

TESTE PARA SUBSTÂNCIAS DEPRESSORAS EM ANTIBIÓTICOS DE USO HUMANO E VETERINÁRIO *

Serjio L. DALMORA **
Celso F. BITTENCOURT **

RIAL-A/414

DALMORA, S.L. & BITTENCOURT, C.F. — Teste para substâncias depressoras em antibióticos de uso humano e veterinário. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 35/36: 31-34, 1975/76.

RESUMO: Foi aplicado o teste para substâncias depressoras em antibióticos de uso humano e veterinário, encontrados no comércio, contendo cloranfenicol, cloranfenicol-tetraciclina, e tetraciclina.

DESCRITORES: substâncias depressoras em produtos farmacêuticos contendo antibióticos.

INTRODUÇÃO

Os produtos injetáveis, contendo substâncias antibióticas para uso humano e veterinário, não devem conter substâncias que venham ocasionar queda de pressão sanguínea.

A maioria das Farmacopéias, Formulários e Códigos utiliza-se do "Teste de Histamina" para determinar a presença destas substâncias 1, 2, 6, 7, 8.

O objetivo do presente trabalho foi verificar a presença de substâncias depressoras, principalmente em produtos de uso veterinário, colaborando, desta maneira, no controle dos mesmos.

Em conformidade com o proposto, analisamos dois produtos comerciais des-

tinados a uso humano contendo, ambos, cloranfenicol (amostras I e II) e três produtos para uso veterinário, contendo, respectivamente: cloranfenicol (amostra V), cloranfenicol e tetraciclina (amostra III) e tetraciclina (amostra IV).

MATERIAL E MÉTODOS

Reagentes

- a) Solução de dicloridrato de histamina U.S.P., em solução fisiológica estéril, de modo a conter o equivalente a 1,0 mg de histamina base por ml (Standard). Guardar em ampolas fechadas, sob refrigeração, até a utilização.
- b) Diluir 0,5 ml de Standard a 50 ml, com solução fisiológica estéril, para obter

* Realizado no Departamento de Biofarmácia da Universidade Federal de Santa Maria, RS.

** Do Departamento de Biofarmácia da Universidade Federal de Santa Maria.

solução contendo 10 μg de histamina base por ml (Stock). Esta solução pode ser conservada, sob refrigeração, até por 1 mês.

- e) Solução teste: 1,0 μ de histamina base por ml. Preparar quando da utilização.
- d) Solução manométrica: citrato de sódio a 7,0%.
- e) Solução anticoagulante: heparina sódica contendo 1.000 U.I. de heparina por mililitro.
- f) Solução anestésica: pentobarbital sódico, 30 miligramas por mililitro. Usar 1,2 ml por kg de peso.
- g) Produto comercial indicado para uso humano (I): frasco ampola contendo 0,345 g de sal sódico de succinato de cloranfenicol (equivalente a 0,250 g de cloranfenicol levógiro).
- h) Produto comercial indicado para uso humano (II): frasco ampola contendo D(-)-treo-cloranfenicol (sob forma de hemissuccinato liofilizado), 1 g.
- i) Produto comercial indicado para uso veterinário (III): frasco ampola contendo sulfato neutro de morfolino acetato de cloranfenicol 0,463 g (correspondente a 0,300 g de cloranfenicol levógiro sintético) - cloridrato de tetraciclina 0,100 g — ácido ascórbico 0,300 g - polivinilpirrolidona 0,2 g.
- j) Produto comercial indicado para uso veterinário (IV): frasco ampola contendo cloridrato de tetraciclina 0,500 g e Vitamina C 0,300 g.
- l) Produto comercial indicado para uso veterinário (V): frasco ampola contendo cloranfenicol levógiro 3,0 g, Vitamina B₁ 0,10 g, Vitamina B₆ 0,01 g, Vitamina B₂ 0,01 g, Vitamina B₁₂ 0,10 mg, Vitamina K 0,01 g, Nicotinamida 0,5 g e Pantotenato de cálcio 0,02 g. Veículo q.s.p. 100 ml.

Procedimento

Utilizar gatos adultos, com peso não inferior a 2,5 quilogramas. Empregar machos ou fêmeas não prenhes.

Anestesiá-lo previamente pesado, através de injeção intraperitoneal. Não deve ser afetado o nível ou a estabilidade da pressão sanguínea. Cirurgicamente expor a veia femoral para administrar as soluções. Através de dissecação, separar completamente a artéria carótida das estruturas que a cercam, inclusive o nervo vago. Canular para medida direta de pressão sanguínea.

Através do quimógrafo, inspecionar o registro da amplitude e da estabilidade da pressão.

Determinar a sensibilidade do animal injetando solução contendo o equivalente a 1,0 micrograma de histamina base por mililitro.

Injetar doses de 0,05, 0,10 e 0,15 microgramas de histamina base por quilograma de peso corporal do animal, em intervalos de tempo não inferiores a 5 minutos, entre cada dose (curva dose-resposta). Determinar por repetição, a variação na resposta depressora para uma mesma dose, através de 3 administrações na concentração de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Somente poderão ser utilizados animais cujas respostas para esta dose não forem inferiores a uma queda de pressão de 20 mm de mercúrio.

Dissolver os produtos em solução fisiológica, de modo a serem obtidas concentrações de 5,0 mg de cloranfenicol e de tetraciclina por milímetro. Injetar uma série de 4 doses, no volume de 0,6 ml por quilograma de peso, sob as mesmas condições em que foi realizada a Curva Dose-Resposta. Alternar as séries de amostras com a aplicação da dose de 0,1 μg de histamina base por kg de peso. Após cada administração, introduzir na cânula 0,2 ml de solução salina estéril para remover resíduos.

A média da resposta depressora, dos produtos sob exame, não deve ser maior do que a obtida com a dose equivalente a 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de histamina base 1, 2, 6, 7, 8.

RESULTADOS

Os resultados indicados no gráfico abaixo representam a média de 5 determinações:

DISCUSSÃO

O método preconizado pela Farmacopéia Brasileira³ para verificação biológica da atividade vasopressora difere dos métodos empregados pela maioria das Farmacopéias, Códigos e Formulários 1, 2, 6, 7, 8. Utilizamos a metodologia proposta pelas obras internacionais, tendo em vista a geral concordância destas, e por aceitarmos ser a de maior atualidade. Dado a este fato,

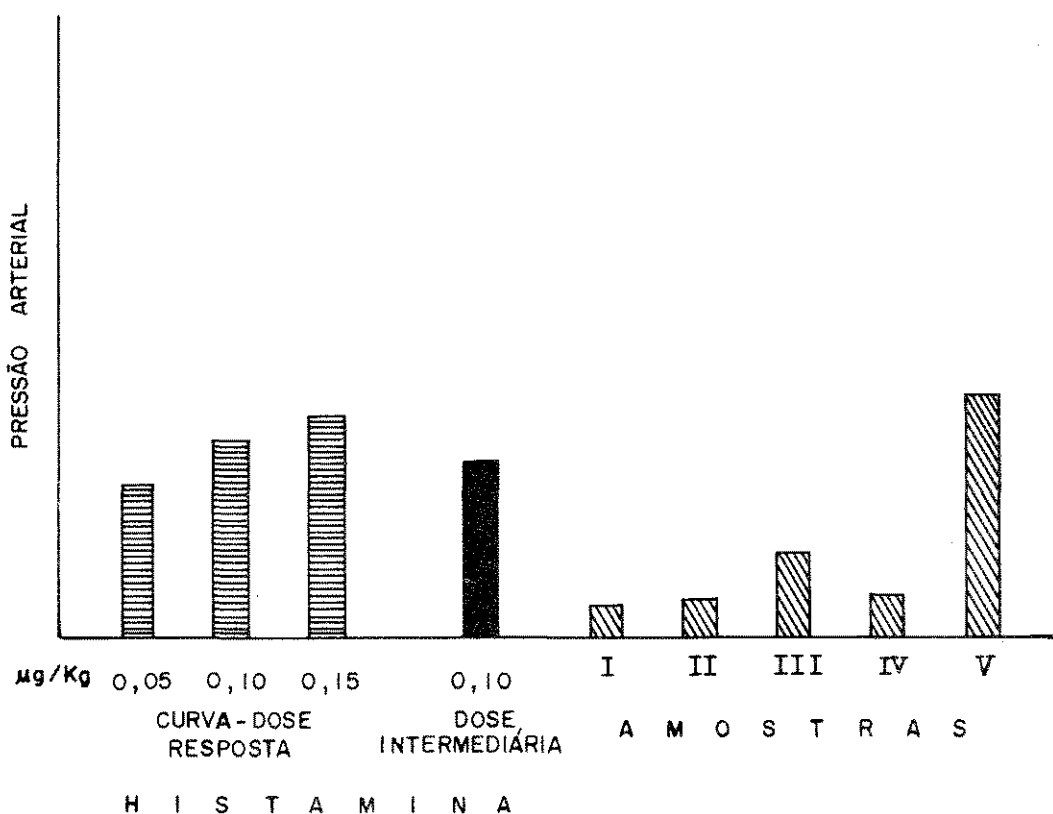


Gráfico demonstrativo dos resultados

o Code of Federal Regulations, Food and Drugs, foi basicamente seguido.

Em nosso país a legislação sobre o controle de qualidade dos produtos veterinários é bastante reduzida⁵. O controle destes produtos fica, praticamente, sujeito à dedicação dos profissionais da Divisão de Defesa Sanitária Animal do Ministério da Agricultura, conforme deduzimos de informações obtidas de Moreira*.

CONCLUSÕES

No presente trabalho foi aplicado o teste para substâncias depressoras nos compostos cloranfenicol (amostras I, II), cloranfenicol-tetraciclina (amostra III), tetraciclina (amostra IV) e cloranfenicol (amostra V), tendo sido verificada queda de pressão maior do que ocasionada pela dose de 0,1µg/kg na amostra de número V, o que vem demonstrar a presença de histamino-similares no produto.

RIAL-A/414

DALMORA, S.L. & BITTENCOURT, C.F. — Test for depressing substances in antibiotics of human and veterinarian use. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 35/36: 31-34, 1975/76.

SUMMARY: A test for depressing substances was applied on antibiotics containing chloramphenicol, chloramphenicol-tetracycline and tetracycline which are available in the medicine market for human and veterinarian use.

DESCRIPTORS: depressing substances in pharmaceuticals with antibiotics.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CODE of Federal Regulations. Food and Drugs. Parts 141 to 169. Washington, D.C., Govn. print. of., 1973. p. 13.
2. DEUTCHES Arzneibuch. 7.ausg. Stutgard, Deutcher Apotheker Verlag, 1968. p. 48.
3. FARMACOPEIA dos Estados Unidos do Brasil. 2.^a ed. São Paulo, Siqueira, 1959. p. 1026.
4. FARMACOPEIA Ufficiale della Repubblica Italiana. 7.^a ed. Roma, Inst. Poligr. Dello Stato, 1965.
5. REGULAMENTO de Fiscalização de produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que os fabricam. 2.^a ed. Brasília, Guttemberg, 1973. p. 24.
6. NATIONAL formulary. 13th ed. Easton, Pa., Mack printing, 1970. p. 801.
7. PHARMACOPEIA of the United States of America. 17th ed. rev. [Easton, Pa, Mack printing] c1965. p. 117.
8. PHARMACOPEIA of the United States of America. 18th ed. rev. [Easton, Pa., Mack printing] c1970. p. 112.

Recebido para publicação em 12 de julho de 1975.

* Informação pessoal de G.J. Moreira, Chefe do Serviço de Veterinária da Divisão de Defesa Sanitária Animal, Ministério da Agricultura, Brasília, Brasil.