

Bioequivalência de Formulações Farmacêuticas de Bupivacaína. Estudo sobre o Marcapasso Cardíaco

M.P.B. Simonetti, TSA¹, D. Nigro¹ & J.A.A. Sertié¹

Simonetti M P B, Nigro D, Sertié J A A — Different pharmaceutical preparations of bupivacaine. Effects on rat's atrial pacemaker.

The cardiovascular effect of bupivacaine chloride, marketed in Brazil by different pharmaceutical industries was investigated in rat's atrial pacemaker. The analysis of the dose-response curves showed: (I) The pressor response in the atrial chronotropism was dose dependent; (II) The drug marketed by "Abbott of Brazil" shifted slightly the dose-response curve to the right, this effect was probably do to the presence of NaCl in this formulation; (III) The presence of methylparabene in the drug marketed by "Laboratories Lepetit S.A." did not interfere in the depressor activity of bupivacaine chloride being his effect equivalent in all the points of the dose-response curve to the product marketed by "Apsen do Brazil". This paper showed yet that the different preparations of bupivacaine chloride were bioequivalent, without any statistical differences, and the slight variations observed in the dose-response curves may be attributed to the different manufacturing processes.

Key — Words: ANESTHETIC: local, bupivacaine; ANIMAL: rat; HEART: atrial, pacemaker

A existência de um mesmo princípio ativo, sob mesma forma de apresentação farmacêutica, pode suscitar dúvidas ao clínico quanto à sua eficácia, pois é fato conhecido que a resposta terapêutica à grande maioria das medicações é extremamente variável, dependendo de uma série de fatores, dos quais se destacam o grau de hidratação do princípio ativo; a presença de excipientes, conservantes e/ou corantes; tamanho e forma das partículas; pH, quantidade e tipo de impurezas; difusibilidade; fabricante; origem da matéria-prima etc.^{1, 6}. O estudo da interferência desses fatores na ação farmacológica de medicamentos recebe o nome de biodisponibilidade.

A bioinequivalência entre diferentes formulações afluou na literatura quando Lindenbaum et

al.⁷ demonstraram a inequivalência terapêutica entre quatro formulações da digoxina.

Convém destacar que um número limitado de drogas foi estudado quanto à sua biodisponibilidade. Tal situação é particularmente dramática em nosso meio, devido à importação de matérias-primas farmacêuticas procedentes de várias fontes, a existência de grande quantidade de medicamentos similares no mercado, a inexistência de uma política firme e adequada de controle biológico de produtos em comercialização, e carência de pessoal técnico qualificado.

A bupivacaína é comercializada no mercado brasileiro por vários laboratórios, formulada em diferentes veículos e tampões, notando-se ainda, em um deles, a presença de conservantes. Desta forma, os parâmetros farmacotécnicos, dependentes do processo de fabricação inerentes a cada indústria, que eventualmente poderão interferir na cinética e na ação farmacológica da droga, passam despercebidos do profissional da anesthesiologia. Isto colabora por afastá-los da opção de escolha deste tipo de medicamento em hospitais, ficando esta mais ligada ao nome de fantasia do que à composição, à propaganda, ou, o que é mais freqüente, ao menor custo.

O presente trabalho tem por finalidade avaliar a bioequivalência do cloridrato de bupivacaína

Trabalho realizado no Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP e apresentado como Tema Livre no XXXII Congresso Brasileiro de Anesthesiologia, Salvador, BA.

1 Professor Assistente Doutor

*Correspondência para Maria dos Prazeres B. Simonetti
Alameda Franca 1436/161
01422 - São Paulo, SP*

*Recebido em 12 de junho de 1986
Aceito para publicação em 9 de setembro de 1986*

© 1987 Sociedade Brasileira de Anesthesiologia

fabricado por três laboratórios, comparando os resultados obtidos em ensaio biológico, com suas respectivas análises químicas.

METODOLOGIA

Tipo de estudo — Em estudo do tipo simples cego, procedeu-se a análise química e biológica de três produtos de cloridrato de bupivacaína. Utilizou-se como modelo experimental o marcapasso atrial de rato avaliando-se o efeito depressor sobre o cronotropismo.

Análise química — As amostras de cloridrato de bupivacaína, devidamente codificadas, foram enviadas ao Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, onde procedeu-se seus doseamentos.

Ensaio biológico — Foram utilizados 18 ratos machos, adultos, pesando 225 ± 25 g. Os animais foram sacrificados mediante concussão cerebral e submetidos à sangria através da incisão dos vasos cervicais. Após toracotomia mediana, o átrio direito foi imediatamente retirado e preparado segundo técnica de Hawkins⁸ e colocado em cubas contendo 15 ml de solução nutriente de Krebs-Hanseleit modificada com a seguinte composição milimolar: ácido ascórbico, 0,11; cloreto de potássio, 4,79; cloreto de sódio, 113,00; fosfato biácido de potássio, 1,10; glicose, 11,00 e sulfato de magnésio, 1,10. Os experimentos foram iniciados após período de estabilização de 60 min. A solução nutriente foi renovada a cada 15

min. A frequência foi registrada em um fisiógrafo E & M Narco Bio System por meio de transdutor isométrico Microdisplacement Myograf Transducer F.50.

Durante todo experimento as peças foram mantidas sob tensão constante de 1 g e, em cada átrio foi efetuado uma curva-concentração-efeito completa e cumulativa (CCE).

Os animais foram divididos em três grupos, uma para cada amostra, onde avaliou-se as respostas cronotrópicas realizando-se a CCE da solução de cada formulação do cloridrato de bupivacaína a partir da concentração de 10^{-7} até aquela que determinou parada atrial. As CE50 (concentração molar da droga que produz efeito igual a 50% do efeito máximo em experimentos individuais) dos três grupos foram analisadas estatisticamente usando-se o teste "t" de Student. O nível de significância de 5% foi adotado para rejeição da hipótese de nulidade.

RESULTADOS

Análise química — A Tabela I mostra que: (I) houve variação entre o pH das três amostras, no entanto, tal diferença não foi estatisticamente significante; (II) o doseamento do cloridrato de bupivacaína, expresso em mg.ml^{-1} , evidenciou pequena variação entre as três amostras sem significância estatística; (III) a análise química revelou ainda que o medicamento da Abbott do Brasil apresenta como veículo o NaCl e H₂O.

Tabela 1 — Formulações e análise química de diferentes amostras do cloridrato de bupivacaína comercializada por três diferentes laboratórios.

| Amostra | Laboratório | Lote de fabricação | Dados fornecidos pelo fabricante | Dados de análise química | | |
|----------------------------|-------------|--|--|--------------------------|--------------------------------|--|
| | | | | pH | Doseamento mg.ml^{-1} | Veículo |
| Bupivacaína 0,5% ABBOTT | ABBOTT | 70822QP ₁ Fabricação: 11/84 — validade: 11/86 | Fórmula por ml: Cloridrato de bupivacaína — 5 mg Cloreto de sódio — 8,1 mg (pH ajustado com hidróxido de sódio e ácido clorídrico) veículo q.s.q. — 1 ml | 6,1 | 5,31 | H ₂ O |
| Bupivacaína 0,5% APSEN | APSEN | 850720 Fabricação: 07/85 — validade: 07/88 | Fórmula por ml: Cloridrato de bupivacaína — 5 ml água bidestilada q.s.q. — 1 ml | 5,75 | 5,06 | H ₂ O |
| Marcaína 0,5% ASTRA | LEPETIT | DL 109 Fabricação: 11/84 — validade: 11/87 | Fórmula por ml: Cloridrato de bupivacaína — 5 ml água bidestilada q.s.q. — 1 ml | 5,88 | 5,0 | Metilparabeno 0,1% H ₂ O |

enquanto que no produto da Apsen do Brasil detectou-se somente a presença do solvente universal, já o anestésico dos Laboratórios Lepetit, além desse, continha 0,1% de metilparabeno.

Ensaio biológico — A adição de cloridrato de bupivacaína ao líquido nutriente evidenciou diminuição dose-dependente da frequência atrial, independente da amostra utilizada; a comparação entre as três curvas não mostrou diferença estatística significativa quando estudada ao nível da CE50 (Fig. 1).

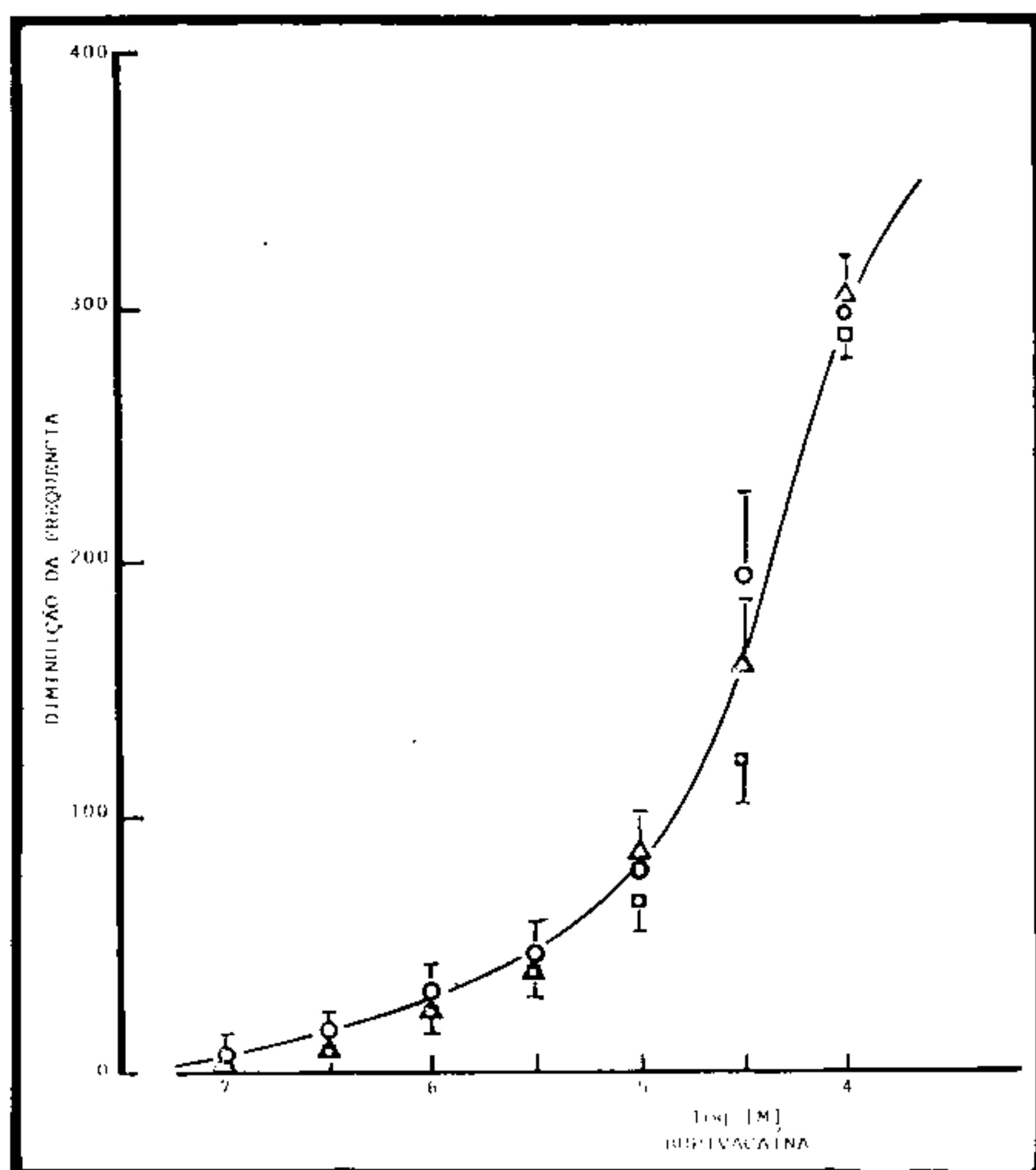


Fig. 1 Curvas concentração-efeito da bupivacaína em átrio direito isolado de rato. Apsen (O); Lepetit (Δ); Abbott (□).

DISCUSSÃO

É fato conhecido que os anestésicos locais, agindo ao nível do nervo periférico, estabilizam as membranas excitáveis⁹, contudo, esses fármacos são absorvidos do local de aplicação, e ao difundirem-se pelo organismo irão exercer efeitos depressores similares em outras membranas, particularmente as das células do SNC e sistema cardiovascular. No coração os anestésicos locais exercem efeitos depressores diretos, dose-dependente¹⁰⁻¹². Tal correlação de efeito constitui importante parâmetro de avaliação da bioequiva-

lência da ação anestésica do cloridrato de bupivacaína formulada por diferentes laboratórios.

Análise da curva dose-resposta (Fig. 1) mostrou que, embora as concentrações empregadas em seu traçado fossem iguais, o cloridrato de bupivacaína formulado pela Abbott do Brasil, quando comparado a seus similares, apresentou ligeiro desvio à direita nas concentrações mais elevadas, contudo tal diferença não foi estatisticamente significativa. Este dado sugere que o NaCl, presente em sua forma farmacêutica de apresentação (Tabela 1), pode interferir na ação bloqueadora à condutância ao sódio⁹, deslocando o anestésico de seu ponto de ação, redundando em eventual redução de sua potência. No entanto, a possível ocorrência desse fato não influencia sua atividade farmacológica.

O metilparabeno, empregado como excipiente no medicamento comercializado pelos Laboratórios Lepetit S/A, não parece ter interferido na ação depressora do cloridrato de bupivacaína sobre o marcapasso cardíaco, mostrando-se equivalente, em todos os pontos da curva, ao produto da Apsen do Brasil, cuja análise química não revelou a presença de excipiente ou sais de sódio (Fig. 1 e Tabela I).

Salientamos que os medicamentos estavam dentro do prazo de validade preconizado pelos fabricantes (Tabela I), fato comprovado pela análise química do princípio ativo, cujas concentrações, em mg.ml⁻¹, encontravam-se dentro das especificações. Consultando-se a Tabela I quanto à vida média dos produtos, isto é, a diferença entre as datas de fabricação e de validade, verificou-se que o cloridrato de bupivacaína da Abbott do Brasil mantém sua potência anestésica por tempo menor em relação aos demais. Contudo tal dado farmacotécnico, embora não interfira na ação farmacológica do medicamento, reveste-se de importância na formação de estoques hospitalares. Notou-se ainda que ao se comparar as amostras da Apsen do Brasil com as dos Laboratórios Lepetit S.A., que apresentaram a mesma vida média, o metilparabeno, presente nessa última formulação, pareceu não influir nesse parâmetro, contudo, torna-se importante salientar que esse excipiente apresenta estrutura química semelhante ao ácido p-aminobenzóico, substância com propriedades alergênicas¹³.

Embora os estudos de biodisponibilidade e bioequivalência tenham maior valor quando realizados em voluntários, os estudos em animais inteiros ou órgãos isolados, são importantes, pois

a ocorrência de bioequivalência entre duas ou mais formulações farmacêuticas fatalmente terão repercussões no homem. Assim o modelo experimental proposto constitui um dado farmacológico para comprovação da atividade anestésica local entre produtos concorrentes.

Embora as amostras ensaiadas apresentassem

Simonetti M P B, Nigro D, Sertié J A A — Bioequivalência de formulações farmacêuticas de bupivacaína. Estudo sobre o marcapasso cardíaco.

Estudou-se o efeito cardiodepressor, em marcapasso atrial de rato, do cloridrato de bupivacaína, comercializado no Brasil por diferentes laboratórios. A análise das curvas dose-resposta mostrou que a resposta depressora é dose-dependente sobre o cronotropismo atrial. Evidenciou-se, ainda, que o fármaco comercializado pela Abbott do Brasil apresentou ligeiro desvio à direita embora estatisticamente não significante, sugerindo provável interferência do NaCl presente em sua formulação. O metilparabeno, empregado como conservante pelos Laboratórios Lepetit S.A., não interferiu na atividade depressora nem na vida média do produto, mostrando-se ainda equivalente, em todos os pontos da curva, ao medicamento fabricado pela Apsen do Brasil. O ensaio evidenciou que as amostras são bioequivalentes de acordo com a metodologia de estudo, não sendo encontradas diferenças estatisticamente significantes nos resultados obtidos. Pequenas diferenças observadas, sem significado estatístico, podem ser atribuídas às diferenças de formulação, como por exemplo a presença do NaCl em um dos produtos.

Unitermos: ANESTÉSICOS: local, bupivacaína;
ANIMAL: rato; CORAÇÃO: átrio;
FÓRMULAS: bioequivalência

AGRADECIMENTOS: Ao Instituto Adolfo Lutz, da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo (Divisão de Bromatologia e Química), pelas análises químicas das amostras dos produtos farmacêuticos. À Sra. JUDITH CAMILLO DE SOUZA pela assistência técnica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barr W N, Gerbracht L M, Letcher K, Plaut M, Nathan S — Assessment of the biologic availability of tetracycline products in man. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 13: 97-108.
2. Oga S, Yasaka W J, Sertié J A A, Basile A C — Biodisponibilidade de nifedipina. Estudo laboratorial em cães. *Rev Bras Clin Terap* 1976; 5: 405-408.
3. Oga S, Basile A C, Sertié J A A. Parâmetros cardiovasculares e biodisponibilidade do nitrato de isosorbitol, nifedipina e propatilnitrato. *F méd* 1980; 80: 895-898.
4. Zanini A C, Sertié J A A, Oga S — Gastrointestinal absorption of meclizine in health volunteers and patients with enteric infections. *Cur Ther Research* 1975; 18: 1-4.

pequenas diferenças à luz das análises químicas e biológicas, elas mostraram ser bioequivalentes. Deve-se destacar que seus valores podem variar para o mesmo produto com o lote de fabricação^{1 4}. Sugerimos que esse ensaio biológico seja utilizado no controle de qualidade do produto terminado.

Simonetti M P B, Nigro D, Sertié J A A — Bioequivalencia de formulaciones farmacêuticas de bupivacaina: Estudio sobre el marcapaso cardíaco.

Se estudió el efecto cardiodepresor, en marcapaso atrial de ratón, de cloridrato de bupivacaina, comercializado en Brasil por diferentes laboratorios. El análisis de las curvas dosis-respuesta mostró que la respuesta depresora es dosis dependiente sobre el cronotropismo atrial. Aun quedó en evidencia que el fármaco comercializado por la Abbott del Brasil presentó un ligero desvio a la derecha, aunque estadísticamente no sea significativo, sugiriendo una probable interferencia del NaCl presente en su formulación. El metilparabeno, empleado como conservante por los Laboratorios Lepetit S.A., no interfirió en la actividad depresora, como tampoco en la vida media del producto, mostrandose de esta forma equivalente, en todos los puntos de la curva, al medicamento fabricado por la Apsen del Brasil. La experiencia dió por evidencia que las muestras son bioequivalentes de acuerdo con la metodología del estudio, no siendo encontradas diferencias estadísticamente significantes en los resultados obtenidos. Las pequeñas diferencias observadas, sin significado estadístico, pueden ser atribuidas a las diferencias de formulación, como por ejemplo la presencia del NaCl en uno de los productos.

5. Sertié J A A, Zanini A C, Oga S — Serum levels of different formulations of oxytetracycline in adult health volunteers. *Cur Ther Research* 1985; 38: 613-622.
6. Sved S, Sertié J A A — Rapid assay for triarterene in human subjects. *J Chromatogr* 1979; 162: 474-479.
7. Lindenbaum J, Mellow MH, Blackstone M O, Butler V P — Variations in biologic availability of digoxin from four preparations. *New Eng J Med* 1971; 285: 1376-77.
8. Hawkins D F — Studies on veratrum alkaloids XXXIV. Actions of veratramine on spontaneously beating guinea-pig atrium preparations. *J Pharmacol Exp Ther*, 1962; 137: 307-312.
9. Strichartz G — Molecular mechanisms of nerve block by local anesthetics. *Anesthesiology*, 1976; 45: 421-441.
10. Block A, Covino B G — Effect of local anesthetic agents on cardiac conduction and contractility. *Regional Anesthesia*, 1981; 6: 55-61.
11. Feldman H S, Covino B M, Sage D J — Direct chronotropic and inotropic effects of local anesthetic agents in isolated guinea-pig atria. *Regional Anesthesia*, 1982; 7: 149-155.
12. Simonetti M P B, Nigro D — Cardiotoxicidade da bupivacaína comparada a lidocaína: tempo de reversão da parada atrial. *Rev Bras Anest* 1985; 35: 13-17.
13. Covino B G, Vassallo H G — Local anesthetics; mechanism of actions and clinical use. New York, Grune and Stratton 1976.
14. Glazco J, Kindel A W, Alegnani W L, Homes E L — An evaluation of the absorption characteristics of different chloranfenicol preparation in normal subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1968; 9: 472-483.

**UNIVERSITY OF CALIFORNIA, SAN DIEGO
COMPUTING IN ANESTHESIA AND INTENSIVE CARE**

May 16 — 20, 1988

US Grant Hotel
San Diego, California

\$300 for Physicians
\$ 200 for Fellows, Residents, other interested health professionals

AMA/CMA Category I,
Calif. Board of Registered Nursing

Exhibits, Scientific Sessions,
Posters/Papers, and Hands-on Computer Workshops

Office of Continuing Medical Education, M-017 — UC San Diego School of Medicine — La Jolla, CA 92093 —
(619) 534-3940.

EFEITO DA NALBUFINA SOBRE A PRESSÃO NO TRATO BILIAR NO PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO

Foi estudado o efeito da nalbufina sobre a pressão no ducto biliar comum, através de medidas com tubo em T, no primeiro e no segundo dias pós-operatórios após colecistectomia com coledocotomia, em onze pacientes ASA 1. Todos receberam nalbufina $0,25 \text{ mg.kg}^{-1}$ IM em duas ocasiões: oito horas após o término da cirurgia a vinte e quatro horas depois. Além da pressão no ducto biliar comum, foram monitorizados FC, PA, f e gasometria de sangue arterial. Os pacientes tiveram alívio da dor pós-operatória e não mostraram alterações significativas de PA, FC, f, gases arteriais e pressão no ducto biliar comum, em nenhum momento das observações. Os resultados foram similares aos observados anteriormente com a injeção de nalbufina venosa intra-operatória. Os autores concluem que a nalbufina não altera significativamente (ou até pode relaxar) o esfíncter de Oddi e pode portanto ser recomendada como analgésico seguro no pós-operatório de cirurgia biliar extra-hepática.

Vatashsky E, Haskel Y — Effect of nalbuphine on intrabiliary pressure in the early postoperative period. *Can Anaesth Soc J*, 1986; 33: 433-436.

COMENTÁRIO. A nalbufina é um narcótico agonista-antagonista, com potência analgésica próxima à da morfina. Tem sido utilizada para reverter depressão respiratória causada por morfina e outros opiáceos no período pós-operatório, conservando ao mesmo tempo a analgesia. A ausência de efeito sobre a pressão no trato biliar parece ser outra vantagem deste narcótico (Nocite J R).