DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE NANOEMULGÉIS PARA ADMINISTRAÇÃO INTRANASAL DE MELOXICAM VISANDO A LIBERAÇÃO EM TECIDO CEREBRAL

Lucas Correia Gonçalves (PIBIC/CNPq), 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.

Ciências da Saúde / Farmácia / Farmacotécnica e tecnologia farmacêutica

Palavras-chave: Nanoemulgel; Meloxicam; Reologia.

RESUMO

Este trabalho objetivou desenvolver e caracterizar físico-química e reologicamente emulgéis termorresponsivos para administração nasal de meloxicam direcionado ao cérebro. Empregou-se um delineamento fatorial 2^4, avaliou-se a influência do tipo de óleo [maracujá (OM) ou ácido oleico (AO)], concentração de poloxamer 407 (P407; 10% e 15%), concentração de óleo (4% e 8%) e teor do fármaco (0,1% e 0,15%). Os sistemas foram preparados pelo método a frio e submetidos a estudo de estabilidade físico-química preliminar, análise de espalhamento dinâmico de luz (DLS), análise de perfil de textura, temperatura de transição solução-gel ($T_{sol/gel}$) e análise de reologia de fluxo e oscilatória. Os sistemas preparados com OM apresentaram imediata instabilidade. Dentre os sistemas com AO, apenas aqueles contendo 15% de P407 (F4, F8, F12 e F16) foram considerados estáveis, exibindo pH adequado (4,7 a 5,1) e elevado potencial zeta (>35 mV), apesar do diâmetro hidrodinâmico na escala micrométrica. A $T_{sol/gel}$ variou de 13 °C a 17,8 °C. Na análise de perfil de textura à 37 ºC, observou-se aumento expressivo da dureza, compressibilidade e adesividade, e com vaores adequados para administração nasal. Os sistemas apresentaram comportamento pseudoplástico, viscoelasticidade e caráter reopético ou tixotrópico, dependendo do teor de óleo. Conclui-se que os emulgéis estruturados com AO reuniram propriedades mecânicas, físico-químicas e reológicas promissoras, consolidando-se como possíveis carreadores inovadores para o transporte intranasal de meloxicam ao sistema nervoso central.

INTRODUÇÃO

As doenças neurológicas acometem milhões de pessoas mundialmente e a eficácia dos tratamentos é severamente limitada pela presença da barreira hematoencefálica. Diante desse desafio, a administração intranasal surge como uma via alternativa promissora, permitindo o acesso direto ao sistema nervoso central (SNC), além de evitar o metabolismo de primeira passagem. Para superar limitações fisiológicas como a depuração mucociliar acelerada, os emulgéis surgem como carreadores “híbridos”. Esses sistemas combinam a capacidade de permeação e

solubilização de ativos lipofílicos das emulsões com as propriedades mucoadesivas e termorresponsivas de matrizes poliméricas formadas por P407 e hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), prolongando o tempo de residência na cavidade nasal (TSOU *et al.*, 2017).

O meloxicam é um anti-inflamatório não esteroidal com alguns estudos indicando potencial atividade neuroprotetora, contudo, sua baixa solubilidade aquosa limita sua biodisponibilidade cerebral (GOVERDHAN *et al.*, 2012). Assim, o objetivo deste trabalho foi desenvolver e caracterizar emulgéis mucoadesivos termorresponsivos obtidos por meio de um delineamento experimental 2^4. Investigou-se a influência do tipo de fase oleosa [óleo de maracujá (OM) ou ácido oleico (AO)], da concentração de P407, da fração lipídica e da concentração de meloxicam sobre a estabilidade físico-química preliminar, o diâmetro hidrodinâmico das micelas, índice de polidispersão (PDI) e potencial zeta, $T_{sol/gel}$, perfil de textura e comportamento reológico dos sistemas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Um delineamento fatorial 2^4 avaliou a influência de quatro variáveis independentes nas propriedades dos emulgéis: concentração de P407 (10% e 15%, m/m), tipo de óleo (OM ou AO), concentração da fase oleosa (4% e 8%, m/m) e concentração de meloxicam (0,1% e 0,15%, m/m). A concentração de HPMC permaneceu fixa em 0,4% (m/m). Os emulgéis foram preparados pelo método a frio adaptado de Schmolka (1972), com P407 disperso em água purificada e refrigerado a 4 °C por até 48 h para hidratação. Em seguida, adicionou-se HPMC sob agitação, enquanto o meloxicam foi disperso na fase oleosa. A fase aquosa foi incorporada à oleosa sob agitação e banho de gelo até homogeneização. Os emulgéis foram mantidos à temperatura ambiente após o preparo.

As análises macroscópicas e organolépticas avaliaram coloração, aspecto, odor, precipitação e separação de fases. O pH foi determinado por pHmetro calibrado. A estabilidade físico-química preliminar foi avaliada por ciclos de congelamento e descongelamento (24 h a -5 ± 2 °C e 24 h a 40 ± 2 °C) durante 12 dias, totalizando seis ciclos (ANVISA (2004). O diâmetro hidrodinâmico (Dh) médio, PDI e potencial zeta foram determinados por DLS no Litesizer 500 (Anton Paar®), em concentração 2 mg/mL, a 37 °C e ângulo de 90° (da Silva *et al.*, 2021).

A análise de perfil de textura (APT) dos sistemas promissores foi realizada no TA-XT plus (Stable Micro Systems®), a 25 e 37 ºC. Utilizou-se sonda de policarbonato de 10 mm para duas compressões consecutivas (2 mm/s, 15 mm de profundidade e intervalo de 15 s), determinando dureza, compressibilidade, adesividade, elasticidade e coesividade. A $T_{sol/gel}$ foi determinada em reômetro MARS II (Haake®), com geometria cone-placa de 35 mm e espaçamento de 0,105 mm. Após repouso de 1 min e determinação da região viscoelástica linear (RVL), realizou-se varredura de 5 a 60 ºC, a 2 ºC/min e 1,0 Hz. A $T_{sol/gel}$ foi definida quando o módulo elástico (G') atingiu metade do valor de transição entre solução e gel (Jones *et al.*, 2009).

A reologia de fluxo e oscilatória foram realizadas no reômetro MARS II (Haake®), com geometria cone-placa de 35 mm, espaçamento de 0,105 mm e repouso

de 1 min. No modo de fluxo, a 25 e 37 ºC, foram obtidas curvas ascendentes e descendentes com gradiente de cisalhamento de 0 a 1200 s^{-1} para F4 e F12 e de 0 a 1000 s^{-1} para as demais amostras, com rampa de 150 s. As curvas foram ajustadas pelos modelos da Lei da Potência, Casson e Herschel-Bulkley, determinando os índices de consistência (*K*), de comportamento de fluxo (*n*), valor de cedência (σ_y) e área de histerese. No modo oscilatório, a 25 e 37 ºC, investigou-se a RVL por varredura de torque e, após, realizou-se varredura de frequência (0,1 a 10 Hz), determinando G', G'', viscosidade dinâmica (η') e tan δ. As análises estatísticas foram realizadas por ANOVA, seguida do teste *post hoc* de Tukey ($p<0,05$).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os sistemas preparados com OM apresentaram instabilidade imediata, com quebra do sistema e separação de fases. As formulações com 10% (m/m) de P407 permaneceram fluidas, enquanto as com 15% (m/m) apresentaram maior viscosidade, aparência opaca uniforme, aspecto homogêneo, textura cremosa e odor levemente oleoso. Após estudo de estabilidade, apenas F4, F8, F12 e F16 permaneceram estáveis. As demais apresentaram separação de fases por coalescência, *creaming* e floculação, evidenciando a influência do AO e do maior teor de P407 na estabilidade do sistema. O pH variou de 4,74±0,06 (F7) a 6,11±0,12 (F14). Nas formulações estáveis, os valores ficaram entre 4,78±0,01 (F8) e 5,08±0,02 (F12), adequados à faixa fisiológica nasal de 4,5-6,5.

A análise por DLS mostrou Dh predominantemente micrométricos [variando de 1127 nm a 8170 nm no tempo inicial (TI) e de 38,34 nm a 5677 nm no tempo final (TF)] e certa heterogeneidade na distribuição de tamanho (IPD variando de 10,09% a 38,15% no TI e de 22,65% a 47,12% no TF). As formulações estáveis apresentaram potencial zeta considerado elevado, acima de 20 mV, especialmente ao final do estudo, indicando menor tendência à agregação. A $T_{sol/gel}$ demonstrou comportamento termorresponsivo, com valores de 15,88 °C (F4), 13,18 °C (F8), 17,81 °C (F12) e 13,09 °C (F16). As formulações com menor concentração de óleo apresentaram maior $T_{sol/gel}$, destacando-se F12, com maior concentração de meloxicam. A APT demonstrou que os sistemas apresentaram aumento de dureza, compressibilidade e adesividade a 37 ºC, enquanto a coesividade permaneceu estável. Os sistemas com maior concentração de fase oleosa (F8 e F16) apresentaram maior valores de dureza e compressibilidade, enquanto o aumento de meloxicam (F16) favoreceu maior elasticidade.

A reologia de fluxo indicou comportamento não Newtoniano pseudoplástico em todas as formulações, com redução da viscosidade com o aumento do cisalhamento e presença de valor de cedência. As formulações F4 e F12 apresentaram comportamento reopético, enquanto as formulações com maior fase oleosa apresentaram comportamento tixotrópico. Na reologia oscilatória, os emulgéis apresentaram comportamento predominantemente viscoelástico, com tan $\delta < 1$ e predominância de G' sobre G''. O aumento da frequência reduziu a viscosidade dinâmica e promoveu discreta redução de tan δ, indicando manutenção da estrutura e coesão dos emulgéis sob condições de tensão fisiológica.

CONCLUSÕES

Foi possível desenvolver e caracterizar quatro emulgéis estáveis com potencial liberação nariz-cérebro de meloxicam. Ainda, foi possível identificar características físico-químicas, comportamentos texturais e reológicos característicos desses emulgéis, que são essenciais para determinar as formulações promissoras para realização de análises futuras. Assim, os sistemas com menor concentração de AO (F4 e F12) foram os selecionados, por apresentarem resultados mais coesos e reprodutíveis em todas as análises realizadas, além de demonstrarem maior resistência ao cisalhamento durante os ensaios reológicos e apresentarem maior $T_{sol/gel}$ entre as amostras analisadas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao CNPq, Fundação Araucária, Finep e COMCAP pelo apoio.

REFERÊNCIAS

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). (2004). **Guia de Estabilidade de Cosméticos**. Disponivel em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-de-estabilidade-de-cosmeticos.pdf Acesso em: 14 ago. 2026.

DA SILVA, J. B. et al. Interaction between mucoadhesive cellulose derivatives and Pluronic F127: Investigation on the micelle structure and mucoadhesive performance. **Materials Science and Engineering C,** v. 119, 2021.

GOVERDHAN, P. et al. Neuroprotective effects of Meloxicam and Selegiline in scopolamine-induced cognitive impairment and oxidative stress. **International Journal of Alzheimer's Disease**, 2012.

JONES, D. S. et al. Rheological, mechanical and mucoadhesive properties of thermoresponsive, bioadhesive binary mixtures composed of poloxamer 407 and Carbopol 974P designed as platforms for implantable drug delivery systems for use in the oral cavity. **International Journal of Pharmaceutics**, v.372, n.1-2, p.49-58,2009.

SCHMOLKA, I. K. Artificial Skin I. Preparation and Properties of Pluronic F-127 Gels for Treatment of Burns&quot". **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v.6, p.571-582, 1972.

TSOU, Y. H. et al. Drug Delivery to the Brain across the Blood-Brain Barrier Using Nanomaterials. **Small**, v. 13, n. 43, 2017.