

VEICULAÇÃO DE ÓLEOS ESSENCIAIS EM ÓVULOS VAGINAIS PARA O CONTROLE DE DOENÇAS INFECCIOSAS

DELIVERY OF ESSENTIAL OILS IN VAGINAL OVA FOR THE CONTROL OF INFECTIOUS DISEASES

Maria Eduarda Matos Goulart Lecheta¹; Elisiane de Bona Sartor^{1*}; Jessica Cristina Pereira Borges¹; Cintia dos Anjos¹; Karine Fladzinski¹; Luciane Dalarmi¹; Deise Prehs Montrucchio¹; Josiane de Fátima Gaspari Dias¹; Marilis Dallarmi Miguel¹

1 - Universidade Federal do paraná

RESUMO:

Formas farmacêuticas devem ser delineadas para a correta incorporação de ativos, considerando suas características físico-químicas, evitando a degradação e obtendo eficiência em sua entrega. Esse estudo testou métodos de incorporação de óleos essenciais com atividade antimicrobiana conhecida, em óvulos vaginais desenvolvidos com um polímero mucoadesivo de gelatina-glicerina por dois métodos. O primeiro método consiste em uma preparação em uma fase em baixa temperatura enquanto o segundo divide a formulação em duas fases em baixa temperatura. Os óvulos contendo óleos essenciais foram submetidos à análise organoléptica, verificação do pH e ensaios de peso médio e desintegração. Os óvulos preparados pelo segundo método apresentaram indicativos de incorporação correta e pH, peso médio e tempo de desintegração adequados para a forma farmacêutica.

Palavras-chave: Farmacotécnica; Óleo essencial; Óvulo; Infecção vaginal

ABSTRACT:

Pharmaceutical forms must be designed for the correct incorporation of active ingredients, considering their physical and chemical characteristics, avoiding degradation and achieving efficiency in their delivery. This study tested methods for incorporating essential oils with known antimicrobial activity into vaginal ovules developed with a gelatin-glycerin mucoadhesive polymer using two methods. The first method consists of a single-phase preparation at low temperature, while the second divides the formulation into two phases at low temperature. The ovules containing essential oils were subjected to organoleptic analysis, pH verification, and average weight and disintegration tests. The ovules prepared using the second method showed indications of correct incorporation and pH, average weight, and disintegration time appropriate for the pharmaceutical form.

Keywords: Pharmaceutics; Essential oil; Ovule; Vaginal infection

1. INTRODUÇÃO

A saúde da mulher pode ser afetada por diversas doenças que acometem o trato genital feminino, dentre as quais destacam-se infecções causadas por bactérias, fungos,

protozoários ou vírus (CARMELLA et al., 2015). Além da consideração do microrganismo, a escolha do tratamento inclui a seleção do ativo e da forma farmacêutica apropriados à condição de saúde.

Diferentes formas farmacêuticas como géis, cremes, filmes, anéis, tabletes ou óvulos, são utilizadas para a via vaginal (DEDELOUDI *et al.*, 2022). Esta via apresenta grande irrigação sanguínea e alta permeabilidade da mucosa, evita a passagem pelo metabolismo hepático e permite ação local e sistêmica (ARAÚJO-PEREIRA; BRUSCHI, 2012; ARAÚJO et al., 2021). Formulações que visem a entrega de ativo na via vaginal devem utilizar coadjuvantes farmacotécnicos que promovam adesão suficiente à mucosa para não ocorrer perda via secreções vaginais, não alterar o pH local (pH próximo a 5), promover a entrega dos ativos pela absorção da formulação, além da fácil administração. Na forma farmacêutica óvulo, estas características são atendidas (SMOLENSKI et al., 2021).

Óvulos vaginais, segundo a Farmacopeia Brasileira 6 ed (2019), são uma forma farmacêutica sólida, que contém ativos dispersos em matérias-primas apropriadas e se fundem à temperatura corporal. Em seu Formulário Nacional (2012), são descritas formulações hidrofílicas, desenvolvidas com misturas de polietilenoglicol (PEG). Comercialmente também se encontram formulações lipofílicas desenvolvidas com ceras auto emulsionantes, por exemplo, a linha Novata ®.

O desenvolvimento de formulações para a via vaginal possui alguns desafios próprios da anatomia e da fisiologia local (SUBI; NANDHAKUMAR; VASANTHI, 2024). Trata-se de uma via importante, pois atende a demanda de terapias de profilaxia, prevenção e estética. Como tal, deve considerar as mais diversas classes de fármacos e respectivos modos de ação, como por exemplo, antifúngicos, bactericidas, espermicidas, corretores de pH entre outros (YANG et al., 2024). Dentre os desafios associados à via pode-se destacar a necessidade de aderência e resistência ao escoamento dos fluidos corporais (CARVALHO et al., 2021), e aliado a mudanças de pH local cujo interferente principal é a flora vaginal incluindo agentes contaminantes (DAS NEVES; NOTARIO-PEREZ; SARMENTO, 2021).

As formulações de óvulos vaginais permitem o uso de polímeros mucoadesivos para melhorar a performance de adesão à mucosa, otimizando a entrega dos ativos (AHMADY, SAMAH, 2021). O mecanismo de adesão consiste nos estágios de contato com a mucosa, formação de cadeias do polímero e formação de fracas interações entre a mucina presente na mucosa e os grupos polares dos polímeros (KOMATI et al., 2018). As

interações denominadas ligações de hidrogênio, são responsáveis por proporcionar maior tempo de contato entre o ativo veiculado e o sítio de ação (KOMATI et al., 2018; AHMADY; SAMAH, 2021).

A gelatina é um biopolímero natural com propriedades mucoadesivas devido suas cadeias de aminoácidos com a sequência Arginina-Glicina-Aspartato, o que permite a fácil interação com a mucina presente na mucosa vaginal (BASSI et al., 2023). Além disso, é um polímero biodegradável, não tóxico, apropriado para o uso vaginal (AHMADY; SAMAH, 2021). Formulações contendo gelatina-glicerina são extensamente conhecidas por sua estabilidade e facilidade de uso. Além do efeito mucoadesivo proporcionado pela gelatina, a estrutura tridimensional criada pelas proteínas presentes na gelatina promove uma liberação prolongada do ativo, que fica retido entre os fios proteicos formados. A água presente na formulação também permanece retida nesta estrutura, apresentando uma baixa atividade de água (BASSI, 2023).

O delineamento farmacotécnico deve levar em conta a solubilidade do fármaco, a forma de liberação do mesmo e a posologia. A eficiência da entrega do fármaco e/ou suas associações decorre de tais características físico-químicas e fisiológicas da patologia, considerando sobretudo a farmacodinâmica dos fármacos envolvidos e seus respectivos coadjuvantes técnicos quando necessários (YANG et al, 2024).

Apesar desses desafios associados a formulações vaginais, a formulação de gelatina-água-glicerina é bastante versátil por permitir veicular fármacos solúveis e insolúveis e por agregar soluções, suspensões e emulsões, adaptando-se a dose e ao tempo de tratamento, também permitindo associações de fármacos. Outro aspecto importante a se destacar é a facilidade e economia da formulação base.

Já os óleos essenciais (OE) caracterizam-se como produtos do metabolismo secundário das plantas, compostos por misturas complexas de terpenos e fenilpropanoides (SOUSA et al., 2022; BAKKALI et al., 2008), com utilização conhecida em doenças infecciosas. Diversos compostos presentes em OE apresentam atividade antimicrobiana conhecida, como o eugenol, presente no OE de cravo da Índia (*Syzygium aromaticum*) e o anetol, presente no OE de funcho (*Foeniculum vulgare*) (BECER et al., 2023; VISHAL et al., 2023; KHAN et al., 2022). Apesar das potenciais atividades associadas, os OEs apresentam alta lipofilicidade e volatilidade, são facilmente oxidados pela luz ou degradados pelo calor, exigindo técnicas adequadas para sua incorporação em veículos farmacêuticos (ABD-ELLAH et al., 2021).

Este trabalho tem como objetivo desenvolver uma técnica para veiculação de OEs

com atividade antimicrobiana, para auxiliar no combate a infecções vaginais, em óvulos contendo polímero mucoadesivo,

2. METODOLOGIA

2.1 Obtenção do Material Vegetal

Cravo da Índia (*S. aromaticum*) e Funcho (*F. vulgare*) foram adquiridos no comércio local na cidade de Curitiba, Paraná.

2.2 Obtenção do Óleo Essencial

A obtenção dos OE das espécies vegetais foi realizada pelo método de hidrodestilação em aparelho Clevenger descrito na Farmacopeia Brasileira 6 ed (2019). O tempo de hidrodestilação seguiu a monografia das plantas.

2.3 Desenvolvimento do Óvulo Vaginal

Utilizou-se a formulação de gelatina, glicerina e água para a incorporação de OEs. As concentrações de uso estão descritas na tabela abaixo (tabela 1).

TABELA 1 - COMPOSIÇÃO DO ÓVULO VAGINAL

Ingrediente	Quantidade (%)
Gelatina	15
Água	30
Glicerina	qsp 100
Conservante	qs

Nota: qsp - quantidade suficiente para.

qs - quantidade suficiente

Fonte: Os autores (2024)

2.4.1 Incorporação dos óleos essenciais

Foram testados dois métodos de incorporação dos OEs. Método A: inicialmente, utilizando a formulação base, foram preparados óvulos em triplicata. Preparou-se a formulação base em apenas uma fase, contendo gelatina-glicerina-água, a mistura foi levada ao banho maria a 60°C e os OEs foram adicionados após resfriamento a 40°C. Posteriormente, a formulação foi colocada em molde de cobre para solidificar, o molde foi previamente revestido com uma fina camada de vaselina sólida, após verter a formulação, o conjunto permaneceu sob temperatura ambiente por uma hora. Os óvulos foram retirados do molde de cobre e armazenados sob refrigeração. Método B: a formulação foi preparada em duas fases, a primeira contendo gelatina e água, a qual foi levada em aquecimento no banho maria, na temperatura de 40°C e ao fundir, foi adicionado a segunda fase, que continha glicerina e OE disperso. Após a junção das fases a mistura foi levada ao banho maria por 10 minutos, sendo posteriormente colocada em molde de cobre revestido com vaselina sólida e permaneceu por uma hora a temperatura ambiente antes da retirada. A incorporação dos OEs foi testada nas concentrações de 0,5 e 1% (p/p), seguindo o cálculo do fator de contribuição.

2.5 Controle de Qualidade

2.5.1 Características organolépticas

Foram observadas, após a solidificação, os aspectos de cor, odor e uniformidade como a presença de bolhas, rachaduras ou grumos.

2.5.2 pH

O pH foi verificado utilizando papel indicador de pH enquanto a formulação estava líquida, após a adição de todos os componentes.

2.5.3 Peso médio

O peso médio foi realizado utilizando o método descrito na Farmacopeia Brasileira 6 ed. (2019), com adaptações. Os óvulos foram pesados individualmente, 6 unidades

contendo OE de Cravo da Índia, 6 unidades contendo OE de funcho e 6 unidades de óvulos contendo apenas a formulação base. Para todos foi calculado o peso médio e desvio padrão.

2.5.4 Ensaio de desintegração

O teste de desintegração foi realizado no laboratório de Controle de Qualidade Físico-Químico da Universidade Federal do Paraná, setor de Farmácia. O método foi realizado segundo a Farmacopeia Brasileira 6 ed. (2019) seguiu o ensaio descrito na Farmacopeia Brasileira 6 ed. (2019). Os óvulos foram desintegrados em água destilada à 37°C.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Obtenção do Óleo Essencial

O OE do *S. aromaticum* apresentou coloração castanho claro, odor picante e forte e rendimento de 2,5%. Já OE de *F. vulgare* apresentou coloração verde clara, odor fresco e adocicado, com rendimento de 1,7%.

3.2 Desenvolvimento do Óvulo Vaginal

O delineamento farmacotécnico deve sempre levar em conta a solubilidade do fármaco, a forma de liberação do mesmo e a posologia. A eficiência da entrega do fármaco e/ou suas associações decorre de tais características físico-químicas e fisiológicas da patologia, considerando sobretudo a farmacodinâmica dos fármacos envolvidos e seus respectivos coadjuvantes técnicos quando necessários (YANG et al, 2024).

A formulação de gelatina-glicerina foi selecionada devido às características dos ingredientes de sua composição. A glicerina age como agente dispersor do OE, além de agir como agente plastificante contribuindo para estrutura adequada do óvulo. A gelatina, por sua vez, apresenta propriedades mucoadesivas, de forma a garantir a liberação do ativo evitando a retirada do mesmo pelas secreções da mucosa, retendo o óleo essencial em suas redes de proteínas. A formulação hidrofílica permite a liberação compatível com a mucosa local que, devido a sua hidrofiliabilidade, permite a rápida absorção (HASANI et al., 2024). Além disso, a formulação é simples, de baixo custo, biodegradável e demonstrou fácil

execução mesmo em baixas temperaturas, evitando a degradação dos óleos essenciais.

Apesar desses desafios associados a formulações vaginais, a formulação de gelatina-água-glicerina é bastante versátil por poder veicular fármacos solúveis e insolúveis, pode agregar soluções, suspensões e emulsões, adaptando-se a dose e ao tempo de tratamento, também permitindo associações de fármacos.

A escolha da concentração de óleo essencial utilizado na formulação, seguiu os critérios de controle de qualidade descritos, optando pela formulação que não apresentasse turvação, rachaduras ou bolhas de ar, para então seguir com os demais testes. A formulação que apresentou melhor desempenho quanto a estabilidade e aspectos organolépticos foi a formulação contendo 0,5% de OE, sendo selecionada. A concentração com 0,5%, além de não apresentar turvação, não apresentou superfície brilhosa, e odor leve característico dos OEs. A formulação contendo 1% apresentou interior turvo, superfície externa brilhosa, odor acentuado característico dos óleos essenciais e sensorial oleoso em sua parte externa, que indicou a presença de resíduos de OE na parte externa dos óvulos, sendo descartada por estes motivos.

3.3 Controle de Qualidade

O controle de qualidade da formulação avaliou características organolépticas, pH, peso médio e o tempo de desintegração, os resultados estão descritos na tabela 2.

TABELA 2 - Características Organolépticas, pH, Peso Médio, Tempo de Desintegração

Amostra	Organoléptico	pH	Peso médio (g)	Tempo de desintegração (min)
Óvulo branco	Amarelado, translúcido sem rachaduras ou bolhas de ar, sem odor	6	7,541 ± 0,315	8,0 ± 0,3
Óvulo OE funcho	Amarelado, translúcido sem rachaduras ou bolhas de ar, odor característico de OE de funcho	6	7,102 ± 0,171	6,0 ± 0,2
Óvulo OE cravo	Amarelado, translúcido sem rachaduras ou bolhas de ar, odor característico de OE de cravo-da-índia	6	7,318 ± 0,217	6,0 ± 0,3

Fonte: Os autores (2024)

Aspectos organolépticos das formulações foram observados para garantir a integridade da forma farmacêutica, pois a presença de rachaduras poderia interferir na entrega dos ativos e bolhas de ar, além de interferirem na quantidade de ativo presente e peso médio, além de favorecer a proliferação de bactérias. Todos os óvulos estavam íntegros e não apresentavam bolhas de ar. O pH das formulações permaneceu em 6,0, próximo ao pH vaginal, independente do óleo essencial incorporado.

A Farmacopeia Brasileira 6 ed. (2019) permite uma variação máxima de $\pm 5\%$ entre as unidades. Todos os óvulos pesados cumpriram os parâmetros exigidos e estão demonstrados na tabela 2. Observou-se uma variação entre os pesos médios de acordo com o óleo essencial utilizado devido a diferença de densidade que apresentam.

Já o ensaio de desintegração, é um parâmetro de qualidade que verifica a desintegração do produto em um ambiente semelhante ao vaginal, não podendo ultrapassar 60 minutos para bases hidrofílicas. Foram testados 3 óvulos sem OEs (brancos) e 3 óvulos para cada um dos óleos, realizados pelo método B e com peso médio dentro da variação de $\pm 5\%$ entre as unidades. Todos os óvulos testados cumpriram os parâmetros farmacopeicos, como apresentado na tabela 2, sendo que, óvulos contendo OEs apresentaram uma desintegração mais rápida. Os OEs apresentam compostos voláteis, isto é, possuem a tendência de evaporar facilmente a temperatura ambiente (*ACHAGAR et al., 2024*), esta característica pode ter influenciado o tempo de desintegração de forma positiva, pois um menor tempo de desintegração implica em um menor tempo de aplicação, trazendo benefício à paciente.

4. CONCLUSÃO

O presente trabalho testou dois métodos de incorporação de óleo essencial em uma base estável, hidrofílica, biodegradável e mucoadesiva, para óvulos vaginais. A formulação desenvolvida pelo método B apresentou produtos sem brilho na superfície ou turvação no interior e com melhor avaliação nos aspectos organolépticos e pH compatível com a via de administração. A formulação de óvulos vaginais contendo OE também foi aprovada nos ensaios de qualidade descritos na Farmacopeia 6 ed (2019), desintegrando em menos de 30 minutos e apresentando peso médio com variações menores que $\pm 5\%$. Ambos os OEs incorporados à formulação apresentaram atividade antimicrobiana preliminar descrita em literatura. Estudos com microrganismos específicos de infecções vaginais devem ser realizados posteriormente a fim de analisar a segurança e eficácia do uso dos ativos naturais.

5. REFERÊNCIAS

ABD ELLAH, N. H. et al. Vaginal suppositories of cumin seeds essential oil for treatment of vaginal candidiasis: Formulation, in vitro, in vivo, and clinical evaluation. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 157, p. 1056602, 2021.

ACHAGAR, R. et al. A Comprehensive Review of Essential Oil–Nanotechnology Synergy for Advanced Dermocosmetic Delivery. **Cosmetics**, v. 11, n. 2, p. 48, 2024.

AHMADY, A.; SAMAH, N. H. A. A review: Gelatine as a bioadhesive material for medical and pharmaceutical applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 608, p. 121037, 2021.

ARAUJO PEREIRA, R. R.; BRUSCHI, M. L. Vaginal mucoadhesive drug delivery systems. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 38, n. 6, p. 643-652, 2012.

ARAUJO, V. H. S. et al. Chitosan-based systems aimed at local application for vaginal infections. **Carbohydrate Polymers**, v. 261, p. 117919, 2021.

BASSI, A. et al. Preclinical Potential of Probiotic-Loaded Novel Gelatin–Oil Vaginal Suppositories: Efficacy, Stability, and Safety Studies. **Gels**, v. 9, n. 3, p. 244, 2023.

BAKKALI, F. et al. Biological effects of essential oils – A review. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, n. 2, p. 446–475, 2008.

BECER, E. et al. Composition and antibacterial, anti-inflammatory, antioxidant, and anticancer activities of Rosmarinus officinalis L. essential oil. **South African Journal of Botany**, v. 160, p. 437–445, 2023.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira 6ª edição**: Volume 1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária: ANVISA. Brasília. 2019.

BRASIL. **Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira**, 2ª edição. Agência Nacional de Vigilância Sanitária: ANVISA. Brasília. 2012.

CARAMELLA, C. M. et al. Mucoadhesive and thermogelling systems for vaginal drug delivery. **Advanced drug delivery reviews**, v. 92, p. 39-52, 2015.

CARVALHO, G. C. et al. Highlights in poloxamer-based drug delivery systems as strategy at local application for vaginal infections. **International journal of pharmaceutics**, v. 602, p. 120635, 2021.

DAS NEVES, J.; NOTARIO-PEREZ, F.; SARMENTO, B. Women-specific routes of administration for drugs: A critical overview. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 176, p. 113865, 2021.

DEDELOUDI, A. et al. Recent Advances in the Excipients Used in Modified Release Vaginal Formulations. **Materials**, v. 15, n. 1, p. 327, 2022.

HASANI, Maryam *et al.* Development of stability, antioxidant, and antimicrobial properties of biopolymeric chitosan modified starch nanocapsules containing essential oil. **Food Science and Technology International**, v. 30, n. 4, p. 340-351, 2024.

KHAN, R. U., et al. Perspective, Opportunities and Challenges in Using Fennel (*Foeniculum vulgare*) in Poultry Health and Production as an Eco-Friendly Alternative to Antibiotics: A Review. **Antibiotics**, v. 11, n. 2, p. 278, 2022.

KOMATI, S. et al. Mucoadhesive multiparticulate drug delivery systems: An extensive review of patents. **Advanced pharmaceutical bulletin**, v. 9, n. 4, p. 521, 2019.

SMOLEŃSKI, M. et al. Emulsion-Based Multicompartment Vaginal Drug Carriers: From Nanoemulsions to Nanoemulgels. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 12, p. 6455, 2021.

SOUSA, V. I. et al. Microencapsulation of Essential Oils: A Review. **Polymers**, v. 14, n. 9, p. 1730, 2022.

SUBI, M. T. M.; NANDHAKUMAR, S.; VASANTHI, H.R. Vaginal drug delivery system: A promising route of drug administration for local and systemic diseases. **Drug Discovery**

Today, p. 104012, 2024.

VISHAL, J.; RANJANI, S.; KARUNYA, R. J.; HEMALATHA, S. Synthesis, characterization and evaluation of antioxidant, anticancer and toxicity properties of silver nanoparticles synthesized from *Syzygium aromaticum*: SNP synthesized from *Syzygium aromaticum*. **Archives of Breast Cancer**, v. 10, n. 3, p. 291–300, 2023.

YANG, Z. et al. Vagina, a promising route for drug delivery. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, p. 105397, 2024.

***Autor para correspondência:**
Elisiane de Bona Sartor
Email: elisrtor@gmail.com
Universidade Federal do Paraná
RECEBIDO: 29/11/2024 ACEITE: 09/12/2024