



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology
www.sba.com.br/tba/index.asp



ARTIGO CIENTÍFICO

Avaliação Farmacodinâmica e Análise Físico-Química de Duas Formulações de Propofol Usadas em Infusão Alvo-Controlada

Ricardo Francisco Simoni* ¹, Luiz Eduardo de Paula Gomes Miziara ²,
Luis Otávio Esteves ³, João Gilberto Ribeiro D'Castro ⁴, Carlos Alberto Morales Jr ⁴,
Carlos Eduardo Esqueapatti Sandrin ⁴, Thaís Costa Contente ⁵, Diogo Oliveira-Silva ⁶

1. TSA; MD; Corresponsável pelo Centro de Ensino e Treinamento (CET) da Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA), Instituto Penido Burnier e Centro Médico de Campinas
 2. Médico Anestesiologista, Hospital Santa Sofia e Centro Médico de Campinas
 3. TSA; Corresponsável pelo CET-SBA, Instituto Penido Burnier e Centro Médico de Campinas
 4. ME3 do CET-SBA Instituto Penido Burnier e Centro Médico de Campinas
 5. PhD; Pesquisadora da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo
 6. PhD; Professor Adjunto da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), Campus Diadema
- Recebido do Centro de Ensino e Treinamento (CET) da Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA) Instituto Penido Burnier e Centro Médico de Campinas, Campinas, São Paulo, Brasil.

Submetido em 31 de dezembro de 2011. Aprovado para publicação em 12 de março de 2012.

Unitermos:
ANESTÉSICOS,
Venoso, propofol;
FARMACOLOGIA;
MONITORAÇÃO,
Índice Bispectral;
TÉCNICAS ANESTÉSICAS,
Geral, Venosa.

Resumo

Justificativas e objetivos: Existem várias formulações de propofol para uso clínico à disposição do anestesiologista. O objetivo desse estudo foi analisar as propriedades físico-químicas, o efeito farmacodinâmico e a equivalência farmacêutica e clínica do fármaco referência de propofol e uma formulação similar.

Método: Dezesesseis voluntários participaram desse estudo aleatório, duplamente encoberto e pareado entre as formulações Diprivan® e Propovan®. As formulações foram administradas em regime de infusão alvo-controlada com concentração-alvo de 3,0 µg.mL⁻¹ por 15 minutos. As variáveis estudadas foram a área sob a curva (ASC) do gráfico do índice bispectral (BIS) em relação ao tempo, o BIS mínimo atingido e o tempo para tal e o tempo de recuperação. As duas formulações foram submetidas às análises de tamanho de partículas da emulsão lipídica, potencial de superfície e quantificação de princípio ativo.

Resultados: Não houve diferença entre as formulações quando se comparou a ASC, BIS mínimo atingido e o tempo decorrido para tal. O tempo de recuperação com a formulação similar foi menor em relação à referência (oito e 10 min, respectivamente, p = 0,014). O tamanho médio de partículas da emulsão lipídica, potencial de superfície e a quantificação de princípio ativo foram semelhantes nas duas formulações.

* *Correspondência para:* CET-SBA Instituto Penido Burnier e Centro Médico de Campinas Avenida Andrade Neves, 611 13013-161, Campinas, SP, Brasil.
E-mail: ricaboss@gmail.com

Conclusão: Não houve diferença clínica significativa entre o uso de propofol referência Diprivan® e seu similar Propovan® durante a infusão. Entretanto, o tempo de recuperação foi mais prolongado com o fármaco referência. Embora as análises com as duas formulações estudadas mostrarem resultados semelhantes quanto a sua caracterização físico-química, outros estudos devem ser realizados para justificar tal diferença.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado pela Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introdução

Existem várias formulações de propofol para uso clínico à disposição do anestesiológico brasileiro. Apesar de normas rígidas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) quanto à inspeção e ao controle de qualidade dos medicamentos, muito se questiona sobre a real equivalência clínica entre as marcas dos medicamentos existentes.

Na prática clínica, muitos anesthesiologistas julgam empiricamente as diferenças entre as apresentações de propofol, já que o efeito farmacodinâmico desejado só é alcançado com doses distintas de apresentações comerciais disponíveis de mesmo teor.

O propofol (2,6 diisopropilfenol, 178,27 g.mol⁻¹, CAS: 2078-54-8) (Figura 1) é um anestésico venoso que tem propriedades hipnóticas. É amplamente usado na prática clínica para indução e manutenção da anestesia em razão do seu rápido início de ação, de sua curta duração e por apresentar poucos efeitos adversos quando administrado em doses terapêuticas. Sua ação rápida se deve à fácil passagem pela barreira hematoencefálica e quase imediata ação no sistema nervoso central, devido principalmente da sua alta lipofilia. É um fármaco muito pouco solúvel em água e, portanto, geralmente apresentado na forma de emulsão lipídica. As formulações comerciais das emulsões de propofol são isotônicas e geralmente compostas por 10 ou 20 mg.mL⁻¹ do princípio ativo, 100 mg.mL⁻¹ de óleo de soja,

22,5 mg.mL⁻¹ de glicerol, 12 mg.mL⁻¹ de lecitina de gema de ovo, 0,005% de edetato dissódico (EDTA), água e hidróxido de sódio para ajuste de pH (pH 7,0 - 8,5) ¹. Características físico-químicas das emulsões, como composição lipídica, tipo de agente emulsificante, dimensões e nível de organização das partículas, potencial de superfície e pH, estão diretamente relacionadas ao desempenho da formulação e, ainda, ao comportamento farmacocinético e dinâmico do ativo incorporado.

O objetivo deste estudo foi analisar de forma sistemática e comparativa as propriedades físico-químicas, o efeito farmacodinâmico (hipnose) e a equivalência farmacêutica e clínica do fármaco referência de propofol (Diprivan® - AstraZeneca do Brasil Ltda) e uma formulação similar (Propovan® - Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda). A hipótese a ser testada é a de que o Diprivan® possa diferir do Propovan® em relação ao efeito hipnótico e às características farmacocinéticas, ou seja, as principais características físico-químicas e clínicas, e que tais diferenças estejam relacionadas a distinções no tamanho médio das partículas e à concentração de princípio ativo nas formulações em estudo.

Material e método

Estudo clínico

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e assinatura prévia do termo de consentimento livre e esclarecido, 16 voluntários adultos sadios do sexo masculino participaram deste estudo. Os voluntários selecionados foram alocados em dois grupos (duplamente encoberto pareado) e apresentaram-se em local predeterminado com jejum de oito horas.

Todos os voluntários foram monitorados com eletrocardiograma (derivação DII e V1), saturação periférica de oxigênio, pressão arterial média não invasiva e índice bispectral (BIS). Foi administrado oxigênio sob cateter nasal 2,0 L.min⁻¹ e feita punção na veia antecubital direita, conectando-se cateter venoso preenchido com uma das formulações de propofol. Em nenhum momento houve infusão de solução salina para quebra de jejum ou reposição de perdas insensíveis.

As formulações Diprivan® e Propovan® foram administradas em regime de infusão alvo-controlada com o uso do modelo farmacocinético de Marsh (ke0 0,26 min⁻¹) e *washout* mínimo de 72 horas.

Para gerenciamento da infusão e captação das variáveis do estudo clínico, usou-se o programa Anestfusor (Universidade do Chile, Santiago, Chile) acoplado a bomba de infusão (Pilot II Anaesthesia, Fresenius-Kabi, Alemanha) e ao BIS (versão XP, Aspect Medical, EUA).

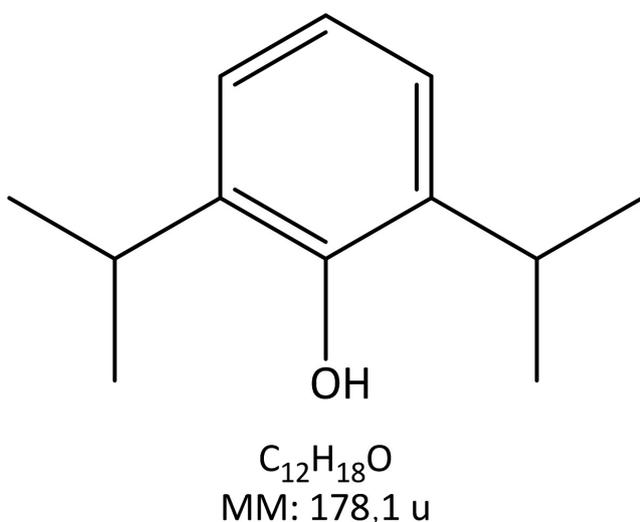


Figura 1 Propofol.

O ensaio foi aleatório, duplamente encoberto e com dois períodos comparativos entre as formulações Diprivan® e Propovan®. Para evitar condutas tendenciosas, cada seringa foi preenchida e identificada como formulação “A” ou “B” e entregue ao anestesiológista responsável pela administração.

As amostras de Diprivan® (lote n° X09144B) e Propovan® (lote n° 10075239) usadas nos ensaios foram armazenadas conforme as recomendações do fabricante.

O propofol foi infundido em concentração-alvo plasmática de 3,0 µg.mL⁻¹. Após 15 minutos de infusão, a concentração-alvo plasmática de propofol foi reduzida a zero.

Os valores da concentração de propofol no local de ação prevista (C_e) e os valores do BIS foram registrados em intervalos de 60 segundos durante a infusão e durante 10 minutos após a infusão.

Para cada voluntário o grau de hipnose foi obtido calculando-se a área sob a curva (ASC) do gráfico do BIS em relação ao tempo pela soma das áreas dos trapézios. Observou-se também o BIS mínimo atingido durante todo o experimento e o tempo necessário para que isso ocorresse.

O tempo de recuperação foi considerado o período entre o término da infusão e o momento em que o BIS atingisse o valor de 70.

A análise estatística dos atributos paramétricos foi feita por meio do teste *t* de Student pareado e expressa em média e desvio padrão. A diferença estatística significativa foi considerada quando *p* < 0,05.

A correlação entre a concentração de propofol prevista no plasma, o local de ação e o BIS, tanto com o propofol referência como com o similar, foi calculada por meio do coeficiente de correlação de Pearson (*r*). Também foi calculado o coeficiente de determinação (*R*²) para as diversas correlações, que mostra a proporção de variância (flutuação) de uma variável prevista por outra variável. Ele representa o percentual de dados que está mais próximo da linha de melhor ajuste.

Análise Físico-química

As duas formulações de propofol foram submetidas às análises de tamanho médio de partículas da emulsão lipídica, potencial *Zeta* (potencial de superfície), pH e quantificação de princípio ativo.

Para as análises de tamanho médio de partículas e potencial *Zeta* usou-se o equipamento de espalhamento dinâmico da luz (Zetasizer Nano ZS - Malvern Instruments, Reino Unido). As medidas de pH foram feitas com o pHMetro AT 350 (Alfakit, Brasil) com eletrodo universal de vidro.

Obteve-se a imagem microscópica da emulsão lipídica das duas formulações de propofol por meio de esfregação lâmina/lâmina e visão direta em microscópio de luz (Olympus Optical IX70) com aumento de mil vezes e obscuração de 30%.

A análise quantitativa do princípio ativo propofol no Diprivan® e no Propovan® foi feita por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa (LC-MS). As duas formulações foram diluídas em isopropanol (IPA) para gerar as respectivas soluções estoque de 1,0 mg.mL⁻¹. As soluções de trabalho foram preparadas por diluições sucessivas das soluções estoque. A curva de calibração foi construída com duplicatas de oito níveis de concentração (1,0-1.000 µg.mL⁻¹). As formulações foram analisadas duas vezes (em

dias diferentes) com lotes de amostras na concentração de 100 µg.mL⁻¹ em quintuplicata e o volume injetado de 1,0 µL. A separação cromatográfica foi feita em uma coluna Luna - C18 (150x2 mm, 3 µ - Phenomenex, EUA), eluída com acetonitrila e acetato de amônio 10 mM em água (45:55, respectivamente), em modo isocrático a um fluxo de 400 µL.min⁻¹ e com o uso de um cromatógrafo Agilent 1.200. O tempo de retenção do analito foi 4,6 min, em uma corrida analítica de 7,0 min. A detecção de massa foi feita em um espectrômetro 3.200 QTrap (Sciex/Applied Biosystems, EUA), com interface Turbo-V® (ESI-), em modo SIM (*Single Ion Monitoring*) e com monitoração do íon *m/z* = 177,2 (corresponde ao propofol desprotonado [M-H]⁻).

Resultados

As médias de idade, peso e altura foram de 30 anos (25-43), 82 kg (71-94) e 177 cm (170-188), respectivamente.

Os valores médios do BIS em relação ao tempo durante as infusões com Diprivan® e Propovan® estão ilustrados na Figura 2. As variáveis farmacodinâmicas estão expressas na Tabela 1. Na Figura 3 estão expressos os valores da concentração plasmática (C_p) no local de ação (C_e) prevista do propofol e os valores do índice bispectral (BIS) obtidos com a infusão de Diprivan® e Propovan®. Na Tabela 2 estão expressos os valores da correlação entre a C_e, C_p e os valores de BIS obtidos com a infusão de Diprivan® e Propovan®. Os resultados da análise quantitativa dos fármacos estão expressos na Tabela 3. No Figura 4 estão os cromatogramas sobrepostos de Diprivan® e Propovan® em relação ao princípio ativo propofol. O tamanho médio das partículas da emulsão lipídica de Diprivan® e Propovan®, assim como potencial *Zeta* e pH, está expresso na Tabela 4. A dispersão do tamanho das partículas da emulsão de propofol e a distribuição do potencial *Zeta* estão expressas nas Figuras 5 e 6.

Nas Figuras 7 e 8 estão as imagens obtidas por microscopia óptica com aumento de 1.000x.

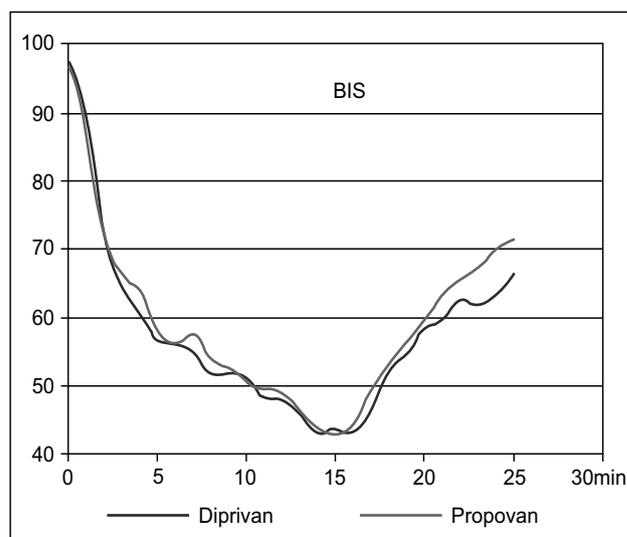


Figura 2 Valores Médios do BIS em Relação ao Tempo Durante as Infusões com Diprivan® e Propovan®.

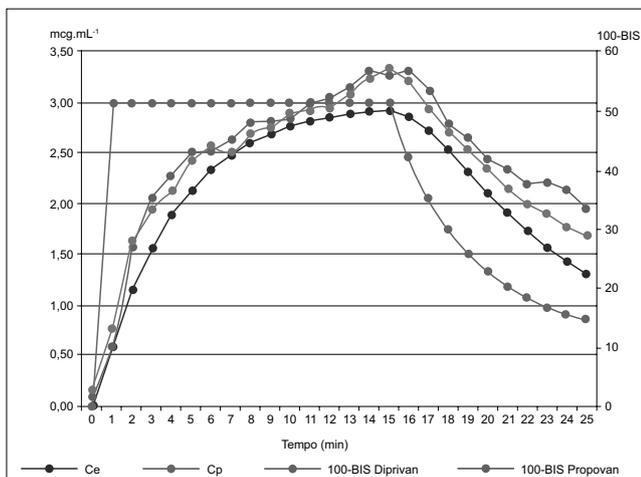


Figura 3 Concentração Plasmática (Cp), Concentração Prevista de Propofol no Local de Ação (Ce) e Valores do Índice Bispectral (BIS) com a Infusão de Diprovan® e Propovan®.

Tabela 1 Variáveis Farmacodinâmicas Expressas em Médias e Desvio Padrão.

	Diprovan®	Propovan®	p
Área total	1.453,8 ± 205,9	1.498,7 ± 210,4	0,246
Área durante a infusão	886,7 ± 112,7	901,3 ± 134,3	0,535
Área na recuperação	545,6 ± 95,1	574,9 ± 81,8	0,100
BIS mínimo	37,9 ± 10,3	38,3 ± 9,8	0,742
Tempo para BIS mínimo (min)	14,3 ± 2,8	13,7 ± 2,7	0,300
Tempo de recuperação (min)	10,0 ± 4,6	8,0 ± 3,5	0,014

Tabela 2 Correlação entre a Ce, a Cp e os Valores de BIS com Diprovan® e Propovan®.

	P	R ²
Ce e BIS - Diprovan	0,972	0,94
Ce e BIS - Propovan	0,988	0,97
Cp e BIS - Diprovan	0,437	0,19
Cp e BIS - Propovan	0,523	0,27

Ce: concentração no local de ação de propofol prevista; Cp: concentração plasmática de propofol prevista; p: coeficiente de Pearson; R²: coeficiente de determinação; BIS: Índice Bispectral.

Discussão

O objetivo deste estudo foi realizar uma avaliação completa do produto referência (Diprovan®) e do principal produto similar de propofol usado no Brasil (Propovan®), com a intenção de demonstrar cientificamente se existe ou não

diferença entre as formulações, principalmente em relação ao efeito hipnótico-anestésico, à concentração do ativo e às características da emulsão lipídica.

Primeiramente, realizou-se um estudo clínico em voluntários sadios e, posteriormente, procedeu-se a uma avaliação físico-química minuciosa das apresentações envolvidas.

O estudo clínico demonstrou não haver diferença no grau e profundidade da hipnose causada pelos dois medicamentos estudados, visto que a área sob a curva do gráfico dos valores médios do BIS em relação ao tempo não apresentou diferença significativa ($p = 0,246$) (Tabela 1). Também não foi observada diferença significativa entre os valores de BIS mínimo (efeito máximo atingido nos voluntários) e o tempo decorrido para se alcançar esse efeito máximo ($p = 0,742$ e $p = 0,3$, respectivamente) (Tabela 1).

Estudos de comparação da eficácia farmacodinâmica de Diprovan® e do propofol genérico feitos em outros países mostram resultados semelhantes²⁻⁴. Entretanto, o tempo de recuperação (BIS = 70) foi 20% menor para o Propovan® comparado ao Diprovan® (oito e 10 minutos, respectivamente). Dentre as variáveis físico-químicas testadas, não foi encontrada nenhuma diferença que pudesse justificar esse fato. Talvez estudos mais profundos que envolvam os componentes da emulsão lipídica possam justificar essa diferença.

Curiosamente, um estudo que comparou sevoflurano genérico com Sevorane® mostrou que com o anestésico genérico o tempo para abertura ocular espontânea e aperto de mão ao comando verbal foi menor⁵.

Conforme outros autores, existe forte correlação entre a concentração no local de ação de propofol (Ce) prevista e o BIS^{6,7}. Nesse estudo, a Ce de propofol prevista pelo modelo farmacocinético de Marsh ($ke_0 0,26 \text{ min}^{-1}$) apresentou forte correlação com os valores do BIS para as duas formulações usadas. Entretanto, a concentração plasmática de propofol (Cp) prevista pelo mesmo modelo apresentou correlação moderada ($0,3 < p < 0,7$) com os valores do BIS para ambas as formulações, corroborando dados previamente publicados^{6,8,9} (Tabela 2). Isso é causado basicamente pelo atraso no equilíbrio entre a Cp e a Ce no sistema nervoso central e denominado sítio-efetor¹⁰.

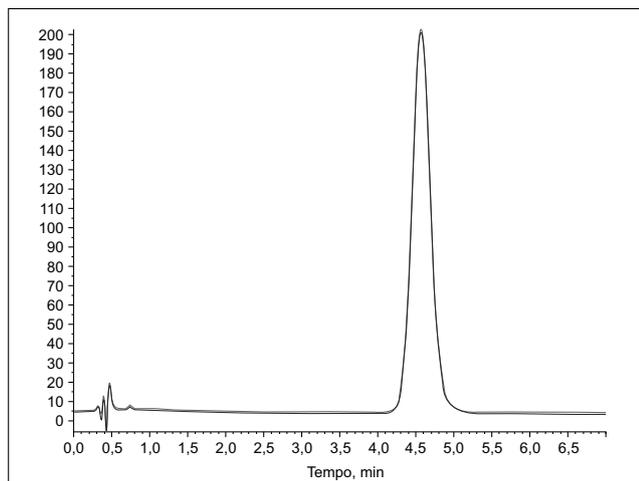
A Figura 3 apresenta a sincronia entre a farmacocinética e a farmacodinâmica alcançada por esse modelo farmacocinético, tanto no uso do medicamento referência como no do similar. O estudo mostra que ambas as formulações analisadas comportam-se de maneira semelhante mesmo em infusão alvo-controlada. Esse fato também foi observado em outro estudo com propofol que demonstrou que a previsibilidade do modelo farmacocinético não se altera com o uso da apresentação genérica¹¹.

A quantificação do propofol, produto ativo em ambas as formulações, foi semelhante. A técnica de escolha para quantificação de fármacos por LC-MS^{12,13} e o método empregado atingiram os critérios de exatidão e precisão exigidos para a finalidade. A variação entre as médias da concentração de propofol nas formulações analisadas (-0,98%) está dentro dos critérios de variação de teor recomendados pela Anvisa para medicamentos em estudos de bioequivalência ou biodisponibilidade relativa (< 5%)¹⁴ (Tabela 3 e Figura 4).

Tabela 3 Resultados da Análise Quantitativa de Propofol por LC-MS no Diprivan® e Propovan® com os Coeficientes de Variação (CV%) e as Médias Intra e Interdia.

Dados da Curva de Calibração				
Faixa de calibração	1,00 - 1.000 ug.mL ⁻¹			
Tipo de regressão	Linear ($y = ax + b$) com ponderação (1/x)			
Equação	$y = 350x - 1,54$			
Coefficiente de determinação	$r = 0,9999$			
Exatidão	93 - 105%			
Precisão	± 1,5%			
Resultados				
Amostras (100 ug.mL ⁻¹)	Propovan (dia 1)	Propovan (dia 2)	Diprivan (dia 1)	Diprivan (dia 2)
Média intradia (ug.mL ⁻¹)	101	104	102	105
CV%	2,6	5,2	3,0	6,7
Média interdia (ug.mL ⁻¹)	103		104	
CV%	4,3		5,0	
Variação Diprivan = referência Propovan = teste	-0,98%			

LC-MS: Espectrometria de massa.

**Figura 4** Cromatogramas Sobrepostos de Diprivan® e Propovan® em Relação ao Princípio Ativo Propofol.

Fatores relacionados com a estrutura química e física da emulsão lipídica também podem alterar sua eficácia clínica, estabilidade e segurança da apresentação.

Quimicamente, o anel benzeno e o grupo isopropil tornam a molécula de propofol altamente lipofílica (coeficiente de partição octanol/água, $\log P = 4,16$)¹⁵ e pouco solúvel em água, o que torna improvável sua apresentação sob a forma de sal. Assim, o propofol é geralmente apresentado na forma de emulsão. Nesse caso, uma emulsão de cor branca, óleo-água (fase dispersa ou descontínua/fase contínua), composta basicamente por óleo de soja, glicerol e lecitina da gema

de ovo¹⁶. O óleo de soja tem importante papel na solubilização do propofol para o preparo da formulação. De caráter lipofílico, o propofol encontra-se em alta concentração na fase dispersa e em baixa concentração na fase contínua¹⁷. Dentre os fármacos em estudo, o Diprivan® contém em sua formulação EDTA 0,005%, que tem propriedades bacteriostáticas. Entretanto, esse agente não interfere na qualidade da hipnose anestésica¹⁷.

De acordo com a União Internacional de Química Pura e Aplicada (Iupac), emulsões são dispersões de líquidos imiscíveis, óleo em água (O/A) ou água em óleo (A/O). São preparações termodinamicamente instáveis, não se formam espontaneamente e por isso, para torná-las estáveis e homogêneas, se faz necessário o fornecimento de energia para sua formação e ainda o uso de uma combinação de agentes emulsificantes (surfactantes) para aumentar a estabilidade cinética da preparação. A estabilidade das emulsões é garantida com o controle da tensão interfacial das fases, a obtenção de um filme mecanicamente estável, o controle da barreira eletrostática ou estérica, o baixo volume da fase dispersa e a obtenção de partículas pequenas e uniformes.

A lecitina da gema de ovo atua nas formulações em estudo como um agente emulsificante, reduz a tensão superficial entre as fases e permite a formação de minúsculas gotículas de óleo estáveis e dispersas na fase aquosa (fase contínua - maior volume da emulsão).

Apenas um número limitado de emulsificantes é considerado seguro para uso em administrações parenterais e endovenosas. Em comparação com as opções sintéticas, as lecitinas são boas escolhas para esse fim, bem toleradas, totalmente biodegradáveis e metabolizadas, uma vez que são parte integrante de membranas biológicas.

As lecitinas são compostas em sua maioria por fosfolipídios [66-76% fosfatidilcolina (FC); 15-24% fosfatidiletanolamina (FE) e 1% de fosfatidilserina (FS)]. Por ser um lipídio anfílico, tem uma “cabeça” hidrofílica (fosfatos polares) e “cauda” hidrofóbica (ácidos graxos apolares) e é essa característica que faz o elo entre óleo e água na formação da emulsão, o que desempenha importante papel na estabilização das formulações. Atuam promovendo uma carga eletrostática negativa na superfície das gotículas, repelindo-as. A magnitude desse potencial de superfície (voltagem) é quantificada como potencial *Zeta*. São consideradas emulsões estáveis quando o potencial *Zeta* varia entre -50 a -40 mV^{18,19}.

No presente estudo, as duas formulações de propofol analisadas obtiveram emulsões lipídicas bastante estáveis, pois o potencial *Zeta* foi de -54 e -48,4 mV (Diprivan® e Propovan®, respectivamente, Tabela 4). Essa estabilidade da emulsão resulta da formação de uma barreira mecânica entre as gotículas de óleo e a fase aquosa e de forças de repulsão eletrostática entre as gotículas. A quebra de uma dessas forças causa degradação da emulsão e separação das fases¹⁷.

Fatores importantes, como o pH, podem alterar o potencial *Zeta* e tornar a emulsão instável, o que diminui as forças repulsivas e resulta na coalescência e formação de grandes gotículas. Em pH ácido, o potencial *Zeta* pode atingir valores próximos a zero, tornando a emulsão instável¹⁷.

Apesar do valor de pH encontrado para o Propovan® estudado ser igual a 6,92 (ácido), isso não foi suficiente para alterar a estabilidade da emulsão, uma vez que os valores do potencial *Zeta* encontraram-se na faixa recomendada (Tabela 4).

Um estudo demonstrou que em preparações genéricas de propofol com pH entre 4,0 e 5,0 a emulsão se tornou instável e com gotículas maiores de 5 µm após quatro horas de agitação (300 vibrações.min⁻¹). Porém, mesmo com um período de agitação de 16 horas, a emulsão do Diprivan® (pH 7,0 - 8,5) permaneceu estável²⁰.

O tamanho das partículas de óleo da emulsão é outro fator fundamental para a estabilidade e a segurança das formulações. Emulsões que contenham gotículas maiores de 5-7 µm podem causar fenômenos tromboembólicos²¹. O tamanho médio considerado aceitável das gotículas das preparações de propofol deve ser inferior a 1,0 µm (1.000 nm)^{18,22}. As formulações de propofol para uso comercial têm tamanho médio das gotículas da emulsão entre 100 a 300 nm^{20,23}.

Pela técnica de espalhamento dinâmico da luz constatou-se que o tamanho médio das gotículas da emulsão entre as formulações estudadas foi semelhante (Diprivan® 180,5 nm e Propovan® 177 nm, Tabela 4). No entanto, a emulsão lipídica do Diprivan® mostrou-se mais homogênea em relação ao Propovan®, uma vez que a dispersão em relação à média foi menor com o Diprivan® (Figuras 5, 7 e 8).

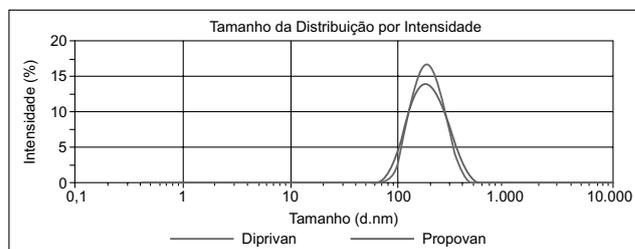


Figura 5 Tamanho da Distribuição por Intensidade.

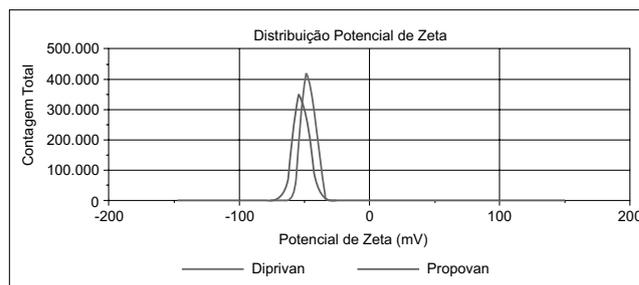


Figura 6 Distribuição Potencial de Zeta.

Quando em contato com a corrente sanguínea, o propofol dissolvido no meio oleoso (dentro da gotícula) é rapidamente difundido no plasma. Consequentemente, quanto menor a partícula da emulsão, maior a área de superfície de contato com o sangue, maior a velocidade de liberação do ativo e menor o tempo de latência¹⁷.

Visto que o tamanho médio das gotículas das emulsões testadas foi semelhante, não houve diferença no tempo de latência entre as duas formulações. De acordo com o estudo clínico feito, não houve diferença significativa no efeito máximo atingido (valores mínimos de BIS semelhantes) e no tempo necessário para alcançar esse efeito máximo.

Outros autores mostraram que observações clínicas da atividade do propofol inconsistentes podem estar relacionadas às variações individuais no perfil de lipoproteínas, na atividade enzimática ou em doenças genéticas, em vez de problemas relacionados à preparação farmacêutica em si²⁴.

Também ficou evidenciada forte correlação entre a concentração de propofol no local de ação prevista pelo modelo farmacocinético de Marsh e o índice bispectral com ambas as formulações. A análise qualitativa demonstrou que as duas formulações apresentam a mesma quantidade de princípio ativo propofol. As emulsões lipídicas das formulações estudadas se mostraram estáveis, com tamanho médio das gotículas e potencial de superfície semelhante e dentro da faixa de segurança.

Tabela 4 Tamanho Médio das Partículas da Emulsão, Potencial *Zeta* e pH da Emulsão de Propofol.

	Diprivan®	Propovan®
Tamanho médio da partícula (nm)	180,5 (78,8 - 458,7)	177,0 (68,06 - 615,1)
Potencial <i>Zeta</i> (mV)	-54,0	-48,4
pH	7,35	6,92

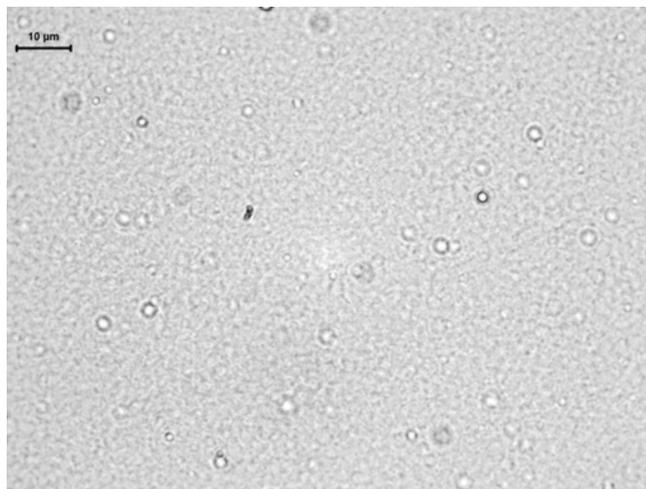


Figura 7 Imagens Obtidas por Microscopia Óptica com Aumento de 1.000x.

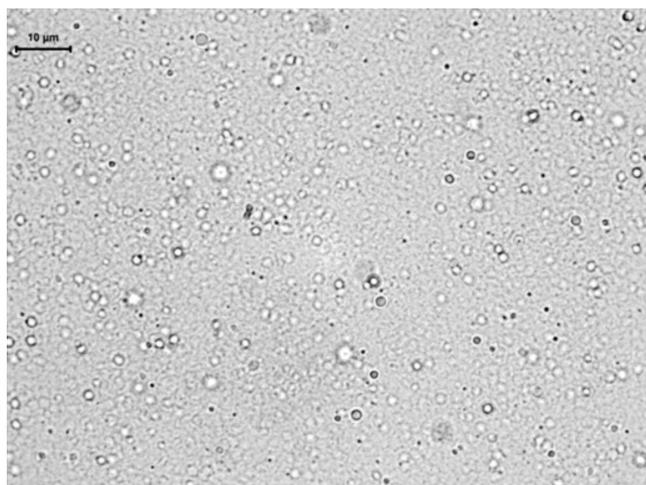


Figura 8 Imagens Obtidas por Microscopia Óptica com Aumento de 1.000x.

Concluindo, com a dose empregada não existe diferença clínica significativa entre o uso de propofol referência Diprivan® e seu similar Propovan® durante a infusão. Entretanto, o tempo de recuperação é mais prolongado com o fármaco referência. Ainda que as análises físico-químicas feitas com as duas formulações estudadas mostrem resultados semelhantes, talvez outros estudos mais profundos sobre os componentes da emulsão lipídica possam justificar tal diferença.

Referências

- Lilley EM, Isert PR, Carasso ML, Kennedy RA - The effect of the addition of lignocaine on propofol emulsion stability. *Anaesthesia*, 1996;51:815-818.
- Fassoulaki A, Paraskeva A, Papilas K, Patris K - Hypnotic and cardiovascular effects of proprietary and generic propofol formulations do not differ. *Can J Anaesth*, 2001;48:459-461.
- Olufolabi AJ, Gan TJ, Lacassie HJ, White WD, Habib AS - A randomized, prospective double-blind comparison of the efficacy of generic propofol with dipriva. *Eur J Anaesthesiol*, 2006;23:341-345.
- Ihmsen H, Jeleazcov C, Schuttler J, Schwilden H, Bremer F - Pharmacodynamics of two different propofol formulations. *Anaesthesist*, 2006; 55:635-642.
- Portella AA, Laurancel SM, Rosa DM, Rivera MIM - Estudo comparativo duplamente encoberto entre sevoflurano genérico e Sevorane. *Rev Bras Anestesiol*, 2010;60:466-474.
- Milne SE, Troy A, Irwin MG, Kenny GN - Relationship between bispectral index, auditory evoked potential index and effect-site EC50 for propofol at two clinical end-points. *Br J Anaesth*, 2003;90:127-131.
- Iannuzzi M, Iannuzzi E, Rossi F, Berrino L, Chiefari M - Relationship between bispectral index, electroencephalographic state entropy and effect-site EC50 for propofol at different clinical endpoints. *Br J Anaesth*, 2005;94:492-495.
- Baraka AR, Sutcliffe N, Schwab M - Effect site concentration during propofol TCI sedation: a comparison of sedation score with two pharmacokinetic models. *Anaesthesia*, 2007;62:661-666.
- Struys MMRF, Versichelen L, Rolly G - Influence of pre-anesthetic medication on target propofol concentration using "Diprifusor" TCI system during ambulatory surgery. *Anaesthesia*, 1998;53(Suppl 1):68-71.
- Wakeling H, Zimmerman J, Howell S, Glass, P - Targeting effect compartment or central compartment concentration of propofol: what predict loss of consciousness. *Anesthesiology*, 1999; 90:92-97.
- Ihmsen H, Jeleazcov C, Schuttler J, Schwilden H, Bremer F - Accuracy of target-controlled infusion with two different propofol formulations. *Anaesthesist*, 2004;53:937-943.
- Ackermann BL, Berna MJ, Murphy AT - Recent advances in use of LC/MS/MS for quantitative high-throughput bioanalytical support of drug discovery. *Curr Top Med Chem*, 2002;2:53-66.
- Xu RN, Fan L, Riese MJ, El-Shourbagy TA - Recent advances in high-throughput quantitative bioanalysis by LC-MS/MS. *J Pharm Biomed Anal*, 2007;44:342-355.
- ANVISA, RESOLUÇÃO-RDC Nº 31, DE 11 DE AGOSTO DE 2010.
- Thompson KA, Goodale DB - The recent development of propofol (Diprivan). *Intensive Care Med*, 2000;26(suppl 4):S400-S404.
- Haibo W, Cork R, Rao A - Development of new generation of propofol. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2007;20:311-315.
- Baker MT, Naguib M - Propofol: the challenges of formulations. *Anesthesiology*, 2005;103:860-876.
- Pranker RJ, Stella VJ - The use of oil-in-water emulsions as a vehicle for parenteral drug administration. *J Parenter Sci Technol*, 1990;44:139-149.
- Chansiri G, Lyons RT, Patel MV, Hem SL - Effect of surface charge on the stability of oil/water emulsions during steam sterilization. *J Pharm Sci*, 1999;88:454-458.
- Han J, Davis SS, Washington C - Physical properties and stability of two emulsion formulations of propofol. *Int J Pharmaceutics*, 2001;215:207-220.
- Floyd AG - Top ten considerations in the development of parenteral emulsions. *Pharm Sci Technol Today*, 1999;4:134-143.
- Nash RA - Pharmaceutical suspensions. V. 1. New York: Marcel Dekker, 1988, pp. 151-198.
- Driscoll DF - Examination of selection of light-scattering and light-obscuration acceptance criteria for lipid injectable emulsions. *Pharmacoepial Forum*, 2004;30:2-11.
- Schiche M, Polsinger M, Hermetter A, Prassl R, Zimmer A - In vitro release of propofol and binding capacity with regard to plasma constituents. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008;70:882-888.