

## Nanoencapsulamento de bioativos do grupo flavonoides pela técnica de nanoprecipitação – Revisão



<https://doi.org/10.56238/Connexpemultidisdevolpfut-180>

### Marina da Silva Sacramento

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano, Av. Horácio Macedo 2030, Bl J, Centro de Tecnologia, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, Cep 21941-598

### Maria Inês Bruno Tavares

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano, Av. Horácio Macedo 2030, Bl J, Centro de Tecnologia, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, Cep 21941-598

### RESUMO

Diversas indústrias de processamento alimentar têm se concentrado em gerar novos alimentos a partir dos alimentos funcionais devido à crescente demanda por hábitos mais saudáveis. A classe dos flavonoides possui um grande potencial terapêutico, com atribuições antioxidante e antiinflamatória,

devido aos bioativos que estão presentes nos alimentos funcionais. O nanoencapsulamento realizado pela técnica de nanoprecipitação, é um método eficaz para encapsular esses bioativos em matrizes poliméricas, permitindo gerar um material com maior tempo de prateleira, extraídos destes tipos de alimentos; possibilitando a geração de nutracêuticos, com vistas na geração de suplementação/complementação alimentar trazendo melhorias à saúde humana.

Assim, este seminário teve como objetivo apresentar estudos de bioativos com propriedades antioxidantes, oriundos do grupo dos flavonoides, nanoencapsulados através da técnica de nanoprecipitação. Essa técnica demonstrou eficácia para geração, biodisponibilidade e aumento de prateleira dos nutracêuticos.

**Palavras-chave:** Nanoprecipitação, Nutracêuticos, Bioativos, Matrizes poliméricas.

## 1 INTRODUÇÃO

Cada vez mais a população tem se atentado a hábitos mais saudáveis, como uma alimentação balanceada que resulte em um funcionamento benéfico ao organismo com a finalidade de prevenir doenças. A implantação de uma alimentação saudável deve conter alimentos considerados funcionais, os quais possuem compostos bioativos, que trazem benefícios à saúde.

As pesquisas sobre os alimentos têm aumentado devido à identificação dos seus principais bioativos, que apresentam propriedades importantes para o organismo. Estes alimentos são denominados como alimentos funcionais que fazem parte de uma dieta usual com o intuito de exercer benefícios para o melhoramento, controle e prevenção de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), que vão desde alterações nos sistemas cardiovasculares, diabetes tipo 2, permeando por vários tipos de câncer. As propriedades dos bioativos tem levado a geração de sistemas nutracêuticos, que são os suplementos alimentares, que quando consumidos diariamente podem exercer efeitos benéficos a saúde humana.



Pesquisas realizadas pela Associação Brasileira da Indústria de Alimentos para Fins Especiais e Congêneres (Abiad) (2020) relatam um déficit na ingestão de alimentos funcionais contendo bioativos com propriedades reconhecidas como: ações antioxidante, antiinflamatória, antimicrobiana, antifúngica, antiglicêmica, anticancerígena dentre outras. Este déficit tem contribuído para um aumento e agravamento das doenças vasculares que são interligadas com diversas patologias ocasionadas pelo aumento da glicose no sangue, que conseqüentemente causa a obstrução de artérias cardiovasculares, externando novas enfermidades no corpo.

No entanto, de acordo com uma plataforma de publicações de artigos, o número de documentos científicos sobre compostos bioativos na classe dos flavonoides tem aumentado significativamente nos últimos anos, sendo possível observar uma tendência de crescimento em 45,28% do ano de 2016 até 2021 (Scopus Database, 2022).

A ABIAD (2020) demonstrou em um estudo realizado em sete capitais do Brasil, que em pelo menos em 59% dos lares brasileiros, há uma pessoa fazendo uso de nutracêuticos, sendo um hábito majoritariamente feminino. Justificando o uso do suplemento alimentar em razão de 87% das pessoas entrevistadas realizarem suas refeições fora de casa, tendo a necessidade de uma complementação alimentar. A ABIAD (2020) também constatou que grande parte dos consumidores aumentaram o consumo durante a pandemia Covid-19 e continuaram definitivamente com os novos hábitos, pois identificaram um aumento da disposição e maior sensação de segurança com relação a imunidade.

Segundo Reza e Kristen (2014), imprescindível a implementação de alimentos contendo bioativos, podendo ser eles em forma de nutracêuticos ou como complemento alimentar, afim de que este bioativo atuem na formação dos radicais livres, protegendo o corpo humano do desenvolvimento de inflamações.

O nanoencapsulamento atua como uma técnica capaz de contribuir para proteção do bioativo, uma vez que esta substância possa exibir uma alta instabilidade, possibilitando a degradação devido à variação de temperatura, umidade e pH. Ou seja, esta é uma técnica que visa proteger as substâncias ativas por meio de uma membrana (NESTERENKO *et al.*, 2013), que pode ser formada por polímeros biodegradáveis, polissacarídeos, proteínas, gomas e lipídios (PEREIRA *et al.*, 2018), evidenciando muitas vantagens que vão desde alteração de sabor até a liberação controlada da substância no organismo (DUBEY; SHAMI; BHASKER RAO, K.U, 2009; NESTERENKO *et al.*, 2013).

É importante salientar que para o êxito da técnica de nanoencapsulamento faz-se necessário o conhecimento das substâncias que estão presentes no alimento de interesse, como serão extraídas e qual será o material utilizado para o nanoencapsulamento. Estes conhecimentos podem ser obtidos e confirmados por meio de técnicas de caracterização como, espectroscopia no ultravioleta-visível (UV-VIS), difração de raios X (XRD), espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) e a ressonância magnética nuclear (NMR).



A indústria alimentar vem explorando cada vez mais a tecnologia do encapsulamento e nanoencapsulamento, pois promove a geração de um produto comercial diferenciado, com inovações, sendo economicamente viável para os benefícios que serão incorporados à saúde. Conforme exposto anteriormente, o objetivo deste seminário é apresentar o levantamento bibliográfico dos estudos de bioativos extraídos de alimentos funcionais com propriedades antioxidantes do grupo dos flavonoides nanoencapsulados através da técnica de nanoprecipitação.

## 2 ALIMENTOS FUNCIONAIS

O Decreto-Lei 986/1969 – Diz que “toda substância ou mistura de substâncias, no estado sólido, líquido, pastoso ou qualquer outra forma adequada, destinadas a fornecer ao organismo humano os elementos normais à sua formação, manutenção e desenvolvimento são considerados como alimento”. A definição de Alimentos Funcionais foi apresentada no Japão, na década de 1980, com a terminologia “*Foods for Specified Health Use*” (FOSHU), como sendo alimentos similares em aparência aos convencionais, mas que demonstravam benefícios à saúde (HASLER, 1998). Entretanto, na literatura há várias definições para alimentos funcionais, como por exemplo, que são alimentos ou ingredientes alimentares que podem fornecer algum benefício à saúde, além dos tradicionais nutrientes já contidos (Zakir e Freita, 2015).

No Brasil, a Comissão Técnico-científica de Assessoramento em Alimentos Funcionais e Novos Alimentos (CTCAF) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) analisa e aprova novos alimentos e ingredientes, através de suas propriedades funcionais e propriedades de saúde, estabelecendo as diretrizes para sua utilização. Assim, denominando-os de “alimentos com alegações de propriedades funcionais e/ou de saúde” (ANVISA, 2021).

Deste modo, entende-se que tudo que se possa ingerir de forma líquida, pastosa ou sólida, que tenha a função de nutrição é considerada um alimento. Bem como, o alimento contendo bioativos, que são moléculas orgânicas de baixa massa molar, provocando efeitos diversos sobre organismos vivos associados ao comportamento, fisiologia ou metabolismo, torna-se um alimento funcional (ANVISA, 2021).

### 2.1 BIOATIVOS

De acordo com Silva (2015), bioativos são compostos naturais de origem vegetal ou animal com propriedades benéficas para a saúde, além da nutrição essencial. De Vos e colaboradores (2010), complementam que os compostos bioativos benéficos para a saúde que são utilizados como alimentos funcionais incluem vitaminas, minerais, peptídeos, ácidos graxos, probióticos, prebióticos, proteínas, fitoesteróis, fitoquímicos, e fibras solúveis e insolúveis.



A legislação brasileira avalia algumas substâncias bioativas registradas com propriedades funcionais, tais como: ácidos fenólicos, ácidos graxos (monoinsaturados  $\omega$ -3 e  $\omega$ -6), betaglucana (fibra solúvel), carotenóides (licopeno, luteína e zeaxantina), dextrina resistente, fitoesteróis, frutooligosacarídeos (FOS), goma guar parcialmente hidrolisada, inulina, fibras alimentares, flavonóides, fosfolipídeos, organosulfurados, polifenóis, lactulose, polidextrose, polióis (manitol, sorbitol, xilitol), probióticos, proteína de soja e Psillium (*Plantago ovatae*). Estas devem ser obtidas de plantas, animais, minerais, microrganismos, fungos, algas ou de forma sintética (ANVISA, 2021).

Dentre os principais bioativos se destacam o grupo flavonoides e suas classes especiais como: flavonóis, flavona, flavononas, flavanas, isoflavonoides e antocianinas.

## 2.2 GRUPO DOS FLAVONOIDES

O cientista húngaro Dr. Albert Szent-Gyorgy, em 1930, vencedor do prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia, descobriu que uma classe de compostos possuía a capacidade de fortificar as paredes dos capilares, favorecendo a função da Vitamina C, que tem como sua principal função a manutenção dos níveis de proteína (colágeno) no organismo para formação de tecidos dos ossos, pele, cartilagem, etc. Inicialmente, classificou-se tal descoberta como Vitamina P, e posteriormente identificou que isolando uma nova substância química proveniente da laranja, melhoraria a absorção e proteção contra oxidação, constatando que se tratava de um flavonoide (SIES, 2020). Os flavonoides são um grupo de substâncias compostos por diversas classes como: Flavonóis, flavanas, flavonas, flavononas, isoflavonoides, e antocianinas, que exercem uma atribuição primordial na proteção contra os oxidantes, atuando contra radicais livres, o que significa que este bioativo executa uma ação protetora efetiva contra os processos oxidativos que ocorrem no organismo espontaneamente (MOHAMED *et al.*, 2018). Atuando também como compostos fenólicos que interagem sinergicamente com outros compostos, notadamente carotenoides e clorofilas (moléculas coloridas bem conhecidas) responsáveis pela cor e aroma únicos de frutas e vegetais (Karak, 2019).

Este bioativo pode ser encontrado em alimentos derivados de: frutas, vegetais, grãos, legumes, soja e chás (ROMAN *et al.*, 2019). É comum encontrar mais de uma classe de flavonoides em um determinado alimento, entretanto algumas classes encontram-se em maiores proporções. Este bioativo tem sua concentração estabelecida com a associação da coloração de um determinado alimento (MOHAMED *et al.*, 2018). Desta forma, tem-se que os alimentos com coloração mais intensa possuem mais flavonoides de uma determinada classe. A coloração deste bioativo pode variar da cor violeta a incolor, sendo a coloração mais intensa, com potencial a ser utilizada como corante alimentar (ANJO *et al.*, 2021), conforme demonstrado na Tabela 1. Esses alimentos têm mostrado além das atividades biológicas *in vivo*, como modulação da atividade enzimática e inibição da proliferação oxidativa, a confirmação da atividade *antioxidante in vitro e in vivo* (Romani *et al.*, 2020; Ahmed *et al.*, 2016).



Além da ação antioxidante e tantas outras particularidades, este bioativo pode apresentar propriedade antimicrobianas. Em estudo realizado por Cowan (1999), as propriedades medicinais do própolis foram citadas, sendo para o tratamento de feridas e úlceras por Hipócrates<sup>1</sup> na Grécia Antiga. Cushnie & Lamb (2005) acrescentam que estas propriedades antimicrobianas se referem a ação dos seus flavonoides: *galangina* e *pinocembrin*. A erva chinesa *Scutellaria baicalensis* constitui mais um exemplo atribuído à flavona baicaleína, onde referiu-se a utilização a nível tópico como sistémico para tratar abscessos periodontais e infeções bucais.

Com o propósito de adquirir diferentes benefícios à saúde, faz-se necessário conhecer os tipos de bioativos de suas determinadas classes, para considerar a quantidade de concentração a ser utilizada no procedimento a resultar em um produto comercial. Para contextualizar, pesquisas sobre a prática da ingestão de suplementação alimentar tem mostrado um crescimento contínuo entre brasileiros, movimentando bilhões de dólares, no Brasil, em 2020 (Euromonitor internacional, 2020).

Tabela 1: Classificação dos grupos de flavonoides e identificação alimentares.

Classe	Coloração	Tipos	Alimentos	Fonte
<b>Antocianinas</b>	Vermelho e violeta	Pelargonidina, cianidina, delphinidina, peonidina, petunidina e malvidina	<i>Cranberry</i> , morango, mirtilo, framboesa, uva roxa, berinjela, repolho roxo, hibisco, etc.	Orlikova <i>et al.</i> , (2011); Kaushal, M.; Singh, M.; Rodriguez-Amaya, (2019); Sangwan, R. S., (2022)
<b>Flavanas</b>	Incolores	Catequinas, proanthocyanidins, catechin, epicatechin, e epigallocatechin	Chá preto, chás brancos e amarelos, uvas e vinho tinto.	He <i>et al.</i> , (2021); Li <i>et al.</i> , (2022); Karak, (2019); Kumar; Pandey, (2013)
<b>Flavonóis</b>	Amarelada	Quercetina, rutina, myricetina (MRC), kaempferol e fisetina.	Frutas como cítricos, ameixas, pêssegos, uvas, maçãs, outros frutos e vegetais, exceto algas e fungos.	Frutos <i>et al.</i> , (2019); Kaushal, N.; Singh, M.; Sangwan, R. S. (2022); Karak, (2019); Kumar; Pandey, (2013).
<b>Flavanonas</b>	Amarelada	Neohesperidina, hesperidina, narigina e narigenina.	Frutas como cítricos, frutos, ameixas, pêssegos, uvas e maçãs.	Frutos <i>et al.</i> , (2019).
<b>Flavononas</b>	Amarelada	hesperidina, naringina	Frutos cítricos.	He <i>et al.</i> , (2021).
<b>Flavonas</b>	Amarelada	angeretina, nobiletina, rutina, crisina, apigenina e luteolina.	Mandarins, brócolis, maçã, hortelã, aipo, própolis, ervas, salsa, especiarias, cereais, outros frutos.	Karak, (2019); Kumar; Pandey, (2013).
<b>Isoflavonóides</b>	Não tem coloração	Genisteina, glyciteina e daidzeina.	Legumes, soja	Alshehr <i>et al.</i> , (2021).

<sup>1</sup> Hipócrates foi considerado o “pai da medicina ocidental”. Foi um ícone ateniense da rejeição a explicações supersticiosas e míticas para os problemas de saúde e como curar doenças.



### 3 NUTRACÊUTICOS

O termo nutracêutico vem sendo usado nos últimos anos, e reconhecido internacionalmente como produtos isolados ou purificados de alimentos (LIRA *et al.*, 2009; ESPÍN *et al.*, 2007), que na sua forma encapsulada contém os compostos bioativos extraídos dos alimentos funcionais (Liu *et al.*, 2019), os nutracêuticos demonstram uma evolução benéfica fisiológica à saúde humana, como prevenção, manutenção e tratamento de doenças crônicas não transmissíveis (Aronson, 2017; Liu *et al.*, 2019).

Em muitos momentos, há um equívoco dos conceitos nutracêuticos e fármacos, no entanto, estes são distintos. Conforme mencionado anteriormente, os nutracêuticos são originários das substâncias bioativas que são extraídas dos alimentos funcionais, podendo então ser encapsulada, tendo como resultado um produto comercializável, que é considerado um complemento/suplemento alimentar. O fármaco, de acordo com a ANVISA, “é uma substância química ativa, droga ou matéria-prima que tenha propriedades farmacológicas com finalidade medicamentosa, utilizada para diagnóstico, alívio ou tratamento, empregada para modificar ou explorar sistemas fisiológicos ou estados patológicos, em benefício da pessoa na qual se administra” (ANVISA, 2021).

Instituições como a Associação Brasileira da Indústria de Alimentos para Fins Especiais e Congêneres (Abiad), Associação Brasileira das Empresas de Produtos Nutricionais (Abenutri) e Associação Brasileira dos Fabricantes de Suplementos Nutricionais e Alimentos Para Fins Especiais (Brasnutri) também contribuem para o acompanhamento da produção dos aspectos econômicos, importação e exportação, hábitos de consumo diários e comportamentos alimentares. A ANVISA é responsável por resoluções, notas técnicas, guias, portarias, outras legislações e diversas diretrizes brasileiras pertinentes a suplementação alimentar.

Dados da *Euromonitor internacional* (2020) informam que o Brasil possuiu um grande comércio de nutracêuticos com a movimentação de US\$ 35 bilhões por ano. A ABIAD (2022) constatou a movimentação no valor acumulado de US\$ 259,9 milhões em complementos alimentares e suplementos vitamínicos em 2021, correlacionando um aumento de 10,8% ao ano anterior.

### 4 NANOENCAPSULAMENTO E NANOPRECIPITAÇÃO

Há cerca de 60 anos, o encapsulamento foi desenvolvido a fim de revestir substâncias sólidas, líquidas ou gasosas. Essa técnica consiste em criar um revestimento/membrana externa sobre outro material, com a justificativa de preservação da substância principal de degradação, auxiliar na liberação controlada na área desejada, e alterar odores e sabores indesejáveis (SAIFULLAH *et al.*, 2019).

Segundo Barreto (2015), o material encapsulado é denominado recheio ou núcleo e o material que forma a cápsula denomina-se encapsulante, cobertura ou parede. No que se refere ao tamanho, as



cápsulas podem ser classificadas em macropartículas, micropartículas e nanopartículas. Tais partículas quando se apresentam acima de 5.000  $\mu\text{m}$  são denominadas macropartículas, quando possuem diâmetro entre 0,2 a 5.000  $\mu\text{m}$  são consideradas micropartículas e quando apresentam diâmetro inferior a 0,2  $\mu\text{m}$  tem sua classificação como nanométrica (SILVA *et al.*, 2014; PEREIRA *et al.*, 2018).

As formas nutracêuticas mais usadas desta técnica são nanosferas e nanocápsulas, para a preparação das nanopartículas (RIVAS *et al.* 2017). Nanocápsulas são vesículas com estruturas circulares que formam uma parede polimérica, na qual o nutracêutico mantém-se confinado. Nanosferas são partículas nas quais os bioativos são dissolvidos ou dispersos dentro da matriz de polimérica. (NAZLI; SAFIYE; EREM, 2018).

A indústria farmacêutica iniciou a comercialização do fármaco encapsulado ácido acetilsalicílico, aspirina, em tablete, no final do século XIX. A partir deste primeiro encapsulamento, substâncias farmacológicas com a finalidade de controle e prevenção de diversas doenças foram capazes de chegar ao organismo. As pesquisas apontam a possibilidade de partículas muito menores, que consequentemente diminui o valor econômico de produção, juntamente com a importância primordial de que o fármaco ou suplemento alimentar chegue até o local desejado do corpo. Ou seja, para que tenha uma liberação controlada, permitindo melhor a eficácia do processo no organismo, uma vez que a variação de pH do organismo, produção de enzimas, temperatura corporal e outras variáveis são altamente influenciáveis para o sucesso da suplementação humana (BAYER, 2022).

Nesterenko e colaboradores (2013) afirmam que a liberação do recheio pode ser desencadeada por cisalhamento, solubilização, aquecimento, alteração de pH ou ação enzimática. Simões e colaboradores (2017) ressaltaram que a seleção do método para encapsulamento depende das propriedades dos materiais do núcleo e da parede, taxa de liberação esperada, etapas do processamento, tamanho das partículas e aplicação final das partículas encapsuladas.

A escolha do material a ser utilizado como recheio deve considerar fatores como: propriedades físicas e químicas do agente ativo como porosidade e solubilidade; do próprio material de cobertura como viscosidade, estabilidade, propriedades mecânicas, transição vítrea, habilidade de formar filmes, etc.; compatibilidade entre o agente ativo e o material de parede; e os fatores econômicos (REBELLO, 2009).

Em vista disso inúmeras são as vantagens de um nanoencapsulamento como: proteção das substâncias sensíveis ao ambiente, aumento da estabilidade (proteção contra oxidação e reação com outras substâncias), liberação controlada das substâncias ativas, mascaramento de sabor e odor desagradável, conversão de líquidos em sólido, menor quantidade utilizada na substância nanoencapsulada e baixo valor econômico (DUBEY; SHAMI; BHASKER RAO, 2009; NESTERENKO *et al.*, 2013).



Conforme mencionado anteriormente o nanoencapsulamento se faz necessário já que os bioativos possuem baixa estabilidade, visto que é possível a degradação dos principais compostos ativos pela ação do calor e da luz, até seu destino final e durante o armazenamento (RODRÍGUEZ *et al.*, 2016). Devido essas delicadas características SHISHIR *et al.*, (2018), justificam que essa é uma prática bastante utilizada na indústria alimentícia devido à proteção fornecida aos bioativos no que se refere à degradação térmica, estabilidade microbiológica, além de proporcionar uma concentração adequada deste ao organismo.

SAIFULLAH e colaboradores (2019) indicam três categorias de técnicas para o nanoencapsulamento na escala nanométrica, que são elas químicas, físicas e físico-químicas. Cita como métodos físicos: nanoprecipitação, spray dryer, spray-cooling, pulverização em banho térmico, leite fluidizado, centrífuga com múltiplos orifícios, e como métodos químicos: inclusão molecular e polimerização interfacial. Nos métodos físico-químicos estão os processos de: coacervação ou separação de fases, emulsificação seguida de evaporação do solvente, pulverização em agente formador de reticulação e envolvimento lipossômico (SAIFULLAH *et al.*, 2019; Neves *et al.*, 2019; Otálora *et al.*, 2019; Zanoni *et al.*, 2020; Brito de Souza *et al.*, 2020; Elik *et al.*, 2021; Mutukuri *et al.*, 2021).

Segundo GANGURDE e colaboradores (2016), o tipo de material de parede é de suma importância para estabilizar e ter eficiência na capacidade de proteção do produto em pó. O material de parede ideal deve ter inúmeras propriedades, como: 1) Ser um bom formador de filme na interface; 2) Ter baixa viscosidade em altas concentrações de sólidos; 3) Exibir baixa higroscopicidade; 4) Liberar o material nanoencapsulado quando desejável no local escolhido; 5) Ter baixo custo; 6) Apresentar alta disponibilidade; 7) Oferecer boa proteção a substância nanoencapsulada. No intuito a promover um material de parede considerado ideal com referência as propriedades relacionadas anteriormente, os polímeros biodegradáveis e biocompatíveis são escolhidos usualmente, a fim de não gerar nenhum tipo de reação ao sistema imunológico, como a poli- $\epsilon$ -caprolactona (PCL); Poli (ácido d,l-láctico-co-ácido glicólico)-bloco-poli(etileno glicol) ácido carboxílico (PLGA-PEG-COOH); Polilactídeo (PLA); Poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA); entre outros.

Um grande incentivo às pesquisas nesta área de atuação é a vasta dificuldade encontrada para o nanoencapsulamento de substâncias altamente lipofílicas, que tem afinidades e são solúveis a gorduras, óleos vegetais e lipídios em geral. O contratempo em nanoencapsular essas substâncias juntamente com o tempo de processamento, armazenamento e utilização comercial faz com que sofra a ação da oxidação (desenvolvendo rancidez e alterando as características sensoriais) e tendo perdas consideráveis em sua composição química (GANGURDE *et al.*, 2016).

A nanoprecipitação é um método para a realização do nanoencapsulamento, que se baseia na precipitação de uma fase orgânica na fase aquosa, formando uma suspensão coloidal, por agitação.



Fessi et al. (1989) apud Tavares (2016) relatam que neste método é imprescindível a preparação de duas fases: Fase orgânica e fase aquosa. A fase orgânica é composta pelo polímero uma substância ativa e solvente orgânico semi-polar (miscível em água, como a acetona). Na fase aquosa é colocada o surfactante e, em sequência ocorre a adição de uma fase a outra sob agitação magnética moderada. MILADI et al., (2016) explica que na fase aquosa utiliza-se um surfactante para evitar aglomerações de nanopartículas.

FESSI et al., (1989) apud LEPELTIER et al., (2014) mostram que neste método ocorre a difusão da fase orgânica sobre a fase aquosa, sendo esta última mantida sob agitação constante. A mistura das soluções passa a ser não-solvente para as moléculas hidrofóbicas. Com isso, uma suspensão coloidal de nanopartículas é obtida. XIE e colaboradores (2013) ressaltam que ocorre uma difusão do solvente na diminuição da tensão interfacial entre as duas fases, o que resulta em um aumento da área superficial e leva a formação de pequenas micelas. Rivas e colaboradores (2017) afirmaram que em seguida, há a evaporação do solvente orgânico em temperatura ambiente ou com um rotaevaporador, que permite a obtenção de nanosuspensão, que é considerada uma dispersão coloidal na escala nanométrica estabilizada por um polímero e/ou surfactante, apresentando um aspecto leitoso. Na etapa seguinte é empregada a remoção da fase aquosa com a utilização da ultracentrifugação e, após o congelamento da amostra e o processo de liofilização.

Esse método apresenta inúmeras vantagens em sua utilização, como:

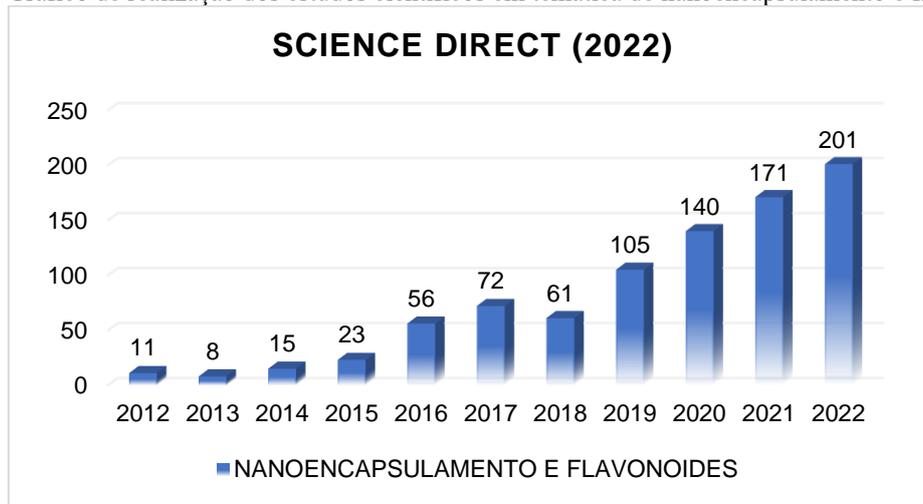
- A. Simplicidade, rapidez e facilidade na realização;
- B. Permite a reprodutibilidade entre lotes das nanopartículas;
- C. Obtenção de formulações monodispersas;
- D. É um método econômico;
- E. A formação das nanopartículas ocorre instantaneamente;
- F. Apresenta uma alta capacidade de carreamento do fármaco ou suplemento alimentar;
- G. Permite a obtenção de suspensões estáveis tanto de nanocápsulas quanto de nanoesferas;
- H. Permite a encapsulação de fármacos/suplementos alimentares pouco solúveis ou até insolúveis em água, aumentando sua biodisponibilidade no organismo;
- I. Permite um fácil controle do tamanho da partícula e polidispersão;
- J. Agitação moderada;
- K. É capaz de gerar nanopartículas com uma distribuição de tamanho estreita, sendo esses tamanhos compreendidos entre 50 nm e 300 nm;
- L. Melhora na estabilidade térmica e química dos bioativos.



## 5 ESTUDOS DA NANOPRECIPITAÇÃO EMPREGANDO FLAVONOIDES

Uma busca sobre pesquisas com as palavras chaves nanoencapsulamento e flavonoides, nos últimos 10 anos, na plataforma *Science Direct* resultou em um aumento expressivo na realização de estudos nessa temática. Os números são desde 11 para o ano de 2012 até 201 para o ano de 2022, conforme demonstrado na Figura 1. Este crescente número de artigos publicados indica o elevado interesse no mercado comercial em desenvolver nutracêuticos com a preservação da eficiência do bioativos oriundos dos alimentos funcionais e prolongamento do seu tempo para consumo.

Figura 1: Gráfico de realização dos estudos científicos em temática de nanoencapsulamento e flavonoides.



Abu-Taweel e colaboradores (2020); Feltrin e colaboradores (2022); Minetti e colaboradores (2022) pesquisaram sobre o encapsulamento da curcumina pelo método de nanoprecipitação. Dhas e Mehta (2021) produziram nanopartículas formadas por quitosana e PLGA contendo a curcumina (Cur), utilizando o método de nanoprecipitação a fim de encapsular drogas hidrofóbicas. Todo o estudo realizado de forma comparativa empregando-se os seguintes sistemas poliméricos, PLGA, NPs de PLGA carregados de Cur (NPs Cur-PLGA), PLGA revestido com a quitosana (CH@PLGA C/S NPs) e PLGA revestido com quitosana contendo curcumina (CH@Cur-PLGA C/SNPs). Foram utilizados 5 mg/ml de PLGA que foi solubilizado em acetona (fase orgânica), enquanto 1% w/v pluronic-F127 foi utilizado na fase aquosa. A solução PLGA foi adicionada com uma vazão de 1 ml/min, na solução aquosa com razão de fase de (1:6) (orgânico: aquoso) em agitação magnética constante de 500 rpm para obtenção da nanopartícula pura. Similarmente, foi feito o mesmo processo para o sistema de NPs PLGA contendo curcumina, sendo otimizadas com 2 mg Cur e adicionado junto ao PLGA em acetona para formar fase orgânica. Após esse procedimento, foi preparado um sistema nanoencapsulado de PLGA e quitosana e o sistema de PLGA, quitosana e curcumina. As NPs PLGA contendo curcumina obtidas foram então liofilizadas. Os autores analisaram os sistemas pela espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) da curcumina pura, PLGA, CH@PLGA em



branco C/SNPs, NPs Cur-PLGA e C/S NPs CH@Cur-PLGA. O PLGA apresentou picos característicos em  $2972,31\text{ cm}^{-1}$  para o grupo C-H,  $1752\text{ cm}^{-1}$  para o estiramento da ligação C=O, bem como  $1082\text{ cm}^{-1}$  para o estiramento da ligação C-O-C. O pico característico de CH em  $1070,49\text{ cm}^{-1}$  é devido ao estiramento do grupo C=O;  $1517,98\text{ cm}^{-1}$  é atribuído à presença de estiramento do grupo amina livre;  $1668,43\text{ cm}^{-1}$  é relativo à vibração axial do grupo carbonila da amida acetilada;  $3469,72\text{ cm}^{-1}$  indica que o estiramento O-H se sobrepôs com a vibração do estiramento de N-H. A curcumina pura exibiu picos característicos em  $1502,55\text{ cm}^{-1}$  devido às vibrações axiais da ligação C=O e C-C; e um pico em  $1600,92\text{ cm}^{-1}$  referente às vibrações do estiramento do anel de benzênico. No caso de NPs PLGA, todos os picos característicos do PLGA estavam presentes. As nanopartículas de casca/núcleo do sistema CH com PLGA mostraram picos característicos de ambos indicando que a CH revestiu o PLGA. No caso de NPs Cur-PLGA e nanopartículas de casca/núcleo, os picos característicos de Cur estavam ausentes indicando que Cur poderia estar encapsulada em NPs PLGA e nanopartículas de casca/núcleo CH com PLGA. Os autores observaram que a concentração de Cur também desempenha um papel significativo e tem efeito positivo na liberação do bioativo. O tamanho das partículas e o índice de polidispersão (PDI) das NPs Cur-PLGA aumentam com o aumento da concentração de Cur na formulação. Os autores ainda analisaram através da microscopia eletrônica de transmissão (TEM) que as nanopartículas de curcumina com PLGA, e quitosana e PLGA contendo curcumina demonstraram superfícies lisas com forma esférica, variando o tamanho da esfera na faixa de 175-225 nm. A partir dos resultados obtidos no estudo como: FT-IR, XRD e TEM, os autores concluíram que houve uma redução no estresse oxidativo causado pela doença de Alzheimer, uma melhora na biodisponibilidade do organismo e melhora na atividade antioxidante contendo curcumina, juntamente com estabilidade e uma redução da toxicidade.

Há elaboração de vários estudos relacionados à fisetina. Dentre estes podem ser citados os artigos dos autores Sechi e Mehta (2016); Mehta e colaboradores, (2018); Vishwas e colaboradores, (2022). Sechi e colaboradores (2016) realizaram um estudo que teve como objetivo formular nanopartículas contendo fisetina, que faz parte da classe de flavonoides. Este bioativo é encontrado em várias frutas e legumes, como morango, maçã, caqui, uva, cebola e pepino. Para tanto esta foi encapsulada em policaprolactona (PCL) e Poli (ácido d,l-láctico-co-ácido glicólico)-bloco-poli(etileno glicol) ácido carboxílico (PLGA-PEG-COOH), que são polímeros biodegradáveis e biocompatíveis, tendo sido comumente usados para encapsular drogas hidrofóbicas, que muitas vezes apresentam baixa biodisponibilidade oral. A Fisetina (FS) extraída a partir de folhas de uma planta originária da China, foi incorporada em NPs pelo método de nanoprecipitação. Os polímeros foram estudados em diferentes proporções de peso e a FS foi dissolvida em 3 mL de acetonitrila. A solução orgânica foi então adicionada, sob agitação magnética, a uma solução aquosa de Pluronic F-127 (0,1%, wt.%). Os autores prepararam 3 sistemas de materiais sólidos para preparação da NP com 5% de fisetina, sendo eles: F1



com 95% PCL; F2 com 66,5% PCL + 28,5% de PLGA-PEG-COOH; e F3 com 47,5% PCL + 47,5% de PLGA-PEG-COOH. Os autores observaram a partir das imagens de microscopia eletrônica de varredura (SEM), que as NPs estavam bem dispersas e com uma forma esférica bem definida. Os diâmetros hidrodinâmicos das nanopartículas foram aproximadamente de F1=146,2 nm, F2=198,7 nm e F3=165,4 nm. Além disso, não foram observadas diferenças significativas para o tamanho e morfologia das NPs em relação aos outros sistemas com a incorporação da fisetina. Os valores de eficiência de encapsulamento foram expressos em aproximadamente 82%, 75% e 70%, para os sistemas F1, F2 e F3, respectivamente. Os autores ainda observaram que em particular, o PCL garante um melhor encapsulamento devido à alta afinidade da Fs hidrofóbica, que diminuiu com um aumento progressivo de PLGA-PEG-COOH mais hidrofílico. Em conclusão a este estudo, os autores demonstraram pelas técnicas de SEM, FT-IR, XRD, eficiência de encapsulamento, tamanho da partícula e índice de polidispersão, que as nanocápsulas contendo fisetina diminuí os riscos cardiovasculares, atribuídos principalmente à sua capacidade antioxidante.

Nos últimos cinco anos, Roy e colaboradores (2020); El-Hussien e colaboradores (2021); Mendez-Pfeiffer e colaboradores (2022) realizaram pesquisas com a utilização da crisina como bioativo com potencial uso quando encapsulado. El-Hussien e colaboradores (2021) realizaram um estudo referente a atuação da crisina, que é um flavonoide encontrado no própolis e no mel; o qual apresenta diversas propriedades e entre elas ser um ótimo antioxidante. Este estudo destacou a influência desse bioativo no controle de doenças como a diabetes mellitus e redução dos triglicerídeos e do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL), o que conseqüentemente minimiza os riscos de doenças cardiovasculares e acidente vascular cerebral (AVC). Os autores visaram observar o duplo efeito da nanocápsula contendo crisina para fins antiglicêmicos e anti-hiperlipidêmicos. Para isso, identificaram que o bioativo nanoencapsulado em matriz polimérica, apresentou êxito na melhora da baixa biodisponibilidade oral da crisina, para o controle do diabetes e hiperlipidemia. Os autores usaram a seguinte matriz polimérica para fazer o nanoencapsulamento: o copolímero DL-poli(ácido láctico-co-/glicólico) (PLGA) nas proporções de 75/25 e 50/50, empregando a acetona como solvente e o *Tween* 80 como surfactante, variando as quantidades de crisina. Os autores observaram que o sistema formado por PLGA 75/25 foi melhor do que os outros empregados, conforme descrito na Tabela 3a e 3b na preparação das nanocápsulas, uma vez que possui um menor teor de glicólido hidrofílico, adequado para o encapsulamento da crisina, que também é hidrofóbica. Observaram ainda, que em relação a eficiência de encapsulamento (EE%) e carregamento do bioativo, as nanocápsulas contendo crisina variaram de aproximadamente 87% a 89%, devido à lipoficidade da crisina, que possibilitou um encapsulamento efetivo dentro do núcleo das nanocápsulas. Além disso, os autores também verificaram que o método de preparação escolhido possibilitou o carregamento de maiores quantidades de droga hidrofóbica, devido à emulsificação do solvente orgânico com a fase aquosa na



presença do surfactante na técnica de nanoprecipitação. De acordo com o estudo, os autores destacaram que o melhor sistema foi composto de 50 mg de PLGA, contendo 1% de surfactante e 10 mg de crisina. Este resultado foi após uma comparação padrão de 50 mg de PLGA, 10 mg de crisina com os códigos F7, F8 e F9, que obtiveram as variações de 0,25%; 0,50%; e 1%, resultando respectivamente no tamanho da nanopartícula em 192nm, 179nm, 176nm; índice de polidispersão (PDI) em 0,20, 0,20, 0,22; potencial zeta em -4,55, -5,99, -6,23; grau de eficiência de encapsulamento em 89,67%, 85,52%, 87,10%; e liberação controlada em 15,68%; 17,03%; 17,41%. Foi verificado que o tamanho de partícula foi de aproximadamente 176 nm e índice de polidispersão 0,22; com potencial zeta de -6,23; eficiência de encapsulamento acima de 87% e a liberação do bioativo em 17,4%, por 24h. Os autores ainda confirmaram o tamanho das nanopartículas esféricas, contorno e o núcleo utilizando a caracterização por microscopia eletrônica de transmissão (TEM). Foi também observado pela espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) que as interações químicas entre a crisina e a matriz do polímero. O espectro de crisina pura mostrou pico em  $3426,89\text{ cm}^{-1}$  devido ao estiramento da ligação do CH, picos em  $1652,7\text{ cm}^{-1}$  e  $1612,2\text{ cm}^{-1}$  devido ao estiramento da ligação de C=O, a faixa de  $1024,98\text{ cm}^{-1}$  a  $903,487\text{ cm}^{-1}$  são indicativas das vibrações axiais das ligações de C-O, C-C, C-O-C. O espectro de FTIR do PLGA mostrou os picos de absorção característicos em  $3452,92\text{ cm}^{-1}$  e  $1636,3\text{ cm}^{-1}$ , que são devido ao estiramento da ligação OH e da ligação de C=O, respectivamente. Os autores observaram também picos de absorção em  $2931,27\text{ cm}^{-1}$  e  $1448,28\text{ cm}^{-1}$  devidos aos estiramentos das ligações C-H e C-O, respectivamente. No espectro de FTIR da nanocápsulas contendo crisina, foi observado picos de absorção na faixa de  $1104,05\text{ cm}^{-1}$  a  $609,396\text{ cm}^{-1}$  devido às vibrações da ligações química dos grupos da crisina de C-O, C-C, C-C-C, e picos na faixa de  $2926,45\text{ cm}^{-1}$  a  $2357,55\text{ cm}^{-1}$  atribuído ao estiramento da ligação C-H da crisina. O pico de absorção em  $3441,35\text{ cm}^{-1}$  foi atribuído a grupos de hidroxílicos terminais no copolímero, enquanto as faixas de  $1636,3\text{ cm}^{-1}$  a  $1449,24\text{ cm}^{-1}$  foram atribuídas as ligações de C=O. Este grupo carbonila é característico da crisina e indica que o bioativo foi encapsulado com sucesso. Portanto, todos os resultados das análises de FTIR corroboraram com a formação eficaz do nanoencapsulamento. Por fim, os autores, também realizaram um estudo comparativo da estabilidade e o efeito da eficiência de encapsulamento do bioativo após 3 meses de armazenamento da nanocápsula contendo a crisina e este mostrou boa estabilidade durante o armazenamento.

Dentre alguns estudos na literatura entre os anos de 2020 a 2022, Cordenonsi e colaboradores (2020) e Wang e colaboradores (2022) direcionaram seus estudos para o bioativo à classe das flavanonas. Cordenonsi e colaboradores. (2020) realizaram um estudo que descreve o desenvolvimento e caracterizações de nanopartículas poliméricas carregadas com narigina e narigenina. Esses bioativos fazem parte da classe de flavonoides com grande importância antioxidante e podem ser encontrados em fruto de espécie cítrica como a Toronja. A nanopartícula de narigina (NAR) e narigenina (NGE)



foram preparadas pela técnica de nanoprecipitação utilizando o etanol como solvente, o copolímero de ácido metacrílico: Eudragit®L100, e surfactantes: *Polysorbate 80* e adipado de isopropila. Os dois flavonoides separados, Eudragit®L100 e adipado de isopropila foram dissolvidos em etanol (fase orgânica). Então foram vertidos sobre a fase aquosa contendo polissorbato 80 para cada fase, em seguida o solvente foi removido, por evaporação. As nanopartículas separadas de NAR e NGE foram preparadas de modo similar a NAR-NGE-NPs. Os autores observaram pela análise de microscopia eletrônica de transmissão que as nanopartículas de Eudragit®L100 apresentaram formato regulares e esféricos. A análise de espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) dos espectros de NAR e NGE apresentaram seus picos característicos e o espectros de Eudragit®L 100 (3c) mostrou pico absorção devido ao estiramento da ligação C=O dos grupos ácido carboxílico localizado em  $1.700\text{ cm}^{-1}$ . A faixa entre  $2.500\text{ cm}^{-1}$  a  $3.500\text{ cm}^{-1}$  pode ser atribuído ao estiramento da ligação do grupo OH. A faixa de  $2.900\text{ cm}^{-1}$  a  $3.000\text{ cm}^{-1}$  pode ser atribuída ao estiramento da ligação C-H. A formação da nanopartícula de NAR e NGE com Eudragit®L100 foi confirmada por essa análise. Os autores ainda observaram que nenhuma nova ligação química foi identificada após a preparação da nanopartículas do polímero contendo NAR-NGE, e os resultados confirmaram que os bioativos estão dispersos no polímero Eudragit®L100. Os autores também observaram que a degradação forçada e estudos de estabilidade por fotodegradação são, importantes, pois indicam a estabilidade química. A radiação Ultra-Violeta (UV-C) tem alta energia e pode ser a causa de muitas reações de oxidação ou quebra de ligações químicas fracas. Na análise de degradação forçada, o perfil de degradação foi causado pelo UV-C, revelando que o NAR degradou 12% e o NGE cerca de 6% em 76 horas. A partir dessa análise os autores consideraram uma melhora na fotoestabilidade e proteção contra a degradação de NAR e NGE. Pois ao comparar com os bioativos não encapsulados em até 48 horas houve uma degradação de 50% para NAR e 60% para NGE. Com base nos resultados observados, os autores concluíram que a nanopartícula de NAR-NGE foi desenvolvida com êxito pela técnica de nanoprecipitação, demonstrando a geração de uma nanopartícula homogênea e com tamanho nanométrico de 121 nm, índice de polidispersão de aproximadamente 0,10 e potencial zeta de -16,60.

Alguns artigos abordaram estudos do encapsulamento da catequina pelo método de nanoprecipitação entre os anos de 2021 a 2022. (Qi, *et al.*, 2021; Han, *et al.*, 2022; Jiang, *et al.*, 2022). Han e colaboradores (2022) realizaram um estudo do efeito do encapsulamento do bioativo catequina com concentração de 2 mM em  $\beta$ -ciclodextrinas ( $\beta$ -CD). Esse estudo visou avaliar as condições sobre o tamanho das nanopartículas, assim como as caracterizações das propriedades físico-químicas do material obtido pela técnica de nanoprecipitação. Os autores relataram em seu estudo que a catequina, por ser uma substância fenólica da classe das flavanas. (Arts; Hollman; Kromhout, 1999; Ho; Thoo; Young; Siow, 2017), a fim de obter melhores propriedades; entre elas a atividade antioxidante. As



ciclodextrinas foram consideradas como encapsulantes simples, disponíveis, econômicos e eficazes. Os autores relataram que as nanopartículas de catequinas e  $\beta$ -CD foram preparadas a uma razão molar de 1:1. Primeiramente, a  $\beta$ -CD foi dissolvida em 10 mL de água (fase aquosa), em seguida, 1 mL contendo diferentes concentrações de catequina foi gotejado à solução aquosa sob agitação magnética a 200 rpm, mantida por 5h. As caracterizações foram realizadas pela redução do volume do solvente a uma taxa de 2 mL/min. Os autores observaram a partir da análise de microscopia eletrônica de varredura (SEM) que as nanopartículas de  $\beta$ -CD contendo catequinas apresentaram-se na forma esférica. Pela análise de espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) para a catequina (CA) foi observado que pico de absorção em  $3412\text{ cm}^{-1}$  é devido ao estiramento da ligação do grupo OH. O pico de absorção em  $1363\text{ cm}^{-1}$  foi atribuído a vibração das ligações do grupo OH. Os picos característicos na faixa de  $1400\text{ cm}^{-1}$  a  $1600\text{ cm}^{-1}$  foram atribuídos à vibração de estiramento da ligação C=C do anel aromático. A faixa de absorção entre  $1200\text{ cm}^{-1}$  e  $1300\text{ cm}^{-1}$  foi atribuída aos estiramentos das ligações C-O e C-C. No espectro do  $\beta$ -CD, os autores identificaram picos de absorção característicos de estiramento das ligações de OH, C-H, H-O-H C-O e C-O-C em  $3387\text{ cm}^{-1}$ ,  $2929\text{ cm}^{-1}$ ,  $1652\text{ cm}^{-1}$ ,  $1155\text{ cm}^{-1}$  e  $1028\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. Ao observar o espectro das nanopartículas de  $\beta$ -CD contendo CA, não foi verificada diferenças significativas comparadas ao do encapsulante  $\beta$ -CD, devido a proporção de CA ser 20%. Com isso, picos característicos foram sobrepostos, sendo identificados com um aumento de intensidade dos picos de estiramentos em  $1155\text{ cm}^{-1}$  e  $1029\text{ cm}^{-1}$ . Os autores ainda observaram que houve um pequeno redirecionamento dos picos de estiramento em  $3369\text{ cm}^{-1}$  e  $2927\text{ cm}^{-1}$ , que podem ser devido às interações intermoleculares pela formação das ligações de hidrogênio. Na análise do difratograma de raios X (XRD), foi apresentado os padrões para  $\beta$ -CD e a  $\beta$ -CD contendo o bioativo. Os autores observaram que a catequina apresentou picos característicos em  $2(\theta)$  em  $10.3^\circ$ ,  $12.2^\circ$ ,  $14.7^\circ$ ,  $16.4^\circ$ ,  $19.4^\circ$ ,  $23^\circ$ ,  $24.1^\circ$  e  $26^\circ$ , indicando uma natureza cristalina. O padrão de XRD de  $\beta$ -CD apresentou picos característicos do material encapsulante puro em  $9^\circ$ ,  $10.6^\circ$ ,  $12.5^\circ$ ,  $15.3^\circ$ ,  $17.1^\circ$ ,  $19.6^\circ$ ,  $22.7^\circ$  e  $27^\circ$ . Para o padrão de  $\beta$ -CD contendo o bioativo foi observado a presença de novas fases cristalinas indicando a inclusão eficaz do bioativo na estrutura do encapsulante. Realizando um acompanhamento de estabilidade das nanopartículas de  $\beta$ -CD contendo catequina, foi observado ainda que a catequina é facilmente oxidada quando exposta ao ar, mantendo sua retenção antioxidante em aproximadamente 16% após 30 dias. Enquanto, o bioativo encapsulado com o  $\beta$  ciclodextrina atingiu um rendimento antioxidante em mais de 70% após 30 dias, indicando a eficiência do encapsulamento na proteção do bioativo. Considerando os resultados obtidos, os autores verificaram que, ao preparar o encapsulamento da catequina em  $\beta$ -ciclodextrina houve uma estabilidade no tamanho das nanopartículas e preservação da propriedade antioxidante do bioativo encapsulado. Com isso, a liberação do bioativo ocorreu de forma controlada ao local desejado no organismo.



Xing e colaboradores (2022) realizaram um estudo através da técnica de nanoprecipitação de forma rápida, para a obtenção de nanopartículas de zeína contendo resveratrol. O resveratrol é um bioativo do grupo dos polifenóis, e é encontrado na uva, sucos e vinhos tintos. Esse bioativo possui grandes benefícios para saúde humana devido a sua forte ação antioxidante, diminuindo os radicais livres, consequentemente protegendo o organismo de inflamações e oxidações naturais. No entanto, sua baixa biodisponibilidade, pobre solubilidade em água e instabilidade afetam suas aplicações tanto nutracêuticas quanto farmacêutica. Neste trabalho uma estratégia empregando a nanoprecipitação anti-solvente e uma precipitação rápida foi usada para a fabricação de nanopartículas de resveratrol, usando um misturador, que permite uma mistura rápida na ordem de milissegundos para gerar nanopartículas sinergicamente presas. As nanopartículas de zeína contendo resveratrol (Res) foram produzidas pela técnica de nanoprecipitação rápida, utilizando o misturador de múltiplas entradas, contendo 4 seringas. O primeiro fluxo foi zeína em mistura EtOH/H<sub>2</sub>O (80% EtOH, v/v) na concentração de 1,0 mg/mL, o segundo fluxo foi Res em EtOH (100% v/v) e um volume projetado de tampão (citrato de sódio de 10 mM, ácido cítrico de 150 μM, pH 7.3) foram colocados em duas seringas como o terceiro e quarto fluxos. Após a preparação das nanopartículas, o etanol e o resveratrol descarregados foram removidos pela ultrafiltração a 5000 rpm, por 5 min, sendo repetido três vezes. A rápida mistura de solvente e anti-solvente induz uma co-precipitação de resveratrol e zeína e, consequentemente, forma nanopartículas em que ambas estão presas. Para comparação, o método convencional de precipitação anti-solvente também foi adotado para preparar as NPs zeína contendo resveratrol na mesma concentração final de resveratrol e zeína em solução. Os autores observaram que simultaneamente a capacidade de encapsulação das estruturas micelares (DLE% e DLC%) obtidas pela curva de calibração para as NPs resultantes pelo método de nanoprecipitação rápida (FNP) são cerca de 52% e 51%, que são muito superiores a esses valores de NPs da precipitação tradicional cerca de 18% e 26% respectivamente. Ainda foi observado pela análise de espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), para o resveratrol, picos de estiramento em 966 cm<sup>-1</sup> e 987 cm<sup>-1</sup> que indicam ligações trans-olefínicas de dupla de C=C. Os picos característicos do espectro de FTIR centrados em 1153 cm<sup>-1</sup>, foi atribuído as vibrações axiais de estiramento de C-O e o pico em 1606 cm<sup>-1</sup> foi atribuído ao estiramento aromático de dupla ligação para zeína. O pico de adsorção característico amida II em zeína é demonstrado em 1535 cm<sup>-1</sup>. Considerando que esses picos típicos são enfraquecidos ou não aparecem no espectro das nanopartículas de zeína contendo resveratrol, que ser um indicativo da complexidade entre resveratrol e zeína. Além disso, o encapsulamento dos resveratrol também pode contribuir para a diminuição dos picos. O pico em 3190 cm<sup>-1</sup> relacionado com o grupo funcional -OH de resveratrol e zeína, muda para maior número de nanopartícula de zeína contendo resveratrol, o que indica a sobreposição da ligação dos grupos de -OH em resveratrol e zeína e apoia ainda mais o encapsulamento bem-sucedido. Ainda foi observado, a mudança do pico



característico de resveratrol de  $1606\text{ cm}^{-1}$  para  $1562\text{ cm}^{-1}$ , o que sugere o estado de interação existente entre o bioativo e o encapsulante. Os autores também, avaliaram a liberação de resveratrol e a capacidade antioxidante das nanopartículas de zeína contendo o bioativo. O teste de liberação cumulativa, foi monitorado pela técnica de absorção ultra-violeta (UV-vis). As nanopartículas contendo o bioativo mostram uma liberação aumentada de até 20% dentro de 5 h, após esse tempo não foi observada mais liberação. Os efeitos de diferentes fatores têm sido explorados, levando as nanopartículas carregadas com o bioativo com raio hidrodinâmico controlável (50-108 nm) e distribuição de tamanho estreita (PDI  $\sim 0,1$ ), bem como a capacidade apropriada de carregamento do bioativo (DLC) de 30% a 57%. Foi observado que o encapsulamento foi eficaz devido a maior capacidade antioxidante do bioativo. Os autores concluíram que o controle da nanoprecipitação rápida sobre formação de partículas gera produtos que podem ter aplicações em suplementos alimentares e produtos farmacêuticos.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos relacionados do encapsulamento e nanoencapsulamento de bioativos em geral vêm crescendo rapidamente nos últimos 5 anos. Por ser um grupo de bioativos presentes nos alimentos funcionais, os flavonoides possuem uma capacidade elevada de ação terapêutica importante. O teor de flavonoides induz diferentes propriedades encontradas em determinados alimentos, dentre elas as características antioxidantes e antimicrobianas. A funcionalidade dos grupos de flavonoides depende da orientação e do número de grupos de hidroxilas ativas (-OH) de cada molécula, que são responsáveis pela defesa do processo oxidativo que acontece naturalmente no organismo. Foi visto que uma das formas de otimizar a ingestão desses bioativos é pela forma de nutracêuticos. Assim, o uso de nutracêuticos como o consumo de alimentos funcionais ou fortificados apresentam um papel importante tanto na nutrição como também na prevenção ou tratamento de diversas doenças vasculares, cardiovasculares, cancerígenas, entre outras.

Pelo levantamento bibliográfico realizado, nota-se que a eficiência do encapsulamento e do nanoencapsulamento para proteção do bioativo e para entrega controlada do mesmo é grande. A técnica de nanoprecipitação mostrou-se ser uma melhor alternativa para o nanoencapsulamento, a partir de diferentes materiais de revestimento, sendo os mais usuais o PCL, PLGA e PLA, para bioativos obtidos do grupo dos flavonoides, por ser um método de baixo custo com alta eficiência e boa reprodutibilidade. Além disso, a técnica demonstra bastante qualidade e eficiência no qual pode gerar grandes benefícios à sociedade e se fazendo muito necessário pois a exposição de altas temperaturas, é considerada mais preocupante referente ao êxito da geração de um material com maior tempo de prateleira.



## REFERÊNCIAS

- ABU-TAWEEL, G. M.; ATTIA, M. F.; HUSSEIN, J.; MEKAWI, E. M.; GALAL, H. M.; AHMED, E. I.; ALLAM, A. A.; EL-NAGGAR, M. E. Curcumin nanoparticles have potential antioxidant effect and restore tetrahydrobiopterin levels in experimental diabetes. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. v. 131, 110688. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110688>.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Biblioteca de alimentos. 2022.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 243, de 26 de julho de 2018.
- AL-FARSI, M.; AL-AMRI, A.; AL-HADHRAMI, A.; AL-BELUSHI, S. Color, flavonoids, phenolics and antioxidants of Omani honey. *Heliyon*. v. 4. Issue 10. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00874>.
- ALSHEHRI, M. M.; SHARIFI-RAD, J.; HERRERA-BRAVO, J.; JARA, E. L.; SALAZAR, L. A.; KREGIEL, D.; UPRETY, Y.; AKRAM, M.; IQBAL, M.; MARTORELL, M.; TORRENS-MAS, M.; CHO, W. C. Therapeutic potential of isoflavones with an emphasis on daidzein. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Article 6331630. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/6331630>.
- ALZHEIMER’S DISEASE. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 61, 102242. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102242>.
- ANJO, F. A.; SARAIVA, B. R.; OGAWA, C. Y. L.; VITAL, A.C. P.; SATO, F.; MATUMOTO-PINTRO, P. T. Phytochemical and technological characterization of canistel dehydrated pulp: a new potential food ingredient. *Agrarian and Biological Sciences*. v. 10 n. 1. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i1.11577>.
- ARONSON, J. K. Defining “nutraceuticals”: neither nutritious nor pharmaceutical. *British Journal of Clinical Pharmacology*, [s. l.], v. 83, n. 1, p. 8–19, 2017. DOI: 10.1111/bcp.12935.
- ARTS, I.C.W.; HOLLMAN, P.C.H.; KROMHOUT, D. Chocolate as a source of tea flavonoids. *The Lancet*. v. 354, Issue 9177. 1999. p. 488. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)02267-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)02267-9).
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS EMPRESAS DE PRODUTOS NUTRICIONAIS – ABENUTRI. 2022.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS FABRICANTES DE SUPLEMENTOS NUTRICIONAIS E ALIMENTOS PARA FINS ESPECIAIS – BRASNUTRI. 2022.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA INDÚSTRIA DE ALIMENTOS PARA FINS ESPECIAIS – ABIAD. Comportamento dos consumidores de suplementos alimentares durante a pandemia de COVID-19.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA INDÚSTRIA DE ALIMENTOS PARA FINS ESPECIAIS – ABIAD. Importações | em milhões de dólares e variação percentual | Janeiro a Junho 2021.
- BARRETO, A. R.; MÉRIDA, L. G. R.; ETCHEPARE, M. de A.; JACOB-LOPES, E.; MENEZES, C. R. De. Coating materials used in the microencapsulation of probiotics. *Ciência e Natura*, Santa Maria, v. 37, n. 0, p. 164–174. 2015. DOI: 10.5902/2179460X19747.
- BAYER. ASPIRINA®. 2022.



CORDENONSIA, L. M.; SPONCHIADOA, R. M; BANDEIRA, J. R.; SANTOS, R. C. V.; RAFFIN, R. P.; SCHAPOVAL, E. E. S. Polymeric nanoparticles loaded naringin and naringenin: effect of solvent, characterization, photodegradation and stability studies. *Drug Analytical Research*. v. 4, n. 2, p. 64-71. 2020. DOI: <https://doi.org/10.22456/2527-2616.108783>.

COSTA, N. M. B.; ROSA, C. O. B. Alimentos Funcionais – Componentes bioativos e efeitos fisiológicos. 2ª Ed. revisada e ampliada. Editor Rubio Ltda. 2016. p. 61-78.  
COWAN, M.M. Plant Products as Antimicrobial Agents. *Clinical Microbiology Reviews*. American Society for Microbiology, v. 12, Issue 4, p. 562 – 584. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.12.4.564>.

CUSHNIE, T., LAMB, A.J. Antimicrobial activity of flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 26, issue 5, p. 343 – 356. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.09.002>.

DE VOS, P.; FAAS, M. M.; SPASOJEVIC, M.; SIKKEMA, J. Encapsulation for preservation of functionality and targeted delivery of bioactive food components. *International Dairy Journal*, [S.l.], v. 20, n.4, p. 292–302. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2009.11.008>.

DHAS, N.; MEHTA, T. Intranasal delivery of chitosan decorated PLGA core /shell nanoparticles containing flavonoid to reduce oxidative stress in the treatment of  
DUBEY, R.; SHAMI, T. C.; BHASKER RAO, K.U. Microencapsulation Technology and Applications. *Defence Science Journal*, [s. l.], v. 59, n. 1, p. 82–95, 2009. DOI: 10.14429/dsj.59.1489.

EL-HUSSIEN, D; EL-ZAAFARANY, G. M.; NASR, M.; SAMMOUR, O. Chrysin nanocapsules with dual anti-glycemic and anti-hyperlipidemic effects: Chemometric optimization, physicochemical characterization and pharmacodynamic assessment. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 592, 120044. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.120044>.

ELIK, A.; YANIK, D. K.; GÖĞÜŞ, F. A comparative study of encapsulation of carotenoid enriched-flaxseed oil and flaxseed oil by spray freeze-drying and spray drying techniques. *LWT*. v. 143, 111153. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2021.111153>.

FELTRIN, F. S.; AGNER, T.; SAYER, C.; LONA, L. M. F. Curcumin encapsulation in functional PLGA nanoparticles: A promising strategy for cancer therapies. *Advances in Colloid and Interface Science*. v. 300, 102582. 2022. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cis.2021.102582>.

FESSI, H.; PUISIEUX, F.; DEVISSAGUET, J. P.; AMMOURY, N.; BENITA, S. Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement. *International Journal of Pharmaceutics*. v. 55, Issue 1, 1989, p. R1-R4. DOI: [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(89\)90281-0](https://doi.org/10.1016/0378-5173(89)90281-0).

FRUTOS, M. J., RINCON-FRUTOS, L., & VALERO-CASES, E. Chapter 2.14 - Rutin. *Nonvitamin and nonmineral nutritional supplements*, Academic Press. DOI: 10.1016/B978-0-12-812491-8.00015-1. 2019. p. 111–117.

FRUTOS, M. J.; RINCON-FRUTOS, L.; VALERO-CASES, E. Chapter 2.14 - Rutin. *Nonvitamin and nonmineral nutritional supplements*. Academic Press. 2019. p. 111-117. DOI: 10.1016/B978-0-12-812491-8.00015-1.

GANGURDE, A. B.; ALI, M. T.; PAWAR, J. N.; AMIN, P. D. Encapsulation of vitamin E acetate to convert oil to powder microcapsule using different starch derivatives. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, [S.l.], v. 47, n. 6, p. 559–574. 2016. DOI:10.1007/s40005-016-0287-3/2016.



GODSWILLAWUCHI, C.; MORYA, S.; DENDEGH, T. A.; ODILICHUKWU-R, C.; OKPALA; KORZENIOWSKA, M. Nanoencapsulation of food bioactive constituents and its associated processes: A revisit. *Bioresource Technology Reports*, v. 19, 101088. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biteb.2022.101088>.

GOVERNO DO BRASIL – GOV-BR. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. DECRETO-LEI Nº 986, DE 21 DE OUTUBRO DE 1969. Institui Normas Básicas Sobre Alimentos. 1969.

HAN, Y.; JIA, F.; BAI, S.; XIAO, Y.; MENG, X.; JIANG, L. Effect of operating conditions on size of catechin/ $\beta$ -cyclodextrin nanoparticles prepared by nanoprecipitation and characterization of their physicochemical properties. *LWT*, v. 153, 112447. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2021.112447>.

HASLER, C. M. Functional foods: their role in disease prevention and health promotion. *Food Technology*, v. 52, Issue 2, p. 57-62. 1998.

HE, H. F.; WEI, K.; YIN, J.; YE, Y. Insight into tea flavonoids: composition and chemistry. *Food Reviews International*, v. 37, Issue 8, p. 812–823. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1080/87559129.2020.1721530>.

HO, S.; THOO, Y. Y.; YOUNG, D. J.; SIOW, L. F. Inclusion complexation of catechin by  $\beta$ -cyclodextrins: Characterization and storage stability. *LWT*. v. 86. 2017. p. 555-565. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2017.08.041>.

JIANG, L.; WANG, F.; DU, M.; XIE, C.; XIE, X.; ZHANG, H.; MENG, X.; LI, A.; DENG, T. Encapsulation of catechin into nano-cyclodextrin-metal-organic frameworks: Preparation, characterization, and evaluation of storage stability and bioavailability. *Food Chemistry*, v. 394, 133553. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.133553>.

KAUSHAL, N.; SINGH, M.; SANGWAN, R. S. Flavonoids: Food associations, therapeutic mechanisms, metabolism and nanoformulations. *Food Research International*. v. 157, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.111442>.

KHANA, N.; AMEEDUZZAFAR; KHANNA, K.; BHATNAGAR, A.; AHMADA, F. J.; ALI, A. Chitosan coated PLGA nanoparticles amplify the ocular hypotensive effect of forskolin: Statistical design, characterization and in vivo studies. *International Journal of Biological Macromolecules*. v. 116, p. 648-663. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.04.122>.

KOOP, B. L.; SILVA, M. N.; SILVA, F. D.; LIMA, K. T. S.; SOARES, L. S.; ANDRADE, C. J.; VALENCIA, G. A.; MONTEIRO, A. R. Flavonoids, anthocyanins, betalains, curcumin, and carotenoids: Sources, classification and enhanced stabilization by encapsulation and adsorption. *Food Research International*, v. 153, 110929. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110929>.

LEPELTIER, E.; BOURGAUX, C.; COUVREUR, P. Nanoprecipitation and the “Ouzo effect”: Application to drug delivery devices. *Advanced Drug Delivery Reviews*, [S.l.], v. 71, p. 86-97. 2014. DOI: [10.1016/j.addr.2013.12.009](https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.12.009).

LI, S., ZHANG, L., WAN, X., ZHAN, J., & HO, C. T. Focusing on the recent progress of tea polyphenol chemistry and perspectives. *Food Science and Human Wellness*, vol. 11, Issue 3, p. 437–444. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2021.12.033>.



LIU, Y.; LIU, L. Nutraceuticals Definition, Kinds and Applications. *In*: LIU, L.; CHEN, J. (Eds.). *Systems and Synthetic Biotechnology for Production of Nutraceuticals*. 1. ed. Singapore: Springer, 2019. p. 1–7.

MEHTA, P.; PAWAR, A.; MAHADIK, K.; BOTHIRAJA, C. Emerging novel drug delivery strategies for bioactive flavonol fisetin in Biomedicine. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. v. 106, p. 1282-1291. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.079>.

MENDEZ-PFEIFFER, P.; JUAREZ, J.; HERNANDEZ, J.; TABOADA, P.; VIRU'ES, C.; ALDAY, E.; VALENCIA, D.; VELAZQUEZ, C. Polymeric nanoparticles for the delivery of Sonoran desert propolis: Synthesis, characterization and antiproliferative activity on cancer cells. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, v. 215, 112475. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.112475>.

MILADI, K.; SFAR, S.; FESSI, H.; ELAISSARI, A. Nanoprecipitation Process: From Particle Preparation to In Vivo Applications. C. Vauthier, G. Ponchel (Eds.), *Polymer Nanoparticles for Nanomedicines*. Springer International Publishing, pp. 17-53. 2016.

MINETTI, F.; MENGATTO, L. N.; OLIVARES, M. L.; BERLI, C. L. A. Generation of curcumin-loaded albumin nanoparticles by using off-the-shelf microfluidics driven by gravity. *Food Research International*. v. 162, part A, 111984. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.111984>.

MUTUKURI, T. T.; WILSON, N. E.; TAYLOR, L. S.; TOPP, E. M.; ZHOU, Q. T. Effects of drying method and excipient on the structure and physical stability of protein solids: Freeze drying vs. spray freeze drying. *International Journal of Pharmaceutics*. v. 594, 120169. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.120169>.

NAZLI, E.; SAFIYE, A.; EREM, B. Nanocapsules for Drug Delivery: An Updated Review of the Last Decade. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*. Bentham Science Publishers. v. 12, n. 4, p. 252-266. 2018. DOI: <https://doi.org/10.2174/1872211313666190123153711>.

NESTERENKO, A.; ALRIC, I.; SILVESTRE, F.; DURRIEU, V. Vegetable proteins in microencapsulation: A review of recent interventions and their effectiveness. *Industrial Crops and Products*, [s. l.], v. 42, p. 469–479, 2013. DOI: [10.1016/j.indcrop.2012.06.035](https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2012.06.035).

NEVES, M. I. L.; DESOBRY-BANON, S.; PERRONE, I. T.; DESOBRY, S.; PETIT, J. Encapsulation of curcumin in milk powders by spray-drying: Physicochemistry, rehydration properties, and stability during storage. *Powder Technology*. v. 345, p. 601-607. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2019.01.049>.

ORLIKOVA, B., TASDEMIR, D., GOLAIS, F., DICATO, M., & DIEDERICH, M. Dietary chalcones with chemopreventive and chemotherapeutic potential. *Genes and Nutrition*, v. 6, p. 125–147. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12263-011-0210-5>.

PEREIRA, K. C.; FERREIRA, D. C. M.; ALVARENGA, G. F.; PEREIRA, M. S. S.; BARCELOS, M. C. S.; COSTA, J. M. G. Da. Microencapsulation and release controlled by the diffusion of food ingredients produced by spray drying: a review. *Brazilian Journal of Food Technology*, Campinas, vol. 21, n. e2017083. 2018. DOI: [10.1590/1981-6723.08317](https://doi.org/10.1590/1981-6723.08317).

QI, Y.; LI, J.; NIE, Q.; GAO, G.; YANG, Q.; LI, Z.; LI, Q.; HAN, S.; DING, J.; LI, Y.; ZHANG, J. Polyphenol-assisted facile assembly of bioactive nanoparticles for targeted therapy of heart diseases. *Biomaterials*, v. 275, 120952. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.120952>.



REBELO, R.; FERNANDES, M.; FANGUEIRO, R. Biopolymers in Medical Implants: A Brief Review. *Procedia Engineering*, [s. l.], v. 200, p. 236–243. 2017. DOI: 10.1016/j.proeng.2017.07.034.

REZA, T.; KRISTEN, E. M.; JACEK, J. Fish protein isolate: Development of functional foods with nutraceutical ingredients. *Journal of functional foods*, [S.l.], v. 18, Part A, p. 746-756. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.05.006>.

RIVAS, C. J. M.; TARHINI, M.; BADRI, W.; MILADI, K.; GREIGE-GERGES, H.; NAZARI, Q. A.; RODRÍGUEZ, S. A. G; ROMÁN, R. A.; FESSI, H.; ELAISSARI, A. Nanoprecipitation process: From encapsulation to drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 532, Edição 1, p. 66-81. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.08.064>.

RODRÍGUEZ, J.; MARTÍN, M. J.; RUIZ, M. A.; CLARES, B. Current encapsulation strategies for bioactive oils: From alimentary to pharmaceutical perspectives. *Food Research International*, [S.l.], v. 83, p. 41–59. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2016.01.032>.

ROMÁN, G. C.; JACKSON, R. E.; GADHIA, R.; ROMÁN, A. N.; REIS, J. Mediterranean diet: The role of long-chain  $\omega$ -3 fatty acids in fish; polyphenols in fruits, vegetables, cereals, coffee, tea, cacao and wine; probiotics and vitamins in prevention of stroke, age-related cognitive decline, and Alzheimer disease. *Revue Neurologique*. v. 175, Issue 10, p. 724-741. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.08.005>.

ROMANI, a.; CAMPO, M.; URCIUOLI, S.; MARRONE, G.; NOCE, A.; BERNINI, R. An Industrial and Sustainable Platform for the Production of Bioactive Micronized Powders and Extracts Enriched in Polyphenols From *Olea europaea L.* and *Vitis vinifera L.* Wastes. *Sec. Nutrition and Food Science Technology*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00120>.

ROSALES, T. K. O.; SILVA, M. P.; LOURENÇO, F. R.; HASSIMOTTO, N. M. A.; FABÍ, J. P. Nanoencapsulation of anthocyanins from blackberry (*Rubus spp.*) through pectin and lysozyme self-assembling. *Food Hydrocolloids*, v. 114, 106563. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.106563>.

ROY, S.; MANNA, K.; JHA, T.; SAHA, K. D. Chrysin-loaded PLGA attenuates OVA-induced allergic asthma by modulating TLR/NF- $\kappa$ B/NLRP3 axis. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, v. 30, 102292. 2020. DOI: 10.1016/j.nano.2020.102292.

SAIFULLAH, Md.; SHISHIR, M. R. I.; FERDOWSI, R.; TANVER RAHMAN, M. R.; VAN VUONG, Q. Micro and nano encapsulation, retention and controlled release of flavor and aroma compounds: A critical review. *Trends in Food Science & Technology*, v. 86, p. 230–251. 2019. DOI: 10.1016/j.tifs.2019.02.030.

SECHI, M; DEEBA, D. N. SYED; PALA, N; MARIANI, A.; MARCEDDU, S.; BRUNETTI, A.; MUKHTAR, H.; SANNA, V. Nanoencapsulation of dietary flavonoid fisetin: Formulation and *in vitro* antioxidant and  $\alpha$ -glucosidase inhibition activities. *Materials Science and Engineering: C*, v 68, p 594-602. 2016 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2016.06.042>.

SHISHIR, M. R. I.; XIE, L.; SUN, C.; ZHENG, X.; CHEN, W. Advances in micro and nano-encapsulation of bioactive compounds using biopolymer and lipid-based transporters. *Trends in Food Science & Technology*, v. 78, p. 34–60. 2018. DOI: 10.1016/j.tifs.2018.05.018.

SIES, H. Findings in redox biology: From H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> to oxidative stress. *J Biol Chem REFLECTIONS*, v 295, 39, p. 13458-13473. 2020. DOI: 10.1074/jbc.X120.015651.



SILVA, P. T. Da; FRIES, L. L. M.; MENEZES, C. R. De; HOLKEM, A. T.; SCHWAN, C. L.; WIGMANN, É. F.; BASTOS, J. de O.; SILVA, C. de B. Da; SILVA, P. T. Da; FRIES, L. L. M.; MENEZES, C. R. De; HOLKEM, A. T.; SCHWAN, C. L.; WIGMANN, É. F.; BASTOS, J. de O.; SILVA, C. de B. Da. Microencapsulation: concepts, mechanisms, methods and some applications in food technology. *Food Technology. Ciência Rural*, Santa Maria, v. 44, n. 7, p. 1304–1311. 2014. DOI: 10.1590/0103-8478cr20130971.

SILVA, T. M.; RODRIGUES, L. Z.; NUNES, G. L.; CODEVILLA, C. F.; SILVA, C. B.; MENEZES, C. R. Encapsulação de Compostos Bioativos por Coacervação Complexa. *Ciência e Natura*, [S.l.], v. 37, p. 56– 64. 2015. DOI:10.5902/2179- 460X19715.

SIMÕES, L. de S.; MADALENA, D. A.; PINHEIRO, A. C.; TEIXEIRA, J. A.; VICENTE, A. A.; RAMOS, Ó. L. Micro- and nano bio-based delivery systems for food applications: In vitro behavior. *Advances in Colloid and Interface Science*, [s. l.], Vol. 243, p. 23–45. 2017. DOI: 10.1016/j.cis.2017.02.010.

SOUZA, V. B.; THOMAZINI, M.; CHAVES, I. E.; FERRO-FURTADO, R.; FAVARO-TRINDADE, C. S. Microencapsulation by complex coacervation as a tool to protect bioactive compounds and to reduce astringency and strong flavor of vegetable extracts. *Food Hydrocolloids*. v. 98, 105244. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2019.105244>.

TAVARES, M, R. O efeito da concentração da policaprolactona no desenvolvimento de nanopartículas poliméricas visando a transposição dos fármacos através da barreira hematoencefálica. 2016. Dissertação. (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Polímeros) - Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano. Universidade Federal do Rio de Janeiro. 2016. p. 53-56.

VISHWAS, S.; SINGH, S. K.; GULATI, M.; AWASTHI, A.; KHURSHEED, R.; CORRIE, L.; KUMAR, R.; COLLET, T.; LOEBENBERG, R.; PORWAL, O.; GUPTA, S.; JHA, N. K., GUPTA, P. K.; DEVKOTA, H. P.; CHELLAPPAN, D. K.; GUPTA, G.; ADAMS, J.; DUA, K. Harnessing the therapeutic potential of fisetin and its nanoparticles: Journey so far and road ahead. *Chemico-Biological Interactions*. v. 356, 109869. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.109869>.

WANG, S.; XUE, T.; NIU, B.; WEI, L.; WANG, H. Preparation, characterization and antibacterial property of naringin loaded PLGA nanospheres. *Progress in Natural Science: Materials International*, v. 32, Issue 4, p. 498-503. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnsc.2022.08.001>.

XIE, F.; POLLET, E.; HALLEY, P. J.; AVÉROUS, L. Starch-based nano-biocomposites. *Progress in Polymer Science*. v. 38, p. 1590-1628. 2013. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2013.05.002.

XING, M.; ZHAO, H.; AHMEDA, R.; WANG, X.; LIU, J.; WANG, J.; GUO, A. WANG, M. Fabrication of resveratrol-loaded zein nanoparticles based on flash nanoprecipitation. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, v, 654. 129829. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2022.129829>.

ZAKIR, M. M.; FREITAS, I. R. Benefícios à saúde humana do consumo de isoflavonas presentes em produtos derivados da soja. *Journal of Bioenergy and Food Science*, [S.l.], v. 2, n. 3, p. 107-116. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.18067/jbfs.v2i3.50>.

ZANONI, F.; PRIMITERRA, M.; ANGELI, N.; ZOCCATELLI, G. Microencapsulation by spray-drying of polyphenols extracted from red chicory and red cabbage: Effects on stability and color properties. *Food Chemistry*. v. 307, 125535. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125535>.