

Incorporação da curcumina em sistemas nanoestruturados: Revisão Incorporation of curcumin into nanostructured systems: A review

Cristiane Franco Codevilla¹, Juliano Smanioto Barin², Cristiane de Bona da Silva³, Thaianne Marques da Silva⁴ e Cristiano Ragagnin de Menezes⁵

¹Pós-doutoranda, Departamento de Tecnologia e Ciência dos Alimentos, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, Brasil

²Doutor, Departamento de Tecnologia e Ciência dos Alimentos, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, Brasil

³Doutora, Departamento de Farmácia Industrial, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, Brasil

⁴Mestranda, Departamento de Tecnologia e Ciência dos Alimentos, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, Brasil

⁵Doutor, Departamento de Tecnologia e Ciência dos Alimentos, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, Brasil

Resumo

A curcumina é um composto polifenólico extraído do rizoma de Curcuma longa Linn com diversas propriedades farmacológicas, como anti-inflamatório, antioxidante, anticarcinogênico, antimicrobiano, hepatoprotetor, hipoglicemiante, entre outras, sendo interessante o desenvolvimento de produtos contendo curcumina, os quais trarão benefícios à saúde. A curcumina pode ser empregada como um aditivo natural em substituição aos sintéticos, como corantes, antioxidantes e antimicrobianos, e também em função de suas propriedades farmacológicas. Entretanto, a sua incorporação em alimentos funcionais ou sua utilização como suplemento alimentar é dificultada pela baixa solubilidade em água, susceptibilidade a condições alcalinas, luz, calor e oxidação. A nanotecnologia é uma área emergente para melhorar a baixa solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade da curcumina. Vários tipos de nanopartículas têm sido encontrados como sendo adequados para a encapsulação de curcumina. Este artigo revisa os sistemas nanoestruturados contendo curcumina, como nanopartículas poliméricas, nanopartículas lipídicas sólidas, lipossomas e nanoemulsões. Além das técnicas de nanoencapsulação e características físico-químicas destes carreadores.

Palavras-chave: Curcumina. Nanotecnologia. Caracterização físico-química.

Abstract

Curcumin is a polyphenolic compound extracted from the rhizome of Curcuma longa Linn with diverse pharmacological properties, such as anti-inflammatory, antioxidant, anticancer, antimicrobial, hepatoprotective, hypoglycemic, among others, being interesting to the development of products containing curcumin, which will bring health benefits. Curcumin can be used as a natural additive to replace the synthetic, as colorants, antioxidants and antimicrobials, and also due to its pharmacological properties. However, their incorporation into functional foods, or food supplement is hampered by its low water solubility, susceptibility to alkaline conditions, light, heat and oxidation. Nanotechnology is an emerging field to improve the poor solubility, stability and bioavailability of curcumin. Several types of nanoparticles have been found to be suitable for the encapsulation of curcumin. This article reviews the nanostructured systems containing curcumin, like polymeric nanoparticles, solid lipid nanoparticles, liposome and nanoemulsions. Besides the nanoencapsulation techniques and physicochemical characteristics of these carriers.

Keywords: Curcumin. Nanotechnology. Physicochemical characterization.

1 Introdução

Nutracêutico, uma combinação das palavras "nutrição" e "farmacêutico, refere-se ao alimento ou ingrediente alimentar que possui ação farmacológica, proporcionando benefícios para a saúde além da nutrição básica (ZLOTOGORSKI et al., 2013). Existem diversas evidências que o consumo de nutracêuticos está associado à diminuição dos riscos de doenças crônicas (BERNAL et al., 2011; YAO et al., 2015; PINHEIRO et al., 2016).

Nutracêuticos podem ser incorporados em sistemas alimentares para o desenvolvimento de alimentos de funcionais (BERNAL et al., 2011; GÓMEZ-ESTACA et al., 2015). No entanto, muitos nutracêuticos possuem pouca solubilidade aquosa, baixa estabilidade e baixa biodisponibilidade oral, o que reduz significativamente a eficácia como agentes de prevenção de doenças (GÓMEZ-ESTACA et al., 2015; YAO et al., 2015; PINHEIRO et al., 2016). Diferentes compostos bioativos podem ser considerados nutracêuticos como, lipídios, vitaminas, proteínas, compostos fenólicos, entre outros (BERNAL et al., 2011; LIVNEY, 2015).

A nanotecnologia tornou-se um importante meio de produção de novos materiais e estruturas para uma ampla gama de aplicações na indústria de alimentos (LIVNEY, 2015). O encapsulamento pode ser um meio para facilitar o manuseio e dosagem de certos ingredientes, aditivos, ou compostos bioativos que apresentam problemas de volatilidade, viscosidade, baixa solubilidade em água, ou para liberar um composto ativo a taxas controladas ou sob condições específicas (SUN et al., 2012; GÓMEZ-ESTACA et al., 2015). O encapsulamento também pode melhorar as características organolépticas de um produto, mascarando sabores, odores e cores indesejáveis. Além disso, pode proteger a molécula de degradação ou perda de funcionalidade devido aos efeitos da luz, oxigênio, pH, umidade ou a interação com outros componentes da matriz alimentar (GÓMEZ-ESTACA et al., 2015; YAO et al., 2015; PINHEIRO et al., 2016).

A curcumina é um polifenol extraído dos rizomas de *Curcuma longa* Linn, uma planta pertencente à família Zingiberaceae, característica de regiões tropicais e subtropicais da Índia e China (GHOSH et al., 2015). A curcumina é o principal ativo constituinte da cúrcuma e é amplamente utilizado como conservante, aromatizante e corante natural em bebidas e em alimentos como curry, mostarda, queijos, sorvetes, iogurtes e margarina, substituindo corantes artificiais (PRASAD et al., 2014; GÓMEZ-ESTACA et al., 2015; HUANG et al., 2015; PATHAK et al., 2015).

A indústria alimentícia tem buscado a substituição de antioxidante e corantes sintéticos por substâncias naturais (WANG et al., 2012; PATHAK et al., 2015). A curcumina é um corante de origem vegetal, não tóxico, que pode ser utilizado em substituição aos corantes sintéticos (MAY et al., 2005).

As principais barreiras para o uso da curcumina são a sua baixa solubilidade em água e suscetibilidade a condições alcalinas, luz, oxidação e calor, que também limitam a sua eficácia clínica. Diversas propriedades biológicas e farmacológicas, incluindo antioxidantes, anti-inflamatória, anti-câncer, anti-tumoral, já foram evidenciadas, no entanto, a solubilidade aquosa extremamente baixa, além da baixa biodisponibilidade da curcumina limitam muito a sua aplicação em formulações de alimentos ou medicamentos (SUN et al., 2012; AKBIK et al., 2014; GHOSH et al., 2015; PATHAK et al., 2015).

Neste contexto, o presente trabalho fará uma revisão sobre a curcumina, sua associação aos sistemas nanoestruturados e as técnicas empregadas, além da caracterização físico-química das nanoestruturas.

2 Curcumina

Produtos da cúrcuma são considerados seguros pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e *Food and Agriculture Organization of the United Nations* (FAO). O uso de cúrcuma como corante, aromatizante e conservante em alimentos é mundial, e de acordo com FAO mais de 2400 toneladas de cúrcuma são importadas

anualmente para consumo nos EUA (SHARMA et al., 2005). Seu uso para fins medicinais ocorre há milhares de anos (PRASAD et al., 2014).

A cúrcuma é preparada por moagem de rizomas secos principalmente da *Curcuma longa* L. (Figura 1), uma planta pertencente à família do gengibre. A curcumina, um dos principais polifenóis da cúrcuma, está disponível como um suplemento *over-the-counter* (OTC) em todo o mundo (BASNET & SKALKO-BASNET, 2011; ZLOTOGORSKI et al., 2013). Entretanto, a curcumina comercialmente disponível consiste numa mistura de curcuminóides, a curcumina (77 %), demetoxicurcumina (18 %) e bisdemetoxicurcumina (5 %) (BASNET & SKALKO-BASNET, 2011; ZLOTOGORSKI et al., 2013; PRASAD et al., 2014; IM et al., 2015).

A curcumina tem sido utilizada por milhares de anos na medicina tradicional oriental como um agente de cura para uma variedade de doenças, tais como anorexia, tosse, feridas diabéticas, perturbações hepáticas e reumatismo (ZLOTOGORSKI et al., 2013; AKBIK et al., 2014).

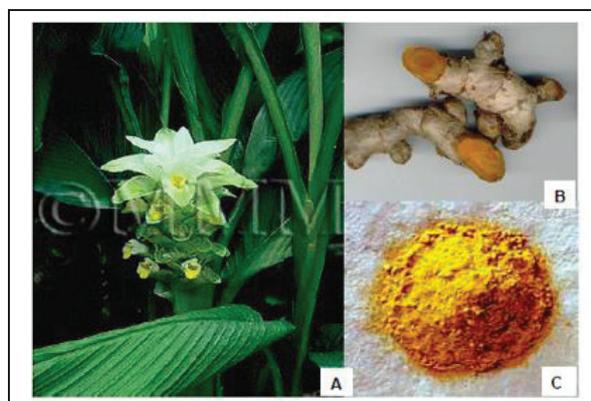


Figura 1. Fotos das fontes botânicas de cúrcuma. A: *Curcuma longa* Linn., planta com flor; B: Rizoma e C: Cúrcuma em pó seco (BASNET & SKALKO-BASNET, 2011)

Pesquisas clínicas evidenciaram propriedades biológicas como antioxidante, anti-tumoral, anti-inflamatória, antimicrobiana, antiparasitária, antimutagênica, quimiopreventiva e quimioterapêutica. Além disso, tem sido utilizada no tratamento da doença de Alzheimer, AIDS, disfunção pulmonar, resfriado comum, diabetes e doenças do fígado. Devido às suas propriedades na terapêutica, a curcumina tem sido utilizada como um aditivo não só em suplementos nutricionais, mas também em

alimentos e bebidas (ZLOTOGORSKI et al., 2013; PRASAD et al., 2014; GHOSH et al., 2015; HUANG et al., 2015).

A curcumina é considerada eficaz e farmacologicamente segura, porém é um polifenol hidrofóbico, praticamente insolúvel em água o que limita não apenas a sua solubilidade/dispersão em matrizes de alimentos, mas também a sua biodisponibilidade. Curcumina é estável em pH ácido (pH= 3,0 - 6,5), porém instável em pH neutro ou alcalino, devido à rápida degradação hidrolítica (SHARMA et al., 2005; SUN et al., 2012; ZLOTOGORSKI et al., 2013; PRASAD et al., 2014). Estudos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção de curcumina sugerem que a curcumina tem metabolismo rápido, o que tem sido apontado como a causa da baixa biodisponibilidade na circulação sistêmica (BASNET & SKALKO-BASNET, 2011; RAO & KHANUM, 2016).

A biodisponibilidade de um composto que é ingerida por via oral é a fração do composto que é absorvido após solubilização no intestino e que passa para a circulação sistêmica. Antes dos estudos de biodisponibilidade é comum avaliar a bioacessibilidade, que é definida como a fração de um composto que é solubilizada a partir de um alimento durante a digestão gastrointestinal. Assim, a bioacessibilidade pode ser considerado um indicativo da biodisponibilidade oral máxima (TORRES-ESCRIBANO et al., 2011).

Uma variedade de estratégias e sistemas de distribuição têm sido desenvolvidos para melhorar a biodisponibilidade e eficácia terapêutica da curcumina, incluindo lipossomas, nanopartículas poliméricas, nanopartículas lipídicas sólidas, ciclodextrinas, nanoemulsões, entre outros (ZLOTOGORSKI et al., 2013; PRASAD et al., 2014; GÓMEZ-ESTACA et al., 2015).

3 Sistemas nanoestruturados

As nanopartículas são definidas como dispersões de partículas ou partículas sólidas com tamanho na faixa de 10 a 1000 nm (MOHANRAJ & CHEN, 2006).

Nanopartículas podem interagir com fitoquímicos fenólicos por ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas possibilitando sua encapsulação, melhorando

sua solubilidade aquosa, diminuindo sabores ou aromas desagradáveis. Além disso, também podem prevenir contra a oxidação/degradação no trato gastrointestinal e serem direcionadas para as células epiteliais do intestino delgado, o que aumentará significativamente a sua absorção e biodisponibilidade (LI et al., 2015; SARI et al., 2015).

As nanopartículas são normalmente fabricadas usando dois métodos básicos, *top-down* ou *bottom-up*. No método *top-down*, "de cima para baixo", os materiais são reduzidos para partículas em escala nanométrica por processo mecânico de redução de tamanho, com emprego de energia, ao passo que o método *bottom-up*, "de baixo para cima", pequenas moléculas podem ser agregadas para formar nanopartículas, dependendo afinidade intermolecular (Figura 2) (EZHILARASI et al., 2013; LI et al., 2015).

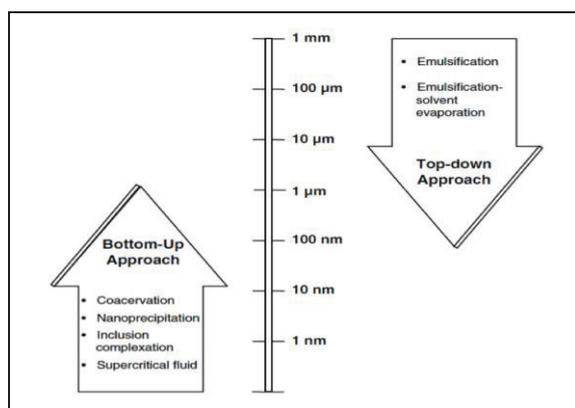


Figura 2. Métodos *top-down* ou *bottom-up* para formação de nanopartículas (EZHILARASI et al., 2013).

Os sistemas nanoparticulados, tais como nanopartículas poliméricas, lipossomas, nanopartículas lipídicas sólidas, nanoemulsões, micelas e ciclodextrinas são alternativas úteis para associar a curcumina, as quais poderão trazer melhorias na solubilidade e estabilidade (GHALANDARLAKI et al., 2014). Com a redução do tamanho de partícula do composto bioativo, a solubilidade é aumentada, bem como a taxa de dissolução, resultando em aumento substancial da biodisponibilidade (SUN et al., 2012). Além disso, esses sistemas permitem a incorporação da substância ativa numa concentração

relativamente elevada, entregam o ingrediente ativo a uma taxa controlada e sustentada durante o transporte e no sítio-específico, protegem o ingrediente ativo e a atividade na circulação sistêmica, entre outros (SUN et al., 2012).

Dessa forma, os benefícios poderiam ser aplicados tanto na indústria de alimentos, utilizando a curcumina como aditivo natural, quanto na indústria farmacêutica, devido às suas propriedades farmacológicas (RAVICHANDRAN, 2013; GHALANDARLAKI et al., 2014).

3.1 Nanopartículas poliméricas

O termo nanopartículas inclui as nanocápsulas e nanoesferas, as quais diferem entre si segundo a composição e organização estrutural, mas ambas são sistemas carreadores com diâmetro inferior a 1 µm. As nanocápsulas são constituídas por um invólucro polimérico disposto ao redor de um núcleo oleoso, onde o composto bioativo pode estar dissolvido no núcleo e/ou adsorvido à parede polimérica. E nas nanoesferas o composto bioativo pode ficar retido ou adsorvido na matriz polimérica, e não apresentam óleo em sua composição (SCHAFFAZICK et al., 2003).

Nanopartículas poliméricas foram desenvolvidas por Pathak et al. (2015) através da técnica de gelificação iônica. Os resultados demonstraram que a curcumina nanoencapsulada manteve suas características físico-químicas, como tamanho médio de partícula, índice de polidispersão, potencial zeta em diferentes condições ambientais, mantendo-se estáveis por um período de 90 dias, a 4 °C. Além disso, apresentou maior capacidade antioxidante que a curcumina não encapsulada. Dessa forma, a formulação demonstra ter potencial aplicação em alimentos funcionais.

A gelificação iônica é baseada no princípio simples de que em condições ácidas os grupos amino da quitosana interagem eletrostaticamente com a carga negativa de um composto polianiónico, formando as nanopartículas. Apresenta a vantagem de que as nanopartículas são obtidas espontaneamente sob condições de controle amenas, que não envolvem altas temperaturas, utilização de solventes orgânicos ou técnicas de sonicação (CALVO et al., 1997).

Silva-Buzanello et al. (2015) produziram nanopartículas pela técnica de emulsificação/evaporação de solvente. Os componentes da formulação foram misturados e após sonicados com sistema de sonda ultrassônica, 120 W a 100% da amplitude por 180 segundos, em um regime de pulsação (30 s sonicação e 10 s de pausa). As nanopartículas contendo curcumina resultantes puderam ser completamente dispersas em água, que não foi o caso da curcumina livre. Segundo os autores, a capacidade de ser disperso em água é uma das propriedades mais importantes das nanopartículas, porque afeta a sua aplicação final.

Emulsificação/evaporação de solvente é uma técnica adequada para encapsular compostos hidrofóbicos como a curcumina e apresenta a vantagem de que uma vasta gama de material encapsulante pode ser empregado. O processo consiste em uma fase orgânica composta por solvente, polímero (material de encapsulação) e o composto a ser encapsulado, enquanto a fase aquosa consiste em água destilada. Um único tensoativo ou uma mistura é adicionado na fase orgânica ou na fase aquosa, conforme necessário. A fase orgânica é então dispersa na fase aquosa usando equipamento de alta energia, tal como um sonicador. O solvente é então removido por extração ou evaporação e a nanopartícula é formada.

Empregando a mesma técnica de emulsificação/evaporação de solvente, Dandekar et al. (2010) prepararam nanopartículas utilizando uma combinação de hidróxi propil metil celulose e polivinil pirrolidona, com objetivo de obter um sistema que aumentasse a absorção da curcumina. As nanopartículas tiveram tamanho médio em torno de 100 nm, uma distribuição bastante estreita e eficiência de encapsulação de 72%. Após, a formulação foi seca por liofilização utilizando trealose como crioprotetor, para evitar a agregação das partículas durante o congelamento (SCHAFFAZICK et al., 2003). O produto liofilizado foi facilmente reconstituído com água destilada, apresentando tamanho e distribuição semelhante ao de antes da liofilização. Além disso, as nanopartículas apresentaram maior atividade antimalária do que a curcumina livre.

A liofilização é um método de secagem onde a água é cristalizada a baixas temperaturas e sublimada a partir do estado sólido diretamente para a fase de vapor. A liofilização gera um produto estável (na forma seca), rapidamente solúvel (grande área de superfície) e elegante (cor uniforme) (ANANDHARAMAKRISHNAN, 2014).

Rao & Khanum (2016) desenvolveram nanopartículas contendo curcumina, empregando um método considerado química verde, livre de solventes orgânicos. Prepararam uma emulsão O/A, onde a gordura do leite foi utilizada como óleo e caseinato de sódio como material de parede. Após, realizaram a secagem por nebulização, também conhecido como *spray-drying*. Obtiveram nanopartículas com tamanho aproximado de 40 nm, eficiência de encapsulação de 91 % e com capacidade antioxidante superior à forma livre.

A técnica de *spray-drying* é uma técnica bem estabelecida na indústria de alimentos e tem sido amplamente utilizada para o encapsulamento, nas últimas décadas (EZHILARASI et al., 2013; ANANDHARAMAKRISHNAN, 2014). A operação consiste na passagem do fluido através do orifício atomizador, para a câmara de secagem sob a forma de gotículas, em co-corrente, contracorrente ou fluxo misto de ar quente, que promove a rápida secagem das gotículas. As partículas sólidas secas são então, separadas e recolhidas, podendo apresentar-se sob a forma de pós finos, granulados ou aglomerados (SCHAFFAZICK et al., 2003).

Para melhorar a aplicabilidade da curcumina na terapia do câncer, Yallapu et al. (2010), encapsularam curcumina utilizando o polímero biodegradável poli(ácido lático-co-ácido glicólico) (PLGA) através da técnica de nanoprecipitação. A formulação demonstrou maior atividade em células cancerígenas em comparação com a curcumina livre.

A nanoprecipitação baseia-se na emulsificação espontânea da fase orgânica interna que contém o polímero dissolvido, substância ativa e solvente orgânico com a fase aquosa externa. Após a difusão do solvente orgânico no meio aquoso, formam-se

as nanopartículas (ANANDHARAMAKRISHNAN, 2014).

3.2 Nanopartículas lipídicas sólidas (NLS)

Nanopartículas lipídicas sólidas também são propostas como veículo para aumentar significativamente a biodisponibilidade oral de curcumina (BASNET & SKALKO-BASNET, 2011).

São geralmente constituídas de um núcleo hidrofóbico sólido, com uma monocamada de fosfolipídios de revestimento. A substância ativa pode estar dissolvida ou dispersa no núcleo sólido, constituído por uma dispersão de lipídeos com alto ponto de fusão. São derivadas de emulsões O/A por substituição do óleo por um lipídio sólido, o qual permanece nesse estado na temperatura corporal. NLSs têm o potencial de transportar substâncias lipofílicas ou hidrofílicas (SUN et al., 2012; BONIFÁCIO et al., 2014).

Tiyaboonchai et al. (2007) desenvolveram NLS através da técnica de microemulsão, obtendo tamanho médio de partícula de 450 nm e eficiência de incorporação de 70%, além de estabilidade por 6 meses, a temperatura ambiente.

A fim de melhorar a biodisponibilidade oral da curcumina, Kakkar et al. (2011) prepararam NLS através da técnica de microemulsão. As nanopartículas apresentaram tamanho médio de 134,6 nm e estabilidade por um período de 12 meses, quando armazenadas a 5 °C. A farmacocinética foi realizada após administração oral das nanopartículas e os resultados revelaram uma melhora significativa na biodisponibilidade de curcumina.

Na técnica de microemulsão, as NLS são preparadas vertendo-se uma microemulsão aquosa ainda quente em água gelada, seguida de forte agitação e retirada do excesso de água por liofilização ou ultracentrifugação (ANANDHARAMAKRISHNAN, 2014).

Noack et al. (2012) produziram NLS contendo curcumina pela técnica de homogeneização à alta pressão. Os autores testaram três formulações diferentes e todas as preparações obtiveram tamanho médio de partícula abaixo de 170 nm.

Na técnica de homogeneização à alta pressão uma dispersão de partículas é impulsionada com alta pressão (100-2000 bar) através de uma cavidade estreita (poucos micrômetros), e acelerada em uma curta distância, com alta velocidade (cerca de 100 km/h) ao encontro de uma barreira. A colisão com a barreira possibilita a formação de nanopartículas com reduzido diâmetro (MEHNERT & MADER, 2001; ANANDHARAMAKRISHNAN, 2014).

3.3 Lipossomas

Lipossomas são vesículas microscópicas formadas por uma ou mais bicamadas lipídicas concêntricas, separadas por um meio aquoso, que podem incorporar tanto substâncias lipofílicas na sua bicamada de fosfolipídios quanto hidrofílicas nos seu interior aquoso (BATISTA et al., 2007; ANANDHARAMAKRISHNAN, 2014). Espera-se que a curcumina seja inserida ou adsorvida nas membranas (BASNET & SKALKO-BASNET, 2011; SUN et al., 2012).

Através da técnica de infusão do etanol, Hong et al. (2008) obtiveram lipossomas contendo curcumina com tamanho médio de 136 nm, eficiência de encapsulação em torno de 88 % e estabilidade por 30 dias. Nesta técnica, os lipídeos são dissolvidos no solvente e então injetados em solução aquosa aquecida, seguido de evaporação do solvente.

Karewicz et al. (2011) prepararam lipossomas contendo curcumina pela técnica de hidratação do filme lipídico. Através da utilização de sondas fluorescentes, os autores demonstraram que, em função da sua lipofilia, a curcumina estava localizada na bicamada lipídica. Observaram também que a curcumina exerce impacto de forma significativa sobre o tamanho e a estabilidade dos lipossomas. Quando a bicamada do lipossoma era composta por fosfatidilcolina de gema de ovo, fosfato de dihexadecil e colesterol, a curcumina estabilizava o sistema proporcionalmente ao seu conteúdo. Porém, quando a bicamada não continha colesterol, era desestabilizada na presença de curcumina. Sendo assim, a composição lipídica composta por três componentes foi o sistema mais promissor para a entrega de curcumina.

Lin et al. (2012) preparam lipossomas catiônicos contendo curcumina pela técnica de

hidratação do filme lipídico e obtiveram tamanho médio inferior a 270 nm, um potencial zeta de cerca de 40 mV e eficiência de encapsulamento de cerca de 45%. A atividade citotóxica da curcumina associada aos lipossomas foi cinco vezes maior que a curcumina livre quando testado em células sensíveis a curcumina e 20 vezes mais ativa contra células resistentes à curcumina. Desse modo, demonstraram que os lipossomas contendo curcumina poderão ser utilizados na terapia do câncer, especialmente para o câncer resistente aos medicamentos.

Na técnica de hidratação do filme lipídico, os lipídios são inicialmente dissolvidos em solvente orgânico, seguido da evaporação do solvente com posterior formação do filme lipídico. A hidratação do filme pode ser efetuada com água ou solução tampão, sob agitação magnética vigorosa, promovendo a formação da dispersão de lipossomas multilamelares. A substância a ser encapsulada pode ser incorporado na solução tampão, se for hidrofílica, ou dissolvida na mistura lipídica, se for lipofílica (BATISTA et al., 2007).

3.4 Nanoemulsões

Nanoemulsões apresentam um elevado potencial para serem utilizados em produtos alimentares devido às suas vantagens em relação às emulsões convencionais, como maior estabilidade frente a separação gravitacional e agregação das gotículas, além de maior biodisponibilidade dos compostos encapsulados (PINHEIRO et al., 2016).

Zou et al. (2015) analisaram a influência do tamanho das gotículas de emulsões lipídicas contendo excipiente sobre a solubilidade e biodisponibilidade de curcumina em pó. Emulsões contendo óleo de milho-em-água com diferentes diâmetros médios de gota inicial foram preparados: grande (14 μm); médio (0,52 μm) e pequeno (0,18 μm). Estas emulsões de excipiente foram misturadas com curcumina em pó e posteriormente incubadas a 30 ° C (para simular um molho de salada) ou 100 ° C (para simular um molho de cozimento). Os resultados demonstraram que a eficácia das emulsões contendo excipiente em aumentar a biodisponibilidade da curcumina depende da temperatura de incubação pré-ingestão e do

tamanho das gotículas de gordura. A quantidade de curcumina presente nas emulsões contendo excipiente, após incubação, foi maior a 100 ° C do que a 30 ° C, provavelmente devido ao aumento da solubilidade em água e em óleo da curcumina, com o aumento da temperatura. A biodisponibilidade da curcumina não foi alterada em função do tamanho, o que foi atribuído ao fato de que a mesma quantidade de micelas mistas foi formada no final do processo de digestão do lipídio para os três tamanhos de gotas estudados. Com este estudo, os autores sugerem o potencial de projetar emulsões contendo excipiente para aumentar a biodisponibilidade oral de nutracêuticos lipofílicos, os quais podem ser úteis para a incorporação de curcumina em alimentos funcionais.

A fim de contornar os problemas de instabilidade da curcumina durante o processamento e a sua biodisponibilidade, Sari et al. (2015) desenvolveram nanoemulsões contendo curcumina e posteriormente realizaram estudo de digestão simulada. A nanoemulsão foi preparada empregando ultrassonicação, obtendo diâmetro médio de partícula de 141,6 nm e potencial zeta de 6,9, com eficiência de encapsulação de 90,56 %. Nos estudos gastrointestinais simulados observaram que houve libertação lenta da curcumina a partir das nanoemulsões, o que possivelmente irá aumentar a sua biodisponibilidade.

A digestão de bioativos encapsulados no trato gastrointestinal é um processo complexo e seu impacto sobre a liberação do composto bioativo desempenha um papel importante na absorção, distribuição, bem como na biodisponibilidade do componente, sendo um dos atuais desafios da indústria de alimentos (SARI et al., 2015; PINHEIRO et al., 2016).

De acordo com Bortnowska (2015), A incorporação de compostos bioativos lipofílicos em emulsões O/A aumenta a compatibilidade com ambiente aquoso, retarda a degradação química, bem como aumenta a sua atividade. Entretanto sistemas O/A contendo gotículas de óleo revestidas com uma única camada de membrana são frequentemente propensos a instabilidade física, especialmente quando expostos a fatores ambientais, tais como o aquecimento, refrigeração, congelamento, secagem e pH.

A emulsão com múltiplas camadas é um novo sistema de entrega, no qual a fabricação de emulsão óleo-em-água com múltiplas camadas pode levar à formação de sistemas de entrega versáteis com aumento na estabilidade frente a alterações físicas e químicas, em diferentes condições ambientais (LI et al., 2014; BORTNOWSKA, 2015).

Nesse sentido, Pinheiro et al. (2016), desenvolveram um modelo dinâmico que compreende a digestão no estômago, duodeno, jejuno e íleo, para avaliar o impacto do revestimento de alginato na digestão de nanoemulsões contendo curcumina, estabilizadas por lactoferrina. A atividade de digestão foi medida pela determinação da quantidade de ácidos graxos livres liberados das nanoemulsões. A extensão total da digestão de lipídios foi semelhante para nanoemulsões com e sem múltiplas camadas, o que sugere que a cobertura de alginato não impediu a digestão lipídica. Para as nanoemulsões estabilizadas com lactoferrina a maior fração de ácidos graxos livres foi obtida do filtrado do jejuno ao passo que para nanoemulsões estabilizadas com lactoferrina/alginato a maior fração de ácidos graxos livres foi encontrado no filtrado ileal. Além disso, a maior biodisponibilidade da curcumina observada no filtrado ileal de nanoemulsões estabilizadas com lactoferrina/alginato está relacionada com a maior quantidade de ácidos graxos livres encontrados nesta fração. Estes resultados sugerem que o revestimento de alginato pode ser útil para o controle da taxa de digestão lipídica e absorção de ácidos graxos livres no interior do trato gastrointestinal (PINHEIRO et al., 2016).

4 Caracterização físico-química das nanopartículas

Após a preparação das nanopartículas, é fundamental avaliar suas características físico-químicas, porém em função de sua natureza coloidal são encontradas dificuldades técnicas. A caracterização físico-química das suspensões é realizada através da análise morfológica, distribuição do tamanho de partícula, potencial zeta, pH, taxa de associação do composto

bioativo, estabilidade das suspensões de nanopartículas ao longo do período de armazenamento, entre outros (SCHAFFAZICK et al., 2003). O conjunto de informações obtidas pela caracterização destes sistemas pode conduzir à proposição de modelos que descrevam a organização das nanopartículas em nível molecular, que será dependente da composição quali-quantitativa das formulações (SCHAFFAZICK et al., 2003; CHO et al., 2013).

4.1 Microscopia

A microscopia fornece uma avaliação precisa do tamanho e forma de uma nanopartícula, sendo empregadas as microscopias eletrônicas de varredura (MEV) ou de transmissão (MET). A MET pode permitir também a diferenciação entre nanocápsulas e nanoesferas, possibilitando, inclusive, a determinação da espessura da parede das nanocápsulas (SCHAFFAZICK et al., 2003; GUTERRES et al., 2007, CHO et al., 2013).

4.2 Tamanho da partícula

O tamanho de partícula é a informação mais básica de nanopartículas e o método mais comumente empregado é o espalhamento de luz dinâmico, também conhecido como espectroscopia de correlação de fótons, um método simples e rápido. Também pode ser empregado MEV e MET. A espectroscopia de correlação de fótons, fornece resultados sobre o tamanho médio de partícula e a homogeneidade da distribuição de tamanho, expressa como índice de polidispersão (PDI). Valores de PDI de 0,1 a 0,25 indicam uma estreita distribuição de tamanho, e um valor PDI superior a 0,5 indica uma ampla distribuição de tamanho. A distribuição do tamanho de partícula deve também ser tão estreito possível a fim de manter a homogeneidade do produto (SCHAFFAZICK et al., 2003, CHO et al., 2013). Segundo Mohanraj e Chen (2006) o tamanho de partícula e a distribuição de tamanho são as características mais importantes da nanopartícula, pois determinam a distribuição *in vivo*, destino biológico, a toxicidade e a capacidade de direcionamento das nanopartículas. Além disso, eles também podem influenciar a liberação do composto e a estabilidade das nanopartículas.

4.3 Potencial zeta

Para a caracterização da superfície das nanopartículas utiliza-se como método a medida do potencial zeta, o qual é influenciado pelas mudanças na interface com o meio dispersante, em razão da dissociação de grupos funcionais na superfície da partícula ou da adsorção de espécies iônicas presentes no meio aquoso de dispersão (MOHANRAJ & CHEN, 2006). Utilizam-se técnicas de eletroforese para a medida desta propriedade, a qual pode ser utilizada como indicativo da estabilidade, uma vez que elevados valores de potencial zeta, acima (+/-) 30 mV, conferem maior repulsão eletrostática às partículas, o que diminui a possibilidade de agregação (SCHAFFAZICK et al., 2003; MOHANRAJ & CHEN, 2006; CHO et al., 2013). O potencial zeta pode também ser utilizado para determinar se o composto bioativo carregado foi encapsulado no centro da nanocápsula ou adsorvido sobre a superfície (MOHANRAJ & CHEN, 2006).

4.4 pH

Através do monitoramento do pH das suspensões nanoparticuladas, em função do tempo, obtém-se informações importantes sobre a estabilidade destes sistemas (SCHAFFAZICK et al., 2003). Segundo Guterres et al. (2007), a redução nos valores de pH pode indicar a degradação do polímero, que pode ser atribuída tanto à ionização de grupos carboxílicos presentes no polímero, quanto à hidrólise, dependendo da hidrofobicidade do poliéster ou outro componente da formulação (SCHAFFAZICK et al., 2003).

4.5 Determinação da taxa de associação e da forma de associação do composto bioativo

A determinação da quantidade de composto bioativo contido nas nanopartículas é dificultada devido a necessidade de separação da fração de composto bioativo livre da fração associada. Uma técnica de separação bastante utilizada é a ultracentrifugação, na qual a concentração de composto bioativo livre, presente na suspensão, é determinada no sobrenadante, após a centrifugação. A concentração total de composto bioativo é determinada pela completa dissolução

das nanopartículas em solvente adequado. A concentração de composto bioativo associado às nanoestruturas é calculada pela diferença entre as concentrações total e livre.

Outra técnica que também tem sido empregada é a ultrafiltração-centrifugação, na qual uma membrana (10 kDa) é empregada para separar parte da fase aquosa dispersante da suspensão coloidal. A concentração livre do fármaco é determinada no ultrafiltrado e a fração de fármaco associada às nanoestruturas é calculada também pela subtração das concentrações total e livre (SCHAFFAZICK et al., 2003).

4.6 Estabilidade das suspensões de nanopartículas

As suspensões coloidais normalmente não possuem tendência à separação de fases, até alguns meses após a preparação, pois o processo de sedimentação é lento para partículas submicrométricas, sendo minimizado pelo movimento Browniano. No entanto, com o tempo, pode ocorrer a aglomeração das partículas e, conseqüentemente, a sedimentação. Vários fatores influenciam a estabilidade das suspensões coloidais como, por exemplo, a adsorção de moléculas ativas à superfície das nanopartículas e a presença de tensoativos adsorvidos. Além disto, a avaliação da estabilidade química dos polímeros formadores dos colóides, sob diferentes condições de armazenagem, é de fundamental importância^{38,51}. O tamanho de partícula, o potencial zeta, a distribuição da massa molar do polímero, o teor de fármaco e o pH são geralmente os parâmetros físico-químicos que podem ser utilizados para monitorar a estabilidade das suspensões coloidais (SCHAFFAZICK et al., 2003).

7 Conclusões

Em conclusão, verificou-se que a curcumina constitui um bom exemplo de substância de origem natural, cujas propriedades terapêuticas podem ser potencializadas mediante a utilização de nanotecnologia. A curcumina é o principal composto bioativo da cúrcuma e pode ser

utilizado como conservante, aromatizante e corante, na indústria de alimentos. Além disso, possui propriedades como antioxidante, anti-tumoral, anti-inflamatória, antimicrobiana, antiparasitária, antimutagênica, quimiopreventiva, entre outras, podendo ser utilizada como nutracêutico ou agente terapêutico. Entretanto, o uso da curcumina é limitado pela sua baixa solubilidade, metabolismo rápido, baixa biodisponibilidade e sensibilidade à luz. Esta revisão apresentou alguns exemplos bem sucedidos utilizando sistemas de liberação, destacando-se a incorporação da curcumina em nanoestruturas como nanopartículas, lipossomas e nanoemulsões, e também destacou alguns estudos de caracterização físico-química.

Referências

- Anandharamakrishnan, C. (2014). *Techniques for Nanoencapsulation of Food Ingredients*, Springer.
- Akbik, D., Ghadiri, M., Chrzanowski, W., Rohanizadeh, R. (2014). Curcumin as a wound healing agent. *Life Sciences*, 116, 1-7.
- Basnet, P., Skalko-Basnet, N. (2011). Curcumin: An Anti-Inflammatory Molecule from a Curry Spice on the Path to Cancer Treatment. *Molecules*, 16, 4567-4598.
- Batista, C. M., Carvalho, C. M. B., Magalhães, N. S. (2007). Lipossomas e suas aplicações terapêuticas: Estado da arte. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 43(2), 167-179.
- Bernal, J., Mendiola, J. A., Ibáñez, E., Cifuentes, A. (2011). Advanced analysis of nutraceuticals. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 55, 758-774.
- Bonifácio, B. V., Silva, P. B., Ramos, M. A. S., Negri, K. M. S., Bauab, T. M., Chorilli, M. (2014). *International Journal of Nanomedicine*, 9, 1-15.
- Bortnowska, G. (2015). Multilayer Oil-in-Water Emulsions: Formation, Characteristics and Application as the Carriers for Lipophilic Bioactive Food Components – a Review. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*, 65(3), 157-166.
- Calvo, P., Remunan-López, C., Vila-Jato, J. L., Alonso, M. J. (1997). Novel Hydrophilic Chitosan–Polyethylene Oxide Nanoparticles as Protein Carriers. *Journal of Applied Polymer Science*, 63, 125-132.
- Cho, E. J., Holback, H., Liu, K. C., Abouelmagd, S. A., Park, J. Yeo, Y. (2013). Nanoparticle Characterization: State of the Art, Challenges, and Emerging Technologies. *Molecular Pharmaceutics*, 10, 2093-2110.
- Dandekar, P. P., Jain, R., Patil, S., Dhumal, R., Tiwari, D., Sharma, S., Vanage, G., Patravale, V. (2010). Curcumin-Loaded Hydrogel Nanoparticles: Application in Anti-Malarial Therapy and Toxicological Evaluation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99(12), 4992-5010.
- Ezhilarasi, P. N., Karthik, P., Chhanwal, N., Anandharamakrishnan, C. (2013). *Nanoencapsulation Techniques for Food Bioactive Components: A Review*. *Food and Bioprocess Technology*, 6, 628–647.
- Ghalandarlaki, N., Alizadeh, A., Ashkani-Esfahani, S. (2014). Nanotechnology-Applied Curcumin for Different Diseases Therapy. *BioMed Research International*, 2014, 1-23.
- Ghosh, S., Banerjee, s., Sil, p. c. (2015). The beneficial role of curcumin on inflammation, diabetes and neurodegenerative disease: A recent update. *Food and Chemical Toxicology*, 83, 111-124.
- Gómez-Estaca, J., Gavara, R., Hernández-Muñoz, P. (2015). Encapsulation of curcumin in electrosprayed gelatin microspheres enhances its bioaccessibility and widens its uses in food applications. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 29, 302-307.
- Guterres, S. S., Alves, M. P., Pohlmann, A. R. (2007). Polymeric Nanoparticles, Nanospheres and Nanocapsules for Cutaneous Applications. *Drug Target Insights*, 2, 147-157.

- Hong, W., Chen, D. H., Zhao, X. L., Qiao, M. X., Hu, H. Y. (2008). Preparation and study in vitro of long-circulating nanoliposomes of curcumin. *Zhongguo Zhong Yao Za Zi*, 33(8), 889-892.
- Huang, YS., Hsieh, TJ., Lu, CY. (2015). Simple analytical strategy for MALDI-TOF-MS and nanoUPLC-MS/MS: Quantitating curcumin in food condiments and dietary supplements and screening of acrylamide-induced ROS protein indicators reduced by curcumin. *Food Chemistry*, 174, 571-576.
- IM, K., Maliakel, A., Kumar, D., Maliakel, B., Kuttan, R. (2015). Improved blood-brain-barrier permeability and tissue distribution following the oral administration of a food-grade formulation of curcumin with fenugreek fibre. *Journal of functional foods*, 14, 215-225.
- Kakkar, V., Singh, S., Singla, D., Kaur, I. P. (2011). Exploring solid lipid nanoparticles to enhance the oral bioavailability of curcumin. *Molecular Nutrition & Food Research*, 55, 495-503.
- Karewicz, A., Bielska, D., Gzyl-Malcher, B., Kepczynski, M., Lach, R., Nowakowska, M. (2011). Interaction of curcumin with lipid monolayers and liposomal bilayers. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 88, 231- 239.
- Li, M., Ma, Y., Cui, J. (2014). Whey-protein-stabilized nanoemulsions as a potential delivery system for water-insoluble curcumin. *LWT - Food Science and Technology*, 59, 49-58.
- Li, Z., Jiang, H., Xu, C., Gu, L. (2015). A review: Using nanoparticles to enhance absorption and bioavailability of phenolic phytochemicals. *Food Hydrocolloids*, 43, 153-164.
- Lin, YL., Liu, YK., Tsai, NM, Hsieh, JH., Chen, CH., Lin, CM., Liao, KW. (2012). A Lipo-PEG-PEI complex for encapsulating curcumin that enhances its antitumor effects on curcumin-sensitive and curcumin-resistance cells. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 8, 318-327.
- Livney, Y. D. (2015) Nanostructured delivery systems in food: latest developments and potential future directions. *Current Opinion in Food Science*, 3, 125-135.
- May, A., Cecílio Filho, A.B., Cavarianni, R.L., Barbosa, J.C. (2005). Desenvolvimento e produtividade da cúrcuma (*Curcuma longa* L.) em função de doses de nitrogênio e potássio. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 7(3), 72-78.
- Mehnert, W., Mader, K. (2001). Solid lipid nanoparticles Production, characterization and applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 47, 165-196.
- Mohanraj, V. J., Chen, Y. (2006). Nanoparticles – A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 5(1), 561-573.
- Noack, A., Hause, G., Mäder, K. (2012). Physicochemical characterization of curcuminoid-loaded solid lipid nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*, 423, 440-451.
- Pathak, L., Kanwal, A., Agrawal, Y. (2015). Curcumin loaded self assembled lipid-biopolymer nanoparticles for functional food applications. *Journal of Food Science and Technology*, 52(10), 6143-6156.
- Pinheiro, A. C., Coimbra, M. A., Vicente, A. A. (2016). In vitro behaviour of curcumin nanoemulsions stabilized by biopolymer emulsifiers e Effect of interfacial composition. *Food Hydrocolloids*, 52, 460-467.
- Prasad, S., Gupta, S. C., Tyagi, A. K., Aggarwal, B. B. (2014). Curcumin, a component of golden spice: From bedside to bench and back. *Biotechnology Advances*, 32, 1053-1064.
- Rao, P. J., Khanum, H. (2016). A green chemistry approach for nanoencapsulation of bioactive compound e Curcumin. *LWT - Food Science and Technology*, 65, 695-702.
- Ravichandran, R. (2013). Studies on Dissolution Behaviour of Nanoparticulate Curcumin Formulation. *Advances in Nanoparticles*, 2, 51-59.

- Sari, T. P., Mann, B., Kumar, R., Singh, R. R. B., Sharma, R., Bhardwaj, M., Athira, S. (2015). Preparation and characterization of nanoemulsion encapsulating curcumin. *Food Hydrocolloids*, 43, 540-546.
- Sharma, R. A., Gescher, A. J., Steward, W. P. (2005). Curcumin: The story so far. *European Journal of Cancer*, 41, 1955-1968.
- Silva-Buzanello, R. A., Ferro, A. C., Bona, E., Cardozo-Filho, L., Araújo, P. H. H., Leimann, F. V., Gonçalves, O. H. (2015). Validation of an Ultraviolet-visible (UV-Vis) technique for the quantitative determination of curcumin in poly(L-lactic acid) nanoparticles. *Food Chemistry*, 172, 99-104.
- Sun, M., Su, X., Ding, B., He, X., Liu, X., Yu, A., Lou, H., Zhai, G. (2012). Advances in nanotechnology-based delivery systems for curcumin. *Nanomedicine*, 7(7), 1085-1100.
- Tiyaboonchai, W., Tungpradit, W., Plianbangchang, P. (2007). Formulation and characterization of curcuminoids loaded solid lipid nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*, 337, 299-306.
- Torres-Escribano, S., Denis, S., Blanquet-Diot, S., Calatayud, M., Barrios, L., Vélez, D., Alric, M., Montoro, R. (2011). Comparison of a static and a dynamic in vitro model to estimate the bioaccessibility of As, Cd, Pb and Hg from food reference materials *Fucus* sp. (IAEA-140/TM) and *Lobster hepatopancreas* (TORT-2). *Science of the Total Environment*, 409, 604-611.
- Yallapu, M. M., Gupta, B. K., Jaggi, M., Chauhan, S. C. (2010). Fabrication of curcumin encapsulated PLGA nanoparticles for improved therapeutic effects in metastatic cancer cells. *Journal of Colloid and Interface Science*, 351, 19-29.
- Yao, M., McClements, D. J., Xiao, H. (2015). Improving oral bioavailability of nutraceuticals by engineered nanoparticle-based delivery systems. *Current Opinion in Food Science*, 2, 14-19.
- Wang, S., Marccone, M F., Barbut, S., Lim, L. T. (2012). Fortification of dietary biopolymers-based packaging material with bioactive plant extracts. *Food Research International*, 49, 80-91.
- Zlotogorski, A., Dayan, A., Dayan, D., Chaushu, G., Salo, T., Vered, M. (2013). Nutraceuticals as new treatment approaches for oral cancer – I: Curcumin. *Oral Oncology*, 49, 187-191.
- Zou, L., Zheng, B., Liu, W., Liu, C., Xiao, H., McClements, D. J. (2015). Enhancing nutraceutical bioavailability using excipient emulsions: Influence of lipid droplet size on solubility and bioaccessibility of powdered curcumin. *Journal of functional foods*, 15, 72-83.