



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

SAUARA MARQUES DA SILVA

**DESENVOLVIMENTO E ESTUDO DE NANOEMULSÕES PARA INCORPORAÇÃO
DE TRIANCINOLONA ACETONIDA**

Natal - RN
2022

SAUARA MARQUES DA SILVA

**DESENVOLVIMENTO E ESTUDO DE NANOEMULSÕES PARA INCORPORAÇÃO
DE TRIANCINOLONA ACETONIDA**

Trabalho de Conclusão de Curso no formato de monografia apresentado à Faculdade de Farmácia como requisito parcial para conclusão do curso de graduação em Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN.

Orientador: Prof. Dr. Arnóbio Antônio da Silva Júnior.

Coorientador: Lucas Azevedo do Nascimento

Natal - RN
2022

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN
Sistema de Bibliotecas - SISBI
Catalogação de Publicação na Fonte. UFRN - Biblioteca Setorial do Centro Ciências da Saúde - CCS

Silva, Sauara Marques da.

Desenvolvimento e estudo de nanoemulsões para incorporação de triancinolona acetonida / Sauara Marques da Silva. - 2022.
71f.: il.

Trabalho de Conclusão de Curso - TCC (graduação) -
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências
da Saúde, Departamento de Farmácia. Natal, RN, 2022.

Orientador: Arnóbio Antônio da Silva Júnior.

Coorientador: Lucas Azevedo do Nascimento.

1. Estomatite aftosa recorrente - TCC. 2. Triancinolona
acetonida - TCC. 3. Nanoemulsão - TCC. 4. Gelificação - TCC. I.
Silva Júnior, Arnóbio Antônio da. II. Nascimento, Lucas Azevedo
do. III. Título.

RN/UF/BSCCS

CDU 615.011

SAUARA MARQUES DA SILVA

**DESENVOLVIMENTO E ESTUDO DE NANOEMULSÕES PARA INCORPORAÇÃO
DE TRIANCINOLONA ACETONIDA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Presidente: Prof. Dr. Arnóbio Antônio da Silva Júnior – Orientador, UFRN

Membro: Prof. Dra. Waldenice de Alencar Moraes Lima – UFRN

Membro: Msc. Mariana Farias Alves da Silva - UFRN

Natal
2022

*A todos aqueles que torceram
por mim, demonstrando apoio, amor
e compreensão.*

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer aos meus pais, Ione e Ivando, por estarem comigo em todas as etapas da faculdade e me apoiarem mesmo quando as coisas pareciam impossíveis. Vocês realmente são a razão pela qual eu continuo sempre firme, obrigada por todas as palavras de apoio, momentos de descontração, estímulo incondicional, pela força durante a elaboração, desenvolvimento e escrita deste TCC e por todos os sorvetes comprados quando eu estava ansiosa e estressada. Palavras não são suficientes para agradecer.

Ao meu irmão, Aywan, por todas as risadas, conselhos e longas conversas na madrugada. Obrigada por me dar forças durante o último período da graduação e por me oferecer auxílio com os trabalhos, você foi extremamente importante em todo esse processo.

À minha família, Eliete Lima, Francisco Borges, Julliany Maria e Lívia Camilly, por me apoiarem e torcerem pelo meu sucesso. Fico comovida por saber quanto orgulho vocês têm de mim, mesmo nas coisas mais simples, isso é o que me estimula a ser sempre melhor.

Às minhas irmãs de coração, Anna Carolina (Carol) e Lorrana (Loh), por me escutarem nos momentos de incerteza e por tudo que vivemos juntas. Eu não poderia ter conhecido pessoas melhores para compartilhar dos mesmos sonhos e objetivos. Ter vocês como amigas foi uma das melhores coisas que já me aconteceu na vida e sou muito grata por terem sido meu apoio nos momentos difíceis, por sempre contribuírem com as minhas loucuras e, claro, pelas conversas profundas que tivemos em noites mal dormidas.

À minha melhor amiga, irmã de alma e companhia há 20 anos, Letícia, por ter sido a primeira amiga com quem pude verdadeiramente contar e por me encorajar a viver todos os meus sonhos, “mesmo quando todos dizem que eles parecem impossíveis”. Você faz parte da família e eu não poderia nunca deixar de te colocar em destaque neste agradecimento. Obrigada por tudo, miguita.

Às minhas amigas do ensino médio, Juliana e Luana, por serem uma maravilhosa companhia há tantos anos, pelo incentivo durante a produção desse trabalho e por me compreenderem melhor do que ninguém, agradeço todo o incentivo e estímulo.

To my sis, Burcu Aslan, for being one of the world's most kind, sweet and wonderful people. Thank you for always cheering for me, for support me on everything and never judging me. I'm very grateful for having your friendship and support from the beginning of college. You can always count on me.

A todos os colegas e amigos que a graduação me presenteou; turma de 2017.2. Vocês estão em meu coração e sou extremamente grata por tudo que passamos juntos e todas as experiências que adquirimos. Em especial, agradeço aqueles que foram minha companhia, meus confidentes, alicerce e motivos pelo qual a graduação se tornou mais leve, Tiago César, Pedro Sena, Matheus Botton, Rayla Thaís, Thaís Sales, Nicolas Leite, Débora Glaucienne e Júlia Costa. Vocês, com toda certeza, levam grande parte do crédito por eu ter chegado até aqui. Obrigada, pessoal.

Ao pessoal do CAFAR, em especial a Daniel Marques, por ter me ajudado tantas vezes durante a graduação e por ter me escutado quando precisei.

Aos farmacêuticos dos estágios curriculares obrigatórios realizados na Companhia da Fórmula®, Unicat e Empreendimentos Pague Menos S/A®, que contribuíram grandemente para o meu desenvolvimento e aprendizado, em especial, Carmen Rosally, Tainah Azevedo, Laura Matias (Laurinha), Laura Albuquerque, Júlio Césares, Ulana Cristina, José Arabeny (Benny) e Cilvana Venâncio. Aos auxiliares desses mesmos estágios, Dalvirene de Brito (Dalva), Elizabete Feitosa (Bete), Jônatas Oliveira e Paulo César.

À gerente farmacêutica da Pague Menos S/A®, Jullyana Aliocha; à farmacêutica RT da Drogaria Santa Fé, Thais Caroline Dantas de Pontes; ao farmacêutico gerente da Farmácia Santa Sara, Ernane Antunes; ao farmacêutico ferista da Farmácia ExtraFarma, Ayrton Xavier; ao farmacêutico RT da Cirúrgica Bezerra Store, Yzan Lima; e à farmacêutica plantonista da Drogaria Globo, Paula Hortência, por terem colaborado e apoiado meu TCC, fornecendo os dados das vendas, de suas respectivas filiais e lojas, de triancinolona acetona e outros medicamentos para aftas, embora os dados obtidos não tenham sido incluídos no documento final.

A todos que participaram respondendo aos questionários e enquetes online para a coleta de dados deste estudo.

A todos os professores da Universidade Federal do Rio Grande do Norte e da Faculdade de Farmácia, que contribuíram para minha formação, tanto profissional como pessoal. Em especial, à professora Dra. Susana Margarida, da disciplina de

Biologia Celular e Molecular; à professora Me. Maria Emanuela Martins, da disciplina de Embriologia Humana para o curso de farmácia; ao professor Me. Júlio César Mendes, das disciplinas de Introdução à Farmácia e Deontologia e Legislação Farmacêutica; à professora Dra. Ana Cláudia Galvão, das disciplinas de Fundamentos de parasitologia, microbiologia e imunologia e de Parasitologia clínica; à professora Dra. Janine Inez Rossato, da disciplina de Fisiologia; ao professor Dr. Rodrigo dos Santos Diniz, da disciplina de Assistência Farmacêutica; ao professor Me. Idivaldo Antônio Micali, da disciplina de Farmacotécnica Homeopática; ao professor Dr. Éverton do Nascimento, das disciplinas de Farmácia Hospitalar e Farmacotécnica; a professora Dra. Cristiane Fernandes, das disciplinas de Bromatologia e de Enzimologia; ao professor Dr. Cláudio Bruno, da disciplina de Hematologia Clínica; e, ao professor Me. Ivanaldo Amâncio, das disciplinas de Fundamentos de parasitologia, microbiologia e imunologia e de Microbiologia clínica.

Ao professor Dr. Luis Guillermo, do Departamento de Antropologia da UFRN, por ter proporcionado aulas didáticas, com reflexões valiosas, e por aceitar traduzir o meu resumo para espanhol, bem como corrigi-lo.

À professora Me. Vaneska Caldas, de Língua Inglesa da UFRN, por ter sido uma das melhores docentes com quem já tive aula e por aceitar traduzir o meu resumo para inglês, bem como corrigi-lo.

À turma de Arquitetura e Urbanismo de 2022.2 e à turma de Letras 2022.1 da UFRN, vocês tornaram meu último período na universidade o mais divertido e diferente possível, obrigada por terem me recebido tão bem e por me incluírem em tudo. Agradeço de coração, principalmente, à Larissa Rocha (Lari), Duda Lira (Dudinha), Pablo Vinícius, Victor Nóbrega, Polyana Jales (Poly), Beatriz Pacheco, Mayse de Oliveira, Ana Beatriz Coelho (Bia) e Fernanda Souza, da IAU, e Letícia Cristiny, Letícia Mota, Rute Cândido e Walker Rainnier, de História da Língua Portuguesa.

Aos professores desses respectivos cursos, Rebecca Grilo, pela paciência, por estar constantemente me incluindo na turma, por ter me ajudado com qualquer dúvida e dificuldade que eu pudesse ter por não ser da área, disponibilizando-se para facilitar minha compreensão e por todos os incentivos e a Nelson Ferreira, por ter sido o professor de uma das melhores aulas e matérias que já tive, obrigada por expandir meus horizontes e propiciar tantas descobertas, espero futuramente poder conhecer mais sobre esse mundo maravilhoso que é a língua portuguesa.

À UFRN, pela estrutura fornecida para a conclusão desta graduação e por ter sido uma das fases mais importantes da minha vida.

Ao CNPq, pelo apoio financeiro concedido com a bolsa de iniciação científica do Laboratório de Tecnologia e Biotecnologia Farmacêutica (Tecbiofar), do Departamento de Farmácia da UFRN.

A todo o pessoal do Laboratório de Sistemas Dispersos (LaSiD), do Departamento de Farmácia da UFRN, pelo auxílio com a interpretação de dados e leitura no DLS e pHmetro e por se colocarem disponíveis para ajudar.

À Mariana Farias (Mari), pela ajuda e por estar presente em várias etapas do projeto, sempre disponível para tirar dúvidas, aconselhar e ajudar em experimentos no laboratório.

À Lucas Azevedo, mestrando do TECBIOFAR e meu maravilhoso coorientador, pela compreensão e estímulo durante o desenvolvimento final deste trabalho. Agradeço todo o empenho e sem você eu definitivamente não teria conseguido.

À Victória Louise (Vic), mestranda do TECBIOFAR, por me introduzir às atividades do laboratório durante a iniciação científica e por me permitir acompanhar os projetos em andamento.

À Thayse, doutoranda do TECBIOFAR, pela paciência e por todas as ajudas em trabalhos e congressos.

A todo o pessoal do TECBIOFAR, em especial, a Edilton e Eron pela ajuda durante as leituras no DLS, por estarem disponíveis para tirar dúvidas e me aconselhar sobre as amostras e principalmente pelo apoio e incentivo. Vocês me ajudaram tantas vezes que nem sei como agradecer.

À professora Waldenice, por gentilmente ter aceito fazer parte da banca e pela ajuda com alguns dos testes.

Ao professor Arnóbio, pelo convite para participar do laboratório, por todas as oportunidades oferecidas, durante a iniciação científica, e pela compreensão.

Por último, gostaria de fazer um breve agradecimento a mim mesma, pois acredito que sempre nos devemos parabenizar pelas conquistas, metas cumpridas e desafios vencidos. Houveram muitos percalços durante a vida universitária, momentos em que duvidei que conseguiria e períodos em que, de certa forma, ocorreram mais lágrimas que sorrisos, contudo, ver que essa fase se concluiu com sucesso me deixa muito orgulhosa e confiante para seguir adiante.

O meu muito obrigada a todos que colaboraram e me deram apoio para que o desenvolvimento deste trabalho fosse um sucesso. A vocês, meus mais sinceros agradecimentos.

“Nós nunca descobriremos o que vem depois da escolha, se não tomarmos uma decisão. Por isso, entenda os seus medos, mas jamais deixe que eles sufoquem os seus sonhos”.

Lewis Carroll (Charles Lutwidge Dodgson),
Alice no País das Maravilhas.

RESUMO

A estomatite aftosa recorrente (EAR) é a afecção mais comum da mucosa oral. Alguns fatores locais e sistêmicos podem estar associados à doença e se tem evidência de que uma base imunogenética pode estar presente. O controle da doença depende de sua apresentação clínica e inclui drogas imunossupressoras, corticosteroides tópicos e sistêmicos e soluções anestésicas e antimicrobianas. A triancinolona acetona (TA) é um composto orgânico, definido como corticosteroide sintético, usado por via tópica para tratamento e alívio de dermatopatias e lesões inflamatórias orais, como as aftas. Por ser um composto de baixa solubilidade em meio aquoso, tem a sua incorporação em filmes hidrofílicos dificultada, a nanoemulsão torna-se uma solução para desenvolver uma nova forma farmacêutica. Foi objetivado, portanto, obter uma nanoemulsão estável com incorporação de TA. Neste trabalho, foi feito o protótipo de incorporação de TA em nanoemulsão, sendo a fase aquosa (FA) composta por glicerina, óleo de soja, Tween 80® e Span 80® e a fase oleosa (FO) composta por polaxâmero 407 (P407) e água, pelo método de inversão de fases. A caracterização foi feita quanto ao tamanho de gotícula, índice de polidispersão (PDI), potencial hidrogeniônico (pH), potencial zeta e desvio padrão, e esses mesmos parâmetros foram utilizados para avaliar a estabilidade do sistema. As incorporações de 1%, 2,5% e 5% de TA nas nanoemulsões se mantiveram com tamanhos de gotícula < 200 nm e PDI < 0,3. Entretanto, devido à sedimentação do fármaco durante o estudo, foram testadas novas possibilidades de manutenção da estabilidade, sendo a incorporação de um gel creme uma delas. O gel creme é constituído por uma fase aquosa, composta por formador de gel, como carbômero ou hidroxietilcelulose, e uma fase oleosa, composta por ceras e emolientes leves. O processo de gelificação contribuiu grandemente para aumentar a viscosidade das amostras, podendo contribuir para impedir a fuga do fármaco (drug-leakage). Os sistemas de nanoemulsão incorporados com TA obtidos e caracterizados com sucesso, apresentando resultados significativos e pertinentes para o desenvolvimento dessa formulação como alternativa de tratamento para aftose, possibilitando, por consequência, a continuação do estudo, almejando melhorias e o aprimoramento, com a elaboração de novos testes.

Palavras-chave: Estomatite aftosa recorrente, Triancinolona acetona, Nanoemulsão, Gelificação.

ABSTRACT

Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is the most common condition of the oral mucosa. Some local and systemic factors may be associated to the disease and there is evidence that an immunogenetic basis may be present. Disease control depends on its clinical presentation and includes immunosuppressive drugs, topical and systemic corticosteroids, anesthetic and antimicrobial solutions. Triamcinolone acetonide (TA) is an organic compound, defined as a synthetic corticosteroid used topically for the treatment and relief of dermatopathies and oral inflammatory lesions, such as mouth ulcers. As it is a low solubility compound in aqueous medium, its incorporation into hydrophilic films is hampered, the nanoemulsion becomes a solution to develop a new pharmaceutical form. Therefore, it was aimed to obtain a stable nanoemulsion with TA incorporation. In this work, a prototype of TA was incorporated into nanoemulsion, the aqueous phase (FA) being composed of glycerin, soybean oil, Tween 80® and Span 80® and the oil phase (FO) being composed of polaxamer 407 (P407) and water, by phase inversion method. The characterization was carried out in terms of droplet size, polydispersity index (PDI), hydrogenion potential (pH), zeta potential and standard deviation, and these same parameters were used to evaluate the stability of the system. The incorporations of 1%, 2.5% and 5% of triamcinolone in the nanoemulsions were sustained droplet sizes < 200 nm and PDI < 0.3. However, due to the drug sedimentation during the study, new possibilities for maintaining stability were tested, with the incorporation of a cream gel being one of them. The cream gel consists of an aqueous phase, composed of a gel former, such as carbomer or hydroxyethylcellulose, and an oil phase, composed of waxes and light emollients. The gelling process contributed greatly to increase the viscosity of the samples, may contribute to prevent drug-leakage. The nanoemulsion systems incorporated with TA were successfully obtained and characterized, showcasing significant and relevant results for the development of this current formulation as an alternative treatment for aphthosis, allowing, consequently, the continuation of the study, aiming to improve it, with the development of new tests.

Keywords: Recurrent aphthous stomatitis, Triamcinolone acetonide, Nanoemulsion, Gelling.

RESUMEN

La estomatitis o afta oral recurrente (AOR) es la afección más común de la mucosa oral. Algunos factores locales y sistémicos pueden estar asociados a esta enfermedad y existen evidencias de que pueden tener una base inmunogenética. El control de la enfermedad depende de su presentación clínica e incluye medicamentos inmunosupresores, corticoides tópicos y sistémicos, así como soluciones anestésicas y antimicrobianas. El acetónido de triamcinolona (AT) es un compuesto orgánico, definido como corticosteroide sintético usado por vía tópica para tratamiento y alivio de dermatopatías y lesiones inflamatorias orales como las aftas. Al ser un compuesto de baja solubilidad en medio acuoso, su incorporación en filmes hidrofílicos se ve obstaculizada, la nanoemulsión se convierte en una solución para desarrollar una nueva forma farmacéutica. Por lo tanto, el objetivo era obtener una nanoemulsión estable con la inclusión de AT. En este trabajo se hizo un prototipo de incorporación de AT en nanoemulsión, siendo que la fase acuosa (FA) está compuesta por glicerina, aceite de soja, Tween 80® y Span 80®, y la fase oleosa (FO) compuesta por polaxamer 407 (P407) y agua, por el método de inversión de fase. La caracterización se hizo en relación al tamaño de microgota, índice de polidispersión (PDI), potencial de hidrógeno (pH), potencial zeta y desvío estándar. Y esos mismos parámetros se utilizaron para evaluar la estabilidad del sistema. Las incorporaciones de 1%, 2.5% y 5% de AT en las nanoemulsiones se mantuvieron con tamaños de partículas < 200 nm y PDI < 0,3. Sin embargo, debido a la sedimentación del fármaco durante el estudio se pusieron a prueba nuevas posibilidades de mantenimiento de la estabilidad, siendo una de ellas la incorporación de un gel-crema. El gel-crema está formado por una fase acuosa, compuesta por formadores de gel, como carbómero o hidroxietilcelulosa, y una fase oleosa, compuesta por ceras y emolientes leves. El proceso de gelificación contribuyó en gran medida a aumentar la viscosidad de las muestras, que puede contribuir a prevenir la fuga del fármaco (drug-leakage). Los sistemas de nanoemulsión incorporados con AT se obtuvieron y se caracterizaron con éxito, presentando resultados significativos y pertinentes para el desarrollo de esta formulación como alternativa de tratamiento para la aftosa posibilitando, en consecuencia, la continuación del estudio, buscando mejoras y perfeccionamiento, como la elaboración de nuevos tests.

Palabras clave: Afta oral recurrente, Acetónido de triamcinolona, Nanoemulsión, Gelificación.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - EHL dos agentes tensoativos.....	34
Tabela 2 - Proporções em % e valores em g dos compostos da FA e FO.....	42
Tabela 3 - Proporções em % e valores em g das NEs incorporadas.....	43
Tabela 4 - Comparação de tamanho de gotícula e PDI entre as amostras desenvolvidas com bureta 25 mL e agulha 40 x 1,20 mm.....	51
Tabela 5 - Caracterização inicial das NEs_Brancas.....	52
Tabela 6 - Caracterização inicial das NEs incorporadas com 1%, 2,5% e 5% de fármaco.....	54
Tabela 7 - Valores de absorvância, média das absorvâncias e desvio padrão	57

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estomatites aftosas recorrentes. Lesões do tipo menor, maior e herpetiforme	24
Figura 2 - Estrutura química da triancinolona.....	27
Figura 3 - Estrutura química do Polaxâmero 407.	33
Figura 4 - Estrutura química do óleo de soja	36
Figura 5 - Estabilidade macroscópica das NEs brancas.....	52
Figura 6 - Fármaco sedimentado nas NEs incorporadas com 5%.....	53
Figura 7 - Estabilidade macroscópica das NEs incorporadas com 1%, 2,5% e 5% de fármaco no momento da obtenção.....	54
Figura 8 - Estabilidade macroscópica das NEs_1 1%, 2,5% e 5%.	55
Figura 9 - Estabilidade macroscópica das NEs_2 1%, 2,5% e 5%.	55
Figura 10 - Estabilidade e viscosidade aparente das NEs brancas gelificadas	56
Figura 11 - NEs 1%, 2,5% e 5% com 24 horas da gelificação.....	56
Quadro 1 - Tratamentos não medicamentosos para aftas.....	28
Quadro 2 - Principais indicações de medicamentos para EAR em sites de saúde. ...	28
Gráfico 1 - Idades e número dos participantes da pesquisa.	48
Gráfico 2 - Preferência por marca (referência), genérico ou ambos.	49
Gráfico 3 - Satisfação com os medicamentos disponíveis no mercado.	49
Gráfico 4 - Curva de calibração da triancinolona acetona	57
Equação 1 - Lei de Stokes.	45
Equação 2 - Lei de Stokes no campo centrífugo.	46

LISTA DE SIGLAS

ABS	Absorbância
CEP/Conep	Comitês de Ética em Pesquisa e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DLS	Espalhamento dinâmico de luz (Dynamic Light Scattering)
DP	Desvio padrão
EAR	Estomatite aftosa recorrente
EHL	Equilíbrio hidrófilo-lipófilo
FA	Fase aquosa
FO	Fase oleosa/ Fase orgânica
Linfócitos PMN	Linfócitos Polimorfonucleares
NE	Nanoemulsão
NEs	Nanoemulsões
NE_branca	Nanoemulsão branca (sem o fármaco)
O/A	Óleo em água
OEs	Óleos essenciais
TNF- α	Fatores de necrose tumoral alfa
P407	Polaxâmero 407
PDI	Índice de polidispersão
pH	Potencial hidrogeniônico
PIC	Método de inversão de fase baseada na composição (Phase Inversion Composition)
PEO/PPO	Índices poli(óxido de etileno)/poli(óxido de propileno) Poly(ethylene oxide)/poly(propylene)
PZ	Potencial Zeta
Sistema HLA	Sistema antígeno leucocitário humano

SM	Solução Mãe
TA	Triancinolona acetona
TH	Triancinolona hexacetona

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
2 OBJETIVOS	23
2.1 OBJETIVO GERAL.....	23
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	24
3.1 ESTOMATITE AFTOSA RECORRENTE.....	24
3.2 TRIANCINOLONA ACETONIDA.....	26
3.3 NANOEMULSÃO.....	31
3.4 MÉTODO DE EMULSIFICAÇÃO POR INVERSÃO DE FASE	36
3.5 NANO GEL	37
4 MATERIAIS E MÉTODOS	39
4.1 MATERIAIS	39
4.2 MÉTODOS	39
4.2.1 Pesquisa de levantamento	39
4.2.2 Obtenção das nanoemulsões	41
4.2.3 Tamanho de gotícula e Índice de Polidispersão (PDI)	43
4.2.4 Potencial Zeta (PZ)	44
4.2.5 Potencial hidrogeniônico (pH)	44
4.2.6 Estudo de estabilidade físico-química	44
4.2.7 Gelificação dos nanosistemas	44
4.2.8 Curva de calibração	44
5 RESULTADOS	48
5.1 PESQUISA DE LEVANTAMENTO	48
5.2 OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS NANOEMULSÕES.....	51
5.3 GELIFICAÇÃO DOS NANOSISTEMAS.....	55
5.4 CURVA DE CALIBRAÇÃO.....	56

6 CONCLUSÃO.....	59
REFERÊNCIAS	60

1 INTRODUÇÃO

A estomatite aftosa recorrente (EAR) é uma afecção comum da cavidade oral (BESU *et al.*, 2009; GORSKY *et al.*, 2007; PAKFETRAT *et al.*, 2010) que afeta, de forma crônica, cerca de 20% da população mundial, e se caracteriza pelo aparecimento de lesões ulcerativas em qualquer região da mucosa jugal (FRAIHA *et al.*, 2002) e cuja fisiopatologia não está totalmente elucidada. Em razão disso, o arsenal terapêutico disponível para tratamento da EAR limita-se ao alívio da dor ou cicatrização da úlcera (LAU *et al.*, 2022).

Os tratamentos disponíveis para a EAR incluem os corticosteróides, como classe de primeira escolha, sendo a triancinolona acetonida um dos agentes terapêuticos mais empregados. A triancinolona acetonida (TA) é um glicocorticoide amplamente utilizado para inflamações e no tratamento de várias afecções tópicas orais (CHAVAN *et al.*, 2012; HAMISHEHKAR *et al.*, 2015), entretanto, ainda que seja um fármaco de primeira escolha, as formas farmacêuticas disponíveis no mercado se restringem a pomadas e géis com características que tornam esses produtos menos eficientes e com baixa comodidade terapêutica do usuário, devido ao sabor, forma farmacêutica e a baixas permanências no local de aplicação (CARO; SUTERA; GIANNOLA, 2017). Ocorrendo baixa permanência devido à fala, movimento da língua e salivação, causando a retirada rápida dos medicamentos e reduzindo a sua eficiência terapêutica (SEON-WOO *et al.*, 2019).

A triancinolona possui características físico-químicas, como a baixa solubilidade em meio aquoso, que dificulta e limita sua incorporação em formas farmacêuticas convencionais (MEDEIROS *et al.*, 2016). Uma das possíveis estratégias para contornar esse problema é a incorporação da TA em estruturas lipídicas como nanopartículas, nano e microemulsões (ISLAM *et al.*, 2016), contribuindo com o fato da TA ser um corticosteróide modelo para a incorporação (MORAIS, 2010).

As nanoemulsões (NEs) são sistemas dispersos formados por líquidos imiscíveis entre si, um sistema nanoestruturado cineticamente estável, composto por uma fase oleosa e uma fase aquosa estabilizadas por tensoativos (GUPTA *et al.*, 2016), cujo tamanho das partículas estejam entre 100 a 600 nm e que possuam baixa viscosidade e aspecto transparente ou translúcidos (McCLEMENTS *et al.*, 2018) Detentores da capacidade de aumentar a solubilidade de compostos lipofílicos em

meio aquoso, proporcionam vantagens na via de administração a depender da área a que se destinam (PORTO, 2015), sendo muito usadas como veículo na indústria farmacêutica, e mesmo na alimentícia (GALVÃO, 2015).

Esse sistema tem a capacidade de contribuir para a elaboração de estruturas mais estáveis e/ou seguras, pois as gotículas em escala nanométrica promovem uma liberação modificada, o que permite atingir o êxito terapêutico com uma dosagem menor de fármaco, algo que contribui ainda mais para a diminuição da toxicidade do tratamento (SINGH *et al.*, 2017). Isso é explicado pelo fato de que elementos em nanoescala podem se comportar e apresentar características diferentes do que se estivessem em sua forma livre, sendo uma alternativa para incorporação de fármacos como a TA.

A incorporação da nanoemulsão (NE) em um gel creme cria uma complexa rede de polímero que apresentam uma oportunidade única no campo de entrega de drogas na intersecção de gotículas nanométricas. Os nanogéis têm a capacidade de encapsular fármacos em quantidades reduzidas, apresentam biocompatibilidade e são uma excelente estratégia para tratar inúmeras doenças, como a aftose (CUGGINO *et al.*, 2019; SUHAIL *et al.*, 2019; LI *et al.*, 2015).

Dessa forma, um espessante incorporado na formulação, para o processo de gelificação, amplia a viscosidade da composição, permitindo a TA se incorporar e interagir mais à fase oleosa, contribuindo para que não ocorra a fuga do fármaco.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver e caracterizar um sistema nanoemulsionado para incorporação de triancinolona acetonida para potencial tratamento de estomatite aftosa recorrente (EAR).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a frequência de EAR e o uso de triancinolona acetonida e outros medicamentos para aftas pela população geral;
- Elaborar curva de calibração para realização de quantificação do fármaco nos nanossistemas;
- Obter nanoemulsões com triancinolona acetonida a partir de uma metodologia de emulsificação por inversão de fases;
- Monitorar as propriedades físico-químicas das nanoemulsões obtidas por meio das análises de:
 - Diâmetro de gotícula e índice de polidispersão pelo espalhamento dinâmico de luz (*Dynamic Light Scattering*) e potencial zeta pela mobilidade eletroforética;
 - Potencial hidrogeniônico;
- Realizar o estudo de estabilidade físico-química.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 ESTOMATITE AFTOSA RECORRENTE

A cavidade bucal é constantemente afetada por distúrbios, que podem se apresentar como lesões pequenas na mucosa, feridas, alterações na língua, lábios e tecido gengival, podendo ser o indicativo de acometimentos leves como aftas, por alimentação inadequada, gastrite ou estresse, ou comorbidades e doenças mais severas como o câncer (CARO; SUTERA; GIANNOLA, 2017).

A estomatite aftosa recorrente (EAR) é uma condição comum, tratando-se como um dos processos ulcerativos orais que mais atingem a população mundial (CHAVAN *et al.*, 2012). A palavra “afthai” foi mencionada pela primeira vez por Hipócrates (460-370 a.C.) (WILLIAN, 1928), uma das figuras mais importantes da história da medicina, considerado como o “Pai da medicina”. Entretanto, a EAR só teve a sua primeira descrição clínica válida, em 1888, por Von Mikuliez e Kummel (SHIP; MICH, 1996).

Caracterizada por úlceras múltiplas, pequenas, ovóides, com margem circunscrita, halo eritematoso e fundo amarelo ou cinza, com aparecimento típico primeiramente na infância ou adolescência (JURGE *et al.*, 2006). A EAR pode ser classificada em três tipos: menor, maior e herpetiforme (Figura 1). Essas lesões também podem se diferenciar pela formação de cicatrizes e pelo tempo de duração (MIZIARA *et al.*, 2005) e apesar de manifestar-se de formas diferentes, dispõem como características comuns o formato, profundidade, edema e dor (CHAVAN *et al.*, 2012; SCULLY; PORTER, 2008).

Figura 1 - Estomatites aftosas recorrentes. Lesões do tipo menor, maior e herpetiforme.



Fonte: Scully e Felix (2005).

A manifestação da EAR ocorre em surtos e apresenta um curso crônico, geralmente com um tempo limitado da lesão (AKINTOYE *et al.*, 2005; SHULMAN, 2004). A forma menor apresenta pequenas ulcerações definidas, arredondadas, que são dolorosas e normalmente cicatrizam entre 10 a 14 dias. A forma maior apresenta um tamanho maior, como o próprio nome acusa, podendo deixar cicatriz e durar normalmente mais de seis semanas. A última forma é a herpetiforme, atingindo a média de 1% a 10% dos casos (BELENGUER-GUALLAR; JIMENEZ-SORIANO; CLARAMUNT-LOZANO, 2014), com múltiplas lesões que podem coalescer e permanecer por 7 a 10 dias.

A aftose possui diversas causas, todavia, ainda não se tem muito bem esclarecido qual seja a forma precisa da causa de EAR (HULING *et al.*, 2012). Muitos estudos e investigações foram realizados, contudo, a etiopatogenia ainda se mantém desconhecida (VIJAYABALA *et al.*, 2013). Evidências, entretanto, mostram que inúmeros fatores de ordem local, sistêmico, imunológico, genético, alérgico, microbiano e nutricional podem ser considerados como prováveis agentes causadores.

Levando essas causas em consideração e com a adição da incidência de EAR familiar, existe uma chance de que a afecção esteja associada aos antígenos do sistema HLA (SCULLY *et al.*, 1991). Exames histopatológicos das lesões orais revelaram um infiltrado de células mononucleares nas lesões da fase pré-ulcerativa. Nas formas ulceradas, há acúmulo de leucócitos polimorfonucleares (PMN) e mastócitos foram encontradas em maior número nas lesões precoces, reduzidas em estágios mais avançados, muito provavelmente pela granulação ou destruição dos mastócitos (SCULLY *et al.*, 1983).

Outros estudos patológicos e linhas de pesquisa indicam que úlceras aftosas têm revelado que o TNF- α está presente em macrófagos/monócitos e linfócitos contidos no infiltrado inflamatório mononuclear presente nas lesões (NATAH *et al.*, 2000).

Essas úlceras são dolorosas e acarretam um impacto negativo para o paciente, pois comprometem a higiene oral e geram riscos para o desenvolvimento de outros agravos bucais (SHIP *et al.*, 2000).

Um estudo antigo (SIRCUS *et al.*, 1957) relata que o estresse emocional é o acontecimento anterior do desenvolvimento do episódio inicial da estomatite aftosa recorrente em 60% dos casos e 21% dos casos de aparecimento de episódios

recorrentes. Entretanto, embora se faça uma correlação entre estresse emocional (HULING *et al.*, 2012), pressão psicológica e a EAR, são limitados os dados e estudos que possam comprovar essa ligação (PORTER *et al.*, 2000; HEFT M; WRAY D, 1982; SCULLY; PORTER, 1991).

Foi observado também que o consumo excessivo de álcool e tabagismo podem ser fatores de risco para o seu desenvolvimento, gerando agravos para as lesões da cavidade oral (BOZA OREAMUNO DDS, MSC; RUGAMA FLORES BSND, 2019).

A EAR ainda não possui cura, devido ao fato de não se ter uma causa bem esclarecida, portanto, o que se tem disponível no mercado é somente para tratamento, sendo o alívio dos sintomas e cicatrização das úlceras (MENG *et al.*, 2009). Os medicamentos disponíveis podem ser administrados por via tópica ou sistêmica (PAKFETRAT *et al.*, 2010), da classe dos alopáticos, homeopáticos e até mesmo produtos naturais (LOFUTO *et al.*, 2005).

A terapêutica é importantíssima para essa lesão, visto que o paciente sente dores ao se alimentar e deglutir (MIZIARA *et al.*, 2005), com o aparecimento de lesões em idades precoces e cada vez mais severas, nos casos em que se envolve o fator familiar (MENG *et al.*, 2009).

Como tratamento, são indicados diversos agentes terapêuticos (BARRONS, 2001), como antibióticos e anti-inflamatórios, sendo a triancinolona o fármaco mais largamente utilizado para aftas, atuando de forma eficaz no tratamento sintomático, possuindo como vantagem: A redução do tempo do ciclo de evolução da úlcera, o aumento do intervalo de aparecimento das lesões e a prevenção da ocorrência de infecções bacterianas ou micóticas (CHIANG *et al.*, 2019).

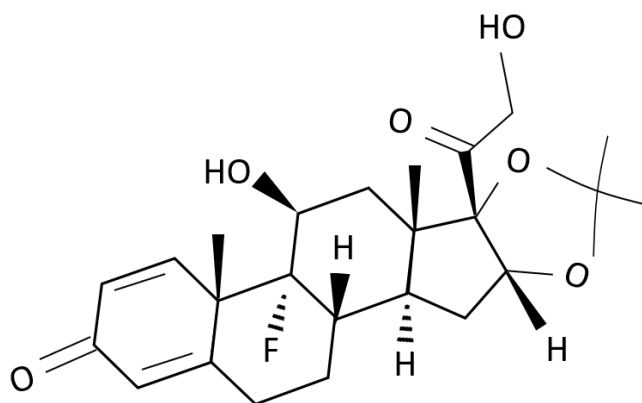
Entretanto, as formas farmacêuticas comercializadas são limitadas e apresentam características de menor eficiência, como reduzida permanência no local de aplicação. Destarte, fortalece-se a necessidade da busca e desenvolvimento de novos tratamentos e formas farmacêuticas mais eficientes, que possam permanecer mais tempo no local de aplicação e que evidenciem uma melhor penetração cutânea se comparados aos medicamentos comercializados.

3.2 TRIANCINOLONA ACETONIDA

A triancinolona acetonida, também conhecida como 9 α - fluoro- 16 α -hidroxyprednisolona16 α ,17 α -acetonida ou como 9 α -fluoro-11 β ,16 α -17 α , 21-

tetrahidroxypregna-1,4-diene-3,20-dione cyclic 16,17-acetal (J. ELKS, 2014; BRISTOL-MYERS, 2001) e tem fórmula molecular $C_{24}H_{31}FO_6$ (MARTINDALE, 2009) (Figura 2), apresenta-se na forma de um pó branco cristalino (SWEETMAN, 2009), sendo um corticosteróide sintético, especificamente um glicocorticóide, ou um agonista do receptor glicocorticóide, por volta de cinco vezes mais potente que o cortisol, com poucos efeitos mineralocorticoides (DINNENDAHL *et al.*, 2004).

Figura 2 - Estrutura química da triancinolona.



Fonte: autoria própria.

A TA possui ação anti-inflamatória, antipruriginosa e antialérgica que opera reduzindo a coceira, inflamação e reações alérgicas da mucosa oral. Manifestando como propriedade o tratamento de inflamação não reumática, doenças respiratórias, episódios agudos de doenças reumáticas, artrite gotosa aguda, doenças alérgicas e dermatológicas, doenças gastrointestinais e hematológicas, insuficiência adrenocortical e, na maioria dos casos, aftose. A triancinolona é igualmente encontrada e comercializada em associação com outras substâncias, como a nistatina, gramicidina e sulfato de neomicina, indicado para as dermatoses ou inflamações ou infecções de pele. Administrada de diversas formas, como via oral tópica, injeção intramuscular e inalação (TRIAMCINOLONE MONOGRAPH FOR PROFESSIONALS, 2019).

Os componentes atuam como um veículo adesivo para a aplicação nos tecidos orais, sendo um fármaco de uso tópico. O veículo propicia uma cobertura protetora que pode reduzir temporariamente a irritação oral e dor, sendo um dos fármacos mais largamente utilizados para o tratamento de aftas.

A título de comprovar a relevância da TA e o seu uso pela população brasileira, além de mostrar que a TA é o principal tratamento para aftose, bem como justificar os estudos de incorporação de TA em NE com objetivo de aumentar a solubilidade e a permanência, corrigindo a deficiência da molécula, foi feito uma pesquisa em sites e blogs destinados à população leiga, no que diz respeito a assuntos farmacológicos e farmacêuticos.

Os sites usados para a pesquisa foram: Se Liga Saúde, Tua Saúde, Minuto Saudável, Clínica OralDents Blog, Minha Vida, MD Saúde, Dental Vidas, Dicas de Saúde e Melhor com Saúde. Nesses sites, algumas das opções para tratamento foram caseiras, destacadas no Quadro 1, de acordo com o Melhor com Saúde e Dicas de Saúde, e as outras opções foram os medicamentos comercializados em drogarias.

A triancinolona não entrou na lista dos corticoides mais vendidos, sendo eles a prednisona, prednisolona, hidrocortisona, dexametasona, metilprednisolona e beclometasona (via inalatória). Entretanto, a TA, genérico ou referência, é a mais mencionada quando se trata especificamente do tratamento para aftas, sendo o fármaco mais comercializado e mais difundido para esse fim. O Quadro 2 mostra as principais indicações de medicamentos dos sites citados anteriormente, levando em conta a ordem de relevância que é avaliada por eles.

Quadro 1 - Tratamentos não medicamentosos para aftas.

Bicarbonato de sódio	logurte natural	Sálvia
Mel	Óleo de soja	Água morna e sal
Chá de camomila	Água oxigenada	Leite de magnésia

Fonte: dados da pesquisa.

Quadro 2 - Principais indicações de medicamentos para EAR em sites de saúde.

Tua Saúde	1° Triancinolona acetona GE	2° Om-cilon®-A	3° Ácido hialurônico	4° Policresuleno	5° Tirotricina	6° Acetato de hidrocortisona
Se liga Saúde	1° Om-cilon®-A	2° Ad-Muc	3° Albo-cresil	4° Bismu Jet®	5° Amlexanox	6° Triancinolona acetona GE
Minuto Saudável	1° Gingilone	2° Ad- Muc	3°Aftine	4° Colujet	5° Mud Oral	6° Benzo-caína

Clínica OralDents	1° Gingilone	2° Omcilon®-A	3° Xylocaina®	4°Benzocaína	5°Lidocaína	-
Minha vida	1° Gingilone	2° Hexomedine	3° Albo-cresil	-	-	-
MD Saúde	1° Amlexanox	2° Omcilon®-A	-	-	-	-
Dental Vidas	1° Omcilon®-A	2° Gingilone	3° Aftine	4°Bismu Jet	5° Hexomedine	6° Hexomedine

Fonte: dados da pesquisa.

Analisando as informações do Quadro 2, é possível avaliar que a TA, genérico ou referência, está no topo dos medicamentos mais indicados, bem como no topo dos medicamentos mais vendidos para tratamento e alívio dos sintomas das aftas. Sendo mencionada como primeira ou segunda opção de tratamento, em 6 a cada 7 indicações. Em comparação, o Gingilona é indicado, como primeira ou segunda opção de tratamento para aftose, em 4 a cada 7 indicações.

A TA se difunde através das membranas celulares e forma complexos com os receptores citoplasmáticos específicos. Os complexos penetram no núcleo da célula, unindo-se ao DNA e estimulando a transcrição do mRNA e a produção da síntese de várias enzimas que são responsáveis pelos efeitos dos corticosteroides sistêmicos. A TA tem a capacidade de prevenir as respostas do tecido aos processos inflamatórios e diminuir os sintomas de inflamação (PORTER *et al.*, 2000), porém não trata as possíveis causas (P.R. VADE-MÉCUM, 2020). A TA inibe a acumulação de células inflamatórias, nas regiões de inflamação, e também impossibilita a fagocitose, síntese ou liberação de mediadores químicos da inflamação e a liberação de enzimas.

Por via oral, a biodisponibilidade do fármaco é superior a 90%. A meia vida biológica no plasma do sangue é de 200 a 300 minutos, em razão aos complexos estáveis da triancinolona e, ao seu receptor no fluido intracelular, a meia vida é significativamente maior, cerca de 36 horas (DINNENDAHL *et al.*, 2004). Além disso, a TA demonstra incompatibilidade com metais pesados, melhor estabilidade em pH < 7, sendo 3,5 ideal (CAVALCANTI, 2008).

A TA pertencem à classe terapêutica dos corticosteróides e o seu mecanismo de ação é como agonista do receptor-hormonal corticosteroide (PUBCHEM, 2005). Posteriormente à entrada na célula, a TA se liga e ativa o receptor glicocorticóide, que desencadeia a translocação do complexo ligante-receptor para o núcleo e estimula a

expressão de genes responsivos a glicocorticóides, como as lipocortinas (PUBCHEM, 2005).

As lipocortinas inibem a fosfolipase A₂, bloqueando a liberação de ácido araquidônico de fosfolípidios de membrana e impedindo a síntese de prostaglandinas e leucotrienos, os dois, mediadores da inflamação (PUBCHEM, 2005). A produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo interleucina (IL) -1 e IL-6, e a ativação dos linfócitos T citotóxicos é inibida. Células T são impedidas de produzir IL-2 e proliferar (PUBCHEM, 2005). A triancinolona também colabora para diminuir o número de linfócitos circulantes e leva à diferenciação celular, estimulando a apoptose por meio do aumento da expressão de I κ B e da diminuição da ativação do fator nuclear (NF) κ -B (PUBCHEM, 2005).

A biotransformação da TA ocorre com maior relevância no fígado, passando pelos processos de oxidação, redução, hidroxilação e conjugação, para que, na maioria das vezes, seja inativada. A excreção é por via renal, parte dos corticosteróides metabolizados é adicionada à bile e é excretada pelo intestino (IBERO MAGISTRAL, 2019).

A triancinolona é praticamente insolúvel em água, moderadamente solúvel em álcool, clorofórmio e metanol, possuindo massa molecular equivalente a 434,5 g/mol (SWEETMAN, 2009). Uma das características de maior desvantagem da triancinolona para a incorporação é sua baixa solubilidade em meio aquoso, o que dificulta a inserção em filmes hidrofílicos e reduz o leque de opções para as formas farmacêuticas. A TA é um fármaco com solubilidade média de 0,112 mg/mL, em outros termos, seriam necessárias 8900 g de água para solubilizar 1 g de TA (MEDEIROS, 2015). Esse glicocorticoide desfruta de propriedade imunossupressora e antiinflamatória potente, contudo, por possuir uma elevada permeabilidade e baixa solubilidade é classificada pelo Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS) em fármaco de classe II (ARRUNÁTEGUI *et al.*, 2015)

Entretanto, por ser um composto de baixo custo, de alta acessibilidade e um corticosteróide modelo para o tratamento de aftas, a TA se torna o composto ideal para o estudo e desenvolvimento de NEs. Outros tipos de triancinolona, como a triancinolona hexacetonida (TH), não poderiam ser incorporadas em NE para tratamento de aftose, isso porque a TH é o fármaco de escolha para tratamento intra-articular da artrite reumatóide, pelas suas propriedades de atrofia sinovial e lenta

absorção no local de infiltração (LOPES *et al.*, 2008; DERENDORF *et al.*, 1986), não sendo indicadas para o tratamento de EAR.

A TH se diferencia da TA por possuir fórmula molecular $C_{30}H_{41}FO_7$, massa molecular equivalente a 532,6 g/mol e por ser nocivo por ingestão, tendo uma toxicidade aguda por via oral (PUBCHEM, 2022).

Além disso, as formas farmacêuticas contendo TA vêm sendo estudadas na forma isolada ou em associação com outros ativos (NASCIMENTO, 2020), como na forma de géis bucais (NAKAJIMA *et al.*, 2019; NOGUEIRAS-NIETO; BEGOÑA DELGADO-CHARRO; OTERO-ESPINAR, 2013), enxaguatórios bucais (UNGPHAIBOON; MAITANI, 2001), pasta (HAMISHEHKAR *et al.*, 2015), pomada (VAN HEUGTEN *et al.*, 2018) e creme (METTU *et al.*, 2017).

Porém, as formas farmacêuticas não promovem uma liberação tão eficaz, além de se revelar inconveniente para os pacientes durante a aplicação e administração, devido à dificuldade de manipular para a aplicação, facilidade da remoção da formulação pela saliva e uma permanência reduzida de contato do fármaco com a lesão (SEON-WOO *et al.*, 2019). Por consequência, estudos, como associação a agentes solubilizantes como a Hidroxipropil β -ciclodextrina (MIRO *et al.*, 2012), para melhorar a solubilidade em meio aquoso estão sendo desenvolvidos, ainda que em menor número (NASCIMENTO, 2020), bem como a busca por utilização de novos sistemas de liberação para contribuir com a estabilidade e aumentar a permanência no local de ação e assim, otimizar a eficácia terapêutica (FERNANDES *et al.*, 2018; SEON-WOO *et al.*, 2019).

3.3 NANOEMULSÃO

O termo nanotecnologia foi usado pela primeira vez pelo professor Norio Taniguchi, em 1974, e surgiu quando estudiosos descobriram que a matéria em escala reduzida, ou atômica, apresentava peculiaridades únicas que não existiam em um estado de tamanho natural/normal (EDITORA CONCEITOS, 2015).

A nanotecnologia vem se destacando em muitas áreas da ciência da saúde, especialmente no que diz respeito à área farmacêutica (PORTO *et al.*, 2020). Os nanocarreadores detêm propriedades importantes da perspectiva farmacoterápica, sendo uma possibilidade mais eficaz e segura.

Os nanoprodutos ou nanomateriais têm vantagens quanto à possibilidade de se obter a estabilidade cinética, apresentam maior penetração e/ou absorção, características organolépticas favoráveis, maior biodisponibilidade e um de seus principais benefícios: permitir a incorporação e incremento de substâncias pouco solúveis em água e filmes hidrofílicos (IRACHE *et al.*, 2011; SIDÔNIO IAP, 2017).

Alguns estudos descrevem a possibilidade de diminuição da toxicidade, aumento da janela terapêutica, aumento de atividade, biodisponibilidade e até mesmo, em alguns casos, a liberação direcionada e controlada dos fármacos incorporados (DATE *et al.*, 2008; TAMILVANAN, 2004; WANG *et al.*, 2008). O direcionamento do fármaco em determinados tecidos pode acontecer de forma ativa ou passiva/natural (TAMILVANAN, 2009).

A adição de ligantes específicos à superfície das gotículas é capaz de alterar o perfil de distribuição, por meio de reconhecimento por parte dos receptores das células alvo, caracterizando esse direcionamento como ativo (TAMILVANAN, 2009).

Já o direcionamento passivo ou natural fundamenta-se levando em conta que as NEs são reconhecidas como corpos estranhos ao organismo e são captadas por tipos celulares específicos. Isso favorece o direcionamento ao sistema fagocítico mononuclear, ou no fato de alguns tecidos possuírem capilares fenestrados, o que permite a passagem e o acúmulo das NEs injetadas na corrente circulatória, como no caso de tumores (TAMILVANAN, 2009; MÜLLER *et al.*, 1993; WANG *et al.*, 2002).

Uma das vantagens dos nanossistemas que se pode ressaltar, no que diz respeito ao fármaco, é a proteção no sistema terapêutico contra instabilidades no organismo, mantendo os níveis plasmáticos em concentrações constantes (SANCHES *et al.*, 2019). Dentro da nanotecnologia, destacam-se as NEs, como veículos de fármacos já renomados (PORTO *et al.*, 2020).

As NEs são extremamente usadas como veículo nas indústrias farmacêuticas, cosméticas e de alimentos, possuindo como vantagens a veiculação de ativos hidrofílicos e lipofílicos na mesma formulação, contribuindo com o controle de aspectos sensoriais adaptados às necessidades da via de administração para a qual se destinam (ZIBETTI, 2016).

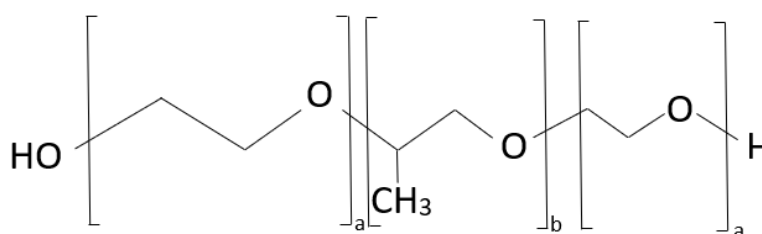
NEs possuem um tamanho de gotícula entre 100 a 600 nm (McCLEMENTS *et al.*, 2018), sendo necessário o uso de tensoativos para estabilizar a fase aquosa e a fase oleosa e assim obter amostras homogêneas e estáveis (PORTO *et al.*, 2020). As NEs são obtidas aplicando-se altas ou baixas intensidades de cisalhamento (ANTON;

VANDAMME, 2009) para dispersar fases (aquosa ou líquida, fundida em um dispersante quente a uma fase oleosa, adicionando o tensoativo e com resfriamento em sequência ou vise e versa) (PORTO AS, 2015).

Além do tensoativo, a NE também pode conter um espessante, favorecendo o aumento de viscosidade e impedindo a fuga de fármacos. O Polaxâmero 407 (P407) é um espessante, também conhecido como Pluronic® F-127 ou o nome comercial BASF Pluronic® F-127 ou ainda Synperonic PE/F-127. Outros dois nomes usados são Kolliphor P 407, pois a BASF oferece uma nota farmacêutica sob esse nome (BASF PHARMA, 2022), e Poloxalene. Os polaxâmeros são surfactantes extremamente utilizados na indústria farmacêutica, descritos como polímeros em bloco ABA, consistindo em uma central hidrofóbica, bloco de óxido de polipropileno que é circundada por dois blocos hidrofílicos de óxido de polietileno (LEONG; LANGER, 1988).

O comprimento dos dois blocos hidrofílicos de polietilenoglicol (PEG) são de 101 unidades repetidas, aproximadamente, e o comprimento aproximado do bloco de propilenoglicol é de 56 unidades repetidas (BETANCOURT, 2007) O P407 apresenta fórmula química $C_{572}H_{1146}O_{259}$ e a sua estrutura química está representada na Figura 3. O P407 se manifesta como um pó branco e é um composto muito solúvel.

Figura 3 - Estrutura química do Polaxâmero 407.



Fonte: autoria própria.

O seu uso está normalmente ligado com suas propriedades surfactantes, gelificantes, solubilizantes, termorreversíveis e emulsificantes, dependendo dos diferentes índices poli (óxido de etileno) /poli (óxido de propileno) (PEO/PPO ou poly (ethylene oxide)/ poly (propylene oxide, em inglês)) (COHN *et al.*, 2006) e pesos moleculares. O surfactante é derivado da palavra tensoativo e se configura como moléculas anfifílicas e, dessa forma, são absorvidas na interface ar-água.

O Pluronic® F-127 atua como um emulsificante água/óleo (A/O), solubilizante e gelificante. Na interface, a parte hidrofóbica fica no ar e a parte hidrofílica na água, causando a diminuição das tensões superficiais ou interfaciais. O P407 é utilizado em aplicações de bioimpressão devido às suas propriedades de mudança de fase (GOPINATHAN, 2018).

O equilíbrio hidrófilo-lipófilo (EHL), é um sistema introduzido por Griffin, em 1949, que representa uma classificação dos tensoativos, tendo como base os parâmetros de solubilidade desses compostos em solventes polares e/ou apolares (GRIFFIN, 1949; LACHMAN; LIERBERMAN; KANIG, 1986). É uma escala numérica adimensional de valores entre 1 e 20, usada para descrever a natureza do agente tensoativo, sendo que os valores de EHL aumentam mediante a hidrofília da molécula. O EHL de um tensoativo (Tabela 1) é uma propriedade significativa para o processo de emulsificação, visto que agentes emulsivos de baixo EHL tendem a formar emulsões água/óleo, enquanto agentes com alto EHL formam emulsões óleo/água (LACHMAN; LIERBERMAN; KANIG, 1986).

Tabela 1 - EHL dos agentes tensoativos

Agentes Tensoativos	Escala numérica
Emulsionantes hidrófilo/lipófilo	3 a 6
Molhantes	7 a 9
Antiespumantes	< (8 principalmente 1,5 a 8)
Emulsionantes lipófilo/hidrófilo	8 a 18
Detergentes	13 a 15
Solubilizantes	15 a 18

Fonte: Zanin *et al.* (2002).

O P407 tem um EHL entre 18 a 23, permite a dispersão adequada da fase oleosa sobre a fase aquosa do sistema, evitando uma distribuição ruim do óleo, o que contribui para a eficiência de encapsulamento do fármaco (ZANIN *et al.*, 2002; CULPI *et al.*, 2010).

Em uma solução de 30% em peso, o P407 forma um gel sólido à temperatura ambiente, porém liquefaz quando refrigerado a 4°C, permitindo que o P407 sirva como

um material de suporte removível, particularmente para criação de cavidades dentro de hidrogéis ou canais ocos (HOMAN *et al.*, 2016; KANG *et al.*, 2016).

Tem um grande uso na área de cosméticos e na nanotecnologia para dissolver ingredientes oleosos na água, mas o P407 também pode compor soluções de limpeza de lentes de contato multiuso e alguns enxaguantes bucais.

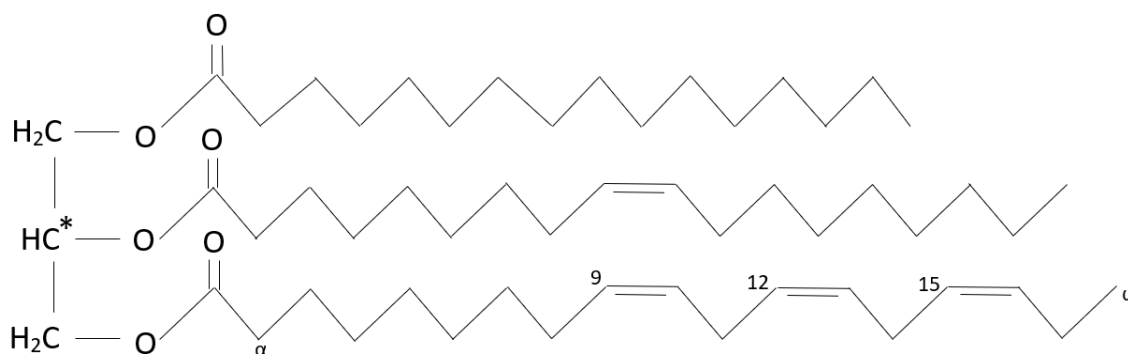
O P407 tem sido muito aplicado em uma ampla gama de indústrias biomédicas e farmacêuticas (TORCHILIN *et al.*, 2001). Isso porque, além de ser um excelente espessante para NEs, o P407 exhibe condições bastante atrativas, como o baixo custo da formulação, se comparado aos fosfolípidios usados em formulações lipossomais; a facilidade da produção e sua estabilidade em baixas temperaturas (4°C) ou na temperatura ambiente (JAIN *et al.*, 2003).

Os sistemas de NEs tem como componentes incorporados na formulação, os tensoativos; a fase aquosa (FA), sendo ela composta por água purificada, podendo ser destilada, pura ou Milli-Q; os óleos essenciais (OEs); extratos alcoólicos de vegetais; óleos vegetais, como o óleo de soja; nanopartículas metálicas e fármacos convencionais (PORTO, 2015). Os lipídeos recebem o nome de óleo quando permanecem no estado líquido à temperatura de 20°C; os óleos e as gorduras desempenham importantes funções, como fontes e veículos de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), são precursores de hormônios e ácidos biliares, componentes estruturais das membranas celulares, dentre outros (COENEN, 1974; HARTMAN; ESTEVES, 1982; GUNSTONE; NORRIS, 1983; DZIEZAK, 1989).

Os óleos vegetais são extraídos de plantas e sementes de plantas e são bastante comercializados por causa dos seus diversos usos, na culinária, arte, na indústria farmacêutica e cosmética. O óleo de soja (Figura 4) é um óleo vegetal, extraído da semente de soja e é composto por vestígios de ácidos carboxílicos graxos (RUKUNUDIN, 1998), ao invés disso, contém ésteres.

Os principais ácidos graxos insaturados nos triglicérides de óleo de soja são os ácidos alfa-lírico poli-insaturados (C-18:3) (IVANOV *et al.*, 2013). O óleo de soja também pode ser usado na nanotecnologia para compor uma NE na fase oleosa, contribuindo para solucionar o fármaco lipofílico.

Figura 4 - Estrutura química do óleo de soja



Fonte: autoria própria.

3.4 MÉTODO DE EMULSIFICAÇÃO POR INVERSÃO DE FASE

Existem diversas técnicas para obtenção de NEs, tanto de alta energia quanto de baixa energia (ANTON; VANDAMME, 2009), tais como microfluidização, ultrassom, emulsificação espontânea, métodos de inversão de fase e abordagens recentemente desenvolvidas, como o método de estouro de bolhas (GUPTA *et al.*, 2016).

A metodologia de alta energia é aquela que usa dispositivos mecânicos para gerar forças de cisalhamento intensas para quebrar as estruturas de gotículas grosseiras até a escala nanométrica.

Esses métodos de alta energia (*high-energy*) dependem de fatores como força, quantidade de energia, fluxo, temperatura, composição da amostra, concentração do tensoativo, tensão interfacial e viscosidade (WOOSTER; GOLDING; SANGUANSRI, 2008). Os métodos de alta energia são: microfluidização, homogeneização por alta pressão e ultrassom, o que provêm forças emulsões com uma alta energia cinética. Aplicando esse método, é possível atingir um ótimo controle do tamanho das partículas, cor do sistema, reologia e estabilidade.

Os métodos de baixa energia (*low-energy*) são mais simples se comparados aos de alta energia e utilizam de suas características físico-químicas e a energia interna do sistema para a produção espontânea das NEs. A técnica e o maquinário são mais simples, o que diminui o custo da produção, sendo facilmente transposto para a escala industrial e empregando processos mais brandos para fármacos que sejam quimicamente instáveis, por exemplo, a variações de temperatura e pH (ANTON; VANDAMME, 2009; SABERI; FANG; McCLEMENTS, 2013; WALKER;

DECKER; McCLEMENTS, 2015). Para a sua produção normalmente é requerido uma agitação suave e muitas vezes a alteração da temperatura do sistema.

Os dois principais métodos de baixa energia, usados para desenvolver uma NE, são a emulsificação por inversão de fase e o método de emulsificação espontânea (KUMAR *et al.*, 2019). As NEs desse estudo são desenvolvidas pelo método de inversão de fase baseada na composição (PIC) ou método de emulsificação por inversão de fases (Emulsion Phase Inversion - EPI).

O método de emulsificação por inversão de fase utiliza a variação das propriedades físico-químicas do tensoativo para a formação da NE, variando apenas a relação de concentração entre as fases oleosa e aquosa (BORRIN, 2015). O aumento da quantidade de fase aquosa muda a curvatura espontânea do tensoativo, que possui afinidade com esta fase (BORRIN, 2015). Dessa forma, ocorre a migração do mesmo por entre as fases, emulsionando a NE e gerando gotículas de óleo de tamanho reduzido (BORRIN, 2015). Portanto, esse método é usado para a elaboração de formulações estáveis para a incorporação de fármacos e possíveis de se estudar a atividade biológica.

3.5 NANOGEL

O gel é um material que combina propriedades sólidas e fluidas e a sua biocompatibilidade é atribuída ao grande conteúdo de água e a baixa tensão superficial, enquanto a porosidade contribui para a alta capacidade de carga e possibilita a liberação de forma controlada (ZHANG *et al.*, 2016). Os nanogéis, podem ser definidos como uma rede tridimensional de polímeros reticulados de escala submícron, sendo compostos por hidrogel particulado com um espaço de tamanho nanométrico e dessa forma tem, ao mesmo tempo, as características de hidrogel e nanopartícula (ZHANG *et al.*, 2016).

Podem ser sintéticos, naturais ou uma combinação de ambos e tem um alto grau de sintonia relacionado com a forma, tamanho, mecanismo de degradação e funcionalização da superfície (CUGGINO *et al.*, 2019; SUHAIL *et al.*, 2019; LI *et al.*, 2015). O nanogel é uma partícula de hidrogel interligada à base de polímero na escala de submicron. Essas redes de polímeros têm uma oportunidade no campo de entrega de fármacos na intersecção de nanopartículas e síntese de hidrogel (CUGGINO *et al.*, 2019; SUHAIL *et al.*, 2019; LI *et al.*, 2015).

Nanogéis tornaram-se uma plataforma bastante promissora para a entrega dos fármacos, pois possuem a capacidade de encapsular fármacos hidrofílicos e lipofílicos, incluindo, mas não se limitando, compostos de moléculas pequenas e proteínas, sequências de DNA/RNA e até mesmo diminutas nanopartículas dentro de uma rede de polímero 3D (YIN *et al.*, 2020).

Isso protege a droga da degradação durante o armazenamento ou circulação sanguínea (hidrólise e degradação enzimática, por exemplo) e reduz os efeitos colaterais tóxicos (RAEMDONCK *et al.*, 2009; PAN *et al.*, 2012; MACIEL *et al.*, 2013; CHEN *et al.*, 2017; LIU; THAYUMANAVAN, 2017). É válido deixar em destaque que o nanogel pode ser carregado com fármacos que tenham atividade farmacológica retida (VINOGRADOV, 2010; PENG *et al.*, 2021), além disso, o tempo de circulação sanguínea e a capacidade de segmentação do tecido do nanogel pode ser prolongada pela modificação da superfície (VINOGRADOV *et al.*, 2002).

Essas vantagens aumentam ainda mais o desempenho e performances dos nanogéis na formulação farmacêutica, o que atrai diversos pesquisadores e contribui para o desenvolvimento de novas técnicas e estudos.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 MATERIAIS

A Triancinolona Acetonida foi adquirida pela Galena Chemistry Pharmaceutical (SP, Brasil); o Monooleato de Sorbitano (Span 80®), Polissorbato 80 (Tween 80®) e o Polaxâmero 407 (P407/Polaxamer 407/Pluronic® F-127) foram adquiridos pela Sigma-Aldrich® Brasil Ltda (Saint Louis, MO, EUA). O óleo de soja e a glicerina foram adquiridos pela Sigma-Aldrich®.

O solvente orgânico álcool metílico P.A. (metanol) foi adquirido pela NEON Comercial Ltda (SP, Brasil). A água ultrapurificada foi preparada no laboratório de Tecnologia e Biotecnologia Farmacêutica (TECBIOFAR), do Departamento de Farmácia da UFRN, a partir do equipamento de purificação de osmose reversa modelo OS50 LX (Gehaka, SP, Brasil).

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Pesquisa de levantamento

Com o objetivo de complementar os dados a respeito do uso de triancinolona acetona e melhor ilustrar a prospecção do trabalho, foi realizada uma análise de mercado via pesquisa de levantamento. A pesquisa de levantamento é produzida por meio da técnica de amostragem (LUDWIG, 2015) e é um dos tipos de pesquisa de campo que requisita informações de um grupo de pessoas selecionadas, a respeito de um tema de estudo (LUDWIG, 2015).

Um projeto de pesquisa de levantamento evidencia uma descrição de abordagem quantitativa de opiniões, atitudes ou posições de uma população, analisando para isso uma amostra dessa população de interesse. Basicamente, as informações são solicitadas para um grupo significativo para o tema de pesquisa (CAJUEIRO, 2015). Com base nos resultados do estudo é construída uma afirmação ou generalização sobre esse conceito nessa população (CRESWELL, 2010).

Este estudo não tem fins científicos, de investigação da doença ou do uso individual de medicamentos, sendo válido para contribuir e enriquecer a abordagem de uma visão de um grupo de potenciais consumidores. Os participantes não foram

submetidos a qualquer teste ou experimento científico, seja de ordem experimental ou observacional.

Conforme a Resolução N° 674, de 06 de maio de 2022, capítulo IX “Das pesquisas dispensadas de registro na plataforma Brasil”, Art. 26 inciso I, estão dispensadas de apreciação, pelo Sistema de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) (Sistema CEP/Conep), as pesquisas de opinião pública com participantes não identificáveis. Dessa forma, a pesquisa realizada por meio de formulário online pelo Google Forms da Google LLC (CA, EUA), não exigiu nenhum dado pessoal (como nome completo, CPF, e-mail, RG e endereço), exceção à idade, com a finalidade de preservar a identidade de todos os participantes, portanto, os dados foram considerados anônimos e os comentários e respostas não serão referenciados.

A enquete contou com uma amostra de 160 participantes voluntários, com idades entre 15 e 55 anos, de ambos os sexos, com diferentes rendas e classes econômicas, incluindo estudantes de ensino médio, estudantes universitários, farmacêuticos, profissionais da área da saúde, profissionais de outras áreas, autônomos e aposentados.

A respeito das aftas recorrentes e principalmente sobre o uso de TA, genérico ou referência, assim como outras formas de se tratar a EAR (remédios caseiros, medicamentos similares da TA ou outros tipos de medicamentos indicados para aftose). As questões variaram entre questões discursivas e de múltipla escolha, sendo elas:

- “Qual a sua idade?” (Somente números)
- “Você já teve ou tem aftas recorrentes?”

Possibilidades de respostas: 1- Sim ou 2- Não

- “Você utiliza ou já utilizou medicamentos para tratar as aftas?”

Possibilidades de respostas: 1- Sim, 2- Não ou 3- Nunca tive aftas

- “Você usa ou já usou triancinolona acetona genérico para tratar aftas?”

Possibilidades de respostas: 1- Sim ou 2- Não

- “Você usa ou já usou Omcilon®-A para tratar aftas?”

Possibilidades de respostas: 1- Sim ou 2- Não

- “Se você não usou triancinolona acetona ou Omcilon®-A, qual medicamento fez/faz uso para tratar as aftas?”

- “Você tem preferência por marca ou prefere genérico?”

Possibilidades de respostas: 1- Marca, 2- Genérico ou 3- Qualquer um serve

- “Gosta dos medicamentos que faz uso?”

Possibilidades de respostas: 1- Sim, muito mesmo, 2- Sim, 3- Mais ou menos, 4- Não, mas é o que tem disponível, 5- Não, mas não conheço outros ou 6- Não uso nenhum medicamento

- “Se você pudesse mudar algo nos medicamentos para afta, o que seria? (para melhorar o seu uso como paciente)”

4.2.2 Obtenção das nanoemulsões

Para este estudo, foram usados para solubilizar o fármaco em fase oleosa (FO) o óleo de soja, que é um óleo vegetal, e a glicerina, com ação de co-solvente. O fármaco de escolha para a incorporação foi a triancinolona acetonida, sendo esse o fármaco modelo para o tratamento de aftose e para esse tipo de incorporação.

O espessante utilizado foi o P407, compondo a fase aquosa (FA). Como tensoativos, foram usados o Polissorbato (Tween 80®), um tensoativo não iônico que apresenta equilíbrio hidrófilo-lipófilo (EHL) 15, e o Monooleato de sorbitano (Span 80®), um tensoativo também não iônico que possui EHL 4,3. Para a obtenção do sistema foi realizada a técnica de inversão de fases.

O método de obtenção das NEs O/A (óleo em água) e as proporções dos componentes foram padronizadas a partir do estudo de Wesley (2022). As NEs_branças foram preparadas com a fase oleosa e a aquosa sem a incorporação da TA e com tomada de ensaio de 10 g. A FO, em duplicata, foi composta por óleo de soja, glicerina, Tween 80® e Span 80® na proporção de 85:15 e a FA, feita em duplicata, foi composta por água ultrapurificada, osmose reversa, em qsp e P407. Todas as quantidades estão dispostas na Tabela 2.

Tabela 2 - Proporções em % e valores em g dos compostos da FA e FO

Composto	Proporção (%)	Quantidades (g)	Fase
Óleo de soja	5%	0,5 g	FO
Glicerina	10%	1 g	FO
Tween® 80	4,25%	0,425 g	FO
Span® 80	0,75%	0,075 g	FO
P407	10%	1 g	FA
Água ultrapurificada	Qsp	7 mL	FA

Fonte: dados da pesquisa.

A FO foi pesada em balança analítica RADWAG® AS 220/C/2, utilizando dois béqueres padronizados de 25 mL, com dois peixinhos, também padronizados, e agitada em velocidade intermediária, durante 5 minutos, no agitador magnético HS 220V da Ind. e Comp. Eletro - Eletrônica GEHAKA Ltda. A FA foi pesada com a mesma balança, utilizando dois béqueres padronizados de 50 mL, com dois peixinhos, também padronizados, e utilizando água ultrapurificada, previamente mantida em geladeira.

Foram testadas duas formas de produção da FA, a primeira intercalou a FA entre o congelador de geladeira Continental modelo RCCT480/220 V, a -18°C, e agitação no agitador magnético, em máxima velocidade, até que o P407 estivesse completamente solubilizado e homogeneizado. A segunda, levou a FA para o congelador a -18°C, na geladeira de mesma marca, por 5 minutos, e posteriormente tendo sido deixada em temperatura ambiente de 25°C até que estivesse completamente solubilizado.

No primeiro procedimento, foi observada formação de espuma e bolhas, durante a agitação, o que dificultou o processo de gotejamento. No segundo procedimento, não foi observada formação de espuma, o líquido se manteve íntegro e bem solubilizado. Portanto, o segundo foi o escolhido para dar continuidade ao desenvolvimento da NE_branca.

A FA foi vertida na fase orgânica sob máxima agitação em agitador magnético, o tempo de gotejamento foi anotado para ambas as duplicatas e, após o término, foi mantida em agitação durante 30 minutos. Foram feitas amostras brancas com

gotejamento por uso de bureta de 25 mL, agulha de 25 x 0,70 mm, agulha de 30 x 0,80 mm e agulha de 40 x 1,20 mm. As amostras foram guardadas em frascos de vidro fechados e armazenadas a 25°C.

O processo de obtenção das NEs incorporadas com o fármaco foi o mesmo, em duplicata (Amostra 1 e Amostra 2), tendo sido testadas três diferentes proporções: 1%, 2,5% e 5%. A incorporação da triancinolona foi feita na FO, pesada juntamente com os outros componentes, com os mesmos béqueres e peixinhos padronizados das NEs_branças e na mesma balança analítica e solubilizada por meio de agitação.

Os valores e proporções (Tabela 3) do óleo de soja, glicerina, Tween 80®, Span 80® e Pluronic® F-127 foram os mesmos das NEs_branças, a exceção foi a proporção de água ultra purificada, pois sendo qsp teve seus valores alterados mediante o aumento da proporção de triancinolona.

Tabela 3 - Proporções em % e valores em g das NEs incorporadas

Formulação	Óleo de soja (g)	Glicerina (g)	Tween 80 (g)	Span 80 (g)	P407 (g)	Água ultrapurificada (mL)
NEs 1%	0,5	1	0,425	0,075	1	6,9
NEs 2,5%	0,5	1	0,425	0,075	1	6,75
NEs 5%	0,5	1	0,425	0,075	1	6,5

Fonte: dados da pesquisa.

4.2.3 Tamanho de gotícula e Índice de Polidispersão (PDI)

Para as leituras de tamanho/diâmetro de gotícula, foi usado o analisador Zetasizer (Nano ZS Zetasizer, Malvern Instruments Corp., UK) do laboratório de Sistemas Dispersos - LaSiD, do Departamento de Farmácia da UFRN. Os dados obtidos foram analisados com o software Zeta Plus Particle Sizing versão 8.01 e para mensurar o tamanho de gotícula e índice de polidispersão (PDI), a técnica empregada foi a de espalhamento dinâmico de luz (DLS), utilizando um comprimento de onda de 659 nm e 173° como ângulo de detecção.

Foi realizada uma diluição, de 100 µL de amostra para 10 mL de água ultrapurificada e as análises foram realizadas em duplicata, a 25°C e os resultados foram expressos com média ± desvio padrão.

4.2.4 Potencial Zeta (PZ)

O potencial zeta, ou potencial ζ , é uma abreviação para potencial eletrocinético em sistemas coloidais (Guang *et al.*, 2010). As dispersões coloidais com valores de potencial zeta superiores a ± 30 mV indicam partículas altamente carregadas (sendo elas negativas ou positivas), proporcionando dispersões fisicamente estáveis devido à repulsão eletrostática gerada (ROSA *et al.*, 2015). Para esse trabalho foi considerado ideal, um potencial zeta (PZ) $|\zeta| > 15$ e < 50 .

Para a leitura do PZ, foi usado o analisador Zetasizer (Nano ZS Zetasizer, Malvern Instruments Corp., UK) do laboratório de Sistemas Dispersos - LaSiD, do Departamento de Farmácia da UFRN. Os dados obtidos foram analisados com o software Zeta Plus Particle Sizing versão 8.01 e técnica empregada foi a de espalhamento dinâmico de luz (DLS).

Foi realizada diluição da amostra, de 100 μ L de amostra para 10 mL de água ultrapurificada e as análises foram realizadas em duplicata, a 25°C e os resultados foram expressos com média \pm desvio padrão.

4.2.5 Potencial hidrogeniônico (pH)

A medição do pH das primeiras NEs, que serviram como base para o início do estudo, foi realizada com pHmetro Gehaka PG 2000 do Laboratório de Tecnologia e Biotecnologia Farmacêutica (TECBIOFAR), do Departamento de Farmácia da UFRN. Enquanto a medição do pH das NEs brancas e incorporadas com o fármaco, que estão descritas nesse estudo, foram realizadas com Digimed pHmetro DM-22 do laboratório de Sistemas Dispersos (LaSiD), do Departamento de Farmácia da UFRN.

Não houveram diluições das amostras brancas e incorporadas com o fármaco, com objetivo de evitar interferência da água na leitura, as análises foram realizadas em duplicata, a 25°C.

4.2.6 Estudo de estabilidade físico-química

Os estudos de estabilidade têm o objetivo fornecer evidências sobre como a qualidade de um IFA e/ou medicamento varia ou pode variar, em um determinado período de tempo, quando está sob a influência de diversos fatores ambientais, como temperatura, umidade e luz (ICH, 2003).

As NEs brancas e incorporadas foram armazenadas em frascos fechados e guardados em caixa plástica a temperatura ambiente a 25°C e acompanhadas em intervalos de 24 horas e 7 dias. As NEs brancas e incorporadas com adição do P407, para o processo de gelificação, foram armazenadas em frascos fechados e guardados em caixa plástica a temperatura ambiente a 25°C e acompanhadas em intervalos de 24 horas e 5 dias, para a análise de tamanho de gotícula, PDI, potencial Zeta e pH. As análises foram realizadas de acordo com os itens anteriores.

4.2.7 Gelificação dos nanosistemas

O processo de gelificação foi feito por meio da técnica adaptada de Samara Moura, *et al* (2022), em que foi pesado, em tubo falcon, o sobrenadante das formulações centrifugadas, e levado ao congelador; 5% do P407 foi pesado e transferido para o falcon, levado novamente ao congelador até que estivesse completamente solubilizado. As amostras foram agitadas por 30 segundo em vortex modelo IKA® MS 3 digital da BioVera Equipamentos e Serviços LTDA e mantidas em temperatura ambiente para observar o processo de gelificação e aumento de viscosidade.

Uma das justificativas para o aumento de viscosidade do sistema é a relação entre viscosidade e velocidade de sedimentação. Utilizando a Lei de Stokes (Equação 1), sob uma suposição de um fluxo laminar, a velocidade de sedimentação pode ser determinada com base no equilíbrio de forças (HORST, 1996). Existe uma fórmula para a velocidade de sedimentação, na centrifugação ou no campo centrífugo (Equação 2).

Equação 1 - Lei de Stokes.

$$Vg = \frac{d^2 \cdot (\Delta\rho) \cdot g}{18 \cdot \eta}$$

Equação 2 - Lei de Stokes no campo centrífugo.

$$Vg = \frac{d^2 \cdot (\Delta\rho) \cdot r\omega^2}{18 \cdot \eta}$$

A viscosidade dinâmica da nanoemulsão (η) é uma constante que se relaciona com a viscosidade e a velocidade de sedimentação, conseqüentemente quanto menor a viscosidade dinâmica do produto, maior será a velocidade de deposição ou sedimentação. O processo de gelificação, além de impedir a sedimentação da TA no sistema nanoemulsionado, também proporciona uma maior facilidade de aplicação e de administração para o paciente.

4.2.8 Curva de calibração

A curva padrão representa a relação entre duas quantidades, sendo, portanto, um método quantitativo. É utilizada para determinar o valor de uma quantidade desconhecida de uma que é mais facilmente medida (ROBERT *et al.*, 2015). A curva corresponde à relação gráfica entre os valores de absorbância e os de concentração. Com base na análise gráfica é possível verificar a linearidade da reação e calcular um fator de conversão de valores de absorbância em concentração (COMPRI-NARDY, 2009).

Para a elaboração da curva de calibração no espectrofotômetro UV-VIS, modelo UV/VIS spectrophotometer N/S 20154742 da Ionlab Equipamentos Laboratoriais e Hospitalares Ltda (PR, Brasil), do Laboratório de Farmacotécnica, do Departamento de Farmácia da UFRN, foram feitas três soluções mãe (SM) ou solução

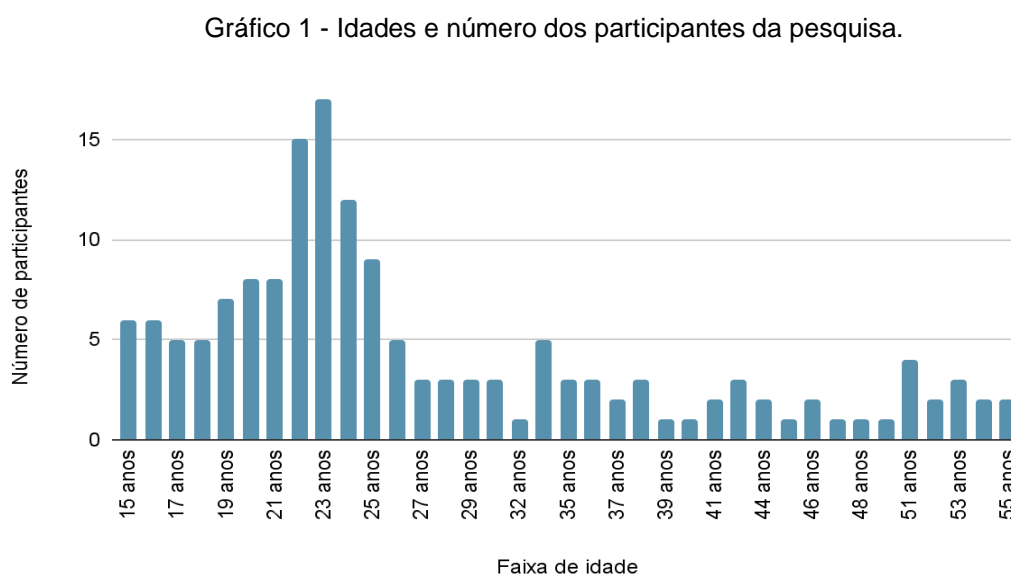
estoque, a partir de uma solução padrão de 1mg/mL. Os pontos escolhidos para a curva foram 2, 4, 8, 12, 16, 20 e 24 µg/mL e os cálculos dos volumes em µl foram feitos por cálculo de concentração.

O processo foi iniciado com uma varredura de 200 a 600 nm e o comprimento de onda escolhido foi de 240 nm (UV/VIS) (SILVA, 2019).

5 RESULTADOS

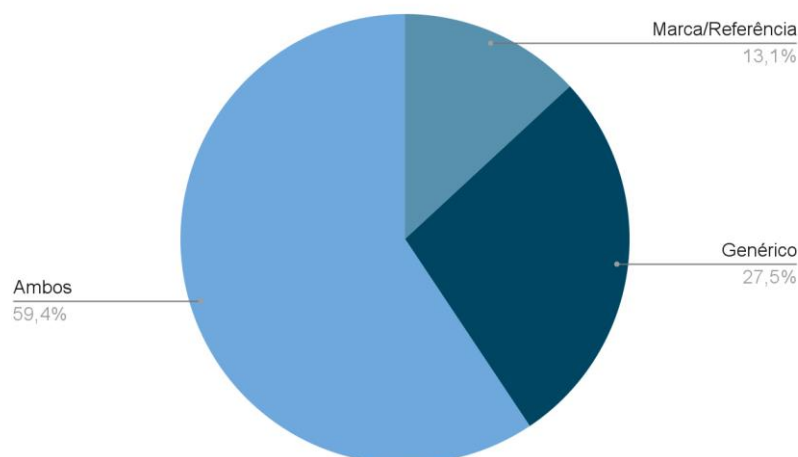
5.1 PESQUISA DE LEVANTAMENTO

A pesquisa de levantamento contou com a participação voluntária de pessoas entre 15 e 55 anos, o Gráfico 1 apresenta o número de participantes por idade.



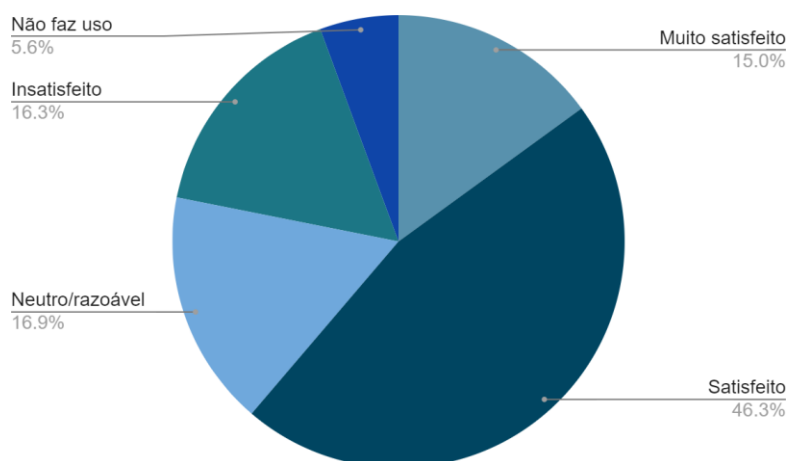
Da amostra de 160 pessoas, 55% alegaram já ter tido aftas recorrentes e 59,4% já usaram medicamentos para tratá-las. Ainda com relação à amostra de 160 participantes da pesquisa, 36,9% afirmaram já ter usado triancinolona acetona genérico (independente do laboratório) e 36,9% utilizaram Omcilon®-A (medicamento de referência) para o tratamento e melhora dos sintomas das aftas recorrentes. Outras duas perguntas relevantes da enquete estão descritas nos gráficos 2 e 3.

Gráfico 2 - Preferência por marca (referência), genérico ou ambos.



Fonte: dados da pesquisa.

Gráfico 3 - Satisfação com os medicamentos disponíveis no mercado.



Fonte: dados da pesquisa.

No Gráfico 3, dos 16,3% insatisfeitos, 6,3% alegaram não gostar dos medicamentos, mas recorrem a eles porque são os que encontram mais facilmente na rotina e 10% utilizam porque não conhecem outras opções. Por fim, foi questionado para aqueles que não usam TA quais os outros medicamentos ou tratamentos já empregaram para aftas. As principais respostas foram: Pedra hume, pomada de Xylocaína®, PerioGard®, Bismu Jet®, violeta genciana, bicarbonato de sódio, Nistatina, Dexametasona (elixir), Aftine®, Flogoral colutório (cloridrato de benzidamina) e Albocresil®.

Ao final da enquete, foi discutido o que os participantes mudariam nos medicamentos para melhorar o seu uso como pacientes. Das 85 respostas, 65 foram consideradas válidas, tendo sido descartadas respostas como “não mudaria nada”, “gosto de como são” e “não utilizo medicamentos para aftas” (11,32%). Houveram queixas do ponto de vista sensorial, destaca-se que as principais respostas foram: mudança de sabor (18,46%); alteração de forma farmacêutica (24,61%) e, por fim, o aumento da velocidade de absorção ou permanência no local de aplicação (44,61%).

Em relação ao sabor, os participantes alegaram que gostariam de uma mudança de sabor para algo mais agradável ou mais atrativo, enquanto outros participantes preferiam a medicação completamente sem sabor. Um dos comentários mais relevantes para esse tópico foi: “O gosto. Sempre são aplicados na boca, então o gosto incomoda um pouco”.

Quanto à forma farmacêutica, os voluntários responderam que as formas farmacêuticas de pomadas são desconfortáveis e de difícil aplicação. Um dos comentários mais relevantes para esse tópico foi: “Forma farmacêutica. Deveriam possuir forma mais fluida, facilitaria e seria mais cômoda a aplicação. (p. ex. um spray)”.

O maior número de participantes, afirmou que a absorção e a permanência no local de aplicação seriam as maiores mudanças desejadas, pois de acordo com os comentários, a medicação perdura por muito tempo na cavidade oral, dificultando ingestão de alimentos e deixando uma sensação inconveniente na boca, dificultando até mesmo a fala. Um dos comentários mais relevantes para esse tópico foi: “Melhoria da aderência à região oral e menor frequência de uso para tratar”.

Embora o objetivo do estudo seja solucionar as deficiências da molécula e não da forma farmacêutica, a pesquisa se mostra válida para entender os problemas dos medicamentos para afta, assim como compreender quais são os principais déficits apontados por quem faz uso de tais medicamentos. Portanto, os resultados obtidos com a pesquisa comprovam o uso da TA como principal tratamento e alívio de sintomas da aftose, justificando os estudos para incorporação em NEs, bem como comprova, pelos próprios usuários e pacientes, a baixa permanência no local de aplicação (CARO; SUTERA; GIANNOLA, 2017) e a redução da eficiência terapêutica (SEON-WOO *et al.*, 2019) do que está disponível no mercado.

5.2 OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS NANOEMULSÕES

No teste entre bureta 25 mL, agulha 25 x 0,70 mm, agulha de 30 x 0,80 mm e agulha 40 x 1,20 mm foi possível observar uma grande variação na aparência das amostras, na viscosidade aparente e no PDI. Com a bureta 25 mL, o gotejamento observado foi lento, cerca de 1 hora para cada amostra, e o resultado dessa emulsificação por inversão de fases é visível nos valores aumentados de PDI, quando comparado com o gotejamento com a agulha de 40 x 1,20 mm (Tabela 4).

Essa última se mostrou mais homogênea, mais fluida e com uma duração padrão e constante de gotejamento de 4 minutos, na maioria das amostras. O PDI \pm desvio padrão (DP) da formulação com bureta 25 mL é visto como consideravelmente maior, principalmente nas formulações incorporadas com 5% de fármaco, mostrando pouca homogeneidade do diâmetro de gotículas no sistema. Enquanto a formulação com agulha 40 x 1,20mm apresenta PDI < 0,3, possuindo, portanto, um diâmetro de gotícula mais homogênea.

Tabela 4 - Comparação de tamanho de gotícula e PDI entre as amostras desenvolvidas com bureta 25 mL e agulha 40 x 1,20 mm

Formulação - Bureta 25 mL	Diâmetro (nm) \pm DP	PDI \pm DP	Formulação - Agulha 40 x 1,20 mm	Diâmetro (nm) \pm DP	PDI \pm DP
NE_1 Branca	186,4 \pm 1,735	0,087 \pm 0,004	NE_1 Branca	140,1 \pm 0,8185	0,123 \pm 0,010
NE_2 Branca	147,5 \pm 1,041	0,145 \pm 0,011	NE_2 Branca	156,6 \pm 1,950	0,211 \pm 0,012
NE_1 1%	197,4 \pm 4,651	0,329 \pm 0,009	NE_1 1%	144,1 \pm 3,493	0,170 \pm 0,007
NE_2 1%	199,2 \pm 0,2517	0,304 \pm 0,019	NE_2 1%	145,2 \pm 1,501	0,220 \pm 0,009
NE_1 2,5%	158,8 \pm 2,954	0,203 \pm 0,035	NE_1 2,5%	135,9 \pm 1,539	0,242 \pm 0,013
NE_2 2,5%	191,8 \pm 2,684	0,270 \pm 0,010	NE_2 2,5%	176,2 \pm 1,779	0,262 \pm 0,004
NE_1 5%	190,2 \pm 6,594	0,515 \pm 0,004	NE_1 5%	160,3 \pm 9,931	0,362 \pm 0,006
NE_2 5%	187,6 \pm 21,26	0,453 \pm 0,052	NE_2 5%	162,9 \pm 13,05	0,342 \pm 0,043

Fonte: dados da pesquisa.

Avaliando os resultados comparativos, o método de emulsificação por inversão de fase foi continuado, para as amostras seguintes, com a agulha de 40 x 1,20 mm e

ao final da inversão, as NEs foram transferidas para frascos de vidro fechados e armazenadas em temperatura de 25°C.

Após o período de 24 horas, as NEs_branças (Figura 5) permaneceram estáveis macroscopicamente e foram feitas as leituras de tamanho de gotícula/diâmetro \pm DP, PDI \pm DP, potencial zeta (PZ) \pm DP e pH. Os resultados estão expressos na Tabela 5.

Tabela 5 - Caracterização inicial das NEs_branças.

Formulação	Diâmetro (nm) \pm DP	PDI \pm DP	PZ (mV) \pm DP	pH
NE_B 1	140,1 \pm 0,8185	0,123 \pm 0,010	- 13,6 \pm 0,503	4,78
NE_B 2	156,6 \pm 1,950	0,211 \pm 0,012	- 19,2 \pm 0,306	5,00

Fonte: autoria própria.

Figura 5 - Estabilidade macroscópica das NEs brancas.

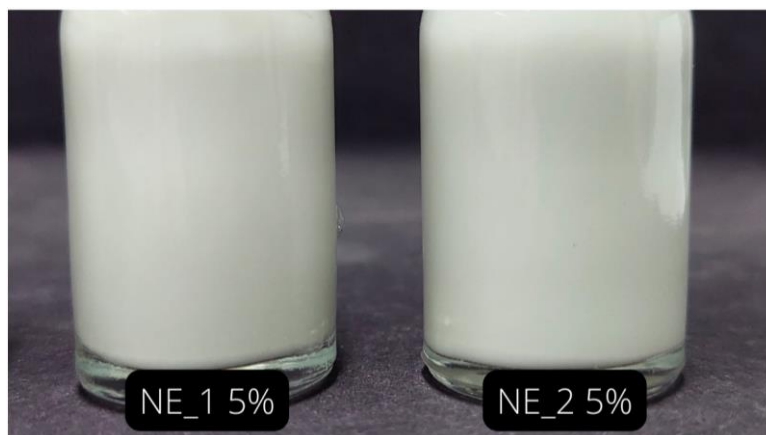


Fonte: dados da pesquisa.

Os resultados das NEs_branças, foram favoráveis, apresentando um bom resultado no histograma de distribuição de tamanho, intensidade (%) x tamanho (nm), visto pelo pico único e uniforme das três leituras nas duas duplicatas.

Foi realizada a produção das NEs incorporadas com TA em três diferentes proporções: 1%, 2,5% e 5%. Após as 24 horas, foi observado que o fármaco estava sedimentado ao fundo do vidro (Figura 6), em todas as duplicatas, indicando a fuga do fármaco e a saída do sistema.

Figura 6 - Fármaco sedimentado nas NEs incorporadas com 5%



Fonte: dados da pesquisa.

Foram realizadas as leituras dos parâmetros de caracterização das NEs (Tabela 6), sendo os diâmetros de gotícula < 200 nm, um resultado promissor, visto que este pequeno tamanho das gotas confere sua estabilidade, evitando a sedimentação ou cremagem (LORETTA *et al.*, 2010). Com um tamanho de gotícula descendente, a propensão da emulsão para a coalescência diminui, diminuindo, portanto, a maturação de Ostwald, sendo essa maturação o mecanismo principal para a desestabilização da NE, o qual surge da polidispersão de uma emulsão e da diferença de solubilidade e/ou dos potenciais químicos entre as partículas pequenas e grandes (SOLANS, 2005; MARCEL, 2004).

O PDI fornece informações sobre o grau de homogeneidade de uma amostra, portanto quanto menor o seu valor, maior será a homogeneidade do diâmetro de gotículas no sistema (CHEONG; TAN, 2010; LIU; WU, 2010), dessa forma o resultado obtido mostrou que as gotículas são uniformes, caracterizando o sistema como pouco polidisperso.

Tabela 6 - Caracterização inicial das NEs incorporadas com 1%, 2,5% e 5% de fármaco

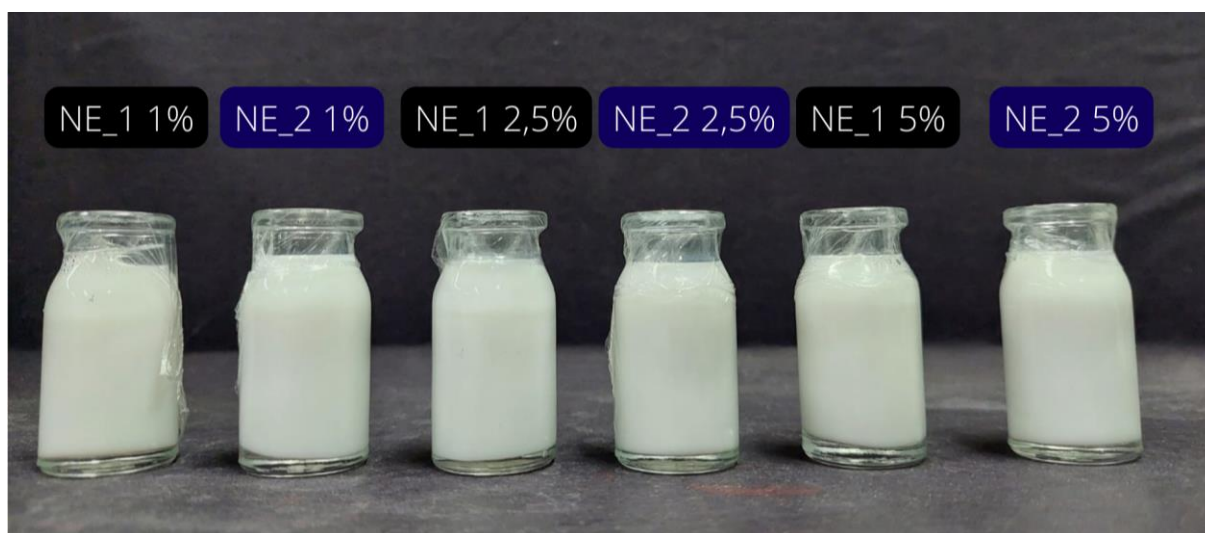
Formulação	Diâmetro (nm) ± DP	PDI ± DP	PZ (mV) ± DP	pH
NE_1 1%	144,1 ± 3,493	0,170 ± 0,007	- 16,3 ± 1,530	4,93
NE_2 1%	145,2 ± 1,501	0,220 ± 0,009	- 19,2 ± 0,351	5,06
NE_1 2,5%	135,9 ± 1,539	0,242 ± 0,013	- 22,5 ± 0,850	4,99
NE_2 2,5%	176,2 ± 1,779	0,262 ± 0,004	- 17,4 ± 0,709	5,09
NE_1 5%	160,3 ± 9,931	0,363 ± 0,006	- 16,1 ± 0,493	4,98
NE_2 5%	162,9 ± 13,05	0,342 ± 0,043	- 21,3 ± 0,802	5,03

Fonte: dados da pesquisa.

O sistema também apresentou um bom resultado no gráfico de distribuição de tamanho, intensidade (%) x tamanho (nm), visto pelo pico uniforme das três leituras de todas as incorporações e duplicatas. O que significa um sistema com gotículas de tamanho uniforme e padrão, favorecendo a estabilidade da NE.

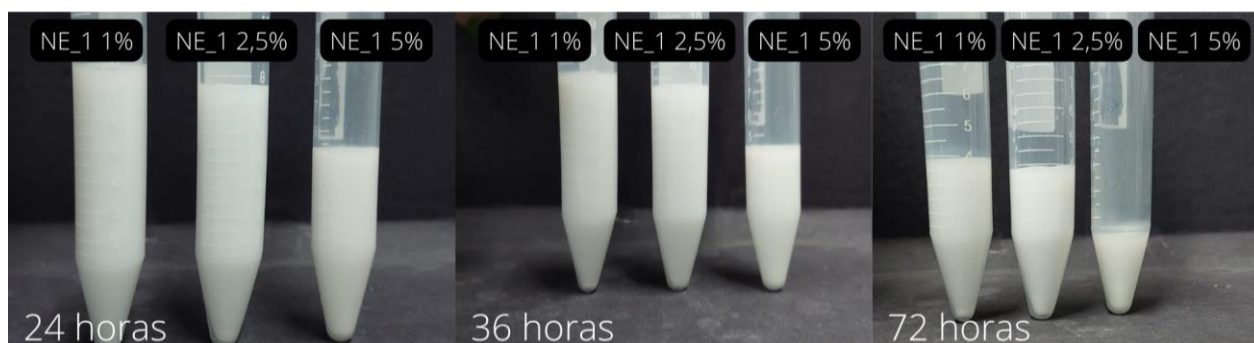
Os sistemas nanoemulsionados, no momento da obtenção, estão apresentados na Figura 7, enquanto os sistemas NE_1 1%, NE_1 2,5% e NE_1 5% obtidos com 24 horas, 36 horas e 72 horas estão apresentados na Figura 8 e os sistemas NE_2 1%, NE_2 2,5% e NE_2 5% obtidos com 24 horas, 36 horas e 72 horas estão apresentados na Figura 9.

Figura 7 - Estabilidade macroscópica das NEs incorporadas com 1%, 2,5% e 5% de fármaco no momento da obtenção



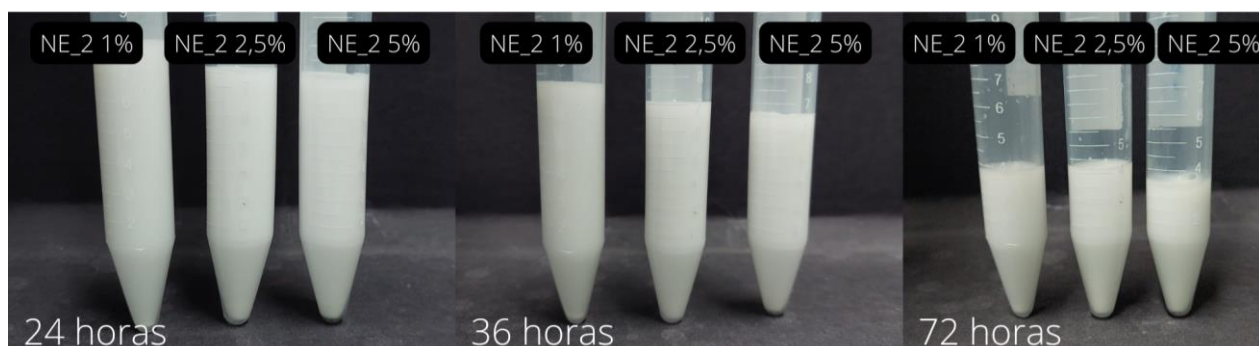
Fonte: dados da pesquisa.

Figura 8 - Estabilidade macroscópica das NEs_1 1%, 2,5% e 5%.



Fonte: dados da pesquisa.

Figura 9 - Estabilidade macroscópica das NEs_2 1%, 2,5% e 5%.



Fonte: dados da pesquisa.

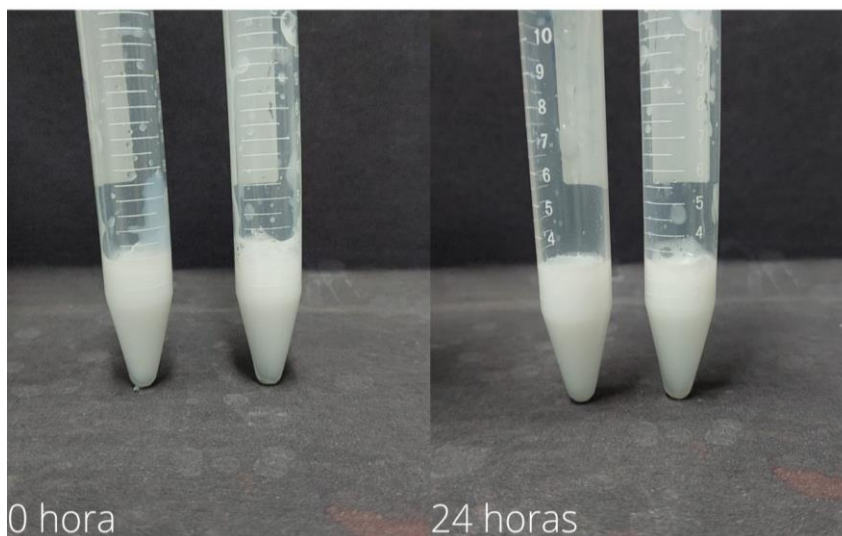
A sedimentação, vista macroscopicamente depois de 24 horas, devido a fuga do fármaco, mostra que esse sistema perde estabilidade muito rapidamente. Uma das alternativas encontradas para a manutenção da estabilidade e do encapsulamento do fármaco é o aumento da viscosidade, dessa forma, as amostras já obtidas foram incorporadas com P407 para o processo de gelificação.

5.3 GELIFICAÇÃO DOS NANOSISTEMAS

A adição do P407 favoreceu o processo de gelificação, a temperatura ambiente (25°C), deixando a amostra mais viscosa macroscopicamente (Figura 10). Após as 24 horas (Figura 11), as amostras permaneceram estáveis visualmente, sem

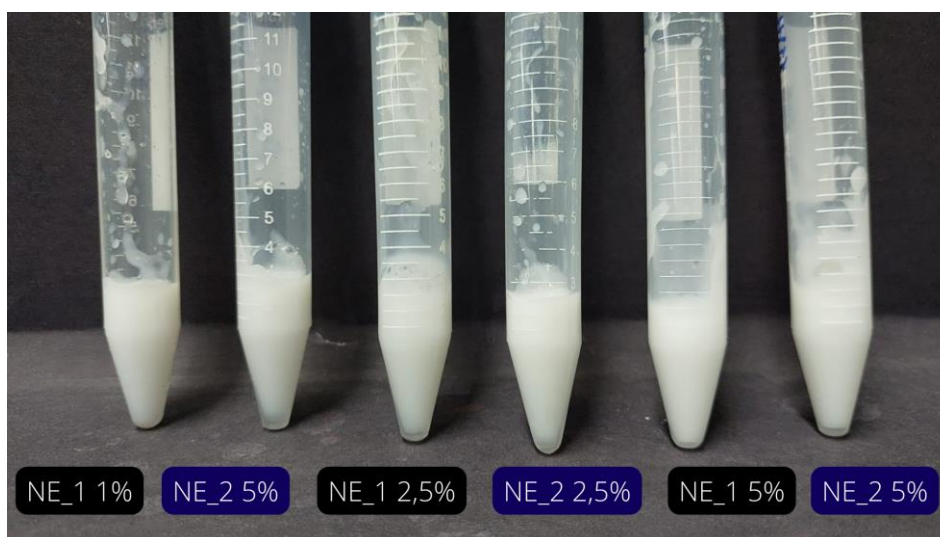
sedimentação, tendo mantido seu aspecto viscoso e cor, quando comparadas com as NEs sem gelificação.

Figura 10 - Estabilidade e viscosidade aparente das NEs brancas gelificadas.



Fonte: dados da pesquisa.

Figura 11 - NEs 1%, 2,5% e 5% com 24 horas da gelificação.



Fonte: dados da pesquisa.

5.4 CURVA DE CALIBRAÇÃO

Os dados de absorvância, média das absorvâncias e do desvio padrão das três SMs estão descritos na Tabela 7.

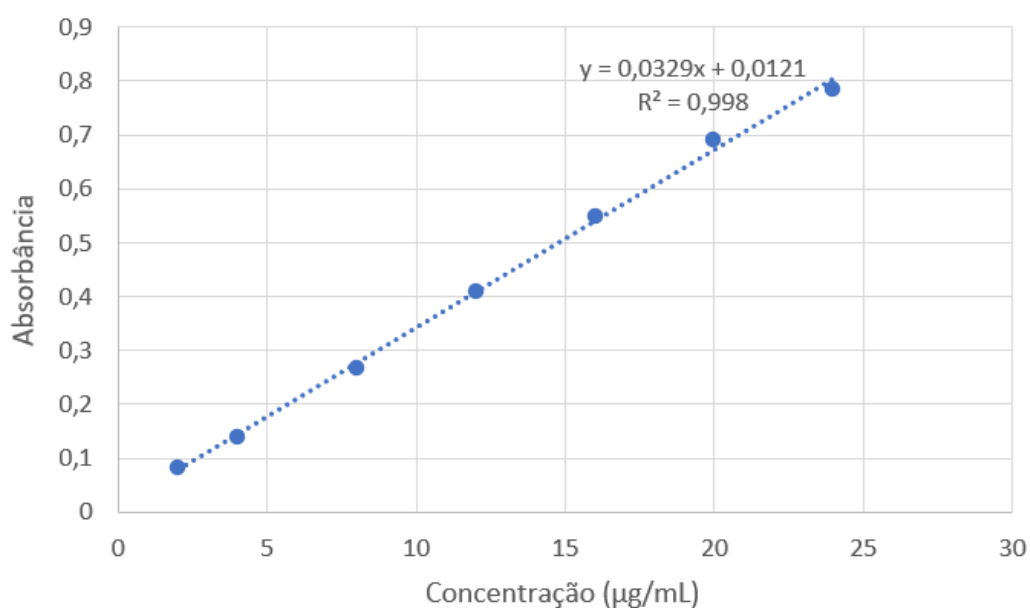
Tabela 7 - Valores de absorvância, média das absorvâncias e desvio padrão

Pontos	Volume (µl)	Solução Mãe 1	Solução Mãe 2	Solução Mãe 3	Média das ABS	Desvio Padrão
2	20	0,091	0,076	0,075	0,080666667	0,008963
4	40	0,141	0,142	0,135	0,139333333	0,003786
8	80	0,257	0,283	0,263	0,267666667	0,013614
12	120	0,414	0,407	0,405	0,408666667	0,004726
16	160	0,568	0,539	0,536	0,547666667	0,017673
20	200	0,648	0,670	0,752	0,690000000	0,054809
24	240	0,751	0,839	0,761	0,783666667	0,04818

Fonte: dados da pesquisa.

Durante a varredura, o ponto mais diluído apresentou aparecimento do pico, a leitura seguiu no comprimento de onda de 240 nm. Com a plotagem no software de folha de cálculo, Microsoft Excel, foi possível criar o gráfico Absorvância x Concentração do fármaco e obter o valor do R^2 e os dados para a equação $y = ax + b$, expresso do Gráfico 4.

Gráfico 4 - Curva de calibração da triancinolona acetona



Fonte: dados da pesquisa.

O valor de R^2 expressa a variância dos dados plotados, nesse caso, prova que os pontos escolhidos para a curva de calibração têm linearidade e que a metodologia é adequada, ajustando-se bem à amostra.

6 CONCLUSÃO

O sistema protótipo foi desenvolvido com sucesso. A técnica de emulsificação por inversão de fases se mostrou eficaz para o desenvolvimento das nanoemulsões incorporadas com triancinolona acetona com tamanho de gotícula < 200 nm e com baixa polidispersão ($PDI < 0,3$). Porém, foi possível identificar uma fuga do fármaco, com a sedimentação das três proporções de triancinolona acetona (1%, 2,5% e 5%), resultado de uma baixa viscosidade.

O processo de gelificação teve sucesso e foi possível solubilizar o P407 nas NEs já previamente desenvolvidas, embora não tenha sido possível realizar o estudo de estabilidade e dosear as formulações obtidas e as gelificadas, elas se mostram macroscopicamente viscosas e estáveis.

Com os estudos iniciais já encaminhados, a curva de calibração já descrita na metodologia e com os resultados do gráfico absorvância x concentração plotados, é indicado realizar o doseamento, com a técnica adaptada de Strecke (2019), das nanoemulsões sem gelificação e com gelificação, e se valendo da equação da reta: $y = 0,0329x + 0,0121$, calcular a quantificação do fármaco na formulação. Sendo o resultado um dado comparativo para avaliar a concentração de fármaco em mg/g, antes do processo de gelificação e após, considerando a viscosidade como um fator crítico ou não para a manutenção da estabilidade da amostra.

Posteriormente, também deve ser realizado o teste de encapsulação e o teste de liberação, com o intuito de conhecer melhor a formulação e contribuir para o desenvolvimento de um sistema que seja capaz de reduzir o número de aplicações durante o tratamento.

De acordo com os resultados apresentados e com as projeções futuras, é possível prever o seguimento da pesquisa com a triancinolona acetona incorporada em nanoemulsão a fim de melhorar as deficiências do sistema, solucionar as deficiências da molécula e tratar os sintomas da estomatite aftosa recorrente.

REFERÊNCIAS

AKINTOYE, S. O.; GREENBERG, M. S. Recurrent aphthous stomatitis. **Dent Clin North Am**, v. 49, n. 1, p. 31-47, vii-viii, 2005.

AMERICAN Society of Health-System Pharmacists. **TRIAMCINOLONE Monograph for Professionals**. Drugs.com. Retrieved 3 March 2019.

ANTON, N.; VANDAMME, T. he universality of low-energy nano-emulsification. **Int. J. Pharm.**, v. 377, p. 142-7, 2009

ARRUNÁTEGUI, L. *et al.*. Biopharmaceutics classification system: Importance and inclusion in biowaiver guidance. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 51, n. 1, p. 143–154, 2015. DOI: 10.1590/S1984-82502015000100015.

ASPEN Pharma Indústria Farmacêutica LTDA. **Omcilon A Orabase (triamcinolona acetona 1mg/g)**. 2021. Disponível em: https://docs.google.com/gview?url=https://uploads.consultaremedios.com.br/drug_leaflet/Bula-Omcilon-A-Orabase-Paciente-Consulta-Remedios.pdf?1632429990&embedded=true. Acesso em 07 set 2022

AVENTIS Pharmaceuticals. **Azmacort (triamcinolone acetona) inhalation aerosol prescribing information**. Bridgewater, PA; 2003 Mar.

BARRONS RW. Treatment strategies for recurrent oral aphthous ulcers. **Am J Health Syst Pharm**, v. 58, n. 1, p. 41-50; quiz 51-3, 2001.

BASF PHARMA. **Poloxamers for Pharmaceutical Applications**. Disponível em: <https://pharma.basf.com/chemistry/poloxamers#:~:text=As%20well%20known%20solubilizers%2C%20poloxamers,agents%2C%20lubricants%2C%20or%20emulsifiers>. Acesso em 29 out 2022.

BELENGUER-GUALLAR, I.; JIMENEZ-SORIANO, Y.; CLARAMUNT-LOZANO, A. Treatment of recurrent aphthous stomatitis: A literature review. **J Clin Exp Dent** 2014; 6(2):e168-74.

BETANCOURT, T.; **Targetable biodegradable nanoparticles for delivery of chemotherapeutic and imaging agents to ovarian cancer**. Biomedical Engineering, The University of Texas at Austin. 2007.

Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry. *fda.gov*. Center for Drug Evaluation and Research. May 2018. Archived from the original on 1 September 2022. Retrieved 5 November 2022.

BORRIN, T. R. **Nanoemulsões produzidas pelo método do ponto de inversão da emulsão (EIP) para encapsulação de curcumina**: parâmetros de produção, estabilidade físico-química e incorporação em sorvete. 2015. Dissertação (Mestrado em Desenvolvimento, Caracterização e Aplicação de Materiais voltados à Agroindústria) - Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2015.

BOZA OREAMUNO DDS, MSC, Yadira V.; RUGAMA FLORES BSND, María F. Recurrent Aphthous Stomatitis and Nutritional Deficiencies: Report of Three Cases with Literature Review. **International Journal of Dental Sciences**, [S. l.], v. 3, n. 21, p. 93– 103, 2019. DOI: 10.15517/ijds.v0i0.37071.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. **Resolução nº 2**, de 15 de janeiro de 2007. Aprova o Regulamento Técnico sobre Aditivos Aromatizantes/Aromas e revoga a Resolução nº. 104 de 14 de maio de 1999; Brasília.

BRISTOL-MYERS, S. **Kenalog-10 (triamcinolone acetonide) injectable suspension prescribing information**. Princeton, NJ; 2001 Apr.

BRISTOL-MYERS, S. **Kenalog-40 (triamcinolone acetonide) injectable suspension prescribing information**. Princeton, NJ; 2001 Apr.

CAETANO, B. Remédio para afta: quais são e se opções caseiras funcionam. **Minha vida**, 2018

CAJUEIRO, R. L. P. **Manual para elaboração de trabalhos acadêmicos**: Guia prático do estudante. 3. ed. Petrópolis, RJ, 2015.

CAPRONI, P. Pomada ou comprimido? Qual o melhor remédio para afta?. **Minuto Saudável**. 2019

CARO, V.; SUTERA, F. M; GIANNOLA, L. I. In situ delivery of corticosteroids for treatment of oral diseases. **Therapeutic Delivery**, v. 8, n. 10, p. 899–914, 2017. DOI: 10.4155/tde-2017-0055

CASTRO, D. 5 remédios para curar uma afta rapidamente. **Melhor com Saúde**. 2022.

CAVALCANTI, L. C. **Incompatibilidades Farmacotécnicas**. 2º Edição Pharmabooks.

CHAVAN, M. *et al.* Recurrent aphthous stomatitis: A review. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 41, n. 8, p. 577–583, 2012. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2012.01134.x.

CHEN, W. *et al.* **Cyclo (RGD)-decorated reductionresponsive nanogels mediate targeted chemotherapy of integrin overexpressing human glioblastoma in vivo**. *Small* 13:1601997. 2017.

CHEONG, J. N.; TAN, C. P. Palm-based functional lipid nanodispersions: preparation, characterization and stability evaluation. **European Journal of Lipid Science and Technology**, v. 112, n. 5, p. 557-564, May. 2010.

CHIANG, Chun Pin. *et al.* Recurrent aphthous stomatitis – Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management. **Journal of the Formosan Medical Association**, [S. l.], v. 118, n. 9, p. 1279–1289, 2019. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.10.023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.10.023>.

COENEN, J.W.E. Modification of oils and fats. In: MORTON, I.; RHODES, D. N.; (eds.). **The contribution of chemistry to food supplies**. London: Butterworths, 1974. p.15-54.

COHN, D. *et al.* PEO–PPO–PEO -based poly(ether ester urethane)s as degradable reverse thermo-responsive multiblock copolymers, **Biomaterials**, v. 27, n. 9, 2006, p. 1718-1727, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.10.035>.

COMPRI-NARDY, M. **Práticas de Laboratório de Bioquímica e Biofísica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

COSTA, A. 6 Remédios caseiros para curar afta em 5 minutos. **Dicas de Saúde**, 2018.

COSTA, F. Remédios para afta: Pomadas, sprays e comprimidos. **Tua Saúde**, 2021

CRESWELL, J. W. **Projeto de pesquisa: Métodos qualitativo, quantitativo e misto**. Tradução: Magda Lopes. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

CUGGINO, J. C. *et al.* Crossing biological barriers with nanogels to improve drug delivery performance. **Journal of Controlled Release**, v. 307, p. 221-246, 2019.

CULPI, T.A. *et al.* Importância de parâmetros de controle na elaboração de micropartículas de Ca²⁺- alginato. **Visão Acadêmica**, v.11, n.1, p.38-44, 2010.

DATE, A. A.; Nagarsenker, M. S.; **Int. J. Pharm.** 2008,355,19.

DERENDORF, H. *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucocorticoid suspensions after intra-articular administration. **ClinPharmacol Ther.**, v. 39, p. 313–317, 1986.

DINNENDAHL, V.; FRICKE, U. (Eds.). **Arzneistoff-Profile** (in German). Vol. 10 (19 ed.). Eschborn, Germany: Govi Pharmazeutischer Verlag. Triamcinolon. 2004

DZIEZAK, J. D. Fats, oils, and fat substitutes. **Food Technol.**, Chicago, v.43, n.7, p.66-74, 1989.

ELKS, J. **The Dictionary of Drugs: Chemical Data: Chemical Data, Structures and Bibliographies**. Springer. p. 1228, 2014.

EUROFARMA Laboratórios S.A. **MUD (triancinolona acetona + sulfato de neomicina + gramicidina + nistatina: 1 mg/g + 2,5 mg/g + 0,25mg/g + 100.000 UI/g) creme dermatológico**. 2021. Disponível em: https://momentafarma.com.br/bulas/Mud-Pomada_Bula_Paciente.pdf. Acesso em: 7 set 2022

FERNANDES, Felipe Pereira; FORTES, Amanda Campos; GONSALVES, Said; BREITKREUTZ, Jörg; FERRAZ, Humberto Gomes. Manufacture and Characterization of Mucoadhesive Buccal Films Based on Pectin and Gellan Gum

Containing Triamcinolone Acetonide. **International journal of polymer science**, [S. l.], v. 2018, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2018/2403802>.

FRAIHA, P. M. *et al.* Estomatite aftosa recorrente: revisão bibliográfica. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 68, n. 4, p. 571-578, 2002. <https://doi.org/10.1590/S0034-72992002000400019>.

GALVÃO, K. C. S. **Desenvolvimento de nanoemulsões para uso em alimentos e uso tópico**. Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo (USP), 2015.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 6. ed. São Paulo: Atlas, 2019.

GOPINATHAN, J. Recent trends in bioinks for 3D printing. **Biomaterials Research**, v. 22, n. 1, p. 11, 2018. doi:10.1186/s40824-018-0122-1.

Gorsky M, Epstein J, Rabenstein S, Elishoov H, Yarom N. Topical minocycline and tetracycline rinses in treatment of recurrent aphthous stomatitis: a randomized cross-over study. **Dermatol Online J**. 2007;13:1

GRIFFIN, W. C. Classification of Surface-Active Agents by "HLB". **Journal of The Society of Cosmetic Chemists**, v. 1, p. 311-326. 1949.

GUANG, W. L. *et al.* **Emulsions and Microemulsions for Topical and Transdermal Drug Delivery**. Handbook of Non-Invasive Drug Delivery Systems, 2010

GUNSTONE, F.D., NORRIS, F.A. - **Lipids in foods: chemistry, biochemistry and technology**. Oxford: Pergamon Press, 1983a.

GUPTA, A. *et al.* Nanoemulsions: formation, properties and applications. **Soft Matter**, v. 12 n. 11, p. 2826-41, 2016. doi: 10.1039/c5sm02958a.

HAMISHEHKAR, H. *et al.* Triamcinolone acetonide oromucoadhesive paste for treatment of aphthous stomatitis. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 5, n. 2, p. 277–282, 2015. DOI: 10.15171/apb.2015.038.

HARTMAN, L.; ESTEVES, W. Tecnologia de óleos e gorduras vegetais. In: FUNDAÇÃO Tropical De Pesquisas e Tecnologia. **Tecnologia agroindustrial**. São Paulo, 1982.

HEFT, M.; WRAY, D. Anxiety levels in recurrent aphthous stomatitis (RAS) patients. **Journal of Dental Research** 39: 212-18, 1982.

HOMAN, K. A. *et al.* Bioprinting of 3D Convuluted Renal Proximal Tubules on Perfusable Chips. **Scientific Reports**, v. 6, p. 34845, 2016. doi:10.1038/srep34845.

HORST Kuchling: Taschenbuch der Physik; **Fachbuchverlag Leipzig**, 16. Auflage 1996

HULING, L. B. *et al.* Effect of stressful life events on the onset and duration of recurrent aphthous stomatitis. **J Oral Pathol Med**, v. 41, n. 2, p. 149-52, 2012.

IBERO magistral. **Triancinolona base: Corticosteróide, antiinflamatório esteróide imunossupressor**. 2019.

ICH Expert Working Group. **ICH Guideline Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances**. October, no. October, p. 35, 1999.

INTERNATIONAL Conference of Harmonization - ICH. **Stability testing of New Drug Substances and Products - Q1A(R2)**. 2003.

IRACHE, J. M. *et al.* Nanomedicine: Novel approaches in human and veterinary therapeutics. **Vet Parasitol**, v. 180, n. 1-2, p. 47-71, 2011.

ISLAM, M. T. *et al.* Preparation and Antioxidant Capacity Test of Praziquantel Nanoemulsion. **Current Bioactive Compounds**, v. 14, n. 1, p. 48 - 53, 2016. DOI: 10.2174/1573407213666161108125303

IVANOV, D. S. *et al.* Fatty acid composition of various soybean products. **Journal of the Institute for Food Technology in Novi Sad**, v. 37, p. 2, p. 65-70, 2010.

JAIN, S. K. *et al.* Development and characterization of transdermal drug delivery systems for diltiazem hydrochloride. **Drug Deliv.**, v. 10, p. 169e177, 2003..

JURGE, S. *et al.* Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. **Oral Dis**, v. 12, n. 1, p. 1-21, 2006.

KANG, H. *et al.* A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity. **Nature Biotechnology**, v. 34, n. 3, p. 312-9, 2016. doi:10.1038/nbt.3413.

KOURNIATIS, L. R. *et al.* Nanoemulsões óleo de laranja/água preparadas em homogeneizador de alta pressão. **Química Nova**, 2010, v. 33, n. 2, p. 295-300, 2010. doi.org/10.1590/S0100-40422010000200013.

KREILGAARD, M. Influence of microemulsions on cutaneous drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 54, p. 77-98, 2002.

KUMAR, Manish *et al.* Techniques for Formulation of Nanoemulsion Drug Delivery System: A Review. **The Korean Society of Food Science and Nutrition**, p. 225–234, 2019.

LACHMAN, L; LIEBERMAN, H. A; KANIG, J. L. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 3 th . **Philadelphia: Lea & Febiger**; 1986. p. 514-517.

LAGE, V. Afta: as melhores formas de tratar e evitar. **Clínica OralDents**. 2021.

LAU, C. B.; SMITH, G. P. Recurrent aphthous stomatitis: A comprehensive review and recommendations on therapeutic options. **Dermatologic Therapy**. 2022;e15500. doi:10.1111/dth.15500

LI, Y. LI *et al.* Biodegradable Polymer Nanogels for Drug/Nucleic Acid Delivery. **Chemical Reviews**, v. 115 n. 16, p. 8564–8608, 2015. doi:10.1021/cr500131f.

LIU, B.; THAYUMANAVAN, S. Substituent effects on the pH sensitivity of acetals and ketals and their correlation with encapsulation stability in polymeric nanogels. **J Am Chem Soc.**, 139:2306–17, 2017.

LIU, C.H.; WU, C.T. Optimization of nanostructured lipid carriers for lutein delivery. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, v. 353, n. 2-3, p. 149-156, Jan. 2010.

LOFUTO, M. A. *et al.* Clinical evaluation of the topical use of propolis in recurrent minor aphthous ulceration. **Ciênc Odontol Bras.** 2005;8:6-9.

LOPES, R. V. *et al.* Accuracy of intra-articular injections in peripheral joints performed blindly in patients with rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford)**. 2008;47:1792–4.

LUDWIG, A. C. W. **Fundamentos e práticas de metodologia científica**. 3. ed. Petrópolis, RJ: Vozes, 2015.

MACEDO, J. M. S.; OLIVEIRA, I. R. Corticosteroides. *In*: SILVA, P. **Farmacologia**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

MACIEL, D. *et al.* Redox-responsive alginate nanogels with enhanced anticancer cytotoxicity. **Biomacromolecules**, v. 14, p. 3140–6, 2013.

MARCEL, B. J.; MEINDERS, T. V. **Adv. Colloid Interface Sci.** 2004, 108-109, 119

MARTINDALE, **The Extra Pharmacopoeia**, 30th ed. Martindale, 2009.

McCLEMENTS, D. J.; JAFARI, S. M. **General Aspects of Nanoemulsions and Their Formulation**. Elsevier Inc., 2018. doi:10.1016/B978-0-12-811838-2.00001-1.

McCLEMENTS, S. M.; JAFARI. **General Aspects of Nanoemulsions and Their Formulation**. Elsevier Inc., 2018. doi:10.1016/B978-0-12-811838-2.00001-1.

McEVOY, G. K. (ed.). **American Hospital Formulary Service**. AHFS Drug Information. Sociedade Americana de Farmacêuticos do Sistema de Saúde, Bethesda, MD. 2007.

MEDEIROS, A. S. A. *et al.* Supramolecular aggregates of oligosaccharides with co-solvents in ternary systems for the solubilizing approach of triamcinolone. **Carbohydrate Polymers**, [S. I.], v. 151, p. 1040–1051, 2016. DOI: 10.1016/j.carbpol.2016.06.044.

MEDEIROS, A. S. A. **Interações da triancinolona com ciclodextrinas em sistemas multicomponentes**. 2015. 106 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2015.

- MENG, W. *et al.* A clinical evaluation of amlexanox oral adhesive pellicles in the treatment of recurrent aphthous stomatitis and comparison with amlexanox oral tablets: a randomized, placebo controlled, blinded, multicenter clinical trial. **Trials**. 2009;10:30
- METTU, M. *et al.* Fabrication of Triamcinolone Acetonide Cream and Ointment : Optimization , Evaluation and Pharmacodynamic Assessment. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology**, [S. l.], v. 10, n. 2, p. 3653–3660, 2017.
- MIRO, Agnese; UNGARO, Francesca; BALZANO, Federica; MASI, Sofia; MUSTO, Pellegrino; LA MANNA, Pietro; UCCELLO-BARRETTA, Gloria; QUAGLIA, Fabiana. Triamcinolone solubilization by (2-hydroxypropyl)- β -cyclodextrin: A spectroscopic and computational approach. **Carbohydrate Polymers**, [S. l.], v. 90, n. 3, p. 1288–1298, 2012. DOI: 10.1016/j.carbpol.2012.06.075. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.06.075>.
- MIZIARA, I. D. *et al.* AIDS and recurrent aphtous stomatitis. **Rev Bras Otorrinolaringol**. 2005;71:517-20.
- MOGHADAMNIA, A. A. *et al.* The efficacy of the bioadhesive patches containing licorice extract in the management of recurrent aphthous stomatitis. **Phytother Res.**, v. 23, p. 246-50, 2009.
- MORAIS, V. V. **Desenvolvimento e avaliação de comprimidos de hidroxipropilmetilcelulose para a liberação prolongada de triancinolona**. 2010. 78f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2010.
- MORETTI, I. Pomadas para afta: Conheça as 6 mais recomendadas. **Se liga Saúde**, 2020
- MÜLLER, R. H.; HEINEMANN, S.; **Pharmazeutische Industrie** 1993,55,853.
- NASCIMENTO, E. G. **Desenvolvimento e avaliação físico-química e mecânica de membranas de quitosana contendo sistemas multicomponentes de triancinolona acetonida**. 2020. 166 f. Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2020.
- NATAH, S. S. *et al.* Immunolocalization of tumor necrosis factor-alpha expressing cells in recurrent aphthous ulcer lesions (RAU). **J Oral Pathol Med** 2000; 29(1):19-25.
- National Center for Biotechnology Information. "PubChem Compound Summary for CID 21826, Triamcinolone hexacetonide" **PubChem**, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Triamcinolon-e-hexacetonide>. Accessed 4 December, 2022.
- NAYAK, K.; MISRA, M. Triamcinolone Acetonide-Loaded PEGylated Microemulsion for the Posterior Segment of Eye. **ACS Omega**, 5, 14, 7928–7939. 2020. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b04244>

NOGUEIRAS-NIETO, L.; BEGOÑA DELGADO-CHARRO, M.; OTERO-ESPINAR, F. J. Thermogelling hydrogels of cyclodextrin/poloxamer polypseudorotaxanes as aqueous-based nail lacquers: Application to the delivery of triamcinolone acetonide and ciclopirox olamine. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, [S. l.], v. 83, n. 3, p. 370–377, 2013. DOI: 10.1016/j.ejpb.2012.11.004.

O'HAVER, T. **Worksheets for Analytical Calibration Curves**. The University of Maryland at College Park. 2008, 2021.

OSTER, W. **The Principles and Practice of Medicine**: Designed for the Use of Practitioners and Students of Medicine. 1928?. Chapter IV, Tuberculosis.

P. R. Vade-mécum. **Triancinolona**: Ações terapêuticas, corticosteróide, anti-inflamatório esteróide imunossupressor. 2020. RGR Publicações S/A. Triancinolona - Princípio Ativo - PR Vademecum.

PAKFETRAT, A. *et al.* Comparison of colchicine versus prednisolone in recurrent aphthous stomatitis: A double-blind randomized clinical trial. **Clin Invest Med**. 2010; 33:E189-95

PAN, Y. *et al.* Redox/pH dual stimuli-responsive biodegradable nanohydrogels with varying responses to dithiothreitol and glutathione for controlled drug release. **Biomaterials** 33:6570–9, 2012.

PENG, S. *et al.* Hypoxia-degradable and long-circulating zwitterionic phosphorylcholine-based nanogel for enhanced tumor drug delivery. **Acta Pharm Sin B**, 11:560–71, 2021.

PINHEIRO, P. Aftas na boca e na língua: causas e tratamento. **MD Saúde**. 2022

PORTER, S. R. *et al.* Recurrent Aphthous Stomatitis. **Clinics in Dermatology**, v. 18: 569-578, 2000.

PORTO, A. S. **Desenvolvimento de nanoemulsões O/A a base de óleo de copaíba, incorporadas com nanopartículas magnéticas de zinco**. 2015. 100 f. Dissertação (Mestrado em Nanociência e Nanobiotecnologia) - Universidade de Brasília, UNB. Brasília. 2015.

PORTO, A. S. *et al.* Nanoemulsões formuladas para uso tópico: Estudo de síntese e toxicidade. **Revista Fitos**, v. 14, n. 4, p. 513-527, 2020.

RAEMDONCK K, DEMEESTER J, De S. Advanced nanogel engineering for drug delivery. **Soft Matter** 5:707–15, 2009.

RELATÓRIOS de aula Prática das disciplinas do Departamento de Biofísica, IBIO, Ufrgs.

RESOLUÇÃO Nº 674, de 06 de maio de 2022. Disponível em: Conselho Nacional de Saúde - RESOLUÇÃO Nº 674, DE 06 DE MAIO DE 2022 (saude.gov.br). Acessado em: 10 dez de 2022.

ROBERT, K. *et al.* **Introductory Experiments on Biomolecules and their Interactions**, 2015.

ROCHA, N. P.; JOAQUIM JGF. Glicocorticóides: atividades metabólicas, anti-inflamatórias e imunossupressoras. *In*: BARROS, CM, Di STASI LC. **Farmacologia veterinária**. Barueri-SP: Manole, 2012.

ROSA, C.G. *et al.* Characterization and evaluation of physicochemical and antimicrobial properties of zein nanoparticles loaded with phenolics monoterpenes. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v.481, p. 337–344, 2015.

RUKUNUDIN, I. H. A Modified Method for Determining Free Fatty Acids from Small Soybean Oil Sample Sizes. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 75, n. 5, p. 563–568, 1998. doi:10.1007/s11746-998-0066-z.

SABERI, A.H.; FANG, Y.; McClements, D. J. J. Fabrication of vitamin E-enriched nanoemulsions: factors affecting particle size using spontaneous emulsification. **Colloid. Interface Sci.**, 391: 95-102, 2013.

SALAGER, J. L. *et al.* Surfactant-oil-water systems near the affinity inversion. Part III: The two kinds of emulsion inversion. **J Disp Sc and Technol**, v. 4, n. 3, p. 313-329, 1983.

SAMARA K.S.C.F. MOURA, *et al.* Design of a thermosensitive ibuprofen-loaded nanogel as smart material applied as anti-inflammatory in tooth bleaching: An in vivo study, **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, Volume 68, 2022, 103123, ISSN 1773-2247, <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103123>.

SANCHES, AR.; STULZER, HK. Desenvolvimento e avaliação de nanoemulsões contendo o antiviral Acyclovir. **Anais do XIX EAIC – UNICENTRO**. 2010.

SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA. **Nasacort (triancinolona acetona 55mcg/mL)**. Disponível em: <https://www.saudedireta.com.br/catinc/drugs/bulas/nasacort.pdf>. Acesso em: 7 set 2022

SCULLY C, FELIX DH. Oral medicine-update for the dental practitioner aphthous and Other common ulcers. **Br Dent J.**, v. 5, p. 259-64, 2005.

SCULLY C; PORTER SR. Aphthous Stomatitis: an overview of aetiopathogenesis and management. **Clinical and Experimental Dermatology**, v.16, p. 235-43, 1991.

SCULLY, C; YAP P; BOYLE P. IgE and IgD concentrations in patients with recurrent aphthous stomatitis. **Arch Dermatol**, n. 119, p. 31-4, 1983.

SEON-WOO, Hye-Seung; KIM, Hee Joo; ROH, Joo Young; PARK, Jung-Hwan. Dissolving Microneedle Systems for the Oral Mucosal Delivery of Triamcinolone Acetonide to Treat Aphthous Stomatitis. **Macromolecular Research**, [S. l.], v. 27, n. 3, p. 282–289, 2019. DOI: 10.1007/s13233-019-7031-6.

SHIP, J. A. *et al.* Recurrent aphthous stomatitis. **Quintessence Int.**, v. 31, n. 2, p. 95-112, 2000.

SHIP, J. A.; MICH, A. A. Recurrent aphthous stomatitis: An overview. **International Journal of Oral Health Dentistry**, v. 81, n. 2, p. 141–147, 1996. DOI: 10.18231/2395-499x.2018.0002.

SHULMAN, JD. An exploration of point, annual, and lifetime prevalence in characterizing recurrent aphthous stomatitis in USA children and youths. **J Oral Pathol Med**, v. 33, n. 9, p. 558-66, 2004.

SIDÔNIO IAP. **Avaliação do efeito letal da nanoemulsão de Rosmarinus officinalis L. sobre Bactrocera carambolae Drew e Hancock (DIPTERA: TEPHRITIDAE)**. 2017. 51 f. Dissertação (Mestrado em Biodiversidade Tropical) - Universidade Federal do Amapá, UNIFAP. Macapá. 2017.

SILVA, A. P. C. *et al.* Development and validation of a LC method for determination of genistein in topical nanoemulsions. **Pharmazie**, v. 62, p. 732-734, 2007.

SILVA, A. P. C. *et al.* Development of topical nanoemulsions containing the isoflavone genistein. **Pharmazie**, v. 64, p. 32-35, 2009.

SILVA, L. F. C. **Desenvolvimento de hidrogéis termosensíveis de xiloglucana, contendo nanoemulsão, para a liberação ocular de triancinolona acetona, visando o tratamento da uveíte**. Tese (Doutorado em Farmácia) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2019.

SINGH, M. S. *et al.* MDR in cancer: Addressing the underlying cellular alterations with the use of nanocarriers. **Pharmacological Research**, 2017. v. 126, p. 2–30.

SIRCUS, W, CHURCH R, KELLEHER J. Recurrent aphthous ulceration of the mouth; a study of the natural history, aetiology, and treatment. **Q J Med.**, v. 26, n. 102, p. 235-49, 1957.

SISTIG, S. *et al.* Natural immunity in recurrent aphthous ulceration. **J Oral Pathol Med**, v. 30, n. 5, p. 275-80, 2001.

SOLANS, C. *et al.* Nano-emulsions. **Curr. Opin. Colloid & Interface Sci.**, v. 10, n. 3-4, p. 102-110, 2005.

SONNEVILLE-AUBRUN, O.; SIMONNET, J. T.; L'ALLORET, F. Nanoemulsions a new vehicle for skincare products. *Advances in Colloid and Interface Science*, **Oxford**, v. 108-109, p. 145-149, 2004. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cis.2003.10.026>

STANFORD University Medical Center. Sutureless method for joining blood vessels invented. **ScienceDaily**, 28 August 2011.

STRECK, L. *et al.* Tailoring microstructural, drug release properties, and antichagasic efficacy of biocompatible oil-in-water benznidazol-loaded nanoemulsions. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 555, p. 36-48, 2019.

SUHAIL, M. *et al.* Nanogels as drug-delivery systems: a comprehensive overview. **Therapeutic Delivery**, v. 10, n. 11, p. 697–717, 2019. doi:10.4155/tde-2019-0010.

SUSANA, B. L.; XIOMARA MCM. Efectividad del uso del propóleo en el tratamiento de la estomatitis aftosa. **Rev Cuba Estomatol.**, v. 44, n. 3, 2007.

SWEETMAN, S. C. Martindale: The complete drug reference. 36 edição ed. **Londres: Pharmaceutical Press**, 2009

TAMILVANAN, S. Formulation of multifunctional oil-in-water nanosized emulsions for active and passive targeting of drugs to otherwise inaccessible internal organs of the human body. **Int. J. Pharm.**, v. 381, p. 62-76, 2009.

TAMILVANAN, S. Oil-in-water lipid emulsions: implications for parenteral and ocular delivering systems. **Progress Lipid Res.**, v. 43, n. 6, p. 489-533, 2004.

THOMSON, M. **Informações sobre medicamentos para o profissional de saúde**. Volume 1, Greenwood Village, CO 2007. p. 946 - 947.

TORCHILIN, V. P. *et al.* Amphiphilic poly-Nvinylpyrrolidones: synthesis, properties and liposome surface modification. **Biomaterials**, v. 22, p. 3035e3044, 2001.

UNGPHAIBOON, Suwipa; MAITANI, Yoshie. In vitro permeation studies of triamcinolone acetonide mouthwashes. **International Journal of Pharmaceutics**, [S. l.], v. 220, n. 1–2, p. 111–117, 2001. DOI: 10.1016/S0378-5173(01)00665-2.

VAN HEUGTEN, A. J. P. *et al.* Development and validation of a stability-indicating HPLC-UV method for the determination of triamcinolone acetonide and its degradation products in an ointment formulation. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, [S. l.], v. 149, p. 265–270, 2018. DOI: 10.1016/j.jpba.2017.11.026.

VIJAYABALA, G. S. *et al.* Single application of topical doxycycline hyclate in the management of recurrent aphthous stomatitis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, v. 116, n. 4, p. 440-6, 2013.

VINOGRADOV, S. Nanogels in the race for drug delivery. **Nanomedicine**, v. 5, p. 165-8, 2010.

VINOGRADOV, S.; BRONICH, T.; KABANOV A. Nanosized cationic hydrogels for drug delivery: preparation, properties and interactions with cells. **Adv Drug Deliv Rev**, v. 54, p. 135-47, 2002.

WALKER, R. M.; DECKER, E. A.; McCLEMENTS, D. J. Physical and oxidative stability of fish oil nanoemulsions produced by spontaneous emulsification: Effect of surfactant concentration and particle size. **Journal of Food Engineering**, v. 164, n. 1, p. 10-20, nov., 2015.

WANG, J. J. *et al.* The delivery and antinociceptive effects of morphine and its ester prodrugs from lipid emulsions. **Int. J. Pharm.**, v. 353, n. 1-2, p. 95-104, 2008.

WANG, J.; MAITANI, Y.; TAKAYAMA, K. Antitumor effects and pharmacokinetics of amlacinomycin A carried by injectable emulsions composed of vitamin E, cholesterol, and PEG-lipid. **J. Pharm. Sci.**, v. 91, p. 1128-34, 2002.

WOOSTER, T. J.; GOLDING, M.; SANGUANSRI, P. Impact of oil type on nanoemulsion formation and Ostwald ripening stability. **Langmuir**, v. 24, n. 22, p. 12758-12765, 2008

YIN, Y. *et al.* Nanogel: A Versatile Nano-Delivery System for Biomedical Applications. **Pharmaceutics.**, v. 12, n. 3, p. 290, 2020. doi: 10.3390/pharmaceutics12030290.

ZANIN, S.M.W. *et al.* Determinação do equilíbrio hidrófilolipófilo (EHL) de óleos de origem vegetal. **Visão Acadêmica**, v.3, n.1, p.13-18, 2002.
DOI:<http://dx.doi.org/10.5380/acd.v3i1.494>.

ZETASIZER Nano User Manual. **MAN0485**. Issue 1.1 April 2013.

ZHANG, H. *et al.* New progress and prospects: The application of nanogel in drug delivery. **Materials Science and Engineering: C**, v. 60, 2016, p. 560-568.
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.11.041>.

ZIBETTI, F. M. **Desenvolvimento de formulação nanoestruturada contendo óleo essencial de Rosmarinus officinalis L. para o tratamento tópico do herpes.** 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas a Produtos da Saúde) - Universidade Federal Fluminense, Niterói. 2016.