

VIVIANE DOS SANTOS OLIVEIRA MARIANO¹, ROSA SILVA LIMA^{2*}

¹Graduação em Farmácia pela Faculdade do Instituto Brasil FIBRA, Anápolis – GO. ²Professora Doutora em Química do Curso de Farmácia da Faculdade do Instituto Brasil FIBRA, Anápolis – GO.

*E-mail: rosinha.576@hotmail.com

RESUMO

Glaucoma é uma doença ocular causada principalmente pela elevação da pressão intraocular que provoca lesões no nervo ótico e como consequência, comprometendo o campo visual. Se não tratado corretamente, pode levar à cegueira. O presente estudo de revisão literária tem como objetivo demonstrar sobre a gravidade da doença o glaucoma, sobre a importância do diagnóstico precoce por ser uma doença assintomática e dentre os muitos fármacos hipotensores oculares disponíveis no mercado como terapias de glaucoma, os análogos de prostaglandina (PG) são os mais utilizados, como o Latanoprost relatando o processo de produção deste colírio. Foram utilizados artigos de bases de dados da Scielo, RDC 17 que trata sobre as boas práticas de medicamentos, entre outros e acompanhamento do processo de produção do colírio Latanoprost em uma indústria farmacêutica localizada no Distrito Agroindustrial de Anápolis-GO (DAIA).

Palavras-chaves: Glaucoma, Latanoprost, Farmacopeia Brasileira.

A IMPORTÂNCIA DO PROCESSO ASSÉPTICO NA PRODUÇÃO DE UM COLÍRIO PARA GLAUCOMA**INTRODUÇÃO**

O glaucoma um fato considerado alarmante é não apresentar sintomas e isso o tornem cada vez mais grave e só pode ser notado em seu estágio mais avançado. Os problemas causados pelo glaucoma podem ser diminuídos a partir do diagnóstico precoce, visto que existam tratamentos que impessão a progressão da doença. No entanto, a detecção precoce é importante, pois, evita a perda total da visão (CLARO et al., 2016).

Considerada uma doença crônico-degenerativa, o glaucoma é estabelecido como uma neuropatia óptica multifatorial que acarretam inúmeras infecções oculares em células

da retina e do nervo óptico. Atualmente as doenças oculares afetam parte da população mundial. Dados levantados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) revelam que o glaucoma é a segunda maior causa de cegueira irreversível no mundo. A Pressão Intraocular (PIO) é uma das principais causas de desenvolvimento do glaucoma. Isso é correspondente ao canal de drenagem do líquido humor aquoso ser bruscamente obstruído, originando o aumento da PIO gerando a morte de células da retina e do nervo óptico (JUNIOR et al., 2017).

A detecção do glaucoma nos seus estágios iniciais aumenta a probabilidade de obter um melhor tratamento. O diagnóstico se dá através de exames periódicos, como a Tomografia de Coerência Óptica e Tomografia Retiniana Heidelberg ou por métodos computacionais com análises de imagens da retina. Diante da dificuldade para identificar a patologia, o Processamento Digital de Imagens (PDI) está realizando um papel essencial na detecção automática do glaucoma através de métodos de menor custo e que proporciona auxiliar o oftalmologista reconhecer e classificar o tipo do glaucoma (JUNIOR et al, 2017).

Apesar de cirúrgico e laser cirúrgico, baixar a PIO com medicamentos de uso tópico como os colírios ainda está sendo o tratamento inicial e principal para a maioria dos pacientes, incluindo os pacientes com glaucoma de tensão normal ou ocular hipertensão. O Latanoprostá foi adaptado nos EUA em 1996 como o primeiro medicamento utilizado para baixar a PIO à base de prostaglandina (RUSSO et al., 2008).

Entre os muitos fármacos hipotensores oculares disponíveis no mercado como terapias de glaucoma, os análogos de prostaglandina (PG) são os mais utilizados. O Latanoprostá conforme mostra sua estrutura molecular na figura abaixo, é de uso tópico e tem um grande histórico positivo para a terapia do glaucoma primário de ângulo aberto em seres humanos (EL-NIMRI 2018).

Mecanismo de ação do Latanoprostá

O latanoprostá é um pró-fármaco do éster isopropílico de prostaglandina, que é ligeiramente hidrolizado por esterases na córnea a um biologicamente ativo ácido latanoprostá; sofrendo primeiramente uma passagem de metabolização no fígado. Quando o latanoprostá é administrado topicamente no olho, a córnea age como um depósito de liberação lenta para o segmento anterior. Uma hora após a administração a concentração é encontrada na íris, seguida pela câmara anterior e o corpo ciliar (RUSSO et al., 2008)

A meia-vida de destruição de destestecidos são de 3 a 4 horas, embora as quantidades vestigiais possam ser detectados 24 horas após a administração. Análise mostra queo latanoprostá não alcançam o segmento posterior do olho, sendo encontrados apenas nos tecidos mais anteriores. Latanoprostá age na redução da PIO: revelando que análogos de prostaglandina estimulam os receptores de prostaglandina das células trabeculares humanas in vitro e isso acarreta no aumento das metaloproteinases de matriz dentro da malha alterando a matriz extracelular, parecido com o efeito proposto para a via uveoscleral (RUSSO et al., 2008).

Tratamento de Glaucomas

A Latanoprostá é análoga de prostaglandina, utilizada para o tratamento de glaucoma de ângulo aberto e hipertensões oculares (BLOCHET et al., 2018). A lesão do nervo óptico é o único tratamento existente comprovado. Similares tópicos de prostaglandinas, como latanoprostá, são avaliados como tratamento de primeira linha para menor pressão intraocular (PIO), devido à sua segurança e eficácia (WEINREB et al., 2015).

METODOLOGIA

Manipulação

Ao iniciar a produção de um medicamento devem ser tomadas algumas providências essenciais para que as áreas de realização do trabalho e os equipamentos encontram-se limpos e isentos de qualquer matéria-prima, produtos, resíduos de produtos, rótulos ou documentos que não são necessários para a operação a ser iniciada (ANVISA, 2010).

Na manipulação de um produto solução na área de colírio são realizadas as operações de produção seguindo os Procedimentos Operacionais Padrão (POP) escritos, claramente definidos, aprovados e em conformidade com o registro aprovado, com o objetivo de garantir produtos que estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos (ANVISA, 2010).

Medicamentos Termolábeis

Com relação a produtos farmacêuticos, há uma contraindicação à exposição dos mesmos a temperaturas elevadas, pois uma temperatura acima da especificada pode acelerar o processo de decomposição dos mesmos por meio de reações químicas e

biológicas, uma alteração como essa acaba alterando não só seus prazos de validade, mas também a sua função (SANTOS, 2016).

Métodos de Esterilização

A esterilização é um fator muito importante no processo de produção, porque sua finalidade é remover, ou destruir todas as formas de contaminação, animal ou vegetal, macroscópica ou microscópica, saprófitos ou não, do produto considerado, sem garantir a inativação de toxinas e enzimas celulares (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Esterilização pelo calor

A esterilização por calor úmido é realizada numa autoclave e constitui-se a uma exposição dos materiais a vapor de água saturado a uma pressão superior a 2×10^5 Pa e uma temperatura mínima de 121°C, durante 15-30 min. Estas exposições levam à destruição de componentes metabólicos e estruturais de enzimas essenciais dos microrganismos. Estes meios são bastante utilizados na esterilização de instrumentos cirúrgicos e peças para produção de medicamentos estéreis, devido à sua eficácia, simplicidade, baixo custo e ausência de formação de resíduos tóxicos (GALANTE, 2017).

O calor é o agente esterilizante mais simples, econômico e seguro de que existe, entretanto, a sensibilidade dos diferentes micro-organismos à ação do calor é muito diversificada. Um fator importante é a eficiência na inativação dos micro-organismos que costuma ser variável a determinadas temperaturas, ao tempo de exposição e a presença de água. Pois, na presença de umidade são requeridos menores tempos de exposição e temperaturas. Portanto, a esterilização pelo calor úmido gera a coagulação das proteínas celulares dos micro-organismos. Já a esterilização pelo calor seco, é um processo que se dá em função de sistemas oxidativos e necessita de altas temperaturas e um período longo de exposição (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Esterilização por Radiação Ionizante

Os processos de radiações ionizantes são caracterizados em emissões de alta energia, em formatos dual, ou seja, de ondas eletromagnéticas ou partículas, que ao entrar em contato com os átomos do material irradiado, fazem a modificação da sua carga elétrica por deslocamento de elétrons, causando alterações dos átomos irradiados em íons positivos ou negativos. A quantidade de dose de radiação definida para a esterilização deve ser segura não comprometer os materiais a serem esterilizados (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Os equipamentos empregados para este tipo de procedimento de esterilização são as autoclaves. Estas se compõem por uma câmara em aço inox, com uma ou duas portas, possuindo válvula de segurança, manômetros de pressão e um indicador de temperaturas (COSTA et al., 2009)

Esterilização por filtração

A filtração é empregada para esterilização de soluções termos sensível por extração física dos micro-organismos contaminantes. As membranas filtrantes têm que ter o tamanho dos poros avaliados e seu valor nominal reflete a capacidade desses filtros das membranas de conter os micro-organismos representados por cepas específicas. A filtração para objetivos de esterilização é, regularmente, realizada com membranas de graduação de dimensionamento de poro nominal de 0,2 µm, ou menor. Essas membranas de filtração esterilizante são classificadas como 0,22 µm ou 0,2 µm, dependendo do fabricante, são capazes de conter 100% de uma cultura englobando 10⁷ micro-organismos (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Esterilização e envase asséptico

Esterilização é o conjunto de operações que possibilita destruir ou eliminar todas as formas possíveis de multiplicação e desenvolvimento durante as etapas de conservação e de utilização do produto. A esterilização pode ser terminal ou por filtração em envase asséptico (BATISTUZZO et al., 2010). O envase asséptico deve ser realizado com materiais devidamente esterilizados e área deve ser controlada com as placas de monitoramento ambiental microbiológico durante todo o processo asséptico, seguindo todas as normas estabelecidas nas normas e resoluções da Anvisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As áreas limpas para a fabricação de produtos estéreis são classificadas conforme as suas condições Ambientais. Cada etapa de fabricação requer condições ambientais apropriadas "em operação", para minimizarem riscos de contaminações microbiológicas e por partículas do produto ou dos materiais utilizados nos processos (ANVISA, 2010).

Processos de produção asséptica do produto Latanoprostá em uma indústria farmacêutica

Após década de 70, a indústria farmacêutica brasileira representa 80% do mercado nacional (LIMA et al., 2011). A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o

Ministério da Saúde (MS) determinam e fiscalizam as atividades pertinentes a indústria farmacêutica, que atuam o profissional farmacêutico, sendo a ele destinadas as funções determinantes desde a compra de matérias-primas na produção de medicamentos até o processo final de embalagens e expedição dos produtos acabados embalados, Dentre as áreas de suportes na indústria farmacêutica englobam os setores de garantia da qualidade, supervisão de produção, desenvolvimento produtos, Farmacovigilância, dentre outras funções do profissional farmacêutico na produção industrial de medicamentos (ANVISA, 2010).

Água para uso farmacêutico em injetável

Na produção de medicamentos injetáveis é de grande relevância a qualidade da água utilizada, e a escolha do recipiente apropriado para acondicioná-los. Os medicamentos injetáveis ou oftálmicos devem chegar ao doente em condições de extrema esterilidade, sendo essa a principal característica destes medicamentos (LIMA et al., 2011).

Esta água é estéril, imune de pirogênio e sua qualidade é controlada ao longo do processo de produção. Na preparação de Água Esterilizada para produção de injetáveis em monodoses, a água é repartida por recipientes apropriados, em seguida, fechados e esterilizados por meio de calor, em condições que realize o ensaio das Endotoxinas bacterianas da Farmacopeia, sendo livre de qualquer aditivo (MOURATO, 2013).

Monitoramento microbiológico

O controle microbiológico realizado no decorrer da produção de preparações farmacêuticas é de extrema importância para garantir a qualidade do produto final (LIRIO et al., 2019). No processo de produtos estéreis é realizado o monitoramento microbiológico durante todo o processo de produção a fim de assegurar a segurança ao paciente, organização e pessoal, infraestrutura física, materiais utilizados nos processos, abastecimento de água, controle de qualidade e garantia da qualidade (MOTA et al., 2017).

As contaminações dos produtos manipulados causam modificação dos requisitos técnicos como as características sensoriais, decomposição de componentes da formulação, alterações físicas e do aspecto do produto. Assim se tornam impróprios para o uso devido à perda da eficácia e segurança do medicamento (SILVA et al., 2015).

Os produtos farmacêuticos integram uma fonte rica em nutrientes para o crescimento de microrganismos perante as suas composições. Produtos que compõem matérias-primas

de origem natural e elevado teor de água são os que apresentam maior sensibilidade à contaminação (OLIVEIRA et al., 2016).

As áreas limpas na produção de produtos estéreis são classificadas conforme as especificações requeridas do ambiente. As divisões de área limpa são grau A, B, C ou D com relação as normas de Boas Práticas de Fabricação da União Européia. Conforme essa norma, grau A é como a zona de alto risco operacional, grau B as áreas circundantes à de grau A em produções assépticas. Como áreas grau C e D, representam áreas limpas, que são executadas etapas menos críticas na fabricação de produtos estéreis (XAVIER et al., 2017).

CONCLUSÃO

Conforme foi relatado, sobre o glaucoma considerada uma das principais doenças que pode ocasionar a cegueira se não detectada e tratada corretamente. Este trabalho proporcionou o conhecimento do processo de produção de um dos principais medicamentos para o tratamento do glaucoma que é a Latanoprosta, evidenciando o seu processo produtivo e a sua importância na qualidade do produto. O estudo também demonstrou a grande criticidade da água, sendo que esta é principal matéria-prima utilizada em indústrias de injetáveis. Com base nestas observações, concluindo a importância das BPFs, resoluções e das farmacopeias que relatam como deve ser realizado o processo de produção de medicamentos injetáveis.

REFERÊNCIAS

1. BATISTUZZO J., LIMA F. A. Formulações Magistrais em Oftalmologia., Faculdade de Farmácia Oswaldo Cruz. Acta farmacêutica portuguesa. vol. I, N° 1 - pp. 65-76, 2011.
2. BLOCH, L. D., ESCUDEIRO, C. C., SARRUF, F.D., VALENTE, N.Y.S. Latanoprosta e Minoxidil: Estudo duplo cego comparativo, placebo-controlado no tratamento da queda de cabelos., Sociedade Brasileira de Dermatologia., Rio de Janeiro v.10 n.1., pp. 41-45, 2018.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 17, de 16 de abril de 2010, dispõe sobre Boas Práticas de fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 17 de abr. 2010.

4. CLARO, M., SANTOS, L., SILVA, W., ARAÚJO, F., MOURA, N. Automatic Glaucoma Detection Based on Optic Disc Segmentation and Texture Feature Extraction. Federal University of Piauí., Computer Department., Teresina-PI, Brasil, *Jornal eletrônico do CLEI*.vol.19 nº.2 Montevideú, 2016.
5. COSTA, A. B. G.; SOARES, E., COSTA, A. S. Evolução das Centrais de Material e Esterilização: História, Atualidades e Perspectivas para a Enfermagem. *Revista Eletrônica Quadrimestral de Enfermeira*, Rio de Janeiro, 2009.
6. EL-NIMRI, N. W., WILDSOET, C. F. Effects of topical latanoprost on intraocular pressure and myopia progression in young guinea pigs. *Physiology and Pharmacology.*, University of California Berkeley., Berkeley – CA., pp. 2644– 2651., USA 2018.
7. FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 5ª edição. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Diário Oficial da União*. Fundação Oswaldo Cruz., pp. 2 – 61, 2010.
8. GALANTE, R. S. C. Esterilização de Hidrogéis para Aplicações Biomédicas, SP. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas. São Paulo, 2017.
9. GARRITY, J., WHITNEY M. D., MACMILLAN B. Professor of Ophthalmology. Mayo Clinic College of Medicine, pp. 01. São Paulo, 2019.
10. JUNIOR, A. S. V. C., FILHO, A. O. C., SOUSA, A., DRUMOND, P. M. L. L., BARROS, P. S. Desenvolvimento de métodos para detecção automática do glaucoma., *Workshop de Informática Médica*. Universidade Federal do Piauí (UFPI) - PI, Brasil., Pp 1.955 a 1.964, 2017.
11. LIMA, V. C., TAVEIRA, V. C. Produção de Medicamentos Injetáveis em Grande Volume. *Cenarium Pharmaceutico*, Ano 4, nº 4, 2011.
12. LIRIO, A. C., PINTO, T. J. A. Abordagem microbiológica e estatística aplicada ao monitoramento ambiental em áreas produtivas farmacêuticas. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.
13. MARIN, N., LUIZA, V. L. Assistência Farmacêutica para Gerentes Municipais. CGS Osorio-de-Castro, Rio de Janeiro: Opas/OMS. 2003. 373p.
14. MOTA, V. A. M., JUNIOR, J. A. O., CHIARI-ANDRÉO, B. G. O Controle da Contaminação Microbiológica de Produtos Magistrais. *Revista Brasileira Multidisciplinar*. vol. 20., julho – 2017.

15. MOURATO, B. V. M. E., Controlo de Qualidade de Formas Farmacêuticas Estéreis; grupo lusófona. Lisboa, 2013.
16. OLIVEIRA, L. S., ROSSATO L. G., BERTOL, C. D., Análise da contaminação microbiológica de diferentes dentífricos. Rev. Odontol. UNESP, UPF – Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, RS, Brasil, 2016.
17. RUSSO, A., RIVA, I., PIZZOLANTE, T., NOTO, F., QUARANTA, L. Latanoprost ophthalmic solution in the treatment of open angle glaucoma or raised intraocular pressure: a review., Brescia – Italy. Clinical Ophthalmology., pp 897–905, 2008.
18. SANTOS, P. V. Desenvolvimento de Recipiente Fechado para Condicionamento de Produtos Termolábeis. Universidade de Brasília, Faculdade de Tecnologia, Curso de Graduação em Engenharia de Controle e Automação, Brasília, Julho – 2016.
19. SILVA, M. F., SILVA, L. L. Análise Microbiológica de Três Formulações Magistrais. Cadernos da Escola de Saúde, Curitiba., Vol. 02 Brasil., pp. 117-130, 2017.
20. WEINREB, R.N., ONG. T., SCASSELLATI, S. B., VITTITOW, J.L., SINGH K., KAUFMAN, P.L. A randomized controlled comparison of latanoprost enebunod and latanoprost 0.005% in the treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: the VOYAGER study., Br J Ophthalmol., pp. 99., Jun, 2015.
21. XAVIER, M. P., NOGUEIRA, H. S., XAVIER, M. A. S., XAVIER, A. R. E. O. Monitoramento Microbiológico de Áreas Grau A e Grau B de uma Produção Asséptica., Revista Unimontes Científica., Montes Claros, dez. 2017.