

## **DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS BIOADESIVOS TERMORRESPONSIVOS CONTENDO DERIVADOS DE CELULOSE PARA LIBERAÇÃO LOCAL DE AZUL DE METILENO**

Melissa Polizel Obana (PIC/ UEM), Thiago Fabris Loraschi (PIC/ UEM), Jéssica Bassi da Silva de Canini (Orientador), Marcos Luciano Bruschi (Coorientador). E-mail: jbsilva5@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Maringá, PR.

**Ciências da Saúde; Farmácia; Farmacotécnica.**

**Palavras-chave:** polímeros; bioadesão; azul de metileno.

### **RESUMO**

Os sistemas poliméricos, devido às suas propriedades e capacidade de adaptação para diferentes aplicações, são amplamente utilizados em diversas áreas. Na área farmacêutica, podem ser empregados em formulações como géis, para o controle da liberação de fármacos, melhoria na estabilidade, biodisponibilidade, eficácia terapêutica e diminuição de seus efeitos tóxicos. A carboximetilcelulose (CMC) e a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) são polímeros bastante utilizados em sistemas de administração tópica por apresentarem propriedades bioadesivas e serem doadores de reologia. Já o poloxâmero 407 (P407) destaca-se por seu comportamento termorresponsivo. Sendo assim, as diversas propriedades desses sistemas poliméricos os tornam opções vantajosas para a Terapia Fotodinâmica (TFD), que é baseada na interação de agentes fotossensibilizadores (FS), luz e oxigênio para tratamento frente a células microbianas e tumorais. Neste contexto, o azul de metileno (AM) é um exemplo FS, que tem demonstrado eficácia terapêutica em diversas patologias. Entretanto, soluções aquosas de AM apresentam baixa viscosidade, o que dificulta sua aplicação em áreas inclinadas ou de difícil acesso, favorecendo o escoamento, a perda e reduzindo o tempo de contato com o tecido alvo. Diante dessas limitações, o trabalho teve como objetivo desenvolver sistemas poliméricos contendo P407 e CMC ou HPMC contendo AM, visando aplicação na TFD.

### **INTRODUÇÃO**

Sistemas semissólidos são formas farmacêuticas destinadas principalmente à aplicação tópica, sobre a pele ou mucosas, podendo conferir ação local ou sistêmica. Os géis são sistemas de fase única, caracterizados pelo aprisionamento de um líquido, usualmente água, em uma estrutura reticular que intumescce e adquire o aspecto de gel (Allen Jr.; Popovich; Ansel, 2013).

Os principais agentes gelificantes utilizados no desenvolvimento de géis são os polímeros. Alguns polímeros como a CMC, a HPMC e os poloxâmeros são

amplamente utilizados na produção de géis. A CMC e a HPMC são polímeros bastante aplicados em sistemas de uso tópico por apresentarem propriedades bio/mucoadesivas. O P407, por sua vez, além de apresentar adesividade tem propriedades termorresponsivas, sendo interessante para o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos (Carvalho *et al.*, 2010).

A liberação controlada, associada ao aumento do tempo de permanência do fármaco no local de ação, favorece a manutenção da concentração terapêutica, aumentando a eficiência do tratamento. Sistemas bioadesivos promovem uma interação entre o sistemas e membranas biológicas, como a pele ou mucosa, promovendo um contato íntimo e melhorando disponibilidade de diferentes fármacos (Carvalho; Chorilli; Gremião, 2014).

A incorporação de polímeros bioadesivos em sistemas poliméricos termorresponsivos pode ser de grande valia na TFD, que consiste no uso de um FS não tóxico, luz e oxigênio para o tratamento de doenças. A junção desses elementos produz espécies reativas de oxigênio (EROs) e oxigênio singlete, os quais podem alterar estruturas celulares, produzindo efeitos citotóxicos em células tumorais e microbianas (Junqueira *et al.*, 2015). O AM, por exemplo, é frequentemente utilizado como FS, sendo um corante da classe das fenotiazinas que possui ação fotossensibilizadora atuando em terapias microbianas, antineoplásicas e na promoção da cicatrização de feridas (Tardivo *et al.*, 2002). Assim, o projeto teve como objetivo o desenvolvimento de sistemas bioadesivos e termorresponsivos contendo P407 e derivados de celulose para aplicação de AM na TFD.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### **Preparo dos sistemas poliméricos**

Foram preparados sistemas poliméricos binários pelo método a frio com 17,5% (m/m) de P407 e 0,1% (m/m) de CMC ou 0,4% (m/m) HPMC, por meio da adaptação do método a frio descrito por Schmolka (1972).

### **Caracterização dos sistemas bioadesivos termorresponsivos**

Foi realizada a caracterização pela análise do perfil de textura, reologia de cisalhamento contínuo (fluxo) e oscilatória, determinação da temperatura de transição solução-gel e avaliação *ex vivo* do perfil bioadesivo dos sistemas poliméricos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Sistemas poliméricos binários com concentrações otimizadas de P407 e CMC ou HPMC foram preparados com e sem adição de AM. Entretanto, apenas os sistemas contendo HPMC apresentaram estabilidade na presença do ativo AM e, portanto, foram caracterizados quanto às suas propriedades mecânicas, reológicas e adesivas.

A análise de perfil de textura foi uma ferramenta útil na caracterização dos sistemas poliméricos, possibilitando a identificação daqueles com maior potencial

para a aplicação clínica e fornecendo informações relevantes do comportamento mecânico textural das formulações sob diferentes condições ambientais e fisiológicas. Os sistemas sem AM apresentaram diferença estatística significativa em comparação às amostras com a presença do AM, nos parâmetros dureza, adesividade e compressibilidade. Entretanto, sistemas com 0,5% (m/m) de AM e 1,0% (m/m) de AM não apresentaram diferenças significativas entre si ( $p > 0,05$ ). Assim, o sistema polimérico contendo P407, HPMC e 0,5% (m/m) AM foi selecionado como o sistema farmacêutico mais promissor para aplicação tópica. Nesse contexto as análises reológicas e de determinação da força bioadesiva foram realizadas com amostras sem AM (17/5% P407/0,4% HPMC) e com 0,5% (m/m) de AM (17,5% P407/0,4% HPMC/0,5% AM).

Na análise reológica de fluxo, observou-se que o aumento da temperatura resultou em elevação dos índices de consistência ( $K$ ) para ambos os sistemas, o que indica um comportamento favorável para aplicações tópicas. Paralelamente, os valores do índice de comportamento de fluxo ( $n$ ) classificou o comportamento das formulações como de fluidos pseudoplásticos, com aumento da pseudoplasticidade conforme a elevação da temperatura, característica associada à gelificação térmica das formulações. Ademais, na análise de reologia oscilatória, verificou-se uma redução nos valores de  $\tan \delta$ , com o aumento da temperatura, indicando uma mudança de comportamento elastoviscoso, observado a 25 °C, para um perfil predominantemente viscoelástico a 34 °C, compatível com a temperatura corporal. Ao comparar os sistemas com e sem a adição de AM, não foram observadas alterações significativas nos parâmetros reológicos em nenhuma das temperaturas avaliadas.

A determinação da temperatura de transição solução-gel foi essencial para identificar os sistemas binários capazes de serem administrados na forma líquida, buscando gelificação ocorrendo em temperaturas próximas à corporal. De acordo com essa análise a adição de AM não ocasionou mudanças significativas na temperatura de gelificação dos sistemas.

Adicionalmente, a avaliação da força bioadesiva mostrou que essa propriedade não foi afetada pela presença do FS. Isso mostra que mesmo após adição de AM na concentração de 0,5% (m/m) os sistemas apresentaram propriedades promissoras para aplicação tópica e em mucosas, tendendo a uma fácil aplicação, espalhabilidade e bioadesão.

## CONCLUSÕES

Os sistemas poliméricos preparados com CMC apresentaram a formação de aglomerados nas concentrações avaliadas de AM, sugerindo incompatibilidade entre ativo e polímero mucoadesivo. Assim, a caracterização mecânica, reológica e adesiva foi realizada apenas para os sistemas poliméricos contendo P407 e HPMC. De maneira geral, as análises demonstraram resultados satisfatórios para a aplicação local do gel com e sem a presença do ativo nas temperaturas de 25 e 34 °C. Pela análise de perfil de textura, foi possível observar diferença significativa

nos parâmetros dureza, adesividade e compressibilidade com a variação da temperatura e a presença do ativo, sendo que os valores desses parâmetros foram menores nas formulações contendo o AM, e maiores com o aumento da temperatura de 25 para 34°C. As formulações apresentaram comportamento de fluido pseudoplástico e reopético, para os sistemas estudados à 25 e 34 °C. A reologia oscilatória, por sua vez, permitiu caracterizar as formulações com comportamento viscoelástico à 34 °C. Os sistemas avaliados apresentaram temperatura de transição solução-gel entre 30,8 e 32 °C, considerado adequado para a aplicação tópica ou local do AM. A propriedade bioadesiva da formulação não sofreu alteração relevante pela presença do AM. O sistema polimérico apresentou propriedades promissoras para aplicação tópica de AM e aplicação na TFD.

## AGRADECIMENTOS

Agradecimentos à Universidade Estadual de Maringá, Fundação Araucária, CNPq, Capes e Finep. Ao laboratório LabSLiF (Laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento de Sistemas de Liberação de Fármacos), à minha orientadora e ao meu coorientador.

## REFERÊNCIAS

ANSEL JR, L. V. A.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos - 9.Ed.** [s.l.] Artmed Editora, 2013.

CARVALHO, F. C. et al. Mucoadhesive drug delivery systems. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 46, n. 1, p. 1–17, 2010.

CARVALHO, F. C.; CHORILLI, M.; GREMIÃO, M. P. D. Plataformas bio(muco) adesivas poliméricas baseadas em nanotecnologia para liberação controlada de fármacos - propriedades, metodologias e aplicações. **Polímeros**, v. 24, n. 2, p. 203–213, 2014.

JUNQUEIRA, M. V. et al. Functional Polymeric Systems as Delivery Vehicles for Methylene Blue in Photodynamic Therapy. **Langmuir: the ACS journal of surfaces and colloids**, v. 32, n. 1, p. 19-27, 2015.

SCHMOLKA, I. R. Artificial skin I. Preparation and properties of pluronic F-127 gels for treatment of burns. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 6, n. 6, p. 571–582, 1972.

TARDIVO, J. P. et al. **Methylene blue in photodynamic therapy: From basic mechanisms to clinical applications.** Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, v. 2, n. 3, p. 175–191, 2005.

34º Encontro Anual de Iniciação Científica  
14º Encontro Anual de Iniciação Científica Júnior



12 e 13 de novembro de 2025