

INFLUÊNCIA DE HIDROXIPROPILMETILCELOULOSE DE DIFERENTES VISCOSIDADES NAS CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS E FÍSICO-QUÍMICAS DE SISTEMAS POLIMÉRICOS CONTENDO MELOXICAM

Lucas Correia Gonçalves (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Maria Vitoria Gouveia Botan (Coorientadora), Marcos Luciano Bruschi (Orientador). E-mail: mlbruschi@uem.br.

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

Área e subárea do conhecimento: Ciências da Saúde / Farmácia

Palavras-chave: Sistemas poliméricos; Hidroxipropilmetilcelulose; Meloxicam

RESUMO

A barreira hematoencefálica (BHE) protege o sistema nervoso central (SNC), mas dificulta a entrega de fármacos a alvos cerebrais. Nesse contexto, a administração intranasal de sistemas poliméricos com propriedades termorresponsivas e mucoadesivas surge como estratégia promissora, possibilitando uma administração segura e eficaz de fármacos. O meloxicam, anti-inflamatório com potencial para tratar doenças neurológicas como o Alzheimer, apresenta características físico-químicas que limitam seu uso clínico, sendo necessários mais estudos para o emprego de novas estratégias de desenvolvimento. Assim, este estudo teve como objetivo desenvolver e investigar formulações compostas por poloxamer 407 (P407) e hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) de diferentes viscosidades contendo meloxicam para administração nasal. Foi empregado um delineamento experimental 2^4 e as amostras foram avaliadas quanto a características macroscópicas, pH, tamanho de partícula e temperatura de transição solução-gel ($T_{sol/gel}$). As formulações com maior teor de P407, como a F6 (0,1% HPMC K100Lv, 20% P407, 0,05% meloxicam), apresentaram maior estabilidade. Os valores de pH permaneceram dentro da faixa aceitável para administração nasal (4,5 a 6,5), indicando adequação fisiológica. Entretanto, a $T_{sol/gel}$ encontrada foi inferior ao ideal, com média de $23,04 \pm 1,07$ °C, evidenciando gelificação antes da temperatura corporal, o que pode dificultar a aplicação. Por outro lado, a análise por espalhamento dinâmico de luz mostrou que as micelas tinham tamanho médio de $23,11 \pm 1,36$ nm, considerado apropriado para o transporte direto nariz-cérebro, uma vez que partículas menores que 50 nm conseguem atravessar o epitélio olfativo rapidamente. Assim, conclui-se que sistemas com maior concentração de P407 são candidatos promissores para carrear meloxicam ao SNC, embora sejam necessários ajustes na composição para otimização da $T_{sol/gel}$.

INTRODUÇÃO

Milhões de pessoas no mundo são afetadas por doenças neurológicas como epilepsia, demência e Alzheimer, cujos tratamentos são desafiadores devido à necessidade de os medicamentos atravessarem a barreira hematoencefálica (BHE). A BHE,

embora essencial para proteger o sistema nervoso central (SNC) contra agentes estranhos, impede a passagem da maioria dos fármacos. Neste caso, a via intranasal tem sido explorada como uma rota promissora para a entrega direta de fármacos ao cérebro, devido à sua grande área de superfície e vascularização. Apesar das vantagens como segurança, fácil adesão e rápida absorção, existem limitações como a depuração mucociliar e baixa permeação de compostos hidrofílicos, que podem ser superadas pelo uso de sistemas semissólidos, como os hidrogéis, que podem combinar polímeros termorresponsivos e mucoadesivos, tais como P407 e HPMC, respectivamente (Ul-Islam et al., 2020; Trivedi et al., 2024).

O meloxicam, um anti-inflamatório não esteroidal (AINE), tem sido ligado à redução da liberação de prostaglandinas no cérebro, indicando seu potencial em tratar doenças neurológicas. Porém, a baixa solubilidade em água e biodisponibilidade oral limitam seu uso. Portanto, sistemas poliméricos de administração intranasal têm sido investigados para otimizar a liberação deste fármaco no cérebro (Fattahpour et al., 2015).

Assim, este trabalho buscou desenvolver e investigar sistemas poliméricos mucoadesivos termorresponsivos compostos por P407 e HPMC de diferentes viscosidades, com adição de meloxicam, para verificar a influência da viscosidade do polímero mucoadesivo nas características macroscópicas e físico-químicas dos sistemas, visando a entrega eficaz do meloxicam ao cérebro via nasal.

MATERIAIS E MÉTODOS

Um delineamento fatorial 2^4 foi empregado para determinar a influência de quatro variáveis independentes nas propriedades dos sistemas poliméricos: concentração (0,1% e 0,4%, m/m) e tipo de HPMC (K15M e K100Lv), concentração de P407 (15% e 20%, m/m) e concentração de meloxicam (0,05% e 0,15% m/m), resultando em 16 experimentos aleatórios.

Para a preparação dos sistemas contendo meloxicam, utilizou-se um método adaptado de formação e hidratação do filme, devido à baixa solubilidade do fármaco. O P407 foi disperso em álcool etílico e o meloxicam foi adicionado em seguida. Após a dispersão total do fármaco, o solvente foi rotaevaporado a 60 °C, sob baixa pressão, até a formação de um filme, o qual foi mantido em dessecador por 24 horas, para garantir a completa eliminação do álcool. Posteriormente, o filme foi raspado do balão e triturado. Para as formulações brancas (controle, sem meloxicam) e as formulações completas, o P407 foi hidratado em água purificada, e a HPMC foi adicionada lentamente, sob agitação magnética. As misturas homogêneas foram armazenadas em frascos de vidro, hermeticamente fechados (Botan, 2023).

As análises macroscópicas incluíram a avaliação de coloração, aspecto, odor e a observação de precipitação do fármaco, utilizando inspeção visual em fundos claros e escuros. O pH de cada amostra foi determinado utilizando um pHmetro calibrado. A determinação da temperatura de transição sol-gel ($T_{sol/gel}$) preliminar foi realizada para as melhores formulações (F5, F6, F7, F8, F13, F14, F15 e F16) e seus respectivos controles. A quantidade de 10 g de cada formulação foi aquecida continuamente em um béquer com barra magnética, e a temperatura de gelificação foi registrada

no momento em que a barra parou de se movimentar, com aquecimento máximo de 55 °C. Todas as análises foram realizadas em triplicata (Cama, 2024).

A análise por espalhamento dinâmico de luz (DLS) foi utilizada para determinar o tamanho das micelas, o índice de polidispersão (PDI) e o potencial Zeta. As amostras foram diluídas em água ultrapurificada (2 mg/mL) e avaliadas a 37 °C em uma cubeta (Mohanraj; Chen, 2006).

As análises estatísticas foram realizadas por Análise de Variância (ANOVA), com comparações *post hoc* utilizando o teste de Diferença Honestamente Significante de Tukey ($p < 0,05$).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após aproximadamente 15 dias em repouso, as formulações com menor concentração de P407 (F1, F2, F3, F4, F9, F10, F11 e F12) permaneceram líquidas à temperatura ambiente e exibiram precipitação visível de meloxicam, indicando instabilidade. Em contrapartida, as formulações com maior concentração de P407 (F5, F6, F7, F8, F13, F14, F15 e F16) demonstraram maior estabilidade, sem precipitação e com capacidade de gelificar em temperatura ambiente. As formulações contendo HPMC K15M apresentaram maior viscosidade em comparação com HPMC K100Lv quando avaliadas macroscopicamente, o que pode ser atribuído à maior massa molar do HPMC K15M. Quanto às características organolépticas, as formulações com menor concentração de meloxicam eram amareladas translúcidas, enquanto as com maior concentração eram amareladas e mais opacas, todas inodoras.

A análise de pH revelou que as formulações apresentaram pH em torno de $5,26 \pm 0,30$, considerado adequado para formulações nasais, uma vez que minimiza irritações e previne crescimento bacteriano. Formulações com maior concentração de P407 apresentaram pH significativamente menor ($p < 0,05$), enquanto sistemas com maior concentração de fármaco levaram a um aumento significativo do pH ($p < 0,05$).

A $T_{sol/gel}$ média das formulações foi de aproximadamente $23,04 \pm 1,07$ °C, com valores para as melhores formulações e seus brancos variando entre $21,40 \pm 0,40$ °C e $24,50 \pm 0,45$ °C. Isso indica que os sistemas gelificaram abaixo de 25 °C, o que não é ideal, pois pode dificultar a administração. Ainda, as formulações com maior concentração de HPMC apresentaram $T_{sol/gel}$ significativamente menor ($p < 0,05$). Após as análises de $T_{sol/gel}$, as formulações F5, F7 e F8 começaram a precipitar, enquanto F6, F13, F14, F15 e F16 mantiveram-se estáveis.

A análise de DLS demonstrou que o tamanho hidrodinâmico médio das micelas foi de $23,11 \pm 1,36$ nm, sendo inferior a 50 nm, um critério crucial para que as partículas atravessassem rapidamente o epitélio olfativo nasal e atinjam o cérebro em poucos minutos, favorecendo o tratamento. Partículas maiores (> 200 nm ou entre 80-200 nm) são mais facilmente removidas pela depuração mucociliar. O PDI médio foi de $0,13 \pm 0,05$, considerado adequado para sistemas nanoparticulados, indicando uma distribuição de tamanho de partícula uniforme e satisfatória. Já o potencial Zeta é um indicador da carga superficial das partículas e da estabilidade da suspensão. Nanopartículas com potencial Zeta em torno de ± 30 mV tendem a apresentar maior esta-

bilidade, prevenindo a agregação. As formulações F5 ($-24,86 \pm 1,61$ mV) e F6 ($-25,55 \pm 0,12$ mV) apresentaram bom tamanho de partícula e potencial Zeta adequado, sendo consideradas as mais estáveis e promissoras após 15 dias de preparo.

CONCLUSÕES

Foi possível desenvolver e avaliar sistemas poliméricos à base de P407 e diferentes tipos de HPMC para a administração intranasal de meloxicam. As formulações apresentaram propriedades macroscópicas e físico-químicas consideradas adequadas para o objetivo. Entre elas, destacaram-se as amostras F5 (K15M) e F6 (K100Lv), que exibiram pH, tamanho de partícula e potencial Zeta dentro dos parâmetros desejáveis. Ademais, a formulação F6 demonstrou maior estabilidade do que a F5, precipitando ao ser submetida a temperaturas elevadas durante a análise de $T_{sol/gel}$. Contudo, observou-se que a $T_{sol/gel}$ foi inferior à faixa ideal para a gelificação em condições fisiológicas, indicando a necessidade de ajustes na composição para otimizar essa propriedade e aprimorar a aplicabilidade intranasal dos sistemas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao CNPq, CAPES, Finep e Fundação Araucária pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

BOTAN, M. V. G. **Desenvolvimento de sistemas bioadesivos nanoestruturados para administração nasal visando a liberação de meloxicam no cérebro**. 2023. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual de Maringá 2023

CAMA, E. S. et al. Design and development of a chitosan-based nasal powder of dimethyl fumarate-cyclodextrin binary systems aimed at nose-to-brain administration. A stability study. **Int. J. Pharm.**, v. 659, 25 jun. 2024. Acesso em: 25 ago.2025.

FATTAHPOUR, S. et al. Design and optimization of alginate-chitosan-pluronic nanoparticles as a novel meloxicam drug delivery system. **J. Appl. Polym. Sci.**, v. 132, n. 28, 1 jul. 2015.

MOHANRAJ, V. J.; CHEN, Y. Nanoparticles – A review. **Trop. J. Pharm. Res.** v. 5, p. 561-573, 2006.

TRIVEDI, R. et al. Optimization of Pramipexole-Loaded In Situ Thermosensitive Intranasal Gel for Parkinson's Disease. **Pharmaceuticals**, v. 17, n. 2, p. 172, 2024.

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



12 e 13 de novembro de 2025

UL ISLAM, S. et al. Intranasal delivery of nanoformulations: A potential way of treatment for neurological disorders. **Molecules**, v. 25, n. 8, 1 abr. 2020. Acesso em: 26 ago.2025.