



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO TECNOLÓGICO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA

Ana Jordelina Martins da Rosa

Desenvolvimento de sistemas estruturados para encapsulação de curcumina

Florianópolis
2019

Ana Jordelina Martins da Rosa

Desenvolvimento de sistemas estruturados para encapsulação de curcumina

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de Mestre em Engenharia Química
Orientador: Prof. Dr. Antônio Augusto Ulson de Souza
Coorientadoras: Prof^a. Dra. Selene Maria de Arruda Guelli Ulson de Souza e Dra. Aleksandra Valério

Florianópolis

2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Rosa, Ana Jordelina Martins da
Desenvolvimento de sistemas estruturados para
encapsulação de curcumina / Ana Jordelina Martins da Rosa ;
orientador, Antônio Augusto Ulson de Souza, coorientadora,
Selene Maria de Arruda Guelli Ulson de Souza,
coorientadora, Alessandra Valério, 2019.
93 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro Tecnológico, Programa de Pós-Graduação em
Engenharia Química, Florianópolis, 2019.

Inclui referências.

1. Engenharia Química. 2. Curcumina. 3. Encapsulação. 4.
Liberação. I. Souza, Antônio Augusto Ulson de. II. Souza,
Selene Maria de Arruda Guelli Ulson de. III. Valério,
Alessandra IV. Universidade Federal de Santa Catarina.
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química. V. Título.

Ana Jordelina Martins da Rosa

Desenvolvimento de sistemas estruturados para encapsulação de curcumina

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.(a) Ana Paula Immich Boemo, Dr(a).
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Cristiano José de Andrade, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Marcelo Lanza, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em Engenharia Química.

Prof. Dr.(a) Cíntia Soares
Coordenadora do Programa

Prof. Dr. Antônio Augusto Ulson de Souza
Orientador

Florianópolis, 20 de setembro de 2019.

Este trabalho é dedicado aos meus pais, à minha irmã e ao meu namorado.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Antônio Augusto Ulson de Souza, pela confiança, dedicação, oportunidade de ter sido sua orientanda e, por consequência, pelos grandes conhecimentos aprendidos.

À minha coorientadora, Prof.^a Dra. Selene Maria Guelli Ulson de Souza, pela oportunidade e confiança concedidas, pela orientação e pelos esclarecimentos dedicados.

À Dra. Alessandra Valério, minha coorientadora, inicialmente pela oportunidade, confiança, dedicação e amizade. Muito obrigada por acreditar em mim, confiar e ajudar, por todos os ensinamentos transmitidos e, principalmente, por ser um exemplo pessoal e profissional de pesquisadora.

À CAPES, pela concessão da bolsa de estudos.

Ao Laboratório de Simulação Numérica de Sistemas Químicos e de Transferência de Massa LABSIN&LABMASSA, pela disponibilização da infraestrutura para a realização da pesquisa.

Aos professores que me acompanharam e se disponibilizaram a me ajudar e aos membros do laboratório por todo apoio e ajuda nos momentos em que necessitei.

Ao Departamento de Engenharia Química e Engenharia de Alimentos e à Central de Análises do EQA - UFSC.

Obrigada Wagner Artifon, pela ajuda na realização da minha pesquisa, pelas ideias e incentivos; Renata Jaeger Regis e Mileena Moreno, pela amizade e parceria; Janaína Lima, por estar presente desde o início da minha pesquisa me ajudando no laboratório e me dando ideias.

Obrigada Karina Cesca por ter me ajudado no início da minha pesquisa e por todos os ensinamentos que foram a base para a realização desse trabalho.

Obrigada pai e mãe pelo carinho, apoio e paciência nos meus momentos de desespero, por tantas vezes dizerem se orgulhar e por todo o incentivo para não desistir e foi, com certeza, o que me fez chegar até aqui.

Obrigada Roberta, minha grande amiga e irmã, por todo apoio, carinho e amor que você me dedicou nesses dois anos e em toda a minha vida, sempre me encorajando nos momentos difíceis, orgulhando-se das minhas conquistas e partilhando comigo os momentos de alegria.

Obrigada Wagner Preve, por ter me acompanhado nos momentos bons e ruins, ouvindo desabafos, secando lágrimas, passando a segurança e a coragem que eu precisava. Obrigada por me incentivar e estar do meu lado, dando-me forças, ideias, por toda ajuda e por compartilhar a vida comigo.

Obrigada Naruska, minha grande amiga, por estar presente e junto comigo em toda minha vida acadêmica e fora dela também.

Obrigada aos meus queridos amigos que, direta ou indiretamente, estiveram comigo nesse momento importante.

Enfim, agradeço a todos aqueles que contribuíram de alguma forma para a realização desse trabalho.

Eu tropeço no possível, e não desisto de fazer a descoberta do que tem dentro da casca do impossível (Carlos Drummond de Andrade, 1980).

RESUMO

A *Curcuma longa L.*, mais conhecida como açafrão-da-terra, pertence à família Zingiberaceae. Entre os seus constituintes químicos estão presentes os curcuminóides, sendo a curcumina a principal substância ativa. Os extratos de açafrão e seus curcuminóides apresentam diversas propriedades farmacológicas e medicinais, porém a baixa solubilidade da curcumina em água reduz a sua biodisponibilidade e metabolização, proporcionando uma rápida eliminação pelo corpo, sendo esses grandes obstáculos na sua utilização. Como alternativa para melhorar a biodisponibilidade e absorção desses compostos, surge como opção a encapsulação da curcumina. Nesse contexto, o trabalho envolve o estudo da encapsulação da curcumina, através de diferentes métodos de encapsulação, em alginato de sódio, quitosana e o complexo alginato-quitosana, para avaliação da liberação e estabilidade das partículas obtidas. A curcumina foi incorporada às matrizes poliméricas por adsorção e por adição direta, utilizando os métodos de gelificação iônica e coacervação complexa para a formação das partículas. Na encapsulação por adsorção, foi estudado o efeito do diâmetro e da massa de partículas utilizadas, verificando que a adsorção da curcumina aumentou com a diminuição do diâmetro e com o aumento da massa de partículas de alginato e alginato-quitosana, atingindo a máxima adsorção de 0,025 e 0,027 mg/g respectivamente. O processo de adsorção ajustou-se melhor ao modelo cinético de pseudo-segunda ordem. Foi investigado o efeito da concentração do adsorbato na adsorção de curcumina (0,625 a 10 mg/L), a máxima adsorção ocorreu após 12 h do início do contato com a solução de curcumina. Para as partículas de alginato, o melhor resultado foi para a concentração de 0,625 mg/L de curcumina a adsorção foi de 46,70% e para as partículas de alginato-quitosana, a concentração de 2,500 mg/L a adsorção foi de 91,53 %. Na segunda etapa do trabalho, foi avaliada a encapsulação por adição direta da curcumina (10 e 100 mg/mL) nas matrizes poliméricas de alginato, quitosana e alginato-quitosana, atingindo eficiência da encapsulação entre 83 e 87%. O estudo de liberação da curcumina foi conduzido em solução fosfato sódio em pH 8,0 e em solução de cloreto de potássio e ácido clorídrico em pH 2,0 para simular o ambiente gastrointestinal. O mecanismo de liberação observado foi o super Caso II de transporte. Os resultados indicaram que as partículas de alginato e alginato-quitosana apresentaram maior liberação em pH 8,0, enquanto as partículas de quitosana, em pH 2,0 liberam maior quantidade do composto. Foi avaliada a estabilidade das partículas obtidas com diferentes concentrações iniciais de curcumina acondicionadas a 4 e 25 °C (pH 5,7) durante 120 dias. As partículas de alginato e alginato-quitosana apresentaram-se, de maneira geral, estáveis ao longo do tempo, independente do biopolímero ou concentração de curcumina utilizados. Já as partículas de quitosana desintegraram-se no meio após o 45º e 60º dia para 25 e 4 °C, respectivamente.

Palavras-chave: Curcumina 1. Encapsulação 2. Liberação 3.

ABSTRACT

Turmeric (*Curcuma longa* L.) belongs to the Zingiberaceae family. Among its chemical constituents are curcuminoids, curcumin being the main active substance. Saffron extracts and their curcuminoids have several pharmacological and medicinal properties, but the low solubility of curcumin in water reduces its bioavailability and metabolism, providing a rapid elimination by the body, being these major obstacles in its use. As an alternative to improve the bioavailability and absorption of these compounds, curcumin encapsulation is an option due to its therapeutic efficacy. In this context, the work involves the study of curcumin encapsulation, through different encapsulation methods, in sodium alginate, in chitosan and in alginate-chitosan complex, to evaluate the release and stability of the obtained particles. Curcumin was incorporated into the polymeric matrices by adsorption and direct addition, using ionic gelation and complex coacervation methods for particle formation. In the adsorption encapsulation, the effect of the diameter and the mass of particles used was studied, verifying that the adsorption of curcumin increased with the decrease of the diameter and with the increase of the alginate and alginate-chitosan particle mass, reaching the maximum adsorption of curcumin 0.025 and 0.027 mg/g respectively. The adsorption process best fitted the pseudo-second order kinetic model. The effect of concentration on curcumin adsorption (0.625 to 10 mg/L) was investigated, the maximum adsorption occurred after 12 h from the beginning of contact with the curcumin solution. For alginate particles, the concentration of 0.62 mg/L had the highest adsorption efficiency (46.70 %) and for alginate-chitosan particles, the concentration of 2.5 mg/L (91.53 %) was more efficient. In the second stage of the work, encapsulation was evaluated by direct addition of curcumin (10 and 100 mg/mL) in the alginate, chitosan and alginate-chitosan polymer matrices, achieving encapsulation efficiency between 83 and 87%. The curcumin release study was conducted in sodium phosphate solution at pH 8.0 and in potassium chloride and hydrochloric acid solution at pH 2.0 to simulate the gastrointestinal environment. The release mechanism observed was the super Case II transport. The results indicated that alginate and alginate-chitosan particles presented higher release at pH 8.0, while chitosan particles at pH 2.0 released higher amounts of the compound. The stability of the particles obtained with different initial curcumin concentrations conditioned at 4 and 25 °C (pH 5.7) for 120 days was evaluated. Alginate and alginate-chitosan particles were generally stable over time, regardless of the biopolymer or curcumin concentration used. Already the chitosan particles disintegrated in the middle after the 45th and 60th day to 25 and 4 °C, respectively.

Keywords: Curcumin 1. Encapsulation 2. Release 3.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - a) <i>Curcuma longa</i> L.; b) Rizomas frescos; c) Rizomas secos e moídos.....	29
Figura 2 - Estrutura dos curcuminóides.....	31
Figura 3 - Estrutura química do a) ácido β -D-manurônico; b) ácido α -L-gulurônico e c) alginato.	36
Figura 4 - Representação esquemática da estrutura "egg box" em géis de alginato-cálcio.....	37
Figura 5 - Estrutura química da quitosana (n: unidades monoméricas).	37
Figura 6 - Classificação das partículas.	41
Figura 7 - Esquema ilustrativo da preparação das partículas de alginato.....	46
Figura 8 - Esquema ilustrativo da preparação das partículas de quitosana em NaOH.....	46
Figura 9 - Esquema ilustrativo da preparação das partículas de alginato-quitosana.	47
Figura 10 - Esquema ilustrativo da preparação das partículas de alginato-curcumina.	51
Figura 11 - Esquema ilustrativo da preparação das partículas de quitosana-curcumina.	51
Figura 12 - Esquema ilustrativo da preparação das partículas de alginato-quitosana-curcumina.	52
Figura 13 - Curva padrão de calibração da curcumina em etanol.	57
Figura 14 - Captura digital das partículas de alginato, quitosana e alginato-quitosana.	58
Figura 15 - Efeito do diâmetro das partículas e da massa de partículas de alginato (a) e alginato-quitosana (b) na adsorção da curcumina a $25 \pm 0,1$ °C, $C_0 = 10$ mg/L, tempo de contato de 24 h. ▲ 450 mg □ 900mg.	59
Figura 16 - Influência da concentração inicial na eficiência da adsorção em partículas de alginato (a) e alginato-quitosana (b), para as diferentes concentrações. ▲ 0,62 mg/L; □ 1,25 mg/L; ▲ 2,50 mg/L; ■ 5 mg/L; ● 10 mg/L.	63
Figura 17 - Captura digital das partículas de alginato-curcumina, quitosana-curcumina e alginato-quitosana-curcumina.	65
Figura 18 - Efeito do pH e concentração na liberação de curcumina das partículas de alginato-curcumina (a), quitosana-curcumina (b) e alginato-quitosana-curcumina (c). ▲ pH 2.0 – 10 mg/mL; □ pH 2.0 – 100 mg/mL; ▲ pH 8.0 – 10 mg/mL; ■ pH 8.0 – 100 mg/mL.....	68
Figura 19 - Imagem de MEV das partículas de alginato (a), alginato-curcumina (b), quitosana (c), quitosana-curcumina (d), alginato-quitosana (e) e alginato-quitosana-curcumina (f).	73

Figura 20 - FTIR das partículas de alginato (a), alginato-curcumina (b), quitosana (c), quitosana-curcumina (d), alginato-quitosana (e), alginato-quitosana-curcumina (f) e curcumina (g)..... 74

Figura 21 - Efeito da temperatura e concentração de curcumina na estabilidade das partículas de alginato-curcumina (a), quitosana-curcumina (b) e alginato-quitosa-curcumina (c). ▲ 25 °C – 10 mg/mL; □ 25 °C – 100 mg/mL; ▲ 4 °C – 10 mg/mL; ■ 4 °C – 100 mg/mL..... 76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Expoente de liberação n e mecanismo de liberação. Erro! Indicador não definido.	
Tabela 2 - Modelos cinéticos.....	48
Tabela 3 - Diâmetros obtidos das partículas sem curcumina.	58
Tabela 4 - Parâmetros cinéticos obtidos para adsorção em partículas de alginato.....	61
Tabela 5 - Parâmetros cinéticos obtidos para adsorção em partículas de alginato-quitosana. .	62
Tabela 6 - Diâmetros obtidos das partículas contendo curcumina.	65
Tabela 7 - Eficiência da encapsulação da curcumina nos diferentes polímeros e concentrações.	66
Tabela 8 - Resultados da linearização e dados cinéticos da liberação da curcumina em diferentes pH e concentração de 10 e 100 mg/mL a 37 °C.....	70
Tabela 9 - Efeito da concentração no número de partículas para liberação de 180 mg de curcumina.	71

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%EA – Eficiência da Adsorção

%EE – Eficiência da Encapsulação

°C – Graus Celsius

≠ – Diferente

A – Alginato

A-C –Alginato-Curcumina

A-Q – Complexo Alginato-Quitosana

A-Q-C – Complexo Alginato-Quitosana-Curcumina

C – Constante relacionada à resistência à difusão

C₀ – Concentração inicial

CaCl₂ – Cloreto de Cálcio

calc. – Calculado

C_c – Concentração de curcumina nas partículas

C_{ci} – Concentração inicial de curcumina

C_{eq} – Concentração em equilíbrio

C_f – Concentração final

C_i – Concentração inicial

exp. – Experimental

FTIR – Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (do inglês, Fourier Transform Infrared)

g – Grama

h – Hora

k – Constante de liberação

k₁ – Constante de velocidade de pseudo-primeira ordem

k₂ – Constante de velocidade de pseudo-segunda ordem

k_p – Coeficiente de difusão no sólido

L – Litro

Ltda. – Limitada

m – Massa

M – Molar

MEV – Microscopia Eletrônica de Varredura

mg – Miligrama
min – Minutos
mL – Mililitro
mm – Milímetro
 M_t/M_∞ – Fração do soluto liberado no tempo t
n – Expoente de liberação
NaOH – Hidróxido de Sódio
nm – Nanômetro
OMS – Organização Mundial de Saúde
P.A. – Para Análise
pH – potencial Hidrogeniônico
q – Quantidade de curcumina adsorvida no polímero
Q – Quitosana
Q-C – Quitosana-Curcumina
 q_e – Quantidade adsorvida na fase sólida no equilíbrio
 q_t – Quantidade de curcumina adsorvida no tempo t
 R^2 – Coeficiente de correlação
rpm – Rotações por minutos
t – Tempo
UFSC – Universidade Federal de Santa Catarina
UV-vis – Ultravioleta na região do Visível
V – Volume
W – Massa de partículas
 λ – Comprimento de onda

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	25
1.1	OBJETIVOS.....	27
1.1.1	Objetivo Geral	27
1.1.2	Objetivos Específicos	27
2	DESENVOLVIMENTO	29
2.1	CÚRCUMA.....	29
2.1.1	Óleo essencial	30
2.1.2	Curcuminóides	30
2.2	PROPRIEDADES MEDICINAIS.....	32
2.3	BIOPOLÍMEROS – ENCAPSULANTES	34
2.3.1	Alginato	35
2.3.2	Quitosana	37
2.3.3	Complexo Alginato-Quitosana	38
2.4	MÉTODOS DE INCORPORAÇÃO.....	39
2.4.1	Encapsulação por adsorção	39
2.4.2	Encapsulação por adição direta	40
2.4.2.1	Encapsulação por gelificação	41
2.4.2.2	Encapsulação por coacervação complexa	42
2.5	LIBERAÇÃO CONTROLADA.....	42
3	MATERIAIS E MÉTODOS	45
3.1	MATERIAIS	45
3.2	MÉTODOS.....	45
3.2.1	Curva de calibração da curcumina	45
3.2.2	Síntese das partículas de alginato (A)	45
3.2.3	Síntese de partículas de quitosana (Q)	46
3.2.4	Síntese das partículas de alginato-quitosana (A-Q)	47

3.2.5	Efeito do diâmetro e da massa de partículas na adsorção da curcumina	47
3.2.6	Adsorção da curcumina nas partículas de alginato e alginato-quitosana.....	48
3.2.7	Preparação das partículas de alginato-curcumina (A-C).....	50
3.2.8	Preparação das partículas de quitosana-curcumina (Q-C).....	51
3.2.9	Preparação das partículas de alginato-quitosana-curcumina (A-Q-C).....	52
3.2.10	Eficiência da encapsulação	52
3.2.11	Cinética da liberação da curcumina	53
3.2.12	Caracterização das partículas	54
3.2.13	Estabilidade no armazenamento	55
4	RESULTADOS	57
4.1	CURVA DE CALIBRAÇÃO DA CURCUMINA	57
4.2	SÍNTESE DAS PARTÍCULAS DE ALGINATO, QUITOSANA E ALGINATO-QUITOSANA.....	57
4.3	ADSORÇÃO DA CURCUMINA NAS PARTÍCULAS DE ALGINATO E ALGINATO-QUITOSANA.....	60
4.4	SÍNTESE E EFICIÊNCIA DA ENCAPSULAÇÃO DAS PARTÍCULAS POLIMÉRICAS CONTENDO CURCUMINA	64
4.5	CINÉTICA DE LIBERAÇÃO	67
4.6	CARACTERIZAÇÃO DAS PARTÍCULAS	72
4.7	ESTABILIDADE NO ARMAZENAMENTO	75
5	CONCLUSÃO	79
	REFERÊNCIAS	81

1 INTRODUÇÃO

A Cúrcuma (*Curcuma longa L.*), mais conhecida como açafrão-da-terra, pertence à família Zingiberaceae. A parte do vegetal com maior utilização é o seu rizoma, podendo ser consumido fresco ou seco, sendo comercializado desidratado e moído, gerando um pó de coloração amarela dourada. As oportunidades de mercado estão em desenvolver um produto de maior valor agregado, como a curcumina, a oleoresina e o amido de cúrcuma (COOPERAÇAFRÃO, 2012).

Entre os constituintes químicos da cúrcuma estão presentes os curcuminóides, que são compostos de três moléculas fortemente relacionadas, a curcumina, demetoxicurcumina e bis-demetoxicurcumina. A curcumina é a principal substância ativa (60 a 77%), é insolúvel em água, éter de petróleo e benzeno, mas solúvel em etanol, metanol, ácido acético glacial, éter etílico e acetona (CHEMPAKAM; PARTHASARATHY, 2008).

Os extratos de açafrão e seus curcuminóides apresentam diversas propriedades farmacológicas e medicinais, entre elas se destaca sua ação no sistema imune, sedativa (YU; KONG; CHEN, 2002), anticonvulsivante (ALONSO, 2016), antiartrítica, redutora do nível de colesterol (ALMEIDA, 2006), antioxidante e neuroprotetora (KIM; KIM; YANG, 2014), além de suas propriedades anticancerígena (TOMEH; HADIANAMREI; ZHAO, 2019), anti-inflamatória, bactericida (PENG *et al.*, 2017), antimutagênica, quimiopreventiva, bioprotetora, antitrombótica, hepatoprotetora e antimicrobiana (CHEMPAKAM; PARTHASARATHY, 2008). A Organização Mundial da Saúde (OMS) determinou a ingestão diária aceitável de curcuminóides na faixa de 0 a 3 mg/kg e os produtos de curcuminóides e açafrão foram caracterizados como seguros pela Food and Drug Administration (FDA) nos EUA (AMALRAJ *et al.*, 2017).

A baixa solubilidade da curcumina em água reduz a sua biodisponibilidade e metabolização, promovendo uma rápida eliminação do corpo, sendo esses grandes obstáculos na sua aplicação. Como alternativa para melhorar a biodisponibilidade e absorção desses compostos, a encapsulação da curcumina vem surgindo como uma alternativa devido a sua eficácia terapêutica (LERTSUTTHIWONG *et al.*, 2008; LIU *et al.*, 2019; RAPALLI *et al.*, 2020). O encapsulante ideal deve ter capacidade de segurar o composto ativo dentro da sua estrutura, emulsificar ou dispersá-lo estavelmente, proteger contra condições adversas

(oxigênio, luz, ingredientes reativos e pH), ser solúvel em solventes normalmente utilizados nas indústrias, possuir as propriedades necessárias para a liberação do material ativo, ser de fácil manipulação e possuir baixa higroscopicidade (SANTOS; FERREIRA; GROSSO, 2000).

Os polímeros apresentam um grande potencial como agentes encapsulantes para liberação de compostos ativos de forma controlada. Os biopolímeros, obtidos de fontes naturais, são ainda mais convenientes, pois apresentam boa solubilidade em água, biodegradabilidade, biocompatibilidade, capacidade de formar gel, boa disponibilidade e baixo custo (REIS *et al.*, 2006).

O alginato é um polissacarídeo linear, aniônico, natural, extraído de algas marrons, que vem sendo amplamente estudado e aplicado na área médica por ser capaz de formar gel, ser biocompatível, apresentar baixa toxicidade e baixo custo. A quitosana é um biopolímero linear, policatiônico, obtido pela desacetilação da quitina e possui propriedades intrínsecas muito importantes, dentre as quais se destacam biocompatibilidade, biodegradabilidade, atividade antifúngica e antibacteriana, capacidade de interagir com polímeros negativamente carregados, como o alginato. O complexo alginato-quitosana é formado a partir da forte interação eletrostática dos grupos amino da quitosana com os grupos carboxílicos do alginato.

A liberação controlada pode ser definida como um método onde uma ou mais substâncias ativas podem ser disponibilizadas em tempo e velocidade específicas em determinado meio (VALÉRIO *et al.*, 2019). O principal objetivo desse tipo de administração é proporcionar um veículo mais eficaz, obtendo perfis de liberação adequados durante um longo período, evitando concentrações flutuantes do composto no organismo e reduzindo a necessidade de doses frequentes (VALÉRIO *et al.*, 2015). Por meio de matrizes poliméricas, a liberação de ativos tem sido comprovada como uma interação complexa entre intumescimento, difusão, erosão e relaxação (BAZZO *et al.*, 2008). Essa técnica tem como principais vantagens a liberação à uma vazão mássica controlada durante períodos prolongados de tempo, a perda de ingredientes pode ser evitada ou reduzida durante o processo e armazenamento (POTHAKAMURY; BARBOSA-CANOVÁS, 1995).

Mediante o exposto, o presente trabalho visa a encapsulação da curcumina, através de diferentes métodos de encapsulação, utilizando os biopolímeros alginato de sódio, quitosana e o complexo dos dois, bem como avaliação da liberação e estabilidade ao armazenamento das partículas obtidas, com o intuito de obter produtos com potenciais usos na indústria farmacêutica e alimentícia.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Estudar a encapsulação da curcumina utilizando alginato de sódio, quitosana e a combinação de ambos como matrizes encapsulantes.

1.1.2 Objetivos Específicos

- 1) Encapsular a curcumina em partículas de alginato, quitosana e alginato-quitosana por meio da adsorção e por métodos diretos;
- 2) Otimizar as condições de processo de adsorção;
- 3) Avaliar a matriz encapsulante quanto à eficiência de encapsulação e suas propriedades (diâmetro, morfologia e estabilidade no armazenamento);
- 4) Determinar a cinética de liberação da curcumina em partículas de alginato, quitosana e alginato-quitosana;
- 5) Avaliar os materiais encapsulantes na liberação controlada da curcumina;
- 6) Avaliar a estabilidade ao armazenamento das partículas carregadas com curcumina.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 CÚRCUMA

A Cúrcuma (*Curcuma longa* L.; Figura 1a), mais conhecida como açafrão-da-terra, pertence à família Zingiberaceae, assim como o gengibre, é um arbusto perene endêmico da Índia. No Brasil é mais cultivado nos estados de Goiás, no município de Mara Rosa que é o principal responsável pela produção nacional, Mato Grosso e São Paulo (DAHALL *et al.*, 1999; WEISS, 2002).

A parte do vegetal com maior utilização é o rizoma (Figura 1b), podendo ser consumido fresco ou seco, sendo comercializado desidratado e moído, gerando um pó de coloração amarela dourada (Figura 1c). Apresenta vantagem de não precisar de cultivos especiais, desenvolvendo-se bem em diversas condições tropicais, em altitudes variadas e temperaturas de 20 a 30 °C. Seu ciclo vegetativo varia de sete a nove meses e sua propagação se dá pela divisão das raízes (GOVINDARAJAN, 1980). As oportunidades de mercado estão em desenvolver um produto de maior valor agregado, como a curcumina, a oleoresina e o amido de cúrcuma (COOPERAÇAFRÃO, 2012).

Figura 1 - a) *Curcuma longa* L.; b) Rizomas frescos; c) Rizomas secos e moídos.



Fonte: Cooperaçafrão, 2019.

A qualidade da cúrcuma é geralmente avaliada pela forma, tamanho e cor. A qualidade química é avaliada pelo conteúdo de óleo essencial, oleoresina e curcuminóides. O aroma característico da cúrcuma é transmitido por constituintes voláteis. Existem muitas pesquisas recentes sobre o potencial terapêutico e farmacológico da cúrcuma e seus curcuminóides, bem como um grande número de artigos publicados relacionados com sua

aplicação (RAVINDRAN; NIRMAL BABU; SIVARAMAN, 2007; CHEMPAKAM; PARTHASARATHY, 2008; SHIVA; ZACHARIAH; LEELA, 2015; NELSON *et al.* 2017).

2.1.1 Óleo essencial

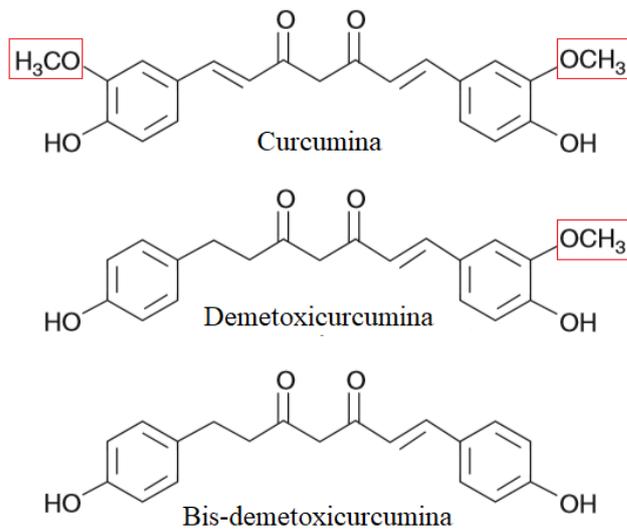
Entre os constituintes químicos da cúrcuma tem-se o óleo essencial, que é rico em sesquiterpenos oxigenados, responsáveis pelo aroma picante da planta. Os principais componentes são os sesquiterpenos ar-turmerone, α -turmerone e β -turmerone, seguido por α -santaleno e ar-curcumeno, ar-turmerol (SINGH; SINGH; MAURYA; 2002), curlone, zingiberene e curcumene (DOHARE *et al.*, 2008).

2.1.2 Curcuminóides

Estão presentes também os curcuminóides, que são polifenóis compostos de três moléculas fortemente relacionadas, a curcumina, demetoxicurcumina e bis-demetoxicurcumina (Figura 2), que se diferenciam entre si pela quantidade de grupos metoxila (OCH₃). Eles são encontrados em concentrações de 77%, 17% e 3%, respectivamente. A curcumina é responsável pela coloração amarelada típica e é a mais amplamente estudada (CHIN, 2016).

A curcumina, C₂₁H₂₀O₆, [1,7-bis-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona], principal substância ativa (60 a 77%), é insolúvel em água, éter de petróleo e benzeno, mas solúvel em etanol, metanol, ácido acético glacial, éter etílico e acetona (CHEMPAKAM; PARTHASARATHY, 2008). O uso do etanol para a separação ou solubilização dessa fração apresenta como vantagem sua boa solubilidade, ter seu uso permitido em alimentos e não gerar resíduos (PÉRET-ALMEIDA *et al.*, 2005).

Figura 2 - Estrutura dos curcuminóides.



Fonte: Adaptado de Ravindran; Nirmal Babu e Sivaraman, 2007.

Apresentam ponto de fusão de 184, 173 e 224 °C e espectro de absorção em 429, 424 e 419 nm, respectivamente, sendo sua quantidade total de cor expressa na região de 425 nm (KRISHNAMURTHY *et al.*, 1976).

Cabe ressaltar ainda que os curcuminóides possuem estabilidade em diferentes pH, principalmente em pH ácido do estômago (ALONSO, 2016). Estudos apontam que os curcuminóides se tornam instáveis quando em pH > 7, sendo que na faixa entre $4 \leq \text{pH} \leq 7$ se tem maior estabilidade da molécula quando comparada com pH > 7, sendo que nesse caso a velocidade de degradação é expressivamente maior (CECILIO FILHO *et al.*, 2000).

Em relação ao tratamento térmico, Martins (1993) estudou a estabilidade da curcumina frente ao aquecimento. Observou que não houve perdas substanciais quando submetida a 50, 75 e 100 °C, já a 125 °C o efeito térmico mostrou-se destrutivo, com perdas dos teores iniciais de curcumina de 15,25% para oleoresina de cúrcuma e de 16,45% para cristais de curcumina e constatou a grande faixa de estabilidade, principalmente até 100 °C, faixa onde se tem a maioria das temperaturas de processamento de alimentos.

Outros estudos mostraram também que a curcumina quando submetida a temperaturas de até 100 °C não apresentam perda significativa do composto, por outro lado quando a temperatura é elevada para 125 °C há degradação de 20 % em relação aos teores iniciais (ALONSO, 1998; ALMEIDA, 2006). Outras substâncias ativas presentes que

merecem destaque são o carbinol, amido, polissacarídeos (A, B, C e D), sais de potássio e açúcares, dentre outros constituintes (BASTOS; ROGERO; ARÊAS, 2009; GRANDI, 2014).

2.2 PROPRIEDADES MEDICINAIS

Os extratos de açafrão e curcuminóides apresentam diversas propriedades farmacológicas e medicinais, entre elas se destaca sua ação no sistema imune, sedativa (YU; KONG; CHEN, 2002), anticonvulsivante (ALONSO, 2016), antiartrítica, redutora do nível de colesterol (ALMEIDA, 2006), antioxidante e neuroprotetora (KIM; KIM; YANG, 2014), além de suas propriedades anticancerígena (TOMEH; HADIANAMREI; ZHAO, 2019), anti-inflamatória, bactericida (PENG *et al.*, 2017), antimutagênica, quimiopreventiva, bioprotetora, antitrombótica, hepatoprotetora e antimicrobiana (CHEMPAKAM; PARTHASARATHY, 2008).

Estudos mostraram também um efeito positivo da curcumina na doença de Alzheimer (LIM *et al.*, 2001; MISHRA; PALANIVELU, 2008). Os compostos presentes no rizoma atuam no controle e liberação da proteína β -amiloide, que é responsável por induzir o estresse oxidativo e favorecer a deterioração neural observada na doença de Alzheimer (PARK; KIM, 2002). A curcumina tem o potencial de se ligar seletivamente a íons metálicos tóxicos, que podem ser explorados na terapia de quelação para tratar distúrbios de sobrecarga de ferro (MESSNER *et al.*, 2017). Estudos recentes indicam que a curcumina pode melhorar a disfunção cardíaca induzida por trauma mecânico, inibindo as respostas inflamatórias sistêmicas e enfraquecendo as reações de estresse oxidativo (LI *et al.*, 2017).

Estudos mostram que a curcumina apresenta potente ação anti-inflamatória que é decorrente de mecanismos distintos sobre a cascata do ácido araquidônico (cascata da inflamação) (CHAINANI-WU, 2003; BASTOS; ROGERO; ARÊAS, 2009; ALONSO, 2016). A curcumina bloqueia diferentes moléculas envolvidas na inflamação, são elas: fosfolipase A, LOX – lipoxigenases, COX-2 – cicloxigenases, leucotrienos, tromboxanos, prostaglandinas, TNF- α , MCP-1 (CHAINANI-WU, 2003), óxido nítrico, colagenase, elastase, hialuronidase (CHAINANI-WU, 2003; ROSA, 2009).

Existem outras pesquisas sobre o mecanismo da ação anti-inflamatória da cúrcuma (GÓNGORA *et al.*, 2002; RAHMAN; BISWAS; KIRKHAM, 2006), onde ela atua “sequestrando” espécies reativas de oxigênio em situações de estresse oxidativo celular, interferindo no processo inflamatório (GÓNGORA *et al.*, 2002). A ação antibacteriana,

antiviral, antifúngica e antitumoral da curcumina (RAHMAN; BISWAS; KIRKHAM, 2006), bem como o fato de inibir a ativação do fator de transcrição AP-1, atuar em etapas que precedem a fosforilação do I κ B- α , bloquear NF- κ B, podem estar relacionadas ao efeito anti-inflamatório (GÓNGORA *et al.*, 2002).

Drobnic; Riera e Appendinoetal (2014) realizaram um estudo randomizado e controlado com placebo que incluiu indivíduos que praticam atividade física regular moderada. Os pacientes ingeriram 200 mg de curcumina em duas doses diárias ou placebo, iniciando 48 horas da atividade física e terminando 24 horas após a atividade. A administração de curcumina foi associada à redução da ocorrência de dor em membros inferiores e a uma tendência de menor aumento dos níveis de enzimas musculares e de proteína C-reativa. Embora sejam necessários mais estudos para confirmar esta suposição, a curcumina mostrou ser uma terapia útil para evitar a dor muscular nos pacientes que realizam exercícios físicos, devido à sua atividade anti-inflamatória.

Segundo Alcalde; Del Pozo (2008) e Manikandana *et al.* (2009) a curcumina vem demonstrando também potente ação antioxidante, atuando na redução da peroxidação lipídica, além de aumentar a atividade de enzimas antioxidantes e a neutralização de radicais livres.

Yu; Kong e Chen (2002) estudaram os efeitos antidepressivos em ratos e viram que em dosagens entre 280 a 560 mg/kg foram mais efetivos que o medicamento de referência (fluoxetina). Os autores concluíram que além de desempenhar papel sobre a depressão clínica pode ainda apresentar ação sobre desordens neurológicas e neurodegenerativas como a doença de Parkinson.

A ação neuroprotetora da *Curcuma longa L.* está relacionada aos compostos da curcumina. Estudos em ratos mostraram que a curcumina apresentou importante efeito neuroprotetor na prevenção de alterações cerebrais (VELUTHAKAL *et al.*, 1999). Os curcuminóides aplicados em ratos idosos inibiram o efeito deletério sobre a disfunção mitocondrial, assim, minimizando e/ou bloqueando os distúrbios neurodegenerativos associados ao envelhecimento (RASTOGI *et al.*, 2013).

A baixa solubilidade da curcumina em água reduz a sua biodisponibilidade e metabolização, promovendo uma rápida eliminação do corpo, sendo esses grandes obstáculos na sua aplicação (ANAND *et al.*, 2007; KUNNUMAKKARA *et al.*, 2017). Assim, a encapsulação da curcumina vem surgindo como uma alternativa devido a sua eficácia

terapêutica superior quando comparado com o composto livre (YALLAPU *et al.*, 2015; BAI *et al.*, 2017; GERA *et al.*, 2017; STANIC, 2017). A apresentação comercial atualmente disponível é o MOTORE (Achê) que contem extrato seco de *Curcuma longa L.* (MALLMANN, 2012).

Os efeitos associados ao uso da curcumina geralmente são observados com a administração por via oral de 50 a 500 mg/kg de peso corporal (máximo de 720 mg/kg), porém essas doses são muito baixas para que sejam detectados níveis importantes do composto no sangue, possivelmente por causa da sua elevada ligação às proteínas plasmáticas ou pela rápida distribuição para células e tecidos (LAO *et al.*, 2006). Em seres humanos, a administração de 150 mg de curcumina foi eficaz na redução dos níveis plasmáticos de diversas citocinas pró-inflamatórias, e o tratamento com 500 mg de curcumina por sete dias associou-se à redução significativa dos peróxidos de lipídeos plasmáticos e do colesterol plasmático total, com aumento do colesterol associado a lipoproteínas de alta densidade (HDL- colesterol) (AGGARWAL; GUPTA; SUNG, 2013).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) determinou a ingestão diária aceitável de curcuminóides na faixa de 0 a 3 mg/kg e os produtos de curcuminóides e açafrão foram caracterizados como seguros pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos EUA (AMALRAJ *et al.*, 2017).

2.3 BIOPOLÍMEROS – ENCAPSULANTES

Os polímeros apresentam um grande potencial como agentes encapsulantes para liberação de compostos ativos de forma controlada. Os biopolímeros, obtidos de fontes naturais, são ainda mais convenientes, pois apresentam boa solubilidade em água, biodegradabilidade, biocompatibilidade, capacidade de formar gel, boa disponibilidade e baixo custo (REIS *et al.*, 2006).

Na formação das partículas, são denominados de material encapsulante e a sua composição é fundamental para a determinação das características do produto final obtido. Esse material é selecionado de acordo com a aplicação pretendida, método utilizado para obter as partículas e propriedades químicas e físicas da substância ativa (SUAVE *et al.*, 2006).

Características inerentes aos polímeros são exploradas, como a capacidade de formar estruturas tridimensionais (géis), biodegradabilidade, bioadesão, entre outras (VILLANOVA; OREFICE; CUNHA, 2010). O encapsulante ideal deve ter capacidade de segurar o composto

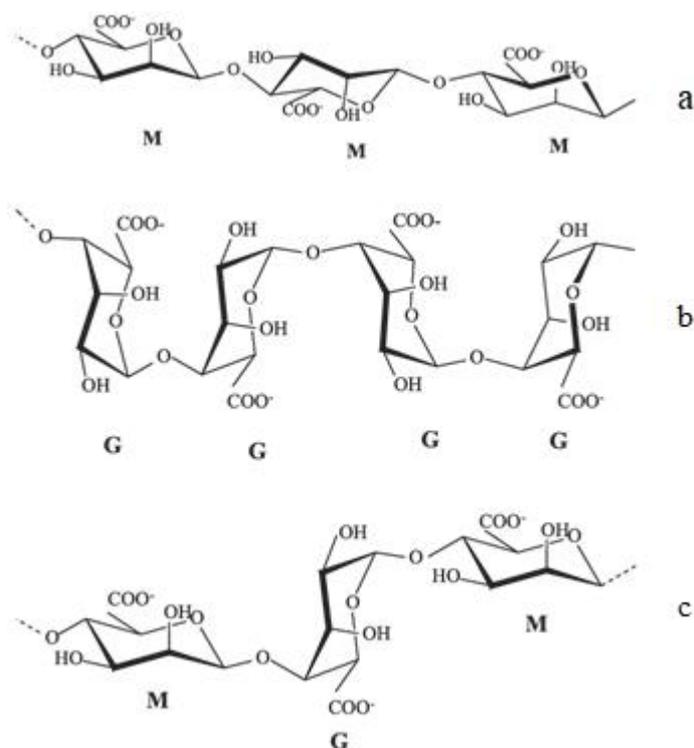
ativo dentro da sua estrutura, emulsificar ou dispersá-lo estavelmente, proteger contra condições adversas (oxigênio, luz, ingredientes reativos e pH), ser solúvel em solventes normalmente utilizados nas indústrias, possuir as propriedades necessárias para a liberação do material ativo, ser de fácil manipulação e possuir baixa higroscopicidade (SANTOS; FERREIRA; GROSSO, 2000).

2.3.1 Alginato

O alginato é um polissacarídeo não ramificado natural extraído de algas marinhas pardas e algumas bactérias (DRAGET; PHILLIPS; STEPHEN, 2006). Esse polímero é constituído por duas unidades monoméricas (dois tipos de ácido poliurônico), o ácido β -D-manurônico (M) e α -L-gulurônico (G) (Figura 3) unidos por ligações (1 \rightarrow 4)-glicosídicas, de composição e sequência variada (DRAGET; PHILLIPS; STEPHEN, 2006; MARTINS *et al.*, 2007).

Os monômeros são epímeros com orientações diferentes na cadeia polimérica e a unidade G é a responsável por permitir a ligação iônica cruzada (LAWRIE *et al.*, 2007). Eles são arranjados em estrutura de blocos, sendo que sua composição e distribuição mudam de acordo com as espécies de algas e bactérias, estações do ano, momento da colheita, parte da alga em que foi retirado e condições de crescimento fonte do alginato (VOS *et al.*, 2006).

Figura 3 - Estrutura química do a) ácido β -D-manurônico; b) ácido α -L-gulurônico e c) alginato.

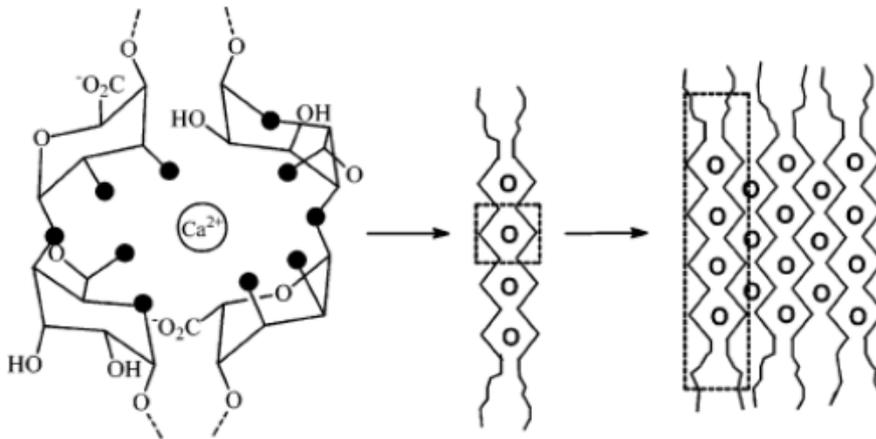


Fonte: Garcia-cruz; Foggetti e Silva, 2008.

O alginato é um polímero hidrofílico, insolúvel em etanol, em soluções hidroalcoólicas contendo mais de 30% (v/v) de etanol e em solventes orgânicos e a sua solubilidade é influenciada pelo pH do meio (LEE; MOONEY, 2012). A gelificação do alginato é convencionalmente descrita em termos do modelo caixa de ovo ou *egg box* (Figura 4), que é uma estrutura tridimensional gerada a partir da substituição dos íons de sódio pelos íons de cálcio no interior macromolécula (FANG *et al.*, 2007).

A formação de partículas esféricas ocorre quando a solução de alginato é gotejada em outra que contenha íons de cálcio, levando a formação das esferas. Os íons de sódio produzidos na dissociação do sistema migram através da membrana para a solução de eletrólitos e os íons de cálcio ocupam seus espaços favorecendo a formação do gel. Há diferentes fontes de cálcio para estabelecer essa interação, como, por exemplo, sais de oxalato, tartarato, fosfato, citrato, carbonato e cloreto de cálcio, sendo que essa última é mais utilizada (REIS *et al.*, 2006).

Figura 4 - Representação esquemática da estrutura *egg box* em géis de alginato-cálcio.



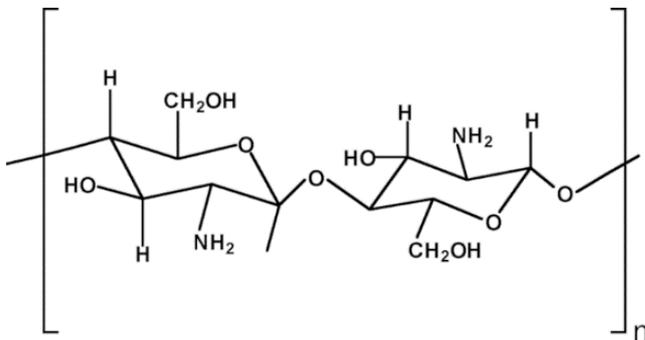
Fonte: Fang *et al.*, 2007.

O alginato, usualmente, é usado em conjunto com outro polímero com o intuito de melhorar as propriedades de ambos. Nesse trabalho, utilizou-se a associação entre o alginato e a quitosana.

2.3.2 Quitosana

A quitosana (Figura 5) é um copolímero formado por unidades de 2-desoxi-N-acetil-D-glucosamina e 2-desoxi-D-glucosamina unidas por ligações glicosídicas β (1-4), gerada a partir da desacetilação da quitina (KITTUR; THARANATHAN, 2003), obtida do exoesqueleto de crustáceos, insetos, e alguns fungos. Quando a fração molar de grupos NH_2 na cadeia é superior a 0,5, o polímero passa a ser considerado quitosana (RINAUDO, 2006).

Figura 5 - Estrutura química da quitosana (n: unidades monoméricas).



Fonte: Santos; Moura e Raffin, 2003.

É uma base fraca solúvel em ácido acético e insolúvel em meio aquoso e na maioria dos solventes orgânicos (AGNIHOTRI; MALLIKARJUNA; AMINABHAVI, 2004). Os grupos amina presentes em toda a extensão da cadeia polimérica atuam como polieletrólitos catiônicos em $\text{pH} < 6,5$, ou seja, existem grupos catiônicos ionizáveis ao longo da cadeia. Portanto, esse biopolímero pode se dissolver facilmente em soluções de ácidos fracos diluídos, sendo o ácido acético o solvente mais utilizado, formando uma solução viscosa. Por outro lado, conforme o pH é ajustado para valores acima de 6,5, os grupamentos amina se tornam desprotonados e o polímero perde suas cargas, tornando-se insolúvel em água e em solventes orgânicos (DASH *et al.*, 2011; SINHA *et al.*, 2004).

2.3.3 Complexo Alginato-Quitosana

O crescente interesse no estudo de partículas de alginato-quitosana como carreadores para liberação controlada de compostos ativos ocorre devido às suas propriedades biocompatíveis, biodegradáveis e mucoadesivas (VANDENBERG *et al.*, 2001; WITTAYA-AREEKUL; KRUEENATE; PRAHSARN, 2006; ZHAO *et al.*, 2007). O complexo alginato-quitosana é formado a partir da forte interação eletrostática dos grupos amino da quitosana com os grupos carboxílicos do alginato.

O alginato de sódio é um polieletrólito aniônico frequentemente utilizado na formação de complexos com quitosana, já que seu processo de gelificação é rápido na presença de íons cálcio (LI *et al.*, 2002). Ao mesmo tempo em que o complexo formado entre esses dois polímeros é biodegradável e biocompatível, ele também é mecanicamente forte em baixos valores de pH ($< 6,5$) onde a quitosana é solúvel (HAMMAN, 2010).

A quitosana tem a capacidade de reagir com o alginato, levando à formação de gel e é utilizada para inibir a presença de cargas superficiais, reforçar a esfera de alginato e aumentar a sua estabilidade (COPPI *et al.*, 2001; RIBEIRO *et al.*, 2005), além de reduzir a taxa de liberação do composto ativo pela sua presença na superfície da partícula, pois bloqueia os poros que o alginato tende a desenvolver em sua estrutura (BHATTARAI; DHANDAPANI; SHRESTHA, 2011).

O complexo polimérico, além de ser biodegradável e biocompatível, é mecanicamente resistente em baixos valores de pH em que a quitosana é solúvel, e pela presença do alginato, que é insolúvel em condições ácidas, a dispersão da quitosana em meio ácido é prevenida (LUCINDA-SILVA; SALGADO; EVAGELISTA, 2010).

A produção dessas partículas varia em relação aos processos e materiais utilizados, existem dois procedimentos diferentes de um estágio e de dois estágios. No primeiro, uma membrana coacervada complexa é formada na interface entre as soluções de alginato e quitosana e as partículas são produzidas através do gotejamento de uma solução de alginato diretamente na solução de quitosana e cloreto de cálcio. Já no procedimento de dois estágios, primeiramente há a formação de esferas de alginato em cloreto de cálcio e, em seguida, as partículas são lavadas para remoção dos íons de Ca^{2+} e transferidas para uma solução de quitosana para que haja o desenvolvimento da membrana (WITTAYA-AREEKUL; KRUEENATE; PRAHSARN, 2006).

O mecanismo de liberação da substância ativa depende do pH do meio. Em meio ácido, a taxa de liberação aumenta devido à maior solubilidade. Já em meio alcalino, o complexo intumescce e o gel formado tende a desintegrar, liberando a substância ativa lentamente. (TØNNESEN; KARLSEN, 2002).

2.4 MÉTODOS DE INCORPORAÇÃO

As moléculas da substância ativa podem ser encapsuladas com a partícula, fisicamente adsorvidas na superfície, ou quimicamente ligadas com a superfície, ou seja, a incorporação pode acontecer de forma que ela fique dissolvida, ligada ou dispersa ou na estrutura do biopolímero utilizado (SAFARI; ZARNEGAR, 2014). Existem diferentes métodos de incorporação dos compostos às partículas, pois eles podem ser adicionados em diversas etapas do processo de produção. Uma dessas maneiras é a incorporação por adsorção (ou impregnação em solução) da partícula e outra, a adição direta do composto durante o preparo da partícula.

2.4.1 Encapsulação por adsorção

A adsorção é um processo que envolve o contato de uma fase particulada com uma fase aquosa, que contém o material ativo. A primeira deve estar suscetível a, seletivamente, armazenar ou remover o composto desejado (ATKINS, 1993). Portanto, a técnica de encapsulação por adsorção consiste em encapsular a substância ativa pelo contato de uma

solução que a contenha com partículas preparadas inicialmente. As condições de dessorção do material impregnado também devem ser favoráveis a permitir a liberação do composto e/ou possibilitar a reutilização do adsorvente (VEIGA, 2012).

Nessa técnica, a partícula pronta é intumescida em solvente que contenha o composto ativo e, posteriormente, o solvente utilizado pode ser removido (VEIGA, 2012). Para substâncias que não são solúveis em água é importante levar em consideração a toxicidade do solvente empregado. Esse método tem como vantagem a possibilidade de incorporação de uma diversa gama de substâncias, no entanto apresenta desvantagens, como a formação de uma dispersão heterogênea pela matriz polimérica e um menor rendimento de incorporação (DAVIES *et al.*, 2008).

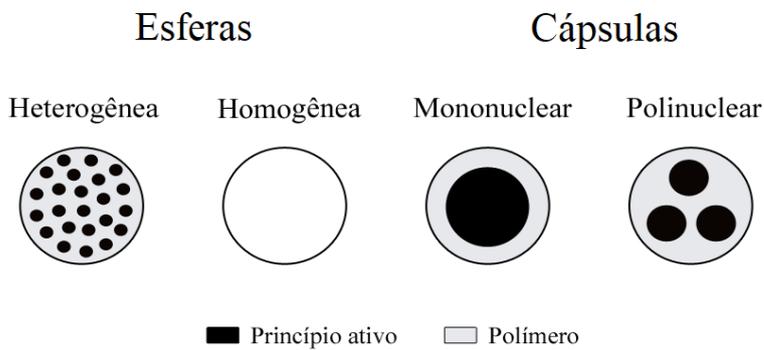
2.4.2 Encapsulação por adição direta

Outro método de incorporação é a adição direta da substância de interesse durante o preparo da partícula. Essa técnica é conhecida como encapsulação e, geralmente, é a mais empregada, pois a substância ativa é facilmente incorporada, facilitando a distribuição homogênea ao longo da matriz polimérica (GIRATA, 2011).

A encapsulação baseia-se em isolar partículas sólidas ou pequenas gotas líquidas ou gasosas do meio externo por meio de uma barreira material, formando pequenas partículas que podem liberar seu conteúdo em taxas controladas de acordo com as condições as quais foram submetidas (DESAI; PARK, 2005; MADENE *et al.*, 2006). A diferença entre encapsulação, microencapsulação e nanoencapsulação está no tamanho da partícula obtida, que podem apresentar tamanhos variados e diferentes formas, dependendo dos materiais e métodos utilizados em sua preparação. O material externo é denominado de matriz ou agente encapsulante, enquanto o interno é a substância ativa (ASSIS *et al.*, 2012).

As partículas podem ser classificadas como esferas ou cápsulas (Figura 6). As esferas são sistemas matriciais ou monolíticos e podem ser divididas em soluções monolíticas, que são homogêneas e o material ativo encontra-se solúvel na matriz, e em dispersões monolíticas, que são heterogêneas e parte do material encapsulado é solúvel e a outra permanece dispersa na matriz. Já as cápsulas são sistemas tipo reservatórios onde a substância ativa fica retida em um núcleo, podendo ser mononuclear ou polinuclear (SILVA *et al.*, 2003; SIEPMANN; SIEPMANN, 2012).

Figura 6 - Classificação das partículas.



Fonte: Autora, 2019.

De forma geral, a encapsulação oferece muitos benefícios às indústrias como, por exemplo, reduz a reatividade do material ativo em relação ao ambiente (luz, oxigênio e umidade), pode transformar líquidos em sólidos para uso em sistemas secos, diminui a taxa de evaporação de compostos voláteis e a transferência de massa da substância ativa para o ambiente, controla a liberação do material ativo até o estímulo apropriado, além de mascarar o sabor e o odor (AZEREDO, 2005; SANTOS; FÁVARO-TRINDADE; GROSSO, 2005; MADENE *et al.*, 2006).

Existem diversos métodos de encapsulação, incluindo métodos físicos como *spray dry*, liofilização e *spray cooling* métodos químicos envolvendo a polimerização interfacial e inclusão molecular, e métodos físico-químicos como a coacervação complexa e gelificação iônica (JONES; MCCLEMENTS, 2010). A escolha do método de encapsulação para uma aplicação depende de uma série de fatores, como propriedades físicas e químicas do núcleo e da parede, tamanho de partículas requerido, mecanismos desejados de liberação, aplicação do produto final, escala de produção e custo (SUAVE *et al.*, 2006; RÉ, 2007).

2.4.2.1 Encapsulação por gelificação

Várias técnicas podem ser utilizadas para encapsulação de compostos, entre as quais se podem destacar a gelificação iônica ou ionotrópica que é uma técnica simples que não necessita de solventes orgânicos tóxicos e se fundamenta na formação de estruturas gelatinosas pela reticulação do polímero, em consequência do inter cruzamento de

polieletrólitos com cargas opostas, ou seja, na presença de contra-íons. Forma uma rede tridimensional que aprisiona a substância ativa. Para a obtenção das partículas, utiliza-se uma dispersão do polímero e outra solução reticulante e com o gotejamento de uma fase na outra ocorre a formação das partículas (PATIL; CHAVANKE; WAGH, 2012).

2.4.2.2 Encapsulação por coacervação complexa

Na mesma linha, a coacervação complexa é um fenômeno coloidal referente a uma separação de fases e envolve três etapas: a primeira etapa é onde ocorre formação de três fases, uma fase líquida, outra da substância a ser encapsulada e do encapsulante. Na segunda etapa, ocorre a deposição do material ativo, formando um núcleo e a na última acontece a solidificação do encapsulante (NORI *et al.*, 2011). Ou seja, ocorre quando uma fase líquida rica em um coloide se separa da solução macromolecular, como resultado de uma redução da solubilidade por meios químicos ou físicos (pH, força iônica, temperatura). A nova fase, rica em coloides, apresenta-se como gotículas líquidas, que acabam por coalescer, formando uma camada contínua que se deposita para formar a parede da partícula. A etapa final é o endurecimento da parede e o isolamento das cápsulas (VERSIC, 1988; KING, 1995).

2.5 LIBERAÇÃO CONTROLADA

A liberação controlada pode ser definida como um método onde uma ou mais substâncias ativas podem ser disponibilizadas em tempo e velocidade específicas em determinado meio. O principal objetivo desse tipo de administração é proporcionar uma dosagem mais eficaz, obtendo-se perfis de liberação adequados durante um longo período, evitando concentrações flutuantes do composto no organismo e reduzindo a necessidade de doses frequentes (BAZZO *et al.*, 2008). Essa técnica tem como principais vantagens a liberação a uma velocidade controlada durante períodos prolongados de tempo, a perda de ingredientes pode ser evitada ou reduzida durante o processo e armazenamento (POTHAKAMURY; BARBOSA-CANOVÁS, 1995).

Com o avanço dessa tecnologia, aditivos sensíveis a fatores como temperatura, pH e luz podem ser convenientemente empregados, não só em formulações de fármacos, mas também em alimentos (ASSIS, 2012). Nos sistemas convencionais de liberação, há uma mudança cíclica na concentração do fármaco e seus níveis sofrem variações discrepantes. Já a

liberação controlada faz referência às formas que liberam o composto ativo em uma velocidade constante, seja ela de forma lenta ou rápida, e as concentrações ficam invariáveis em função do tempo, sem ficar abaixo do nível efetivo mínimo ou atingir o nível tóxico (CHAMPAGNE; FUSTIER, 2007). Além disso, a quantidade do fármaco a ser administrada pode ser menor, havendo um controle maior da sua absorção, aumentando a margem de segurança da aplicação reduzindo a incidência de efeitos adversos locais e sistêmicos (TIMKO; DVIR; KOHANE, 2010).

Os sistemas de liberação de compostos ativos têm sido objeto de grande interesse, devido à importância recentemente reconhecida na região do trato gastrointestinal (LUCINDA-SILVA; SALGADO; EVAGELISTA, 2010). Formas de dosagem multiparticuladas (por exemplo, granulados, grânulos ou esferas) têm várias vantagens sobre formas unitárias, tais como facilidade de dispersão, possibilidade de liberar a substância mais uniformemente por todo o trato gastrointestinal e maior flexibilidade na formulação (ZHANG; ALSARRA; NEAU, 2002).

Por meio de matrizes poliméricas, a liberação de ativos tem sido comprovada como uma interação complexa entre intumescimento, difusão, erosão e relaxação. A liberação controlada pode acontecer por difusão, onde o material ativo é liberado pela difusão através de poros existentes na matriz polimérica do polímero ou por difusão (BAZZO *et al.*, 2008). Essa difusão depende da interação da substância ativa com o biopolímero, do gradiente de concentração, do tamanho, forma e polaridade do composto a ser liberado (MUNDAY; COX, 2000). Outra maneira é pelo intumescimento da parede do encapsulante, que ocorre pela absorção de líquido do meio no qual se encontra, permitindo que o ingrediente encapsulado se difunda rapidamente pela matriz polimérica (CONSTANT; STRINGHETA, 2002). Além de liberação do ingrediente ativo a partir da matriz polimérica por difusão ou intumescimento, ela pode ser governada por outros diferentes mecanismos, como erosão ou rompimento da parede do polímero, por causa da presença de forças externas.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 MATERIAIS

A quitosana de massa molar média e o alginato de sódio foram adquiridos da Sigma-Aldrich Brasil Ltda.. O cloreto de cálcio, o álcool etílico absoluto 99,8% P.A., o ácido acético glacial 99,8% P.A. e a curcumina, da Neon Comercial Ltda. O sulfato de sódio anidro P.A. da Synth, o hidróxido de sódio da Lafan Química fina Ltda.

Para o preparo das soluções tampões, foram utilizados fosfato de sódio monobásico monohidratado P.A. da Neon e fosfato de sódio dibásico dihidratado da Sigma-Aldrich, cloreto de potássio da Lafan e ácido clorídrico da Synth.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Curva de calibração da curcumina

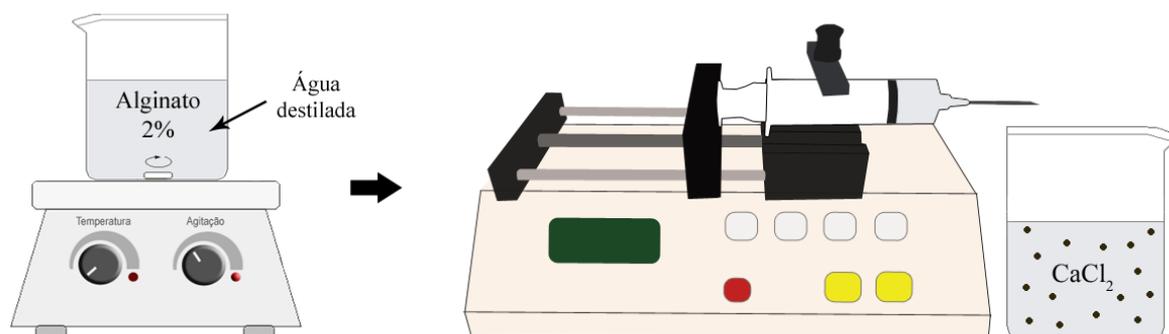
A curva de calibração para a curcumina foi determinada em espectrofotômetro UV-vis (Pró-Análise V-1200), a partir de uma solução de curcumina em etanol (10,00 mg/L) na faixa de concentração entre 0,25 e 5,00 mg/L ($y = 58,345x + 0,024$, $R^2 = 0,995$). As medidas foram realizadas em triplicata à temperatura ambiente em 425 nm.

3.2.2 Síntese das partículas de alginato (A)

As partículas de alginato foram preparadas (Figura 7) a partir da solubilização de 1 g de alginato de sódio em 50 mL de água destilada, mantendo sob agitação magnética até completa homogeneização, resultando em uma solução de alginato 2% (m/v). Essa solução foi gotejada em um béquer contendo cloreto de cálcio 1% (m/v), com uma seringa (60 mL) acoplada em uma bomba de infusão. Nessa etapa foi avaliada a influência do diâmetro interno da agulha (0,70 x 30 mm; 0,80 x 30 mm; 1,20 x 30 mm) no diâmetro das partículas. Por meio do fenômeno de gelificação iônica ocorreu a formação das esferas. Após 30 min imersas em

CaCl₂, as esferas foram lavadas com água destilada até a neutralização do pH e armazenadas à temperatura ambiente (25 °C) em água destilada.

Figura 7 - Esquema ilustrativo da preparação das partículas de alginato.

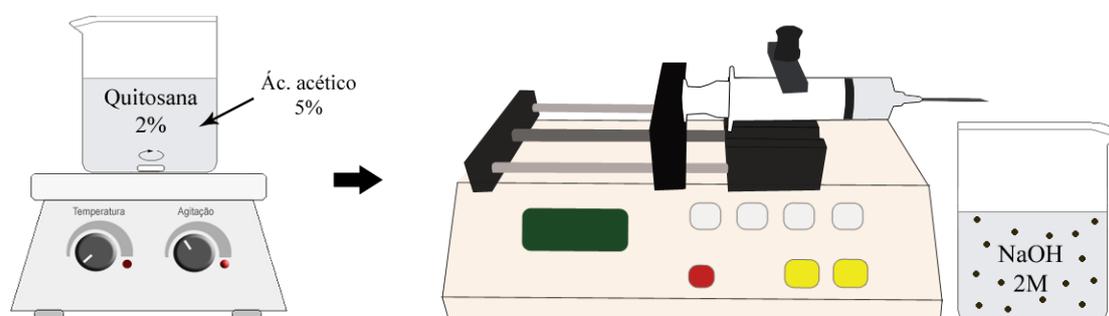


Fonte: Autora, 2019.

3.2.3 Síntese de partículas de quitosana (Q)

As partículas de quitosana foram obtidas (Figura 8) seguindo a mesma metodologia descrita para as partículas de alginato, a partir da dissolução de 1 g de quitosana em 50 mL de ácido acético 5% (v/v), mantidas em agitação magnética por 24 h até completa homogeneização, resultando em uma solução 2% (m/v) gotejadas em solução de NaOH 2M e em solução de sulfato de sódio 5% (v/v). As esferas foram deixadas em contato com as soluções de precipitação por 30 min, lavadas com água destilada até a neutralização do pH e armazenadas a temperatura ambiente (25 °C) em água destilada.

Figura 8 - Esquema ilustrativo da preparação das partículas de quitosana em NaOH.

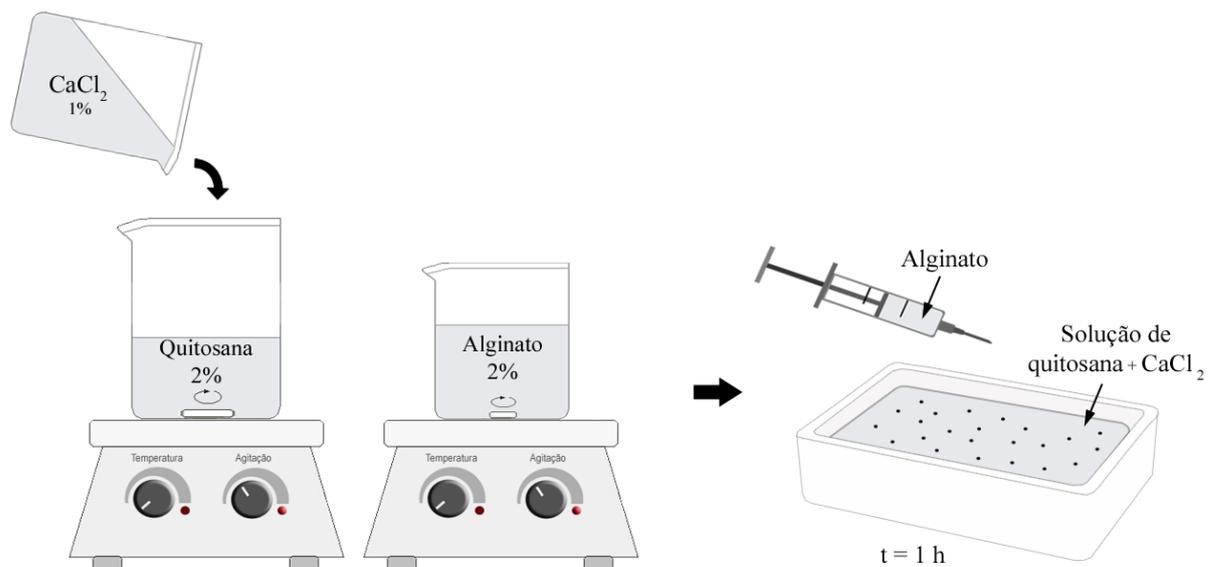


Fonte: Autora, 2019.

3.2.4 Síntese das partículas de alginato-quitosana (A-Q)

As partículas de alginato-quitosana foram preparadas (Figura 9) por coacervação complexa utilizando alginato de sódio como um núcleo de gel. A solução de alginato de sódio (2%, m/v) foi preparada. Solubilizou-se separadamente a quitosana (2%, m/v) em ácido acético (5%, v/v), o cloreto de cálcio em água destilada (1%, m/v) e, sob agitação magnética, foi vertido o segundo no primeiro. Nesse trabalho, foi empregado o método de uma etapa, onde a solução de alginato foi gotejada manualmente com o auxílio de agulhas de diferentes diâmetros (0,70 x 30 mm; 0,80 x 30 mm; 1,20 x 30 mm), acoplada em seringa de 60 mL, em recipiente contendo a solução de quitosana e cloreto de cálcio. As partículas permaneceram em contato com a solução de precipitação por 1 h, foram lavadas com água destilada até a neutralização do pH e armazenadas a temperatura ambiente (25 °C) em água destilada.

Figura 9 - Esquema ilustrativo da preparação das partículas de alginato-quitosana.



Fonte: Autora, 2019.

3.2.5 Efeito do diâmetro e da massa de partículas na adsorção da curcumina

As partículas de alginato, quitosana e alginato-quitosana (450 e 900 mg) de diferentes diâmetros foram colocadas em frascos de vidro em contato com 5 mL de uma

solução de curcumina em etanol (10 mg/L) e mantidas sob agitação constante de 150 rpm a 25 °C por 24 h. O sobrenadante de cada frasco foi separado e a concentração de curcumina foi determinada por espectroscopia de UV-vis ($\lambda = 425$ nm), utilizando a curva de calibração do padrão de curcumina. A quantidade de corante adsorvida foi calculada utilizando a Equação 1:

$$q = \frac{(C_0 - C_{eq})}{W} \cdot V \quad (1)$$

onde, q é a quantidade de curcumina adsorvida no polímero (mg/g), V é o volume da solução (L), W é a massa de partículas de A, Q e A-Q utilizada (g), C_0 é a concentração inicial e C_{eq} é a concentração em equilíbrio de curcumina na solução (mg/L).

3.2.6 Adsorção da curcumina nas partículas de alginato e alginato-quitosana

As partículas de alginato e alginato-quitosana (900 mg) obtidas pela agulha de diâmetro 1,2 mm foram colocadas em frascos com 5 mL de diferentes concentrações da solução de curcumina (0,625; 1,25; 2,5; 5 e 10 mg/L), obtidas a partir de uma solução mãe de curcumina e etanol de 10 mg/mL. Foram realizadas medidas da absorbância em espectrofotômetro UV-Vis ($\lambda = 425$ nm) nos tempos de 30, 60, 120, 180, 360, 720 e 1440 min. A quantidade de curcumina adsorvida na fase sólida foi determinada pela diferença entre as concentrações inicial e final presente no bulk. Com os dados obtidos foram construídas as cinéticas de adsorção.

Nesse estudo, três modelos cinéticos de adsorção foram avaliados, pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem e difusão intrapartícula (Tabela 1), que foram aplicados na sua forma linearizada.

Tabela 1 - Modelos cinéticos.

Modelos	Pseudo-primeira ordem	Pseudo-segunda ordem	Difusão intrapartícula
Equação	$q_t = q_e(1 - e^{-k_1 t})$	$q_t = \frac{k_2 q_e^2 t}{1 + k_2 q_e t}$	$q_t = k_p t^{\frac{1}{2}}$

Fonte: Silva *et al.*, 2018.

O modelo de pseudo-primeira ordem (Equação 2) avalia se a cinética de adsorção da curcumina é prioritariamente controlada por difusão externa, e independe da concentração do adsorbato (LAGERGREN, 1898).

$$q_t = q_e(1 - e^{-k_1 t}) \quad (2)$$

onde q_e (mg/g) é a quantidade adsorvida na fase sólida no equilíbrio; q_t (mg/g) é a quantidade de curcumina adsorvida no tempo t ; t é o tempo (min); k_1 (min^{-1}) é a constante de velocidade de pseudo-primeira ordem. A constante k_1 pode ser calculada a partir da inclinação da reta do gráfico $\log(q_e - q_t) \times t$.

No modelo de pseudo-segunda ordem, representado pela Equação 3, a taxa de adsorção é dependente da quantidade de espécie química adsorvida na superfície do adsorvente (curcumina no biopolímero) e a quantidade adsorvida no estado de equilíbrio (HO; WASE; FORSTER, 1996).

$$q_t = \frac{k_2 q_e^2 t}{1 + k_2 q_e t} \quad (3)$$

onde k_2 (g/mg.min) é a constante de velocidade do modelo de pseudo-segunda ordem. A partir da reta do gráfico de $t/q \times t$, os valores das constantes k_2 e q_e podem ser calculados.

O mecanismo do processo de adsorção pode não ser descrito pelos modelos cinéticos acima e, portanto, o modelo da difusão intrapartícula pode ser empregado. Segundo Weber e Morris (1963), se a difusão intrapartícula é o fator decisivo da velocidade, a adsorção varia com a raiz quadrada do tempo (Equação 4).

$$q_t = k_p t^{1/2} + C \quad (4)$$

onde k_p ($\text{mg.g}^{-1}.\text{min}^{-1/2}$) é o coeficiente de difusão do sólido e C (mg/g) é uma constante relacionada à resistência à difusão. O valor de k_p pode ser obtido da inclinação da reta e o valor de C da intersecção no gráfico $q_t \times t^{1/2}$.

O valor de C fornece informações sobre a espessura do filme de solvente que envolve o adsorvente (partícula esférica de biopolímero). Em geral, quanto maior for o valor de C (coeficiente linear), maior será essa espessura e maior será seu efeito na taxa de adsorção. Nesse caso, diz-se que o mecanismo de adsorção é controlado pela difusão intrafilme. Quando C tem valores próximos ou iguais a zero, o mecanismo de adsorção é controlado pela difusão intrapartícula (ou seja, a porosidade da superfície é determinante na adsorção), então $q_t \times t^{1/2}$ será linear e a reta passará pela origem ou vizinhança (WEBER; MORRIS, 1963).

A Equação 5 foi usada para calcular a eficiência da adsorção (%EA).

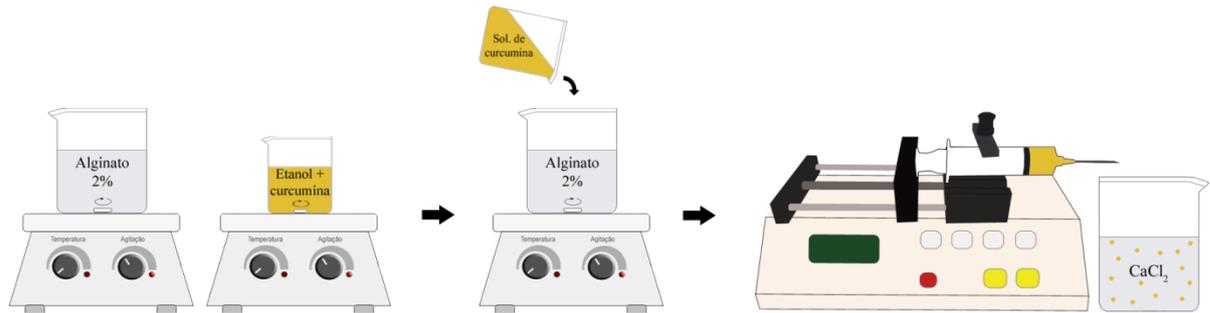
$$\%EA = \frac{C_i - C_f}{C_i} \cdot 100 \quad (5)$$

onde %EA é a eficiência da adsorção (%), C_i é a concentração inicial de curcumina (mg/L) e C_f é a concentração final no tempo t (mg/L).

3.2.7 Preparação das partículas de alginato-curcumina (A-C)

Para a síntese das partículas de alginato-curcumina (Figura 10), a curcumina foi solubilizada em etanol em duas concentrações 10 e 100 mg/mL e o alginato de sódio (2%, m/v) em água destilada sendo vertido o primeiro no segundo (1 mL de curcumina para 5 mL de alginato, representando a razão mássica entre a curcumina/alginato de 100 e 1000 para as duas concentrações trabalhadas, respectivamente) mantido sob agitação magnética constante (150 rpm) até homogeneização completa do sistema. A solução de curcumina com alginato de sódio foi gotejada na vazão de 100 mL.h⁻¹ em uma solução de cloreto de cálcio a 1% (m/v) com o auxílio de uma bomba de infusão e uma agulha de dimensões 1,20 x 30 mm acoplada em seringa de 60 mL. Após 30 min em contato com o cloreto de cálcio, as partículas foram lavadas com água destilada até a neutralização do pH e armazenadas em água destilada à temperatura ambiente (25 °C) e sob refrigeração (4 °C).

Figura 10 - Esquema ilustrativo da preparação das partículas de alginato-curcumina.

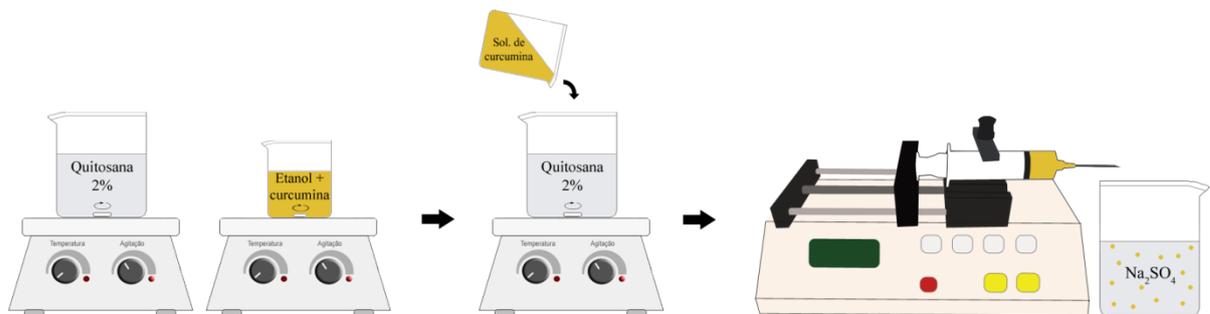


Fonte: Autora, 2019.

3.2.8 Preparação das partículas de quitosana-curcumina (Q-C)

Para a síntese das partículas de quitosana-curcumina (Figura 11), foram preparadas soluções de curcumina em etanol nas concentrações de 10 e 100 mg/mL e de quitosana (2%, m/v) em ácido acético (5%, v/v). Em seguida, a solução de curcumina foi incorporada à de quitosana (1:5). A partir da solução obtida, as esferas foram produzidas utilizando-se o método de gelificação iônica, com a utilização de uma bomba de infusão e de uma seringa de 60 mL acoplada com uma agulha de dimensões 1,20 x 0,30 mm. O gotejamento ocorreu na vazão de 100 mL.h⁻¹ em uma solução coagulante de sulfato de sódio (5%, m/v). As partículas obtidas foram deixadas em contato com a solução de precipitação por 30 min, lavadas com água destilada até a neutralização do pH e armazenadas em água destilada a temperatura ambiente (25 °C) e sob refrigeração (4 °C).

Figura 11 - Esquema ilustrativo da preparação das partículas de quitosana-curcumina.

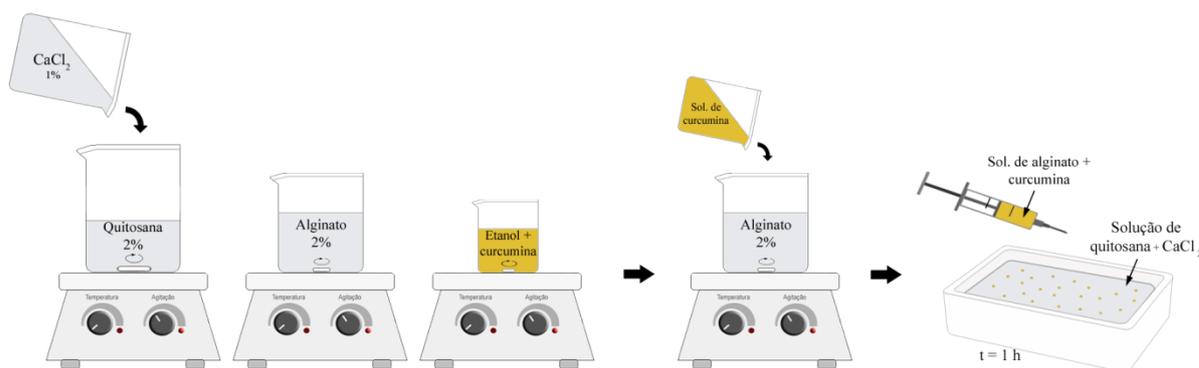


Fonte: Autora, 2019.

3.2.9 Preparação das partículas de alginato-quitosana-curcumina (A-Q-C)

As soluções de alginato de sódio (2%, m/v) em água destilada e de curcumina em etanol (10 e 100 mg/mL) foram preparadas. Em seguida, a solução de curcumina foi incorporada à de alginato (1:5) com agitação magnética até completa dissolução. Solubilizou-se separadamente a quitosana (2%, m/v) em ácido acético (5%, v/v), o cloreto de cálcio em água destilada (1%, m/v) e, sob agitação, misturou-se o segundo com o primeiro. Com o auxílio de uma agulha de dimensões 1,20 x 30 mm acoplada em seringa de 60 mL, gotejou-se a solução de alginato-curcumina, no recipiente contendo a solução de quitosana e cloreto de cálcio. As partículas ficaram em contato com a solução de precipitação por 1 h (Figura 12), foram lavadas com água destilada até a neutralização do pH e armazenadas a temperatura ambiente (25 °C) em água destilada e sob refrigeração (4 °C).

Figura 12 - Esquema ilustrativo da preparação das partículas de alginato-quitosana-curcumina.



Fonte: Autora, 2019.

3.2.10 Eficiência da encapsulação

Nessa análise realizada em triplicata, 100 mg de partículas de alginato, quitosana e alginato-quitosana com curcumina foram pesadas e imersas em 30 mL de álcool etílico, por 60 min e protegidas da luz. Após o contato, uma alíquota de cada solução foi coletada e analisada utilizando-se espectrofotômetro UV-Vis no comprimento de onda de 425 nm e aplicando os valores obtidos na equação da curva padrão de calibração da curcumina para a quantificação da porcentagem de curcumina presente nas amostras. Os experimentos foram realizados em triplicata e a eficiência de encapsulação (%EE) foi calculada usando a Equação 6.

$$\%EE = \frac{C_c}{C_{c_i}} \cdot 100 \quad (6)$$

onde C_c é a concentração de curcumina presente nas partículas e C_{c_i} é a concentração inicial de curcumina na solução (mg).

3.2.11 Cinética da liberação da curcumina

Para o estudo de liberação da curcumina *in vitro* foram utilizadas duas soluções tampões, uma solução de fosfato de sódio (pH 8,0) e outra de cloreto de potássio e ácido clorídrico (pH 2,0) (GOMORI, 1955), que simulam o ambiente gástrico e intestinal. Para cada pH, foram separados 12 tubos de ensaio por encapsulante contendo 1 g de partículas e 5 mL de solução tampão. Os tubos de ensaio foram mantidos sob leve agitação em banho-maria a 37 °C (Banho Dubnoff, Quimis). Em intervalos previamente estipulados foram retiradas alíquotas do sobrenadante e a concentração de curcumina foi determinada em espectrofotômetro em $\lambda = 425$ nm. As soluções tampões foram utilizadas como branco.

A porcentagem de curcumina liberada foi determinada utilizando a curva de calibração. O estudo foi conduzido até a dissolução da amostra e liberação de toda substância encapsulada ou até a concentração do meio não variar mais.

Para análise e caracterização do mecanismo predominante de liberação da curcumina foi utilizado o modelo teórico descrito por Korsmeyer *et al.* (1983) para liberação de fármacos de sistemas poliméricos descrito pela Equação 7:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k \cdot t^n \quad (7)$$

onde M_t/M_∞ representa a fração do soluto liberado no tempo t , k é uma constante que é influenciada pelas características da matriz polimérica e n é o expoente de liberação, cujo valor depende da geometria da partícula e fornece informações relacionadas ao mecanismo de liberação de compostos ativos a partir da matriz polimérica (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**) - Relação entre o expoente difusional n e mecanismo de liberação para os diferentes sistemas de liberação controlada (RITGER e PEPPAS, 1987).

Tabela 2 – Expoente de liberação (n) e mecanismo de liberação.

Expoente de liberação, n			Mecanismo de liberação
Filmes	Cilindros	Esferas	
0,5	0,45	0,43	Difusão Fickiana
$0,5 < n < 1,0$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 < n < 0,85$	Transporte anômalo (não-Fickiano)
1,0	0,89	0,85	Caso II de transporte
$> 1,0$	$> 0,89$	$> 0,85$	Super Caso II de transporte

Fonte: Adaptado de Ritger; Peppas, 1987; Siepmann; Peppas, 2001.

Para os critérios de liberação para sistemas com geometria esférica, um valor de $n \leq 0,43$, indica que o mecanismo de liberação observado é a difusão do soluto através de camadas da matriz, também conhecido como mecanismo de liberação Fickiano ou “Caso I”. Quando o coeficiente se encontra entre $0,43 < n < 0,85$, tem-se um transporte não-Fickiano ou anômalo, onde ocorre a superposição dos dois fenômenos, difusão e intumescimento, simultaneamente. Um valor de $n = 0,85$ sugere que a liberação é controlada apenas pelo intumescimento/relaxação da cadeia polimérica, isto é, independentemente do tempo, mecanismo conhecido como “Caso II” de transporte. Para valores de $n > 0,85$ têm-se um Super Caso II de transporte, onde ocorre a contribuição simultânea de processos como difusão, intumescimento, relaxação e erosão da matriz polimérica (RITGER; PEPPAS, 1987; SIEPMANN; PEPPAS, 2001).

3.2.12 Caracterização das partículas

Para caracterização das partículas, as amostras foram secas em estufa (50°C) por 24 horas. A avaliação morfológica das amostras foi verificada por microscopia eletrônica de varredura (MEV, HITACHI, modelo TM3030) do Laboratório CERMAT, do Departamento de Engenharia de Materiais da UFSC. Nos ensaios, as amostras foram fixadas em suportes metálicos (*stubs*) com auxílio de fita dupla face de carbono. Posteriormente, o material foi submetido ao recobrimento por uma fina camada de ouro. As imagens foram coletadas com ampliação de 500 e 5000 vezes com voltagem de aceleração 15 kV.

A composição das partículas foi verificada por espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR, Agilent Technologies, modelo Cary 660 FTIR), em modo de

refletância total atenuada (ATR). As amostras foram preparadas utilizando pastilhas de KBr e avaliadas na região de 4000 - 400 cm^{-1} .

3.2.13 Estabilidade no armazenamento

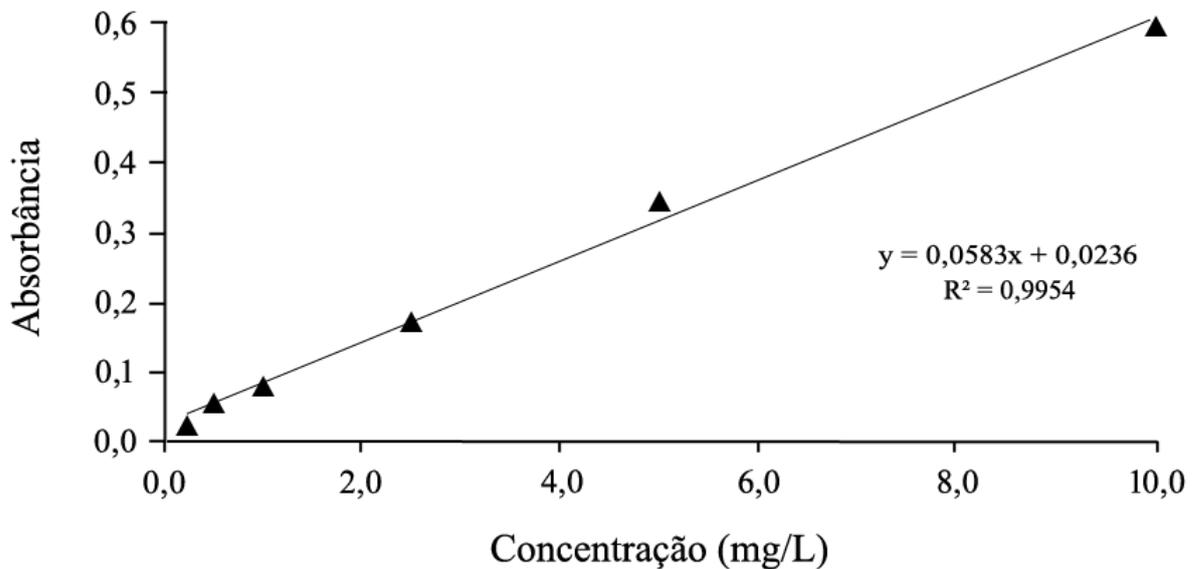
Os estudos de estabilidade no armazenamento das partículas de alginato, quitosana e alginato-quitosana com curcumina foram realizados durante 120 dias. As esferas (1 g) foram armazenadas em frascos de vidro contendo 5 mL de água destilada (pH 5,7) e mantidas em temperatura ambiente (25 °C) e sob refrigeração (4 °C). As amostras dos diferentes encapsulantes foram medidas em intervalos de tempo pré-determinados e a quantidade de curcumina liberada foi determinada utilizando espectrofotômetro UV-Vis ($\lambda = 425 \text{ nm}$) e quantificada através da curva de calibração.

4 RESULTADOS

4.1 CURVA DE CALIBRAÇÃO DA CURCUMINA

A curva padrão de calibração da curcumina foi determinada com o objetivo de auxiliar na determinação do teor de curcumina nas partículas. A curva de calibração, o coeficiente de correlação (R^2) e a equação utilizada para determinar a concentração de curcumina estão representados na Figura 13.

Figura 13 - Curva padrão de calibração da curcumina em etanol.



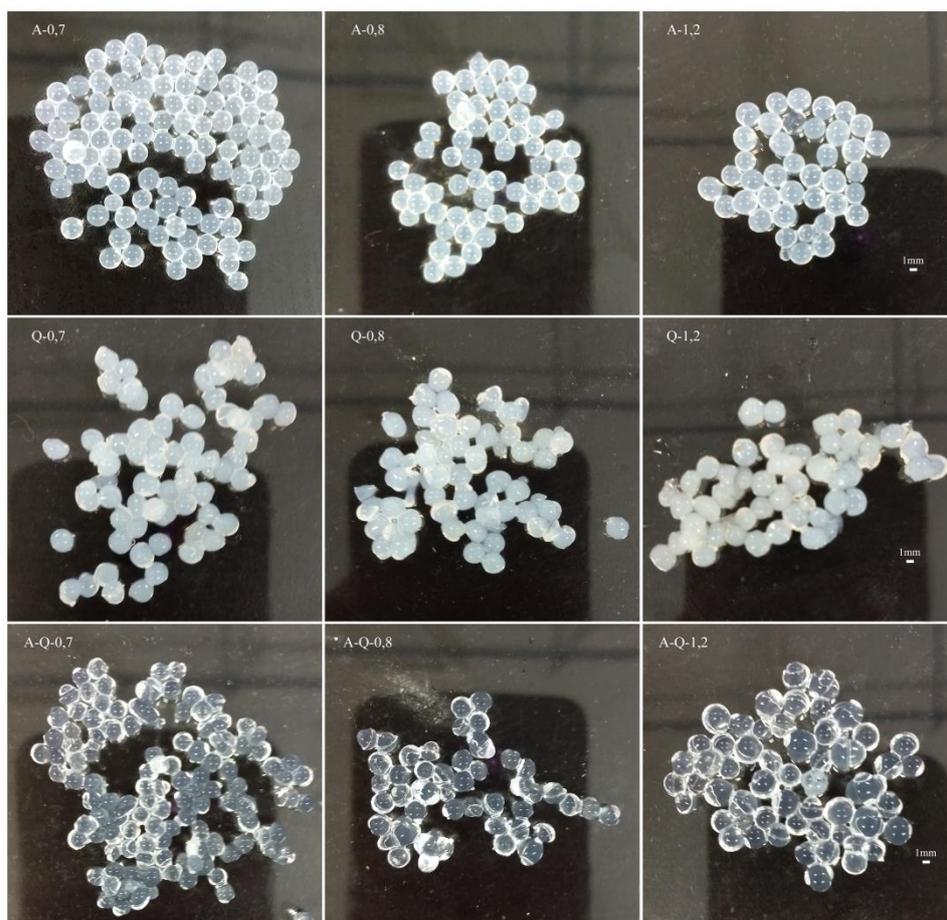
Fonte: Autora, 2019.

De acordo com os resultados apresentados, a curva apresentou bom acordo entre os pontos experimentais e a curva teórica, o que possibilitou a sua utilização para determinar a concentração da curcumina nos experimentos posteriores.

4.2 SÍNTESE DAS PARTÍCULAS DE ALGINATO, QUITOSANA E ALGINATO-QUITOSANA

As partículas de A, Q, A-Q foram preparadas de acordo com os itens 3.2.2, 3.2.3 e 3.2.4, respectivamente. Foram produzidas três amostras utilizando diferentes diâmetros de agulha para cada biopolímero, identificadas como A-0,7, A-0,8 e A-1,2, Q-0,7, Q-0,8 e Q-1,2, A-Q-0,7, A-Q-0,8 e A-Q-1,2 (Figura 14). Os diâmetros das partículas obtidas foram determinados por meio do programa ImageJ e podem ser observados na Tabela 3.

Figura 14 - Captura digital das partículas de alginato, quitosana e alginato-quitosana.



Fonte: Autora, 2019.

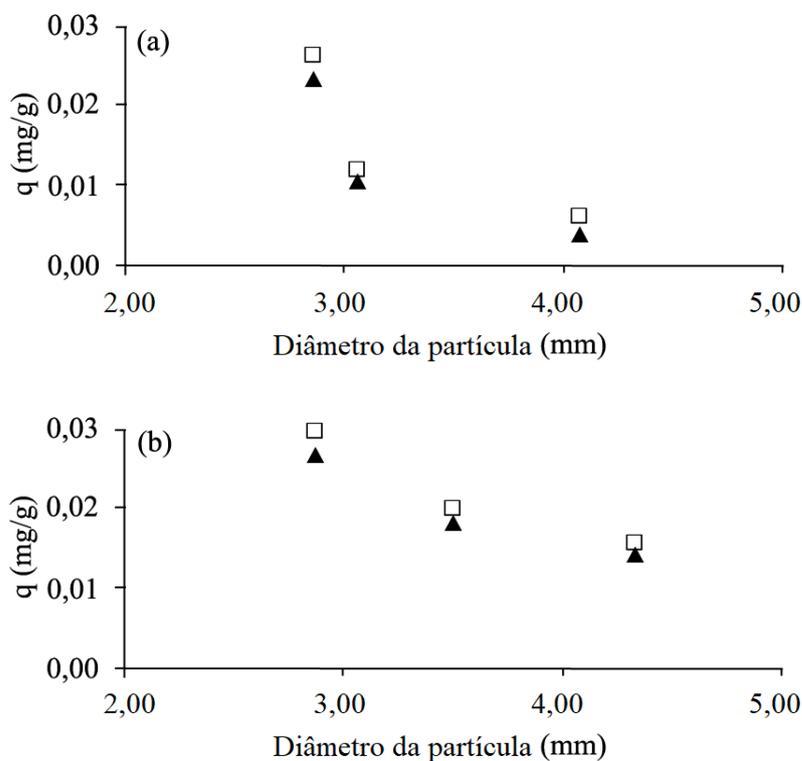
Tabela 3 - Diâmetros obtidos das partículas sem curcumina.

Amostras	Diâmetro da agulha (mm)		
	0,7	0,8	1,2
A	2,92 ± 0,33	3,04 ± 0,29	4,07 ± 0,47
Q	3,38 ± 0,39	3,89 ± 0,43	4,27 ± 0,71
A-Q	2,94 ± 0,36	3,48 ± 0,40	4,34 ± 0,72

Fonte: Autora, 2019.

A fim de determinar o diâmetro e a massa de partículas que conduzissem à maior adsorção de curcumina, foi avaliada a relação da adsorção com esses parâmetros. A Figura 15 (a) e (b) mostra a dependência da quantidade de material adsorvido nas partículas de A e A-Q e é possível observar que a adsorção da curcumina em solução aumentou com a diminuição do diâmetro das partículas em ambos os casos.

Figura 15 - Efeito do diâmetro das partículas e da massa de partículas de alginato (a) e alginato-quitosana (b) na adsorção da curcumina a $25 \pm 0,1$ °C, $C_0 = 10$ mg/L, tempo de contato de 24 h. ▲ 450 mg □ 900mg.



Fonte: Autora, 2019.

A partir dos resultados foi possível observar o aumento da adsorção da curcumina com a diminuição do diâmetro das partículas e com o aumento da massa, atingindo a máxima adsorção de 0,025 e 0,027 mg/g para as partículas de alginato e alginato-quitosana, respectivamente. Apesar de ter havido pouca diferença na adsorção quando a massa de adsorvente foi duplicada, para os próximos passos deste trabalho, essa condição foi selecionada para os estudos de adsorção realizados com esferas de alginato e alginato-quitosana.

Não foi possível avaliar a adsorção das partículas de quitosana, pois, quando gotejadas em NaOH, a solução de curcumina apresentou rápida degradação quando em contato com as partículas, adquirindo coloração avermelhada. Da mesma forma as partículas obtidas em sulfato de sódio 5%, apresentaram rápida desintegração quando na solução de curcumina, tornando a solução turva impossibilitando a leitura em espectrofotômetro.

Horst (2009) também não conseguiu realizar estudos de adsorção de antocianina em microesferas de quitosana devido à degradação do corante em pH elevado e à solubilidade das microesferas de quitosana em meios ácidos, como ocorreu com adsorção da curcumina nas partículas de quitosana.

4.3 ADSORÇÃO DA CURCUMINA NAS PARTÍCULAS DE ALGINATO E ALGINATO-QUITOSANA

O estudo cinético de adsorção da curcumina em A e A-Q utilizou as cinéticas de adsorção que são, usualmente, descritas pelos modelos de pseudo-primeira ordem (LAGERGREN, 1898), de pseudo-segunda ordem (HO; WASE; FORSTER, 1996) e de difusão intrapartícula (WEBER; MORRIS, 1963) para a maioria dos sistemas adsorvente-adsorbato.

Os parâmetros cinéticos do processo de adsorção foram obtidos pelas regressões lineares dos modelos cinéticos e os valores determinados são mostrados na Tabela 4 e na Tabela 5 para comparação.

Tabela 4 - Parâmetros cinéticos obtidos para adsorção em partículas de alginato.

Alginato					
Pseudo-primeira ordem					
	0,62 mg/L	1,25 mg/L	2,50 mg/L	5,00 mg/L	10,00 mg/L
<i>q_e exp. (mg/g)</i>	0,003	0,005	0,006	0,013	0,025
<i>q_e calc. (mg/g)</i>	0,005	0,008	0,009	0,020	0,041
<i>k₁ . 10⁻⁵ (min⁻¹)</i>	39,079	4,342	8,684	8,684	4,342
R²	0,846	0,756	0,475	0,349	0,220
Pseudo-segunda ordem					
<i>q_e exp. (mg/g)</i>	0,003	0,005	0,006	0,013	0,025
<i>q_e calc. (mg/g)</i>	0,004	0,005	0,007	0,017	0,027
k₂ (g.mg⁻¹.min⁻¹)	15,317	5,344	2,013	0,386	0,738
R²	0,919	0,984	0,953	0,825	0,980
Difusão intrapartícula					
k_p . 10⁻⁵ (mg.g⁻¹.min^{-1/2})	20,000	8,000	10,000	6,000	9,000
C (mg/g)	3,001	1,803	1,983	2,012	2,429
R²	0,851	0,830	0,830	0,642	0,757

Fonte: Autora, 2019.

Tabela 5 - Parâmetros cinéticos obtidos para adsorção em partículas de alginato-quitosana.

Alginato-Quitosana					
Pseudo-primeira ordem					
	0,62 mg/L	1,25 mg/L	2,50 mg/L	5,00 mg/L	10,00 mg/L
q_e exp. (mg/g)	0,002	0,003	0,009	0,018	0,029
q_e calc. (mg/g)	0,004	0,005	0,017	0,032	0,052
$k_1 \cdot 10^{-5}$ (min⁻¹)	3,908	4,342	3,039	4,342	2,171
R²	0,368	0,261	0,239	0,333	0,344
Pseudo-segunda ordem					
q_e exp. (mg/g)	0,002	0,003	0,009	0,018	0,029
q_e calc. (mg/g)	0,002	0,003	0,009	0,019	0,029
k_2 (g.mg⁻¹.min⁻¹)	25,643	16,313	14,017	4,203	2,347
R²	0,997	0,994	0,999	0,999	1,000
Difusão intrapartícula					
$k_p \cdot 10^{-5}$ (mg.g⁻¹.min^{-1/2})	2,000	2,000	2,000	4,000	5,000
C	1,312	2,003	1,409	2,517	2,027
R²	0,967	0,617	0,830	0,979	0,715

Fonte: Autora, 2019.

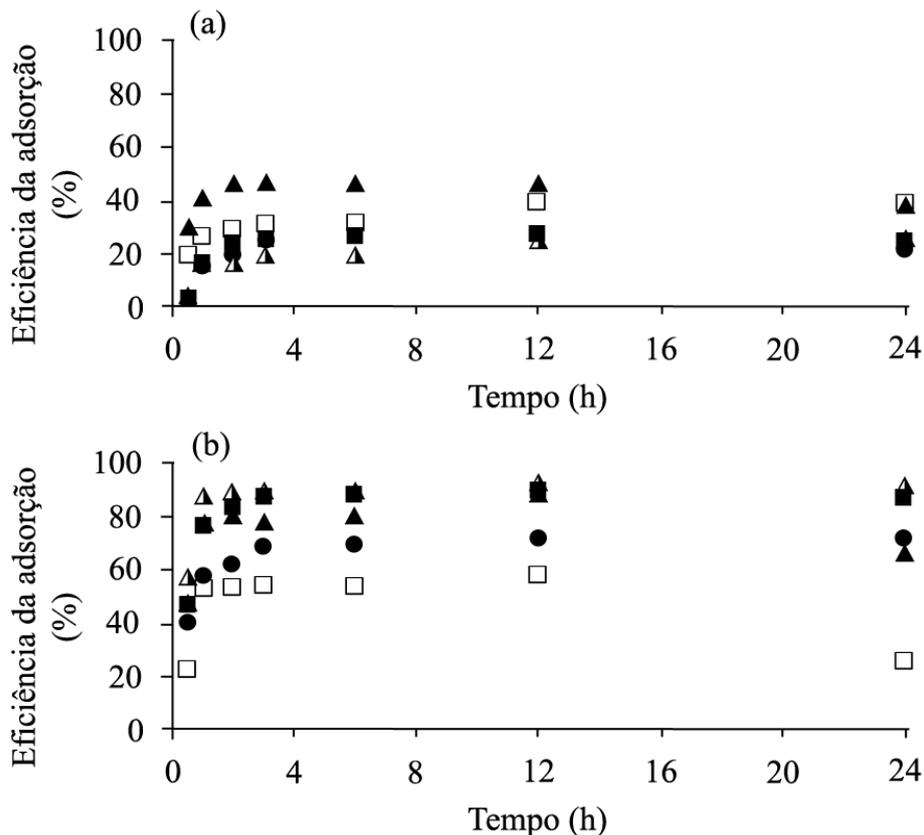
A avaliação quantitativa dos modelos foi realizada pela comparação dos coeficientes de correlação (R^2). Tanto para as partículas de alginato quanto para as de alginato-quitosana os valores de R^2 foram maiores para o mecanismo de pseudo-segunda ordem, indicando que o processo de adsorção se ajusta melhor a esse modelo. Portanto, a taxa de adsorção depende da quantidade de curcumina adsorvida na superfície do biopolímero e da quantidade adsorvida no estado de equilíbrio. Isso também se confirmou pela proximidade obtida entre os valores de q_e determinados experimentalmente (q_e exp.) com os valores de q_e calculados (q_e calc.) pelos modelos cinéticos.

O valor de C diferente de zero para todas as concentrações estudadas indicou que a extrapolação da reta não passou próxima a origem ($C \neq 0$) e, portanto, o mecanismo de difusão intrapartícula não foi a etapa determinante da velocidade, sugerindo a formação de uma película, onde a difusão externa é o mecanismo controlador do processo de adsorção.

Outros estudos similares também obtiveram valores para a constante relacionada à resistência à difusão diferente de zero e indicaram que o mecanismo controlador do processo de adsorção foi a difusão externa (BERTOLINI; FUNGARO, 2011; SILVA *et al.*, 2018)

O efeito da concentração na adsorção de curcumina em A e A-Q foi investigado e pode ser visto na Figura 16 (a) e (b), respectivamente. Para todas as concentrações avaliadas, a máxima adsorção ocorreu após 12 h do início do contato com a solução de curcumina, ocorrendo uma queda no valor após 24 h.

Figura 16 - Influência da concentração inicial na eficiência da adsorção em partículas de alginato (a) e alginato-quitosana (b), para as diferentes concentrações. ▲ 0,62 mg/L; □ 1,25 mg/L; ▲ 2,50 mg/L; ■ 5 mg/L; ● 10 mg/L.



Fonte: Autora, 2019.

Para as partículas de alginato, a concentração de 0,62 mg/L teve a maior eficiência na adsorção de curcumina (46,70 %) e a concentração de 10,0 mg/L apresentou eficiência de 26,42 %, sendo a menor observada. As partículas de alginato-quitosana apresentaram a maior

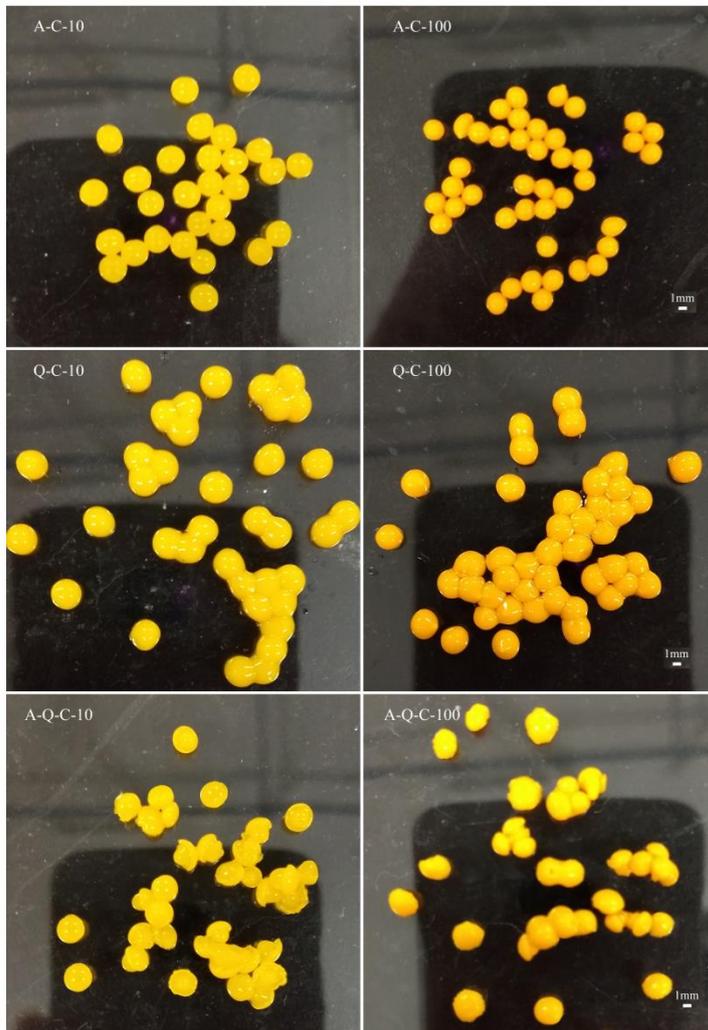
eficiência (91,53 %) na concentração de 2,50 mg/L e a menor de 57,22 % para a concentração de 1,25 mg/L. De acordo com Anitha *et al.* (2011), a interação entre os grupos cetona da curcumina e os grupos amina protonados da quitosana, provavelmente, ocasionaram o carreamento da substância ativa no polímero.

Apesar de as eficiências obtidas para as partículas de alginato-quitosana terem sido relativamente altas como observado, existe uma concentração a partir da qual a adsorção deixa de ser eficiente, sendo assim a concentração utilizada para a formulação das partículas não poderia ser aumentada, por consequência, seriam necessárias muitas partículas para se atingir uma dose terapêutica de 180 mg de curcumina, para um indivíduo de 60 kg, conforme o recomendado pela OMS. Por esse motivo não se seguiu com a adsorção.

4.4 SÍNTESE E EFICIÊNCIA DA ENCAPSULAÇÃO DAS PARTÍCULAS POLIMÉRICAS CONTENDO CURCUMINA

As partículas A-C, Q-C, A-Q-C foram obtidas seguindo a metodologia descrita nos itens 3.2.6, 3.2.7 e 3.2.8, respectivamente. Assim, foram obtidas partículas para cada concentração inicial de curcumina com cada biopolímero, totalizando 6 amostras, identificadas como A-C-10 e A-C-100, Q-C-10 e Q-C-100, A-Q-10 e A-Q-C-100 (Figura 17). Os diâmetros das partículas obtidas foram determinados por meio do programa ImageJ e podem ser observados na Tabela 6.

Figura 17 - Captura digital das partículas de alginato-curcumina, quitosana-curcumina e alginato-quitosana-curcumina.



Fonte: Autora, 2019.

Tabela 6 - Diâmetros obtidos das partículas contendo curcumina.

Diâmetro da agulha: 1,2 mm		
Amostras	Diâmetro das partículas ± Desvio padrão (mm)	
	10 mg/mL	100 mg/mL
A-C	4,86 ± 0,64	4,02 ± 0,21
Q-C	4,48 ± 0,32	4,60 ± 0,86
A-Q-C	4,37 ± 0,83	4,39 ± 0,89

Fonte: Autora, 2019.

A eficiência de encapsulação da curcumina nas partículas de A-C, Q-C e A-Q-C foi calculada com base na relação entre a concentração de curcumina presente na amostra e a concentração total de curcumina adicionada na solução inicial, conforme a Equação 6 (item 3.2.10) e está apresentada na Tabela 7.

Tabela 7 - Eficiência da encapsulação da curcumina nos diferentes polímeros e concentrações.

Amostras	Eficiência da encapsulação	
	± Desvio padrão (%)	
	10 mg/mL	100 mg/mL
A-C	84,17 ± 0,35	85,07 ± 0,25
Q-C	86,40 ± 0,60	86,83 ± 0,65
A-Q-C	81,10 ± 0,36	83,20 ± 0,43

Fonte: Autora, 2019.

Observa-se que para todas as formulações, os valores de eficiência da encapsulação podem ser considerados satisfatórios, ficando entre 83 e 87% e que conforme a concentração de curcumina nas amostras aumentou, houve um aumento na eficiência da encapsulação do composto.

Outros estudos demonstraram resultados similares aos obtidos. Yallapu; Jaggi e Chauhan (2010) encapsularam curcumina em poli(ácido lático-co-ácido glicólico) pela técnica de nanoprecipitação, empregando estabilizantes como poli(vinil álcool) e poli(L-lisina) e obtiveram resultados de eficiência de encapsulação entre $49,6 \pm 4,5\%$ e $89,5 \pm 3,2\%$.

Anitha *et al.* (2011) produziram curcumina encapsulada em orto-carboximetilquitosana, obtendo partículas de estruturas esféricas com eficiência de encapsulação de 87% e conduziram estudos de atividade das partículas que demonstraram o seu efeito tóxico para determinadas células cancerígenas e não tóxico para células normais.

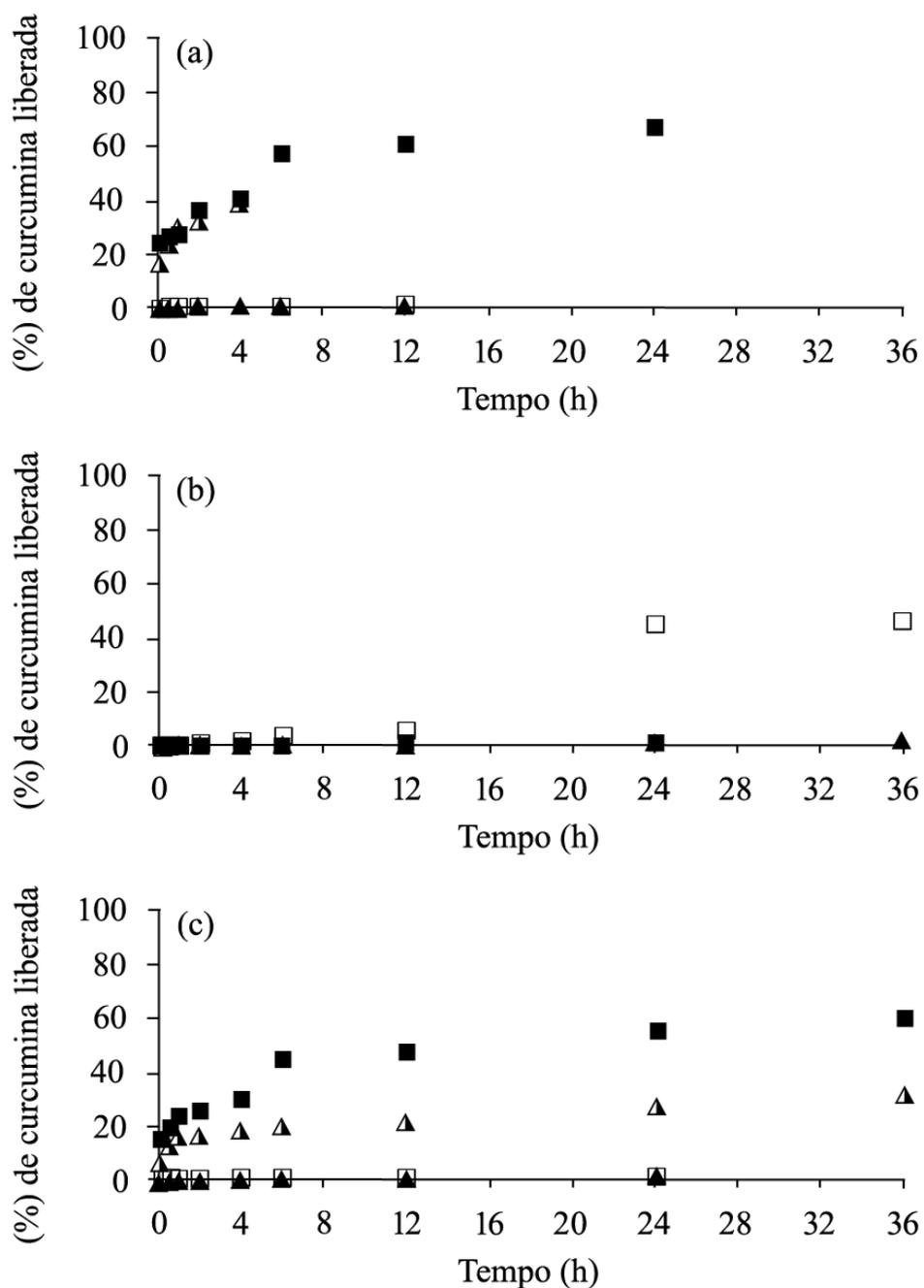
Alvim (2005) e Rocha (2009) também encontraram valores elevados de eficiência de encapsulação, para condições de processamento semelhantes aos dessa pesquisa, em sistemas de coacervação complexa de licopeno e de oleoresina de páprica,

Já Dandekar *et al.* (2010) obtiveram valores de eficiência de encapsulação de 72% para partículas de curcumina encapsulada em hidrogel de hidroxipropil metil celulose e poli(vinilpirrolidona) pela técnica de miniemulsificação/evaporação do solvente, indicando uma menor afinidade entre a curcumina e os encapsulantes utilizados.

4.5 CINÉTICA DE LIBERAÇÃO

O estudo de liberação controlada *in vitro* da curcumina encapsulada nas partículas de alginato, quitosana e alginato-quitosana foi conduzido em solução fosfato sódio em pH 8,0 e em solução de cloreto de potássio e ácido clorídrico em pH 2,0 para simular o ambiente gastrointestinal. Na Figura 18 (a), (b) e (c) são mostradas as porcentagens de liberação de curcumina a partir das partículas de A-C, Q-C e A-Q-C, respectivamente, em diferentes pH e concentrações a 37 °C, monitoradas por 4 dias para verificar se não houve mais liberação.

Figura 18 - Efeito do pH e concentração na liberação de curcumina das partículas de alginato-curcumina (a), quitosana-curcumina (b) e alginato-quitosana-curcumina (c). ▲ pH 2,0 – 10 mg/mL; □ pH 2,0 – 100 mg/mL; ▲ pH 8,0 – 10 mg/mL; ■ pH 8,0 – 100 mg/mL.



Fonte: Autora, 2019.

Na Figura 18 (a), é possível observar que para ambas as concentrações em pH 2,0 não foi observada liberação de curcumina das partículas de alginato, ficando em torno de 1% a porcentagem de liberação. Já em pH 8,0, foi observada uma liberação lenta de 39 % para 10 mg/mL e 68 % para 100 mg/mL. O tempo máximo de liberação foi de 4 e 24 h.

Machado (2016) obteve resultados semelhantes, quando em pH 2,1 obteve uma liberação dificultada e ao simular o pH básico (7,2) verificou uma liberação gradual do ativo, onde as partículas intumesceram e foram se desintegrando, permitindo assim, a liberação do ativo à medida em que ocorresse a desintegração. Ao simular o pH 2,0, o alginato está sob a sua forma neutra e as partículas estão mais desidratadas e a liberação nessa situação é dificultada. Em pH 8,0, o alginato está carregado e as partículas conseguem absorver mais água, aumentando a liberação da curcumina (MACHADO, 2016).

A partir dos resultados apresentados na Figura 18 (b), foi observado que a liberação das partículas de Q-C, nas diferentes condições avaliadas, foi eficiente apenas em pH 2,0 e concentração de 100 mg/mL quando comparada às liberações obtidas nas demais condições, atingindo 46,83 % em liberação de 36 h. Ainda na Figura 18 (c), foi observada uma liberação mais lenta quando em pH 8,0 atingindo a máxima liberação em 36 h para as duas concentrações avaliadas, sendo de 31% para a menor concentração e de 60% para a maior. Por outro lado, em pH 2,0, em ambas as concentrações, foi observada uma liberação ineficiente, próxima de zero. De acordo com estudos na literatura, em baixos valores de pH, o complexo alginato-quitosana tende a reduzir a porosidade das partículas diminuindo a difusão da curcumina encapsulada (GEORGE; ABRAHAM, 2006).

George e Abraham (2006), repostaram que os grupos amino presentes na cadeia polimérica da quitosana atuam como polieletrólitos catiônicos em $\text{pH} < 6,5$, isso justifica a maior liberação em pH 2,0, o biopolímero pode se dissolver mais facilmente em soluções ácidas. Por outro lado, em pH 8,0, os grupamentos amino se tornam deprotonados e o polímero perde suas cargas, tornando-se insolúvel (DASH *et al.*, 2011).

Deladino *et al.* (2008) obtiveram resultados semelhantes encapsulando extratos liofilizados de erva mate, ricos em compostos fenólicos, nas matrizes de alginato sem e com revestimento de quitosana. Foi observado que as microcápsulas de alginato sem o revestimento apresentaram maior percentual de liberação destes compostos.

Na Figura 18 (a) e (c) em pH 8,0 para a concentração de 100 mg/mL de curcumina percebe-se que a presença da quitosana prolongou o tempo para liberar metade da máxima liberação alcançada (34 %) em, aproximadamente 2 h para as partículas de alginato e 30 % em 4 h para as de alginato-quitosana, sendo que resultados similares de prolongamento foram obtidos para 10 mg/mL de curcumina. Isso acontece devido ao aumento da resistência

mecânica das partículas de A-Q por causa da forte interação eletrostática entre os dois polímeros, que promove uma redução na liberação do material encapsulado quando comparadas às partículas de alginato não recobertas por quitosana (LI; MCCLEMENTS, 2001; WITTAYA-AREEKUL; KRUEENATE; PRAHSARN, 2006; TAKKA; GÜREL, 2010; VOO *et al.*, 2011).

A partir da linearização da Equação 7, obtiveram-se dois importantes parâmetros cinéticos da liberação da curcumina a partir das partículas estudadas, o coeficiente linear, que fornece a constante de velocidade de liberação (k) e o coeficiente angular, que fornece o expoente n , indicando o mecanismo de liberação. Os resultados da linearização das curvas de liberação e os dados cinéticos estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8 - Resultados da linearização e dados cinéticos da liberação da curcumina em diferentes pH e concentração de 10 e 100 mg/mL a 37 °C.

Amostras	10 mg/mL					
	pH 2,0			pH 8,0		
	k (mg.L ⁻¹ .h ⁻¹)	n	R ²	k (mg.L ⁻¹ .h ⁻¹)	n	R ²
A-C	0,32	0,88	0,970	1,21	0,91	0,991
Q-C	0,76	1,34	0,966	0,22	1,49	0,984
A-Q-C	0,87	0,98	0,970	0,20	1,22	0,942
Amostras	100 mg/mL					
	pH 2,0			pH 8,0		
	k (mg.L ⁻¹ .h ⁻¹)	n	R ²	k (mg.L ⁻¹ .h ⁻¹)	n	R ²
A-C	0,23	1,33	0,969	0,26	1,14	0,989
Q-C	0,05	0,97	0,985	0,07	0,87	0,973
A-Q-C	1,50	1,21	0,972	0,18	1,24	0,966

Fonte: Autora, 2019.

Os dados de liberação apresentados nas tabelas acima mostram que o expoente de liberação n foi maior que 0,85 em todas as amostras, independente da concentração e do pH empregado, o que caracterizou o mecanismo de liberação da curcumina pelo super Caso II de transporte. Nesse mecanismo, primeiro a cadeia polimérica se arranja, ocorre o intumescimento e a relaxação da matriz, para, posteriormente, permitir a difusão. A

velocidade de difusão aumenta com o aumento na velocidade de intumescimento/relaxação da cadeia polimérica, então a mobilidade da cadeia é decisiva para a cinética de transferência do material ativo (SIEPMANN; PEPPAS, 2001; LLABOT; MANZO; ALLEMANDI, 2004).

As diferentes concentrações foram avaliadas para verificar a influência no número de partículas necessárias para a liberação de uma dose diária 180 mg para uma pessoa de 60 kg e os resultados podem ser vistos na Tabela 9.

Tabela 9 - Efeito da concentração no número de partículas para liberação de 180 mg de curcumina.

Amostras	10 mg/mL				100 mg/mL			
	pH							
	2,0	8,0	2,0	8,0	2,0	8,0	2,0	8,0
	Número de partículas		Massa de partículas (g)		Número de partículas		Massa de partículas (g)	
A-C	36.400	877	455	11	2870	49	37	0,62
Q-C	10.174	21.084	242	502	36	854	0,88	21
A-Q-C	17.495	959	261	14	2694	48	41	0,72

Fonte: Autora, 2019.

Analisando os dados obtidos, percebe-se que com o aumento da concentração há uma redução no número de partículas necessárias para que se tenha a liberação de 180 mg de curcumina. Como já visto, o pH 8,0 mostrou-se mais eficiente para as partículas de A-C e A-Q-C, já para as de Q-C, houve maior liberação do composto em pH 2,0, devido à insolubilidade da quitosana em pH alto e do alginato em pH baixo. Com o aumento da concentração de curcumina adicionada inicialmente nas partículas, observou-se uma redução significativa no número de partículas necessárias para se conseguir a liberação de curcumina desejada para ambos os pH. Os testes foram realizados *in vitro*, agora seria necessário avaliar *in vivo* para se obter informações mais precisas.

A presença da quitosana no complexo alginato-quitosana reduziu a liberação e aumentou o número de partículas necessárias para atingir a dose de 180 mg, porque o alginato complexa com a quitosana ficando menos grupos funcionais dos polissacarídeos disponíveis para interagir com as moléculas da solução tampão, ocasionando uma taxa de intumescimento menor e, conseqüentemente, uma menor liberação (FERREIRA *et al.*, 2015).

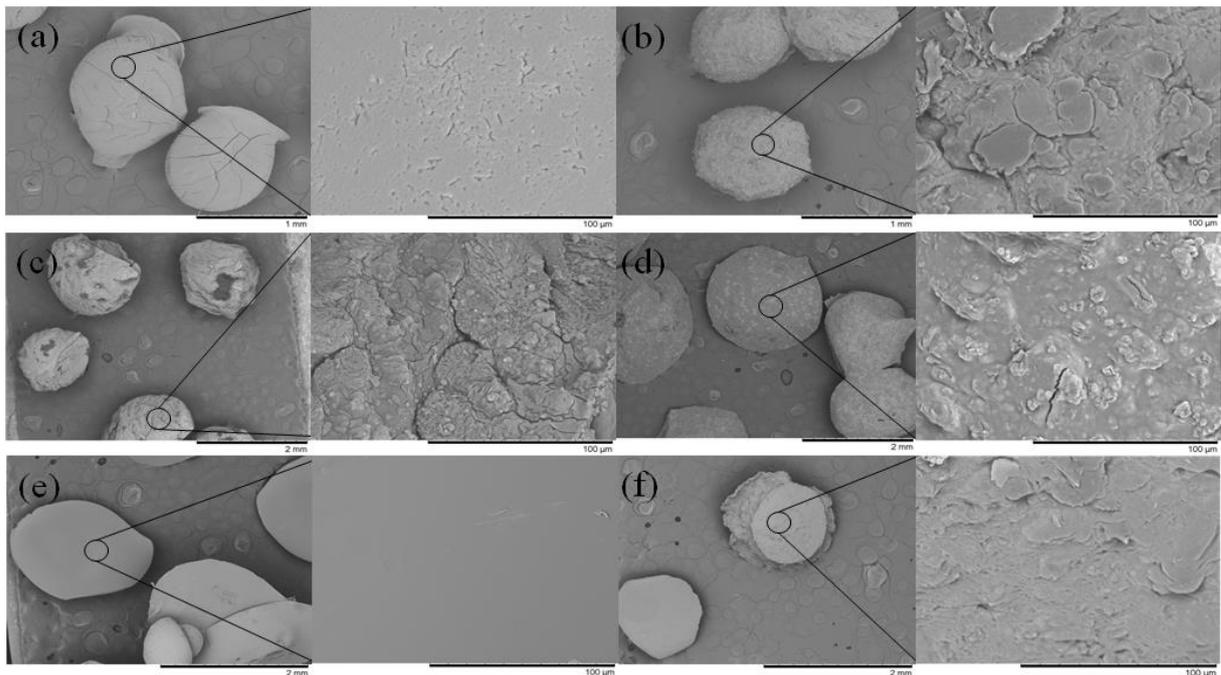
Deve-se ressaltar que não existem estudos prévios relatados na literatura que tenham feito a comparação entre os três tipos de partículas esféricas, alginato, quitosana e alginato-quitosana, mas de acordo com o que foi exposto ao longo do trabalho pode-se concluir que não se observou uma grande vantagem ao utilizar o complexo alginato-quitosana, visto que a liberação diminuiu, pois a quitosana bloqueou os poros existentes no alginato (BHATTARAI; DHANDAPANI; SHRESTHA, 2011).

Em relação ao tempo de liberação, também não se observou grande vantagem, porque somente com o alginato já se obteve um tempo prolongado (12 a 24 h dependendo da concentração de curcumina), devido à redução na liberação do material encapsulado, por causa da forte interação eletrostática entre o alginato e a quitosana (LI; MCCLEMENTS, 2001; WITTAYA-AREEKUL; KRUEENATE; PRAHSARN, 2006; TAKKA; GÜREL, 2010; VOO *et al.*, 2011).

4.6 CARACTERIZAÇÃO DAS PARTÍCULAS

O MEV foi realizado para análise morfológica da superfície das partículas secas e os resultados podem ser vistos na Figura 19, que mostra as imagens obtidas das partículas de A, A-C, Q, Q-C, A-Q e A-Q-C.

Figura 19 - Imagem de MEV das partículas de alginato (a), alginato-curcumina (b), quitosana (c), quitosana-curcumina (d), alginato-quitosana (e) e alginato-quitosana-curcumina (f).



Fonte: Autora, 2019.

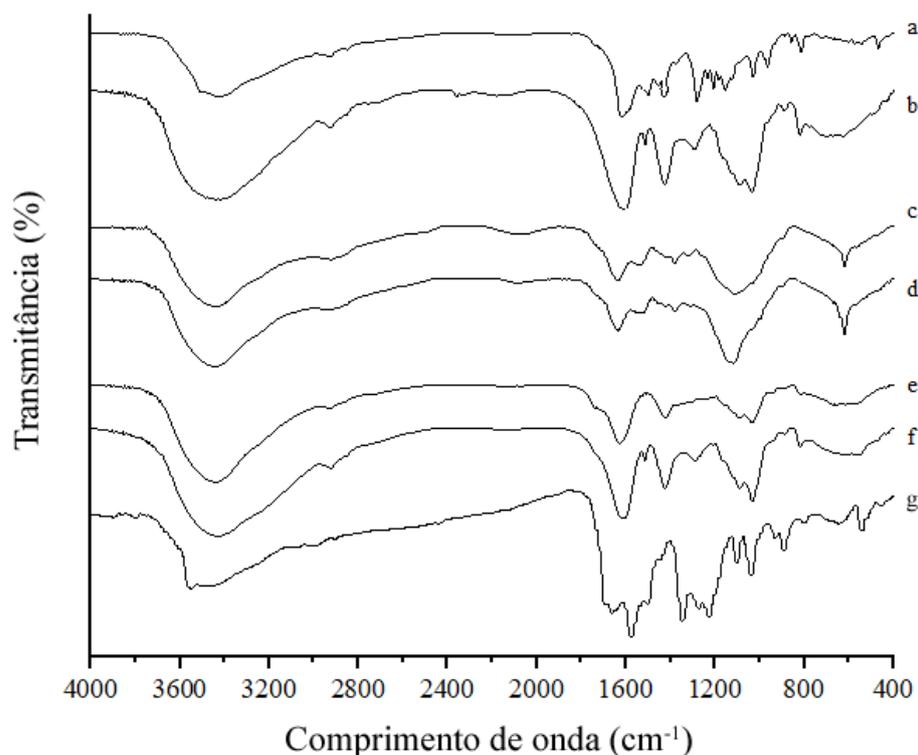
Pode-se observar que a morfologia das partículas obtidas, no geral, apresentou forma esférica, que pode ser atribuída à alta taxa de reticulação ocorrida durante o processo de gelificação/coacervação dos biopolímeros (RIBEIRO *et al.*, 2005).

As micrografias com maior magnificação das partículas revelaram que a superfície das partículas de A, A-C, Q e Q-C são altamente porosas quando comparadas às de A-Q e A-Q-C, que apresentam uma superfície mais homogênea e menos rugosa devido à presença da quitosana, confirmando que a adição desta proporcionou um revestimento sobre o alginato, diminuindo os poros característicos da estrutura do alginato (BHATTARAI; DHANDAPANI; SHRESTHA, 2011; FINOTELLI *et al.*, 2010).

As fissuras presentes nas partículas podem ter se formado devido ao enrijecimento imediato das cadeias dos polímeros, não fornecendo tempo suficiente para que elas se acomodassem. Assim, as cavidades que se formaram podem servir como facilitadoras do escoamento rápido da curcumina (efeito “burst”) para o ambiente externo (XIN *et al.*, 2018).

Os espectros de FTIR das partículas em branco de A, Q, e A-Q e das partículas carregadas com curcumina (A-C, Q-C e A-Q-C) são mostrados na Figura 20.

Figura 20 - FTIR das partículas de alginato (a), alginato-curcumina (b), quitosana (c), quitosana-curcumina (d), alginato-quitosana (e), alginato-quitosana-curcumina (f) e curcumina (g).



Fonte: Autora, 2019.

O espectro de alginato de sódio, Figura 20 (a), inclui múltiplos picos característicos de hidratos de carbono. O pico largo a 3440 cm^{-1} corresponde ao estiramento de grupos hidroxila (OH), os picos agudos a 1608 e 1420 cm^{-1} são atribuídos a vibrações de alongamento simétricas de carboxila (COO) e, simultaneamente, existem múltiplos picos de vibração atribuídos aos polissacarídeos a $1350\text{-}900\text{ cm}^{-1}$ (ZHAO *et al.*, 2015).

O FTIR da quitosana (Figura 20 c) mostra uma banda larga em 3421 cm^{-1} referente aos grupos amina, um pico de ligação amida a 1617 cm^{-1} , um pico perto 1405 cm^{-1} pertence ao alongamento de amida e o pico observado a 1095 cm^{-1} corresponde a um grupo hidroxila secundário (DAS; KASOJU; BORA, 2010).

As bandas das partículas de alginato contendo curcumina (Figura 20 b) mudaram de 1608 , 1420 e 1028 cm^{-1} para 1600 , 1410 e 1024 cm^{-1} . Nas partículas de Q-C (Figura 20 d), as bandas 1617 , 1405 e 1095 cm^{-1} mudaram para 1611 , 1384 e 1077 cm^{-1} , respectivamente. A mesma tendência foi observada para o complexo alginato-quitosana (Figura 20 e; Figura 20 f), os picos de alginato (1608 e 1420 cm^{-1}) e a quitosana (1617 e 1405 cm^{-1}) foram alterados para 1620 e 1410 cm^{-1} . O pico ao redor 1600 cm^{-1} é atribuído ao grupo carboxila do alginato que se sobrepõe com o grupo amina da quitosana (BHATTARAI; DHANDAPANI;

SHRESTHA, 2011; SURYANI *et al.*, 2016). Nesse espectro houve um grande pico na faixa de 3000-3700 cm^{-1} , mostrando a adição do grupo OH após a formação do complexo alginato-quitosana. Essas mudanças evidenciam que houve interação entre biopolímeros e entre biopolímeros e curcumina (FURQANMAULVI *et al.*, 2009; LIU *et al.*, 2019; SURYANI *et al.*, 2016).

Na Figura 20 (g) pode-se observar o espectro da curcumina, que apresenta banda de absorção em 3451 cm^{-1} referente ao grupo OH fenólico. Em 1620 cm^{-1} a banda corresponde ao estiramento do grupo funcional C=O da cetona conjugada e em 1562 e 1420 cm^{-1} ao estiramento de C=C de anel aromático e alifático. A banda em 1380 cm^{-1} refere-se ao estiramento dos grupos CH_3 presentes na estrutura do composto e, em 1070 cm^{-1} , estiramento de C–O–C, de éter (PAN *et al.*, 2006).

Os espectros de FTIR das partículas contendo curcumina são parecidos com os das partículas sem a substância ativa, isso pode ocorrer devido ao aprisionamento profundo dentro da matriz levando ao desaparecimento dos picos característicos da curcumina (FURQANMAULVI *et al.*, 2009).

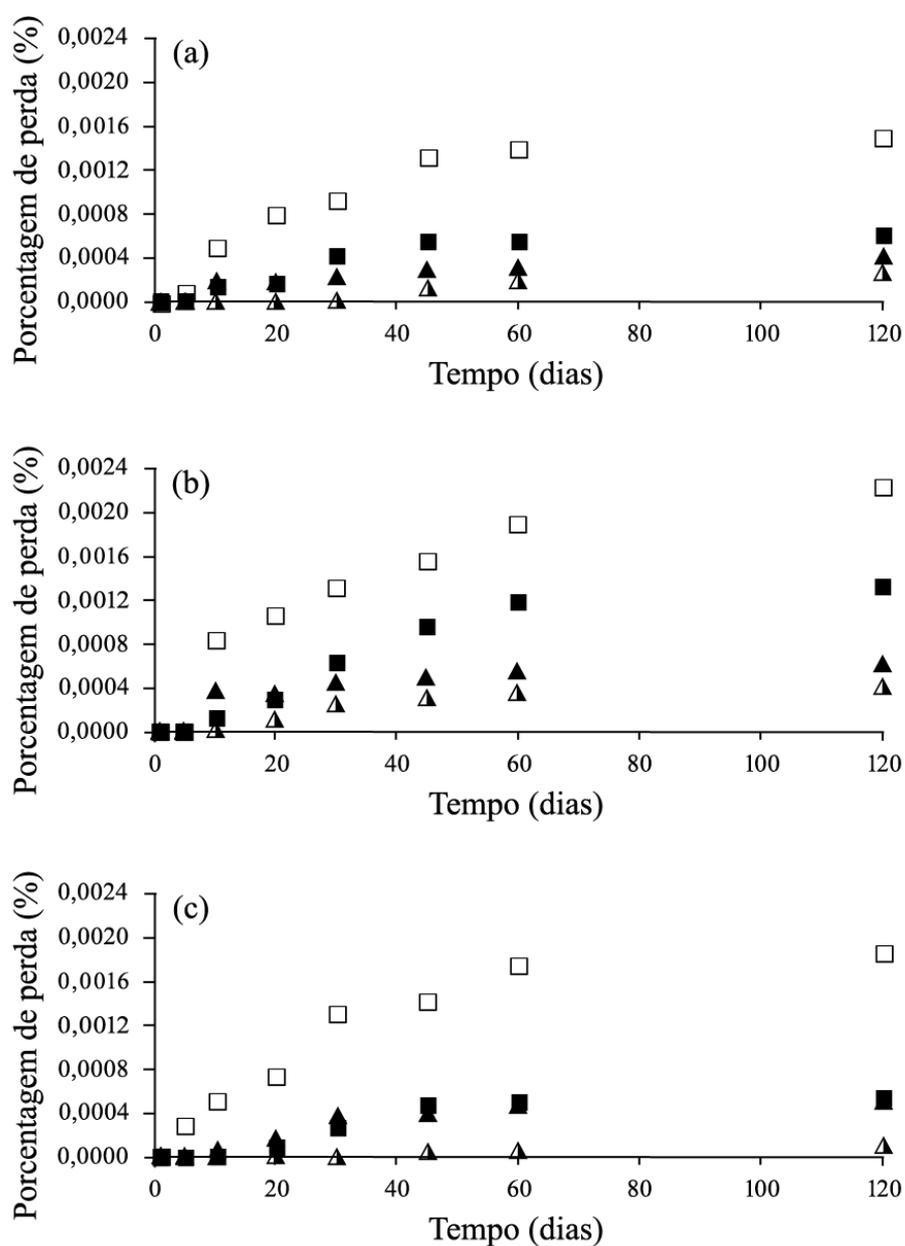
4.7 ESTABILIDADE NO ARMAZENAMENTO

Em períodos de armazenamento prolongados pode ocorrer a aglomeração das partículas e, conseqüentemente, a sedimentação tornando a aplicabilidade das partículas limitada, devido aos problemas de baixa estabilidade (SCHAFFAZICK; GUTERES, 2003; KULKAMP *et al.*, 2009; KUMARI; YADAV; YADAV, 2010).

Sabendo-se disso, foram realizados testes de estabilidade no armazenamento das diferentes partículas obtidas a fim de avaliar o comportamento das amostras sob diferentes condições de temperatura em função do tempo.

Foi avaliada a estabilidade das partículas de A-C, Q-C e A-Q-C com diferentes concentrações iniciais de curcumina acondicionadas em duas diferentes temperaturas: 4 e 25 °C por meio do monitoramento da absorbância em espectrofotômetro UV-VIS durante o período de 120 dias. Os dados obtidos no estudo estão representados na Figura 21 (a), (b) e (c).

Figura 21 - Efeito da temperatura e concentração de curcumina na estabilidade das partículas de alginato-curcumina (a), quitosana-curcumina (b) e alginato-quitosana-curcumina (c). ▲ 25 °C – 10 mg/mL; □ 25 °C – 100 mg/mL; ▲ 4 °C – 10 mg/mL; ■ 4 °C – 100 mg/mL.



Fonte: Autora, 2019.

Com base nos resultados obtidos, as partículas, de maneira geral, apresentaram estabilidade, com baixas porcentagens de perda de massa observadas ao longo do tempo (< 1%) para todas as formulações, independente do biopolímero ou concentração de curcumina utilizada.

Ao longo do estudo da estabilidade, foram observadas algumas variações nas características das partículas de quitosana. A partir do quadragésimo quinto e sexagésimo dia, nas temperaturas de armazenamento de 25 e 4 °C, respectivamente, elas começaram a se desintegrar no meio em que estavam contidas, fato não observado nas partículas de A-C e A-Q-C.

O tempo do armazenamento das partículas contendo curcumina durante os 120 dias, mostrou boa vida útil, tanto em temperatura ambiente quanto sob refrigeração, principalmente para as partículas de alginato e alginato-quitosana que apresentaram uma pequena perda e continuaram íntegras até o final da análise. Já para as partículas de Q-C, foi preferível o armazenamento a 4 °C para que se obtivesse um aumento de 15 dias no tempo de vida útil.

O pH de 5,7 influenciou o resultado obtido e essa influência pode ser observada no fato de as partículas esféricas de quitosana terem se desintegrado, ou seja, tornaram-se solúveis no meio em que estavam armazenadas. Isso ocorreu porque a quitosana é solúvel em $\text{pH} < 6,5$ por causa dos grupos catiônicos ionizáveis existentes ao longo da cadeia (DASH *et al.*, 2011; SINHA *et al.*, 2004). As partículas de alginato e alginato-quitosana mantiveram íntegras, pois alginato de sódio é quimicamente estável em condições de pH entre 5 e 10 e solúvel em condições alcalinas (WANG; HE, 2002).

Muller (2011) estudou a encapsulação de óleo essencial de laranja em diferentes matrizes poliméricas e avaliou a estabilidade das micropartículas de alginato de sódio por 5 meses a 30 °C e observou que o teor de óleo essencial retido foi mantido durante o tempo de armazenamento.

Faria (2013) avaliou a estabilidade de esferas de alginato com centro líquido e concluiu que as elas não sofreram grandes alterações em termos de peso, resistência mecânica, esfericidade e estrutura ao longo do tempo de estudo de 55 dias. Outro estudo verificou que as esferas de alginato como agente encapsulante de óleo de cróton mostrou-se efetiva para a proteção do princípio ativo por até cerca de 70 dias (PAULA *et al.*, 2010).

Paiva (2015) avaliou a estabilidade de nanopartículas de quitosana contendo sulfato de condroitina ao longo de 90 dias a 4 e 25 °C. Ao longo dos testes de estabilidade, observou variações nas características das nanopartículas, mas não conseguiu afirmar que as temperaturas tiveram influência direta nas variações, pois foram pouco significativas e com base nos dados obtidos, verificou que as nanopartículas se apresentaram estáveis durante o

período de armazenamento. Maciel (2017) obteve partículas estáveis de quitosana contendo curcumina durante 30 dias de armazenamento.

Barboza (2013) estudou a estabilidade de micropartículas de alginato/quitosana contendo clorexidina e concluiu que elas se mantiveram estáveis ao longo do tempo, apesar de terem apresentado pequenas variações no intervalo de três a sete meses em que foram acompanhadas.

Bakowska-Barczak e Kolodziejczyk (2011) e Sansone *et al.* (2011) estudaram a atividade antioxidante de compostos bioativos microencapsulados. O primeiro estudo avaliou a estabilidade da atividade antioxidante de micropartículas contendo compostos bioativos de bagas de groselha preta (*Ribes nigrum* L.) e os resultados indicaram que o armazenamento de groselha preta não afetou negativamente a capacidade antioxidante, os polifenóis ficaram estáveis durante os 9 meses de armazenamento.

O segundo estudo analisou a estabilidade das propriedades antioxidantes de micropartículas de naringenina e quercetina e concluíram que a microencapsulação desses compostos proporcionou uma estabilidade de armazenamento duradoura e que preservaram as propriedades antioxidantes. Em relação ao teor de fármaco, não houve diminuição significativa da concentração (< 1%) e os resultados indicaram que não houve perda detectável de atividade antioxidante durante 12 meses.

5 CONCLUSÃO

De acordo com os objetivos propostos e a partir dos resultados obtidos nesse trabalho, pode-se concluir que:

- Os diâmetros obtidos para as partículas sem curcumina variaram de 2,9 a 4,0 mm para o alginato, 3,4 a 4,3 mm para a quitosana e 2,9 a 4,3 mm para o complexo alginato-quitosana, conforme o diâmetro de agulha utilizado;
- Houve um aumento na adsorção da curcumina com a diminuição do tamanho da partícula e com o aumento da massa de partículas, atingindo máxima adsorção no diâmetro de partícula de 2,92 e 2,94 mm e 900 mg de partículas para o alginato e para o complexo alginato-quitosana, respectivamente;
- Não foi possível avaliar a adsorção nas partículas de quitosana independente do meio em que foram preparadas, pois se degradaram rapidamente quando colocadas em contato com a solução de curcumina;
- A adsorção nas partículas de alginato e alginato-quitosana se ajustou melhor ao modelo cinético de pseudo-segunda ordem;
- Apesar de a eficiência de adsorção ter sido alta para as partículas de alginato-quitosana, houve uma concentração a partir da qual o processo deixou de ser eficiente e sendo necessárias muitas partículas para atingir a liberação de 180 mg de curcumina conforme dose recomendada pela OMS para uma pessoa com 60 kg (AMALRAJ *et al.*, 2017);
- Os diâmetros obtidos para as partículas contendo curcumina foram, em média, de 4,0 a 4,9 mm para o alginato, 4,5 a 4,6 mm para quitosana e 4,4 mm para o complexo alginato-quitosana;

- A liberação pelas partículas de alginato-curcumina foi mais eficiente para a concentração de 100 mg/mL de curcumina (68%) em pH 8,0, sendo necessárias, aproximadamente, 49 partículas, equivalente à massa de 620 mg, para se obter a dose de 180 mg;
- A liberação de curcumina pelas partículas de quitosana-curcumina foi mais eficiente (47%), em pH 2,0 para a maior concentração de curcumina sendo necessárias, aproximadamente, 36 partículas, equivalente à massa de 880 mg, para se obter a dose de 180 mg de curcumina;
- Para as partículas de alginato-quitosana-curcumina, a liberação foi mais eficiente (60%) também para a maior concentração de curcumina e em pH 8,0, necessitando, aproximadamente, de 48 partículas, correspondente à massa de 720 mg, para se conseguir a dose diária de 180 mg;
- Todas as amostras, independente da concentração e do pH utilizado, apresentaram mecanismo de liberação da curcumina pelo Super Caso II de transporte;
- O aumento da concentração inicial de curcumina nas partículas promoveu uma redução no número de partículas para alcançar a liberação de uma dose diária de 180 mg de curcumina;
- Para todas as formulações, os valores de eficiência da encapsulação foram considerados satisfatórios, ficando entre 83 e 87%;
- As partículas apresentaram de maneira geral, alta estabilidade com baixas porcentagens de perdas observadas ao longo do tempo independente do biopolímero ou concentração de curcumina utilizados.

REFERÊNCIAS

- AGGARWAL, B. B.; GUPTA, S. C.; SUNG, B. Curcumin: an orally bioavailable blocker of TNF and other pro-inflammatory biomarkers. **British Journal Pharmacology**, v. 169, n. 8, p. 1672-1692, 2013.
- AGNIHOTRI, S. A.; MALLIKARJUNA, N. N.; AMINABHAVI, T. M. Recent advances on chitosan-based micro-and nanoparticles in drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 100, p. 5-28, 2004.
- ALCALDE, M. T.; DEL POZO, A. Nuevos despigmentantes cutâneos. Tetrahydrocurcuminóides. **Offarm**. v. 27, n. 5, p. 130-131, 2008.
- ALMEIDA, L. P. **Caracterização de pigmentos da *Curcuma longa*, L., avaliação da atividade antimicrobiana, morfogênese in vitro na produção de curcuminóides e óleos essenciais**. 2006. Tese (Doutorado em Ciências de Alimentos) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006.
- ALONSO, J. Curcuma. In: ALONSO, J. **Tratado de Fitofármacos e Nutracêuticos**. São Paulo: AC Farmacêutica, 2016. p. 364-373.
- ALONSO, J. R. **Tratado de fitomedicina: bases clínicas y farmacológicas**. Argentina: Isis, 1998. p. 439-444.
- ALVIM, I. D. **Produção e caracterização de micropartículas obtidas por spray drying e coacervação complexa e seu uso para alimentação de larvas de peixes**. 2005. Tese (Doutorado em Alimentos e Nutrição) – Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2005.
- AMALRAJ, A., PIUS, A., GOPI, S., & GOPI, S. Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives - A review. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v. 7, n. 2, 205-233, 2017.
- ANAND, P.; KUNNUMAKKARA, A. B.; NEWMAN, R. A.; AGGARWAL, B. B. Bioavailability of curcumin: problems and promises. **Molecular Pharmaceutics**, v. 4, n. 6, p. 807-818, 2007.
- ANITHA, A.; SREERANGANATHAN, M.; NARAYANAN, D.; CHENNAZHI, K. P.; NAIR, S. V.; TAMURA, H.; JAYAKUMAR, R. Efficient water soluble O-carboxymethyl chitosan nanocarrier for the delivery of curcumin to cancer cells. **Carbohydrate Polymers**, v. 83, p. 452-461, 2011.
- ASSIS, L. M.; ZAVAREZE, E. R.; PRENTICE-HERNÁNDEZ, C.; SOUZA-SOARES, L. A. Revisão: Características de nanopartículas e potenciais aplicações em alimentos. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 15, n. 2, p. 99-109, Jun. 2012.

ATKINS, P. W. **Physical chemistry**. 5. ed. Oxford University Press, 1993. p. 985-995.

AZEREDO, H. M. C. Encapsulação: aplicação à tecnologia de alimentos. **Alimentos e Nutrição**, v. 16, n. 1, p. 89-97, 2005.

BAI, F.; DIAO, J.; WANG, Y.; SUN, S.; ZHANG, H.; LIU, Y.; WANG, Y.; CAO, J. A new water- soluble nanomicelle formed through self-assembly of pectin-curcumin conjugates: preparation, characterization, and anticancer activity evaluation. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 65, n. 32, p. 6840-6847, 2017.

BAKOWSKA-BARCZAK, A. M.; KOŁODZIEJCZYK, P. P. Black currant polyphenols: Their storage stability and microencapsulation. **Industrial Crops and Products**, v. 34, p. 1301 - 1309, 2011.

BARBOZA, A. C. R. N. **Liberação sustentada do antisséptico clorexidina em micropartículas de quitosana e alginato**. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2013.

BASTOS, D. H. M.; ROGERO, M. M.; ARÊAS, J. A. G. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 5, p. 646-656, 2009.

BAZZO, G. C.; LEMOS-SENNA, E. M. T.; GONÇALVES, M. C.; PIRES, A. T. N. Effect of preparation conditions on morphology, drug content and release profiles of poly (hydroxybutyrate) microparticles containing piroxicam. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 19, p. 914-921, 2008.

BERTOLINI, T. C. R.; FUNGARO, D. A. Estudos de Equilíbrio e Modelagem Cinética da Adsorção do Corante Cristal Violeta sobre Zeólitas de Cinzas Leve e Pesada de Carvão. In: International Workshop | Advances in Cleaner Production, 3, São Paulo. **Anais**. São Paulo: IPEN-CENEN, 2011.

BHATTARAI, R. S.; DHANDAPANI, N. V.; SHRESTHA, A. Drug delivery using alginate and chitosan beads: An Overview. **Chronicles of Young Scientists**, v. 2, n. 4, p. 192-196, 2011.

CECILIO FILHO, A. B.; SOUZA, R. J.; BRAZ, L. T.; TAVARES, M. Cúrcuma: planta medicinal, condimentar e de outros usos potenciais. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 30, n. 1, p. 171-177, Mar. 2000.

CHAINANI-WU. N. Safety and Anti-Inflammatory Activity of Curcumin: A Component of Tumeric (*Curcuma longa*). **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 9, n. 1, p. 161 - 168, 2003.

CHAMPAGNE, C. P.; FUSTIER, P. Microencapsulation for the improved delivery of bioactive compounds into foods. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 18, n. 2, p. 184-190, 2007.

CHEMPAKAM, B.; PARTHASARATHY V. A. Chemistry of Spices. In: PARTHASARATHY, V.A.; CHEMPAKAM B.; ZACHARIAH, T.J. (Ed.). **Turmeric**. London: CABI International, 2008. p. 97-145.

CHIN, K. Y. The spice for joint inflammation: Anti-inflammatory role of curcumin in treating osteoarthritis. **Drug Design, Development and Therapy**, v.10, p. 3029-3042, 2016.

CONSTANT, P. B. L.; STRINGHETA, P. C. Microencapsulação de ingredientes alimentícios. **Boletim SBCTA**, v. 36, n. 1, p. 12-18, 2002.

COOPERAÇAFRÃO, Cooperativa dos produtores de açafrão de Mara Rosa. Disponível em: <<http://cooperacafrao.blogspot.com/>>. Acesso em: 15 jan. 2019.

COOPERAÇAFRÃO. Produção da TV UFG. Goiânia: TV UFG distribuidora, 2012. Disponível em: <<http://www.youtube.com/watch?v=7xReNIPio18>>. Acesso em: 15 abr. 2019.

COPPI, G.; IANNUCELLI, V.; LEO, E.; BERNABEI, M. T.; CAMERONI, R. Chitosan-alginate microparticles as a protein carrier. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 27, p. 393-400, 2001.

DAHAL, K.R.; IDRIS, S.; DE GUZMAN, C. C.; SIEMONSMA, J.S. **Curcuma longa L. Plant Resources of South-East Asia: Spices**. Backhuys Publishers, Leiden, The Netherlands, n. 13, p. 111–116, 1999.

DANDEKAR, P. P.; JAIN, R.; PATIL, S.; DHUMAL, R.; TIWARI, D.; SHARMA, S.; VANAGE, G.; PATRAVALE, V. Curcumin-loaded hydrogel nanoparticles: Application in anti-malarial therapy and toxicological evaluation. **Pharmaceutical Nanotechnology**, v.99, n. 12, p. 4992-5010, 2010.

DAS, R. K.; KASOJU, N.; BORA, U. Encapsulation of curcumin in alginate-chitosan-pluronic composite nanoparticles for delivery to cancer cells. **Nanomedicine**, v. 6, p. 153-160, 2010.

DASH, M.; CHIELLINI, F.; OTTENBRITE, R. M.; CHIELLINI, E. Chitosan - A versatile semi-synthetic polymer in biomedical Applications. **Progress in Polymer Science**, v. 36, p. 981-1014, 2011.

DAVIES, O. R.; LEWIS, A. L.; WHITAKER, M. J.; TAI, H.; SHAKESHEFF, K. M.; HOW, S. M. Applications of supercritical CO₂ in the fabrication of polymer systems for drug delivery and tissue engineering. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 60, p. 373-387, 2008.

DELADINO, L.; ANBINDER, P. S.; NAVARRO, A. S.; MARTINO, M. N. Encapsulation of natural antioxidants extracted from *Ilex paraguariensis*. **Carbohydrate Polymers**, v. 71, p. 126 – 134, 2008.

DESAI, K. G. H.; PARK, H. J. Recent developments in microencapsulation of food ingredients, **Drying Technology: An International Journal**, v. 23, p. 1361-1394, 2005.

DOHARE, P.; GARG, P.; SHARMA, U.; JAGANNATHAN, N.R.; RAY, M. Neuroprotective efficacy and therapeutic window of curcuma oil: in rat embolic stroke model. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 8, n. 55, 2008.

DRAGET, K. I.; PHILLIPS, G. O.; STEPHEN, A. M. Alginates. In: STEPHEN, A. M.; PHILLIPS, G. O. (Ed.). **Food polysaccharides and their applications**. 2. ed. New York: CRC Press, 2006.

DROBNIC, F.; RIERA, J.; APPENDINO ET AL, G. Reduction of delayed onset muscle soreness by a novel curcumin delivery system (Meriva®): A randomised, placebo-controlled trial. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 11, n. 1, p. 31, 2014.

FANG, Y.; AL-ASSAF, S.; PHILLIPS, G. O.; NISHINARI, K.; FUNAMI, T.; WILLIAMS, P. A.; LI, L. Multiple steps and critical behaviors of the binding of calcium to alginate. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 111, n. 10, p. 2456-2462, 2007.

FARIA, S. F. F. **Obtenção de esferas de alginato com centro líquido - Desenvolvimento de novos produtos**. 2013. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biológica) – Faculdade em Tecnologia Química e Alimentar, Universidade do Minho, Braga, 2013.

FERREIRA, C. R. N.; RIBEIRO, I. S.; OLIVEIRA, M. S.; MAGALHÃES JR., G. A. Microesfera de alginato e quitosana para liberação controlada de fármaco antimalárico. In: Congresso Brasileiro de Química, 55., 2015, Goiânia. **Anais**. Goiânia: IFCE, 2015.

FINOTELLI, P. V.; SILVA, D. D.; PENNA, M. S.; ROSSI, A. M.; FARINA, M.; ANDRADE, L. R.; TAKEUCHI, A. Y.; ROCHA-LEÃO, M. H. Microcapsules of alginate/chitosan containing magnetic nanoparticles for controlled release of insulin. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 81, p. 206-211, 2010.

FURQANMAULVI, V. T.; SONI, T. T. G.; GOHE, M. C.; GANDHI, T. R. Supercritical fluid technology: a promising approach to enhance the drug solubility. **Journal of Pharmaceutical Science and Research**, v. 4, p. 1-14, 2009.

GARCIA-CRUZ, C.; FOGGETTI, U.; SILVA, A. N. (2008). Alginato bacteriano: aspectos tecnológicos, características e produção. **Química Nova**, São Paulo, v. 31, n. 7, p. 1800-1806, 2008.

GEORGE, M.; ABRAHAM, E. Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs: Alginate and chitosan - a review. **Journal of Controlled Release**, v. 114, p. 1-14, 2006.

GERA, M.; SHARMA, N.; GHOSH, M.; HUYNH, D. L.; LEE, S. J.; MIN, T.; KWON, T.; JEONG, D. K. Nanoformulations of curcumin: an emerging paradigm for improved remedial application. **Oncotarget**, v. 8, n. 39, Sep. 2017.

GIRATA, A. K. **Desenvolvimento de curativos de quitosana e alginato contendo fosfato hidrogenado de zircônio, sódio e prata**. 2011. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2011.

GOMORI, G. Preparation of buffers for use in enzyme studies. **Methods in Enzymology**, v. 1, p. 138-146, 1955.

GÓNGORA, L.; GINER, R. M.; MÁÑEZ S.; RECIO MDEL C.; SCHINELLA, G.; RÍOS, J. L. Effects of caffeoyl conjugates of isoprenyl-hydroquinone glucoside and quinic acid on leukocyte function. **Life Sciences**, v. 71, n. 25, p. 2995 - 3004, 2002.

GOVINDARAJAN, V.S. Turmeric -chemistry, technology and quality. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, Boca Raton, v. 12, n. 3, p. 199-301, 1980.

GRANDI, T. S. M. **Tratado das plantas medicinais: Mineiras, Nativas e Cultivadas**. Belo Horizonte: Adaequatio Estúdio, 2014. p. 1076-1077.

HAMMAN, J. H. Chitosan based polyelectrolyte complexes as potential carrier materials in drug delivery systems. **Marine Drugs**, v. 8, p. 1305-1322, 2010.

HO, Y. S.; WASE, D. A. J.; FORSTER, C. F. Kinetic studies of competitive heavy metal adsorption by sphagnum moss peat. **Environmental Technology**, v. 17, p. 71-77, 1996.

HORST, B. L. **Microencapsulação do corante natural antocianina em matriz polimérica de quitosana e quitosana/alginato através das técnicas de impregnação, coacervação e spray drying**. 2009. Dissertação (Mestrado em Química) – Faculdade de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2009.

JONES, O. G.; MCCLEMENTS, D. J. Functional biopolymer particles: design, fabrication, and applications. **Comprehensive reviews in Food Science and Food Safety**, v. 9, p. 374-397, 2010.

KIM, M. H.; KIM, S. H.; YANG, W. M. Mechanisms of action of phytochemicals from medicinal herbs in the treatment of Alzheimer's disease. **Planta Medica**, v. 80, n. 15, p. 1249-1258, 2014.

KING, A.H. Encapsulation of food ingredients. In: RISCH, S. J.; REINECCIUS, G. A. (Ed.) **Encapsulation and controlled release of food ingredients**. Washington, DC: ACS Symposium Series, 1995. p. 26-39.

KITTUR, F. S.; THARANATHAN, R. N. Chitin – The Undisputed Biomolecule of Great Potential, **Critical Review in Food Science and Nutrition**, v. 43, p. 61-87, 2003.

KORSMEYER, R. W.; GURNY, R.; DOELKER, E.; BURI, P.; PEPPAS, N. A. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 15, n.1, p. 25 - 35, 1983.

KRISHNAMURTHY, N.; MATHEW, A.G.; NAMBU DIRI, E.S.; SHIVA, S.S.; LEWIS, Y.S.; NATARAJAN, C. P. Oil and oleoresin of turmeric. **Trop. Science**, v. 18, n.1, p. 37-45, 1976.

KULKAMP, I. C.; PAESEI, K.; GUTERRES, S. S.; POHLMAN, A. R. Estabilização do ácido lipoico via encapsulação em nanocápsulas poliméricas planejadas para aplicação cutânea. **Química Nova**, v. 32, n. 8, p. 2078 - 2084, 2009.

KUMARI, A.; YADAV, S. K.; YADAV, S. C. Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems. **Colloids and Surface. B, Biointerfaces**, v. 75, p. 1 - 18, 2010.

KUNNUMAKKARA, A. B.; BORDOLOI, D.; PADMAVATHI, G.; MONISHA, J.; ROY, N. K. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. **British Journal of Pharmacology**, v. 174, n. 11, p. 1325-1348, 2017.

LAGERGREN, S. About the Theory of So-Called Adsorption of Soluble Substances. **Kungliga Svenska Vetenskapsakademiens Handlingar**, v. 24, n. 4, p. 1-39, 1898.

LAWRIE, G.; KEEN, I.; DREW, B.; CHANDLER-TEMPLE, A.; RINTOUL, L.; FREDERICKS, P.; GRØNDAHL, L. Interactions between Alginate and Chitosan Biopolymers Characterized Using FTIR and XPS. **Biomacromolecules**, v. 8, n.8, p. 2533-2541, 2007.

LEE, K.Y; MOONEY, D.J. Alginate: Properties and biomedical applications. **Progress in Polymer Science**, v. 37, n. 1, p. 106-126, 2012.

LERTSUTTHIWONG, P., NOOMUN, K., JONGAROONNGAMSANG, N., ROJSITTHISAK, P., & NIMMANNIT, U. Preparation of alginate nanocapsules containing turmeric oil. **Carbohydrate Polymers**, v. 74, p. 209-214, 2008.

LI, S.; WANG, X.; ZHANG, X.; YANG, R.; ZHANG, H.; ZHU, L.; HOU, X. Studies on alginate–chitosan microcapsules and renal arterial embolization in rabbits. **Journal of Controlled Release**, v. 84, p. 87–98, 2002.

LI, X.; CAO, T.; MA, S.; JING, Z.; BI, Y.; ZHOU, J.; CHEN, C.; YU, D.; ZHU, L.; LI, S. Curcumin ameliorates cardiac dysfunction induced by mechanical trauma. **European Journal Pharmacology**, v. 5, p. 873-880, 2017.

LI, Y.; MCCLEMENTS, J. Controlling lipid digestion by encapsulation of protein-stabilized lipid droplets within alginate-chitosan complex coacervates. **Food Hydrocolloids**, v. 25, p. 1025 - 1033, 2001.

LIM, G.P.; CHU, T.; YANG, F.; BEECH, W.; FRAUTSCHY, S.A.; COLE, G.M. 2001. The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer trans-genic mouse. **Journal of Neuroscience**, v. 21, p. 8370-8377, 2001.

LIU, Q., JING, Y., HAN, C., ZHANG, H., TIAN, Y. Encapsulation of curcumin in zein/caseinate/sodium alginate nanoparticles with improved physicochemical and controlled release properties. **Food Hydrocolloids**, v. 93, p. 432-442, 2019.

LLABOT, J. M.; MANZO, R. H.; ALLEMANDI, D. A. Drug release from carbomer: carbomer sodium salt matrices with potential use as mucoadhesive drug delivery system. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 276, 59-66, 2004.

LUCINDA-SILVA, R. M.; SALGADO, H.; EVAGELISTA, R. C. Alginate–chitosan systems: In vitro controlled release of triamcinolone and in vivo gastrointestinal transit. **Carbohydrate Polymers**, v. 81, p. 260 - 268, 2010.

MACHADO, A. R. **Encapsulação de compostos fenólicos extraídos de microalgas submetidos ao sistema gastrointestinal *in vitro***. 2016. Tese (Doutorado em Engenharia e Ciência de Alimentos) – Faculdade de Engenharia e Ciência de Alimentos, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande do Sul, 2016.

MACIEL, I. M. **Produção e caracterização de nanopartículas poliméricas contendo açafraão-da-terra (*Curcuma longa*)**. 2017. Dissertação (Mestrado em Biologia da Relação Parasito-Hospedeiro) – Faculdade de Biologia das Relações Parasito-Hospedeiro, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2017.

MADENE, A.; JACQUOT, M.; SCHER, J.; DESOBRY, S. Flavour encapsulation and controlled release – a review. **International Journal of Food Science and Technology**, Oxford, v. 41, n. 1, p. 1-21, 2006.

MALLMANN, G. **Achê Laboratórios Farmacêuticos S.A.** Guarulhos, 2012.

MANIKANDAN, R.; THIAGARAJAN, R.; BEULAJA, S.; CHINDHU, S.; MARIAMMAL, K.; SUDHANDIRAN, G.; ARUMUGAM, M. Anti-cataractogenic effect of curcumin and aminoguanidine against selenium-induced oxidative stress in the eye lens of Wistar rat pups: An in vitro study using isolated lens. **Chemico-Biological Interactions**, v. 181, p. 2002 - 2009, 2009.

MARTINS, M. C. **Obtenção e avaliação de curcumina a partir de rizomas secos de cúrcuma (*Curcuma longa L.*)**. 1993. Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Alimentos) – Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1993.

MARTINS, S.; SARMENTO, B.; SOUTO, E.B.; FERREIRA, D.C. Insulin-loaded alginate microspheres for oral delivery – Effect of polysaccharide reinforcement on physicochemical properties and release profile. **Carbohydrate Polymers**, v. 69, p. 725-731, 2007.

MESSNER, D. J.; SURRAGO, C.; FIORDALISI, C.; CHUNG, W. Y.; KOWDLEY, K.V. Isolation and characterization of iron chelators from turmeric (*Curcuma longa*): selective metal binding by curcuminoids. **Biometals**, v. 30, p. 1-10, 2017.

- MISHRA, S.; PALANIVELU, K. The effect of curcumin (turmeric) on Alzheimer's disease: An overview. **Annals of Indian Academy of Neurology**, v. 11, n. 1, p. 13-19, 2008.
- MULLER, P. S. **Microencapsulação de óleo essencial de laranja**. 2011. Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Alimentos) – Faculdade de Tecnologia de Alimentos, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2011.
- MUNDAY, D. L.; COX, P. L. Compressed xanthan and karaya gum matrices hydration, erosion and drug release mechanisms. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 203, p. 179-192, 2000.
- NELSON, K. M.; DAHLIN, J. L.; BISSON, J.; GRAHAM, J.; PAULI, G. F.; WALTERS, A. M. The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.60, p. 1620 - 1637, Jan. 2017.
- NORI, M. P.; FAVARO-TRINDADE, C. S.; ALENCAR, S. M.; THOMAZINI, M.; BALIEIRO, J. C. C.; CARMEN J.CONTRERAS CASTILLO, C. J. C. Microencapsulation of propolis extract by complex coacervation. **Food Science and Technology**, London, v. 44, n. 2, p. 429-435, 2011.
- PAIVA, N. A. **Citotoxicidade de curcumina presente em nanopartículas de quitosana/sulfato de condroitina contendo lecitina**. 2015. Dissertação (Mestrado em Ciência de Materiais) – Faculdade de Ciência de Materiais, Universidade de Brasília, Brasília, 2015.
- PAN, C. H. J.; TANG, J. J.; WENG, Y. J.; WANG, J.; HUANG, N. Preparation, characterization and anticoagulation of curcumin-eluting controlled biodegradable coating stents. **Journal of Controlled Release**, v. 116, p. 42-49, 2006.
- PARK, S.; KIM, D. Discovery of Natural Products from *Curcuma longa* that Protect Cells from Beta-Amyloid Insult: A Drug Discovery Effort against Alzheimer's Disease. **Journal Of Natural Products**, v. 65, n. 9, p. 1227 - 1231, 2002.
- PATIL, P.; CHAVANKE, D.; WAGH. M. A review on ionotropic gelation method: novel approach for controlled gastroretentive gelspheres. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 4, n. 4, p. 27-32, 2012.
- PAULA, H. C. B.; OLIVEIRA, E. F.; ABREU, F. O. M. S.; PAULA, R. C. M.; MORAIS, S. M.; FORT, M. M. C. Esferas (Beads) de Alginato como Agente Encapsulante de Óleo de *Croton zehntneri* Pax et Hoffm. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, 2010.
- PENG, KT.; CHIANG, YC.; HUANG, TY.; CHEN, PC.; CHANG, PJ.; LEE, CW. Curcumin nanoparticles are a promising anti-bacterial and anti-inflammatory agent for treating periprosthetic joint infections. **International Journal of Nanomedicine**, v. 14, p. 469-481, 2019.
- PÉRET-ALMEIDA, L; CHERUBINO, A. P. F.; ALVES, R. J.; DUFOSSÉ, L.; GLÓRIA, M. B. A. Separation and determination of the physico-chemical characteristics of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin. **Food Research International**, Quebec, v. 38, p. 1039-1044, 2005.

POTHAKAMURY, U. R.; BARBOSA-CANOVÁS, G. V. Fundamental aspects of controlled release in foods. **Trends in Food Science & Technology**, v. 6, n. 12, p. 397-496, 1995.

RAHMAN, I.; BISWAS, S. K.; KIRKHAM, P. A. Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. **Biochemical Pharmacology**, v. 72, n. 11, p. 1439 - 1452, 2006.

RAPALLI, V. K., KAUL, V., GORANTLA, S., WAGHULE, T., DUBEY, S. K., MURALI MONOHARPANDEY, M. M., & SINGHVI, G. (2020). UV Spectrophotometric method for characterization of curcumin loaded nanostructured lipid nanocarriers in simulated conditions: Method development, in-vitro and ex-vivo applications in topical delivery. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 224, p. 117392, 2020.

RASTOGI, M.; OJHA, R.; SAGAR, C.; AGRAWAL, A.; DUBEY, G. P. Protective effect of curcuminoids on age-related mitochondrial impairment in female Wistar rat brain. **Biogerontology**, v. 15, p. 21-31. 2013.

RAVINDRAN, P. N.; NIRMAL BABU, K.; SIVARAMAN, K. **Turmeric: The genus Curcuma**. Boca Raton, Taylor & Francis Group, 2007.

RE´, M. Microencapsulation by spray drying. **Drying Technology: An International Journal**, v.16, p. 1195-1236, 2007.

REIS, C.P.; NEUFELD, R.J.; VILELA, S.; RIBEIRO, A.J.; VEIGA, F. Review and current status of emulsion/dispersion technology using an internal gelation process for the design of alginate particles. **Journal of Microencapsulation**, v. 23, n. 3, p. 245-257, 2006.

RIBEIRO, A. J.; SILVA, C.; FERREIRA, D.; VEIGA, F. Chitosan-reinforced alginate microspheres obtained through the emulsification/internal gelation technique. **Journal of Pharmaceutical Science**, v. 25, p. 31-40, 2005.

RINAUDO, M. Chitin and chitosan: Properties and applications, **Progress in Polymer Science**, v. 31, p. 603-632, 2006.

RITGER, P. L.; PEPPAS, N. A. A simple equation for description of solute release. I. Fickian and non-Fickian release from non-swelling devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. **Journal of Controlled Release**, v. 5, p. 23-36, 1987.

ROCHA, G. A. **Produção, caracterização, estabilidade e aplicação de microcápsulas de licopeno**. 2009. Dissertação (Mestrado em Alimentos e Nutrição) – Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2009.

ROSA, C. de O. B. **Avaliação do efeito de compostos naturais - curcumina e hesperidina - na hiperlipidemia induzida em coelhos**. 2009. Tese (Doutorado em Bioquímica Agrícola) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2009.

SAFARI, J.; ZARNEGAR, Z. Advanced drug delivery systems: nanotechnology of health design a review. **Journal of Saudi Chemical Society**, v.18, p.85-99, 2014.

SANSONE, F.; PICERNO, P.; MENCHERINI, T.; VILLECCO, F.; D'URSI, A. M.; AQUINO, R. P.; LAURO, M. R. Flavonoid microparticles by spray-drying: Influence of enhancers of the dissolution rate on properties and stability. **Journal of Food Engineering**, v. 103, n. 2, p. 188-196, 2011.

SANTOS, A. B.; FÁVARO-TRINDADE, C. S.; GROSSO, C. R. F. Preparo e caracterização de microcápsulas de oleoresina de páprica obtidas por atomização. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, Campinas, v. 25, n. 2, p. 322-326, 2005.

SANTOS, A.B.; FERREIRA, V.P.; GROSSO, C.R.F. Microcápsulas: Uma alternativa viável. Microencapsulação de produtos sensíveis à oxidação óleo-resina de páprica. **Biotecnologia, Ciência e Desenvolvimento**, v. 3, n. 16, p. 26-30, 2000.

SANTOS, J. V.; MOURA, T. F. A. L.; RAFFIN, F. N. Spray drying parameters optimization for chitosan microparticles as insulin carrier. **Acta Farmaceutica Bonaerense**, v. 22, p. 327-333, 2003.

SCHAFFAZICK, S. R.; GUTERES, S. S. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 726 - 737, 2003.

SHIVA, K. N.; ZACHARIAH, T. J.; LEELA, N. K. Integrated nutrient management on growth, yield and quality of paprika alike chillies (*Capsicum annum* L.). **Journal of Spices and Aromatic Crops**, v. 24, n. 2, p. 92 - 97, 2015.

SIEPMANN, J.; PEPPAS, N. A. Modeling of drug delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, p. 139-157, 2001.

SIEPMANN, J.; SIEPMANN, F. Modeling of diffusion controlled drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 161, n. 2, p. 351-362, 2012.

SILVA, C.; RIBEIRO, A.; FERREIRA, D.; VEIGA, F. Administração oral de peptídeos e proteínas: II. Aplicação de métodos de microencapsulação. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 39, n. 1, p. 1-20, 2003.

SILVA, J. E.; RODRIGUES, F. I. L.; PACÍFICO, S. N.; SANTIAGO, L. F.; MUNIZ, C. R.; SARAIVA, G. D.; NASCIMENTO, R. F.; SOUSA NETO, V. O. Estudo de cinética e equilíbrio de adsorção empregando a casca do coco modificada quimicamente para a remoção de Pb(II) de banho sintético. **Revista Virtual de Química**, v. 10, n. 5, 2018.

SINGH, G.; SINGH, O.P.; MAURYA, S. **Chemical and biocidal investigations on essential oils of some Indian Curcuma species**. Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials. v. 45, p. 75-81, 2002.

SINHA, V. R.; SINGLA, A. K.; WADHAWAN, S.; KAUSHIK, R.; KUMRIA, R.; BANSAL, K.; DHAWAN, S. Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 274, p. 1-33, 2004.

STANIC, Z. Curcumin, a compound from natural sources, a true scientific challenge – a review. **Plant Foods for Human Nutrition**, v. 72, n. 1, p. 1-12, 2017.

SUAVE, J.; DALLAGNOL, E. C.; PEZZIN, A. P. T.; SILVA, D. A. K.; MEIER, M. M.; SOLDI, V. Microencapsulação: Inovação em diferentes áreas. **Revista Saúde e Ambiente**, v.7, n.2, p.12-20, 2006.

SURYANI, N., HATIDJAH, A., HALID, I., AKIB, RAHMANPIU, N., MUTMAINNAH, SURYANI, HATIDJAH, N., HALID, A., ILLIYYIN, A., & MUTMAINNAH, N. Preparation of curcumin nanoparticle by using reinforcement ionic gelation technique. **American Institute of Physics**, v. 1838, 2016.

TAKKA, S.; GÜREL, A. Evaluation of chitosan/alginate beads using experimental design: formulation and in vitro characterization. **AAPS PharmSciTech**, v. 11, p. 460 - 464, 2010.

TIMKO, B. P.; DVIR, T.; KOHANE, D. S. Remotely Triggerable Drug Delivery Systems. **Advanced Materials**, v. 22, n. 44, p. 4925-4943, 2010.

TOMEH, M. A.; HADIANAMREI, R.; ZHAO, X. A review of curcumin and its derivatives as anticancer agentes. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 5, p.1033, 2019.

TØNNESEN, H. H.; KARLSEN, J. Alginate in Drug Delivery Systems. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 28, n. 6, p. 621-630, 2002.

VALÉRIO, A., CONTI, D. S., ARAÚJO, P. H. H., SAYER, C., & ROCHA, S. R. P. DA. (2015). Synthesis of PEG-PCL-based polyurethane nanoparticles by miniemulsion polymerization. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 135, p. 35-41, 2015.

VALÉRIO, A., MANCUSI, E., FERREIRA, F., GUELLI ULSON DE SOUZA, S. M. A., DE SOUZA, A. A. U., & GONZÁLEZ, S. Y. G. (2019). Biopolymer-Hydrophobic Drug Fibers and the Delivery Mechanisms for Sustained Release Applications. **European Polymer Journal**, v. 112, p. 400-410, 2019.

VANDENBERG, G. W.; DROLET, C.; SCOTT, S. L.; DE LA NOUE, J. Factors affecting protein release from alginate – chitosan coacervate microparticles during production and gastric/ intestinal simulation. **Journal Controlled Release**, Amsterdam, v. 77, p. 297-307, 2001.

VEIGA, I. G. **Produção e caracterização de membranas de quitosana associada com outros biopolímeros para a liberação controlada de anti-inflamatórios**. 2012. Tese

(Doutorado em Engenharia Química) – Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2012.

VELUTHAKAL, R.; VISWANATHAN, P.; RAJASEKHARAN, K.; MENON, V. P. Neuroprotective Role of Curcumin from *Curcuma longa* on Ethanol-induced Brain Damage. **Phytotherapy research**, v.13, p. 571 - 574, 1999.

VERSIC, R. J. Flavor Encapsulation. In: RISCH, S. J.; REINECCIUS, G. A. (Ed.). **Coacervation for flavor encapsulation**. Minnesota: ACS Symposium Series, 1988. p. 126-131.

VILLANOVA, J. C. O.; OREFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Aplicações Farmacêuticas de Polímeros. **Polímeros**, São Carlos, v. 20, n. 1, p. 51-64, 2010.

VOO, W. P.; RAVINDRA, P.; TEY, B. T.; CHAN, E. S. Comparison of alginate and pectin based beads for production of poultry probiotic cells. **Journal Bioscience and Bioengineering**, v. 111, p. 294 - 299, 2011.

VOS, P.; FAAS, M. M.; STRAND, B.; CALAFIORE, R. Alginate-based microcapsules for immunoisolation of pancreatic islets. **Biomaterials**, v. 27, n. 32, p. 5603-5617, 2006.

XIN, J.; JUNXING, Y.; YINGNAN, W.; ZHIHUI, L.; BOWEI, W. Preparation and biomedical applications of alginate-chitosan microspheres. **International Journal of Stomatology**, v. 45, n. 4, p. 414-419, 2018.

WANG, K; HE, Z. Alginate–konjac glucomannan–chitosan beads as controlled release matrix International. **Journal of Pharmaceutics**, v. 244, n. 1, p. 117 - 126, 2002.

WEBER, W. J.; MORRIS, J. C. Kinetics of adsorption on carbon from solution. **Journal of Sanitary Engineering**, Division, v. 89, n. 2, p. 31 - 60, 1963.

WEISS, E.A. **Spice crops**. CAB International, Oxon, UK, 2002.

WITTAYA-AREEKUL, S.; KRUEENATE, J.; PRAHSARN, C. Preparation and in vitro evaluation of mucoadhesive properties of alginate/ chitosan microparticles containing prednisolone. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 312, n. 3, p. 113-118, 2006.

YALLAPU, M. M.; NAGESH, P. K.; JAGGI, M.; CHAUHAN, S. C. Therapeutic applications of Curcumin nanoformulations. **AAPS Journal**, v. 17, n. 6, p. 1341-1356, 2015.

YALLAPU, M.; JAGGI, M.; CHAUHAN, S. C. Scope of nanotechnology in ovarian cancer therapeutics. **Journals of ovarian research**, v. 3, p. 1-19, 2010.

YU, Z. F.; KONG, L. D.; CHEN, Y. Antidepressant activity of aqueous extracts of *Curcuma longa* in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 83, n. 1-2, p. 161-165, 2002.

ZHANG, H.; ALSARRA, A. I.; NEAU, H. S. An in vitro evaluation of a chitosan containing multiparticulate system for macromolecule delivery to the colon. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 239, p. 197 - 205, 2002.

ZHAO, Q.; HAN, B.; WANG, Z.; GAO, C.; PENG, C.; SHEN, J. Hollow chitosan – alginate multilayer microcapsules as drug delivery vehicle doxorubicin loading and in vitro and in vivo studies. **Nanomedicine**, v. 3, p. 63-74, 2007.

ZHAO, W.; YUAN, P.; SHE, X. L.; XIA, Y. Z.; KOMARNENI, S.; XI, K.; CHE, Y.; YAO, X.; YANG, D. Sustainable seaweed-based one-dimensional (1D) nanofibers as high-performance electrocatalysts for fuel cells. **Journal of Materials Chemistry**, v. 3, p. 14188-14194, 2015.