

ELABORAÇÃO DE ÓVULOS PARA O TRATAMENTO DE VULVOVAGINITES¹ *THE ELABORATION OF OVULES FOR THE TREATMENT OF VULVOVAGINITIS*

Carla Fontoura Ferreira² e Rosimar Leitenberg³

RESUMO

Dentre as patologias que acometem o trato genital feminino, a vulvovaginite é uma das doenças mais frequentes na prática ginecológica. A vulvovaginite é a inflamação da vulva e da vagina, sendo comumente causada por microrganismos como *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis* e a *Gardnerella vaginalis*. Uma das formas de tratamento utilizada são os óvulos. Os óvulos são formas farmacêuticas destinadas a serem introduzidas no trato vaginal, uma vez que amolecem e se dissolvem liberando o ativo podendo ter efeito local ou sistêmico. Neste trabalho, objetivou-se a elaboração de óvulos para tratamento de infecções do trato genitourinário feminino, contendo ácido bórico e, dessa forma, verificar a formulação mais adequada a fim de realizar ensaios de controle de qualidade nos óvulos elaborados. No desenvolvimento das formulações, foram utilizadas três bases diferentes; a base de glicerina, gelatina e Polietilenoglicol (PEG), sendo a última com pesos moleculares e porcentagens variadas. Ao fim do experimento, pode-se concluir que a formulação ideal para preparação de óvulos com ácido bórico foi o uso da base de Polietilenoglicol com composição de 90% de PEG 1500 e 10% de PEG 400. Os resultados foram favoráveis para os testes realizados: teor de princípio ativo (102,5%), peso médio (3,51g com DP de 0,023005 e DPR 0,65) e o tempo de desintegração (27 minutos).

Palavras-chave: óvulos intravaginais, ácido bórico, micro-organismo.

ABSTRACT

Among the pathologies of the female genital tract, vulvovaginitis is one of the most frequent diseases in the gynecological practice. Vulvovaginitis is the inflammation of the vagina and vulva. It is commonly caused by microorganisms like Candida albicans, Trichomonas vaginalis and Gardnerella vaginalis. One of the treatments used is with ovules. Ovules are pharmaceutical forms to be introduced in the vaginal tract because they get soft and dissolve in order to release the active substance component that can have a local or systemic effect. This work aimed to elaborate some ovules with Boric Acid for the treatment of infections in the female genito-urinary and thus, to verify the most appropriate formulation, and to carry out trials of quality control in the elaborated ovules. During the development of the formulation, three different bases were used: glycerin, gelatin and polyethylene-glicol (PEG). The last one was used with varied molecular weights and percentages. At the end of the experiment it was possible to conclude that an ideal formulation for ovules preparation with Boric Acid was the use of the Polyethylene-glicol base with a composition of 90% of PEG 1500 and 10% of PEG 400. The results were significant for the trials: active principle content (102.5%), average weight (3,51g with 0,023005 SD and 0.65 DPR) and disintegration time (27 minutes).

Keywords: intravaginal ovules, boric acid, microorganism.

¹ Trabalho Final de Graduação - TFG.

² Acadêmica do Curso de Farmácia - Centro Universitário Franciscano. E-mail: carlapharma@gmail.com

³ Orientadora - Centro Universitário Franciscano. E-mail: rosimarls@unifra.br

INTRODUÇÃO

Dentre as patologias que acometem o trato genital feminino, a vulvovaginite é umas das doenças mais frequentes na prática ginecológica (GAMA; PALUDETTI; CARVALHO, 2005). A vulvovaginite é a inflamação da vulva e da vagina, sendo comumente causada por microrganismos como *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis* e a *Gardnerella vaginalis* (TORTORA; FUNKE; CASE, 2005). Das infecções causadas por fungos do gênero *Candida*, a candidíase é umas das causas mais comuns de vulvovaginites (MELLA; LIUTTI; MELLA Jr., 2002). Dentre as vulvovaginites, destacam-se a vaginose bacteriana, estimada em 22 a 50% dos casos, seguida pela candidíase vulvovaginal, considerada a segunda mais frequente, estimada em 17 a 39% (FEUERSCHUETTE et al., 2010)

Entre os sintomas das vulvovaginites, podemos salientar: corrimento (leucorreia), sensação de desconforto (vermelhidão e irritação local), fissuras, prurido de intensidade variável, dor ao urinar (disúria) e dor ou dificuldade nas relações sexuais. Esses sintomas podem aparecer isolados ou associados.

Há uma preocupação iminente referente aos cuidados e tratamentos para essa enfermidade, visto que grande parte da população feminina possui a doença e não apresenta sintomas, o que dificulta a identificação e possível tratamento.

Várias são as formas farmacêuticas e vias de administração utilizadas, entre elas podemos citar: cremes vaginais, pós e soluções (banhos de assento), comprimidos e cápsulas (orais) e óvulos intravaginais.

Os óvulos são formas farmacêuticas destinadas a serem introduzidas no trato vaginal, uma vez que amolecem e se dissolvem liberando o ativo podendo ter efeito local ou sistêmico. Em geral, os óvulos são globulares ou cônicos (ALLEN Jr.; POPOVICH; ANSEL, 2007), de fácil manipulação, bem como de fácil aplicação o que desperta o interesse farmacêutico, pois na maioria das vezes apresentam dosagem única o que favorece o cumprimento da posologia. À medida que o tratamento é facilitado, conseqüentemente a cura se torna mais evidente.

A base é fundamental para elaboração dessa forma farmacêutica para uso vaginal, visto que, desempenha uma importante função na liberação do fármaco, e sua disponibilidade (ALLEN Jr.; POPOVICH; ANSEL, 2007).

Uma base ideal deve apresentar as seguintes características: ser atóxica, não irritante aos tecidos, química e fisicamente inerte estável durante o armazenamento, inerte frente aos fármacos incorporados e possuir estabilidade à ação de agentes externos, resistente a microrganismos, apresentar consistência adequada. Devem apresentar hidrofilia, fundir-se a 37°C ou dissolver-se nos fluidos que banham a zona de administração, não apresentar formas metaestáveis, devem solidificar-se em um intervalo de temperatura bastante reduzida para assegurar homogeneidade dessas formas farmacêuticas (LACHMAN; LIEBERMAN, 2001).

As bases utilizadas no desenvolvimento de óvulos são divididas em: lipofílicas ou hidrofílicas. As bases lipofílicas ou oleosas possuem várias vantagens: são normalmente suaves e não causam irritação, o molde utilizado raramente necessita de lubrificação, tendem a fundir-se rapidamente, podendo liberar o fármaco rapidamente. A manteiga de cacau é um exemplo de base lipofílica, que é definida como gordura obtida da semente de *Teobroma Cacao* (ALLEN Jr.; POPOVICH; ANSEL, 2007).

As bases hidrofílicas ou aquosas não apresentam problemas de conservação em temperaturas elevadas, mas podem causar irritação, pois como absorvem água e se dissolvem, produzem uma pequena desidratação da mucosa. São amplamente utilizadas e liberarão o fármaco com rapidez por dissolução e mistura nos fluidos corporais aquosos; a etapa limitante será o transporte através da mucosa (GAMA; PALUDETTI, 2007).

As bases de polietilenoglicol (PEG) são polímeros de adição de óxido de etileno e água. O estado físico dos PEGs varia de acordo com seu peso molecular médio. Os compreendidos entre 200 e 600 são líquidos límpidos e incolores. Sólidos do tipo cera quando seus pesos moleculares são superiores a 1000. A solubilidade em água, higroscopicidade e pressão de vapor diminuem com o aumento do peso molecular médio. As bases de PEG são incompatíveis com sais de prata, quinina, aminopirina, benzocaína, ácido tânico, cloridroxiquinina iodada, ácido acetilsalicílico e sulfonamidas (LACHMAN; LIEBERMAN, 2001).

Segundo o Formulário Nacional (2012), óvulo é a forma farmacêutica sólida, de dose única, contendo um ou mais princípios ativos dispersos ou dissolvidos em uma base adequada que tem vários formatos, usualmente ovoide. Fundem na temperatura do corpo. Os óvulos são destinados ao combate de infecções que ocorrem no sistema genito-urinário feminino, para restaurar a mucosa vaginal e para contracepção. Entre os princípios ativos utilizados sobre a forma de óvulos, contam-se o sulfato de zinco (adstringente), a alantoína (cicatrizante), o ictriol e o tumenol (queratoplástico), as penicilinas, sulfonamidas, sulfas tríplexes, povidona-iodo, fosfato de clindamicina, metronidazol e oxitetraciclina (antibacterianos e bacteriostáticos), a nistacina e o roxo de genciana (monilicidas), nitrato de butoconazol, e miconazol (antifúngicos), viofórmio e o glicolilarsanilato (tricomonicidas), ácido bórico (antisséptico) (PRISTA et al., 1996; ALLEN Jr.; POPOVICH; ANSEL 2007).

O ácido bórico, também conhecido como ácido borácico, é um ácido inorgânico. Está disponível na forma de pó ou cristais incolores, transparentes, inodoros, solúveis em água e de sabor fracamente ácido. O ácido bórico tem propriedades bacteriostáticas e fungistática, mas seu mecanismo de ação ainda não foi esclarecido. Sugere-se que a atividade fungistática ocorra através da acidificação vaginal, resultando em ruptura da membrana celular fúngica. Pelo contrário, estudos avaliando a concentração inibitória mínima do ácido bórico indicam que ele utiliza um pH similar à do trato vaginal, portanto sua ação não se deve apenas ao aumento da acidez no local (PRUTTING; CERVENCY, 1998).

Como a maioria dos tratamentos prescritos é de alto custo para a maior parte da população brasileira, o ácido bórico torna-se uma alternativa, pela eficácia no tratamento profilático e curativo

de infecções vaginais, como casos de vulvovaginite crônica e recorrente, mas sua eficácia termina com a suspensão da terapia (GOODMAN; GILMAN, 2006; GAMA; PALUDETTI; CARVALHO, 2005; GAMA; PALUDETTI, 2007).

A iodopovidona (PVP-I) trata-se de um complexo de iodo com polividona, polímero sintético que consiste de frações 1-vinil-2-pirrolidinônicas lineares e sintetizado a partir de γ -butirolactona, amônia e acetileno. Apresenta-se na forma de escamas solúveis em água. O iodo é liberado lentamente e este halogênio é que atua como antisséptico, sendo usado topicamente na pele e nas mucosas. Este ativo é, portanto, forma latente de iodo, que comparece na proporção de 10%. Mesmo sendo menos irritante do que a tintura de iodo, alguns pacientes podem apresentar reações alérgicas a iodopolividona (GOODMAN; GILMAN, 2006).

A vagina tem sido estudada como via de administração de fármacos devida sua ação local e sistêmica, para condições específicas das mulheres, como as vulvovaginites. A vagina é um canal de aproximadamente 10cm de comprimento que se estende desde o útero até o exterior. Devido a sua estrutura anatômica, a cavidade vaginal é suscetível a invasão fúngica e bacteriana e consequente retenção da infecção. É órgão muito vascularizado, drenando sangue que irriga pelas veias cavas vaginais confluentes da íliaca interna, onde há comunicação com a veia cava superior. Dessa forma, ocorre absorção em nível de sua mucosa, pela forte irrigação linfática (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1996; TATE, 1997; ESPINOZA, 2004).

Como as vulvovaginites são comumente as doenças de maior incidência, principalmente entre mulheres de 18 a 35 anos, objetivou-se com este Trabalho Final de Graduação elaborar uma formulação de fácil dosagem e aplicação, baixo custo e de eficácia terapêutica que fosse uma alternativa para o tratamento dessas infecções, em específico à forma farmacêutica óvulo. Os óvulos apesar de serem de fácil administração e de menores efeitos colaterais que os análogos de via oral, são de baixa aceitação por parte das mulheres com incidência de vulvovaginites; por vezes pela falta de informação ou mesmo por falta de indicações médicas.

Neste trabalho, teve-se por objetivo a elaboração de óvulos para tratamento de infecções do trato genito urinário feminino, contendo Ácido bórico e Iodopovidona e, dessa forma, verificar a formulação mais adequada, realizando ensaios de controle de qualidade nos óvulos elaborados.

METODOLOGIA

Foram desenvolvidas formulações com diferentes bases hidrofílicas para óvulos com composições variadas de matéria-prima e diferentes percentuais. Após análise das bases, foram elaborados óvulos com os princípios ativos Ácido bórico e PVP-I. Estas formulações foram analisadas sob os seguintes parâmetros: aspecto físico, quebra ao manuseio, faixa de fusão, determinação do pH, teor de princípio ativo utilizado, determinação do peso médio e tempo de desintegração.

ELABORAÇÃO DA BASE PARA ÓVULOS

Foram escolhidas e calculadas as porcentagens de três bases que foram utilizadas nas seguintes formulações: base de gelatina (1) (Tabela 1), base de glicerina (2) (Tabela 2) e base de Polietilenoglicol (PEG) (3) (Tabela 3).

Tabela 1 - Base de gelatina (1). Formulação de óvulos com a utilização da base de gelatina.

Base de Gelatina (1)	
Base 1	Quantidade
Gelatina	3g
Glicerina	13g
Água destilada	4g

Os componentes da base de gelatina (1) foram aquecidos a 60°C. Transferiu-se a base para um molde de supositórios adaptado e lubrificado com óleo mineral. Esperou-se 24 horas para que ocorresse a solidificação. Os óvulos foram removidos e posteriormente acondicionados em embalagens plásticas, conforme o preconizado na literatura (Tabela 1).

Tabela 2 - Base de glicerina (2). Formulação de óvulos com utilização da base de glicerina.

Base de Gelatina (2)	
Base 2	Quantidade
Glicerina	9,5g
Ciclometicone	0,0154g
Carbonato de Sódio	0,15g
Álcool extra neutro	0,82ml
Água Destilada	0,513ml
Estearina tripla pressão	0,41g

Para a base de glicerina (2), pesou-se a glicerina, levou-se ao aquecimento aproximado de 120°C e adicionou-se ciclometicone à mesma. Separadamente, dissolveu-se o carbonato de sódio em água destilada e adicionou-se à mistura. Após, adicionou-se a estearina tripla pressão até a total dissolução. Resfriou-se a mistura à temperatura de 80°C ± 5°C e adicionou-se o álcool extra neutro sob agitação moderada. Após, transferiu-se a mistura para o molde com temperatura entre 65 a 70°C e aguardou-se a solidificação. Os óvulos foram acondicionados em embalagens plásticas.

Base de Polietilenoglicol (PEG) (3)

Para a base de Polietilenoglicol (PEG) (3), foram utilizadas diferentes concentrações de PEG e matéria-prima de diferentes pesos moleculares. As formulações das bases utilizadas estão demonstradas na tabela 3.

Tabela 3 - Base de Polietilenoglicol (PEG) (3). Formulações de óvulos com diferentes concentrações de PEG.

Base 3	Quantidade de PEG em % (m/m)		
	PEG 400	PEG 1500	PEG 4000
3 A	50	-	50
3 B	75	-	25
3 C	90	-	10
3 D	10	90	-

As bases de PEG foram levadas ao aquecimento à temperatura de 60°C. Após perderem consistência, agitou-se a mistura para obtermos homogeneidade. Transferiram-se as bases para os moldes de supositório adaptado previamente lubrificado com óleo mineral. Após a solidificação, os óvulos foram retirados e acondicionados em embalagens plásticas.

Posteriormente, as bases foram adicionadas empiricamente aos princípios ativos, PVP-I (125 mg) e Ácido bórico (600mg).

Em função de incompatibilidades do ativo PVP-I com as bases em questão, optou-se pela utilização somente do Ácido bórico para preparação dos óvulos terapêuticos.

ELABORAÇÃO DE ÓVULOS CONTENDO PRINCÍPIO ATIVO

Para a elaboração de 20 óvulos, utilizou-se o fator de deslocamento como forma de aquisição da quantidade de base necessária para a quantidade de ativo especificado.

Determinação do fator deslocamento do fármaco

O fator de deslocamento é definido como a quantidade de base excipiente em gramas deslocada por 1 grama do fármaco. A fórmula para determinação do Fator de Deslocamento é:

$$fd = \frac{100(p - G)}{(G).(X)} + 1 \quad \text{Equação (1)}$$

em que:

fd = fator de deslocamento

p = peso dos supositórios de base pura (branco)

G = peso dos supositórios com X% do fármaco

O fator de deslocamento foi realizado para a formulação de base, eleita como adequada para a preparação de óvulos.

Fórmula do óvulo

Ácido bórico..... 600mg

Base qsp1 óvulo

As bases de polietilenoglicol PEG (3A, 3B, 3C e 3D) foram preparadas separadamente da seguinte forma: a mistura de polietilenoglicóis foi aquecida a 60°C e após a fusão adicionou-se a quantidade equivalente a 600mg de Ácido bórico por óvulo, que foi previamente triturado em um gral de vidro e tamisado em um tamis de malha 100. Agitou-se para obter homogeneidade, verteu-se a mistura no molde (2,5mL por óvulo) e aguardou-se a solidificação dos óvulos até 24 horas.

MÉTODOS DE ANÁLISE E IDENTIFICAÇÃO

Matéria-prima

Para determinar o teor de Ácido bórico na formulação, dissolveu-se, sob aquecimento, o equivalente a 1g de Ácido bórico em 100 ml de água, contendo 15g de manitol. Titulou-se com hidróxido de sódio *M SV*, utilizando 0,5ml de fenolftaleína *SI* como indicador, até a viragem para rosa. Cada ml de hidróxido de sódio *M SV* equivale a 61,830mg de Ácido bórico (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). O ensaio foi realizado em triplicata.

Produto acabado

Para determinação do teor do óvulo, contendo Ácido bórico, dissolveu-se, sob aquecimento, o equivalente a 1g de Ácido bórico em 100 ml de água, contendo 15g de manitol. Titulou-se com hidróxido de sódio *M SV*, utilizando 0,5ml de fenolftaleína *SI* como indicador, até a viragem para rosa. Cada ml de hidróxido de sódio *M SV* equivale a 61,830mg de Ácido bórico (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Paralelamente, foi realizada a determinação do teor da base sem adição do ativo (teste em branco). O ensaio foi realizado em triplicata.

Determinação do aspecto físico

Para realizar essa análise, as formulações foram observadas quanto à coloração, quebra ao manuseio e a presença de fissuras de forma visual, conforme informa a literatura (GAMA; PALUDETTI; CARVALHO, 2005).

Determinação do peso médio

Pesamos individualmente 20 óvulos e determinamos o peso médio. Pode-se tolerar não mais do que duas unidades do limite de variação (5,0%), especificado na Farmacopeia Brasileira em relação ao peso médio (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Determinação do tempo de desintegração

Utilizou-se a quantidade de três óvulos como especificado no aparelho desintegrador. Colocaram-se cada um deles sobre o disco inferior do dispositivo. Fixou-se o disco no interior do cilindro. O aparelho Pharma Test PTS-3 foi programado para inverter a cada 10 minutos como preconizado. Examinaram-se as amostras depois de decorrido tempo de 30 minutos, necessário para a execução do ensaio. O teste é considerado satisfatório se todas as amostras se apresentarem desintegradas (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Determinação da faixa de fusão

A substância teste (parte do óvulo) foi colocada em uma lamínula e inserida no aparelho digital de ponto de fusão MQAPF-301, onde é fornecido calor com uma razão de aquecimento de 1°C por minuto. O ponto de fusão é determinado nas temperaturas em que começam a fundir e a fusão total da substância.

Determinação do pH

A determinação do pH foi efetuada em medidor de pH (potenciômetro) TECNOPON PE 2000, calibrado previamente com solução tampão (pH 4,0 e 7,0). Para tanto, foram preparadas diluições com o equivalente a 0,6g de Ácido bórico, o que refere-se a quantidade de 1 óvulo, usando água destilada como solvente e as leituras foram realizadas em triplicata da amostra.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através do trabalho desenvolvido e análises realizadas, foram obtidos os seguintes resultados:

FATOR DESLOCAMENTO DO FÁRMACO

Considerando a equação (1):

em que os valores obtidos foram:

fd = fator de deslocamento

p = 3,34 g

G = 3,51

X = 17,1

O valor encontrado para o fator de deslocamento foi de 0,717. Sabendo-se que o fator de deslocamento está relacionado com a quantidade de base deslocada por 1g de ativo, para a quantidade de 0,6g, por analogia, teremos um deslocamento de 0,43g.

O resultado da equação mostra que para cada óvulo de produto acabado serão necessárias as quantidades de 2,91g de base e 0,6g de princípio ativo. Para a elaboração de 20 óvulos, ambos foram multiplicados pelo número requerido.

TEOR DE ÁCIDO BÓRICO PARA A MATÉRIA-PRIMA E PRODUTO ACABADO

Para melhor elucidação, seria necessária a realização da metodologia de validação para o produto acabado.

Conforme pesquisa realizada na literatura, não foi encontrado ensaio referente à determinação do teor de Ácido bórico em produto acabado. Por esse motivo, foi realizado um método de determinação do teor de princípio ativo para matéria-prima, de acordo com a Farmacopeia Brasileira (1988).

O resultado foi satisfatório, pois os óvulos de Ácido bórico apresentaram teor de 102,8% estando em conformidade com a Farmacopeia Brasileira que preconiza os limites entre 90 e 110% para o produto acabado.

Porém, quando analisado a matéria-prima, Ácido bórico, o mesmo apresentou teor de 104% sendo que este valor está acima do limite para matéria-prima que é de 99,5 a 100,5%, o que pode ter interferido no resultado da análise do teor do óvulo.

No resultado referente ao teste em branco, onde se utilizou somente a base, demonstrou-se que a mesma não interferiu no resultado final da análise.

ASPECTO FÍSICO

As bases elaboradas com gelatina apresentaram boa textura e aparência, porém, ao serem adicionadas aos princípios ativos PVP-I e Ácido bórico, se liquefizeram.

Com a adição somente de Ácido bórico, a base apresentou elasticidade e presença de aspereza na superfície. Por essa razão, a experiência com a formulação de óvulos de gelatina foi descartada. A textura da base citada, está exposta na figura 1.

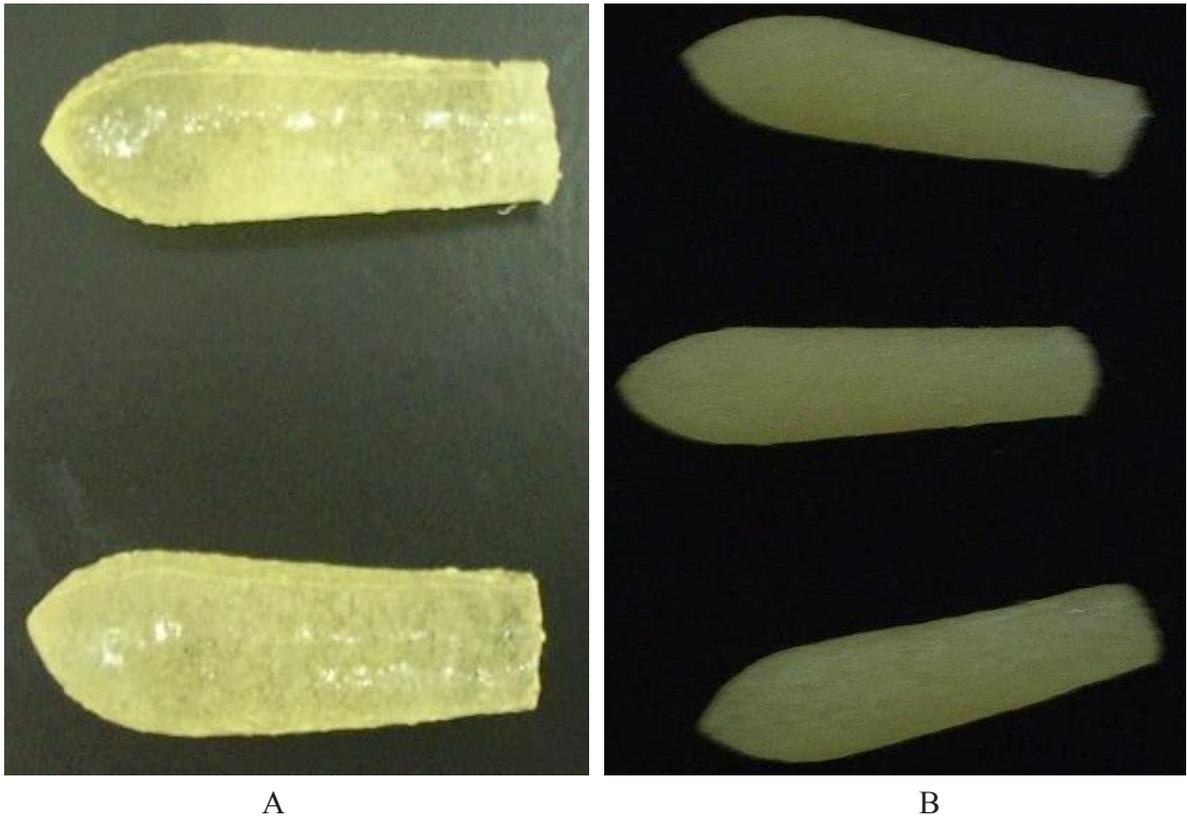


Figura 1 - Ilustração de óvulos elaborados a partir de bases de gelatina: sem ativo (A) e com ativo (B).

As bases preparadas com glicerina apresentaram superfície lisa, transparência e resistência adequada. Ao serem adicionadas de princípios ativos PVP-I a Ácido bórico, também tiveram perda de consistência. A utilização somente de Ácido bórico liquefez completamente a base. Dessa forma, os óvulos com base de glicerina foram também descartados. Na figura 2 pode-se observar a aparência da base de glicerina.

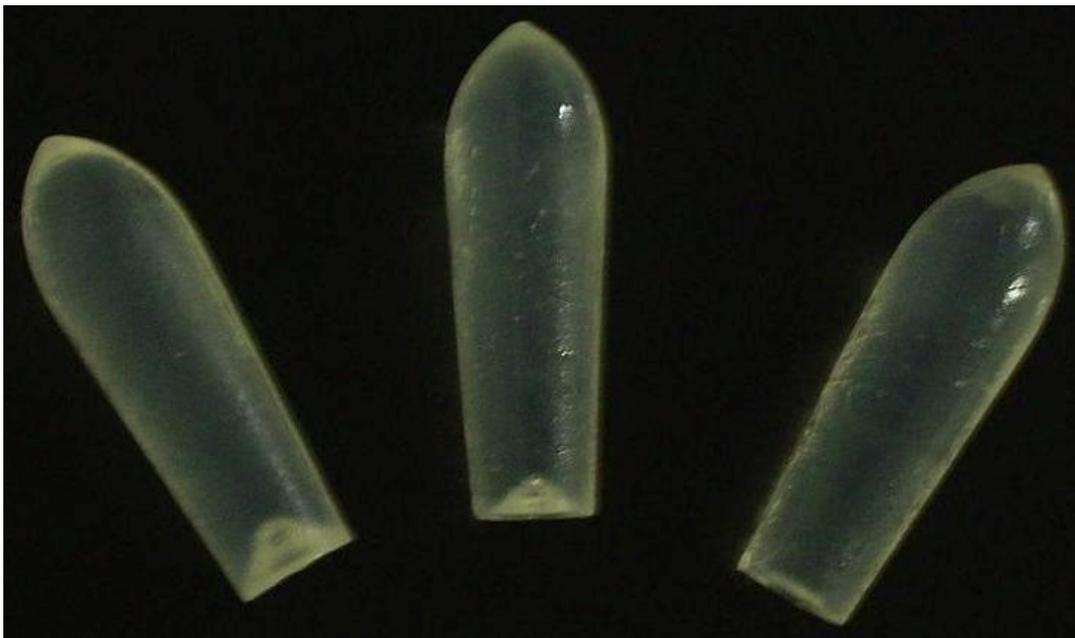


Figura 2 - Figura ilustrativa de óvulos elaborados com a base de glicerina.

As bases que utilizaram Polietilenoglicol (PEG) foram alteradas em suas concentrações em função de que perdiam consistência ao serem adicionadas aos ativos. Por esse motivo, foram adicionadas de PEG de alto peso molecular para que mantivessem a consistência quando introduzidos os ativos.

Na tabela 4, demonstra-se o comportamento e aparência das diferentes bases compostas de polietilenoglicol e após a adição dos princípios ativos.

Tabela 4 - Formulações de polietilenoglicol (PEG) sem e com a adição de princípios ativos.

Composição	Aparência		
	Base	PVP-I / Ácido bórico	Ácido bórico
PEG 3A 50% PEG 400 50% PEG 4000	Quebradiço, liso, aerado	O óvulo liquefaz	Rompimento do óvulo ao retirar do molde
PEG 3B 25% PEG 400 75% PEG 4000	Textura ideal, liso	O óvulo liquefaz	Rompimento do óvulo ao retirar do molde
PEG 3C 90% PEG 400 10% PEG 4000	Muito resistente, liso, aerado	O óvulo liquefaz	Quebradiço ao manuseio
PEG 3D 90% PEG 1500 10% PEG 400	Textura ideal, resistência adequada, liso	-	Resistência adequada, uniformidade, bom aspecto físico

A formulação 3A apresentou óvulos muito quebradiços, com falta de homogeneidade e coloração esbranquiçada. Quando adicionados os princípios ativos PVP-I e Ácido bórico, esta se liquefaz. Com a adição de somente Ácido bórico, houve rompimento dos óvulos ao serem retirados do molde.

A formulação 3B apresentou textura e aspecto físico aparentemente ideal, mas com a adição dos princípios ativos PVP-I e Ácido bórico, o óvulo se liquefaz. Com adição somente de Ácido bórico, houve também rompimento do óvulo ao serem retirados do molde.

A formulação 3C apresentou muita resistência, com dificuldade de quebra ao manuseio, mas bom aspecto físico. Com adição dos princípios ativos PVP-I e Ácido bórico, o óvulo liquefaz. Ao ser adicionado ao Ácido bórico, o mesmo se apresentou quebradiço ao manuseio.

A partir desses dados, descartou-se a utilização de PVP-I na formulação, pois a associação dos dois ativos reagira com as bases, ocasionando perda da consistência chegando a liquefazerem-se. Assim, surge a necessidade de uma nova formulação que suportasse ao menos a adição de Ácido bórico na fórmula.

Optou-se pela utilização de maior concentração de PEG de alto peso molecular sem que o mesmo dificultasse a liberação do fármaco ou a fusão da base. Neste momento, introduziu-se o uso do polietilenoglicol 1500.

A formulação 3D apresentou boa textura, aparência e resistência ideal, tanto na base quanto com a adição de Ácido bórico. Em função dos resultados de composição e preparação dos óvulos, elegeu-se esta formulação como ideal para as análises do nosso trabalho. Na figura 3, pode-se observar a aparência da base com e sem adição de Ácido bórico.

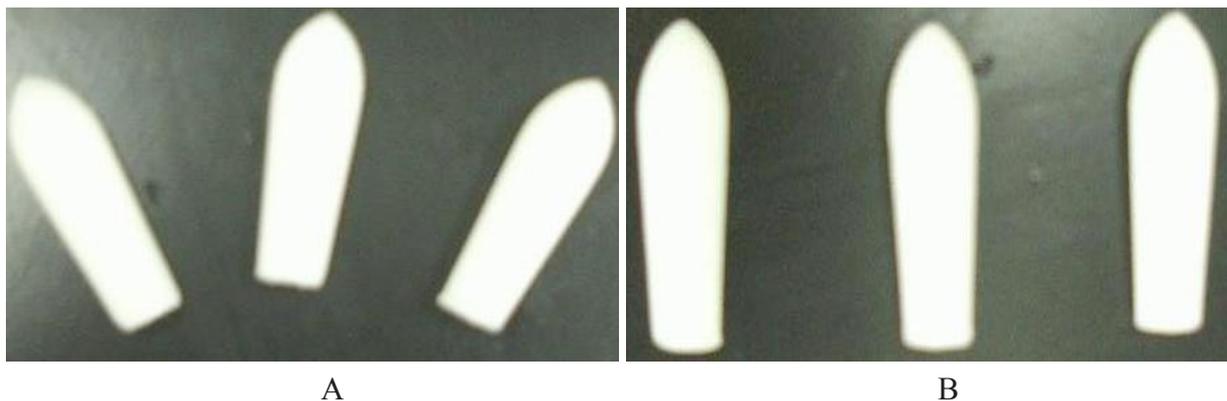


Figura 3 - Figura ilustrativa de óvulos elaborados com Base de polietilenoglicol (PEG).
Óvulo sem ativo (A); óvulo com ativo (B).

Os testes referentes ao controle de qualidade como: determinação do peso médio, determinação do teor de Ácido bórico, determinação do tempo de desintegração, determinação da faixa de fusão, determinação do pH e a metodologia adotada foram realizados somente para a formulação eleita.

PESO MÉDIO

O peso médio dos óvulos foi de 3,51g, com variação entre 3,54g e 3,45g e DPR de 0,65% o que demonstra uma pequena variação de peso quanto à elaboração aceitável para o ensaio. Os óvulos apresentaram resultado satisfatório, pois estão dentro dos limites superior e inferior calculados, no caso 3,68g e 3,33g, e nenhuma amostra com variação superior a 5%, padrão especificado pela Farmacopeia Brasileira. Dessa forma, as formulações apresentam uniformidade de peso e resultado satisfatório.

TEMPO DE DESINTEGRAÇÃO

Todas as amostras apresentaram resultado satisfatório, atendendo ao requisito de desintegração da Farmacopeia Brasileira, pois os óvulos se desintegraram em tempo de 27 minutos, em uma temperatura entre 36 e 37°C no aparelho utilizado.

FAIXA DE FUSÃO

A faixa de fusão para a formulação de PEG 90 e 10% com princípio ativo Ácido bórico foi de 38 a 44°C. Para a formulação de PEG 90 e 10%, sem princípio ativo apresentou-se a faixa de fusão entre 44 a 47°C.

Pode-se observar que a base adicionada de princípio ativo reduziu a faixa de fusão. Porém, não demonstrou resultado satisfatório para óvulo. Segundo Lachman e Lieberman (2001), as bases devem fundir-se entre a faixa de 31 a 45°C e os óvulos em temperatura inferior a 36°C. Porém, as

preparações de polietilenoglicol não fundem-se à temperatura do organismo e sim, dissolvem-se nos líquidos corporais. Dessa maneira, a base não precisa ser elaborada de forma a fundir-se à temperatura corporal, podendo obter pontos de fusão maiores do que a faixa de temperatura entre 36 e 37°C (ALLEN Jr.; POPOVICH; ANSEL, 2007).

PH

A Farmacopeia Brasileira não preconiza a leitura de pH em produto acabado sólido. Dessa forma, na análise realizada no aparelho utilizou-se a quantidade equivalente a 1 óvulo que proporcionou um percentual de 1,2%.

Após análise da formulação, o pH verificado foi de 5,6, valor superior ao desejado. Considerando que o pH da vagina é de 4,5, o ideal seria um pH aproximado. Sendo o pH do Ácido bórico preconizado entre 3,8 a 4,8 (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010), pode-se supor que o aumento no pH do produto acabado deve-se a base de Polietilenoglicol que apresenta um pH em torno de 6,0.

Esse pH não inviabiliza a utilização da fórmula, visto que a literatura cita os Polietilenoglicóis como base para óvulos e supositórios.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao fim do experimento, pode-se concluir que a formulação ideal para a preparação de óvulos com princípio ativo Ácido bórico foi o uso da base de Polietilenoglicol com composição de 90% de PEG 1500 e 10% de PEG 400. Essa formulação apresentou boa textura, aparência, resistência adequada e atendeu aos quesitos abordados referentes à determinação do peso médio, determinação do teor de princípio ativo e teste de desintegração.

O teste referente ao pH apresentou valor superior ao esperado o que revela a necessidade de estudos sobre este aspecto, porém um pH de 5,6 não inviabiliza o uso do óvulo por este ser intra-uterino.

Por essas razões, a formulação torna-se relevante sob alguns aspectos para o tratamento de vulvovaginites principalmente as crônicas e recorrentes, sob o aspecto de que o Ácido bórico apresenta propriedades bacteriostáticas e fungistáticas para uma ampla faixa de microrganismos patogênicos. Porém, merece maior atenção quanto às propriedades físico-químicas que podem influenciar negativamente a ação final da formulação.

No presente trabalho, salienta-se a valorização do assunto abordado, o que sugere maiores estudos sobre bases e ativos para óvulos. Sugere-se o aprofundamento de estudos para elucidação de alguns pontos que precisam de maiores esclarecimentos e experimentos para melhor compreensão e um produto final dentro de todos os aspectos aceitáveis.

REFERÊNCIAS

ALLEN Jr, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e Sistema de Liberação de fármacos**. 8 ed., Porto Alegre: Artmed, 2007. 775 p.

ESPINOZA, N. M. Eficácia, control y resistencia em el tratamiento de las infecciones de transmisión sexual (ITS) en el Hospital materno infantil “Gernam Urquide”y SCEM-UMSS- **Acta Científica estudiantil**, v. 2, n. 1, p. 14-19, 2004.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4 ed, **Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. São Paulo: ATHENEU, 1988.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 5 ed, **Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Brasília: ANVISA, 2010.

FEUERSCHUETTE, O. H. M. et al. Candidíase vaginal recorrente: manejo clínico. **FEMINA**, v. 38, n. 2, p. 31-36, 2010.

FORMULÁRIO NACIONAL. 2 ed. **Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Brasília: ANVISA, 2012. 20 p.

GAMA, R. M.; PALUDETTI, L. A.; CARVALHO, R. S. H. Desenvolvimento de Óvulos com ácido bórico para o tratamento de vulvovaginites: uma formulação eficaz e de baixo custo. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, São Paulo. v. 7, p. 303-306, 2005.

GAMA, R. M; PALUDETTI, L. A. Bases para Supositórios e Óvulos. **Revista Rx**, n. 1, p. 12-15, 2007.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. G. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11 ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2006. 1821 p.

LACHMAN, L. H. A; LIEBERMAN, J. L. K. **Teoria e prática da Indústria Farmacêutica**, Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v. 2. p. 970-975, 2001.

MELLA, E. A. C; LIUTTI, V. M. T; MELLA Jr., S. E. Candidíase Vulvo-Vaginal: Revisão da Literatura. **Cesumar Saúde**, v. 1, n. 1, p. 35-43, 2002.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R.. Tecnologia Farmacêutica. In: **Formas farmacêuticas de aplicação vaginal**. 4 ed., Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, p. 1585-1624, 1996.

PRUTTING, S. M; CERVENY, J. D. Boric Acid vaginal suppositories: A brief Review. **Infections Diseases in Ostetries and Gynecology**. v. 6, p. 191-194, 1998.

TATE, S. S. **Anatomia e Fisiologia**. Lisboa: Lusodidacta, p. 992, 1997.

TORTORA, G. J; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**, 8 ed., São Paulo: Artmed, 2005. 753 p.