37
15	73,45	73,99	78,09	73,71	73,98	77,76	75,58	2,25
30	81,43	82,72	83,91	79,85	81,59	83,20	82,37	1,49

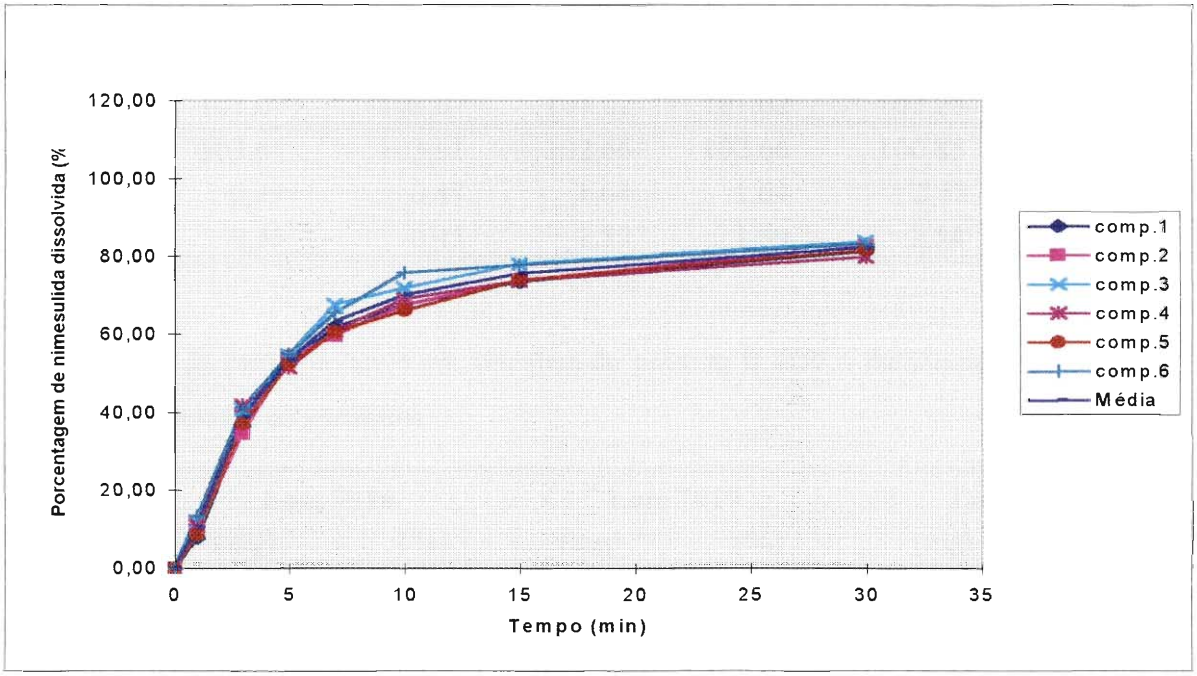

Figura 10: Valores médios da porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função de tempo, ao submeter o produto B (referência) às condições XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm), XV (Tampão fosfato pH 8,0 e 100 rpm). Condições de dissolução: Aparato 2 e 37°C.

5.1.4 ENSAIOS FÍSICO E FÍSICO-QUÍMICOS

5.1.4.1 TEOR DE FÁRMACO

As Tabelas 16, 17, 18 e 19 apresentam os resultados da análise do teor de nimesulida respectivamente nas amostras dos produtos A (Sintalgim® 100 mg - Sintofarma, B (Nisulid® 100 mg- Asta Medica), C (Scaflam® 100 mg- Schering-Ploug) e D (Antiflogim® 100 mg- Farmasa).

Tabela 16: Teor de princípio ativo em amostras do produto A. (DP = desvio padrão; CV= coeficiente de variação)

Análise	Lote 533		Lote 610		Lote 684	
	(mg)	(%)	(mg)	(%)	(mg)	(%)
1	103,89	103,89	102,66	102,66	97,87	97,87
2	103,89	103,89	104,30	104,30	102,45	102,45
3	103,07	103,07	101,02	101,02	102,25	102,25
Média	103,61	103,61	102,66	102,66	100,85	100,85
DP	0,47	0,47	1,64	1,64	2,58	2,58
CV (%)	0,45	0,45	1,59	1,59	2,54	2,54

Tabela 17: Teor de princípio ativo em amostras do produto B. (DP = desvio padrão; CV= coeficiente de variação)

Análise	Lote 7016		Lote 7019		Lote 7022	
	(mg)	(%)	(mg)	(%)	(mg)	(%)
1	102,04	102,04	103,27	103,27	101,85	101,85
2	104,40	104,40	102,66	102,66	102,25	102,25
3	104,90	104,90	102,45	102,45	99,38	99,38
Média	103,90	103,90	102,79	102,79	101,16	101,16
DP	1,52	1,52	0,42	0,42	1,55	1,55
CV (%)	1,47	1,47	0,41	0,41	1,53	1,53

Tabela 18: Teor de princípio ativo em amostras do produto C. (DP = desvio padrão; CV= coeficiente de variação)

Análise	Lote 7RAGA09		Lote 7RAGA10		Lote 7RAGA11	
	(mg)	(%)	(mg)	(%)	(mg)	(%)
1	100,15	100,15	105,25	105,25	98,05	98,05
2	102,82	102,82	103,03	103,03	97,45	97,45
3	103,03	103,03	103,44	103,44	97,65	97,65
Média	102,06	102,06	103,90	103,90	97,71	97,71
DP	1,67	1,18	1,18	1,18	0,30	0,30
CV (%)	1,63	1,13	1,13	1,13	0,31	0,31

Tabela 19: Teor de princípio ativo em amostras do produto D. (DP = desvio padrão; CV= coeficiente de variação)

Análise	Lote 218		Lote 220		Lote 221	
	(mg)	(%)	(mg)	(%)	(mg)	(%)
1	99,38	99,38	94,67	94,67	103,89	103,89
2	104,50	104,50	97,13	97,13	100,40	100,40
3	99,87	99,87	98,36	98,36	100,61	100,61
Média	99,38	99,38	96,72	96,72	101,63	101,63
DP	4,81	4,81	1,87	1,87	1,95	1,95
CV (%)	4,83	4,83	1,94	1,94	1,92	1,92

5.1.4.2 PESO MÉDIO

As Tabelas 20, 21, 22 e 23 apresentam os resultados do teste de peso médio, respectivamente nas amostras dos produtos A (Sintalgim® 100 mg - Sintofarma, B (Nisulid® 100 mg - Asta Medica), C (Scaflam® 100 mg - Schering-Ploug) e D (Antiflogim® 100 mg - Farmasa).

Tabela 20: Peso médio dos comprimidos em amostras do produto A. (DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação; DPM = desvio porcentual em relação à média)

Comp	Lote 533		Lote 610		Lote 684	
	Peso (mg)	DPM (%)	Peso (mg)	DPM (%)	Peso (mg)	DPM (%)
1	432,3	-0,84	429,3	-1,78	438,4	1,55
2	429,0	-1,60	436,2	-0,20	436,8	1,18
3	437,5	0,34	430,2	-1,57	433,0	0,30
4	440,0	0,91	438,0	0,20	430,0	-0,39
5	434,3	-0,38	435,3	-0,41	427,3	-1,01
6	436,4	0,09	448,9	2,69	435,5	0,88
7	422,8	-3,02	437,0	-0,02	431,8	0,02
8	433,5	-0,57	422,4	-3,36	430,4	-0,30
9	439,0	0,68	436,0	-0,25	425,9	-1,34
10	436,0	0,00	446,5	2,15	427,0	-1,08
11	437,5	0,34	444,7	1,73	427,0	-1,08
12	440,0	0,91	440,0	0,66	436,9	1,20
13	442,0	1,37	423,3	-3,15	432,5	0,18
14	439,3	0,75	435,0	-0,48	433,0	0,30
15	437,0	0,22	445,0	1,80	431,0	-0,16
16	440,3	0,98	438,8	0,38	434,0	0,53
17	437,2	0,27	442,0	1,12	431,8	0,02
18	439,0	0,68	440,2	0,70	431,5	-0,04
19	428,9	-1,62	438,0	0,20	434,5	0,64
20	438,7	0,61	436,1	-0,22	427,0	-1,08
Média	436,0		437,1		431,7	
DP	0,01		0,01		0,01	
CV (%)	1,08		1,59		0,84	

Tabela 21: Peso médio dos comprimidos em amostras do produto B. (DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação; DPM = desvio porcentual em relação à média)

Comp	Lote 7016		Lote 7019		Lote 7022	
	Peso (mg)	DPM (%)	Peso (mg)	DPM (%)	Peso (mg)	DPM (%)
1	405,0	0,34	406,8	0,12	398,4	-2,49
2	400,4	-0,84	405,5	-0,19	411,4	0,68
3	398,0	-1,38	401,5	-1,18	418,2	2,34
4	416,7	3,24	406,0	-0,07	418,4	2,39
5	405,0	0,34	408,1	0,44	417,5	2,17
6	398,8	-1,18	400,2	-1,50	402,0	-1,61
7	397,5	-1,51	401,0	-1,30	417,5	2,17
8	395,3	-2,05	410,0	0,98	402,7	-1,44
9	405,4	0,44	412,6	1,55	410,3	0,41
10	402,0	-0,39	404,3	-0,49	416,0	1,81
11	411,7	2,00	395,7	-2,60	399,7	-2,17
12	395,0	-2,13	412,4	1,57	396,4	-2,98
13	404,8	0,29	405,6	-0,17	408,3	-0,07
14	400,4	-0,79	409,7	0,83	413,7	1,24
15	402,3	-0,32	407,2	0,22	401,3	-1,78
16	404,9	0,32	407,7	0,34	399,6	-2,20
17	417,8	3,51	401,3	-1,23	401,7	-1,68
18	409,6	1,48	409,2	0,71	406,3	-0,56
19	403,7	0,02	412,4	1,50	414,3	1,39
20	398,0	-1,38	409,	0,76	419,5	2,66
Média	403,6		406,3		408,6	
DP	0,01		0,01		0,01	
CV (%)	1,58		1,12		1,93	

Tabela 22: Peso médio dos comprimidos em amostras do produto C. (DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação; DPM = desvio porcentual em relação à média)

Comp	Lote 7RAGA09		Lote 7RAGA10		Lote 7RAGA11	
	Peso (mg)	DPM (%)	Peso (mg)	DPM (%)	Peso (mg)	DPM (%)
1	411,6	1,85	405,9	0,27	416,0	2,27
2	425,2	5,22	407,5	0,66	412,6	1,90
3	398,4	-1,41	406,1	0,32	405,0	0,02
4	397,5	-1,63	407,8	0,74	397,3	-1,87
5	399,0	-1,26	411,5	1,65	412,3	1,82
6	410,8	1,65	411,8	1,72	407,0	0,51
7	416,4	3,04	410,8	1,48	398,3	-1,38
8	403,3	-0,19	410,7	1,45	396,7	-2,02
9	402,4	-0,42	403,6	-0,29	406,6	0,41
10	404,2	0,02	400,8	-0,98	406,5	0,39
11	401,3	-0,69	393,5	-2,76	404,6	-0,07
12	396,0	-2,00	409,1	1,06	403,0	-0,46
13	413,1	2,22	393,4	-2,81	401,5	-0,83
14	400,0	-1,01	403,4	-0,34	403,0	-0,46
15	405,4	0,32	405,0	0,04	401,0	-0,96
16	399,3	1,18	400,5	-1,06	398,4	-1,60
17	401,4	-0,66	398,2	-1,63	405,8	-0,22
18	401,4	-0,66	407,0	0,54	409,4	1,11
19	398,4	-1,41	398,6	-1,53	406,6	0,41
20	398,2	-1,46	412,4	1,87	397,5	-1,82
Média	404,1		404,8		404,9	
DP	0,01		0,01		0,01	
CV (%)	1,86		1,43		1,68	

Tabela 23: Peso médio dos comprimidos em amostras do produto D. (DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação; DPM = desvio porcentual em relação à média)

Comp	Lote 218		Lote 220		Lote 221	
	Peso (mg)	DPM (%)	Peso (mg)	DPM (%)	Peso (mg)	DPM (%)
1	303,5	-2,59	304,7	-2,08	315,3	1,35
2	309,2	-0,77	320,5	2,98	313,3	0,70
3	314,5	0,93	320,5	2,98	308,1	-0,96
4	306,7	-1,57	308,6	-0,83	308,0	-0,99
5	311,6	0,00	315,3	1,31	307,7	-1,09
6	315,6	1,28	314,3	0,99	304,4	-2,15
7	309,2	-0,77	307,8	-1,09	308,1	-0,96
8	322,4	3,46	315,0	1,22	308,0	-0,99
9	306,0	-1,79	316,5	1,70	323,0	3,82
10	315,0	1,09	302,0	-2,95	310,3	-0,02
11	312,8	0,38	314,3	0,99	306,8	-1,38
12	317,0	1,73	299,8	-3,66	317,6	2,08
13	312,0	0,12	310,8	-0,12	314,7	1,15
14	311,7	0,03	306,7	-1,44	321,4	3,31
15	311,5	-0,03	303,2	-2,57	322,3	0,03
16	318,9	2,34	313,7	0,80	297,6	-4,33
17	314,0	0,77	317,7	2,08	311,7	0,73
18	307,3	-1,34	311,4	0,06	313,4	0,19
19	306,0	-1,79	309,6	-0,51	306,7	-1,41
20	308,8	-0,89	312,5	0,41	315,0	1,25
Média	311,6		311,2		311,1	
DP	0,01		0,01		0,01	
CV (%)	1,53		1,89		1,89	

5.1.4.3 UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO

Os resultados do teste de uniformidade de conteúdo nas amostras dos produtos A (Sintalgim® 100 mg - Sintofarma, B (Nisulid® 100 mg - Asta Medica), C (Scaflam® 100 mg - Schering-Ploug) e D (Antiflogim® 100 mg - Farmasa), são apresentados, respectivamente, nas Tabelas 24, 25, 26, e 27.

Tabela 24: Uniformidade de conteúdo de princípio ativo em amostras do produto A. (DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação)

Comp	Lote 533		Lote 610		Lote 684	
	(mg)	%	(mg)	%	(mg)	%
1	103,00	103,00	97,68	97,68	95,21	95,21
2	101,38	101,38	102,61	102,61	107,14	107,14
3	99,38	99,38	105,90	105,90	97,47	97,47
4	99,53	99,53	100,35	100,35	96,44	96,44
5	98,09	98,09	100,35	100,35	90,42	90,42
6	91,81	91,81	110,43	110,43	93,15	93,15
7	95,62	95,62	95,83	95,83	100,15	100,15
8	97,88	97,88	98,30	98,30	95,62	95,62
9	101,38	101,38	103,44	103,44	97,06	97,06
10	107,96	107,96	99,74	99,74	91,30	91,30
Média	99,60	99,60	101,43	101,43	96,39	96,39
DP	4,34	4,34	4,30	4,30	4,77	4,77
CV (%)	4,35	4,35	4,24	4,24	4,95	4,95

Tabela 25: Uniformidade de conteúdo de princípio ativo em amostras do produto B. (DP= desvio padrão; CV = coeficiente de variação)

Comp	Lote 7016		Lote 7019		Lote 7022	
	(mg)	%	(mg)	%	(mg)	%
1	114,99	114,99	105,32	105,32	107,17	107,17
2	105,29	105,29	104,09	104,09	107,58	107,58
3	99,63	99,63	106,76	106,76	108,19	108,19
4	99,22	99,22	108,19	108,19	112,29	112,29
5	99,74	99,74	99,59	99,59	101,63	101,63
6	95,73	95,73	109,42	109,42	98,77	98,77
7	104,40	104,40	110,24	110,24	98,36	98,36
8	105,39	105,39	109,83	109,83	94,26	94,26
9	105,49	105,49	104,09	104,09	111,68	111,68
10	106,01	106,01	109,22	109,22	108,19	108,19
Média	103,58	103,58	106,68	106,68	104,81	104,81
DP	5,34	5,34	3,40	3,40	6,13	6,13
CV (%)	5,16	5,16	3,19	3,19	5,83	5,83

Tabela 26: Uniformidade de conteúdo de princípio ativo em amostras do produto C. (DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação)

Comp	Lote 7RAGA09		Lote 7RAGA 10		Lote 7RAGA11	
	(mg)	%	(mg)	%	(mg)	%
1	111,25	111,25	107,34	107,34	96,40	96,40
2	108,58	108,58	104,88	104,88	99,30	99,30
3	106,11	106,11	109,61	109,61	95,40	95,40
4	103,23	103,23	100,35	100,35	94,80	94,80
5	106,73	106,73	106,32	106,32	101,75	101,75
6	105,49	105,49	104,42	104,42	97,85	97,85
7	100,56	100,56	114,95	114,95	98,30	98,30
8	106,73	106,73	112,49	112,49	98,30	98,30
9	103,03	103,03	110,19	110,19	97,25	97,25
10	104,47	104,47	106,73	106,73	97,85	97,85
Média	105,61	105,61	107,72	107,72	97,73	97,73
DP	3,02	3,02	4,23	4,23	1,98	1,98
CV (%)	2,86	2,86	3,92	3,92	2,02	2,02

Tabela 27: Uniformidade de conteúdo de princípio ativo em amostras do produto D. (DP= desvio padrão; CV = coeficiente de variação)

Comp	Lote 218		Lote 220		Lote 221	
	(mg)	%	(mg)	%	(mg)	%
1	99,59	99,59	99,18	99,18	107,99	107,99
2	96,31	96,31	100,00	100,00	105,32	105,32
3	106,14	106,14	99,59	99,59	98,56	98,56
4	96,72	96,72	99,79	99,79	100,61	100,61
5	97,33	97,33	97,54	97,54	104,91	104,91
6	101,02	101,02	99,59	99,59	101,63	101,63
7	104,30	104,30	100,81	100,81	103,27	103,27
8	104,50	104,50	103,89	103,89	100,61	100,61
9	101,63	101,63	101,02	101,02	100,40	100,40
10	101,22	101,22	106,76	106,76	95,28	95,28
Média	100,88	100,88	100,81	100,81	101,84	101,84
DP	3,42	3,42	2,64	2,64	3,68	3,68
CV (%)	3,39	3,39	2,62	2,62	3,61	3,61

5.1.4.4 DUREZA

Os resultados do teste de dureza, espessura e diâmetro nas amostras dos produtos A (Sintalgim® 100 mg - Sintofarma, B (Nisulid® 100 mg - Asta Medica), C (Scaflam® 100 mg - Schering-Ploug) e D (Antiflogim® 100 mg - Farmasa) são apresentados, respectivamente, nas Tabelas 28, 29, 30 e 31.

Tabela 28: Dureza, espessura e diâmetro referentes às amostras do produto A

	LOTE 533			Lote 610			Lote 684		
	Espessura (mm)	**Diâmetro (mm)**	**Dureza (kgf)**	**Espessura (mm)**	**Diâmetro (mm)**	**Dureza (kgf)**	**Espessura (mm)**	**Diâmetro (mm)**	**Dureza (kgf)**
1	4,93	10,99	4,3	4,86	10,99	3,7	4,85	10,95	5,5
2	4,93	10,97	4,6	4,86	10,97	4,1	4,88	10,95	5,3
3	4,92	10,99	4,7	4,91	11,00	4,3	4,91	10,96	4,9
4	4,96	10,98	4,2	4,90	10,97	4,4	4,85	10,94	5,4
5	4,86	10,98	5,6	4,85	10,98	5,1	4,88	10,94	4,7
6	4,90	10,98	5,0	4,89	10,97	4,4	4,80	10,96	5,0
7	4,89	10,97	5,1	4,87	10,97	3,6	4,83	10,95	4,8
8	4,92	10,99	3,9	4,92	10,98	5,4	4,91	10,95	5,4
9	4,92	10,97	4,6	4,85	11,00	2,6	4,92	10,93	5,2
10	4,88	10,97	4,6	4,91	10,97	4,6	4,87	10,93	4,9
Média	4,91	10,97	4,6	4,88	10,98	4,2	4,87	10,96	5,1
DP	0,02	0,01	0,48	0,03	0,01	0,79	0,04	0,01	0,28
CV(%)	0,58	0,08	10,42	0,55	0,11	18,81	0,78	0,10	5,56

(DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação)

Tabela 29: Dureza, espessura e diâmetro referentes às amostras do produto B

	Lote 7016			Lote 7019			Lote 7022		
	Espessura (mm)	**Diâmetro (mm)**	**Dureza (kgf)**	**Espessura (mm)**	**Diâmetro (mm)**	**Dureza (kgf)**	**Espessura (mm)**	**Diâmetro (mm)**	**Dureza (kgf)**
1	5,23	10,03	2,5	5,25	10,06	2,3	5,26	10,04	1,4
2	5,26	10,05	2,7	5,25	10,06	2,4	5,24	10,06	2,6
3	5,29	10,05	2,7	5,26	10,05	2,1	5,19	9,90	1,5
4	5,31	10,03	3,3	5,24	10,05	2,0	5,37	10,05	2,6
5	5,25	10,03	2,5	5,25	10,06	2,3	5,35	10,07	3,0
6	5,27	10,04	2,4	5,28	10,07	2,6	5,35	10,06	2,5
7	5,27	10,05	2,6	5,28	10,08	2,4	5,35	10,06	2,7
8	5,28	10,08	2,5	5,26	10,04	2,3	5,25	10,03	1,7
9	5,25	10,04	2,1	5,26	10,04	2,2	5,30	10,06	2,0
10	5,30	10,02	3,8	5,28	10,05	2,1	5,26	10,06	1,9
Média	5,27	10,04	2,71	5,26	10,05	2,2	5,29	10,03	2,1
DP	0,024	0,02	0,48	0,01	0,01	0,17	0,06	0,05	0,58
CV(%)	0,46	0,16	18,03	0,27	0,12	7,78	1,14	0,50	25,51

(DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação)

Tabela 30: Dureza, espessura e diâmetro referentes às amostras do produto C

	Lote 7RAGA 09			Lote 7 RAGA 10			Lote 7RAGA 11		
	Espessura (mm)	**Diâmetro (mm)**	**Dureza (kgf)**	**Espessura (mm)**	**Diâmetro (mm)**	**Dureza (kgf)**	**Espessura (mm)**	**Diâmetro (mm)**	**Dureza (kgf)**
1	5,01	9,55	3,6	5,06	9,50	4,9	5,14	9,52	2,5
2	5,02	9,54	3,6	5,08	9,52	4,0	5,16	9,55	4,0
3	5,03	9,56	4,6	4,94	9,52	4,9	5,17	9,54	2,6
4	5,04	9,56	3,7	5,07	9,53	3,6	5,12	9,51	2,6
5	4,96	9,54	3,6	5,09	9,50	4,2	5,15	9,57	2,5
6	5,03	9,57	2,9	4,97	9,53	5,4	5,13	9,53	3,6
7	5,01	9,54	3,0	5,02	9,50	5,4	5,14	9,55	3,2
8	5,03	9,56	3,6	5,05	9,51	4,7	5,13	9,53	3,5
9	5,04	9,55	4,1	5,97	9,51	4,6	5,01	9,54	2,5
10	5,02	9,57	2,8	4,94	9,54	3,8	5,14	9,53	2,5
Média	4,91	9,55	3,55	5,11	9,51	4,5	5,12	9,53	2,9
DP	0,30	0,01	0,55	0,30	0,01	0,63	0,04	0,02	0,57
CV(%)	6,29	0,12	15,50	5,94	0,15	13,90	0,86	0,17	19,39

(DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação)

Tabela 31: Dureza, espessura e diâmetro referentes às amostras do produto D

	Lote 218			Lote 220			Lote 221		
	Espessura (mm)	**Diâmetro (mm)**	**Dureza (kgf)**	**Espessura (mm)**	**Diâmetro (mm)**	**Dureza (kgf)**	**Espessura (mm)**	**Diâmetro (mm)**	**Dureza (kgf)**
1	4,26	10,02	4,2	4,07	10,02	8,6	4,08	9,97	6,4
2	4,28	9,92	3,5	4,06	10,00	6,4	4,04	9,97	5,2
3	4,44	10,00	4,7	4,09	9,99	8,0	4,12	9,97	6,2
4	4,44	10,02	5,1	3,98	9,99	6,2	4,02	9,95	6,6
5	4,32	10,03	4,1	4,02	10,01	6,7	4,03	9,97	6,6
6	4,34	10,03	4,3	4,11	10,02	6,3	4,03	10,03	5,4
7	4,33	10,02	4,1	4,21	10,00	7,6	4,12	9,98	6,5
8	4,46	9,99	5,1	4,08	10,02	6,8	4,00	10,00	6,6
9	4,40	10,02	4,6	4,09	10,02	6,9	4,11	10,01	6,9
10	4,32	10,00	3,4	4,06	9,97	5,8	4,09	9,97	7,4
Média	4,35	10,00	4,3	4,07	10,00	6,9	4,06	9,98	6,3
DP	0,07	0,03	0,58	0,06	0,02	0,87	0,05	0,02	0,65
CV(%)	1,62	0,32	13,58	1,47	0,17	12,67	1,10	0,23	10,25

(DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação)

5.1.4.5 TESTE DE DESINTEGRAÇÃO

Os resultados do teste de desintegração nas amostras dos produtos A (Sintalgim® 100 mg - Sintofarma, B (Nisulid® 100 mg- Asta Medica), C (Scaflam® 100 mg- Schering-Ploug) e D (Antiflogim® 100 mg- Farmasa), são apresentados, respectivamente, nas Tabelas 32, 33, 34 e 35.

Tabela 32: Teste de desintegração nas amostras do produto A

Lote	Tempo de desintegração
533	1 min
610	1 min e 30 s
684	1 min e 20 s

Tabela 33: Teste de desintegração nas amostras do produto B

Lote	Tempo de desintegração
7016	2 min
7019	45 s
7022	1 min e 30 s

Tabela 34: Teste de desintegração nas amostras do produto C

Lote	Tempo de desintegração
7RAGA 09	30 s
7RAGA 10	30 s
7RAGA 11	30 s

Tabela 35: Teste de desintegração nas amostras do produto D

Lote	Tempo de desintegração
218	45 s
220	3 min
221	45 s

5.1.4.6 FRIABILIDADE

Os resultados do teste de friabilidade nas amostras do produto A (Sintalgim® 100 mg - Sintofarma, B (Nisulid® 100 mg- Asta Medica), C (Scaflam® 100 mg- Schering-Ploug) e D (Antiflogim® 100 mg- Farmasa), são apresentados, respectivamente, nas Tabelas 36, 37, 38, e 39.

Tabela 36: Friabilidade expressa como perda de peso em porcentagem do produto A

Análise	Lote 533	Lote 610	Lote 684
1	0,36	0,42	0,32
2	0,39	0,44	0,33
3	0,33	0,42	0,35
Média	0,37	0,42	0,33
DP	0,021	0,011	0,015
CV (%)	5,65	2,70	4,58

Tabela 37: Friabilidade expressa como perda de peso em porcentagem do produto B

Análise	Lote 7016	Lote 7019	Lote 7022
1	0,26	0,25	0,40
2	0,25	0,24	0,45
3	0,27	0,23	0,48
Média	0,26	0,24	0,44
DP	0,01	0,01	0,04
CV (%)	3,84	4,16	9,11

Tabela 38: Friabilidade expressa como perda de peso em porcentagem do produto C

Análise	Lote 7 RAGA 09	Lote 7RAGA10	Lote 7RAGA 11
1	0,34	0,30	0,52
2	0,39	0,35	0,48
3	0,33	0,39	0,41
Média	0,35	0,34	0,47
DP	0,03	0,05	0,05
CV (%)	7,73	13,0	11,84

Tabela 39: Friabilidade expressa como perda de peso em porcentagem do produto D

Análise	Lote 218	Lote 220	Lote 221
1	0,11	0,06	0,05
2	0,11	0,07	0,07
3	0,12	0,06	0,08
Média	0,11	0,06	0,06
DP	0,01	0,05	0,02
CV (%)	5,09	9,11	22,91

5.1.4.7 UMIDADE

Os resultados do teste de umidade nas amostras do produto A (Sintalgim® 100 mg - Sintofarma, B (Nisulid® 100 mg - Asta Medica), C (Scaflam® 100 mg - Schering-Ploug) e D (Antiflogim® 100 mg - Farmasa), são apresentados, respectivamente, nas Tabelas 40, 41,42 e 43.

Tabela 40: Umidade expressa em porcentagem nas amostras do produto A

Análise	Lote 533	Lote 610	Lote 684
1	6,25	7,09	6,70
2	6,09	5,86	6,00
3	6,36	5,95	6,38
Média	6,23	6,30	6,36
DP	0,13	0,68	0,35
CV (%)	2,17	10,83	5,50

Tabela 41: Umidade expressa em porcentagem nas amostras do produto B

Análise	Lote 7016	Lote 7019	Lote 7022
1	4,64	4,68	5,64
2	4,81	4,96	4,97
3	4,61	4,51	4,52
Média	4,68	4,71	5,07
DP	0,10	0,22	0,56
CV (%)	2,30	4,81	11,17

Tabela 42: Umidade expressa em porcentagem nas amostras do produto C

Análise	Lote 7RAGA09	Lote 7RAGA10	Lote 7RAGA11
1	5,28	4,95	4,01
2	5,05	4,99	3,91
3	5,60	5,06	3,81
Média	5,15	5,00	3,91
DP	0,24	0,05	0,09
CV (%)	4,77	1,11	2,55

Tabela 43: Umidade expressa em porcentagem nas amostras do produto D

Análise	Lote 218	Lote 220	Lote 221
1	4,60	3,91	4,05
2	4,31	4,26	4,08
3	4,16	3,91	3,92
Média	4,35	4,02	4,01
DP	0,22	0,20	0,08
CV (%)	5,13	5,01	2,11

5.1.4.8 CINÉTICA DA DISSOLUÇÃO

5.1.4.8.1 CURVAS DE CALIBRAÇÃO PARA OS MEIOS DE DISSOLUÇÃO

As curvas de calibração para os meios de dissolução tampão fosfato pH 8,0, lauril sulfato de sódio nas proporções de 0,5; 1,0; 2,0; 2,5 e 3,5% estão apresentados na Figura 11 a seguir.

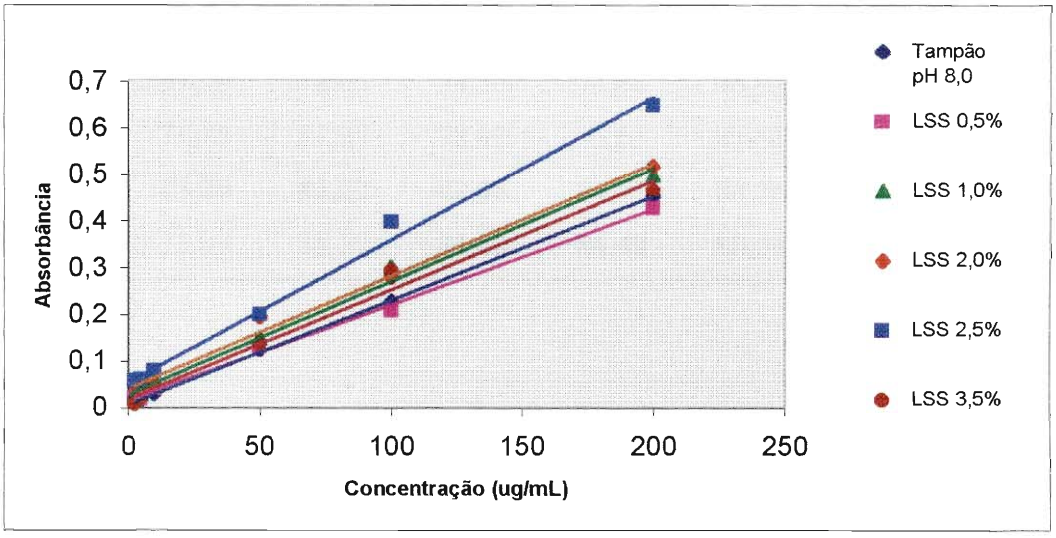

Figura 11: Curvas de calibração para os meios de dissolução tampão pH 8,0 (r^2 0,9996); LSS (Lauril sulfato de sódio) 0,5% (r^2 =0,9969); LSS (Lauril sulfato de sódio) 1,0% (r^2 = 0,9933); LSS (Lauril sulfato de sódio) 2,0% (r^2 = 0,9921); LSS (Lauril sulfato de sódio) 2,5% (r^2 = 0,9931); LSS (Lauril sulfato de sódio) 3,5% (r^2 = 0,9850)

As Tabelas 44 a 55 e as Figuras 12 a 24 apresentam os resultados da dissolução dos doze lotes dos produtos testados, conforme descrito no item 4.2.1.4.8.

Tabela 44: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao submeter o produto A, lote 533 às condições XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°C). NQ= Não quantificável, DP = Desvio padrão

Tempo (min)	Porcentagem de nimesulida dissolvida (%)							
	Cond. XIV							
	Comp.1	Comp.2	Comp.3	Comp.4	Comp.5	Comp.6	Média	DP
0	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ
1	8,78	7,31	19,38	19,38	6,95	17,56	14,11	6,07
3	49,11	49,09	66,60	58,55	36,65	61,82	55,49	11,05
5	66,11	64,27	74,47	67,79	62,29	72,93	68,90	5,04
7	72,51	67,90	78,03	74,57	71,58	75,93	74,08	3,69
10	76,59	71,75	81,25	78,49	75,65	81,51	78,07	3,66
15	79,61	75,26	83,22	82,08	81,77	84,76	81,42	3,15
30	84,30	75,89	85,57	84,60	84,48	88,04	84,07	3,82

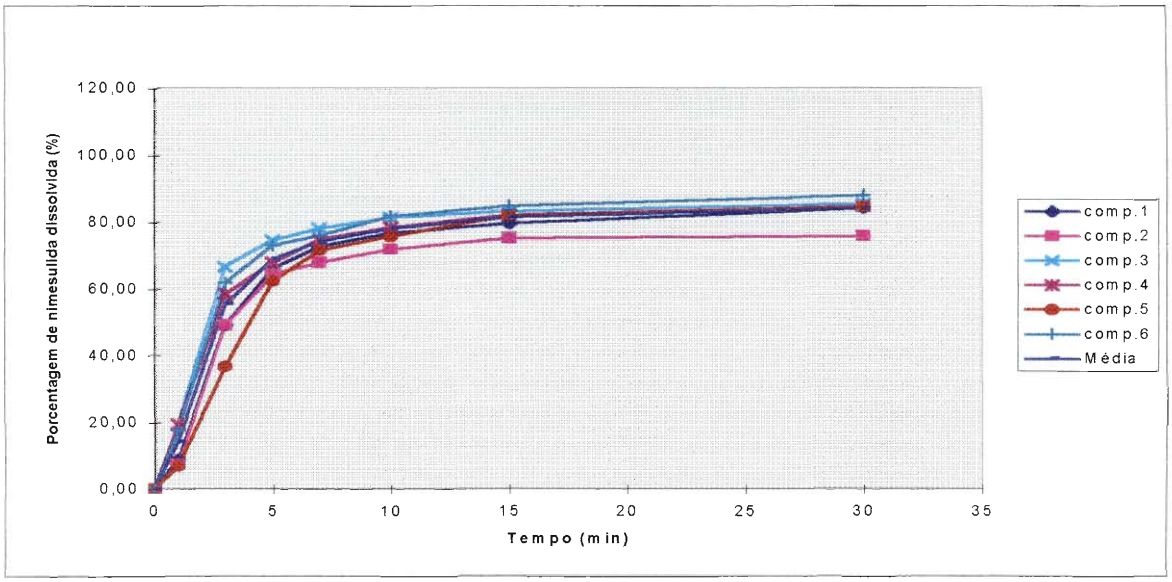

Figura 12: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função de tempo, ao submeter o produto A, lote 533 à condição XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, Aparato 2 e 37°C)

Tabela 45: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto A, lote 610 às condições XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°C). NQ= Não quantificável, DP = Desvio padrão

Tempo (min)	**Porcentagem de nimesulida dissolvida (%)**							
	Cond. XIV							
	Comp.1	**Comp.2**	**Comp.3**	**Comp.4**	**Comp.5**	**Comp.6**	**Média**	**DP**
0	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ
1	15,32	26,26	14,59	26,26	18,78	19,51	22,07	4,81
3	58,71	59,56	64,90	46,79	51,09	46,35	51,55	6,13
5	72,31	65,51	65,26	65,55	61,68	56,17	64,46	5,32
7	76,93	69,69	69,25	77,21	67,10	62,80	71,82	6,20
10	77,95	73,91	73,47	78,78	69,47	69,14	74,67	4,53
15	80,79	75,80	74,81	86,19	70,77	70,61	78,39	7,11
30	85,12	79,34	77,97	90,94	75,17	74,47	82,66	7,45

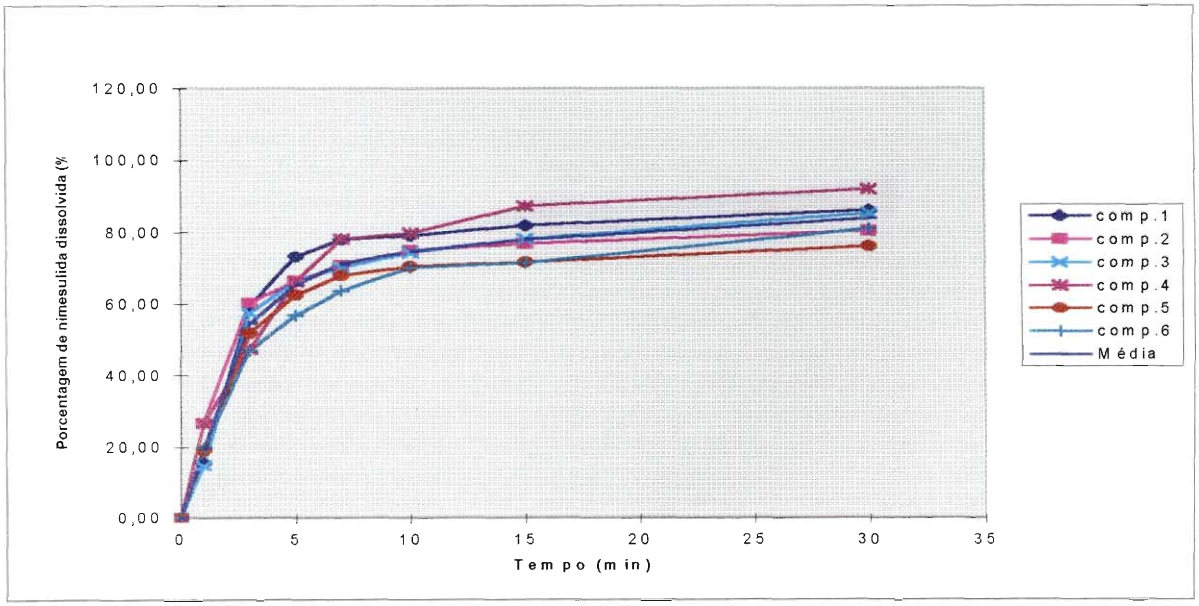

Figura 13: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função de tempo, ao submeter o produto A, lote 610 à condição XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, Aparato 2 e 37°C)

Tabela 46: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto A, lote 684 às condições XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°C). NQ= Não quantificável, DP = Desvio padrão

Tempo (min)	Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) Cond. XIV							
	Comp.1	Comp.2	Comp.3	Comp.4	Comp.5	Comp.6	Média	DP
0	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ
1	5,45	8,27	9,77	8,45	4,13	6,20	7,43	2,20
3	30,87	44,99	48,96	42,18	31,80	40,65	41,20	7,43
5	55,08	58,64	62,65	57,49	47,56	59,51	57,65	5,21
7	60,00	62,86	67,85	63,19	58,04	63,74	63,36	3,66
10	65,36	68,80	73,47	70,83	65,06	70,63	69,66	3,46
15	71,14	72,74	77,46	76,86	71,78	75,72	74,74	2,77
30	76,41	77,65	82,99	84,45	79,69	82,17	80,91	3,03

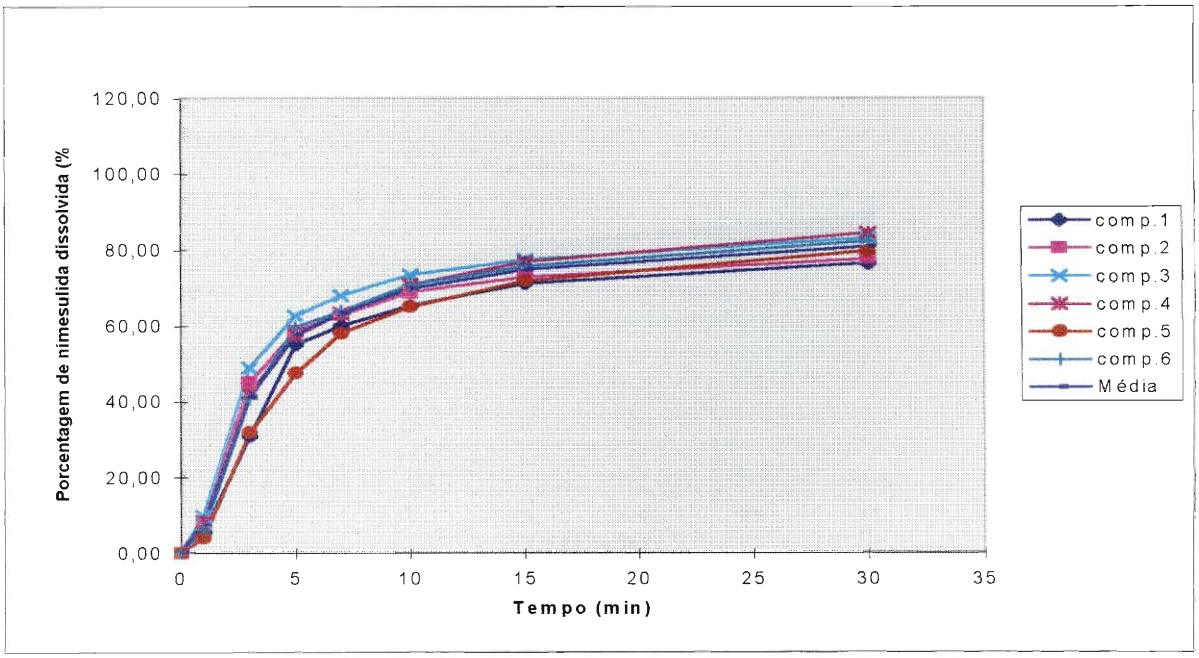

Figura 14 : Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função de tempo, ao submeter o produto A, lote 684 à condição XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, Aparato 2 e 37°C)

Tabela 47: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto B, lote 7016 às condições XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°C). NQ= Não quantificável, DP = Desvio padrão

Tempo (min)	Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) Cond. XIV							
	Comp.1	Comp.2	Comp.3	Comp.4	Comp.5	Comp.6	Média	DP
0	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ
1	12,77	10,03	11,85	9,12	9,12	13,13	11,12	5,63
3	42,45	38,04	41,35	36,94	33,84	37,71	38,81	2,59
5	54,04	50,14	54,20	49,57	49,35	50,71	51,74	1,59
7	61,75	57,62	59,72	59,05	55,91	59,84	59,09	1,46
10	67,35	65,54	67,67	63,89	63,08	69,06	66,32	1,34
15	73,73	71,54	72,78	69,32	69,60	72,55	71,75	1,60
30	82,36	80,15	81,22	78,45	79,10	79,53	80,29	1,78

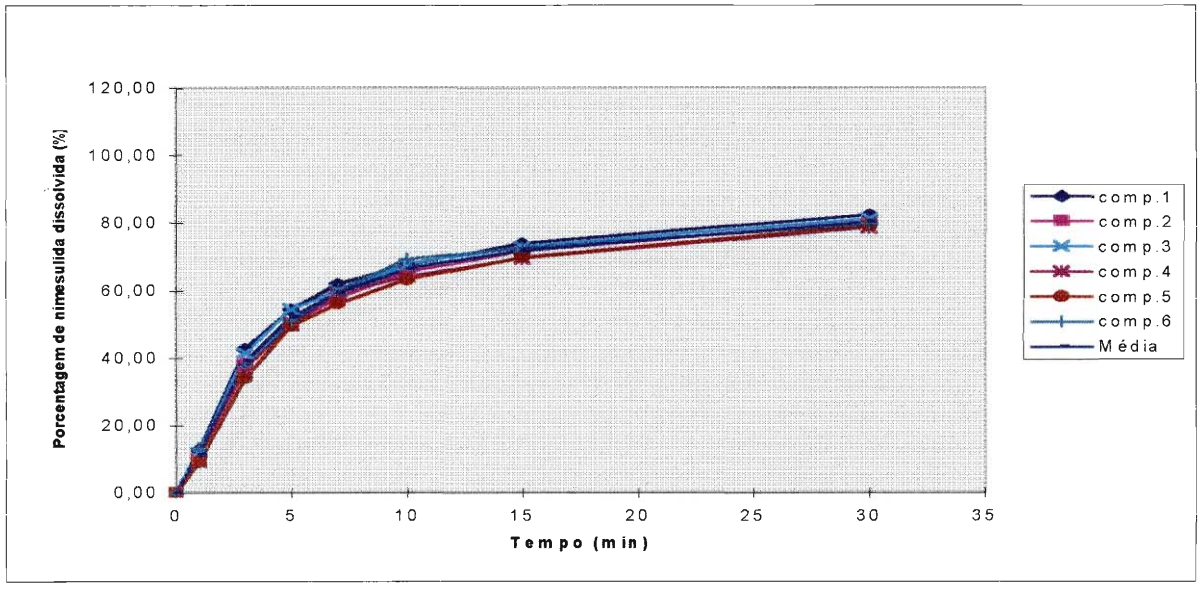

Figura 15: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função de tempo, ao submeter o produto B, lote 7016 à condição XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, Aparato 2 e 37°C)

Tabela 48: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto B, lote 7019 às condições XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°C). NQ= Não quantificável, DP = Desvio padrão

Tempo (min)	**Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) Cond. XIV**							
	Comp.1	**Comp.2**	**Comp.3**	**Comp.4**	**Comp.5**	**Comp.6**	**Média**	**DP**
0	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ
1	7,93	9,77	11,98	11,06	8,48	13,46	10,66	2,02
3	36,59	34,76	40,87	41,78	37,14	41,07	39,01	2,78
5	52,66	54,13	54,59	51,46	52,30	54,80	53,51	1,34
7	61,72	59,71	67,54	60,87	60,62	65,35	63,34	3,38
10	67,74	67,73	71,97	69,10	66,07	75,84	70,06	3,37
15	73,45	73,99	78,09	73,71	73,98	77,76	75,58	2,25
30	81,43	82,72	83,91	79,85	81,59	83,20	82,37	1,49

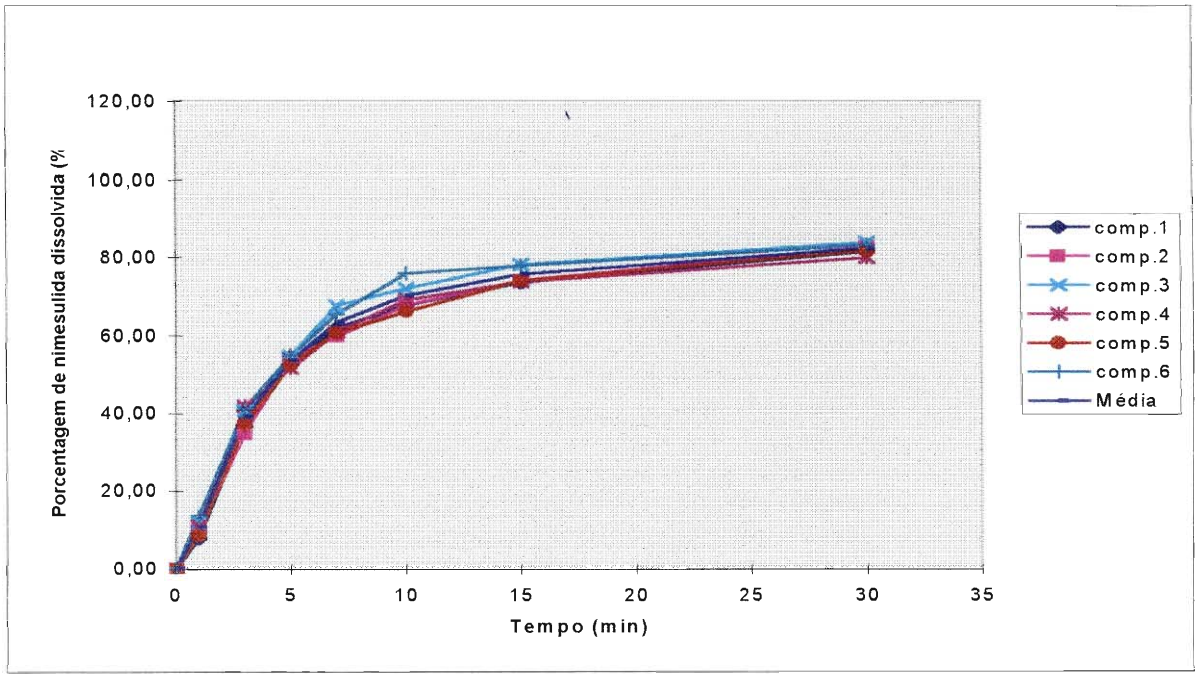

Figura 16: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função de tempo, ao submeter o produto B, lote 7019 à condição XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, Aparato 2 e 37°C).

Tabela 49: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto B, lote 7022 às condições XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°C). NQ= Não quantificável, DP = Desvio padrão

Tempo (min)	Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) Cond. XIV							
	Comp.1	Comp.2	Comp.3	Comp.4	Comp.5	Comp.6	Média	DP
0	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ
1	12,74	6,74	15,17	7,12	5,81	14,42	11,02	4,28
3	44,91	29,48	44,93	29,11	29,66	45,67	38,39	8,40
5	54,02	45,54	53,30	45,35	44,97	51,61	49,73	4,22
7	58,92	52,41	60,25	49,60	50,71	58,36	55,79	4,69
10	66,30	62,54	64,84	58,57	58,57	66,30	63,14	3,36
15	73,01	69,02	71,16	67,45	65,95	71,13	69,84	2,48
30	80,73	78,94	79,60	79,41	79,02	80,89	79,74	0,77

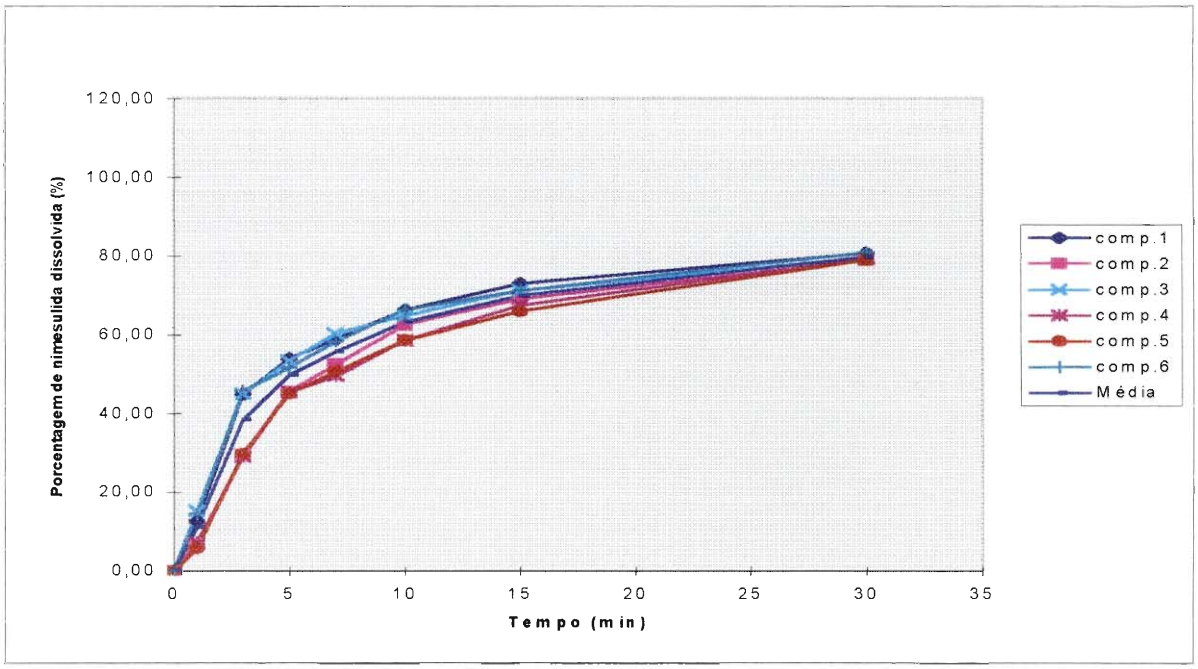

Figura 17: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função de tempo, ao submeter o produto B, lote 7022 à condição XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, Aparato 2 e 37°C)

Tabela 50: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto C, lote 7RAGA09 às condições XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°C). NQ= não quantificável, DP = desvio padrão

Tempo (min)	Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) Cond. XIV							
	Comp.1	Comp.2	Comp.3	Comp.4	Comp.5	Comp.6	Média	DP
0	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ
1	25,81	29,52	26,92	25,43	41,59	28,59	29,25	5,63
3	62,85	58,99	56,55	61,18	62,47	59,17	59,68	2,59
5	70,97	68,74	69,80	72,06	69,84	67,06	69,75	1,59
7	76,02	75,25	74,65	76,19	73,39	72,07	74,60	1,46
10	80,56	79,78	79,54	80,55	77,15	77,68	79,26	1,34
15	83,28	84,72	83,93	84,20	80,95	80,74	83,11	1,60
30	90,85	88,97	87,79	88,62	85,15	86,80	88,00	1,78

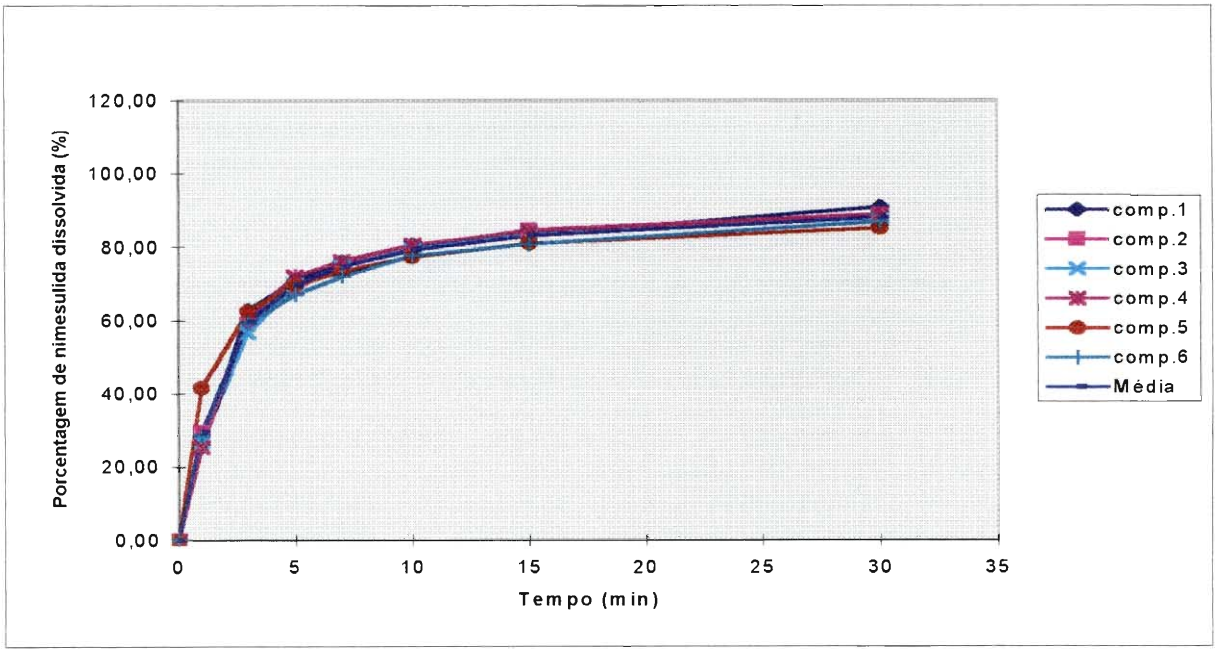

Figura 18: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função de tempo, ao submeter o produto C, lote 7RAGA09 à condição XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, Aparato 2 e 37°C).

Tabela 51: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto C, lote 7RAGA10 às condições XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°C). NQ= não quantificável, DP = desvio padrão

Tempo (min)	**Porcentagem de nimesulida dissolvida (%)**							
	Cond. XIV							
	Comp.1	**Comp.2**	**Comp.3**	**Comp.4**	**Comp.5**	**Comp.6**	**Média**	**DP**
0	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ
1	21,52	25,71	37,749	33,92	31,55	20,42	27,84	5,63
3	53,85	51,89	61,875	62,02	61,08	58,95	58,30	2,59
5	63,57	62,31	69,670	68,17	64,85	63,06	65,02	1,59
7	66,45	64,27	70,797	72,02	69,57	68,68	68,84	1,46
10	70,46	74,27	78,310	74,99	71,97	73,07	73,29	1,34
15	77,23	80,36	76,233	79,07	75,66	76,23	77,94	1,60
30	82,80	88,15	84,519	84,65	80,11	80,32	83,45	1,78

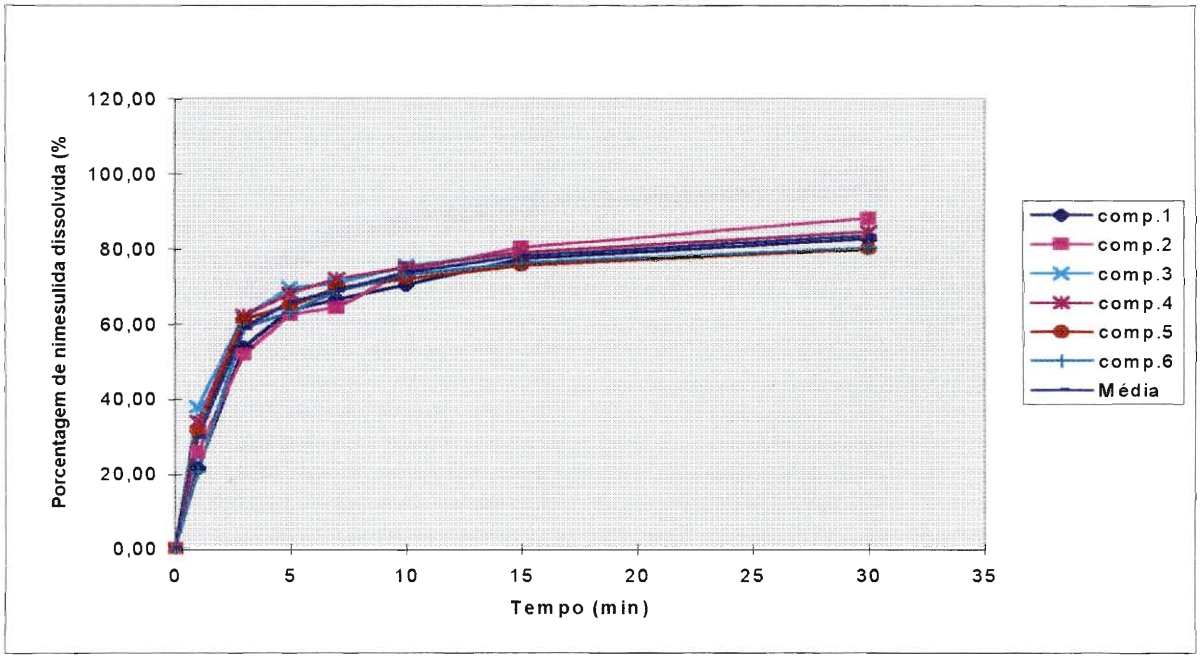

Figura 19: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função de tempo, ao submeter o produto C, lote 7RAGA10 à condição XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, Aparato 2 e 37°C)

Tabela 52 : Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto C, lote 7RAGA11 às condições XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°C). NQ= não quantificável, DP = desvio padrão

Tempo (min)	Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) Cond. XIV							
	Comp.1	Comp.2	Comp.3	Comp.4	Comp.5	Comp.6	Média	DP
0	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ
1	34,52	28,51	36,46	42,66	16,68	28,12	31,91	8,38
3	68,06	66,44	67,69	68,15	60,88	61,40	65,76	3,21
5	74,82	73,58	74,26	71,62	68,73	71,96	72,75	2,14
7	77,00	76,71	79,14	78,41	74,53	76,05	77,28	1,72
10	82,49	81,61	82,52	80,03	78,83	79,78	81,11	1,54
15	85,31	84,82	87,09	83,22	82,78	84,32	84,95	1,70
30	88,55	91,92	93,06	87,59	89,67	86,77	90,09	2,61

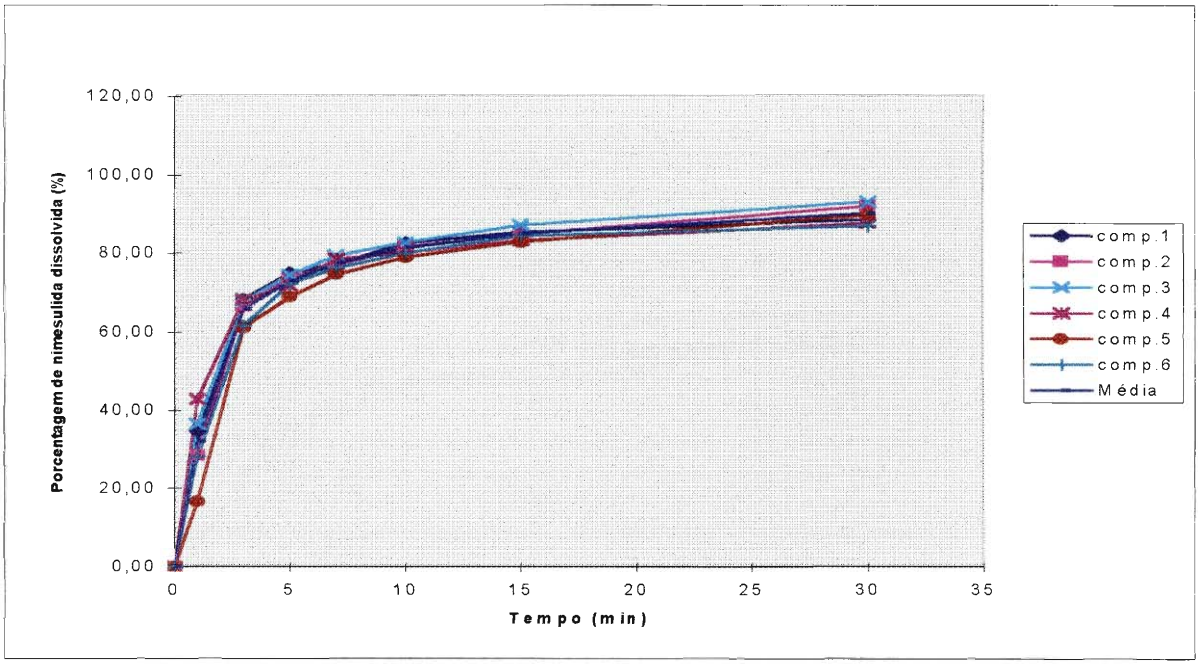

Figura 20: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função de tempo, ao submeter o produto C, lote 7RAGA11 à condição XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, Aparato 2 e 37°C)

Tabela 53: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto D, lote 218 às condições XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°C). NQ= não quantificável, DP = desvio padrão

Tempo (min)	**Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) Cond. XIV**							
	Comp.1	**Comp.2**	**Comp.3**	**Comp.4**	**Comp.5**	**Comp.6**	**Média**	**DP**
0	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ
1	8,39	10,30	9,72	11,82	10,10	15,63	10,81	2,35
3	26,79	25,28	25,85	25,11	27,19	37,73	27,68	4,49
5	38,14	34,71	41,39	37,40	41,21	42,34	39,51	2,81
7	44,28	39,67	39,74	42,19	46,62	55,20	43,92	5,64
10	52,96	47,54	49,52	47,42	51,33	59,04	51,05	4,04
15	56,97	53,58	54,63	51,93	56,27	60,83	55,55	2,86
30	62,92	60,83	64,37	60,50	65,07	72,15	64,31	3,89
45	69,66	71,22	70,21	67,52	70,88	75,21	70,78	2,53

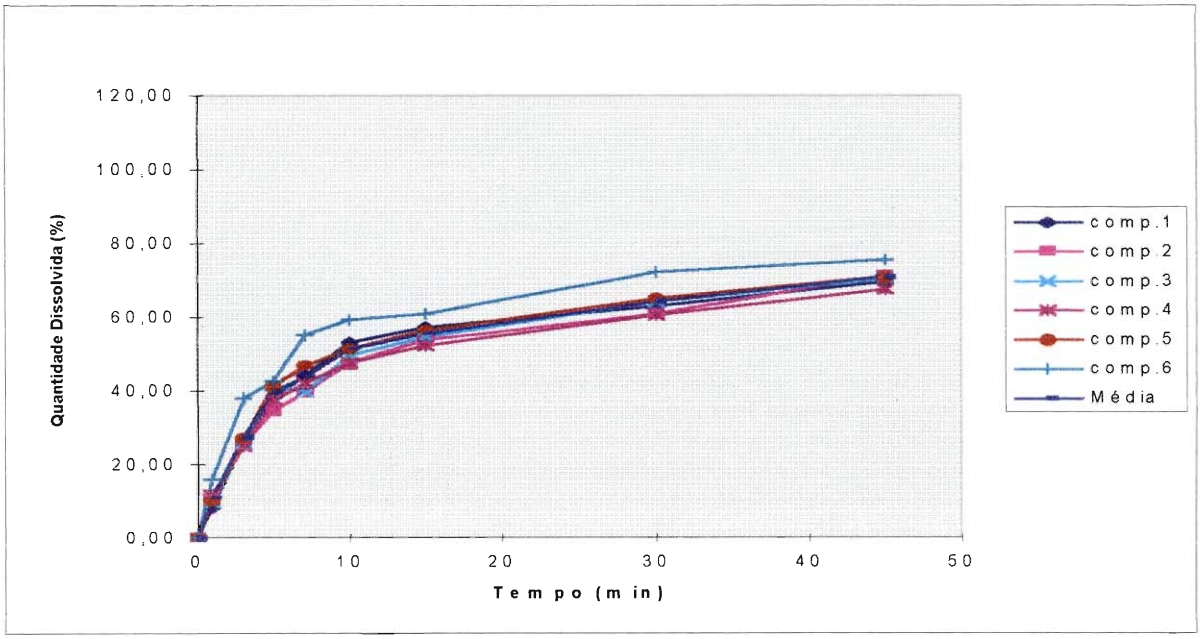

Figura 21: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função de tempo, ao submeter o produto D, lote 218 à condição XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, Aparato 2 e 37°C)

Tabela 54: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto D, lote 220 às condições XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°C). NQ= não quantificável, DP = desvio padrão

Tempo(min)	Porcentagem de nimesulida dissolvida (%)							
	Comp.1	Comp.2	Comp.3	Comp.4	Comp.5	Comp.6	Média	DP
0	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ
1	0,20	NQ	NQ	NQ	0,20	1,37	0,25	0,50
3	7,05	1,18	1,18	13,13	0,98	22,54	6,75	8,33
5	23,78	12,16	30,57	26,59	3,34	32,39	22,77	10,95
7	33,25	27,97	40,12	32,37	19,84	44,31	34,00	8,38
10	41,85	49,63	46,05	41,15	35,73	48,91	44,19	4,92
15	49,95	53,70	53,01	50,41	45,72	55,90	51,67	3,31
30	63,81	69,96	62,80	63,50	61,11	70,61	64,94	3,75
45	71,36	76,40	71,70	69,47	69,22	76,46	72,33	2,98

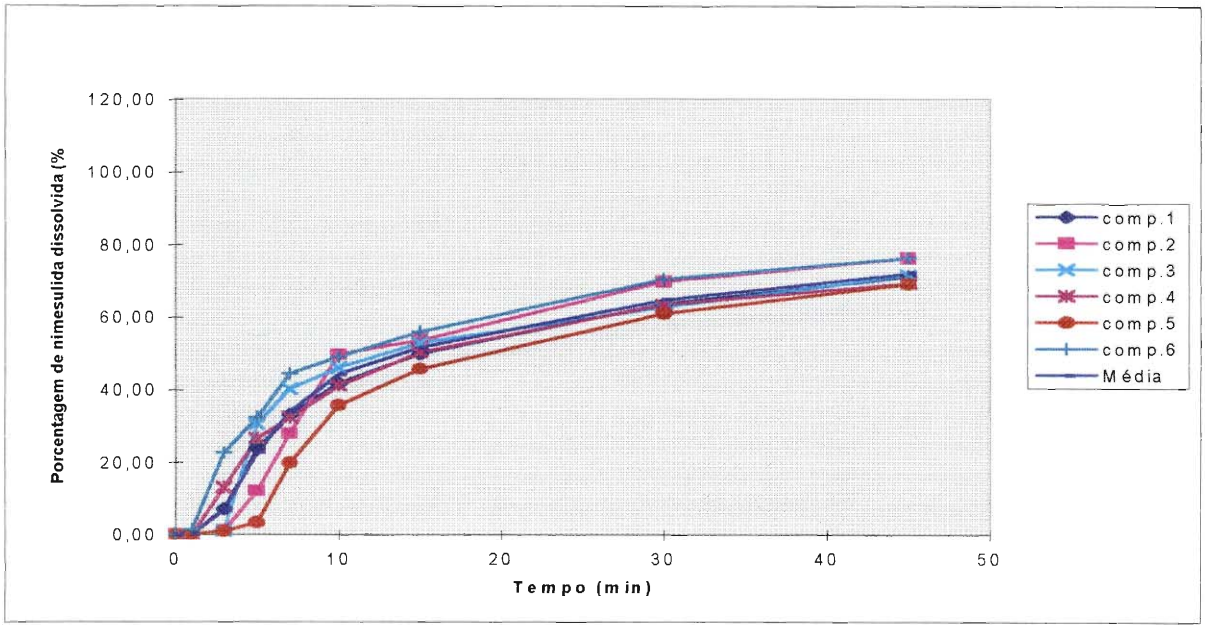

Figura 22: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função de tempo, ao submeter o produto D, lote 220 à condição XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, Aparato 2 e 37°C)

Tabela 55: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter o produto D, lote 221 às condições XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°C). NQ= não quantificável, DP = desvio padrão

Tempo(min)	**Porcentagem de nimesulida dissolvida (%)**							
	Comp.1	**Comp.2**	**Comp.3**	**Comp.4**	**Comp.5**	**Comp.6**	**Média**	**DP**
0	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ
1	0,56	4,85	1,31	NQ	NQ	0,56	1,23	1,68
3	16,41	23,73	17,91	16,41	13,05	11,75	16,74	3,88
5	25,54	28,47	29,30	24,42	19,91	23,07	25,71	3,55
7	30,86	33,63	35,77	29,54	26,28	29,85	31,67	3,54
10	38,28	39,03	36,91	37,88	31,60	35,02	36,52	2,52
15	43,36	43,93	42,90	44,63	39,03	43,79	42,93	1,83
30	56,13	54,65	54,18	57,04	48,40	55,08	54,24	2,78
45	58,23	58,41	60,91	60,83	55,45	62,57	59,62	2,39

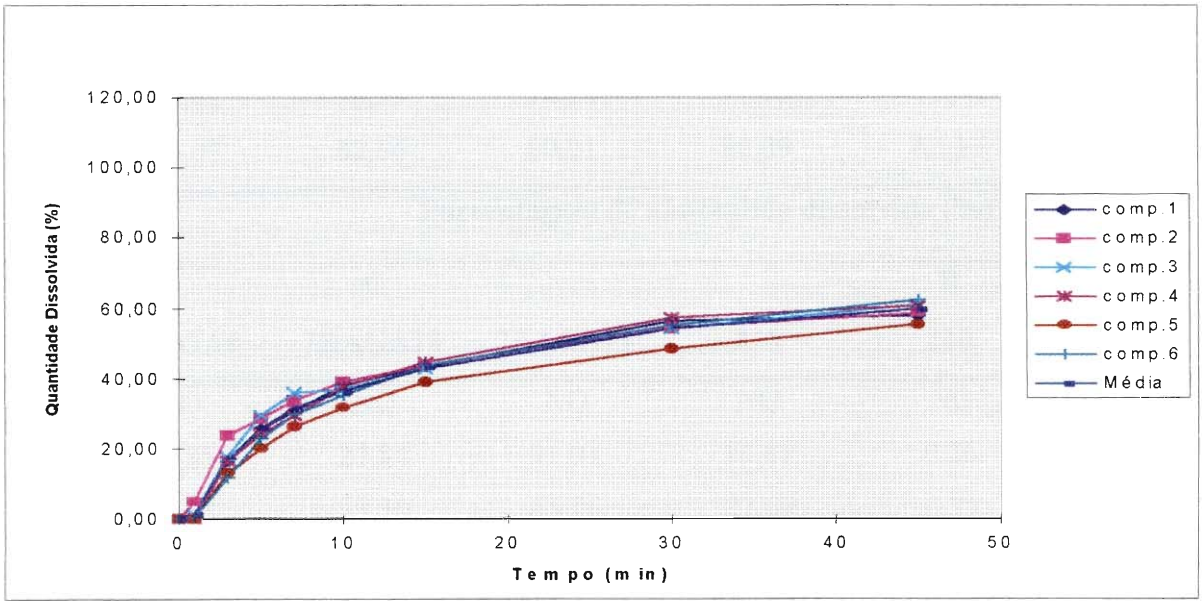

Figura 23: Porcentagem de nimesulida dissolvida (%) em função de tempo, ao submeter o produto D, lote 221 à condição XIV (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, Aparato 2 e 37°C)

Nas Tabela 56 e a Figura 24 estão apresentados os resultados médios da dissolução dos 12 lotes dos produtos testados.

Tabela 56: Porcentagem média de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter os produtos A, lotes 533, 610 e 684; B, lotes 7016, 7019 e 7022; C, lotes 7RAGA9, 7RAGA10 e 7RAGA11; D, lotes 218, 220 e 221 à dissolução (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°C). NQ= não quantificável

Tempo (min)	**Porcentagem de nimesulida dissolvida (%)**					
		A			**B**	
	533	**610**	**684**	**7016**	**7019**	**7022**
0	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ
1	14,11	22,07	7,43	11,12	10,66	11,02
3	55,49	51,55	41,20	38,81	39,01	38,39
5	68,90	64,46	57,65	51,94	53,51	49,73
7	74,08	71,82	63,36	59,09	63,34	55,79
10	78,07	74,67	69,66	66,32	70,06	63,14
15	81,42	78,39	74,74	71,75	75,58	69,84
30	84,07	82,66	80,91	80,29	82,37	79,74
Tempo (min)	**Porcentagem de nimesulida dissolvida (%)**					
		C			**D**	
	7RAGA9	**7RAGA10**	**7RAGA11**	**218**	**220**	**221**
0	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ
1	29,25	27,84	31,91	10,81	0,25	1,23
3	59,68	58,30	65,76	27,68	6,75	16,74
5	69,75	65,02	72,75	39,51	22,77	25,71
7	74,60	68,84	77,28	43,92	34,00	31,67
10	79,26	73,29	81,11	51,05	44,19	36,52
15	83,11	77,94	84,95	55,55	51,67	42,93
30	88,00	83,45	90,09	64,31	64,94	54,24

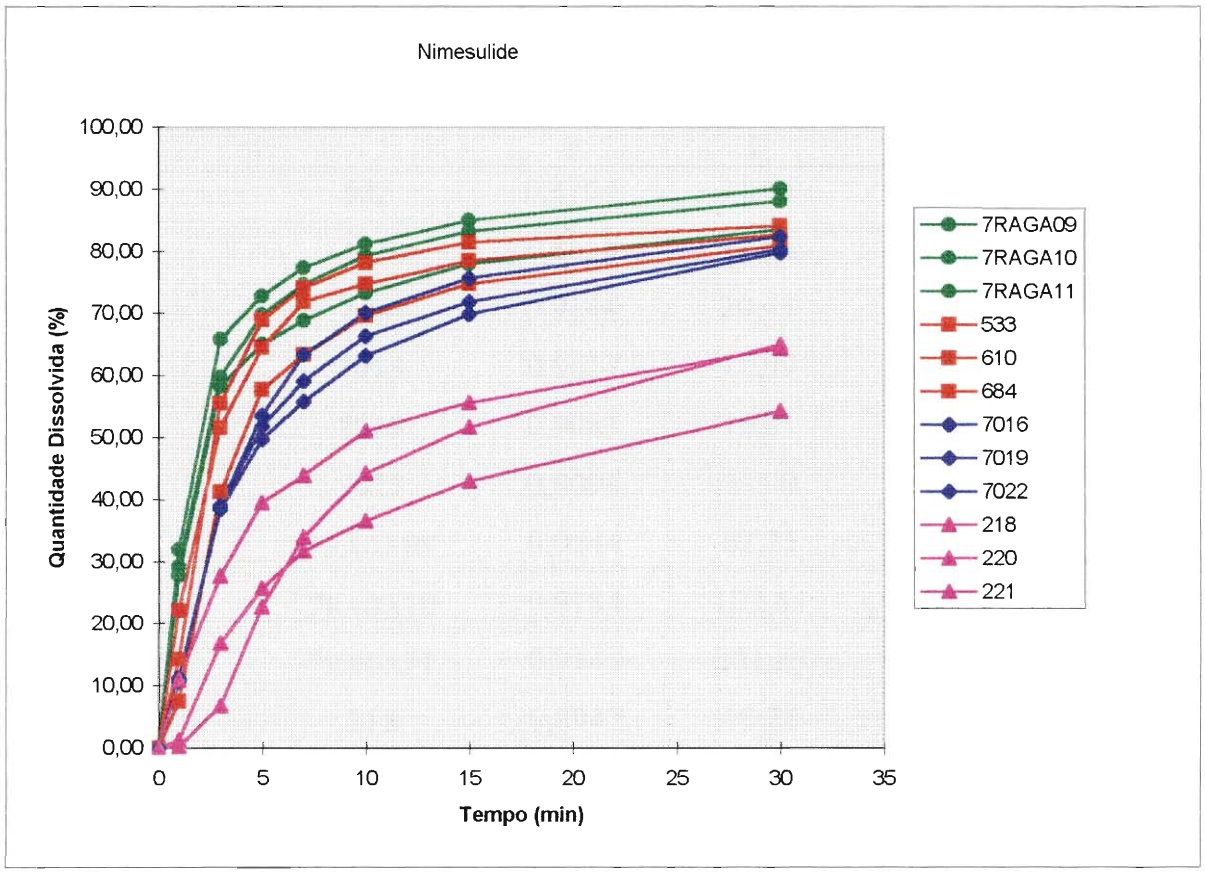

Figura 24: Porcentagem média de nimesulida dissolvida (%) em função do tempo, ao submeter os produtos A, lotes 533, 610 e 684, B, lotes 7016, 7019 e 7022; C, lotes 7RAGA9, 7RAGA10 e 7RAGA11; D, lotes 218, 220 e 221 à dissolução (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°C). NQ= não quantificável

Na Tabela 57 são apresentados os resultados do tratamento matemático para linearização das curvas de dissolução.

Tabela 57: Valores de coeficientes de correlação (r) para os dois modelos matemáticos utilizados na linearização das curvas de dissolução

Produto	Lote	El Yazigi 1ª ordem		zero ordem	
		r	F	r	F
	533	0,8704	11,65	0,7396	9,22
A	**610**	0,8658	12,88	0,7558	9,38
	684	0,9144	20,41	0,8166	16,88
	7016	0,9017	16,99	0,7832	12,64
B	**7019**	0,9081	16,81	0,7825	8,21
	7022	0,9094	23,99	0,7920	8,89
	7RAGA09	0,9544	62,25	0,8435	21,54
C	**7RAGA10**	0,9184	122,51	0,8078	19,99
	7RAGA11	0,9149	201,25	0,8066	21,11
	218	0,8947	10,28	0,8278	7,99
D	**220**	0,9580	89,21	0,9204	31,51
	221	0,9103	44,56	0,8572	19,01

Os parâmetros das retas resultantes da aplicação do modelo matemático de primeira ordem aos resultados médios da dissolução dos doze lotes testados, e descrito no item 4.2.1.4.8 estão apresentadas na Tabela 58.

Tabela 58: Parâmetros relativos a transformação logaritmica da porcentagem média de nimesulida não dissolvida (%) em função do tempo, ao submeter os produtos A, lotes 533, 610 e 684; B, lotes 7016, 7019 e 7022; C, lotes 7RAGA9, 7RAGA10 e 7RAGA11; D, lotes 218, 220 e 221 à dissolução (Tampão fosfato pH 8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°C). a = coeficiente angular; b = coeficiente linear; r^2 = coeficiente de correlação

		A			B	
Par.	**533**	**610**	**684**	**7016**	**7019**	**7022**
a	-0,2540	-0,1965	-0,1557	-0,1417	-0,1506	-0,1138
b	4,6569	4,5542	4,6096	4,5897	4,5756	4,4686
r^2	0,8704	0,8658	0,9144	0,9017	0,9081	0,9094
		C			**D**	
	7RAGA9	**7RAGA10**	**7RAGA11**	**218**	**220**	**221**
a	-0,2789	-0,2663	-0,3437	-0,0952	-0,0477	-0,0370
b	4,5331	4,5539	4,6096	4,4926	4,6030	4,5852
r^2	0,9544	0,9184	0,9149	0,8947	0,9580	0,9103

Com base nos parâmetros indicados na Tabela 58, calculou-se a constante de velocidade de dissolução (k) e o tempo médio necessário para dissolução de 50% ($t_{50\%}$) do nimesulida presente nos comprimidos dos referidos lotes, nas condições padronizadas para dissolução neste estudo. A Tabela 59 apresenta estes valores e a eficiência de dissolução (ED).

Na Figura 26 são comparados os valores de porcentagem de nimesulida dissolvida e tempo de desintegração obtidos para os produtos A, B, C e D

Tabela 59: Constante de velocidade de dissolução (k) e tempo médio necessário para dissolução de 50% ($t_{50\%}$) e a eficiência de dissolução (ED%) de nimesulida presente nos comprimidos dos produtos A, B, C e D ao submetê-los à dissolução (Tampão 8,0, 50 rpm, aparato 2 e 37°C) CV = coeficiente de variação

Produto	Lote	k (min^{-1})	$t_{50\%}$ (min)	ED (%)	(CV%)	t Student*
	533	0,2540	2,73	73,20	(5,22)	
A	**610**	0,1965	3,53	70,27	(7,03)	0,906
	684	0,1557	4,45	66,12	(4,60)	
	7016	0,1417	4,89	64,15	(2,69)	
B	**7019**	0,1506	4,60	66,86	(2,61)	1,000
	7022	0,1138	6,09	62,39	(4,65)	
	7RAGA09	0,2789	2,49	76,58	(1,53)	
C	**7RAGA10**	0,2663	2,60	71,89	(2,44)	0,009
	7RAGA11	0,3437	2,02	78,54	(1,88)	
	218	0,0952	7,28	51,83	(7,74)	
D	**220**	0,0477	14,53	44,03	(9,54)	0,011
	221	0,0370	18,73	36,96	(8,68)	

*Teste t- Student calculado para a eficiência de dissolução dos produtos em relação ao referência (B), para p>0,05

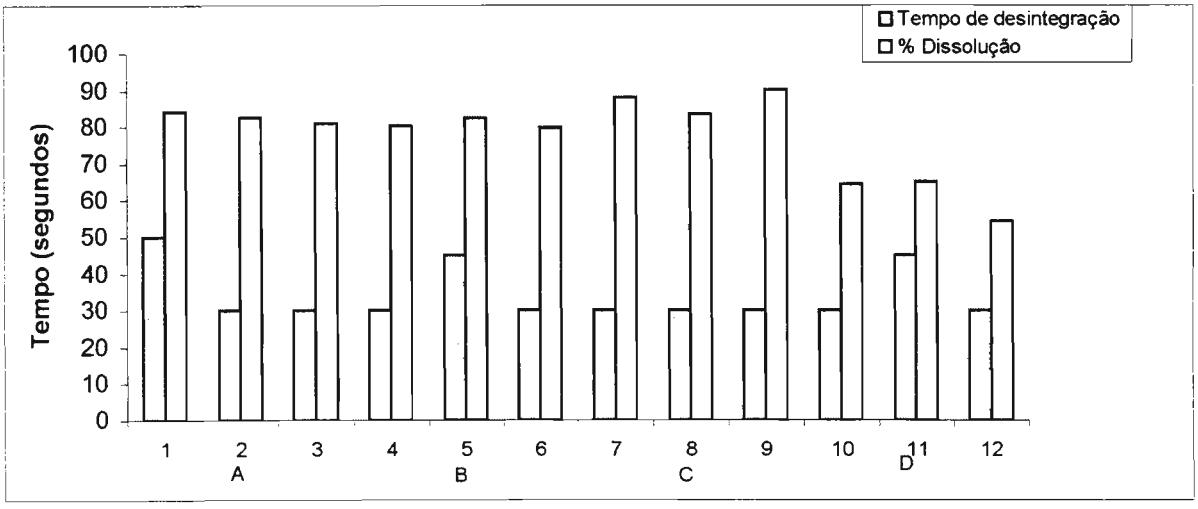

Figura 25: Comparação entre a porcentagem de dissolução e o tempo de desintegração (segundos) obtidos para os produtos A, B, C e D.

5.1.4.9 ESTABILIDADE

Os padrões da curva de calibração em metanol, tampão fosfato pH 8,0 mantiveram-se estáveis por 90 dias à temperatura de geladeira -8°C e temperatura ambiente.

5.2 AVALIAÇÃO *IN VIVO*

5.2.1 DESENVOLVIMENTO DO MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE NIMESULIDA EM PLASMA

O método desenvolvido demonstrou-se adequado à quantificação de nimesulida em amostras de plasma provenientes de ensaios de bioequivalência, apresentado especificidade, recuperação, linearidade, limite de quantificação, precisão, exatidão e estabilidade para fenacetina (padrão interno) e nimesulida, conforme apresentado a seguir.

5.2.2 VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE NIMESULIDA EM PLASMA

5.2.2.1 ESPECIFICIDADE

O método desenvolvido demonstrou-se específico para fenacetina (padrão interno) e nimesulida, que apresentaram boa separação dos componentes do plasma, com tempo de retenção de 4 e 8 minutos, respectivamente.

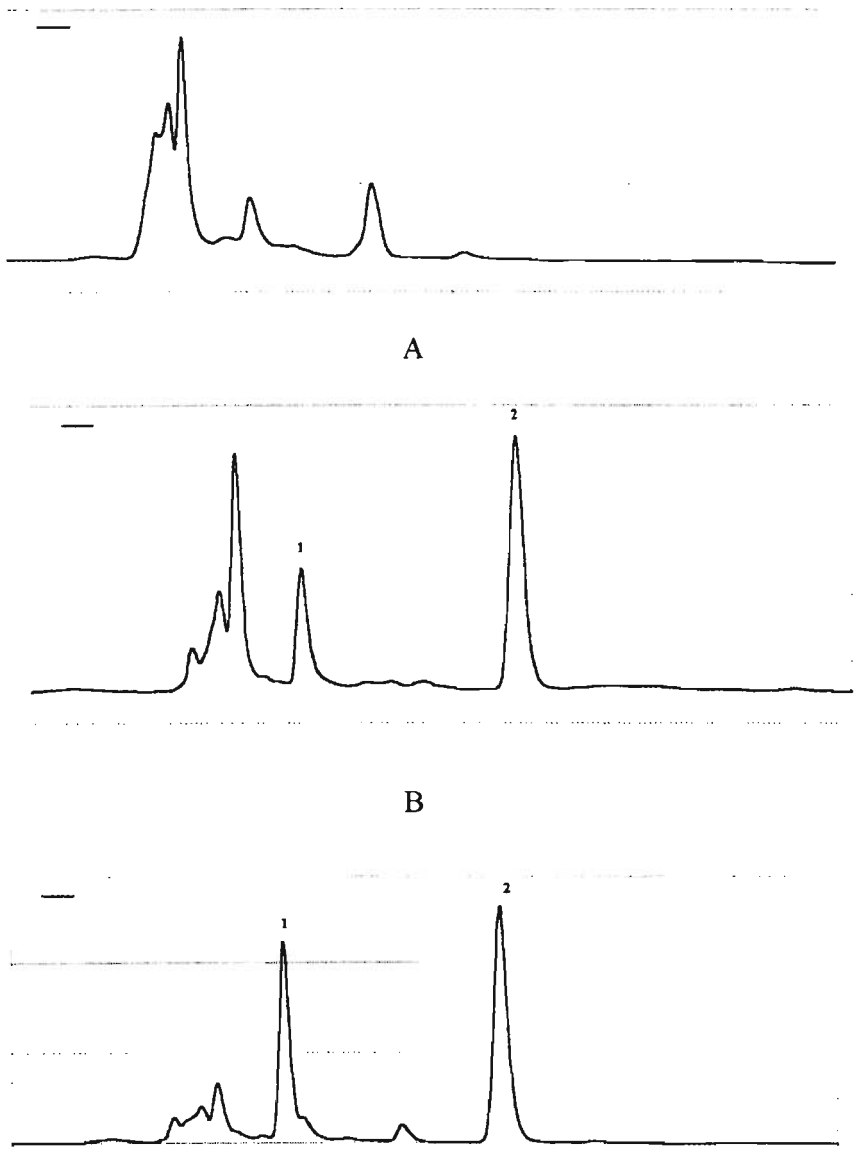

Figura 27: Cromatogramas referentes a amostras de: A: plasma branco obtido de voluntários sadios antes da administração de nimesulida; B: plasma branco adicionado de padrão de nimesulida na concentração de 2 μg/mL; C: plasma obtido de voluntários sadios três horas após administração de 100 mg de nimesulida na forma de comprimido. Pico 1= Padrão interno(3,4 min), Pico 2 = Nimesulida (6,1 min.).

5.2.2.2 RECUPERAÇÃO

A recuperação média da extração foi de 101,02 % (Tabela 59).

Tabela 60: Recuperação da extração do método analítico para quantificação de nimesulida em plasma por cromatografia líquida de alta eficiência. Cada valor representa a média de seis determinações. D.P. = desvio padrão

	Concentração (μg/mL)	Recuperação (%)
CQB	0,4	100,16
CQM	4,0	96,80
CQA	12,0	106,10
	Média	101,02
	D.P	4,70

5.2.2.3 CURVA DE CALIBRAÇÃO

Obteve-se relação linear entre as concentrações de 0,20 e 15,0 μg/mL. A reta de calibração é apresentada na Figura 28 e os parâmetros a ela relativos na Tabela 60.

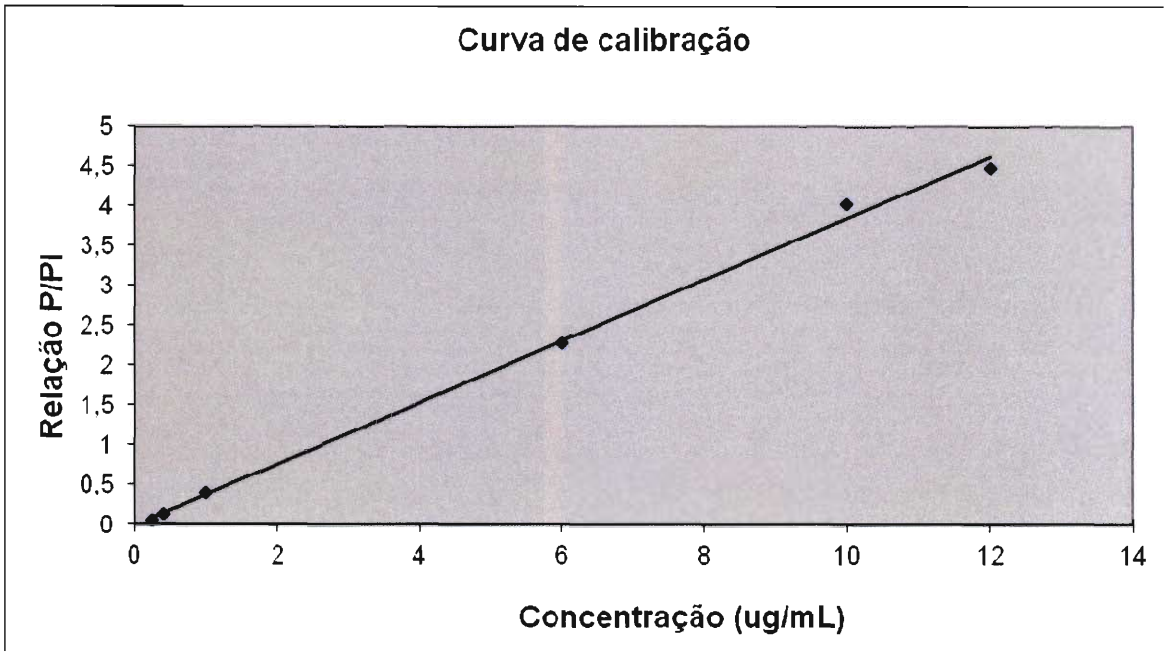

Figura 28: Curva de calibração referente a método analítico para quantificação de nimesulida em plasma por cromatografia líqüida de alta eficiência. Cada ponto representa a média de seis determinações.

Tabela 61: Parâmetros relativos à reta de calibração do método analítico para quantificação de nimesulida em plasma por cromatografia líquida de alta eficiência

Parâmetro	Valor
Coeficiente angular (a)	0,3857
Coeficiente linear (b)	-0,0081
Coeficiente de correlação (r^2)	0,9975
Erro padrão da regressão (s_e)	0,0780

5.2.2.4 LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO

O limite de quantificação do método foi de 0,05 μg/mL

5.2.2.5 PRECISÃO

A precisão intra-ensaio variou entre 3,2 e 9,5 % e a precisão inter-ensaio, entre 11,7 e 14,6 % (Tabela 62)

5.2.2.6 EXATIDÃO

A exatidão intra-ensaio variou entre 105,64 e 117,50 % e a exatidão inter-ensaio, entre 103,42 e 113,23 % (Tabela 62).

Tabela 62: Precisão intra-dia e inter-dias e exatidão referentes a método analítico para quantificação de nimesulida em plasma por cromatografia líquida de alta eficiência. Cada ponto representa a média de cinco determinações

Conc. (µg/mL)	Precisão (%)		Exatidão (%)	
	Intra-dia	Inter-dias	Intra-dia	Inter-dias
0,2	9,5	11,7	117,50	113,23
4,0	3,2	12,6	106,37	104,52
12,0	8,6	14,6	105,64	103,42

5.2.2.7 ESTABILIDADE

Os padrões da curva de calibração, amostras de plasma branco, amostras de plasma de controle de qualidade e amostras de plasma de voluntários que receberam nimesulida mantiveram-se estáveis por 180 dias à temperatura de -20°C e os extratos orgânicos correspondentes foram estáveis por 36 horas à temperatura ambiente, após a reconstituição com fase móvel. As amostras mantiveram-se estáveis quando analisadas após os três ciclos de congelamento e descongelamento

5.2.3 AVALIAÇÃO DA BIOEQUIVALÊNCIA ENTRE OS MEDICAMENTOS TESTE E REFERÊNCIA

A Tabela 63 apresenta as concentrações plasmáticas médias de nimesulida após administração, respectivamente, dos produtos referência (Nisulid® 100 mg, lote 7019 – Asta Medica) e teste (Sintalgim® 100 mg, lote 0533 - Sintofarma) aos voluntários. Os valores individuais estão apresentados no Anexo 2.

Tabela 63: Concentrações plasmáticas médias de nimesulida após administração do produto referência (Nisulid® 100 mg, lote 7019- Asta Medica) e teste (Sintalgim® 100 mg, lote 0533 - Sintofarma) aos voluntários. E.P.M = erro padrão da média

Tempo(h)	Concentração (µg/mL)			
	Nisulid® 100 mg lote 7019		Sintagim® 100 mg lote 0533	
	Média	E.P.M	Média	E.P.M.
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	4,09	0,56	3,70	0,56
1,5	7,18	0,57	5,89	0,65
2,5	8,27,	0,51	7,31	0,49
3	7,85	0,46	7,65	0,45
4	7,08	0,44	7,41	0.45
6	5,12	0,40	5,51	0,39
8	3,70	0,37	4,00	0,37
12	1,99	0,27	1,98	0,29

As curvas médias de decaimento plasmático referentes aos dois produtos estão representadas na Figura 29. As curvas individuais encontram-se no Anexo 2.

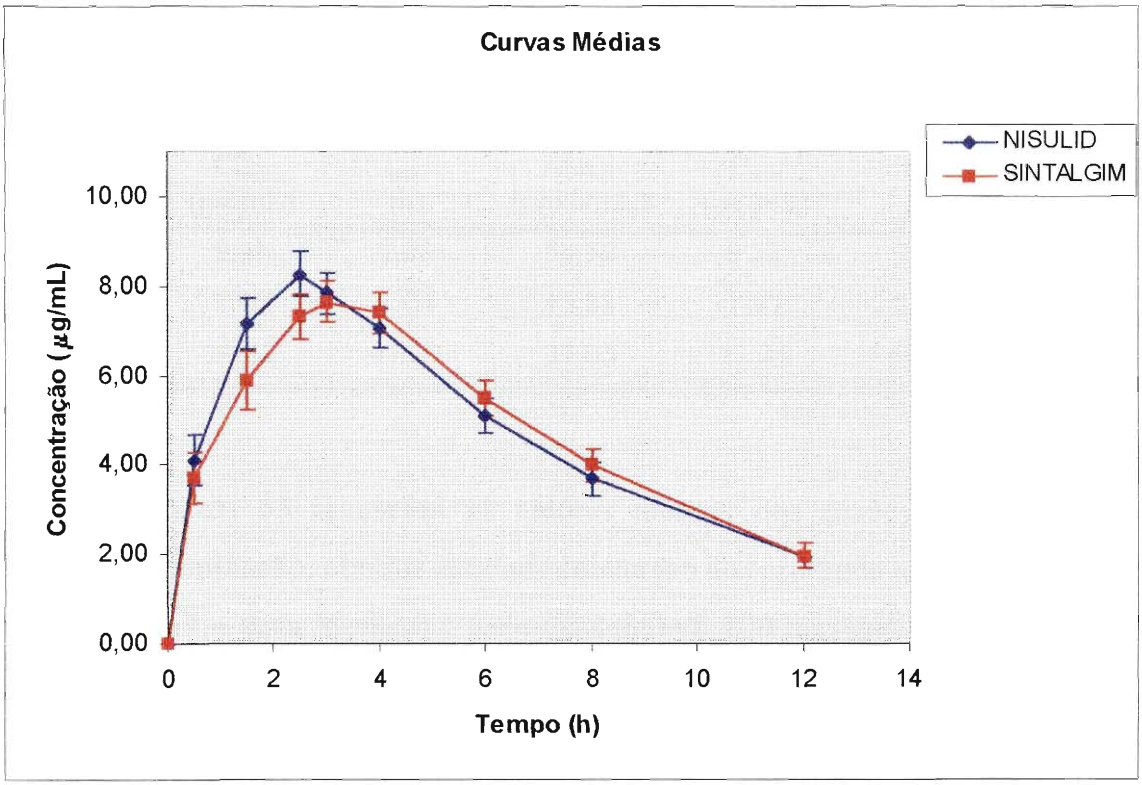

Figura 29: Curvas médias de decaimento plasmático após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg, lote 7019 – Asta Medica) e teste (Sintalgim® 100 mg, lote 0533-Sintofarma) a 24 voluntários sadios. As barras verticais representam o erro padrão da média.

A Tabela 64 apresenta os valores médios dos parâmetros farmacocinéticos C_{max}, t_{max} e AUC_T relativos à absorção, obtidos após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg, lote 7019 – Asta Medica) e teste (Sintalgim® 100 mg, lote 0533 - Sintofarma) aos voluntários sadios. Os valores individuais apresentam-se no Anexo 2.

Tabela 64: Parâmetros farmacocinéticos relativos à absorção após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) a voluntários sadios. D.P. = desvio padrão, C.V. = coeficiente de variação

Voluntário	Nisulid® 100 mg lote 7019			Sintalgim® 100 mg lote 0533		
(24)	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µgxh/mL)	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µgxh/mL)
Média	9,41	2,23	58,52	9,22	2,73	58,98
D.P.	1,96	1,04	15,83	1,97	1,10	16,07
C.V.	20,82	47,27	27,05	21,36	40,29	27,24

A Tabela 65 apresenta os valores médios dos parâmetros farmacocinéticos relativos à eliminação, obtidos após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg, lote 7019 – Asta Medica) e teste (Sintalgim® 100 mg, lote 0533 - Sintofarma) aos voluntários sadios.

Tabela 65: Parâmetros farmacocinéticos relativos à eliminação após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) a voluntários sadios. D.P. = desvio padrão, C.V. = coeficiente de variação

Voluntário	Nisulid® 100 mg lote 7019		Sintalgim® 100 mg lote 0533	
(24)	$t_{(1/2)el}$ (h)	K_{el} (h-1)	$t_{(1/2)el}$ (h)	K_{el} (h-1)
Média	4,10	0,1874	4,24	0,2344
D.P.	1,38	0,06	1,83	0,16
C.V.	33,66	32,07	43,19	69,91

A Tabela 66 apresenta os resultados da aplicação do teste "t" pareado para comparação entre valores obtidos para os parâmetros farmacocinéticos C_{max}, t_{max} e AUC_T obtidos após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg, lote 7019) e teste (Sintalgim® 100 mg, lote 0533) a voluntários sadios.

Tabela 66: Resultados do teste "t" para comparação entre os valores obtidos para os parâmetros farmacocinéticos $C_{máx}$ (concentração plasmática máxima de nimesulida), t_{max} (tempo necessário para atingir C_{max}) e AUC_T (área sob a curva de dacaimento plasmático após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) a voluntários sadios

Parâmetro	Produto		p
	Nisulid® 100 mg lote 7019	Sintalgim® 100 mg lote 0533	
C_{max} (X ± D.P.) (μg/mL)	9,41± 1,96	9,22 ± 1,97	0,323
t_{max} (X ± D.P.) (h)	2,23 ± 1,04	2,73 ± 1,10	0,029
AUC_T (X ± D.P.) (μg/mL h)	58,52 ± 15,83	58,98 ± 16,07	0,744

A Tabela 67 apresenta os resultados da comparação entre valores obtidos para os parâmetros farmacocinéticos C_{max}, t_{max} e AUC_T obtidos após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg, lote 7019) e teste (Sintalgim® 100 mg, lote 0533) a voluntários sadios pelo teste de Wilcoxon.

Tabela 67: Resultados do teste de Wilcoxon para comparação entre os valores obtidos para os parâmetros farmacocinéticos $C_{máx}$ (concentração plasmática máxima de nimesulida), t_{max} (tempo necessário para atingir C_{max}) e AUC_T (área sob a curva de dacaimento plasmático após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) a voluntários sadios

Parâmetro	Produto		p
	Nisulid® 100 mg lote 7019	Sintalgim® 100 mg lote 0533	
C_{max} (X ± D.P.) (μg/mL)	9,41± 1,96	9,22 ± 1,97	0,179
t_{max} (X ± D.P.) (h)	2,23 ± 1,04	2,73 ± 1,10	0,031
AUC_T (X ± D.P.) (μg/mL h)	58,52 ± 15,83	58,98 ± 16,07	0,732

A Tabela 68 estão descritos os resultados da comparação entre valores obtidos para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e AUC_T na escala logarítmica após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg, lote 7019) e teste (Sintalgim® 100 mg, lote 0533) a voluntários sadios utilizando-se o teste "t"pareado.

Tabela 68: Resultados do teste "t" pareado para comparação entre os valores obtidos para os parâmetros farmacocinéticos $C_{máx}$ (concentração plasmática máxima de nimesulida) e AUC_T (área sob a curva de dacaimento plasmático) na escala logarítmica após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) a voluntários sadios

Parâmetro	Produto		p
	Nisulid® 100 mg lote 7019	Sintalgim® 100 mg lote 0533	
lnC_{max} (X ± D.P.)	2,24 ± 0,71	2,22 ± 0,66	0,3230
$lnAUC_T$ (X ± D.P.)	4,07 ± 0,51	4,08 ± 0,43	0,7440

A Tabela 69 apresenta a comparação, pelo teste de Wilcoxon, entre valores obtidos para os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e AUC_T na escala logarítimica após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg, lote 7019) e teste (Sintalgim® 100 mg, lote 0533) a voluntários sadios.

Tabela 69: Resultados do teste de Wilcoxon para comparação entre os valores obtidos para os parâmetros farmacocinéticos $C_{máx}$ (concentração plasmática máxima de nimesulida) e AUC_T (área sob a curva de dacaimento plasmático) na escala logarítmica após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) a voluntários sadios.

Parâmetro	Produto		p
	Nisulid® 100 mg lote 7019	Sintalgim® 100 mg lote 0533	
lnC_{max} (X ± D.P.)	2,24 ± 0,71	2,22 ± 0,66	0,1790
$lnAUC_T$ (X ± D.P.)	4,07 ± 0,51	4,08 ± 0,43	0,7320

A Tabela 70 apresenta os resultados da análise de variância (ANOVA) para avaliação dos efeitos de produto, grupo e período em relação aos parâmetros farmacocinéticos C_{max} e AUC_T obtidos após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg, lote 7019) e teste (Sintalgim® 100 mg, lote 0533) a voluntários sadios.

Tabela 70: Resultados da análise de variância (ANOVA) para avaliação dos efeitos de produto, grupo e período em relação aos parâmetros C_{max} (concentração plasmática máxima de nimesulida) e AUC_T (área sob a curva de decaimento plasmático) obtidos após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) a voluntários sadios

Fonte de Variação	Nível Descritivo (p)	
	C_{max}	AUC_T
Produto	0,984578	0,346390
Grupo	0,296574	0,594292
Período	0,333699	0,744110

Os resultados da análise de variância (ANOVA) para avaliação dos efeitos de produto, grupo e período em relação aos parâmetros farmacocinéticos C_{max} e AUC_T na escala logarítmica obtidos após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) a voluntários sadios são apresentados na Tabela 71.

Tabela 71: Resultados da análise de variância (ANOVA) para avaliação dos efeitos de produto, grupo e período em relação aos parâmetros C_{max} (concentração plasmática máxima de nimesulida) e AUC_T (área sob a curva de decaimento plasmático) em escala logarítmica obtidos após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) a voluntários sadios

Fonte de Variação	Nível Descritivo (p)	
	C_{max}	AUC_T
Produto	0,642151	0,35298
Grupo	0,359014	0,482715
Período	0,248733	0,683181

Os intervalos de confiança 90 % (I.C. 90 %) para as relações entre os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e AUC_T, obtidos após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg – Asta Medica, lote 7019) e teste (Sintalgim® 100 mg - Sintofarma, lote 0533) a voluntários sadios, são apresentados na Tabela 72.

Tabela 72: Intervalos de confiança 90% (I.C. 90 %) para as relações entre os parâmetros C_{max} (concentração plasmática máxima de nimesulida) e AUC_T (área sob a curva "concentração plasmática vs tempo") obtidos após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) a voluntários sadios

I.C. 90 %	
C_{max}	AUC_T
96,73 – 101,44%	99,42 – 105,31%

6 *DISCUSSÃO*

O espectro obtido para solução de nimesulida em metanol corresponde ao descrito por Fallavena & Shapoval (1995). Não foi observada qualquer influência dos solventes empregados nos picos de absorção deste fármaco em 200 e 400 nm. Neste estudo utilizaram-se comprimentos de onda de 294 nm (diluente metanol) e 393 nm (diluentes lauril sulfato de sódio ou tampão fosfato pH 8,0), nos quais se obteve maior sensibilidade.

A faixa ideal de concentrações de trabalho para quantificação de nimesulida, verificada através da curva de Ringbom estende-se de 0,006 mg/mL a 0,038 mg/mL. A reta de calibração demonstra linearidade em concentrações de 0,002 mg/mL a 0,04 mg/mL, podendo-se, portanto, trabalhar nestes limites de concentrações.

A exatidão do método variou entre 100,16% e 102,66%, com média de 100,98%. A precisão foi de 1,43% e 3,19% para as amostras analisadas no mesmo dia e em dias diferentes, respectivamente.

Verificou-se, através da análise dos espectros de absorção de amostras de placebo, que não há interferência com a nimesulida no comprimento de onda utilizado no método (294 nm), comprovando-se a especificidade do mesmo.

As características do método empregado pelo Laboratório Sintofarma e o proposto por Fallavena & Shapoval (1995), mostraram-se apropriadas para quantificação de nimesulida em comprimidos. Os dois métodos são semelhantes e, após validados e adaptados para as condições de trabalho do Laboratório de Farmacotécnica da FCF-USP, obtiveram-se resultados adequados em relação aos

parâmetros: exatidão, precisão, especificidade, limite de detecção, limite de quantificação e linearidade.

O teor de fármaco dos lotes analisados variou entre 94,67% (produto D, lote 220) e 105,25% (Produto C, lote 7RAGA10). Os coeficientes de variação apresentaram valores de 0,30 a 2,58%, sendo que para apenas um lote do produto D o valor encontrado foi igual a 4,83%.

Analisando-se os resultados de variação de peso dos comprimidos (Tabelas 20, 21, 22 e 23) observou-se que os valores de desvio padrão e coeficientes de variação foram relativamente baixos, variando de 0,004 a 0,008% e 0,84 a 1,93%, respectivamente. Tomando como base os critérios recomendados pela Farmacopéia Brasileira (1988) e pela Farmacopéia Americana (United States Pharmacopoeia, 1995), todos os produtos encontram-se dentro dos limites especificados.

Segundo os critérios recomendados pela Farmacopéia Americana (United States Pharmacopoeia, 2000), os resultados dos testes de uniformidade de conteúdo estão dentro dos limites aceitáveis para os produtos analisados com valores individuais que variaram entre 90,42 e 114,99% .

Em relação ao diâmetro e espessura dos comprimidos (Tabelas 20, 21, 22 e 23) não foram registradas maiores variações, o que era esperado, pois estes parâmetros são condicionados pela matriz da máquina de compressão. Entretanto, avaliando-se os resultados de dureza dos comprimidos, observou-se considerável diferença entre os lotes dos produtos testados, que apresentaram coeficientes de variação muito amplos (5,56 a 25,51%). Porém, este fato parece não ter exercido influência sobre a desintegração dos comprimidos. Pode-se observar que para 2 lotes do produto A e 2 lotes do produto B, embora os valores de dureza do produto A fossem quase o dobro do produto B, o tempo de desintegração foi inferior para o

produto A. Isto se deve, provavelmente, às diferenças de formulação em relação aos desagregantes e aos umectantes utilizados (Ferraz, 1997).

Os valores apresentados nas Tabelas 28 a 31 indicam conformidade com as especificações da Farmacopéia Americana (United States Pharmacopoeia, 1995) para a friabilidade dos comprimidos de todos os produtos analisados.

Em relação a desintegração *versus* dissolução verificou-se que para um mesmo fabricante (produto B) o tempo de desintegração foi inversamente proporcional a quantidade de nimesulida dissolvida, o que não foi demonstrado para os outros produtos (Figura 25), sugerindo que não existiu, neste estudo, uma relação entre a desintegração e dissolução.

Como a maioria dos antiinflamatórios, a nimesulida é um fármaco pouco solúvel em água (0,01 mg/ mL). Neste sentido, no desenvolvimento de metodologia para análise da cinética da dissolução de comprimidos contendo este fármaco, várias condições de diferentes meios foram testadas. A condição IV, que utiliza aparato 2 (pá), velocidade de 50 rpm e meio de água com 1,0% de lauril sulfato de sódio e a condição XIV que utiliza aparato 2 (pá), velocidade de 50 rpm e meio tampão fosfato pH 8,0, apresentaram os melhores resultados em relação à dissolução, compatíveis com o tipo de fármaco e forma farmacêutica em análise. A condição XIV foi selecionada pela maior facilidade de manuseio, menor variação nos resultados entre os comprimidos avaliados no mesmo ensaio e maior semelhança entre o meio de dissolução empregado e o meio fisiológico. Skelly *et al.* (1993) sugerem o uso de surfactantes como último recurso, caso os resultados com tampões não se mostrem adequados para a dissolução.

O uso do aparato 2 (pá) e velocidade de 50 rpm é condição preconizada para comprimidos de liberação convencional, pela Farmacopéia Americana (United

States Pharmacopoeia, 1995), no capítulo sobre avaliação *in vivo- in vitro* de formas farmacêuticas.

A partir de construção das curvas de "porcentagem de fármaco dissolvida *versus* tempo" (perfil de dissolução) é possível obter uma série de parâmetros de cinética de dissolução, parâmetros estes utilizados em estudos comparativos de desempenho *in vitro* de formas farmacêuticas sólidas (Ferraz, 1997).

Avaliando-se as curvas de porcentagem de nimesulida dissolvida *versus* tempo observa-se que os produtos A e B apresentaram os perfis mais aproximados, correspondentes às porcentagens de liberação (Tabela 56 e Figura 24). Por outro lado, o produto D demonstrou-se deficiente em relação a esse parâmetro, enquanto que o produto C exibiu um perfil de dissolução superior a todos os produtos.

Os parâmetros k (constante de velocidade de dissolução), $t_{50\%}$ (meia vida de disssolução) e ED (eficiência de dissolução), calculados a partir do perfil de dissolução dos produtos estudados (Tabela 59), refletiram os resultados acima descritos, destacando os produtos A, B e C. A meia-vida de dissolução ($t_{50\%}$) é de grande valia na medida em que corresponde ao tempo necessário para que 50% do fármaco estejam dissolvidos. Assim, para produtos nos quais a liberação do fármaco é mais rápida, os valores de $t_{50\%}$ são relativamente mais baixos. Neste caso, os produtos A e B apresentaram valores próximos (variando entre 2,02 e 6,09 minutos), adequados às formas farmacêuticas de liberação imediata. Já para o produto D, os valores se mostraram elevados, tendo um lote apresentado 18,73 minutos para dissolver 50% do fármaco. Partindo-se dos valores de ED obtidos para cada produto, estas afirmações foram também comprovadas através dos valores encontrados para o teste t Student (Tabela 59).

Um estudo da cinética do processo de dissolução, empregando-se os modelos de zero e primeira ordem, foi efetuado para todos os produtos. Através da linearização das curvas de dissolução, foram obtidos os respectivos coeficientes de correlação (r) e teste F. Observou-se que os modelos mais adequados (que forneceram maiores valores de r e F) foram de primeira ordem para todos os produtos, o que é esperado para formas farmacêuticas sólidas de liberação convencional (Tabela 57).

Segundo Amidon *et al.* (1995), para a classe de fármacos que apresenta as características de baixa solubilidade e alta permeabilidade, a dissolução deve ser um fator bem definido e reprodutível para assegurar a absorção, que, neste caso, é limitada pela velocidade de dissolução do princípio ativo.

Os produtos avaliados no presente estudo podem ser classificados, segundo a "*Food and Drug Administration*" (FDA/USA), como equivalentes farmacêuticos por conterem o mesmo fármaco (mesma natureza química), na mesma dosagem e forma farmacêutica. Neste caso, por serem comercializados no Brasil como similares intercambiáveis, espera-se que sejam equivalentes em termos de eficácia clínica e segurança (Storpirtis, 1999). A realização de estudo *in vivo* mostra-se necessária para conclusões definitivas sobre biodisponibilidade e bioequivalência dos produtos em estudo, e para posterior avaliação de possível correlação entre os parâmetros de dissolução e absorção (Porta, 1999).

Na avaliação biofarmacêutica *in vivo* efetuou-se o estudo de bioequivalência entre duas formulações de dois fabricantes. O produto B foi selecionado como referência para este estudo por ser o produto inovador no Brasil. O produto Nisulid® 100 mg – Asta Medica, lote 7019 e Sintalgim® 100 mg – Sintofarma, lote 0533 apresentaram uma diferença de teor do fármaco de 0,82%, estando de acordo

com os critérios para prova de bioequivalência de medicamentos genéricos definidos pela ANVISA (Brasil, 1999).

A literatura apresenta diversos métodos para quantificação de nimesulida em plasma através de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) (Castoldi *et al.*, 1998; Castoldi,1988b; Nonzioli & Fernandez 1989; Gandini *et al*, 1991; Bernareggi, 1993; Giachetti & Tencone, 1998; Jaworowicz *et al.*, 1999; Khaksa & Udupa, 1999; Chang, *et al.*, 1977; Pandya, *et al.* 1997). São métodos que apresentam alguma desvantagem que dificulta sua aplicação em ensaios de bioequivalência, seja em relação a utilização de padrão interno não disponível comercialmente, procedimentos complexos e demorados de extração, uso de solventes demasiadamente tóxicos. Neste sentido, desenvolveu-se e validou-se, no presente trabalho um método para quantificação de nimesulida em plasma através de CLAE, utilizando fenacetina como padrão interno. O método apresentou boa especificidade, sensibilidade, linearidade, precisão e exatidão, permitindo sua utilização em ensaios de bioequivalência. Em comparação aos outros descritos na literatura, anteriomente citados, o método aqui apresentado mostrou vantagens em relação à sensibilidade ou à maior facilidade nos procedimentos de purificação das amostras. O padrão interno utilizado mostrou-se sensível e reprodutível em concentrações exigidas para o ensaio, apresentando um tempo de retenção adequado para a análise, 3,4 minutos e separar-se do dos interferentes do plasma, apesar da leitura ser realizada em 230 nm, onde um grande número de substâncias são absorvidas.

O limite de quantificação na validação do método foi de 0,05 μg/mL, CV de 9,21%, valor inferior ao das concentrações plasmáticas determinadas nos voluntários.

As curvas médias de decaimento plasmático obtidas para os produtos teste (Sintalgim® 100 mg – Sintofarma, lote 0533) e referência (Nisulid® 100 mg – Asta Medica, lote 7019) foram semelhantes, da mesma forma que as médias dos

parâmetros farmacocinéticos C_{max}, (teste: 9,22 μg/mL; referência: 9,41 μg/mL), t_{max} (teste: 2,73 h; referência: 2,23 h) e AUC_T (teste: 58,98 μgxh/mL; referência: 58,52 μgxh/mL). A análise de variância revelou a ausência de efeitos produto, grupo ou período.

A farmacocinética da nimesulida, como outros antiinflamatórios não esteróides (naproxeno, fenilbutazona), é linear em doses até 100 mg. Devido à alta porcentagem de ligação às proteínas plasmáticas (99%), doses acima de 100 mg provocam saturação das proteínas, o que resulta no aumento do *clearence* total e uma diminuição da concentração plasmática (Bernareggi, 1998).

A avaliação da farmacocinética de nimesulida do estudo aqui descrito foram semelhantes aos apresentados por Bernareggi (1998), demonstrou que, após administração oral de comprimidos de 100 mg, os valores de C_{max} (2,78 a 7,48 μg/mL), AUC_T(21,99 a 70,07 μgxh/mL) e $t_{máx}$ (2,0 a 3,5 h). Gandini (1991) obteve resultados proporcionais após estudo com nimesulida comprimidos de 100 mg ($C_{máx}$ 6,17 μg/mL, AUC_T 50,93 μgxh/mL e $t_{máx}$ 2,50 h).

Valores obtidos para meia-vida de decaimento plasmático (4,10 horas após administração do produto referência e 4,24 horas após a administração do produto teste) foram semelhantes aos relatados por outros autores (Olive, Rey,1993; Ugazio, *et al.*, 1993; Scharli, *et al.* 1990).

Na análise estatística univariada compararam-se os parâmetros farmacocinéticos entre os produtos teste e referência, utilizando os testes t-Student (paramétrico) e Wilcoxon (não paramétrico). Esta análise permitiu verificar que, para os parâmetros $C_{máx}$ e AUC_T, não existiu diferença significativa entre os produtos Nisulid® 100 mg – Asta Medica, lote 7019 e Sintalgim® 100 mg, lote 0533 – Sintofarma. O t_{max} apresentou diferença nos testes estatísticos entre os produtos analisados. Existem controvérsias quanto ao valor do parâmetro t_{max} como

indicador de velocidade de absorção de fármacos (Aiache *et al.*, 1997). O FDA e ANVISA (Brasil, 1999) não determinam que este parâmetro deva ser comparado em um estudo de bioequivalência.

A análise multivariada, obtida através da análise de variância (ANOVA) para avaliação dos efeitos produto, grupo e período, indicou ausência de qualquer um desses efeitos no presente estudo, definindo que não houve diferença significativa entre os dois produtos administrados para os valores dos parâmetros farmacocinéticos C_{max} e AUC_T, entre os dois grupos de indivíduos do ensaio e entre as duas fases do ensaio.

O intervalo de confiança 90% obtido para as razões dos parâmetros farmacocinéticos C_{max} (96,73 - 101,44 %) e AUC_T (99,42 – 105,31 %) entre o produto teste e o medicamento de referência ficou entre 80 e 125 %, caracterizando a bioequivalência entre os mesmos, segundo os critérios estabelecidos pela ANVISA (Brasil, 1999), FDA (United States, 1998) e EMEA (European Agency for Evaluation of Medical products, 1998).

7 CONCLUSÕES

Baseando-se nos resultados obtidos, pode-se concluir que:

➪ Na caracterização física e físico-química dos produtos estudados todos os lotes avaliados apresentaram-se de acordo com as especificações farmacopéicas;

➪ O método desenvolvido pelo Laboratório Sintofarma e o proposto por Fallavena & Schapoval (1995), mostraram-se apropriados para quantificação de nimesulida em comprimidos. Após validados e adaptados para as condições de trabalho do Laboratório de Farmacotécnica da FCF-USP, obtiveram-se resultados adequados para os parâmetros: exatidão, precisão, especificidade, limite de detecção, limite de quantificação e linearidade;

➪ O teor de fármaco dos lotes analisados variou entre 94,67% e 105,25% em relação ao teor declarado no rótulo;

➪ O estudo da cinética de dissolução das amostras testadas indicou que o modelo mais adequado foi o de primeira ordem para todos os produtos analisados;

➪ Baseando-se nos parâmetros da cinética de dissolução (k, $t_{50\%}$ e ED) observou-se que os produtos A e B apresentaram os perfis mais aproximados, correspondentes às porcentagens de liberação. Por outro lado, o produto D demonstrou-se deficiente em relação a esse parâmetro (dissolução inferior a 75% no tempo de 45 minutos), enquanto que o produto C exibiu um perfil de dissolução superior a todos os produtos.

⇒ O produto Sintalgim® 100 mg, lote 0533 – Sintofarma pode ser considerado bioequivalente ao produto Nisulid® 100 mg, lote 7019 – Asta Medica, segundo critérios estabelecidos pela ANVISA (Brasil, 1999), FDA (United States, 1998) e EMEA (European Agency for the Evaluation of Medical Products, 1998);

⇒ O produto Sintalgim® 100 mg, lote 0533 – Sintofarma e Nisulid® 100 mg, lote 7019 – Asta Medica podem ser administrados a pacientes de forma intercambiável, sem prejuízo do efeito terapêutico.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABDOU, H.M. *Dissolution, bioavailability and bioequivalence*. Easton: Mack Printing, 1989. 554p.

2. ABDOU, H.M. *Dissolution* In: Remington's pharmaceutical sciences. 19 ed. Easton: Mack, 1995. 604p.

3. AIACHE, J. M., AIACHE, S., BEYSSAC, E. Los problemas de la evaluación de la biodisponibilidad de los fármacos a partir de nuevos sistemas terapéuticos. In: SIMPOSIO INTERNACIONAL D CIENCIAS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICAS, 3, Santiago, 1997. p.1-8

4. AIACHE, J.M., BEYSSAC, E. Corrélations *in vitro-in vivo*: rêve ou réalité. *S.T.P.Pharma,* Paris, v.6, n.9, p.678-685, 1990.

5. ALESSANDRINI, A., BALLARIN, E., BASTIANON, A., MIGLIAVACCA, C. Confronto di biodisponibilità tra due diverse forme farmaceutiche orali equidosate di nimesulide in voluntari sani. *Clin. Ter.*, Roma, v. 118, p. 177-182, 1986.

6. AMIDON, G.L., LENNERNAS, H. SHAH, V.P., CRISON, J.R. A theroretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailibility. *Pham Res.*, Stuttgart, v.12, n.3, p. 413-420, 1995.

7. ASSOCIATION OF OFFICIAL ANALYTICAL CHEMISTS. Officcial methods of analysis of AOAC. 16 ed. Washington, 1995, v.1, pt 1, p. xviii.

8 ARONSON, H. Correction factor for dissolution profile calculations. *J. Pharm. Sci.* Washington, v. 82, n. 11, p. 1190-1993.

9. BERNAREGGI, A. The pharmacokinetic profile of nimesulide in healthy volunteers. *Drugs*, Auckland, v. 46, n.1, p.64-72, 1993.

10. BERNAREGGI, A. Clinical pharmacokinetics of nimesulide. *Clin. Pharmacokinet.*, Auckland, v.35, n.4, p. 247-274, 1998.

11. BEVILACQUA, M., MAGNI, E. Recent contribution to knowledge of the mechanism of action of nimesulide. *Drugs*, Auckland, v. 46, s. 1, p. 40-47, 1993.

12. BISCARINI, L., PATOIA, L., DEL FAVERO, A., Nimesulide - A new non-steroidal anti-inflammatory agent. *Drugs of Today*, Barcelona,v. 24, n.1, p. 23-27, 1988.

13. BODDY, A.W., SNIKERIS, F.C., KRINGLE, R.O., WEI, G.C.G., OPPERMANN, J.A., MIDHA, K.K. An approach for widening the bioequivalence acceptance limits in the case of highly variable drugs. *Pharm. Res.*, Stuttgart, v.12, n.12, p.1865-1868, 1995.

14 BRASIL. Leis, decretos, etc. Lei nº 9787, de 10 de fev. 1999. *Diário Oficial da União*, Brasília, n. 29, 11 fev. de 1999. Seção 1, p.1-2. [Altera a Lei nº 6360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece

o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências] 1999.

15. BRASIL. Leis, decretos, etc. Resolução n° 10, de 2 de Janeiro 2001. *Diário Oficial da União*, Brasília, 02 Janeiro. 2001. Seção 1. [A Agencia Nacional de Vigilância Sanitária aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos]. 2001.

16. BRESSOLLE, F., BROMET-PETIT, M. AUDRAN, M. Validation of liquid chromatographic and gas chromatographic methods. Applications to pharmacokinetics. *J. Chromatogr. B: Biomed. Appl.*, Amsterdam, v. 686, n.1, p3-10. 1996.

17. BREE, F., NGUYEN, P., URIEN, S., ALBERGRES, E., MACCIOCCHI, A., TILLEMENT, J.P. Nimesulide binding to components within blood. *Drugs*, Auckland, v. 46, n. 1, p. 83-90, 1993.

18. BRISTISH pharmacopoeia. 1993. Her Majesty's Stationary Office, 1988, v. 2, p.733.

19. BRITTAIN, H. Validação de métodos não cromatográficos. *Pharm. Technol.*, New York, v.2, n.3, p.4-10, 1998.

20. CASTOLDI, D., LUMACHI, B., MONZANI, V., NAVA, M. L., SCARICABAROZZI, I. Pharmacokinetics of nimesulide and hidroxynimesulide in healthy subjects. *Pharm. Res.*, Stuttgart, v.20, n.1, p.308, 1988.

21 CONSIGLIERI, V. O., STORPIRTIS, S. Bioequivalência de medicamentos: objetivos, parâmetros farmacocinéticos, delineamento experimental e critérios de avaliação. *Rev. Bras. Cien. Farm.* São Paulo, v.36, n.1, 2000.

22. CASTOLDI, D., MONZANI, V., TOFANETTI, O. Simultaneous determination of nimesulide and hydroxynimesulide in human plasma and urine by high performance liquid chromatography. *J. Chomatogr. Biom. Appl.* Amsterdam, v.69, n. 2, p. 413-418, 1988.

23. CAUSON, R. Validation of chromatographic methods in biomedical analysis: viewpoint and discussion. *J. Chormatogr. B: Biom. Appl.*, Amsterdam, v. 689, n.1, p.175-180, 1997.

24. CHANG, S.F., MILLER, A.M., OBER, R. Determination of an anti-inflammatory methanesulfonanilide in plasma by high speed liquid chromatography. *J. Pharm. Sci.*, Washington v. 66, n. 12, 1977.

25. DAS, S., GUPTA, B.K. Simulation of physiological pH - time profile in "in vitro" dissolution study: relationship between dissolution rate and bioavailability of controlled release dosage from. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v. 14, n.4, p 537 - 544, 1988.

26. DAVIS. R., BROGDEN, R. N. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*, Auckland, v. 48, n. 3, p. 431-453, 1994.

27. DUARTE, J.L.B. Avaliação comparativa da eficácia e tolerabilidade do

nimesulida, diclofenaco e dipirona sódica aplicados aos processos inflamatórios do trato respiratório superior em população pediátrica. *Pediatria moderna*, Rio de Janeiro, v.33, n.4, p.208-212, 1997.

28. EL-YAZIGI, A. Disintegration: dissolution analysis of percent dissolved – time data. *J. Pharm. Sci.* Washington, v.70, n.5, p.535-537, 1981

29. EUROPEAN Agency for the Evaluation of Medical Products. Human medicines Evaluation Unit. Committee for Proprietary Medicinal Products. *Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence.* London: EMEA, 1998. 16p.

30. FACINO, R.M., CARINI, M., ALDINI, G. Antioxidant activity of nimesulide and its main metabolites. *Drugs*, Auckland, v. 46, n.1, p.15-21, 1993.

31. FALLAVENA, P. R. B., SCHAPOVAL, E. E. S. Determinação espectrofotométrica de nimesulida em forma farmacêutica comprimidos. *Rev. Bras. Farm.*, São Paulo, v. 76, n 2, p. 30-32, 1995.

32. FARMACOPÉIA brasileira, 4° ed. São Paulo,: Atheneu , 1988 pt 1

33. FERRAZ, H. G. Avaliação biofarmacêutica *in vitro* e *in vivo* (Bioequivalência) de comprimidos de ampicilina 500 mg comercializados no Brasil. São Paulo, 1997. 135 p. [Tese de doutorado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo].

34. FUSETTI, G., MAGNI, E., ARMANDOLA, M. C. Tolerability of nimesulide. *Drugs*, Auckland, v. 46, s. 1, p. 277-280, 1993.

35. GANDINI, R., MONTALTO, C., CASTOLDI, D. MONZANI, M.V., NAVA, M.L., SCARICABAROZZI, I., VARGIU, G., BARTOSEK, I. First dose steady state pharmacokinetics of nimesulide and its 4-hydroxy metabolite in healthy volunteers. *Il Fármaco*, Pavia, v. 46, p.1071, 1991.

36. GIACHETTI, C., TENCONI, A., Determination of nimesulide and hydroxynimesulide in human plasma by high performance chromatography. *Biomed. Chromatogr.* London,v.12, p50-56, 1998.

37. GIBALDI, M. *Biopharmaceutics clinical pharmacokinetics*. 4 ed. Philadelphia: Lea & Faboger, 1991. 406p.

38. GODBILLON, J., CARDOT, J.M., LECAILLON, J.B., LEFEVRE, G. SIOUFI, A. Bioequivalence assessment: a pharmaceutical industry perspective. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, Geneva, v.21, n.2, p.153-158, 1996.

39. GOULD, A.L. Group sequencial extensions of a standard bioequivalence testing procedure. *J. Pharmacokinet. Bhiopharm.*, New York, v.23, n.1, p.57-86,1995

40. HAYASHI, T., OGURA, T., TAKAGISHI, Y. New evaluation method for *in vitro/in vivo* correlation of enteric-coated multiple unit dosage forms. *Pharm. Res.* Stuttgart, v.2, n.9, p.1333-1337, 1995.

41. JAWOROWICZ D.J. JR., FILIPOWSKI, M.T., BOJE, K.M., Improved high-performance chromatography assay for nimesulide. *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* Amsterdam, v.723, n. 1-2, p293-299, 1999.

42. KHAKSA, G. UDUPA, N., Rapid and sensitive method for determination of nimesulide in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatog. B.*, Amsterdam, v.727, p241-244, 1999.

43. KHAN, K.A. The concept of dissolution efficiency. *J. Pharm. Pharmac.*, v.27, p. 48-49, 1975.

44. LIN, S.Y., KAO, Y.H., CHANG, H.N. Preliminary evaluation of the correlation between *in vitro* release and *in vivo* bioavalability of two aminophyline slow-release tablets. *J. Pharm. Sci.* , Washington, v. 79, n.4, p326-330, 1990.

45. MAGNI, E. The effect of nimesulide on prostanoid formation. *Drugs,* Auckland, v.46, n.1, p. 10-14, 1993.

46. MAGNI, E. Nimesulide an overview. *Drug investigation*, Auckland, v. 3, n. 2, p. 1-3, 1991.

47. MARINI, U., SPOTTI, D. A double-blind comparison of 2 oral dosage regimens and placebo. *Drugs*, Auckland, v. 46, n. 1, p. 249-252, 1993.

48. MARZO, A., BALANT, L.P. Bioequivalence: an updated reappraisal addressed to applications of interchangeable multi-source pharmaceutical products. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, Aulendorf, v. 45, n.2, p.109-115, 1995.

49 NATION, R.L., SANSOM, L.N. Bioequivalence requirements for generic products. *Pharmacol. Ther.*, Oxford, v.62, n.1/2, p.41-55, 1994.

50. NONZIOLI, G.L., FERNANDEZ, C. High performance liquid chromatographic method for the determination of nimesulide and its impurities. *J. High Resol. Chromat.*, Heidelberg, v.12 p 413-416, 1989.

51. OLIVE, G. REY,E. Effect of age and disease on the pharmacokinetics of nimesulide. *Drugs*, Auckland, v. 46, n.1, p.73-78, 1993

52. OLIVEIRA, A.G., PETROVICK, P.R., BUENO, J.H.F., OLIVEIRA, M.V.S.G. Correlação entre características de biodisponibilidade e dissolução *in vitro* da cefalexina monohidratada em suspensão oleosa. *Rev. Cien. Farm.*, São Paulo, v.11, p.117-124, 1989.

53. PANDYA, K.K., SATIA, M.C., MODI, I.A., MODI, R.I., CHAKRAVARTHY, B.K., GANDHI, T.P. High performance thin-layer chromatography for the determination of nimesulide in human plasma, and its use in pharmacokinetic studies. *J. Pharm. Pharmacol.*, London, v. 49, p. 773-776, 1997.

54. PIEL, G., PIROTTE, B., DELNEUVILLE, I., NEVEN, P., LLABRES, G. DELARGE, J., DELATTRE, L. Study of influence of both cyclodextrins and l-lysine on aqueous solubility of nimesulide; isolation and characterization of nimesulide-L-lysine-cyclodextrin complexes. *J. Pharm. Sci.*, Washington, v.86, n. 4, p. 475-480, 1997

55 PORTA, V. Avaliação da bioequivalência de formulações do mercado nacional contendo fluconazol. São Paulo, 1999. 129p. [Tese de doutorado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo].

56. RABASSEDA, X. Nimesulide:A selective cyclooxygenase 2- inhibitor antinflammatory drug. *Drugs of Today*, Barcelona, v. 32, s. D, p. 1-23, 1996.

57. RABASSEDA, X. Safety profile of nimesulide: Ten years of clinical experience. *Drugs of today*, Barcelona, v. 33, n. 1, p. 41-50, 1997.

58. RODRIGUEZ, L.C., CAMPAÑA, A.M., LINARS, C.J., CEBA, M.R., Estimation of performance characteristics of an analytical method using the data set of the calibration experiment. *Analytical Letters*, New York, v.26, n.6, p.1243-1258, 1993.

59. RITSCHEL, W.A. handbook of basic pharmacokinetics. 4 ed., Hamilton: *Drug Intelligence*, Cincinnati, 1992. 588p.

60 SCHÄRLI, A.F., BRÜLHART, K., MONTI, T. Pharmacokinetics and therapeutic study with nimesulide suppositories in children with post-operative pain and inflammation. *J. Int. Med. Res.*, Northampton, v.18, p.315-321, 1990

61. SHAH, V.P., KONECNY, J.J., EVERETT, R.L., McCULLOUGH, B., NOORIZADEH, A.C., SKELLY, J.P. *In vitro* dissolution profile of water-insoluble drug dosage forms in the presence of surfactants. *Pharm. Res.* New York, v.6, n.7, p.612-618, 1989.

62. SHAH, V.P., NOORY, A., McCOULLOUGH, B., CLARK, S., EVERETT, R., NAVIASKY, H., SRINIVASAN, B.N., FORTMAN, D., SKELLY, J. *In vitro* dissolution of sparingly water-soluble drug dosage forms. *Int. J. Pharm.* Amsterdam, v.125, n.1, p.99-106, 1995.

63. SHARGEL, L., YU, A.B.C. *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics* 4 ed., Stamford: Appleton & Lange, 1999, 768 p.

64. SHARGEL, L., YU, A.B.C. *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics* 3 ed., Connecticut, Prentice - Hall, 1993, 625 p.

65 SHULTZ, H.U., STEINIJANS, V.W. Striving for standards in bioequivalence assessment: a review. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, Munich, v.29, 8, p.293-298, 1991.

66. SKELLY, J.P., VAN BUSKIRK, G.A., SAVELLO, D.R., AMIDON, G.L., ARBIT, H.M., DIGHE, S., FAWZI, M.B., GONZALEZ, M.A., MALICK, A.W., MALINOWSKI, H., NEDICH, R., PECK, G.E. PEARCE, D.M., SHA, V., SHANGRAW, R.F., SCHWARTZ, J.B., TRUELOVE, J. Scaleup of immediate release oral solid dosage forms. *Pharma. Res.*, Stuttgart, v.10, n.2, p.313-6, 1993.

67. SKELLY, J.P., AMIDON, G.L., BARR, W.H., BENET, L.Z., CARTER,J.E., ROBINSON, J.R., SHAH, V.P., YACOBI, A. Report of the workshop on: *in vitro* and *in vivo* testing and correlation for oral controlled / modified release dosage forms. *Int. J. Pharm.* Amsterdam, v. 63, n.2, p.83-93, 1990.

68. SKOUG, J. W., HALSTEAD, G.W., THEIS, D.L., FREEMAN, J.E., FAGAM, D.T., ROHRS, B.R. Strategy for the development and validation of dissolution tests for solid oral dosage forms. *Pharm. Techn.*, Duluth, v. 20, n. 5, p. 58-72, 1996.

69. STEINIJANS, V.W., SCHULTZ, H.U. Bioequivalence assessement: methods and applications. Preface. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, v. 30, n.1 (suppl.), p.4, 1992.

70. STEINIJANS. V.W., SAUTER, R. JONKMAN, JH.G., SCHULZ, H.U., STRICKER, H., BLUME, H. Bioequivalence studies: single vs multiple dose. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, Munich, v.27, n.5, p.261-266, 1989.

71. STORPIRTIS, S. Fundamentos científicos e conceitos utilizados em farmacocinética, biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos. 7p [trabalho apresentado no Simpósio: Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos. São Paulo, USP e SINDUSFARM], 1994.

72. STORPIRTIS, S., CONSIGLIERI, V. O. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos: aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. *Rev. Farm. Bioquim.Univ. S.Paulo*, São Paulo, v. 31, n.2, p.63-70, 1995.

73. STORPIRTIS, S., OLIVEIRA, P.G., RODRÍGUEZ, D. MARANHO, D. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. *Rev. Bras. Ciênc.Farm.*, São Paulo, v. 35, n.1, p. 1-16, 1999.

74. STORPIRTIS, S. Biofarmacotécnica: fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambialidade de medicamentos genéricos. São Paulo, 1999. 78p.

75. TOGNELLA, S. Nimesulide. New Clinical opportunities. *Drugs*, Auckland, v. 46, s. 1, p. 275-276, 1993.

76. UGAZIO, A.G., GUARNACCIA, S., BERARDI, M., RENZETTI, I., Clinical and pharmacokinetic study of nimesulide in children. *Drugs*, Auckland, v.46, n.1, p.215-218, 1993.

77. UNITED States Pharmacopoeia 23ª ed., Rockville: United Pharmacopeial Convention, 1995.

78. UNITED STATES. National Archives and Records Service. Office of the Federal Register. Code of Federal Regulations. Title 21: Food and Drug Administration. Part 320. *Biodisponibility and bioequivalence requirements.* 1998. p191-205.

79. UNITED STATES. National Archives and Records Service. Office of the Federal Register. Code of Federal Regulations. Title 21: Food and Drug Administration. Part 320. *Guidance for industry.* 2000. p191-205.

80. UNITED States Pharmacopoeia 24ª ed., Rockville: United Pharmacopeial Convention, 2000.

81. UNITED STATES. National Archives and records service. Office of the federal Register. Code of Federal Regulations. Title 21: Food and drug Administration. Part 320. *Bioavailability and bioequivalence requirements.* 1998. p. 191-205.

82. VANE, J.R., BOTTING, R.M. New insights into the mode of acute of anti-

inflammatory drugs. *Inflamm. Res.* V. 44, p.1-10, 1995.

83. VERNENGO, M. Elementos tecnicos de una politica de medicamentos genericos. Geneve: OPS, OMS, 1993. 47p.

84. VIGDAHL, R.L., TUKEY, R.H. Mechanism of action of novel anti-inflammatory drugs diflumidone and R-805. *Biochem. Pharmacol.*, Oxford, v. 26, p.307-311, 1977.

85. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparation. 34 Report. Geneva: 1996. 44p.

86. YACOBI, A., ZLOTNICK, S., COLAIZZI, J.L., MOROS, D. MASSON, e., ABOLFATHI, Z., LEBEL, M. MEHTA, R., GOLANDER, Y., LEVITT, B. A multiple-dose safety and bioequivalence study of a narrow therapeutic index drug. A case for carbamazepine. *Clin. Pharmacl. Ther.*, St. Louis, v.65, n.4, p.389-394, 1999.

RESUMO

A nimesulida, é um fármaco sintético, pouco solúvel em água (0,01 mg/mL), classificado como antiinflamatório não esteróide, com atividade analgésica e antipirética. No Brasil são comercializadas várias especialidades farmacêuticas orais, contendo nimesulida, na dosagem de 100 e 200 mg. Em termos de saúde pública tais produtos, prescritos pelo médico como similares intercambiáveis, deveriam apresentar, a mesma eficácia clínica, sendo a bioequivalência um requisito fundamental. Um estudo em que se verifique a qualidade biofarmacotécnica de uma amostragem destes produtos torna-se bastante útil para que se possa avaliar a situação atual. Pretendeu-se neste trabalho, realizar avaliação biofarmacotécnica *in vitro* (cinética da dissolução) e *in vivo* (bioequivalência) de formulações do mercado nacional contendo nimesulida, analisando a presença ou não de bioequivalência: Nisulid® 100 mg – (Laboratórios Asta Medica) considerado produto referência (R) e Sintalgim® 100 mg – (Laboratórios Sintofarma) considerado produto teste (T). Inicialmente desenvolveu-se método para análise da cinética de dissolução, pois não existe método de dissolução nos compêndios oficiais para comprimidos contendo nimesulida. Após padronização do método, avaliou-se a cinética de dissolução de três lotes R e três T de comprimidos de nimesulida através dos parâmetros k_s (constante de velocidade de dissolução) e $t_{50\%}$ (tempo necessário para dissolução 50% do fármaco presente na forma farmacêutica), oriundos dos perfis de dissolução. Obteve-se valores de k_s de 0,1417 min^{-1}; 0,1506 min^{-1} e 0,1138 min^{-1} para os três lotes de R e 0,2540 min^{-1}, 0,1965 min^{-1}, 0,1557 min^{-1} para os três lotes de T, e $t_{50\%}$ entre 4,6 a 6,09 min para R e 2,73 a 4,45 min para T. O ensaio de bioequivalência foi do tipo quantitativo, direto, cruzado com distribuição aleatória, com coletas de amostras de sangue até doze horas após administração dos produtos R e T a vinte e quatro voluntários. Validou-se método por cromatografia líquida de alta eficiência para quantificação das amostras de plasma contendo nimesulida, avaliando-se exatidão, precisão, recuperação, especificidade e linearidade. Utilizou-se fenacetina como padrão interno que mostrou-se sensível e reprodutível nas concentrações exigidas

para o método, e detecção em ultravioleta a 230 nm, após extração com solvente orgânico. A bioequivalência foi determinada pela comparação dos parâmetros farmacocinéticos C_{max} (concentração plasmática máxima) t_{max} (tempo necessário para C_{max}) e AUC_T (área sob a curva de decaimento plasmático) obtidos para R e T. Os resultados foram submetidos a análise estatística conforme recomendado pelo FDA-USA, determinando-se os intervalos de confiança 90% (I.C. 90%) para as relações entre C_{max} e AUC_T para R e T. Os valores médios destes parâmetros foram para R e T, respectivamente, 9,22 μg/mL e 9,41 μg/mL; 58,98 μgxh/mL e 58,52 μgxh/mL. Os I.C. 90% para C_{max} e AUC_T foram, respectivamente 96,73 a 101,44 % e 99,42 a 105,31%. Conclui-se que R e T são bioequivalentes, podendo ser administrados de forma intercambiável, sem prejuízo do efeito terapêutico.

ABSTRACT

The nimesulide (4-nitro-2-phenoxymethanosulphonanilide) is a non acidic nonsteroidal antinflammatory drug (NSAID). It is a sparingly water-soluble drug and exerts its pharmacological activity through various mechanisms of action. In Brazil are marked several oral pharmaceutical forms, with nimesulide dosage of 100 and 200 mg. The products should be, considered as an pharmaceutical alternative to other NSAIDs must be the same clinical efficacy and has confirmed the fundamental requirement, the bioequivalence. A study to establish the biopharmaceutical quality of the some batches of this products became interesting and useful to evaluate the actual situation. The present study was was designed to perform *in vitro* (dissolution kinetics) and *in vivo* (bioequivalence) biopharmaceutical evaluation of two commercial products available in Brazil: Nisulid® (Asta Medica) as the reference product (R) and Sintalgim® (Sintofarma) as the test product (T). There is no official method for nimesulide dosage form so initially a method was development and standardized for evaluation of dissolution kinetics of nimesulide tablets. Dissolution kinetics for samples from three batches of R an three of T was analysed through k_s (dissolution rate constant) and $t_{50\%}$ (time for dissolution of 50% of the drug in the dosage form), obtained from dissolution profiles. Results showed k_s values of 0,1417 min^{-1}; 0,1506 min^{-1} and 0,1138 min^{-1} for the three tested batches of R and 0,2540 min^{-1}, 0,1965 min^{-1}, 0,1557 min^{-1} for three batches of T, and $t_{50\%}$ values between 4,6 and 6,09 min for R and 2,73 and 4,45 min para T. Bioequivalence assay was crossover and randomized. Blood samples were collected throughout a twelve hours period of administration of R and T to twenty four fasting volunteers. A simple, accurate, precise and sensitive high-performance liquid chromatographic (HPLC) method with internal standard which demonstrate sensitive and reproducible to, and ultraviolet detection at 230 nm, was developed and validated for quantification of nimesulide in plasma samples after liquid-liquid extraction. Bioequivalence was assessed through pharmacokinetic parameters C_{max} (peak plasma concentration), t_{max} (time to reach C_{max}) and AUC_T (area under the plasma

concentration vs time curve) for R and T. Results were submitted to statistical analysis according to the FDA-USA and 90% confidence intervals (90% C.I.) were calculated for R and T C_{max} ratios and T and R AUC_T ratios. Average C_{max} and AUC_T values for R and T were, respectively: 9,22 μg/mL and 9,41 μg/mL; 58,98 μgxh/mL and 58,52 μgxh/mL. 90% C.I. for C_{max} and AUC_T were respectively 96,73 - 101,44 % and 99,42 - 105,31%. Results show the R and T are bioequivalence and can be administered in an interchangeable way, without any prejudice of therapeutic effect.

ANEXO 1

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

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

1. Identificação do voluntário

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

2. Informações sobre a pesquisa

Título: Avaliação da bioequivalência de formulações contendo nimesulida

Pesquisadores envolvidos: Ms. Clarice Madalena Bueno Rolim e Prof[a] Dr[a] Sílvia Storpirtis

Avaliação de risco: risco mínimo

3. Informações ao voluntário

Justificativa e objetivos da pesquisa (esclarecer o voluntário sobre a finalidade da pesquisa): Este estudo pretende comparar duas formulações de nimesulida em comprimidos, produzidos por duas indústrias diferentes. A nimesulida é um fármaco antiinflamatório, com atividade analgésica e antipirética. A comparação vai verificar se esses produtos agem da mesma forma no organismo e se podem ser substituídos entre si.

Procedimentos (esclarecer o voluntário sobre os procedimentos a que será submetido): Para ser incluído no estudo, você será submetido a exames clínicos e laboratoriais. No dia do estudo você deverá vir em jejum de 12 horas e tomará um dos produtos com água. Para avaliar a absorção do fármaco pelo organismo serão realizadas coletas de sangue nos seguintes tempos: 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8 e 12 horas após a administração do medicamento. Além disso, o jejum deverá ser mantido até cinco horas depois de tomar o medicamento. Este procedimento será repetido com outro produto uma vez, com intervalo de dois a três dias. Para evitar que sua veia seja puncionada muitas vezes, será colocado um sistema apropriado para a retirada de sangue.

Ocorrência de efeitos indesejáveis (esclarecer os voluntários sobre possíveis efeitos indesejáveis associados ao ensaio): O nimesulida é um fármaco utilizado mundialmente. Os países da Europa estão entre os países que aprovaram sua utilização como antiinflamatório. Também no Brasil sua utilização é permitida pelo Ministério da Saúde. Este fármaco é, geralmente, bem tolerado. Entretanto algumas reações adversas são citadas na literatura, tais como: dispepsia, náuseas, dor abdominal, diarréia, vômitos, cefaléia, sonolência, tonturas e algumas reações dermatológicas como prurido. Entretanto, tais reações são observadas em pacientes que recebem tratamento em doses múltiplas de nimesulida. Nas condições em que será realizado o presente estudo (administração de dose única de 100 mg de nimesulida) é improvável o aparecimento de algum desses efeitos. Durante a coleta de sangue, algumas pessoas podem sentir fraqueza e até mesmo desmaiar por causa da picada. Também podem surgir hematomas e dor no local da picada. Entretanto, esses efeitos são passageiros e não são graves. A coleta de amostras será acompanhada por um médico que poderá atendê-lo no caso de alguma eventualidade, além de esclarecer qualquer dúvida.

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

Forma de acompanhamento e assistência: O ensaio será acompanhado por profissional médico capacitado a prestar assistência em caso de necessidade.

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

Ressarcimento de despesas: Cada voluntário receberá R$ 250,00 como forma de ressarcimento das despesas decorrentes de sua participação na pesquisa.

Indenização: A ocorrência de eventuais danos associados à pesquisa será devidamente indenizada por meio de seguro individual contratado para os voluntários, que prevê indenização de R$ 100.000,00 em caso de morte e R$ 50.000,00 em caso de invalidez total ou parcial.

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

4. Consentimento pós-informação

Após ter sido devidamente informado sobre a justificativa e objetivos da pesquisa e os procedimentos a que serei submetido, e receber a garantia de ser esclarecido sobre qualquer dúvida e de ter a liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento, consinto, de livre e espontânea vontade, em participar da pesquisa **"Avaliação da bioequivalência de formulações contendo nimesulida"**.

Voluntário **Pesquisador**

Testemunha 1 **Testemunha 2**

ANEXO 2

Tabela A2.1: Concentrações plasmáticas de nimesulida após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg – Asta Medica, lote 7019) e teste (Sintalgim® 100 mg – Sintofarma, lote 0533) ao voluntário 2

Produto	Concentração (μg/mL)								
	0 h	0,5 h	1,5 h	2,5 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h
Nisulid®	0,00	2,81	8,21	10,01	8,76	6,57	4,16	3,05	0,98
Sintalgim®	0,00	0,52	4,55	7,75	8,76	8,40	5,44	3,85	2,00

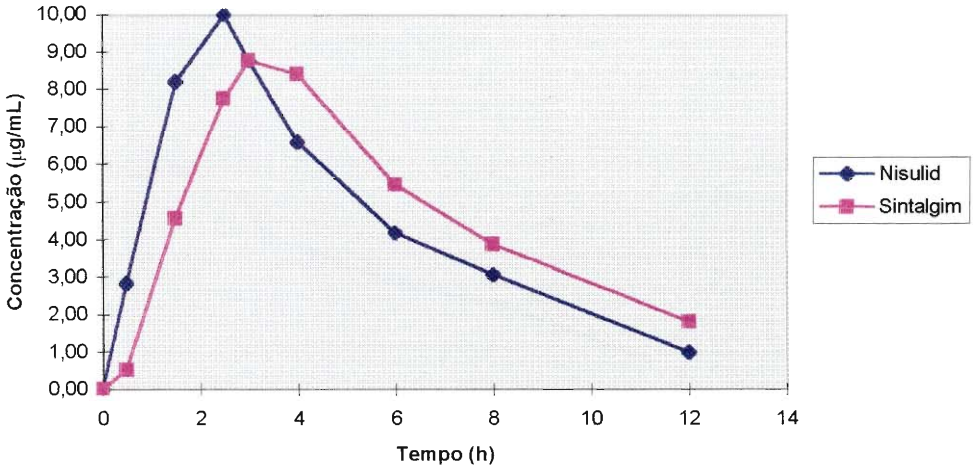

Figura A2.1: Curvas médias "concentração plasmática vs tempo" após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 2.

Tabela A2.2: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência ((Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 2

Produto	Concentração (μg/mL)				
	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (μgxh/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Nisulid®	10,01	2,50	54,01	2,94	0,2357
Sintalgim®	8,76	3,00	67,64	3,90	0,1913

Tabela A2.3: Concentrações plasmáticas de nimesulida após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg – Asta Medica, lote 7019) e teste (Sintalgim® 100 mg – Sintofarma, lote 0533) ao voluntário 3

Produto	Concentração (μg/mL)								
	0 h	0,5 h	1,5 h	2,5 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h
Nisulid®	0,00	0,00	6,33	5,58	5,13	4,05	3,66	2,78	2,32
Sintalgim®	0,00	0,00	5,88	5,61	5,09	4,54	4,32	3,94	2,99

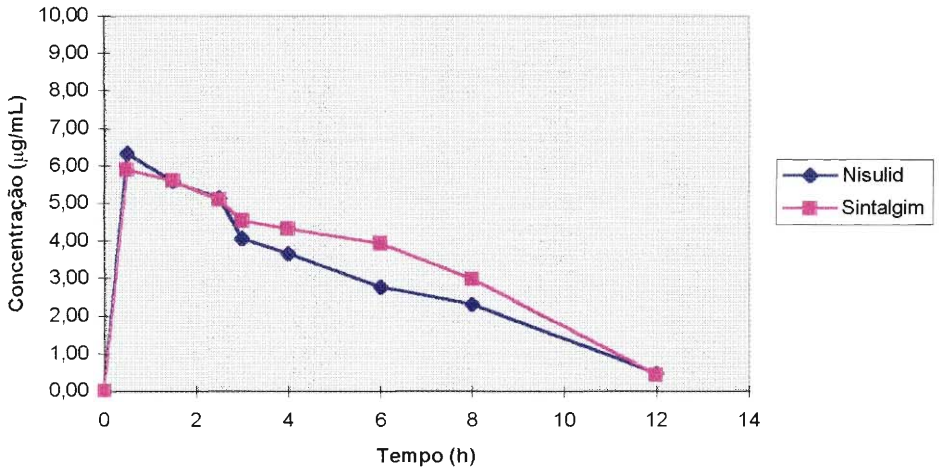

Figura A2.2: Curvas médias "concentração plasmática vs tempo" após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 3.

Tabela A2.4: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência ((Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 3

Produto	Concentração (μg/mL)				
	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (μgxh/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Nisulid®	0,00	5,88	5,61	5,09	0,2558
Sintalgim®	5,88	0,50	43,03	2,37	0,2916

Tabela A2.5: Concentrações plasmáticas de nimesulida após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg – Asta Medica, lote 7019) e teste (Sintalgim® 100 mg – Sintofarma, lote 0533) ao voluntário 4

Produto	Concentração (µg/mL)								
	0 h	0,5 h	1,5 h	2,5 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h
Nisulid®	0,00	2,24	4,48	3,79	3,39	3,08	2,90	2,09	0,85
Sintalgim®	0,00	2,50	4,02	4,28	4,92	3,92	3,62	2,82	1,22

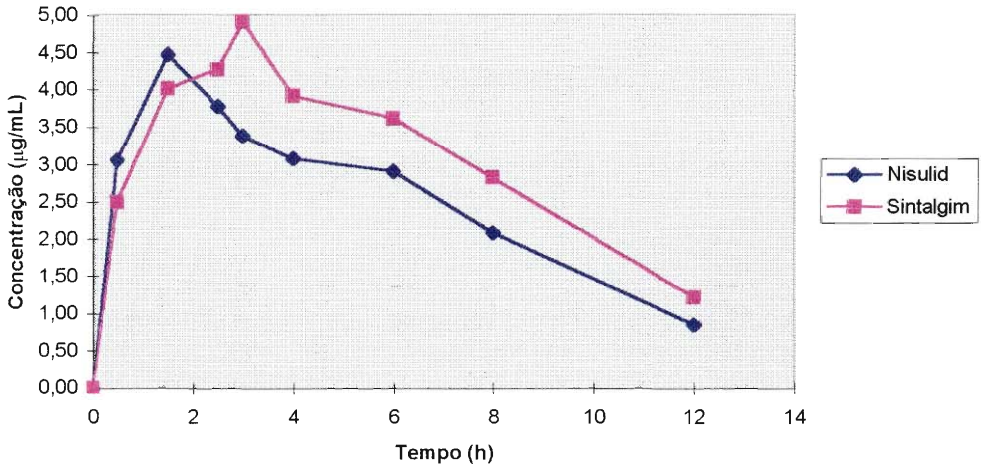

Figura A2.3: Curvas médias "concentração plasmática vs tempo" após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 4.

Tabela A2.6: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência ((Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 4

Produto	Concentração (µg/mL)				
	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T(µgxh/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Nisulid®	4,48	1,50	30,79	3,35	0,2070
Sintalgim®	4,92	3,00	37,15	3,75	0,1848

Tabela A2.7: Concentrações plasmáticas de nimesulida após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg – Asta Medica, lote 7019) e teste (Sintalgim® 100 mg – Sintofarma, lote 0533) ao voluntário 5

Produto	Concentração (μg/mL)								
	0 h	0,5 h	1,5 h	2,5 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h
Nisulid®	0,00	2,33	9,01	9,49	8,01	7,54	5,84	3,96	2,42
Sintalgim®	0,00	1,78	3,16	6,23	6,23	8,78	6,70	5,59	3,61

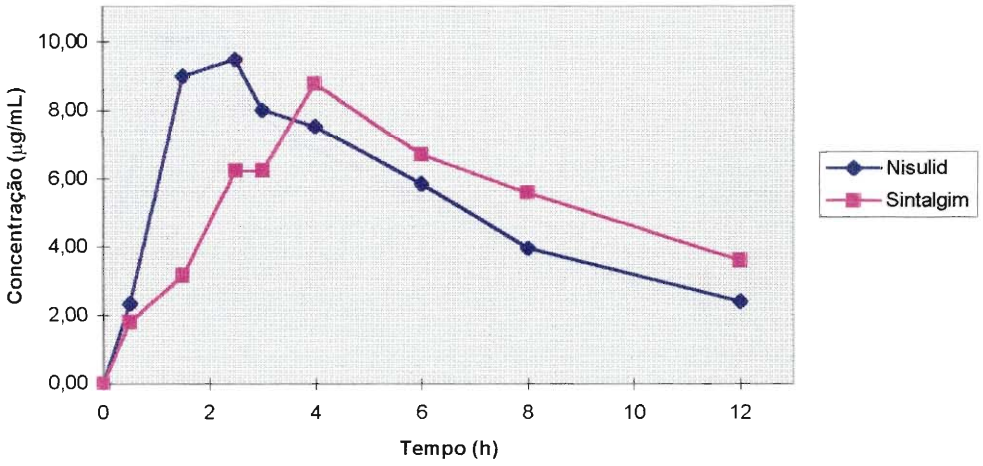

Figura A2.4: Curvas médias "concentração plasmática vs tempo" após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 5.

Tabela A2.8: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência ((Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 5

Produto	Concentração (μg/mL)				
	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (μgxh/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Nisulid®	9,49	2,50	64,10	4,80	0,1445
Sintalgim®	8,78	4,00	64,89	7,52	0,1095

Tabela A2.9: Concentrações plasmáticas de nimesulida após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg – Asta Medica, lote 7019) e teste (Sintalgim® 100 mg – Sintofarma, lote 0533) ao voluntário 6

Produto	Concentração (µg/mL)								
	0 h	0,5 h	1,5 h	2,5 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h
Nisulid®	0,00	5,06	9,97	10,23	8,09	7,00	5,68	4,23	2,23
Sintalgim®	0,00	3,90	4,23	6,26	10,09	7,78	5,34	5,01	3,00

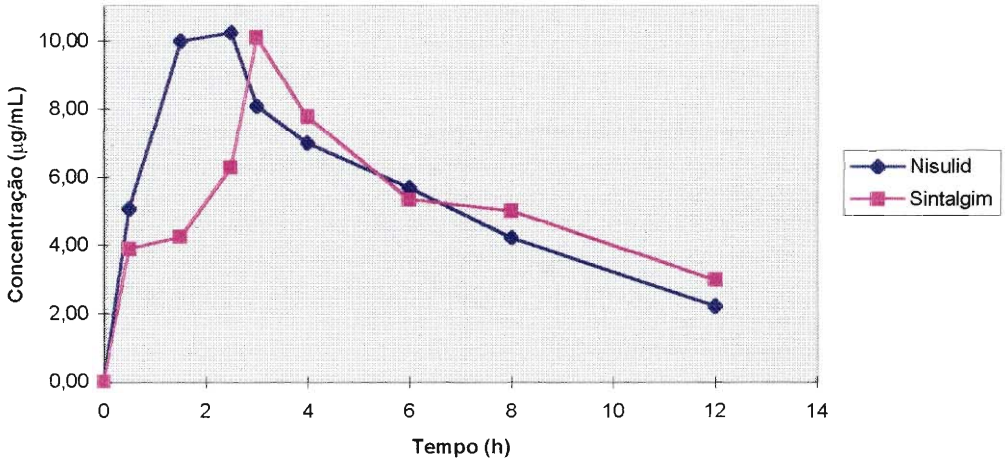

Figura A2.5: Curvas médias "concentração plasmática vs tempo" após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 6.

Tabela A2.10: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência ((Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 6

Produto	Concentração (µg/mL)				
	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µgxh/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Nisulid®	10,23	2,50	66,97	4,77	0,1453
Sintalgim®	10,09	3,00	63,28	6,14	0,1128

Tabela A2.11: Concentrações plasmáticas de nimesulida após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg – Asta Medica, lote 7019) e teste (Sintalgim® 100 mg – Sintofarma, lote 0533) ao voluntário 7

Produto	Concentração (µg/mL)								
	0 h	0,5 h	1,5 h	2,5 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h
Nisulid®	0,00	2,93	9,65	10,91	10,49	6,57	2,97	1,36	0,92
Sintalgim®	0,00	1,59	3,42	4,71	6,62	9,90	6,17	3,39	0,86

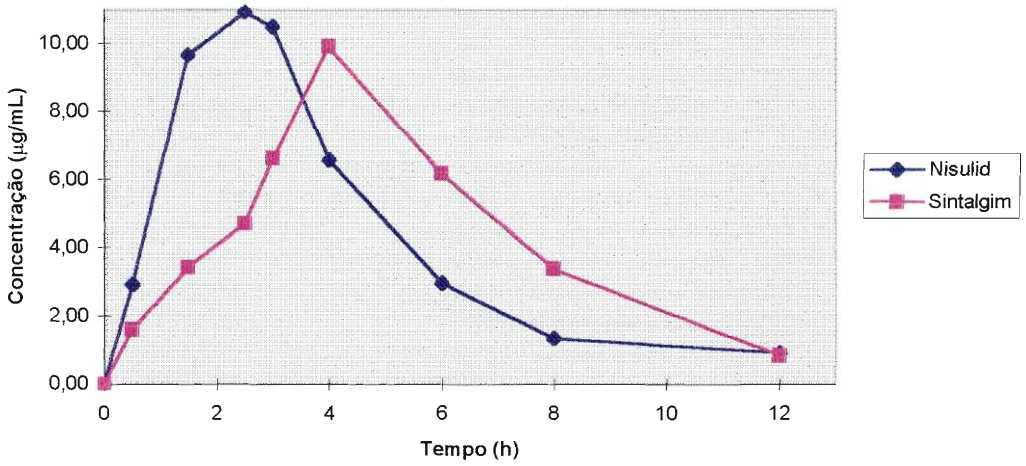

Figura A2.6: Curvas médias "concentração plasmática vs tempo" após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 7.

Tabela A2.12: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência ((Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 7

Produto	Concentração (µg/mL)				
	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µgxh/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Nisulid®	10,91	2,50	49,85	3,84	0,1803
Sintalgim®	9,90	4,00	52,58	2,09	0,3315

Tabela A2.13: Concentrações plasmáticas de nimesulida após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg – Asta Medica, lote 7019) e teste (Sintalgim® 100 mg – Sintofarma, lote 0533) ao voluntário 8

Produto	Concentração (µg/mL)								
	0 h	0,5 h	1,5 h	2,5 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h
Nisulid®	0,00	7,56	4,41	3,89	3,33	2,87	1,47	1,16	0,99
Sintalgim®	0,00	1,46	5,74	6,60	3,88	3,39	1,64	1,04	0,85

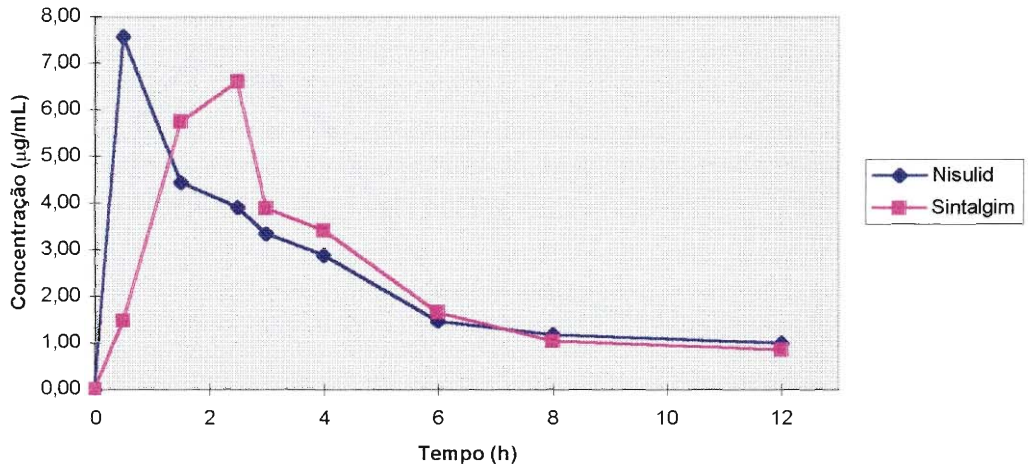

Figura A2.7: Curvas médias "concentração plasmática vs tempo" após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 8.

Tabela A2.14: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência ((Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 8

Produto	Concentração (µg/mL)				
	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µgxh/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Nisulid®	7,56	0,50	28,39	5,76	0,1203
Sintalgim®	6,60	2,50	28,08	4,23	0,1639

Tabela A2.15: Concentrações plasmáticas de nimesulida após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg – Asta Medica, lote 7019) e teste (Sintalgim® 100 mg – Sintofarma, lote 0533) ao voluntário 9

Produto	Concentração (µg/mL)								
	0 h	0,5 h	1,5 h	2,5 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h
Nisulid®	0,00	8,34	10,71	10,20	10,02	8,41	3,23	3,12	1,12
Sintalgim®	0,00	4,89	6,61	8,52	8,32	10,87	7,32	4,50	1,04

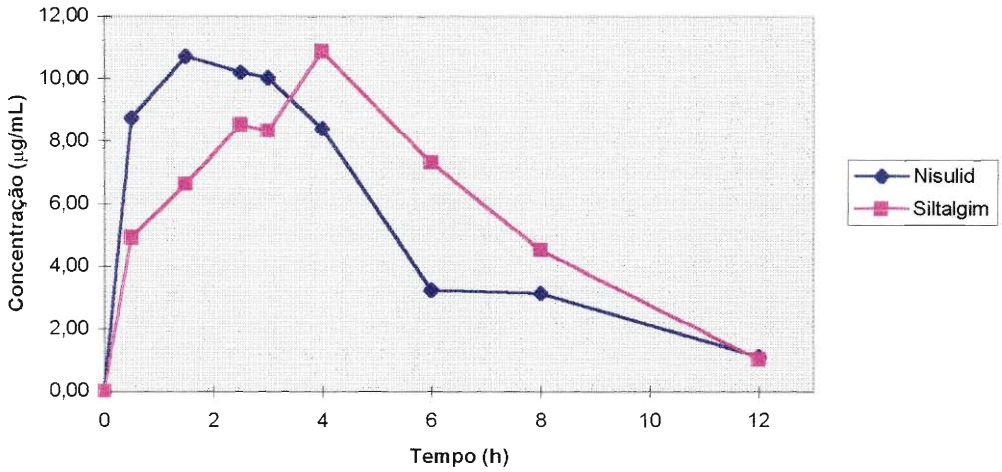

Figura A2.8: Curvas médias "concentração plasmática vs tempo" após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 9.

Tabela A2.16: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência ((Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 9

Produto	Concentração (µg/mL)				
	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µgxh/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Nisulid®	10,71	1,50	63,50	2,98	0,2323
Sintalgim®	10,87	4,00	69,89	2,33	0,2969

Tabela A2.17: Concentrações plasmáticas de nimesulida após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg – Asta Medica, lote 7019) e teste (Sintalgim® 100 mg – Sintofarma, lote 0533) ao voluntário 10

Produto	Concentração (µg/mL)								
	0 h	0,5 h	1,5 h	2,5 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h
Nisulid®	0,00	1,84	3,05	8,50	7,86	7,91	5,17	2,88	2,09
Sintalgim®	0,00	2,55	2,98	4,81	5,24	7,04	5,26	4,03	2,49

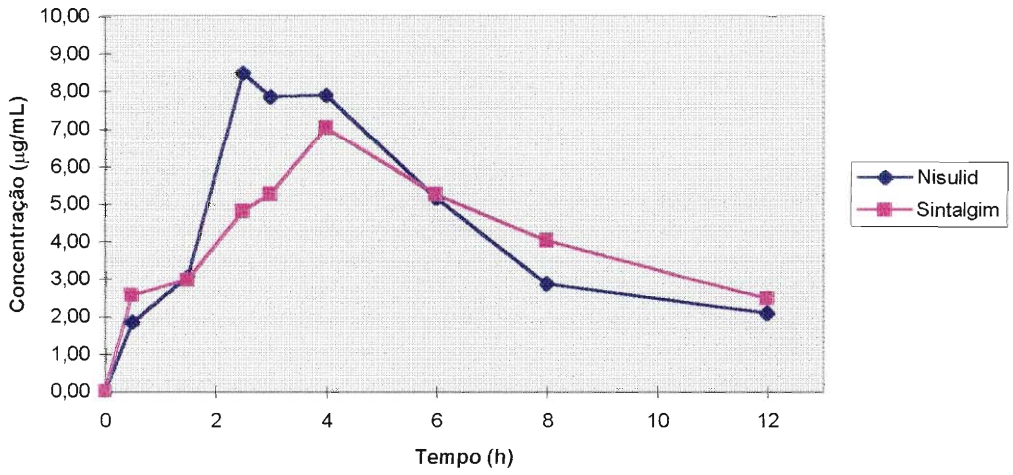

Figura A2.9: Curvas médias "concentração plasmática vs tempo" após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 10.

Tabela A2.18: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência ((Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 10

Produto	Concentração (µg/mL)				
	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µgxh/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Nisulid®	8,50	2,50	52,21	4,14	0,1675
Sintalgim®	7,04	4,00	51,05	5,37	0,1290

Tabela A2.19: Concentrações plasmáticas de nimesulida após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg – Asta Medica, lote 7019) e teste (Sintalgim® 100 mg – Sintofarma, lote 0533) ao voluntário 11

Produto	Concentração (µg/mL)								
	0 h	0,5 h	1,5 h	2,5 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h
Nisulid®	0,00	3,59	5,97	8,09	9,15	8,76	4,68	3,55	1,47
Sintalgim®	0,00	0,98	2,22	4,80	7,17	9,37	6,74	4,41	1,84

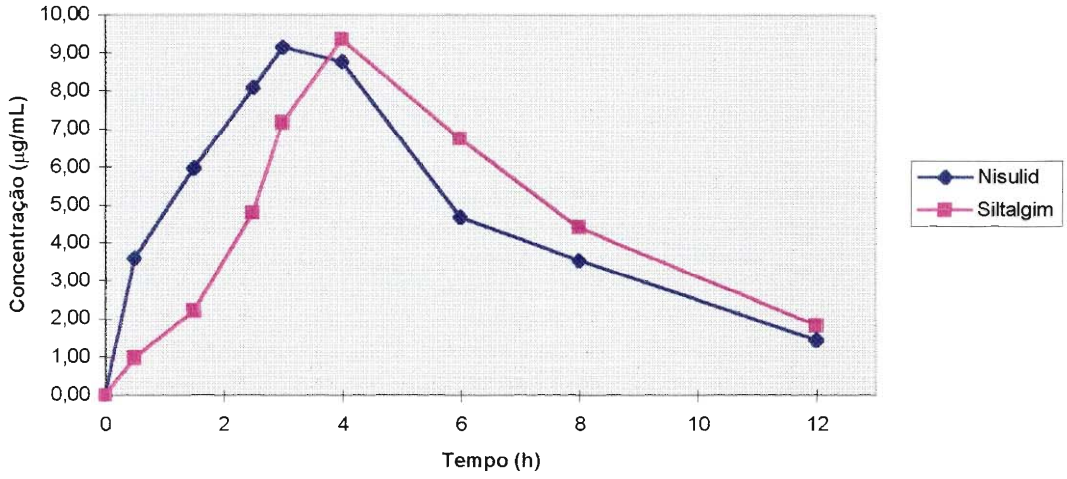

Figura A2.10: Curvas médias "concentração plasmática vs tempo" após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 11.

Tabela A2.20: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência ((Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 11

Produto	Concentração (µg/mL)				
	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µgxh/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Nisulid®	9,15	3,00	58,15	3,21	0,2158
Sintalgim®	9,37	4,00	56,92	3,36	0,2061

Tabela A2.21: Concentrações plasmáticas de nimesulida após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg – Asta Medica, lote 7019) e teste (Sintalgim® 100 mg – Sintofarma, lote 0533) ao voluntário 12

Produto	Concentração (µg/mL)								
	0 h	0,5 h	1,5 h	2,5 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h
Nisulid®	0,00	3,37	6,40	7,35	9,06	8,34	6,71	4,45	3,28
Sintalgim®	0,00	1,33	4,39	4,65	6,83	9,36	7,83	5,39	4,15

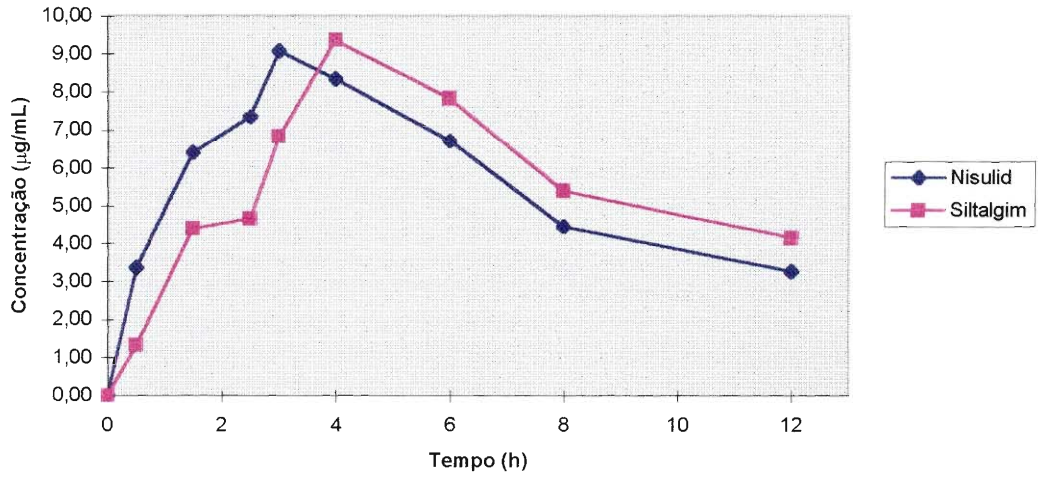

Figura A2.11: Curvas médias "concentração plasmática vs tempo" após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 12.

Tabela A2.22: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência ((Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 12

Produto	Concentração (µg/mL)				
	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µgxh/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Nisulid®	9,06	3,00	67,66	5,80	0,1195
Sintalgim®	9,36	4,00	68,79	6,61	0,1048

Tabela A2.23: Concentrações plasmáticas de nimesulida após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg – Asta Medica, lote 7019) e teste (Sintalgim® 100 mg – Sintofarma, lote 0533) ao voluntário 13

Produto	Concentração (µg/mL)								
	0 h	0,5 h	1,5 h	2,5 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h
Nisulid®	0,00	1,60	10,00	9,09	7,72	7,18	5,68	3,68	2,11
Sintalgim®	0,00	4,26	9,23	8,95	8,67	8,11	5,38	4,41	2,98

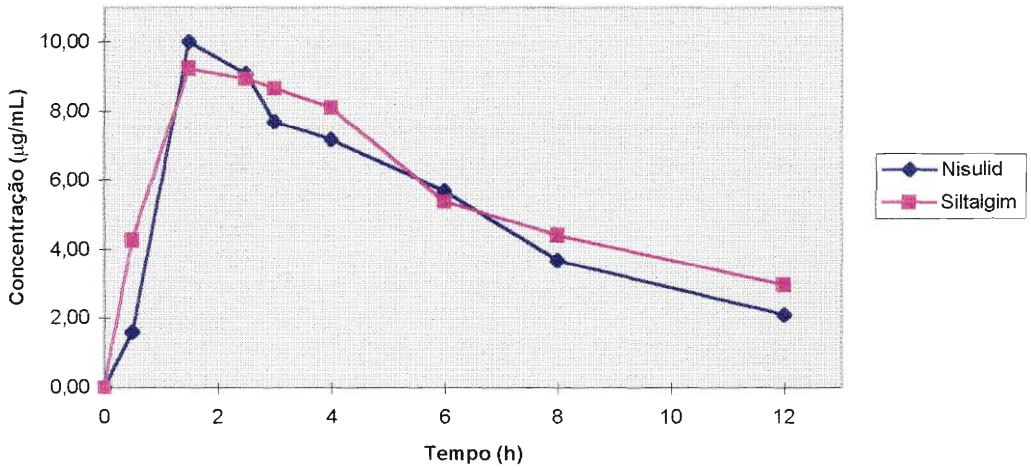

Figura A2.12: Curvas médias "concentração plasmática vs tempo" após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 13.

Tabela A2.24: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência ((Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 13

Produto	Concentração (µg/mL)				
	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µgxh/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Nisulid®	10,00	1,50	61,68	4,42	0,1568
Sintalgim®	9,23	1,50	68,24	5,77	0,1200

Tabela A2.25: Concentrações plasmáticas de nimesulida após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg – Asta Medica, lote 7019) e teste (Sintalgim® 100 mg – Sintofarma, lote 0533) ao voluntário 14

Produto	Concentração (µg/mL)								
	0 h	0,5 h	1,5 h	2,5 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h
Nisulid®	0,00	1,34	3,46	7,04	8,65	11,15	9,22	8,49	5,36
Sintalgim®	0,00	5,06	9,91	11,07	11,96	9,86	8,58	7,56	4,82

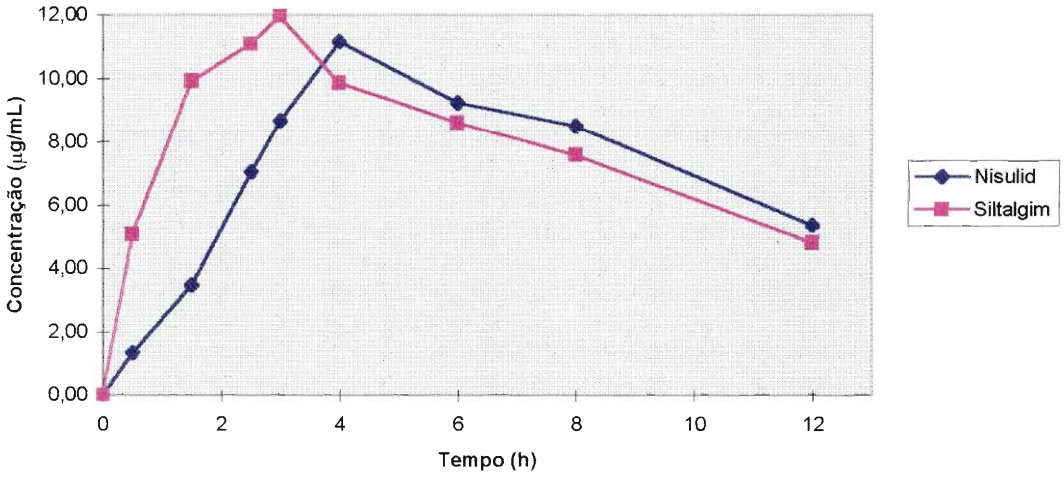

Figura A2.13: Curvas médias "concentração plasmática vs tempo" após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 14.

Tabela A2.26: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência ((Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 14

Produto	Concentração (µg/mL)				
	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µgxh/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Nisulid®	11,15	4,00	88,30	7,71	0,899
Sintalgim®	11,96	3,00	95,87	7,70	0,899

Tabela A2.27: Concentrações plasmáticas de nimesulida após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg – Asta Medica, lote 7019) e teste (Sintalgim® 100 mg – Sintofarma, lote 0533) ao voluntário 15

Produto	Concentração (µg/mL)								
	0 h	0,5 h	1,5 h	2,5 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h
Nisulid®	0,00	6,58	10,20	8,14	8,53	5,87	3,46	1,88	0,49
Sintalgim®	0,00	6,22	12,23	9,27	9,05	3,95	2,76	1,73	0,48

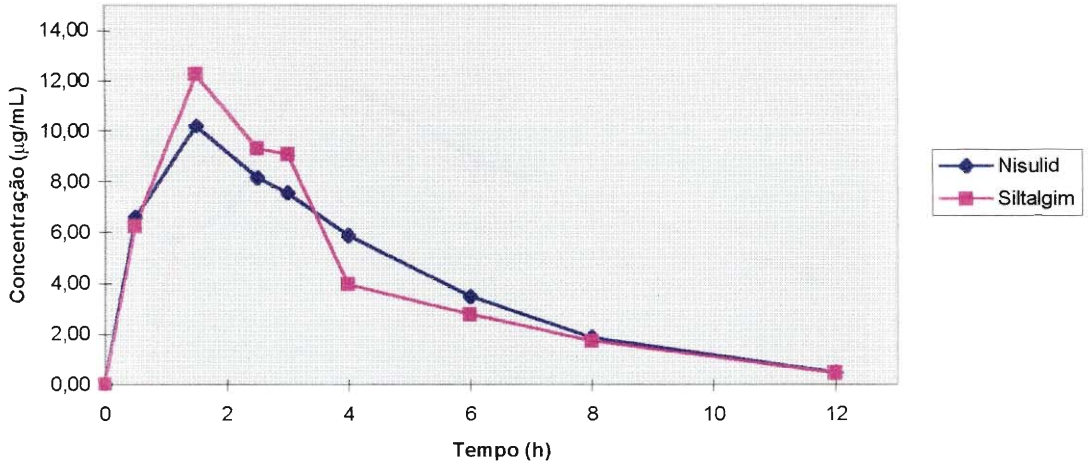

Figura A2.14: Curvas médias "concentração plasmática vs tempo" após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 15.

Tabela A2.28: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência ((Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 15

Produto	Concentração (µg/mL)				
	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µgxh/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Nisulid®	10,20	1,50	49,45	2,22	0,3125
Sintalgim®	12,23	1,50	48,41	2,58	0,2686

Tabela A2.29: Concentrações plasmáticas de nimesulida após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg – Asta Medica, lote 7019) e teste (Sintalgim® 100 mg – Sintofarma, lote 0533) ao voluntário 19

Produto	Concentração (µg/mL)								
	0 h	0,5 h	1,5 h	2,5 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h
Nisulid®	0,00	5,67	6,89	11,18	12,13	11,62	8,84	7,34	4,41
Sintalgim®	0,00	4,52	10,82	11,90	11,90	10,58	8,28	6,95	4,69

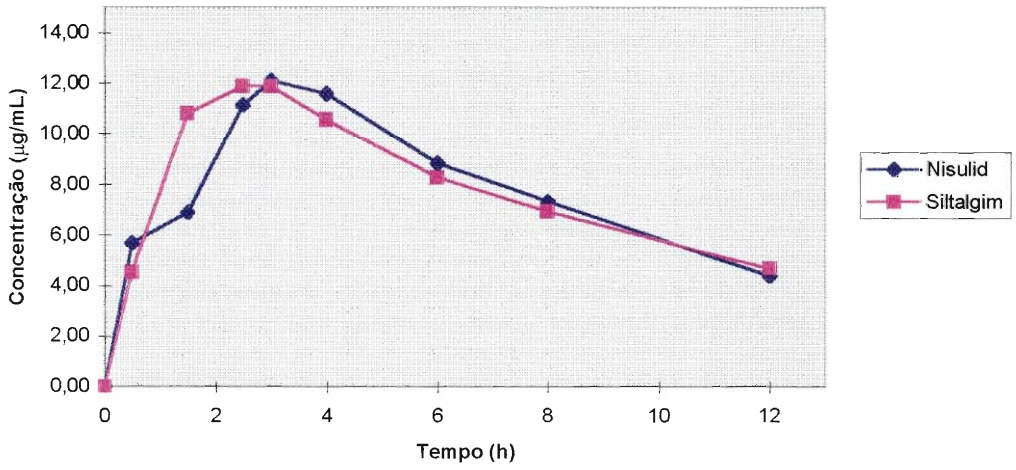

Figura A2.15: Curvas médias "concentração plasmática vs tempo" após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 19.

Tabela A2.30: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência ((Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 19

Produto	Concentração (µg/mL)				
	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µgxh/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Nisulid®	12,13	3,00	95,32	5,80	0,1195
Sintalgim®	11,90	2,50	95,38	6,92	0,1002

Tabela A2.21: Concentrações plasmáticas de nimesulida após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg – Asta Medica, lote 7019) e teste (Sintalgim® 100 mg – Sintofarma, lote 0533) ao voluntário 21

Produto	Concentração (µg/mL)								
	0 h	0,5 h	1,5 h	2,5 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h
Nisulid®	0,00	4,27	4,63	9,41	10,22	7,91	6,62	4,61	3,26
Sintalgim®	0,00	5,17	6,38	9,50	9,96	7,15	4,55	3,94	2,04

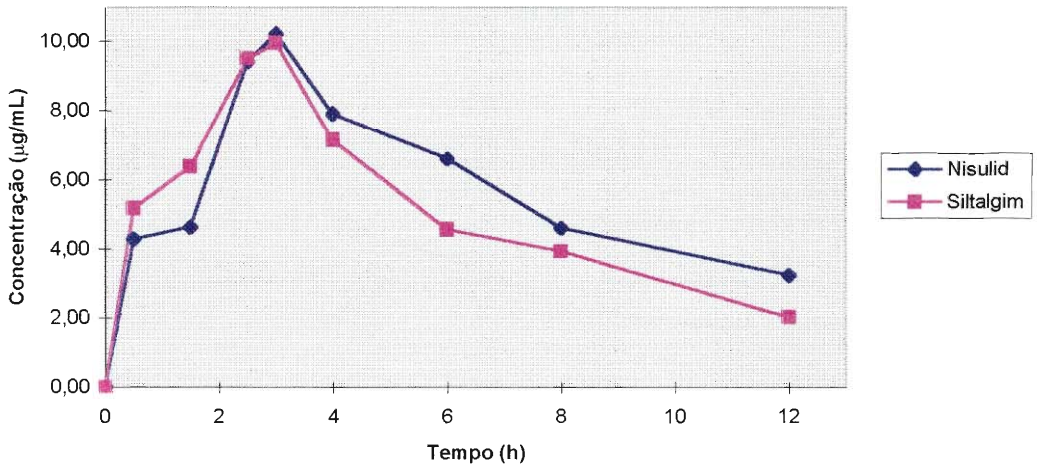

Figura A2.16: Curvas médias "concentração plasmática vs tempo" após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 21.

Tabela A2.32: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência ((Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 21

Produto	Concentração (µg/mL)				
	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µgxh/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Nisulid®	10,22	3,00	68,53	6,06	0,1143
Sintalgim®	9,96	3,00	61,02	4,60	0,1504

Tabela A2.33: Concentrações plasmáticas de nimesulida após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg – Asta Medica, lote 7019) e teste (Sintalgim® 100 mg – Sintofarma, lote 0533) ao voluntário 22

Produto	Concentração (µg/mL)								
	0 h	0,5 h	1,5 h	2,5 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h
Nisulid®	0,00	8,94	10,70	10,28	8,71	4,64	3,73	2,32	1,47
Sintalgim®	0,00	1,66	3,66	10,09	8,33	8,11	6,43	5,16	1,97

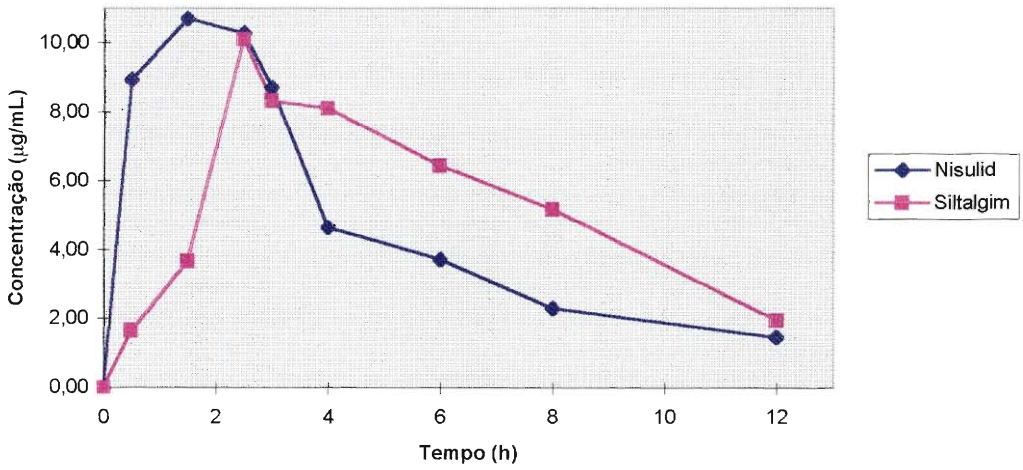

Figura A2.17: Curvas médias "concentração plasmática vs tempo" após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 22.

Tabela A2.34: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência ((Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 22

Produto	Concentração (µg/mL)				
	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µgxh/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Nisulid®	10,70	1,50	56,27	4,69	0,1479
Sintalgim®	10,09	2,50	63,70	3,89	0,1782

Tabela A2.35: Concentrações plasmáticas de nimesulida após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg – Asta Medica, lote 7019) e teste (Sintalgim® 100 mg – Sintofarma, lote 0533) ao voluntário 23

Produto	Concentração (µg/mL)								
	0 h	0,5 h	1,5 h	2,5 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h
Nisulid®	0,00	5,70	9,81	9,47	8,60	7,29	6,74	4,44	2,18
Sintalgim®	0,00	1,95	2,54	4,95	9,73	8,00	7,14	4,05	1,84

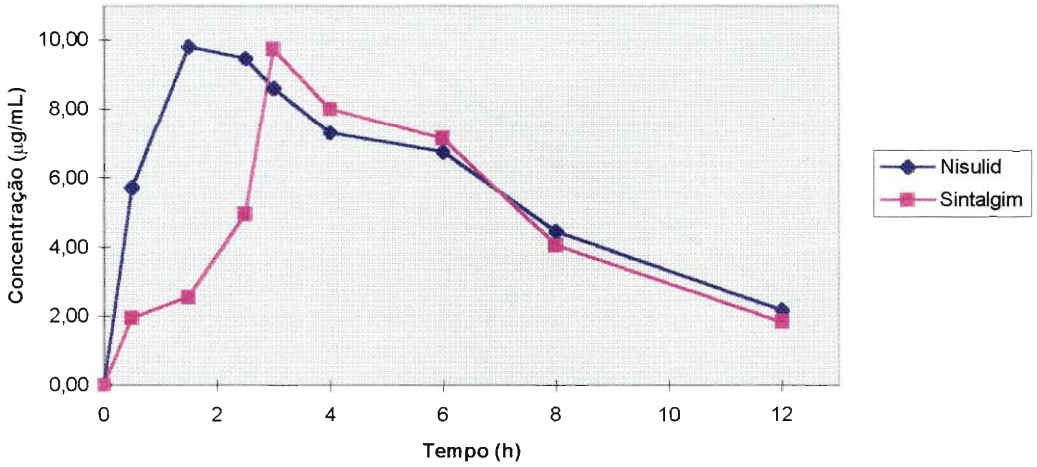

Figura A2.18: Curvas médias "concentração plasmática vs tempo" após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 23.

Tabela A2.36: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência ((Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 23

Produto	Concentração (µg/mL)				
	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µgxh/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Nisulid®	9,81	1,50	70,23	4,35	0,1592
Sintalgim®	9,73	3,00	57,64	3,58	0,1938

Tabela A2.37: Concentrações plasmáticas de nimesulida após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg – Asta Medica, lote 7019) e teste (Sintalgim® 100 mg – Sintofarma, lote 0533) ao voluntário 24

Produto	Concentração (µg/mL)								
	0 h	0,5 h	1,5 h	2,5 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h
Nisulid®	0,00	0,07	0,89	2,83	3,84	6,43	5,69	4,19	1,60
Sintalgim®	0,00	2,00	3,02	5,73	5,46	5,41	4,71	4,09	0,79

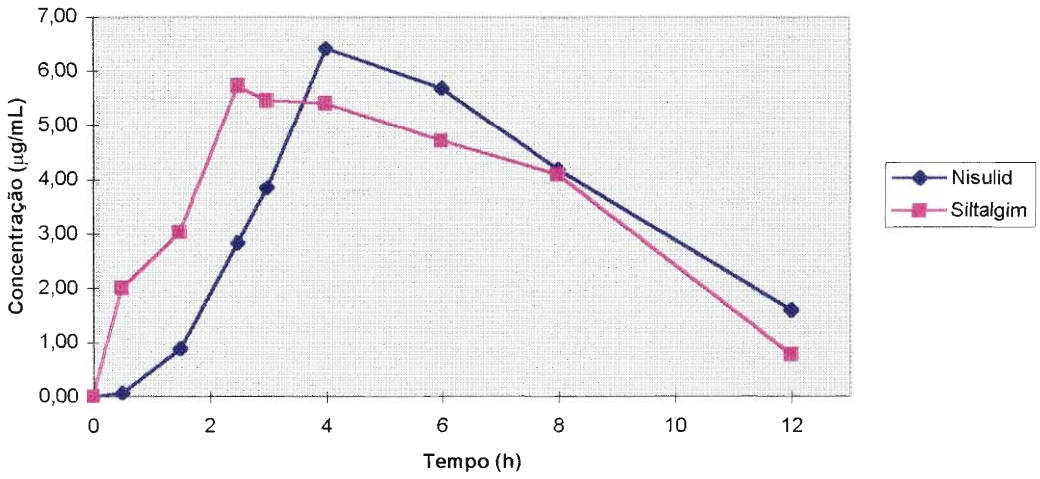

Figura A2.19: Curvas médias "concentração plasmática vs tempo" após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 24.

Tabela A2.38: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência ((Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 24

Produto	Concentração (µg/mL)				
	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T(µgxh/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Nisulid®	6,43	4,00	45,30	3,22	0,2155
Sintalgim®	5,73	2,50	44,64	2,20	0,3145

Tabela A2.39: Concentrações plasmáticas de nimesulida após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg – Asta Medica, lote 7019) e teste (Sintalgim® 100 mg – Sintofarma, lote 0533) ao voluntário 25

Produto	Concentração (µg/mL)								
	0 h	0,5 h	1,5 h	2,5 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h
Nisulid®	0,00	9,54	8,61	7,82	7,88	7,56	3,99	2,41	0,63
Sintalgim®	0,00	9,24	8,11	6,73	6,23	5,25	3,26	1,32	0,27

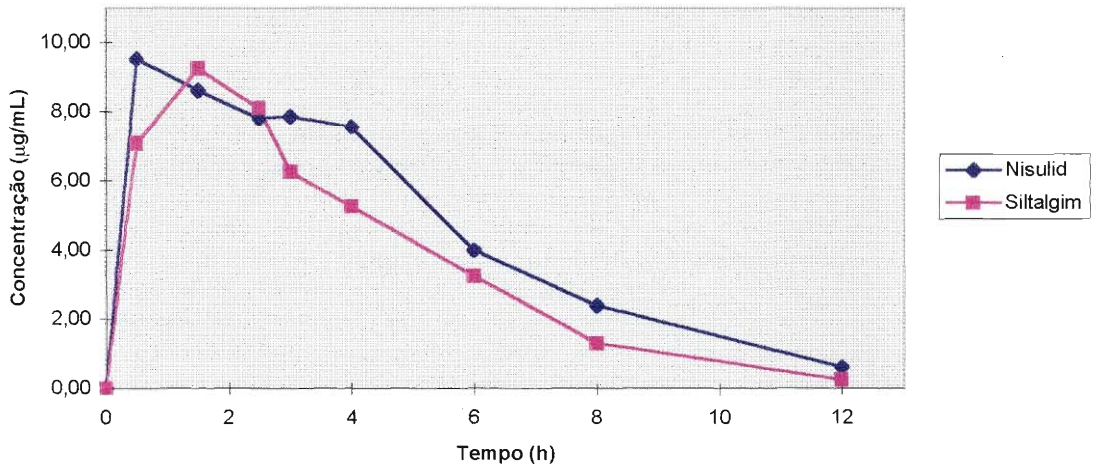

Figura A2.20: Curvas médias "concentração plasmática vs tempo" após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 25.

Tabela A2.40: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência ((Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 25

Produto	Concentração (µg/mL)				
	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µgxh/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Nisulid®	9,54	0,50	55,63	2,24	0,3093
Sintalgim®	9,24	0,50	44,91	1,81	0,3820

Tabela A2.41: Concentrações plasmáticas de nimesulida após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg – Asta Medica, lote 7019) e teste (Sintalgim® 100 mg – Sintofarma, lote 0533) ao voluntário 26

Produto	Concentração (µg/mL)								
	0 h	0,5 h	1,5 h	2,5 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h
Nisulid®	0,00	1,55	4,51	6,37	8,10	8,86	7,18	6,45	2,38
Sintalgim®	0,00	1,90	3,18	4,83	7,34	9,11	8,70	7,37	3,94

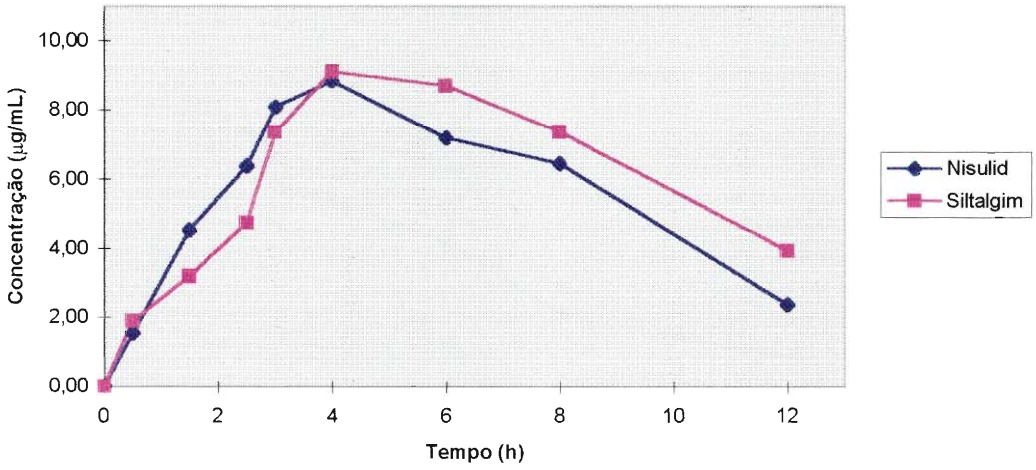

Figura A2.21: Curvas médias "concentração plasmática vs tempo" após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 26.

Tabela A2.42: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência ((Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 26

Produto	Concentração (µg/mL)				
	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µgxh/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Nisulid®	8,86	4,00	68,95	3,58	0,1935
Sintalgim®	9,11	4,00	75,50	5,11	0,1356

Tabela A2.43: Concentrações plasmáticas de nimesulida após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg – Asta Medica, lote 7019) e teste (Sintalgim® 100 mg – Sintofarma, lote 0533) ao voluntário 27

Produto	Concentração (µg/mL)								
	0 h	0,5 h	1,5 h	2,5 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h
Nisulid®	0,00	0,23	8,41	7,29	5,80	5,28	4,05	1,95	0,74
Sintalgim®	0,00	0,62	3,60	8,57	6,49	5,85	5,03	2,72	1,08

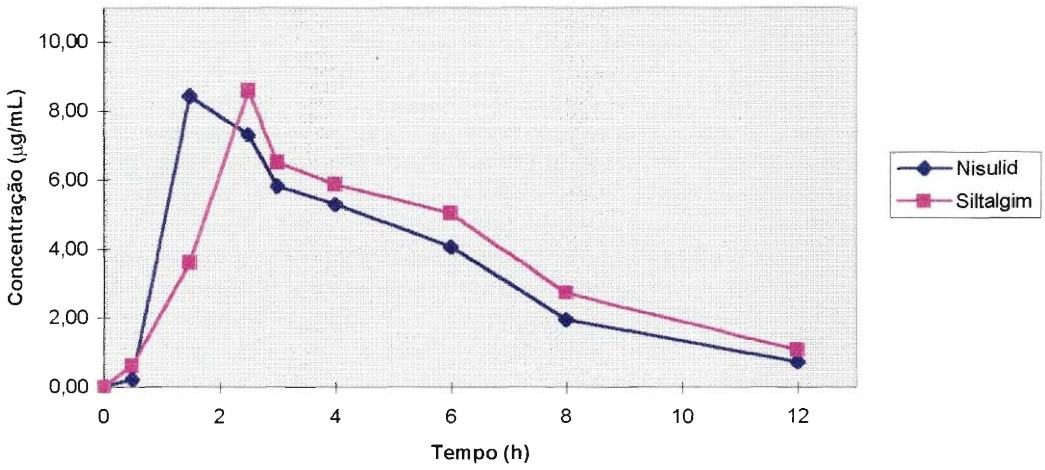

Figura A2.22: Curvas médias "concentração plasmática vs tempo" após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 27.

Tabela A2.44: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência ((Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 27

Produto	Concentração (µg/mL)				
	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µgxh/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Nisulid®	8,41	1,50	42,00	2,70	0,2564
Sintalgim®	8,57	2,50	44,85	3,12	0,2218

Tabela A2.45: Concentrações plasmáticas de nimesulida após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg – Asta Medica, lote 7019) e teste (Sintalgim® 100 mg – Sintofarma, lote 0533) ao voluntário 28

Produto	Concentração (μg/mL)								
	0 h	0,5 h	1,5 h	2,5 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h
Nisulid®	0,00	4,38	8,74	12,65	7,58	7,20	5,05	3,56	1,67
Sintalgim®	0,00	9,16	10,78	9,39	6,88	6,11	4,08	2,26	0,77

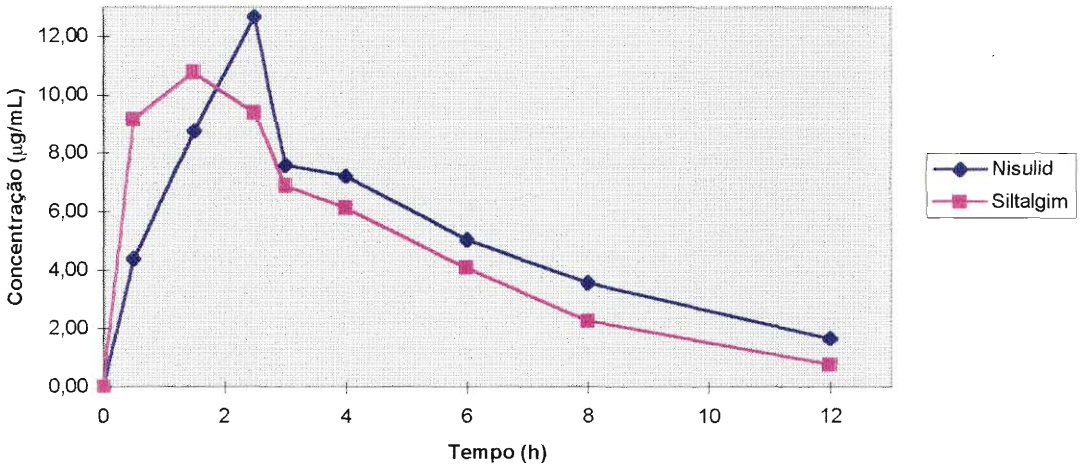

Figura A2.23: Curvas médias "concentração plasmática vs tempo" após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 28.

Tabela A2.46: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência ((Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 28

Produto	Concentração (μg/mL)				
	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (μgxh/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Nisulid®	12,65	2,50	62,56	3,79	0,1826
Sintalgim®	10,78	1,50	55,78	2,63	0,2632

Tabela A2.47: Concentrações plasmáticas de nimesulida após administração dos produtos referência (Nisulid® 100 mg – Asta Medica, lote 7019) e teste (Sintalgim® 100 mg – Sintofarma, lote 0533) ao voluntário 29

Produto	Concentração (µg/mL)								
	0 h	0,5 h	1,5 h	2,5 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h
Nisulid®	0,00	1,98	7,92	9,20	8,36	8,25	7,04	5,27	4,53
Sintalgim®	0,00	9,66	11,08	10,84	8,98	7,12	3,39	1,36	0,29

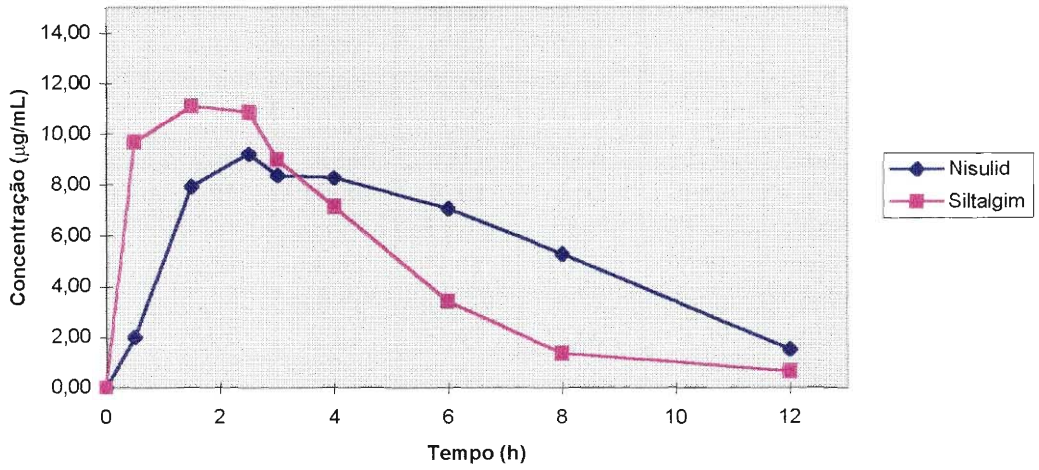

Figura A2.24: Curvas médias "concentração plasmática vs tempo" após administração dos produtos referência (Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 29.

Tabela A2.48: Parâmetros farmacocinéticos após administração dos produtos referência ((Nisulid®, lote 7019) e teste (Sintalgim®, lote 0533) ao voluntário 29

Produto	Concentração (µg/mL)				
	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_T (µgxh/mL)	$t_{(1/2)el}$ (h)	k_{el} (h^{-1})
Nisulid®	9,20	2,50	68,39	3,21	0,2160
Sintalgim®	11,08	1,50	56,36	2,35	0,2947

Tabela A2.48: Concentrações plasmáticas de nimesulida após administração do produto referência (Nisulid® 100 mg – Asta Medica, lote 7019) aos voluntários. D.P. = desvio padrão, C.V. = coeficiente de variação

	Concentração (μg/mL)								
Vol.	**0 h**	**0,5 h**	**1,5 h**	**2,5 h**	**3 h**	**4 h**	**6 h**	**8 h**	**12 h**
2	0,00	2,81	8,21	10,01	8,76	6,57	4,16	3,05	0,98
3	0,00	6,33	5,58	5,13	4,05	3,66	2,78	2,32	0,48
4	0,00	2,24	4,48	3,79	3,39	3,08	2,90	2,09	0,85
5	0,00	2,33	9,01	9,49	8,01	7,54	5,84	3,96	2,42
6	0,00	5,06	9,97	10,23	8,09	7,00	5,68	4,23	2,23
7	0,00	2,93	9,65	10,91	10,49	6,57	2,97	1,36	0,92
8	0,00	7,56	4,41	3,89	3,33	2,87	1,47	1,16	0,99
9	0,00	8,34	10,71	10,20	10,02	8,41	3,23	3,12	1,12
10	0,00	1,84	3,05	8,50	7,86	7,91	5,17	2,88	2,09
11	0,00	3,59	5,97	8,09	9,15	8,76	4,68	3,55	1,47
12	0,00	3,37	6,40	7,35	9,06	8,34	6,71	4,45	3,28
13	0,00	1,60	10,00	9,09	7,72	7,18	5,68	3,68	2,11
14	0,00	1,34	3,46	7,04	8,65	11,15	9,22	8,49	5,36
15	0,00	6,58	10,20	8,14	8,53	5,87	3,46	1,88	0,49
19	0,00	5,67	6,89	11,18	12,13	11,62	8,84	7,34	4,41
21	0,00	4,27	4,63	9,41	10,22	7,91	6,62	4,61	3,26
22	0,00	8,94	10,70	10,28	8,71	4,64	3,73	2,32	1,47
23	0,00	5,70	9,81	9,47	8,60	7,29	6,74	4,44	2,18
24	0,00	0,07	0,89	2,83	3,84	6,43	5,69	4,19	1,60
25	0,00	9,54	8,61	7,82	7,88	7,56	3,99	2,41	0,63
26	0,00	1,55	4,51	6,37	8,10	8,86	7,18	6,45	2,38
27	0,00	0,23	8,41	7,29	5,80	5,28	4,05	1,95	0,74
28	0,00	4,38	8,74	12,65	7,58	7,20	5,05	3,56	1,67
29	0,00	1,98	7,92	9,20	8,36	8,25	7,04	5,27	4,53
Média	0,00	4,09	7,18	8,27	7,85	7,08	5,12	3,70	1,99
D.P.	0,00	2,73	2,78	2,48	2,26	2,15	1,95	1,82	1,34
C.V.	0,00	66,75	38,71	29,95	28,81	30,43	38,12	49,34	67,52

Tabela A2.50: Concentrações plasmáticas de nimesulida após administração do produto teste (Sintalgim® 100 mg – Sintofarma, lote 0533) aos voluntários. D.P. = desvio padrão, C.V. = coeficiente de variação

	Concentração (μg/mL)								
Vol.	**0 h**	**0,5 h**	**1,5 h**	**2,5 h**	**3 h**	**4 h**	**6 h**	**8 h**	**12 h**
2	0,00	0,52	4,55	7,75	8,76	8,40	5,44	3,85	2,00
3	0,00	5,88	5,61	5,09	4,54	4,32	3,94	2,99	0,45
4	0,00	2,50	4,02	4,28	4,92	3,92	3,62	2,82	1,22
5	0,00	1,78	3,16	6,23	6,23	8,78	6,70	5,59	3,61
6	0,00	3,90	4,23	6,26	10,09	7,78	5,34	5,01	3,00
7	0,00	1,59	3,42	4,71	6,62	9,90	6,17	3,39	0,86
8	0,00	1,46	5,74	6,60	3,88	3,39	1,64	1,04	0,85
9	0,00	4,89	6,61	8,52	8,32	10,87	7,32	4,50	1,04
10	0,00	2,55	2,98	4,81	5,24	7,04	5,26	4,03	2,49
11	0,00	0,98	2,22	4,80	7,17	9,37	6,74	4,41	1,84
12	0,00	1,33	4,39	4,65	6,83	9,36	7,83	5,39	4,15
13	0,00	4,26	9,23	8,95	8,67	8,11	5,38	4,41	2,98
14	0,00	5,06	9,91	11,07	11,96	9,86	8,58	7,56	4,82
15	0,00	6,22	12,23	9,27	9,05	3,95	2,76	1,73	0,48
19	0,00	4,52	10,82	11,90	11,90	10,58	8,28	6,95	4,69
21	0,00	5,17	6,38	9,50	9,96	7,15	4,55	3,94	2,04
22	0,00	1,66	3,66	10,09	8,33	8,11	6,43	5,16	1,97
23	0,00	1,95	2,54	4,95	9,73	8,00	7,14	4,05	1,84
24	0,00	2,00	3,02	5,73	5,46	5,41	4,71	4,09	0,79
25	0,00	9,24	8,11	6,73	6,23	5,25	3,26	1,32	0,27
26	0,00	1,90	3,18	4,83	7,34	9,11	8,70	7,37	3,94
27	0,00	0,62	3,60	8,57	6,49	5,85	5,03	2,72	1,08
28	0,00	9,16	10,78	9,39	6,88	6,11	4,08	2,26	0,77
29	0,00	9,66	11,08	10,84	8,98	7,12	3,39	1,36	0,29
Média	0,00	3,70	5,89	7,31	7,65	7,41	5,51	4,00	1,98
DP	0,00	2,76	3,17	2,40	2,18	2,21	1,92	1,81	1,43
C.V.	0,00	74,65	53,79	32,77	28,48	29,80	34,85	45,38	72,28

ANEXO 3

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"
Av. Prof. Lineu Prestes, 580 - CEP: 05508-900
Tel. (011) 818-3677 - Fax: (011) 211-8986

Assistência Acadêmica
Ofício CEP nº 62

São Paulo, 13 de Setembro de 2000.

Prezada Senhora

Comitê de Ética em Pesquisa desta Faculdade, em reunião realizada em 28 p.passado, **aprovou** o projeto "Avaliação da Bioquivalência de Formulações do Mercado Nacional Contendo Nimesulida", apresentado por Vossa Senhoria, devendo apenas ser anexado cópia do contrato de colaboração técnica que envolve o projeto.

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

Atenciosamente,

Profa. Dra. Dulcinéia Saes Parra Abdalla
Coordenadora do CEP/FCF

Ilma. Sra.
Clarice M. Bueno Rolim
Pós-Graduanda do FBF