



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

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



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Evaluación Farmacodinámica y Análisis Físico-Químico de dos Formulaciones de Propofol Usadas en Infusión Objeto-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; Corresponsable del Centro de Enseñanza y Entrenamiento (CET) de la Sociedad Brasileña de Anestesiología (SBA), Instituto Penido Burnier y Centro Médico de Campinas
 2. Médico Anestesiólogo, Hospital Santa Sofia y Centro Médico de Campinas
 3. TSA; Corresponsable del CET-SBA Instituto Penido Burnier y Centro Médico de Campinas
 4. ME3 del CET-SBA Instituto Penido Burnier y Centro Médico de Campinas
 5. PhD; Investigadora de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Universidad de São Paulo
 6. PhD; Professor Adjunto da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), Campus Diadema
- Recibido del Centro de Enseñanza y Entrenamiento (CET) de la Sociedad Brasileña de Anestesiología (SBA) Instituto Penido Burnier y Centro Médico de Campinas, Campinas, São Paulo, Brasil.

Artículo sometido el 31 de diciembre de 2011. Aprobado para su publicación el 12 de marzo de 2012.

Descriptores:
ANESTÉSICOS,
Venoso, propofol;
MODELO
FARMACOCINÉTICO;
MONITORACIÓN,
Índice Bispectral;
TÉCNICAS ANESTÉSICAS,
General,
Venosa.

Resumen

Justificativa y objetivos: Existen varias formulaciones de propofol para el uso clínico que están disponibles para el anestesiólogo. El objetivo de este estudio, fue analizar las propiedades físico-químicas, el efecto farmacodinámico y la equivalencia farmacéutica y clínica del fármaco referencia de propofol y una formulación similar.

Método: Dieciséis voluntarios participaron en este estudio aleatorio, doble ciego y pareado entre las formulaciones Diprivan® y Propovan®. Las formulaciones fueron administradas en un régimen de infusión objeto-controlada con una concentración objetivo de 3,0 µg.mL⁻¹ durante 15 minutos. Las variables estudiadas fueron el área bajo la curva (ASC) del gráfico del índice bispectral (BIS) con relación al tiempo, el BIS mínimo alcanzado y el tiempo para tal, y el tiempo de recuperación. Las dos formulaciones se sometieron a los análisis de tamaño de partículas de la emulsión lipídica, potencial de superficie y cuantificación del principio activo.

Resultados: No hubo diferencia entre las formulaciones cuando se comparó la ASC, el BIS mínimo alcanzado y el tiempo transcurrido para tal. El tiempo de recuperación con la formulación similar fue menor con relación a la referencia (8 y 10 min, respectivamente, p = 0,014). El tamaño promedio de partículas de la emulsión lipídica, potencial de superficie y la cuantificación del principio activo, fueron similares en las dos formulaciones.

* *Correspondencia 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

Conclusiones: No hubo diferencia clínica significativa entre el uso de propofol referencia Diprivan® y su similar Propovan® durante la infusión. Sin embargo, el tiempo de recuperación se extendió más con el fármaco de referencia. Aunque los análisis de las formulaciones estudiadas muestren resultados similares en cuanto a su caracterización físico-química, otros estudios deben ser realizados para justificar tal diferencia.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos los derechos reservados.

Introducción

Existen varias formulaciones de propofol para uso clínico a disposición del anestesiólogo brasileño. A pesar de las rígidas normas de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa), respecto de la inspección y del control de calidad de los medicamentos, se cuestiona mucho la real equivalencia clínica entre las marcas de los medicamentos existentes.

En la práctica clínica, muchos anestesiólogos juzgan empíricamente las diferencias entre las presentaciones de propofol, pues el efecto farmacodinámico deseado solamente se alcanza con dosis distintas de presentaciones comerciales disponibles del mismo contenido.

El propofol (2,6 diisopropilfenol, $178,27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, CAS: 2078-54-8) (Figura 1), es un anestésico venoso que posee propiedades hipnóticas. Es ampliamente usado en la práctica clínica para la inducción y el mantenimiento de la anestesia en razón de su rápido inicio de acción, de su corta duración y porque presenta pocos efectos adversos cuando se administra en dosis terapéuticas. Su acción rápida se debe al fácil paso por la barrera hematoencefálica y a la casi inmediata acción en el sistema nervioso central, a causa, principalmente, de su alta lipofiliidad. Es un fármaco muy poco soluble en agua y por lo tanto, generalmente viene en la forma de emulsión lipídica. Las formulaciones comerciales de las emulsiones de propofol son isotónicas y generalmente se componen de 10 ó $20 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ del principio activo, $100 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ de aceite de soja, $22,5 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ de glicerol, $12 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ de lecitina de gema de huevo, $0,005\%$ de edetato disódico (EDTA), y agua

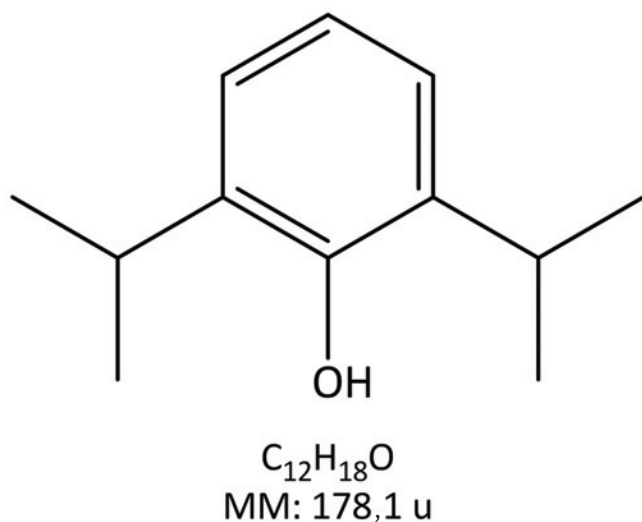


Figura 1 Propofol.

de hidróxido de sodio para el ajuste del pH (pH 7.0 - 8.5) ¹. Las características físico-químicas de las emulsiones, como la composición lipídica, el tipo de agente emulsificante, las dimensiones y el nivel de organización de las partículas, como el potencial de superficie y el pH, están directamente relacionadas con el desempeño de la formulación e incluso con el comportamiento farmacocinético y dinámico del activo incorporado.

El objetivo de este estudio fue analizar, de forma sistemática y comparativa, las propiedades físico-químicas, el efecto farmacodinámico (hipnosis) y la equivalencia farmacéutica y clínica del fármaco de referencia del propofol (Diprivan® - AstraZeneca do Brasil Ltda), y una formulación similar (Propovan® - Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda). La hipótesis que se está testando es la de que el Diprivan® pueda ser diferente del Propovan® con relación al efecto hipnótico y a las características farmacocinéticas, o sea, las principales características físico-químicas y clínicas, y que tales diferencias estén relacionadas con las distinciones en el tamaño promedio de las partículas y con la concentración del principio activo en las formulaciones en estudio.

Material y método

Estudio clínico

Posteriormente a la aprobación por parte del Comité de Ética en Investigación y de la firma previa del Término de Consentimiento Informado, participaron en este estudio 16 voluntarios adultos sanos del sexo masculino. Los voluntarios seleccionados se dividieron en dos grupos (doble ciego y pareado), y se presentaron en el local ya predeterminado en ayunas de ocho horas.

Todos los voluntarios fueron monitorizados con electrocardiograma (derivación DII y V1), saturación periférica de oxígeno, presión arterial promedio no invasiva e índice bispectral (BIS). Fue administrado oxígeno por catéter nasal $2,0 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ y se hizo la punción en la vena antecubital derecha, conectándose el catéter venoso relleno con una de las formulaciones de propofol. En ningún momento hubo infusión de solución salina para la interrupción del ayuno o reposición de pérdidas insensibles.

Las formulaciones Diprivan® y Propovan® se administraron en un régimen de infusión objeto-controlada con el uso del modelo farmacocinético de Marsh ($k_{e0} 0,26 \text{ min}^{-1}$) y *washout* con un mínimo de 72 horas.

Para la administración de la infusión y la captación de las variables del estudio clínico, se usó el programa Anestfusor (Universidad de Chile, Santiago, Chile) acoplado a una bomba de infusión (Pilot II Anaesthesia, Fresenius-Kabi, Alemania) y al BIS (versión XP, Aspect Medical, EUA).

El ensayo fue aleatorio, doble ciego y con dos períodos comparativos entre las formulaciones Diprivan® y Propovan®. Para evitar conductas tendenciosas, cada jeringuilla se rellenó e identificó como formulación "A" o "B" y se le entregó al anestesiólogo responsable de la administración.

Las muestras de Diprivan® (lote n° X09144B) y Propovan® (lote n° 10075239) usadas en los ensayos se almacenaron conforme a las recomendaciones del fabricante.

El propofol fue infundido en concentración-objetivo plasmática de 3,0 µg.mL⁻¹. Después de 15 minutos de infusión, la concentración-objetivo plasmática de propofol se redujo a cero.

Los valores de la concentración de propofol en la región de acción prevista (Ce) y los valores del BIS, quedaron registrados en intervalos de 60 segundos durante la infusión y durante 10 minutos después de aplicada la misma.

Para cada voluntario el grado de hipnosis se obtuvo calculando el área que estaba bajo la curva (ASC) del gráfico del BIS con relación al tiempo, por la suma de las áreas de los trapecios. Observamos también el BIS mínimo alcanzado en todo el experimento y el tiempo necesario para que eso pudiese ocurrir.

El tiempo de recuperación fue considerado el período entre el término de la infusión y el momento en que el BIS alcanzase el valor de 70.

El análisis estadístico de los atributos paramétricos se hizo por medio del test *t* de Student pareado y expresa el promedio y la desviación estándar. La diferencia estadística significativa fue considerada cuando *p* < 0,05.

La correlación entre la concentración de propofol prevista en el plasma, la región de acción y el BIS, tanto con el propofol de referencia como con el similar, fue calculada por medio del coeficiente de correlación de Pearson (*ρ*). También fue calculado el coeficiente de determinación (*R*²) para las diversas correlaciones, que muestra la proporción de variancia (fluctuación) de una variable prevista por otra variable. Él representa el porcentaje de datos que está más próximo a la línea de mejor ajuste.

Análisis Físico-químico

Las dos formulaciones de propofol fueron sometidas a los análisis de tamaño medio de partículas de la emulsión lipídica, potencial *Zeta* (potencial de superficie), pH y cuantificación del principio activo.

Para los análisis de tamaño medio de partículas y potencial *Zeta* se usó el equipo de dispersión dinámica de luz (Zetasizer Nano ZS - Malvern Instruments, UK). Las medidas de pH se hicieron con el pHMetro AT 350 (Alfakit, Brasil) con un electrodo universal de vidrio.

Obtuvimos la imagen microscópica de la emulsión lipídica de las dos formulaciones de propofol por medio del frotis lámina/laminula y la visión directa en microscopio de luz (Olympus Optical IX70) con el aumento de mil veces y una oscuración del 30%.

El análisis cuantitativo del principio activo propofol en el Diprivan® y en el Propovan® se hizo por medio de la cromatografía líquida acoplada a la espectrometría de masa (LC-MS). Las dos formulaciones fueron diluidas en isopropanol (IPA) para generar las respectivas soluciones de reserva de 1,0 mg.mL⁻¹. Las soluciones de trabajo fueron preparadas por diluciones sucesivas de las soluciones de reserva. La curva de calibración fue construida con duplicados de ocho niveles de concentración (1,0 - 1.000 µg.mL⁻¹). Las formulaciones

se analizaron dos veces (en días diferentes), con lotes de muestras en la concentración de 100 µg.mL⁻¹ en quintuplicado y el volumen inyectado de 1,0 µL. La separación cromatográfica fue hecha en una columna Luna - C18 (150x2 mm, 3 µ - Phenomenex, EUA), eluida con acetonitrilo y acetato de amonio 10 mM en agua (45:55, respectivamente) en modo isocrático a un flujo de 400 µL.min⁻¹ y con el uso de un cromatógrafo Agilent 1.200. El tiempo de retención del analito fue 4,6 min, en una carrera analítica de 7,0 min. La detección de masa se hizo en un espectrómetro 3.200 QTrap (Sciex/ Applied Biosystems, EUA), con una interfaz Turbo-V® (ESI-), en modo SIM (*Single Ion Monitoring*) y con una monitorización del ion *m/z* = 177,2 (corresponde al propofol desprotonado [M-H]⁻).

Resultados

Los promedios de edad, peso y altura fueron de 30 años (25-43), 82 kg (71-94) y 177 cm (170-188), respectivamente.

Los valores promedios del BIS con relación al tiempo durante las infusiones con Diprivan® y Propovan® aparecen en la Figura 2. Las variables farmacodinámicas aparecen en la Tabla 1. En la Figura 3 aparecen los valores de la concentración plasmática (C_p) en la región de acción (C_e) prevista del propofol, y los valores del índice bispectral (BIS) obtenidos con la infusión de Diprivan® y Propovan®. En la Tabla 2 aparecen los valores de correlación entre la C_e, C_p y los valores de BIS obtenidos con la infusión de Diprivan® y Propovan®. Los resultados del análisis cuantitativo de los fármacos aparecen en la Tabla 3. En la Figura 4 están los cromatogramas sobrepuestos de Diprivan® y Propovan® en relación con el principio activo propofol. El tamaño promedio de las partículas de la emulsión lipídica de Diprivan® y Propovan®, como también el potencial *Zeta* y pH, aparece en la Tabla 4. La dispersión del tamaño de las partículas de la emulsión de propofol y la distribución del potencial *Zeta* aparecen en las 5 y 6. En las Figuras 7 y 8 están las imágenes obtenidas por microscopía óptica con un aumento de 1.000x.

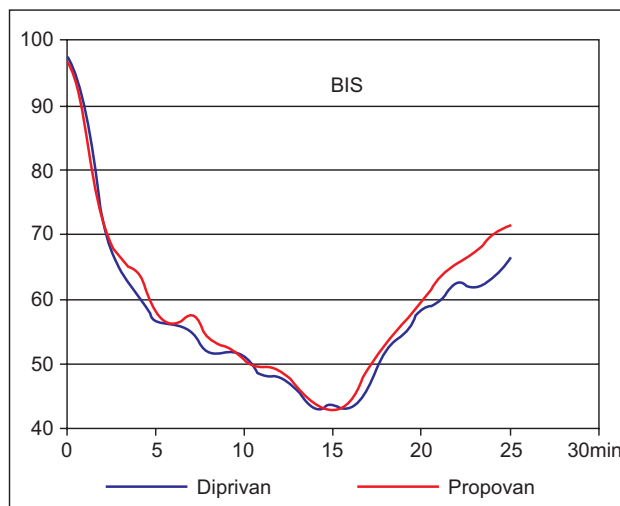


Figura 2 Valores Promedios del BIS con Relación al Tiempo Durante las Infusiones con Diprivan® y Propovan®.

Discusión

El objetivo de este estudio fue realizar una evaluación completa del producto referencia (Diprivan®) y del principal producto similar de propofol usado en Brasil (Propovan®), para intentar demostrar científicamente si existe o no alguna

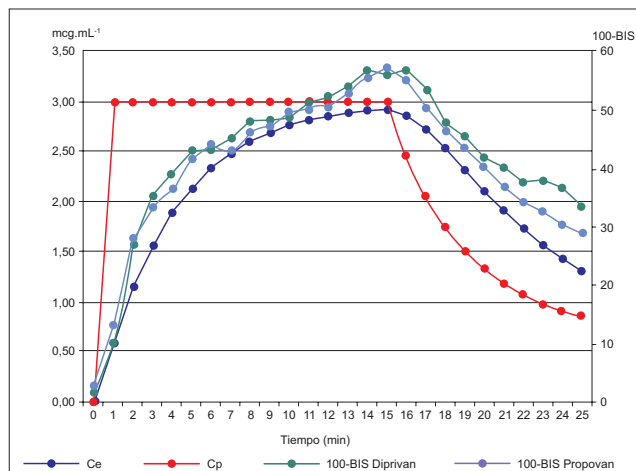


Figura 3 Concentración Plasmática (Cp), Concentración Prevista de Propofol en el Local de Acción (Ce) y Valores del Índice Bispectral (BIS) con la Infusión de Diprivan® y Propovan®.

Tabla 1 Variables Farmacodinámicas Expresadas en Promedio y Desviación Estándar.

	Diprivan®	Propovan®	P
Área total	1.453,8 ± 205,9	1.498,7 ± 210,4	0,246
Área durante la infusión	886,7 ± 112,7	901,3 ± 134,3	0,535
Área en la recuperación	545,6 ± 95,1	574,9 ± 81,8	0,100
BIS mínimo	37,9 ± 10,3	38,3 ± 9,8	0,742
Tiempo para BIS mínimo (min)	14,3 ± 2,8	13,7 ± 2,7	0,300
Tiempo de recuperación (min)	10,0 ± 4,6	8,0 ± 3,5	0,014

Tabla 2 Correlación entre la Ce, la Cp y los Valores de BIS con Diprivan® y Propovan®.

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

Ce: concentración en el local de acción de propofol prevista; Cp: concentración plasmática de propofol prevista; p: coeficiente de Pearson; R²: coeficiente de determinación; BIS: Índice Bispectral.

diferencia entre las formulaciones, principalmente con relación al efecto hipnótico-anestésico, a la concentración del activo y a las características de la emulsión lipídica.

Primeramente, se hizo un estudio clínico en voluntarios sanos y posteriormente, procedimos a realizar una evaluación físico-química minuciosa de las presentaciones involucradas.

El estudio clínico arrojó la inexistencia de diferencias en el grado y en la profundidad de la hipnosis causada por los dos medicamentos estudiados, visto que el área bajo la curva del gráfico de los valores promedio del BIS con relación al tiempo, no presentó diferencia significativa ($p = 0,246$) (Tabla 1). Tampoco observamos diferencia significativa entre los valores de BIS mínimo (efecto máximo alcanzado en los voluntarios), y el tiempo transcurrido para alcanzar ese efecto máximo ($p = 0,742$ y $p = 0,3$, respectivamente) (Tabla 1).

Estudios de comparación de la eficacia farmacodinámica del Diprivan® y del propofol genérico hechos en otros países muestran resultados similares ²⁻⁴. Sin embargo, el tiempo de recuperación (BIS = 70) fue un 20% menor para el Propovan® comparado con el Diprivan® (ocho y 10 minutos, respectivamente). Entre las variables físico-químicas testadas, no se encontró ninguna diferencia que pudiese justificar ese hecho. Tal vez estudios más profundos que contengan los componentes de la emulsión lipídica, podrían justificar esa diferencia.

Pero curiosamente, un estudio que comparó el sevoflurano genérico con el Sevorane®, demostró que con el anestésico genérico el tiempo para la abertura ocular espontánea y el apretón de manos al comando verbal fue menor ⁵.

Según los otros autores, existe una fuerte correlación entre la concentración en la región de acción de propofol (Ce) prevista y el BIS ^{6,7}. En ese estudio, la Ce de propofol prevista por el modelo farmacocinético de Marsh (ke_0 0,26 min⁻¹) tuvo una fuerte correlación con los valores del BIS para las dos formulaciones usadas. Sin embargo, la concentración plasmática de propofol (Cp) prevista por el mismo modelo, presentó una correlación moderada ($0,3 < p < 0,7$) con los valores del BIS para las dos formulaciones, corroborando los datos previamente publicados ^{6,8,9} (Tabla 2). Eso proviene básicamente, del atraso en el equilibrio entre la Cp y la Ce en el sistema nervioso central denominado sitio-efector ¹⁰.

La Figura 3 presenta la sincronía entre la farmacocinética y la farmacodinámica alcanzada por ese modelo farmacocinético, tanto en el uso del medicamento de referencia como en el similar. El estudio muestra que ambas formulaciones analizadas se comportan de manera parecida incluso en la infusión objeto-controlada. Ese hecho también fue observado en otro estudio con propofol que demostró que la previsibilidad del modelo farmacocinético no se altera con el uso de la presentación genérica ¹¹.

La cuantificación del propofol, producto activo en ambas formulaciones, fue parecida. La técnica de elección para la cuantificación de fármacos por LC-MS ^{12,13} y el método usado alcanzaron los criterios de exactitud y precisión exigidos para la finalidad. La variación entre los promedios de la concentración de propofol en las formulaciones analizadas (-0,98%) está dentro de los criterios de variación de contenido recomendados por Anvisa para medicamentos en estudios de bioequivalencia o biodisponibilidad relativa (< 5%) ¹⁴ (Tabla 3 y Figura 4).

Tabla 3 Resultados del Análisis Cuantitativo del Propofol por LC-MS en el Diprivan® y Propovan® con los Coeficientes de Variación (CV%) y los Promedios Intra e Interdía.

Datos de la Curva de Calibración				
Rango de calibración	1,00 - 1.000 ug.mL ⁻¹			
Tipo de regresión	Linear (y = ax + b) con ponderación (1/x)			
Ecuación	y = 350x - 1,54			
Coefficiente de determinación	r = 0,9999			
Exactitud	93 - 105%			
Precisión	± 1,5%			
Resultados				
Muestras (100 ug.mL ⁻¹)	Propovan (día 1)	Propovan (día 2)	Diprivan (día 1)	Diprivan (día 2)
Promedio intradía (ug.mL ⁻¹)	101	104	102	105
CV%	2,6	5,2	3,0	6,7
Promedio interdía (ug.mL ⁻¹)	103		104	
CV%	4,3		5,0	
Variación Diprivan = referencia Propovan = test	-0,98%			

LC-MS: Espectrometría de massa.

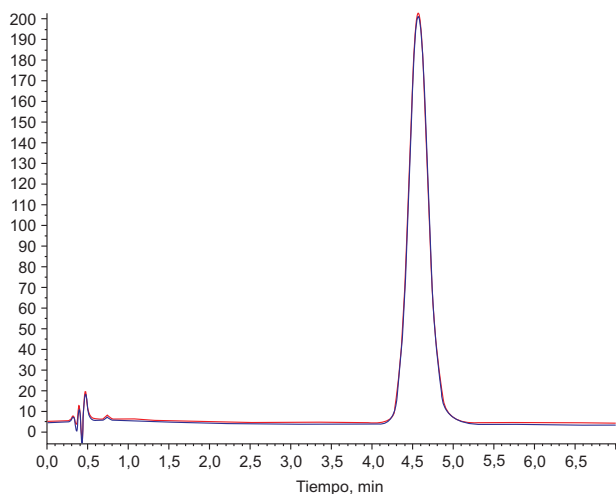


Figura 4 Cromatogramas Sobrepuestos de Diprivan® y Propovan® con Relación al Principio Activo Propofol.

Los factores relacionados con la estructura química y física de la emulsión lipídica también pueden alterar su eficacia clínica, la estabilidad y la seguridad de la presentación.

Químicamente, el anillo benceno y el grupo isopropil hacen con que la molécula de propofol sea altamente lipofílica (coeficiente de partición octanol/agua, logP = 4,16)¹⁵ y poco soluble en agua, lo que hace improbable su presentación bajo la forma de sal. Así, el propofol viene generalmente bajo la forma de emulsión. En ese caso, una emulsión de color blanco, aceite-agua (fase dispersa o no continua/fase

continua) se compone básicamente, por aceite de soja, glicerol y lecitina de la gema de huevo¹⁶. El aceite de soja tiene un importante papel en la solubilización del propofol para la preparación de la formulación. De carácter lipofílico, el propofol está en alta concentración en la fase dispersa y en una baja concentración en la fase continua¹⁷. Entre los fármacos en estudio, el Diprivan® contiene en su formulación EDTA 0,005%, que posee propiedades bacteriostáticas. Sin embargo, ese agente no interfiere en la calidad de la hipnosis anestésica¹⁷.

De acuerdo con la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), las emulsiones son dispersiones de líquidos inmiscibles, aceite en agua (A/A) o agua en aceite (A/A). Son preparaciones termodinámicamente inestables, no se forman espontáneamente y por eso, para hacerlas estables y homogéneas, es necesario el suministro de energía para su formación e incluso el uso de una combinación de agentes emulsificantes (surfactantes), para aumentar la estabilidad cinética de la preparación. La estabilidad de las emulsiones está garantizada con el control de la tensión interfacial de las fases, la obtención de un film mecánicamente estable, el control de la barrera electrostática o estérica, el bajo volumen de la fase dispersa y la obtención de partículas pequeñas y uniformes.

La lecitina de la gema de huevo actúa en las formulaciones en estudio como un agente emulsivo, reduce la tensión superficial entre las fases y permite la formación de minúsculas gotas de aceite estables y dispersas en la fase acuosa (fase continua - mayor volumen de la emulsión).

Solamente un número limitado de emulsificantes se considera seguro para el uso en administraciones parenterales y endovenosas. En comparación con las opciones sintéticas, las lecitinas son buenas elecciones para ese fin, son bien

toleradas, totalmente biodegradables y metabolizadas, una vez que forman parte integrante de las membranas biológicas.

Las lecitinas se componen en su mayoría, por fosfolípidos [66-76% fosfatidilcolina (FC); 15-24% fosfatidiletanolamina (FE) y 1% de fosfatidilserina (FS)]. Por ser un lípido anfílico, posee una “cabeza” hidrofílica (fosfatos polares) y una “cola” hidrofóbica (ácidos grasos apolares), y esa es la característica que forma el eslabón entre el aceite y el agua en la formación de la emulsión, lo que desempeña un importante rol en la estabilización de las formulaciones. Actúan generando una carga electrostática negativa en la superficie de las gotas, y las rechazan. La magnitud de ese potencial de superficie (voltaje) está cuantificada como un potencial *Zeta*. Son consideradas las emulsiones estables cuando el potencial *Zeta* varía entre -50 a -40 mV^{18,19}.

En este estudio, las dos formulaciones de propofol analizadas tuvieron emulsiones lipídicas bastante estables porque el potencial *Zeta* fue de -54 y -48,4 mV (Diprivan® y Propovan® respectivamente, Tabla 4). Esa estabilidad de la emulsión es el resultado de la formación de una barrera mecánica entre las gotas de aceite y la fase acuosa, y de las fuerzas de repulsión electrostática entre las gotas. La rotura de una de esas fuerzas causa una degradación de la emulsión y una separación de las fases¹⁷.

Importantes factores como el pH, pueden alterar el potencial *Zeta* y hacer con que la emulsión sea inestable, lo que reduce las fuerzas de repulsión y trae como resultado la coalescencia y la formación de grandes gotas. En un pH ácido, el potencial *Zeta* puede alcanzar valores cercanos a cero, haciendo con que la emulsión sea bastante inestable¹⁷.

A pesar de que el valor de pH encontrado para el Propovan® estudiado sea igual a 6,92 (ácido), no fue suficiente para alterar la estabilidad de la emulsión, ya que los valores del potencial *Zeta* están en el rango recomendado (Tabla 4).

Un estudio demostró que en las preparaciones genéricas de propofol con un pH entre 4,0 y 5,0 la emulsión fue inestable y con gotas mayores de 5 µm después de cuatro horas de agitación (300 vibraciones.min⁻¹). Sin embargo, incluso con un período de agitación de 16 horas, la emulsión del Diprivan® (pH 7,0 - 8,5) continuó estable²⁰.

El tamaño de las partículas de aceite de la emulsión es otro factor fundamental para la estabilidad y la seguridad de las formulaciones. Las emulsiones que contengan gotas mayores de 5-7 µm pueden causar fenómenos tromboembólicos²¹. El tamaño promedio considerado como aceptable de las gotas de las preparaciones de propofol debe ser inferior a 1,0 µm (1.000 nm)^{18,22}. Las formulaciones de propofol para uso comercial tienen un tamaño promedio de las gotas de la emulsión entre 100 a 300 nm^{20,23}.

Por la técnica de dispersión dinámica de luz, comprobamos que el tamaño promedio de las gotas de la emulsión entre las formulaciones estudiadas fue similar (Diprivan®

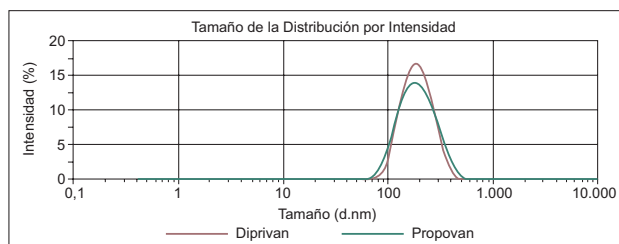


Figura 5 Tamaño de la Distribución por Intensidad.

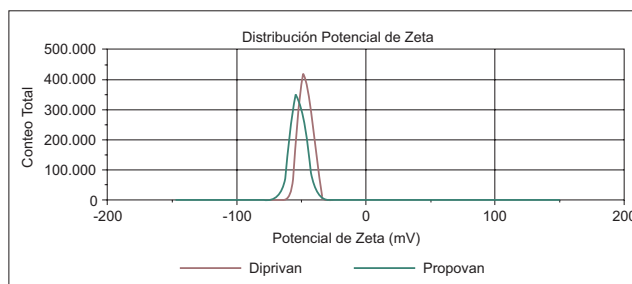


Figura 6 Distribución Potencial de Zeta.

180,5 nm y Propovan® 177 nm, Tabla 4). Sin embargo, la emulsión lipídica del Diprivan® fue más homogénea con relación al Propovan®, una vez que la dispersión con relación al promedio fue menor con el Diprivan® (Figuras 5, 7 y 8).

Cuando entró en contacto con la corriente sanguínea, el propofol disuelto en el medio oleoso (dentro de la gota), rápidamente se difunde en el plasma. Por ende, mientras menor sea la partícula de la emulsión, mayor será el área de superficie de contacto con la sangre, mayor será la velocidad de liberación del activo y menor el tiempo de latencia¹⁷.

Visto que el tamaño promedio de las gotas de las emulsiones testadas fue parecido, no hubo diferencia en el tiempo de latencia entre las dos formulaciones. De acuerdo con el estudio clínico realizado, no hubo una diferencia significativa en el efecto máximo alcanzado (valores mínimos de BIS similares) y en el tiempo necesario para alcanzar ese efecto máximo.

Otros autores mostraron que las observaciones clínicas de la actividad del propofol inconsistentes pueden estar relacionadas con las variaciones individuales en el perfil de lipoproteínas, en la actividad enzimática o en enfermedades genéticas, en vez de problemas relacionados con la preparación farmacéutica en sí²⁴.

También comprobamos la fuerte correlación entre la concentración de propofol en la región de acción prevista por el modelo farmacocinético de Marsh y el índice bispectral con ambas formulaciones. El análisis cualitativo demostró que

Tabla 4 Tamaño Promedio de las Partículas de la Emulsión, Potencial *Zeta* y pH de la Emulsión de Propofol.

	Diprivan®	Propovan®
Tamaño promedio de la 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

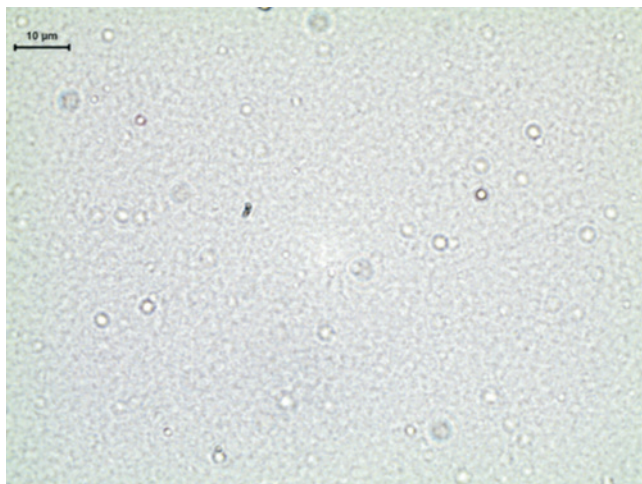


Figura 7 Imágenes Obtenidas por Microscopia Óptica con un Aumento de 1.000x.

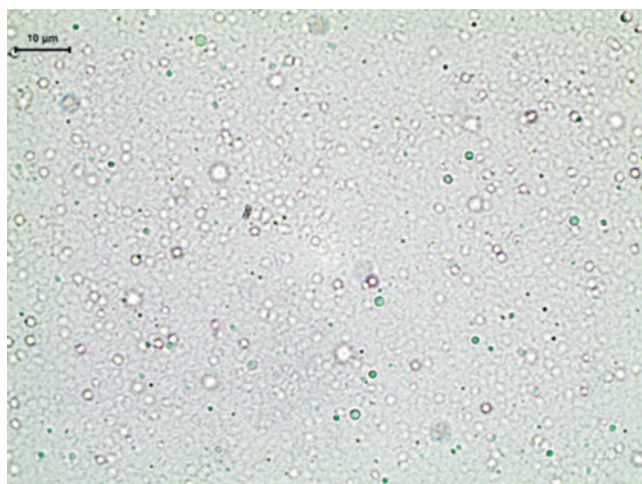


Figura 8 Imágenes Obtenidas por Microscopia Óptica con un Aumento de 1.000x.

Las dos formulaciones tienen la misma cantidad de principio activo propofol. Las emulsiones lipídicas de las formulaciones estudiadas fueron estables, con un tamaño promedio de las gotas y un potencial de superficie parecido, quedando dentro del rango de seguridad.

Como colofón, podemos decir que con la dosis empleada no existe diferencia clínica significativa entre el uso de propofol de referencia Diprivan® y su similar Propovan® durante la infusión. Sin embargo, el tiempo de recuperación se extiende más con el fármaco de referencia. Aunque los análisis con las dos formulaciones estudiadas muestran resultados similares en cuanto a su caracterización físico-química, otros estudios deben ser realizados para justificar tal diferencia.

Referencias

- 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 - Estudio comparativo duplamente encoberto entre sevoflurano genérico e Sevorane. *Rev Bras Anesthesiol*, 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. *Pharmaceutical 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.