



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
CURSO DE FARMÁCIA

REBECA SALES CARDOSO

Desenvolvimento de Cápsulas Vaginais de Liberação Prolongada de Fluconazol

FORTALEZA

2012

REBECA SALES CARDOSO

Desenvolvimento de Cápsulas Vaginais de Liberação Prolongada de Fluconazol

Monografia submetida à Coordenação do Curso de Graduação em Farmácia, da Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do título de Farmacêutico.

Orientador(a): Profa. Dra. Tamara Gonçalves Araújo

FORTALEZA

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

C266d Cardoso, Rebeca Sales
Desenvolvimento de Cápsulas Vaginais de Liberação Prolongada de Fluconazol / Rebeca Sales
Cardoso. - 2012.
51 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia,
Odontologia e Enfermagem, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2012.
Orientação: Profa. Dra. Tamara Gonçalves Araújo

1. Liberação Prolongada 2. Galactomananas 3. Candidíase 4. Cápsulas Vaginais. I. Título.
CDD 616.951

REBECA SALES CARDOSO

Desenvolvimento de Cápsulas Vaginais de Liberação Prolongada de Fluconazol

Monografia submetida à Coordenação do Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do título de Farmacêutico.

Aprovada em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Tamara Gonçalves Araújo (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará

Farmacêutico Gerardo Ribeiro Macêdo Alves
Universidade de Fortaleza

Ms. Kelly Sivocy Teixeira
Faculdade de Ensino e Cultura do Ceará

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao dono da minha vida, meu Redentor, razão da minha existência e amigo fiel, Jesus Cristo, o Filho do Deus Altíssimo, que me presenteou com o dom da vida, e com esta graduação.

Aos meus pais, Silas e Risoleida, pelo amor incondicional, pelas palavras de sabedoria e carinho, apoio e ajuda financeira de todos esses anos. Não tem palavras que definam tamanha gratidão. Só o nosso Deus conhece as dificuldades enfrentadas.

Ao meu irmão, Saulo Felipe, pelos momentos de muita paciência e compreensão comigo.

Ao meu noivo, Jeferson Colares, pelo incentivo, cuidado, sempre se esforçando a me ajudar e me dando forças para seguir em frente. Pela presença em minha vida, pela grande ajuda nas Xerox nesses cinco anos e meio. Sem você teria sido mais difícil. Muito obrigada meu amor.

À Profa. Tamara, minha orientadora, grande mulher e exemplo de determinação. Agradeço a confiança, os conselhos e os ensinamentos. Sempre muito atenciosa, amiga e disposta a compartilhar seu rico conhecimento e suas experiências. Muito obrigada mesmo. Sou muito grata a você.

A toda a minha família sem qualquer exceção, tias, tios, primos, primas, por acreditar em mim, pelo reconhecimento pessoal e pelo carinho demonstrado. Pela toda forma de ajuda prestada, muito bem recebida, em especial às minhas tias Honorina, Bell e Siria. Aos meus tios Kepler e Paula, eles sabem que também tiveram suas parcelas de contribuição nessa jornada.

À FUNCAP pelo apoio financeiro da bolsa de auxílio.

Às minhas amigas de faculdade, Karoline Francisca, Anielle Torres, Fernanda de Abreu, Kamila Soares, Issis Maria, Giovanna Riello, Mirlayne Olga, Kamilla Natasha, Natacha Teresa, Edilene Gadelha, Érika Diógenes. Aos amigos Adriano Monteiro, Ricardo Braz, Paulo Vitor, Bruno, Fábio e Domingos Sávio.

Ao Gerardo, pela ajuda e pela doação do material utilizado neste trabalho.

Ao pessoal da Farmácia Escola, Luti, Jurandir, Betinho, Eliane e as Dr.^{as}. Adriana e Janete, do laboratório de Controle de Qualidade Físico-Químico.

E a todos que direta e indiretamente contribuíram para tão grande conquista. Muito Obrigada!!!

**Dedico este trabalho aos meus pais Risoleida e Silas,
e à Família Sales, em especial ao meu amado avô
Odivá de Oliveira (*in memorian*).**

**“Que darei ao Senhor por todos os
Seus benefícios feitos a mim?”
“Não a nós, Senhor, não a nós, mas
ao Teu nome dá Glória, por amor da Tua
misericórdia e da Tua fidelidade”
Sl 116.12;115.1.**

RESUMO

Desenvolvimento de Cápsulas Vaginais de Liberação Prolongada de Fluconazol.

Rebeca Sales Cardoso¹ e Tamara Gonçalves Araújo¹.

1. Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil, 2012.

A Candidíase é uma das mais comuns em causas de infecções do trato genital feminino encontrado na prática médica. Quase 75% das mulheres apresentarão pelo menos um episódio de infecção do trato genital inferior. Quando a candidíase é complicada, o tratamento se torna longo e incômodo, causando desistência. No mínimo um esquema vaginal de 7 dias ou múltiplas doses de fluconazol (150 mg a cada 72h, 3 doses). Desenvolveu-se a forma farmacêutica cápsula vaginal de liberação prolongada de Fluconazol, visando à redução do esquema posológico e a acentuada adesão da forma à mucosa vaginal. Nesse estudo, comparou-se uma classe de polímeros chamada Galactomananas, utilizando dois polímeros, a Goma CP, um polímero natural extraído de uma planta nativa, e a Goma Guar, um polímero comercial já utilizado como modulador da liberação do fármaco. Foram preparados cinco lotes de cápsulas contendo apenas Fluconazol e Goma CP nas concentrações de 20, 22,5, 25, 27,5, e 30% p/p de polímero. Outros cinco lotes foram preparados, seguindo a mesma metodologia, contendo Fluconazol e Goma guar. Realizaram-se os testes de uniformidade de conteúdo, peso médio e teor de fluconazol para todos os lotes. O perfil de liberação para o lote GG revelou um aumento na taxa de liberação de Fluconazol com o aumento da concentração de Goma Guar. Em relação ao lote CP visualizou-se uma diminuição na taxa de liberação de Fluconazol com aumento da concentração deste polímero. Após a aplicação dos métodos de quadrados múltiplos, observou-se o melhor coeficiente de correlação R^2 para a concentração de 27,5% p/p de polímero, por essa razão, foi realizado uma produção de cápsulas de Fluconazol e polímero CP por via úmida (lote CPGU), para estudo comparativo com lote CP quanto à velocidade de liberação do fármaco. Concluiu-se que a velocidade de dissolução de fluconazol nas cápsulas vaginais com Goma Guar foi a mais rápida, liberando todo o seu conteúdo ao final de 8 horas, em contrapartida, o lote CPGU apresentou uma liberação mais lenta que o lote CP.

Palavras-chave: Liberação Prolongada, Galactomananas. Candidíase. Cápsulas Vaginais.

RESÚMEN

Desarrollo de Cápsulas Vaginales de Liberación Prolongada de Fluconazol.

Rebeca Sales Cardoso¹ e Tamara Gonçalves Araújo¹.

1. Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil, 2012.

La candidiasis es una de las causas más comunes de infecciones del tracto genital femenino encontradas en la práctica clínica. Casi el 75% de las mujeres presentan al menos un episodio de infección del tracto genital. En general, se necesita un tratamiento vaginal de 7 días o múltiples dosis de fluconazol (150 mg cada 72 horas, o sea, 3 dosis). Si ha desarrollado una formulación de cápsulas vaginales de liberación prolongada con fluconazol, para reducir la posología y aumentar la adherencia de las capsulas a la mucosa vaginal. En ese trabajo, se hizo una comparación con una clase de polímeros llamado galactomananas, utilizando dos polímeros, la Goma de CP, un polímero natural extraído de una goma vegetal nativa y Goma Guar, un polímero comercial ya utilizado como un modulador de la liberación del fármaco. Se produjeron cinco lotes de cápsulas conteniendo el polímero Goma CP y el fármaco en concentraciones de 20, 22,5, 25, 27,5 y 30% w / w de polímero (Lote CP), utilizando la mezcla de polvo. Cinco otros lotes fueron desarrollados siguiendo la misma metodología, pero con la utilización de fluconazol y goma guar (Lote GG). Se hicieron los ensayos de uniformidad de contenido, peso medio y la cuantificación de fluconazol para todos los lotes desarrollados. Los estudios de liberación del fármaco de los lotes con Goma Guar (Lote GG) demostraron un aumento en la velocidad de liberación del fármaco en la medida que se aumentó la concentración de la Goma Guar. Para los lotes conteniendo Goma CP (Lotes CP), la gráfica de la liberación demostró una disminución en la velocidad de liberación del fármaco con el aumento de la concentración de polímero. Después de la aplicación de los métodos de múltiples cuadrados, se observó que el coeficiente de correlación R² tenía mejor ajuste para la concentración de 27,5% w / w de polímero. Basado en esos datos, se hizo el desarrollo de un lote utilizando la Goma CP por la técnica de granulación por vía húmeda (Lote CPGU) con el objetivo de hacer un estudio comparativo con los demás lotes previamente elaborados. Se concluyó que las cápsulas con Goma Guar (Lote GG) obtuvieron una liberación más rápida del fármaco, liberando su contenido total al final de 8 horas de ensayo, sin embargo, el lote CPGU mostró la liberación más lenta del fármaco, cuando comparado con el Lote CP.

Palabras-clave: Liberación Prolongada, Galactomananas. Candidiasis. Cápsulas Vaginales.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - Fórmula molecular do Fluconazol.....	15
FIGURA 2 - Perfis de concentração plasmática do fármaco em função do tempo de formas farmacêuticas de liberação controlada (A) e liberação imediata (B).....	17
FIGURA 3 - Processo de Mucoadesão.....	18
FIGURA 4 - Estrutura Química da Goma Guar.....	19
FIGURA 5 - Estrutura Geral das Galactomananas.....	20
FIGURA 6 - Tabela 1: Composição dos lotes de Goma CP para produção de cápsulas vaginais de liberação prolongada de Fluconazol.....	28
FIGURA 7 - Tabela 2: Composição dos lotes de Goma Guar para produção de cápsulas vaginais de liberação prolongada de Fluconazol.....	29
FIGURA 8 - Tabela 3: Critérios de avaliação da determinação de peso médio em cápsulas vaginais em dose unitária.....	30
FIGURA 9 - Gráfico 1: Curva analítica de FLU em solução tampão pH 3,5 determinada em espectrofotometria.....	33
FIGURA 10 - Tabela 4: Valores médios das Absorvâncias para a construção da curva analítica de FLU em solução tampão.....	33
FIGURA 11 - Tabela 5: Resultados de uniformidade de conteúdo para cápsulas vaginais referentes ao lote CPGU.....	34
FIGURA 12 - Tabela 6: Resultado do peso médio das cápsulas (n = 3) do lote de goma GG.	35
FIGURA 13 - Tabela 7: Resultado do peso médio das cápsulas (n = 3) do lote de goma CP.....	35
FIGURA 14 - Tabela 8: Resultado do peso médio das cápsulas (n = 3) do lote de goma CP produzido por Granulação úmida (lote CPGU).....	36
FIGURA 15 - Tabela 9: Percentual de Fluconazol nas cápsulas vaginais correspondente ao lote CPGU.....	36
FIGURA 16 – Gráfico 2: Taxa de liberação de Fluconazol correspondente ao lote GG nas concentrações de 20, 22,5, 25, 27,5 e 30% em solução tampão pH 3,5.....	37
FIGURA 17 – Gráfico 3: Taxa de liberação de Fluconazol correspondente ao lote CP nas concentrações de 20, 22,5, 25, 27,5 e 30% em solução tampão pH 3,5.....	38
FIGURA 18 – Gráfico 4: Taxa de liberação de Fluconazol comparativa correspondente aos lote GG 27,5%, lote CP 27,5% e ao lote CPGU em solução tampão pH3,5.....	39
FIGURA 19 - Tabela 10: Percentual de liberação de FLU no ensaio de dissolução dos lotes GG, CP e CPGU tampão fosfato pH 3,5.....	40
FIGURA 20 - Fotografia de cápsulas vaginais de liberação prolongada de Fluconazol referente ao lote CPGU, após 8 horas do ensaio de dissolução.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

DDS - Drug Delivery System

DPR - Desvio Padrão Relativo

FDA - Food and Drug Administration

FLU – Fluconazol

GG - Goma Guar

GL - Gay Lussac

GOMA CP – Goma extraída de *Caesalpinia pulcherrima*

LBG - Goma Alfarroba

Lote CP - cápsulas de Fluconazol com Goma CP

Lote GG - cápsulas de Fluconazol com Goma GG

Lote CPGU - cápsulas de Fluconazol com Goma CP produzidas por Granulação Úmida

Q 1 - Quadrante 1

Q 2 - Quadrante 2

Q 3 - Quadrante 3

Q 4 - Quadrante 4

R - coeficiente de correlação

RAZÃO M/G - Razão Manose/Galactose

SLC - Sistemas de Liberação Controlada

SLF - Sistema de Liberação de Fármacos

USP - United States Pharmacopoeia

,

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
1.1 Vulvovaginite: Candidíase.....	13
1.2 Fluconazol – Química e Farmacologia.....	14
1.3 Sistema de Liberação de Fármacos.....	15
1.4 Sistemas Matriciais.....	17
1.5 Sistemas de Liberação Prolongada de base polimérica – Biopolímeros.....	18
1.5.1 Galactomanana- Goma Guar.....	19
1.5.2 Galactomanana- Goma CP.....	20
1.6 Cápsulas Vaginais de Liberação Prolongada.....	21
2 OBJETIVOS.....	24
2.1 Objetivo geral.....	24
2.2 Objetivos específicos.....	24
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	26
3.1 Matérias-Primas.....	26
3.2 Materiais e Acessórios.....	26
3.3 Coleta e Classificação do Material Vegetal.....	27
3.4 Extração de Goma CP – Obtenção do Polissacarídeo.....	27
3.5 Curva Analítica de Fluconazol.....	27
3.6 Desenvolvimento das Cápsulas Vaginais.....	28
3.7 Produção de Cápsulas Vaginais de FLU e Goma CP por Granulação Úmida.....	29
3.8 Avaliação da Qualidade das Cápsulas Vaginais de Liberação Prolongada.....	29
3.8.1 Uniformidade de Conteúdo.....	29
3.8.2 Avaliação do Peso Médio.....	30
3.8.3 Teor de Fluconazol nas Cápsulas Vaginais de FLU e Goma CP.....	31

3.8.4 Perfil de Liberação de Fluconazol.....	31
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	33
4.1 Curva Analítica de Fluconazol.....	33
4.2 Uniformidade de Conteúdo.....	34
4.3 Peso médio.....	34
4.4 Teor de Fármaco nas Cápsulas Vaginais de FLU e Goma CP.....	36
4.5 Perfil de Liberação de Fluconazol.....	36
4.5.1 Análise comparativa do comportamento de cápsulas com Goma CP e cápsulas com Goma Guar.....	39
4.5.2 Análise comparativa do comportamento de cápsulas com Goma CP produzidas pela Técnica de mistura física e pela Técnica de granulação por via úmida.....	40
5 CONCLUSÃO.....	43
6 REFERÊNCIAS.....	45

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 Vulvovaginite: Candidíase

Vulvovaginite é uma inflamação da mucosa genital, que compromete principalmente vulva e vagina. Desenvolve-se em decorrência de infecção por leveduras, as quais podem ser habitantes normais dessas mucosas (FERRAZA et al., 2005), é atualmente um problema relevante na saúde da mulher (ÁLVARES; SVIDZINSKI; CONSOLARO, 2007). O agente causal é a *Candida albicans* em 80 a 92% dos casos, podendo o restante ser devido às espécies não *albicans* (*glabrata*, *tropicalis*, *Krusei*, *parapsilosis* e *Saccharomyces cerevisiae*) (HOLLAND et al., 2003). Durante a vida reprodutiva, 10 a 20% das mulheres podem ser colonizadas com *Candida sp*, assintomáticas, não requerendo tratamento (LINDNER et al., 1978). A *Candida* é classificada como fungo gram positivo, dimorfo, saprófita, com virulência limitada, sendo encontrada na vagina em 20% de mulheres sadias e assintomáticas (SOBEL et al, 1998; SPINILLO et al, 1992).

Como a superfície epitelial vaginal é variavelmente úmida, as manifestações clínicas das afecções vaginais são diversas e ao longo da vida, quase 75% das mulheres apresentarão pelo menos um episódio de infecção do trato genital inferior (PEIXOTO, 2007).

O pH normal da vagina situa-se entre 3,5 e 4,5 em mulheres na menacme, não grávidas e em não lactantes (AROUTCHEVA et al., 2001) . A microbiota vaginal normal é rica em *lactobacillus* produtores de peróxido (bacilos de *Döderlein*), os quais formam ácido láctico a partir do glicogênio, cuja produção e secreção é estimulada pelos estrogênios. Esse mecanismo propicia uma acidez adequada do ambiente vaginal, dificultando a proliferação da maioria dos patógenos. A *Candida* é exceção, pois prolifera em ambiente ácido, portanto, o pH vaginal não se altera na ocorrência desta patologia.

Além do equilíbrio microbiológico da microbiota vaginal, outros fatores contribuem para a defesa vaginal: integridade da mucosa, presença das imunoglobulinas A e G e dos polimorfonucleados e monócitos. Entretanto, existem situações que predispõem ao aparecimento da candidíase (SOBEL, 1990; SWEDBERG et al, 1991; SPINILLO et al, 1992; REED et al, 1993). A gravidez, o uso de anticoncepcionais orais com altas doses de estrogênio e o diabetes propiciam aumento na concentração de glicogênio vaginal com conseqüente acidificação do meio e proliferação da levedura. Da mesma forma, o uso de dispositivos intra-uterinos, doenças da tireóide, obesidade, corticoterapia e drogas

imunossupressoras, parecem aumentar o risco de infecção causada por *Candida* (SPINILLO *et al*, 1992).

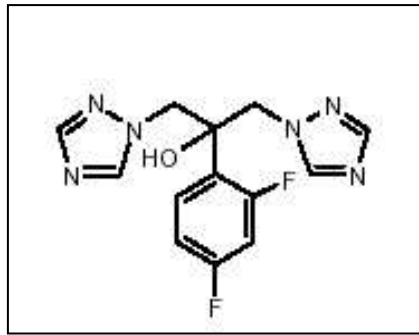
A Candidíase é uma das mais comuns em causas de infecções do trato genital feminino encontrado na prática médica. Acima de 75% das mulheres vão experimentar as vulvovaginites fúngicas em algum momento de suas vidas, e cerca de 40-50% irá experimentar um segundo episódio desta doença (SOBEL *et al*, 1998). As manifestações clínicas mais frequentemente descritas em casos de candidíase vulvovaginal são prurido, desconforto vaginal, hiperemia e leucorréia (FERRER *et al*, 2000).

Quando a candidíase é complicada (doença severa ou recorrente ou devida a outras espécies de cândidas que não *albicans* ou alterações na resposta imunológica do hospedeiro por quaisquer razões), não se deve tratar com dose única ou esquemas curtos, como os casos descritos para as não complicadas. Neste caso, o tratamento se torna longo e incômodo, resultando muitas vezes em desistência e abandono do mesmo. É no mínimo um esquema vaginal de 7 dias requeridos ou múltiplas doses orais de fluconazol (150 mg a cada 72h, 3 doses) (PAPPAS *et al*, 2009). Para aplicação tópica, os agentes locais que podem ser usados são Clotrimazol creme à 1% - 5 g à noite (6 noites), Isoconazol creme – 1 aplicação à noite (7 dias) e Miconazol creme à 2% - 5 g à noite (7 – 14 dias) (VAL, 2001).

1.2 Fluconazol – Química e Farmacologia

Na década de 1990 apareceu o fluconazol (FLU) e itraconazol, membros de uma nova classe de compostos antifúngicos, os tiazóis. O Fluconazol (Fig. 1), a sua fórmula molecular é $C_{13}H_{12}F_2N_6O$, o nome químico é [2 - (2,4-difluorofenil) -1,3-bis (1H-1,2,4-triazol-1-il)-propano-2-ol] e é um inibidor potente e específico da síntese de esteróis de fungos, sendo altamente específica na inibição de enzimas dependentes do citocromo P-450 de fungos (SÁDABA *et al*, 2004; THE MERCK INDEX, 2001; USP, 2005).

Figura 1- Fórmula molecular do Fluconazol.



Fonte: CONSIGLIERI, 2010.

O fluconazol é derivado triazólico resultante da substituição do anel imidazólico por triazólico, o que favoreceu amplo espectro de ação e seletividade para o citocromo P450 da célula fúngica. Exerce atividade sobre várias espécies de fungos causadores de micoses profundas e mucocutâneas, como *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis* e várias espécies de cândida (JANSSEN *et al.*, 1987; KOWALSDY *et al.*, 1990; KOROLKOVAS, 2003).

O fluconazol é uma terapia alternativa, amplamente utilizado no tratamento de infecções fúngicas sistêmica específico, caracterizado por um mais amplo espectro de ação, biodisponibilidade elevada (> 80%), semi-vida prolongada, com um melhor perfil de tolerabilidade (DICCIONARIO, 2003).

Esta droga é administrada na dose de 150mg em dose única, via oral na forma farmacêutica cápsula para tratamento de candidíase vulvovaginal. Apresenta uma solubilidade razoável e fluidez muito pobre, mas uma forma de melhorar a fluidez dessa droga é com a formação de grânulos por processo de granulação úmida, tornando a produção viável. (CONSIGLIERI *et al.*, 2010). Este fármaco é geralmente bem tolerado, mas há relatos de casos graves de hepatotoxicidade (necrose, hepatite, colestase, insuficiência hepática fulminante) incluindo mortes em pacientes recebendo fluconazol via oral, conforme o Boletim Farmacoterapêutico de 2007, justificando uma desvantagem da via de administração oral de Fluconazol.

1.3 Sistemas de Liberação de Fármacos – SLF's

Por definição, Sistema de Liberação de Fármaco (SLF) ou *Drug Delivery System* (DDS) é um sistema de administração desenvolvido para prolongar o tempo de liberação do fármaco no organismo, sustentar sua concentração plasmática e controlar a localização

temporal e espacial das moléculas *in vivo*, por meio da aplicação de princípios biológicos e químicos (SWARBRICK, 2007). Desta forma, alterações cíclicas na concentração são eliminadas e a disponibilidade biológica do fármaco é aumentada. Também, pode ser conseguida redução da toxicidade, supressão de reações adversas e diminuição do número de doses administradas diariamente (AULTON, 2005; ALLEN, 2005).

Atualmente existem variados sistemas de liberação de fármacos, aparecendo expressões para defini-los como liberação retardada (RETARD), repetida, controlada, sustentada, entre outras. Este amplo leque de designações deve-se ao fato de surgirem classificações ligadas tanto a ação farmacológica propriamente dita como ao processo tecnológico de obtenção dos medicamentos (XIAOLING *et al.*, 2006).

Todas as formulações de liberação controlada utilizam uma “barreira” química ou física para proporcionar uma liberação lenta da dose de manutenção. A tecnologia associada à modificação da liberação de fármacos, a partir de preparações farmacêuticas, sofreu um incremento notório na tentativa de maximizar as vantagens inerentes às formas farmacêuticas de liberação controlada. Uma ampla variedade de sistemas, visando condicionar a velocidade e o local de liberação dos fármacos, tem sido objeto de investigação da indústria farmacêutica. Entre estes sistemas estão incluídos lipossomas, micelas, emulsões e sistemas poliméricos, que vêm demonstrando ser bastante promissores para a liberação controlada de fármacos. (LOPES *et al.*, 2005; BRIGGER *et al.*, 2002; WANG, 2006).

A liberação controlada de fármacos tem como objetivo principal o controle temporal e espacial, *in vivo*, da concentração de fármacos para que o benefício clínico da administração destes seja maximizado e os efeitos adversos minimizados. (UCHEGBU *et al.*, 2006). A liberação controlada implica a associação, química ou física, dos fármacos com materiais biocompatíveis em sistemas que, quando administrados *in vivo*, tenham a capacidade de (i) controlar, de forma pré-determinada, a taxa de liberação/entrega do fármaco a partir desse mesmo sistema, e/ou (ii) conduzir o fármaco até ao sítio específico em que este deve actuar. Estes sistemas são designados assim por sistemas de liberação controlada (SLC) de fármacos. Materiais de natureza lipídica, inorgânica e polimérica têm sido utilizados como suportes de SLC. Destes, os materiais poliméricos são, sem dúvida, os mais investigados (COIMBRA, 2010).

A modificação da disponibilidade dos medicamentos pode encontrar justificativa nas vantagens, em que a principal é a minimização de “picos e vales” na corrente sanguínea, resultando deste modo num efeito terapêutico mais constante ou prolongado (Fig. 2).

Figura 2- Perfis de concentração plasmática do fármaco em função do tempo de formas farmacêuticas de liberação controlada (A) e liberação imediata (B).



FONTE: DE AZEVEDO, 2002.

1.4 Sistemas Matriciais

São sistemas nos quais o fármaco encontra-se homogeneamente disperso numa matriz polimérica, dentro de um reservatório ou adsorvido em sua superfície, e na liberação do fármaco estão envolvidos processos físicos e químicos, incluindo penetração de água na matriz, difusão do fármaco pelos poros da matriz, por degradação do polímero ou por uma combinação dos dois mecanismos (REGO *et al*, 2003).

Os sistemas matriciais podem ser monolíticos (comprimidos ou cápsulas) ou particulados (minicomprimidos, grânulos ou pellets, incorporados em comprimidos ou cápsulas). Tais sistemas podem ser preparados a partir de polímeros solúveis em água, polímeros insolúveis erodíveis ou polímeros insolúveis inertes (PEZZINI *et al*, 2007). Nas matrizes, o fármaco encontra-se disperso no polímero e o controle da liberação pode ocorrer por um ou mais dos seguintes mecanismos: difusão, dissolução, hidratação, precipitação, erosão e/ou degradação. Os sistemas matriciais hidrofílicos também são chamados de matrizes solúveis e intumescíveis. Esses sistemas são capazes de sofrer intumescimento e dissolução em meio aquoso. Baseado nessa capacidade de intumescimento ou solubilidade em água é que são desenvolvidos sistemas matriciais bioadesivos (MCCARRON *et al*, 2005).

1.5 Sistemas de liberação controlada de base polimérica – Biopolímeros

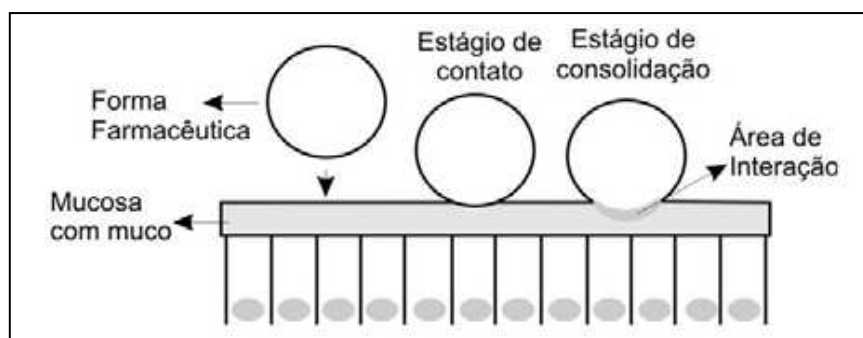
Diversos polímeros com características hidrofílicas aplicados às formas farmacêuticas de liberação controlada podem também ser utilizados na preparação de formas farmacêuticas denominadas bioadesivas (LYRA *et al* , 2007). Bioadesão pode ser definido como o estado em que dois materiais, sendo ao menos um de natureza biológica, são mantidos juntos por prolongados períodos de tempo através forças interfaciais. Quando o local de adesão é o muco ou a uma membrana mucosa, o fenômeno é denominado como mucoadesão (BALOGLU *et al*, 2003).

Certos polímeros são ativados através de hidratação, e se aderem de forma inespecífica a diversas superfícies, onde apresentarão uma adesão mais forte às superfícies inertes secas do que aquelas cobertas com muco. A presença de hidroxilas, carboxilas ou grupamentos amina favorece a adesão do polímero (LYRA *et al*, 2007).

Um dos diferenciais de formas bioadesivas é o incremento do tempo de permeância da formulação no local de ação ou no local de absorção para distribuição sistêmica, o que melhora a absorção do fármaco por modificação dos parâmetros tempo de contato, pH e osmose (RODRIGUEZ *et al*, 2000). O processo de bioadesão inicia-se pela interpenetração das moléculas do polímero nas glicoproteínas do muco, promovendo o primeiro contato, que posteriormente leva a ligações que estabelecem o processo de bioadesão. Estas ligações podem ser do tipo iônica, ligação covalente, pontes de hidrogênio, forças de Van-der- Waals e forças hidrofóbicas (SMART, 2005).

O processo de mucoadesão pode ser descrito basicamente por meio de duas etapas, sendo estas (Fig. 3): Etapa 1 – Estágio de contato: Um contato íntimo (molhado) ocorre entre o material mucoadesivo e a membrana mucosa; Etapa 2 – Estágio de consolidação: as várias interações físico-químicas ocorrem para consolidar a força da junção adesiva, conduzindo à adesão prolongada (VALENTA, 2005).

Figura 3 - Processo de Mucoadesão



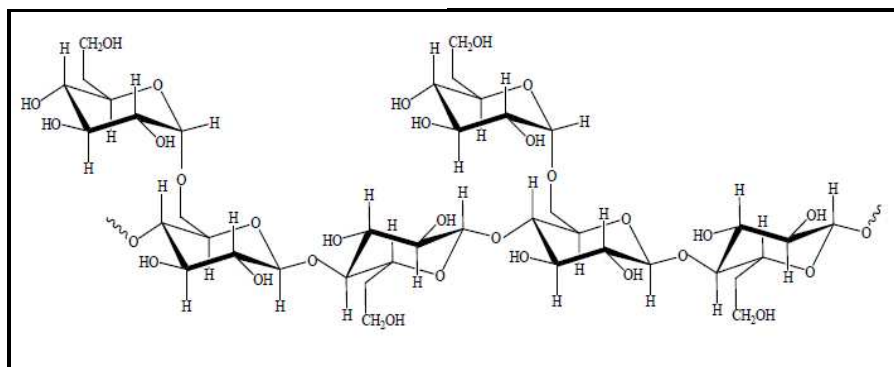
Fonte: LYRA. M. A.M., 2007.

1.5.1 Galactomanana - Goma Guar

A *Ceratonia siliqua*, denominada de goma alfarroba ("carob gum" ou "Iocust bean gum"), LBG, pertence à sub-família *Caesalpinaceae*, e é originária do litoral mediterrâneo. A árvore pode alcançar 9 m de altura, mas leva em média 15 anos para frutificar (ROL, 1973). Ela foi a única fonte de galactomanana até a Segunda Guerra Mundial. Na década de 40, devido à carência de goma alfarroba, a planta guar (*Cyamopsis tetragonolobus*), originária do Paquistão, foi aclimatada nos Estados Unidos. Desde então, a produção de sua goma, Goma Guar (GG), ultrapassa a de alfarroba (GOLDSTEIN *et al*, 1973).

A goma guar é uma galactomanana neutra retirada do endosperma do feijão do tipo guar (*Cyamopsis tetragonolobus*). Formada por uma cadeia principal linear de unidades de D-manopirranose unidas em β (1 $\rightarrow$ 4), a qual se ligam, por ligações α (1 $\rightarrow$ 6) aos resíduos de D-galactopirranose (RICHARDSON *et al.*, 1998; WANG *et al.*, 2000). Contém manose e galactose em uma relação estimada de 1:8 a 2:1, respectivamente (Figura 4). (SAHIN; OZDEMIR, 2004). Ela é comumente utilizada na indústria alimentícia como agente espessante, encontrando também aplicações como excipiente farmacêutico em formas sólidas. A maior limitação da sua aplicação encontra-se na elevada hidrossolubilidade, o que pode desencadear a liberação precoce do fármaco aprisionado no sistema, comprometendo as perspectivas de sítio-especificidade na liberação do princípio ativo (DAMIAN *et al*, 1999).

Figura 4- Estrutura Química da Goma Guar.



Fonte: VENDRUSCOLO, 2007.

A razão Manose/Galactose exerce influência sobre a solubilidade relativa das galactomananas. Em geral, quanto maior o teor em D-galactose, maior a sua solubilidade em água. A razão M/G não é o único fator a influenciar as propriedades funcionais das galactomananas e contribuir para a sua utilização industrial. A massa molar e a distribuição

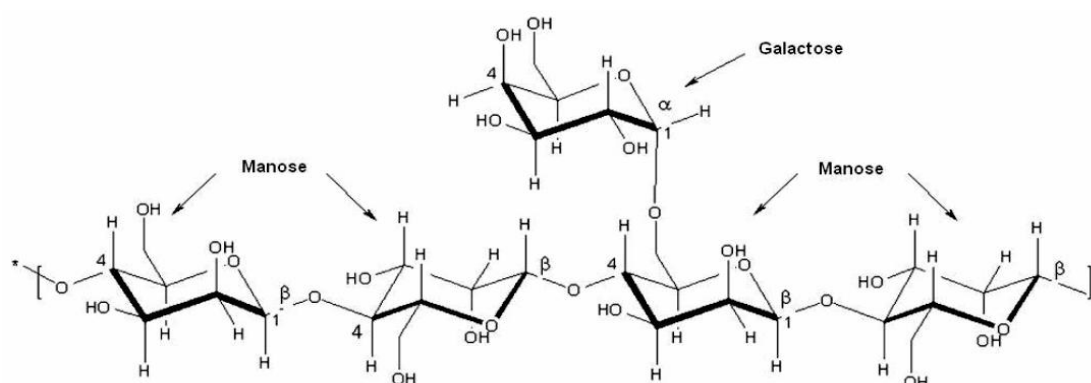
seqüencial dos resíduos galactopiranosila, ao longo da cadeia principal, são também importantes (AZERO *et al*, 1999).

A goma Guar apresenta razão M/G = 1:8 (DAKIA *et al*, 2008). Os autores Khullar *et al*, 1998, observaram que, como todos os polímeros intumescíveis, a goma guar incha, absorvendo água, e a espessura da camada formada varia em função do tempo, produzindo um gráfico linear entre a raiz quadrada do tempo e volume da forma farmacêutica, sugerindo que o mecanismo de liberação da droga é essencialmente através de um processo de difusão.

1.5.2 Galactomanana- Goma CP

Galactomanana é a denominação dada a polissacarídeos neutros, extraídos do endosperma de sementes de certas leguminosas. Esses polímeros se constituem de um esqueleto formado por unidades repetidas de β -D-manose, ligadas entre si por pontes de oxigênio do tipo 1 $\rightarrow$ 4. Unidades α -D-galactose encontram-se ligadas à cadeia principal por ligações de oxigênio do tipo 1 $\rightarrow$ 6. O teor e a distribuição das unidades D-galactose dependem da origem e da espécie de leguminosa, e das técnicas de extração utilizadas para a sua obtenção (AZERO *et al*, 1999). A estrutura básica das galactomananas pode ser representada de acordo com a figura 5.

Figura 5- Estrutura Geral das Galactomananas



FONTE: Adaptado de Secouard, Grisel, Malhiac, 2007.

As galactomananas produzem soluções aquosas de viscosidade elevada, o que as torna comercialmente úteis, principalmente como espessantes de sistemas aquosos (AZERO *et al*, 1999). A galactomanana de sementes de *Caesalpinia pulcherrima*, goma CP, após extração da semente moída e purificação, é obtida com alto rendimento. A razão D-manose/D-galactose, M/G = 3:1, determinada para a goma CP, pode ser considerada um valor intermediário

àqueles citados na literatura para as galactomananas comerciais, LBG e GG. O comportamento da viscosidade em função da concentração e as propriedades viscoelásticas da goma CP seguem o padrão característico, observado para galactomananas comerciais. Portanto em soluções aquosas tem capacidade de intumescimento e formação de camada gelatinosa (hidrogel) que funciona como uma barreira que controla tanto a penetração de água quanto a velocidade de liberação do fármaco (VUEBA, 2006). Conseqüentemente, pode-se afirmar que a goma CP constitui-se em fonte alternativa para as galactomananas existentes no mercado (AZERO *et al*, 1999).

1.6 Cápsulas Vaginais de Liberação Prolongada

Nos últimos anos preparações vaginais bioadesivas foram desenvolvidas como um novo tipo de forma de libertação controlada para o tratamento de ambas as doenças tópicas e sistêmicas (WANG; TANG, 2008). Para os medicamentos que são suscetíveis ao intestino ou ao metabolismo hepático ou que provoquem efeitos colaterais gastrointestinais, a liberação a partir de bioadesivo vaginal pode oferecer um número de vantagens sobre os outras vias de administração. A maior vantagem de tais formas de dosagem é a possibilidade de manter o fármaco na vagina durante períodos de tempo prolongados, incluindo período diurno e noturno, permitindo menor dosagem e freqüências na administração (AHUJA *et al.*, 1997).

A classe médica já defende a via vaginal como uma ótima opção para administração e absorção de medicamentos. Esta via permite a ingestão de dosagens menores pelas pacientes causando uma diminuição dos efeitos colaterais, pois a absorção é feita diretamente para circulação, evitando a passagem pelo fígado e pelo sistema gastrintestinal (AHMED *et al.*, 2002; LIU *et al.*, 2003; DUPUIS *et al.*, 2006). Além disso, através da vagina podem-se administrar drogas por longo período, tornando desnecessárias administrações múltiplas da medicação.

As cápsulas apresentam diversas vantagens, tais como segurança de administração e maior estabilidade química, física e microbiológica, quando comparados com formas farmacêuticas líquidas ou semi-sólidas, maior precisão de dosagem e, ainda, relativa facilidade de produção em larga escala (AULTON, 2005).

Tal evidência nos remete ao desenvolvimento de uma tecnologia farmacêutica de liberação controlada, por uso de polímeros naturais, através da administração vaginal de cápsulas que viabilizem e facilitam o tratamento, bem como a adesão da paciente, uma vez que a utilização de cápsulas vaginais de liberação prolongada obtidos a partir de matrizes hidrofilicas pode contribuir com o aumento da adesão terapêutica, ao propor a redução do esquema posológico para

apenas uma dose, sem redução na quantidade total administrada do fármaco, contribuindo por sua vez com a redução de casos de recidivas, fato que não se tem observado com a utilização de cremes e pomadas vaginais, o que reforça a idéia principal da tecnologia a ser desenvolvida.

Outra vantagem da utilização de cápsulas vaginais obtidas a partir de polímeros formadores de matrizes hidrofílicas é a prolongada permanência no sítio de liberação, devido ao poder de adesão das matrizes hidrofílicas ao epitélio vaginal, circunstância não observada na administração das formas farmacêuticas gel e creme, as quais são removidas mais rapidamente pelas secreções (BOUCKAERT *et al.*, 1995). A vantagem desta permanência prolongada da forma farmacêutica no meio vaginal pode ser observada no potencial de redução da frequência de dosagens sem prejuízo dos resultados terapêuticos (WAIN, 1998; WOOLFSON *et al.*, 2000).

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Desenvolver e caracterizar cápsulas vaginais de liberação prolongada de Fluconazol, utilizando polímeros naturais como modulador da liberação do fármaco.

2.2 Objetivos Específicos

- Desenvolver e caracterizar cápsulas vaginais de liberação prolongada, utilizando um sistema matricial formado por um polímero natural, em concentrações ideais, capazes de controlar a liberação do Fluconazol.
- Avaliar o comportamento de cápsulas elaboradas com diferentes concentrações de Goma Guar por mistura física como agente modulador da liberação do fármaco
- Avaliar o comportamento de cápsulas elaboradas com diferentes concentrações de Goma CP por mistura física como agente modulador da liberação do fármaco
- Avaliar o comportamento de cápsulas elaboradas com diferentes concentrações Goma CP por granulação por via úmida como agente modulador da liberação do fármaco.
- Analisar o perfil de dissolução *in vitro* das cápsulas elaboradas em meio de dissolução compatível com o pH vaginal, e através de uma análise visual, avaliar a velocidade de liberação do fármaco.
- Agregar valor aos polímeros naturais produzidos no país, incentivando a sua maior produção e utilização no campo farmacêutico industrial.
- Delinear uma formulação de liberação prolongada, garantindo a segurança e a efetividade do tratamento, bem como diminuir o custo do medicamento beneficiando a população.

MATERIAIS E MÉTODOS

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Matérias-Primas

- Fluconazol – PROPHORMULA;
- Goma CP – UNIFOR;
- Goma Guar – PROPHORMULA;
- Cápsula colorida nº 0 – VIAFARMA
- Fosfato de potássio monobásico p.a – MERCK;
- Hidróxido de sódio – MERCK;
- Ácido clorídrico p.a – MERCK;

3.2 Equipamentos e acessórios

- Balança analítica – PRECISA- mod. 205 A SCS
- Banho Ultrasônico – UNIQUE;
- Dissolutor – ERWEKA – mod. DT 800;
- Espectrofotômetro de UV/VIS – DU – mod. 640;
- pHmetro – GEHARA – mod. PG 2000;
- Estufa LAB TRADE EB 100

3.3 Coleta e Classificação do Material Vegetal

As sementes de *Caesalpineia pulcherrima* foram coletadas na região metropolitana de Fortaleza-CE. Uma amostra dos espécimes foi depositada no Herbário Prisco Bezerra do Departamento de Biologia, Centro de Ciências, Universidade Federal do Ceará.

3.4 Extração de Goma CP – Obtenção do Polissacarídeo

A Goma CP utilizada neste trabalho foi obtida do endosperma de sementes quiescentes de *Caesalpineia pulcherrima* que foram submetidas à fervura em etanol, sob refluxo, por um período de 20 minutos e, depois de resfriadas foram deixadas intumescer por 12 h a 25 °C. Os endospermas obtidos das sementes de *Caesalpinia pulcherrima* foram homogeneizados em água destilada (em liquidificador) até obtenção de uma solução viscosa. O material foi peneirado (40 mesh) e a solução homogênea precipitada com álcool etílico 96° GL na relação de solução/álcool (1/2, v/v) e, ao resíduo, acrescida água destilada para uma nova extração. O processo de purificação foi realizado decantando a galactomanana e o precipitado foi liofilizado e mantido em lugar seco até a sua utilização, conforme metodologia proposta por Cerqueira, 2009.

3.5 Curva Analítica de Fluconazol

Foi preparada uma solução tampão de pH 3,5, valor semelhante ao pH do meio vaginal, dissolvendo-se 1,38g de fosfato de sódio monobásico em 800 mL de água, diluindo para 1000mL e ajustando o pH com ácido fosfórico PA para pH 3,5, conforme Farmacopéia Brasileira, 5ª edição. Para construção da curva de calibração de FLU, foi preparada inicialmente uma solução mãe, pesando-se 150mg de FLU, transferindo para um balão volumétrico de 100mL e completando-se o volume com solução tampão pH 3,5, resultando numa solução de concentração 1500µg/mL. Desta solução foram feitas 5 diluições, retirando alíquotas para preparação de soluções nas faixas de 25, 50, 80, 100 e 120% de fármaco em solução. Essa faixa de concentração escolhida foi de acordo com a concentração teórica de FLU em cada cápsula (150mg) dissolvida no meio de dissolução que foi de 900mL, o que resulta numa concentração de 166,7µg/mL. Posteriormente, homogeneizou-se em banho ultrassônico por 15 minutos a uma temperatura de 60°C. As absorvâncias foram obtidas

realizando leitura das soluções em espectrofotômetro na região do Ultravioleta a um comprimento de onda de 261nm.

3.6 Desenvolvimento das Cápsulas Vaginais

Foram preparados diferentes lotes de cápsulas contendo apenas fármaco e polímero. Cápsulas, contendo Goma CP e fármaco, foram elaboradas para obtenção de cinco lotes com 20, 22,5, 25, 27,5, e 30% p/p de polímero em relação à concentração de Fluconazol que foi de 150mg. Procedeu-se da mesma forma com os lotes de Goma Guar, totalizando 10 lotes, como observado nas tabelas 1 e 2.

Fármaco e polímero foram individualmente pesados e transferidos para um recipiente fechado para execução de simples mistura dos pós, durante 5 minutos de agitação mecânica, padronizado para os dez lotes obtidos.

Figura 6 - **Tabela 1:** Composição dos lotes de Goma CP para produção de cápsulas vaginais de liberação prolongada de Fluconazol.

	FLU	Goma CP		Total (mg)
	Concentração (mg)	Concentração (mg)	Porcentagem (%)	
Lote CP 1	150	30	20	180
Lote CP 2	150	33,75	22,5	183,75
Lote CP 3	150	37,5	25	187,5
Lote CP 4	150	41,25	27,5	191,25
Lote CP 5	150	45	30	195

Fonte: AUTOR, 2012.

Figura 7 - **Tabela 2:** Composição dos lotes de Goma Guar para produção de cápsulas vaginais de liberação prolongada de Fluconazol.

	FLU	Goma Guar		Total (mg)
	Concentração (mg)	Concentração (mg)	Porcentagem (%)	
Lote GG 1	150	30	20	180
Lote GG 2	150	33,75	22,5	183,75
Lote GG 3	150	37,5	25	187,5
Lote GG 4	150	41,25	27,5	191,25
Lote GG 5	150	45	30	195

Fonte: AUTOR, 2012.

3.7 Produção de Cápsulas Vaginais de Fluconazol e Goma CP por Granulação Úmida

Foram preparadas cápsulas de Fluconazol em concentração de 27,5% de polímero, correspondente ao lote CPGU, pesando-se individualmente 150mg de FLU e 41,25mg de Goma CP e transferiu-se para um saco plástico para mistura simples dos pós por 5min. Em seguida procedeu-se a uma granulação úmida dessa mistura, adicionando como líquido de granulação, etanol 70% até obtenção do ponto de granulação. Formaram-se os grânulos passando-se a massa úmida em uma peneira de 3mm. O granulado foi transferido para estufa até secagem total da massa. O granulado seco foi triturado em gral e pistilo e calibrado seu tamanho de partícula em tamis de 125µm. Em seguida o material foi encapsulado.

3.8 Avaliação da Qualidade das Cápsulas Vaginais de Liberação Prolongada

3.8.1 Uniformidade de Conteúdo

No ensaio de Uniformidade de Conteúdo foram coletadas amostras equivalentes ao peso do conteúdo de uma cápsula, para formulação desenvolvida referentes ao lote de Goma CP produzido por granulação úmida. O pó da mistura foi distribuído uniformemente sobre uma superfície lisa e plana, formando um quadrado, no qual foram coletadas 5 amostras referentes aos quadrantes 1, 2, 3, 4 e como também ao centro desse quadrado. Foi tomado como referência para este ensaio o método de Morsch, 2011. Para o cálculo da quantidade de fármaco em cada alíquota coletada, as amostras foram dispersas em

40 mL de solução tampão pH 3,5 e levadas para banho ultrassônico por um tempo de 15 minutos, a uma temperatura de 60°C. Depois foram filtradas em papel de filtro e transferidas para balão volumétrico de 100 mL, e completado o volume. Em seguida, as amostras foram lidas e as leituras das absorvâncias foram realizadas no espectrofotômetro em comprimento de onda 261 nm. Foram realizadas três leituras de cada amostra. O cálculo da quantidade de FLU em cada ponto de coleta foi realizado de acordo com as equações 1 e 2 (AOAC, 2002).

$$CA = \frac{AA \times CP}{AP} \quad \text{Equação 1}$$

$$\% CA = \frac{CA \times 100}{CT} \quad \text{Equação 2}$$

3.8.2 Peso Médio

Este ensaio foi realizado para os lotes CP, GG e CPGU para as concentrações de 27,5% de polímero, sendo conduzido de acordo com a metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira 5ª edição, em que foram pesadas, individualmente, 20 unidades, removido o conteúdo de cada uma e pesada novamente. Foi determinado o peso do conteúdo de cada cápsula pela diferença de peso entre a cápsula cheia e a vazia. Com os valores obtidos, foi determinado o peso médio do conteúdo. Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados na Tabela 3, em relação ao peso médio do conteúdo, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

Figura 8 – **Tabela 3:** Critérios de avaliação da determinação de peso médio em cápsulas vaginais em dose unitária.

<i>Formas farmacêuticas em dose unitária</i>	<i>Peso médio</i>	<i>Limites de variação</i>
Cápsulas vaginais	menos que 300 mg	± 10,0%
	300 mg ou mais	± 7,5%

Fonte: FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010.

3.8.3 Teor de Fluconazol nas Cápsulas Vaginais de FLU e Goma CP

A determinação do teor de Fluconazol nas cápsulas vaginais foi feita com o lote de Goma CP produzido por Granulação Úmida (CPGU) a partir da metodologia validada proposta por Coelho *et al*, 2004. Pesaram-se 20 cápsulas em que o pó foi misturado e homogeneizado. Pesaram-se exatamente o equivalente a 200,0mg de Fluconazol, que foram transferidos para balão volumétrico de 200 mL, completando-se o volume do balão com solução tampão pH 3,5. Homogeneizou-se em banho ultrasônico por 10 minutos e filtrou-se em papel de filtro quantitativo, desprezando-se os primeiros 10 mL. Retirou-se alíquota de 5 mL do filtrado, transferindo-se para balão volumétrico de 25 mL e completando-se o volume do balão com solução tampão pH 3,5. A solução final contém 200,0 mg/mL de Fluconazol. Foram efetuadas as leituras das absorvâncias das soluções a 261 nm. O teor de Fluconazol nas cápsulas foi calculado através dos valores das absorvâncias obtidas em relação à curva de calibração.

3.8.4 Perfil de Liberação de Fluconazol

Foram analisadas três cápsulas por cada lote, tanto para os lotes de Goma Guar, como para os lotes de Goma CP obtidos por mistura simples e por granulação úmida. Em um tempo de 8 horas de ensaio, foram coletadas amostras de 5mL para os tempos 15, 30, 60, 120, 180, 240, 360 e 480 minutos das três cubas contendo cada uma 900mL de solução tampão fosfato pH 3,5 (fluido vaginal). O aparato utilizado foi o de número 1 (cesta), com velocidade de rotação de 100rpm e temperatura de ensaio de $35 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, conforme Teste 8 (USP, 2007). Cada alíquota foi lida em espectrofotômetro em um comprimento de onda de 261nm. A partir dos resultados obtidos construíram-se as curvas “Taxa de FLU dissolvida (%) x Tempo (min)”, utilizadas na análise do Perfil de liberação do fármaco.

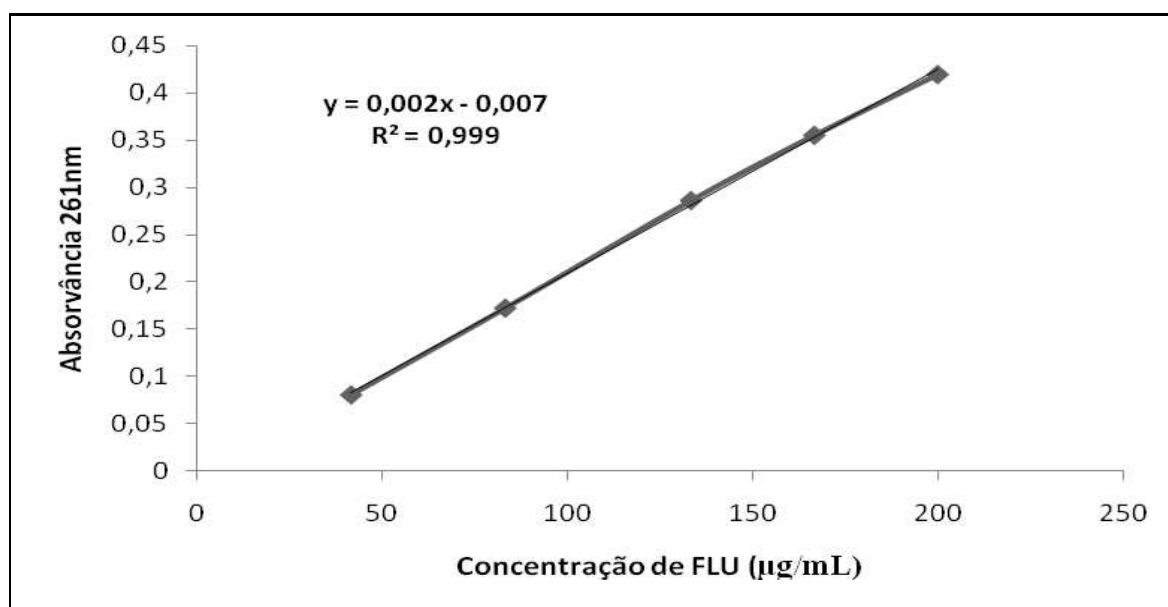
RESULTADOS E DISCUSSÃO

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Curva Analítica de Fluconazol

A curva analítica de FLU nas concentrações de 25, 50, 80, 100 e 120% de fármaco em solução tampão pH 3,5 (fluido vaginal) utilizado no ensaio de dissolução, está representada no Gráfico 1. A Tabela 4 mostra os valores das absorvâncias para a construção da curva analítica de FLU em solução tampão pH 3,5, bem como a concentração de fármaco ($\mu\text{g/mL}$) em cada solução.

Figura 9 – **Gráfico 1:** Curva analítica de FLU em solução tampão pH 3,5 determinada em espectrofotometria



Fonte: AUTOR, 2012.

Figura 10 - **Tabela 4:** Valores médios das Absorvâncias para a construção da curva analítica de FLU em solução tampão.

Porcentagem (%)	Concentração ($\mu\text{g/mL}$)	Absorvância Média
25	41,7	0,0803
50	83,3	0,1722
80	133,4	0,2861
100	166,7	0,3552
120	200	0,4195

Fonte: AUTOR, 2012.

A curva de calibração (Gráfico 1) levou a uma equação igual a $y = 0,002x - 0,007$, onde o coeficiente de correlação (R) foi de **0,999**, o que está de acordo com a Resolução RE da ANVISA de nº 899 de 2003.

4.2 Uniformidade de Conteúdo

A análise referente aos resultados percentuais da Uniformidade do conteúdo da mistura para a preparação das cápsulas vaginais referentes ao lote CPGU, está destacada na Tabela 5.

Figura 11 -**Tabela 5**: Resultados de uniformidade de conteúdo para cápsulas vaginais referentes ao lote CPGU.

Ponto de Coleta	Absorvância Média	Concentração (mg)	Percentual (%)	DPR (%)
Q 1	0,3573	0,1722	103,3	2,4
Q 2	0,3536	0,1661	99,6	3,5
Q 3	0,3513	0,1648	98,9	3,2
Q 4	0,3593	0,1684	101,8	3,5
Centro	0,3613	0,1684	101,0	3,3

Fonte: AUTOR, 2012.

Os resultados correspondem aos valores percentuais individuais de Fluconazol encontrados em cada ponto de coleta (Tabela 5) apresentando-se de acordo com os critérios definidos pelo FDA (2003) para avaliação de processos de mistura de pós, no que diz respeito aos limites de variação, ou seja, cada valor não ultrapassou o limite de $\pm 10\%$ de sua média absoluta e o limite do desvio padrão relativo de 5%. Pode-se observar que os valores nos pontos de coleta foram muito próximos entre si, demonstrando boa uniformidade na mistura. Portanto o lote avaliado se apresenta em conformidade com os parâmetros farmacopéicos no que diz respeito à uniformidade do conteúdo.

4.3 Peso médio

As Tabelas 6, 7 e 8 mostram a variação dos valores teóricos dos pesos das cápsulas cheias, do peso médio encontrado e do conteúdo de cada cápsula para os lotes GG, CP e CPGU. Observa-se que os lotes estão em conformidade com a especificação farmacopéica,

em relação ao limite de aceitação de variação do peso médio de cápsulas vaginais. Para o peso médio do conteúdo dos lotes, o limite de aceitação é de $\pm 10\%$ (até 300mg). O peso médio do conteúdo das cápsulas dos 3 lotes encontrado foi próximo ao valor teórico de 191,45mg. Portanto, praticamente não houve alteração na quantidade de Fluconazol (150mg) nas cápsulas produzidas.

Figura 12 - **Tabela 6:** Resultado do peso médio das cápsulas do lote de goma GG.

	Peso Teórico (mg)	Peso Médio (mg)	Conteúdo (mg)	DPR (%)
Lote GG 1	180	283,2	182,4	2,5
Lote GG 2	183,75	289,53	183,55	2,2
Lote GG 3	187,5	306,33	189,59	1,7
Lote GG 4	191,25	307,30	191,27	1,5
Lote GG 5	195	310,26	195,34	1,9

Fonte: AUTOR, 2012.

Figura 13 - **Tabela 7:** Resultado do peso médio das cápsulas do lote de goma CP.

	Peso Teórico (mg)	Peso Médio (mg)	Conteúdo (mg)	DPR (%)
Lote CP 1	180	296,9	181,7	1.8
Lote CP 2	183,75	301,05	182,55	1.3
Lote CP 3	187,5	305,35	188,08	2.5
Lote CP 4	191,25	307,15	190,9	1.9
Lote CP 5	195	311,89	194,68	2.1

Fonte: AUTOR, 2012.

Figura 14 - **Tabela 8:** Resultado do peso médio das cápsulas do lote de goma CP produzido por granulação úmida (lote CPGU).

	Peso Teórico (mg)	Peso Médio (mg)	Conteúdo (mg)	DPR (%)
Lote CPGU	191,25	309,27	192,89	1,9

Fonte: AUTOR, 2012.

4.4 Teor de Fluconazol nas Cápsulas Vaginais de FLU e Goma CP

A Tabela 9 mostra o valor da absorvância média das leituras realizadas em triplicata da solução obtida pela metodologia descrita no item 3.8.3, bem como a concentração (mg) e o percentual de FLU encontrado nas cápsulas vaginais correspondentes ao lote CPGU.

Figura 15 -**Tabela 9:** Percentual de Fluconazol nas cápsulas vaginais correspondente ao lote CPGU.

	Absorvância média	Concentração (mg)	Teor de FLU (%)
Lote CPGU	0,4689	198,01	99,07%

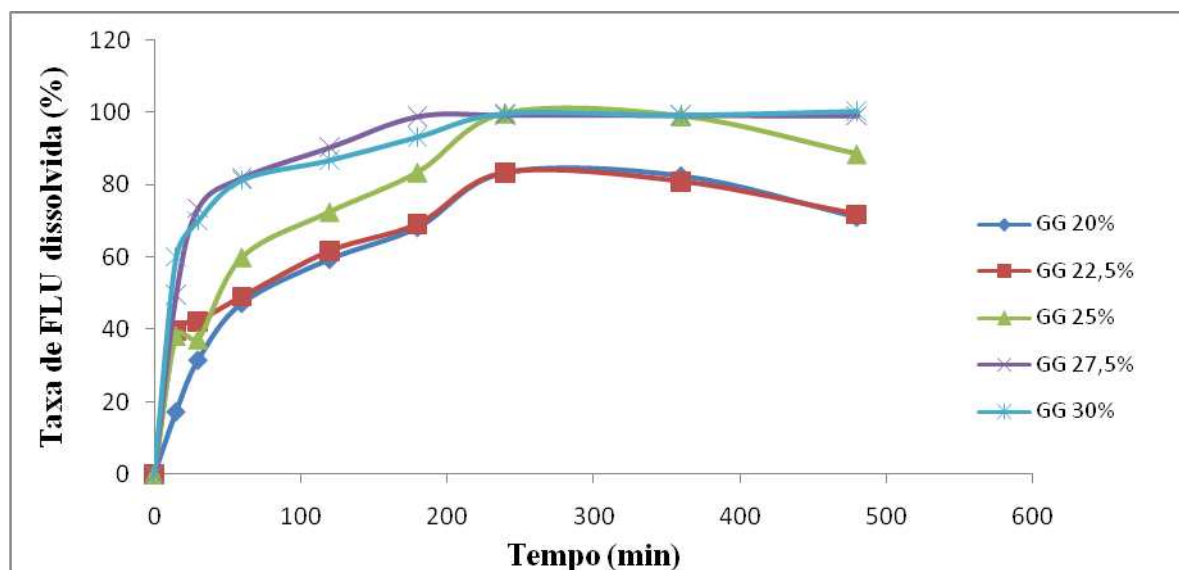
Fonte: AUTOR, 2012.

De acordo com os valores obtidos, o teor percentual de Fluconazol no lote produzido por granulação úmida que foi de 99,07%, está de acordo com o limite especificado de 90-110% para cápsulas de liberação prolongada (USP, 2007).

4.5 Perfil de Liberação de Fluconazol

De acordo com o Gráfico 2, pode-se visualizar que ocorre um aumento na taxa de liberação de Fluconazol com o aumento da concentração de Goma Guar. O maior valor na velocidade de liberação pode ser encontrado para o lote GG 30%. Isto se dá pela elevada solubilidade deste polímero em água, resultando num comportamento hidrofílico que à medida que ocorre a penetração do solvente (tampão fosfato pH 3,5), processa-se a hidratação da matriz. Quando o solvente penetra, ocorre uma solubilização do fármaco na matriz, produzindo intumescimento do sistema matricial e formando um gel hidratado pelo qual o fármaco terá que ultrapassar (FREITAS, 2004).

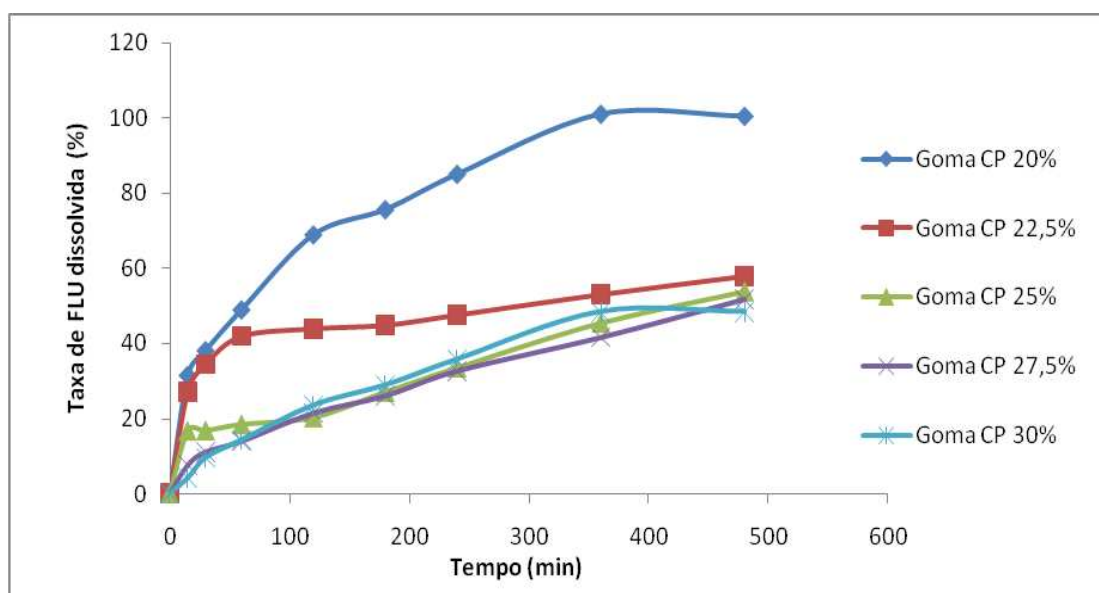
Figura 16 – **Gráfico 2:** Taxa de liberação de fluconazol correspondente ao lote GG nas concentrações de 20, 22,5, 25, 27,5 e 30% em solução tampão pH 3,5.



Fonte: AUTOR, 2012.

Os resultados obtidos no teste de dissolução das cápsulas referentes ao lote CP encontram-se no Gráfico 3. Após uma análise visual, observa-se que à medida que a concentração deste polímero vai aumentando, a taxa de liberação de Fluconazol vai diminuindo, diferentemente do comportamento observado pelo polímero Goma Guar. Portanto, em 480 minutos de ensaio, o menor perfil de liberação do fármaco visualiza-se na curva do lote Goma CP 30%, evidenciando que ocorre uma diminuição na velocidade de liberação do Fluconazol com o aumento na concentração do polímero. Isto ocorre porque o grau de intumescimento deste polissacarídeo diminui com o aumento da sua concentração, dificultando a penetração do solvente (solução tampão) através das cadeias de Manose/Galactose, exercendo uma barreira de controle sobre a passagem do fármaco da matriz para o meio de dissolução.

Figura 17 – **Gráfico 3:** Taxa de liberação de fluconazol correspondente ao lote CP nas concentrações de 20, 22,5, 25, 27,5 e 30% em solução tampão pH 3,5.

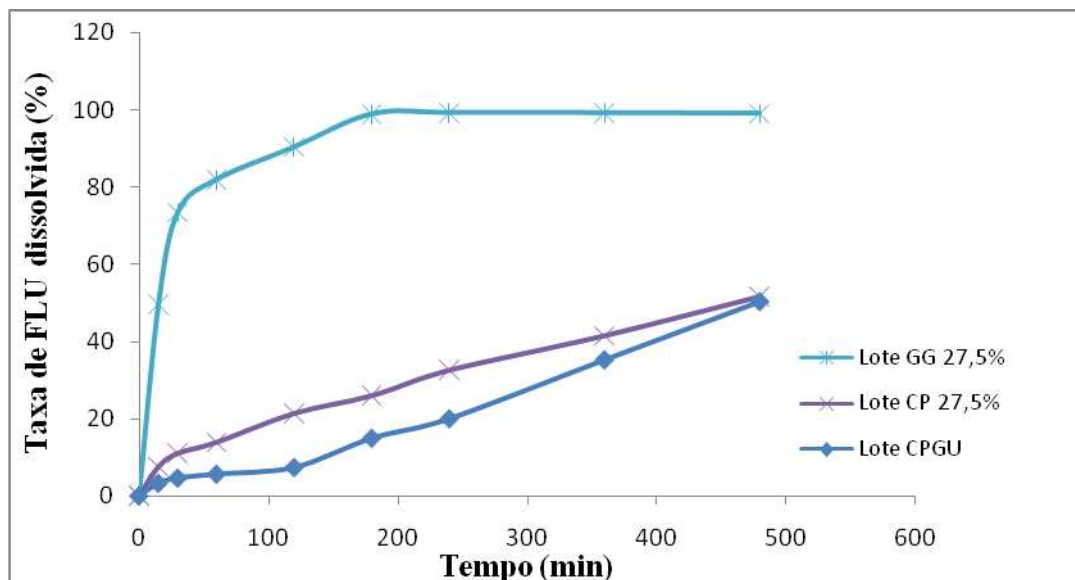


Fonte: AUTOR, 2012.

Após o ajuste das curvas de liberação dos lotes Goma CP, pelo método dos mínimos quadrados, observou que o coeficiente de correlação, sofreu um melhor ajuste para o lote Goma CP com a concentração de 27,5 % p/p de polímero. Por essa razão, esse lote foi selecionado para a produção de cápsulas, utilizando uma técnica diferente, a granulação por via úmida.

4.5.1. Análise comparativa do comportamento de cápsulas com Goma CP e cápsulas com Goma Guar

Figura 18 – **Gráfico 4:** Taxa de liberação de fluconazol comparativa correspondente aos lote GG 27,5%, lote CP 27,5% e ao lote CPGU em solução tampão pH 3,5.



Fonte: AUTOR, 2012.

Segundo o Gráfico 4, observa-se uma diferença na taxa de liberação de Fluconazol nos três lotes estudados. Em relação aos lotes GG e CP, houve um comportamento contrário destes polímeros naturais. Numa mesma concentração de polímero (27,5% p/p) e em um mesmo tempo de ensaio (180min), o lote GG liberou 98% do fármaco enquanto o lote CP liberou somente 26% de fluconazol, como também visualizado na Tabela 10. Isto se explica pela diferença estrutural de galactose e manose existente na composição química destes polissacarídeos, resultando na diferença na Razão M/G. O valor da Razão M/G da Goma Guar é 1:8 e o valor para a Goma CP é 3:1, portanto a Goma Guar apresenta maior conteúdo de galactose, e de acordo com a literatura quanto maior o teor em D-galactose, maior a sua solubilidade em água, justificando sua maior taxa de liberação do fármaco em tempo de ensaio e concentração iguais nas cápsulas vaginais (AZERO, 1999).

Este comportamento se dá também pela porosidade da goma guar já que, quanto maior a porosidade do material, maior será a entrada de solvente na matriz e, conseqüentemente, o fármaco se dissolve e se difunde para o exterior, ocorrendo a liberação do mesmo (COLLETT; MORETON, 2005; RATHBONE; HADGRAFT; ROBERTS, 2003).

Figura 19 - **Tabela 10:** Percentual de liberação de FLU no ensaio de dissolução dos lotes GG, CP e CPGU tampão fosfato pH 3,5.

Taxa de liberação do fármaco (%)								
	15min	30min	60min	120min	180min	240min	360min	480min
Lote GG	49,5	73,4	81,9	90,3	98,8	99,2	99,1	99,5
Lote CP	7,5	11,0	13,9	21,4	26,0	32,6	41,6	51,7
Lote CPGU	3,3	4,6	5,6	7,3	14,9	19,9	35,2	50,2

Fonte: AUTOR, 2012.

4.5.2. Análise comparativa do comportamento de cápsulas com Goma CP produzidas pela Técnica de mistura simples e pela Técnica de granulação por via úmida.

Ainda observando o Gráfico 4, visualiza-se uma liberação mais lenta para o lote CPGU em relação ao lote CP. Em 180 minutos de ensaio, o lote CPGU liberou 14,9% de Fluconazol contra 26% do lote CP, e em 480 minutos (8h) o lote de Goma CP produzido por granulação úmida formou durante o ensaio de dissolução uma matriz íntegra, gelificada, intumescida e lenta, como apresentado na Figura 20.

Figura 20 - Fotografia de cápsulas vaginais de liberação prolongada de Fluconazol referente ao lote CPGU, após 8 horas do ensaio de dissolução.



Fonte: AUTOR, 2012.

O exposto acima se explica pela diferença na metodologia de produção das cápsulas vaginais. O lote CP foi produzido por simples mistura dos pós, resultando em fracas interações eletrostáticas entre fármaco e polímero. O lote CPGU foi produzido por processo de granulação úmida que com o umedecimento da massa e durante o processo de mistura da massa, são originadas forças interparticulares entre o fármaco e o polímero, consolidando e aumentando a coesividade da mistura, fato que justifica a redução da taxa de liberação de Fluconazol (CURY, 2008). Neste mesmo lote, ocorre formação de conjugados poliméricos que são sistemas obtidos pela polimerização direta do polímero e o fármaco, que é liberado após quebra hidrolítica ou enzimática do agregado (VILLANOVA *et al*, 2009). Fenômeno proporcionado com a adição do líquido de granulação (etanol 70%).

CONCLUSÃO

5 CONCLUSÃO

O comportamento da goma guar e da goma CP foram avaliados neste trabalho, sendo a concentração destes polímeros nas cápsulas vaginais determinantes nas velocidades de hidratação das matrizes hidrofílicas, particularmente influenciada pela presença de grupos ligantes na estrutura química. Em relação às cápsulas contendo goma guar, foi evidenciada uma influência diretamente proporcional em que o aumento de sua concentração nas formulações favoreceu a velocidade e intensidade de hidratação dos sistemas matriciais, o que resultou numa liberação quase de 100 % de fluconazol em 8 horas.

De uma maneira geral, as cápsulas vaginais contendo Goma CP apresentaram uma liberação mais prolongada de Fluconazol. À medida que a concentração deste polímero aumentava, a liberação de Fluconazol reduzia e em 8 horas de ensaio, apenas 50% de fármaco foi quantificada em solução. Isso prova que a goma CP pode ser trabalhada como moduladora da liberação de fármacos, retardando a sua velocidade.

O perfil de liberação de cápsulas contendo Goma CP produzidas por mistura simples (lote CP) se comportou muito próximo e semelhante ao perfil observado para cápsulas contendo o mesmo polímero produzido por granulação úmida (lote CPGU). Apesar desta última apresentar uma liberação mais lenta, deve ser avaliado o custo-benefício para selecionar a melhor técnica a ser empregada na produção das cápsulas, visto que, a técnica de granulação por via úmida implica no gasto de maior tempo de processo, bem como a utilização de um maior número de equipamentos.

Pode-se concluir que os ensaios de dissolução *in vitro* realizados neste trabalho constituem importante meio de caracterização da qualidade desta forma farmacêutica de aplicação vaginal, o que possibilita o controle da qualidade farmacêutica e o estabelecimento de correlações com os dados que poderão ser obtidos *in vivo*, posteriormente.

Esse estudo revela a possibilidade do emprego da Goma CP como agente modulador da liberação, agregando valor comercial à biodiversidade nacional, com larga perspectiva de sua aplicação na indústria farmacêutica.

REFERÊNCIAS

6 REFERÊNCIAS

- AHMED, A.; BONNER, C.; DESAI, T. A. Bioadhesive microdevices with multiple reservoirs: a new platform for oral drug delivery. **J. Control. Release**, Amsterdam, v.81, n.3, p.291-306, 2002.
- AHUJA, A., KHAR, R.K., ALI, J., Mucoadhesive drug delivery systems. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 23, 489–515, 1997.
- ALLEN, L. V.; POPOVICH, N. G. & ANSEL, H. C. - “Ansel’s pharmaceutical dosage forms”, **Lippincot Williams & Wilkins**, Philadelphia, 2005.
- ÁLVARES, C.A.; SVIDZINSKI, T.I.E.; CONSOLARO, M.E.L., Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras, **J. Br. Patol. Med. Lab.**, 43(5), 319-327, 2007.
- AROUTCHEVA, A. *et al.* Defense factors of vaginal lactobacilli, **Am J Obstet Gynecol**; Saint Louis, v.185, n.2: p.375-9, 2001.
- ASSOCIATION OF OFFICIAL ANALYTICAL CHEMISTS. AOAC Official methods of analysis: Appendix D: **guidelines for collaborative study procedures to validate Characteristics of a method of analysis**. Washington, 2002.
- AULTON, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas. São Paulo: **Artmed**. 2005. 667p.
- AZERO, E. G.; ANDRADE, C. T., Extração e Caracterização da Galactomanana de Sementes de *Caesalpinia pulcherrima*, **Polimeros: Ciência e Tecnologia**, pages 54-59, Abr/Jun, 1999.
- BALOGLU, E. M.; ÖZYAZICI, S. Y.; KARAVANA, H. A., An in vitro investigation for vaginal bioadhesive formulations: bioadhesive properties and swelling states of polymer mixtures, **II Farmaco**, v. 58, p. 391-396, 2003.
- BERNKOP-SCHNÜRCH, A., Thiomers: a new generation of mucoadhesive. **Drug Delivery Rev.**, v. 57, p.1569-1582, 2005.
- BRIGGER, I., C.; DUBERNET; COUVREUR, P., Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis, **Adv. Drug Deliv.**, v. 54, p. 631-651, 2002.
- BOUCKAERT S, TEMMERMAN M, VOOREPOELS J, VAN KETS H, REMON JP, DHONT M., Preliminary efficacy study of a bioadhesive vaginal metronidazole tablet in the treatment of bacterial vaginosis, **J Pharm Pharmacol**, 47(11):970-1, 1995.
- CERQUEIRA, M. A., *et al.*, Extraction, purification and characterization of galactomannans from non-traditional sources, **Carbohydrate Polymers** 75, pages 408–414, 2009.
- COELHO, H., MATINATTI, A. N. F., ARAÚJO, M. B., BERGOLD, A. M., BUENO, F., Análise químico-farmacêutica do fluconazol e especialidade farmacêutica cápsula, **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas** vol. 40, n. 2, abr./jun., 2004.

COIMBRA, P. M. A. **Preparação e Caracterização de Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos com base em Polímeros de Origem Natural**, 2010, 268f. Dissertação, (Doutorado em Engenharia Química), Universidade de Coimbra, Coimbra, 2010.

COLLETT, J.; MORETON, C. Formas farmacêuticas perorais de liberação modificada. In: AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, cap. 20, p. 298-313, 2005.

CONSIGLIERI, V. O., MOURÃO, S., SAMPAIO, M., GRANIZO, P., GARCIA, P., MARTINELLO, V., SPRICIGO, R., FERRAZ, H. G., Improvement of fluconazole flowability and its effect on dissolution from tablets and capsules, **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, vol. 46, n. 1, jan./mar., 2010.

CURY, B.S.F.1; SILVA JÚNIOR, N.P.1; CASTRO, A.D. Influência das propriedades de granulados de celulose nas características físicas dos comprimidos, **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 29, n.1, p. 37-44, 2008.

DAKIA, P. A., BLECKER, C., ROBERTA, C., WATHELETA, B., & PAQUOTA, M., Composition and physicochemical properties of locust bean gum extracted from whole seeds by acid or water dehulling pre-treatment, **Food Hydrocolloids**, 22, 807–818, 2008.

DAMIAN, F., VAN DEN MOOTER G., SAMYN, C. & KINGET, R., In vitro biodegradation study of acetyl and methyl inulins by bifidobacteria and inulinase, **Eur J Pharm Biopharm** 47, 275–282, 1999.

DE AZEVEDO, M.M.M. **Nanoesferas e a liberação controlada de fármacos**, 2003. Monografia, LQES - Laboratório de Química do Estado Sólido – Instituto de Química – UNICAMP. Disponível: <http://lqes.iqm.unicamp.br>, Acesso: 28 de maio de 2012.

Diccionario de Especialidades Farmacéuticas de PLM, 49 ed., Mexico, 2003. Disponível em <<http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm/mex/productos/8399.htm>> Acesso: 15 de maio de 2012.

DUPUIS, G.; CHAMBIN, O.; GENELOT, C.; CHAMPION, D. and POURCELOT, Y. Colonic Drug delivery: Influence of cross-linking Agent on Pectin Beads properties and Role of the Shell Capsule type. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, New York, v.32, n.7, p.847-855, 2006.

FERRAZZA, M.H.S.H.; MALUF, M.L.F.; CONSOLARO, M.E.L.; SHINOBU, C.S.; SVIDZINSKI, T.I.E.; BATISTA M.R., Caracterização de leveduras isoladas da vagina e sua associação com candidíase vulvovaginal em duas cidades do sul do Brasil. **Res. Br. Ginecol. Obstet**, 27(2), 58-63, 2005.

FERRER J. Vaginal candidosis: epidemiological and etiological factors. **Int J Gynecol Obstet**, 71:21– 7, 2000.

FIALHO SL, REGO MGB, CARDILLO JA, SIQUEIRA RC, JORGE R, CUNHA JÚNIOR AS., Implantes biodegradáveis destinados à administração intra-ocular, **Arq Bras Oftalmol.**; 66(6):891-6, 2003

GOLDSTEIN, A.M.; ALTER, E.N. & SEAMAN, J.K." Guar gum", in: Industrial Gums, capo 14, Roy L. Whistler, & J. N. BeMiller, **Academic Press Inc.**, NewYork, 1973.

HOLLAND J, YOUNG ML, LEE O, CHEN S., Vulvovaginal carriage of yeast other than candida albicans, **Sexually transmitted infections**, 79(3): 249-250, 2003.

INFORMATIVO DA COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA, **Boletim Farmacoterapêutico**, Ribeirão Preto, SP, Número 13, outubro, 2007.

JANSSEN, P. A. J.; VANDEN BOSSCHE, H. Mode of action cytochrome P450 monooxygenase inhibitors. Focus on azole derivatives. **Arch. Pharm. Chem. Sci.**, Copenhagen, v. 15, p. 23-40, 1987.

KHULLAR, P., KHAR, R., AGARWAL, S.P., Evaluation of guar gum in the preparation of sustained-release matrix tablets. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 24, 1095–1099, 1998.

KOROLKOVAS, A. **Dicionário terapêutico guanabara**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.18.18-18.19, 2003.

KOWALSDY, S. F.; DIXON, D. M., Fluconazole: a new antifungal agent, **Clin. Pharmacy**, New York, v. 10, p. 179-190, 1990.

LINDNER, J. G.; PLANTEMA, F. H.; HOOGKAM, P., Quantitative studies of the vaginal flora of healthy women and of obstetric and gynecological patients, **J. Med. Microbiol.**, v. 11, n. 3, p. 233-241, 1978.

LIU, L.; FISHMANA, M. L.; KOSTB, J.; HICKS, K. B., Pectin-based systems for colon-specific drug delivery via oral route, **Biomaterials**, Amsterdam, v.24, n.19, p.3333-3343, 2003.

LYRA, M. A.M., SOARES-SOBRINHO, J. L., BRASILEIRO, M. T., La ROCA, M. F., BARRAZA, J.A., VIANA, O. S., ROLIM-NETO, P. J. Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para Liberação Controlada de Fármacos, **Latin American Journal of Pharmacy** 26 (5): 784-93, 2007.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Rev. Bras. Ciên. Farm.**, v.41, n.2, p. 143-154, 2005.

MALHEIROS, A.F.A.. **Vulvovaginites da infância**. 2002. (Monografia). Universidade Federal Fluminense. Niterói, 2002.

MCCARRON, P.A., R.F. DONNELLY, A. ZAWISLAK, A.D. WOOLFSON, J.H. PRICE & R. MCCLELLAND, **Int. J. Pharm.**, 293: 11-23, 2005.

MORSCH, L. M.; ROGÉRI, J.; OLBERMANN, G.; KLAFKE, A. **Validação do processo de homogeneização de pós para manipulação de cápsulas de gelatina dura.** Disponível em: http://www.powdermix.com.br/laudo_processo_homo.html. Acesso em: 25 Abril 2012.

PAPPAS PG, KAUFFMAN C.A., SOBEL, JD *et al.* Clinical Practice guidelines for the Management of candidiasis: update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**. 48 pags 503-35, 2009.

PEIXOTO, F.C. **Avaliação da eficácia e tolerabilidade do uso de óvulos vaginais contendo metronidazol e nitrato de miconazol no tratamento de vaginite.** 2007. 73f. (Dissertação em Saúde da Mulher). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.

PEZZINI, B.R., SILVA, M.A.S., FERRAZ, H.G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulares. **Rev. Bras. Cien. Farm.**, São Paulo, v.43, n.4, p.491-502, 2007.

RICHARDSON, P.H.; WILLMER, J.; FOSTER, T.J. Dilution solution properties of guar and locuste bean gum in sucrose solutions. **Food Hydrocolloids**, v.12, 339-348, 1998.

RATHBONE, M.J.; HADGRAFT, J.; ROBERTS, M.S. **Modified- Release Drug Delivery Technology**. v. 126. New York: Marcel Dekker, 2003.

RODRIGUEZ, I.C., CEREZO. A., SALEM, I.I, **Ars Pharmaceutica** 41: 115-28, 2000.

ROL, F.- "Locust bean gum", in: Industrial Gums, capo 15, Roy L. Whistier, & J. N. BeMiller (ed.), **Academic Press Inc.**, New York, 1973.

SÁDABA, B., GARCÍA-QUETGLAS, E. Y AZANZA, J.R., Relación entre la estructura y función en los azoles. **Rev. Esp. Quimioterap.**, 17 (1): 71-78, 2004.

SAHIN, H.; OZDEMIR, F. Effect of some hydrocolloids on the rheological properties of different formulated ketchups. **Food Hydrocolloids**, 18, 1015-1022, 2004.

SALVALAGGIO, M. O., **Galactomananas de sementes de espécies brasileiras: otimização da extração, caracterização físico-química e por espalhamento de luz.** 2010. 113f. Tese (Mestrado em Bioquímica) Universidade Federal do Paraná, CURITIBA, 2010.

SECOUARD, S.; GRISEL, M.; MALHIAC, C. Flavour release study as a way to explain xanthan–galactomannan interactions. **Food Hydrocolloids**, v. 21, p. 1237- 1244, 2007.

SMART, J.D. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v.57, p.1556-1568, 2005.

SOBEL JD, FARO S, FORCE RW, FOXMAN B, LEDGER WJ, NYIRJESY PR, et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiological, diagnostic and therapeutic considerations. **Am J Obstet Gynecol**, 178(2):203 – 11. 1998.

SPINILLO A, CARRRATTA L, PIZZOLI G *et al.* Recurrent Vaginal Candidiasis. Results of a Cohort Study of Sexual transmission and Intestinal Reservoir. **J Repro Med**, 37:343-347,1992.

SUMMERS, J.; AULTON, M. Granulação. In: AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, p. 369-383, 2005.

SWARBRICK, J. - “Encyclopedia of Pharmaceutical Technology”, **Informa Healthcare**, England, 2007.

The Merck index 13 ed. Merck & Co., INC. **White house station**, NJ, pags. 728-9. 2001.

UCHEGBU, I.; SCHATZLEIN, A., TAYLOR & FRANCIS, Introduction. In Polymers in drug delivery, **Boca Raton**, 2006.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. USP 28 Rockville: **United States Pharmacopeial Convention**, INC. pags. 828- 9, 2005.

UNITED STATES PHARMACOPEIA: National Formulary: NF 25. 30 ed. Rockville: **United States Pharmacopeial Convention**. 2007.

VAL, I. C. C., FILHO, G. L. A. abordagem atual da candidíase vulvovaginal, **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, 13(4):3-5, 2001.

VALENTA, C., The use of mucoadhesive polymers in vaginal delivery, **Adv. Drug Delivery Rev.**, v. 57, p. 1692-1712, 2005.

VENDRUSCOLO, C. W. **Goma xantana e galactomanana (M. scabrella): desenvolvimento de matrizes hidrofílicas para liberação modificada de teofilina**. 2005. 111f. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade do Vale do Itajaí, Santa Catarina, 2005.

VILLANOVA, J. C. O., ORÉFICE, R. L. Aplicações Farmacêuticas de Polímeros, **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, 2009.

VUEBA, M. L. **Comprimidos de liberação prolongada: influência de polímeros celulósicos na modelação da cedência de fármacos pouco solúveis**. 2006. 334 f. Tese (Doutorado em Tecnologia Farmacêutica) - Universidade de Coimbra, Coimbra, 2006.

XIAOLING, L., BHASKARA, R.J., “**Design of Controlled Realease Drug Delivery Systems**” Ed. RR, Donnelley, 2006.

WAIN A. M. Metronidazole vaginal gel 0.75% (MetroGel-Vaginal): a brief review. **Infect Dis Obstet Gynecol**, 6(1):3-7, 1998.

WANG, C.; HE, C.; TONG, Z.; LIU, X.; REN, B.; ZENG, F. Combination of adsorption by porous CaCO₃ microparticles and encapsulation by polyelectrolyte multilayer films for sustained drug delivery, **Int. J. Pharm.**, v. 308, p. 160-167, 2006.

WANG, L., TANG, X., A novel ketoconazole bioadhesive effervescent tablet for vaginal delivery: Design, in vitro and 'in vivo' evaluation, **International Journal of Pharmaceutics** 350, pages 181–187, 2008.

WANG,Q.; ELLIS, P.R. ; ROOS-MURPHY,S.B. The stability of guar gum in an aqueous system under acidic conditions, **Food Hydrocolloids**, v.14, p.129-134, 2000.

WOOLFSON AD, MALCOLM RK, GALLAGHER R. Drug delivery by the intravaginal route. **Crit Rev Ther Drug Carrier Syst**,17(5):509-55, 2000.