

## Síntese e caracterização de nanocápsulas de curcumina em matrizes orgânicas e inorgânicas

## Synthesis and characterization of curcumin nanocapsules in organic and inorganic matrices

### RESUMO

João Vitor Gehlen Zago  
[joaozago@alunos.utfpr.edu.br](mailto:joaozago@alunos.utfpr.edu.br)  
Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Medianeira, Paraná, Brasil

Renata Mello Giona  
[renatam@utfpr.edu.br](mailto:renatam@utfpr.edu.br)  
Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Medianeira, Paraná, Brasil

Graciela Leila Heep  
[graciela@utfpr.edu.br](mailto:graciela@utfpr.edu.br)  
Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Medianeira, Paraná, Brasil

O nanoencapsulamento é uma metodologia cada vez mais utilizada para alterar características físico-químicas inerentes de algumas substâncias, aprimorando características do composto encapsulado. Nesse projeto, nanopartículas (NP) de derivados de sílica e nanopartículas de um multicomposto zeína-caseína-lisina foram utilizadas com o objetivo de melhorar a biodisponibilidade de curcumina, um composto antioxidante com diversas atividades benéficas para o organismo. Serão avaliados fatores como concentração de reagentes, tempo de reação etc., para a otimização da síntese das nanopartículas e solubilização da nanopartícula de curcumina obtida. Foi observado que, alterações de pH permitiram que a nanocápsula carregada fosse mais bem solubilizada. Também, foi testado a suspensão das NPs em diferentes soluções com reagentes, biocompatíveis, a fim de testar a estabilidade da suspensão. Os resultados demonstraram uma possibilidade promissora de aumentar a biodisponibilidade da curcumina e de agentes antioxidantes em geral.

**PALAVRAS-CHAVE:** Solubilização. Nanopartículas. Sílica. Multicomposto.

### ABSTRACT

Nanoencapsulation is a methodology increasingly used to change the inherent physicochemical characteristics of some substances, improving characteristics of the encapsulated compound. In this project, nanoparticles (NP) of silica and nanoparticles of a zein-casein-lysine multicomposite were used in order to increase the solubility of curcumin, an antioxidant compound with several benefits for the organism. Factors such as concentration of reagents, reaction time, etc., will be evaluated to optimize the synthesis of nanoparticles and solubilization of curcumin. It was observed that pH changes allowed the carried nanocapsule to be better solubilized. Also, the suspension of the NPs was tested in different solutions with biocompatible reagents, in order to test the stability of the suspension. Results demonstrated a promising possibility of increasing the absorption of curcumin and antioxidants in general.

**KEYWORDS:** Solubilization. Nanoparticles. Silica. Multicomponent.

**Recebido:** 19 ago. 2020.

**Aprovado:** 01 out. 2020.

**Direito autoral:** Este trabalho está licenciado sob os termos da Licença Creative Commons-Atribuição 4.0 Internacional.



## INTRODUÇÃO

Nanociência é o ramo da ciência que estuda as interações da matéria em uma escala reduzida, a escala nanométrica, enquanto a nanotecnologia refere-se à utilização de nanociência para desenvolvimento de novos produtos e suas respectivas aplicabilidades. O nanoencapsulamento faz parte da nanociência e consiste em utilizar um material para encapsular em nível atômico um determinado composto (Heep et al., 2019).

Essa metodologia é cada vez mais utilizada para melhorar características físico-químicas inerentes de algumas substâncias, em que o material utilizado interage com o composto a ser encapsulado. Dessa forma, polímeros se constituem em uma vertente de materiais com certa relevância na área de nanoencapsulamento, uma vez que, possuem propriedades que podem aprimorar características do composto a ser encapsulado (Freiberg e Zhu, 2004).

Neste trabalho, serão desenvolvidas nanocápsulas de curcumina, um composto bioativo, a fim de melhorar sua absorção pelo organismo uma vez que a mesma é bastante lipofílica.

A curcumina, é um pigmento e principal polifenol na classe dos curcuminoides proveniente do açafrão-da-terra que possui atividades antioxidantes e propriedades anticâncer no organismo. Apesar das boas aplicabilidades desse bioativo, a curcumina possui baixa solubilidade em sistemas aquosos, o que dificulta sua incorporação e uso em diferentes produtos, posteriormente esse problema também acarreta a sua baixa biodisponibilidade dentro do organismo (Rafiee et al., 2019).

A curcumina já possui uma série de estudos prévios com nanotecnologia como recurso para contornar esses problemas. Para sistemas de nanoencapsulamento especificamente, diversas metodologias já foram utilizadas, como, nanoemulsões e nanolipossomos. Entretanto, polímeros mostram-se mais atrativos devido a liberação lenta que se é proporcionada, podendo ser tanto nanoesferas como nanocápsulas (Rafiee et al., 2019).

A zeína é um polímero e principal proteína encontrada no milho, insolúvel em água, e pertencente às prolaminas, demonstra boa atividade de resistência gastro-intestinal. Ainda, sendo facilmente preparada pelo método de dispersão líquido-líquido que facilita a preparação de nanopartículas (Heep et al., 2019).

A caseína também é um polímero e principal proteína encontrada no leite, possui por sua vez, um sistema já estabelecido de nanoencapsulamento, o sistema caseína-lisina, ela apresenta alta resistência à temperatura e caráter anfipático, características interessantes para o nanoencapsulamento (Heep et al., 2019).

A lisina é um aminoácido encontrado em sua maioria em alimentos ricos em proteínas e é comumente utilizado como agente estabilizante da caseína em sistemas nanométricos (Heep et al., 2019).

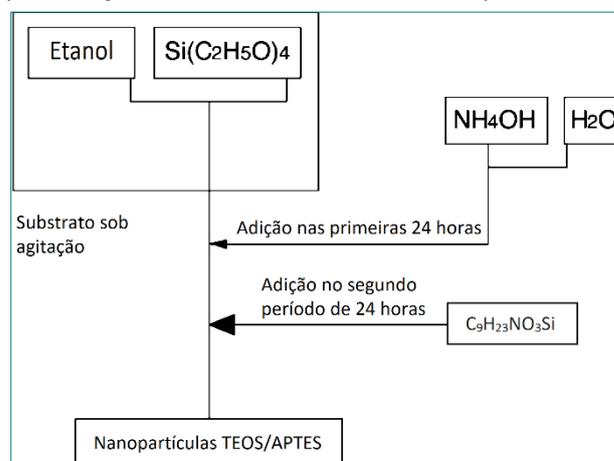
A junção desses três compostos fez com que fosse possível o desenvolvimento do multicomposto zeína-caseína-lisina, buscando utilizar suas características para melhorar as propriedades dos compostos antioxidantes.

O tetraetoxissilano ou ortossilicato de tetraetila (TEOS) de fórmula  $[\text{Si}(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_4]$  é um polímero à base de sílica que forma partículas monodispersas e possui uma

série de estudos acerca de seu uso para encapsular compostos antioxidantes (Kim e Kim, 2002). Também é utilizado em conjunto com (3-aminopropil) trietoxissilano (APTES) de fórmula  $[C_9H_{23}NO_3Si]$  outro polímero de base sílica funcionalizante de moléculas de alcoxissilano (Digigow et al., 2014).

As alterações químicas na superfície das nanopartículas que decorrem da hidrólise do TEOS, representada pela figura 1, são aspectos importantes para a interatividade dessas partículas com o sistema biológico, reduzindo principalmente os índices de toxicidade e aumentando os níveis terapêuticos da substância encapsulada. Características essas, que também podem incluir tamanho, carga superficial e hidrofiliidade (Oliveira, De et al., 2017).

Figura 1 – Representação do método alterado de Stober para hidrolização do TEOS.



Fonte: Adaptado de OKUDERA E HOZUMI, 2003.

Nanopartículas à base de sílica são investigadas em diferentes campos devido a sua estabilidade, superfície altamente hidrofílica e biocompatibilidade. Ainda, nanopartículas de sílica mesoporosas possuem alto potencial de carrear diferentes drogas, uma vez que, podem encapsular e liberar altas quantidades de diferentes compostos. Estudos recentes demonstram que sistemas porosos de sílica são efetivos no combate a células cancerígenas (Oliveira, De et al., 2017).

A utilização desses polímeros orgânicos bem como materiais inorgânicos vem demonstrando dentro da área alimentícia e farmacêutica ser uma boa alternativa para formular sistemas de liberação lenta e redução dos índices de efeitos colaterais de compostos no organismo, mostrando aumentar a efetividade dos benefícios que eles provêm.

## MATERIAIS E MÉTODOS

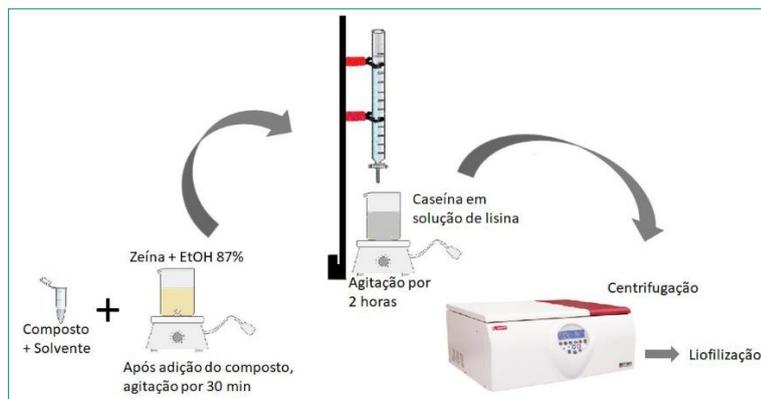
A curcumina (99%), TEOS, APTES, hidróxido de amônio (37%), zeína (99%), caseinato de sódio (99%) e lisina (99%) foram adquiridas da Sigma Aldrich (St. Loius, MO).

As nanopartículas de sílica foram preparadas por meio do método de dispersão, com uma solução de curcumina previamente preparada em etanol com concentração 0,16% (m/v). À essa solução foi então adicionado TEOS e mantidas sob agitação magnética por 30 minutos. Posteriormente, amônia foi adicionada e

o sistema foi mantido sob agitação por 24 horas. Após este tempo, APTES foi adicionado e a solução final também foi mantida sob agitação por mais 24 horas. Para o processo de separação das nanopartículas utilizou-se a centrífuga a 5.000 rpm por 20 minutos à temperatura ambiente. Após isso o sobrenadante foi armazenado em frascos âmbar e 10 mL de etanol foram adicionados aos tubos e com auxílio de um vórtex as partículas foram ressuspensas, colocadas em ultrassom por 15 minutos, e posteriormente, foram centrifugadas novamente nas mesmas condições. Esse sobrenadante alcoólico foi descartado e o processo de purificação foi repetido mais duas vezes com água ultrapura, em que a última redispersão passou por diferentes testes, com diversas soluções tais como soluções de glicose de concentração 10%, ácido cítrico sob concentrações de 1%, 5% e 10% e Tween 80 de concentração 10%.

As nanopartículas de zeína foram preparadas utilizando o método de dispersão líquido-líquido, representado na figura 2. Para sua formação foi utilizado uma solução de caseinato de sódio 0,1% (m/v) em uma solução de lisina 0,8% (m/v). A lisina estabiliza a caseína no composto caseína-lisina, e a caseína emulsiona o sistema proporcionando a ligação da zeína. A zeína foi solubilizada em solução alcoólica a 87% em um volume de 3 mL sob agitação magnética. Uma solução 1% (m/v) de curcumina em etanol foi preparada e gotejada na solução de zeína e posteriormente mantida sob agitação magnética, após 30 minutos, foi gotejada à solução de caseinato de sódio. A solução final foi centrifugada por 20 minutos a 5000 rpm e posteriormente ressuspensa em água.

Figura 2 – Representação do método de preparação das nanopartículas de zeína.



Fonte: Adaptado de HEEP *et al.*, 2019.

Para a caracterização dos sistemas concluídos, testes foram feitos ressuspensando os sólidos de TEOS/APTES em diferentes soluções a fim de verificar quais sistemas permaneceriam estáveis sem precipitar, melhorando a solubilidade da curcumina, o mesmo não foi efetuado com os sólidos de zeína pelo risco de degradação dos polímeros em diferenças de pH. Essas soluções seriam caracterizadas por espalhamento de luz dinâmico, porém, devido à pandemia, as análises não puderam ser realizadas. Outras análises como cinética de liberação da curcumina, análise termogravimétrica e FTIR também não puderam ser feitas por causa da suspensão das atividades.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O sistema TEOS/APTES demonstrou ser útil no encapsulamento da curcumina, em que o cálculo da eficiência foi feito analisando a absorbância da solução inicial de curcumina menos a absorbância do primeiro sobrenadante armazenado a partir da preparação da nanopartícula, a eficiência de encapsulação encontrada foi de 26,38% para o sistema que foi ressuspensado em solução 10% de ácido cítrico.

Todos os sistemas apresentaram decantação no frasco em que foram ressuspensos, entretanto, quando ressuspensos em soluções ácidas, houve maior estabilidade. Os sistemas de ácido cítrico 1% e 10% levaram 2 dias a mais para decantarem completamente, já o sistema contendo 5% de ácido cítrico levou 3 dias para completa decantação, apresentado na figura 3. Os sistemas contendo apenas água, e contendo Tween 80 ou glicose não apresentaram estabilidade, entretanto todos os sistemas demonstraram ter uma liberação de forma mais lenta da curcumina em água. Isso faz com que as moléculas sejam disponibilizadas em menores quantidades no meio e sua posterior solubilização seja melhorada, ainda, uma vez que o meio se torne saturado, a liberação é interrompida e as propriedades antioxidantes são mantidas.

Figura 3 – Sistema TEOS/APTES ressuspensado em ácido cítrico 5%.



Fonte: O autor.

Foi observada uma diferença na coloração do sistema em que, sistemas ácidos apresentam cor amarela suave e sistemas básicos apresentam coloração avermelhada, escura e intensa, na presença de curcumina.

Sistemas utilizando apenas TEOS foram testados, mas resultados mostraram que a quantidade de curcumina encapsulada foi menor que para o sistema contendo APTES.

O sistema multimcomposto zeína-caseína-lisina fora reproduzido apenas uma única vez e sua ressuspensão foi feita apenas em água devido às interações que um meio modificado poderia apresentar com os polímeros utilizados, como a desnaturação da zeína ou da caseína.

O resultado obtido foi um líquido mais alaranjado que o sistema TEOS/APTES. O sólido também apresentou aumento na solubilidade em sistema aquoso e um considerável aumento na estabilidade sem a adição de um ácido.

Por ter sido feito uso de uma metodologia já comprovada em estudo recente, essa forma demonstrou ser reprodutível e uma opção para o nanoencapsulamento da curcumina. Mais análises serão necessárias para a caracterização desse sistema.

## CONCLUSÃO

O sistema TEOS/APTES apresentou ser uma opção eficaz como sistema de liberação lenta de curcumina em água. Também demonstra ter uma boa eficiência de encapsulação, em que, com alguns ajustes da preparação das nanopartículas essa eficiência pode ser aprimorada. A ressuspensão em sistemas ácidos mostra-se como uma alternativa para aumentar ainda mais a solubilidade da curcumina em água, mas principalmente ser utilizado como fator estabilizante do sistema. Uma vez estável, a ingestão do sistema indica que sua absorção no organismo seria melhorada e posteriormente sua biodisponibilidade.

O sistema zeína-caseína-lisina apresentou um líquido um pouco mais denso e de cor mais intensa, podendo ser indício de uma nanopartícula um pouco menor e menor polidispersidade, demonstrou efetividade como sistema de liberação lenta de curcumina em água e relativa estabilidade.

Para etapas futuras, serão analisados ensaios biológicos, análises térmicas, variações de citotoxicidade, potenciais zeta, diâmetro médio e índices de polidispersidade, assim como eficiências de encapsulação para todos os sistemas e ressuspensões.

## REFERÊNCIAS

RAFIEE, Z. et al. Application of different nanocarriers for encapsulation of curcumin. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 59, n. 21, p. 3468–3497, 2019.

HEEP, G. et al. Zein-casein-lysine multicomposite nanoparticles are effective in modulate the intestinal permeability of ferulic acid. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 138, p. 244–251, 2019.

OLIVEIRA, L. F. DE et al. Tailored silica nanoparticles surface to increase drug load and enhance bactericidal response. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 28, n. 9, p. 1715–1724, 2017.

FREIBERG, S.; ZHU, X. X. Polymer microspheres for controlled drug release. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 282, n. 1–2, p. 1–18, 2004.

DIGIGOW, R. G. et al. Preparation and characterization of functional silica hybrid magnetic nanoparticles. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 362, p. 72–79, 2014.

KIM, K. DO; KIM, H. T. Formation of silica nanoparticles by hydrolysis of TEOS using a mixed semi-batch/batch method. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 25, n. 3, p. 183–189, 2002.

OKUDERA, H.; HOZUMI, A. The formation and growth mechanisms of silica thin film and spherical particles through the Stöber process. **Thin Solid Films**, v. 434, n. 1–2, p. 62–68, 2003.