

Síntese e Caracterização de Carreadores Lipídicos Nanoestruturados (CLN) para Encapsulação de Curcumina

Synthesis and Characterization of Nanostructured Lipid Carriers (CLN) for Curcumin Encapsulation

Romário Oliveira de Andrade^a; Guilherme Carneiro^b; Evandro Galvão Tavares Menezes^c; Joyce Maria Gomes da Costa^{*a}

^aUniversidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Instituto de Ciência Engenharia e Tecnologia. MG, Brasil.

^bUniversidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Faculdade de Ciências Biológica e da Saúde, Departamento de Farmácia. MG, Brasil.

^cUniversidade Federal de Viçosa, Campus Rio Paranaíba, Departamento de Engenharia de Alimentos. MG, Brasil.

*E-mail: joyce.costa@ict.ufvjm.edu.br

Resumo

A encapsulação em polímeros biodegradáveis e/ou biocompatíveis apresenta como alternativa promissora na melhoria de propriedades tecnológicas de alimentos, por exemplo o aumento da solubilidade em água oferecendo melhor biodisponibilidade e na substituição de corantes amarelos sintéticos comumente empregados em escala industrial pelos corantes naturais. O objetivo do presente trabalho foi produzir nanopartículas lipídicas sólidas de curcumina e verificar a influência da concentração de lipídeos totais e de óleo de maracujá da Caatinga (*Passiflora cincinnata*) no valor de índice de polidispersão (PDI), diâmetro e pH com emprego do planejamento composto central rotacional (DCCR). Os resultados obtidos foram avaliados mediante a aplicação de Metodologia de Superfície de Resposta (RSM) e Análise de Variância (ANOVA). Apenas o índice de polidispersibilidade apresentou efeito significativo ($P < 0,05$) para a concentração de lipídeos totais e de óleo de maracujá da Caatinga (*Passiflora cincinnata*). O tratamento com 2,3% de lipídeos e 15,8% de óleo bioativo foi o que apresentou o maior valor de pH, 5,59. As nanopartículas lipídicas sólidas de curcumina e com concentrações diferentes de lipídeos totais e de óleo de maracujá da Caatinga (*Passiflora cincinnata*) é eficiente apresentando valor abaixo de 0,4 o que determina que o tamanho do material não apresenta efeito significativo.

Palavras-chave: CLN. Curcuma Longa. Nanoencapsulation.

Abstract

*Encapsulation in biodegradable and/or biocompatible polymers presents a promising alternative for improving the technological properties of foods, for example, increasing solubility in water offering better bioavailability and replacing synthetic yellow dyes commonly used on an industrial scale with natural dyes. The objective of this work was to produce solid curcumin lipid nanoparticles and verify the influence of the concentration of total lipids and Caatinga passion fruit oil (*Passiflora cincinnata*) on the value of polydispersity index (PDI), diameter and pH using planning rotational central compound (DCCR). The results obtained were evaluated by applying Response Surface Methodology (RSM) and Analysis of Variance (ANOVA). Only the polydispersity index showed a significant effect ($P < 0.05$) for the concentration of total lipids and Caatinga passion fruit oil (*Passiflora cincinnata*). It was observed that the treatment with 2.3% lipids and 15.8 % of bioactive oil was the one with the highest pH value, 5.59. Through the PDI value, it is observed that the solid lipid nanoparticles of curcumin and with different concentrations of total lipids and Caatinga passion fruit oil (*Passiflora cincinnata*) were efficient, as they presented a value below 0.4, which determines that the size of the material did not show any significant effect.*

Keywords: CLN. Curcuma Longa. Nanoencapsulation.

1 Introdução

O uso de corantes naturais em alimentos é uma tendência atual em razão dos consumidores demandarem cada vez mais produtos saudáveis e que tragam benefícios para saúde humana (Neves; Gomes; Rezende, 2021). Como por exemplo, o corante curcumina empregado como pigmento natural que apresenta diversos fitonutrientes e, por esta razão, tem recebido considerável atenção como nutracêutico, sendo ainda recomendado na prevenção e tratamento de doenças complexas, como as doenças cardiovasculares, doenças metabólicas, câncer, doenças neurológicas e degenerativas (Santos et al., 2022).

A curcumina é capaz de modular múltiplas vias de sinalização e afetar inúmeros alvos moleculares diferentes, é apontada como agente antioxidante e anti-inflamatório,

papéis estes, possivelmente atribuídos aos grupos hidroxila e metoxila da molécula (Shehzad; Rehman; Lee, 2012). Entretanto, a composição química e física caracterizada pela elevada hidrofobicidade e instabilidade da curcumina limita a aplicação em grande escala (Sueth-Santiago et al., 2015).

A encapsulação em polímeros biodegradáveis e/ou biocompatíveis apresenta como alternativa promissora na melhoria de propriedades tecnológicas, como exemplo o aumento da solubilidade em água (Anitha et al., 2011), melhor biodisponibilidade (Araújo et al., 2021), e na substituição de corantes amarelos sintéticos comumente empregados em escala industrial pelos corantes naturais (Silva-Buzanello et al., 2015).

Neste sentido, é possível encapsular substâncias instáveis com a produção de nanopartículas que eventualmente

apresentam melhores resultados que as micropartículas devido a sua grande área superficial que pode potencializar a ação do corante, além de serem imperceptíveis durante a ingestão (He et al., 2017). A nanoencapsulação protege moléculas sensíveis as condições externas, como pH, luz, temperatura e reações enzimáticas, que podem danificar a estrutura diminuindo a função do material bioativo. Além disso, apresenta facilidade de produção em larga escala devido à ausência de solventes orgânicos e à diversidade de lipídios que podem ser aplicados no processo, e a soma desses fatores faz com que as nanopartículas lipídicas (CLN) sejam um atrativo para a produção industrial (Battaglia; Ugazio, 2019).

A segunda geração das nanopartículas lipídicas carreadoras (CLN) são caracterizadas por possuírem lipídeos líquidos em sua matriz; os lipídeos têm a capacidade de desestruturar a organização cristalina da matriz lipídica, ampliando o potencial de encapsulação e a estabilidade da substância encapsulada (Beloqui et al., 2017).

Assim, o objetivo do presente trabalho foi produzir nanopartículas lipídicas sólidas de curcumina e verificar a influência da concentração de lipídios totais e de óleo de maracujá da Caatinga (*Passiflora cincinnata*) no valor de pH, tamanho e polidispersibilidade (PDI) com emprego do planejamento composto central rotacional (DCCR).

2 Material e Métodos

2.1 Materiais

O Precirol® ATO 5 (palmitoestearato de glicerila; mistura de monoglicerídeos, diglicerídeos e triglicerídeos de ácido palmítico (C16) e ácido esteárico (C18)) e Labrafac™ (dicaprilocaprato de propilenoglicol) foram fornecidos pela Gattefossé (Lyon, França) e empregados, respectivamente, como lipídeos sólido e líquido. Tween® 80 (polissorbato 80; monooleato de sorbitano etoxilado) foi cedido pela Croda Inc (Edison, EUA). A curcumina foi adquirida em estabelecimento local da cidade de Diamantina, Minas Gerais.

2.2 Delineamento experimental

O delineamento composto central rotacional (DCCR) foi utilizado para realizar os ensaios de produção dos carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) por meio de um fatorial 2² completo, com 3 pontos fatoriais (níveis ±1), triplicata no ponto central (nível 0) e 4 pontos axiais (±1,41), totalizando 11 ensaios.

A Equação 1 refere-se ao modelo para CLN onde pH, diâmetro e PDI são variáveis resposta. Os modelos usados foram completos, ou seja, todos os termos (coeficientes) estão presentes, todavia, apenas os termos significativos estão em negrito. O coeficiente de determinação (R²) para CLN obtido no experimento foi de 0,96 e do modelo gerado para TR de 0,63 com falta de ajuste p-valor=0,04.

Onde os termos codificados são para as seguintes variáveis:

x_1 é para o (%) total de lipídeos,

x_2 para o (%) de óleo bioativo.

As variáveis independentes foram a concentração total de lipídeos (% LT) e concentração de óleo de semente do maracujá da Caatinga (*Passiflora cincinnata*) (OM), e a variável dependente foram os valores de pH, tamanho e polidispersibilidade (PDI). O delineamento experimental com as variáveis codificadas e reais está descrito na Quadro 1.

Quadro 1 - Planejamento experimental da composição das formulações de carreadores lipídicos nanoestruturados contendo curcumina

Ensaio	Variáveis Codificadas		Variáveis Reais	
	Total de Lipídeos (%)	Óleo Bioativo (%)	Total de Lipídeos (%)	Óleo Bioativo (% nos Lipídeos Totais)
1	-1	-1	2,3	15,8
2	1	-1	9,4	15,8
3	-1	1	2,3	42,2
4	1	1	9,4	42,2
5	-1,41	0	1,0	30
6	1,41	0	10	30
7	0	-1,41	5,5	10
8	0	1,41	5,5	50
9	0	0	5,5	30
10	0	0	5,5	30
11	0	0	5,5	30

Fonte: dados da pesquisa.

2.3 Produção das nanopartículas

A produção dos carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) foi realizada com o Precirol® ATO 5, como lipídeos sólido, e o Labrafac®, como lipídeos líquido, numa razão de 70:30 (70 lipídeos líquido e 30 de lipídeos sólido). Solução de 2% de Tween 80 foi utilizado para composição do sistema tensoativo nas formulações de CLN. O diclorometano foi utilizado como solvente nas formulações.

Foram dissolvidos 200 mg da mistura lipídica e 8 mg de curcumina em 2 ml de diclorometano e foram homogeneizados em Sonicator Q125 (QSonica, Newtown, CT, EUA) por 30 segundos e 90% de amplitude. Após homogeneização a emulsão primária foi formada e colocada em 25 ml de solução aquosa de surfactante (Tween 80 a 2% (m/v)) e misturada novamente nas mesmas condições para formar a segunda emulsão. Finalmente, o solvente orgânico foi completamente evaporado sob agitação (130 rpm), durante 3 horas. As formulações foram realizadas em triplicata.

2.4 Determinação dos padrões

Para dimensionar o tamanho médio das nanopartículas foi usada a técnica de espalhamento dinâmico de luz (Dynamic

Light Scattering - DSL), pela análise no equipamento Zetasizer, Nano Series (Nano-ZS, Malvern Instruments, Malvern, Reino Unido). O tamanho de partícula foi descrito pelo diâmetro médio acumulado e a distribuição de tamanhos foi demonstrada por gráficos e pelo índice de polidispersão (PDI), todos medidos a 25 °C, em triplicata.

O pH foi determinado por meio do potenciômetro, utilizando o pHmetro (ION - pH500) calibrado com as soluções tampão (pHs 4,0 e 7,0) (IAL, 2008).

2.5 Análise estatística

O delineamento composto central rotacional (DCCR) foi aplicado para planejar o experimento em batelada. Os resultados obtidos foram submetidos à análise de variância (ANOVA) usando o PROC GLM do SAS 9.1 e as médias foram comparadas pelo teste de Tukey ao nível de 5% de probabilidade.

3 Resultados e Discussão

O pH apresentou efeito significativo ($p=0,00001$) para a interação entre os parâmetros avaliados TL x OB (Quadro 2). O tratamento com 2,3% de lipídios e 15,8 % de óleo bioativo foi o que apresentou o maior valor de pH, seguido pelo tratamento composto por 2,3% lipídios e 42,2 % óleo. Já os menores valores foram observados nos tratamentos com 5,5 lipídios e 15,8 óleo bioativo, sendo estatisticamente semelhante aos tratamentos com 5,5 lipídios e 30 óleo bioativo, e ao tratamento com 9,4% lipídios e 30% óleo bioativo e, finalmente ao tratamento com 5,5% lipídios e 42,2% óleo bioativo.

Quadro 2 - Matriz do planejamento composto central rotacional (DCCR) contendo os valores de pH obtido como variável resposta

Total de Lipídios	Óleo Bioativo	Ph (Média±Desvio Padrão)
5,5	15,8	4,71±0,040 ^d
5,5	30,0	4,74±0,010 ^d
9,4	30,0	4,78±0,030 ^d
5,5	42,2	4,78±0,030 ^d
9,4	15,8	4,99±0,010 ^c
2,3	30,0	5,04±0,007 ^c
9,4	42,2	5,06±0,030 ^c
2,3	42,2	5,37±0,030 ^b
2,3	15,8	5,59±0,007 ^a
Valor de p		
Total de lipídios		0,00000
Óleo bioativo		0,00000
Total de lipídios x óleo bioativo		0,00001

Letras diferentes na coluna diferem entre si pelo teste de Tukey.

Fonte: dados da pesquisa.

Por meio dos valores de pH obtidos em análises de nanopartículas, pode-se acompanhar a estabilidade das suspensões coloidais, pois a medida que há degradação do polímero, há decréscimo nos valores do pH da solução. O pH de todas as formulações apresentou valores entre 4,71 e 5,59.

Quanto à variação do pH com a eficiência de encapsulamento, foi verificado que, enquanto a eficiência diminui, os valores de pH aumentam. Pode-se atribuir esse fato à degradação polimérica, a qual pode se dar pela alteração na sua estrutura química, pelo relaxamento da cadeia polimérica, pelas quebras das unidades monoméricas ou ainda, através da cisão aleatória de uma ligação em alguma posição ao longo da cadeia polimérica (degradação) (Nobes; Maechessault, 1999). Essa degradação faz com que o óleo essencial seja liberado das nanopartículas, diminuindo a eficiência de encapsulamento e alterando o pH da formulação (Silva, 2019).

Morais et al. (2018) ao estudar o pH de nanopartículas poliméricas contendo óleos vegetais observaram valores entre 4,78 e 5,39, semelhantes ao da nossa pesquisa. Resultados de pH semelhante também foram encontrados em nanopartículas poliméricas de Policaprolactona (PCL), contendo óleo essencial de duas árvores do gênero *Zanthoxylum* (Christofoli, 2014).

O diâmetro apresentou diferença significativa ($p=0,0007$) em função da interação total de lipídios x óleo bioativo (Quadro 3). O tratamento com 5,5 de lipídios e 15,8 de óleo foi o que apresentou o maior diâmetro. O segundo maior valor do diâmetro foi no tratamento 9,4 de lipídios e 15,8 de óleo com a segunda maior média.

Quadro 3 - Matriz do planejamento composto central rotacional contendo os valores de diâmetro obtido como variável resposta

Total de Lipídios	Óleo Bioativo	Diâmetro (Média ± Desvio Padrão)
2,3	15,8	386,00±94,47 ^d
2,3	30,0	446,57±40,21 ^{cdbc}
9,4	30,0	462,00±155,56 ^{cdbc}
9,4	42,2	500,65±5,02 ^{cdbc}
5,5	30,0	513,70±9,48 ^{cdbc}
5,5	42,2	573,80±73,26 ^{cdbc}
2,3	42,2	686,10±37,19 ^{cdbc}
9,4	15,8	711,90±89,80 ^b
5,5	15,8	1036,30±67,46 ^a
Valor de p		
Total de lipídios		0,0039
Óleo bioativo		0,0017
Total de lipídios x óleo bioativo		0,0007

Letras diferentes na coluna diferem entre si pelo teste de Tukey.

Fonte: dados da pesquisa.

Perez (2015) avaliou o nanoencapsulamento o óleo essencial da *Xylopia aromática* e observou que no nanocápsulas (CLN) obtiveram valores médios de diâmetro entre 500 e 1100 nm. Essa alta diferença de tamanho se deve a presença do fator óleo (miristato de isodecila), presente nas CLN e ausente nas nanoesferas. O diâmetro da CLN é dependente do tamanho das partículas que serão encapsuladas. No caso de líquidos, o tamanho das gotas determina o tamanho das CLN. Existem alguns fatores que influenciam o tamanho das CLN, como: velocidade de agitação; teor de sólidos da fase orgânica; viscosidade da fase aquosa; viscosidade da fase orgânica; concentração e tipo de tensoativo; configuração do vaso e do

agitador; quantidade de orgânicos e fase aquosa, e perfil de temperatura durante a produção (Bachtsi; Kiparissides, 1996).

O PDI apresentou efeito significativo para total de lipídios ($P=0,000018$) e para óleo bioativo ($P=0,000208$) (Quadro 4). Com relação ao total de lipídios a concentração com 9,4 foi a que apresentou maior valor e a de 2,3 a de menor valor para PDI. Com relação ao óleo bioativo as concentrações de 15,8% e 30,0% apresentaram valores estatisticamente semelhantes e diferentes da concentração com 42,2 % que foi a menor.

Quadro 4 - Matriz do planejamento composto central rotacional (DCCR) contendo os valores do índice de polidispersão (PDI) obtido como variável resposta

Total de Lipídios	PDI (média)
2,3	0,53c
5,5	0,68b
9,4	0,86a
Óleo bioativo	
42,2	0,56b
30,0	0,71a
15,8	0,80a
Valor de p	
Total de lipídios	0,000018
Óleo bioativo	0,000208
Total de lipídios x óleo bioativo	0,142769

Letras diferentes na coluna diferem entre si pelo teste de Tukey.

Fonte: dados da pesquisa.

É possível verificar o aumento do diâmetro médio das mesmas devido ao encapsulamento 48% do óleo essencial nas nanopartículas (Yilmaz et al., 2019). Este resultado indicou que o óleo essencial pode ser encapsulado com sucesso na formulação e metodologia propostas.

A composição quali e quantitativa das nanopartículas poliméricas e o método utilizado para sua preparação está relacionado com os valores de diâmetro médio e de polidispersão das nanopartículas das suspensões coloidais e de modo geral, mesmo utilizando diferentes métodos para preparação destas nanopartículas, estas apresentam distribuição unimodal com baixo índice de polidispersão (Govender et al., 1999). Entretanto, índices de polidispersão altos refletem a ampla variação no tamanho das nanopartículas, isto é, uma falta de controle nos diâmetros das partículas formadas, a qual pode ser afetada por diversos fatores: natureza e concentração do polímero e do fármaco, concentração de surfatantes, proporção entre solvente orgânico e água, concentração e natureza do óleo, além da velocidade de difusão da fase orgânica na aquosa (Santos; Barbosa, 2013).

4 Conclusão

Por meio do valor de polidispersão, as nanopartículas lipídicas sólidas de curcumina e com concentrações diferentes de lipídeos totais e de óleo de maracujá da Caatinga (*Passiflora cincinnata*) são eficientes indicando que as nanopartículas produzidas possuem um tamanho relativamente uniforme, importante para garantir uma distribuição homogênea da

curcumina encapsulada.

O tamanho não varia com diferentes concentrações de lipídeos e óleo de maracujá sugerindo que a formulação é eficaz na estabilização das partículas.

As nanopartículas lipídicas sólidas de curcumina com óleo de maracujá da Caatinga são uma opção promissora para a entrega controlada de compostos bioativos, com potencial para aplicações em diversas áreas, como na indústria farmacêutica, cosmética e alimentícia.

Referências

- ANITHA, A. et al. Efficient water-soluble O-carboxymethyl chitosan nanocarrier for the delivery of curcumin to cancer cells. *Carbohydrate Polymers*, v.83, p.452-461, 2011. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.08.008>
- ARAÚJO, B.A. et al. A aplicação de polímeros biodegradáveis como uma alternativa sustentável. *Res. Soc. Develop.*, v.10, n.9, p.e49010918248, 2021. doi: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i9.18248>
- BACHTSI, A.R.; KIPARISSIDES, C. Synthesis and release studies of oil containing poly(vinyl alcohol) microcapsules prepared by coacervation. *J. Control. Release*, v.38, n.1, p.49-58, 1996. doi:[https://doi.org/10.1016/0168-3659\(95\)00099-2](https://doi.org/10.1016/0168-3659(95)00099-2)
- BARROS NETO, B.; SCARMINIO, I. S.; BRUNS, R. E. Planejamento e otimização de experimentos. Campinas: Editora da Unicamp, 1996.
- BARROS NETO, B.; SCARMINIO, I. S.; BRUNS, R. E. Como fazer experimentos: pesquisa e desenvolvimento na ciência e na indústria. Campinas: Unicamp, 2007
- BATTAGLIA, L.; UGAZIO, E. Lipid nano- and microparticles: an overview of patent-related research. *J. Nanomaterials*, v.2019, p.1-22, 2019. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/2834941>
- BELOQUI, A. et al. Nanostructured lipid carriers as oral delivery systems for poorly soluble drugs. *J. Drug Delivery Sci. Technol.*, v.42, p.144-154, 2017. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.06.013>
- CHRISTOFOLI, M. Efeito dos óleos essenciais de *Zanthoxylum rhoifolium* e *Zanthoxylum riedelianum* nanoencapsulados em *Bemisia tabaci* (Gennadius) biótipo B. Rio Verde: Instituto Federal Goiana, 2014.
- GHARSALLAOUI, A. et al. Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An overview. *Food Res. Int.* v.40, p.1107-1121, 2007. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2007.07.004>
- GOVENDER, T. et al. PLGA nanoparticles prepared by nanoprecipitation: drug loading and release studies of a watersoluble drug. *J. Controlled Rel.*, v.57, p. 171-185, 1999. doi: [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(98\)00116-3](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(98)00116-3)
- HAN, H. H. Utilização da função desirability na otimização do processo de usinagem da superliga NIMONIC 80A. 2015. Guaratinguetá: Universidade Estadual Paulista, 2015.
- HE B. et al. Loading of anthocyanins on chitosan nanoparticles influences anthocyanin degradation in gastrointestinal fluids and stability in a beverage. *Food Chem.*, v.221, p. 1671-1677, 2017. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.10.120>
- LACERDA, S.P. Carreador lipídico nanoestruturado à base de cera de carnaúba: desenvolvimento, caracterização e uso na encapsulação de Benzo-fenona-3. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 2009.

- MORAIS, R.M. et al. O desenvolvimento e caracterização de nanopartículas poliméricas contendo óleos vegetais. SIEPE, 2018.
- NEVES, C.R., GOMES, A.V.S., REZENDE, E.J.C. The return of natural dyes as a way of preserving the environment and its historic and cultural importance. DAT J., v.6, n.1, p. 279-293, 2021. doi:<https://doi.org/10.29147/dat.v6i1.341>
- NOBES, G.A.R.; MARCHESSAULT, R.H. Enzymology of the Synthesis and Degradation of Polyhydroxyalkanoates. Am. Chem. Soc., 1999. doi: <http://dx.doi.org/10.1021/bk-1999-0723.ch009>
- NOVAES, C.G. et al. Otimização de métodos analíticos usando metodologia de superfícies de resposta. Rev Virtual Quím., v.9, p.2017.
- PERES, M.C. Nanoencapsulamento do óleo essencial das folhas e frutos de *Xylopia aromatica* Lamour e sua atividade frente a oviposição de *Bemisia tabaci* (Genn) (Hemiptera: Aleroydidae) biótipo B. Rio Verde: Instituto Federal Goiano, 2015,
- RAMOS, A.L. Síntese e caracterização de nanopartículas lipídicas sólidas a partir da manteiga de cupuaçu - *teobroma grandiflorum* (shum) com aplicações nanobiotecnológicas. Rio Branco: Universidade Federal do Acre, 2016.
- RODRIGUES, M.I.; IEMMA, A.F. Planejamento de experimentos & otimização de processos. Campinas: Cárita, 2014.
- SANTOS, E.P.; BARBOZA, J.C.S. Avaliação do uso de amidos anionicos hidrolisados como estabilizantes em nanocapsulas polimericas para formulações topicas. Polímeros, v.13, n.5, p.624-629, 2013. doi: <https://doi.org/10.4322/polimeros.2013.001>
- SANTOS, N.S. et al. Corantes naturais: importância e fontes de obtenção. Rev Cient. Multidisc., v.3, n.3, p.e331165, 2022. doi: <https://doi.org/10.47820/recima21.v3i3.1165>
- SHEHZAD, A.; REHMAN, G.; LEE, Y.S. Curcumin in inflammatory diseases. Biofactors, v.39, n. 1, p.69-77, 2013. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/biof.1066>
- SILVA-BUZANELLO, R. A. et al. Validation of an Ultraviolet-visible (UV-Vis) technique for the quantitative determination of curcumin in poly (L-lactic acid) nanoparticles. Food Chem., v.172, p.99-104, 2015. doi:<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.09.016>
- SILVA, J.M.S. Encapsulamento do óleo essencial da *Lippia alba* em nanopartículas de poli-ε-caprolactona (PCL) para avaliação da estabilidade e atividade larvicida contra o *Aedes aegypti*. Manaus: Universidade Federal do Amazonas, 2019.
- SUETH-SANTIAGO, V. et al. Curcumina, o pó dourado do açafrão-da-terra: introspecções sobre química e atividades biológicas. Quim Nova. v.38, n.4, p. 538-552, 2015. doi: <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150035>
- YILMAZ, M.T. et al. Electrospraying method for fabrication of essential oil loaded chitosan nanoparticle delivery systems characterized by molecular, thermal, morphological and antifungal properties. Innov. Food Sci. Emerg. Technol., v.52, p.166-178, 2019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2018.12.005>