

EXCIPIENTES VAGINAIS

DESCRIÇÃO

A via vaginal ainda tem sido pouco explorada porém é bastante favorável para a distribuição local e sistêmica de medicamentos usados para o tratamento de condições específicas do sexo feminino.

Atualmente é usada para tratar principalmente infecções locais como vaginite, vaginose bacteriana e candidíase entre outras infecções.

As formulações vaginais têm um ótimo potencial para absorção sistêmica de medicamentos devido sua grande área de superfície, rica vascularização e permeabilidade a uma ampla gama de compostos ao mesmo tempo em que suas anatomia e a fisiologia podem provocar desafios na administração local ou sistêmica de medicamentos.

A i9 Magistral já há algum tempo trouxe ao mercado magistral as Tapiocaps vaginais, como uma opção de forma farmacêutica aos filmes, óvulos, géis e cremes vaginais. Tapiocaps vaginais são de fácil aplicação para a usuária, não causam desconforto e não proporcionam sensação de umidade aumentada após o uso.

Para compor as formulações desenvolvemos dois excipientes específicos para uso com as Tapiocaps vaginais: Descarb Caps Femme e Descarb Caps Prob. Estes resumem uma profunda pesquisa bibliográfica e estudos realizados pelo P&D da Chemyunion para auxiliar o formulador na padronização dos excipientes ideais para a preparação de cápsulas vaginais.

Ambos excipientes foram projetados pensando em diversas características necessárias para a melhor performance tanto em termos de farmacotécnica quanto de compatibilidade, estabilidade, distribuição, bioadesão, retenção e liberação dos ativos no meio vaginal.

INTRODUÇÃO

1 – Via Vaginal na Terapia Personalizada

A vagina é utilizada como via de administração para fármacos e agentes terapêuticos desde o Egito Antigo para tratamentos locais e desde o século XV sabe-se que algumas substâncias atingem a circulação sistêmica após administração vaginal. ⁽¹⁾

Atualmente, preparações vaginais são utilizadas para ação local, como antibacterianos, antifúngicos, agentes espermicidas ou para introduzir fármacos na corrente circulatória e distribuição sistêmica, como é o caso da hormonioterapia. ⁽¹⁾

A vascularização abundante na vagina é uma vantagem especialmente para preparações de ação sistêmica, com o benefício de evitar a metabolização de primeira passagem hepática. O epitélio vaginal apresenta permeabilidade adequada, inclusive para substância de elevado peso molecular e proteínas.

⁽¹⁾

1a) Pontos a Favor ⁽²⁾

- A via vaginal é considerada uma via de administração acessível e não invasiva
- A administração de fármacos por via vaginal é considerada fácil e conveniente.
- É uma via de administração segura, eficaz e bem documentada
- A grande área superficial e elevada vascularização da região intravaginal possibilitam absorção através do epitélio vaginal para corrente circulatória e distribuição sistêmica de fármacos
- A administração de fármacos por via vaginal, evita metabolização hepática de primeira passagem e pode minimizar efeitos adversos gastrointestinais e hepáticos
- A via vaginal possibilita efeito local especializado para tratamento de infecções locais e prevenção de doenças sexualmente transmissíveis (DST)
- A via vaginal possibilita a administração de doses altas de fármacos sem causar efeitos adversos sistêmicos significativos, devido a exposição mais limitada, se comparada a via oral ou parenteral

1.b) Requisitos para um sistema de liberação vaginal ideal

- Eficácia através de resultados clínicos
- Segurança através de ingredientes seguros (GRAS) não irritantes e atóxicos
- Possibilitar a adesão da paciente ao tratamento
- Apresentação esteticamente viável
- Harmonização regulatória
- Relação adequada de custo e benefício

1.c) Fatores que afetam a absorção por via vaginal

Em relação a fisiologia e anatomia vaginal

- Qualidade e quantidade do muco cervical
- Espessura do epitélio vaginal (0,2 a 0,5mm)
- Quantidade de fluido (facilita a lubrificação)
- Qualidade e quantidade da microflora vaginal.
- Atividade enzimática.
- pH na mucosa vaginal (alterado na presença de infecções).

Obs.: esses fatores dependem da fase do ciclo menstrual, da fase reprodutiva e do perfil hormonal da mulher.

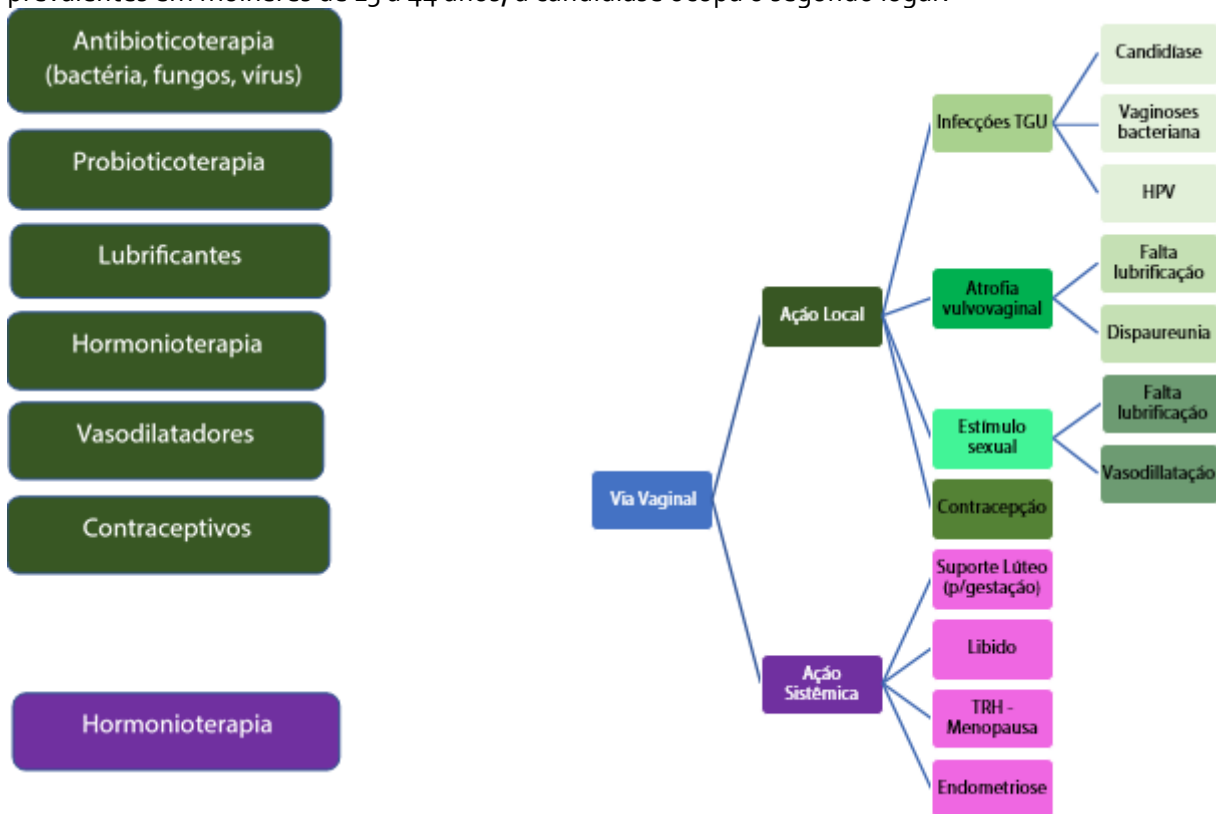
Em relação a preparação farmacêutica

- Solubilidade dos ingredientes ativos (IFA)
- Características de permeabilidade e absorção dos IFA
- Peso molecular (PM) dos IFA
- Grau de ionização dos IFA
- Lipofilicidade dos IFA
- Propriedade de dissolução da preparação.

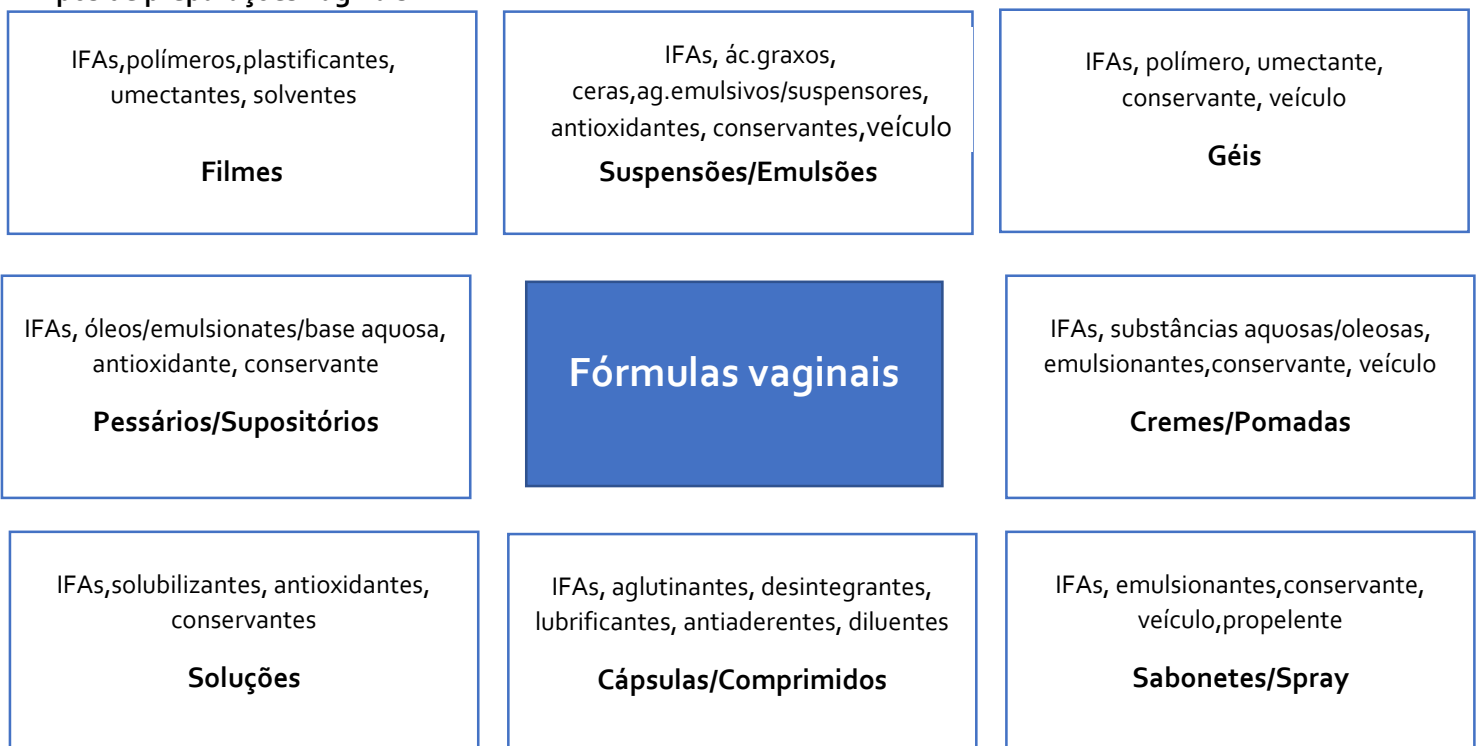
2 – Oportunidades Terapêuticas por Via Vaginal na Terapia Personalizada

Entre as disfunções vaginais mais comuns estão as vaginoses bacterianas, candidíases, infecções sexualmente transmissíveis (DST), vaginite atrófica, vaginite inflamatória descamativa, cervicites, ectopia mucoide.

Segundo dados dos centros de controles de doenças, as vaginose bacterianas são as infecções mais prevalentes em mulheres de 15 a 44 anos, a candidíase ocupa o segundo lugar. ⁽¹⁾



Tipos de preparações vaginais ⁽³⁾



3 – Procedimento de Pesagem para Cápsulas Vaginais

O processo de pesagem é uma das etapas mais importantes para preparações magistrais e está presente em quase todas as preparações. Um desvio na pesagem pode ter consequências sérias e até fatais, por isso é fundamental estabelecer e manter um procedimento que garanta a segurança e eficácia de todas as preparações realizadas na farmácia.

Para a pesagem de Cápsulas Vaginais o procedimento farmacotécnico é o mesmo adotado para as Cápsulas Orais, sendo adotadas as mesmas técnicas e critérios estabelecidos pela farmácia.

Trata-se de uma forma farmacêutica que pode ser incorporada à rotina diária de preparações de cápsulas da farmácia.

4. Escolha da Cápsula para Uso Vaginal

Tapiocaps™

Produzida com um polissacarídeo hidrossolúvel exclusivo, a partir da fermentação natural da goma da tapioca (pululan).

Processo de fabricação 100% orgânico.

Devido à sua funcionalidade, composição e características de rápida desintegração quando em contato com ambientes aquosos, é ideal para aplicações em diversas vias de administração: oral, sublingual, vaginal e tópica



Tapiocaps™ vs outras Formas Farmacêuticas Vaginais

Farmacotécnica simplificada.

Oferecem mais estabilidade para ativos sensíveis à oxidação.

Preparo sem necessidade de temperatura elevada.

Livres de elementos geneticamente modificados, conservantes, alergênicos e outros ingredientes tóxicos ou nocivos.

Teste de Desintegração e Adesão

Desintegração In vitro

Metodologia da Farmacopeia Europeia: referência à metodologia usada para supositórios e óvulos vaginais.

Realizado com probióticos, encapsulados com marcador colorido.

Resultados: Tapiocaps™ foram as primeiras a abrir e se desintegrar quando comparadas aos outros polímeros: gelatina e HPMC.

	Cápsulas de gelatina	Tapiocaps®	Vcaps Plus Vegetarian Capsules
Tempo abertura inicial	5'	3'	15'
Desintegração total	35'	25'	45'



Força de adesão em kg

Tempo de compressão x Força de compressão.

	Cápsulas de gelatina	Tapiocaps®	Cápsulas de HPMC
60 seg	2	5,1	2
120 seg	2,3	8,3	2,4
180 seg	3,7	9,7	2,5
300 seg	3,7	12,2	2,6

Tipo de cápsula dura	Cápsula polissacarídeo vegetal
Composição	Pullulan (polissacarídeo linear obtido pela fermentação da tapioca)
Característica de desintegração	Desintegração mais rápida em até 5 minutos
Característica de umidade	10% a 13%
Aplicação	-IFAs sensíveis a oxidação -Rápida liberação em mucosa bucal e vaginal -Cápsula de liberação sublingual ou vaginal
Características diferenciais	Impermeável ao O ₂ Confere proteção contra oxidação
Restrições	Sensível a umidade IFA que devem ser liberados mais tardiamente
Clean label	Kosher, Halal, non-GMO, Vegetarian Society approved Orgânica Gluten free

Tapiocaps™ - liberação rápida e forte adesão à mucosa
 =
cápsulas apropriadas para uso na via vaginal

5. Escolha de Excipiente para Cápsulas de Uso Vaginal

A cápsula dura é uma forma farmacêutica sólida considerada de preparação simples, porém, o desenvolvimento de preparações em cápsulas pode representar alguns desafios. Um deles é a seleção dos excipientes necessários.

Excipientes tem papel fundamenta na liberação, absorção ou retenção do ingrediente ativo (IFA) em cápsulas de uso vaginal.

Para a escolha de excipientes apropriados para cápsulas de uso vaginal, considerar:

- As características e propriedades do IFA entre os quais: dose, tamanho e forma das partículas, solubilidade, permeabilidade, estabilidade, incompatibilidade e local de ação
- Aspectos farmacotécnicos, farmacocinéticos e adequação terapêutica.

5.a) Excipiente para cápsulas vaginais

Desafios farmacológicos	Desafios farmacotécnicos
<ul style="list-style-type: none"> Promover liberação eficiente do ingrediente ativo (IFA). Facilitar o mecanismo de ação, que pode ser local ou sistêmica. Favorecer a residência do IFA no local de ação pelo tempo necessário para a ação biológica. Segurança: ingredientes seguros, de baixa toxicidade e alergenicidade. 	<ul style="list-style-type: none"> Compatibilidade entre IFA, excipiente e adjuvantes. Estabilidade. Boa propriedade de mistura. Boa propriedade de fluxo e escoamento. Facilidade técnica.

Composição básica

Componentes	Propriedades
Diluyente	<ul style="list-style-type: none"> Proporcionar volume para viabilizar a preparação Possibilitar o enchimento adequado e uniforme das cápsulas Para cápsulas por via vaginal, idealmente são utilizados diluentes solúveis e de fluxo livre
Deslizante / antiaderente	<ul style="list-style-type: none"> Melhorar as propriedades de fluxo e escoamento do pós durante o procedimento de enchimento das cápsulas
Absorvente	<ul style="list-style-type: none"> Melhorar a estabilidade da preparação, absorvendo umidade e reduzindo a higroscopia de IFA higroscópicos e deliquescentes
Lubrificante	<ul style="list-style-type: none"> Reduzir aderência do pó aos equipamentos e utensílios Melhorar as propriedades de fluxo e escoamento da mistura de pós
Molhante	<ul style="list-style-type: none"> Melhorar a dissolução de IFA insolúveis, favorecendo a interação com o muco vaginal
Estabilizante	<ul style="list-style-type: none"> Melhorar a estabilidade física ou química da preparação
Matriz polimérica (filme muco adesivo)	<ul style="list-style-type: none"> Aumentar a adesividade e residência ao IFA na parede do epitélio vaginal Modificar a liberação e absorção do IFA, favorecendo a ação terapêutica

Sistema Mucoadesivo

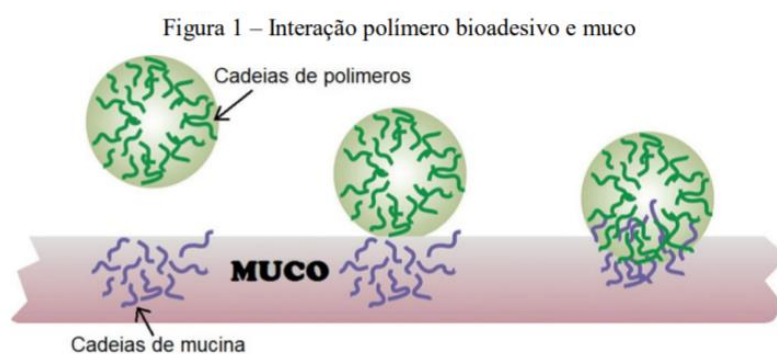
O conceito de mucoadesão surgiu como uma estratégia para prolongar o tempo de residência de fármacos em superfícies mucosas. Desse modo, polímeros mucoadesivos tem sido desenvolvidos e utilizados pela propriedade de aderência às superfícies de membranas mucosas (bucal, nasal, vaginal), fazendo com que sejam excipientes úteis para a administração de fármacos e ingredientes ativos.

Formas farmacêuticas que utilizam polímeros mucoadesivos podem ter seu tempo de residência na superfície mucosa prolongado, permitindo a liberação gradativa e sustentada do ingrediente ativo. Estes polímeros por si só podem ter atividade terapêutica através do revestimento e proteção de tecido lesado ou atuando como lubrificantes (cavidade vaginal).

Esta estratégia pode ser utilizada pela farmácia magistral com várias aplicações, porém é fundamental um bom processo de desenvolvimento técnico e farmacotécnico antes do atendimento de prescrições. É sempre recomendável a utilização de métodos e processos validados tanto tecnicamente quanto cientificamente, como é o caso de excipientes prontos e desenvolvidos especialmente para as tapiocaps de uso vaginal.

Mecanismo de Mucoadesão

A mucoadesão, envolvendo a interação de um polímero natural ou sintético com um substrato biológico, como as glicoproteínas do muco, prolonga o tempo de contato entre o veículo contendo o fármaco e a superfície da mucosa e isso favorece a liberação modificada do IFA na formulação.



(Lages, 2014)

Etapas da mucoadesão

A - Fase inicial:

Para que a mucoadesão ocorra, é necessária uma prévia hidratação do polímero bioadesivo, de forma a possibilitar a sua intumescência. A hidratação é necessária para que se desenvolva o mecanismo de desenrolamento e interpenetração das cadeias poliméricas na rede glicoproteica que constitui o muco existente à superfície das mucosas.

B - Mucoadesão, geralmente, ocorre em duas etapas:

- Estado de contato: caracteriza-se pelo estabelecimento do contato íntimo entre o polímero bioadesivo e a membrana mucosa.
- Estado de consolidação: interações físico-químicas que ocorrem para consolidar e fortalecer a ligação bioadesiva, conduzindo a uma adesão prolongada.

Polímeros Mucoadesivos

São macromoléculas hidrofílicas com grupos funcionais que interagem através de ligações fortes compostas de hidrogênio, com os filamentos das glicoproteínas presentes nas estruturas do muco constituinte do epitélio mucoso.

Tais polímeros, quando em contato com soluções aquosas, tendem a hidratar e intumescer e adquirem propriedades adesivas.

Para adquirirem as propriedades mucoadesivas necessitam se hidratar, no entanto, um excesso de água forma uma mucilagem escorregadia, reduzindo a propriedade adesiva e facilitando a remoção do polímero mucoadesivo.

Uma vez ativados demonstram forte adesão tanto por superfícies inertes e secas quanto por aquelas revestidas por muco.

A escolha criteriosa do polímero mucoadesivo é fundamental para o sucesso do sistema mucoadesivo desenvolvido.

Características necessárias para polímeros mucoadesivos

Presença de grupos de ligação de hidrogênio

Adequada tensão superficial

Cargas aniônicas ou catiônicas. Os polímeros de natureza aniônica têm se mostrado eficientes

Alto peso molecular (>100.000)

Propriedades de energia que favoreçam o espalhamento na camada de muco

Conformação preferencialmente linear

Não tóxicos e não irritantes para a mucosa

Rápida aderência ao tecido úmido

Estáveis

Fácil incorporação do fármaco

Polímeros mucoadesivos mais comuns para uso vaginal

Derivados de celulose (hidroxietilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose)

Quitosana

Derivados do ácido poliacrílico

Polímeros tiolados

Benefícios das formas mucoadesivas vaginais

A eficácia terapêutica dos ativos que atuam localmente pode ser melhorada através dos polímeros mucoadesivos nas formulações, pois a disponibilidade do ativo é aumentada na membrana alvo.

Um grande número de IFAs pode ser utilizado: antibióticos, antimicóticos, antiprotozoários, antivirais, anti-inflamatórios, antissépticos, agentes quimioterapêuticos, analgésicos, substâncias hormonais.

Possibilita formulações que aumentam a absorção de fármacos de baixa biodisponibilidade oral.

Propriedades da lactose

Pelo fato de este carboidrato ser compatível e favorecer o desenvolvimento das UFC^{1,16}

De característica higroscópica, ao absorver água atua como um agente de plasticidade e cria estruturas cristalinas amorfas estáveis. A lactose acrescenta ainda um potencial efeito lioprotetor na preservação da viabilidade, favorecendo a estabilidade das formulações e atuando como nutriente (ação prebiótica) para os probióticos quando liberados no meio, mantendo suas propriedades e efeito terapêutico.

Linha de Excipientes vaginais

Descarb Caps Femme

Composição	
Diluyente	Manitol
Deslizante / antiaderente / lubrificante	Estearato de magnésio
Absorvente	SiO ₂ coloidal
Molhante	Lauril sulfato de sódio
Matriz polimérica (filme muco adesivo)	CMC-Na/HPMC Proporção ideal para boa bioadesividade com liberação sustentada do IFA

Descarb Caps Prob

Composição	
Diluyente	Lactose / maltodextrina
Deslizante / antiaderente / lubrificante	Estearato de magnésio
Absorvente	SiO ₂ coloidal
Estabilizante	Ácido ascórbico

Considerações

Associações de fármacos

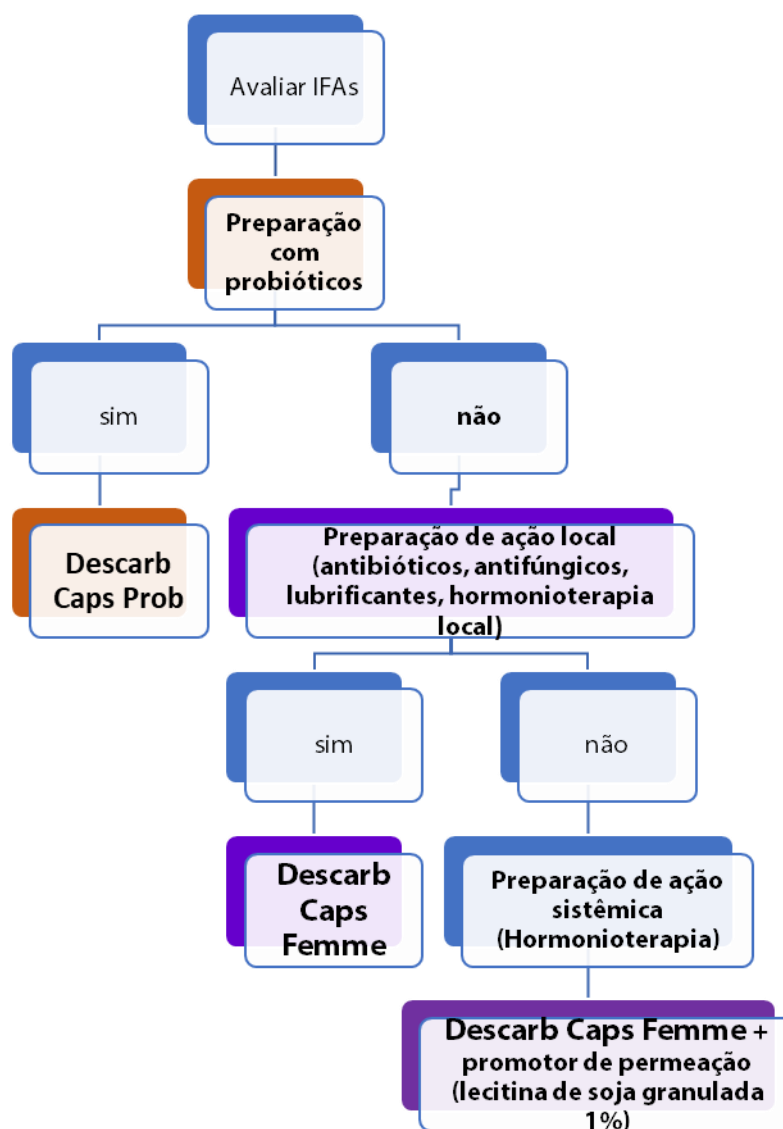
Atender prioritariamente ao requisito mais crítico.

Avaliar criticamente a associação e do ponto de vista farmacotécnico, decidir pela associação na mesma cápsula ou pela separação em cápsulas diferentes com excipientes diferentes.

Incompatibilidades

Antes de concluir a escolha do excipiente mais apropriado, confrontar as possibilidades de incompatibilidades.

Escolha de Excipiente para Tapiocaps™ de Uso Vaginal



A determinação do tamanho da cápsula e a quantidade de excipiente necessária para o seu preenchimento, são etapas do processo de desenvolvimento da preparação magistral.

O procedimento para determinação do tamanho da cápsula e da quantidade de excipiente necessária para o preenchimento adequado das cápsulas, deve ser definido, validado e padronizado pela farmácia com base nas principais referências bibliográficas de farmacotécnica.

Com isso, estas etapas têm por objetivo, obter uma preparação com exatidão de dose, boa biodisponibilidade, estável, elegante e de fácil preenchimento.

A – Escolha do tamanho da Tapiocaps® e quantidade de excipiente

As cápsulas duras podem acondicionar entre 65mg e 1000mg de pó, pelo menos teoricamente.

Esta quantidade pode variar de acordo com as densidades dos pós e com o grau de compactação do pó que compõe a preparação.

A escolha do tamanho das cápsulas e a quantidade de excipiente necessária são determinadas para cada preparação considerando as doses dos insumos farmacêuticos ativos (IFA), a densidade e a característica de compactação dos IFA e excipientes.

O tamanho de cápsula determinado deve ser suficiente para acondicionar a mistura de pós (IFAs e excipientes), com o corpo da cápsula completamente preenchido, sendo preferencialmente, o menor tamanho de cápsula possível.

Tamanhos de Tapiocaps® utilizados nas preparações magistrais:

Tamanhos	00	0	1	2	3	4
----------	----	---	---	---	---	---

Os métodos propostos para definição de tamanho da cápsula e quantidade de excipiente utilizado no preenchimento, levam em consideração o volume da cápsula e a massa necessária para seu preenchimento de acordo com a sua densidade aparente.

Independentemente da dose do(s) IFA(s), considerar que os excipientes não têm função apenas de preenchimento, mas podem influenciar as características de bom fluxo da mistura de pós, a estabilidade dos IFAs e até mesmo a dissolução e biodisponibilidade dos IFAs. Por isso, é uma boa prática que as cápsulas não sejam preenchidas somente com o IFA, embora, eventualmente isso possa acontecer, o ideal é que uma quantidade ideal de excipientes faça parte da preparação magistral e deve ser considerada na escolha do tamanho das cápsulas. Neste caso cabe a avaliação e decisão farmacêutica.

Trituração, tamisação e homogeneização (mistura)

Trituração, tamisação e mistura são as etapas na sequência de operações logo após a pesagem dos componentes nas formas farmacêuticas sólidas.

O objetivo deste procedimento é garantir a adequada redução de tamanho de partículas para a uniformidade da mistura de pós e assim garantir que o produto final mantenha especificação adequada

de teor e uniformidade de conteúdo. A realização desta sequência de processos da forma correta também facilita e otimiza o processo de encapsulação que será realizado em seguida.

O processo geral descrito pode ser realizado pela farmácia de acordo com o referenciado na literatura ou de acordo com um procedimento que tenha sido validado.

Encapsulação

O processo de encapsulação tem importante participação nos atributos de qualidade das cápsulas duras. A encapsulação pode impactar diretamente nos requisitos de peso médio e uniformidade de conteúdo e dessa forma pode influenciar o teor final do ingrediente ativos (IFA) e, conseqüentemente, a eficácia clínica. Por isso é importante definir e padronizar o processo de preenchimento de cápsulas duras com misturas de pó, utilizando encapsuladora em placa manual ou encapsuladora semiautomática.

Peso Médio: Controle em Processo de Formas Farmacêuticas Sólidas Unitárias

Para preparações em dose unitária, o teste de determinação de peso médio possibilita verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso. A determinação de peso médio faz parte dos ensaios mínimos exigidos ao controle da qualidade das preparações magistrais e oficinais no atendimento as BPFM e é um dos pontos de controle essencial para a garantia de produtos magistrais de qualidade, eficazes e seguros. As informações obtidas através da determinação do Peso Médio o coeficiente de variação (DPR) são importantes indicadores de desempenho devendo ser incluídos no Programa de Monitoramento do Processo.

Atendimento a RDC ANVISA 67/2007 que determina que o Peso Médio deve ser realizado, de acordo com a Farmacopeia Brasileira ou outro Compêndio Oficial reconhecido pela ANVISA, em todas as preparações magistrais e oficinais de formas sólidas em dose unitária.

Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária (FB 6ª.ed)

Formas farmacêuticas em dose unitária	Peso médio (PM)	Limites de variação	Tolerância
Cápsulas duras e moles, cápsulas vaginais	menos que 300 mg 300 mg ou mais	± 10,0% ± 7,5%	≤ 2 unidades fora dos limites especificados em relação ao PM, nenhuma acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

(*) Se o peso médio for de 40 mg ou menos, submeter ao teste de Uniformidade de doses unitárias. (FB 6ª.ed,2019)

Cápsulas duras

Determinação de peso em cápsulas obtidas pelo processo magistral (de acordo com o FNFB 2)

O ensaio farmacopeico para determinação do peso de cápsulas manipuladas é, na maioria das vezes, inviável de ser executado por sua natureza destrutiva. Dessa forma, descreve-se método para determinação de peso médio em cápsulas duras, empregando ensaio não destrutivo.

Três parâmetros devem ser determinados para análise do produto:

- ➔ Peso médio das cápsulas manipuladas (PM)
- ➔ Desvio padrão relativo (DPR)
- ➔ Variação do conteúdo teórico (%)

Peso médio das cápsulas manipuladas (PM)

O peso médio é a média aritmética do peso de dez unidades de cápsulas manipuladas, em gramas. Quando a quantidade de cápsulas manipuladas para atendimento da prescrição for inferior a dez unidades, as determinações devem ser realizadas pesando-se, individualmente, todas as unidades. Os limites de variação tolerados para o Peso Médio das cápsulas manipuladas (PM) são apresentados na Tabela.

Desvio padrão relativo (DPR)

O Desvio padrão relativo ou Coeficiente de Variação é dado em porcentagem e leva em consideração o desvio padrão do PM. O Desvio padrão relativo (DPR) calculado deve ser menor / igual a 4%.

Variação do conteúdo teórico (%)

Os valores teóricos máximo e mínimo do conteúdo das cápsulas permitem obter uma estimativa da variação aceitável de peso das cápsulas, supondo que o pó encapsulado está homogêneo.

A variação aceitável de conteúdo deve estar contida no intervalo de 90 a 110%.

SUGESTÕES DE FÓRMULAS

AÇÃO LOCAL

A - Tratamento de Infecções do Trato Geniturinário

Candidíase Vulvovaginal

Tratamento local para candidíase vulvovaginal com sintomas leves ⁽¹⁾

Clotrimazol	200mg
Descarb Caps Femme	qsp Tapiocaps™

Inserir 1 Tapiocaps™ por via vaginal 1 vez a noite por 5 dias.

A candidíase vulvovaginal é uma infecção oportunista ocasionada pela *Cândida sp*, levedura que faz parte da microbiota vaginal. Estatísticas apontam que 70 a 75% das mulheres vão desenvolver candidíase pelo menos uma vez na vida. O tratamento com antifúngicos pode ser por via oral e/ou vaginal com resultados semelhantes, porém a administração tópica por via vaginal reduz consideravelmente a incidência de efeitos adversos..

Mycoses Wiley, 2021

Tratamento local para candidíase vulvovaginal com sintomas leves ⁽²⁾

Clotrimazol	100mg
<i>Salvia off</i> ext seco padronizado	250mg
Descarb Caps Femme	qsp Tapiocaps™

Inserir 1 Tapiocaps™ por via vaginal 1 vez a noite por 7 dias.

Em um estudo triplo-cego randomizado, 111 participantes divididas em 3 grupos receberam clotrimazol ou placebo, *Salvia off* extrato ou placebo ou clotrimazol associado a *Salvia off* extrato ou placebo por via vaginal durante 7 dias. Os resultados demonstraram que a *Salvia off* sozinha ou associada ao clotrimazol trataram com sucesso a candidíase vulvovaginal. Demonstrando a eficácia dos efeitos anti-inflamatórios e antifúngicos deste fitoterápico no controle da infecção por *Candida sp*.

J. Obstet. Gynaecol. Res. 2019

Tratamento probiótico para candidíase vulvovaginal recorrente ⁽³⁾

<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	4x10 ⁹ UFC
<i>L acidophilus</i>	4x10 ⁹ UFC
Descarb Caps Prob	qsp Tapiocaps™

Inserir 1 Tapiocaps™ por via vaginal ao dia por 14 dias.

Probióticos, do gênero *Lactobacilli*, são estratégia efetiva para prevenir infecções vaginais, além de modular a resposta imune da paciente e a expressão genômica de fatores inflamatórios induzidos pela infecção por *Candida albicans*. Podem ser administrados por via vaginal em mulheres com candidíase recorrente contraindicadas para antifúngicos.

Folia Microbiologica, 2018

Tratamento local para candidíase vulvovaginal com complicações (candidíase não *albicans*)⁽⁴⁾

Nistatina	100.000UI
Descarb Caps Femme	qsp Tapiocaps™

Inserir 1 Tapiocaps™ por via vaginal a noite por 14 dias.

Tratamento de candidíase vulvovaginal por espécies não-*albicans* é desafiador porque são resistentes aos antifúngicos azóis habituais e cerca de 50% das mulheres acometidas por este tipo de infecção são assintomáticas ou apresentam sintomas mínimos. No caso da infecção por *C. glabrata*, guidelines recomendam administração local de nistatina ou ciclopiroxolamina.

Tratamento local para candidíase vulvovaginal com complicações (candidíase não *albicans*)⁽⁴⁾

Ácido bórico	600mg
Descarb Caps Femme	qsp Tapiocaps™

Inserir 1 Tapiocaps™ por via vaginal a noite por 14 dias.

Nos casos recorrentes, os guidelines recomendam que a terapia inclua preparações locais de ácido bórico em cápsulas vaginais administradas por 2 semanas. Considerando que o ácido bórico é embriotóxico e não é recomendado para mulheres em idade fértil e com desejo de engravidar

J. Clin. Med., 2023

Vaginose Bacteriana (VB)

Um estudo clínico randomizado com 120 mulheres avaliou a eficácia de probióticos em cápsulas vaginais na prevenção de infecções bacterianas recorrentes e demonstrou que a probioticoterapia profilática foi bem tolerada e reduziu a recorrência da infecção por *G. vaginalis* por 11 meses.

American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2010

Tratamento probiótico em cápsulas vaginais para vaginose bacteriana recorrente ⁽⁵⁾

<i>Lactobacillus rhamnosus</i>		8x10 ⁹ UFC
<i>Lactobacillus acidophilus</i>		8x10 ⁹ UFC
<i>Streptococcus thermophilus</i>		8x10 ⁹ UFC
Descarb Caps Prob	qsp	Tapiocaps™

Inserir 1 Tapiocaps™ por via vaginal por 14 noites.

Lactobacillus crispatus é considerado um biomarcador de saúde do trato vaginal e indicado como abordagem probiótica na manutenção e restabelecimento do ecossistema vaginal saudável.

Desbalanços nesse ecossistema podem resultar no crescimento de bactérias anaeróbicas, levando a síndrome de vaginose bacteriana (VB).

A via vaginal possibilita a introdução de bactérias probióticas na forma de cápsulas vaginais probióticas. As cepas mais investigadas na prevenção e tratamento de VB incluem *L. reuteri*, *L. fermentum*, *L. gasseri*, *L. rhamnosus*, *L. brevis*, *L. acidophilus*, *L. plantarum* e *L. crispatus*.

A administração intravaginal de *L. fermentum* combinado com *L. rhamnosus* é capaz de aumentar o número de *lactobacilli* vaginal e restabelecer a saúde da microbiota vaginal.

Genetics and Molecular Research, 2019

Tratamento probiótico em cápsulas vaginais para vaginose bacteriana ⁽⁶⁾

<i>L. reuteri</i>	1x10 ⁶ UFC
<i>L. fermentum</i>	1x10 ⁶ UFC
<i>L. gasseri</i>	1x10 ⁶ UFC
<i>L. rhamnosus</i>	1x10 ⁶ UFC
<i>L. brevis</i>	1x10 ⁶ UFC
<i>L. acidophilus</i>	1x10 ⁶ UFC
<i>L. plantarum</i>	1x10 ⁶ UFC
<i>L. crispatus</i>	1x10 ⁶ UFC
Descarb Caps Prob	qsp Tapiocaps™

Inserir 1 dose em Tapiocaps™ por via vaginal ao dia por 1 semana.

Tratamento probiótico em cápsulas vaginais para vaginose bacteriana ⁽⁶⁾

<i>L. rhamnosus</i>	10 ⁶ UFC
<i>L. fermentum</i>	10 ⁶ UFC
Descarb Caps Prob	qsp 1 Tapiocaps™

Inserir 1 dose em Tapiocaps™ por via vaginal ao dia por 14 dias.

Infecções Geniturinárias (IGU) Recorrentes

Neste estudo clínico duplo cego placebo controlado, 100 mulheres jovens com histórico de IGU recorrente receberam *Lactobacillus crispatus* por via vaginal ou placebo, após o tratamento da infecção aguda com antibioticoterapia. O tratamento com o probiótico foi associado a redução das IGU recorrentes.

Clin Inf Dis, 2011

Tratamento probiótico para infecções geniturinárias recorrentes ⁽⁷⁾

<i>Lactobacillus crispatus</i>	5 X 10 ⁸ UFC
Descarb Caps Prob	qsp Tapiocaps™

Inserir 1 Tapiocaps™ por via vaginal 1 vez a noite por 5 dias e após 1 vez por semana por 10 semanas.

Herpes Genital (*Herpes simplex tipo-2*)

Um estudo clínico duplo-cego e randomizado comparou a eficácia e segurança de *Lactobacillus brevis* e aciclovir em mulheres com infecções recorrentes por herpes genital tipo-2 (HSV-2). 81 pacientes foram tratadas com *Lactobacillus brevis* em cápsulas vaginais ou aciclovir oral 400mg 2 vezes ao dia por 6 meses. Não foram encontradas diferenças significativas entre os 2 tratamentos em relação à eficácia. Porém, o tratamento com o probiótico não apresentou efeitos adversos, e alguns efeitos adversos foram reportados no uso de aciclovir.

A disponibilidade e principalmente a ausência de efeitos adversos fazem do *L. brevis* uma opção eficaz e segura na supressão da infecção recorrente por herpes simplex vaginal.

Probiotics & Antimicro. Prot; 2017

Tratamento probiótico para infecções recorrentes por Herpes simplex genital tipo-2 ⁽⁸⁾

<i>Lactobacillus brevis</i>	2 X 10 ⁹ UFC
Descarb Caps Prob	qsp Tapiocaps™

Inserir 1 Tapiocaps™ por via vaginal 2 vezes ao dia por 6 meses.

B– Síndrome Geniturinária da Menopausa (SGM) / Atrofia vulvovaginal

Testosterona em cápsula vaginal para atrofia vulvovaginal⁽⁹⁾

Testosterona 0,5mg
Descarb Caps Femme qsp **Tapiocaps™**

Inserir 1 Tapiocaps™ por via vaginal ao dia por 4 semanas.

A testosterona por via vaginal melhora sinais e sintomas de atrofia vaginal relacionada ao uso de inibidores de aromatase em pacientes pós-menopáusicas com câncer de mama e pode ser uma alternativa de tratamento para essas mulheres.

The oncologista.2011

Tratamento da síndrome geniturinária da menopausa (SGM) com estrogênio⁽¹⁰⁾

Estradiol 17B 0,25mg
Descarb Caps Femme qsp **Tapiocaps™**

Inserir 1 Tapiocaps™ por via vaginal ao dia.

O uso de estrogênios por via vaginal demonstra eficácia no controle do pH vaginal e dispareunia em mulheres na pós menopausa, com efeitos adversos leves e transitórios, comparáveis com placebo.

The Journal of Clinical Pharmacology 2020

Tratamento da síndrome genitourinária da menopausa (SGM) com DHEA.⁽¹¹⁾

Prasterona 13mg
Descarb Caps Femme qsp **Tapiocaps™**

Inserir 1 Tapiocaps™ por via vaginal ao dia.

O uso de DHEA por via vaginal para o tratamento da Síndrome Genitourinária da Menopausa foi recentemente aprovado pelo FDA.

DHEA é um precursor de androgênios na cascata de produção de hormônios esteroidais, é metabolizado em estrogênios e androgênios. Tem demonstrado eficácia na resolução de sintomas da SGM sem causar estimulação proliferativa endometrial.

Medicine, 2022

Cerca de 50% das mulheres apresentam sintomas de atrofia vulvovaginal na pós-menopausa, também reconhecida como Síndrome Geniturinária da Menopausa (SGM). O principal sintoma desta condição é o ressecamento vulvovaginal que afeta negativamente a função sexual e a qualidade de vida das mulheres. Os sintomas incluem ressecamento, ardência, sensação de queimação, dor (não relacionada à atividade sexual) e dispaurenia (dor relacionada à atividade sexual). De acordo a North American Menopause Society (NAMS), o alvo primário do tratamento da SGM é o alívio dos sintomas e a terapia de primeira linha para casos leves e moderados compreende o uso de lubrificantes vaginais não-hormonais. Para a SGM com sintomas severos e não responsiva ao tratamento não-hormonal, é recomendado o uso de estradiol e/ou estriol de baixa dosagem por via vaginal

Em um estudo clínico, um grupo de mulheres com sintomas severos apresentou benefícios significativamente superiores com estriol por via vaginal. O estriol é considerado estrogênio de curta duração e rápida eliminação plasmática, apresenta baixa probabilidade de afetar o endométrio e mamas e pode ser considerado uma opção segura para tratamento da atrofia vulvovaginal, em mulheres na pós menopausa e em mulheres em uso de terapia com inibidores de aromatase no câncer de mamas.

PLoS ONE ; 2022

Terapia hormonal para SGM por via vaginal⁽¹²⁾

Estriol	1mg
Descarb Caps Femme	qsp Tapiocaps™

Inserir 1 Tapiocaps™ por via vaginal à noite diariamente.

Terapia não-hormonal para SGM por via vaginal⁽¹²⁾

Ácido hialurônico	50mg
Vitamina E	20mg
Descarb Caps Femme	qsp Tapiocaps™

Inserir 1 Tapiocaps™ por via vaginal 3 ou 4 vezes por semana.

Obs.: Ácido hialurônico farmacêutico de baixo peso molecular

Terapia para SGM com ocitocina por via vaginal⁽¹³⁾

Ocitocina	600Ui
Descarb Caps Femme	qsp Tapiocaps™

Inserir 1 Tapiocaps™ por via vaginal à noite diariamente.

Um estudo clínico randomizado, controlado duplo cego investigou o efeito da ocitocina 600UI, administrada por via vaginal diariamente por 2 semanas, na expressão da atrofia vaginal em mulheres entre 47 e 60 anos de idade. O tratamento melhorou a vascularização epitelial, reduziu o pH da mucosa e apresentou significativa melhora na atrofia vaginal.

J Sex Med.; 2023

C – Vulvodinia

Um estudo de revisão demonstrou o racional para a prescrição de preparações tópicas para a vulvodinia.

Segundo este trabalho, vulvodinia foi tratada com sucesso com uma preparação tópica contendo baclofeno 5% com palmitoiletanolamida (PEA) 1%. Esta associação é efetiva no restabelecimento da homeostase neuro imunológica no tecido vaginal graças as ação autacoide do PEA.

J Pain Research,2016

Tratamento tópico da vulvodinia⁽¹⁴⁾

Baclofeno	50mg
PEA	10mg
Descarb Caps Femme	qsp Tapiocaps™

Inserir 1 Tapiocaps™ ao dia.

AÇÃO SISTÊMICA

A. Suporte Lúteo para Gestação

Suporte lúteo para FIV e gestação^(15, 16)

Progesterona	400mg
Descarb Caps Femme	qsp Tapiocaps™

Inserir 1 Tapiocaps™ 2 vezes ao dia. A partir do dia da transferência embrionária até no mínimo a 7ª. semana de gestação, mas não mais do que até a 12ª. semana.

A progesterona por via vaginal é a forma mais comum para o suporte de corpo lúteo.

A principal vantagem da progesterona vaginal é a primeira passagem uterina que permite o transporte direto da vagina ao útero com baixa circulação sistêmica.

As evidências sugerem que a via de administração preferencial para progesterona no suporte a fase lútea é a via vaginal

Reproductive Biomedicine Online,2018
Int J Reprod BioMed 2021

B. Estímulo Sexual e Libido

Suporte para libido e estímulo sexual com DHEA ⁽¹⁷⁾

Prasterona	13mg
Descarb Caps Femme	qsp Tapiocaps™

Inserir 1 Tapiocaps™ por via vaginal ao dia.

Um estudo clínico fase III, prospectivo, randomizado, duplo-cego e placebo controlado com 216 mulheres pós-menopáusicas com sintomas moderados a severos de atrofia vaginal, avaliou a ação do hormônio nos domínios da disfunção sexual: desejo / interesse, excitação, orgasmo e dor durante atividade sexual. As pacientes receberam uma administração local diária de prasterona (DHEA) por via vaginal por 12 semanas. O resultado demonstrou que o tratamento apresentou benefícios potenciais em todos os 4 domínios da função sexual nas mulheres e produziu evidências da metabolização local de DHEA tanto em androgênios quanto estrogênios.

Menopause, 2009

C. Endometriose

Tratamento para endometriose por via vaginal⁽¹⁸⁾

Gestrinona	5mg
Descarb Caps Femme	qsp Tapiocaps™

Inserir 1 Tapiocaps™ por via vaginal 2 ou 3 vezes por semana.

A endometriose, doença crônica inflamatória, afeta cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva.

A gestrinona é um progestágeno sintético derivado da 19-nortestosterona utilizado desde as décadas de 80/90, com ação antiestrogênica, antiprogesterona e androgênica. Portanto, ativa receptores androgênicos, provocando amenorreia e redução da inflamação e dor.

A via vaginal, tem sido investigada com a finalidade de intensificar eficácia, graças ao efeito de primeira passagem uterina e reduzir os efeitos adversos de natureza androgênica.

GLOSSÁRIO

- Bioadesão: "Estado no qual dois materiais estão unidos por períodos estendidos através de forças interfaciais e, no qual, pelo menos um deles possui natureza biológica. Na área farmacêutica, o termo bioadesão implica na ligação do sistema transportador do fármaco a um substrato biológico específico, este pode ser tecido epitelial, ou revestimento mucoso existente à superfície de um tecido, quando esta ligação ocorre com muco ou membrana mucosa, chama-se mucoadesão. A bioadesão também pode ser definida como a ligação de uma macromolécula natural ou sintética ao muco ou superfície epitelial." (Ferreira, 2018)
- Biodisponibilidade: "É a velocidade e a extensão na qual o fármaco ou o seu grupamento terapêutico é absorvido a partir da forma farmacêutica, ficando disponível no seu sítio de ação. Portanto, a biodisponibilidade é determinada pela extensão da solubilidade e permeabilidade do fármaco." (Ferreira, 2018)
- Cápsula: "Forma farmacêutica sólida em que o fármaco está encerrado em um invólucro solúvel mole ou duro. Os invólucros em geral são constituídos de gelatina, entretanto também podem ser obtidos a partir de amido ou de outras substâncias." (Thompson, 2013)
- Cápsula dura: "É a cápsula que consiste em duas seções cilíndricas pré-fabricadas (corpo e tampa) que se encaixam e cujas extremidades são arredondadas. É tipicamente preenchida com princípios ativos e excipientes na forma sólida. Normalmente é formada de gelatina, mas pode também ser de outras substâncias." (FB 6ª.ed., 2019)
- Coesão ou coesividade: "Força de atração entre átomos e moléculas que constituem um corpo (formação de um aglomerado), e que determina sua resistência a quebra.
- Densidade aparente (Dap): "Volume ocupado por uma determinada massa de sólido (pó ou grânulos), incluindo a sua porosidade (poros intragranulares)." (Ferreira, 2018)
- Diluente (para cápsulas): "substância "inerte" de preenchimento utilizada para conferir volume adequado, propriedade de fluxo ou características de compressão." (Ferreira, 2018)
- Encapsuladora: "Aparelho composto por base e placa superior perfurada com orifícios com a mesma dimensão da cápsulas duras, existindo uma placa para cada tamanho de cápsula." (Ferreira, 2018)
- Encapsulação: "Processo no qual os ingredientes ativos (IFAs) e excipientes previamente misturados são acondicionados em cápsulas de tamanho adequado." (Ferreira, 2018)
- Excipiente: "Substância ou composto inerte (sem atividade farmacológica) utilizado na diluição ou transporte do princípio ativo." (Ferreira, 2018)
- Fluxo ou fluidez: "Propriedade de pós definida pelo índice que determina o quanto o material é fluído, ou seja, a sua capacidade de escoamento por gravidade sem a ajuda de equipamentos ou componentes externos."
- Forma farmacêutica "É o estado final de apresentação dos princípios ativos farmacêuticos após uma ou mais operações farmacêuticas executadas com a adição ou não de excipientes apropriados a fim de facilitar a sua utilização e obter o efeito terapêutico desejado, com características apropriadas a uma determinada via de administração." (FNFB 2)

- Homogeneização (mistura): "Operação que consiste em obter uma associação homogênea de várias substâncias, que podem ser sólidas, pastosas, líquidas ou gasosas. Uma mistura é considerada homogênea quando qualquer fração ou dose contém todos os constituintes nas mesmas proporções da totalidade da preparação. Uma mistura farmacêutica deve ser química e fisicamente estável." (Ferreira, 2018)
- Insumo farmacêutico ativo (IFA): "É uma substância química ativa, fármaco, droga ou matéria-prima que tenha propriedades farmacológicas com finalidade medicamentosa utilizada para diagnóstico, alívio ou tratamento, empregada para modificar ou explorar sistemas fisiológicos ou estados patológicos em benefício da pessoa na qual se administra." (FB 6ª.ed,2019)
 - Matéria prima: "Substância ativa ou inativa com especificação definida que se emprega na preparação de medicamentos e demais produtos." (FERREIRA, 2018)
- Membrana mucosa: "Superfície úmida da parede de revestimento de cavidades ou superfícies do organismo, como o revestimento do trato gastrointestinal e respiratório. Consistem em uma camada de tecido conectivo (lâmina própria) acima da qual temos a camada epitelial, superfície que se torna úmida pela presença de uma camada de muco." (Ferreira, 2018)
- Muco: "Substância composta por glicoproteínas (mucina), lipídeos, sais orgânicos e água (>95%). A mucina é responsável pela característica gel do muco e pelas propriedades adesivas e coesivas. As funções principais do muco são proteção e lubrificação." (Ferreira, 2018)
- Ordem de manipulação: "Documento destinado a acompanhar todas as etapas de manipulação." (RDC ANVISA 67/2007)
- Pesagem: "Comparar uma massa desconhecida com uma massa conhecida escolhida como unidade. A medida de peso é realizada com auxílio de balanças." (FERREIRA, 2018)
- Peso Médio: "Média aritmética para determinado número de elementos."
- Tamis: "Aro de diâmetro variável com uma das extremidades fechada por uma tela aplicada de modo a ficar bem esticada. A tela é formada por uma trama de fios de aço inox ou de nylon entrelaçados que deixam intervalos quadrados livres denominados aberturas ou malhas. A separação das partículas submetidas à tamisação é feita em função do diâmetro da malha." (Ferreira, 2018)
- Tamisação: "Processo farmacotécnico classificado como operação mecânica que promove a separação e calibração de partículas sólidas (granulometria). A análise granulométrica permite a separação e classificação dos pós em função dos tamanhos de partículas. Esta operação utiliza o tamis provido de malhas de diferentes aberturas em função da tenuidade de pó a ser obtida. É frequentemente associada a operação de pulverização." (Ferreira, 2018)
- Trituração: "Redução do tamanho de partículas. Consiste em comprimir o material a ser pulverizado (divisão de um produto sólido em partículas de tamanho reduzido) contra a parede do gral (geralmente de porcelana) através da realização de movimentos circulares ou espirais com o pistilo. O termo também é utilizado para descrever a moagem de duas ou mais substâncias em um gral com a finalidade de misturá-los bem." (Ferreira, 2018; Thompson, 2013)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Osmatek, T.; Froelich, A.; Jadach, B.; et al. Recent Advances in Polymer-Based Vaginal Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics*, 13, 884, 2021.
2. Dedeloudi, A.; Siamidi, A.; Pavlou, P.; et al. Recent Advances in the Excipients Used in Modified Release Vaginal Formulations. *Materials*, 15, 327, 2022.
3. Sanjay G.; Kaustubh R. ; Vermani K.; et al. Compendium of Pharmaceutical Excipients for Vaginal Formulations; *Pharmaceutical Technology Drug Delivery*, 2001.
4. ANVISA RDC 67 - Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias, 2007.
5. ANVISA RDC 87 Ementa: Altera o Regulamento Técnico sobre as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias, 2008.
6. Ferreira A.O., et al; Guia Prático da Farmácia Magistral, 5ª. Ed. 2018.
7. Thompson J, et al; A Prática Farmacêutica na Manipulação de Medicamentos, 3ª. Ed. 2013
8. Garofalo D.A., et al; Operações Básicas de Laboratório de Manipulação, 1ª. ed. 201.
9. Allen L.V., Popovich N.G, Ansel H.C. Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos; 9ª. ed., 2013.
10. Farmacopeia Brasileira 6ª. edição, 2019, vol. 1; edição eletrônica.
11. Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira, 2ª edição. (FNFB 2), 2011.
12. Queiroz, K.O . Potencial de novos sistemas de liberação de drogas no manejo tópico da candidíase recorrente na mucosa vaginal. *Revista Científica Multidisciplinar*, 06; 07; Vol.08;194-21, 2021.
13. Mesquita A. K. F.; Machado K.C.; Silva E.C. ; et al. Polímeros Mucoadesivos Para Uso Vaginal: Uma Prospecção Tecnológica; *Revista GEINTEC*; Vol. 4;n.1;622-631, 2014.
14. Pereirinha P.R.R; Figueiras A.R.R. Desenvolvimento De Sistemas Mucoadesivos Para A Administração Controlada De Fármacos; Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Portugal
15. Lages C.A.S.; Silva J.N.; Silva E.C.S., et al.Polímeros Mucoadesivos para Uso vaginal; *Boletim Informativo Geum*;7; 2; 63-81, 2016.
16. Sá, de Lima Leandra. Desenvolvimento Farmacotécnico e Avaliação de Estabilidade de Formulações para Aplicação Vaginal de Diferentes Cepas de *Lactobacillus Spp*. Dissertação de mestrado, Universidade de Brasília, 2022.