

UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS – UniEVANGÉLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, FARMACOLOGIA
& TERAPÊUTICA - PPGCFFT

**REVISÃO SOBRE A TOXICIDADE DO CLORETO DE BENZALCÔNIO E AS
ALTERNATIVAS PARA O DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES OFTÁLMICAS
SEGURAS**

CARINE SCHUCK

Anápolis, GO
2025

UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS – UniEVANGÉLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, FARMACOLOGIA
& TERAPÊUTICA - PPGCFFT

**REVISÃO SOBRE A TOXICIDADE DO CLORETO DE BENZALCÔNIO E AS
ALTERNATIVAS PARA O DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES OFTÁLMICAS
SEGURAS**

CARINE SCHUCK

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Farmacologia & Terapêutica da Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Salomão Antônio de Oliveira

Co-orientador: Prof. Dr. Lucas Danilo Dias

Anápolis, GO

2025

S384

Schuck, Carine.

Revisão sobre a toxicidade do cloreto de benzalcônio e as alternativas para desenvolvimento de formulações oftálmicas seguras / Carine Schuck – Anápolis: Universidade Evangélica de Goiás – UniEvangélica, 2025.

74p.; il.

Orientador: Prof. Dr. Salomão Antônio de Oliveira.

Co-orientador: Prof. Dr. Lucas Danilo Dias.

Dissertação (mestrado) – Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Farmacologia e Terapêutica – Universidade Evangélica de Goiás - UniEvangélica, 2025.

1. Cloreto de benzalcônio 2. Soluções oftálmicas 3. Colírios 4. Toxicidade ocular 5. Conservantes farmacêuticos I. Oliveira, Salomão Antônio de II. Dias, Lucas Danilo III. Título

CDU 615.1

Catálogo na Fonte

Elaborado por Rosilene Monteiro da Silva CRB1/3038

FOLHA DE APROVAÇÃO


REVISÃO SOBRE A TOXICIDADE DO CLORETO DE BENZALCÔNIO E AS ALTERNATIVAS PARA O DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES OFTÁLMICAS SEGURAS Carine Schuck

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas /PPGCF da Universidade Evangélica de Goiás/UniEVANGÉLICA como requisito parcial à obtenção do grau de MESTRE.

Linha de Pesquisa: Farmacologia Clínica e Terapêutica, Farmacologia Básica e Experimental, Aspectos Fitoquímicos e Farmacológicos de Produtos Naturais e Sintéticos


Aprovado em 11 de dezembro de 2025

Banca examinadora


Documento assinado digitalmente
 SALOMAO ANTONIO DE OLIVEIRA
Data: 01/04/2026 07:34:46-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Salomão Antônio de Oliveira

Presidente da Banca

Documento assinado digitalmente
 ADRIANE FERREIRA DE BRITO
Data: 01/04/2026 10:37:05-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Adriane Ferreira de Brito
Avaliadora Interna

Documento assinado digitalmente
 JOSANA DE CASTRO PEIXOTO
Data: 02/04/2026 11:58:02-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Josana de Castro Peixoto
Avaliadora Externa

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Valdecir e Clarinda, pilares da minha vida, que com amor, sacrifício e incontáveis renúncias, pavimentaram o meu caminho e me ensinaram o valor da perseverança e do conhecimento. Ao meu esposo Arnaldo, que sempre acredita em meu potencial e me oferece o porto seguro nos momentos que mais preciso.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Salomão Antônio de Oliveira, e ao meu co-orientador, Prof. Dr. Lucas Danilo Dias, pela inestimável orientação, confiança e pelos valiosos conhecimentos compartilhados. Com dedicação e prontidão, encararam comigo o desafio de conduzir este trabalho em um curto prazo. A experiência e a sabedoria de ambos foram fundamentais para a concretização deste projeto.

À Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA, pelo ambiente acadêmico e pela infraestrutura fornecida ao longo deste percurso.

Meus agradecimentos aos professores do Programa, cujas aulas e discussões foram fundamentais para minha formação.

Aos colegas de mestrado, em especial a Danilo Pinheiro Borges, pela parceria, apoio mútuo e por tornarem a jornada mais leve e colaborativa.

À minha família, pelo amor, compreensão e por cada palavra de incentivo.

Aos meus amigos, pela amizade constante e pelos momentos de leveza tão necessários ao longo do caminho.

Por fim, agradeço a Deus pela saúde e pelas oportunidades concedidas a cada dia em minha vida.

RESUMO

Introdução: O cloreto de benzalcônio (*benzalkonium chloride* – *BAK*) é um conservante amplamente empregado em formulações oftálmicas devido à sua eficácia antimicrobiana. Contudo, o uso prolongado de *BAK* tem sido associado a efeitos tóxicos na superfície ocular, como irritação, inflamação e exacerbação de condições crônicas como glaucoma e síndrome do olho seco, motivando a busca por alternativas mais seguras. **Objetivos:** Analisar, por meio de uma revisão narrativa da literatura, a toxicidade do *BAK* em formulações oftálmicas, seus impactos e a exploração de alternativas seguras com ou sem conservantes. Além disso, descrever os efeitos tóxicos do *BAK*, investigar alternativas de conservantes, comparar estratégias e propor um fluxograma para a substituição do *BAK*. **Metodologia:** Foi conduzida uma revisão narrativa, cujos critérios de inclusão foram: estudos internacionais, publicados entre 2020 e 2024, com tema formulações oftálmicas. A busca foi realizada na base de dados *Web of Science* empregando a combinação com os termos "*benzalkonium*", "*eye drops*" e "*formulation*". Como critério de exclusão, foram descartados os estudos não disponíveis gratuitamente. **Resultados:** Foram selecionadas e analisadas criticamente 26 publicações científicas que abordam a toxicidade ocular do *BAK*, a eficácia terapêutica, a segurança e a adesão ao tratamento. Os achados demonstraram consistentemente os efeitos prejudiciais do *BAK* e a superioridade de formulações sem conservantes ou com alternativas mais seguras, como sistemas de gelificação *in situ*, hidrogéis mucoadesivos, unidoses estéreis sem conservantes e nanotecnologias para liberação sustentada, promovendo maior biocompatibilidade, menor incidência de efeitos adversos e manutenção da eficácia terapêutica. **Conclusão:** A busca por alternativas ao *BAK* envolve desafios relevantes, pois as estratégias farmacotécnicas devem assegurar eficácia, estabilidade e compatibilidade físico-química com o olho, enquanto o setor analítico deve desenvolver métodos sensíveis, precisos e padronizados para avaliar segurança e desempenho. Nesse cenário, destaca-se a prioridade no desenvolvimento de formulações oftálmicas seguras e biocompatíveis, evidenciando a tendência de substituir o *BAK* por excipientes menos nocivos ou mesmo eliminar conservantes, visando terapias oftálmicas mais seguras, eficazes e sustentáveis.

Palavras-chave: Cloreto de Benzalcônio; Soluções Oftálmicas; Colírios; Toxicidade Ocular; Conservantes Farmacêuticos.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Estruturas químicas dos sais de amônio quaternário estudados: (A) benzalcônio C8 (BAK8), (B) benzalcônio C12 (BAK12) e (C) cetalcônio (CKC). Apenas as formas catiônicas estão representadas; o íon cloreto (Cl^-), que completa o sal, não está incluído nas representações moleculares 16
- Figura 2. Simulações de dinâmica molecular do BAK em baixas (A) e altas (B–F) concentrações interagindo com o modelo de CLFL em diferentes estágios. (A) Estrutura inicial do CLFL, com lipídios polares (laranja), não polares (verde-oliva) e água (azul-claro); (B) Agregado micelar de BAK (azul) presente na água, antes da interação com o filme; (C) Início da penetração do agregado de BAK na camada polar do CLFL; (D) Desorganização da camada polar com início da transferência de lipídios polares para a camada não polar; (E) Aglomeração de BAKs e lipídios polares no interior da camada lipídica, indicando colapso parcial da estrutura; (F) Integração desorganizada dos BAKs na camada não polar, com perda da estrutura ordenada inicial do CLFL 17
- Figura 3. Isoterma de pressão superficial do modelo CLFL composto por POFC e uma mistura equimolar de oleato de behenila e erucato de colesterol, em contato com subfases aquosas contendo diferentes BAKs; ASLP: Área superficial por lipídio polar; POFC: 1-palmitoil-2-oleil-sn-glicero-3-fosfocolina; OB: oleato de behenila; EC: erucato de colesterol 18
- Figura 4. Ocorrência de DP (grupos BAK(+)) vs BAK(-)) 19
- Figura 5. Prevalência de DP com uso de dorzolamida/timolol BAK(+)) vs BAK(-)) de acordo com os dias de administração 20
- Figura 6. Composição (% p/p) das formulações cefuroxima sódica-OAE desenvolvidas 21
- Figura 7. Teor de produtos de degradação nas formulações de CEF-OAE armazenadas por 6 meses a 40 °C 21
- Figura 8. Efeitos de colírios comerciais, princípios ativos isolados e BAK sobre o potencial zeta de VE derivadas do ECNP e da MT. (A) e (C) mostram os efeitos de Azopt®, brinzolamida e BAK sobre o potencial zeta de VE derivadas de ECNP e MT, respectivamente. (B) e (D) apresentam os efeitos de V-Optic®, timolol e BAK sobre as VE derivadas de ECNP e MT; ECNP: epitélio ciliar não pigmentado; VE: vesículas extracelulares; MT: células da malha trabecular 23
- Figura 9. Avaliação clínica, fluoresceínica e histológica dos efeitos terapêuticos da formulação L3+T050SC em modelo animal de SOS induzida por BAK. (A) Fotografias do aspecto da córnea de coelhos antes e após o tratamento; (B) Imagens de coloração com fluoresceína sob luz azul-cobalto; (C) Imagens histológicas com coloração hematoxilina e eosina (H&E) das córneas tratadas. L3: plasma rico em plaquetas ativado por quitosana; T050SC: nanofibras de sacacquitina oxidadas por 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil; L3+T050SC: combinando nanofibras de sacacquitina oxidadas por 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil com plasma rico em plaquetas ativado por quitosana 25
- Figura 10. Valores médios da PIO no olho do estudo nos grupos tratados com T2345 e LPB; T2345: formulação de latanoprost 0,005% sem conservantes; LPB: formulação de latanoprost 0,005% com BAK 28

Figura 11. Número (%) de pacientes com eventos adversos oculares mais comuns relacionados ao tratamento. EAOS: eventos adversos oculares e sistêmicos; T2345: formulação de latanoprostá 0,005% sem conservantes; LPB: latanoprostá 0,005% preservada com BAK.....	28
Figura 12. Percentual de viabilidade e proliferação celular encontrado na avaliação da citotoxicidade pelo ensaio de MTT. LNe: latanoprostá 0,005% em nanoemulsão livre de BAK; LSc: latanoprostá 0,005% solução contendo BAK (Xalatan®)	29
Figura 13. Avaliação de apoptose e necrose. (A) Percentual de células em apoptose precoce; (B) Percentual de células apoptóticas e necróticas. LNe: latanoprostá 0,005% em nanoemulsão livre de BAK; LSc: latanoprostá 0,005% solução contendo BAK (Xalatan®)..	30
Figura 14. Concentração de sulfato de atropina no humor aquoso para a formulação de atropina a 0,01% com BAK (vermelho) vs formulações sem conservantes (azuis)	31
Figura 15. Concentração de sulfato de atropina no humor aquoso para diferentes concentrações de atropina (0,01%, 0,1%, 0,5%, todas contendo BAK)	32
Figura 16. Viabilidade celular de células epiteliais corneanas humanas após 1 hora de tratamento com as formulações. I, II, III, IV, V, VI e VI: amostras das formulações desenvolvidas; Tx-100: Triton X-100, controle positivo de toxicidade; PR: prednisolona; HPBCD: Hidroxipropil- β -ciclodextrina; HPGCD: Hidroxipropil- γ -ciclodextrina; ZnHA: Hialuronato de zinco; ZnGlu: Gluconato de zinco; BAK: Cloreto de benzalcônio	33
Figura 17. Dosagem ao longo do tempo de travoprostá no comparador Travatan® a 25 °C e 40 °C e na nova formulação a 2–8 °C, 25 °C e 40 °C. TLC: Travoprostá Livre de Conservantes	35
Figura 18. Dosagem de ácido de travoprostá (travoprostá ativa) após uma única instilação da nova formulação e Travatan® em coelhos ao longo do tempo: (A) na córnea, (B) no humor aquoso, (C) no corpo ciliar e íris. TLC: Travoprostá Livre de Conservantes.....	36
Figura 19. Viabilidade celular de células epiteliais da córnea humana após cocultivo com diferentes concentrações de (A) luteína isolada, (B) álcool polivinílico isolado e (C) combinação de luteína/álcool polivinílico por 1 e 3 dias. APV: álcool polivinílico.....	37
Figura 20. Tipos de forma farmacêuticas identificadas por Ubhe e colaboradores (2024) na análise de 118 medicamentos oftálmicos tópicos	38
Figura 21. Comparação entre a liberação cumulativa do colírio de olopatadina convencional (Colírio), formulação de olopatadina gel sensível à temperatura (T-gel) e formulação de olopatadina gel duplamente sensível à temperatura e pH (TP-gel).....	40
Figura 22. Comparação do tempo médio de retenção ocular entre solução salina, colírio convencional de olopatadina (Colírio) e formulação de olopatadina gel duplamente sensível à temperatura e ao pH (TP-gel)	41
Figura 23. Viabilidade celular de células epiteliais conjuntivais humanas primárias (HConEpiC) após (a) 24 horas e (b) 72 horas de tratamento com diluições seriadas das formulações oftálmicas testadas	42
Figura 24. Fotografia da nanoemulsão por microscopia eletrônica de transmissão, mostrando as partículas de formato esférico com adição superficial de 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfolina	43

Figura 25. Espectros médios de transmitância para as lentes de contato gelatinosas AirOptix® Aqua e Acuvue® 2.....	44
Figura 26. (A) Ilustração esquemática do processo de eletrofiação; (B) Distribuição do diâmetro de fibras com diâmetro médio de 516,1 nm ± 237 nm; (C) Imagens de microscopia eletrônica de varredura das fibras de Dex/Gent recobertas com ouro; (D) A orientação das fibras na direção x-y é mostrada com um ponto central comum de cruzamento	45
Figura 27. Eluição de fluoresceína em modelos de córnea <i>ex vivo</i> tratados com colírios ou com fibras de Dex/Gent carregadas com fluoresceína.....	46
Figura 28. Capacidade do salicilato de colina de a membrana hidrofílica (celulose regenerada) em colírios contendo salicilato de colina 2% (CS) e ácido hialurônico 0,4% (HA)	47
Figura 29. Variação da quantidade de salicilato de colina na porção receptora da célula de <i>Franz</i> em função do tempo	48
Figura 30. Viabilidade celular (%) estimada pelo ensaio de citotoxicidade <i>in vitro</i> ; HBSS: Solução Salina Balanceada de <i>Hank</i> ; S1: formulação com quitosana; S2: formulação com goma guar hidroxipropilada; S3: formulação combinando quitosana + goma guar hidroxipropilada	50
Figura 31. Alteração na hiperemia conjuntival após a substituição para latanoprostá contendo conservantes (Xalatan®) ou para latanoprostá livre de conservantes (Monoprost®)	51
Figura 32. Alteração na pontuação composta ponderada de cinco parâmetros de sinais e sintomas oculares após a troca para latanoprostá contendo BAK (Xalatan®) ou para latanoprostá sem conservantes (Monoprost®)	52
Figura 33. Porcentagem cumulativa liberada de travoprostá a partir das formulações de nanoemulsão selecionadas em comparação com as gotas comercializadas de Travatan®.	53
Figura 34. Perfil de concentração de travoprostá no humor aquoso após administração da formulação F3 e do colírio comercial Travatan®.....	54
Figura 35. Medidas da pressão intraocular (PIO) <i>versus</i> a formulação de nanoemulsão F3 selecionada e colírio Travatan®.....	55
Figura 36. Intensidade de fluorescência na região da superfície ocular em função do tempo, após a administração de uma única gota no saco conjuntival de coelhos.....	56
Figura 37. Curvas de viscosidade em função da taxa de cisalhamento: A – formulação com apenas goma gellan, apresentando comportamento não tixotrópico (sobreposição das curvas ascendente e descendente); B – formulação com goma gellan + hidroxietilcelulose 0,25%, apresentando comportamento tixotrópico (separação das curvas); C – formulação com goma gellan + hidroxietilcelulose 0,71%, também com comportamento tixotrópico mais acentuado	57
Figura 38. Média diária da pressão intraocular (PIO) ± desvio padrão para os três tratamentos: HLA: formulação desenvolvida com nanopartículas de ácido hialurônico e quitosana associadas à latanoprostá; Xalatan® e; latanoprostá pura	59
Figura 39. Efeito do colírio de nanopartículas de ácido hialurônico e quitosana associadas à latanoprostá 0,005% na pressão intraocular (PIO) de 0 a 12 horas ao longo dos dias de tratamento 3, 4, 5 e 6 em comparação com o dia basal 2.....	59

Figura 40. Cromatograma típico da mistura padrão contendo os quatro analitos principais. NPF: nepafenaco; BMF: bromfenaco sódico; DCF: diclofenaco sódico; BAK 1 e BAK 2: cloreto de benzalcônio com tempos de retenção diferentes	61
Figura 41. Voltametria de Onda Quadrada do colírio Murine® analisado com o eletrodo de diamante dopado com boro	62
Figura 42. Fluxograma Técnico-Científico para a Substituição do BAK em Colírios Genéricos.	64

LISTA DE ABREVIATURAS

- BAK:** *benzalkonium chloride* (cloreto de benzalcônio)
- CKC:** *cetalkonium chloride* (cloreto de cetalcônio)
- CLFL:** camada lipídica do filme lacrimal
- DP:** dermatite periorbital
- ECNP:** epitélio ciliar não pigmentado
- CECH:** células epiteliais corneanas humanas
- L3:** plasma rico em plaquetas ativado por quitosana
- L5P1:** 5 μ M de luteína com 1% de PVA
- LPB:** latanoprostá 0,005% preservada com BAK
- MT:** células da malha trabecular
- OAE:** óleos autoemulsionantes
- PIO:** pressão intraocular
- POFC:** 1-palmitoil-2-oleil-sn-glicero-3-fosfolina
- SOS:** síndrome do olho seco
- T2345:** formulação de latanoprostá 0,005% sem conservantes
- ZnGlu:** gliconato de zinco
- ZnHA:** hialuronato de zinco

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. OBJETIVOS.....	13
2.1. Objetivo Geral	13
2.2. Objetivos Específicos	13
4. METODOLOGIA	14
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	15
5.1. Manifestações da Toxicidade Relacionada ao BAK em Produtos Oftálmicos	15
5.2. Desafios da Toxicidade e a Busca por Formulações Oftálmicas Mais Seguras	27
5.3. Métodos Analíticos para Detecção e Quantificação de BAK e Fármacos Oculares ...	60
5.4 Fluxograma Técnico-Científico para a Substituição do BAK em Colírios Genéricos ...	63
6. CONCLUSÃO	68
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70

1. INTRODUÇÃO

A saúde ocular é uma das principais preocupações da medicina moderna, e a indústria farmacêutica tem investido no desenvolvimento de soluções terapêuticas cada vez mais eficazes para o tratamento de doenças e condições que afetam a visão. As formas farmacêuticas oftálmicas disponíveis no mercado são variadas, atendendo a uma ampla gama de necessidades terapêuticas e permitindo tratamentos personalizados para diferentes condições oculares (CHAUHAN, FITZHENRY e SERRO, 2022).

Preparações oftálmicas são essenciais no tratamento e manejo de diversas condições oculares, desde problemas comuns, como olhos secos, até doenças graves como glaucoma e infecções. Estes produtos oferecem terapias direcionadas que promovem a saúde ocular e melhoram a visão, englobando uma variedade de medicamentos projetados para tratar questões específicas (WU *et al.*, 2023). Dentre os tipos mais comuns se destacam os produtos oftálmicos contendo: agentes lubrificantes, que aliviam a secura ocular e reduzem a irritação; antibióticos, utilizados para infecções bacterianas como conjuntivite e; anti-histamínicos, que ajudam a aliviar sintomas de conjuntivite alérgica, como vermelhidão, prurido e lacrimejamento (SUÁREZ-CORTÉS *et al.*, 2024).

Um dos principais desafios no processo de desenvolvimento de formulações oftálmicas é a prevenção da contaminação microbiana durante o uso, fator crucial para manter a eficácia terapêutica e a segurança do medicamento (CHUA *et al.*, 2021). Nesse sentido, a escolha e o desempenho do sistema conservante antimicrobiano se tornam fundamentais, especialmente em formulações multidoses, pois são responsáveis por assegurar a estabilidade microbiológica ao longo do período de uso (SAISYO *et al.*, 2017)

Dentre os conservantes mais utilizados na indústria farmacêutica, o cloreto de benzalcônio (*benzalkonium chloride* – BAK) se destaca por sua eficácia antimicrobiana contra uma ampla variedade de microrganismos e pela compatibilidade com diversos princípios ativos (ANUROVA *et al.*, 2019; MAILLARD, 2025). No entanto, evidências científicas vêm demonstrando que o uso prolongado de BAK pode causar efeitos tóxicos na superfície ocular, incluindo irritação, inflamação, dano celular e agravamento de doenças oculares crônicas, como o glaucoma e a síndrome do olho seco (STEVEN, ALAGHBAND e LIM, 2018; KABASHIMA, MURAKAMI e EBIHARA, 2020).

Diante dos riscos associados ao uso do BAK, há crescente preocupação com a segurança do uso contínuo deste conservante em formulações oftálmicas, o que tem impulsionado o interesse da indústria farmacêutica para a pesquisa e desenvolvimento de alternativas menos agressivas (STEVEN, ALAGHBAND e LIM, 2018; KABASHIMA, MURAKAMI e EBIHARA, 2020).

Diversas estratégias têm sido investigadas e desenvolvidas com o objetivo de manter a eficácia terapêutica e a estabilidade das formulações oftálmicas, ao mesmo tempo em que se minimizam os efeitos adversos sobre a superfície ocular (KABASHIMA, MURAKAMI e EBIHARA, 2020). Destacam-se, o uso de agentes conservantes inovadores e mais seguros, sistemas de dispensação unidose e preparações oftálmicas livres de conservantes (STEVEN, ALAGHBAND e LIM, 2018).

Diante do exposto, a presente dissertação pretende apresentar uma análise crítica e abrangente da toxicidade do BAK amplamente utilizado como conservante em formulações oftálmicas, destacando seus impactos sobre a superfície ocular e os possíveis riscos associados ao uso prolongado. Além disso, identificar e discutir alternativas seguras e eficazes, com foco no desenvolvimento de formulações oftálmicas que preservem a integridade ocular e promovam maior tolerabilidade e adesão ao tratamento.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Analisar criticamente a toxicidade do BAK em formulações oftálmicas, seus impactos na superfície ocular e as alternativas mais seguras à luz das evidências recentes e das tendências tecnológicas.

2.2. Objetivos Específicos

- Analisar a toxicidade do BAK e seus efeitos na superfície ocular.
- Avaliar alternativas conservantes ao BAK em formulações oftálmicas.
- Comparar as estratégias alternativas quanto à eficácia terapêutica, segurança ocular e impacto na adesão ao tratamento.
- Propor um fluxograma técnico-científico para substituição do BAK em formulações genéricas, considerando viabilidade, estabilidade e aspectos regulatórios.

4. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa, com foco em estudos publicados entre 2020 e 2024, priorizando assim evidências recentes e inovações tecnológicas no desenvolvimento de formulações oftálmicas. A busca foi realizada na base de dados *Web of Science*, selecionada por sua ampla cobertura multidisciplinar, rigor na indexação de periódicos de alto impacto e confiabilidade na recuperação de estudos revisados por pares, garantindo qualidade metodológica e relevância científica das publicações incluídas. Foram utilizados os seguintes descritores combinados: “*benzalkonium*”, “*eye drops*” e “*formulation*”.

Como critérios de inclusão, foram selecionados estudos que abordassem os efeitos tóxicos oculares do BAK, que comparassem formulações contendo BAK, conservantes alternativos ou sistemas livres de conservantes e trabalhos voltados ao desenvolvimento tecnológico de formulações oftálmicas com foco em segurança, estabilidade e eficácia terapêutica.

Foram excluídos os estudos que não abordassem diretamente a toxicidade ocular do BAK, publicações fora do recorte temporal estabelecido, artigos sem acesso ao texto completo gratuitamente e estudos cujo escopo não estivesse alinhado aos objetivos propostos.

Adicionalmente, foi elaborado um fluxograma técnico-científico a partir do conhecimento técnico da autora em desenvolvimento farmacotécnico, integrado à análise crítica dos estudos incluídos nesta revisão. As estratégias de eliminação, substituição do BAK e o uso de formulações alternativas foram incorporadas com base nas evidências identificadas na literatura. A estrutura foi organizada de forma sequencial, permitindo a identificação das principais etapas do desenvolvimento farmacotécnico e a inclusão de pontos de decisão ao longo do processo, contribuindo para a robustez e aplicabilidade prática da proposta.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período analisado, foram encontradas 28 publicações científicas que investigam o impacto do BAK em formulações oftálmicas, com foco na toxicidade ocular, eficácia terapêutica, segurança e adesão ao tratamento. Duas publicações foram excluídas devido à indisponibilidade do texto completo gratuitamente e uma publicação foi excluída devido à estar em desacordo com o objetivo do trabalho, resultando em um total de 25 artigos selecionados e submetidos à análise crítica.

A análise focou nos métodos, resultados e conclusões de cada estudo, buscando evidências consistentes para fundamentar a discussão sobre o impacto do uso de BAK em colírios. Especial atenção foi dada à toxicidade relacionada ao uso prolongado de BAK, bem como às alternativas seguras de conservantes utilizados na indústria farmacêutica, incluindo formulações com conservantes alternativos ou sem conservantes, entre outros aspectos relevantes. Essa análise crítica visa oferecer uma compreensão dos desafios relacionados à segurança dos colírios preservados com BAK e das alternativas emergentes propostas pela literatura científica.

Para favorecer a clareza e a organização da revisão, os artigos selecionados foram agrupados em três seções temáticas, conforme seus principais enfoques: (1) Manifestações da Toxicidade Relacionada ao BAK em Produtos Oftálmicos; (2) Desafios da Toxicidade e a Busca por Formulações Oftálmicas Mais Seguras; e (3) Métodos Analíticos para detecção e Quantificação de BAK e Fármacos Oculares.

5.1. Manifestações da Toxicidade Relacionada ao BAK em Produtos Oftálmicos

Riedlová e co-autores (2023) investigaram, por meio de modelos experimentais *in vitro* e simulações moleculares *in silico*, os efeitos dos compostos de BAK sobre a camada lipídica do filme lacrimal (CLFL), com o objetivo de elucidar como diferentes comprimentos de cadeia alquila influenciam sua estabilidade. O estudo avaliou BAK nas formas BAK8 (cadeia curta) e BAK12 (cadeia média) e, cloreto de cetalcônio (*cetalkonium chloride* - CKC) (semelhante ao BAK, mas de cadeia mais longa) (Figura 1).

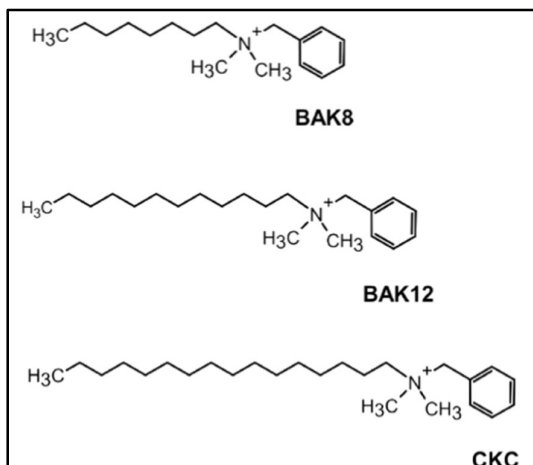


Figura 1. Estruturas químicas dos sais de amônio quaternário estudados: (A) benzalcônio C8 (BAK8), (B) benzalcônio C12 (BAK12) e (C) cetalcônio (CKC). Apenas as formas catiônicas estão representadas; o íon cloreto (Cl⁻), que completa o sal, não está incluído nas representações moleculares

Fonte: adaptado de Riedlová et al. (2023).

As simulações moleculares demonstraram que, em baixas concentrações, os BAKs se integram ordenadamente na camada polar lipídica do modelo de CLFL aumentando o empacotamento lateral e estabilizando a estrutura (Figura 2 A e B). No entanto, em altas concentrações, os BAKs formam agregados micelares que interagem com a camada polar, provocando desorganização estrutural, transferência de lipídios polares 1-palmitoil-2-oleil-sn-glicero-3-fosfocolina (POFC) para a camada não polar e até penetração de água na interface lipídica (Figura 2 C–F). Esse processo resulta em uma desestruturação da CLFL, o que pode impactar negativamente a estabilidade do filme lacrimal após a administração de formulações oftálmicas contendo BAKs.

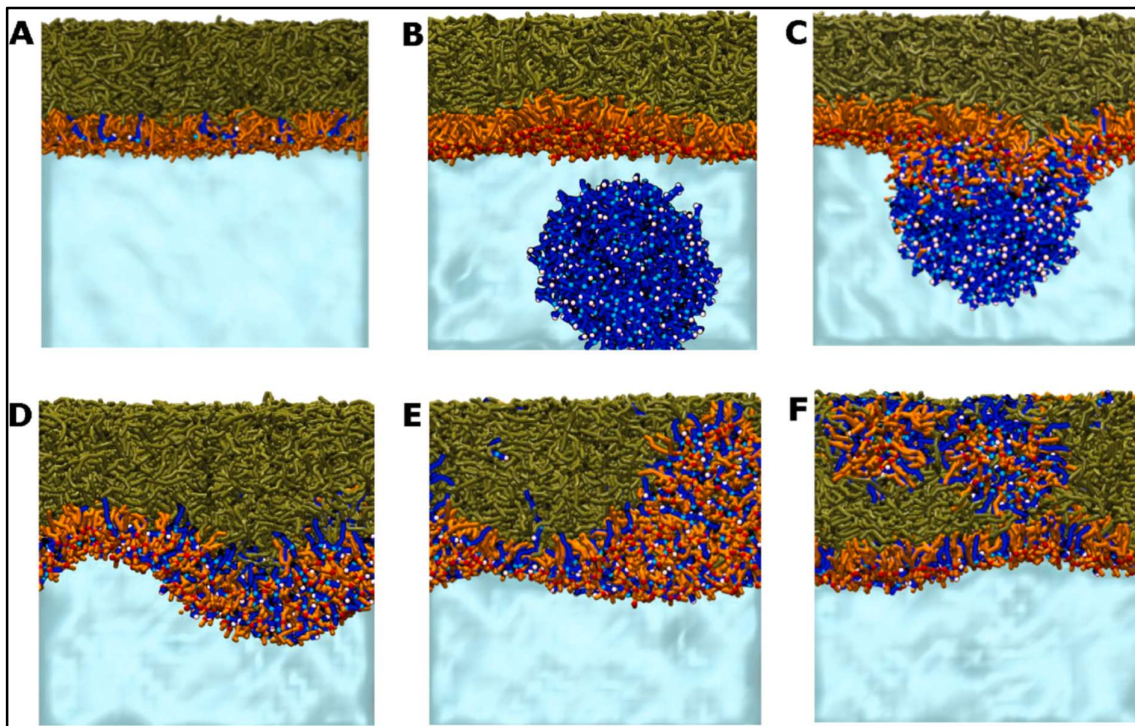


Figura 2. Simulações de dinâmica molecular do BAK em baixas (A) e altas (B–F) concentrações interagindo com o modelo de CLFL em diferentes estágios. (A) Estrutura inicial do CLFL, com lipídios polares (laranja), não polares (verde-oliva) e água (azul-claro); (B) Agregado micelar de BAK (azul) presente na água, antes da interação com o filme; (C) Início da penetração do agregado de BAK na camada polar do CLFL; (D) Desorganização da camada polar com início da transferência de lipídios polares para a camada não polar; (E) Aglomeração de BAKs e lipídios polares no interior da camada lipídica, indicando colapso parcial da estrutura; (F) Integração desorganizada dos BAKs na camada não polar, com perda da estrutura ordenada inicial do CLFL

Fonte: Riedlová et al. (2023).

No mesmo estudo, através de análises por isoterma, verificou-se que os BAKs de cadeia curta, como BAK8, comprometeram a estabilidade da CLFL ao aumentar a penetração de água na camada lipídica. Esse efeito é evidenciado na Figura 3, que mostra as isotermas de pressão superficial em função da área molecular média para o modelo de CLFL composto por POFC e uma mistura equimolar de oleato de behenila e erucato de colesterol, em contato com subfases aquosas contendo diferentes BAKs. Observa-se, especialmente com o BAK8, um deslocamento das curvas para menores pressões a uma mesma área, indicando desorganização da monocamada e maior penetração de água, o que compromete a integridade da estrutura lipídica.

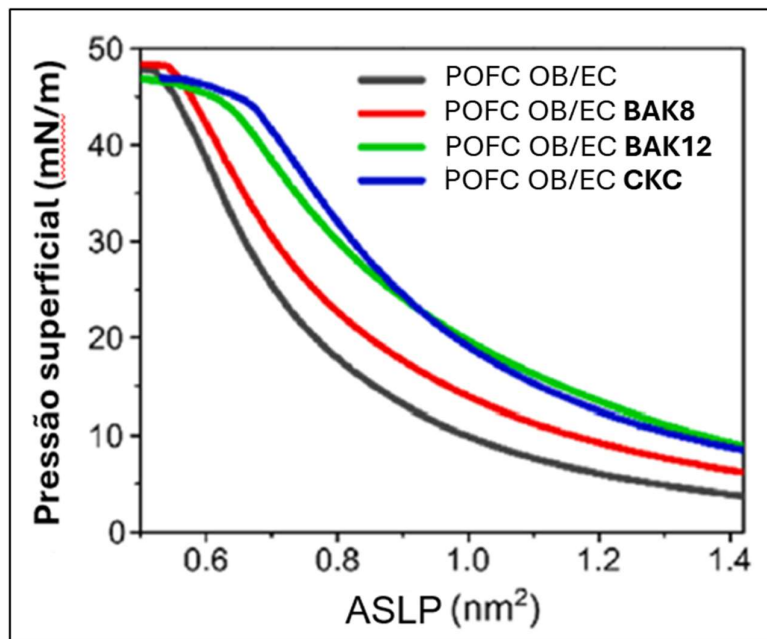


Figura 3. Isoterma de pressão superficial do modelo CLFL composto por POFC e uma mistura equimolar de oleato de behenila e erucato de colesterol, em contato com subfases aquosas contendo diferentes BAKs; ASLP: Área superficial por lipídio polar; POFC: 1-palmitoil-2-oleil-sn-glicero-3-fosfocolina; OB: oleato de behenila; EC: erucato de colesterol

Fonte: adaptado de Riedlová et al. (2023).

Dessa forma, o estudo de Riedlová e co-autores (2023) concluiu que os BAKs afetam a organização e estabilidade do filme lacrimal de maneira dependente do tamanho da cadeia alquílica e da concentração, sendo os de cadeia longa potencialmente benéficos e os de cadeia curta prejudiciais à integridade da CLFL. Esses achados revelam que a toxicidade do BAK sobre a superfície ocular não se restringe apenas à sua presença, mas está intrinsecamente relacionada à sua estrutura molecular e comportamento físico-químico. A descoberta de que os BAKs de cadeia curta são mais prejudiciais à estabilidade da CLFL oferece uma explicação mecanicista para os sintomas de olho seco e disfunção da superfície ocular frequentemente associados ao uso crônico de colírios contendo BAK, reforçando a importância da avaliação crítica desses excipientes em formulações oftálmicas. Essas descobertas são particularmente relevantes para o desenvolvimento e a aplicação de medicamentos oftálmicos, pois orientam a escolha adequada das espécies de BAK e contribuem para a compreensão dos efeitos dependentes da dose sobre a estabilidade do filme lacrimal.

Outro estudo, de Kim e co-autores (2021), investigou os fatores de risco para dermatite periorbital (DP) em pacientes com glaucoma tratados com colírios de dorzolamida/timolol, com destaque para a influência do conservante BAK e a relação com histórico de cirurgias oculares e o índice de campo visual. O estudo retrospectivo, baseou-se na revisão de prontuários médicos de pacientes que usaram colírios, com ou sem

conservantes entre 2012 e 2020, e analisou 1282 pacientes. Foram comparadas variáveis clínicas e demográficas entre os grupos com e sem DP, incluindo tempo de uso do colírio, presença de BAK, histórico de cirurgias oculares, pressão intraocular, acuidade visual, índice de campo visual, e presença de hipertensão sistêmica.

Os resultados deste estudo demonstraram que a incidência de DP foi de 2,26%, sendo associada a fatores como histórico de cirurgia ocular (aumentando a probabilidade de DP em 8 vezes), pior índice de campo visual (aumento de 2,3% no risco para cada 1% de redução no índice de campo visual) e uso de formulações contendo BAK, que apresentaram prevalência de DP 3 a 4 vezes maior em comparação com as formulações livres de conservantes (Figura 4). A análise multivariada confirmou que a exclusão do BAK, especialmente em tratamentos com duração superior a um ano, reduziu significativamente a ocorrência de DP (Figura 5). Além disso, observou-se maior proporção de pacientes com hipertensão sistêmica no grupo com DP; embora a duração média do tratamento tenha sido menor nesses casos, esse achado provavelmente reflete o surgimento mais precoce da reação e a consequente interrupção do uso, e não um fator de risco independente.

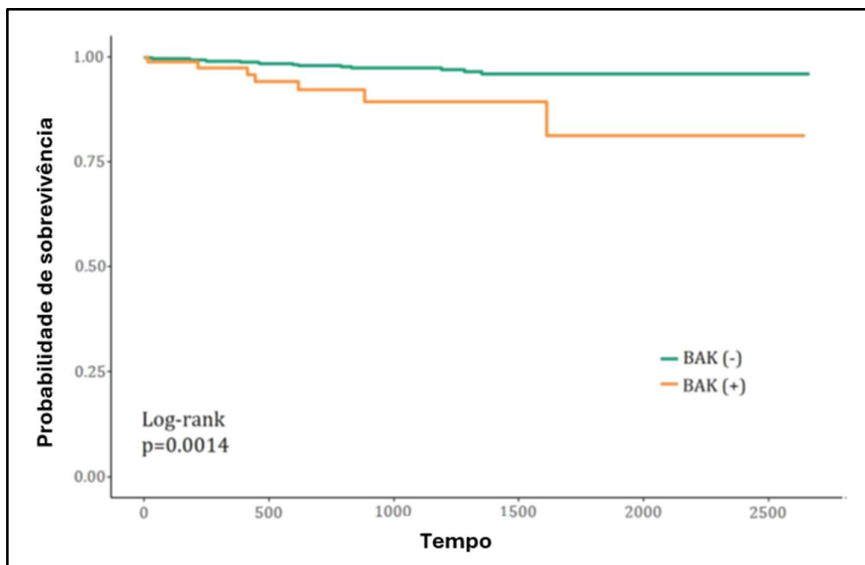


Figura 4. Ocorrência de DP (grupos BAK(+) vs BAK(-))

Fonte: Kim et al. (2021).

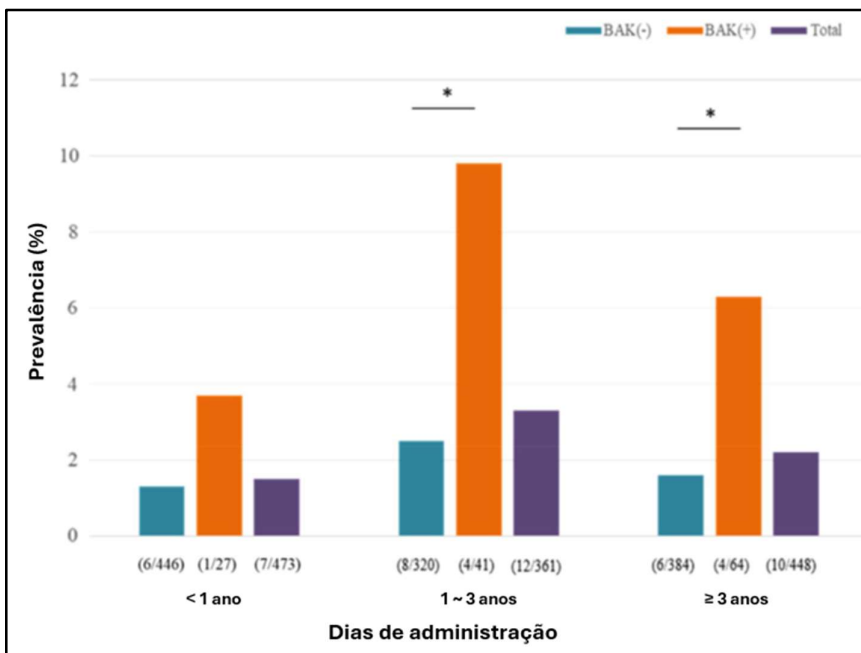


Figura 5. Prevalência de DP com uso de dorzolamida/timolol BAK(+) vs BAK(-) de acordo com os dias de administração

Fonte: Kim et al. (2021).

Os achados de Kim e co-autores (2021) evidenciaram a maior vulnerabilidade de pacientes com função visual comprometida e histórico de cirurgia ocular aos efeitos adversos do BAK, ressaltando a importância de evitar conservantes em terapias oftálmicas crônicas. Nesse contexto, observou-se que o uso de formulações livres de BAK pode beneficiar especialmente esses pacientes, uma vez que contribui para a minimização de efeitos adversos e para a melhora da adesão ao tratamento. Assim, o estudo demonstrou que a adoção de alternativas livres de conservantes se configura como uma estratégia eficaz para reduzir o risco de dermatite periorbital (DP) em pacientes com glaucoma.

Além das manifestações clínicas associadas ao BAK, a influência desse conservante na estabilidade de formulações oftálmicas e de seus princípios ativos também foi investigada por Krzemińska e colaboradores (2023). No estudo, os autores desenvolveram formulações oftálmicas inovadoras à base de óleos autoemulsionantes (OAE) para veicular antibióticos hidrossolúveis e instáveis em água, como a cefuroxima sódica, com foco em estabilidade, proteção contra umidade e rápida dissolução após aplicação. O objetivo foi criar um sistema estável e eficiente para colírios contendo cefuroxima sódica, cuja instabilidade em água inviabiliza sua formulação convencional.

Adicionalmente, o estudo avaliou se o BAK influenciaria negativamente a estabilidade química da cefuroxima sódica nas formulações desenvolvidas. Para isso, suspensões de cefuroxima sódica em OAE foram preparadas com diferentes surfactantes (Tween 20, Span 80 e Cremophor EL, com ou sem benzalcônio - BAK 0,01%) em óleo Miglyol 812 (Figura 6).

Formulação	CEF	Miglyol 812	Tween 20	Span 80	Cremophor EL	BAK
TwM	5,0	90,0	5,0	-	-	-
SpM	5,0	90,0	-	5,0	-	-
SpM-BAK	5,0	89,99	-	5,0	-	0,01
CrM	5,0	90,0	-	-	5,0	-
CrM-BAK	5,0	89,99	-	-	5,0	0,01

Figura 6. Composição (% p/p) das formulações cefuroxima sódica-OAE desenvolvidas
Fonte: adaptado de KRZEMIŃSKA e SZNITOWSKA (2023).

As formulações foram submetidas a testes de estabilidade por 6 meses e avaliadas quanto à eficiência de autoemulsificação, tamanho de partícula, potencial Zeta e degradação química. Os resultados demonstraram que todas as formulações formaram espontaneamente emulsões óleo-em-água ao serem diluídas em água, simulando o contato com o fluido lacrimal. As emulsões apresentaram tamanho médio de gotículas inferior a 30 μm , pH próximo ao das lágrimas (7,1 - 7,4) e zeta potencial entre -30 e -55 mV, mantendo essas características estáveis ao longo do armazenamento. A estabilidade química do cefuroxima sódica foi preservada, com menos de 3% de produtos de degradação na maioria das formulações, mesmo após 6 meses a 40 °C, exceto nas que continham Cremophor EL, que apresentaram até 4,5% (Figura 7).

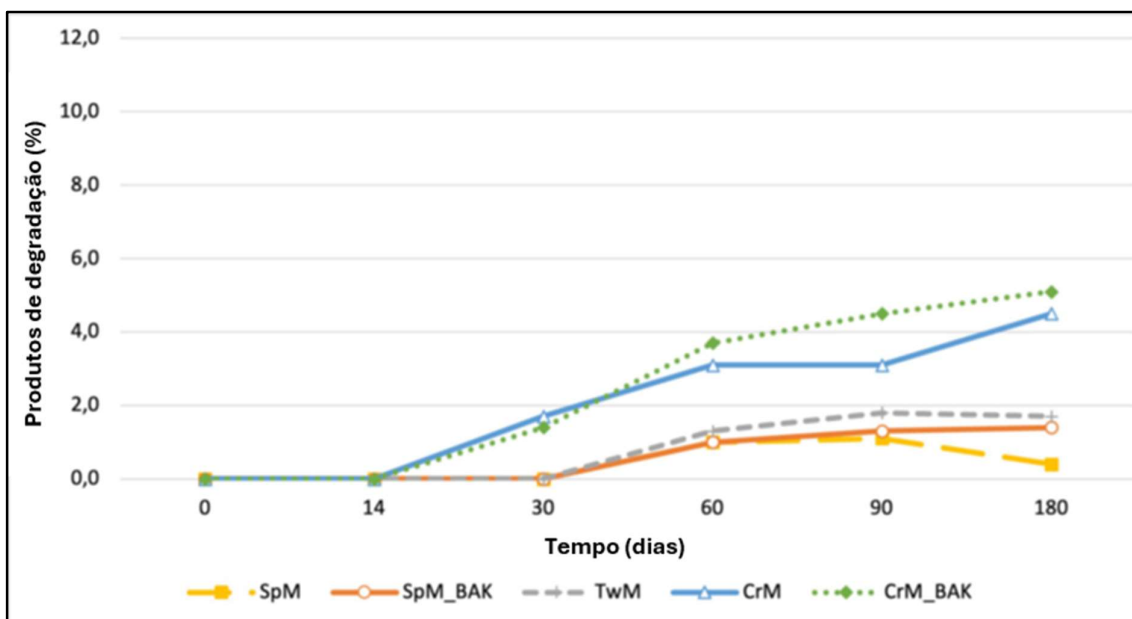


Figura 7. Teor de produtos de degradação nas formulações de CEF-OAE armazenadas por 6 meses a 40 °C

Fonte: adaptado de KRZEMIŃSKA e SZNITOWSKA (2023).

O estudo de Krzemińska e colaboradores (2023) demonstrou que, embora o BAK não tenha alterado significativamente a estabilidade da cefuroxima sódica ou as propriedades físico-químicas das emulsões, a sua inclusão foi desnecessária, indicando que colírios livres de conservantes podem ser igualmente eficazes e potencialmente mais seguros. Dessa forma, o estudo reforça a viabilidade dos OAE como carreadores estáveis para fármacos sensíveis à água, sem a necessidade de conservantes tóxicos, contribuindo para o desenvolvimento de formulações oftálmicas mais seguras. Concluiu-se que, as suspensões OAE desenvolvidas foram promissoras como carreadores não-aquosos para fármacos sensíveis à água, como a cefuroxima sódica, oferecendo boa estabilidade química, autoemulsificação eficaz e compatibilidade com o uso oftálmico.

Além das implicações relacionadas à necessidade de conservantes nas formulações oftálmicas, estudos recentes também têm demonstrado que o BAK pode interferir em processos celulares e propriedades físico-químicas fundamentais para a homeostase ocular. Nesse contexto, Tabak e co-autores (2021) investigaram os efeitos de colírios antiglaucomatosos, incluindo suas substâncias ativas e o conservante BAK, sobre as propriedades físico-químicas e a captação de vesículas extracelulares (VE) derivadas do epitélio ciliar não pigmentado (ECNP) por células da malha trabecular (MT), estruturas envolvidas na regulação da pressão intraocular.

Por meio de análises de potencial zeta, força iônica, distribuição de tamanho de partículas e citometria de fluxo, o estudo identificou o BAK como o principal componente responsável por alterar a carga superficial das VE, diminuindo sua negatividade e afetando sua estabilidade coloidal. Essa modificação reduz a repulsão eletrostática entre partículas, favorecendo agregação e dificultando a captação pelas células da malha trabecular, um efeito não observado com os princípios ativos isolados, como timolol ou brinzolamida. A Figura 8 ilustra esses achados por meio da análise do potencial zeta das VE derivadas de ECNP (gráficos A e C) e MT (gráficos B e D) após exposição às formulações comerciais Azopt® e V-Optic®, seus princípios ativos isolados (brinzolamida e timolol, respectivamente), e BAK isolado.

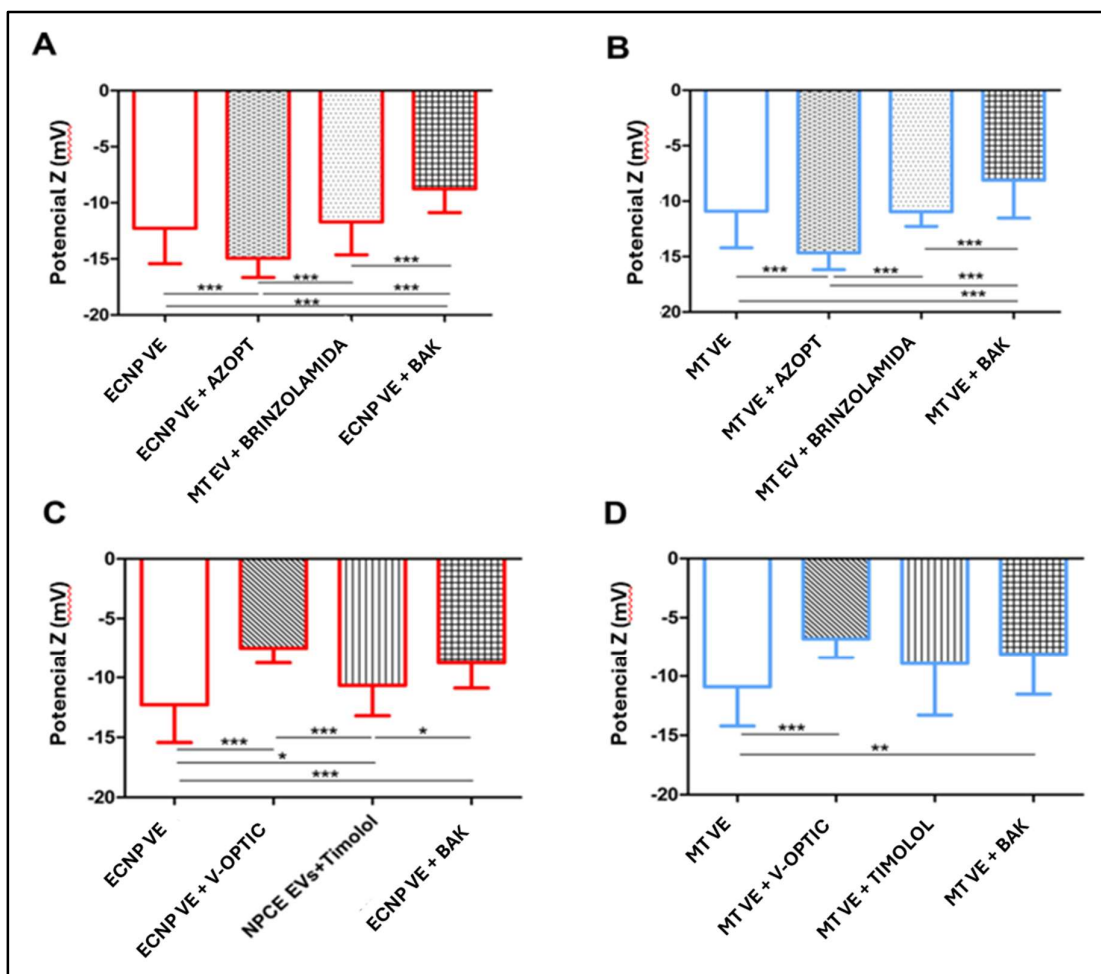


Figura 8. Efeitos de colírios comerciais, princípios ativos isolados e BAK sobre o potencial zeta de VE derivadas do ECNP e da MT. (A) e (C) mostram os efeitos de Azopt®, brinzolamida e BAK sobre o potencial zeta de VE derivadas de ECNP e MT, respectivamente. (B) e (D) apresentam os efeitos de V-Optic®, timolol e BAK sobre as VE derivadas de ECNP e MT; ECNP: epitélio ciliar não pigmentado; VE: vesículas extracelulares; MT: células da malha trabecular

Fonte: adaptado de Tabak et al. (2021).

Em todos os casos, observou-se que as formulações contendo BAK reduziram significativamente a negatividade do potencial zeta das VE, comparadas aos controles não tratados. Esse efeito, estatisticamente significativo ($p < 0,05$ a $p < 0,001$), não foi reproduzido pelos princípios ativos isolados, o que indica que as alterações observadas decorrem da presença do conservante. Esses dados corroboram a hipótese de que o BAK compromete a estabilidade coloidal das VE ao alterar sua carga superficial, enquanto os fármacos isoladamente não exercem influência significativa nesse parâmetro físico-químico. Adicionalmente, observou-se que a força iônica do meio influenciou o tamanho e o potencial zeta das VE, modulando diretamente sua interação com as células MT, sendo que potenciais zeta mais negativos favoreceram a internalização vesicular. Colírios contendo BAK, como

Travatan® e V-Optic®, diminuíram o potencial, reduzindo sua captação, enquanto o Azopt® promoveu o efeito oposto, aumentando a captação ao tornar o potencial zeta mais negativo.

Dessa forma, o estudo de Tabak e co-autores (2021) revelou que o conservante BAK altera significativamente as propriedades físico-químicas das VE, comprometendo sua carga superficial, estabilidade coloidal e, conseqüentemente, sua interação com as células da malha trabecular — componentes essenciais do sistema de drenagem do humor aquoso e da regulação da pressão intraocular. Essa interferência na comunicação intercelular, mesmo na ausência de sinais clínicos evidentes na superfície ocular, levanta preocupações sobre o impacto do BAK na eficácia terapêutica dos colírios antiglaucomatosos. Os resultados sugerem que os efeitos do BAK vão além da toxicidade epitelial direta, atingindo mecanismos celulares sutis relacionados à homeostase ocular. Assim, torna-se crítico considerar o papel dos excipientes, especialmente o BAK, no desenvolvimento de terapias oftálmicas mais eficazes, estáveis e personalizadas para o tratamento do glaucoma.

Além desses efeitos em processos celulares envolvidos na homeostase ocular, observou-se que a toxicidade do BAK também pode se manifestar por meio de danos estruturais e inflamatórios na superfície ocular. Nesse contexto, Lin e colaboradores (2020) desenvolveram uma inovadora formulação oftálmica para tratar a síndrome do olho seco (SOS) severa, induzida por BAK em modelo animal, combinando nanofibras de sacacquitina oxidadas por 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil, chamadas de T050SC, com plasma rico em plaquetas ativado por quitosana, denominado L3.

Os ensaios *in vitro* realizados com células epiteliais corneanas de coelho demonstraram que a formulação L3+T050SC, promoveu proliferação celular significativa (150% de viabilidade em 24 horas) e um fechamento de ferida de 89% em 24 horas, superando os tratamentos isolados. No modelo murino, SOS foi induzida em coelhos com tratamento de BAK, reforçando sua relação com danos à córnea e disfunção da camada lacrimal; a aplicação tópica por 5 dias da combinação L3+T050SC restaurou a transparência da córnea, reduziu a coloração por fluoresceína e normalizou a espessura epitelial ($40,3 \pm 2,3 \mu\text{m}$), aproximando-se da córnea saudável ($49,2 \pm 2,2 \mu\text{m}$). Esses efeitos foram confirmados pelas análises clínicas e histológicas apresentadas na Figura 9, na qual se observa, em (A), a restauração da transparência corneana após 5 dias de tratamento isolado com L3 e da formulação L3+T050SC; em (B), a redução significativa da coloração por fluoresceína nos mesmos grupos, indicando menor dano epitelial; e em (C), cortes histológicos evidenciam melhora na organização celular e espessura epitelial nas regiões periférica e central da córnea nos grupos tratados, especialmente com L3+T050SC, que se aproxima morfológicamente do tecido normal.

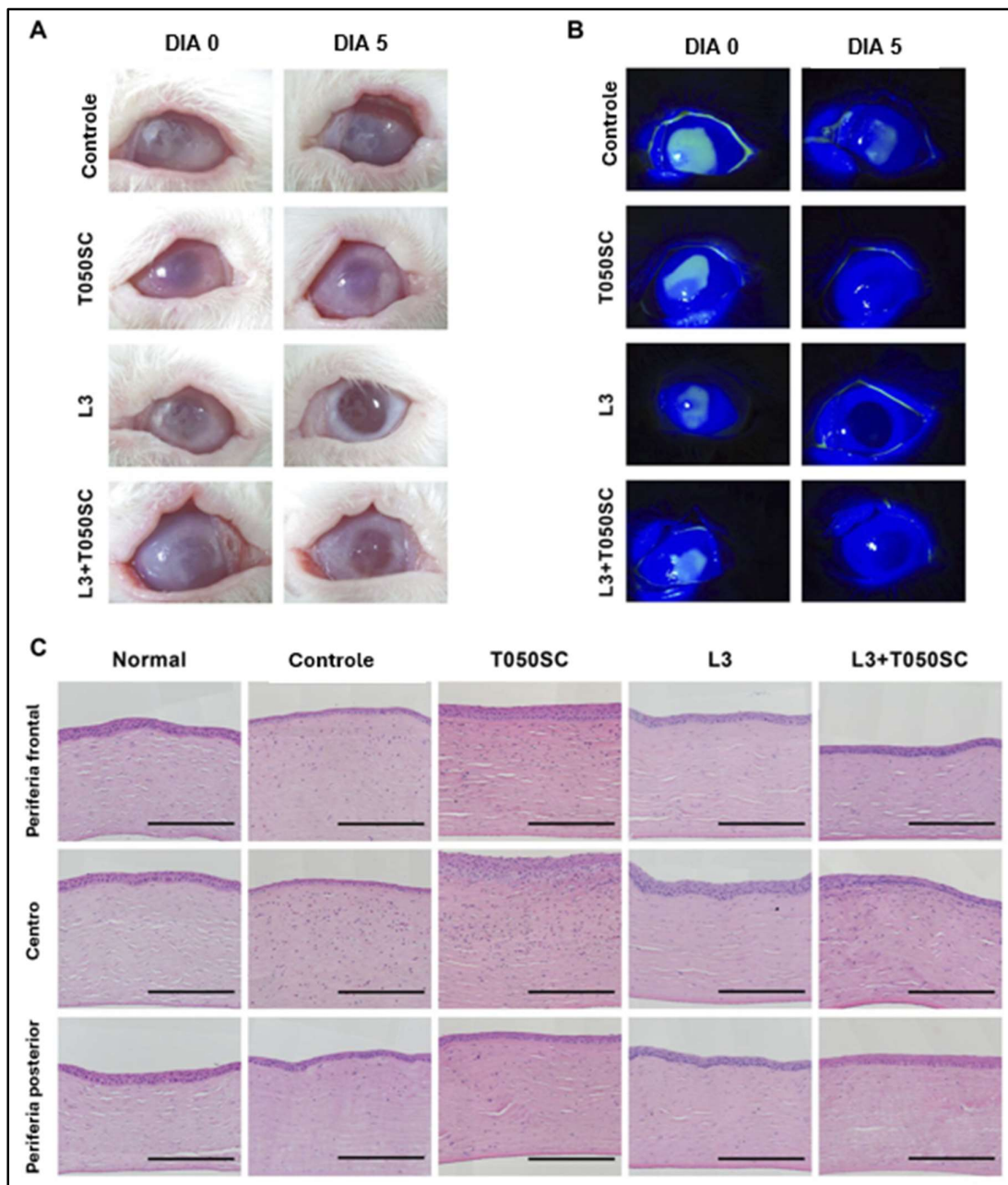


Figura 9. Avaliação clínica, fluoresceínica e histológica dos efeitos terapêuticos da formulação L3+T050SC em modelo animal de SOS induzida por BAK. (A) Fotografias do aspecto da córnea de coelhos antes e após o tratamento; (B) Imagens de coloração com fluoresceína sob luz azul-cobalto; (C) Imagens histológicas com coloração hematoxilina e eosina (H&E) das córneas tratadas. L3: plasma rico em plaquetas ativado por quitosana; T050SC: nanofibras de sacacquitina oxidadas por 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil; L3+T050SC: combinando nanofibras de sacacquitina oxidadas por 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil com plasma rico em plaquetas ativado por quitosana

Fonte: adaptado de Lin et al. (2020).

Esses achados reforçam o potencial terapêutico da formulação proposta para o reparo de lesões oculares associadas ao BAK. Embora L3 isolado tenha apresentado uma resposta inicial mais rápida, a adição de T050SC, com sua capacidade de formar hidrogel e

alta carga negativa (-51,6 mV), proporcionou liberação sustentada de fatores de crescimento e um ambiente úmido, otimizando a reparação tecidual e sugerindo uma estratégia promissora para o manejo de SOS grave e outras lesões epiteliais oculares, com potencial para menor frequência de administração e maior biocompatibilidade. Nesse sentido, Lin et al. (2020) também demonstraram efeitos terapêuticos significativos contra lesões por BAK ao combinarem plasma rico em plaquetas com nanofibras de quitina, proporcionando liberação sustentada de fatores de crescimento e reparo epitelial eficaz. Essa abordagem terapêutica mostrou-se eficaz na regeneração da córnea lesada, reduzindo a toxicidade associada ao uso de BAK, além de contribuir para a restauração da função lacrimal e para a diminuição do uso de colírios contendo conservantes.

Considerando que os danos oculares associados ao BAK podem se manifestar por diferentes sinais e sintomas na superfície ocular, torna-se fundamental estabelecer critérios padronizados para sua avaliação clínica. Nesse contexto, Thein e colaboradores (2022) conduziram um estudo Delphi internacional para estabelecer um consenso entre especialistas sobre os desfechos e métodos mais relevantes a serem utilizados em ensaios clínicos que avaliam os efeitos adversos de colírios antiglaucomatosos. O estudo contou com a participação de 71 especialistas de 23 países na primeira rodada e 53 na segunda, alcançando consenso em 98% dos 84 itens avaliados. Oito domínios foram considerados essenciais para futuros ensaios clínicos: superfície ocular, ressecamento, dano epitelial, efeitos adversos locais relatados pelos pacientes, estruturas perioculares e pálpebras, questionários de qualidade de vida, hiperemia, acuidade visual, filme lacrimal e inflamação da câmara anterior. Métodos específicos foram sugeridos para cada domínio, como a escala de Oxford para avaliação da superfície ocular, embora não tenha havido consenso quanto a alguns, como os relacionados à hiperemia

Neste mesmo estudo, os autores também recomendaram uma duração mínima de três meses para os ensaios clínicos, apesar da falta de acordo sobre o momento ideal para as medições após a instilação dos colírios. Um dos principais destaques do estudo foi a ênfase na necessidade de padronização da avaliação dos efeitos adversos associados ao uso de colírios preservados com BAK. As evidências apontaram que o uso prolongado de colírios com BAK pode causar danos à superfície ocular, como inflamação, sensação de secura, ardência, hiperemia e desconforto, que comprometem a adesão ao tratamento e sua eficácia. Estudos anteriores revisados pelos autores revelaram inconsistências metodológicas que dificultaram a comparação entre formulações com BAK e outras sem conservantes ou com preservativos alternativos.

Dessa forma, o consenso estabelecido por Thein e colaboradores (2022) reforça a relevância clínica da toxicidade do BAK e a necessidade de protocolos clínicos uniformes. Embora o estudo apresente limitações, como a predominância de especialistas europeus e a

ausência de validação de alguns instrumentos de avaliação, a proposta de um conjunto padronizado de desfechos e métodos visa facilitar a comparação entre estudos, fortalecer a qualidade das metanálises e, por fim, promover o desenvolvimento de formulações oftálmicas mais seguras e toleráveis a longo prazo.

5.2. Desafios da Toxicidade e a Busca por Formulações Oftálmicas Mais Seguras

Diante dos desafios relacionados à toxicidade de conservantes amplamente utilizados em colírios, como o BAK, tem crescido o interesse pelo desenvolvimento de formulações oftálmicas mais seguras que mantenham a eficácia terapêutica. Nesse contexto, Bacharach e colaboradores (2023) investigaram a segurança e eficácia de uma formulação de latanoprost 0,005% sem conservantes, chamada de T2345, em comparação com a formulação de latanoprost 0,005% conservada com BAK, chamada de LPB, em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto ou hipertensão ocular, nos Estados Unidos. A motivação para desenvolver o T2345 foi reduzir os efeitos colaterais associados ao BAK, mantendo a eficácia da latanoprost.

O estudo prospectivo, randomizado, multicêntrico, observador-mascarado e de grupos paralelos, incluiu 335 pacientes diagnosticados com glaucoma primário de ângulo aberto ou hipertensão ocular de 31 centros que tinham pressão intraocular (PIO) adequadamente controlada (≤ 18 mmHg) sob monoterapia com latanoprost. Após um período de *washout* de ≥ 72 horas, os pacientes foram randomizados para os grupos T2345 (n=165) ou LPB (n=170). As drogas do estudo foram administradas uma vez ao dia do Dia 0 ao Dia 84 em um ou ambos os olhos. O principal parâmetro de eficácia foi a comparação entre os grupos dos valores médios de PIO no olho do estudo em cada ponto de tempo (8h, 10h e 16h nos dias 15, 42 e 84). As medidas de segurança incluíram eventos adversos oculares e sistêmicos emergentes do tratamento. O estudo incluiu 335 pacientes previamente tratados com latanoprost e com PIO controlada (≤ 18 mmHg). Após um período de lavagem de ao menos 72 horas, os pacientes foram tratados com T2345 ou LPB por 84 dias. A principal medida de eficácia foi a comparação da PIO média nos olhos tratados, em diferentes horários dos dias 15, 42 e 84.

Os resultados mostraram que ambas as formulações foram eficazes na manutenção de níveis de PIO clinicamente aceitáveis ao longo do estudo. No dia 84, a PIO média diurna foi de 16,3 mmHg no grupo T2345 e de 15,7 mmHg no grupo LPB, com reduções respectivas de 13,8% e 17,7% em relação à linha de base (Figura 10). Embora ambos os grupos tenham atendido ao critério de não inferioridade de diferença $\leq 1,5$ mmHg em todos os pontos de medição, o critério mais rigoroso de diferença $\leq 1,0$ mmHg na maioria dos pontos não foi atingido com T2345. Em relação à segurança, o grupo T2345 apresentou menor incidência

de eventos adversos oculares relacionados ao tratamento (5,5% vs 11,8%), sendo os mais comuns, dor no local da instilação e hiperemia conjuntival (Figura 11).

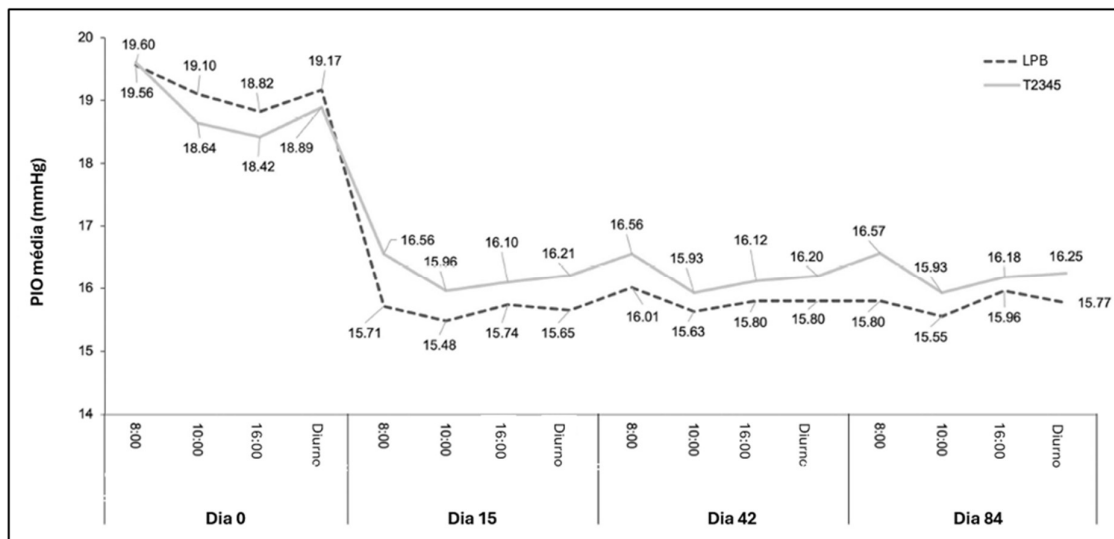


Figura 10. Valores médios da PIO no olho do estudo nos grupos tratados com T2345 e LPB; T2345: formulação de latanoprostá 0,005% sem conservantes; LPB: formulação de latanoprostá 0,005% com BAK

Fonte: adaptado de Bacharach et al. (2023).

	Número de Pacientes (%)	
	T2345 (n = 165)	LPB (n = 169)
Qualquer evento adverso ocular relacionado ao tratamento	9 (5,5)	20 (11,8)
Distúrbios oculares (≥ 2 EAOS relacionados ao tratamento por grupo)		
Dor no local de instilação	3 (1,8)	8 (4,7)
Hiperemia conjuntival	2 (1,2)	4 (2,4)
Prurido no local de instilação	2 (1,2)	1 (0,6)
Sensação anormal no local de instilação	1 (0,6)	2 (1,2)
Complicação no local de instilação	–	2 (1,2)
Ceratite puntata	–	3 (1,8)

Figura 11. Número (%) de pacientes com eventos adversos oculares mais comuns relacionados ao tratamento. EAOS: eventos adversos oculares e sistêmicos; T2345: formulação de latanoprostá 0,005% sem conservantes; LPB: latanoprostá 0,005% preservada com BAK

Fonte: adaptado de Bacharach et al. (2023).

Nenhum evento adverso grave foi atribuído ao tratamento. Os estudos clínicos demonstraram que T2345 apresenta eficácia hipotensora comparável à LPB, apesar de uma leve superioridade desta última na redução PIO em alguns pontos, considerada clinicamente irrelevante. Em contrapartida, a formulação sem conservantes exibiu um perfil de segurança ocular mais favorável, com menor incidência de eventos adversos como hiperemia conjuntival e dor no local da instilação - fatores importantes para a adesão ao tratamento em longo prazo. Dessa forma, os resultados do estudo de Bacharach e colaboradores (2023) reforçam a

viabilidade da substituição de colírios contendo BAK por alternativas sem conservantes, especialmente em pacientes sensíveis ou com histórico de intolerância ou sensibilidade ocular, contribuindo para terapias mais seguras e individualizadas no manejo do glaucoma.

Neste mesmo contexto, o estudo de Tau e co-autores (2022) investigou a citotoxicidade de uma nova formulação oftálmica de latanoprostá 0,005% em nanoemulsão livre de BAK em comparação com a formulação convencional solução de latanoprostá 0,005% contendo BAK (Xalatan®) utilizando cultura de células epiteliais conjuntivais humanas. O estudo buscou alternativas mais seguras para o tratamento crônico do glaucoma. As células foram expostas às duas formulações por 15, 30 e 60 minutos, e a citotoxicidade foi analisada por meio de ensaio de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio brometo (MTT) e citometria de fluxo.

Os resultados deste estudo revelaram que a nanoemulsão livre de BAK manteve viabilidade celular entre 80% e 90%, valores próximos aos do grupo controle, sugerindo menor toxicidade, enquanto a formulação convencional reduziu a viabilidade para cerca de 30% (Figura 12), com aumento significativo da indução de apoptose precoce (Figura 13A) e necrose (Figura 13B). Além disso, o estudo demonstrou que a nanoemulsão livre de BAK apresentou maior preservação da morfologia celular, com menor número de células arredondadas e destacadas, indicando menor dano estrutural. Observou-se também redução dos eventos de apoptose e necrose, o que reflete um perfil de biocompatibilidade significativamente mais favorável em comparação à solução contendo BAK.

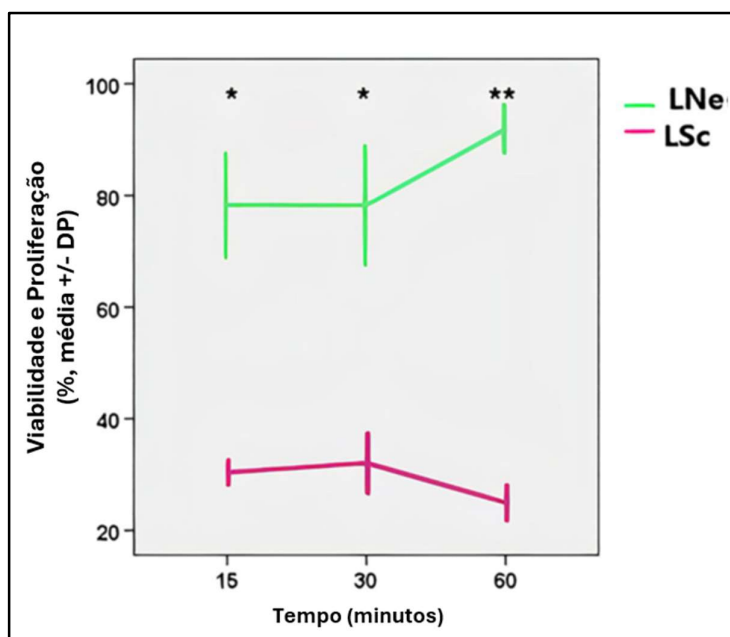


Figura 12. Percentual de viabilidade e proliferação celular encontrado na avaliação da citotoxicidade pelo ensaio de MTT. LNe: latanoprostá 0,005% em nanoemulsão livre de BAK; LSc: latanoprostá 0,005% solução contendo BAK (Xalatan®)

Fonte: adaptado de Tau et al. (2022).

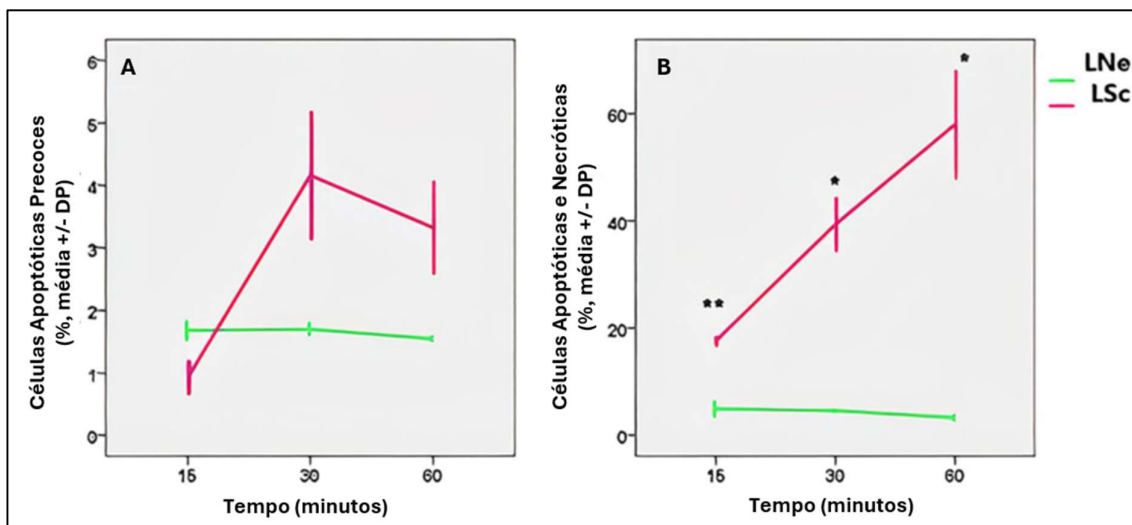


Figura 13. Avaliação de apoptose e necrose. (A) Percentual de células em apoptose precoce; (B) Percentual de células apoptóticas e necróticas. LNe: latanoprost 0,005% em nanoemulsão livre de BAK; LSc: latanoprost 0,005% solução contendo BAK (Xalatan®)
Fonte: adaptado de Tau et al. (2022).

Os resultados do estudo de Tau e co-autores (2022) sustentam o desenvolvimento de formulações oftálmicas baseadas em sistemas nanoestruturados, não apenas pela eficácia na entrega do fármaco, mas também pela redução dos efeitos adversos induzidos por conservantes como o BAK, o que é especialmente relevante em tratamentos crônicos que exigem uso prolongado.

Dando continuidade à discussão sobre o desenvolvimento de formulações oftálmicas mais seguras e a redução da exposição a conservantes potencialmente tóxicos, torna-se relevante investigar se a presença do cloreto de benzalcônio (BAK) nas formulações realmente contribui para melhorar a biodisponibilidade dos fármacos. Nesse sentido, é apresentado a seguir o estudo de Austermann et al. (2021) que avalia a penetração corneana de colírios de atropina em baixa concentração (0,01%), utilizando modelo *ex vivo* com olhos suínos enucleados, com o objetivo de comparar diferentes formulações – com e sem conservantes – quanto à absorção intraocular e possíveis variações decorrentes da composição ou presença de BAK.

O estudo buscou elucidar se a presença de BAK influenciava a biodisponibilidade intraocular da atropina, considerando seu uso crescente no controle da miopia infantil. Foram aplicadas diferentes formulações de atropina (0,01%, 0,1% e 0,5%) na córnea dos olhos e, quantificou-se a concentração do fármaco no humor aquoso após 10 minutos, utilizando cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa. Os resultados revelaram que a penetração da atropina foi dose-dependente, mas não houve diferença significativa entre as formulações preservadas com BAK e as livres de conservantes ($p = 0,387$) (Figura 14). A concentração média de atropina no humor aquoso foi de 340,9 pg/mL para as formulações

sem conservante e 418,3 pg/mL para as preservadas, valores clinicamente equivalentes. Além disso, apenas $3,8 \times 10^{-8}$ da concentração aplicada no colírio atingiu o humor aquoso, destacando a baixa eficiência de absorção corneana. A relação entre concentração administrada e absorvida, bem como a dependência da dose, está ilustrada na Figura 15.

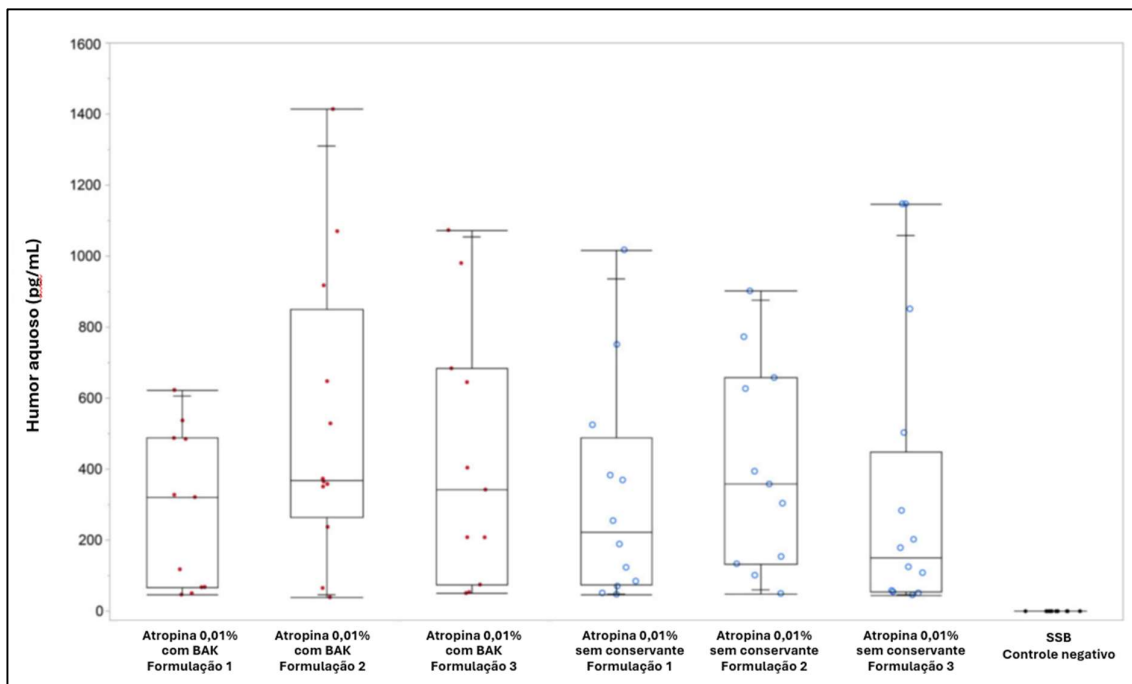


Figura 14. Concentração de sulfato de atropina no humor aquoso para a formulação de atropina a 0,01% com BAK (vermelho) vs formulações sem conservantes (azuis)

Fonte: adaptado de Austermann et al. (2021).

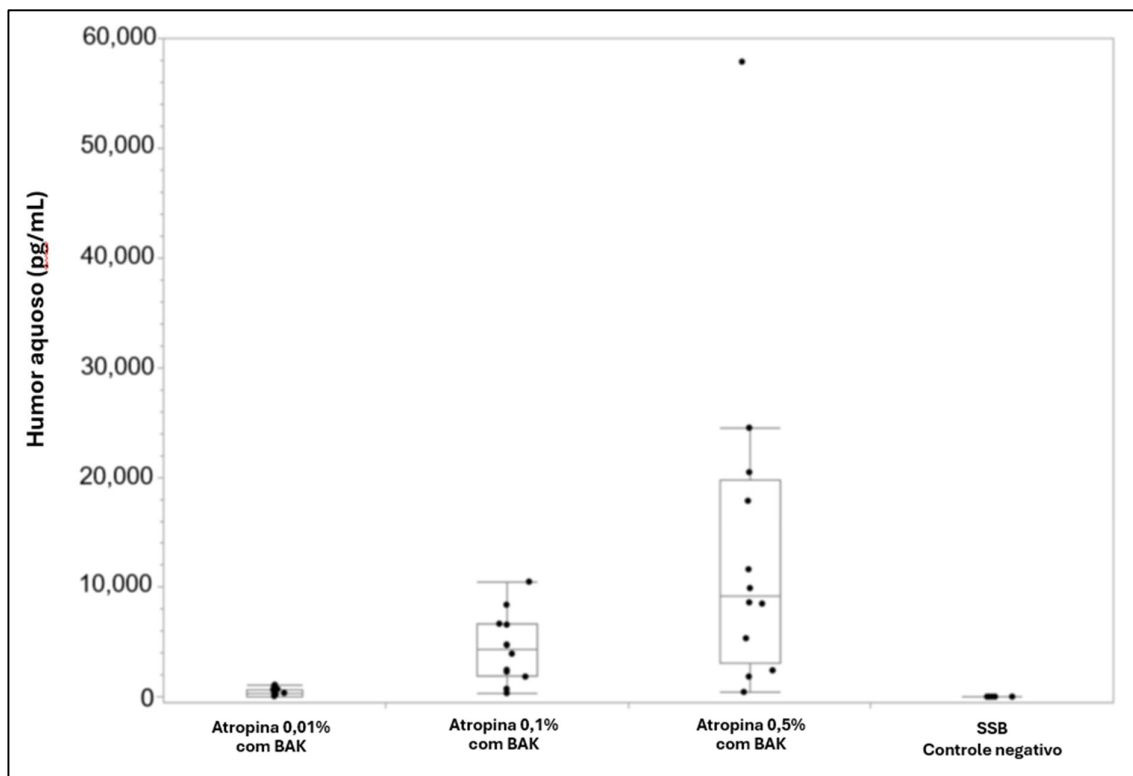


Figura 15. Concentração de sulfato de atropina no humor aquoso para diferentes concentrações de atropina (0,01%, 0,1%, 0,5%, todas contendo BAK)

Fonte: adaptado de Austermann et al. (2021).

O estudo também evidenciou que a variabilidade na absorção foi mais influenciada pelo tamanho da gota instilada do que pela presença de BAK, sendo o efeito do BAK na penetração do fármaco negligenciável. Em conclusão, os achados de Austermann et al. (2021) indicam que a presença do conservante BAK não potencializou a penetração corneana da atropina, enfraquecendo uma das justificativas comuns para sua inclusão em formulações oftálmicas. Assim, formulações sem conservantes podem ser utilizadas com eficácia semelhante, oferecendo menor risco de toxicidade à superfície ocular em tratamentos prolongados. O estudo, no entanto, ressalta limitações inerentes ao modelo *ex vivo*, que não replica dinâmicas como fluxo lacrimal ou metabolismo sistêmico.

Diante das evidências de que a presença de BAK nem sempre proporciona benefícios farmacocinéticos que justifiquem seu uso, diferentes estratégias têm sido investigadas para desenvolver formulações oftálmicas mais seguras e livres de conservantes potencialmente tóxicos. Nesse contexto, Bíró e colaboradores (2021) desenvolveram formulações oftálmicas inovadoras de prednisolona complexada com ciclodextrina para solubilizar o fármaco e um sistema mucoadesivo à base de zinco (hialuronato de zinco (ZnHA) e gliconato de zinco (ZnGlu)) que combina a ação microbiana pela ação dos íons Zn^{2+} como alternativa não tóxica ao BAK.

O estudo utilizou modelos *in vitro* com células epiteliais corneanas humanas e *ex vivo* com córneas suínas, foram avaliadas a citotoxicidade e a capacidade de permeação das formulações. Os resultados demonstraram (Figura 16) que as formulações contendo BAK (amostras III, IV e VI) provocaram acentuada redução no índice celular normalizado, indicando perda de viabilidade e citotoxicidade significativa nas células corneanas. Em contraste, as formulações sem BAK, especialmente aquelas contendo o sistema ZnHA/ZnGlu (I, II e V) mantiveram valores de viabilidade próximos ao controle, evidenciando ausência de toxicidade e preservação da integridade celular. Esses achados, confirmados por ensaios de impedância e imunohistoquímica, corroboram a segurança e compatibilidade ocular das formulações à base de zinco.

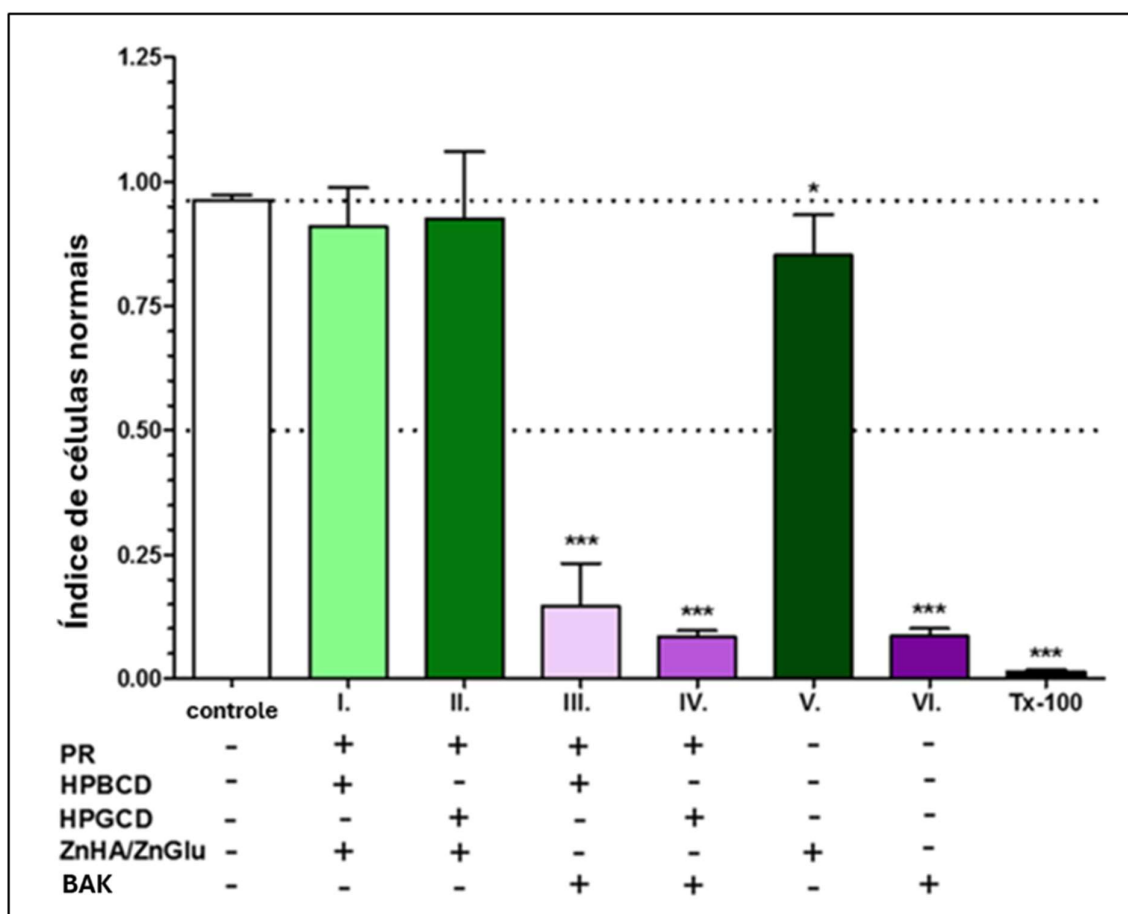


Figura 16. Viabilidade celular de células epiteliais corneanas humanas após 1 hora de tratamento com as formulações. I, II, III, IV, V, VI e VI: amostras das formulações desenvolvidas; Tx-100: Triton X-100, controle positivo de toxicidade; PR: prednisolona; HPBCD: Hidroxipropil- β -ciclodextrina; HPGCD: Hidroxipropil- γ -ciclodextrina; ZnHA: Hialuronato de zinco; ZnGlu: Gluconato de zinco; BAK: Cloreto de benzalcônio

Fonte: adaptado de Bíró et al. (2021).

Em relação à permeabilidade, *in vitro*, os complexos prednisolona-ciclodextrina apresentaram maior permeabilidade ($P_{app} \sim 5,97 \times 10^{-6}$ cm/s) em comparação com suspensões de PR ($P_{app} 5,02 \times 10^{-6}$ cm/s), com redução moderada nas formulações

mucoadesivas. No modelo *ex vivo*, a permeabilidade foi menor com ZnHA/ZnGlu ($Papp \sim 1,0 \times 10^{-7}$ cm/s), atribuída ao efeito mucoadesivo que prolonga o tempo de contato, mas ambas as formulações preservaram a barreira corneana.

Os resultados, obtidos em estudos *in vitro* e *ex vivo*, evidenciaram menor citotoxicidade, boa permeabilidade da formulação livre de BAK e liberação prolongada do fármaco. Adicionalmente, o estudo destacou benefícios terapêuticos como a ação antimicrobiana conferida pelo zinco. Dessa forma, o estudo de Bíró e colaboradores (2021) demonstrou que essas características, em conjunto, o conferem maior tolerabilidade à superfície ocular e potencial para reduzir a frequência de aplicação, contribuindo para uma terapia oftálmica mais segura e eficaz.

Seguindo a busca por formulações oftálmicas mais seguras e eficientes, com menor dependência de conservantes, Alviset e co-autores (2022) desenvolveram uma nova formulação oftálmica livre de conservantes à base de travoprostá com o objetivo de melhorar sua biodisponibilidade ocular no tratamento do glaucoma. Para evitar os efeitos adversos associados ao uso do BAK, este foi substituído por polissorbato 80 como agente solubilizante e hialuronato de sódio (NaHA) como espessante e citoprotetor.

O estudo utilizou técnicas como espectroscopia de fluorescência, calorimetria diferencial de varredura, ressonância magnética nuclear, ensaios reológicos e testes farmacocinéticos *in vivo* em coelhos para desenvolver e avaliar uma formulação oftálmica livre de conservantes à base de PS80 e NaHA para análogos de prostaglandina, comparando-a com a formulação comercial Travatan®. Os estudos físico-químicos demonstraram que o NaHA é quimicamente inerte em relação à travoprostá, enquanto o PS80 forma micelas capazes de solubilizá-la com sucesso, eliminando a necessidade do uso de BAK. A formulação desenvolvida apresentou estabilidade química satisfatória por 12 meses a temperatura ambiente, com níveis de impurezas dentro dos limites da especificação de compêndios oficiais, embora tenha sido menos estável a 40 °C em comparação com a formulação comercial Travatan® (Figura 17).

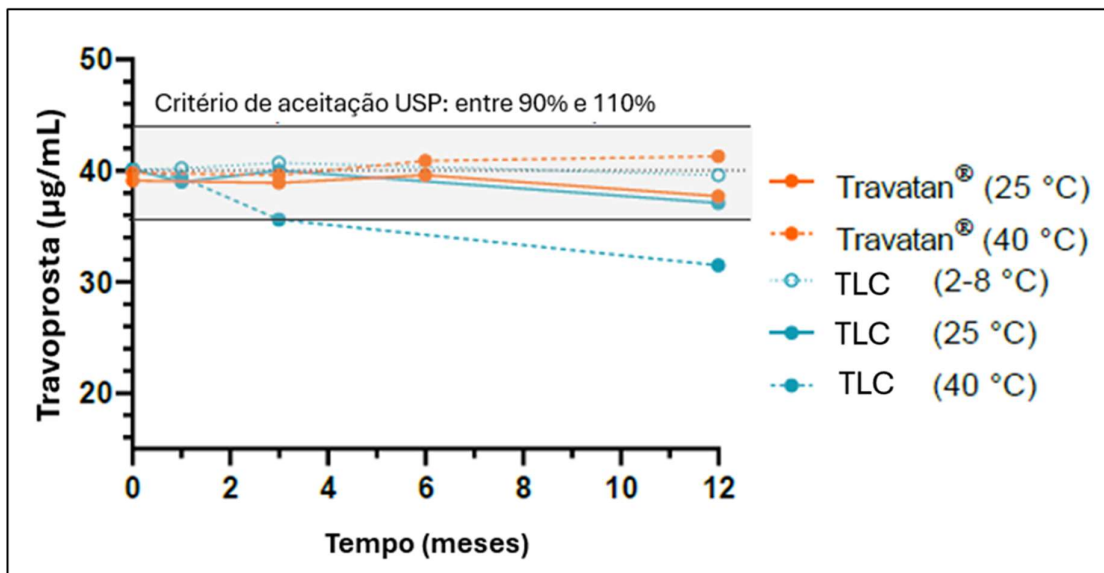


Figura 17. Dosagem ao longo do tempo de travoprostá no comparador Travatan® a 25 °C e 40 °C e na nova formulação a 2–8 °C, 25 °C e 40 °C. TLC: Travoprostá Livre de Conservantes
 Fonte: adaptado de Alviset et al. (2022).

Ensaio reológico revelaram que a nova formulação possui viscosidade cinco vezes maior em repouso do que o Travatan®, reduzindo o escoamento para o ducto lacrimal e prolongando o tempo de contato com a superfície ocular. Em estudo farmacocinético *in vivo* em coelhos, a nova formulação resultou em uma biodisponibilidade ocular significativamente superior, com concentrações de travoprostá ativa de 2,2 a 3,2 vezes maiores em córnea (Figura 18A), humor aquoso (Figura 18B) e corpo ciliar (Figura 18C), em relação ao Travatan® o que sugere seu potencial para reduzir a dosagem do fármaco e minimizar efeitos colaterais associados, tornando-a um produto promissor para o controle da pressão intraocular.

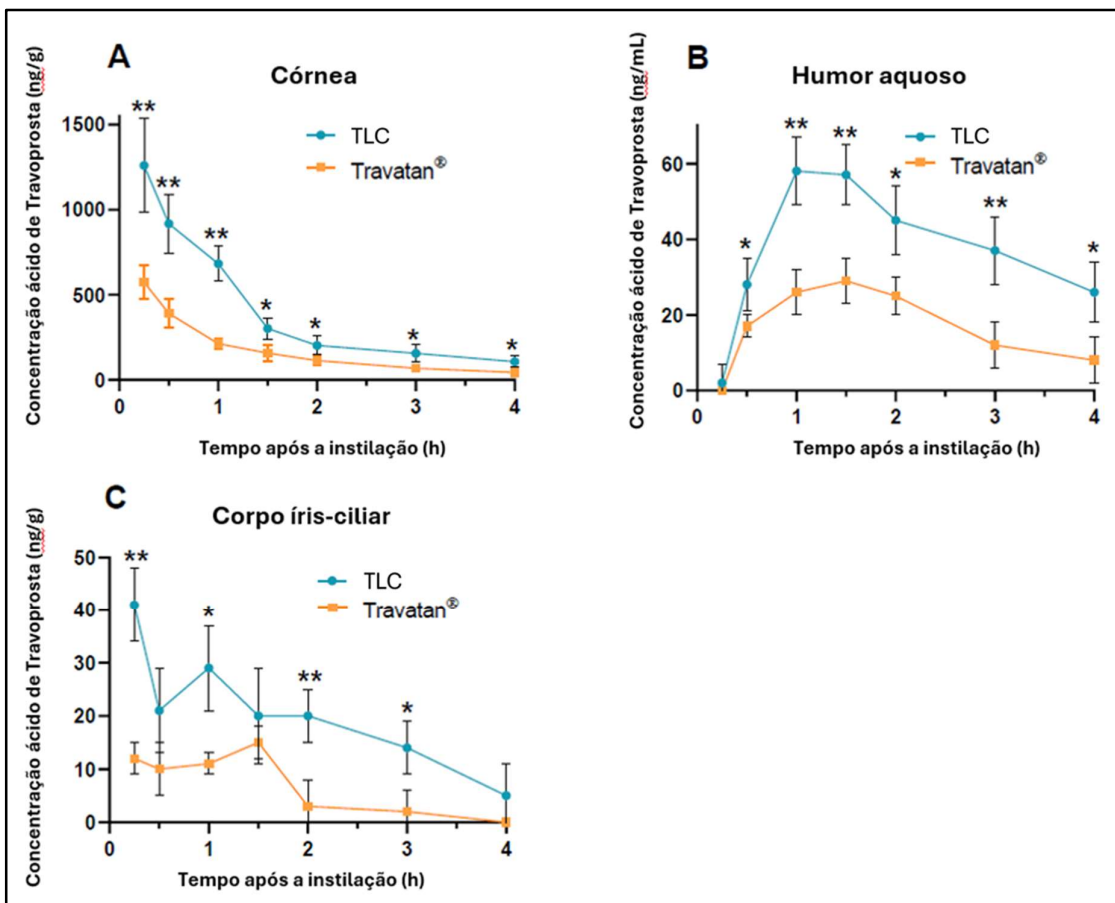


Figura 18. Dosagem de ácido de travoprost (travoprost ativo) após uma única instilação da nova formulação e Travatan® em coelhos ao longo do tempo: (A) na córnea, (B) no humor aquoso, (C) no corpo ciliar e íris. TLC: Travoprost Livre de Conservantes

Fonte: adaptado de Alviset et al. (2022).

Dessa forma, o estudo de Alviset e co-autores (2022) demonstrou que a nova formulação apresentou maior estabilidade química, maior viscosidade e biodisponibilidade ocular significativamente superior à da formulação comercial Travatan®, que contém o conservante BAK, promovendo melhor retenção na superfície ocular e a possibilidade de reduzir a frequência de aplicação.

Paralelamente ao desenvolvimento de novas formulações destinadas a substituir conservantes potencialmente tóxicos, também têm sido investigadas abordagens terapêuticas voltadas à proteção e recuperação da superfície ocular frente aos danos induzidos por esses agentes. Nesse cenário, Chen e co-autores (2021) desenvolveram colírios contendo luteína associados a álcool polivinílico com o objetivo de tratar a síndrome do olho seco (SOS), investigando sua eficácia anti-inflamatória e capacidade de retenção ocular. A formulação foi avaliada *in vitro* em células epiteliais da córnea humana e *in vivo* em modelo murino de SOS induzido por BAK.

Os testes demonstraram que a combinação de 5 μM de luteína com 1% de álcool polivinílico, destacou-se por sua eficácia e segurança, mantendo alta viabilidade celular ao longo do tempo e apresentando potente efeito anti-inflamatório. Conforme ilustrado na Figura 19, a combinação de 5 μM de luteína com 1% de álcool polivinílico foi a única capaz de preservar a viabilidade celular após 3 dias de exposição (Figura 19C), diferentemente de concentrações mais altas de luteína isolada, que demonstraram citotoxicidade (Figura 19A), e do álcool polivinílico, que foi bem tolerado até 1% (Figura 19B).

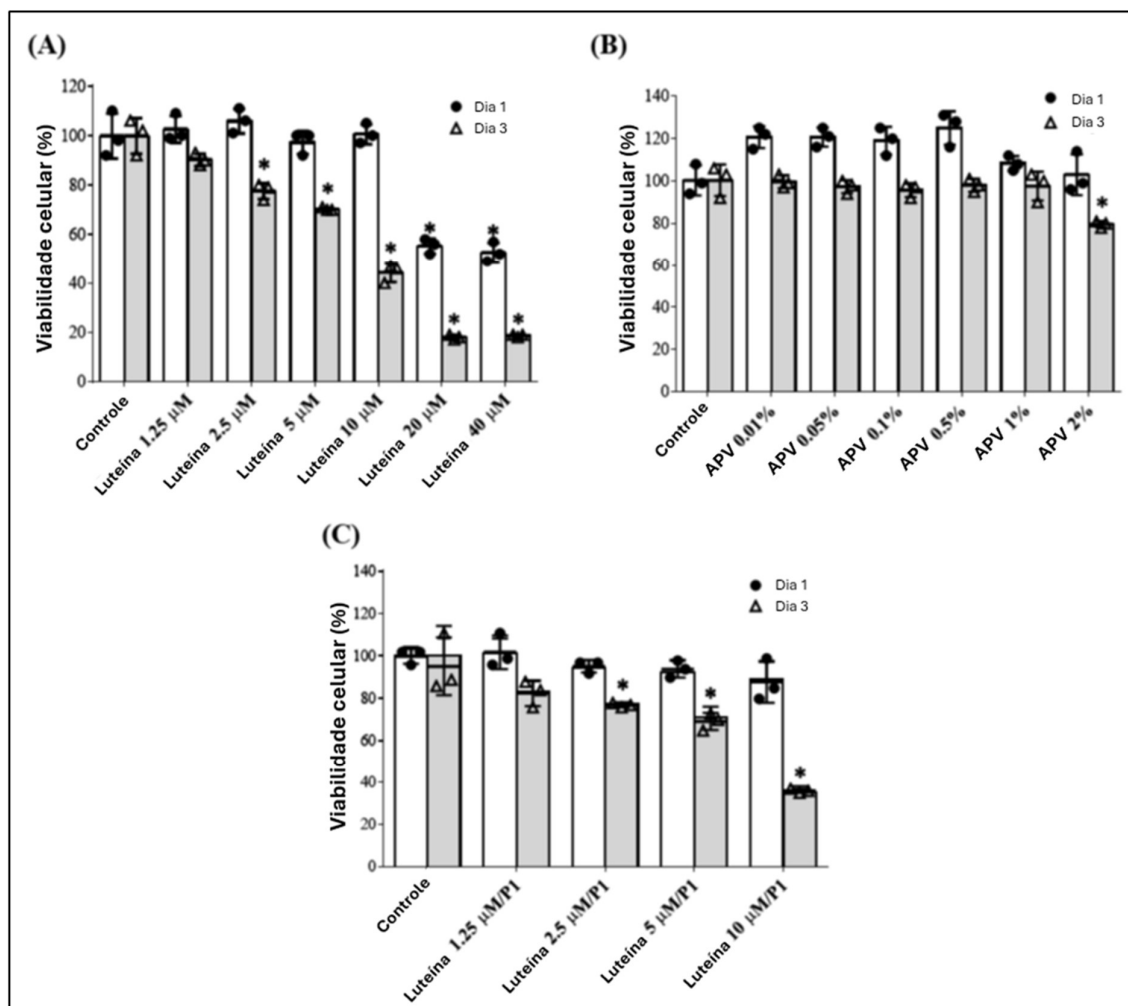


Figura 19. Viabilidade celular de células epiteliais da córnea humana após cocultivo com diferentes concentrações de (A) luteína isolada, (B) álcool polivinílico isolado e (C) combinação de luteína/álcool polivinílico por 1 e 3 dias. APV: álcool polivinílico

Fonte: adaptado de Chen et al. (2021).

Além do exposto acima, a formulação também reduziu significativamente a expressão das citocinas inflamatórias IL-1 β , IL-6 e TNF- α em células epiteliais da córnea humana, superando os efeitos observados com os componentes isolados; apresentou parâmetros físico-químicos compatíveis com o filme lacrimal, além de maior viscosidade e tempo de retenção ocular. Nos camundongos, o tratamento com combinação de 5 μM de

luteína com 1% de álcool polivinílico aumentou a produção lacrimal, acelerou a cicatrização da córnea, preservou as células calciformes da conjuntiva e reduziu a inflamação, com desempenho semelhante ao da ciclosporina A.

O estudo de Chen e co-autores (2021) concluiu que a utilização do BAK como agente indutor da SOS permite reproduzir com fidelidade as condições inflamatórias da superfície ocular. E, em contrapartida, a formulação contendo luteína e álcool polivinílico se demonstrou não só segura como também eficaz na reversão dos danos induzidos, incluindo a restauração da produção lacrimal, a preservação das células calciformes e a redução da inflamação, corroborando o potencial da formulação como uma alternativa terapêutica promissora para o tratamento da SOS e para mitigação dos efeitos adversos associados ao uso prolongado de colírios contendo BAK.

Sob uma perspectiva mais ampla do desenvolvimento farmacotécnico de colírios, Ubhe e colaboradores (2024) realizaram uma análise abrangente de 118 medicamentos oftálmicos tópicos à base de pequenas moléculas aprovados nos Estados Unidos, com o objetivo de identificar tendências e orientar o desenvolvimento de novas formulações. O estudo revelou que as soluções (66,7%) e suspensões (17,9%) são as formas farmacêuticas mais prevalentes, enquanto emulsões e géis, embora menos comuns, têm ganhado destaque em aplicações recentes, especialmente no caso de fármacos lipofílicos (Figura 20).

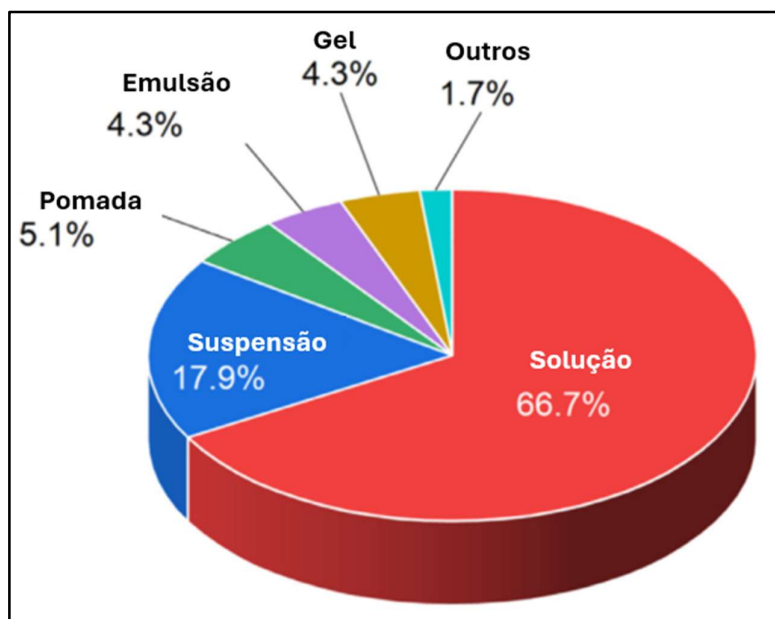


Figura 20. Tipos de forma farmacêuticas identificadas por Ubhe e colaboradores (2024) na análise de 118 medicamentos oftálmicos tópicos

Fonte: adaptado de Ubhe, Oldenkamp e Wu (2024).

Entre os excipientes mais frequentemente utilizados, destaca-se o BAK, presente em 63% das formulações como conservante, apesar de sua conhecida associação a efeitos deletérios na superfície ocular em uso prolongado. Nesse contexto, observa-se uma tendência

crescente de desenvolvimento de formulações livres de conservantes, inclusive em sistemas multidose, impulsionada por preocupações com a segurança ocular. Sistemas tampão — principalmente à base de fosfato e borato — foram empregados em 75% das formulações para manter o pH próximo ao fisiológico (entre 6 e 8), enquanto o cloreto de sódio se destacou como o agente de tonicidade mais comum. Surfactantes como polissorbato 80 e poloxâmero 407 foram amplamente utilizados para promover a solubilização de fármacos pouco solúveis, e polímeros como hidroxipropilmetilcelulose e carbômero foram empregados para modular a viscosidade e prolongar o tempo de permanência do medicamento na superfície ocular. As apresentações multidose em frascos de polietileno ainda são predominantes, mas os sistemas de dose única têm ganhado espaço, especialmente em formulações livres de conservantes. Além disso, 17% dos medicamentos analisados consistiam em pró-fármacos, em sua maioria ésteres, projetados para melhorar a permeabilidade corneana. Formulações não aquosas, como aquelas baseadas em alcanos semifluorados, emergiram como alternativas promissoras para reduzir a evaporação lacrimal, oferecendo novas possibilidades para fármacos com baixa estabilidade em meio aquoso.

O estudo também ressaltou a importância de considerar propriedades físico-químicas dos princípios ativos — como ponto de fusão e logP — na escolha da plataforma de formulação, bem como o impacto de variáveis como tipo de sistema tampão (preferencialmente alternativos ao fosfato, para evitar calcificação corneana), osmolaridade, escolha de surfactantes e tipo de embalagem primária.

Dessa forma, os achados de Ubhe e colaboradores (2024) reforçam a importância de priorizar a biocompatibilidade no desenvolvimento de colírios, orientando a escolha criteriosa de excipientes, estratégias de formulação e sistemas de acondicionamento. Essa abordagem visa não apenas otimizar a biodisponibilidade e a segurança ocular, mas também garantir a conformidade regulatória, alinhando-se à tendência crescente de substituição progressiva de conservantes como o BAK.

Em consonância com essas estratégias voltadas ao aprimoramento da segurança e da eficácia das formulações oftálmicas, novas plataformas de liberação têm sido desenvolvidas para prolongar a permanência do fármaco na superfície ocular e eliminar a necessidade de conservantes potencialmente tóxicos. Nesse contexto, Zhu e colaboradores (2024) desenvolveram um gel oftálmico *in situ* com dupla sensibilidade à temperatura e ao pH contendo cloridrato de olopatadina, com o objetivo de otimizar o tratamento da conjuntivite alérgica. Para o estudo foram utilizados métodos como planejamento experimental por superfície de resposta, reometria, microscopia eletrônica de varredura, espectroscopia de infravermelho, ensaios de liberação *in vitro* e testes de estabilidade.

A formulação otimizada, composta por 18,8% de poloxâmero 407, 0,4% de poloxâmero 188, 0,3% de Pemulen™ TR-1, 4% de manitol e 0,08% de Tris, foi esterilizada

por calor (121°C por 20 minutos) para evitar conservantes como o BAK e, conferiu ao gel propriedades físico-químicas adequadas, incluindo transição sol-gel em condições fisiológicas (T_1 : ~26,5 °C; T_2 : ~33,5 °C), pH de 5,13, estrutura tridimensional (confirmada por microscopia eletrônica) e comportamento reológico pseudoplástico, com maior adesão à superfície ocular.

Ensaio *in vitro* demonstraram liberação sustentada do fármaco (50% em 12 horas) (Figura 21), enquanto estudos em coelhos mostraram retenção ocular aproximadamente quatro vezes superior à dos colírios convencionais ($65,83 \pm 8,79$ minutos) (Figura 22), redução da drenagem nasolacrimonial e ausência de irritação ou lesões, diferentemente da formulação com BAK. Em modelo murino de conjuntivite alérgica, o gel oftálmico desenvolvido reduziu significativamente os níveis de IL-13, IL-17 e OVA-IgE no tecido ocular, demonstrando eficácia superior aos colírios comerciais.

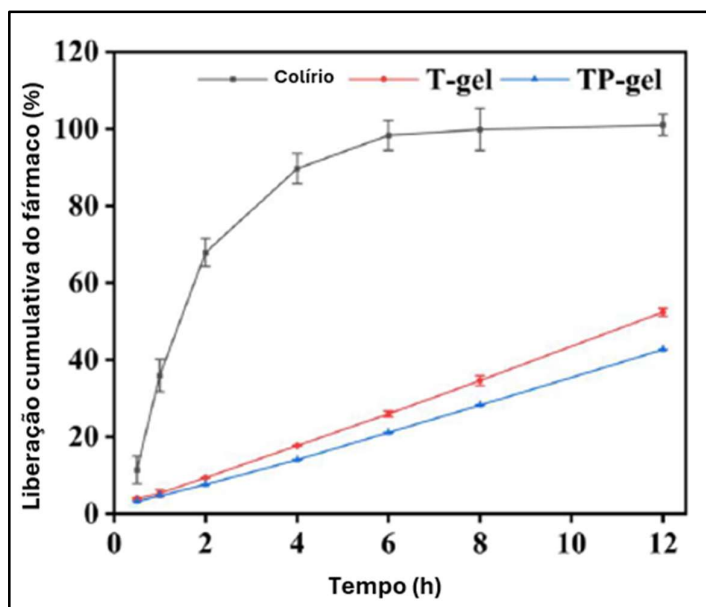


Figura 21. Comparação entre a liberação cumulativa do colírio de olopatadina convencional (Colírio), formulação de olopatadina gel sensível à temperatura (T-gel) e formulação de olopatadina gel duplamente sensível à temperatura e pH (TP-gel)

Fonte: adaptado de Zhu et al. (2024).

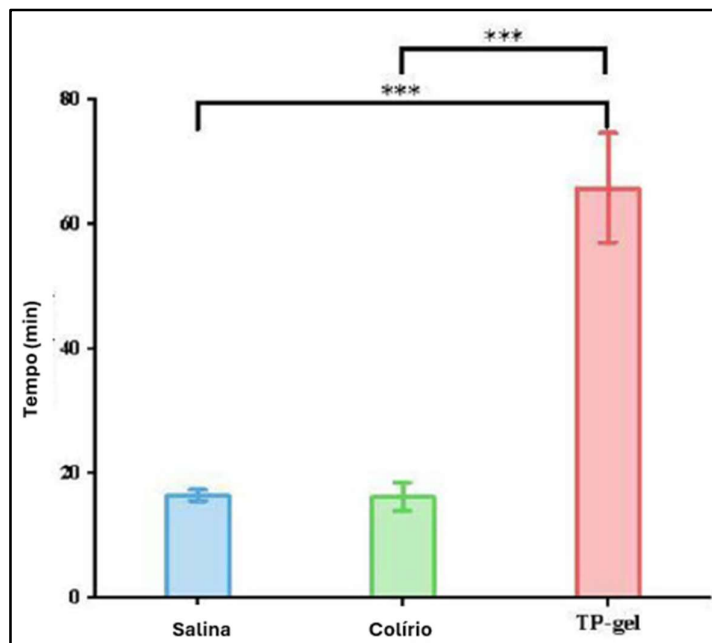


Figura 22. Comparação do tempo médio de retenção ocular entre solução salina, colírio convencional de olopatadina (Colírio) e formulação de olopatadina gel duplamente sensível à temperatura e ao pH (TP-gel)

Fonte: adaptado de Zhu et al. (2024).

O estudo de Zhu e colaboradores (2024) concluiu que o gel desenvolvido promoveu liberação controlada, efeito anti-inflamatório eficaz, sem causar toxicidade ou lesões em modelos murinos. A formulação, livre de conservantes, destacou-se como uma alternativa promissora para o tratamento da conjuntivite alérgica, combinando segurança, prolongada retenção ocular e ação terapêutica eficaz.

Além das estratégias baseadas em novos sistemas de liberação, o desenvolvimento de formulações multidose livres de conservantes também tem sido explorado como alternativa para reduzir a toxicidade associada ao uso prolongado de colírios. Nesse cenário, Arana e colaboradores (2024) desenvolveram e avaliaram a toxicidade e os efeitos citoprotetores de uma nova formulação oftálmica multidose de bilastina 0,6% livre de conservantes e fosfatos, com o objetivo de oferecer uma alternativa mais segura para o tratamento da conjuntivite alérgica. Realizaram-se caracterizações físico-químicas (pH, osmolaridade, viscosidade e conteúdo de fosfato) e testes biológicos *in vitro* em células epiteliais primárias da conjuntiva e córnea humana, comparando-se a nova formulação com colírios antialérgicos comerciais, tanto preservados com BAK quanto livres de conservantes.

A nova formulação desenvolvida apresentou propriedades físico-químicas mais próximas às do filme lacrimal humano — pH de 7,32, osmolaridade de 294 mOsm/l e viscosidade de 6,8 mPa·s — e foi a única formulação isenta de fosfatos. Ensaio de viabilidade celular mostraram que a nova formulação de bilastina e outras formulações sem conservantes

(como cetotifeno e azelastina) mantiveram altas taxas de sobrevivência celular, enquanto os colírios com BAK causaram significativa citotoxicidade, mesmo em baixas concentrações.

Na Figura 23a, observa-se que, após 24 horas de exposição, a formulação de bilastina 0,6% apresentou viabilidade celular elevada em todas as diluições testadas, superando formulações com BAK e mantendo desempenho comparável ou superior a outros colírios sem conservantes. Já a Figura 23b mostra os resultados após 72 horas de exposição, evidenciando que a formulação de bilastina 0,6% manteve a viabilidade celular em níveis elevados e estáveis, mesmo em diluições mais concentradas, enquanto as formulações com BAK apresentaram queda acentuada de viabilidade ao longo do tempo.

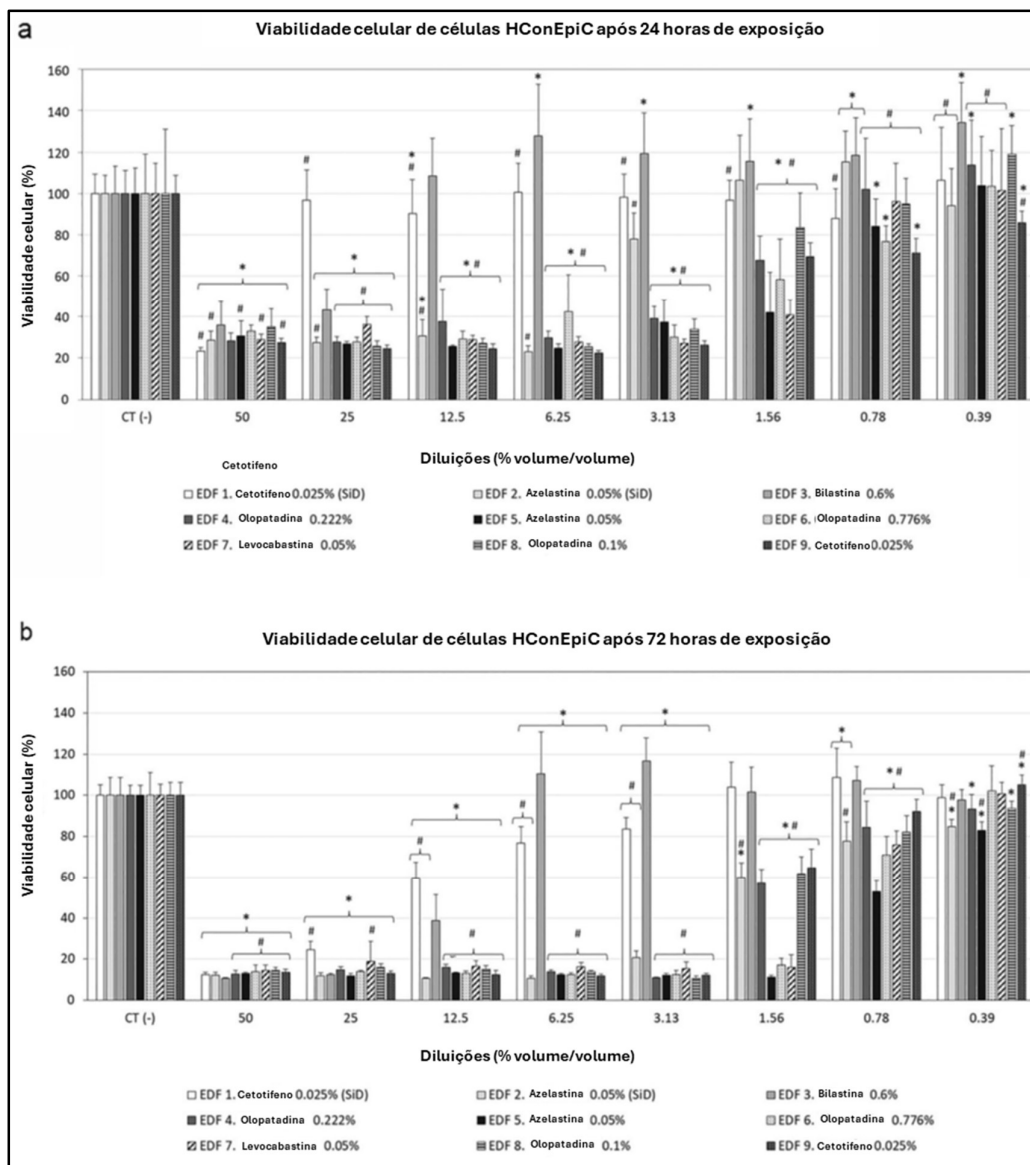


Figura 23. Viabilidade celular de células epiteliais conjuntivais humanas primárias (HConEpiC) após (a) 24 horas e (b) 72 horas de tratamento com diluições seriadas das formulações oftálmicas testadas

Fonte: adaptado de Arana et al. (2024).

A formulação de bilastina 0,6% também induziu apenas um leve aumento transitório na produção de espécies reativas de oxigênio e não ativou a apoptose mediada por caspases 3/7 após 24 horas, ao contrário das formulações com BAK, que elevaram marcadamente o estresse oxidativo e a apoptose.

As evidências encontradas no estudo de Arana e colaboradores (2024) demonstram que a formulação desenvolvida de bilastina 0,6%, isenta de conservantes e fosfatos, apresenta propriedades físico-químicas compatíveis com o filme lacrimal humano, mantém alta viabilidade celular, não induz apoptose mediada por caspases 3/7 nem eleva significativamente o estresse oxidativo, além de preservar a integridade da superfície ocular. Tais características confirmam sua segurança e boa tolerabilidade para o tratamento da conjuntivite alérgica, ao mesmo tempo em que fortalecem a tendência de substituir o cloreto de benzalcônio por estratégias mais seguras e biocompatíveis em formulações oftálmicas.

Outra estratégia promissora na busca por formulações oftálmicas mais seguras envolve o uso de sistemas nanoestruturados capazes de promover estabilidade e biocompatibilidade sem a necessidade de conservantes potencialmente tóxicos. Nesse sentido, Chávez-Hurtado e co-autores (2022) desenvolveram uma nanoemulsão oftálmica livre de conservantes à base de 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolina, composta por 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolina, óleo de rícino e propilenoglicol (Figura 24), visando o tratamento da síndrome do olho seco (SOS) com compatibilidade ao uso de lentes de contato gelatinosas.

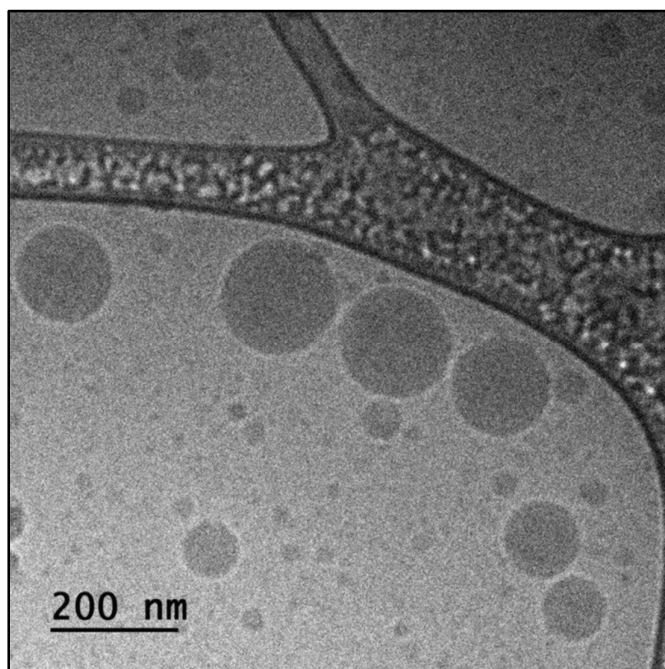


Figura 24. Fotografia da nanoemulsão por microscopia eletrônica de transmissão, mostrando as partículas de formato esférico com adição superficial de 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolina

Fonte: Chávez-Hurtado et al. (2022).

A formulação foi caracterizada quanto ao tamanho das partículas, índice de polidispersão, potencial zeta e estabilidade físico-química por até 24 meses em diferentes condições de temperatura e umidade. Esta apresentou partículas esféricas com tamanho médio de $86,48 \pm 4,22$ nm, índice de polidispersão de $0,22 \pm 0,01$ e potencial zeta de $-33,23 \pm 0,93$ mV, indicando alta estabilidade físico-química por até 24 meses em diferentes condições de temperatura e umidade.

Ensaio de citotoxicidade em queratinócitos humanos revelaram que a formulação foi considerada segura, sem efeitos citotóxicos significativos, sendo comparável a formulações comerciais com conservantes do tipo quaternário de amônio e a nanoemulsões à base de 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfolina. Testes *in vitro* de compatibilidade com lentes Acuvue® 2 e AirOptix® Aqua mostraram que a formulação desenvolvida não alterou significativamente propriedades como potência dióptrica, diâmetro, espessura e transmitância UV (Figura 25), mantendo-se dentro dos limites estabelecidos pelas normas ISO. Além disso, a formulação evitou a redução do diâmetro das lentes Acuvue® 2 +1,0 D observada com solução salina, demonstrando efeito protetor.

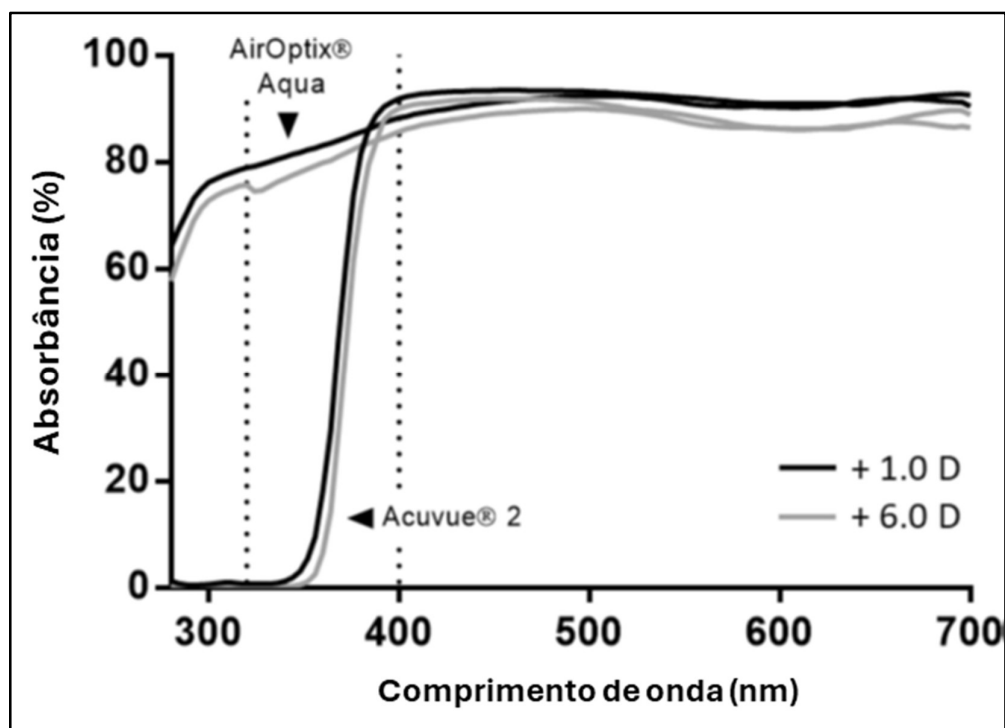


Figura 25. Espectros médios de transmitância para as lentes de contato gelatinosas AirOptix® Aqua e Acuvue® 2

Fonte: adaptado de Chávez-Hurtado et al. (2022).

O estudo de Chávez-Hurtado e co-autores (2022) demonstrou que a formulação investigada evitou a toxicidade ocular e exerceu efeitos anti-inflamatórios e citoprotetores, prevenindo contra os danos induzidos pelo BAK. Nesse cenário, a nanoemulsão objeto de

estudo, configura-se como uma alternativa inovadora, estável e segura para o alívio dos sintomas da SOS em usuários de lentes de contato, sem os riscos associados ao conservante BAK.

Avanços recentes na engenharia de sistemas de liberação ocular também têm contribuído para o desenvolvimento de plataformas terapêuticas capazes de dispensar o uso de conservantes potencialmente tóxicos, ao mesmo tempo em que aumentam a retenção e a biodisponibilidade dos fármacos na superfície ocular. Nessa perspectiva, Rohde e colaboradores (2022) desenvolveram um sistema inovador de liberação ocular baseado em nanofibras eletrofiadas compostas por polímeros biocompatíveis (polivinilpirrolidona e Kolliphor® P188), carregadas com dexametasona e gentamicina. As nanofibras foram projetadas para se dissolver *in situ* ao contato com o fluido lacrimal, possibilitando a liberação prolongada e simultânea dos ativos para o tratamento da conjuntivite bacteriana.

A Figura 26 ilustra: (A) o processo de eletrofiação, no qual a solução polimérica contendo os fármacos é submetida a alta voltagem, formando fibras coletadas em um tambor rotatório; (B) a distribuição dos diâmetros das fibras, com média de $516,1 \pm 237$ nm, obtida a partir de 150 medições; (C) imagens de microscopia eletrônica de varredura mostrando fibras alinhadas aleatoriamente, sem defeitos e com superfície lisa, em duas ampliações diferentes; e (D) a representação gráfica da orientação das fibras, evidenciando um ponto central comum de interseção, onde a espessura das linhas corresponde ao diâmetro relativo das fibras.

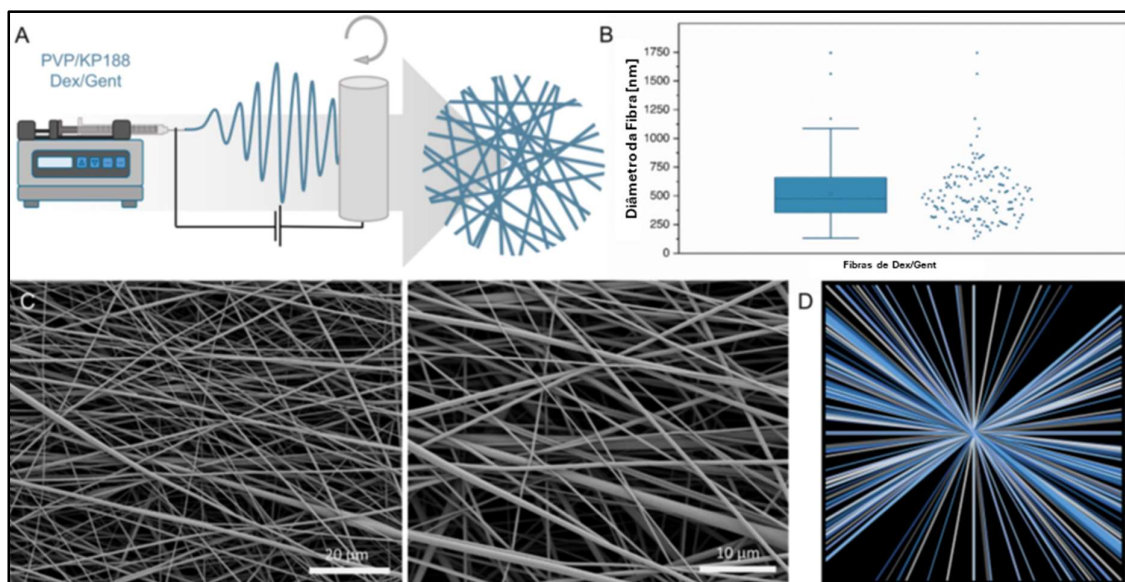


Figura 26. (A) Ilustração esquemática do processo de eletrofiação; (B) Distribuição do diâmetro de fibras com diâmetro médio de $516,1 \text{ nm} \pm 237$ nm; (C) Imagens de microscopia eletrônica de varredura das fibras de Dex/Gent recobertas com ouro; (D) A orientação das fibras na direção x-y é mostrada com um ponto central comum de cruzamento

Fonte: adaptado de Rohde et al. (2022).

O estudo utilizou técnicas como microscopia eletrônica de varredura, espectroscopia infravermelha com reflexão total atenuada, calorimetria diferencial de varredura, ensaios reológicos, cromatografia líquida de alta eficiência, fluorimetria, testes de difusão em disco, modelos de córnea *in vitro* e modelo *ex vivo* de córnea porcina com microfluídica. Os resultados demonstraram que as nanofibras se dissolvem rapidamente no olho, aumentando a viscosidade lacrimal e prolongaram o tempo de permanência dos fármacos na superfície ocular, aumentando em 342% na biodisponibilidade após 20 minutos em comparação a colírios convencionais (Figura 27).

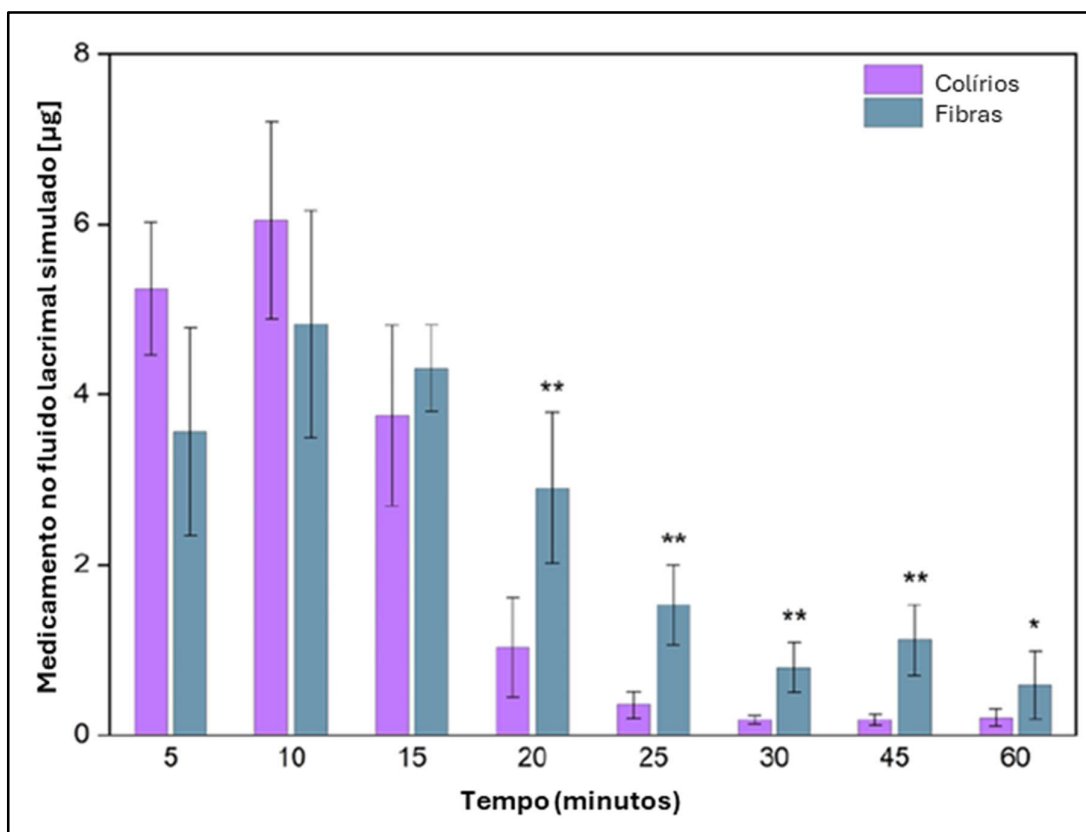


Figura 27. Eluição de fluoresceína em modelos de córnea *ex vivo* tratados com colírios ou com fibras de Dex/Gent carregadas com fluoresceína

Fonte: adaptado de Rohde et al. (2022).

Os ensaios de liberação demonstraram recuperação superior a 92%, e a gentamicina manteve sua eficácia antibacteriana por até 12 semanas após o processo de eletrofiliação. Estudos *in vitro* e *ex vivo*, incluindo modelos de córnea humana e suína com microfluídica, comprovaram a biocompatibilidade das nanofibras, sem efeitos citotóxicos, enquanto colírios comerciais com BAK causaram danos celulares e perda de viabilidade. Ao contrário das soluções oftálmicas aquosas, que exigem conservantes como BAK, essas fibras não contêm água, eliminando a necessidade de conservantes e seus efeitos citotóxicos.

Dessa forma, o sistema de nanofibras desenvolvido por Rohde e colaboradores (2022) demonstrou ser uma abordagem promissora, eficaz, estável e segura para a liberação controlada de fármacos na superfície ocular, eliminando a necessidade de conservantes como o BAK. Sua maior biodisponibilidade e ausência de citotoxicidade indicam superioridade em relação às formulações tradicionais, que apresentam dosagem imprecisa, rápida drenagem ocular e potenciais efeito tóxicos.

Entre as estratégias voltadas à redução da toxicidade ocular associada aos conservantes, também se destacam formulações que combinam agentes terapêuticos com polímeros bioativos e sistemas de acondicionamento que dispensam o uso de conservantes. Nesse âmbito, Wróblewska e co-autores (2021) desenvolveram uma formulação oftálmica inovadora contendo 2% de salicilato de colina e 0,4% de ácido hialurônico, livre de conservantes, com o objetivo de promover efeitos anti-inflamatórios e regenerativos no tratamento de doenças da córnea. Foram empregados como embalagem imediata os frascos estéreis descartáveis de dose única (Eprus®). As formulações foram avaliadas quanto às propriedades físico-químicas, estabilidade, permeabilidade e citotoxicidade, utilizando modelos *in vitro* e *ex vivo*, incluindo córneas de porco e células de córnea de coelho.

O ácido hialurônico demonstrou papel essencial ao aumentar significativamente a viscosidade do colírio (9,56 mPa/s), prolongando o tempo de contato com a superfície ocular e promovendo maior penetração do salicilato de colina, com taxas de permeação de 7,8% em 5 minutos e 18,3% em 3 horas através da córnea suína – valores superiores aos obtidos com formulações sem ácido hialurônico. Esses dados foram obtidos por meio de experimentos de difusão utilizando a célula de Franz, os quais indicaram que o salicilato de colina penetrou as estruturas da córnea suína, mas não as atravessou completamente (Figura 28). Na Figura 29 é ilustrado o perfil de difusão do salicilato de colina através de membrana hidrofílica, utilizada como modelo complementar para avaliar a capacidade de liberação da formulação. Estudos de difusão em membranas hidrofílicas também revelaram taxa de penetração de 45,0 $\mu\text{g}/\text{min}^{-1}$.

Solução	Tempo	Câmara doadora		Córnea de porco	
		mg	%	mg	%
CS (20.4 mg/mL) com HA (0.4%)	5 min	17.29 ± 0.25	84.8 ± 1.2	1.60 ± 0.04	7.8 ± 0.2
	3 h	16.67 ± 0.01	81.7 ± 0.1	3.74 ± 0.05	18.3 ± 0.2

Figura 28. Capacidade do salicilato de colina de a membrana hidrofílica (celulose regenerada) em colírios contendo salicilato de colina 2% (CS) e ácido hialurônico 0,4% (HA)

Fonte: adaptado de Wróblewska et al. (2021).

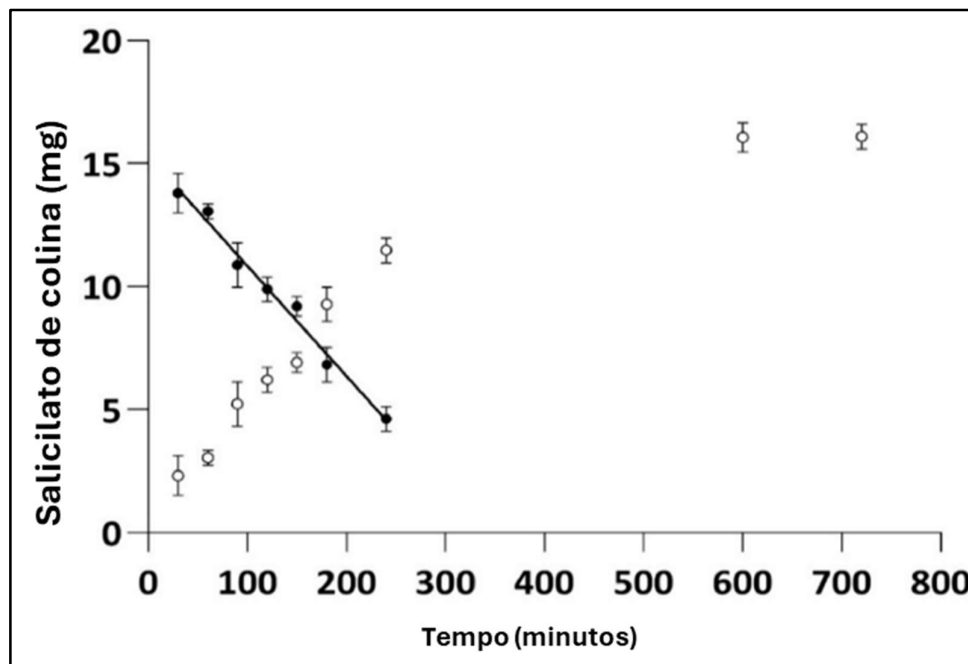


Figura 29. Variação da quantidade de salicilato de colina na porção receptora da célula de Franz em função do tempo

Fonte: adaptado de Wróblewska et al. (2021).

A formulação apresentou excelente estabilidade por até 12 meses sob refrigeração (2–8 °C), com perda inferior a 4% de princípio ativo, mantendo pH, osmolaridade e viscosidade dentro de padrões aceitáveis. Em condições aceleradas (40°C/ 75% Umidade Relativa), observou-se redução de viscosidade em até 39,6% e interação entre salicilato de colina e ácido hialurônico.

Análises por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada a detecção ultravioleta e/ou Espectrometria de Massas, Cromatografia por Exclusão de Tamanho e Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de *Fourier* identificaram produtos de degradação fotolítica (ácidos 2,3- e 2,5-di-hidroxibenzoicos), embora em níveis controlados.

Ensaio de citotoxicidade com células SIRC mostraram alta viabilidade (>90%) para a formulação, exceto quando o ácido hialurônico foi submetido a esterilização excessiva (105 °C por 30 minutos), reduzindo a viabilidade celular para 77,5%. Além disso, a embalagem em dose única foi considerada adequada para armazenamento refrigerado, mas com limitações em temperaturas elevadas, pois apresentou vazamentos sob altas temperaturas (40°C/ 75% Umidade Relativa), afetando a estabilidade e a composição das formulações.

Dessa forma, os resultados apresentados por Wróblewska e co-autores (2021) demonstraram que a formulação salicilato de colina + ácido hialurônico apresenta excelente estabilidade, segurança e eficácia potencial no tratamento de inflamações corneanas, destacando-se pela maior retenção e penetração ocular em comparação com formulações convencionais. A presença de ácido hialurônico contribui para proteger a superfície ocular,

favorecer a permeação e estimular a regeneração tecidual, sem provocar os efeitos adversos associados a métodos inadequados de esterilização térmica, configurando-se como alternativa promissora para terapias oftálmicas combinadas.

Mesmo diante da tendência crescente de desenvolvimento de formulações livres de conservantes, alguns estudos também têm investigado estratégias de modulação da formulação capazes de reduzir ou atenuar os efeitos adversos associados ao BAK. Nesse contexto, Račić e co-autores (2021) desenvolveram formulações viscosas de colírio contendo cloridrato de olopatadina (0,1% p/v) com o objetivo de aumentar a retenção do fármaco na superfície ocular e melhorar sua eficácia no tratamento da conjuntivite alérgica. Três formulações foram avaliadas com diferentes veículos: S1 - com quitosana, S2 - com goma guar hidroxipropilada e a S3 - combinação quitosana + goma guar hidroxipropilada. Todas continham BAK a 0,01% como conservante, o que possibilitou a comparação direta com o colírio comercial *Opatanol*®, que também contém esse agente.

As formulações foram caracterizadas quanto à aparência, pH, osmolalidade, viscosidade e teor de princípio ativo, apresentando parâmetros adequados para uso oftálmico. Análises por Calorimetria Exploratória Diferencial e Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de *Fourier* confirmaram a compatibilidade entre a olopatadina e os polímeros.

A formulação S1 apresentou o maior coeficiente de permeabilidade aparente (P_{app}), superando inclusive o *Opatanol*®, devido à ação intensificadora da quitosana sobre a absorção ocular. Já a formulação combinada S3 apresentou viscosidade significativamente maior (51,9 mPa·s) e propriedades mucoadesivas sinérgicas, favorecendo o tempo de retenção na superfície ocular. Nos testes de citotoxicidade *in vitro* (ensaio de viabilidade celular 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio brometo), todas as formulações foram bem toleradas, mas a S3 se destacou por apresentar a menor citotoxicidade, indicando maior segurança (Figura 30).

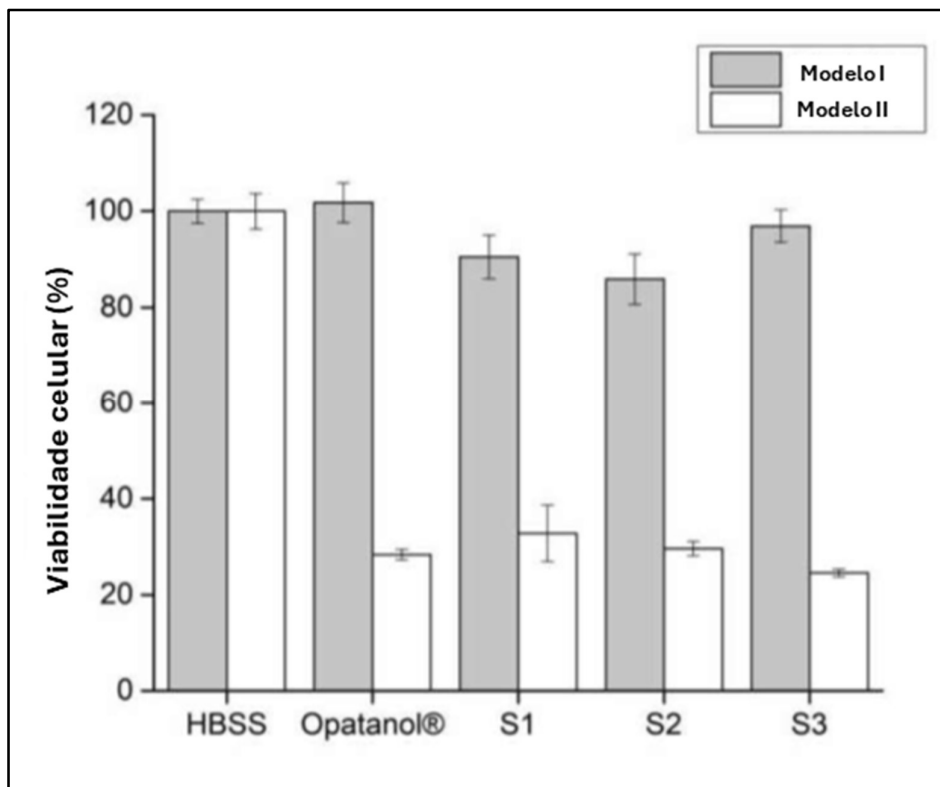


Figura 30. Viabilidade celular (%) estimada pelo ensaio de citotoxicidade *in vitro*; HBSS: Solução Salina Balanceada de *Hank*; S1: formulação com quitosana; S2: formulação com goma guar hidroxipropilada; S3: formulação combinando quitosana + goma guar hidroxipropilada

Fonte: adaptado de Račić et al. (2021).

Em modelo *in vivo* de conjuntivite alérgica induzida por histamina em camundongos, a formulação S3 demonstrou efeito antipruriginoso ligeiramente superior ao *Opatanol®*, com significativa redução dos episódios de coceira ocular. Apesar da presença de BAK em ambas as formulações, os autores destacam que a associação de quitosana e goma guar hidroxipropilada na S3 pode atenuar os efeitos adversos típicos do conservante, como a citotoxicidade, devido às propriedades protetoras e lubrificantes desses polímeros.

Dessa forma, os resultados apresentados no estudo de Račić e co-autores (2021) indicam que, embora todas as formulações desenvolvidas tenham apresentado parâmetros adequados para uso oftálmico, a formulação S3 destacou-se como a mais promissora, por reunir boa permeabilidade, prolongado tempo de permanência na superfície ocular, excelente tolerabilidade e eficácia levemente superior ao colírio comercial *Opatanol®*, mesmo contendo o conservante BAK, o que sugere seu potencial como alternativa otimizada para o tratamento da conjuntivite alérgica. Apesar da inclusão de excipientes protetores ter se mostrado capaz de mitigar parcialmente os danos do conservante, evidências apontam que formulações totalmente livres de BAK permanecem mais indicadas, configurando-se como alternativas seguras, eficazes e com maior potencial de adesão dos pacientes.

Evidências clínicas comparativas também têm contribuído para esclarecer o impacto da presença de conservantes na segurança e na tolerabilidade das terapias oftálmicas utilizadas a longo prazo. Nesse sentido, Harasymowycz e co-autores (2021) conduziram uma análise agrupada pós-hoc com base em dados de cinco estudos clínicos previamente publicados — sendo três ensaios clínicos randomizados e dois estudos observacionais — com o objetivo de avaliar e comparar a eficácia e a tolerabilidade de duas formulações comerciais de latanoprostá em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular: uma formulação com conservante contendo BAK (Xalatan®) e uma formulação livre de conservantes (Monoprost®).

O principal desfecho avaliado foi a tolerabilidade, mensurada pela gravidade da hiperemia conjuntival, enquanto os desfechos secundários incluíram escala de avaliação composta de sinais e sintomas de doença da superfície ocular, satisfação dos pacientes e médicos, além da eficácia hipotensora ocular (redução da pressão intraocular). Conforme Figura 31, os resultados mostraram que a formulação com conservante foi significativamente mais eficaz na redução da hiperemia conjuntival do que a formulação livre de conservantes, com melhora observada em 25,6% dos pacientes do grupo que utilizou a formulação livre de conservantes *versus* 11,7% no grupo que utilizou a formulação contendo BAK ($p < 0,001$), o que representa quase o dobro de chance de melhora (odds ratio = 1,96; $p < 0,001$).

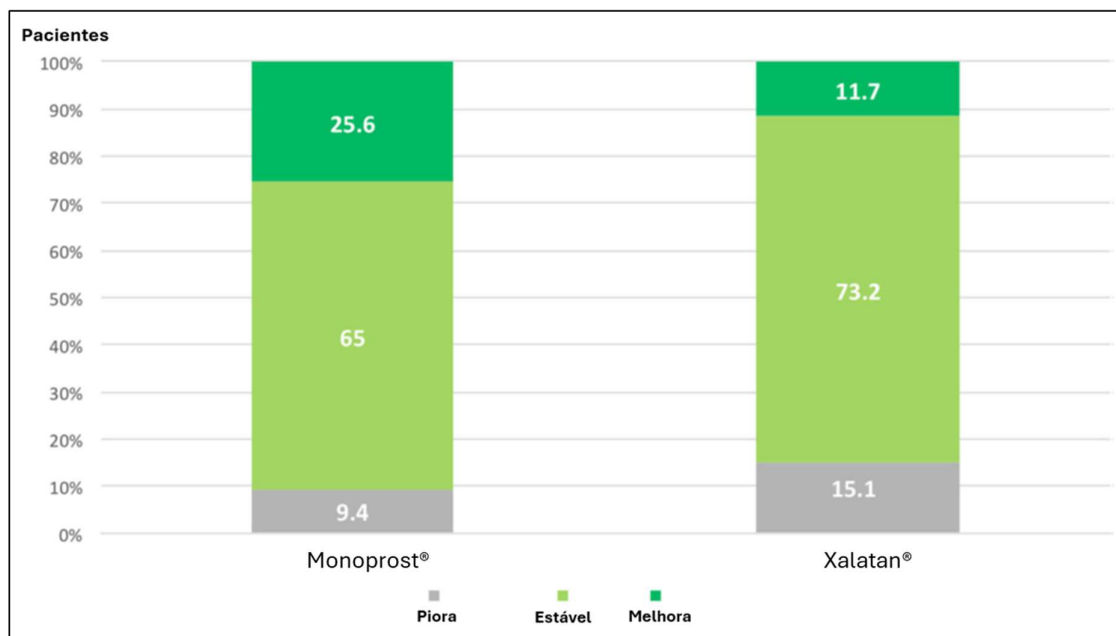


Figura 31. Alteração na hiperemia conjuntival após a substituição para latanoprostá contendo conservantes (Xalatan®) ou para latanoprostá livre de conservantes (Monoprost®)

Fonte: adaptado de Harasymowycz et al. (2021).

Além disso, a formulação livre de conservantes promoveu uma redução mais expressiva nos sintomas de doença da superfície ocular, com queda de 32,2% no escore

composto, comparada a 14,1% no grupo da formulação contendo BAK ($p < 0,001$). Essa alteração na pontuação composta ponderada de cinco parâmetros de sinais e sintomas oculares é ilustrada na Figura 32.

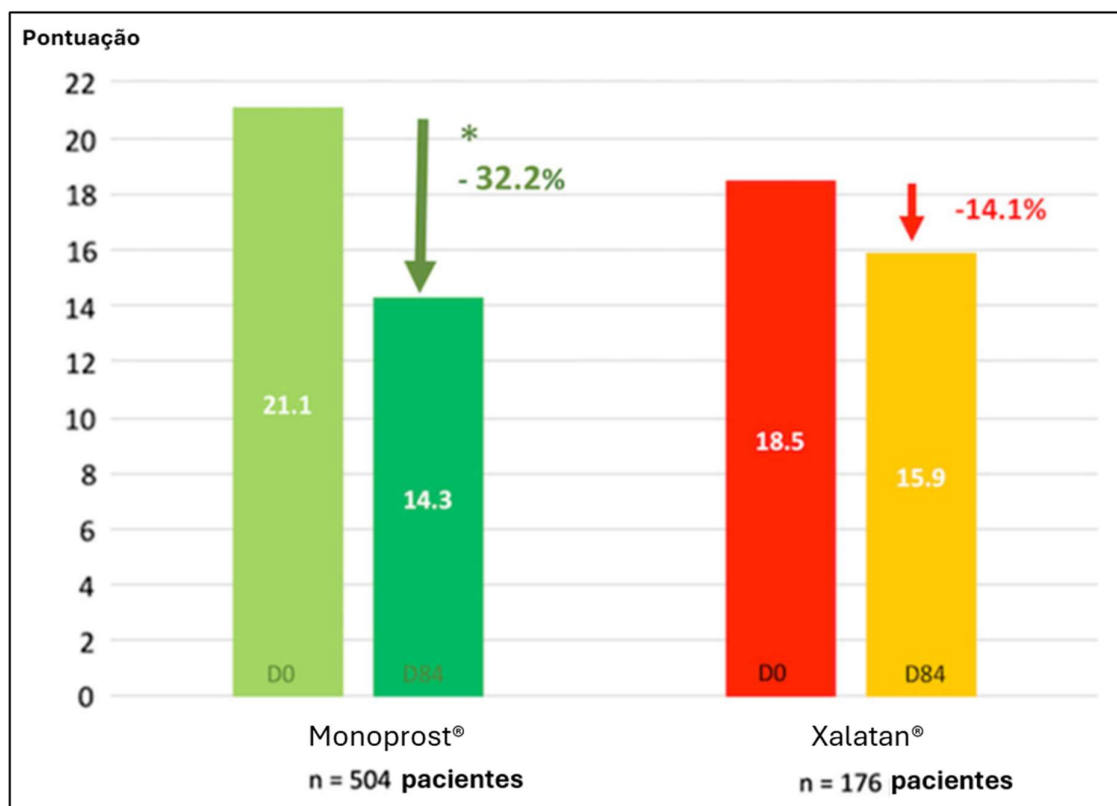


Figura 32. Alteração na pontuação composta ponderada de cinco parâmetros de sinais e sintomas oculares após a troca para latanoprostá contendo BAK (Xalatan®) ou para latanoprostá sem conservantes (Monoprost®)

Fonte: adaptado de Harasymowycz et al. (2021).

A satisfação dos pacientes foi elevada em ambos os grupos (>92%), mas a formulação livre de conservantes se destacou pela menor incidência de efeitos adversos, como irritação e ressecamento ocular, associados à presença do BAK na formulação com conservante. A robustez estatística da análise, baseada em modelos de efeitos fixos e aleatórios e dados do mundo real, confirmou que colírios de latanoprostá livres de conservantes, como Monoprost®, mantêm a eficácia hipotensora que as formulações com BAK, mas com melhorias significativas na segurança ocular, como menor incidência de hiperemia e dor.

Dessa forma, os resultados apresentados por Harasymowycz e co-autores (2021) reforçam o potencial de tais formulações para aumentar a adesão ao tratamento e a qualidade de vida dos pacientes, especialmente no uso prolongado, e consolidam a tendência de substituição de conservantes como o BAK em terapias oftálmicas, visando maior segurança e tolerabilidade sem prejuízo da eficácia terapêutica.

Nesse cenário, o desenvolvimento de sistemas nanoestruturados tem emergido como uma estratégia promissora para aumentar a eficácia terapêutica de fármacos oftálmicos ao mesmo tempo em que reduz a necessidade de conservantes potencialmente tóxicos. Sob essa perspectiva, Ismail e co-autores (2020) desenvolveram uma nanoemulsão oftálmica de travoprostá utilizando a técnica de emulsão por inversão de fase (método de baixa energia), com o objetivo de melhorar a biodisponibilidade ocular, prolongar o efeito farmacológico e evitar os efeitos adversos associados ao uso de conservantes como o BAK.

A formulação foi composta por Labrafac Lipophile® como fase oleosa e Tween 80 como surfactante, sem adição de conservantes, visando uma melhor tolerabilidade ocular. As nanoemulsões foram caracterizadas quanto ao tamanho das gotículas (173–210 nm), potencial zeta negativo (-8,1 a -16,6 mV), índice de polidispersão aceitável, pH compatível com o uso oftálmico (5,5–5,9), índice de refração, teor de travoprostá (99,45% a 100,42%) e morfologia.

Dentre as formulações testadas, a F3, contendo 1% de óleo e 2% de Tween 80, demonstrou os melhores resultados em termos de estabilidade, tamanho de gotícula e liberação sustentada do fármaco, sendo selecionada para os estudos *in vivo*. A avaliação *in vitro* mostrou que a F3 promoveu liberação controlada e mais eficiente de travoprostá em comparação ao colírio comercial Travatan®, que apresenta liberação imediata (Figura 33).

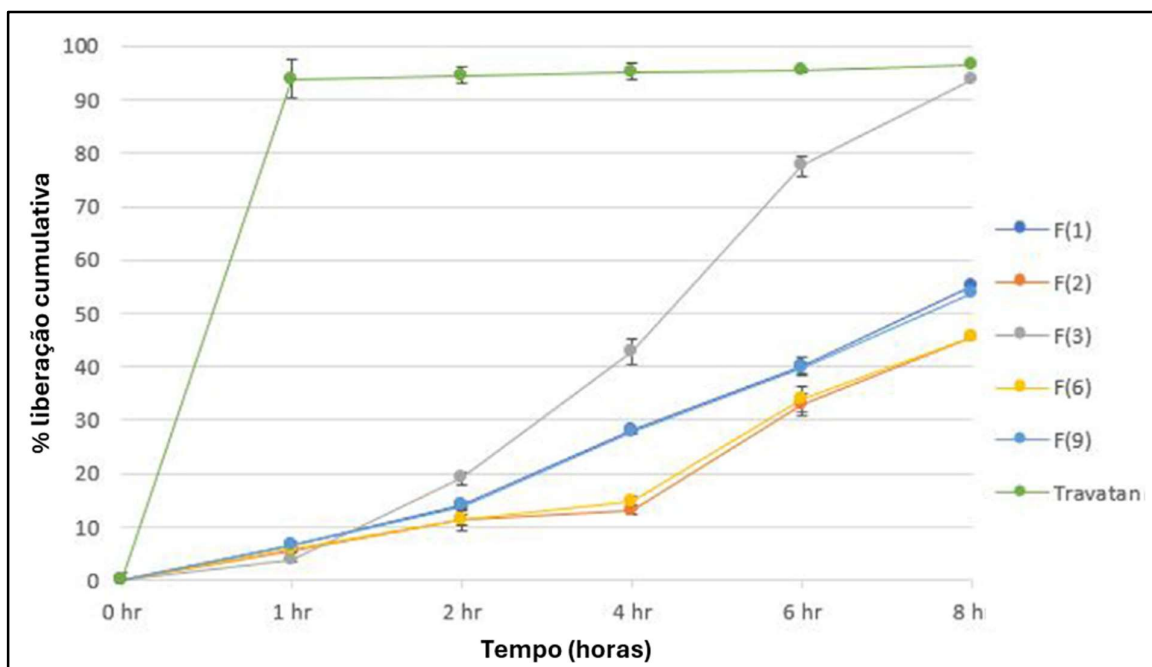


Figura 33. Porcentagem cumulativa liberada de travoprostá a partir das formulações de nanoemulsão selecionadas em comparação com as gotas comercializadas de Travatan®
Fonte: adaptado de Ismail et al. (2020).

A estabilidade acelerada a 25 °C por três meses confirmou a manutenção das propriedades físico-químicas da formulação, e a esterilização por filtração não comprometeu

sua integridade. Em estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos realizados em coelhos com hipertensão ocular induzida por betametasona, a nanoemulsão F3 resultou em maior absorção ocular, com concentrações máximas (C_{max}) de $1,205 \mu\text{g/ml}$ e $AUC_{0-\infty}$ de $8,032 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, significativamente superiores às observadas com o Travatan® (C_{max} de $0,57 \mu\text{g/ml}$ e $AUC_{0-\infty}$ de $4,17 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) (Figura 34). A redução da pressão intraocular foi sustentada por até 60 horas com a F3, enquanto o efeito do Travatan® cessou em 36 horas (Figura 35). Além disso, a formulação foi considerada segura e não irritante para os olhos, com análises histológicas revelando melhora nos danos ao nervo óptico e na atrofia retiniana em comparação ao grupo controle não tratado.

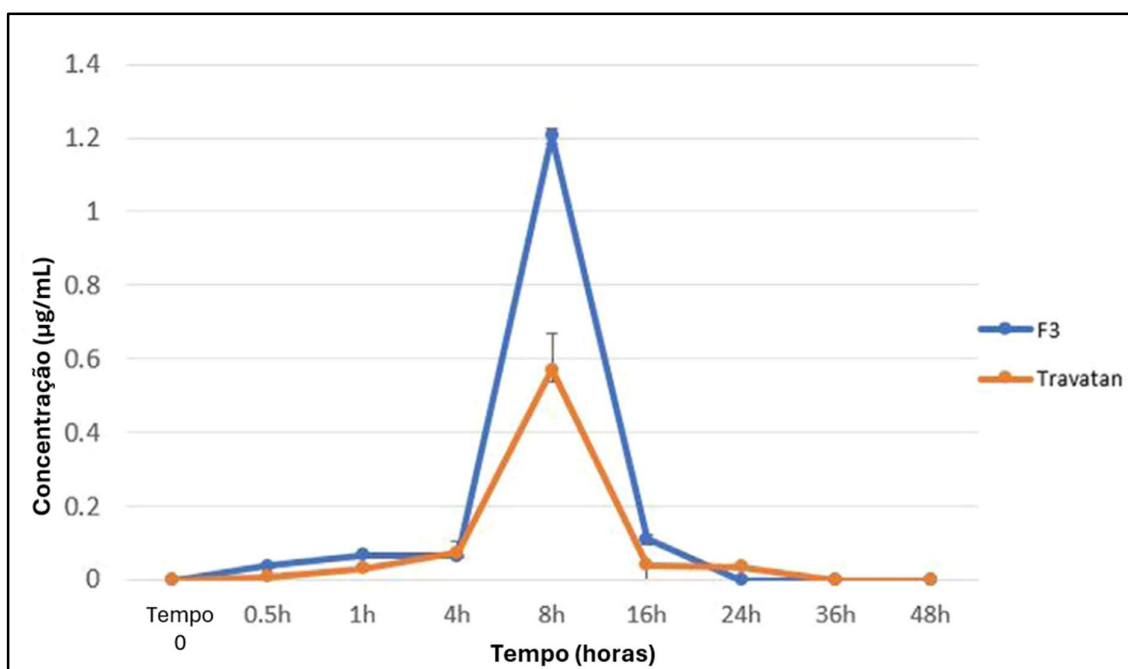


Figura 34. Perfil de concentração de travoprostano no humor aquoso após administração da formulação F3 e do colírio comercial Travatan®

Fonte: adaptado de Ismail et al. (2020).

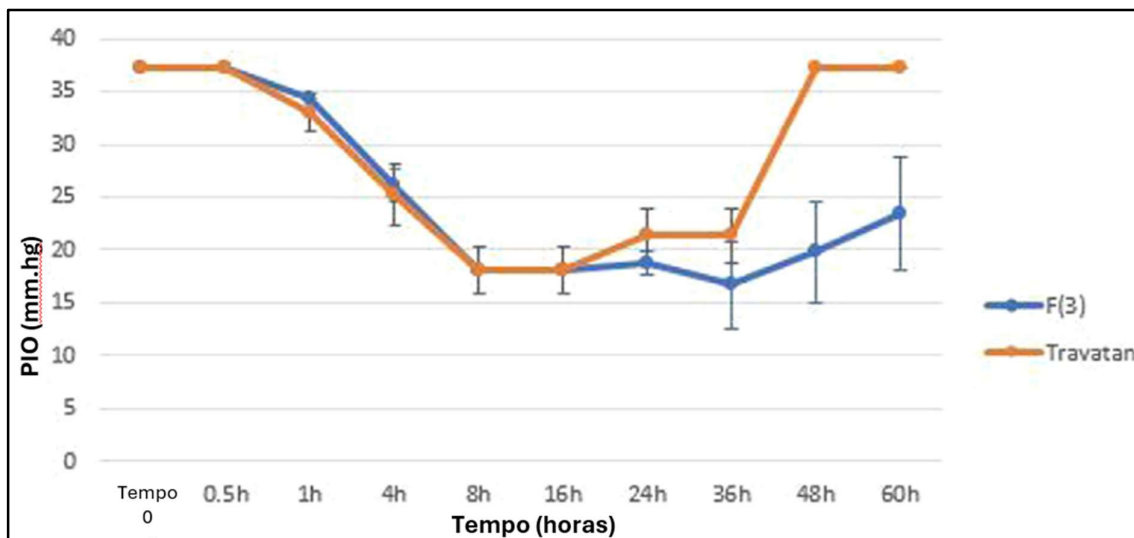


Figura 35. Medidas da pressão intraocular (PIO) versus a formulação de nanoemulsão F3 selecionada e colírio Travatan®

Fonte: adaptado de Ismail et al. (2020).

Dessa forma, a nanoemulsão desenvolvida por Ismail e co-autores (2020) representa uma alternativa promissora e segura ao Travatan®, ao oferecer maior biodisponibilidade ocular, efeito farmacológico prolongado e menor risco de toxicidade associada a conservantes como o BAK. Essas características, aliadas ao potencial de reduzir a frequência de administração, favorecem a adesão ao tratamento do glaucoma e reforçam os benefícios das formulações livres de conservantes para maior segurança e eficácia terapêutica.

Outra estratégia tecnológica que tem sido explorada para aumentar o tempo de permanência dos fármacos na superfície ocular, ao mesmo tempo em que dispensa o uso de conservantes potencialmente tóxicos, é o desenvolvimento de sistemas de gelificação *in situ*. Nesse contexto, Destruel e co-autores (2019) desenvolveram um sistema oftálmico de gelificação *in situ* mucoadesivo, livre de conservantes, baseado em goma gellan e hidroxietilcelulose, para a liberação de fenilefrina e tropicamida, com foco no prolongamento do tempo de permanência ocular, adesão à mucosa e melhor desempenho reológico, validado por testes *in vitro* e *in vivo*. A formulação é ativada pelos íons presentes na lágrima, promovendo a transição de solução líquida para gel diretamente na superfície ocular.

Foram realizadas extensas caracterizações físico-químicas (pH, osmolaridade e transparência), térmicas, e reológicas, incluindo testes inovadores de resistência ao piscar simulado, além de avaliações de mucoadesão por tração e sinergismo reológico. Os resultados demonstraram que a incorporação de hidroxietilcelulose aumentou significativamente a viscosidade e a força mucoadesiva, com destaque para as formulações B (hidroxietilcelulose 0,25%) e C (hidroxietilcelulose 0,71%), que apresentaram maior interação com mucinas da superfície ocular e da lágrima. Ensaio *in vivo* com coelhos conscientes e o uso de corante fluorescente (cianina 5.5) demonstraram que os géis

apresentaram tempo de permanência ocular significativamente superior à solução líquida controle, com até 20% do gel ainda presente após 3 horas (Figura 36).

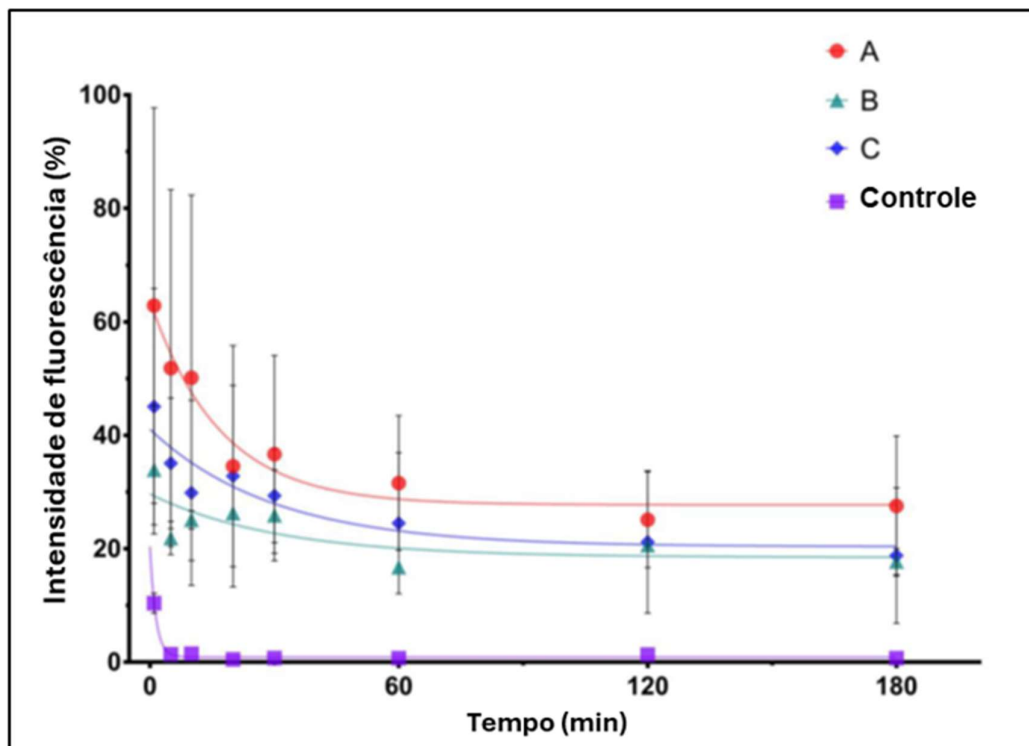


Figura 36. Intensidade de fluorescência na região da superfície ocular em função do tempo, após a administração de uma única gota no saco conjuntival de coelhos

Fonte: adaptado de Destruel et al. (2019).

A formulação A, contendo apenas goma gellan, destacou-se por sua maior resistência à eliminação pelo piscar, indicando maior elasticidade e estabilidade estrutural. Os sistemas exibiram comportamento pseudoplástico (Figura 37), transição sol-gel dependente de íons e propriedades mucoadesivas eficientes, com características físico-químicas compatíveis ao ambiente ocular (pH ~6,5 e osmolaridade ~430 mOsm/kg). Observa-se ainda que a formulação A apresentou comportamento não tixotrópico, com sobreposição das curvas ascendentes e descendentes, enquanto as formulações B e C exibiram comportamento tixotrópico, evidenciado pela separação entre as curvas, refletindo recuperação mais lenta da viscosidade após o cisalhamento.

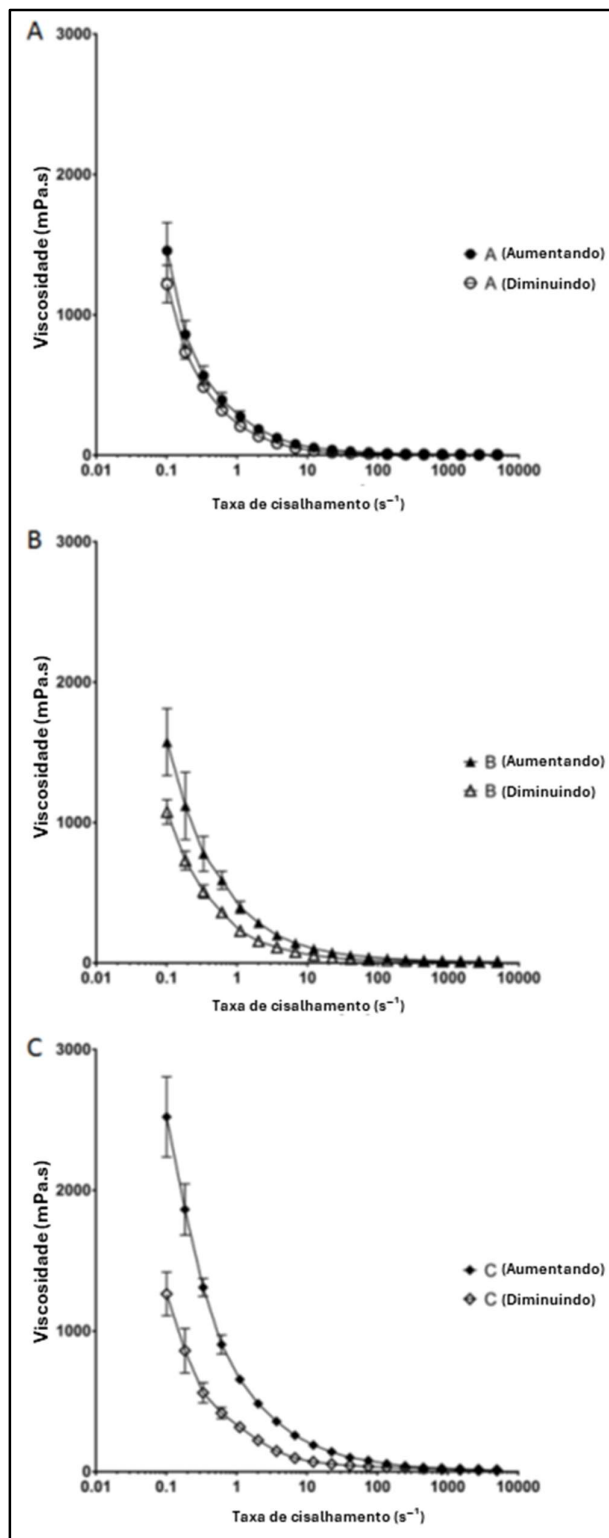


Figura 37. Curvas de viscosidade em função da taxa de cisalhamento: A – formulação com apenas goma gellan, apresentando comportamento não tixotrópico (sobreposição das curvas ascendente e descendente); B – formulação com goma gellan + hidroxietilcelulose 0,25%, apresentando comportamento tixotrópico (separação das curvas); C – formulação com goma gellan + hidroxietilcelulose 0,71%, também com comportamento tixotrópico mais acentuado

Fonte: adaptado de Destruel et al. (2019).

O estudo de Destruel e co-autores (2019) demonstrou que as formulações desenvolvidas apresentam propriedades reológicas ideais, alta mucoadesão e tempo de retenção ocular prolongado, sendo a elasticidade o principal fator para essa permanência. Esses atributos, aliados à ausência de conservantes como o BAK, reforçam seu potencial como alternativa eficaz aos colírios convencionais e aos *inserts* sólidos, permitindo liberação prolongada, maior tempo de contato com a superfície ocular e menor frequência de administração, destacando-se como uma estratégia promissora para terapias oftálmicas seguras e de alto desempenho.

Nesse contexto, a aplicação de sistemas nanoparticulados mucoadesivos tem sido amplamente investigada como estratégia para aumentar a biodisponibilidade ocular e reduzir a necessidade de conservantes em formulações oftálmicas. Com esse propósito, Rubencia et al. (2021) desenvolveram uma nova formulação oftálmica com nanopartículas de ácido hialurônico e quitosana associadas à latanoprostá 0,005% com o objetivo de melhorar a eficácia na redução da pressão intraocular em comparação à latanoprostá isolada e à formulação comercial Xalatan® que contém BAK em sua formulação.

O estudo experimental *in vivo* foi conduzido em coelhos albinos normotensos divididos em três grupos tratados com a formulação desenvolvida, latanoprostá pura ou Xalatan®, todos com 0,005% de latanoprostá, utilizando um tonômetro sem fio para medir a pressão intraocular ao longo de 12 horas. Os resultados demonstraram que a formulação desenvolvida apresentou maior redução média diária da pressão intraocular (29%) em comparação com a latanoprostá pura (24%) e o Xalatan® (23%) (Figura 38), com picos de redução de 43% (5,75 mmHg) na 6ª hora e 39% (5,22 mmHg) na 8ª hora (Figura 39). Observou-se, ainda, que o efeito hipotensor da formulação desenvolvida persistiu por mais tempo na recuperação, sugerindo liberação sustentada do fármaco. Essa característica superior se deve à mucoadesividade das nanopartículas (quitosana e hialuronato de sódio), que prolonga o contato do fármaco com a superfície ocular e aumenta sua biodisponibilidade.

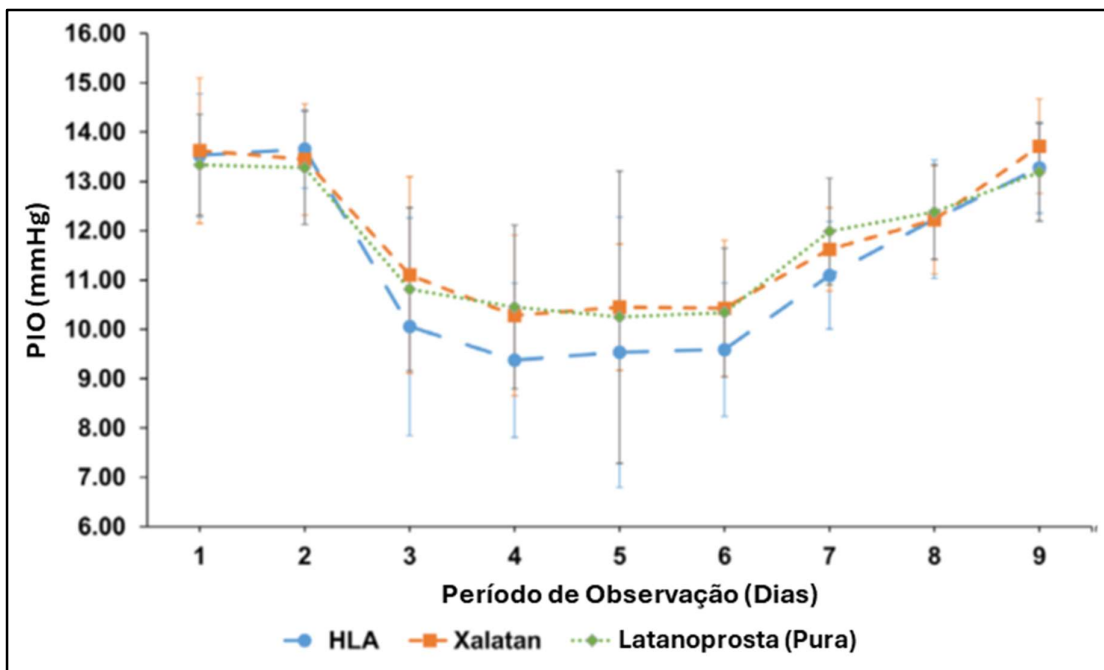


Figura 38. Média diária da pressão intraocular (PIO) \pm desvio padrão para os três tratamentos: HLA: formulação desenvolvida com nanopartículas de ácido hialurônico e quitosana associadas à latanoprost; Xalatan® e; latanoprost pura
Fonte: adaptado de Rubenicia et al. (2021).

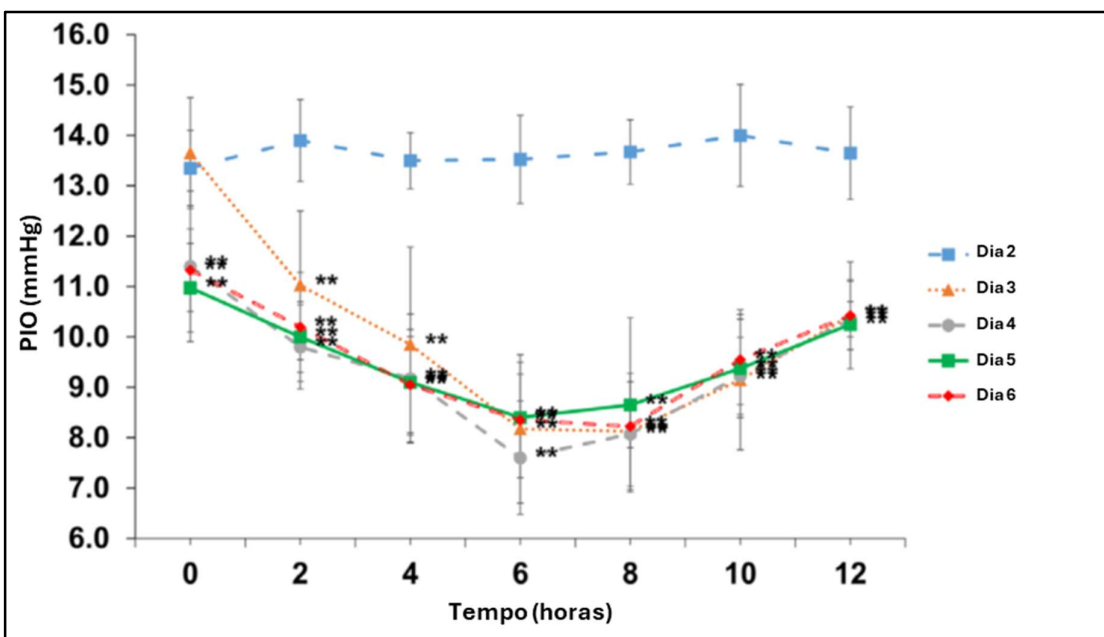


Figura 39. Efeito do colírio de nanopartículas de ácido hialurônico e quitosana associadas à latanoprost 0,005% na pressão intraocular (PIO) de 0 a 12 horas ao longo dos dias de tratamento 3, 4, 5 e 6 em comparação com o dia basal 2
Fonte: adaptado de Rubenicia et al. (2021).

Dessa forma, o estudo de Rubenicia et al. (2021) demonstrou que a formulação desenvolvida representa uma estratégia promissora para otimizar a terapia do glaucoma,

destacando-se por sua maior biodisponibilidade ocular em comparação com a latanoprostina pura e o Xalatan®. Essa combinação de quitosana e ácido hialurônico não apenas potencializa a redução sustentada da pressão intraocular, como também oferece vantagens adicionais: sua propriedade mucoadesiva prolonga o tempo de contato com a superfície ocular, enquanto a possível redução ou eliminação do conservante BAK minimiza efeitos adversos, melhorando a tolerância e a adesão ao tratamento. Dessa maneira, a formulação alia eficácia terapêutica a um perfil de segurança aprimorado, reforçando o papel desses polímeros na otimização de colírios.

5.3. Métodos Analíticos para Detecção e Quantificação de BAK e Fármacos Oculares

No contexto do controle de qualidade e do monitoramento da estabilidade de formulações oftálmicas, o desenvolvimento de métodos analíticos sensíveis e seletivos para a detecção e quantificação simultânea de fármacos e conservantes torna-se fundamental. Nesse sentido, Ashour et al. (2024) desenvolveram e validaram um método cromatográfico multipropósito e ambientalmente sustentável para a separação e quantificação simultânea de três anti-inflamatórios não esteroidais – diclofenaco sódico, nepafenaco e bromfenaco sódico – juntamente com o conservante BAK e seus respectivos produtos de degradação e impurezas, frequentemente presentes em formulações oftálmicas.

O método demonstrou excelente desempenho analítico, com linearidade entre 5–150 µg/mL para os fármacos e 10–200 µg/mL para o BAK, além de limites de detecção entre 0,5–2,0 µg/mL (Figura 40). Estudo de degradação forçada indicou que nepafenaco, diclofenaco sódico e bromfenaco sódico apresentaram diferentes perfis de instabilidade frente a condições ácidas, básicas, oxidativas, úmidas e secas, sendo que BAK apresentou alta estabilidade.

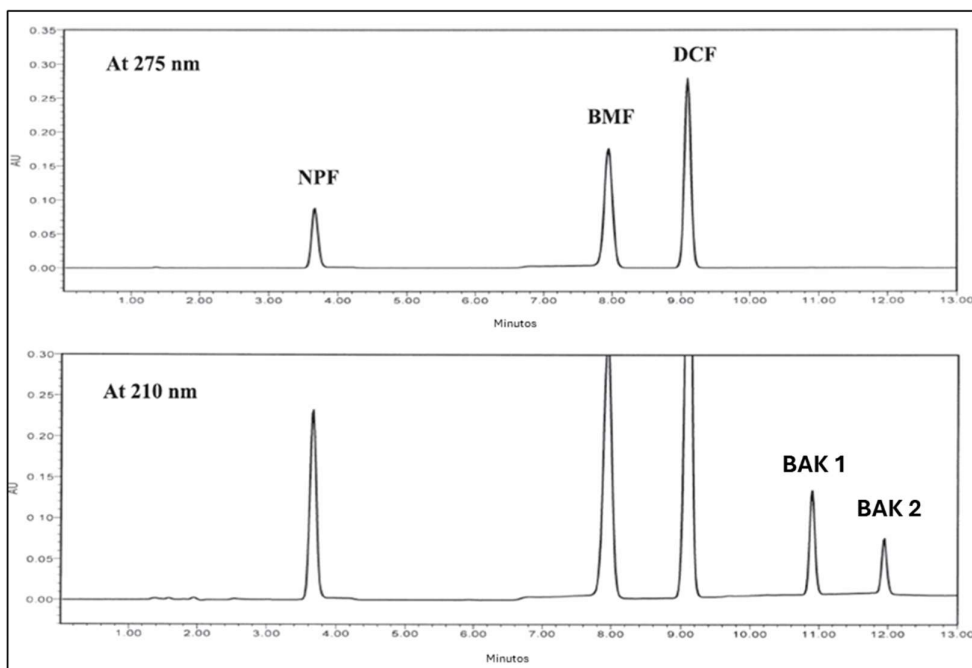


Figura 40. Cromatograma típico da mistura padrão contendo os quatro analitos principais. NPF: nepafenaco; BMF: bromfenaco sódico; DCF: diclofenaco sódico; BAK 1 e BAK 2: cloreto de benzalcônio com tempos de retenção diferentes

Fonte: adaptado de Ashour et al. (2024).

O estudo de Ashour et al. (2024), mostrou-se robusto, preciso e ecologicamente sustentável, capaz de quantificar simultaneamente o BAK, seus produtos de degradação e três anti-inflamatórios em formulações oftálmicas. As impurezas foram eficientemente separadas dos analitos principais, evidenciando o caráter indicativo de estabilidade e permitindo avaliar a estabilidade global das formulações. Aplicado com sucesso a formulações comerciais (Nevxal®, Flarensa® e Epifenac®), o método demonstrou potencial inovador para o controle de qualidade e o monitoramento de estabilidade de medicamentos oftálmicos multicomponentes, contribuindo para a segurança e eficácia desses produtos.

Além das abordagens cromatográficas utilizadas para a quantificação de conservantes e fármacos em formulações oftálmicas, técnicas eletroquímicas têm emergido como alternativas rápidas, sensíveis e de baixo custo para a detecção de compostos como o BAK. Nesse contexto, Alghamdi et al. (2021) desenvolveram e aplicaram um método eletroquímico inovador para detectar BAK em colírios, utilizando eletrodos de diamante dopado com boro e validando os resultados com cromatografia líquida de alta eficiência. Considerando os efeitos tóxicos do BAK em estruturas oculares, o estudo experimental *in vitro* de validação analítica, teve como objetivo monitorar com precisão a presença e a concentração desse conservante. Inicialmente, foi realizada a caracterização eletroquímica de quatro homólogos do BAK (C12, C14, C16 e C18) em meio não aquoso, evidenciando um pico de oxidação irreversível amplo, decomposto em três picos correspondentes aos

homólogos principais, com excelente reprodutibilidade e limite de detecção de 0,4 µg/mL para os eletrodos de diamante dopado com boro.

O método foi posteriormente aplicado à análise de três colírios comerciais (Murine®, Optrex Clear® e Optrex Soothing®), revelando a presença exclusiva do homólogo C12, com concentrações de 0,1, 0,051 e 0,039 mg/mL, respectivamente. Os níveis estimados de BAK nas três formulações oftálmicas estavam de acordo com os valores especificados pelos fabricantes, como exemplificado na Figura 41 para o colírio Murine®. A validade dos resultados foi confirmada por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à detecção UV, reforçando a eficácia do eletrodo de diamante dopado com boro como ferramenta rápida, precisa e sensível para a quantificação de diferentes homólogos de BAK em formulações oftálmicas.

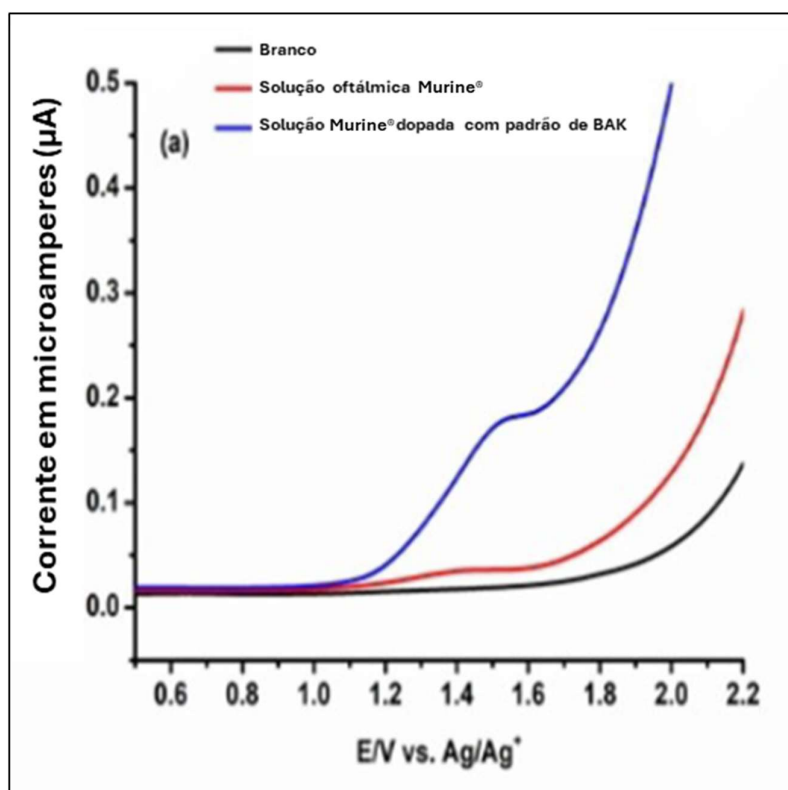


Figura 41. Voltametria de Onda Quadrada do colírio Murine® analisado com o eletrodo de diamante dopado com boro

Fonte: adaptado de Alghamdi et al. (2021).

O método desenvolvido por Alghamdi et al. (2021) demonstrou alta especificidade e sensibilidade, destacando-se especialmente na detecção do homólogo C12, que apresenta elevada atividade bactericida e menor citotoxicidade em comparação aos demais. Dessa forma, os resultados evidenciam o potencial dos eletrodos de diamante dopado com boro como uma alternativa eficaz para o controle de qualidade de conservantes em formulações

oftálmicas, reforçando a importância de métodos analíticos precisos para assegurar a segurança e a qualidade de colírios.

5.4 Fluxograma Técnico-Científico para a Substituição do BAK em Colírios Genéricos

A partir da extensa revisão de literatura sobre a toxicidade do BAK e das inovações no desenvolvimento de formulações oftálmicas, o presente trabalho consolida as etapas críticas para a substituição deste conservante em colírios genéricos. Para traduzir o conhecimento teórico em uma abordagem prática e metodologicamente robusta, propõe-se o Fluxograma Técnico-Científico a seguir (Figura 42), que sintetiza, de forma estruturada e lógica, as etapas essenciais para o desenvolvimento de colírios genéricos sem BAK em conformidade regulatória. Ele abrange desde a avaliação inicial do projeto e análise de riscos até o desenvolvimento farmacotécnico, ensaios de eficácia, estabilidade, e os estudos de equivalência terapêutica, até a submissão final ao órgão regulado. O modelo proposto serve, portanto, como um guia estratégico para a indústria, garantindo que a substituição do BAK seja conduzida sem comprometer a segurança e a qualidade do produto, e alinhando a inovação farmacêutica com as boas práticas clínicas e a saúde do paciente.

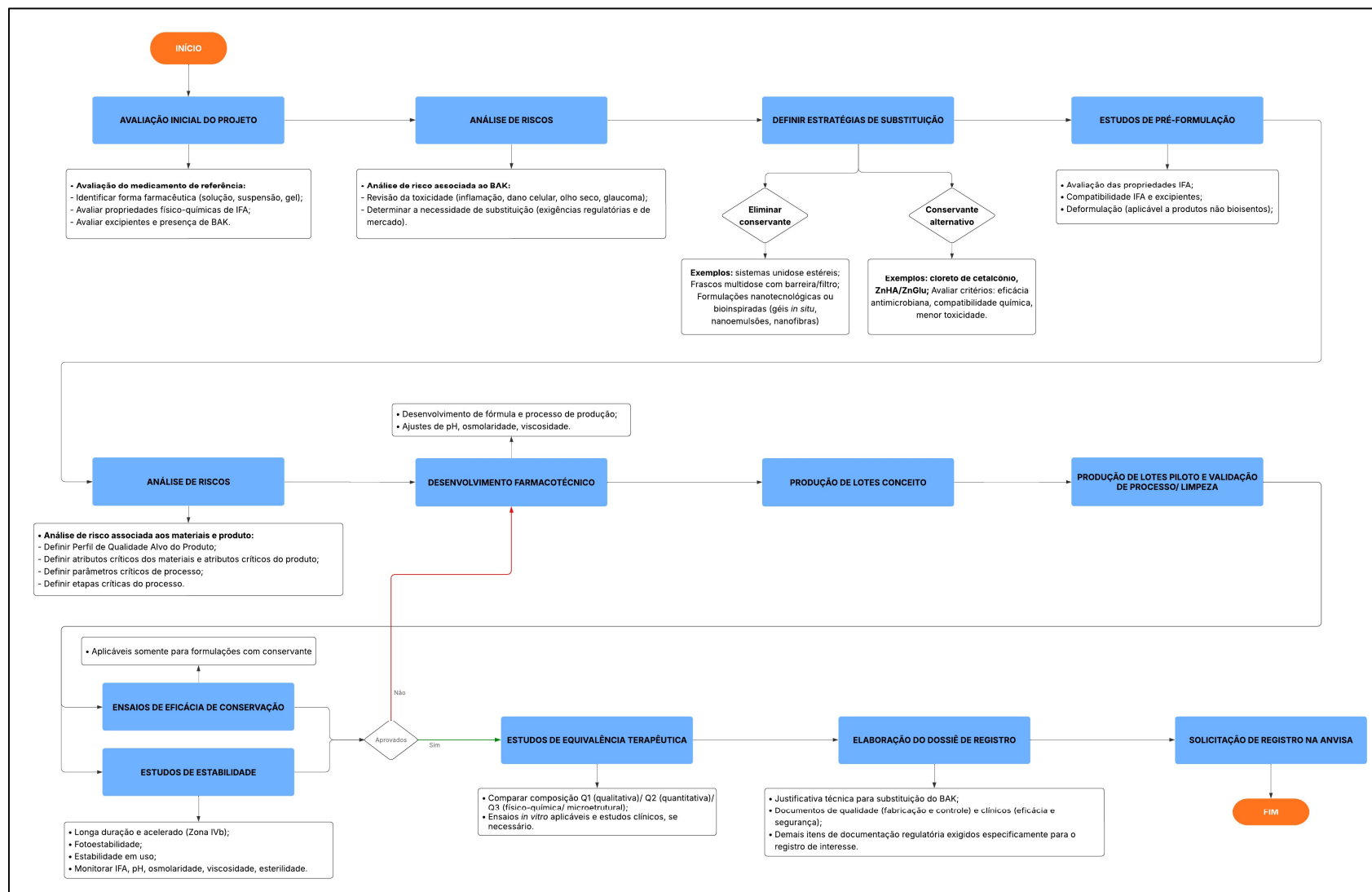


Figura 42. Fluxograma Técnico-Científico para a Substituição do BAK em Colírios Genéricos.

O fluxograma apresentado na Figura 42 organiza as atividades em um encadeamento lógico, de modo que, o modelo sistematiza as decisões técnicas envolvidas na substituição do conservante, permitindo visualizar como aspectos científicos, tecnológicos e regulatórios se interrelacionam ao longo do desenvolvimento de uma nova formulação oftálmica. Ressalta-se que, embora não explicitamente representado no esquema, o desenvolvimento e a validação de métodos analíticos estão intrinsecamente inseridos em diferentes etapas do fluxo, sendo iniciados ainda na fase de pré-formulação, para caracterização do insumo farmacêutico ativo e avaliação de compatibilidade, e posteriormente aplicados no desenvolvimento farmacotécnico, nos estudos de estabilidade e avaliação de equivalência terapêutica, garantindo a confiabilidade dos resultados e o atendimento aos requisitos regulatórios.

O fluxo se inicia com a avaliação inicial do projeto, etapa fundamental para compreender as características do medicamento de referência, incluindo sua forma farmacêutica, propriedades físico-químicas do fármaco e composição qualitativa e quantitativa de excipientes. A identificação da presença de BAK nessa fase é particularmente relevante para nortear a direção do desenvolvimento do medicamento.

A etapa subsequente do fluxograma contempla a análise de riscos, que representa um dos elementos centrais do desenvolvimento farmacêutico contemporâneo. Nessa fase, são avaliados tanto os riscos associados ao próprio conservante quanto aqueles relacionados aos materiais e ao processo produtivo. A análise de risco associada ao BAK envolve a revisão de evidências sobre seus efeitos adversos na superfície ocular e poderia nortear estratégias para a substituição deste conservante, considerando não apenas aspectos toxicológicos, mas também exigências regulatórias e de qualidade.

Com base nessa análise, o fluxograma propõe duas estratégias principais para lidar com a presença do conservante: a eliminação do conservante ou sua substituição por alternativas menos tóxicas.

Conforme abordado na presente revisão, a eliminação do conservante representa uma tendência crescente no desenvolvimento de colírios, sendo essa abordagem viabilizada por diferentes estratégias tecnológicas, como o uso de sistemas unidoses estéreis, frascos multidose equipados com sistemas de barreira microbiológica ou filtros esterilizantes, além da incorporação de formulações avançadas capazes de reduzir o risco de contaminação. Entre essas abordagens, destacaram-se na revisão os sistemas bioinspirados e tecnologias baseadas em nanomateriais, como nanoemulsões, nanofibras e géis formadores *in situ*. Essas tecnologias buscam não apenas substituir o conservante, mas também melhorar características farmacocinéticas e farmacodinâmicas do medicamento, como o aumento do tempo de residência na superfície ocular e a melhora da biodisponibilidade do fármaco.

Por outro lado, quando a eliminação completa do conservante não é viável, o fluxograma prevê a substituição por conservantes alternativos com perfil toxicológico mais favorável. Entre os exemplos citados, encontram-se compostos citados na revisão, tais como o cloreto de cetalcônio e sistemas baseados em íons metálicos, como complexos de zinco. Nesses casos, a seleção do conservante deve considerar critérios como eficácia antimicrobiana, compatibilidade química com o fármaco e excipientes da formulação, além de um perfil de segurança superior ao do BAK. Essa etapa evidencia a necessidade de equilíbrio entre proteção microbiológica do produto e minimização da toxicidade ocular, um dos principais desafios no desenvolvimento de formulações oftálmicas.

Uma vez definida a estratégia, o fluxo de desenvolvimento avança para os estudos de pré-formulação, nos quais são avaliadas as propriedades físico-químicas do insumo farmacêutico ativo e sua compatibilidade com os excipientes selecionados, incluindo, quando aplicável, a deformulação do medicamento de referência com o objetivo de compreender a quantidade e a função de cada componente da formulação original. Esses estudos são fundamentais para o desenvolvimento de colírios genéricos, pois permitem a construção de uma formulação equivalente ao medicamento de referência em termos de qualidade, segurança e eficácia, uma vez que a pré-formulação fornece dados essenciais sobre solubilidade, estabilidade, pKa, permeabilidade e possíveis interações do fármaco, orientando a escolha adequada de excipientes e das condições de processamento, enquanto a deformulação possibilita uma compreensão mais aprofundada da composição do produto de referência, incluindo a identificação de conservantes, agentes tamponantes, características de isotonicidade e viscosidade, fatores críticos para o desempenho terapêutico e o conforto ocular. Em conjunto, essas abordagens reduzem riscos durante o desenvolvimento, otimizam o tempo de formulação e aumentam as chances de sucesso na obtenção de um produto bioequivalente e estável.

Paralelamente, é conduzida uma nova análise de risco aplicada aos materiais e atributos do produto permite identificar Perfil de Qualidade Alvo do Produto (QTPP), identificação dos atributos críticos de qualidade (CQAs), parâmetros críticos de processo (CPPs) e etapas críticas de fabricação, contribuindo para o controle adequado das variáveis que podem impactar a eficácia, segurança e qualidade da formulação final.

Na etapa seguinte, o fluxograma avança para o desenvolvimento farmacotécnico propriamente dito, etapa em que são definidos o processo de produção, bem como a composição qualitativa e quantitativa da formulação. Nesse momento, são definidos os parâmetros de processo e são realizados os ajustes finos das especificações do produto, como pH, osmolaridade e viscosidade. O controle dessas variáveis é essencial para garantir a estabilidade físico-química da formulação, compatibilidade com os tecidos oculares e

manutenção da atividade farmacológica do fármaco, bem como, a equivalência com o medicamento de referência.

Após a definição da fórmula e do processo, o ideal é que sejam produzidos lotes conceito para avaliar a viabilidade tecnológica da formulação proposta, identificar possíveis desafios de processo e realizar ajustes preliminares antes do escalonamento. Na sequência, são produzidos os lotes piloto, associados à validação de processo e limpeza, consolidando os parâmetros operacionais, assegurando a reprodutibilidade do processo produtivo e garantindo que não haja contaminações cruzadas, atendendo aos requisitos de boas práticas de fabricação.

Posteriormente, quando há conservantes na formulação proposta, realizam-se os ensaios de eficácia de conservação. Esses testes permitem verificar se o conservante escolhido, na concentração utilizada, é eficaz dentro da matriz da formulação, já que fatores como pH, composição e interação com excipientes podem influenciar sua atividade antimicrobiana. Dessa forma, esses estudos auxiliam na seleção e otimização do sistema conservante no desenvolvimento da formulação, garantindo que o produto permaneça microbiologicamente seguro durante toda a sua vida útil e período de uso pelo paciente. Paralelamente, são realizados os estudos de estabilidade, conduzidos em condições de longa duração, aceleradas e de fotoestabilidade, permitindo avaliar se a qualidade do medicamento é afetada ao longo do tempo sob diferentes condições ambientais, assegurando a manutenção da qualidade ao longo do prazo de validade.

Caso os resultados dos testes de eficácia de conservação e estabilidade não sejam satisfatórios, o fluxo retorna à etapa de desenvolvimento farmacotécnico para ajustes na formulação. Uma vez aprovados, são realizados os estudos de equivalência terapêutica, especialmente relevantes para medicamentos genéricos, onde podem ser incluídas comparações entre a formulação desenvolvida e o medicamento de referência quanto à composição qualitativa e quantitativa, propriedades físico-químicas e desempenho terapêutico, podendo envolver ensaios *in vitro* e, quando necessário, estudos clínicos.

Finalmente, os dados obtidos ao longo do desenvolvimento são consolidados na elaboração do dossiê de registro, que inclui justificativas técnicas para a substituição do conservante, dados de qualidade, eficácia e segurança, culminando na submissão do pedido de registro junto à Anvisa, assim, concluindo o processo.

6. CONCLUSÃO

Os estudos analisados evidenciam de forma consistente os efeitos deletérios do BAK sobre a superfície ocular, tanto em modelos experimentais quanto em contextos clínicos. A toxicidade associada ao BAK, incluindo inflamação, disfunção do filme lacrimal, dano epitelial, alterações na sinalização intercelular e reações adversas locais, como dermatite periorbital, reforça a necessidade urgente de desenvolver e adotar formulações oftálmicas mais seguras e eficazes.

Em resposta a esse cenário, diversas estratégias foram propostas, como o uso de plasma rico em plaquetas, nanofibras biocompatíveis, sistemas mucoadesivos, nanoemulsões e géis *in situ*. Essas abordagens demonstraram resultados promissores, combinando regeneração tecidual, melhora da biodisponibilidade ocular, maior tempo de ação terapêutica e boa tolerabilidade, sem os efeitos adversos atribuídos ao BAK. Paralelamente, avanços em métodos analíticos, como Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com Detector de Arranjo de Diodos e abordagens eletroquímicas, possibilitam o monitoramento sensível e preciso, garantindo a segurança e qualidade das formulações comerciais.

A tendência observada na área é a substituição progressiva do BAK por excipientes menos tóxicos, como o cloreto de cetalcônio e complexos mucoadesivos à base de zinco, ou mesmo a eliminação total de conservantes, especialmente em sistemas multidose. O cloreto de cetalcônio apresenta maior estabilidade na camada lipídica do filme lacrimal, enquanto compostos como hialuronato de zinco e gliconato de zinco oferecem biocompatibilidade associada a ação antimicrobiana. Além disso, soluções livres de conservantes em unidoses estéreis e formulações nanotecnológicas com liberação controlada do fármaco vêm se consolidando como alternativas concretas e viáveis, capazes de aliar eficácia terapêutica, menor toxicidade e maior adesão do paciente.

Esse novo paradigma ultrapassa o âmbito farmacotécnico, representando também um avanço clínico e social. A eliminação ou substituição do BAK reduz complicações associadas ao uso crônico, como síndrome do olho seco, hiperemia, irritações e alterações da fisiologia lacrimal, bem como melhora a adesão terapêutica e se alinha às exigências regulatórias e às expectativas de pacientes por tratamentos mais seguros e sustentáveis.

Na prática clínica, entretanto, ainda é comum a manutenção de colírios contendo BAK. Esse fato reflete não apenas um viés clínico relacionado à familiaridade com formulações tradicionais, mas também fatores sociais e econômicos relevantes. Colírios preservados com BAK costumam ter menor custo e maior disponibilidade no sistema público de saúde, o que influencia diretamente a adesão terapêutica de pacientes com menor poder aquisitivo. Contudo, o uso prolongado dessas formulações pode comprometer a superfície ocular e reduzir a qualidade de vida do paciente, resultando paradoxalmente em menor

adesão ao tratamento ao longo do tempo. Assim, torna-se essencial equilibrar o custo-benefício terapêutico, priorizando sempre a segurança ocular e buscando estratégias que aliem acessibilidade e biocompatibilidade. A escolha racional e individualizada de formulações, preferencialmente livres de BAK quando clinicamente viável, representa um passo decisivo para promover terapias oftálmicas mais seguras, eficazes e socialmente sustentáveis.

Além disso, do ponto de vista regulatório, a substituição ou eliminação do BAK demanda uma abordagem robusta baseada em evidências, incluindo estudos de equivalência terapêutica, segurança ocular, eficácia de conservação e estabilidade, bem como justificativas técnicas bem fundamentadas para submissão à Anvisa. Esse contexto reforça a importância da integração entre desenvolvimento farmacotécnico e requisitos regulatórios desde as etapas iniciais do projeto, garantindo não apenas a aprovação do produto, mas também sua qualidade, segurança e eficácia ao longo de todo o seu ciclo de vida.

Portanto, a substituição do BAK não é apenas uma tendência científica, mas um marco estratégico para o futuro da oftalmologia, pois promover formulações que respeitem a integridade da superfície ocular, assegurem desempenho terapêutico e minimizem riscos representa um compromisso inadiável com a qualidade de vida dos pacientes e com a inovação responsável na farmacoterapia ocular. Em síntese, substituir o BAK significa não apenas inovar tecnologicamente, mas sobretudo proteger a visão, preservar a saúde ocular e transformar o cuidado clínico em um verdadeiro ato de responsabilidade social.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALGHAMDI, Hisham; ALSAEEDI, Mohammed; BUZID, Ali; GLENNON, John D.; LUONG, John H. T. *Electroanalysis*, v. 33, p. 1137, 2021. DOI: 10.1002/elan.202060582. Disponível em: <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/elan.202060582>. Acesso em: 22 mar. 2025.

ALVISET, Guillaume; CORVIS, Yohann; HAMMAD, Khaled; LEMUT, Julien; MAURY, Michel; MIGNET, Nicolas; BOUDY, Véronique. New preservative-free formulation for the enhanced ocular bioavailability of prostaglandin analogues in glaucoma. *Pharmaceutics*, v. 14, n. 2, art. 453, 20 fev. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020453>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35214185/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

ANUROVA, Marina Nikolaevna; BAKHRUSHINA, Elena Olegovna; DEMINA, Natalya Borisovna; PANTELEEVA, Elena Sergeevna. Modern preservatives of microbiological stability (review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*, v. 53, n. 6, p. 564–571, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11094-019-02038-4>. Acesso em: 21 abr. 2025.

ARANA, Elena; GONZALO, Ana; ANDOLLO, Natalia; GOÑI-DE-CERIO, Francisco; GÓMEZ-FERNÁNDEZ, Pilar; SALADO, Cristina; HERNÁNDEZ, Gustavo; SUÁREZ-CORTÉS, Teresa. The new preservative-free ophthalmic formulation of bilastine 0.6% preserves the ocular surface epithelial integrity in a comparative in vitro study. *Scientific Reports*, v. 14, n. 1, art. 9598, 26 abr. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-59190-5>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38671063/>. Acesso em: 06 abr. 2025.

ASHOUR, Heba K.; KORANY, Mohamed A.; ABDELHAMID, Ahmed G.; BELAL, Tarek S.; GAWAD, Dina A. Stability indicating multipurpose HPLC-DAD method for synchronic analysis of three non-steroidal anti-inflammatory drugs with a co-formulated preservative in ophthalmic dosage forms – Greenness/whiteness assessment. *Microchemical Journal*, v. 199, 2024. Art. 110092. ISSN 0026-265X. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.microc.2024.110092>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0026265X24002042>. Acesso em: 06 abr. 2025.

AUSTERMANN, Holger; SCHAEFFEL, Frank; MATHIS, Ulrich; HUND, Volker; MUßHOFF, Florian; ZIEMSEN, Frank; SCHNICHEL, Sven. Corneal penetration of low-dose atropine eye drops. *Journal of Clinical Medicine*, v. 10, n. 4, p. 588, 4 fev. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10040588>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33557281/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

BACHRACH, Jason; AHMED, Iqbal Ike K.; SHARPE, Edward D.; KORENFELD, Marc S.; ZHANG, Shan; BAUDOIN, Christophe. Preservative-Free versus Benzalkonium Chloride-Preserved Latanoprost Ophthalmic Solution in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: A Phase 3 US Clinical Trial. *Clinical Ophthalmology*, v. 17, p. 2575–2588, 2023. Erratum em: *Clinical Ophthalmology*, v. 17, p. 2763–2764, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37674591/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

BÍRÓ, Tamás; BOCSIK, András; JURIŠIĆ DUKOVSKI, Bojana; GRÓF, István; LOVRIĆ, Jelena; CSÓKA, István; DELI, Márta A.; AIGNER, Zoltán. New approach in ocular drug delivery: in vitro and ex vivo investigation of cyclodextrin-containing, mucoadhesive eye drop formulations. *Drug Design, Development and Therapy*, v. 15, p. 351–360, 3 fev. 2021. DOI: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S264745>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33568896/>. Acesso em: 06 abr. 2025.

CHAUHAN, Anuj; FITZHENRY, Laurence; SERRO, Ana Paula. Recent advances in ophthalmic drug delivery. *Pharmaceutics*, Basel, v. 14, n. 10, p. 2075, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/14/10/2075>. Acesso em: 20 abr. 2025.

CHÁVEZ-HURTADO, Patricia; PESQUEDA-PINEDO, Luis; CEBALLOS-DELGADILLO, Héctor A.; LIÑÁN-SEGURA, Alejandro; FIGUEROA-PONCE, Héctor; QUINTANA-HAU, Juan D. Physicochemical characterization of a DMPC-based nanoemulsion for dry eye and compatibility test with soft contact lenses in vitro. *Contact Lens & Anterior Eye*, v. 45, n. 2, art. 101428, abr. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clae.2021.02.014>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33622607/>. Acesso em: 06 abr. 2025.

CHEN, Yizhen Z.; CHEN, Zeyu Y.; TANG, Yijun; TSAI, Chih-Hung; CHUANG, Yu-Lun; HSIEH, Eric H.; TUCKER, Logan; LIN, Ian C.; TSENG, Chih-Lung. Development of lutein-containing eye drops for the treatment of dry eye syndrome. *Pharmaceutics*, v. 13, n. 11, art. 1801, 27 out. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111801>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34834216/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

CHUA, Shee Wen; MUSTAPHA, Mushawiahti; WONG, Kon Ken; AMI, Malisa; ZAHIDIN, Aida Zairani Mohd; NASARUDDIN, Rona Asnida. Microbial Contamination of Extended Use Ophthalmic Drops in Ophthalmology Clinic. *Clinical Ophthalmology*, v. 15, p. 3147–3152, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S320987>. Acesso em: 21 abr. 2025.

DESTRUEL, Pauline L.; ZENG, Ning; SEGUIN, Jérôme; DOUAT, Stéphane; ROSA, Fabrice; BRIGNOLE-BAUDOUIN, Françoise; DUFAY, Stéphanie; DUFAY-WOJCICKI, Agnès; MAURY, Martine; MIGNET, Nicolas; BOUDY, Virginie. Novel in situ gelling ophthalmic drug delivery system based on gellan gum and hydroxyethylcellulose: innovative rheological characterization, in vitro and in vivo evidence of a sustained precorneal retention time. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 574, art. 118734, 25 jan. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118734>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31705970/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

HARASYMOWYCZ, Pascal; HUTNIK, Cynthia; ROULAND, Jean-François; NEGRETE, Francisco J. M.; ECONOMOU, Maria A.; DENIS, Pascal; BAUDOUIN, Christophe. Preserved versus preservative-free latanoprost for the treatment of glaucoma and ocular hypertension: a post hoc pooled analysis. *Advances in Therapy*, v. 38, n. 6, p. 3019–3031, jun. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01731-9>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33891269/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

ISMAIL, Ayman; NASR, Maha; SAMMOUR, Omaima. Nanoemulsion as a feasible and biocompatible carrier for ocular delivery of travoprost: improved pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 583, art. 119402, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119402>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517320303860>. Acesso em: 22 mar. 2025.

KABASHIMA, Kenji; MURAKAMI, Atsuko; EBIHARA, Norihiko. Effects of Benzalkonium Chloride and Preservative-Free Composition on the Corneal Epithelium Cells. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, New Rochelle, v. 36, n. 9, p. 672–678, nov. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/jop.2019.0165>. Acesso em: 21 abr. 2025.

KIM, Min; JANG, Hyun; RHO, Sung. Risk factors for periorbital dermatitis in patients using dorzolamide/timolol eye drops. *Scientific Reports*, v. 11, n. 1, art. 17896, 9 set. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97565-0>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34504268/>. Acesso em: 06 abr. 2025.

- KRZEMIŃSKA, Katarzyna; SZNITOWSKA, Małgorzata. Development of self-emulsifying oils for ophthalmic delivery of antibiotics instable in water. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 84, 2023. Art. 104423. ISSN 1773-2247. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104423>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773224723002757>. Acesso em: 22 mar. 2025.
- LIN, Hui-Ling; WU, Tzu-Han; HO, Hsiao-Wei; CHAO, Fang-Chia; WU, Ming-Hsien; LIU, Der-Zen; CHEN, Li-Chun; SHEU, Ming-Thau. TEMPO-oxidized sacchachitin nanofibers (TOSCNFs) combined with platelet-rich plasma (PRP) for management of dry eye syndrome. *International Journal of Nanomedicine*, v. 15, p. 1721–1730, 12 mar. 2020. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S239274>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32210562/>. Acesso em: 22 mar. 2025.
- MAILLARD, Jean-Yves. Impact of benzalkonium chloride, benzethonium chloride and chloroxylonol on bacterial antimicrobial resistance. *Journal of Applied Microbiology*, v. 133, n. 3, p. 15739, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jam.15739>. Acesso em: 21 abr. 2025.
- RAČIĆ, Aleksandra; ČALIJA, Bojana; MILIĆ, Jelena; JURIŠIĆ DUKOVSKI, Biljana; LOVRIĆ, Jelena; DOBRIČIĆ, Violeta; MICOV, Aleksandar; VUKOVIĆ, Marija; STEPANOVIĆ-PETROVIĆ, Ružica; KRAJIŠNIK, Dejan. Formulation of olopatadine hydrochloride viscous eye drops - physicochemical, biopharmaceutical and efficacy assessment using in vitro and in vivo approaches. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 166, art. 105906, 1 nov. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.105906>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34118409/>. Acesso em: 22 mar. 2025.
- RIEDLOVÁ, Kristýna; SAIJA, Maria Caterina; OLŽYŇSKA, Aleksandra; JURKIEWICZ, Patryk; DAULL, Philippe; GARRIGUE, Jean-Sébastien; CWIKLIK, Lukasz. Influence of BAKs on tear film lipid layer: in vitro and in silico models. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 186, p. 65–73, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2023.03.007>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36933811/>. Acesso em: 22 mar. 2025.
- ROHDE, Florian; WALTHER, Matthias; WÄCHTER, Jens; KNETZGER, Norbert; LOTZ, Christoph; WINDBERGS, Matthias. In-situ tear fluid dissolving nanofibers enable prolonged viscosity-enhanced dual drug delivery to the eye. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 616, art. 121513, 25 mar. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121513>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35085733/>. Acesso em: 22 mar. 2025.
- RUBENICIA, Abigail M. L.; CUBILLAN, Lilibeth D. P.; SICAM, Vicente A. D. P.; MACABEO, Alma P. G.; VILLAFLORES, Obet B.; CASTILLO, Arlene L. Intraocular pressure reduction effect of 0.005% latanoprost eye drops in a hyaluronic acid-chitosan nanoparticle drug delivery system in albino rabbits. *Translational Vision Science & Technology*, v. 10, n. 4, art. 2, 1 abr. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1167/tvst.10.4.2>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34003979/>. Acesso em: 22 mar. 2025.
- SAISYO, Atsuyuki; SHIMONO, Rima; OIE, Shigeharu; KIMURA, Kazuhiro; FURUKAWA, Hiroyuki. The Risk of Microbial Contamination in Multiple-Dose Preservative-Free Ophthalmic Preparations. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, v. 40, n. 2, p. 182–186, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00688>. Acesso em: 21 abr. 2025.
- STEVEN, David W.; ALAGHBAND, Payam; LIM, Kelvin S. Preservatives in glaucoma medication. *British Journal of Ophthalmology*, London, v. 102, n. 11, p. 1497–1503, nov.

2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-311544>. Acesso em: 21 abr. 2025.

SUÁREZ-CORTÉS, Tatiana; GONZALO, Ana; ARANA, Eider; GUILLÉN, Virginia; ANDOLLO, Noelia. Ophthalmic formulations for the treatment of allergic conjunctivitis and their effect on the ocular surface: a review of safety and tolerability assessments in clinical trials. *Journal of Clinical Medicine*, v. 13, n. 22, p. 6903, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/22/6903>. Acesso em: 20 abr. 2025.

TABAK, Sharon; SCHREIBER-AVISSAR, Shani; BEIT-YANNAL, Eitan. Influence of anti-glaucoma drugs on uptake of extracellular vesicles by trabecular meshwork cells. *International Journal of Nanomedicine*, v. 16, p. 1067–1081, 12 fev. 2021. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S283164>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33603369/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

TAU, Julieta; PASSERINI, María Soledad; DEL PAPA, Mariana; CASCINO, Sofia; MALVIEUX, Laurence; MELERI, Karina; MORA, Mariela; LÓPEZ, Mariela; MARZOL, Felipe; AMEZCUA, Guillermo; MORALES, Sergio; MURCHIO, Viviana; GARCÍA, María Eugenia; de la CANAL, Lilián; ROCA, Carolina. A novel ophthalmic latanoprost 0.005% nanoemulsion: a cytotoxicity study. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, v. 260, p. 1941–1946, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00417-021-05536-y>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00417-021-05536-y#citeas>. Acesso em: 22 mar. 2025.

THEIN, Aung S.; HEDENGRAN, Anders; AZUARA-BLANCO, Antonio; ARITA, Rei; CVENKEL, Barbara; GAZZARD, Gus; HEEGAARD, Steffen; DE PAIVA, Claudio S.; PETROVSKI, Goran; PROKOSCH-WILLING, Veronika; UTHEIM, Øygunn P.; VIRGILI, Gianni; KOLKO, Miriam. Adverse effects and safety in glaucoma patients: agreement on clinical trial outcomes for reports on eye drops (ASGARD)—a Delphi consensus statement. *American Journal of Ophthalmology*, v. 241, p. 190–197, set. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2022.05.007>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35594917/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

UBHE, Amol; OLDENKAMP, Hans; WU, Kevin. Small molecule topical ophthalmic formulation development—data driven trends & perspectives from commercially available products in the US. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 113, n. 10, p. 2997–3011, out. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2024.07.023>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39117273/>. Acesso em: 06 abr. 2025.

WRÓBLEWSKA, Katarzyna B.; MILANOWSKI, Bartosz; KUCIŃSKA, Małgorzata; PLEWA, Szymon; DŁUGASZEWSKA, Joanna; MUSZALSKA-KOŁOS, Iwona. Novel formulation of eye drops containing choline salicylate and hyaluronic acid: stability, permeability, and cytotoxicity studies using alternative ex vivo and in vitro models. *Pharmaceuticals (Basel)*, v. 14, n. 9, art. 849, 26 ago. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph14090849>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34577550/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

WU, Kevin Y.; TAN, Kenneth; AKBAR, Dania; CHOULAKIAN, Mazen Y.; TRAN, Simon D. A New Era in Ocular Therapeutics: Advanced Drug Delivery Systems for Uveitis and Neuro-Ophthalmologic Conditions. *Pharmaceutics*, v. 15, n. 7, p. 1952, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/7/1952>. Acesso em: 20 abr. 2025.

ZHU, Ying; LIU, Yi; WANG, Yan; CHEN, Ting; MA, Xiang; LI, Jun; WANG, Dong. Development of a temperature and pH dual-sensitive in-situ gel for treating allergic conjunctivitis. *AAPS PharmSciTech*, v. 25, n. 7, art. 223, 25 set. 2024. DOI:

<https://doi.org/10.1208/s12249-024-02931-6>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39322789/>. Acesso em: 22 mar. 2025.