

PASTILHAS COM NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS CONTENDO EXTRATO DE PRÓPOLIS VERMELHO COM FINALIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA: DESENVOLVIMENTO E ESTUDO DE ESTABILIDADE

Julia Hikmat Nasser (IC) e Marcelo Guimarães (Orientador)

Apoio: PIVIC Mackenzie

RESUMO

O própolis vermelho é amplamente pesquisado por suas diversas atividades terapêuticas, especialmente pela ação anti-inflamatória, atribuída à alta concentração de compostos fenólicos, como os flavonoides. A técnica de nanoencapsulação tem sido utilizada para potencializar bioativos, aprimorando sua eficiência clínica. Este estudo teve como objetivo desenvolver, e avaliar a estabilidade de pastilhas duras contendo nanopartículas de PBCA (poli-*n*-butilcianoacrilato) incorporadas com extrato alcoólico de própolis vermelho, propondo uma nova alternativa terapêutica para o tratamento de inflamações. O estudo de estabilidade, que ocorreu semanalmente durante um período de dez semanas, examinou a particularidade das pastilhas sem ativo (grupo A), e das pastilhas contendo nanopartículas (grupo B), a partir dos ensaios de características organolépticas, e análises físico-químicas (peso médio, pH, desintegração). As formulações foram rigorosamente testadas em diferentes condições ambientais, visando garantir a eficácia, e a segurança do produto ao longo do tempo. Os testes de estabilidade demonstraram o bom comportamento das pastilhas sob situações de estresse variadas. No entanto, os resultados indicam que a melhor condição de armazenamento para preservar a integridade das pastilhas é em temperaturas mais baixas. Esse estudo abre caminho para novas investigações que possam explorar ainda mais as propriedades terapêuticas dessa combinação, contribuindo para o avanço na área de novos medicamentos.

Palavras-chave: flavonoides, pastilhas, nanopartículas.

ABSTRACT

Red propolis has been widely studied for its various therapeutic activities, especially its anti-inflammatory action, attributed to the high concentration of phenolic compounds, such as flavonoids. The nanoencapsulation technique has been employed to enhance bioactives, improving their clinical efficiency. This study aimed to develop and evaluate the stability of hard lozenges containing PBCA nanoparticles incorporated with red propolis alcoholic extract,

proposing a new therapeutic alternative for the treatment of inflammation. The stability study, conducted weekly over a ten-week period, examined the characteristics of lozenges without the active ingredient (group A) and lozenges containing the nanoparticle solution (group B) through organoleptic tests and physicochemical analyses (average weight, pH, disintegration). The formulations were rigorously tested under different environmental conditions to ensure the product's efficacy and safety over time. Stability tests demonstrated the good performance of the lozenges under various stress conditions. However, the results indicate that the best storage condition to preserve the integrity of the lozenges is at lower temperatures. This study paves the way for further investigations that could explore the therapeutic properties of this combination even more, contributing to the advancement of new medicine.

Keywords: flavonoids, lozenges, nanoparticles.

1. INTRODUÇÃO

As infecções respiratórias estão entre as mais frequentes que acometem os seres humanos, e a pandemia da Covid-19 mostrou, com seu impacto, a necessidade de atenção constante aos cuidados do trato respiratório. Essas infecções, causadas principalmente por vírus ou bactérias, frequentemente resultam em inflamação local das vias aéreas e bucal, manifestando-se através de sintomas como tosse, dor de garganta, congestão nasal e dificuldade para respirar. Estudos apontam a poluição como um dos fatores que também representam uma constante ameaça à saúde respiratória (RESENDE, 2014, p. 22).

A atividade inflamatória, quando persistente, pode causar desconforto significativo e complicações adicionais, especialmente em populações vulneráveis, como crianças e idosos. A inflamação é um processo coordenado por mediadores endógenos, que ocorre com o objetivo de intervir sobre o agente nocivo e restaurar a região inflamada. No entanto, quando esses mediadores tornam-se incapazes de reverter a situação, a inflamação tende a se propagar, causando danos ao tecido em questão (GUERREIRO, 2020, p. 11-23).

Os anti-inflamatórios constituem a principal classe de medicamentos para o tratamento dessa condição clínica, sendo amplamente prescritos devido à sua eficácia e facilidade de acesso. Embora essas medicações sejam benéficas quando usadas corretamente, o uso inadequado ou excessivo pode levar a várias reações adversas. Além disso, casos de alergias a medicamentos dessa classe, como o ibuprofeno e o diclofenaco, são recorrentes e podem causar reações graves (ROMAINE; LOUREIRO; DA SILVA, 2021, p. 54653- 54660). Diante disso, há uma crescente necessidade de desenvolver novos medicamentos que ofereçam os

mesmos benefícios, porém com menos efeitos colaterais. Compõem-se, principalmente, compostos bioativos naturais como uma alternativa terapêutica promissora. No entanto, a manipulação dessas substâncias envolve desafios relacionados à dificuldade de isolamento dos ativos, à garantia de biodisponibilidade no organismo e ao grau de toxicidade.

A nanotecnologia é uma das ferramentas mais avançadas da ciência, utilizada para melhorar o efeito terapêutico de ativos por meio da encapsulação de substâncias que, de outra forma, seriam instáveis ou de difícil absorção. Entre suas principais vantagens estão o aumento da disponibilidade dos princípios ativos, a liberação controlada e direcionada, além da redução dos efeitos tóxicos e adversos. (FAROKHZAD; LANGER, 2009, p. 17).

Nesse sentido, uma das substâncias cujos benefícios têm sido amplamente estudados é o própolis vermelho, encontrado no Brasil, especialmente em áreas onde crescem plantas das espécies *Dalbergia ecastophyllum* e *Symphonia globulifera* L.f. (FREITAS et al., 2022, p.750). Estudos científicos destacam, especialmente, a atividade anti-inflamatória do produto, atribuída à forte presença de compostos bioativos, como flavonoides, que atuam na inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias, de enzimas e de outras moléculas responsáveis pela inflamação (PEREIRA et al., 2015, p.5).

Considerando as vantagens oferecidas pela nanotecnologia e a necessidade de novas formulações medicamentosas eficientes e seguras, este trabalho teve como objetivo o desenvolvimento e o teste de estabilidade de uma formulação de pastilhas duras contendo nanopartículas de poli(n-butilacrilato) (PBCA) com extrato etanólico de própolis vermelho, propondo uma ação anti-inflamatória.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Processo Inflamatório

A inflamação é um mecanismo que pode ser dividido em duas fases principais: a aguda, que se resume a reações rápidas e de curta duração, caracterizadas por sinais clínicos como calor, rubor, inchaço e dor; e a crônica, que é marcada por uma resposta prolongada, podendo levar à destruição progressiva dos tecidos e estando associada a várias doenças (GERMOLEC et al., 2018, p. 58). O ácido araquidônico, presente nas membranas celulares, é liberado pela ação da enzima fosfolipase A2 (PLA2) em resposta a estímulos inflamatórios e, posteriormente, metabolizado para formar eicosanoides.

As principais vias do metabolismo inflamatório incluem: a da ciclooxigenase (COX), que produz prostaglandinas e tromboxano, responsáveis por promover vasodilatação e febre; e a da lipoxigenase (LOX), que gera leucotrienos e lipoxinas, atuando como quimiotaxinas e



recrutando neutrófilos e outros leucócitos; e a do citocromo P450 (CYP450), que forma epóxidos. As citocinas, como IL-1, IL-6 e TNF- α , são secretadas por macrófagos e células dendríticas, estimulando a resposta imunológica sistêmica (RICCIOTTI; FITZGERALD, 2011, p. 3-8).

Os anti-inflamatórios são uma classe de fármacos divididos em anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e esteroidais (AIEs), que atuam principalmente inibindo a COX-2. Apesar de serem essenciais e frequentemente incluídos em terapias, os AINEs podem causar úlceras gástricas e problemas renais, enquanto os corticoides podem levar a efeitos como ganho de peso, hipertensão e aumento do risco de infecções (VANE; BOTTING, 1998, p. 78).

As propriedades anti-inflamatórias da própolis têm sido amplamente reconhecidas em casos de doenças do sistema muscular e articular, como reumatismos e torções, além de serem eficazes no tratamento de outros tipos de inflamações e infecções. Esses efeitos são atribuídos principalmente aos grupos fenólicos presentes no produto apícola, responsáveis por mitigar o processo inflamatório. Eles interferem na atividade inflamatória ao suprimir a produção de citocinas, prostaglandinas, eicosanoides e leucotrienos (PEREIRA et al., 2015, p.5).

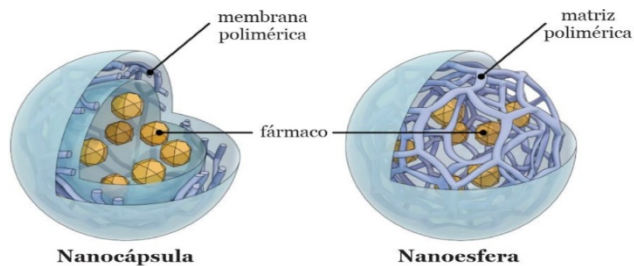
2.2 Nanopartículas poliméricas

A nanotecnologia é o campo da ciência que lida com a manipulação de matéria em uma escala correspondente a 10^{-9} m. A utilização de nanômetros permite a modificação das propriedades físicas e químicas de ativos, possibilitando o desenvolvimento de formulações com características aprimoradas em relação à farmacocinética, farmacodinâmica e, além disso, com menor custo em comparação a outras tecnologias (FAHNING e LOBÃO, 2011, p. 14). Sob esse ponto de vista, diversas vantagens são oferecidas pela escala reduzida, como maior reatividade e capacidade de penetração em tecidos e células. Ademais, as nanopartículas conferem melhor eficácia a medicamentos, permitindo liberação controlada e direcionada, redução dos efeitos colaterais e aumento da biodisponibilidade dos ativos farmacológicos. Além disso, essas nanoestruturas detêm a capacidade de projetar interação com biomoléculas específicas, facilitando diagnósticos mais precisos e tratamentos personalizados (FAROKHZAD; LANGER, 2009, p.16).

As nanopartículas poliméricas são feitas a partir de polímeros biodegradáveis e biocompatíveis, como o poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA) e seus copolímeros (PLGA), além do PBCA, utilizando técnicas como nanoprecipitação, emulsificação-evaporação e polimerização em emulsão. Essas nanoestruturas incluem tipos de origem natural, sintética e copolímeros. Na indústria farmacêutica, são amplamente

utilizadas; por exemplo, as nanopartículas de PLGA são usadas para encapsular quimioterápicos (BEGINES et al., 2020, p.13,18).

Figura 1: Nanopartículas poliméricas (LUZENTI, 2022, p.10).



O PBCA (poli-n-butilcianoacrilato) é um tipo de polímero cianoacrilato frequentemente usado na nanotecnologia em diversas aplicações farmacêuticas devido às suas propriedades favoráveis (KELLER et al., 2022, p.1). Além de sua estabilidade térmica de até 120 °C, o polímero caracteriza-se por ser biocompatível e biodegradável, com rápida degradação em produtos solúveis em água e não tóxicos. Estudos também apontam que o PBCA possui a capacidade de superar a resistência a múltiplas drogas antitumorais e de atravessar a barreira hematoencefálica, possibilitando o tratamento de condições neurológicas ao transportar terapias diretamente ao cérebro (YORDANOV; DUSHKIN, 2010, p.1025).

2.3 Pastilhas

As pastilhas são formas farmacêuticas sólidas, destinadas à dissolução lenta na cavidade bucal, onde exercem um efeito local ou sistêmico. Elas são comumente usadas para tratar condições da garganta, como irritações ou infecções, liberando gradualmente ativos enquanto são dissolvidas pela saliva. Essas formas farmacêuticas podem ser classificadas em duras, mastigáveis e efervescentes, cada uma com composições e usos específicos (SILVA et al., 2015, p. 30,31).

As pastilhas duras geralmente são feitas a partir de bases açucaradas com agentes aglutinantes, flavorizantes e o princípio ativo. A forma farmacêutica caracteriza-se por sua ampla aceitação entre pacientes infantis e idosos devido à conveniência e facilidade de uso. A dissolução lenta na boca elimina a necessidade de mastigar ou engolir comprimidos, facilitando a administração de medicamentos e tratamentos para aqueles com dificuldades de deglutição (HU et al., 2023, p.1). Em contrapartida, formulações desse tipo requerem maior cuidado quanto à estabilidade química e física, relacionadas à sensibilidade à temperatura e



umidade. A escolha adequada de excipientes e a utilização de embalagens ideais em condições controladas são essenciais para preservar a integridade e a efetividade dessas formas medicamentosas, além de impedir a proliferação de microrganismos. Ademais, a preparação de pastilhas duras frequentemente requer o uso de temperaturas elevadas, o que exige a termoestabilidade dos ativos a serem incorporados (VALENTE, 2014, p.68). Contudo, a manipulação de substâncias não termoestáveis é possível graças a técnicas avançadas, como o encapsulamento em escalas micro ou nano. Essas técnicas protegem os componentes ativos do calor, permitindo sua incorporação segura nas pastilhas (ARSALAN; YOUNUS, 2018, p. 1847).

A mucosa bucal apresenta-se como um ambiente promissor para medicamentos ineficazes por via oral. Essa via permite uma liberação direta e localizada da substância ativa, e a dissolução gradual do fármaco na cavidade, assegurando uma ação prolongada, tornando-se uma escolha ideal para o alívio dos sintomas e o tratamento de infecções do trato (SILVA et al., 2015, p. 29). A região bucal é altamente vascularizada e, portanto, adequada à utilização de formas farmacêuticas de matrizes poliméricas com características retentivas e absorptivas (SHOJAEI, 1998, p.13). Entretanto, questões de higiene bucal influenciam diretamente o desempenho dos medicamentos nessa área, tornando o meio desvantajoso em casos de falta de limpeza.

Além disso, a crescente preferência da indústria farmacêutica pela escolha de manipulações administradas pela cavidade bucal relaciona-se principalmente com problemas de deglutição, que variam de acordo com a população e as condições subjacentes. Estima-se que mais de 25 % adultos pacientes sofrem com disfagia, porém para crianças e idosos as porcentagens são significativamente maiores. (VALENTE, 2014, p.60). O problema é comum também em pessoas com doenças neuromusculares e neurológicas, afetando até 80% dos pacientes com Parkinson e entre 84% e 93% dos pacientes com Alzheimer (RUMI UEHA et al., 2023, p.3,4).

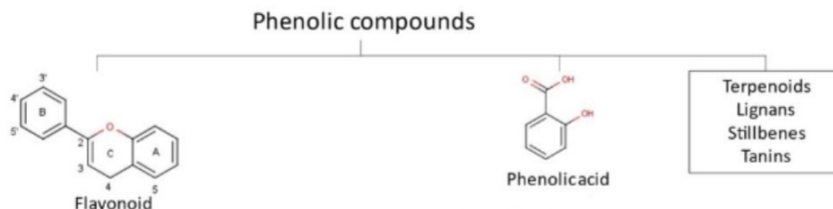
2.4 Própolis

O própolis é uma substância resinosa obtida da mistura de partes de brotos, flores, exsudatos e árvores, elaborada por abelhas (*Apis mellifera*) e usada principalmente para vedar fissuras em suas colmeias, proporcionando proteção física e bioquímica. Extratos dessa substância são preparados principalmente através da maceração da resina bruta em álcool etílico, geralmente a 70% ou 96%. Características típicas desses extratos incluem coloração marrom-escura, aroma resinoso e sabor amargo. Eles são conhecidos por suas propriedades antimicrobianas, antioxidantes, anti-inflamatórias e imunomoduladoras (ŠURAN et al., 2021,

p.8,15). Na medicina popular e na indústria farmacêutica, extratos da substância apícola são amplamente utilizados para tratar infecções da pele, feridas, inflamações na garganta e doenças respiratórias, além de serem incorporados em produtos de cuidado pessoal, como pastas de dente e enxaguantes bucais, devido às suas propriedades benéficas para a saúde bucal (PEREIRA et al., 2015, p.3).

Os flavonoides são um grupo de compostos vegetais cuja estrutura química consiste em um esqueleto C₆-C₃-C₆ com três anéis: dois aromáticos (A e B) e um heterocíclico central (C), variando em função dos grupos funcionais e do grau de oxidação no anel C, o que gera suas diferentes subclasses. O própolis vermelho, em particular, é rico em vários flavonoides, como formononetina, neovestitol, medicarpina, gutiferona E, xantoquimol e oblongifolina B. Esses compostos exibem atividades anti-inflamatórias significativas por meio de vários mecanismos, incluindo a inibição da via NF- κ B, que é crucial na regulação da expressão de citocinas inflamatórias e enzimas como a COX-2. Ao reduzir a atividade desses mediadores, essa classe de substâncias ajuda a mitigar a inflamação (FREITAS et al., 2022, p.756).

Figura 2: Compostos comuns de própolis e as estruturas químicas dos flavonoides e ácidos fenólicos (PAULA MARIANA KUSTIAWAN et al., 2024, p.5).



Estudos têm explorado amplamente o potencial da associação de extratos de própolis à técnica da nanotecnologia para o tratamento de várias doenças. Um exemplo significativo é o estudo *Efficacy of Sub-Gingivally Delivered Propolis Nanoparticle in Non-Surgical Management of Periodontal Pocket: A Randomized Clinical Trial*. Esta pesquisa demonstrou que nanopartículas de própolis aplicadas subgengivalmente foram eficazes na redução da profundidade das bolsas periodontais e na melhoria da saúde gengival sem a necessidade de intervenção cirúrgica, destacando o potencial da substância nanoformulada no manejo não cirúrgico de doenças periodontais (SUSANT KUMAR SAHU et al., 2023, p.10).

3. METODOLOGIA

Este trabalho adotou uma abordagem qualitativa para o desenvolvimento de pastilhas duras com finalidade anti-inflamatória, envolvendo a incorporação de nanopartículas

poliméricas de PBCA, contendo extrato etanólico de própolis vermelho Ever Care, preparado de acordo com o trabalho *Nanopartículas Poliméricas Contendo Extrato Etanólico de Própolis para a Aplicação como Drug Delivery System: Desenvolvimento e Caracterização Físico-Química e Morfológica*, da aluna Anna Yumi Wakamatsu, também orientado pelo Prof. Dr. Marcelo Guimarães.

3.1. Preparação das formulações estudadas

Figura 3: Tabelas 1 e 2 com as composições das formulações dos grupos A e B.

Tabela 1 Formulação das pastilhas do grupo A		Tabela 2 Formulação das pastilhas do grupo B	
Componente	Quantidade (%)	Componente	Quantidade (%)
Sacarose	75%	Sacarose	75%
Xarope de milho	8,93%	Xarope de milho	8,93%
Mel	8,93%	Nanopartículas PBCA com extrato alcoólico de própolis vermelha	8,93%
Água Purificada	7,14%	Mel	7,14%

A figura 3 apresenta as tabelas 1 e 2 com a composição das duas formulações envolvidas no projeto: a primeira detalha a composição do grupo A, que representa o grupo controle sem nenhum ativo, enquanto a segunda mostra a composição do grupo B, que contém como ativo as nanopartículas de PBCA com extrato alcoólico de própolis vermelho.

Foram pesados, medidos e adicionados os componentes separadamente de ambas as formulações em béqueres de 500 ml diferentes, com exceção das nanopartículas, que foram adicionadas posteriormente. Os conteúdos foram homogeneizados com o auxílio de bastões de vidro, e o béquer contendo a formulação das pastilhas para o grupo A foi levado ao aquecimento gradual até que o conteúdo atingisse por volta de 150°C, ou seja, até o ponto de vitrificação. Esse ponto refere-se ao estágio durante o aquecimento em que a mistura atinge uma temperatura específica e adquire uma consistência vítrea e translúcida, quando uma pequena porção da base açucarada é colocada em contato com um recipiente contendo água à temperatura ambiente, formando uma esfera rígida e uniforme, o que indica que a formulação está apta para ser moldada no formato desejado. Quando pronta, essa mistura foi

colocada em uma placa molde de silicone para pastilhas, com cavidades esféricas de 1,2 cm de diâmetro.

Seguindo o mesmo processo, preparou-se a base açucarada para o grupo B. Entretanto, diferente da preparação anterior, uma vez atingido o ponto ideal, a base foi retirada da fonte de calor e colocada em descanso até que se atingisse uma temperatura de 110°C, para evitar a degradação das estruturas e do ativo contidos nas nanoestruturas, que seriam adicionadas em seguida. Assim, as nanopartículas de PBCA contendo extrato etanólico de própolis vermelho foram adicionadas lentamente, sob mistura constante com o auxílio do mesmo bastão, até que a mistura estivesse totalmente homogênea.

Depois de resfriadas e desmoldadas, uma pequena porção de cada formulação foi submetida às avaliações de características organolépticas, peso médio, pH e desintegração, para a coleta dos dados referentes ao dia 0. A porção total restante de cada formulação foi repartida em três partes, onde cada porção seria exposta a condições de ambientes diferentes, para a realização dos testes de estabilidade. Após isso, cada pastilha foi envolvida em um pequeno pedaço de papel filme e, em seguida, acondicionada em embalagens plásticas brancas, com exceção dos grupos que seriam mantidos em exposição à luminosidade, que ficaram armazenados em embalagens plásticas transparentes. As respectivas partes de ambos os grupos foram nomeadas de acordo com suas circunstâncias. Para o grupo A, a parte mantida em temperatura ambiente com exposição à luz artificial foi denominada A1; a outra, também exposta a 25°C, mas ao abrigo de luz, denominou-se A2. Já a parte armazenada em ambiente refrigerado foi nomeada A3. Para o grupo B, as especificações seguiram o mesmo padrão: a parte com incidência de luz foi denominada B1; aquela mantida ao abrigo da luz, B2; e a outra, armazenada na geladeira, foi nomeada B3.

3.2. Avaliações de Estabilidade

A estabilidade dos medicamentos é influenciada por fatores intrínsecos e extrínsecos. Os estudos de estabilidade desses produtos são classificados em três tipos: acelerado, de longa duração e de acompanhamento. Os de acompanhamento avaliam o produto em relação às suas características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas ao longo do tempo (MINÉ; MORAIS et al., 2013, p.22).

O plano original do projeto previa a realização de cinco testes para avaliar a estabilidade das pastilhas; porém, um dos testes não pôde ser executado. O teste em questão era o de aspereza, que consiste em avaliar a exposição de uma pastilha em saliva artificial a 37°C por um período de 5 minutos. A dificuldade em obter os componentes necessários para preparar a saliva artificial a tempo, antes do início da parte prática do projeto, somada à falta



de recursos, impossibilitou a realização desse teste. Assim, o estudo de conservação foi conduzido com os ensaios de características organolépticas, peso médio, determinação de pH e desintegração.

Os testes tiveram início logo após a produção das pastilhas, com o cálculo do peso médio inicial, seguido das análises subsequentes. As verificações restantes foram realizadas ao longo de 10 semanas, com os testes sendo conduzidos semanalmente para avaliar os seis grupos (A1, A2, A3, B1, B2, B3).

3.2.1. Características Organolépticas

O teste de características organolépticas é uma avaliação qualitativa que utiliza os sentidos visuais, olfativos, gustativos e táteis para analisar aspectos de produtos farmacêuticos. Índícios de instabilidades são observados por meio de desvios de uniformidade, alterações e proliferação bacteriana ou fúngica identificadas nos ensaios organolépticos. (MINÉ; MORAIS et al., 2013, p.26). As pastilhas foram analisadas sob vista técnica, avaliando as características: aspecto (cor), sensação (rigidez, textura), sabor e odor.

3.2.2. Peso Médio

O teste do peso médio por dose unitária é realizado para garantir a uniformidade de peso entre as unidades de um lote de produtos farmacêuticos. Para pastilhas de peso acima de 250 mg, os limites de variação estabelecidos são de $\pm 5,0\%$ (BRASIL, 2019, v.1, p. 60).

A análise iniciou-se no mesmo dia em que as pastilhas foram produzidas (dia 0), com o cálculo do peso médio inicial, seguido de outro cálculo obtido após a pulverização com manitol. A verificação das pesagens individuais de cada pastilha dos grupos A1, A2, A3, B1, B2 e B3 foi realizada ao longo de 10 semanas. No final, foi obtida a média das pesagens individuais de cada amostra, utilizada para calcular os valores médios de cada grupo envolvido no estudo. Por sua vez, esses valores foram empregados para determinar a média do peso médio final dos grupos.

3.2.3. Determinação de pH

A determinação de pH é um procedimento que mede a acidez ou alcalinidade de uma solução, essencial para avaliar a estabilidade e a qualidade de produtos (BRASIL, 2019 v.1, p. 174). Para a determinação do pH, utilizou-se um pHmetro previamente calibrado com



soluções tampão comerciais de pH 4,0 e 7,0. As amostras foram preparadas na proporção de 1:10 em água de osmose reversa. Em cada ensaio, foram analisadas seis amostras, uma de cada tipo dos grupos controle e dos grupos com nanopartículas. Essa metodologia permitiu monitorar e comparar a estabilidade do pH das formulações ao longo do tempo.

3.2.4. Desintegração

O teste de desintegração avalia a capacidade de formas farmacêuticas de se desintegrarem completamente em um tempo especificado quando colocadas em um meio líquido adequado, simulando as condições do corpo humano (BRASIL, 2019, v.1, p.68).

O ensaio de desintegração para comprimidos e cápsulas, descrito na 6ª edição da Farmacopeia Brasileira, foi utilizado para as avaliações de desempenho. Em cada ensaio, utilizaram-se seis unidades (duas pastilhas de cada um dos três tipos dos dois grupos), que foram submetidas a uma cesta contendo água purificada a 37°C. O desintegrador movimenta as cestas para cima e para baixo de maneira controlada, permitindo a observação de sua desintegração.

4. RESULTADO E DISCUSSÃO

A partir de pesquisas bibliográficas sobre própolis, descobriu-se que a própolis vermelha seria a mais interessante e adequada para o objetivo do projeto, pois sua composição química detém uma quantidade expressiva de grupos fenólicos em comparação aos outros tipos. Ademais, frente à maior dificuldade de se obter a substância resinosa para a elaboração da solução alcoólica, optou-se pela aquisição do extrato pronto, visando garantir maior controle de qualidade e segurança na eficácia do produto.

Além disso, para a formulação base das pastilhas duras, escolheu-se uma que dispensasse a adição de conservantes e flavorizantes, uma vez que a sacarose em alta concentração, além de sua atividade conservadora, também proporciona um sabor doce agradável, assim como o mel e as nanopartículas contendo o extrato de própolis.

O estudo, em teoria, avaliaria três grupos diferentes. O primeiro grupo seria o controle, com pastilhas sem qualquer ativo; o segundo grupo envolveria unidades contendo o extrato alcoólico de própolis; e o terceiro grupo incluiria amostras com nanoestruturas do mesmo extrato. No entanto, devido à falta de estoque de alguns componentes necessários para a formulação das pastilhas, foi possível avaliar apenas dois grupos: o grupo controle (grupo A) e o grupo contendo pastilhas com nanopartículas (grupo B).

Os ensaios de estabilidade, que verificaram a integridade e o comportamento das pastilhas dos grupos A e B sob diversas condições, apresentaram excelentes resultados, conforme demonstrado nas figuras 3 a 15.

Grupo A	A1	A2	A3
			
COR	Amarela	Amarela	Amarela
CONSISTENCIA	Pouco rígida, superfície amolecida	Pouco rígida, superfície amolecida	Rígida
TEXTURA	Grudenta	Grudenta	Lisa
SABOR	Doce/Mel	Doce/Mel	Doce/Mel
ODOR	Adocicado	Adocicado	Adocicado

Figura 4: Avaliação das características organolépticas do Grupo A.

Figura 5: Avaliação das características organolépticas do Grupo B.

Grupo B	B1	B2	B3
			
COR	Laranja claro	Laranja claro	Laranja claro
CONSISTENCIA	Pouco rígida, superfície amolecida	Pouco rígida, superfície amolecida	Rígida
TEXTURA	Grudenta	Grudenta	Lisa
SABOR	Doce/ Própolis	Doce/ Própolis	Doce/ Própolis
ODOR	Adocicado	Adocicado	Adocicado

Em relação às características organolépticas, no teste de coloração, as pastilhas dos grupos A apresentaram uma cor amarela, mais clara em comparação com a coloração alaranjada das pastilhas dos grupos B, causada pela adição das nanoestruturas do extrato alcoólico de própolis vermelho, que possuía uma tonalidade um pouco escura. Contudo, como a pequena divergência se manteve constante, não impactou significativamente os resultados

finais. A cor característica de todas as pastilhas, no geral, resulta do caramelo formado pela base açucarada das mesmas.

O ensaio de textura mostrou, inicialmente, que todas as pastilhas apresentavam uma textura sutilmente áspera nas superfícies, causada pelo pó de manitol que envolvia cada unidade. No entanto, após uma semana da formulação, os quatro grupos submetidos à temperatura ambiente começaram a apresentar uma textura um pouco grudenta. A diminuição da aspereza dos grupos A3 e B3 ocorreu somente a partir da quinta semana.

Além disso, em relação ao paladar, todas as pastilhas compartilhavam um sabor leve de manitol, com um sabor adocicado semelhante. Enquanto as do grupo A apresentavam um sutil sabor de mel, as do grupo B tinham um sabor de própolis. Em ambos os casos, não houve mudança de sabor.

O teste de rigidez, realizado manualmente, revelou que, a partir da terceira semana, houve uma gradual perda de dureza nas pastilhas que foram mantidas fora da geladeira. Após dez semanas, ao serem pressionadas levemente, essas pastilhas se desmanchavam de forma grudenta. Em contraste, as pastilhas condicionadas em temperaturas mais baixas (entre 8°C e 2°C) mantiveram-se duras durante todo o período. No que se refere à verificação de odor, todas as sessenta pastilhas examinadas emitiram o mesmo cheiro de caramelo e mel, sem quaisquer alterações ao longo do estudo.

Tabela 5

GRUPO A	A1	A2	A3
1ª Semana	0,7030	0,6984	0,7045
2ª Semana	0,7027	0,6980	0,7044
3ª Semana	0,7021	0,6972	0,7041
4ª Semana	0,7018	0,6965	0,7038
5ª Semana	0,7003	0,6952	0,7035
6ª Semana	0,6991	0,6946	0,7030
7ª Semana	0,6984	0,6930	0,7028
8ª Semana	0,6980	0,6921	0,7027
9ª Semana	0,6965	0,6908	0,7025
10ª Semana	0,6956	0,6903	0,7024

Tabela 6

GRUPO B	B1	B2	B3
1ª Semana	0,6990	0,6986	0,6999
2ª Semana	0,6987	0,6978	0,6997
3ª Semana	0,6984	0,6970	0,6990
4ª Semana	0,6976	0,6959	0,6985
5ª Semana	0,6970	0,6944	0,6977
6ª Semana	0,6963	0,6930	0,6975
7ª Semana	0,6950	0,6922	0,6974
8ª Semana	0,6941	0,6915	0,6972
9ª Semana	0,6929	0,6910	0,6969
10ª Semana	0,6925	0,6903	0,6967

Obs: Valores expresos em gramas.

Figura 6: Representação das tabelas 6 e 7 com os resultados da média dos pesos médios de dez pastilhas de cada um dos seis grupos (A1, A2, A3, B1, B2 e B3) após as 10 semanas de estudo.

Em relação ao ensaio da média do peso médio das sessenta pastilhas (dez de cada grupo), obtiveram-se resultados consistentemente próximos, sem diferenças significativas. Essa constância, representada nas tabelas 5 e 6 contidas na figura 6, pode ser atribuída ao método de encapsamento em plástico filme e ao armazenamento dentro de suas respectivas embalagens durante todo o período. A fina camada de plástico era removida apenas para a efetivação das pesagens semanais. Esse método de envelopamento demonstrou ser eficaz para a preservação dos formatos de meia-esfera. Situações de reprovação ocorrem quando a variação dos pesos individuais excede os limites aceitáveis, indicando possíveis problemas no processo de fabricação. Para pastilhas com peso médio acima de 250 mg, o coeficiente de variação permitido é de $\pm 5,0\%$. Isso significa que as variações de peso são aceitáveis apenas quando não ultrapassam o dobro desse limite, seja para mais ou para menos.

Figura 7: Resultado dos pesos médios obtidos no dia 0 e no final do teste para os grupos A e B. Legenda: PM (Dia 0): PM Dia 0 + Manitol: peso médio obtido após a pulverização com o excipiente.

	PM (Dia 0)	PM (Dia 0) + Manitol
Grupo A	0,69 g	0,71g
Grupo B	0,7 g	0,71g

A figura 7 mostra que o peso médio de ambos os grupos, medido antes das pastilhas serem revestidas com pó de manitol, é quase idêntico, o que evidencia a consistência na produção dos diferentes lotes. Após a aplicação do manitol, houve um aumento esperado no peso médio das pastilhas, que também se mostrou semelhante nos dois casos. Antes do revestimento com o pó, o peso médio do grupo B era de 0,7 g. Considerando que as nanopartículas de PBCA representam 8,94% da formulação, a quantidade de ativo contida em cada pastilha, em gramas, foi calculada como 62 mg.



Tabela 8

GRUPO A	A1	A2	A3
MFPM (g)	0,699	0,694	0,703
VPP	±5	±5	±5
LS	0,706	0,702	0,705
LI	0,691	0,685	0,7
DP	0,0026	0,0029	0,0007
CV (%)	0,37%	0,41%	0,11%

Tabela 9

GRUPO B	B1	B2	B3
MFPM (g)	0,696	0,694	0,698
VPP	±5	±5	±5
LS	0,703	0,703	0,701
LI	0,688	0,685	0,694
DP	0,0024	0,003	0,0011
CV (%)	0,34%	0,43%	0,16%

Figura 8: Tabelas 8 e 9 apresentando a média final do peso médio (MFPM) obtidas a partir dos valores médios expostos na figura 6, e os outros dados obtidos a partir das mesmas: VPP (%): Variação de Peso Médio permitido pela Farmacopeia Brasileira 6ª ed.; LS: Limite Superior Permitido; LI: Limite Inferior Permitido; DP: Desvio Padrão; CV (%): Coeficiente de Variação dos seis grupos.

Entretanto, a partir da figura 8, observa-se como os resultados das médias dos pesos médios dos grupos A1, A2, B1 e B2 mostram-se inferiores aos dos grupos A3 e B3. Isso se deve às perdas causadas pela temperatura ambiente, que provocou o derretimento das amostras, evidente pela retenção de pequenas quantidades no plástico filme que envolvia cada pastilha. Além disso, o manuseio semanal para pesagem individual pode ter contribuído para essa diminuição de peso.

Neste seguimento, os cálculos adicionais mostraram que os limites inferiores e superiores das medições de peso apresentaram notável similaridade, e o coeficiente de variação manteve-se dentro do limite de $\pm 5\%$, indicando consistência ao longo do tempo. Embora haja uma diferença em relação aos desvios-padrão obtidos nos seis grupos, a disparidade entre os valores foi pequena. Essa precisão reforça a confiabilidade dos dados coletados e a eficácia do método de envelopamento utilizado.

No que se refere à verificação do pH das pastilhas no dia 0, os resultados, representados na figura 9, são praticamente idênticos, o que mostra que as nanopartículas não afetaram significativamente o pH. A figura 10, por sua vez, revela, ao longo de 10 semanas, valores consistentes, variando entre 4,2 e 4,8. Os valores de pH encontrados são considerados ácidos, o que pode representar uma desvantagem em casos de administração múltipla, devido ao incômodo causado pela acidez ou ao potencial para causar ardência em lesões preexistentes na cavidade bucal. No entanto, especula-se que esses valores de pH foram essenciais para impedir o crescimento microbiológico evidente ao longo do estudo.



	Grupo A	Grupo B
Dia 0	4,4	4,5

Figura 9: Valores de pH das pastilhas duras dos grupos A e B no Dia 0.

Tabela 11				Tabela 12			
Grupo A	A1	A2	A3	Grupo B	B1	B2	B3
1ª Semana	4,5	4,5	4,4	1ª Semana	4,5	4,5	4,4
2ª Semana	4,4	4,5	4,3	2ª Semana	4,5	4,5	4,4
3ª Semana	4,5	4,5	4,3	3ª Semana	4,5	4,6	4,2
4ª Semana	4,5	4,6	4,4	4ª Semana	4,4	4,6	4,4
5ª Semana	4,5	4,6	4,4	5ª Semana	4,6	4,6	4,4
6ª Semana	4,5	4,6	4,5	6ª Semana	4,6	4,7	4,5
7ª Semana	4,6	4,7	4,4	7ª Semana	4,6	4,7	4,5
8ª Semana	4,7	4,7	4,5	8ª Semana	4,5	4,8	4,6
9ª Semana	4,7	4,8	4,6	9ª Semana	4,6	4,8	4,6
10ª Semana	4,7	4,7	4,6	10ª Semana	4,6	4,8	4,6

Figura 10: Tabelas 11 e 12 com os valores de pH obtidas dos grupos A1, A2, A3, B1, B2, B3 em 10 semanas.

Essa estabilidade também é atribuída ao método de armazenamento utilizado, que protegeu as pastilhas do contato com o ar, evitando variações significativas de pH. Notou-se um leve aumento no pH em todos os grupos, especialmente nos mantidos a 25 °C.

A partir da figura 11, em relação à desintegração apresentada pelos grupos A e B no dia 0, evidenciou-se que o primeiro levou 3 minutos para ser dissolvido e o segundo, 4 minutos. A pequena desigualdade pode estar relacionada às composições distintas. Além disso, analisando as tabelas 14 e 15 representadas na figura 12, constata-se que, em média, as pastilhas do grupo A, armazenadas à temperatura ambiente, desagregaram-se em aproximadamente 3 minutos, enquanto as do grupo B levaram cerca de 5 minutos.



	Grupo A	Grupo B
Dia 0	3 min	4 min

Figura 11: Média do tempo de desintegração das pastilhas dos grupos A e B no dia 0.

No entanto, os resultados obtidos mostram que as amostras armazenadas na geladeira apresentaram tempos mais longos de desintegração, devido à maior rigidez e resistência à dissolução proporcionadas pelo ambiente. Com o passar do tempo, as amostras dos grupos A1, A2, B1 e B2 perderam rigidez, tornando-se mais fáceis de dissolver. As variações nos tempos de desintegração entre os grupos, em geral, também podem estar relacionadas à quantidade de manitol ou às diferenças na composição das formulações.

Tabela 14				Tabela 15			
Grupo A	A1	A2	A3	Grupo B	B1	B2	B3
1ª Semana	3 min	3 min	4 min	1ª Semana	4 min	3 min	5,5 min
2ª Semana	3 min	3 min	4 min	2ª Semana	3,5 min	2,5 min	5 min
3ª Semana	3 min	3 min	4,5 min	3ª Semana	3,5 min	3 min	5 min
4ª Semana	2,5 min	2,5 min	4 min	4ª Semana	3 min	2,5 min	4,5 min
5ª Semana	3 min	2,5 min	4,5 min	5ª Semana	3 min	2,5 min	4,5 min
6ª Semana	3 min	2,5 min	3,5 min	6ª Semana	3 min	2,5 min	5 min
7ª Semana	2,5 min	2,5 min	4 min	7ª Semana	3 min	2,5 min	4,5 min
8ª Semana	2,5 min	2,5 min	4,5	8ª Semana	2,5 min	3 min	5 min
9ª Semana	2,5 min	2,5 min	4 min	9ª Semana	2,5 min	2,5 min	5,5 min
10ª Semana	2,5 min	2,5 min	4 min	10ª Semana	2,5 min	2,5 min	5 min

Figura 12: Tabelas 14 e 15 mostrando as médias do tempo de desintegração das pastilhas dos grupos A1, A2, A3, B1, B2, B3 em 10 semanas.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo alcançou seu objetivo de formular uma alternativa terapêutica para quadros inflamatórios através do desenvolvimento de pastilhas duras contendo nanopartículas de extrato de própolis vermelho, com proposta de ação local e sistêmica. As etapas de desenvolvimento e os testes de estabilidade indicaram que a base utilizada possui boa estabilidade em diferentes condições ambientais e a incorporação do ativo não

comprometeu essa estabilidade. Embora tenham ocorrido mudanças mínimas nas características organolépticas, como o derretimento superficial, o armazenamento em ambiente refrigerado se mostrou mais adequado, conferindo maior estabilidade às pastilhas dos grupos A e B. Além disso, o teste de desintegração demonstrou um comportamento satisfatório para as formas farmacêuticas duras e o pH das pastilhas, apesar de levemente ácido, pode requerer ajustes futuros. Para aprimorar o estudo, seria recomendável incluir testes adicionais de estabilidade, como a avaliação do teor de umidade e testes de aspereza, além de utilizar técnicas como a Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM) para verificar a integridade das nanopartículas após sua incorporação na formulação. A extensão do período de testes de estabilidade também seria necessária para confirmar a validade prolongada do produto.

6. REFERÊNCIAS

ARSALAN, A.; YOUNUS, H. Enzymes and nanoparticles: Modulation of enzymatic activity via nanoparticles. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 118, p. 1833-1847, out. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.07.030>>. Acesso em: 19 ago. 2024.

BEGINES, B. et al. Polymeric nanoparticles for drug delivery: Recent developments and future prospects. *Nanomaterials*, v. 10, n. 7, 1403, p. 1-38, jul. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/nano10071403>>. Acesso em: 19 ago. 2024.

BOGATCHEVA, N. V. et al. Arachidonic acid cascade in endothelial pathobiology. *Microvascular Research*, v. 69, n. 3, p. 107-127, maio 2005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15896353/>>. Acesso em: 19 ago. 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. 6. ed. Brasília, DF: Anvisa, 2019. 2 v. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/volume-1-fb6-1-err-rdc-609-2-err-rdc-832-ate-rdc-844-p-pdf-capacapa.pdf/@@download/file>>. Acesso em: 19 ago. 2024.

CLAUDIA, A. et al. Formas farmacêuticas diferenciadas para pacientes pediátricos. [S.l.: s.n.], 2012. Disponível em: <<https://vest.saocamilo-es.br/midias/documentos/hotsite/expociencia/submissoes/2012/submissoes/7d26e16b5f9982c8650d13716fcfed514a363fd4.pdf>>. Acesso em: 19 ago. 2024.

FAHNING, Bárbara M.; LOBÃO, Elyomar B. *Nanotecnologia aplicada a fármacos*. Vitória: Faculdade Católica Salesiana do Espírito Santo, 2011. Disponível em: <<https://unisales.br/wp-content/uploads/2021/10/06.pdf>>. Acesso em: 19 ago. 2024.

FAROKHZAD, Omid C.; LANGER, Robert. Impact of nanotechnology on drug delivery. *ACS Nano* v.3, n.1, p.16-20, jan.2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/nn900002m>>. Acesso em: 19 ago. 2024.

FREITAS, Karoline Soares de et al. Red propolis exhibits chemopreventive effect associated with antiproliferative and anti-inflammatory activities. *Toxicology Research*, v. 11, n. 5, p. 750-757, out. 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/toxres/tfac049>>. Acesso em: 19 ago. 2024.

GERMOLEC, Dori R. et al. Markers of inflammation. *Methods in Molecular Biology*, v. 1714, p. 1-20, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8549-4_5>. Acesso em: 19 ago. 2024.



GUERREIRO, Patrícia Isabel Mendes. O poder anti-inflamatório do Própolis. 2020. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade do Algarve, Faro, 2020. Disponível em: <<https://sapientia.ualg.pt/entities/publication/7ed07db6-0051-4387-b2da-92d80de9d8ba>>. Acesso em: 19 ago. 2024.

HU, J. et al. Formulation and characterization of carbamazepine orodispersible 3D-printed mini-tablets for paediatric use. *Pharmaceutics*, v. 15, n. 1, p. 250, jan. 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010250>>. Acesso em: 19 ago. 2024.

KELLER, B.-L. et al. Synthesis and characterization of biodegradable poly(butyl cyanoacrylate) for drug delivery applications. *Polymers*, v. 14, n. 5, p. 998, fev. 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/polym14050998>>. Acesso em: 19 ago. 2024.

KUSTIAWAN, Paula Mariana et al. New insights of propolis nanoformulation and its therapeutic potential in human diseases. *ADMET and DMPK*, v. 12, n. 1, p. 1–26, 26 jan. 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.5599/admet.2128>>. Acesso em: 19 ago. 2024.

LUZENTI, A. M. Desenvolvimento e caracterização de nanopartículas poliméricas contendo extratos de própolis e avaliação de suas atividades biológicas em células de câncer de próstata. Disponível em: <<https://doi.org/10.11606/D.60.2022.tde-14062022-144124>>. Acesso em: 7 ago. 2024.

MINÉ, Tânia Mara Finazzi; MORAIS, Danyelle Cristine Marini de. Revisão das legislações que vigoram sobre a estabilidade dos medicamentos na Indústria farmacêutica brasileira. *Revista Foco: Cadernos de Estudo e Pesquisa*, ano, v. 4, 2013. Disponível em: <<https://web.archive.org/web/20180410115338id/http://www.revistafoco.inf.br/index.php/FocoFimi/article/viewFile/20/23>>. Acesso em: 27 ago. 2024.

PEREIRA, Daniel Santiago et al. Histórico e principais usos da própolis apícola. *Agropecuária Científica no Semiárido*, v. 11, n. 2, p. 1-21, abr./jun. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.30969/acsa.v11i2.652>>. Acesso em: 19 ago. 2024.

RESENDE, Matheus Albernaz de; OLIVEIRA, Matheus Silva de; AIRES, Matheus Spadeto; ALVES, Michael Douglas dos Santos; PEREIRA, Mirley Galvão; STEFLI, Nathália Ventura; SILVA, Nathan Henrique Martins. Acometimentos do Sistema Respiratório Relacionados à Poluição Atmosférica. Disponível em: <https://www.academia.edu/download/35095613/Seminario_Sistema_Respiratorio_2.pdf>. Acesso em: 07 ago. 2024.

RICCIOTTI, E.; FITZGERALD, G. A. Prostaglandins and inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, v. 31, n. 5, p. 986-1000, maio 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.207449>>. Acesso em: 19 ago. 2024.

ROMAINE, A. P.; LOUREIRO, F. F.; DA SILVA, F. V. M. Reações adversas no uso de Anti-inflamatório não esteroidais (AINES) no Brasil: uma revisão sistemática / Adverse reactions to nonsteroidal Anti-Inflammatory drugs (NSAIDS) in Brazil: a systematic review. *Brazilian Journal of Development*, [S. l.], v. 7, n. 6, p. 54653–54661, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.34117/bjdv7n6-049>>. Acesso em: 20 ago. 2024.

RUMI; UEHA et al. Management and treatment for dysphagia in neurodegenerative disorders. *Journal of Clinical Medicine*, v. 13, n. 1, p. 156, dez. 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/jcm13010156>>. Acesso em: 19 ago. 2024.

SAHU, Susant Kumar et al. Efficacy of sub-gingivally delivered propolis nanoparticle in non-surgical management of periodontal pocket: A randomized clinical trial. *Biomolecules*, v. 13, n. 11, p. 1576, out. 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/biom13111576>>. Acesso em: 19 ago. 2024.



SHOJAEI, A. Buccal mucosa as a route for systemic drug delivery: A review. *Journal of Pharmaceutical and Pharmaceutical Sciences*, v. 1, n. 1, p. 15-30, 1998. Disponível em: <[https://sites.ualberta.ca/~csps/JPPS1\(1\)/A.Shojaei/Shojaei.pdf](https://sites.ualberta.ca/~csps/JPPS1(1)/A.Shojaei/Shojaei.pdf)>. Acesso em: 19 ago. 2024.

SILVA, Ana Filipa Cosme. *Formulação de Pastilhas Moles para o Tratamento da Mucosite Oral*. 2015. Tese de Doutorado. Universidade de Lisboa, Faculdade de Farmácia. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10451/18400>>. Acesso em: 19 ago. 2024.

ŠURAN, J. et al. Propolis extract and its bioactive compounds—from traditional to modern extraction technologies. *Molecules*, v. 26, n. 10, p. 2930, maio 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/molecules26102930>>. Acesso em: 19 ago. 2024.

VALENTE, S. C. C. G. J.; UNIVERSIDADE DO ALGARVE FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA DEPARTAMENTO DE QUÍMICA E FARMÁCIA. *Formas farmacêuticas em pediatria*. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10400.1/8253>>. Acesso em: 7 ago. 2024.

VANE, J. R.; BOTTING, R. M. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflammation Research: Official Journal of the European Histamine Research Society*, v. 47, supl. 2, p. S78-S87, out. 1998. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s000110050284>>. Acesso em: 19 ago. 2024.

YORDANOV, G. G.; DUSHKIN, C. D. Preparation of poly(butylcyanoacrylate) drug carriers by nanoprecipitation using a pre-synthesized polymer and different colloidal stabilizers. *Colloid and Polymer Science*, v. 288, n. 9, p. 1019-1026, abr. 2010. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00396-010-2226-6>>. Acesso em: 19 ago. 2024.

Contatos: julianasser2003@gmail.com e marcelo.guimaraes@mackenzie.br