

PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE NANOEMULSÕES DE GOMA DO CHICHÁ CARREADORAS DE DERIVATIVOS SINTÉTICOS DE CHALCONA

^{1A} Marques, T.A.; ^{2B} Abreu, F.O.M.S.; ^{3B} Nascimento, J.F.; ^{4B} Santos, H.S.;

^{5A} Bessa, N.U.C.; ^{6B} Mendes, F.R.S.; ^{7B} Sousa Prado, J.C.; ^{8B} Fontenelle, R.O.S.

^A Universidade Estadual do Ceará, Centro de Ciências e Tecnologia /Química.

^B Universidade Estadual do Ceará, Centro de Ciências e Tecnologia/Programa de Pós-Graduação em Ciências Naturais.

^{1A} e-mail: thais.marques@aluno.uece.br ; ^{2B}e-mail: flavia.monteiro@uece.br;

^{3B}email:joice.nascimento@aluno.uece.br ; ^{4B} e-mail: helcio.silva@uece.br

^{5A}e-mail: nathalia.castro@aluno.uece.br ; ^{6B}e-mail: rogenio.mendes@uece.br

^{7B}e-mail:cesarprado55@gmail.com ; ^{8B}e-mail: raquelbios@yahoo.com.br

RESUMO

As chalconas têm demonstrado grande potencial farmacêutico, apresentando propriedades bactericidas e antifúngicas, entre outras. Desenvolver nanoemulsões de polímeros biodegradáveis com chalconas e derivados para liberação controlada pode potencializar suas propriedades. O presente trabalho tem por objetivo avaliar a influência dos parâmetros da emulsificação por ultrassom na estabilidade das nanoemulsões com dois tipos derivativos halogenados de chalcona, bem como avaliar o potencial antifúngico das nanoemulsões mais promissoras. As formulações produzidas com a chalcona fluorada (FL3O) e a clorada (CL3O) apresentaram menor índice de creaming quando produzidas com o ajuste pulsador 3 de ultrassom, que fez pausas prolongadas entre curtos períodos de sonicação contínua. E ainda, a nanoemulsão CL3O apresentou uma maior homogeneidade nos tamanhos de partícula ($237,8 \pm 126,4$ nm), e maior estabilidade de potencial Zeta ($-70,1 \pm 0,7$ mV). A análise microbiológica das nanoemulsões promissoras revelou uma capacidade inibitória significativa frente ao fungo *C. albicans*, com concentração inibitória mínima (CIM) de 0,0625 mg/mL, concluindo que essas nanoemulsões, especialmente a CL3O, possuem um grande potencial como agentes antimicrobianos eficazes.

Palavras-chave: Nanoemulsão, chalcona, caracterização.

1. INTRODUÇÃO

As emulsões são sistemas de fases imiscíveis, geralmente compostos por: fase aquosa, fase oleosa e surfactante. As nanoemulsões óleo-em-água (O/A) são caracterizadas por gotículas da fase oleosa com diâmetro médio variando de 20 a 200 nm, contendo um princípio ativo apolar, dispersas na fase aquosa^(1,2). Devido ao

tamanho reduzido da fase dispersa, podem apresentar uma coloração transparente ou translúcida^(3,4).

Apesar das nanoemulsões serem cineticamente estáveis, elas possuem uma instabilidade termodinâmica a longo prazo, que pode acarretar a formação de sedimentação, creaming, floculação, coalescência ou maturação de Ostwald. Por serem sistemas eficientes em relação a liberação controlada de fármacos, as nanoemulsões são bastante utilizadas nas indústrias farmacêuticas, visto que favorecem a biodisponibilidade e a veiculação de princípios ativos pouco solúveis, como as chalconas de ocorrência natural ou sintética⁽⁴⁾.

As chalconas são uma classe de compostos orgânicos, que apresentam cetonas aromáticas com um sistema de carbonila α,β -insaturado, ao qual liga os dois anéis aromáticos em sua estrutura. Utilizadas como princípio ativo carregados pelo sistema de liberação das nanoemulsões, as chalconas têm mostrado promissoras atividades biológicas, incluindo propriedades antifúngicas, antibacterianas e antioxidantes⁽⁵⁾. As chalconas sintéticas vêm se tornando relevantes na procura por compostos bioativos pois a sua síntese permite a modificação em sua estrutura molecular e a criação de estruturas específicas, que visam potencializar os seus efeitos biológicos⁽⁶⁾.

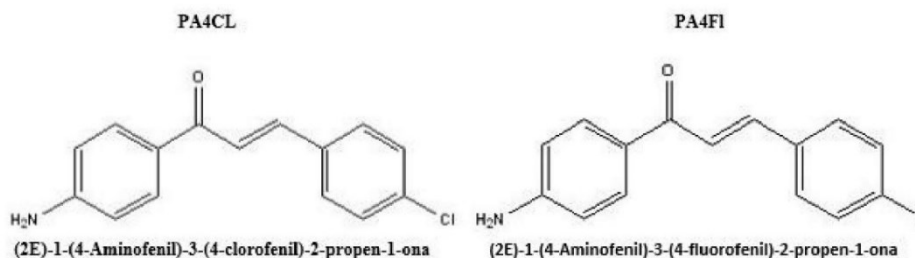
As gomas naturais têm sido bastante explorados em diversas áreas de estudo, por serem biodegradáveis e abundantes na natureza, são aplicáveis nas indústrias como emulsificantes e estabilizadores. A goma do chichá é o polímero natural resultante da exsudação da árvore *Sterculia striata* (Chichá-do-cerrado), nativa do cerrado. A sua composição apresenta concentrações altas de ácido urônico, o que é a razão do seu caráter polianiónico, que resulta na formação de gel na presença de cátions multivalentes⁽⁷⁾.

A *Cândida albicans* é uma espécie de fungo normalmente inofensivo ao corpo humano. No entanto, caso o sistema imunológico esteja comprometido, pode se proliferar excessivamente, resultando em infecções que podem ser fatais em casos graves⁽⁸⁾. Sua resistência crescente aos tratamentos antifúngicos convencionais destaca a necessidade de novas estratégias terapêuticas, e as nanoemulsões oferecem uma abordagem promissora para o desenvolvimento de novos tratamentos contra infecções fúngicas, como as causadas pela *C. albicans*. O presente trabalho avaliou o potencial antifúngico das nanoemulsões consideradas favoráveis.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a produção das nanoemulsões, utilizou-se a solução da goma do chichá, o surfactante Tween 80 (VETEC), óleo vegetal de canola, óleo DMSO e as chalconas sintéticas (2E)-1-(4-Aminofenil)-3-(4-clorofenil)-2-propen-1-ona (PA4CL) e (2E)-1-(4-Aminofenil)-3-(4-clorofenil)-2-propen-1-ona (PA4FL).

Figura 1 – Chalconas sintéticas PA4CL e PA4FL



Fonte: Elaborada pela autora

2.1 Preparo da solução da goma do chichá 0,7%

Para o preparo da solução polimérica, pesou-se 3,00 gramas de goma do chichá em balança analítica calibrada da marca BEL Engineering. Em seguida, com auxílio de uma proveta, transferiu-se 400 mL de água destilada para um béquer, onde dissolveu-se a goma do chichá. Após o processo de dissolução, levou-se o béquer ao agitador magnético, onde a solução permaneceu por uma hora.

2.2 Preparo das nanoemulsões

Para o preparo das nanoemulsões, empregou-se o método de alta energia por ultrasonicador, o equipamento utilizado foi o Ultrassom (sonicador ultrassônico) de marca Ultronique. Ajuste pulsador é um recurso que permite controlar o processamento dos materiais, a metodologia consistiu no uso de dois ciclos distintos, onde utilizou-se, respectivamente, o modo contínuo e o ajuste pulsador para o primeiro e segundo ciclo. Primeiramente, levou-se ao ultrassom o recipiente contendo as quantidades determinadas de chalcona, óleo vegetal de canola, tween 80, DMSO e 120 mL da solução 0,7% da goma do chichá onde realizou-se a homogeneização no modo contínuo a uma frequência de 20 KHz e 440W de potência por 2 minutos. Ao final do processo, dividiu-se a emulsão obtida ao meio. Para o segundo ciclo, utilizou-se o nível 1 do modo pulsado para 60 mL da emulsão, e nível 3 do modo pulsado para os 60 mL restantes a uma frequência de 20 KHz e 440W de potência por 2 minutos. Avaliou-se a diferença entre o modo pulsado 1, que realiza a cada 40 segundos em modo contínuo, 5 pausas de 4 segundos, e o modo pulsado 3, que realiza a cada 30

segundos de modo contínuo, 5 pausas de 6 segundos. Todas os códigos definidos e quantidades utilizadas no processo de produção estão expressas na tabela 1.

Tabela 1 – Formulação das nanoemulsões

CÓDIGO	CHALCONA	TEOR (mg)	TWEEN 80 (mL)	ÓLEO VEGETAL (mL)	DMSO (mL)	SOLUÇÃO POLIMÉRICA 0,7% (mL)	ULTRASSOM	
							1º CICLO	2º CICLO
FL1-X FL10	PA4FL	10	0,25	-	0,25	60	CONTÍNUO	PULSO 1
FL30	PA4FL	20	0,5	1	0,5	120	CONTÍNUO	PULSO 1 (60mL) PULSO 3 (60mL)
CL10	PA4CL	20	0,5	1	0,5	120	CONTÍNUO	PULSO 1 (60mL)
CL30								PULSO 3 (60mL)

Fonte: Elaborada pela autora

2.3 CARACTERIZAÇÃO DAS NANOEMULSÕES

2.3.1 Estudo da estabilidade

5 ml de cada uma das nanoemulsões foram transferidas para tubos de ensaio, onde realizou-se a análise de estabilidade de forma visual, medindo as instabilidades como creaming e sedimentação com auxílio de uma régua, por 50 dias. Para o cálculo da porcentagem de creaming utilizou-se a equação (1).

$$\left(\frac{\text{Altura do creaming (cm)}}{\text{Altura da emulsão (cm)}} \right) \times 100 = \% \text{ creaming} \quad (1)$$

Para determinar o pH das amostras, utilizou-se um pHmetro da marca AZ modelo 86505. As medições do pH ocorreram aos 21, 28, 35 e 42 dias após o processo de produção das nanoemulsões.

2.3.2 Análise morfológica

Para a análise microscópica, utilizou-se um microscópio da marca Opton do modelo TNB-04T-PL pertencente ao Laboratório de doenças parasitárias (LABODOPAR), localizado no núcleo de pesquisas (LUPESA). Adicionou-se uma gota de cada amostra sobre uma lâmina de vidro que posteriormente foi coberta por uma lamínula. Observou-se cada uma das amostras em uma ampliação 100x.

Para o teste da microscopia eletrônica de varredura (MEV), as amostras foram analisadas na Central Analítica da Universidade Federal do Ceará (UFC). O microscópio de varredura FEG Quanta 450 foi utilizado para analisar as amostras na ampliação 100.000x.

2.3.3 Viscosidade

Os testes das viscosidades das nanoemulsões CL30 e FL30 e da solução 0,7% do polímero foi realizado utilizando um viscosímetro de Ostwald, onde cronometrou-se o escoamento das amostras em diferentes concentrações. A partir

das medições realizadas, calculou-se a viscosidade específica das amostras a partir da Equação (2), enquanto a viscosidade específica reduzida, viscosidade intrínseca e o valor da massa molar viscosimétrica foram obtidos, respectivamente, através das equações (3),(4) e (5).

$$\eta_{esp} = \left(\frac{t-t_0}{t_0} \right) \quad (2)$$

$$\eta_{espred} = \left(\frac{(\eta_{esp})}{C} \right) \quad (3)$$

$$[\eta] = \lim_{C \rightarrow 0} (\eta_{espred}) \quad (4)$$

$$[n] = k(\overline{Mv})^\alpha \quad (5)$$

Onde: η_{esp} = viscosidade específica; t = tempo de escoamento da solução;
 t_0 = tempo de escoamento do solvente; η_{espred} = viscosidade específica reduzida;
 C = concentração percentual do polímero na solução; $[\eta]$ = viscosidade intrínseca.

K e α são constantes de Mark-Houwink que dependem do sistema solvente-polímero. As constantes referentes a goma do chichá não foram encontradas durante a revisão bibliográfica, portanto, para um cálculo aproximado da massa molar viscosimétrica, utilizaram-se os valores $K = 1,14$ e $\alpha = 1,7 \times 10^{-4}$, atribuídos à goma xantana conforme encontrado em Carignatto⁽⁹⁾.

2.3.4 Tamanho de Partícula, Potencial Zeta e Índice de Polidispersão

A análise do Tamanho de Partícula e Potencial Zeta foram realizadas na Embrapa utilizando o equipamento Zetasizer/Nanoseries Z590 do modelo Malvern. As amostras enviadas foram diluídas na proporção 1:100 em água destilada, posteriormente foram levadas para o agitador magnético, onde permaneceram por 24 horas antes da leitura.

2.3.5 Potencial Antifúngico

O potencial antifúngico das amostras foi identificado através do teste de microdiluição em caldo, conforme a metodologia retratada por Fontenelle e colaboradores⁽¹⁰⁾. O teste foi realizado no Laboratório de Microbiologia (LABMIC), localizado na Universidade Estadual Vale do Acaraú (UVA). Foram avaliadas a Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Fungicida Mínima (CFM) das chalconas PA4CL e PA4FL livres e das Nanoemulsões carregadas com as respectivas chalconas frente as cepas *C. Albicans*. Utilizaram-se os fungos da *Cândida Albicans* ATCC (90028) e LABMIC (0102).

2.3.6 Eficiência de Encapsulamento (EE%)

As amostras foram diluídas em uma proporção 1:9 (v/v) em álcool etílico 99,5%, a medição das absorbâncias foi lida no comprimento de onda máximo de 350nm (PA4FL) e 210nm (PA4CL), utilizando o espectrofotômetro UV-VIS KASUAKI. Utilizaram-se soluções-mãe de 20 ppm para obter a curva de calibração das chalconas PA4FL e PA4CL que são representadas, respectivamente, pelas equações (5) e (6). A eficiência do encapsulamento das nanoemulsões foi calculada utilizando a equação (7).

$$Y = 0,0986X - 0,0515 \quad r^2=0,9953 \quad (5)$$

$$Y = 0,0653X - 0,0467 \quad r^2= 0,9864 \quad (6)$$

$$EE\% = \frac{C_{total} + C_{free}}{C_{free}} \times 100 \quad (7)$$

Onde: C_{total}= Concentração inicial e C_{free}= Concentração calculada da nanoemulsão.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Estudo da estabilidade

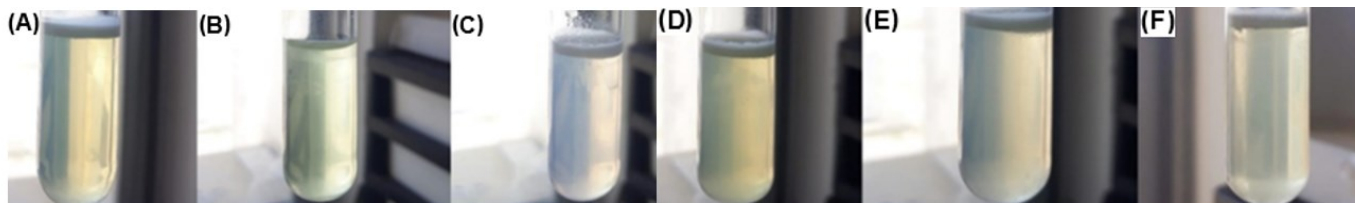
A produção das amostras utilizando o ajuste pulsador aplica a energia ultrassônica de maneira intermitente, alternando ciclos de sonicação e ciclos de pausa. Devido ao seu funcionamento em pulsos, os períodos de pausa permitem a redução do aquecimento da amostra durante o período de sonicação, o que é benéfico para a produção de nanoemulsões pois evita a degradação térmica dos componentes mais sensíveis.

A presença do creaming como sinal de instabilidade está relacionado a uma diferença de densidade na amostra, onde a fase de menor densidade do sistema sobe na dispersão aquosa, ocasionando a formação de creaming⁽¹¹⁾. Os resultados obtidos por meio da análise visual da estabilidade revelaram que dentre as amostras produzidas com óleo vegetal, aquelas que apresentaram maior estabilidade foram as amostras produzidas com o pulsador 3 em seu segundo ciclo (CL3O e FL3O).

A produção das amostras utilizando o ajuste pulsador aplica a energia ultrassônica de maneira intermitente, utilizando ciclos de ligar e desligar. O pulsador 3 ocorre de forma mais intercalada, alternando períodos de sonicação (aplicação de ultrassom) com períodos de pausa maiores, permitindo a dissipação do calor gerado durante a sonicação e evitando a degradação dos sistemas. Desse modo, as amostras CL3O e FL3O, apresentaram maior translucidez e o valor médio de 5% referente ao creaming, onde permaneceram estáveis durante as duas últimas semanas de análise.

A Figura 2 apresenta as nanoemulsões após 49 dias da sua produção, enquanto a Figura 3 demonstra o gráfico que retrata a porcentagem de creaming identificado nas amostras ao longo das semanas.

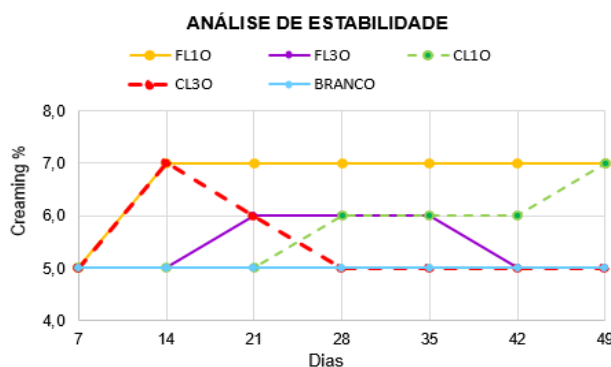
Figura 2 – Análise de estabilidade 49 dias



Legenda: (A) – FL1O; (B) – FL1-X; (C) – BRANCO; (D) – CL1O; (E) – CL3O; (F) – FL3O

Fonte: Elaborado pela autora

Figura 3 – Gráfico de Porcentagem de creaming nas nanoemulsões no período de 49 dias

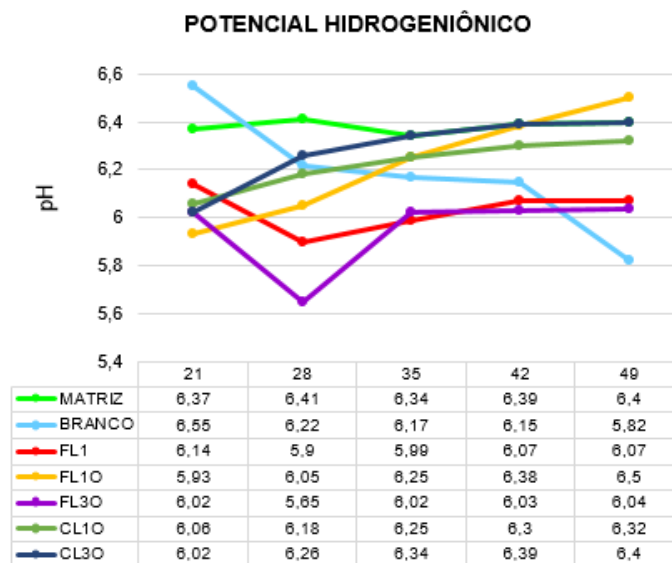


Fonte: Elaborado pela autora

De acordo com Porto⁽¹²⁾, é comum que nanoemulsões que contenham óleos vegetais em sua composição apresentem uma diminuição do pH, uma vez que isso ocorre devido a hidrólise dos ésteres de ácidos graxos, que resultam em ácidos graxos livres, e consequentemente reduzem o pH do meio.

A figura 4 apresenta os valores relativos ao pH das nanoemulsões, onde é possível determinar um caráter ligeiramente ácido, que varia entre 5.65 e 6.55. A solução polimérica manteve-se estável durante as medições, enquanto o branco produzido apresentou uma queda gradativa de 6.55 a 5.82 ao longo das semanas. Dentre as demais amostras, apenas FL3O apresentou uma queda significativa de pH de 6.02 para 5.65 no período de 28 dias, voltando a apresentar valores iguais e próximos a 6.02 nas medições seguintes. Todas as outras amostras aparentam uma certa estabilidade em relação ao pH, situando-se em um valor médio 6.18.

Figura 4 – Gráfico pH das amostras

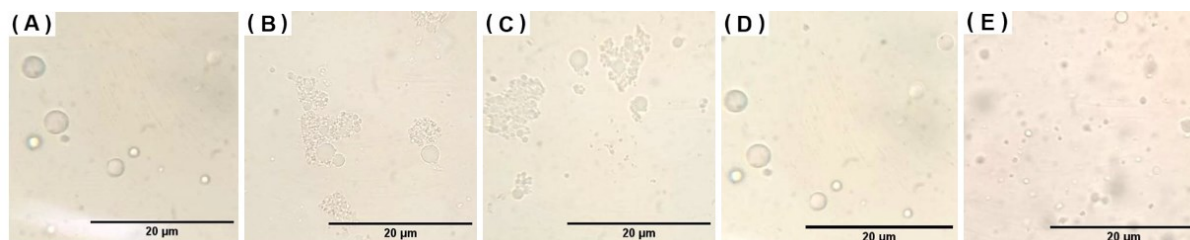


Fonte: Elaborado pela autora

3.2 Análise da estabilidade da emulsão por microscopia óptica

O fenômeno da floculação ocorre quando as gotículas presentes no sistema se aglomeram sem coalescer, ou seja, se agregam sem formar uma única gotícula⁽¹³⁾. A Figura 5 apresenta a análise de microscopia óptica das nanoemulsões realizada após 30 dias, a fim de verificar possíveis instabilidades no sistema disperso. Nota-se que as amostras FL1O e FL3O (figura 5, letras B e C) apresentaram pontos de floculação. As amostras FL1-X e CL1O (figura 5, letra A e D) apresentaram gotículas maiores e heterogêneas em relação às outras amostras provavelmente devido à coalescência, enquanto a amostra CL3O (figura 5, letra E) demonstra uma maior estabilidade quando comparada às amostras já citadas, apresentando partículas menores e mais uniformes.

Figura 5 – análise de microscopia óptica das nanoemulsões



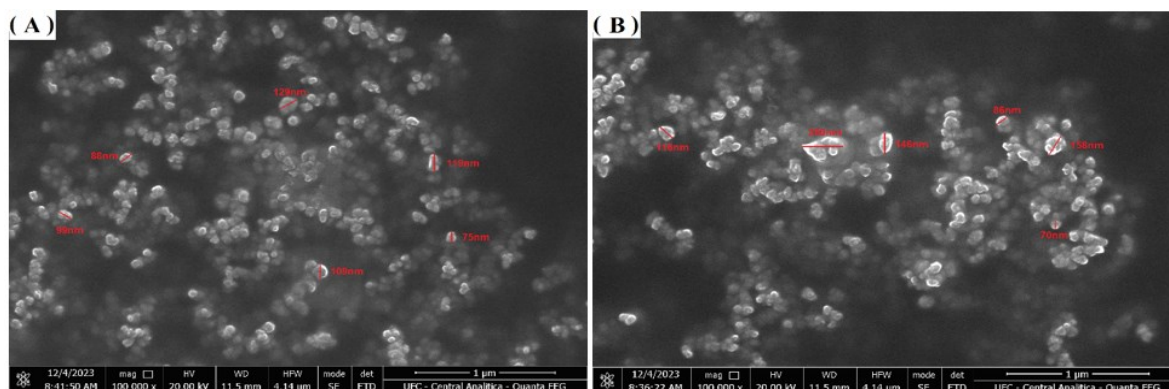
Legenda: (A): FL1-X; (B): FL1O; (C): FL3O; (D): CL1O; (E): CL3O

Fonte: Elaborada pela autora

A microscopia eletrônica de varredura (MEV) é uma técnica que permite o registro visual de uma amostra com uma alta ampliação, fornecendo informações

relacionadas a forma e o tamanho das partículas^(4,13). Analisando a figura 6 é possível observar que as micrografias pertencentes à amostra CL3O (figura 6, letra A), demonstram uma maior uniformidade em suas partículas que apresentam estruturas ligeiramente esferoidais, além de não exibir aglomerados em sua superfície. No entanto, a amostra FL3O (figura 6, letra B), apresenta heterogeneidade em suas partículas, com formas mais irregulares e aglomerados em sua superfície.

Figura 6 – Micrografias eletrônicas de varredura em ampliação 100.000X



Legenda: (A) – CL3O; (B) – FL3O

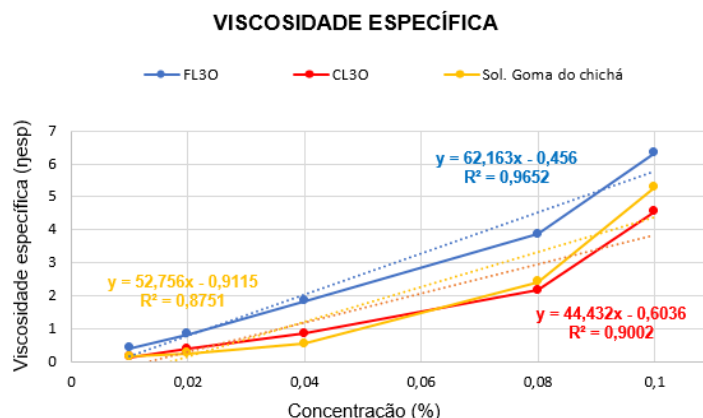
Fonte: elaborado pela autora

3.3 Viscosidade

O teste da viscosidade é realizado para indicar a facilidade ou dificuldade no processo de escoamento. Para as nanoemulsões, a viscosidade é diretamente proporcional ao tempo de vida útil das amostras, ou seja, a amostra que possuir uma maior viscosidade, será aquela com uma maior estabilidade⁽¹²⁾.

A Viscosidade específica foi medida para as amostras CL3O e FL3O, e comparada com a viscosidade da solução da goma de chichá, cujos gráficos constam na figura 7. A amostra CL3O apresentou viscosidade próxima à da solução polimérica, indicando que seus componentes não alteram significativamente a viscosidade da amostra, sugerindo uma relação proporcional entre as viscosidades da nanoemulsão e da solução polimérica. A amostra FL3O apresentou viscosidade mais alta. Em um estudo semelhante na literatura, o aumento da viscosidade foi atribuído à maior fração volumétrica da fase interna ou ao tamanho das gotículas, que aumentam a resistência ao fluxo⁽¹⁴⁾. O valor da massa molar viscosimétrica da goma do chichá foi realizado através das constantes de Mark-Houwink, e o polímero utilizado apresentou o resultado de $1,107 \times 10^3$ (g/mol).

Figura 7 – Gráfico viscosidade específica da goma do Chichá e das nanoemulsões



Fonte: Elaborada pela autora

3.4 Propriedades físico-químicas das gotículas em dispersão

A partir dos dados evidenciados na tabela 2, observa-se que as gotículas da nanoemulsão de ambos os sistemas apresentam um tamanho médio menor que 300 nm, com a formulação CL3O apresentando um tamanho de partícula mais homogêneo. A formulação FL3O apresentou uma distribuição bimodal de tamanhos indicando um perfil heterogêneo com maior variação no tamanho das partículas. Estes resultados corroboram tanto com a análise de MEV, quanto com os valores de viscosidade, pois a viscosidade da amostra FL3O foi aumentada em função do maior tamanho das gotículas, que por sua vez oferecem maior resistência ao fluxo capilar. O valor de PDI próximo a 0,6 indica uma baixa variabilidade no tamanho das partículas, apresentando uma maior estabilidade. Enquanto o potencial Zeta mais negativo (abaixo de -30 mV), apresentado por ambas, sugere que há uma forte repulsão entre as partículas, o que contribui para a estabilidade do sistema, uma vez que elas vão ter uma menor tendência a se aglomerar. Os valores de eficiência de encapsulamento situaram-se próximos a 60%.

Tabela 2 – Tamanho de partícula (TP), Potencial Zeta (PZ), Índice de Polidispersão (PDI) e Eficiência de Encapsulamento (EE%) relativos às amostras

FORMULAÇÃO	TP (nm)	PZ (mV)	PDI	EE%
CL3O	237,8 ± 126,4 (100%)	-70,1 ± 0,75	0,63 ± 0,04	58%
FL3O	294 ± 70,08 (76,7%) 73,82 ± 14,56 (23,3%)	-66,5 ± 0,72	0,63 ± 0,04	59%

Fonte: Elaborada pela autora

3.5 Potencial Antifúngico

A partir dos dados na tabela 3, é observado que ambas as nanoemulsões apresentaram uma atividade inibitória frente ao crescimento das cepas do *C. Albicans* utilizadas no teste de microdiluição em caldo. O diferencial dentre os resultados está nos valores de concentração inibitória mínima das amostras das chalconas livres, uma vez que a amostra PA4CL apresentou um valor de CIM igual ao de sua nanoemulsão produzida (CL3O). Enquanto a amostra PA4FL não apresentou um valor de CIM, ao contrário da nanoemulsão (FL3O), o que pode indicar que a nanoemulsão amplificou o potencial fungistático da chalcona.

Tabela 3 – Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Fungicida mínima (CFM) da CL3O, FL3O e das chalconas (PA4CL e PA4FL) frente a *C. albicans*

AMOSTRAS	CEPAS DE <i>C. Albicans</i>			
	ATCC 90028		LABMIC 0102	
	CIM	CFM	CIM	CFM
BRANCO	N.I	N.M	N.I	N.M
PA4FL (0,25 mg/mL)	N.I	N.M	N.I	N.M
FL3O (0,25 mg/mL)	0,0625 mg/mL	N.M	0,0625 mg/mL	N.M
PA4CL(0,25 mg/mL)	0,0625 mg/mL	N.M	0,0625 mg/mL	N.M
CL3O (0,25 mg/mL)	0,0625 mg/mL	N.M	0,0625 mg/mL	N.M

N.I.: Não Inibiu; N.M.: Não Matou

Fonte: Elaborada pela autora

4. CONCLUSÃO

Com esse estudo, observou-se que a nanoemulsão CL3O, produzida sob modo pulsado 3, foi considerada a mais promissora, devido a sua maior homogeneidade no tamanho de suas partículas e maior dispersão das gotículas. O perfil de distribuição de tamanho de partículas demonstra uma menor variabilidade no tamanho das partículas e o Potencial Zeta (PZ) apresentou um valor abaixo de -30mV, que sugere uma forte repulsão entre as moléculas. Tal formulação demonstrando um potencial fungistático frente ao *C. Albicans*, sendo promissora para o desenvolvimento de formulações antimicrobianas.

5. REFERÊNCIAS

1. ANTON, Nicolas; BENOIT, Jean-Pierre; SAULNIER, Patrick. Design and production of nanoparticles formulated from nano-emulsion templates—A review. *Journal of controlled release*, v. 128, n. 3, p. 185-199, 2008.
2. YUKUYAMA, M. N. et al. Nanoemulsion: process selection and application in cosmetics—a review. *International journal of cosmetic science*, v. 38, n. 1, p. 13-24, 2016.

3. KUMAR, Narendra; VERMA, Amit; MANDAL, Ajay. Formation, characteristics and oil industry applications of nanoemulsions: A review. *Journal of Petroleum Science and Engineering*, v. 206, p. 109042, 2021.
4. SANFELICE, Rafaela Cristina (org.); PAVINATTO, Adriana (org.); CORRÊA, Daniel Souza (org.); "Introdução à Nanotecnologia", p. 27 -48. In: **Nanotecnologia Aplicada a Polímeros**. São Paulo: Blucher, 2022. ISBN: 9786555502527, DOI 10.5151/9786555502527-01
5. SANTOS, Mariana Bastos dos. Síntese de aminochalconas e análogos arílicos como agentes antivirais, antifúngicos e inibidores de mieloperoxidase. 2015. 140 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, 2015.
6. COELHO, Daniela et al. Polyvinyl alcohol-based electrospun matrix as a delivery system for nanoemulsion containing chalcone against *Leishmania* (*Leishmania*) *amazonensis*. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, v. 198, p. 111390, 2021.
7. Freitas, A. A. R., Ribeiro, A. J., Santos, A. C., Veiga, F., Nunes, L. C. C., Silva, D. A., Silva-Filho, E. C. (2020). *Sterculia striata* gum as a potential oral delivery system for protein drugs. *International Journal of Biological Macromolecules*.
Doi:10.1016/j.ijbiomac.2020.07.27610.1016/j.ijbiomac.2020.07.276
8. DA SILVA ABREU, Flavia Oliveira Monteiro et al. Evaluation of the Antibacterial and Antifungal Capacity of Nanoemulsions Loaded with Synthetic Chalcone Derivatives Di-Benzyl Cinnamaldehyde and Benzyl 4-Aminochalcone. *Journal of Renewable Materials*, v. 12, n. 2, 2024.
9. CARIGNATTO, Cíntia Regina Rodrigues. Aspectos nutricionais na produção e qualidade da goma xantana produzida por *Xanthomonas campestris* pv. *campestris*. 2012.
10. R. O. S. Fontenelle, S. M. Morais, E. H. S. Brito, M. R. Kerntopf, R. S. N. Brilhante, R. A. Cordeiro, A. R. Tomé, M. G. R. Queiroz, N. R. F. Nascimento, J. J. C. Sidrim, M. F. G. Rocha, Chemical composition, toxicological aspects and antifungal activity of essential oil from *Lippia sidoides* Cham., *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 59, Issue 5, May 2007, Pages 934–940, <https://doi.org/10.1093/jac/dkm066>
11. OLIVEIRA, Marina Pereira de Abreu. Desenvolvimento e caracterização de nanoemulsões óleo em água dispersas em sistema alfa-gel lamelar contendo fécula de mandioca. 2020. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
12. PORTO, Alice Sperandio. Desenvolvimento de nanoemulsão O/A base de óleo de copaíba, incorporadas com nanopartículas magnéticas de Zinco. 2015. xiii, 100 f., il. Dissertação (Mestrado em Nanociência e Nanobiotecnologia)—Universidade de Brasília, Brasília, 2015.
13. JOANITTI, Graziella Anselmo; MORAIS, Paulo César de; AZEVEDO, Ricardo Bentes de. *Nanotecnologia: considerações em materiais, saúde e meio ambiente*. 2022.
14. VALENTIM, Adriano César de M.; DAS CHAGAS, Emanuel Fausto; GARCIA, Rosângela Balaban. AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO REOLÓGICO DE POLÍMEROS EM SOLUÇÃO E EM EMULSÃO PARA APLICAÇÃO EM RESERVATÓRIOS DE PETRÓLEO. 2004.