



## **TRIS AMINO**<sup>TM</sup>

REGULADOR DE pH

TROMETAMINA

### FÓRMULA MOLECULAR

$C_4H_{11}NO_3$

### PESO MOLECULAR

121,14 g/mol

CAS

77-86-1

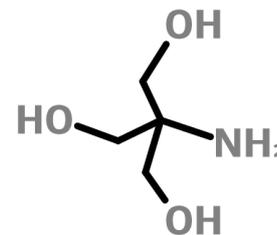
DCB

08971

### CLASSE

Composto amplamente utilizado como substância tampão biológico na faixa de pH 7-9

### ESTRUTURA QUÍMICA



### INDICAÇÃO

Tris Amino é uma amina primária (base orgânica fraca) com carbono  $\alpha$  totalmente substituído. Um composto amplamente utilizado como substância tampão biológica na faixa de pH 7-9. O Tris Amino tornou-se um tampão preferido e é uma amina neutralizadora suave amplamente usada em aplicações de cosméticos e produtos farmacêuticos. O Tris Amino é um produto de alta pureza, globalmente compatível para uso em produtos cosméticos e de cuidados pessoais.

- ✓ Composto levemente alcalino com faixa de tampão entre pH 7 e 9;
- ✓ Agente tampão em parentéricos de grande e pequeno volume;
- ✓ Agente tampão em preparações oculares e soluções para lentes de contato;
- ✓ Combinação com agentes espessantes (por exemplo, carbômero) em géis e cremes tópicos;
- ✓ Neutralizador de ingredientes ácidos em preparações semissólidas;
- ✓ Minimizar a degradação do medicamento ativo em preparações sólidas.

### VANTAGENS

- ✓ Prontamente disponível comercialmente na forma altamente purificada;
- ✓ Quimicamente estável e praticamente não higroscópico;
- ✓ Formação de sistemas aquosos estáveis;
- ✓ Pequeno efeito salino e nenhuma interferência da solução salina isotônica;
- ✓ Risco mínimo de formação de nitrosamina;
- ✓ Baixa toxicidade para as vias parenteral, ocular, tópica e oral;
- ✓ Quimicamente estável durante o ciclo de esterilização a vapor.

**O Tris Amino é uma amina primária, na qual não se degrada em amina secundária e nem em nitrosaminas (cancerígenas). Por isso, seu uso é extremamente seguro em formulações farmacêuticas e cosméticas.**

### PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

- ✓ Aparência física: cristais brancos
- ✓ Propriedades de absorção de umidade: não higroscópico
- ✓ Conteúdo de umidade a 50% RH: <0,5
- ✓ pKa a 20°C: 8,03
- ✓ Solubilidade em H<sub>2</sub>O: Muito solúvel (até 800g/L)
- ✓ Solubilidade em etanol: Ligeiramente solúvel (14,6g/L)

**DIFERENÇAS QUÍMICAS ENTRE TRIS AMINO, NaOH E KOH**

TRIS AMINO	HIDROXIDO DE SÓDIO	HIDROXIDO DE POTASSIO
Fórmula Molecular: C <sub>4</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub>	Fórmula Molecular: NaOH	Fórmula Molecular: KOH
INCI: Trometamina	INCI: Hidróxido de sódio	INCI: Hidróxido de potássio
IUPAC: 2-amino-2- (hidroximetil) - 1,3-propanediol	IUPAC: Hidróxido de sódio	IUPAC: Hidróxido de potássio
PM: 121,14 g/mol	PM: 40,00 g/mol	PM: 56,11 g/mol
CAS: 77-86-1	CAS: 1310-73-2	CAS: 1310-58-3
EINECS: 201-064-4	EINECS: 215-185-5	EINECS: 215-181-3
Sinônimos: TRIS AMINO <sup>TM</sup> , Tris, tromethamine, trometamol, THAM, Tris (hydroxymethyl)-aminomethane, Trizma <sup>TM</sup>	Sinônimos: oxidanida de sódio, soda cáustica, ascarita, cáustica branca, hidrato de sódio	Sinônimos: potássio cáustico, soda cáustica, potássia, hidrato de potássio

TRIS AMINO	NaOH e KOH
Base orgânica fraca	Álcali forte
Amina primária com carbono α totalmente substituído	Composto inorgânico constituído por um cátion metálico, M <sup>+</sup> e um hidróxido ânion, OH <sup>-</sup>
pKa: 8,1	pKa: 15,7
Não corrosivo	Corrosivo
Dissolução endotérmica em água	Dissolução altamente exotérmica em água
Não requer nenhum transporte especial	Requer transporte especial

DESEMPENHO RELATIVO DE PRODUTOS FORMULADOS	TRIS AMINO	NaOH e KOH
<b>Capacidade tampão</b>	Funciona como agente tampão de pH 7-9	Sem capacidade de buffer
<b>Facilidade de ajuste do pH com ácidos fracos comumente usados em formulações</b>	Fácil - Alteração gradual do pH a medida que a dosagem aumenta	Difícil - Mudança rápida de pH próximo ao ponto de equivalência
<b>Tolerância ao sal</b>	Alterações mínimas na viscosidade após longo prazo de armazenamento; Formulação capaz de suportar íons	A viscosidade muda após o armazenamento a longo prazo; Formulação incapaz de suportar íons
<b>Tolerância ao etanol no gel de carbômero</b>	Forma um gel claro e viscoso até 60% p/p de teor de etanol	A matriz de gel se decompõe e forma um líquido quando o teor de etanol exceder 40% p/p
<b>Capacidade de emulsificante (como um sal de ácido esteárico)</b>	Reduz o tamanho das partículas das gotículas de óleo e melhora a estabilidade da emulsão	Não reduz o tamanho das partículas das gotículas de óleo tão eficientemente
<b>Aparência de formulações incorporando ácido esteárico (por exemplo, pasta, creme, loção, emulsão, etc.)</b>	Perolado / brilhante	Sem brilho



<b>Bio-aprimoramento de 1,2-hexanodiol</b>	Melhora a atividade antimicrobiana de 1,2-hexanodiol	Não foi observado impacto sobre a atividade antimicrobiana de 1,2-hexanodiol
<b>Compatibilidade com PBSA em filtros solares</b>	Capaz de solubilizar completamente o PBSA a pH 7	Não é possível solubilizar efetivamente o PBSA a pH inferior a 10
<b>Dispersão de TiO<sub>2</sub> / ZnO em filtros solares</b>	Dispersão melhorada e estável de TiO <sub>2</sub> / ZnO usado na formulação; melhora o tamanho das partículas durante a distribuição	Aglomerção de pigmentos após armazenamento prolongado
<b>Espuma desempenho (formulação de limpeza auto-espumante)</b>	Permite a formulação baseada em ácidos graxos de baixo pH que pode gerar espuma estável e cremosa	Não permite uma formulação comparável a gerar espuma estável e cremosa; requer caros impulsadores especiais de espuma ou formadores de filme para desempenho semelhante; pH final da formulação é muito maior
<b>Limpeza de materiais oleosos da pele (formulação de limpeza auto-espumante)</b>	Remoção eficaz da maquiagem da pele; menos eficaz na remoção da maquiagem da pele	Menos eficaz na remoção da maquiagem da pele
<b>CMC e tensão superficial (como sais ácido esteárico, mirístico e láurico)</b>	Reduz consideravelmente o CMC e a tensão superficial de soluções surfactantes	CMC e tensão superficial do surfactante soluções são muito mais altas

### DIFERENÇAS QUÍMICAS ENTRE TRIS AMINO E TRIETANOLAMINA (TEA)

TRIS AMINO	TRIE TANOLAMINA (TEA)
Fórmula Molecular: C <sub>4</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub>	Fórmula Molecular: C <sub>6</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>
INCI: Trometamina	INCI: Trietanolamina
IUPAC: 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanediol	IUPAC: 2,2',2'' - nitrilotrietanol
PM: 121,14 g/mol	PM: 149,19 g/mol
CAS: 77-86-1	CAS: 102-71-6
EINECS: 201-064-4	EINECS: 203-049-8
Sinônimos: TRIS AMINO™, Tris, tromethamine, trometamol, THAM, Tris (hydroxymethyl)-aminomethane, TRIZMA™	Sinônimos: TEA, Trolamine, 2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]ethan-1-ol, Tris (hydroxyethyl)amine, Trihydroxytriethylamine

TRIS AMINO	TRIE TANOLAMINA (TEA)
Amina primária	Amina terciária
α-carbono totalmente substituído	α-carbono não totalmente substituído
Nenhum α-hidrogênio	6 α-hidrogênio abstraível
Oxidativamente mais estável	Oxidativamente menos estável
Inodoro	Odor suave de amônia



TRIS AMINO	TRJETANOLAMINA (TEA)
Estável e incolor	Amarelo na maior parte do tempo
Não forma nitrosamina estável	Potencial para formar o composto de nitrosamina NDELA
Dosagens baixas necessárias para formulações	Dosagens mais altas são necessárias para formulações
pKa = 8,1	pKa = 7,7
Limpador formaldeído eficaz	Limpador formaldeído ineficaz

DESEMPENHO RELATIVO DE PRODUTOS FORMULADOS	TRIS AMINO	TRJETANOLAMINA (TEA)
<b>Tolerância ao sal</b>	Alterações mínimas de viscosidade no armazenamento; Formulação capaz de suportar a ruptura de íons após armazenamento prolongado	A viscosidade diminui no armazenamento; formulação incapaz de tolerar a interrupção do sal após armazenamento prolongado
<b>Estabilidade de cor</b>	Estável em armazenamento a longo prazo	Pode amarelar com o tempo
<b>Eliminação de odores</b>	Elimina rapidamente odores comuns do corpo como ácido propiônico e 2-nonenal	Incapaz de eliminar odores comuns do corpo como 2-nonenal e baixa reatividade com ácido propiônico
<b>Formulação de espuma (formulação de limpador)</b>	Boa capacidade de formação de espuma e espuma estável com ácido esteárico e trometamina	Menor capacidade de formação de espuma com ácido esteárico e trietanolamina
<b>Aparência do produto (formulação de limpeza)</b>	Aparência brilhante e perolada	Aparência sem brilho
<b>Formulação de espuma (formulação de mousse de limpeza)</b>	Espuma rica e cremosa criada com ácido esteárico, ácido mirístico e trometamina	Incapaz de produzir espuma rica e cremosa com ácido esteárico, ácido mirístico e trietanolamina
<b>Compatibilidade do propulsor</b>	Altamente compatível com o tipo de propulsor	Compatibilidade limitada com propulsor
<b>Dispersão de nano TiO2</b>	Dispersão estável de nano TiO2 em pH menor que 7	Não é possível dispersar estavelmente nano TiO2 em pH menor que 7
<b>Tamanho de partícula</b>	Menor tamanho de partícula no filtro solar formulado a pH 7	Tamanho de partícula maior no filtro solar formulado a pH 7

Tris Amino é listado nas referências:

- ✓ USP 39
- ✓ Formulário Nacional 34
- ✓ BP (Farmacopeia Britânica) 2016
- ✓ EP (Farmacopeia Europeia) 9.0
- ✓ JP (Farmacopeia Japonesa) Codex
- ✓ Farmacopeia Alemã



## **TRIS AMINO**<sup>TM</sup>

REGULADOR DE pH

### DOSES

Recomenda-se fazer uma solução de 20% de Tris Amino.

### FARMACOTÉCNICA

O Tris Amino é vendido como um sólido cristalino e, para obter melhores resultados, deve ser incorporado na fase aquosa ou como solução aquosa na formulação.

**Formulação da solução aquosa:** (Orienta-se que a solução seja feita e utilizada no mesmo dia).

Tris amino 20%  
Água destilada q.s.p.

### MODO DE CONSERVAÇÃO

Conservar em temperatura ambiente de 15 a 30°C, ao abrigo da luz direta e da umidade. Armazenar em recipiente hermeticamente fechado. Manter fora do alcance de crianças e animais domésticos.

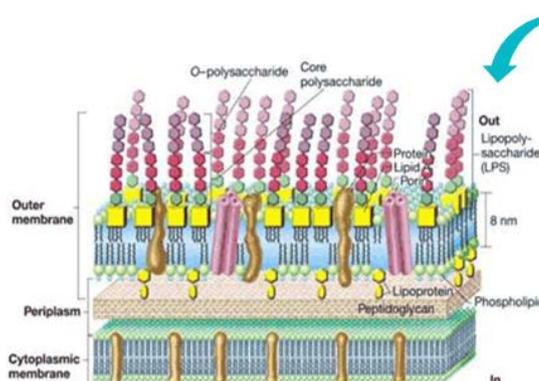
Não recomendado armazenar a solução de Tris Amino por mais de um dia.

### TRIS AMINO-EDTA

Tris Amino pode ser manipulado em conjunto com o EDTA para uso em diversas formulações.

Tris Amino-EDTA atua sobre a parede celular das bactérias aumentando a ação de outros tratamentos tópicos efetuados simultaneamente.

A camada mais externa da célula bacteriana carrega uma rede de cargas negativas, frequentemente estabilizada pela presença de cátions divalentes como  $Mg^{2+}$  e  $Ca^{2+}$ . Isto está associado com a presença de ácidos teicóicos e polissacarídeos da parede de espécies Gram-positiva, e à presença de lipopolissacarídeos (LPS) em Gram-negativas, assim como à própria membrana celular (SINGER; NICOLSON, 1972). Esta é a razão de muitos agentes antimicrobianos serem catiônicos e se ligarem fortemente à membrana. Estes agentes antimicrobianos requerem frequentemente em sua estrutura apenas uma carga fortemente positiva juntamente a uma porção apolar, de maneira a interagirem com a parede celular e se integrarem à membrana citoplasmática (GILBERT; MOORE, 2005). Tal interação é o suficiente para “perturbar” o crescimento bacteriano e em maiores concentrações alterar a fluidez da membrana causando perda de elementos do citoplasma. Por este motivo estes compostos foram denominados por décadas de “detergentes biológicos”.



**EDTA quebra cátions divalentes e libera LPS**

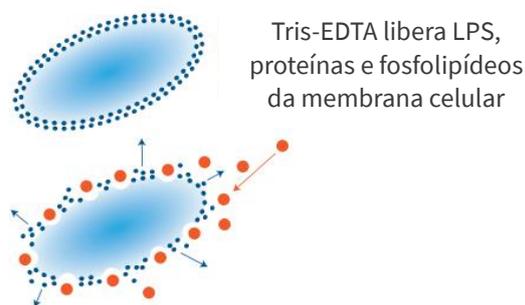


## EDTA

- ✓ Inibe os efeitos de enzimas bacterianas ulcerativas;
- ✓ Altera a estabilidade dos ribossomos dos microrganismos;
- ✓ Bloqueia os chamados mecanismos de efluxo ou bombas de efluxo em *Pseudomonas* que tornam particularmente resistentes a antibióticos e antissépticos.
- ✓ Potencializa a ação de antibióticos aminoglicosídeo e fluoroquinolonas.

## Tris Amino - EDTA

- ✓ Potencializa os efeitos do EDTA nos microrganismos, interfere na síntese de peptidoglicanos bloqueando a utilização de compostos necessários a biossíntese da parede bacteriana.



- ✓ Inibe o crescimento de *Pseudomonas aeruginosa in vitro* e *in vivo*;
- ✓ Melhora a ação de alguns antibióticos contra *Pseudomonas aeruginosa in vitro* e *in vivo*;
- ✓ Reduz a concentração inibitória mínima do enrofloxacino e do ciprofloxacino contra *Pseudomonas aeruginosa* resistente;
- ✓ Aumenta significativamente a eficácia do marbofloxacino e gentamicina contra cepas multirresistentes de *Pseudomonas aeruginosa in vitro*;
- ✓ Otite bacteriana multirresistente;
- ✓ Prevenção da recorrência;
- ✓ Bem tolerado;
- ✓ Não ototóxico;
- ✓ Pré-tratamento (15 a 30 minutos antes).

## FORMULAÇÃO TRIS AMINO-EDTA

### Solução Tris Amino-EDTA (ANDRADE, 2018; FOSSUM, 2019):

EDTA ..... 1,2 g  
Tris Amino ..... 6,05 g  
Água purificada ..... q.s.p. 1000 mL  
Ajustar o pH para 8,0.

### Solução pré-tratamento otológico

Tris Amino-EDTA ..... q.s.p. 30 mL

**Modo de usar:** Aplique o produto no conduto auditivo e massageie externamente a base da orelha durante aproximadamente 1 minuto. Permita que o animal agite a cabeça para expulsar os resíduos. Para limpeza de rotina, pode ser usado 2 a 3 vezes por semana. Como pré-tratamento, deve ser utilizado 15 a 30 minutos antes de cada aplicação da terapia tópica.

**Espécie:** Caninos e felinos.



## Pré-tratamento otológico (antisséptico)

Clorexidina ..... 0,12%

Tris Amino-EDTA ..... q.s.p. 30 mL

**Modo de usar:** Aplique o produto no conduto auditivo e massageie externamente a base da orelha durante aproximadamente 1 minuto. Permita que o animal agite a cabeça para expulsar os resíduos. Para limpeza de rotina, pode ser usado 2 a 3 vezes por semana. Como pré-tratamento, deve ser utilizado 15 a 30 minutos antes de cada aplicação da terapia tópica.

**Espécie:** Caninos e felinos.

## Shampoo para Piodermites

Clorexidina ..... 2%

Miconazol ..... 2%

Nano fitoesfingosina ..... 3%

Tris Amino-EDTA ..... 5%

Xampu base não iônico ..... q.s.p. 200 mL

**Modo de usar:** Aplicar na pelagem molhada, deixar agir por 10 minutos, enxaguar. Repetir 1 a 2 vezes na semana.

**Espécie:** Caninos e felinos.

## Mousse Antisséptico

Clorexidina ..... 2%

Miconazol ..... 2%

Nano fitoesfingosina ..... 3%

Tris Amino-EDTA ..... 5%

Veículo ..... q.s.p. 50 mL

**Modo de usar:** Aplicar na pelagem, massagear até completa absorção, repetir 1 a 2 vezes na semana.

**Espécie:** Caninos e felinos.

## Lenço Umedecido

Clorexidina ..... 2%

D-pantenol ..... 1%

Glicerina ..... 5%

Tris Amino-EDTA ..... 5%

Veículo ..... q.s.p.

**Modo de usar:** Uso local 1 vez ao dia.

**Espécie:** Caninos e felinos.

## REVISÃO DE LITERATURA

### PATERSON, 2017

O objetivo deste estudo foi determinar se a administração intra-aural de soluções aquosas de marbofloxacino, gentamicina, tobramicina e ticarcilina (usada *off-label*) estaria associada a alterações na audição. Cães diagnosticados com otite média (n=37) foram submetidos a testes de respostas evocadas auditivas do tronco encefálico e, em seguida, foram tratados para a doença auricular. Primeiro, o canal auditivo externo e a orelha



média foram lavados com solução salina estéril seguida de Tris-EDTA com 0,15% de clorexidina. Em seguida, uma combinação de antibiótico aquoso misturado com uma solução aquosa de Tris-EDTA foi instilada na orelha média. Exames de acompanhamento foram realizados para cada cão, e o tratamento foi continuado até não haver organismos infecciosos ou infiltrado inflamatório detectados. Os testes de respostas evocadas auditivas do tronco encefálico foram repetidos após a resolução da infecção e descontinuação da terapia. As respostas evocadas auditivas do tronco encefálico em cães tratados com soluções aquosas de marbofloxacino ou gentamicina permaneceram inalteradas ou melhoraram após a terapia da otite média, mas foram prejudicadas em cães tratados com ticarcilina ou tobramicina.

### **HOSSEINI et al., 2012**

Estudo sobre a infecção por *Pseudomonas aeruginosa* nos canais auditivos de cães, associada à otite externa severa. O tratamento tradicional com antibióticos, sozinho ou em combinação com soluções antissépticas tópicas, frequentemente leva ao desenvolvimento de resistência antibiótica. Uma solução antisséptica tópica contendo Tris-EDTA/clorexidina 0.15% foi avaliada em 18 cães diagnosticados com otite externa associada à *Pseudomonas*, com ou sem o uso concomitante de fluoroquinolonas orais, ao longo de oito semanas. Os cães foram avaliados em vários dias ao longo do estudo, considerando sinais clínicos como dor, edema, eritema e estenose do canal auditivo, pontuados de 0 a 4. Swabs e raspados do canal auditivo foram usados para cultura e sensibilidade à fluoroquinolona, exame parasitológico e avaliação citológica. Modelos estatísticos foram aplicados para avaliar o efeito da solução Tris-EDTA/clorexidina e do tratamento com fluoroquinolonas nas variáveis clínicas, citológicas e bacteriológicas. Os resultados indicaram uma diminuição no número de bactérias em forma de bastonete e de granulócitos neutrófilos ao longo do tempo, independentemente do tratamento com fluoroquinolonas. Da mesma forma, todos os sinais clínicos foram afetados positivamente pelo tratamento com Tris-EDTA/clorexidina, independentemente do tratamento com fluoroquinolonas. Resistência à fluoroquinolona foi observada em *P. aeruginosa* tanto em cães tratados quanto não tratados com fluoroquinolonas. O estudo sugere que a solução combinada Tris-EDTA/clorexidina 0.15% é benéfica para resolver a otite externa associada à *Pseudomonas* em cães, independentemente do tratamento com fluoroquinolonas.

### **FARCA; NEBBIA, 1994**

Foram investigados os efeitos sinérgicos *in vitro* das combinações de Tris-EDTA e cinco agentes antimicrobianos (ampicilina, cefalexina, oxitetraciclina, estreptomicina e sulfodimetoxicina) em três bactérias Gram-positivas clinicamente isoladas (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hominis* e *Streptococcus faecium*). Estas bactérias foram isoladas de três casos de otite canina resistente à terapia com antibióticos beta-lactâmicos. A atividade antimicrobiana foi avaliada medindo a concentração inibitória mínima para os antibióticos isoladamente ou em combinação com Tris-EDTA. Tris-EDTA potencializou a atividade da cefalexina contra *S. aureus* e *S. hominis*, da oxitetraciclina contra *S. aureus* e *S. faecium*, e da estreptomicina contra *S. faecium*. Não foram observados efeitos significativos na atividade da oxitetraciclina contra *S. hominis*. As demais combinações apresentaram um leve efeito sinérgico. Como anteriormente demonstrado para bactérias resistentes Gram-negativas, esses dados sugerem que a associação de Tris-EDTA e terapia antibiótica adequada pode ser útil para superar infecções persistentes em tecidos moles em animais domésticos.

### **SPARKS et al, 1994**

Neste estudo, foram testadas combinações de Tris-EDTA e dois antibióticos aminoglicosídeos (amicacina e neomicina) quanto à atividade sinérgica contra microorganismos associados à otite externa em cães, bem como para avaliar a estabilidade das soluções ao longo do tempo. Foi observada atividade sinérgica quando Tris-EDTA mais amicacina e Tris-EDTA mais neomicina foram testados contra *Staphylococcus intermedius*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*, mas não contra *Candida albicans*. Estudos de estabilidade ao longo de três meses indicaram que as soluções de teste eram estáveis à temperatura ambiente e que sua atividade antimicrobiana foi mantida.



## REFERÊNCIAS

ANDRADE, S. F. **Manual de terapêutica veterinária**. 3 ed. São Paulo: Roca, 2018. 912 p.

FARCA, A.M.; NEBBIA, P. Re. G. Potentiation of antibiotic activity by EDTA-tromethamine against three clinically isolated gram-positive resistant bacteria. An *in vitro* investigation. **Vet Res Commun**. 1994. v. 18, n. 1, p.1-6. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/bf01839255>>. Acesso em: 01 dez. 2023.

FOSSUM, T. W. **Small Animal Surgery**. 5ª ed. Philadelphia: Elsevier, 2019. 1568 p.

HOSSEINI, J. et al. Effect of treatment with Tris-EDTA/chlorhexidine topical solution on canine *Pseudomonas aeruginosa* otitis externa with or without concomitant treatment with oral fluoroquinolones. **Slov Vet Res**, v. 49, p. 133-40, 2012. Disponível em: <<https://dlib.si/details/URN:NBN:SI:DOC-AMXOB7E5>>. Acesso em: 01 dez. 2023.

PAPICH, M. G. **Manual Saunders Terapia Veterinária - Pequenos e Grandes Animais**. Tradução: Sílvia M. Spada et. al. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 858 p.

PATERSON, S. Brainstem auditory evoked responses in 37 dogs with otitis media before and after topical therapy. **Journal of Small Animal Practice**, v. 59, n. 1, p. 1-6, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/jsap.12711>>. Acesso em: 01 dez. 2023.

PLUMB, D. C. **Veterinary Drug Handbook**. 7ª ed. Stockholm: Pharma Vet., 2011. 4053 p.

SPARKS, T. A. et al. Antimicrobial effect of combinations of EDTA-Tris and amikacin or neomycin on the microorganisms associated with otitis externa in dogs. **Veterinary Research Communications**, v. 18, p. 241-249, 1994. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/BF01839190>>. Acesso em: 01 dez. 2023.

VIANA, F. A. B. **Guia terapêutico veterinário**. 3ª ed. Lagoa Santa: CEM, 2014. 560 p.