

UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC

CURSO DE FARMÁCIA

RAMON BONOMINI RIBEIRO

**AVALIAÇÃO DO SISTEMA CONSERVANTE DE MEDICAMENTOS
OFTÁLMICOS, ARMAZENADOS EM RESIDÊNCIAS**

CRICIÚMA, JUNHO DE 2011.

RAMON BONOMINI RIBEIRO

**AVALIAÇÃO DO SISTEMA CONSERVANTE DE MEDICAMENTOS
OFTÁLMICOS, ARMAZENADOS EM RESIDÊNCIAS**

Trabalho de conclusão de curso,
apresentado para a obtenção do grau
Farmacêutico Generalista, no curso de
Farmácia da Universidade do Extremo Sul
Catarinense, UNESC.

CRICIÚMA, JUNHO DE 2011.

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. MSc Eduardo João Agnes - UNESC

Prof^a Dra. Tatiana Barrichello - UNESC

Prof^o. MSc Paulo Roberto Barbosa- UNESC

AVALIAÇÃO DO SISTEMA CONSERVANTES DE MEDICAMENTOS OFTÁLMICOS, ARMAZENADOS EM RESIDÊNCIAS

Ramon Bonomini RIBEIRO¹, Eduardo João AGNES².

¹ Acadêmico do Curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC.

² Professor Orientador do Curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC.

Departamento de Farmácia – Universidade do Extremo Sul Catarinense – Criciúma – SC Brasil.

Correspondência: Ramon Bonomini Ribeiro, Calçada da Rodoviária nº26, Bairro Centro, Sombrio – SC, Brasil. CEP: 88960 000

E-mail: cabeça_agb@hotmail.com

1 INTRODUÇÃO

O uso racional de um medicamento começa pela qualidade do produto que se está administrando, passando pela indicação adequada e a posologia ideal. O armazenamento adequado e a preservação de medicamentos são fatores fundamentais para a sua eficácia, devendo sempre existir certas medidas referentes ao cuidado e a estabilidade dos fármacos (BARROS et al., 2007).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define estabilidade Farmacêutica como a capacidade de produto farmacêutico manter suas propriedades químicas, físicas, microbiológicas e biofarmacêuticas dentro dos limites especificados durante todo o seu prazo de validade (WHO, 1996).

Portanto, a atividade microbiana do sistema conservante deve ser testada, a fim de garantir a segurança ao consumidor, e ao mesmo tempo garantir a estabilidade físico-química do produto. Então, esse conservante deve ser utilizado em concentrações certas, pois em concentrações erradas, este pode ser tóxico para os seres humanos. (CHACRA, 1998).

Sabendo disso, a estabilidade das preparações deve ser estudada de forma adequada, a fim de garantir a atividade terapêutica dos princípios ativos incorporados. Muitas vezes as incompatibilidades dos componentes influenciam a atividade farmacológica do medicamento, tendo assim uma diminuição do sistema conservante (BRANNAN et al, 1987).

Além do que, todos os produtos são sujeitos à contaminação com microrganismo, e o crescimento dos mesmos depende de diversos fatores químicos e físicos, incluindo a disponibilidade de água, a composição, a temperatura de estoque e a presença ou não de substâncias químicas antimicrobianas (PINTO, 2000).

Portanto, para produtos estéreis de multidose, o conservante deve possuir capacidade auto-esterilizante, pois se admite a violação de esterilidade em função da abertura do frasco. Conservantes são incluídos nestas formulações estéreis para reduzir o crescimento no produto aquoso e para reduzir a chance de sobrevivência de microrganismo nas preparações anidras (PINTO, 2000).

Os produtos oftálmicos são geralmente oferecidos em recipientes de multi-uso, onde será permitida a entrada do microrganismo (ambientes úmidos, contato com a pele). Essa contaminação pode ocorrer por organismos patogênicos podendo haver danos ao consumidor durante ou subsequente ao uso do produto (PINTO, 2000).

Entretanto, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, através da Gerência Geral de Inspeção de Medicamentos e Controle de Produtos, vem constatando a inexistência, no país, de uma literatura técnica que sistematize os ensaios, processos e materiais utilizados por Laboratórios de Controle da Qualidade e Controle da Produção, no sentido de uniformizar as metodologias empregadas, nas análises de controle de medicamentos (CEZARETTO, 2005).

O teste mais utilizado para avaliação de sistemas conservantes é o do desafio, onde microrganismos-teste são inoculados nas formulações, sendo feito um acompanhamento da viabilidade destes microrganismos nos tempos de incubação (OLIVEIRA, 2007).

A avaliação do sistema conservante dos medicamentos é importante para determinar a segurança dos produtos de multiuso. O teste desafio consiste na contaminação proposital do produto com microrganismo específico e avaliação desta carga em intervalos de tempo definidos (GUIA ABC MICROBIOLOGIA, 1999).

Esse teste é utilizado para determinar o tipo de sistema conservante a ser utilizado e a concentração certa para cada tipo de produto, pois em uma concentração baixa pode resultar em crescimento microbiano o que irá alterar características do produto, tais como, cor, odor, viscosidade, tornando o uso do produto inadequado. Se a quantidade for elevada o conservante pode causar efeitos tóxicos, como irritação na pele

levando a insatisfação do consumidor. E se o uso do conservante for usado de forma demasiada o custo do produto aumentará tendo assim que repassar para o consumidor (OLIVEIRA, 2007).

Embora o teste seja de grande utilidade, este não é obrigatório na rotina industrial, apenas recomenda-se a ser realizado na fase de desenvolvimento do produto (PACKER, 2006).

De forma recorrente a *The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association* (CTFA) tem proposto critérios mais rígidos para produtos cosméticos aplicados na área dos olhos quando comparados ao critérios estabelecidos pela USP (Farmacopéia Americana) no que se refere a produtos oftálmicos (PINTO, 2000).

Os medicamentos adquiridos pelos consumidores com ou sem prescrição médica muitas vezes não são consumidos totalmente, ficando muitas vezes armazenados por muito tempo e em condições inadequadas, podendo perder sua ação farmacológica arriscando sua qualidade e a saúde do consumidor (PANSERA, SILVA, DONADEL 2009).

O presente trabalho tem como objetivo avaliar o sistema conservante de medicamentos oftálmicos armazenados em residências, em virtude de avaliar se os medicamentos estão apropriados para seu uso, tendo em vista que os medicamentos oftálmicos são de multiuso e com contato direto com o ar, podendo assim tornar seu uso inapropriado.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Os materiais utilizados para a realização do trabalho foram: a cepa de *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, cepa de *Cândida albicans* ATCC 10231, meio de cultura ágar tripsicaseína de soja e ágar sabouraud, placas de petri, pipetas, proveta, estufa bacteriológica, bico de bunsen, tubos de ensaio, elenmayer 250mL, papel pardo, água destilada, espátula, bastão de vidro, alça de Drigalki, balança semi-analítica e auto-clave, utilizados no laboratório de microbiologia da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC.

AMOSTRAS

Foram utilizadas 3 amostras de colírios armazenados em residências. Destas, uma amostra estava lacrada, e outras duas já utilizadas e armazenadas em uma residência. Todas estavam dentro do prazo de validade descrito pelo fabricante.

TESTE DESAFIO DO SISTEMA CONSERVANTE

Utilizou-se cepas de *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 e de *Cândida albicans* ATCC 10231 que foram inoculados, juntamente com a amostra, nos meios de cultura Ágar tripsicaseína soja e ágar saboraud, respectivamente, com o intuito de verificar a capacidade do sistema conservante das formulações amostras em inibir o crescimento das cepas inoculadas.

A inoculação das formulações foram realizadas com as suspensões dos microorganismos em separado (*pseudomonas* e *cândida*), transferindo-se 0,2 mL do

inoculo para 20g da formulação. O inoculo propiciou uma contagem de 10^7 e 10^6 UFC/g de bactéria e fungo (STEVANATO, 2005).

Uma vez realizada a inoculação, 1g (equivalente a 1 mL) de cada formulação foi diluída em tubos contendo 9,0 mL de solução salina esterilizada. Alíquotas 0,1 mL foram retiradas das diluições e semeadas em placas contendo ágar tripticaseína soja e ágar sabouraud, para bactéria e fungos respectivamente, sendo espalhadas com o auxílio de alça em L esterilizada e descartável (STEVANATO, 2005).

As amostras inoculadas e semeadas em placas foram incubadas em estufa bacteriológica em temperatura condizente com as cepas e após 2, 7, 14 e 28 dias foram analisadas, contadas as unidades formadoras de colônias (UFC) e fotografadas para registro.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todo medicamento antes de ser repassado para a população, passa por um controle de qualidade onde são avaliados: integridade da embalagem, uniformidade de cor, bem como a validade e o registro do medicamento junto ao ministério da saúde. Portanto, as análises das amostras também começaram desta forma. após verificação junto a ANVISA, pode-se notar que as empresas que produziram os medicamentos em estudo estão regulamentadas para que possam fabricar os medicamentos oftálmicos, as embalagens estavam devidamente fechadas com prazo de validade e coloração característica, ou seja, incolor concluindo-se que estão dentro dos padrões exigidos.

Os testes realizados (teste desafio do conservante) tiveram por finalidade demonstrar a capacidade do sistema conservante dos produtos oftálmicos de banir o crescimento tanto das bactérias quanto para fungo, tendo em vista que esses produtos são apresentados em recipientes multidose podendo assim deixar o medicamento em contato direto com o ar, causando uma possível contaminação. Deve-se levar em consideração também que os colírios devem ser produtos estéreis durante toda a sua vida útil, mesmo depois de abertos.

Os resultados apontam que, 24h após a inoculação de *Pseudomonas aeruginosa* em um produto oftálmico já utilizado (aberto) observou-se o crescimento bacteriano, mesmo que tal produto perderia a sua validade somente em 11/2013. Desta forma, este produto poderia colocar em risco a saúde do paciente que está realizando o seu uso. Conclui-se então que o sistema conservante desde medicamento é ineficaz durante a sua manipulação e seu armazenamento, talvez pelo descuido em relação a temperatura e umidade no local de armazenamento ou até mesmo pelo não fechamento correto do frasco do medicamento, deixando assim o produto exposto a contaminação.

Pode-se notar também que cada bactéria deu origem a uma colônia, aumentando de tamanho com o passar do tempo, ou seja, toda a proliferação se deu em 24h após a inoculação. Com o crescimento de bactérias nas placas foi muito grande não foi possível fazer a sua contagem, que foram classificadas como incontáveis. Em anexo está as fotos das placas com o crescimento bacteriano e seu respectivo tempo de incubação (**Anexo 1**).

Em relação aos outros produtos testados, sendo que um estava aberto e o outro lacrado, não observou-se nenhum crescimento bacteriano, demonstrando a eficácia do sistema conservante.

Já nos testes realizados para fundos, onde os medicamentos foram incubados juntamente com *Cândida albicans*, pode-se observar que somente um produto teve o crescimento de colônias. O produto que houve a proliferação dos fungos estava dentro do prazo de validade (05/2011), sendo sua média na contagem de colônias de 15 UFC/mL. O crescimento controle para *Cândida Albicans* teve uma média de 675 UFC/mL o que demonstra uma diminuição da proliferação de MIC no produto com conservante comparada com o controle onde somente foi inoculado a *Cândida Albicans* sem nenhum tipo de produto. Desta forma, pode-se concluir que, para os fungos, os sistemas conservantes dos produtos testados foram eficazes, já que AULTON (2005) (Anexo 3) preconiza que a quantidade de *Cândida Albicans* deve diminuir 100 vezes em 7 dias, em relação ao controle (Anexo 2).

Levando em consideração os resultados obtidos no estudo de STEVANATO (2005), no qual também foi realizado teste desafio para a bactéria *Pseudomonas Aeruginosa*, observou-se que o comportamento do sistema conservante foi satisfatório tendo em vista que depois das 24 horas de inoculação as colônias continuaram praticamente iguais até o fim do estudo. Já no mesmo estudo mas com a inoculação da

levedura *Cândida Albicans* os resultados demonstraram que em 12 horas de inoculação o sistema conservante conseguiu eliminar todos os indícios de leveduras até o final dos 28 dias de análise. Tal estudo corrobora com os resultados do presente trabalho pois também observou-se o maior crescimento de bactérias em relação aos fungos e o crescimento bacteriano se manteve igual até o final do teste, isso é, durante os 28 dias de análise.

Pode-se avaliar então que a falta de informação da população quanto ao armazenamento dos medicamento pode alterar na capacidade do efeito do medicamento oftálmicos. Além disso, a falta de bibliografias e técnicas adequadas e padronizadas e a negligência dos órgãos fiscalizadores em exigir testes para os sistemas conservantes faz com que produtos complexos e utilizados em regiões do corpo que não tem proteção natural, como os olhos, tornem-se um perigo para os pacientes. Colocando em risco não somente a integridade do produto mas de órgãos sensíveis e essenciais para o ser humano.

4 CONCLUSÃO

Pode-se concluir que o sistema conservantes dos medicamentos oftálmicos testados para bactérias não estão dentro dos padrões de estabilidade, deixando assim o medicamento exposto a contaminação por microrganismo, demonstrado pelo crescimento de uma das amostra testadas.

Já em relação ao crescimento fúngico podemos concluir que o sistema conservante dos medicamentos oftálmicos estavam dentro dos padrões exigidos, deixando assim o medicamento seguro contra a contaminação por fungos.

Considerando que esta estabilidade é de extrema importância para que os medicamentos façam o efeito esperado e não cause prejuízo ao paciente, as indústrias farmacêuticas produtoras de medicamentos estéreis deveriam avaliar melhor o sistema conservante a ser utilizado para que tais produtos possam fazer o seu papel de forma correta.

Sabe-se que o teste desafio do sistema conservante não é exigido pela ANVISA no desenvolvimento de produtos, portanto, fica a sugestão de incluir como necessário o teste para o desenvolvimento de novos produtos estéreis.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AULTON, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas. 2. ed Porto Alegre: ARTMED, 2005. 677 p.

BARROS, J.A.D., LIMA, G.B., NUNES, L.C.C. Uso de Medicamentos Armazenados em Domicilio em uma População Atendida pelo PSF. *Rev. Ciência & Saúde Coletiva*. Vol. 6, p. 1-8, 2007

BRANNAN, D. K., DILLE, J. C., KAUFMAN, D. J. Correlation of in vitro challenge testing with consumer use testing for cosmetic products. Beauty Care Division, Procter & Gamble Company, Cincinnati, Ohio 45241.

CARTURAN, G. F. Guia ABC de microbiologia: controle microbiológico na industria de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. São Paulo: ABC, 1999. 78 p.

CEZARETTO, D. C. Controle da qualidade microbiológica de medicamentos. Trabalho de Conclusão de Curso de Ciências Biológicas, 2005. UniFeob – São João da Boa Vista – SP.

CHACRA, N.A.B. Otimização de Sistema Conservante para suspensão oftálmica de dexametasona e polimixina B, 1998, 111 f. Doutorado – Faculdade de Ciências Farmacêutica, Universidade de São Paulo.

CURRY, A.S. (ed.). CTFa microbiology guidelines. Washington, 1993.

OLIVEIRA, T. A.; PAIXÃO, F. G.; PRETES, P. S.; CAMPO, M. S.M.P.; POLACOW, M. L.O.; LEONARDI, G. R.; Avaliação da atividade antimicrobiana de sistema Nanoestruturado. *Latin American Journal of Pharmacy*. Piracicaba, São Paulo, v. n. p. 878 – 882, abril/outubro 2007.

PANSERA, M., SILVA, R.C.G.S., DONADEL, T.C. MEDICAMENTOS NÃO UTILIZADOS: Uma Proposta de Reflexão. 2009. 33f. Trabalho de Conclusão de Estágio, Centro de Saúde do Saco Grande e Farmácia Escola-PMF/SC. Santa Catarina.

PACKER, J. F.; LUZ, M. M.S. Método de avaliação e pesquisa da atividade antimicrobiana de produtos de origem natural. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. Curitiba, v. n. p. 102 – 107, abril/novembro, 2006

PINTO, T.J.A. Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos. São Paulo: Atheneu, 2000. 308 p.

STEVANATO. M. B. Estudo da eficiência da Lactoferrina como conservante em formulações semi-sólidas para produtos cosméticos e farmacêuticos. Tese – Faculdade de ciências farmacêuticas de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo. 2005

WHO. International Stability Testing: guideline for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms. Annex 5, WHO Technical Report Series. 863, 1996.

ANEXO 1

Figura 1: Agar Triplicaseína Soja com *Pseudomonas aeruginosa* e a amostra após 24h incubação. (primeira foto: controle; segunda foto: teste propriamente dito)

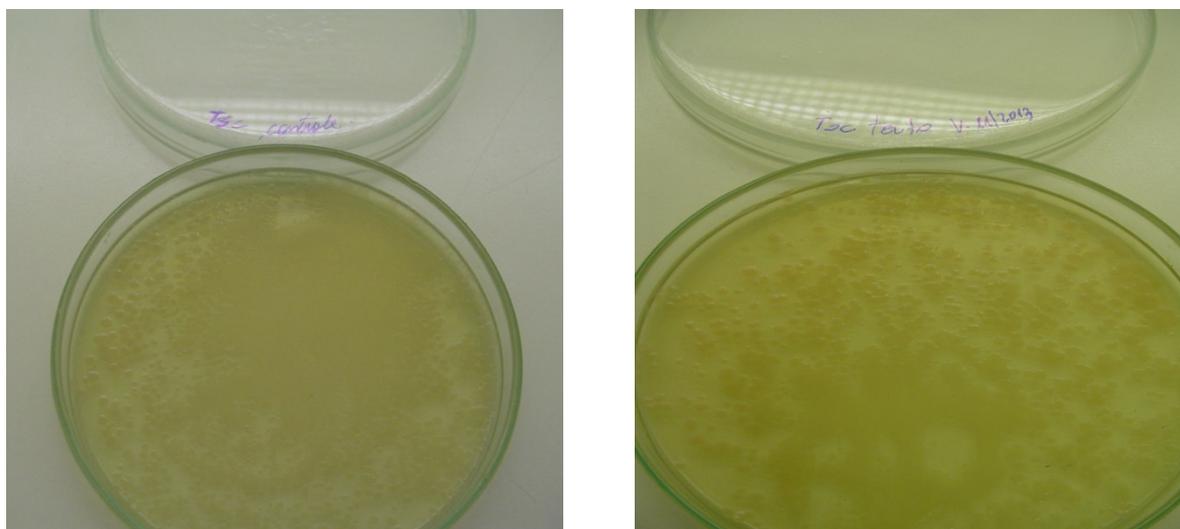
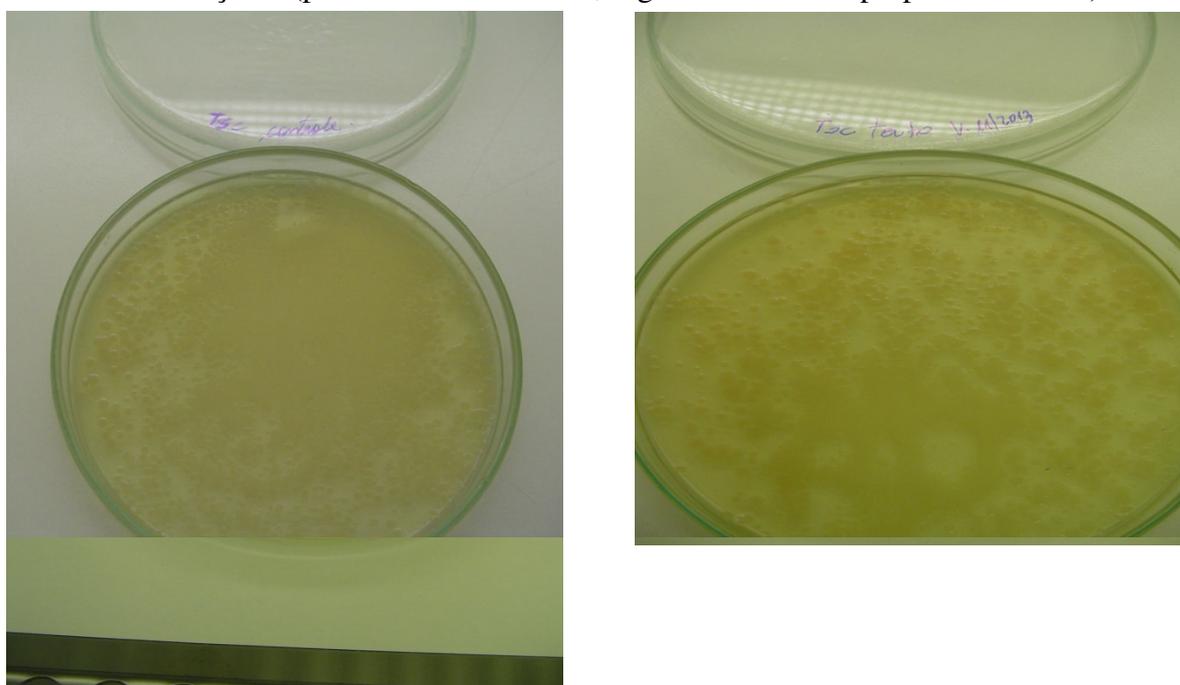


Figura 2: Agar Triplicaseína Soja com *Pseudomonas aeruginosa* e a amostra após 14 dias de incubação. . (primeira foto: controle; segunda foto: teste propriamente dito)



ANEXO 2

Figura 3: Agar Saboraud com *Cândida albicans* e a amostra, após 24h de incubação. .

(primeira foto: controle; segunda foto: teste propriamente dito)

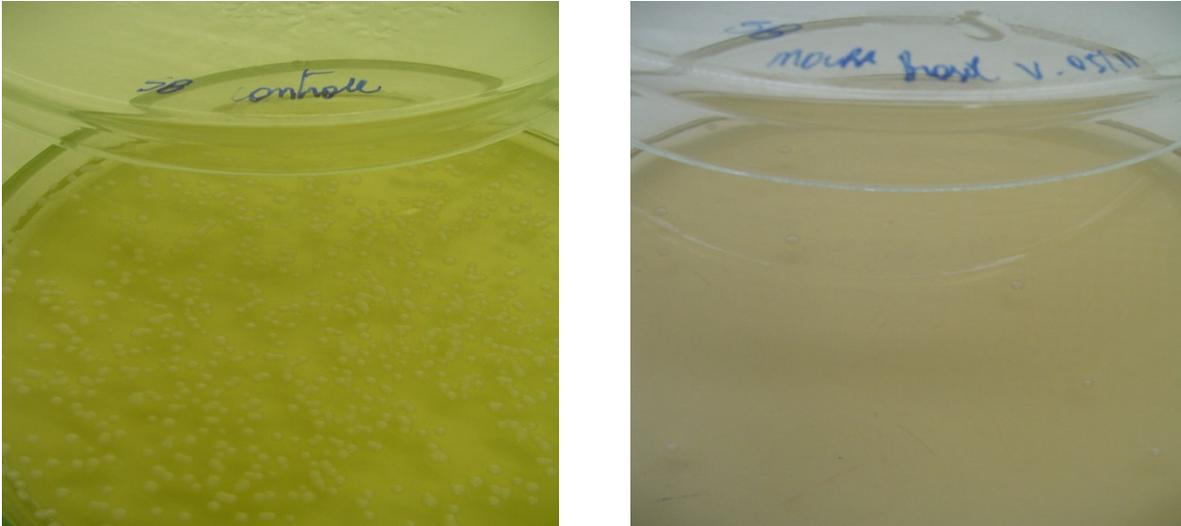
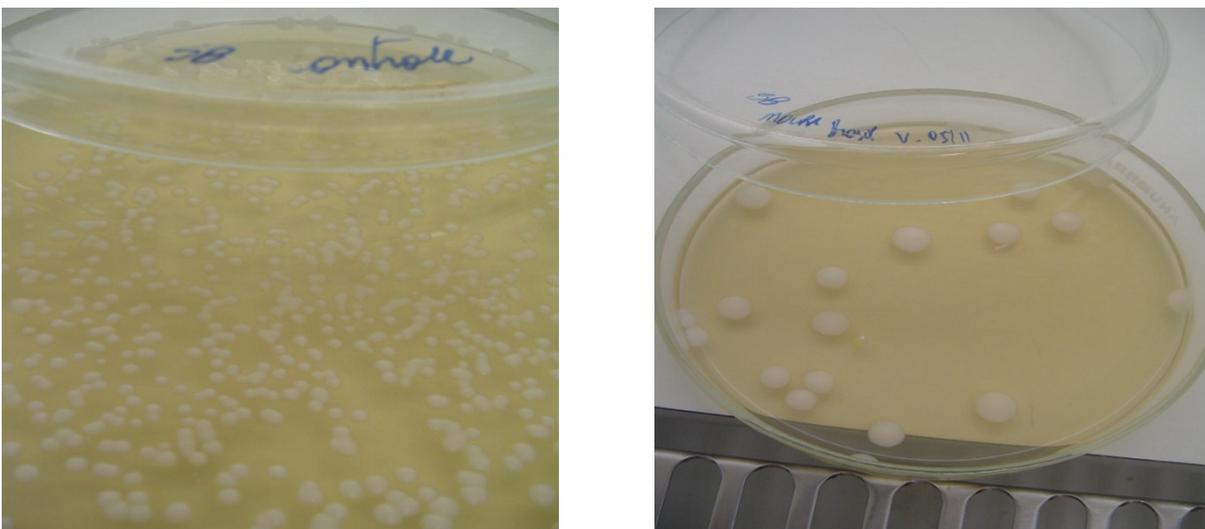


Figura 4: Agar Saboraud com *Cândida albicans* e a amostra, após 14 dias de incubação.

. (primeira foto: controle; segunda foto: teste propriamente dito)



ANEXO 3

Tablela 40.2 Níveis de redução logarítmica exigidos na contagem de viáveis de microorganismos preconizados pela EP (2000) para testes de eficácia conservante

Tipo de produto	Microorganismo	Critério	6 h	24 h	48 h	7 dias	14 dias	28 dias
Parenterais e oftálmicos	Bactérias	A	2	3				NR
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	B		1		3		NI
	<i>Staphylococcus aureus</i>							
	<i>Escherichia coli</i> *							
	Fungos	A				2		NI
	<i>Aspergillus niger</i>	B					1	NI
Tópicos	Bactérias	A			2	3		NI
		B					3	NI
	Fungos	A					2	NI
		B					1	NI
Orais	Bactérias					3	NI	
	Fungos					1	NI	
Preparações auriculares	Bactérias		2	3			NR	
Apenas na BP (1998)	Fungos					2	NI	

*Apenas em produtos de uso oral.
 NR, nenhuma recuperação;
 NI, nenhum aumento (ver texto).

(AULTON, 2005)