



NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS CONTENDO EXTRATO ETANÓLICO DE PRÓPOLIS PARA A APLICAÇÃO COMO *DRUG DELIVERY SYSTEM*: DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E MORFOLÓGICA

Anna Yumi Wakamatsu e Marcelo Guimarães

Apoio: PIBIC Mackenzie

RESUMO

A própolis, conhecida por seu uso medicinal ao longo da história, revela um potencial terapêutico significativo conforme demonstrado por diversos estudos científicos. Destaca-se por suas propriedades anti-inflamatórias, antibacterianas, antivirais, antioxidantes, antifúngicas e cicatrizantes. A incorporação da própolis em sistemas de liberação medicamentosa com nanopartículas permite um controle mais preciso e prolongado da sua liberação, aumentando a estabilidade e eficácia terapêutica, reduzindo os efeitos colaterais e permitindo direcionar os ativos a tecidos específicos. Ademais, pode auxiliar na adesão ao tratamento, melhorando a qualidade de vida do paciente e facilitando sua inclusão em diversas formas farmacêuticas, como comprimidos, cápsulas, pomadas e cremes. Assim, surge a oportunidade de ampliar o mercado para a indústria farmacêutica e contribuir para o avanço da terapêutica com produtos contendo essa substância. Dessa forma, esse estudo tem como objetivo o desenvolvimento de nanopartículas poliméricas formadas de PBCA (poli-*n*-butil-cianoacrilato) contendo extratos etanólicos de própolis verde e vermelha, para a aplicação como um sistema de liberação em formas farmacêuticas diversas. Além disso, foi realizada a caracterização físico-química e morfológica das nanoestruturas desenvolvidas através de análises como: Microscopia de Varredura (MEV), Termogravimetria (TGA), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR). Através destes, pôde-se observar que a formação da nanopartícula foi satisfatória uma vez que foi identificado um revestimento adequado com os extratos pela identificação de picos de degradação do polímero constituinte da nanopartícula e pela formação de partículas esféricas e regulares dispersas no espaço em geral.

Palavras-chave: nanotecnologia, própolis, anti-inflamatório

ABSTRACT

Propolis, known for its medicinal use throughout history, reveals significant therapeutic potential as demonstrated by several scientific studies. It stands out for its anti-inflammatory, antibacterial, antiviral, antioxidant, antifungal and healing properties. The incorporation of propolis in drug delivery systems with nanoparticles allows for more precise and prolonged

control of its release, increasing stability and therapeutic efficacy, reducing side effects and allowing active ingredients to be targeted to specific tissues. Furthermore, it can help with adherence to treatment, improving the patient's quality of life and facilitating its inclusion in various pharmaceutical forms, such as tablets, capsules, ointments and creams. Thus, the opportunity arises to expand the market for the pharmaceutical industry and contribute to the advancement of therapy with products containing this substance. Therefore, this study aims to develop polymeric nanoparticles formed from PBCA (poly-*n*-butyl-cyanoacrylate) containing ethanolic extracts of green and red propolis, for application as a release system in various pharmaceutical forms. Furthermore, the physicochemical and morphological characterization of the developed nanostructures was carried out through analyzes such as: Scanning Microscopy (SEM), Thermogravimetry (TGA), Differential Scanning Calorimetry (DSC) and Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR). Through these, it was possible to observe that the formation of the nanoparticle was satisfactory since a suitable coating was identified with the extracts by identifying degradation peaks of the polymer constituent of the nanoparticle and by the formation of spherical and regular particles dispersed in space in general.

Keywords: nanotechnology, propolis, anti-inflammatory

1. INTRODUÇÃO

1.1 Problema de pesquisa

A própolis é uma substância coletada por abelhas de diversas partes das plantas e é composta por uma mistura complexa de substâncias resinosas, gomas e balsâmicas, além de secreções salivares, cera e pólen adicionados pelas abelhas (BURDOCK, 2008). Ela tem sido utilizada por diversas civilizações ao longo do tempo e estudos científicos relatam que a própolis tem potencial terapêutico, especialmente em relação às atividades anti-inflamatória, antibacteriana e antiviral (SFORCIN et al., 2017). Além disso, apresenta efeitos anti-inflamatórios, antibacterianos, antivirais, antioxidantes, antitumorais, antifúngicos e cicatrizantes (TORETI et al., 2013).

A identificação de todas essas atividades farmacológicas tem acarretado um aumento na demanda por própolis e produtos na indústria que a contenham, como extratos, colutórios, xaropes, comprimidos, cápsulas e pós (MENEZES, 1997). Assim, torna-se interessante, a aplicação dessa droga vegetal em um sistema de liberação (*drug delivery system*), a fim de possibilitar uma melhor estabilidade dos ativos do produto, promovendo homogeneização mais eficiente das formulações, além de proporcionar uma melhora na biodistribuição e na farmacocinética, proporcionando acúmulo preferencial no sítio-alvo.

1.2 Justificativa

O avanço da nanotecnologia tem trazido diversos benefícios para a indústria farmacêutica com relação a criação de nanopartículas que podem aprimorar a forma como os agentes terapêuticos interagem com o organismo. A utilização da nanotecnologia no desenvolvimento de produtos tem o potencial de aumentar a eficácia dos medicamentos, diminuir seus efeitos colaterais prejudiciais e melhorar a adesão do paciente ao tratamento. Além disso, essa tecnologia tem sido utilizada para direcionar o fármaco até o tecido específico desejado, com o objetivo de aumentar a eficácia farmacológica, sem prejudicar o corpo humano (PITTA et al., 2021).

Nesse contexto, a aplicação de própolis em um sistema de liberação medicamentoso permite controlar a sua liberação de forma mais eficaz e prolongada,

melhorando a eficácia do tratamento e a adesão ao tratamento, reduzindo a frequência de administração e consequente melhora da qualidade de vida do paciente. Ademais, esse sistema pode ser utilizado para melhorar a estabilidade e a solubilidade da própolis, tornando-a mais fácil de formular em diferentes formas farmacêuticas, como comprimidos, cápsulas, cremes, pomadas, entre outras (SURI et al., 2007).

Desta maneira, um aumento da biodisponibilidade da própolis se torna mais favorável, já que a liberação controlada pode evitar a rápida eliminação da própolis pelo organismo. Portanto, a aplicação de própolis em sistemas de liberação pode permitir o desenvolvimento de produtos com diferentes perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos, atendendo às necessidades de diferentes pacientes e situações clínicas (SURI et al., 2007). Além disso, pode ampliar o mercado para a indústria farmacêutica e contribuir para o avanço da terapêutica com produtos contendo essa substância (SINGH et al., 2011).

1.3 Objetivo

Este projeto teve como objetivo desenvolver nanopartículas poliméricas formadas de PBCA (poli-n-butil-cianoacrilato) contendo extrato etanólico de própolis verde e vermelha, para a aplicação como um sistema de liberação em medicamentos diversos, bem como a caracterização físico-química e morfológica das nanoestruturas desenvolvidas.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

A própolis (Figura 1) tem sido utilizada como remédio natural por diversas civilizações ao longo do tempo. Estudos científicos confirmam seu grande potencial terapêutico, principalmente em relação à atividade anti-inflamatória, antibacteriana, antiviral antioxidante, antitumoral, antifúngica e cicatrizante (TORETI et al., 2013; SFORCIN et al., 2017). Os principais grupos de compostos químicos encontrados na própolis, exceto as resinas, são as ceras, os polifenóis (ácidos fenólicos, flavonóides) e os terpenóides (Przybyłek et al., 2019).

Figura 1 – Própolis em seu estado natural



Fonte: Associação Brasileira de Estudos das Abelhas, 2020

A atividade anti-inflamatória caracterizada da própolis é atribuída à presença de flavonoides, especialmente a galangina, que apresenta atividade inibitória contra a ciclooxigenase (COX) e lipoxigenase (LOX), enzimas responsáveis pela formação de importantes mediadores biológicos que caracterizam a inflamação. Além disso, outras substâncias presentes na própolis que possuem atividade anti-inflamatória comprovada é o éster fenetila do ácido cafeico (CAPE), cujo mecanismo anti-inflamatório envolve a inibição da liberação de ácido araquidônico pelas membranas, resultando na diminuição da atividade de COX-1, COX-2 e LOX (SARTORI et al., 2012).

Com relação a ação antibacteriana, a própolis apresenta uma atividade mais pronunciada contra bactérias Gram-positivas (Ex: *Staphylococcus aureus*) do que bactérias Gram-negativas (Ex: *Escherichia coli*), o composto Artepillin C é uma das várias misturas fenólicas encontradas na própolis e exibiu atividade antibacteriana eficiente contra bactérias Gram-positivas. Além dele, há a presença da quercetina, que impede a atividade bacteriana da *E. coli* ligando-se à sua subunidade de DNA. A própolis também é rica em ácido cinâmico, que apresenta potente eficácia contra diversas bactérias como *Bacillus* spp. e *Streptococcus pyogenes* (ALMUHAYAWI, 2020).

Em comparação com a atividade antibacteriana e anti-inflamatória, há menos estudos a respeito da atividade antiviral da própolis. Nos poucos estudos realizados, pôde ser identificada a presença de *Chrysin* e *kaempferol*, flavonóides que

demonstraram inibir a replicação viral do herpes simples (HSV), coronavírus humano e rotavírus. Ademais, estudos mais recentes mostraram que a galangina, outro flavonol encontrado na própolis, também possui atividade antiviral significativa contra o HSV e o vírus coxsackie B (MEYER, 1997; CUSHNIE, 2005).

A presença elevada de radicais livres no corpo humano pode estar associada a uma série de problemas, como doenças cardiovasculares, reumáticas, neurológicas, psiquiátricas, o envelhecimento precoce, neoplasias, diabetes e inflamação. Dessa forma, os compostos fenólicos presentes na estrutura da própolis demonstram poder antioxidante, principalmente os flavonoides e ácidos fenólicos (PINTO et al., 2011).

Os flavonoides são capazes de inibir a germinação de esporos de patógenos de plantas, esses compostos têm sido propostos como uma alternativa no combate a fungos patógenos em humanos (HARBORNE, 2000). Dessa maneira, a própolis é atribuída ao seu alto teor de flavonoides e de acordo com estudos, a galangina, possui atividade inibitória contra uma série de fungos, incluindo *Aspergillus tamarrii*, *A. flavus*, *Cladosporium sphaerospermum*, *Penicillium digitatum* e *Penicillium italicum* (CUSHNIE, 2005).

Uma das propriedades mais marcantes dos produtos à base de própolis é a capacidade de acelerar significativamente a cicatrização de feridas, bem como prevenir e interromper processos inflamatórios. Essa atividade cicatrizante é associada à presença de flavonoides e ácidos fenólicos, principalmente aos seus glucosídeos que aparecem como agluconas livres e aos metoxiflavonoides (PINTO et al., 2011).

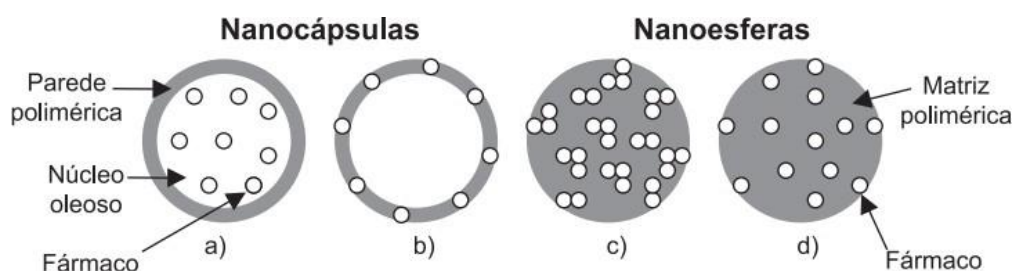
Com o avanço das técnicas analíticas, tem sido realizado um estudo mais detalhada sobre a composição química da própolis e a atividade de seus componentes. Diversos resultados comprovados por estudos científicos evidenciam o potencial da própolis para vários usos e aplicações farmacológicas que confirmam sua eficácia, principalmente como agente antioxidante, anti-inflamatório e antimicrobiano.

As nanopartículas poliméricas são caracterizadas como sistemas carreadores de fármacos que apresentam diâmetro inferior a 1 μm e são estruturalmente estáveis tanto no organismo como durante o seu armazenamento. Com relação a sua estrutura, elas se diferem de em nanocápsulas e nanoesferas (Figura 2). As nanocápsulas se

caracterizam como um invólucro polimérico que envolve um núcleo oleoso, que permite o fármaco de estar dissolvido e/ou adsorvido à parede polimérica. Já as nanoesferas, são compostas por uma matriz polimérica, na qual o fármaco pode ficar retido ou adsorvido e não possuem óleo em sua composição (SCHAFFAZICK et al., 2003).

Dessa forma, o uso de nanopartículas como um sistema de liberação pode proporcionar maior conforto e adesão ao tratamento do paciente, melhorando o desempenho terapêutico do fármaco em relação aos sistemas convencionais, já que apresentam melhor estabilidade e biodisponibilidade do fármaco em um local específico na proporção certa por um período prolongado. Ademais, libera o fármaco em taxa controlada, diminuindo a frequência de administração, promovem melhora na solubilidade de fármacos pouco solúveis em água e prolongam a meia-vida de circulação sistêmica do fármaco (SINGH et al., 2011).

Figura 2 – Representação estrutural das nanocápsulas e nanoesferas poliméricas



Fonte: Adaptado de SCHAFFAZICK et al., 2003

O poli-*n*-butil-cianoacrilato (PBCA) é um polímero derivado do poli alquil-cianoacrilato (PACA) com alta capacidade de atuar como sistema de liberação de fármacos por apresentar características benéficas para seu uso, como ser biocompatível e biodegradável, aumentar a disponibilidade do medicamento no organismo, apresentar baixa toxicidade, ser capaz de carregar diversos tipos de medicamentos e permitir que sua superfície seja modificada com diferentes revestimentos (ARAUJO, 2016; ARIAS et al., 2006).



Para a certificação de qualidade faz-se necessária a realização da caracterização físico-química e morfológica das nanopartículas desenvolvidas, sendo os principais testes os seguintes:

- Microscopia Eletrônica (MEV), em que a amostra é visualizada sob um feixe de elétrons, permitindo sua identificação e classificação (SILVEIRO, 2019);
- Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), utilizada para investigar as propriedades termodinâmicas da amostra a partir da diferença de calor entre a amostra e um material de referência enquanto ambos são aquecidos ou resfriados a uma taxa constante. Gera-se, então, uma curva de fluxo de calor em função da temperatura ou do tempo (IONASHIRO, 2004; CHIU et al., 2011);
- Espectroscopia de Infravermelho (FTIR) utilizada para analisar a interação entre a radiação infravermelha e a amostra, que é irradiada com um feixe de luz infravermelha. Assim, a absorção da energia pela amostra é registrada, sendo possível obter informações sobre as vibrações moleculares da amostra, como as ligações químicas entre os átomos e as funções orgânicas presentes (SILVA, 2009);
- Termogravimetria (TGA), utilizada para medir as alterações de massa de uma amostra submetida a uma variação controlada de temperatura. Desse modo, a partir das alterações na massa da amostra, é possível determinar informações sobre a composição e estabilidade térmica, incluindo a presença de compostos voláteis, a quantidade de cinzas e a temperatura de degradação da amostra (SILVEIRO, 2019).

3. METODOLOGIA

3.1 Obtenção dos extratos etanólicos de *própolis verde e vermelha*.

Os extratos de própolis verde e vermelha foram adquiridos através da compra livre no mercado. Foram adquiridas 3 unidades de extratos de própolis verde e 3 unidades de própolis vermelha da marca Ever Care® referentes aos lotes 050623 e 270523, respectivamente.

3.2 Método de obtenção das nanopartículas poliméricas contendo extrato etanólico de *própolis*.

O método utilizado foi o de polimerização em emulsão. Primeiramente, foram manipuladas soluções HCl 0,1M e NaOH 1M. A partir disso, um erlenmeyer com 10ml de HCl e uma barra magnética revestida de vidro foram colocados em agitador magnético. Foram adicionados 100mg de Dextran®, o iniciador de polimerização, e 100µl de Histoacryl® (butil-cianoacrilato ou BCA), por gotejamento, utilizando micropipeta. A amostra ficou em agitação por 1 hora, sendo uma alíquota de 1ml retirada nesse momento e, em seguida, 1ml do extrato de própolis verde adicionado ao erlenmeyer, sendo agitado por mais 3 horas. O mesmo procedimento foi realizado ao extrato de própolis vermelho. Após 4 horas em agitação, as amostras foram neutralizadas com NaOH 1M e filtradas com papel de filtro.

Posteriormente, as amostras foram congeladas e posteriormente liofilizadas por 24 horas. Foi utilizado o liofilizador (Enterprise I) da marca Terroni, presente no laboratório de Pesquisa em Ciências Farmacêuticas localizado do prédio 38 do Campus Higienópolis.

Dessa forma, foram obtidas 3 amostras que foram nomeadas como: Nano Branca, Nano Verde e Nano Vermelha.

3.3 Caracterização das nanoestruturas desenvolvidas

3.3.1 Microscopia eletrônica (MEV)

A técnica de microscopia eletrônica foi utilizada para visualizar e analisar as amostras em alta resolução. Foi utilizado o equipamento TM3000 da marca Hitachi, presente no laboratório do MackGraphe. Assim, uma pequena quantidade da amostra, previamente liofilizada, foi colocada no suporte e visualizada sob um feixe de elétrons (SILVEIRO, 2019).

3.3.2 Termogravimetria (TGA)

Foi utilizado equipamento SDT Q-600 da TA Instruments, localizado no laboratório do MackGraphe. Foram utilizados dois cadinhos de alumina, um de referência e um de amostra. O cadinho vazio foi colocado no equipamento para tara. Em seguida, a amostra foi colocada em $\frac{3}{4}$ do espaço do cadinho e então, o conjunto

foi colocado no equipamento. Para a Nano branca foram utilizados 2.4670mg de amostra, para Nano verde 3.1350mg e 3.6480mg da Nano vermelha.

A massa pesada inicialmente é considerada 100% e a leitura da perda ou ganho de massa foi feita durante toda a análise. Alguns parâmetros utilizados foram: Intervalo de temperatura de análise: ambiente a 1000 °C; Taxas de aquecimento: 1 a 20 °C min⁻¹; Fluxo de gás 100 mL min⁻¹ e Atmosfera: Ar sintético ou nitrogênio.

3.3.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

O equipamento utilizado foi o DSC-60 Plus da marca Shimadzu, localizado no laboratório do MackGraphe. Assim, aproximadamente 10mg de cada amostra liofilizada foi colocada em um cadinho, que foi inserido do lado direito do compartimento do equipamento e no lado esquerdo uma amostra de referência. Os parâmetros utilizados na análise foram: temperatura de início 25°C, rampa de aquecimento 10°C, temperatura final máxima 600°C, rampa de resfriamento 10°C/min.

3.3.4 Espectroscopia de Infravermelho (FTIR)

O equipamento utilizado foi o IRAffinity- 1S da marca Shimadzu, localizado no laboratório do MackGraphe. Para a análise, determinou-se o Range de 600cm⁻¹ a 4000 cm⁻¹, o número de scans de 32, a resolução de 4 e o modo de transmitância. Posteriormente, preparou-se o compartimento da amostra e foi realizada a limpeza, caracterizada como o Background Scan. Assim, as amostras foram colocadas no compartimento e os espectros foram gerados.

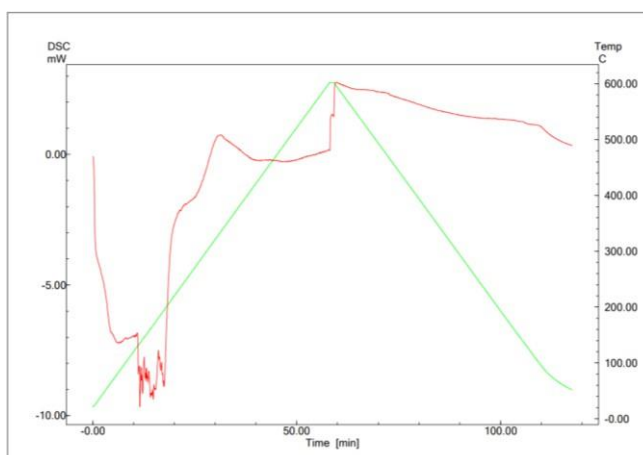
4. RESULTADO E DISCUSSÃO

Após a síntese da Nano Branca, Nano Verde e Nano Vermelha, as amostras foram submetidas ao processo de liofilização para posteriores análises de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Termogravimetria (TGA), Microscopia Eletrônica (MEV) e Espectroscopia de Infravermelho (FTIR).

Com o objetivo de medir as alterações de entalpia das amostras, foi empregada a técnica de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). De acordo com as Figuras 3, 4 e 5 pode-se dizer que todas as amostras expressaram absorção de energia, ou seja, uma reação endotérmica, caracterizada pela primeira banda invertida. Assim, presume-se que houve perda de água, alterando consideravelmente o peso da amostra ao longo da análise. Era esperado um segundo grupo de bandas que aparecem na faixa característica de degradação do polímero da nanopartícula entre

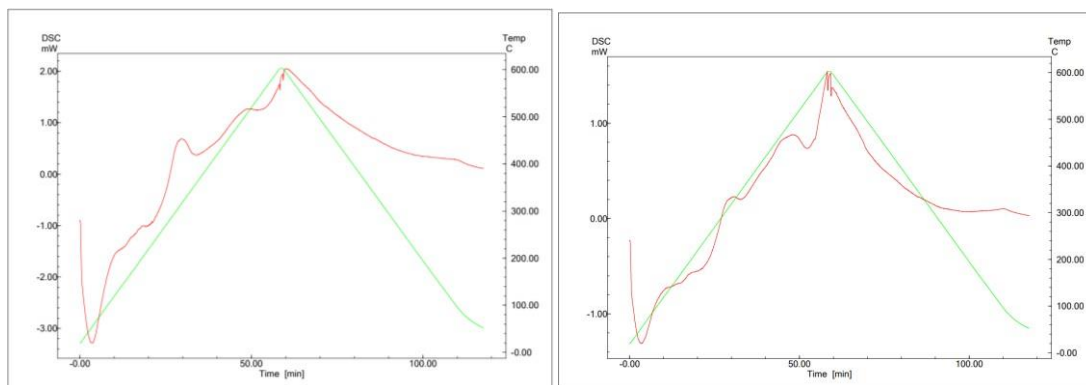
as temperaturas 200°C e 300°C (SULLIVAN et al., 2004). Dessa forma, sugere-se realizar análise com um número maior de amostras para maior investigação das informações encontradas.

Figura 3 – Análise DSC – Nano Branca



Fonte: os autores

Figuras 4 e 5 – Análise DSC – Nano verde e Nano vermelha, respectivamente.

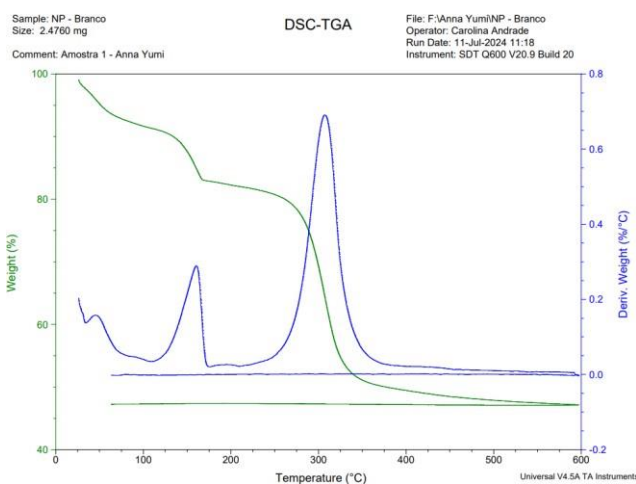


Fonte: os autores

A partir dos resultados das análises de TGA (Figuras 6 e 7) foi possível observar uma perda de massa consistente das amostras submetidas à variação controlada da temperatura. Entende-se que houve evaporação da água das amostras e a degradação do polímero constituinte da nanopartícula evidenciado pelos eventos térmicos entre 190°C e 250°C (TAVARES, 2013).

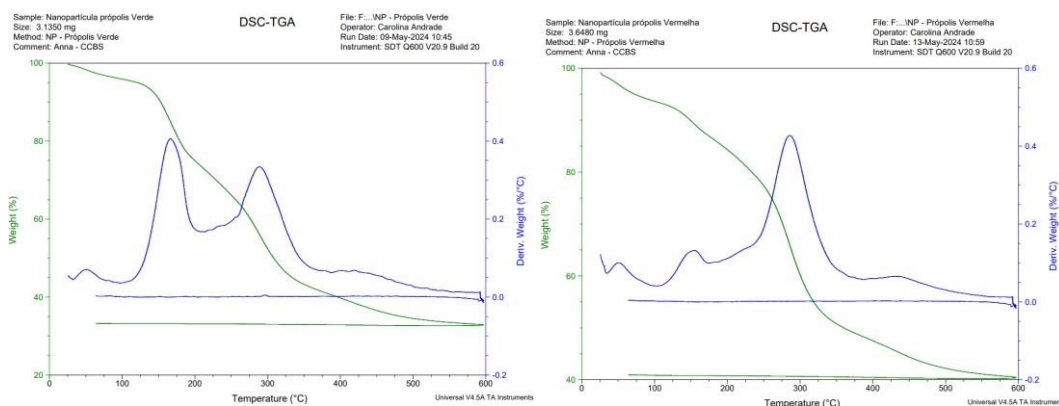
Além disso, presume-se que os perfis de decomposição apresentados pelas amostras denominadas Nano Verde e Nano Vermelha ocorreram devido ao comportamento térmico característico dos extratos de própolis, sendo comum que os extratos não sejam totalmente incorporados pelas nanopartículas formadas. Sendo assim, está programada a realização das análises dos extratos puros para maior entendimento do comportamento dos nano carreadores criados, bem como o cálculo final de taxa de encapsulamento do extrato incorporado para publicação futura.

Figura 6 – Análise TGA – Nano branca



Fonte: os autores

Figuras 7 e 8 – Análise TGA – Nano verde e Nano vermelha, respectivamente.

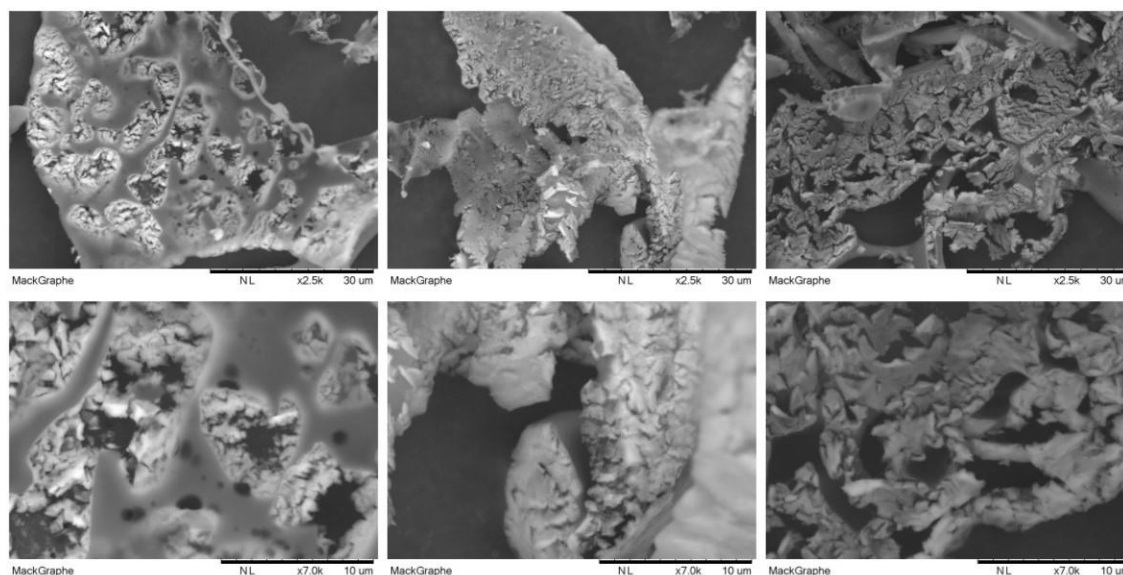


Fonte: os autores

Com relação as análises de MEV, foi possível observar que a amostra branca possuía formato irregular e não esférica (Figura 9). Tal fato pode ser decorrente à pequenas variações ocorridas no processo de síntese da amostra de Nano branca quando comparada às outras amostras

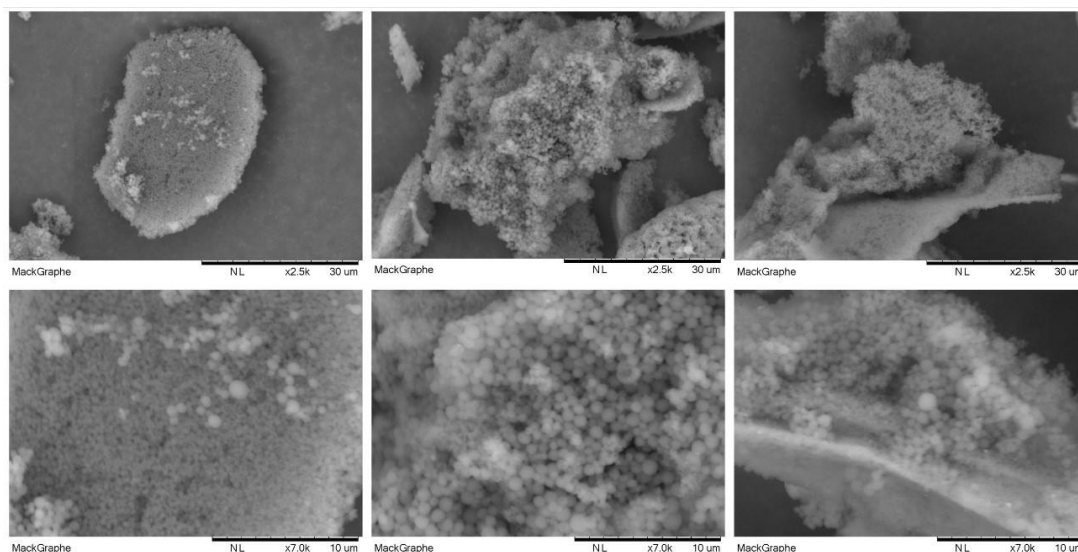
Dessa maneira, as amostras contendo o extrato de própolis verde apresentou partículas com formato mais esférico e regular, além de estarem mais dispersos no espaço (Figura 10). O mesmo pode ser observado nas amostras com própolis vermelha (Figura 11) que apesar de estarem menos regulares, pode-se observar a formação de partículas de tamanhos variados.

Figura 9 – Análise MEV – Nano Branca



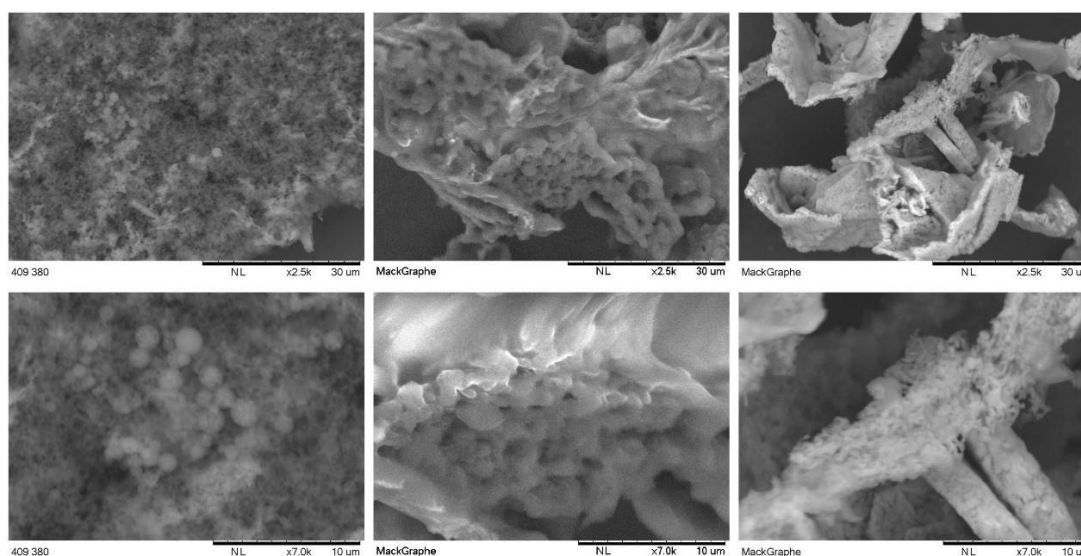
Fonte: os autores

Figura 10 – Análise MEV – Nano verde



Fonte: os autores

Figura 11 – Análise MEV – Nano vermelha

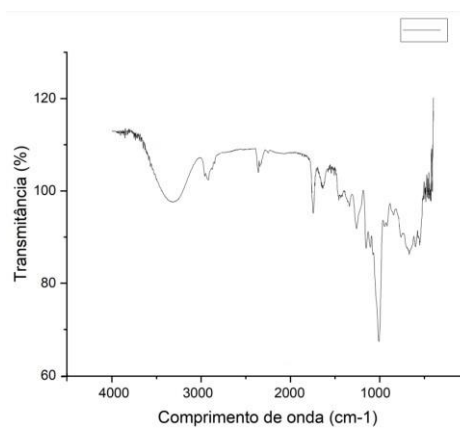


Fonte: os autores

De acordo com as Figuras 12, 13 e 14, pode-se notar um pico entre o comprimento 3000 cm^{-1} e 3400 cm^{-1} , que pode ser interpretado como o hidrocarboneto componente do polímero PBCA (poli-*n*-butil-cianoacrilato), utilizado na composição da nanopartícula. Além disso, é possível observar nas Figuras 12 e 14 um pico delgado no comprimento 1750 cm^{-1} característico do grupo éster também presente no polímero.

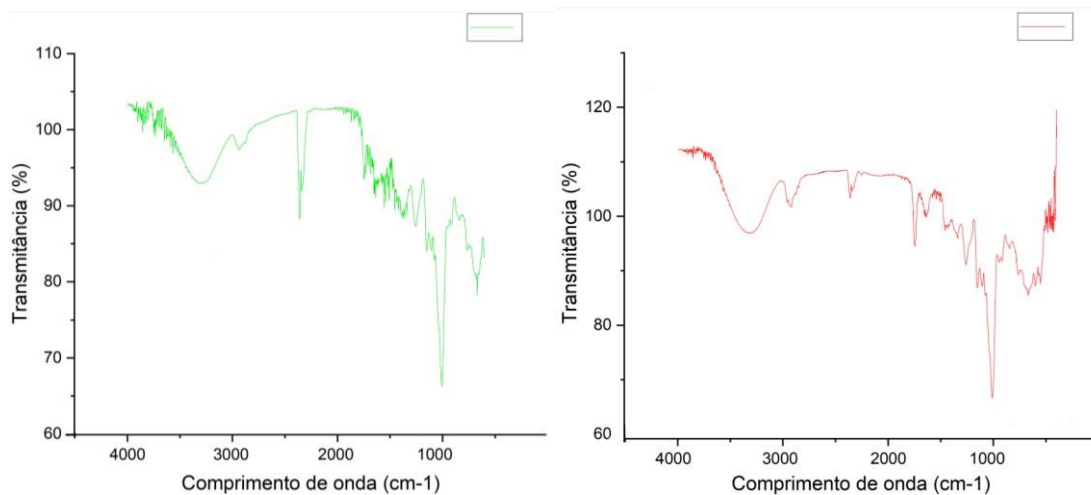
A ausência desse pico na Figura 13, pode ter ocorrido devido a um erro de leitura. Sendo necessário, portanto, a realização de novas análises para certificar-se de tal informação.

Figura 12 – Análise FTIR – Nano Branca



Fonte: os autores

Figuras 13 e 14 – Análise FTIR – Nano verde e Nano vermelha, respectivamente.



Fonte: os autores



5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados evidenciados pelas análises de Microscopia de Varredura (MEV), Termogravimetria (TGA), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Espectroscopia de Absorção no Infravermelho (FTIR) demonstram a eficácia do desenvolvimento da nanopartícula. Esse grupo de análises é considerado como parte importante da caracterização físico-química e morfológica das nanoestruturas obtidas, mas outras análises serão realizadas para maior entendimento do processo de síntese dos nano carreadores farmacêuticos obtidos.

Dessa forma, pode-se entender que o desenvolvimento das nanopartículas propostas foi satisfatório, uma vez que os resultados obtidos sugerem que houve o rencapsulamento adequado nos extratos. Entretanto, estudos futuros são necessários para verificar a estabilidade das amostras e dos extratos utilizados para averiguar a sua completa incorporação nas nanoestruturas.

Logo, isso será realizado e estudado detalhadamente durante o Trabalho de Conclusão de Curso da aluna autora em continuidade à essa fase.

6. REFERÊNCIAS

- ADELMAN, J. **Própolis: variabilidade composicional, correlação com a flora e bioatividade antimicrobiana / antioxidante**, 2005. Dissertação (Mestrado em Ciência Farmacêutica) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2005. Disponível em: <https://acervodigital.ufpr.br/handle/1884/1249> Acesso em: 01 mai. 2024
- ALMUHAYAWI, M. S. (2020). Propolis as a novel antibacterial agent. *Saudi journal of biological sciences*, 27(11)
- ARAUJO, Thayane Grilo. Desenvolvimento e caracterização de nanopartículas de poli (n-butil cianoacrilato) contendo a associação lamivudina e zidovudina. 2016. Dissertação (Mestrado em Produção e Controle Farmacêuticos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017. doi:10.11606/D.9.2017.tde-23022017-103959. Acesso em: 01 jun 2024.
- ARIAS, J. L., GALLARDO V., LINARES-MOLINERO, F., DELGADO, A. V. Preparation and characterization of carbonyl iron/poly (butylcyanoacrylate) core/shell nanoparticles. **Journal of colloid and interface Science**. V. 299, n. 2, p. 599-607, 2006.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ESTUDOS DAS ABELHAS. **Própolis**. 30 de agosto de 2020. Disponível em: <https://abelha.org.br/propolis/> Acesso em: 01 mai. 2024
- AURICCHIO M. T. et al. Avaliação da atividade antimicrobiana de preparações de própolis comercializadas na cidade de São Paulo. **Rev. Inst. Adolfo Lutz**, 2006. Disponível em: http://www.ial.sp.gov.br/resources/insituto-adolfo-lutz/publicacoes/rial/2000/rial65_3_completa/1091.pdf Acesso em: 02 mai. 2024
- BURDOCK, G. A. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). **Food and Chemical Toxicology**, 1998. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278691597001452#preview-section-snippets> Acesso em: 01 mai. 2024
- BEZERRA, T. P. W.; BANDEIRA, A. R. G.; LIMA, S. H. P. de; ANDRADE, P. L. Nanotechnology applied to drug development: an integrative literature review. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 14, 2022.
- CHIU, M. H., PRENNER, E. J. Differential scanning calorimetry: An invaluable tool for a detailed thermodynamic characterization of macromolecules and their interactions. **J Pharm Bioallied Sci**. 2011;3(1):39-59.

CRUZ, F. B. da; FERREIRA, J. de F.; SILVEIRA, D.; FONSECA-BAZZO, Y. M. **Evaluation of anti-inflammatory activity of propolis from *Apis mellifera*: a review.** Research, Society and Development, [S. l.], v. 10, n. 14, p. e250101421817, 2021.

CUSHNIE T. P. T., LAMB A. J. Antimicrobial activity of flavonoids. **Int. J. of Antimicrob. Agents**, nov. 2005.

DUTRA, M.; TORRES NETO, L.; PEDROSO VIÇOZZI, G.; MOREIRA DE MORAIS, R.; MARQUES COLOMÉ, L.; ANDRÉ BENDER, E. DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE NANOPARTÍCULA POLIMÉRICA CONTENDO LICOPENO. **Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão**, v. 10, n. 2, 3 mar. 2020.

GUIMARÃES, M. Desenvolvimento de nanopartículas de poli (n-butil-cianoacrilato) com zidovudina revestidas por ácido hialurônico para veiculação em gel de uso transdérmico. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 2015.

HARBORNE J. B.; WILLIAMS C. A. **Advances in flavonoid research since 1992.** Phytochemistry, v.55, p. 481-504, 2000.

IONASHIRO, M. G. Fundamentos da termogravimetria, análise térmica diferencial, calorimetria exploratória diferencial. **Araraquara: Giz editorial**, 2004. p. 96.

MENEZES, H., BACCI Jr. M., OLIVEIRA, S. D., PAGNOCCA, F. C. Antibacterial properties of propolis and products containing propolis from Brazil. **Apidologie**, 1997, pp.71-76.
Disponível em: <https://hal.science/hal-00891404/document> Acesso em: 02 mai. 2024

MEYER J. J. M. et al. Antiviral activity of galangin isolated from the aerial parts of *Helichrysum aureonitens*. **Journal of Ethnopharm.** V. 56, n. 2, p. 165-169, april 2007.

PARK, Y. K., IKEGAKI, M., ABREU, J. A. Da S., ALCICI, N. M. F. ESTUDO DA PREPARAÇÃO DOS EXTRATOS DE PRÓPOLIS E SUAS APLICAÇÕES. **Food Sci. Technol** 18 (3). Ago 1998.

PEREIRA, A. S.; SEIXAS, F. R. M. S.; NETO, F. R. A. **Própolis; 100 anos de pesquisas e suas perspectivas futuras.** Quim. Nova. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/qn/a/8Fq7H5XxvKJXhtZLS4gYDTc/?lang=pt#> Acesso em: 02 mai. 2024

PEIXOTO, J. H. O., FERREIRA, A. G., DA SILVA FILHO, A. A., & FERNANDES, K. S.

(2017). Preparation and characterization of polymeric nanoparticles containing Brazilian red propolis extract. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, 17(8), 5432- 5438.

PINTO, L. M. A., DO PRADO, N. R. T., DE CARVALHO, L. B. PROPRIEDADES, USOS E APLICAÇÕES DA PRÓPOLIS. **Revista Eletrônica de Farmácia** Vol. VIII, 2011.

PITTA, M. G. da R., SILVA, R. P., ALVES, G. V. S., ANGELO, I. C. B. L., SOUZA, J. M., PESSÔA, J. R. C. P., SOUZA, M. B. R. (2021). **Nanocarreadores aplicados ao tratamento do câncer de mama**. Research, Society and Development.

Przybyłek, I. Karpiński, TM. **Antibacterial Properties of Propolis**. **Molecules**. 2019 May 29.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31146392/> Acesso em 05 mai. 2024

SARTORI, G., PESARICO, A. P., PINTON, S., DOBRACHINSKI, F., ROMAN, S. S., PAULETTO, F., RODRIGUES, L. C. Jr, PRIGOL, M. (2012). Protective effect of brown Brazilian propolis against acute vaginal lesions caused by herpes simplex virus type 2 in mice: involvement of antioxidant and anti-inflammatory mechanisms. **Cell Biochem. Funct**, 30.

SCHAFFAZICK, S. R. et al. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química nova**. São Paulo, v. 26, n. 5, p. 726-737, 2003.

SILVA, E. L.; QUEIROZ, F.; SOUZA JÚNIOR, I. G.; OLIVEIRA, M. G. C. Espectroscopia de Infravermelho. **Química Nova na Escola**, 2009.

SILVEIRO, B. R. Sistemas microestruturados empregando dispersões sólidas contendo óleo essencial de tomilho: desenvolvimento, síntese e caracterização físico química e morfológica. **Brazilian Journal of Natural Sciences**, 2019.

SINGH, S., PANDEY, V. K., TEWARI, R. P., AGARWAL, V. Nanoparticle based drug delivery system: Advantages and applications. **Indian Journal of Science and Technology**. Vol. 4 issue 3 (March 2011).

SFORCIN, J. M., BANKOVA, V., KUROPATNICKI, A. K. (2017). **Medical Benefits of Honeybee Products**. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28572826/> Acesso em: 05 jun. 2024



SULLIVAN, C.O.; BIRKINSHAW, C. In vitro degradation of insulin-loaded poly (n-butylcyanoacrylate) nanoparticles. **Biomaterials**, v. 25, p. 4375-4382, 2004.

SURI, S.S., FENNIRI, H., SINSH, B. Nanotechnology-based drug delivery systems. **J Occup Med Toxicol** 2, 16 (2007). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1745-6673-2-16>

Acesso em: 05 ago. 2024

TAVARES, Guilherme Diniz. **Nanopartículas de poli (n-butil-cianoacrilato) revestidas com N,N,N-trimetilquitosana**: desenvolvimento, caracterização e estudos de permeabilidade in vitro. 2013. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-22052013-143948/>. Acesso em: 05 ago. 2024

TORETI, V. C., SATO, H. H., PASTORE, G. M., & PARK, Y. K. **Recent progress of propolis for its biological and chemical compositions and its botanical origin**. (2013). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23737843/> Acesso em: 01 mai. 2024

Contatos: anna.ywakamatsu@gmail.com e marcelo.guimaraes@mackenzie.br