

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais

Fernanda Kelly Alves de Souza

**AUMENTO DA BIODISPONIBILIDADE DA CURCUMINA UTILIZANDO UM
SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACO BASEADO EM
QUITOSANA E NANOPARTÍCULAS VERDES DE ÓXIDO DE FERRO (Fe_3O_4)**



BAURU

2025

Fernanda Kelly Alves de Souza

AUMENTO DA BIODISPONIBILIDADE DA CURCUMINA UTILIZANDO UM
SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACO BASEADO EM
QUITOSANA E NANOPARTÍCULAS VERDES DE ÓXIDO DE FERRO (Fe_3O_4)

Dissertação apresentada como requisito à obtenção do título de Mestre à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais, área de concentração Química de Materiais, sob a orientação do Prof. Dr. Aroldo Geraldo Magdalena



BAURU

2025

Souza, Fernanda Kelly Alves de.

Aumento da biodisponibilidade da curcumina utilizando um sistema de liberação controlada de fármaco baseado em quitosana e nanopartículas verdes de óxido de ferro (Fe_3O_4) / Fernanda Kelly Alves de Souza. – Bauru, 2025
104 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual
Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências, Bauru
Orientador: Aroldo Geraldo Magdalena

1. Físico-Química. 2. Drug delivery systems. 3. Óxido de ferro. 4. Curcumina.
5. Quitosana. I. Título.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE FERNANDA KELLY ALVES DE SOUZA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS, DA FACULDADE DE CIÊNCIAS - CÂMPUS DE BAURU.

Aos 07 dias do mês de fevereiro do ano de 2025, às 14h, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de FERNANDA KELLY ALVES DE SOUZA, intitulada **Aumento da biodisponibilidade da curcumina utilizando um sistema de liberação controlada de fármaco baseado em quitosana e nanopartículas verdes de óxido de ferro (Fe_3O_4)**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. AROLDO GERALDO MAGDALENA (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Departamento de Química / Faculdade de Ciências - Unesp/Câmpus de Bauru, Prof. Dr. MARCO ANTÔNIO MORALES TORRES (Participação Virtual) do(a) Departamento de Física Teórica e Experimental (DFTE) / Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Prof. Dr. VALDECIR FARIAS XIMENES (Participação Virtual) do(a) Departamento de Química / Faculdade de Ciências do Campus de Bauru da Unesp. Após a exposição pela mestrande e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: Aprovada . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. AROLDO GERALDO MAGDALENA



Documento assinado digitalmente

AROLD GERALDO MAGDALENA

Data: 13/02/2025 15:06:45-0300

Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Dedico este trabalho a minha mãe,
Maria Aparecida Alves

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por me conceder coragem, determinação, saúde e discernimento para realizar este trabalho.

Agradeço infinitamente a minha mãe, Maria Aparecida Alves, por ter me ensinado os grandes valores da vida, por todo amor, cuidado e suporte.

Agradeço ao meu namorado e melhor amigo, Guilherme Justiniano Mizumoto, por todo amor, por todos os conselhos, apoio e companheirismo.

Agradeço aos meus familiares, por toda a compreensão.

Agradeço ao meu orientador, professor Dr. Aroldo Geraldo Magdalena, pela oportunidade, pelo direcionamento e pelos ensinamentos.

Agradeço a todos os integrantes do Laboratório de Química de Interface e Materiais Nanoestruturados (LQIMN) pela ajuda e apoio.

Agradeço a minha banca examinadora titular, composta pelo professor Dr. Valdecir Farias Ximenes e pelo professor Dr. Marco Antônio Morales Torres, pela participação e avaliação.

Agradeço ao professor Dr. Fenelon Martinho Lima Pontes, pelas análises de difratometria de raios-X, espectroscopia de ultravioleta/visível e pela centrifuga de Eppendorf. Agradeço ao professor Dr. Daniel Rinaldo, pelo liofilizador. Agradeço ao professor Dr. Flávio Júnior Caires pelas análises realizadas na UNESP de Araraquara-SP. Agradeço a Dra. Sônia Zanetti, pela análise de microscopia eletrônica de varredura. Agradeço ao Me. Guilherme Isquibola, pelas análises de termogravimetria/análise térmica diferencial. Agradeço ao Dr. Rodolfo Debone Piazza, pela análise de espalhamento dinâmico de luz. Agradeço ao professor Dr. Valdecir Farias Ximenes, pela análise de espectroscopia de fluorescência. Agradeço aos secretários Vagner de Souza Todescato e Ingrid Tiemy Taira pela disposição e suporte em questões burocráticas.

Agradeço ao órgão de fomento, Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa concedida através do Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais (POSMAT).

“Não esquecer que por enquanto é tempo de morangos.”

Clarice Lispector

SOUZA, Fernanda Kelly Alves de. **Aumento da biodisponibilidade da curcumina utilizando um sistema de liberação controlada de fármaco baseado em quitosana e nanopartículas verdes de óxido de ferro (Fe_3O_4)**. 2025. 104f. Dissertação (Mestre em Ciência e Tecnologia de Materiais) - UNESP, Faculdade de Ciências, Bauru, 2025.

RESUMO

Problema: A curcumina, um composto bioativo extraído dos rizomas da cúrcuma (*Curcuma longa*), possui propriedades antiparasitárias e se destaca pelo baixo custo e ausência de efeitos colaterais, sendo uma candidata promissora para uso farmacêutico. Contudo, enfrenta desafios como instabilidade química e baixa solubilidade em água. **Solução:** As nanopartículas verdes de óxido de ferro (Fe_3O_4), um carreador biocompatível com capacidade de interação com campos magnéticos, associadas à quitosana, um biopolímero eficiente na encapsulação da curcumina, têm o potencial de aprimorar suas propriedades por meio de um sistema de liberação controlada. **Objetivos:** Este estudo visa desenvolver um sistema de liberação controlada de curcumina encapsulada em quitosana e carregada por NPs de Fe_3O_4 -verde. **Metodologia:** As NPs de Fe_3O_4 -verde foram sintetizadas pelos Princípios da Química Verde, utilizando íons Fe^{2+} , casca de batata inglesa (*Solanum tuberosum*) e carbonato de sódio. O sistema foi produzido a partir de quitosana em ácido acético, NPs de Fe_3O_4 -verde, curcumina em acetona, EDC e NHS. As técnicas de caracterização utilizadas foram: DRX, MEV, FTIR, TG, DLS, UV/Vis, fluorescência, *AGREE* e propriedades magnéticas qualitativas. A liberação controlada foi realizada ao longo de 500 h com 25 mg do sistema e 2 mL de PBS, com coletas de alíquotas de 1 mL a cada hora e reposição de 1 mL de PBS. A concentração de curcumina liberada foi determinada por UV/Vis. A farmacocinética foi analisada utilizando os modelos de ordem zero, primeira ordem, Higuchi, Korsmeyer-Peppas e Hixson-Crowell, e os parâmetros *drug loading* e eficiência de incorporação. **Resultados e discussão:** As NPs de Fe_3O_4 -verde funcionalizadas proporcionaram uma liberação de curcumina controlada, lenta e gradual ao longo de 400 h, atingindo o equilíbrio em 370 mg L^{-1} e 0,75 mg, com 50% de curcumina liberada, *drug loading* de 6,25% e eficiência de incorporação de 100%. Korsmeyer-Peppas foi o modelo que melhor se ajustou, um modelo característico de sistemas poliméricos difusos; **Conclusão:** O sistema produzido melhorou as propriedades da curcumina, aumentando sua biodisponibilidade.

Palavras-chave: Curcumina. Quitosana. Nanopartículas de óxido de ferro (Fe_3O_4). Química Verde. *Drug Delivery*.

SOUZA, Fernanda Kelly Alves de. **Enhancement of curcumin bioavailability using a controlled drug release system based on chitosan and green iron oxide nanoparticles (Fe₃O₄)**. 2025. 104p. Dissertation (Master in Materials Science and Technology) - UNESP, School of Sciences, Bauru, 2025.

ABSTRACT

Problem: Curcumin, a bioactive compound extracted from the rhizomes of turmeric (*Curcuma longa*), possesses antiparasitic properties and stands out for its low cost and absence of side effects, making it a promising candidate for pharmaceutical use. However, it faces challenges such as chemical instability and low water solubility. **Solution:** Green iron oxide nanoparticles (Fe₃O₄-green NPs), a biocompatible carrier capable of interacting with magnetic fields, combined with chitosan, a biopolymer effective in encapsulating curcumin, have the potential to enhance its properties through a controlled release system. **Objectives:** This study aims to develop a controlled release system for curcumin encapsulated in chitosan and carried by Fe₃O₄-green NPs. **Methodology:** Fe₃O₄-green NPs were synthesized following the principles of Green Chemistry, using Fe²⁺ ions, potato peel (*Solanum tuberosum*), and sodium carbonate. The system was produced using chitosan in acetic acid, Fe₃O₄-green NPs, curcumin in acetone, EDC, and NHS. Characterization techniques included XRD, SEM, FTIR, TGA, DLS, UV/Vis, fluorescence, AGREE, and qualitative magnetic properties. Controlled release was conducted over 500 h with 25 mg of the system and 2 mL of PBS, with 1 mL aliquots collected hourly and 1 mL PBS replenished. The concentration of released curcumin was determined via UV/Vis spectroscopy. Pharmacokinetics were analyzed using zero-order, first-order, Higuchi, Korsmeyer-Peppas, and Hixson-Crowell models, along with drug loading and encapsulation efficiency parameters. **Results and Discussion:** Functionalized Fe₃O₄-green NPs enabled a controlled, slow, and gradual release of curcumin over 400 h, reaching equilibrium at 370 mg L⁻¹ and 0.75 mg, with 50% curcumin released, a drug loading of 6.25%, and 100% encapsulation efficiency. The Korsmeyer-Peppas model best fit the data, characteristic of diffusional polymeric systems. **Conclusion:** The produced system improved curcumin's properties, enhancing its bioavailability.

Keywords: Curcumin. Chitosan. Iron oxide nanoparticles (Fe₃O₄). Green Chemistry. Drug Delivery.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura molecular da curcumina, tautomerismo ceto-enólico.....	17
Figura 2 - Degradação química da curcumina sob diferentes condições ambientais (variação de pH, luz solar e autoxidação).....	18
Figura 3 - Comportamento da curcumina no organismo humano.....	19
Figura 4 - Estrutura molecular da quitosana.....	23
Figura 5 - n-desacetilação parcial da quitina em quitosana.....	24
Figura 6 - Método convencional para extração da quitosana.....	25
Figura 7 - Estrutura cristalina do óxido de ferro (Fe_3O_4).....	27
Figura 8 - Difrátogramas dos sistemas de liberação controlada, Quit-Cur- Fe_3O_4 , Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde e Quit-Cur.....	41
Figura 9 - Micrografias com EDS dos sistemas de liberação controlada, Quit-Cur- Fe_3O_4 , Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde e Quit-Cur.....	43
Figura 10 - Histogramas do tamanho das NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde.....	44
Figura 11 - Espectros de infravermelho dos sistemas de liberação controlada, Quit-Cur- Fe_3O_4 , Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde e Quit-Cur.....	46
Figura 12 - Estrutura molecular das substâncias que compõem os sistemas de liberação controlada, Quit-Cur- Fe_3O_4 , Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde e Quit-Cur.....	47
Figura 13 - Termogramas das NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde.....	50
Figura 14 - Potencial zeta em função do pH dos sistemas de liberação controlada, Quit-Cur- Fe_3O_4 , Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde e Quit-Cur.....	52
Figura 15 - Histograma do tamanho do raio hidrodinâmico de partículas de NPs de Fe_3O_4	53
Figura 16 - Histograma do tamanho do raio hidrodinâmico de partículas de NPs de Fe_3O_4 -verde.....	54
Figura 17 - Espectro de ultravioleta/visível da curcumina.....	55
Figura 18 - Espectro de fluorescência da curcumina.....	57
Figura 19 - Análise da métrica analítica de sustentabilidade da síntese das NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde.....	58
Figura 20 - Propriedade magnética qualitativa dos sistemas de liberação controlada, Quit-Cur- Fe_3O_4 , Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde e Quit-Cur.....	60
Figura 21 - Espectro de ultravioleta/visível da curcumina dissolvida em acetona e misturada nos reagentes da síntese e da liberação controlada (acetona, ácido acético, EDC, NHS e PBS)..	68
Figura 22 - Curva de calibração da curcumina dissolvida nos reagentes da síntese e da liberação controlada (acetona, ácido acético, EDC, NHS e PBS).....	69
Figura 23 - Gráfico da concentração acumulativa de curcumina em função do tempo de liberação controlada dos sistemas de liberação controlada, Quit-Cur- Fe_3O_4 , Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde e Quit-Cur.....	72
Figura 24 - Gráfico da massa acumulativa de curcumina em função do tempo de liberação controlada dos sistemas de liberação controlada, Quit-Cur- Fe_3O_4 , Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde e Quit-Cur.....	73
Figura 25 - Gráfico da porcentagem de massa de curcumina liberada em função do tempo de liberação controlada dos sistemas de liberação controlada, Quit-Cur- Fe_3O_4 ,	

Quit-Cur-Fe ₃ O ₄ -verde e Quit-Cur.....	77
Figura 26 - Gráfico da massa acumulativa de curcumina liberada em função do tempo de liberação controlada ajustado no modelo cinético de ordem zero do sistema Quit-Cur-Fe ₃ O ₄	80
Figura 27 - Gráfico da massa acumulativa de curcumina liberada em função do tempo de liberação controlada ajustado no modelo cinético de ordem zero do sistema Quit-Cur-Fe ₃ O ₄ -verde.....	81
Figura 28 - Gráfico da massa acumulativa de curcumina liberada em função do tempo de liberação controlada ajustado no modelo cinético de ordem zero do sistema Quit-Cur.....	82
Figura 29 - Gráfico da massa acumulativa de curcumina liberada em função do tempo de liberação controlada ajustado no modelo cinético de primeira ordem do sistema Quit-Cur-Fe ₃ O ₄	83
Figura 30 - Gráfico da massa acumulativa de curcumina liberada em função do tempo de liberação controlada ajustado no modelo cinético de primeira ordem do sistema Quit-Cur-Fe ₃ O ₄ -verde.....	84
Figura 31 - Gráfico da massa acumulativa de curcumina liberada em função do tempo de liberação controlada ajustado no modelo cinético de primeira ordem do sistema Quit-Cur....	85
Figura 32 - Gráfico da massa acumulativa de curcumina liberada em função do tempo de liberação controlada ajustado no modelo cinético de Higuchi do sistema Quit-Cur-Fe ₃ O ₄	86
Figura 33 - Gráfico da massa acumulativa de curcumina liberada em função do tempo de liberação controlada ajustado no modelo cinético de Higuchi do sistema Quit-Cur-Fe ₃ O ₄ -verde.....	87
Figura 34 - Gráfico da massa acumulativa de curcumina liberada em função do tempo de liberação controlada ajustado no modelo cinético de Higuchi do sistema Quit-Cur.....	88
Figura 35 - Gráfico da massa acumulativa de curcumina liberada em função do tempo de liberação controlada ajustado no modelo cinético de Korsmeyer-Peppas do sistema Quit-Cur-Fe ₃ O ₄	89
Figura 36 - Gráfico da massa acumulativa de curcumina liberada em função do tempo de liberação controlada ajustado no modelo cinético de Korsmeyer-Peppas do sistema Quit-Cur-Fe ₃ O ₄ -verde.....	90
Figura 37 - Gráfico da massa acumulativa de curcumina liberada em função do tempo de liberação controlada ajustado no modelo cinético de Korsmeyer-Peppas do sistema Quit-Cur...	91
Figura 38 - Gráfico da massa acumulativa de curcumina liberada em função do tempo de liberação controlada ajustado no modelo cinético de Hixson-Crowell do sistema Quit-Cur-Fe ₃ O ₄	93
Figura 39 - Gráfico da massa acumulativa de curcumina liberada em função do tempo de liberação controlada ajustado no modelo cinético de Hixson-Crowell do sistema Quit-Cur-Fe ₃ O ₄ -verde.....	94
Figura 40 - Gráfico da massa acumulativa de curcumina liberada em função do tempo de liberação controlada ajustado no modelo cinético de Hixson-Crowell do sistema Quit-Cur...	95

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais números de onda de absorção do espectro de infravermelho.....	46
Tabela 2 - Interpretação do valor de n.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Cur	Curcumina
Fe₃O₄	Óxido de ferro (II,III)
NPs	Nanopartículas
Quit	Quitosana
Quit-Cur	Sistema de liberação controlada de fármaco composto por curcumina encapsulada por quitosana sem nanopartículas de óxido de ferro (Fe ₃ O ₄)
Quit-Cur-Fe₃O₄	Sistema de liberação controlada de fármaco composto por curcumina encapsulada por quitosana e carregada por nanopartículas de óxido de ferro (Fe ₃ O ₄) por coprecipitação
Quit-Cur-Fe₃O₄-verde	Sistema de liberação controlada de fármaco composto por curcumina encapsulada por quitosana e carregada por nanopartículas de óxido de ferro (Fe ₃ O ₄) por química verde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 Contextualização.....	14
1.2 Objetivos.....	15
1.2.1 Objetivo geral.....	15
1.2.2 Objetivos específicos.....	15
2 CAPÍTULO 1 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	16
2.1 Curcumina.....	16
2.2 Sistema de liberação controlada de fármacos.....	21
2.3 Quitosana.....	22
2.4 Óxido de ferro (Fe ₃ O ₄).....	26
2.5 Química Verde.....	30
2.6 Esquistossomose mansônica.....	32
3 CAPÍTULO 2 - SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA COMPOSTO POR CURCUMINA ENCAPSULADA POR QUITOSANA E CARREADA POR NANOPARTÍCULAS VERDES DE ÓXIDO DE FERRO (Fe₃O₄).....	34
3.1 Introdução.....	34
3.2 Materiais.....	35
3.3 Metodologia.....	35
3.3.1 Síntese de nanopartículas de óxido de ferro (Fe ₃ O ₄) pelo método da coprecipitação.....	35
3.3.2 Síntese de nanopartículas de óxido de ferro (Fe ₃ O ₄) pelo método da química verde.....	36
3.3.3 Síntese do sistema de liberação controlada composto por curcumina encapsulada em quitosana e carregada por nanopartículas verdes de óxido de ferro (Fe ₃ O ₄).....	38
3.3.4 Técnicas de caracterização.....	39
3.3.4.1 Difratometria de raios-X.....	39
3.3.4.2 Microscopia eletrônica de varredura.....	39
3.3.4.3 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier.....	40
3.3.4.4 Termogravimetria.....	40
3.3.4.5 Espalhamento dinâmico de luz.....	40
3.3.4.6 Espectroscopia de ultravioleta/visível.....	40
3.3.4.7 Espectroscopia de fluorescência.....	40
3.3.4.8 Métrica analítica de sustentabilidade.....	40
3.3.4.9 Propriedade magnética qualitativa.....	40
3.4 Resultados e discussão.....	41
3.4.1 Técnicas de caracterização.....	41
3.4.1.1 Difratometria de raios-X.....	41
3.4.1.2 Microscopia eletrônica de varredura.....	43
3.4.1.3 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier.....	45

3.4.1.4 Termogravimetria.....	50
3.4.1.5 Espalhamento dinâmico de luz.....	51
3.4.1.6 Espectroscopia de ultravioleta/visível.....	55
3.4.1.7 Espectroscopia de fluorescência.....	56
3.4.1.8 Métrica analítica de sustentabilidade.....	58
3.4.1.9 Propriedade magnética qualitativa.....	60
4 CAPÍTULO 3 - APLICAÇÃO DO SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA COMPOSTO POR CURCUMINA ENCAPSULADA POR QUITOSANA E CARREADA POR NANOPARTÍCULAS VERDES DE ÓXIDO DE FERRO (Fe₃O₄). 61	
4.1 Introdução.....	61
4.2 Materiais.....	61
4.3 Metodologia.....	61
4.3.1 Liberação controlada do sistema composto por curcumina encapsulada em quitosana e carregada por nanopartículas verdes de óxido de ferro (Fe ₃ O ₄).....	62
4.3.2 Determinação da concentração de curcumina após a liberação controlada do sistema composto por curcumina encapsulada em quitosana e carregada por nanopartículas verdes de óxido de ferro (Fe ₃ O ₄).....	62
4.3.3 Determinação do drug loading e da eficiência de incorporação.....	63
4.3.4 Modelos cinéticos de liberação controlada de fármacos.....	64
4.3.4.1 Ordem Zero.....	65
4.3.4.2 Primeira Ordem.....	66
4.3.4.3 Higuchi.....	66
4.3.4.4 Korsmeyer-Peppas.....	67
4.3.4.5 Hixson-Crowell.....	68
4.4 Resultados e discussão.....	68
4.4.1 Determinação da concentração de curcumina após a liberação controlada do sistema de liberação composto por curcumina encapsulada em quitosana e carregada por nanopartículas verdes de óxido de ferro (Fe ₃ O ₄).....	68
4.4.2 Determinação do drug loading e da eficiência de incorporação.....	74
4.4.3 Modelos cinéticos de liberação controlada de fármacos.....	79
4.4.3.1 Ordem Zero.....	79
4.4.3.2 Primeira Ordem.....	83
4.4.3.3 Higuchi.....	86
4.4.3.4 Korsmeyer-Peppas.....	89
4.4.3.5 Hixson-Crowell.....	92
5 CONCLUSÃO.....	96
6 PERSPECTIVAS FUTURAS.....	96
REFERÊNCIAS.....	97

1 INTRODUÇÃO

1.1 Contextualização

A curcumina (Cur) é um composto natural extraído dos rizomas da cúrcuma (*Curcuma longa*), possui capacidade antioxidante, anti-inflamatória, antitumoral, antimicrobiana e antiparasitária, apresenta baixo custo e ausência de efeitos colaterais, sendo adequada para ser aplicada como fármaco no tratamento e prevenção de doenças. Entretanto, a curcumina possui baixa solubilidade em água, instabilidade química e biodisponibilidade limitada (ZHENG; MCCLEMENTS, 2020).

A liberação controlada de fármacos (*drug delivery* em inglês) é um método que visa melhorar a distribuição dos fármacos pelo organismo, aumentando a afinidade destes pelo sítio receptor, além de diminuir a dosagem e os efeitos colaterais. Para tanto, a liberação controlada de fármacos como a curcumina é realizada a partir da produção de sistemas que incorporam os fármacos em substâncias chamadas encapsulantes e carreadores (BHOWMIK *et al.*, 2012).

As nanopartículas (NPs) verdes de óxido de ferro (Fe_3O_4), NPs de Fe_3O_4 -verde, são sintetizadas através dos Princípios de Química Verde e possuem propriedades químicas que resultam em características, como biocompatibilidade, baixa toxicidade, potencialidade de funcionalização de superfície e interação com campos magnéticos externos (ímãs). Em virtude das características citadas as NPs de Fe_3O_4 -verde podem ser aplicadas como carreadores na liberação controlada de fármacos como a curcumina (MALIKA *et al.*, 2022; OLIVEIRA; FABRIS; PEREIRA, 2013).

A quitosana (Quit) é um biopolímero que contém grupos funcionais orgânicos que podem ser utilizados de forma multifuncional, pois melhoram as propriedades das NPs de Fe_3O_4 -verde e encapsulam a curcumina para aprimorar sua ação como fármaco. Este biopolímero sintetizado através da quitina, substância presente no exoesqueleto de crustáceos, apresenta alta disponibilidade e versatilidade, além de propriedades químicas que influenciam na sua capacidade biodegradável, biocompatível e atóxica (ISLAM *et al.*, 2020).

Uma das aplicações da curcumina é no tratamento de doenças parasitárias, como a esquistossomose mansônica, causada pelo consumo de água contaminada, devido à falta de saneamento básico. Por essa razão é necessário buscar maneiras de melhorar as propriedades da curcumina através de sistemas de liberação controlada, tornando-a um fármaco de alta eficácia (FRANÇA *et al.*, 2020).

Diante do exposto, este projeto tem como objetivo a síntese de um sistema de liberação controlada de fármaco composto por curcumina encapsulada por quitosana e carregada por nanopartículas verdes de óxido de ferro (Fe_3O_4), Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde.

A proposta deste trabalho foi desenvolver um sistema capaz de aumentar a biodisponibilidade da curcumina. Para isso, serão empregadas técnicas de caracterização estrutural, permitindo avaliar a eficiência da encapsulação, a interação entre os componentes e o perfil de liberação do fármaco. Dessa forma, o estudo contribuirá para o avanço na área de *drug delivery*, explorando alternativas sustentáveis e inovadoras.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo geral

Sintetizar e caracterizar o sistema de liberação controlada de fármaco composto por curcumina encapsulada por quitosana e carregada por nanopartículas verdes de óxido de ferro (Fe_3O_4), Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde para avaliar seu comportamento farmacocinético na liberação da curcumina.

1.2.2 Objetivos específicos

Analisar o comportamento farmacocinético do sistema de liberação controlada de Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde será um processo dividido em duas etapas:

A primeira etapa consiste nos seguintes objetivos específicos:

- a. Sintetizar as NPs de Fe_3O_4 pelo método de coprecipitação;
- b. Sintetizar as NPs de Fe_3O_4 -verde pelo método da Química Verde;
- c. Sintetizar os sistemas de liberação controlada de Quit-Cur- Fe_3O_4 (coprecipitação), Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde (química verde) e Quit-Cur (sem NPs de Fe_3O_4);
- d. Caracterizar os materiais sintetizados a partir das seguintes técnicas: difratometria de raios-X, microscopia eletrônica de varredura, espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier, termogravimetria, espalhamento dinâmico de luz (potencial zeta e tamanho de partícula), espectroscopia de ultravioleta/visível, espectroscopia de fluorescência, métrica analítica de sustentabilidade, propriedade magnética qualitativa.

A segunda etapa consiste nos seguintes objetivos específicos:

- a. Realizar experimentos de liberação controlada nos sistemas de Quit-Cur- Fe_3O_4 , Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde e Quit-Cur;

- b. Determinar a concentração de curcumina após a liberação controlada de curcumina nos sistemas de Quit-Cur-Fe₃O₄, Quit-Cur-Fe₃O₄-verde e Quit-Cur;
- c. Determinar o *drug loading* e a eficiência de incorporação dos sistemas de Quit-Cur-Fe₃O₄, Quit-Cur-Fe₃O₄-verde e Quit-Cur;
- d. Aplicar nos dados experimentais de liberação controlada dos sistemas os modelos cinéticos de liberação controlada de fármacos: ordem zero, primeira ordem, Higuchi, Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowell;
- e. Determinar o modelo cinético que melhor se adequa aos dados experimentais de liberação controlada dos sistemas, visando propor um mecanismo de liberação dos sistemas sintetizados.

2 CAPÍTULO 1 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

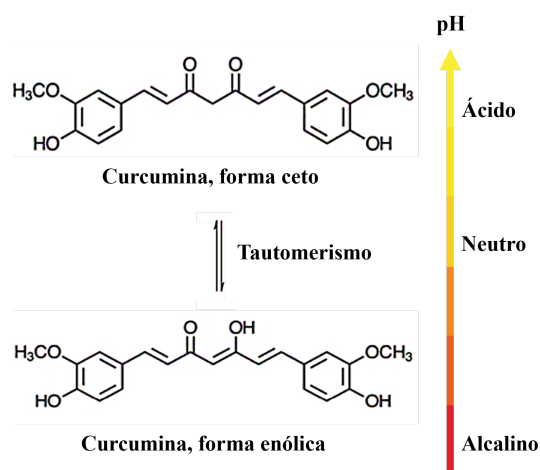
2.1 Curcumina

A curcumina é uma substância química caracterizada por ser, em temperatura ambiente, um material cristalino, na forma de pó, com uma coloração amarelo-brilhante e sabor picante-terroso. É uma substância fitoquímica, pois é produzida nos rizomas da cúrcuma (*Curcuma longa*), uma planta perene da família das *Zingiberaceae*, cultivada há séculos em países asiáticos como Índia, Nepal, China e Indonésia. A curcumina é composta por 3% de bisdesmetoxicurcumina, 17% de desmetoxicurcumina e 77% de diferuloilmetano, sendo esta última forma de curcumina, o principal princípio ativo da cúrcuma e a forma mais biologicamente ativa (AGUIAR *et al.*, 2016; AK; GÜLÇİN, 2008; ALLAM, 2009; AMANI; MOHAMADNIA; MAHDAVI, 2019; CHAKRABORTI *et al.*, 2013; DAHAB *et al.*, 2019; DALL'ACQUA *et al.*, 2016; HADZI-PETRUSHEV *et al.*, 2018; HE *et al.*, 2018; JURENKA, 2009; KARUNAGARAN; RASHMI; KUMAR, 2005; KAZEMI *et al.*, 2021; MORAIS *et al.*, 2013; NASERY *et al.*, 2020; NOSRATI *et al.*, 2018; PHAM *et al.*, 2016; RAJAN; PANDIAN; PALANIAPPAN, 2016; RAZAK *et al.*, 2017; SALEHIABAR *et al.*, 2018; SHAHGHOLIAN; RAJABZADEH, 2019; SOUKHAKLARI *et al.*, 2018; VIGATO *et al.*, 2019; YAMAKOSHI *et al.*, 2010; YANG *et al.*, 2018; ZHENG; MCCLEMENTS, 2020; ZHU *et al.*, 2016).

A fórmula molecular da curcumina é C₂₁H₂₀O₆, com massa molecular de 368,38 g mol⁻¹ e ponto de fusão de 183°C. Em soluções aquosas, a curcumina sofre tautomerismo ceto-enólico, com a forma ceto predominando em condições ácidas e neutras, e a forma enólica predominando em condições alcalinas. Nesse sentido, conforme mostra a Figura 1,

tanto na forma ceto, quanto na forma enólica, a estrutura molecular da curcumina é formada por dois anéis aromáticos, cada um contendo um grupo hidroxila (grupos fenólicos) e um grupo metoxi, ligados por uma cadeia carbônica de sete carbonos. No entanto, na forma ceto, a cadeia carbônica apresenta dois grupos cetonas. Enquanto que, na forma enólica a cadeia carbônica apresenta um grupo hidroxila e um grupo cetona (ZHENG; MCCLEMENTS, 2020).

Figura 1 - Estrutura molecular da curcumina, tautomerismo ceto-enólico.

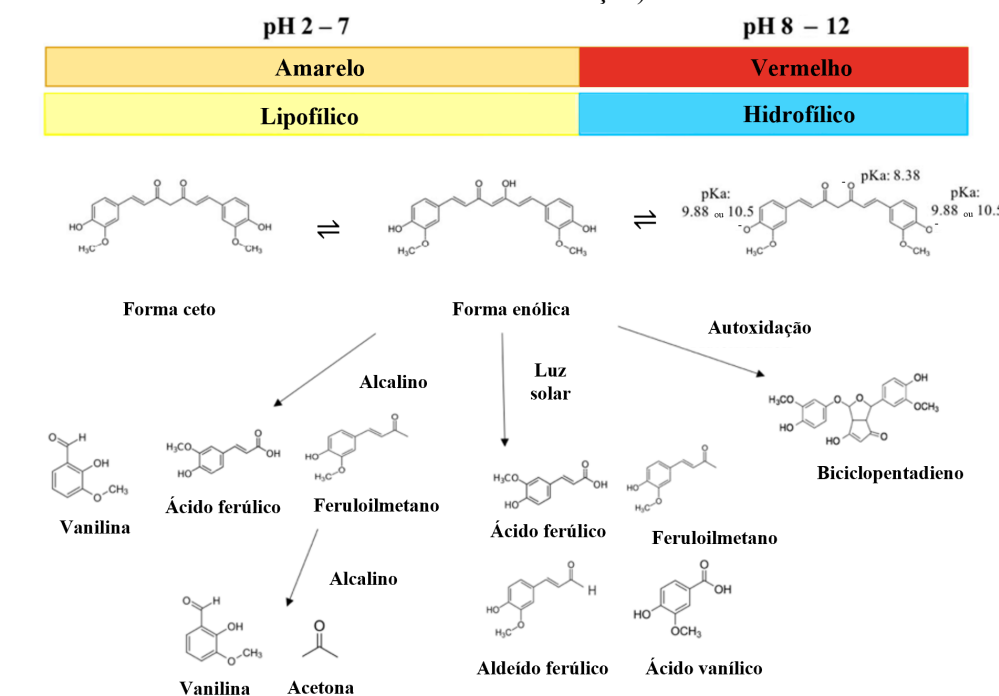


Fonte: Elaborado pela autora.

A curcumina é hidrofóbica em condições aquosas ácidas e neutras, apresentando baixa solubilidade em água e alta solubilidade em solventes orgânicos como etanol e acetona. Porém, em condições aquosas alcalinas, a curcumina torna-se hidrofílica (ZHENG; MCCLEMENTS, 2020).

Conforme mostra a Figura 2, a cor das soluções de curcumina varia com o pH devido ao estado de protonação dos grupos hidroxila. Entre pH 2 e 7, a curcumina apresenta uma cor amarelo-brilhante; entre pH 7,1 e 7,9, a cor muda para alaranjado-avermelhado com a desprotonação do grupo hidroxila enólico; e em pHs mais altos, os outros grupos hidroxila fenólicos se desprotonam, resultando em uma cor mais avermelhada, fazendo da curcumina um indicador de pH útil (ZHENG; MCCLEMENTS, 2020).

Figura 2 - Degradação química da curcumina sob diferentes condições ambientais (variação de pH, luz solar e autooxidação).



Fonte: Adaptado de ZHENG; MCCLEMENTS, 2020.

De acordo com a Figura 2, a solubilidade da curcumina em água aumenta em condições alcalinas, contribuindo para uma maior taxa de decomposição química. A curcumina sofre rápida degradação hidrolítica perto dos valores de pKa de seus grupos hidroxila, formando trans-6-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-2,4-dioxo-5-hexanal, que se cliva em ácido ferúlico, feruloilmetano e vanilina (ZHENG; MCCLEMENTS, 2020).

Ainda na Figura 2 é possível observar que a curcumina sofre fotodegradação química quando exposta à luz, formando vários produtos de reação, como ácido vanílico, feruloilmetano, ácido ferúlico e aldeído ferúlico. A forma cristalina de curcumina é mais estável à fotodegradação do que a forma solubilizada. Alguns produtos de reação têm atividades antioxidantes e anticancerígenas, mas são menos potentes que a própria curcumina (ZHENG; MCCLEMENTS, 2020).

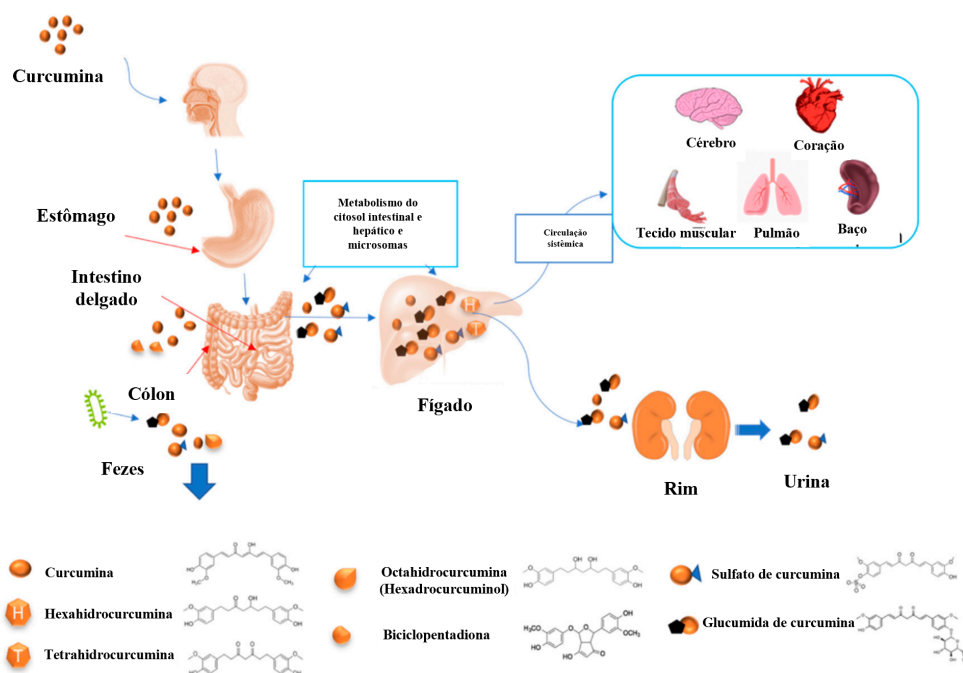
A partir da Figura 2, é possível observar que a curcumina também pode sofrer degradação química por autooxidação em soluções aquosas, formando biciclopentadiona, que possui atividade anticancerígena menor que a curcumina (ZHENG; MCCLEMENTS, 2020).

A cúrcuma é utilizada na alimentação como tempero, corante e suplemento; nos cosméticos como pomada e sabonete; e na indústria têxtil como pigmento. Estudos evidenciam que a curcumina presente na cúrcuma apresenta atividades biológicas como

anti-inflamatória, antioxidante, antiparasitária, antimicrobiana e anticancerígena (AGUIAR *et al.*, 2016; AK; GÜLÇİN, 2008; ALLAM, 2009; AMANI; MOHAMADNIA; MAHDAVI, 2019; CHAKRABORTI *et al.*, 2013; DAHAB *et al.*, 2019; DALL'ACQUA *et al.*, 2016; HADZI-PETRUSHEV *et al.*, 2018; HE *et al.*, 2018; JURENKA, 2009; KARUNAGARAN; RASHMI; KUMAR, 2005; KAZEMI *et al.*, 2021; MORAIS *et al.*, 2013; NASERY *et al.*, 2020; NOSRATI *et al.*, 2018; PHAM *et al.*, 2016; RAJAN; PANDIAN; PALANIAPPAN, 2016; RAZAK *et al.*, 2017; SALEHIABAR *et al.*, 2018; SHAHGHOLIAN; RAJABZADEH, 2019; SOUKHAKLARI *et al.*, 2018; VIGATO *et al.*, 2019; YAMAKOSHI *et al.*, 2010; YANG *et al.*, 2018; ZHENG; MCCLEMENTS, 2020; ZHU *et al.*, 2016).

Em relação a aplicação da curcumina na medicina como fármaco, a Figura 3 mostra uma proposta do comportamento da curcumina no organismo humano após sua administração (ZHENG; MCCLEMENTS, 2020).

Figura 3 - Comportamento da curcumina no organismo humano.



Fonte: Adaptado de ZHENG; MCCLEMENTS, 2020.

A curcumina não se dissolve facilmente nos fluidos gastrointestinais aquosos, o que reduz sua capacidade de ser absorvida pelas células epiteliais. Sua biodisponibilidade também é limitada pela transformação química no trato gastrointestinal. A curcumina é estável no estômago ácido, mas instável no intestino delgado e cólon devido à degradação alcalina. Apesar de sua degradação potencial, estudos mostram que a curcumina ingerida permanece no

trato gastrointestinal por algum tempo, indicando uma degradação relativamente lenta (ZHENG; MCCLEMENTS, 2020).

A curcumina é pouco absorvida no corpo humano e é rapidamente metabolizada no fígado e intestinos, resultando em metabólitos solúveis em água que são rapidamente excretados. Estudos farmacocinéticos mostram que apenas uma pequena fração da curcumina ingerida entra na circulação sistêmica, o que pode limitar sua atividade biológica (ZHENG; MCCLEMENTS, 2020).

Apesar da degradação da curcumina, alguns metabólitos gerados, como a tetrahidrocurcumina, a hexahidrocurcumina e a octahidrocurcumina, têm atividades biológicas significativas, incluindo atividades anti-inflamatórias, antioxidantes, antidiabéticas e anticancerígenas. Em contraste, a glucumida de curcumina tem baixa absorção e atividade anticancerígena inferior, Figura 3 (ZHENG; MCCLEMENTS, 2020).

Estudos de segurança mostram que a ingestão de até 8 g de curcumina por dia é geralmente segura, com efeitos colaterais leves como diarreia ou náusea. A Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos da América considera a curcumina geralmente segura, e organizações internacionais permitem uma ingestão diária relativamente alta (ZHENG; MCCLEMENTS, 2020).

Devido à baixa biodisponibilidade da curcumina, muitos estudos buscam desenvolver formulações que melhoram suas propriedades, tornando-a um fármaco eficaz no tratamento e prevenção de doenças. Uma abordagem comum é incorporar a curcumina em sistemas de liberação controlada através da encapsulação em partículas coloidais com um interior hidrofóbico e superfície hidrofílica, como micelas, microemulsões, emulsões ou biopolímeros (AGUIAR *et al.*, 2016; AK; GÜLÇİN, 2008; ALLAM, 2009; AMANI; MOHAMADNIA; MAHDAVI, 2019; CHAKRABORTI *et al.*, 2013; DAHAB *et al.*, 2019; DALL'ACQUA *et al.*, 2016; HADZI-PETRUSHEV *et al.*, 2018; HE *et al.*, 2018; JURENKA, 2009; KARUNAGARAN; RASHMI; KUMAR, 2005; KAZEMI *et al.*, 2021; MORAIS *et al.*, 2013; NASERY *et al.*, 2020; NOSRATI *et al.*, 2018; PHAM *et al.*, 2016; RAJAN; PANDIAN; PALANIAPPAN, 2016; RAZAK *et al.*, 2017; SALEHIABAR *et al.*, 2018; SHAHGHOLIAN; RAJABZADEH, 2019; SOUKHAKLARI *et al.*, 2018; VIGATO *et al.*, 2019; YAMAKOSHI *et al.*, 2010; YANG *et al.*, 2018; ZHENG; MCCLEMENTS, 2020; ZHU *et al.*, 2016).

2.2 Sistema de liberação controlada de fármacos

Um sistema de liberação controlada de fármacos (*drug delivery*, em inglês) é uma formulação capaz de inserir um fármaco em um organismo vivo de maneira controlada, assim,

o fármaco é introduzido pelo menos uma única vez no organismo para agir durante um intervalo de tempo, em um local específico e em uma quantidade bem definida, garantindo sua eficácia e segurança (BHOWMIK *et al.*, 2012; BRONZE-UHLE *et al.*, 2016; FONSECA-SANTOS; CHORILLI, 2017).

Atualmente, cerca de sessenta milhões de pacientes são beneficiados com os sistemas de liberação controlada de fármacos, assim, estes pacientes são submetidos a terapias farmacológicas mais seguras e eficazes, combatendo doenças das mais diversas periculosidades (BHOWMIK *et al.*, 2012).

De maneira geral, um sistema de liberação controlada de fármacos deve ser inerte, biocompatível, confortável para o paciente, seguro contra a liberação acidental, simples de administrar e remover e fácil de ser fabricado e esterilizado. Além disso, é desejado que o sistema proporcione um nível constante de fármaco no sangue, durante um longo período de tempo, o oposto dos fármacos convencionais, em que o nível de fármaco no sangue aumenta após cada administração e diminui até a próxima administração, ou seja, são necessárias muitas administrações até que o efeito desejado seja alcançado (BHOWMIK *et al.*, 2012).

Os polímeros, naturais e sintéticos, estão cada vez mais sendo utilizados como matriz encapsulante dos fármacos nos sistemas de liberação controlada (BHOWMIK *et al.*, 2012; BRONZE-UHLE *et al.*, 2016; FONSECA-SANTOS; CHORILLI, 2017).

Nesse sentido, o processo de liberação controlada do fármaco inicia com a administração do sistema polimérico e encerra com a ação do fármaco no local desejado, percorrendo um trajeto com diversas etapas em diferentes níveis de complexidade, como difusão de água no sistema; inchaço do polímero e dissolução do medicamento; dissolução ou degradação/erosão do polímero ou ambos; difusão das moléculas do fármaco dissolvido através de uma rede polimérica (FONSECA-SANTOS; CHORILLI, 2017).

Assim, os sistemas de liberação controlada de fármacos constituídos por uma matriz polimérica são classificados de acordo com o tipo de transporte do fármaco, podendo ser por (BHOWMIK *et al.*, 2012; FONSECA-SANTOS; CHORILLI, 2017):

a. Difusão: o fármaco é liberado do sistema por permeação do seu interior para o meio circundante. Em alguns casos, a difusão do fármaco é a única etapa de liberação, porém em outros casos, a difusão é combinada com outros processos, como inchaço do polímero ou a degradação do polímero ou ambos, ou erosão do polímero;

b. Inchaço: a matriz polimérica do sistema absorve água, aumentando o volume do sistema, dependendo da hidrofobicidade do polímero e da densidade das ligações cruzadas entre as cadeias poliméricas. Um processo semelhante à osmose, pois a água penetra

rapidamente no polímero, tendo muitas vezes como consequência a dissolução deste polímero, neste caso as cadeias poliméricas reticuladas precisam desreticular, processo consideravelmente lento;

c. Erosão: durante a liberação do fármaco, o polímero perde massa gradualmente, devido a saída de monômeros e oligômeros da estrutura do polímero. Um processo característico de polímeros biodegradáveis, processo este extremamente complexo, uma vez que a perda de massa do polímero depende do inchaço, da dissolução e difusão de monômero e oligômeros, além de muitos outros fenômenos de transporte de massa e reações químicas.

Os sistemas de liberação controlada são capazes de proteger o fármaco contra a degradação e melhorar sua função, pois facilita a absorção e a difusão através do epitélio, modifica a distribuição e o perfil farmacocinético do fármaco nos tecidos e melhora a introdução e a distribuição intracelular (BHOWMIK *et al.*, 2012; BRONZE-UHLE *et al.*, 2016).

Por essa razão, é extremamente importante estudos que visam otimizar os sistemas de liberação controlada, para, assim, compreender como controlar a liberação dos fármacos e entender a dependência do sistema com aspectos funcionais e biológicos (BHOWMIK *et al.*, 2012; BRONZE-UHLE *et al.*, 2016; FONSECA-SANTOS; CHORILLI, 2017).

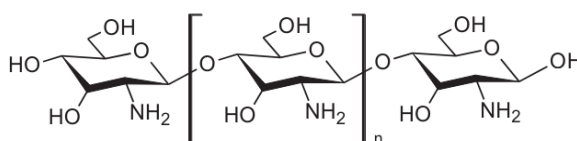
2.3 Quitosana

A quitosana é uma substância química classificada como polímero natural, ou biopolímero, sendo o segundo maior polissacarídeo natural, depois da celulose. É caracterizada por apresentar abundância, baixo custo, versatilidade, biodegradabilidade, biocompatibilidade e atoxicidade. Suas propriedades incluem atividade antibacteriana e antifúngica, além de características mucoadesivas, analgésicas, hemostáticas e cicatrizantes. Essas propriedades fazem da quitosana uma candidata viável para uma ampla gama de aplicações biomédicas, como encapsulante de fármacos (AGUILAR *et al.*, 2019; FONSECA-SANTOS; CHORILLI, 2017; HE; DAVIS; ILLUM, 1998; ISLAM *et al.*, 2020; KANDILE; MOHAMED; NASR, 2020; KOU; PETERS; MUCALO, 2021; LI *et al.*, 2017; PHAM *et al.*, 2016; RAJAN; PANDIAN; PALANIAPPAN, 2016; SHUKLA *et al.*, 2013; SILVEIRA; SILVA; MAGDALENA, 2021).

A quitosana é um polissacarídeo linear, semicristalino e hidrofílico, composto por unidades de β -(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-2-deoxi- β -D-glucana (*n*-acetil-D-glucosamina) e β -(1 $\rightarrow$ 4)-2-amino-2-deoxi- β -D-glucana (D-glucosamina). A ligação entre essas unidades do tipo β -(1 $\rightarrow$ 4), significa que os monômeros (ou unidades estruturais) estão ligados por ligações

glicosídicas do tipo β na posição 1 e 4 de cada unidade de glicose. Essas unidades estruturais alternadas de *n*-acetil-D-glucosamina e D-glucosamina são o que caracteriza a quitosana como um copolímero específico, conferindo-lhe a capacidade de interação com outras substâncias, Figura 4 (AGUILAR *et al.*, 2019; FONSECA-SANTOS; CHORILLI, 2017; GENTILE *et al.*, 2016; HE; DAVIS; ILLUM, 1998; ISLAM *et al.*, 2020; KANDILE; MOHAMED; NASR, 2020; KAZEMI *et al.*, 2021; SHUKLA *et al.*, 2013; YUAN *et al.*, 2008).

Figura 4 - Estrutura molecular da quitosana.



Fonte: SHUKLA *et al.*, 2013.

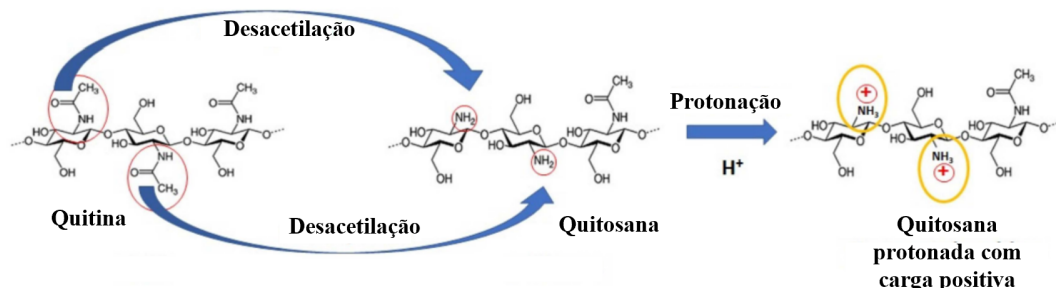
Os grupos amino dos resíduos de D-glucosamina da quitosana podem ser protonados, tornando-se solúveis em soluções aquosas ácidas diluídas, como ácido acético. Seus grupos amino primários apresentam um valor de pKa de 6,3. Em pH baixo, as aminas são protonadas, adquirindo carga positiva. A quitosana, sendo um polissacarídeo carregado positivamente, forma filmes em superfícies negativamente carregadas, como gorduras, colesterol e proteínas (AGUILAR *et al.*, 2019; FONSECA-SANTOS; CHORILLI, 2017; GENTILE *et al.*, 2016; HE; DAVIS; ILLUM, 1998; HE; DAVIS; ILLUM, 1998; ISLAM *et al.*, 2020; SHUKLA *et al.*, 2013; SILVEIRA; SILVA; MAGDALENA, 2021; YUAN *et al.*, 2008).

Além disso, a quitosana pode interagir com a parte negativa da membrana celular, melhorando a introdução de agentes ativos através da camada epitelial. Os grupos funcionais amino e hidroxila ao longo das cadeias de quitosana permitem a formação de ligações covalentes estáveis com outros grupos funcionais. Em grupos hidroxila, podem ocorrer reações como esterificação e eterificação. O grupo amino da D-glucosamina pode ser quaternizado ou reagir com aldeídos em condições suaves. Portanto, é possível funcionalizar a quitosana (AGUILAR *et al.*, 2019; FONSECA-SANTOS; CHORILLI, 2017; GENTILE *et al.*, 2016; HE; DAVIS; ILLUM, 1998; HE; DAVIS; ILLUM, 1998; ISLAM *et al.*, 2020; SHUKLA *et al.*, 2013; SILVEIRA; SILVA; MAGDALENA, 2021; YUAN *et al.*, 2008).

A quitosana é obtida por meio da *n*-desacetilação parcial da quitina, Figura 5, que por sua vez, é uma substância extraída do exoesqueleto de organismos vivos como caranguejos, lagostas, tartarugas, camarões, fungos e insetos (AGUILAR *et al.*, 2019;

FONSECA-SANTOS; CHORILLI, 2017; GENTILE *et al.*, 2016; HE; DAVIS; ILLUM, 1998; ISLAM *et al.*, 2020; KANDILE; MOHAMED; NASR, 2020; KOU; PETERS; MUCALO, 2021; LI *et al.*, 2017; PHAM *et al.*, 2016; RAJAN; PANDIAN; PALANIAPPAN, 2016; SHUKLA *et al.*, 2013; SILVEIRA; SILVA; MAGDALENA, 2021; YUAN *et al.*, 2008).

Figura 5 - *n*-desacetilação parcial da quitina em quitosana.



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

O método convencional, Figura 6, utilizado para a síntese da quitosana, inicia-se com a extração da quitina, assim, é necessário a coleta do exoesqueleto de crustáceos. Este é lavado, seco, e moído, em seguida ocorre a desmineralização, na qual os exoesqueletos são tratados com uma solução diluída de um ácido mineral, como ácido clorídrico. Em seguida, a fração insolúvel em ácido é separada por centrifugação, seguida de lavagem com água destilada até pH neutro. O produto resultante é seco para obter a quitina, que possui uma coloração rosada (ISLAM *et al.*, 2020; KOU; PETERS; MUCALO, 2021).

Figura 6 - Método convencional para extração da quitosana.



Fonte: Adaptado de ISLAM *et al.*, 2020.

O próximo passo é a desproteínização, Figura 6, na qual os exoesqueletos são tratados com uma solução alcalina, como hidróxido de sódio, para remover a proteína. Após isso, é realizada uma centrifugação para separar a fração insolúvel em meio alcalino, seguida de

lavagem com água destilada até pH neutro (ISLAM *et al.*, 2020; KOU; PETERS; MUCALO, 2021).

Em seguida, ocorre a descoloração, Figura 6, na qual a quitina é tratada com um agente oxidante, como permanganato de potássio ou peróxido de hidrogênio, seguido de lavagem com ácido oxálico (ISLAM *et al.*, 2020; KOU; PETERS; MUCALO, 2021).

Depois, a quitina descolorida é submetida ao processo de desacetilação, Figura 6, na qual é tratada com uma solução alcalina concentrada por várias horas para convertê-la em quitosana. A fração alcalina da mistura é separada por centrifugação, e o excesso de álcali é removido com uma lavagem com água até pH neutro. A desacetilação da quitina é geralmente realizada em ambiente de nitrogênio ou pela adição de borohidreto de sódio à solução alcalina para evitar reações secundárias indesejáveis (ISLAM *et al.*, 2020; KOU; PETERS; MUCALO, 2021).

A quitosana obtida, Figura 6, um precipitado branco, é então seca e armazenada em temperatura ambiente. A purificação da quitosana pode ser feita com ácido acético, sendo neutralizada com hidróxido de sódio. A quitosana resultante existe na forma de flocos brancos-amarelados, que podem ser convertidos em esferas ou pó (ISLAM *et al.*, 2020; KOU; PETERS; MUCALO, 2021).

Em geral, a quitina com um grau de desacetilação de 70% ou mais já é considerada quitosana. A maioria das quitosanas comercialmente disponíveis possui um grau de desacetilação entre 70% e 90%, mas graus superiores a 95% podem ser obtidos com etapas adicionais de desacetilação. No entanto, esses processos adicionais podem resultar em uma degradação parcial das cadeias poliméricas e aumentar a possibilidade de reacetilação (AGUILAR *et al.*, 2019; ISLAM *et al.*, 2020; KOU; PETERS; MUCALO, 2021).

O peso molecular da quitosana depende do grau de desacetilação. Quanto menor a desacetilação, maior o peso molecular, o que proporciona maior estabilidade química e resistência mecânica, mas reduz a solubilidade em solventes tradicionais. O peso molecular médio da quitosana é aproximadamente $1,2 \times 10^5$ Da (AGUILAR *et al.*, 2019; ISLAM *et al.*, 2020; KOU; PETERS; MUCALO, 2021).

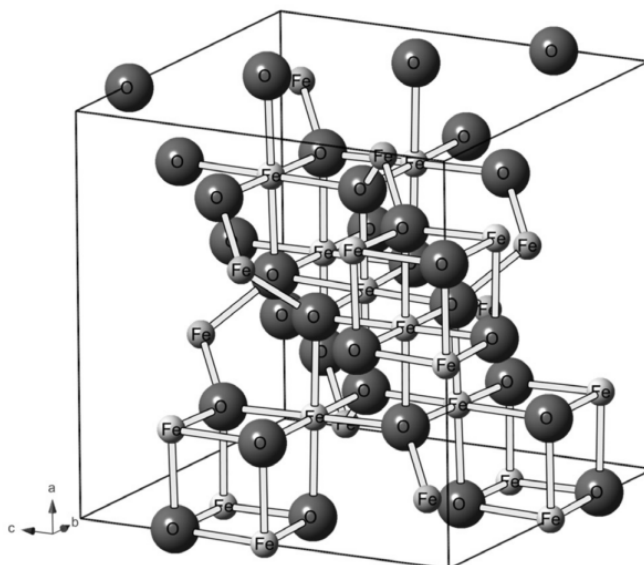
Vale citar que a quitosana é biodegradada em resíduos não tóxicos pela ação da lisozima ou quitinase, que hidrolisam ligações de glucosamina-glucosamina, glucosamina-*n*-acetil-glucosamina e *n*-acetil-glucosamina-*n*-acetil-glucosamina (AGUILAR *et al.*, 2019; ISLAM *et al.*, 2020; KANDILE; MOHAMED; NASR, 2020; KAZEMI *et al.*, 2021; LI *et al.*, 2017; PHAM *et al.*, 2016; RAJAN; PANDIAN; PALANIAPPAN, 2016; SHUKLA *et al.*, 2013; SILVEIRA; SILVA; MAGDALENA, 2021; YUAN *et al.*, 2008).

2.4 Óxido de ferro (Fe_3O_4)

A maior parte do ferro encontrado na crosta terrestre está presente na forma de íons Fe^{+2} , mas é rapidamente oxidada na superfície para íons Fe^{+3} . Os principais minérios de ferro de ocorrência natural são hematita ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$), com 70% de ferro em massa, goethita ($\alpha\text{-FeOOH}$), com 63% de ferro em massa, e magnetita (Fe_3O_4), com 72% de ferro em massa (OLIVEIRA; FABRIS; PEREIRA, 2013).

O óxido de ferro de fórmula molecular Fe_3O_4 , é um óxido misto formado por íons Fe^{+2} e íons Fe^{+3} , logo, trata-se do óxido de ferro (II,III). Pode ser extraído da natureza através da magnetita e também pode ser sintetizado em laboratório. Este óxido de ferro é isoestrutural ao espinélio (MgAl_2O_4), apresentando uma distribuição catiônica invertida, na qual os íons Fe^{+3} coordenam o oxigênio em simetria tetraédrica, e os íons Fe^{+2} e Fe^{+3} ocupam proporções equivalentes em sítios octaédricos. Estruturalmente, é representado por $[\text{Fe}^{+3}]\{\text{Fe}^{+2}\text{Fe}^{+3}\}\text{O}_4$, em que $[]$ denota os cátions nos sítios tetraédricos e $\{\}$ nos octaédricos, Figura 7 (GUPTA; GUPTA, 2005; OLIVEIRA; FABRIS; PEREIRA, 2013; SANTANA; RAMOS; FABRIS, 2008; SHAL; JAFARI, 2014).

Figura 7 - Estrutura cristalina do óxido de ferro (Fe_3O_4).



Fonte: OLIVEIRA; FABRIS; PEREIRA, 2013.

Nanopartículas (NPs) são partículas com diâmetros que variam de 1-100 nm. As nanopartículas de óxido de ferro (Fe_3O_4), têm baixa toxicidade, biocompatibilidade e biodegradabilidade, tendo a possibilidade de apresentar diversas aplicações na área da medicina como administração direcionada de fármacos, capacidades de imagem e hipertermia

(BINI *et al.*, 2012; GUPTA; GUPTA, 2005; HAO *et al.*, 2014; HU *et al.*, 2008; LU; SALABAS; SCHÜTH, 2007; NEVES *et al.*, 2021; OLIVEIRA; FABRIS; PEREIRA, 2013; SANTANA; RAMOS; FABRIS, 2008; SILVEIRA; SILVA; MAGDALENA, 2021).

As NPs de Fe_3O_4 são conhecidas como ferrofluido, devido à sua estabilidade na forma coloidal, permitindo que se mantenham em suspensões coloidais estabilizadas e interajam com campos magnéticos externos como ímãs (BINI *et al.*, 2012; GUPTA; GUPTA, 2005; NEVES *et al.*, 2021; PATHAK *et al.*, 2021; TANG; LO, 2013).

O Fe_3O_4 em sua forma macroscópica é considerado um material ferrimagnético, porque esta forma de magnetismo ocorre em materiais na qual os momentos magnéticos de átomos ou íons vizinhos estão alinhados em direções opostas, mas com magnitudes diferentes, resultando em um magnetismo líquido. Nas NPs de Fe_3O_4 , isso se deve à presença de íons de ferro em diferentes estados de oxidação (íons Fe^{+2} e Fe^{+3}) que se organizam de tal forma que criam um momento magnético resultante (BINI *et al.*, 2012; GUPTA; GUPTA, 2005; HE *et al.*, 2006; LU; SALABAS; SCHÜTH, 2007; NEVES *et al.*, 2021; PATHAK *et al.*, 2021; PHAM *et al.*, 2016; REDDY *et al.*, 2012).

No entanto, quando as partículas ferrimagnéticas são reduzidas em dimensões menores que um domínio específico, tamanho nanométrico, elas deixam de ser ferrimagnéticas e passam a exibir superparamagnetismo, ou seja, o Fe_3O_4 ferrimagnético torna-se superparamagnético quando assume sua forma de nanopartículas. A magnetização de saturação das NPs de Fe_3O_4 diminui com a redução do tamanho, aumentando a área superficial e impactando o caráter não cristalino das partículas e seu momento magnético (BINI *et al.*, 2012; GUPTA; GUPTA, 2005; HE *et al.*, 2006; LU; SALABAS; SCHÜTH, 2007; NEVES *et al.*, 2021; PATHAK *et al.*, 2021; PHAM *et al.*, 2016; REDDY *et al.*, 2012).

Para que as NPs de Fe_3O_4 tenham comportamento superparamagnético, elas devem ter um tamanho crítico entre 10-20 nm em temperatura ambiente, garantindo um único domínio magnético por nanopartícula. Além disso, a temperatura de bloqueio, abaixo da qual as flutuações térmicas são estabilizadas, é crucial. As nanopartículas exibem superparamagnetismo quando a temperatura está acima da temperatura de bloqueio e o tamanho crítico está dentro da faixa mencionada. Nessa condição, todos os momentos magnéticos atômicos estão alinhados na mesma direção (BINI *et al.*, 2012; GUPTA; GUPTA, 2005; HE *et al.*, 2006; LU; SALABAS; SCHÜTH, 2007; NEVES *et al.*, 2021; PATHAK *et al.*, 2021; PHAM *et al.*, 2016; REDDY *et al.*, 2012).

Nanopartículas superparamagnéticas não possuem paredes de domínio, e o momento magnético de cada partícula está orientado na mesma direção. Esse fenômeno é caracterizado

pela ausência de ciclos de histerese, com magnetização remanescente e campo coercitivo nulos. Devido a essa propriedade magnética, as NPs de Fe_3O_4 não interagem entre si, minimizando a agregação após a remoção do campo magnético. Em resumo, essas nanopartículas individuais têm um grande momento magnético constante e se comportam como átomos paramagnéticos gigantes, com resposta rápida a campos magnéticos aplicados, remanência e coercividade desprezíveis (BINI *et al.*, 2012; GUPTA; GUPTA, 2005; HE *et al.*, 2006; LU; SALABAS; SCHÜTH, 2007; NEVES *et al.*, 2021; PATHAK *et al.*, 2021; PHAM *et al.*, 2016; REDDY *et al.*, 2012).

Um problema inevitável associado a partículas nesse intervalo de tamanho é a sua instabilidade intrínseca ao longo de períodos mais longos. Partículas tão pequenas tendem a formar aglomerados para reduzir a energia associada à alta razão entre a área de superfície e o volume das partículas em nanoescala. Além disso, nanopartículas metálicas expostas são quimicamente ativas e são facilmente oxidadas ao contato com o ar, resultando geralmente em perda de magnetismo e dispersibilidade (LU; SALABAS; SCHÜTH, 2007; NEVES *et al.*, 2021; SILVEIRA; SILVA; MAGDALENA, 2021).

Para muitas aplicações, é crucial desenvolver estratégias de proteção para estabilizar quimicamente as NPs de Fe_3O_4 contra a degradação. Essas estratégias incluem revestimento com espécies orgânicas, como polímeros, ou o revestimento com uma camada inorgânica, como sílica ou carbono. Vale destacar que, em muitos casos, as camadas protetoras não só estabilizam as nanopartículas, mas também podem ser usadas para funcionalização adicional, por exemplo, com outras nanopartículas ou vários ligantes, dependendo da aplicação desejada (BINI *et al.*, 2012; GUPTA; GUPTA, 2005; LU; SALABAS; SCHÜTH, 2007; NEVES *et al.*, 2021; PHAM *et al.*, 2016; REDDY *et al.*, 2012; SHAL; JAFARI, 2014; SILVEIRA; SILVA; MAGDALENA, 2021).

O sistema de transporte de fármacos composto por NPs de Fe_3O_4 é um ferrofluido magnético que entra no corpo através do sistema circulatório. Quando as NPs de Fe_3O_4 entram nos vasos sanguíneos, um forte gradiente de campo magnético externo é utilizado para guiá-las até o local-alvo no corpo. Uma vez concentrado no local necessário, o fármaco é liberado por meio de atividade enzimática ou mudança nas propriedades fisiológicas das células doentes como variações de pH, difusão e temperatura (ALBALAWI *et al.*, 2021; FONSECA-SANTOS; CHORILLI, 2017; HAO *et al.*, 2014; HE *et al.*, 2006; NEVES *et al.*, 2021; PHAM *et al.*, 2016).

As NPs de Fe_3O_4 não apresentam efeitos negativos no corpo, como trombose e bloqueio sanguíneo, pois não tendem a se aglomerar por causa da propriedade

superparamagnética, oferecendo um perfil seguro dependendo da dose administrada. Essas características tornam esse material adequado para aplicações magnéticas biológicas (ALBALAWI *et al.*, 2021; FONSECA-SANTOS; CHORILLI, 2017; HAO *et al.*, 2014; HE *et al.*, 2006; NEVES *et al.*, 2021; PHAM *et al.*, 2016).

Após discutir as características do Fe_3O_4 (magnetita), é necessário abordar o $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (maghemita), um óxido de ferro estreitamente relacionado, porém com diferenças estruturais e funcionais relevantes. A magnetita e a maghemita possuem estruturas cristalinas similares, mas apresentam distinções significativas em suas propriedades físicas e químicas. O parâmetro de rede da magnetita é ligeiramente maior do que o da maghemita, refletindo a diferença na composição química e na estrutura cristalina. Enquanto a magnetita possui uma estrutura espinélio invertida, a maghemita apresenta uma estrutura espinélio defeituosa, caracterizada pela presença de vacâncias nos sítios catiônicos, principalmente nos sítios octaédricos (SHOKROLLAHI, 2017).

A formação da maghemita a partir da magnetita pode ocorrer durante a síntese na presença de oxigênio (O_2). A magnetita, sendo sensível à oxidação, pode sofrer um processo de transformação em maghemita. Este processo envolve a oxidação parcial de íons Fe^{2+} para Fe^{3+} , resultando na formação de vacâncias catiônicas para manter o balanço de carga na estrutura (SHOKROLLAHI, 2017).

A transição de Verwey é outro ponto de diferenciação entre esses dois materiais. Na magnetita, essa transição ocorre aproximadamente a 120 K, na qual o material muda de condutor a semicondutor devido à ordenação eletrônica dos íons Fe^{2+} e Fe^{3+} nos sítios octaédricos. Essa transição está associada à troca de elétrons entre os íons de ferro. Na maghemita, no entanto, a transição de Verwey não é observada, pois não há íons Fe^{2+} suficientes para possibilitar a troca de elétrons na mesma intensidade que na magnetita, o que a caracteriza como um semicondutor em toda a faixa de temperatura (ÖZDEMİR; DUNLOP; MOSKOWITZ, 1993).

A magnetização de saturação da magnetita é bastante próxima da maghemita, o que contribui para que ambos os materiais apresentem resposta magnética significativa. Essa similaridade ocorre devido à alta quantidade de íons Fe^{3+} em ambas as estruturas, garantindo momentos magnéticos alinhados. Apesar disso, a temperatura de bloqueio magnético difere entre os dois materiais. Na magnetita, a temperatura de bloqueio é tipicamente maior devido à sua estrutura mais ordenada e à ausência de vacâncias catiônicas, enquanto a maghemita apresenta uma temperatura de bloqueio mais baixa, o que influencia nas propriedades magnéticas em nanopartículas (SHOKROLLAHI, 2017).

Diante disso, torna-se essencial discutir a maghemita em estudos envolvendo a magnetita, especialmente devido à alta sensibilidade da síntese da magnetita à presença de oxigênio. Portanto, o controle rigoroso das condições de síntese e a caracterização detalhada são cruciais para garantir que a fase de óxido de ferro desejada seja realmente obtida (SHOKROLLAHI, 2017).

2.5 Química Verde

A química verde tem o objetivo de desenvolver tecnologias que previnam a poluição causados por processos químicos, selecionando matérias-primas e etapas que excluam o uso de produtos químicos tóxicos e perigosos para minimizar os riscos ambientais (BECKER; MANSKE; RANDL, 2021; MARTÍNEZ; CORTÉS; MIRANDA, 2022; SOLTYS *et al.*, 2021; VIJAYARAM *et al.*, 2023).

Assim, a química verde é uma área de estudo que está de acordo com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) implementados pela Organização das Nações Unidas (ONU) para serem alcançados até o ano de 2030. Em especial o décimo segundo objetivo que trata do consumo e produção responsável, reduzindo a geração de resíduos por meio da prevenção, redução, reciclagem e reuso (MARTÍNEZ; CORTÉS; MIRANDA, 2022).

Paul Anastas e John Warner, formularam os doze Princípios de Química Verde. Estes princípios estão listados logo abaixo (ANASTAS; WARNER, 1998):

1. Prevenção: é preferível evitar a geração de resíduos a ter que tratá-los ou eliminá-los após sua produção;
2. Economia atômica: os métodos sintéticos devem ser planejados para utilizar ao máximo todos os materiais empregados, garantindo que eles sejam incorporados ao produto final;
3. Síntese química menos perigosa: sempre que viável, as metodologias de síntese devem priorizar o uso e a geração de substâncias com baixa ou nenhuma toxicidade para o meio ambiente e a saúde humana;
4. Desenvolvimento de produtos químicos mais seguros: os produtos químicos devem ser criados para manter sua funcionalidade enquanto minimizam riscos tóxicos;
5. Solventes e auxiliares mais seguros: substâncias auxiliares, como solventes e agentes de separação, devem ser evitadas sempre que possível. Quando indispensáveis, devem ser inofensivas;

6. Projeto para eficiência energética: deve-se reduzir ao máximo a demanda energética em processos químicos, priorizando condições de temperatura e pressão ambientes para minimizar impactos econômicos e ambientais;

7. Uso de matérias-primas renováveis: sempre que tecnicamente e economicamente viável, as matérias-primas utilizadas devem ser de fontes renováveis, em vez de recursos finitos;

8. Redução de derivados: alterações desnecessárias, como o uso de grupos protetores ou modificações temporárias nos processos, devem ser evitadas;

9. Catálise: reagentes catalíticos seletivos são preferíveis aos reagentes que operam em proporções estequiométricas;

10. Desenvolvimento para degradação: os produtos químicos devem ser projetados para se decompor em substâncias inofensivas após cumprirem sua função, evitando a persistência no meio ambiente;

11. Análise em tempo real para prevenção da poluição: ferramentas de análise devem ser aprimoradas para permitir o acompanhamento e controle durante o processo, evitando a formação de substâncias perigosas;

12. Química intrinsecamente mais segura para prevenção de acidentes: os materiais e formas utilizados em processos químicos devem ser escolhidos para minimizar o risco de acidentes, como vazamentos, explosões e incêndios.

As metodologias convencionais de síntese de NPs de Fe_3O_4 requerem reagentes químicos tóxicos, produzindo subprodutos ambientalmente perigosos. A síntese de química verde das NPs de Fe_3O_4 representa um procedimento alternativo, emergente e favorável, quando comparada aos métodos convencionais, pois está embasada em um conjunto de princípios que reduz ou elimina o uso e geração de substâncias perigosas na produção de NPs de Fe_3O_4 , além de apresentar baixo custo (ASWATHI *et al.*, 2022; BECKER; MANSKE; RANDL, 2021; LEÓN-FLORES *et al.*, 2022; MALIKA *et al.*, 2022; MARTÍNEZ; CORTÉS; MIRANDA, 2022; VIJAYARAM *et al.*, 2023; YING *et al.*, 2022).

Nesse sentido, a abordagem da síntese verde inclui a adição de extratos vegetais no lugar de agentes redox altamente tóxicos. Extratos estes obtidos de diversos componentes orgânicos, como folhas, flores, raízes, caules, pétalas, sementes, cascas e bagaços, apoiando e evidenciando a funcionalidade das biomoléculas que compõem tais competentes no processo de síntese e ainda garantindo o uso de matéria-prima renovável, biodegradável e atóxica (ASWATHI *et al.*, 2022; BECKER; MANSKE; RANDL, 2021; LEÓN-FLORES *et al.*, 2022;

MALIKA *et al.*, 2022; MARTÍNEZ; CORTÉS; MIRANDA, 2022; VIJAYARAM *et al.*, 2023; YING *et al.*, 2022).

Esses materiais orgânicos, são constituídos por compostos complexos à base de carbono como proteínas, polifenóis, aminoácidos, flavonoides, carboidratos, terpenoides e alcaloides, que atuam como agentes estabilizadores e mediadores de reações redox (ASWATHI *et al.*, 2022; BECKER; MANSKE; RANDL, 2021; LEÓN-FLORES *et al.*, 2022; VIJAYARAM *et al.*, 2023).

2.6 Esquistossomose mansônica

Nas últimas décadas, a doença esquistossomose mansônica foi frequentemente diagnosticada na região nordeste do Brasil, em estados como Alagoas, Pernambuco e Sergipe, representando 10% das causas de internações hospitalares no Sistema Único de Saúde (SUS) (FRANÇA *et al.*, 2020).

Os estados da região nordeste do Brasil, apresentam um Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) muito baixo, não sendo por acaso que esta localidade está associada com a ausência de políticas públicas como tratamento de água e saneamento básico e a falta de educação da população. Sendo, por essa razão, uma região que sofre com doenças classificadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como Doenças Negligenciadas pelas Autoridades Legais, entre tais doenças estão: doença de Chagas, leishmaniose, tuberculose, dengue, malária, hanseníase e esquistossomose mansônica (FRANÇA *et al.*, 2020).

A esquistossomose mansônica, como dito, é o nome de uma doença causada por um trematódeo do tipo *Schistosoma mansoni*, um agente etiológico típico de regiões tropicais que se aloja como parasita na corrente sanguínea de hospedeiros definitivos como os seres humanos, que são contaminados quando consomem água contaminada por fezes humanas contendo os ovos do parasita que primeiramente se hospeda no interior do caramujo do gênero *Biomphalaria*, um hospedeiro intermediário (FRANÇA *et al.*, 2020).

Assim, o *Schistosoma mansoni* quando adulto pode alcançar 12 mm de comprimento por 0,44 mm de diâmetro, vivendo em pequenas veias do intestino e do fígado infectado. Na maioria das pessoas a esquistossomose mansônica apresenta-se na forma assintomática. Já as pessoas que apresentam os sintomas, podem apresentar em duas fases (FRANÇA *et al.*, 2020):

a. Fase aguda: só é percebida em pessoas de áreas não endêmicas e depende do número de cercárias infectantes. Os sintomas são caracterizados por coceira e vermelhidão no local de penetração da cercária, além de febre, suor frio, dor de cabeça, dores musculares,

cansaço, perda de apetite, emagrecimento, tosse, dores de barriga, enjoos, vômitos e inchaço no fígado;

b. Fase crônica: pode se apresentar sob três formas, intestinal, hepatointestinal e hepatoesplênica. Na forma intestinal, a diarreia é o sintoma mais comum, podendo acontecer perda de apetite, cansaço e barriga dolorosa à palpação. Na forma hepatointestinal os sintomas são os mesmos anteriores, porém mais acentuados, na qual o fígado apresenta-se com volume maior. Na forma hepatoesplênica que tem este nome devido a lesões no fígado e baço, o indivíduo queixa-se de tumor na barriga, já que fígado e baço estão inchados. A hepatomegalia e esplenomegalia, com o tempo, leva ao aparecimento de varizes no esôfago, com sangue no vômito e nas fezes. Pode ocorrer aumento do tamanho da barriga, com presença de líquido (barriga d 'água), podendo levar ao óbito. Esta forma é mais observada nas regiões endêmicas da doença (FRANÇA *et al.*, 2020).

O tratamento da doença é realizado com fármacos convencionais como contemplam, praziquantel e oxamniquina, que podem apresentar efeitos colaterais. Além disso, por não serem um sistema de *drug delivery*, sua distribuição no organismo não é direcionada no local de ação. Sendo, portanto, evidente a necessidade do desenvolvimento de um sistema de *drug delivery* eficaz no combate da esquistossomose mansônica (FRANÇA *et al.*, 2020).

3 CAPÍTULO 2 - SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA COMPOSTO POR CURCUMINA ENCAPSULADA POR QUITOSANA E CARREADA POR NANOPARTÍCULAS VERDES DE ÓXIDO DE FERRO (Fe₃O₄)

3.1 Introdução

Existem várias maneiras de se realizar a síntese de um sistema de liberação controlada, uma delas é através do método de reticulação. A reticulação de um biopolímero como a quitosana é uma reação química que gera uma ligação de cruzamento (*cross-link*, em inglês) que une cadeias poliméricas por meio da interação entre a quitosana e o agente de reticulação, resultando na formação de uma rede polimérica. Esta reação promove a modificação da estrutura química do biopolímero, tendo como consequência a adesão de novas funções neste composto, é o caso da capacidade de encapsulação de outras substâncias como a curcumina. Assim, o método de reticulação é utilizado para realizar a síntese do sistema de liberação controlada, Quit-Cur-Fe₃O₄-verde (GONSALVES *et al.*, 2011).

O agente de reticulação utilizado é o *n*-(3-dimetilaminopropil)-*n'*-etilcarbodiimida cloridrato (EDC), pois este reagente é um agente de acoplamento usado para ativar grupos carboxílicos presentes na curcumina para que eles possam reagir com grupos amina livres da quitosana. Esse processo gera uma ligação amida, que é estável e resistente à hidrólise. Além disso, é adicionado outro reagente, o *n*-hidroxisuccinimida (NHS), que tem como função estabilizar o intermediário reativo formado pelo EDC, aumentando a eficiência da reação (KELEŞTEMUR *et al.*, 2017).

A síntese das NPs de Fe₃O₄ pode ser realizada por meio de diversos métodos, neste trabalho são destacados dois métodos: a coprecipitação e a química verde. Dessa forma é possível integrar a discussão relacionada com o uso de reagentes químicos tóxicos para o meio ambiente e para a saúde humana e soluções para este problema, tendo como base os Princípios da Química Verde (MALIKA *et al.*, 2022; NICULESCU; CHIRCOV; GRUMEZESCU, 2021).

Portanto, este terceiro capítulo da dissertação objetiva apresentar a síntese do sistema de liberação controlada, tendo sido sintetizados três materiais para serem comparados, isto é, (1) Quit-Cur-Fe₃O₄, (2) Quit-Cur-Fe₃O₄-verde e (3) Quit-Cur.

Além disso, este capítulo tem o objetivo de apresentar a caracterização dos sistemas sintetizados, isto é, comprovar que os sistemas foram efetivamente produzidos, através das técnicas de difratometria de raios-X, microscopia eletrônica de varredura, espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier, termogravimetria, espalhamento dinâmico de luz (potencial zeta e tamanho de partícula), espectroscopia de ultravioleta/visível, espectroscopia de fluorescência, métrica analítica de sustentabilidade e propriedade magnética qualitativa.

3.2 Materiais

Cloreto de ferro (II) tetrahidratado (FeCl₂.4H₂O), cloreto de ferro (III) hexahidratado (FeCl₃.6H₂O), quitosana (baixo peso molecular), *n*-(3-dimetilaminopropil)-*n'*-etilcarbodiimida cloridrato (EDC) e *n*-hidroxisuccinimida (NHS) foram adquiridos pela Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA). Gás nitrogênio (N₂) foi adquirido pela White Martins (Bauru, SP, Brasil). Hidróxido de amônio (NH₄OH) e carbonato de sódio (Na₂CO₃) foram adquiridos pela Synth (Diadema, SP, Brasil). Batatas do tipo cultivar inglesa (*Solanum tuberosum* L.) foram adquiridas em supermercado local. Ácido acético (CH₃COOH) foi adquirido pela Hexis Científica (Indaiatuba, SP, Brasil). Curcumina foi doada pelo Laboratório de Análise Térmica e Química do Estado Sólido (LATQES). Acetona foi adquirida pela Dinâmica (Indaiatuba- SP,

Brasil). Todas as soluções aquosas foram preparadas com água destilada. Todos os produtos químicos utilizados eram de grau analítico e não passaram por nenhuma purificação adicional.

3.3 Metodologia

3.3.1 Síntese de nanopartículas de óxido de ferro (Fe_3O_4) pelo método da coprecipitação

As NPs de Fe_3O_4 sintetizadas pelo método da coprecipitação, foram preparadas iniciando-se com o preparo da solução aquosa de $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ em $0,05 \text{ mol L}^{-1}$ e 50 mL e da solução aquosa de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ em $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ e 50 mL, tendo como base a proporção molar $1\text{Fe}^{2+}:2\text{Fe}^{3+}$ (NICULESCU; CHIRCOV; GRUMEZESCU, 2021; SILVEIRA; SILVA; MAGDALENA, 2021).

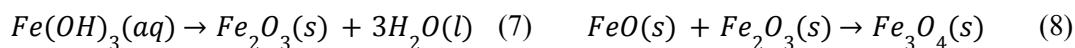
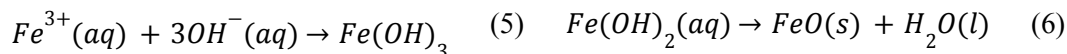
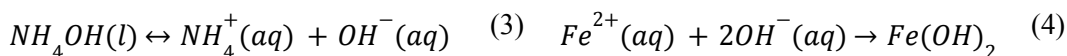
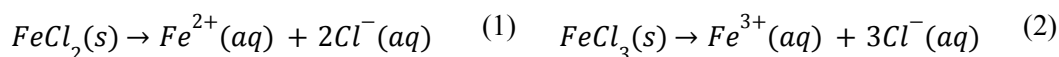
Em um béquer de 600 mL misturou-se as soluções preparadas, sob agitação magnética e atmosfera inerte de N_2 para remover o gás oxigênio (O_2) do meio reacional e, assim, proteger os sais de ferro contra a oxidação, durante 15 min e em temperatura ambiente, $20(\pm 2)^\circ\text{C}$, resultando em um líquido laranja intenso (SILVEIRA; SILVA; MAGDALENA, 2021).

Em seguida, adicionou-se no mesmo béquer 5 mL de NH_4OH 28%, chamado de agente precipitante, assim, instantaneamente os sais de ferro precipitaram produzindo as NPs de Fe_3O_4 , ocasionando a coloração preta do meio reacional e um pH igual a 10 (SILVEIRA; SILVA; MAGDALENA, 2021).

A reação foi mantida durante 1 h para garantir máximo rendimento da reação. Ao final do tempo, as NPs de Fe_3O_4 foram separadas do restante do meio reacional pelo processo de separação magnética utilizando um ímã e, posteriormente, lavou-se as NPs de Fe_3O_4 com água destilada até o pH neutro, pH igual a 7. Secou-se as NPs de Fe_3O_4 em $75(\pm 2)^\circ\text{C}$ e durante 24 h (SILVEIRA; SILVA; MAGDALENA, 2021).

Por fim, as NPs de Fe_3O_4 produzidas foram trituradas com pistilo e almofariz de porcelana, pesadas e armazenadas em $20(\pm 2)^\circ\text{C}$ em um dessecador para evitar a oxidação do material (SILVEIRA; SILVA; MAGDALENA, 2021).

Conforme mostram as equações (1-8), a síntese das NPs de Fe_3O_4 por coprecipitação, inicia-se com a dissolução dos sais de ferro e a ionização do agente precipitante, formando íons hidroxila (OH^-), estes reagem com os íons de ferro, formando os hidróxidos de ferro. Em seguida, os hidróxidos de ferros são desidratados, ocorrendo a formação dos reagentes que são precursores na formação das NPs de Fe_3O_4 por meio de uma reação de adição (SILVEIRA; SILVA; MAGDALENA, 2021).



3.3.2 Síntese de nanopartículas de óxido de ferro (Fe_3O_4) pelo método da química verde

As NPs de Fe_3O_4 sintetizadas pelo método da química verde, foram preparadas iniciando-se com o preparo do extrato de casca de batata, assim, lavou-se seis batatas do tipo cultivar inglesa (*Solanum tuberosum* L.) em água corrente, descascou-se as batatas e adicionou-se 20 g de cascas de batata em um béquer de 600 mL, acrescentou-se 500 mL de água destilada, submetendo-se esta mistura a $100(\pm 2)^{\circ}C$ em uma chapa de aquecimento, durante 30 min após ebulição e agitação mecânica com um bastão de vidro (MALIKA *et al.*, 2022).

Ao final do processo, as cascas de batata foram separadas do extrato com uma peneira e este foi armazenado em temperatura ambiente, $20(\pm 2)^{\circ}C$ (MALIKA *et al.*, 2022).

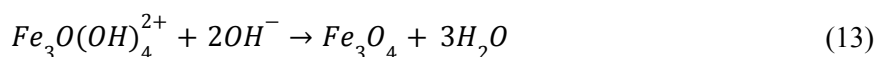
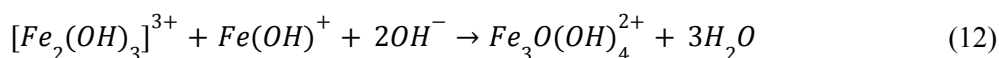
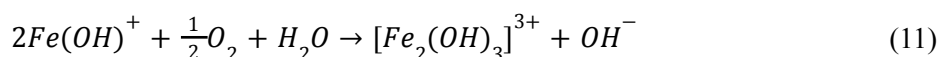
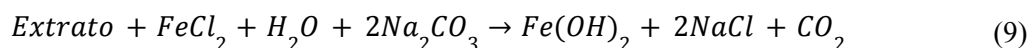
Em outro béquer de 600 mL, misturou-se 100 mL de extrato de casca de batata com 2 g de $FeCl_2 \cdot 4H_2O$, sob aquecimento em $75(\pm 2)^{\circ}C$ e agitação magnética, durante 30 min. Em seguida, acrescentou-se 5 g de Na_2CO_3 , sob aquecimento em $75(\pm 2)^{\circ}C$ e agitação magnética, durante 30 min, ocasionando a coloração azul marinho do meio reacional e um pH igual a 9 (MALIKA *et al.*, 2022).

Ao final do tempo, o precipitado foi separada do restante do meio reacional pelo processo de centrifugação e, posteriormente, lavou-se o precipitado por cinco vezes com água destilada até o pH neutro, pH 7. Secou-se o precipitado em $75(\pm 2)^{\circ}C$ e durante 24 h (MALIKA *et al.*, 2022).

Por fim, as NPs de Fe_3O_4 -verde produzidas foram trituradas com pistilo e almofariz de porcelana, pesadas e armazenadas em $20(\pm 2)^{\circ}C$ em um dessecador para evitar a oxidação (MALIKA *et al.*, 2022).

A metodologia apresentada segue os Princípios de Química Verde porque substitui um reagente químico tóxico como o NH_4OH por um reagente atóxico, acessível e renovável como o extrato da casca de batata, no entanto vale ressaltar que o processo químico reacional não se assemelha com a metodologia da coprecipitação, item 3.3.1 (MALIKA *et al.*, 2022).

Conforme mostram as equações (9-13), a síntese das NPs de Fe₃O₄ por química verde, inicia-se com a hidrólise do sal de ferro a partir do meio aquoso do extrato de casca de batata. Neste processo, os grupos orgânicos presentes no extrato atuam como agente quelante e realizam ligações de quelação com os íons de ferro, formando assim um complexo estável, impedindo que os íons metálicos participem de reações paralelas e prevenindo sua oxidação. A adição do Na₂CO₃ provoca no meio reacional uma hidrólise salina básica, marcada pela reação de um sal de um ácido fraco e uma base forte em água, liberando íons hidroxila (OH⁻), tendo como consequência o aumento do pH do meio. Este aumento do pH é a condição necessária para a precipitação dos íons de ferro, formando o hidróxido de ferro. A partir de reações intermediárias e do tratamento térmico forma-se por fim as NPs de Fe₃O₄-verde (MALIKA *et al.*, 2022).



3.3.3 Síntese do sistema de liberação controlada composto por curcumina encapsulada em quitosana e carregada por nanopartículas verdes de óxido de ferro (Fe₃O₄)

O sistema de liberação controlada, Quit-Cur-Fe₃O₄-verde, foi sintetizado pelo método da reticulação, assim, em um béquer de 5 mL dissolveu-se 20 mg de quitosana em 500 µL de solução aquosa de ácido acético 2%(V/V), sob agitação mecânica suave, durante 10 min e em temperatura ambiente, 18(±2)°C, resultando em um gel incolor aderido na parede do béquer (BRONZE-UHLE *et al.*, 2016; NEVES *et al.*, 2021; NOSRATI *et al.*, 2018; PHAM *et al.*, 2016).

No béquer com quitosana dissolvida, pesou-se 10 mg de NPs de Fe₃O₄-verde sintetizadas previamente, sob agitação mecânica suave, durante 20 min e em 18(±2)°C, resultando em um gel marrom aderido na parede do béquer (BRONZE-UHLE *et al.*, 2016; NEVES *et al.*, 2021; NOSRATI *et al.*, 2018; PHAM *et al.*, 2016).

No mesmo béquer, pesou-se 2 mg de curcumina, em seguida, acrescentou-se 400 µL de acetona para dissolver a curcumina, sob agitação mecânica suave, durante 5 min e em

18(±2)°C, resultando em um gel marrom amarelado desaderido da parede do béquer (BRONZE-UHLE *et al.*, 2016; NEVES *et al.*, 2021; NOSRATI *et al.*, 2018; PHAM *et al.*, 2016).

Posteriormente, realizou-se a reticulação da quitosana com curcumina encapsulada e carregada por NPs de Fe₃O₄, assim, adicionou-se no béquer, 60 mg de EDC, sob agitação mecânica suave, durante 5 min e em 18(±2)°C e, em seguida, acrescentou-se 30 mg de NHS, sob agitação mecânica suave, durante 1 h e em 18(±2)°C, resultando em um sólido gelatinoso marrom-amarelado (BRONZE-UHLE *et al.*, 2016; NEVES *et al.*, 2021; NOSRATI *et al.*, 2018; PHAM *et al.*, 2016).

O sólido produzido foi armazenado em um microtubo tipo Eppendorf e congelado em -25(±2)°C, durante 120 h. Passado o tempo, tampou-se o tubo com papel alumínio marcando-o com alguns furos. O sólido congelado foi liofilizado, em liofilizador, sob 0,37 mbar, em modo de secagem primária e durante 72 h, resultando em um material granulado. Por fim, o sistema de liberação controlada produzido foi pesado e armazenado em um armário em 20(±2)°C (BRONZE-UHLE *et al.*, 2016; NEVES *et al.*, 2021; NOSRATI *et al.*, 2018; PHAM *et al.*, 2016).

A partir desta metodologia foram sintetizados três materiais diferentes à título de comparação, Quit-Cur-Fe₃O₄, Quit-Cur-Fe₃O₄-verde e Quit-Cur.

Durante a condução do estudo, foram enfrentadas dificuldades relacionadas à escolha do agente reticulante. Inicialmente, foram testados hidróxido de sódio (NaOH) como utilizado por Silveira *et al.* (2021), trifosfato de sódio (TPP) como utilizado por Kandile *et al.* (2020) e glutaraldeído como utilizado por Neves *et al.* (2021), mas, em todas essas tentativas, a curcumina foi degradada, inviabilizando o uso desses reagentes na reticulação da quitosana.

Além disso, foi necessário realizar sínteses-teste para ajustar as proporções ideais dos componentes da reação. Após uma série de ensaios, estabeleceu-se uma proporção fixa para os reagentes da síntese, variando individualmente a massa ou a concentração de cada componente em diferentes tentativas, até se atingir as condições ótimas para a formação do sistema de liberação controlada desejado. Esses ajustes foram fundamentais para a obtenção do material final, embora tenham exigido tempo, planejamento detalhado e modificações no protocolo experimental. Assim, para a metodologia adotada, foram mantidas as proporções dos componentes do sistema estabelecidas por Bronze-Uhle *et al.* (2016), sendo necessário, no entanto, determinar as massas e concentrações especificadas neste estudo.

3.3.4 Técnicas de caracterização

3.3.4.1 Difratometria de raios-X

Os difratogramas foram obtidos através de um difratômetro Rigaku, MiniFlex 600, pelo método do pó, com radiação Cu-K α ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$), em 40 kV, com 20 mA e na faixa $10^\circ \leq 2\theta \leq 80^\circ$ em $10^\circ \text{ min}^{-1}$.

3.3.4.2 Microscopia eletrônica de varredura

As micrografias foram obtidas através de um microscópio eletrônico de varredura FEI, Helios NanoLab 600i, com EDS acoplado, as amostras foram metalizadas por evaporação de carbono, com 3000 kV, 0,17 nA e em resoluções de 100-5000 vezes.

3.3.4.3 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier

Os espectros de infravermelho foram obtidos através de um espectrofotômetro Perkin Elmer, Spectrum IR, com *ATR*, na região de $4000\text{-}400 \text{ cm}^{-1}$, com 32 *scans* e resolução de 4 cm^{-1} .

3.3.4.4 Termogravimetria

Os termogramas foram obtidos através de um aparelho termogravimétrico TA Instruments, modelo SDT 2960, em atmosfera de ar seco com fluxo de 50 mL min^{-1} , com cadinho de Pt e na faixa de $30\text{-}800^\circ\text{C}$, $10^\circ\text{C min}^{-1}$.

3.3.4.5 Espalhamento dinâmico de luz

Os gráficos de potencial zeta e tamanho de partícula foram obtidos através de um equipamento Malvern Panalytical, Zetasizer Nano, ZEN3500 Nano ZS, com 175° , laser vermelho (633 nm), fonte de luz (He-Ne) e 4 mW.

3.3.4.6 Espectroscopia de ultravioleta/visível

Os espectros de ultravioleta/visível foram obtidos através de um espectrofotômetro HP, Kayak XA, na faixa de 700-200 nm.

3.3.4.7 Espectroscopia de fluorescência

Os espectros de fluorescência foram obtidos através de um espectrofluorímetro, Molecular Devices, Spectramax M2, na faixa de 700-420 nm.

3.3.4.8 Métrica analítica de sustentabilidade

A análise da métrica analítica de sustentabilidade foi realizada através do *software AGREE - Analytical Greenness Calculator* que utiliza as pontuações de cada um dos doze Princípios de Química Verde para calcular uma pontuação final referente a metodologia em análise.

3.3.4.9 Propriedade magnética qualitativa

A propriedade magnética qualitativa foi avaliada com base no comportamento dos materiais em relação à presença de um ímã.

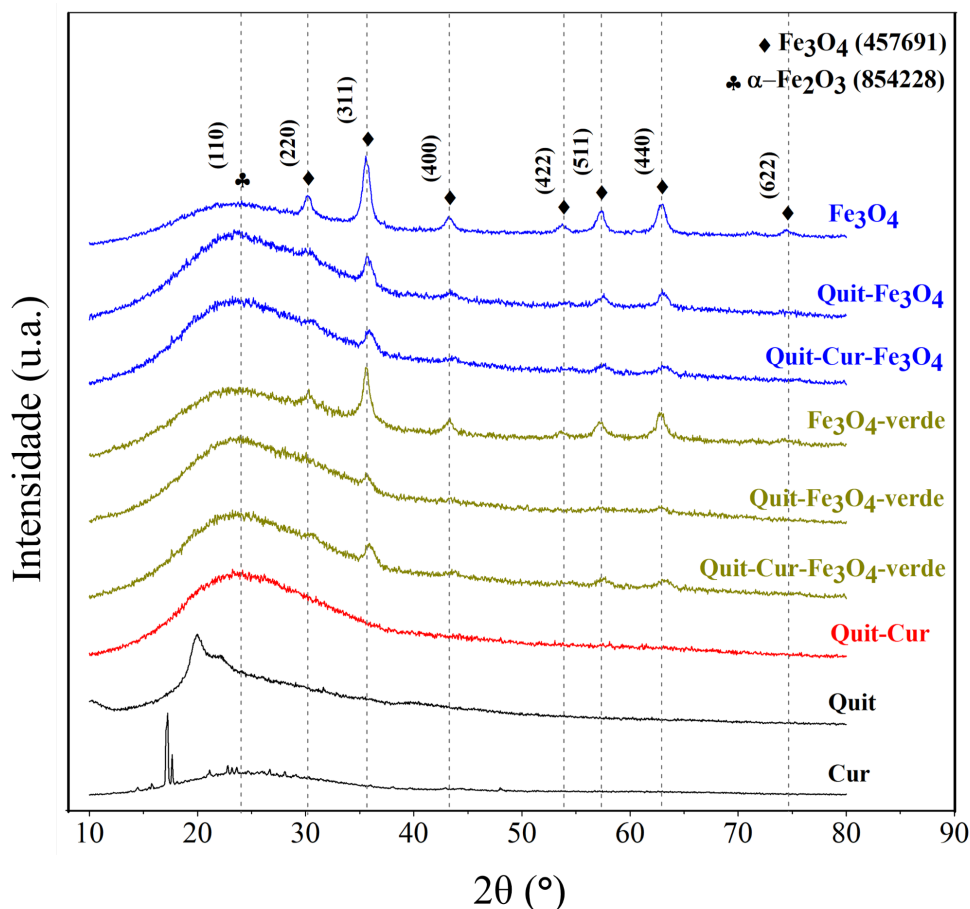
3.4 Resultados e discussão

3.4.1 Técnicas de caracterização

3.4.1.1 Difractometria de raios-X

A Figura 8 apresenta os difratogramas dos sistemas de liberação controlada, Quit-Cur-Fe₃O₄, Quit-Cur-Fe₃O₄-verde e Quit-Cur.

Figura 8 - Difratomogramas dos sistemas de liberação controlada, Quit-Cur-Fe₃O₄, Quit-Cur-Fe₃O₄-verde e Quit-Cur.



Fonte: Elaborado pela autora.

Os difratogramas apresentados na Figura 8 evidenciam picos característicos das NPs de Fe₃O₄ em todas as amostras contendo este composto, com base na referência da estrutura cristalina Crystmet (ficha número 457691, Dot.Lib, 2024), conforme também relatado por Silveira *et al.* (2021) e Neves *et al.* (2021). Isso indica que as metodologias utilizadas para sintetizar as NPs de Fe₃O₄ foram bem-sucedidas. Adicionalmente, nas amostras contendo NPs de Fe₃O₄-verde, foram identificados picos característicos de α-Fe₂O₃ (ficha Crystmet número 854228, Dot.Lib, 2024), um intermediário no processo de formação das NPs de Fe₃O₄. Esses resultados sugerem que a síntese das NPs de Fe₃O₄-verde pode não ter alcançado a proporção molar de 1Fe²⁺:2Fe³⁺ necessária para a formação completa das NPs de Fe₃O₄. Como discutido por Magdalena *et al.* (2018), em sínteses tradicionais por coprecipitação, essa proporção é geralmente controlada por meio de uma atmosfera inerte de N₂. Além disso, observou-se que a intensidade dos picos característicos das NPs de Fe₃O₄ foi reduzida nos sistemas Quit-Cur-Fe₃O₄, Quit-Cur-Fe₃O₄-verde e Quit-Cur, possivelmente devido à encapsulação pela

quitosana, um composto orgânico (DOT.LIB , 2024; MAGDALENA *et al.*, 2018; NEVES *et al.*, 2021; SILVEIRA; SILVA; MAGDALENA, 2021).

Uma vez que, a síntese de Fe_3O_4 (magnetita) é extremamente sensível a condições de oxidação. A exposição ao oxigênio pode promover a oxidação da magnetita, resultando na formação de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (maghemita). Por essa razão, é possível que, mesmo com o objetivo de produzir magnetita, a maghemita tenha sido formada como produto secundário ou principal (SHOKROLLAHI, 2017).

Nesse sentido, é necessário destacar que os difratogramas apresentados na Figura 8, possuem certa limitação quando se trata da distinção entre magnetita e maghemita. Ambas as fases possuem estruturas cristalinas semelhantes, resultando em picos de difração bastante próximos no difratograma, o que torna difícil a identificação precisa de qual das duas foi realmente produzida. Essa similaridade nos padrões de difração implica que, sem técnicas complementares, o DRX não é suficiente para diferenciar essas duas fases magnéticas (SCHWAMINGER *et al.*, 2016).

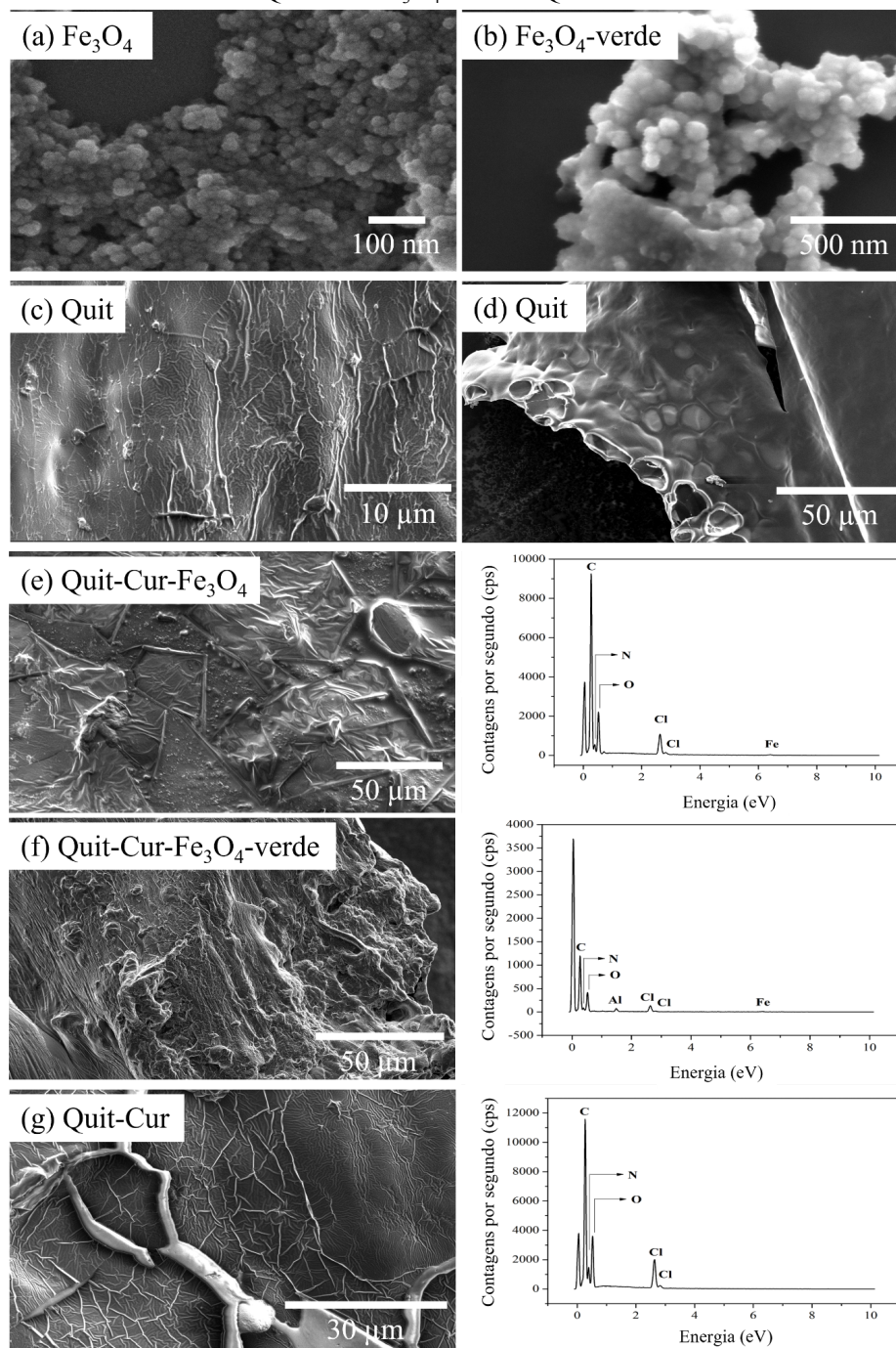
Para resolver essa ambiguidade e confirmar se magnetita ou maghemita foi produzida, é necessário empregar métodos adicionais. O refinamento de Rietveld, por exemplo, pode ser utilizado para refinar os dados de DRX e melhorar a precisão na determinação das fases presentes. Além disso, a espectroscopia de Mössbauer é uma ferramenta poderosa para investigar o ambiente dos átomos de ferro nas amostras, permitindo uma diferenciação clara entre magnetita e maghemita com base em suas assinaturas espectroscópicas distintas (PEREIRA *et al.*, 2018; SCHWAMINGER *et al.*, 2016).

Outro método crucial para essa análise é a medição das propriedades magnéticas das amostras, como a histerese magnética. A magnetita e a maghemita exibem comportamentos magnéticos diferentes, e a curva de histerese pode fornecer informações detalhadas sobre a estrutura magnética do material, ajudando a confirmar qual fase está presente (SCHWAMINGER *et al.*, 2016).

3.4.1.2 Microscopia eletrônica de varredura

A Figura 9 apresenta as micrografias com EDS dos sistemas de liberação controlada, Quit-Cur- Fe_3O_4 , Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde e Quit-Cur.

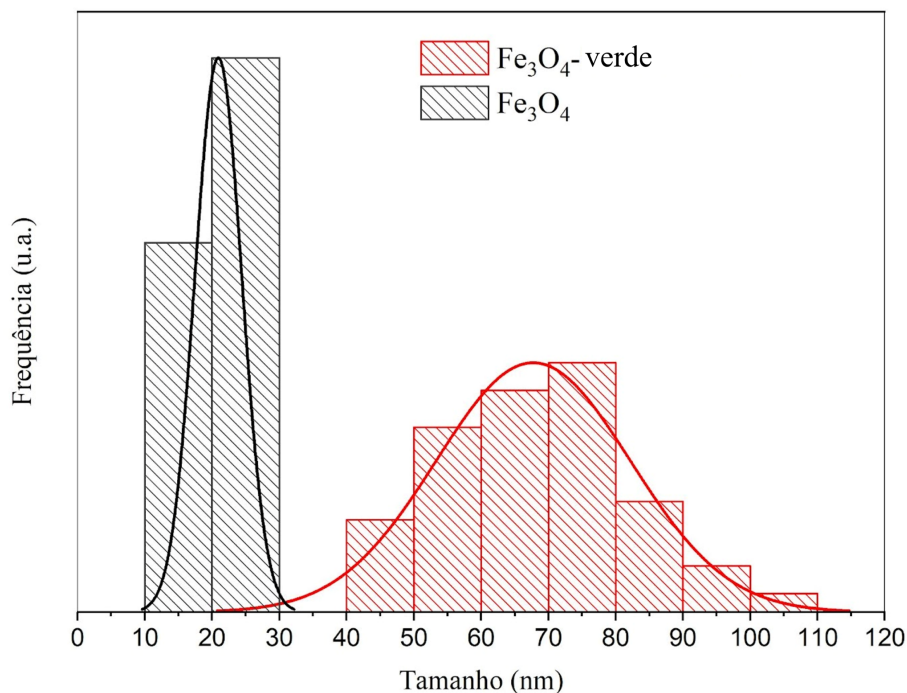
Figura 9 - Micrografias com EDS dos sistemas de liberação controlada, Quit-Cur- Fe_3O_4 , Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde e Quit-Cur.



Fonte: Elaborado pela autora.

A Figura 10 apresenta os histogramas do tamanho das NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde, construído por meio do *software* ImageJ Ops, a partir da contagem de cem NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde mostradas nas micrografias (a) e (b) da Figura 9, respectivamente. Além disso, foi utilizado o teste estatístico Kruskal-Wallis por meio do *software* Stat3 da Abcam.

Figura 10 - Histogramas do tamanho das NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde.



Fonte: Elaborado pela autora.

Conforme mostra a Figura 10, os valores das médias dos tamanhos das NPs de Fe_3O_4 apresentam diferença estatisticamente significativa, $P \leq 0,001$. Isso significa que o controle de tamanho, bem como a homogeneidade do tamanho, foram alterados em função da metodologia sintética (coprecipitação e química verde).

O resultado obtido é importante, pois a síntese por química verde apresentou o formato esférico característico das NPs de Fe_3O_4 e alcançou resultados na escala nanométrica, porém maiores do que as NPs de Fe_3O_4 . Estes resultados sugerem uma alteração do mecanismo de reação para a formação das NPs de Fe_3O_4 . Conforme dito por Magdalena *et al.* (2018), a formação das NPs de Fe_3O_4 depende da razão molar dos íons Fe^{+2} e Fe^{+3} no meio reacional, bem como a velocidade de reação. Desta forma, a adição do carbonato de sódio para o aumento do pH do meio reacional, pode ter influenciado o mecanismo de nucleação e crescimento das partículas (MAGDALENA *et al.*, 2018).

Nestas micrografias, é possível observar que a quitosana apresenta uma morfologia composta por estruturas semelhantes a poros, além de áreas com rugosidade e interconexões evidentes. Uma vez que Fernandes *et al.* (2011) também identificou estas características morfológicas, cabe dizer que estas são próprias da quitosana (FERNANDES *et al.*, 2011).

O sistema Quit-Cur mantém as características típicas da quitosana, porém com uma redução dos poros e da rugosidade, destacando-se a predominância das interconexões.

O sistema de liberação controlada Quit-Cur-Fe₃O₄ apresenta morfologia bastante similar àquela obtida para o sistema de liberação controlada Quit-Cur, porém, possui, entre as interconexões, pontos esféricos que podem ser considerados NPs de Fe₃O₄ dispersas.

Já o sistema de liberação controlada Quit-Cur-Fe₃O₄-verde apresenta uma morfologia com maior rugosidade, não permitindo a visualização de NPs de Fe₃O₄ na superfície. Uma razão para NPs de Fe₃O₄ não terem sido identificadas, pode envolver a possível funcionalização destas por meio dos grupos funcionais presentes no extrato de casca de batata utilizado na síntese verde. A funcionalização das NPs de Fe₃O₄ pode ter aumentado a capacidade de dispersão e homogeneidade deste material na superfície da quitosana, matriz polimérica encapsulante.

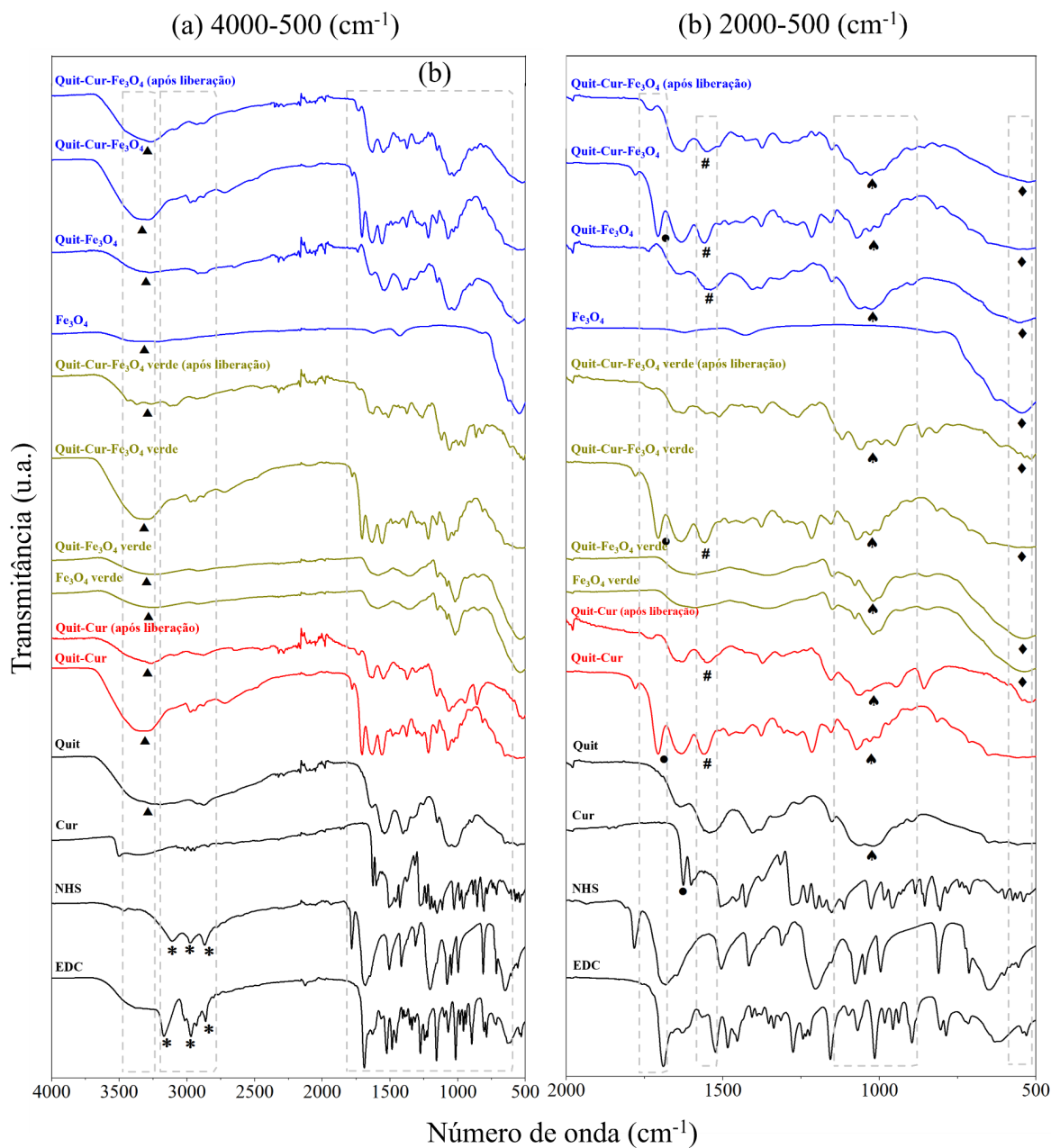
Os gráficos de EDS mostram que os sistemas de liberação controlada Quit-Cur-Fe₃O₄, Quit-Cur-Fe₃O₄-verde e Quit-Cur contêm os elementos químicos esperados a partir dos reagentes que o compõem. Em especial o ferro (Fe) e o cloro (Cl), derivados dos sais de ferro utilizados na síntese das NPs de Fe₃O₄ que compõem os sistemas com este composto.

Notou-se a presença do elemento químico alumínio (Al) na Figura 9-(f). Este elemento não compõe a estrutura molecular dos reagentes que formam a amostra, quitosana, ácido acético, curcumina, acetona, NPs de Fe₃O₄-verde, cloreto de ferro (II) tetrahidratado, carbonato de sódio. No entanto, segundo Salman *et al.* (2023) o extrato de casca de batata utilizado como agente precipitante na síntese verde pode conter alumínio (SALMAN; RASHID, 2023).

3.4.1.3 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier

A Figura 11 apresenta os espectros de infravermelho dos sistemas de liberação controlada, Quit-Cur-Fe₃O₄, Quit-Cur-Fe₃O₄-verde e Quit-Cur.

Figura 11 - Espectros de infravermelho dos sistemas de liberação controlada, Quit-Cur-Fe₃O₄, Quit-Cur-Fe₃O₄-verde e Quit-Cur.



Fonte: Elaborado pela autora.

A Tabela 1 apresenta as atribuições das ligações identificadas no espectro de infravermelho da Figura 11.

Tabela 1 - Principais números de onda de absorção do espectro de infravermelho.

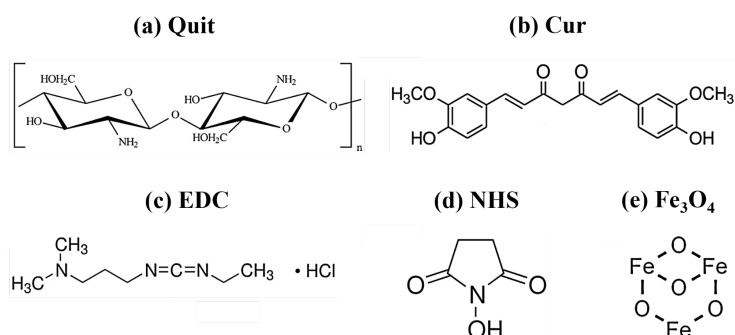
Amostra (cm ⁻¹)	Atribuição					
	O-H Água	C-H EDC/NHS	C=O Cur	N-H Amida	C-O Quit	Fe-O Fe ₃ O ₄

	(▲)	(*)	(●)	(#)	(♠)	(◆)
Quit-Cur-Fe ₃ O ₄ após liberação	3270	-	-	1542	1020	545
Quit-Cur-Fe ₃ O ₄	3314	-	1709	1561	1029	544
Quit-Fe ₃ O ₄	3289	-	-	1546	1030	544
Fe ₃ O ₄	3275	-	-	-	-	540
Quit-Cur-Fe ₃ O ₄ -verde após liberação	3224	-	-	-	1023	532
Quit-Cur-Fe ₃ O ₄ -verde	3324	-	1709	1554	1024	549
Quit-Fe ₃ O ₄ -verde	3267	-	-	-	1013	537
Fe ₃ O ₄ -verde	3273	-	-	-	-	542
Quit-Cur após liberação	3262	-	-	1553	1021	-
Quit-Cur	3305	-	1705	1560	1027	-
Quit	3230	-	-	-	1032	-
Cur	-	-	1625	-	-	-
NHS	-	3000	-	-	-	-
EDC	-	3000	-	-	-	-

Fonte: Elaborado pela autora.

A Figura 12 apresenta a estrutura molecular das substâncias que compõem os sistemas de liberação controlada, Quit-Cur-Fe₃O₄, Quit-Cur-Fe₃O₄-verde e Quit-Cur.

Figura 12 - Estrutura molecular das substâncias que compõem os sistemas de liberação controlada, Quit-Cur-Fe₃O₄, Quit-Cur-Fe₃O₄-verde e Quit-Cur.



Fonte: (a) ASSIS; SILVA, 2003, (b) SUETH-SANTIAGO *et al.*, 2015, (c) SIGMA-ALDRICH, 2024b, (d) SIGMA-ALDRICH, 2024a e (e) CHEMICAL-STRUCTURE, 2024.

Os espectros de infravermelho apresentados na Figura 11-(a,b), juntamente com as atribuições de ligações químicas listadas na Tabela 1, evidenciam aspectos relevantes da composição molecular dos sistemas Quit-Cur-Fe₃O₄, Quit-Cur-Fe₃O₄-verde e Quit-Cur. Na região de 3300 cm⁻¹, observa-se uma banda larga com intensidade variável na maioria dos materiais. Conforme dito por Silverstein *et al.* (2019), essa banda é atribuída às vibrações de estiramento da ligação O-H, característica dos grupos hidroxila (OH) presentes em moléculas de água (H₂O). Isso sugere que os materiais apresentam algum grau de hidratação decorrente do processo de síntese, que persiste mesmo após tratamentos térmicos (como nas NPs de Fe₃O₄ e Fe₃O₄-verde) e a liofilização (sistemas). Já nas amostras de EDC, NHS e curcumina, essa banda não foi identificada, o que era esperado, pois esses materiais foram analisados em sua forma purificada, sem passarem por processos de síntese e posterior secagem (LEANDRO-SILVA *et al.*, 2024).

Para as amostras contendo EDC e NHS, três bandas foram observadas na região de 3000 cm⁻¹, associadas às vibrações de estiramento das ligações C-H, típicas de hidrocarbonetos. Nos sistemas que contêm EDC e NHS em sua composição, essas bandas apareceram com menor intensidade, indicando que esses reagentes podem ter sido consumidos durante a síntese, formando novas ligações. Após o processo de liberação controlada, essas bandas não foram mais detectadas, sugerindo a liberação dos compostos formados por essas ligações.

Na região de 1625 cm⁻¹, uma banda característica foi identificada para a curcumina, conforme descrito por Nosrati *et al.* (2018), que a associou à vibração de estiramento da ligação C=O (carbonila). Nos sistemas contendo curcumina, essa banda foi deslocada para aproximadamente 1700 cm⁻¹, sugerindo a formação de novas ligações entre a curcumina e os reagentes utilizados na síntese. Após a liberação controlada, essa banda reapareceu, porém com menor intensidade, indicando a liberação parcial da curcumina (NOSRATI *et al.*, 2018).

Na região de 1550 cm⁻¹, foi identificada uma banda presente exclusivamente nos sistemas, associada às vibrações das ligações N-H que formam grupos amidas, conforme descrito por Nosrati *et al.* (2018). A presença desses grupos era esperada devido à utilização de EDC e NHS na síntese. Keleştemur *et al.* (2017) explica que o EDC é um agente de acoplamento que ativa grupos carboxílicos na curcumina, permitindo sua reação com grupos amina livres na quitosana, formando ligações amida estáveis e resistentes à hidrólise. O NHS, por sua vez, estabiliza o intermediário reativo gerado pelo EDC, aumentando a eficiência da reação (KELEŞTEMUR; ALTUNBEK; CULHA, 2017; NOSRATI *et al.*, 2018).

A banda característica da quitosana, localizada em 1032 cm^{-1} , foi observada em todos os materiais contendo esse biopolímero, como identificado por Silveira *et al.* (2021) e Bhatia *et al.* (2024). Essa banda está associada às vibrações de estiramento da ligação C-O na estrutura polimérica da quitosana. Mesmo após a liberação controlada, essa banda permaneceu, indicando que a quitosana não foi dissolvida, demonstrando que o sistema libera apenas o fármaco (curcumina) (BHATIA *et al.*, 2024; SILVEIRA; SILVA; MAGDALENA, 2021).

Por fim, uma banda característica das ligações Fe-O foi identificada em 540 cm^{-1} , relacionada à estrutura tetraédrica das NPs de Fe_3O_4 , conforme Malika *et al.* (2023). Essa banda foi observada mesmo após a liberação do fármaco, confirmando a retenção das NPs de Fe_3O_4 nos sistemas. Para as NPs de Fe_3O_4 -verde, o espectro de infravermelho apresentou, além da banda de Fe-O, outras bandas características de ligações orgânicas. Segundo Karami *et al.* (2024), essas bandas indicam a funcionalização das NPs por grupos orgânicos presentes no extrato de casca de batata utilizado na síntese verde. Girigoswami *et al.* (2024) e Karami *et al.* (2024) associaram as bandas em 1151 cm^{-1} , 1077 cm^{-1} e 1014 cm^{-1} às vibrações de estiramento C-O, e a banda em 841 cm^{-1} às vibrações C-H, confirmando a presença de grupos orgânicos nas NPs de Fe_3O_4 -verde. De acordo com Popescu *et al.* (2019), se há indícios da funcionalização das NPs de Fe_3O_4 -verde pode ser considerado que a superfície deste material foi modificada, isto é, o material possui grupos funcionais aderidos na superfície (GIRIGOSWAMI *et al.*, 2024; KARAMI *et al.*, 2024; MALIKA *et al.*, 2022; POPESCU; ANDRONESCU; VASILE, 2019).

Em relação aos grupos funcionais orgânicos possivelmente participaram do processo de funcionalização das NPs de Fe_3O_4 -verde, em seus estudos, Joshi *et al.* (2020) determinou que a casca de batata apresenta uma composição diversificada, sendo constituída por carboidratos, proteínas, lipídios e fibras. O teor de umidade é elevado, variando entre 83,3% e 85,1%, enquanto os carboidratos representam entre 8,7% e 12,4%, com o amido sendo o principal componente, responsável por 7,8% do total. Mais de 50% desse carboidrato é composto por fibras insolúveis, como celulose, hemicelulose e lignina, que contribuem significativamente para o potencial funcional da casca. Além disso, ela contém vitaminas, como C, B1, B2 e B3, e minerais, incluindo potássio, ferro e cálcio. Outro destaque na composição são os compostos fenólicos, com um teor que varia de 1,51 a 3,32 mg de equivalente de ácido gálico por grama de casca seca. Entretanto, a casca de batata também contém compostos tóxicos do grupo dos glicoalcaloides, como α -solanina e α -chaconina, cuja concentração varia conforme a cultivar, as condições de armazenamento e o método de

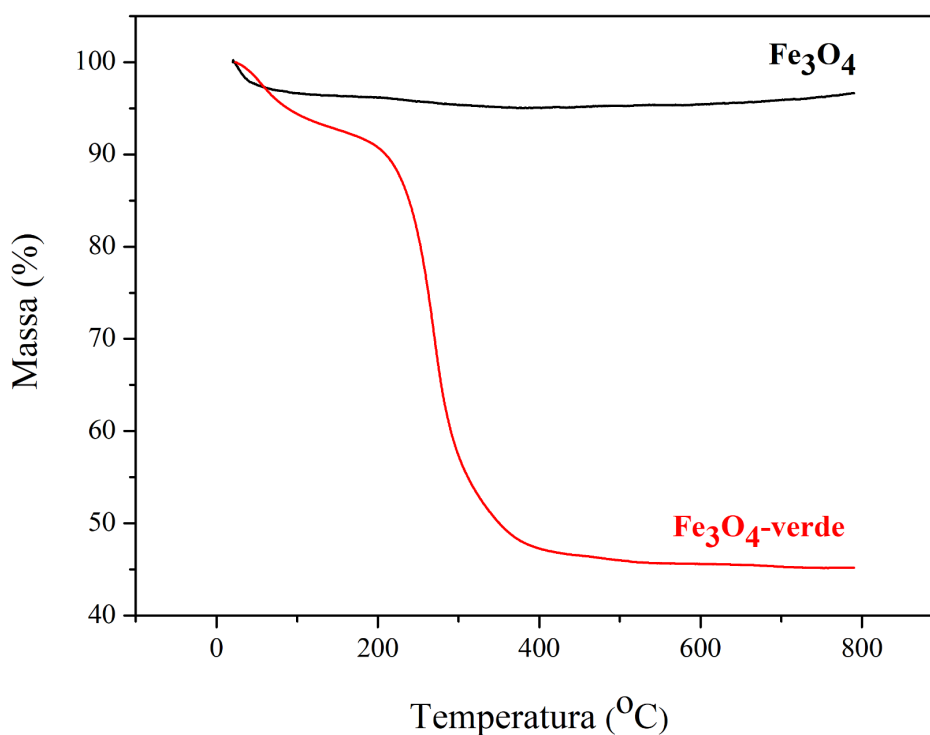
processamento. Exigindo atenção para manter os níveis dentro dos limites aceitáveis em aplicações alimentares (JOSHI *et al.*, 2020).

A obtenção de NPs de Fe_3O_4 funcionalizadas a partir da síntese verde proposta neste estudo representa um resultado importante, pois mostra que a partir de um método relativamente simples, é possível aderir grupos funcionais na superfície das NPs de Fe_3O_4 . Em geral, a funcionalização das NPs de Fe_3O_4 requer processos custosos e dispendiosos (HERRERA *et al.*, 2008). Além da possibilidade de aplicação na área de *drug delivery*, as NPs de Fe_3O_4 funcionalizadas podem ser aplicadas em muitas outras áreas (ATTA *et al.*, 2015).

3.4.1.4 Termogravimetria

A Figura 13 mostra os termogramas das NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde.

Figura 13 - Termogramas das NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde.

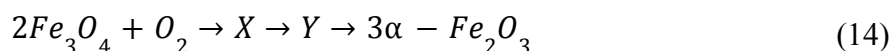


Fonte: Elaborado pela autora.

De acordo com Figura 13, os termogramas referentes às NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde, mostram a perda de massa com o aumento da temperatura das amostras.

A curva das NPs de Fe_3O_4 apresenta certa linearidade, isso significa que, a massa do material diminui a uma taxa constante em relação ao aumento da temperatura, não sendo observada perdas de massa bruscas. Nesse sentido, observou-se uma perda de massa suave em

aproximadamente 100°C, que de acordo com Fumis *et al.* (2022) indica a perda de água da amostra. Em seguida, observou-se um aumento suave de massa em aproximadamente 700°C, Fumis *et al.* (2022) discute em seu estudo que pode ter ocorrido em virtude da formação do composto $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, um produto intermediário da reação de oxidação das NPs de Fe_3O_4 , dada pela incorporação de gás oxigênio (O_2), conforme mostra a equação química (14) (FUMIS *et al.*, 2022).



Onde: X e Y são $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, intermediários da reação química.

Já a curva das NPs de Fe_3O_4 -verde, apresenta dois grandes momentos de perda de massa: em aproximadamente 100°C, que para Fumis *et al.* (2022) indica a perda de água da amostra, e em aproximadamente 400°C que pode estar relacionada com a degradação de matéria orgânica presente no material, conforme estabelece Fumis *et al.* (2022) e Nosrati *et al.* (2018). Neste caso, a matéria orgânica seria proveniente do extrato de casca de batata durante a síntese. Como pode ser observado, este segundo momento de perda de massa, representa cerca de 40% de perda de massa do material. Este resultado indica que a maior parte da massa das NPs de Fe_3O_4 -verde é composta por matéria orgânica em vez de NPs de Fe_3O_4 propriamente dito, isto é, as NPs de Fe_3O_4 -verde possuem menos ferro em massa (FUMIS *et al.*, 2022; NOSRATI *et al.*, 2018).

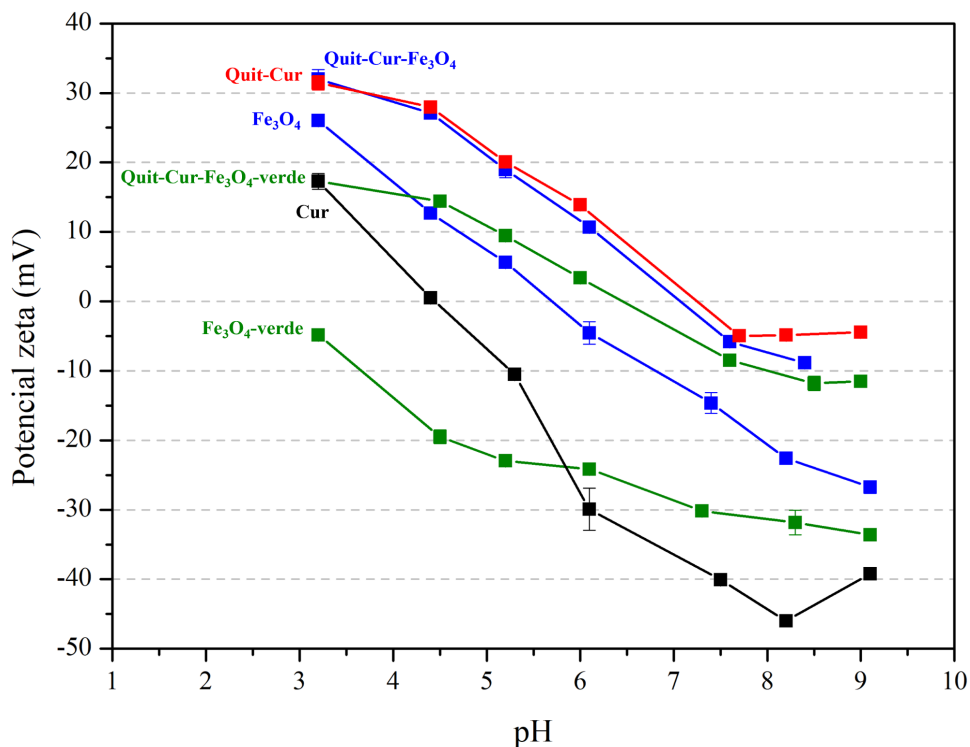
Assim, os termogramas estão de acordo com os espectros de infravermelho que determinaram uma possível funcionalização das NPs de Fe_3O_4 -verde por grupos funcionais presentes no extrato de casca de batata, conforme estabelece Popescu *et al.* (2019) (POPESCU; ANDRONESCU; VASILE, 2019).

A partir de 600°C todas as amostras alcançaram uma estabilidade na perda de massa, para Nosrati *et al.* (2018) indica que não ocorrem reações de decomposição ou perda de massa significativa a partir desta faixa de temperatura (NOSRATI *et al.*, 2018).

3.4.1.5 Espalhamento dinâmico de luz

A Figura 14 apresenta os gráficos de potencial zeta em função do pH dos sistemas de liberação controlada, Quit-Cur- Fe_3O_4 , Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde e Quit-Cur.

Figura 14 - Potencial zeta em função do pH dos sistemas de liberação controlada, Quit-Cur- Fe_3O_4 , Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde e Quit-Cur.



Fonte: Elaborado pela autora.

O potencial zeta da Figura 14 mostra que o ponto isoelétrico da curcumina, das NPs de Fe_3O_4 e dos sistemas Quit-Cur- Fe_3O_4 , Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde e Quit-Cur é 4,4, 5,7, 7,0, 6,5 e 7,4, respectivamente, não sendo possível determinar o ponto isoelétrico das NPs Fe_3O_4 -verde.

Os resultados do potencial zeta para as NPs de Fe_3O_4 apresentam uma alteração da propriedade de funcionalização de superfície em função da metodologia de síntese realizada. Os resultados mostraram que na metodologia de química verde, o ponto de carga zero foi deslocado para valores menores de pH. Enquanto que, acima do pH 6,0 o sistema atinge uma melhor propriedade coloidal, abaixo de -30 mV, em relação às NPs de Fe_3O_4 . Esta alteração deve estar relacionada com os grupos funcionais oriundos do extrato da casca de batata.

França *et al.*, 2020, estabelece que quando adulto, o *Schistosoma mansoni*, se aloja nas veias do intestino e do fígado. De acordo com Neves *et al.* (2021), o pH dos vasos sanguíneos corresponde ao pH fisiológico, isto é, está na faixa de 7,4-8,0. Nesta faixa de pH, os sistemas Quit-Cur- Fe_3O_4 , Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde e Quit-Cur, apresentam baixa carga negativa (FRANÇA *et al.*, 2020; NEVES *et al.*, 2021).

Szlasa *et al.* (2020) relembra que a membrana das células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos possuem carga negativa, devido à presença de glicocálice (uma camada de

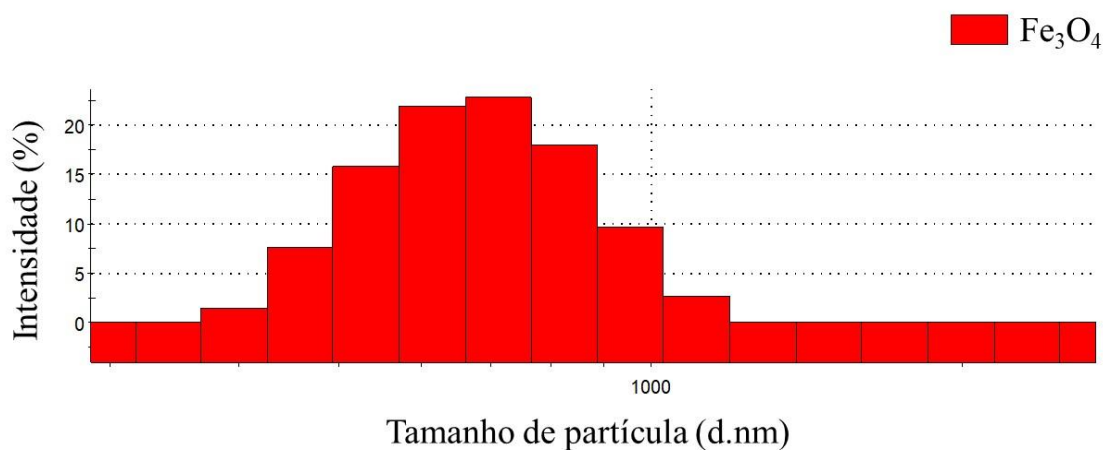
moléculas de carboidratos e proteínas). Sendo assim, a interação eletrostática entre os sistemas e a membrana, será limitada, reduzindo a chance de aderência não específica (SZLASA *et al.*, 2020).

Apesar do sistema Quit-Cur-Fe₃O₄-verde apresentar carga negativa ou nula em pH fisiológico, sua superfície hidrofóbica constatada nas micrografias, nos espectros de infravermelho e nos termogramas, possibilita interações significativas.

Tendo como embasamento os estudos de Kang *et al.* (2020), o sistema, com superfície hidrofóbica, tem a capacidade de interagir com as membranas celulares tanto dos vasos sanguíneos quanto das células do parasita *Schistosoma mansoni*. Isto porque, a membrana das células endoteliais dos vasos sanguíneos, composta por lipídios e glicolipídios, pode favorecer a interação com moléculas hidrofóbicas, permitindo que o sistema seja adsorvido ou penetrado. No entanto, Abath *et al.* (1996) ao estudar o parasita de forma mais aprofundada, mostra que essa interação com a membrana do organismo humano pode ser mais limitada em comparação com a membrana do parasita, que possui um tegumento rico em lipídios e glicolipídios altamente hidrofóbicos. Mafud *et al.* (2016), compreendeu em seus estudos que esse ambiente hidrofóbico na membrana do parasita facilita a adsorção e a possível penetração do medicamento, comprometendo a integridade do tegumento e interferindo em processos vitais do parasita. Assim, a interação do fármaco com ambas as membranas é viável, mas sua eficácia é mais pronunciada no caso do parasita, na qual a estrutura lipídica é mais favorável à ação do fármaco (ABATH; WERKHAUSER, 1996; KANG; LOVERDE, 2014; MAFUD *et al.*, 2016).

A Figura 15 apresenta um histograma do tamanho do raio hidrodinâmico de partículas de NPs de Fe₃O₄.

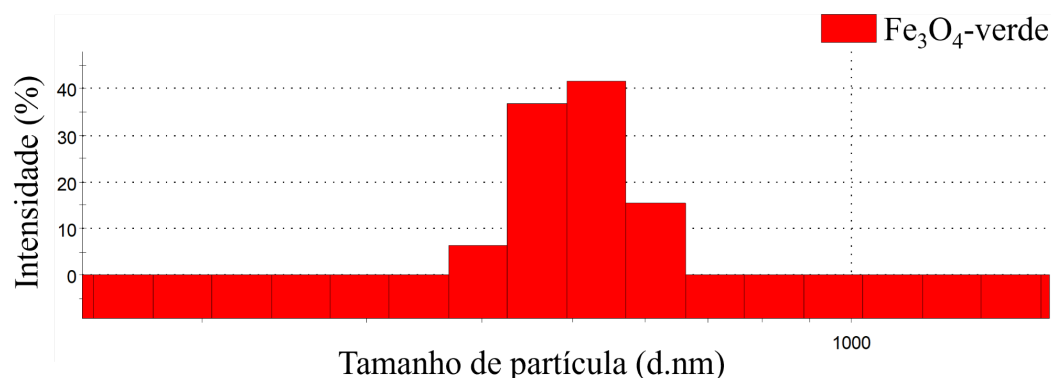
Figura 15 - Histograma do tamanho do raio hidrodinâmico de partículas de NPs de Fe₃O₄.



Fonte: Elaborado pela autora.

A Figura 16 apresenta um histograma do tamanho do raio hidrodinâmico de partículas de Fe_3O_4 -verde.

Figura 16 - Histograma do tamanho do raio hidrodinâmico de partículas de NPs de Fe_3O_4 -verde.



Fonte: Elaborado pela autora.

A partir da Figura 15, o tamanho médio do raio hidrodinâmico das NPs de Fe_3O_4 é igual a 712,4 nm. Enquanto que a partir da Figura 16, o tamanho médio do raio hidrodinâmico das NPs de Fe_3O_4 -verde é igual a 531,2 nm.

Assim, segundo Magdalena *et al.* (2018), no processo de nucleação homogênea, os precursores, íons Fe^{+2} e Fe^{+3} , estão supersaturados, devendo ser suficiente para a formação do raio crítico para a formação do precipitado. Além disso, Magdalena *et al.* (2018) discute que os precipitados das NPs de Fe_3O_4 formados apresentam alta energia de superfície, devido ao tamanho reduzido e elevada carga de superfície, tendendo a formar aglomerados para minimizar esta energia superficial e aumentando o tamanho médio das nanopartículas, em solução (MAGDALENA *et al.*, 2018).

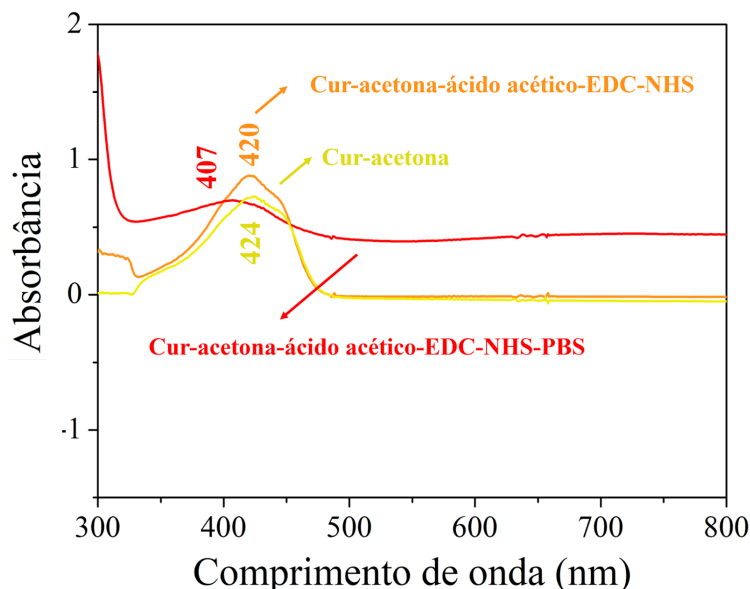
A diminuição do raio hidrodinâmico das NPs de Fe_3O -verde, deve estar atrelado aos grupos funcionais do extrato de cascas de batata à superfície das NPs de Fe_3O -verde. A diminuição do raio hidrodinâmico está associada com uma diminuição da interação entre as NPs de Fe_3O -verde com as moléculas de água. Tal diminuição de interação com moléculas de água pode indicar um aumento da hidrofobicidade das NPs de Fe_3O -verde em decorrência dos grupos funcionais aderidos em sua superfície. Temos, portanto, NPs de Fe_3O -verde capazes de dispersar de forma mais efetiva em meios hidrofóbicos, isto é, este estudo produziu um material magnético com superfície hidrofóbica.

Os resultados obtidos corroboram com os espectros de infravermelho e nos termogramas.

3.4.1.6 Espectroscopia de ultravioleta/visível

A Figura 17 mostra o espectro de ultravioleta/visível da curcumina.

Figura 17 - Espectro de ultravioleta/visível da curcumina.



Fonte: Elaborado pela autora.

O espectro de ultravioleta/visível da Figura 17, trata de uma comparação entre a absorbância da curcumina quando dissolvida em diferentes solventes. Neste caso, a absorção máxima para a curcumina dissolvida em acetona foi igual a 424 nm, a absorção máxima para a curcumina dissolvida nos reagentes da síntese (acetona, ácido acético 2%(V/V), EDC e NHS) foi igual a 420 nm e a absorção máxima para a curcumina dissolvida no reagentes da síntese e da liberação controlada (acetona, ácido acético 2%(V/V), EDC, NHS e PBS) foi igual a 408 nm.

De acordo com Nardo *et al.* (2008), a absorção máxima para a curcumina em acetona é igual a 420 nm, valor aproximadamente igual aos valores experimentais mostrados na Figura 17 (NARDO *et al.*, 2008).

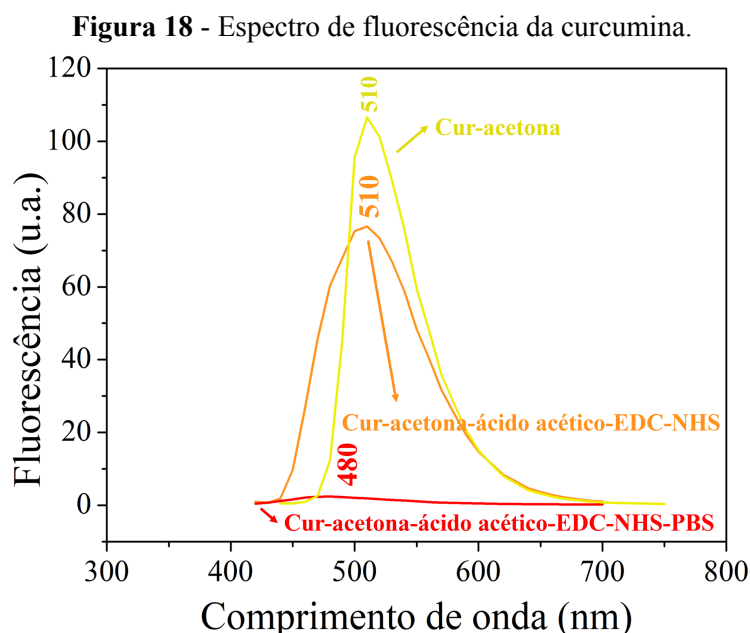
Como pode ser observado, a absorção da curcumina em PBS apresentou uma redução significativa, acompanhada de um deslocamento hipsocrômico, quando comparada à absorção da curcumina em acetona pura ou dissolvida nos reagentes da síntese. Entre as condições de curcumina em acetona e curcumina nos reagentes da síntese, a diferença foi mínima, indicando que os reagentes não exerceram influência significativa na absorção da curcumina. Dessa forma, pode-se inferir que a redução observada na absorção da curcumina está diretamente relacionada à presença do PBS no sistema.

Segundo Wang *et al.* (1997), a diminuição da absorbância da curcumina causada pelo PBS pode estar relacionada com a degradação da curcumina provocada pelo PBS, visto que, relatou que 90% da curcumina foi degradada quando em meio tamponado por PBS (pH 7,4), sendo constatado que a degradação permaneceu em pH maiores, ou seja, a curcumina sofre degradação em pH neutro-básico. Nesse sentido, a curcumina em meio neutro-básico tem sua estrutura molecular alterada, pois um próton é removido do grupo fenólico. Uma maneira de evitar a degradação da curcumina é protegê-la com algum outro composto antes da exposição em meio neutro-básico (WANG *et al.*, 1997).

Desde 1997 a literatura relata que a curcumina é instável em meio neutro-básico, podendo ser degradada. No entanto, a literatura também reporta estudos mais recentes relacionados à liberação controlada de curcumina em meio tamponado por PBS, não sendo considerada a questão da degradação, gerando certa inconsistência nos dados mais recentes (AGUIAR *et al.*, 2016; ALLAM, 2009; AMANI; MOHAMADNIA; MAHDAVI, 2019; CHAKRABORTI *et al.*, 2013; KAZEMI *et al.*, 2021; NOSRATI *et al.*, 2018; SALEHIABAR *et al.*, 2018; YANG *et al.*, 2018).

3.4.1.7 Espectroscopia de fluorescência

A Figura 18 mostra o espectro de fluorescência da curcumina.



Fonte: Elaborado pela autora.

O espectro de fluorescência da Figura 18, trata de uma comparação entre a fluorescência da curcumina quando dissolvida em diferentes solventes. Neste caso, a

fluorescência para a curcumina dissolvida em acetona foi igual a 510 nm, a fluorescência para a curcumina dissolvida nos reagentes da síntese (acetona, ácido acético 2%(V/V), EDC e NHS) foi igual a 510 nm e a fluorescência para a curcumina dissolvida no reagentes da síntese e da liberação controlada (acetona, ácido acético 2%(V/V), EDC, NHS e PBS) foi igual a 480 nm.

De acordo com Bansal *et al.* (2018), a emissão máxima de fluorescência para a curcumina em acetona é igual a 524 nm, valor aproximadamente igual aos valores experimentais mostrados na Figura 18 (BANSAL; ROSENHOLM, 2018).

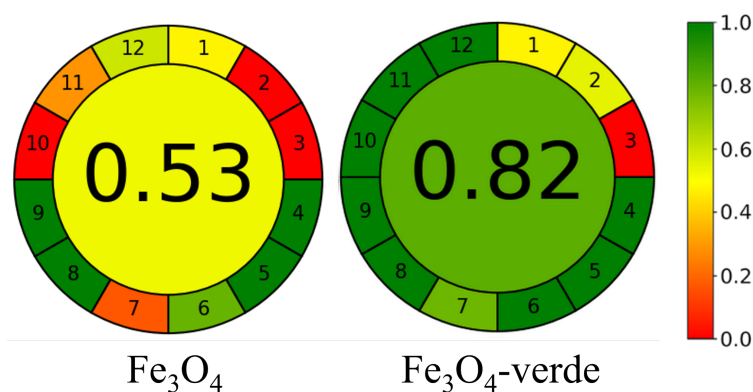
Da mesma forma que foi discutido no espectro de ultravioleta/visível, no espectro de fluorescência também foi observado que o PBS causou a diminuição e o deslocamento da fluorescência da curcumina, tanto em acetona quanto nos reagentes da síntese. Este fenômeno, segundo Wang *et al.* (1997), pode estar relacionado com a degradação da curcumina em meio neutro-básico (WANG *et al.*, 1997).

A partir da espectroscopia de fluorescência, é possível inferir que os reagentes utilizados durante a síntese do sistema de liberação não afetam a estrutura molecular da curcumina, pois a emissão máxima de fluorescência foi igual à emissão da curcumina dissolvida apenas em acetona.

3.4.1.8 Métrica analítica de sustentabilidade

A Figura 19 apresenta o resultado da análise da métrica analítica de sustentabilidade das NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde.

Figura 19 - Análise da métrica analítica de sustentabilidade da síntese das NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde.



Fonte: Elaborado pela autora.

Segundo Pena-Pereira *et al.* (2020), o pictograma da Figura 19 é constituído por uma circunferência segmentada em doze partes, na qual cada parte representa um dos doze

Princípios da Química Verde, (1) tratamento da amostra, (2) quantidade/tamanho de amostras, na qual o número mínimo de amostras é a meta, (3) medições, (4) economia de energia e redução do uso de reagentes, (5) automatização e miniaturização dos métodos, (6) derivatização, (7) geração de resíduos analíticos, (8) parâmetros de métodos multianalitos ou multiparâmetros, (9) uso de energia, (10) avaliação de reagentes obtidos de fontes renováveis, (11) toxicidade dos reagentes e (12) segurança do operador e riscos ambientais (PENA-PEREIRA; WOJNOWSKI; TOBISZEWSKI, 2020).

No centro do pictograma é indicado um número que corresponde a pontuação referente ao grau de sustentabilidade do procedimento em análise, dado por uma média aritmética da pontuação de cada princípio, assim, quanto mais próximo de um, maior o grau de sustentabilidade. Ao lado do pictograma tem a escala de pontuação de 0 a 1 com cores correspondentes, em que o tons de verde representam as maiores pontuações da escala que estão associadas a um maior grau de sustentabilidade do procedimento, enquanto que tons de vermelho representam as menores pontuações da escala que estão associadas a um menor grau de sustentabilidade do procedimento (PENA-PEREIRA; WOJNOWSKI; TOBISZEWSKI, 2020).

Os resultados indicam que o segundo princípio, relacionado à quantidade ou tamanho das amostras, apresentou um comportamento distinto entre as rotas sintéticas, com valores mais elevados para as NPs de Fe_3O_4 -verde. De maneira similar, o sétimo princípio, referente à geração de resíduos analíticos, também mostrou resultados superiores para as NPs de Fe_3O_4 -verde. Além disso, o décimo princípio, que avalia o uso de reagentes provenientes de fontes renováveis, apresentou um aumento considerável para as NPs de Fe_3O_4 -verde, uma vez que a síntese por coprecipitação não utiliza reagentes renováveis. Por fim, o décimo primeiro princípio, relacionado à toxicidade dos reagentes, evidenciou uma melhoria significativa para as NPs de Fe_3O_4 -verde, devido à substituição do hidróxido de amônio por reagentes mais ambientalmente amigáveis, extrato de casca de batata e carbonato de sódio (PENA-PEREIRA; WOJNOWSKI; TOBISZEWSKI, 2020).

O primeiro princípio não atingiu a pontuação máxima para as NPs de Fe_3O_4 -verde, uma vez que a metodologia utilizada se enquadra em análises *off-line*, sem a aplicação de métodos *on-line*, *in-line* ou completamente automatizados. Em relação ao segundo princípio, também não foi possível alcançar o resultado máximo para a metodologia verde, devido à discrepância entre a quantidade de amostra necessária para o processo analítico e sua relação com a sustentabilidade. O terceiro princípio, por sua vez, não obteve pontuação máxima, pois não foram realizadas medições *in situ*, caracterizando-se como um método *off-line* com

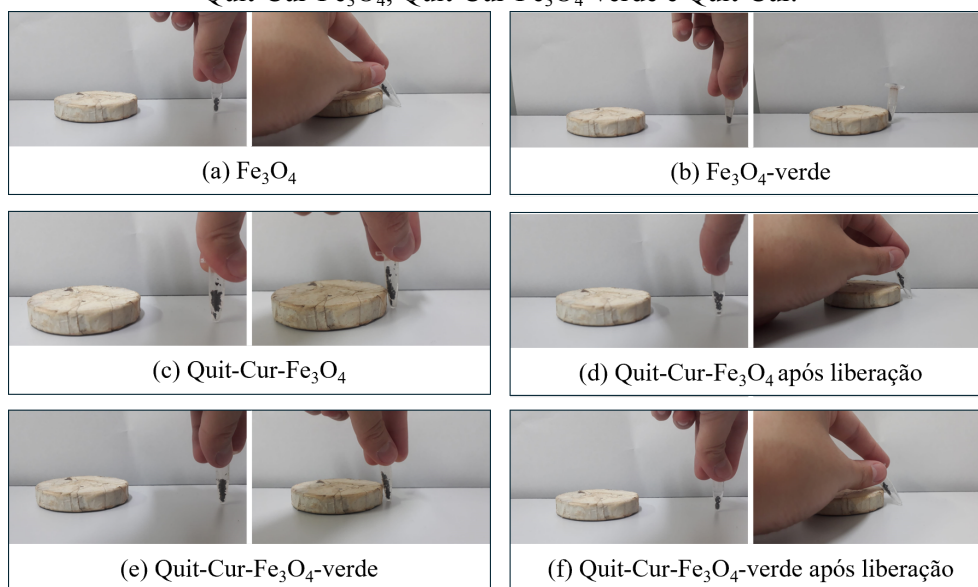
pontuação mínima. Métodos analíticos verdes, que utilizam análises *in-line* e *in-situ*, alcançam a pontuação máxima. Contudo, o sistema reacional empregado pode ser adaptado para incorporar medidas analíticas *in-situ*, além de variações *in-line*, *on-line* e *at-line*, em estudos que demandem tais abordagens. Por fim, o sétimo princípio também não atingiu a máxima pontuação para a síntese verde, já que houve a geração de água de lavagem, ainda que livre de resíduos tóxicos (PENA-PEREIRA; WOJNOWSKI; TOBISZEWSKI, 2020).

A pontuação média da síntese verde é igual a 0,82, isto é, o procedimento apresentou um grau de 82% de sustentabilidade, um desempenho que pode ser considerado satisfatório, visto que a síntese convencional apresentou uma pontuação de 53%. Assim, é possível validar a viabilidade da metodologia verde para a síntese das NPs de Fe_3O_4 (PENA-PEREIRA; WOJNOWSKI; TOBISZEWSKI, 2020).

3.4.1.9 Propriedade magnética qualitativa

A Figura 20 mostra a propriedade magnética qualitativa dos sistemas de liberação controlada, Quit-Cur- Fe_3O_4 , Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde e Quit-Cur.

Figura 20 - Propriedade magnética qualitativa dos sistemas de liberação controlada, Quit-Cur- Fe_3O_4 , Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde e Quit-Cur.



Fonte: Elaborado pela autora.

Conforme mostra a Figuras 20, o teste qualitativo determinou que as NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde apresentaram propriedade magnética tanto individualmente, como nos sistemas antes e após a liberação controlada.

No entanto, a intensidade da atração magnética variou entre as amostras de NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde individuais e agregadas nos sistemas de liberação. Nesse sentido, as amostras individuais apresentaram maior intensidade de atração magnética do que as amostras dos sistemas que, por sua vez, apresentaram menor intensidade de atração magnética do que as amostras dos sistemas após a liberação.

O comportamento verificado pode ser interpretado da seguinte forma: quanto maior a pureza das NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde maior a intensidade da atração magnética, por essa razão as amostras individuais apresentaram maior intensidade, assim como, as amostras após a liberação, visto que neste último caso, a liberação liberou reagentes do sistema, tornando as NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde mais puras do que antes da liberação.

4 CAPÍTULO 3 - APLICAÇÃO DO SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA COMPOSTO POR CURCUMINA ENCAPSULADA POR QUITOSANA E CARREADA POR NANOPARTÍCULAS VERDES DE ÓXIDO DE FERRO (Fe_3O_4)

4.1 Introdução

Os sistemas de liberação controlada de fármacos visam manter os níveis do fármaco dentro de uma faixa ideal, reduzir a frequência das doses, otimizar o uso do fármaco e melhorar a adesão do paciente. O sistema ideal deve ser seguro, biocompatível, resistente, confortável, eficiente em termos de dosagem, seguro contra liberações acidentais, fácil de aplicar e remover, além de simples de fabricar e esterilizar (BHOWMIK *et al.*, 2012).

Os sistemas de liberação controlada buscam manter uma concentração sanguínea estável do fármaco ao longo do tempo. Em contraste com a administração convencional, em que a concentração sanguínea do fármaco sobe após cada dose e depois diminui até a próxima, o objetivo é manter os níveis do fármaco entre limites seguros e eficazes (BHOWMIK *et al.*, 2012).

4.2 Materiais

Quit-Cur- Fe_3O_4 sintetizado neste trabalho. Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde sintetizado neste trabalho. Quit-Cur sintetizado neste trabalho. Solução salina tamponada com fosfato (PBS, pH 7,4), *n*-(3-dimetilaminopropil)-*n*'-etilcarbodiimida cloridrato (EDC) e *n*-hidroxisuccinimida (NHS) foram adquiridos pela Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA). Ácido acético foi adquirido pela Hexis Científica (Indaiatuba, SP, Brasil). Curcumina foi extraída em laboratório de pesquisa, Laboratório de Análise Térmica e Química do Estado

Sólido (LATQES), sob supervisão do professor Dr. Flávio Junior Caires. Acetona foi adquirida pela Dinâmica (Indaiatuba, SP, Brasil).

4.3 Metodologia

4.3.1 Liberação controlada do sistema composto por curcumina encapsulada em quitosana e carregada por nanopartículas verdes de óxido de ferro (Fe_3O_4)

A liberação controlada do sistema Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde foi realizada misturando-se em um béquer de 5 mL, 25 mg do sistema e 2 mL de solução salina tamponada com fosfato (PBS, pH 7,4), sob agitação em um banho maria e em temperatura ambiente, $20(\pm 1)^\circ C$ (BRONZE-UHLE *et al.*, 2016; NEVES *et al.*, 2021).

Foram coletadas alíquotas de 1 mL em intervalos de 1 h durante 4 semanas. As alíquotas foram centrifugadas. Os sobrenadantes foram armazenados em tubos de ensaio para posterior análise por espectroscopia de ultravioleta/visível e os supernadantes retornaram para o béquer, sendo ainda acrescentados neste béquer 1 mL de PBS, isto é, mantendo o volume de PBS constante na liberação, igual a 2 mL (BRONZE-UHLE *et al.*, 2016; NEVES *et al.*, 2021).

Esta metodologia foi realizada em triplicata para três materiais diferentes à título de comparação, Quit-Cur- Fe_3O_4 , Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde e Quit-Cur.

4.3.2 Determinação da concentração de curcumina após a liberação controlada do sistema composto por curcumina encapsulada em quitosana e carregada por nanopartículas verdes de óxido de ferro (Fe_3O_4)

Primeiramente, construiu-se uma curva de calibração da curcumina quando misturada com os reagentes da síntese e da liberação controlada do sistema Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde, que inclui ácido acético 2%(V/V), acetona, EDC, NHS e PBS (referente aos 2 mL utilizados na liberação controlada, item 4.3.1), nas mesmas proporções e concentrações estabelecidos na metodologia da síntese do sistema, item 3.3.3, sendo realizadas diluições utilizando o PBS como solvente.

Tal ação foi tomada visando determinar a banda característica de curcumina no espectro de ultravioleta/visível quando esta reage com os reagentes da síntese e da liberação controlada, visto que, a reação causa mudanças na banda característica da curcumina dissolvida apenas em acetona, Figura 17.

Nesse sentido, o branco da análise de espectroscopia de ultravioleta/visível para determinar a absorbância das amostras foram o PBS e os outros reagentes da síntese, assim, a análise detectou apenas a presença da curcumina.

A partir da espectroscopia de ultravioleta/visível, determinou-se as absorbâncias das cinco diluições realizadas a partir da mistura da curcumina, nas seguintes concentrações: 0,03125, 0,0625, 0,125, 0,25, 0,5 g L⁻¹, vale ressaltar que este procedimento foi realizado em triplicata, logo, analisou-se três amostras de cada concentração.

Através do *software* de análise e visualização de dados científicos OriginPro 8.5.1 da OriginLab, determinou-se o comprimento de onda de absorbância máxima da curcumina na maior concentração, igual a 0,5 g L⁻¹, aplicando-se a função *peak analyser*. Em seguida, calculou-se as médias aritmética e o erro associado das absorbâncias das cinco concentrações no comprimento de onda de máxima absorbância, aplicando-se a função *statistic on rows*.

Plotou-se o gráfico da concentração em função da absorbância, isto é, a curva de calibração. A partir do gráfico calculou-se a equação da reta da curva do gráfico, equação (15), aplicando-se a função do *software* chamada *Linear fit*.

$$y = ax + b \quad (15)$$

Onde: y é ordenada, x é abscissa, a é coeficiente angular e b é coeficiente linear.

Assim, correlacionou-se a equação da reta, equação (15), com a equação de Lambert-Beer, equação (16), resultando na equação (17), que a partir de uma manipulação matemática, resultou na equação (18), uma equação capaz de calcular a concentração de curcumina após a liberação controlada.

$$A = \varepsilon l c \quad (16)$$

$$A = cx + b \quad (17)$$

$$c = \frac{A-b}{x} \quad (18)$$

Onde: A é absorbância, ε é coeficiente de absortividade do analito (g L⁻¹ cm⁻¹), l é comprimento do caminho óptico (cm) e c é concentração do analito (g L⁻¹).

Posteriormente, analisou-se as alíquotas coletadas durante a liberação controlada por espectroscopia de ultravioleta/visível e determinou-se as absorbâncias das alíquotas e submeteu-se os valores na equação (18) e, assim, calculou-se a concentração de curcumina liberada.

4.3.3 Determinação do drug loading e da eficiência de incorporação

O *drug loading* do sistema de liberação controlada é uma medida da proporção do fármaco no sistema de liberação controlada como um todo, calcula-se a partir da equação (19) (NEVES *et al.*, 2021).

$$DL = \frac{m_{Cur}}{m_{Quit+Cur+Fe_3O_4}} 100 \quad (19)$$

Onde: *DL* é *drug loading* (%), m_{Cur} é massa de curcumina no sistema de liberação controlada (mg) e $m_{Quit+Cur+Fe_3O_4}$ é soma da massa de quitosana, curcumina e NPs de Fe_3O_4 -verde (mg).

Na determinação do *drug loading* objetivou-se determinar em porcentagem a parcela de curcumina em relação a todo o sistema de liberação controlada Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde (NEVES *et al.*, 2021).

A eficiência de incorporação do sistema de liberação controlada é uma medida da quantidade de fármaco que foi encapsulado em relação a quantidade de fármaco adicionado na síntese, calcula-se a partir da equação (20) (NEVES *et al.*, 2021).

$$EI = \frac{m_{Cur \text{ no sistema de liberação controlada}}}{m_{Cur \text{ inicial}}} 100 \quad (20)$$

Onde: *EI* é eficiência de incorporação (%), $m_{Cur \text{ no sistema de liberação controlada}}$ é massa de curcumina incorporada no sistema de liberação controlada (mg) e $m_{Cur \text{ inicial}}$ é massa inicial de curcumina adicionada no sistema de liberação controlada (mg).

Na determinação da eficiência de incorporação objetivou-se determinar em porcentagem a quantidade de curcumina incorporada no sistema de liberação controlada Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde, em relação a quantidade inicial adicionada (NEVES *et al.*, 2021).

4.3.4 Modelos cinéticos de liberação controlada de fármacos

Os modelos cinéticos de liberação controlada de fármacos representam uma metodologia de análise de como a liberação dos fármacos ocorre. Neste estudo, a liberação controlada será analisada por meios dos seguintes modelos cinéticos: ordem zero, primeira ordem, Higuchi, Korsmeyer-Peppas e Hixson-Crowell (BHOWMIK *et al.*, 2012; NEVES *et al.*, 2021).

Em relação aos sistemas analisados neste estudo, Quit-Cur-Fe₃O₄, Quit-Cur-Fe₃O₄-verde e Quit-Cur, submeteu-se os dados experimentais aos modelos cinéticos de liberação controlada, objetivando-se determinar o modelo que melhor se ajusta aos dados, determinando-se, assim, o mecanismo de liberação dos sistemas.

Nesse sentido, determinou-se o modelo que melhor se ajustava aos dados por meio do parâmetro R^2 , obtido através do ajuste realizado pelo *software* de análise e visualização de dados científicos OriginPro 8.5.1 da OriginLab.

O parâmetro R^2 é chamado de coeficiente de correlação linear e indica o quanto os dados experimentais podem ser representados pela linha de tendência plotada com base nas equações que acompanham cada modelo cinético, quanto mais próximo do valor igual a 1 estiver o valor de R^2 , mais próximos os dados experimentais estarão da linha de tendência, isto é do modelo cinético.

Na análise dos modelos cinéticos de liberação controlada objetivou-se determinar o mecanismo de liberação associado com o modelo cinético que melhor se ajustou aos dados experimentais dos sistemas de liberação controlada.

4.3.4.1 Ordem Zero

O modelo cinético de ordem zero é representado pela equação (21) (BHOWMIK *et al.*, 2012; NEVES *et al.*, 2021).

$$Q_t = Q_0 + K_0 t \quad (21)$$

Onde: Q_t é quantidade de fármaco liberada no tempo t (mg), Q_0 é quantidade inicial de fármaco na solução (mg), K_0 é constante de liberação de ordem zero e t é tempo (h).

Quando um sistema é liberado de uma forma que não se desfaz rapidamente e libera o fármaco de forma lenta e constante, podemos usar uma equação específica para descrever esse processo, equação (21) (BHOWMIK *et al.*, 2012).

O modelo cinético de ordem zero pode ser usado para entender como diferentes tipos de fármacos se dissolvem, especialmente aqueles projetados para liberar o fármaco de maneira controlada. Exemplos incluem: sistemas transdérmicos, como adesivos que liberam fármacos através da pele; comprimidos matriciais, que têm baixa solubilidade e se dissolvem lentamente; formas revestidas, que têm uma camada externa que controla a liberação do medicamento; sistemas osmóticos que usam a pressão osmótica para liberar o fármaco de forma controlada (BHOWMIK *et al.*, 2012).

Fármacos com esse perfil de liberação liberam a mesma quantidade de medicamento a cada unidade de tempo. Isso é ideal para manter o efeito do fármaco por um período prolongado, garantindo uma ação constante e duradoura (BHOWMIK *et al.*, 2012).

4.3.4.2 Primeira Ordem

O modelo cinético de primeira ordem é representado pela equação (22), caso seja linearizado a equação (22) transforma-se na equação (23) (BHOWMIK *et al.*, 2012; NEVES *et al.*, 2021).

$$Q_t = Q_0 e^{-Kt} \quad (22)$$

$$\ln Q_t = \ln Q_0 - Kt \quad (23)$$

Onde: Q_t é quantidade de fármaco liberada no tempo t (mg), Q_0 é quantidade inicial de fármaco na solução (mg), K é constante de liberação de primeira ordem e t é tempo (h).

A aplicação deste modelo ao estudo da dissolução de medicamentos foi inicialmente proposta por Gibaldi e Feldman, seguida por Wagner. Neste modelo, o logaritmo natural da quantidade remanescente em função do tempo será linear. Isso indica uma liberação de primeira ordem e é representado pelas equações (22) e (23) (BHOWMIK *et al.*, 2012).

4.3.4.3 Higuchi

O modelo cinético de Higuchi é representado pela equação (24) (BHOWMIK *et al.*, 2012; NEVES *et al.*, 2021).

$$Q_t = K_H t^{\frac{1}{2}} \quad (24)$$

Onde: Q_t é quantidade de fármaco liberada no tempo t (mg), Q_0 é quantidade inicial de fármaco na solução (mg), K_H é constante de liberação de Higuchi e t é tempo (h).

Higuchi elaborou diversos modelos teóricos para investigar a liberação de fármacos solúveis em água e de baixa solubilidade incorporados em matrizes sólidas. Ele derivou expressões matemáticas para partículas de fármacos dispersas em uma matriz uniforme que se comporta como um meio de difusão. Esse modelo descreve a liberação de fármacos como um processo de difusão baseado na lei de Fick, com uma dependência da raiz quadrada do tempo, e é representado por uma fórmula específica, equação (24) (BHOWMIK *et al.*, 2012).

O modelo de Higuchi pode ser aplicado para descrever a dissolução de fármacos em diversas formas de dosagem de liberação modificada, incluindo sistemas transdérmicos e comprimidos matriciais com baixa solubilidade de fármacos (BHOWMIK *et al.*, 2012).

4.3.4.4 Korsmeyer-Peppas

O modelo cinético de Korsmeyer-Peppas é representado pela equação (25) (BHOWMIK *et al.*, 2012; NEVES *et al.*, 2021).

$$\log \frac{Q_t}{Q_\infty} = \log K_{KP} + n \log t \quad (25)$$

Onde: Q_t é quantidade de fármaco liberada no tempo t (mg), Q_∞ é quantidade de fármaco liberada no tempo infinito t (mg), K_{KP} é constante de liberação de Korsmeyer-Peppas, n é expressão de difusão (mecanismo de liberação do fármaco) e t é tempo (h).

O valor de n caracteriza o mecanismo de liberação do fármaco, conforme descrito na Tabela 2 (DASH *et al.*, 2010).

Tabela 2 - Interpretação do valor de n .

n	Mecanismo de transporte de fármaco	Taxa como uma função do tempo
0,5	Difusão Fickiana	$t^{-0,5}$
$0,45 < n = 0,89$	Transporte não-Fickiano	t^{n-1}
0,89	Transporte do tipo caso II	Liberação de ordem zero
$> 0,89$	Super transporte do caso II	t^{n-1}

Fonte: DASH *et al.*, 2010.

Korsmeyer e Peppas criaram um modelo empírico simples que relaciona exponencialmente a liberação de fármacos ao tempo decorrido, utilizando o valor de n para caracterizar diferentes mecanismos de liberação. Sob certas condições experimentais, o mecanismo de liberação pode desviar das equações de Fick, exibindo um comportamento anômalo; nesse caso, a liberação deve ser descrita pela equação (25) (BHOWMIK *et al.*, 2012).

Este modelo é frequentemente utilizado para analisar a liberação de formas de dosagem poliméricas farmacêuticas, especialmente quando o mecanismo de liberação não é

completamente compreendido, ou quando múltiplos mecanismos de liberação podem estar presentes (BHOWMIK *et al.*, 2012).

4.3.4.5 Hixson-Crowell

O modelo cinético de Hixson-Crowell é representado pela equação (26) (BHOWMIK *et al.*, 2012; NEVES *et al.*, 2021).

$$Q_0^{\frac{1}{3}} - Q_t^{\frac{1}{3}} = K_{HC} t \quad (26)$$

Onde: Q_0 é quantidade inicial de fármaco na solução (mg), Q_t é quantidade de fármaco liberada no tempo t (mg), K_{HC} é constante de liberação de Hixson-Crowell e t é tempo (h).

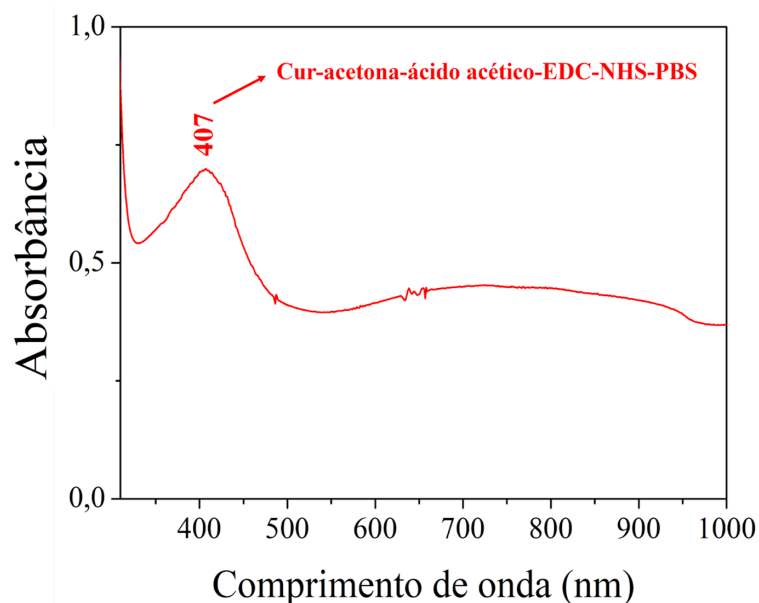
Hixson e Crowell, ao reconhecerem que a área regular de uma partícula é proporcional à raiz cúbica de seu volume, derivaram a equação (26) (BHOWMIK *et al.*, 2012).

4.4 Resultados e discussão

4.4.1 Determinação da concentração de curcumina após a liberação controlada do sistema de liberação composto por curcumina encapsulada em quitosana e carregada por nanopartículas verdes de óxido de ferro (Fe_3O_4)

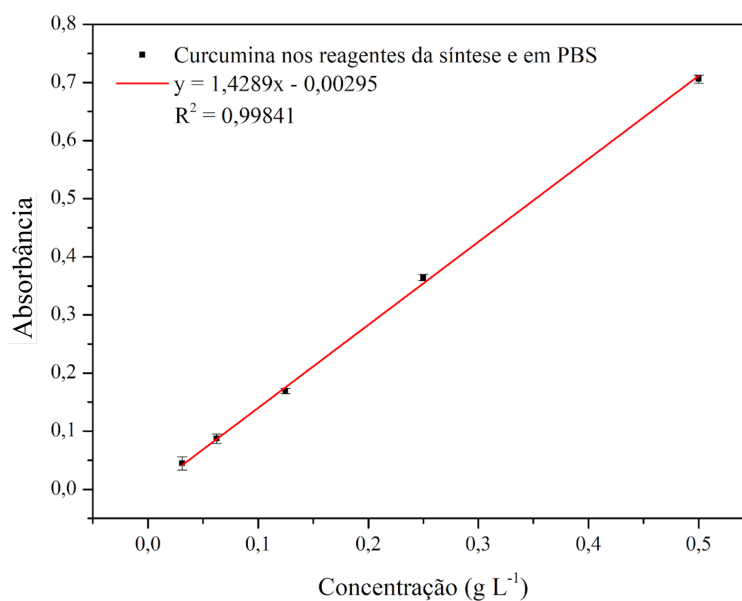
A Figura 21 mostra o gráfico da absorbância em função do comprimento de onda da curcumina dissolvida nos reagentes da síntese e da liberação controlada (acetona, ácido acético, EDC, NHS e PBS) na concentração de 0,5 g L⁻¹, sendo evidenciado o comprimento de onda de máxima absorbância igual a 407 nm.

Figura 21 - Espectro de ultravioleta/visível da curcumina dissolvida em acetona e misturada nos reagentes da síntese e da liberação controlada (acetona, ácido acético, EDC, NHS e PBS).



A Figura 22 mostra a curva de calibração da curcumina, isto é, um gráfico da absorbância - no comprimento de onda máximo da curcumina dissolvida nos reagentes da síntese e da liberação controlada (acetona, ácido acético, EDC, NHS e PBS) igual a 407 nm - em função da concentração.

Figura 22 - Curva de calibração da curcumina dissolvida nos reagentes da síntese e da liberação controlada (acetona, ácido acético, EDC, NHS e PBS).



Através da curva de calibração, Figura 22, foi obtida a equação da reta, equação (15) e (27), esta pode ser associada com a lei de Lambert-Beer, equação (16).

$$y = ax + b \quad (15)$$

$$y = 1,4289x - 0,00295 \quad (27)$$

Onde: y é absorvância, x é concentração de curcumina (g L^{-1}), a é coeficiente angular igual a 1,4289, b é coeficiente linear igual a 0,00295.

$$A = \varepsilon l c \quad (16)$$

Onde: A é absorvância da curcumina, ε é coeficiente de absorvidade da curcumina ($\text{g L}^{-1} \text{cm}^{-1}$), l é comprimento do caminho óptico (cm) e c é concentração da curcumina (g L^{-1}).

Assim, o coeficiente de absorvidade do analito, ε , multiplicado pelo comprimento do caminho óptico, l , presente na lei de Lambert-Beer corresponde ao coeficiente angular da equação da reta da curva de calibração, sendo igual a $1,4289 \text{ g L}^{-1} \text{cm}^{-1}$.

Considerando que o caminho óptico, l , é igual a 1 cm, temos que o coeficiente de absorvidade do analito, ε , para a curcumina é igual a $1,4289 \text{ g L}^{-1} \text{cm}^{-1}$.

Por meio da equação da reta dada pela curva de calibração, equação (27), que está relacionada com a lei de Lambert-Beer, equação (16), foi possível determinar a equação (28) para o cálculo das concentrações de curcumina nas alíquotas coletadas durante a liberação controlada.

$$y = 1,4289x - 0,00295$$

$$A = 1,4289c - 0,00295$$

$$c = \frac{A+0,00295}{1,4289} \quad (28)$$

Sendo assim, as alíquotas coletadas durante a liberação foram analisadas por espectroscopia de ultravioleta/visível para a determinação da absorvância da curcumina presente em tais alíquotas. Em seguida, as absorvâncias foram utilizadas para a aplicação da equação (28) para determinar a concentração de curcumina nas alíquotas.

A metodologia da liberação controlada inclui o acréscimo de 1 mL de PBS após a coleta de 1 mL da alíquota para manter o volume constante, ou seja, a liberação controlada envolve sucessivas diluições a cada alíquota coletada, logo, a partir da concentração de

curcumina determinada pela equação (28), é necessário realizar o cálculo da concentração após a diluição, conforme mostram as equações (29-32).

$$C_1 V_1 = C_2 V_2 \quad (29)$$

$$C_2 = \frac{C_1 V_1}{V_2} \quad (30)$$

$$C_2 = \frac{C_1 \cdot 1}{2} \quad (31)$$

$$C_2 = 0,5 C_1 \quad (32)$$

Onde: C_1 é concentração da mistura em liberação controlada (alíquota coletada) (g L^{-1}); V_1 é volume da mistura em liberação controlada (alíquota coletada) (L); C_2 é concentração da mistura em liberação controlada após diluição (g L^{-1}); V_2 é volume da mistura em liberação controlada após diluição (L).

Vale ressaltar que a concentração da alíquota coletada é a diferença entre a concentração e a concentração de diluição, resultando na concentração acumulativa, visto que, a concentração final de curcumina liberada é a soma das concentrações de curcumina liberada em cada alíquota.

Além disso, para que a liberação controlada possa ser devidamente analisada é necessário realizar um cálculo da massa acumulativa, que tem o mesmo objetivo que a concentração acumulativa, isto é, a massa final de curcumina liberada é a soma das massas de curcumina liberada em cada alíquota, conforme mostram as equações (33-35).

$$C = \frac{m}{V} \quad (33)$$

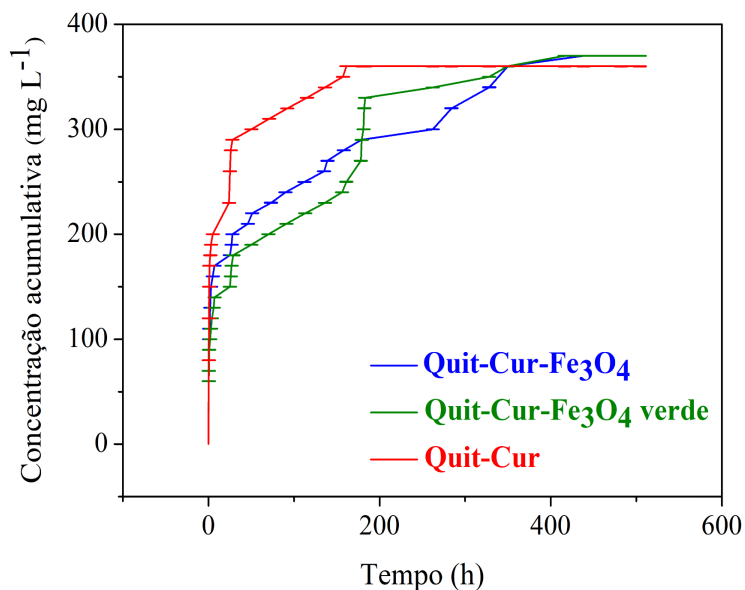
$$m = CV \quad (34)$$

$$m = 0,002C \quad (35)$$

Onde: m é massa de curcumina.

A Figura 23 mostra o gráfico da concentração acumulativa de curcumina em função do tempo de liberação controlada referente aos três sistemas em análise de maneira a comparar o desempenho de liberação da curcumina.

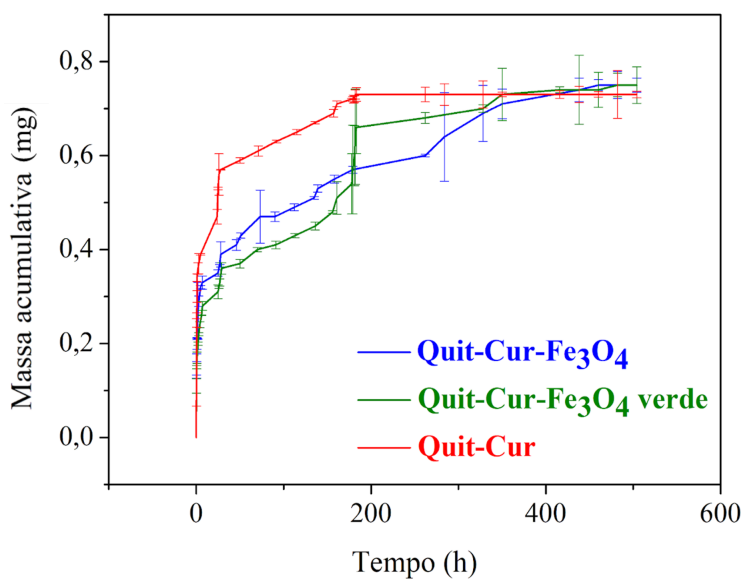
Figura 23 - Gráfico da concentração acumulativa de curcumina em função do tempo de liberação controlada dos sistemas de liberação controlada, Quit-Cur- Fe_3O_4 , Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde e Quit-Cur.



Fonte: Elaborado pela autora.

A Figura 24 mostra o gráfico da massa acumulativa de curcumina em função do tempo de liberação controlada referente aos três sistemas em análise de maneira a comparar o desempenho de liberação da curcumina.

Figura 24 - Gráfico da massa acumulativa de curcumina em função do tempo de liberação controlada dos sistemas de liberação controlada, Quit-Cur- Fe_3O_4 , Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde e Quit-Cur.



Fonte: Elaborado pela autora.

Como pode ser observado nas Figuras 23 e 24, a liberação de curcumina do sistema Quit-Cur- Fe_3O_4 , alcança o equilíbrio cerca de 400h, com uma concentração acumulativa igual

a 370 mg L⁻¹ e uma massa acumulativa igual a 0,75 mg. Este resultado demonstra que a liberação de curcumina utilizando NPs de Fe₃O₄ é gradual e lenta.

Além disso, a liberação de curcumina do sistema Quit-Cur-Fe₃O₄-verde alcança o equilíbrio cerca de 400 h, com uma concentração acumulativa igual a 370 mg L⁻¹ e uma massa acumulativa igual a 0,75 mg. Este resultado demonstra que a liberação de curcumina utilizando NPs de Fe₃O₄-verde é gradual e lenta.

Os resultados do método da química verde são iguais aos resultados do método da coprecipitação, sendo possível inferir que adotar um método sustentável não interfere no material que será produzido, isto é, as NPs de Fe₃O₄-verde alcançaram os mesmos objetivos que as NPs de Fe₃O₄, tendo a vantagem do método de síntese ser ambientalmente amigável.

Já em relação a liberação de curcumina do sistema Quit-Cur, este alcança o equilíbrio cerca de 100 h, com uma concentração acumulativa igual a 360 mg L⁻¹ e uma massa acumulativa igual a 0,73 mg.

O sistema sem NPs de Fe₃O₄ e Fe₃O₄-verde alcança o equilíbrio mais rápido do que os sistemas que as possuem. Assim, é possível inferir que a presença das NPs de Fe₃O₄ e Fe₃O₄-verde torna a liberação de curcumina mais lenta. Segundo Neves *et al.* (2021), este resultado é desejável (NEVES *et al.*, 2021).

É possível inferir também que o desempenho do sistema ecologicamente viável apresentou ser igual ao sistema convencional. Representando, portanto, um resultado satisfatório, pois, de acordo com Malika *et al.* (2022), a diminuição de reagentes tóxicos em uma síntese é de extrema importância nos dias de hoje (MALIKA *et al.*, 2022).

4.4.2 Determinação do drug loading e da eficiência de incorporação

Em relação ao sistema de liberação controlada Quit-Cur-Fe₃O₄, o *drug loading* foi igual a 6,25%, dado pela equação (36).

$$DL = \frac{m_{Cur}}{m_{Quit+Cur+Fe_3O_4}} 100 \quad (36)$$

$$DL = \frac{2}{20+2+10} 100 \quad (37)$$

$$DL = 6,25\% \quad (38)$$

Já a eficiência de incorporação para o mesmo sistema, foi igual a 100%, conforme mostra a equação (39).

$$EI = \frac{m_{Cur \text{ no sistema de libera\c{a}\o controlada}}}{m_{Cur \text{ inicial}}} 100 \quad (39)$$

$$EI = \frac{2}{2} 100 \quad (40)$$

$$EI = 100\% \quad (41)$$

Em rela\c{a}\o ao sistema de libera\c{a}\o controlada Quit-Cur-Fe₃O₄-verde, o *drug loading* foi igual a 6,25%, dado pela equa\c{a}\o (42).

$$DL = \frac{m_{Cur}}{m_{Quit+Cur+Fe_3O_4}} 100 \quad (42)$$

$$DL = \frac{2}{20+2+10} 100 \quad (43)$$

$$DL = 6,25\% \quad (44)$$

J\aa a efici\ecia de incorpora\c{a}\o para o mesmo sistema, foi igual a 100%, conforme mostra a equa\c{a}\o (45).

$$EI = \frac{m_{Cur \text{ no sistema de libera\c{a}\o controlada}}}{m_{Cur \text{ inicial}}} 100 \quad (45)$$

$$EI = \frac{2}{2} 100 \quad (46)$$

$$EI = 100\% \quad (47)$$

Em rela\c{a}\o ao sistema de libera\c{a}\o controlada Quit-Cur, o *drug loading* foi igual a 9,09%, dado pela equa\c{a}\o (48).

$$DL = \frac{m_{Cur}}{m_{Quit+Cur+Fe_3O_4}} 100 \quad (48)$$

$$DL = \frac{2}{20+2} 100 \quad (49)$$

$$DL = 9,09\% \quad (50)$$

J\aa a efici\ecia de incorpora\c{a}\o para o mesmo sistema, foi igual a 100%, conforme mostra a equa\c{a}\o (51).

$$EI = \frac{m_{Cur \text{ no sistema de libera\c{a}\o controlada}}}{m_{Cur \text{ inicial}}} 100 \quad (51)$$

$$EI = \frac{2}{2} 100 \quad (52)$$

$$EI = 100\% \quad (53)$$

A partir da determinação do *drug loading* determina-se a massa de fármaco presente na massa do sistema utilizada durante a liberação controlada, conforme mostra a equação (54).

$$m_{Cur \text{ na liberação}} = DL m_{liberação} \quad (54)$$

Em relação ao sistema de liberação controlada Quit-Cur-Fe₃O₄, a massa de curcumina presente na massa do sistema utilizada na liberação controlada foi igual a 1,56 mg, dado pela equação (55).

$$m_{Cur \text{ na liberação}} = DL m_{liberação} \quad (55)$$

$$m_{Cur \text{ na liberação}} = 6,25\% \text{ } 25 \quad (56)$$

$$m_{Cur \text{ na liberação}} = 1,56mg \quad (57)$$

Em relação ao sistema de liberação controlada Quit-Cur-Fe₃O₄-verde, a massa de curcumina presente na massa do sistema utilizada na liberação controlada foi igual a 1,56 mg, dado pela equação (58).

$$m_{Cur \text{ na liberação}} = DL m_{liberação} \quad (58)$$

$$m_{Cur \text{ na liberação}} = 6,25\% \text{ } 25 \quad (59)$$

$$m_{Cur \text{ na liberação}} = 1,56mg \quad (60)$$

Em relação ao sistema de liberação controlada Quit-Cur, a massa de curcumina presente na massa do sistema utilizada na liberação controlada foi igual a 2,27 mg, dado pela equação (61).

$$m_{Cur \text{ na liberação}} = DL m_{liberação} \quad (61)$$

$$m_{Cur \text{ na liberação}} = 9,09\% \cdot 25 \quad (62)$$

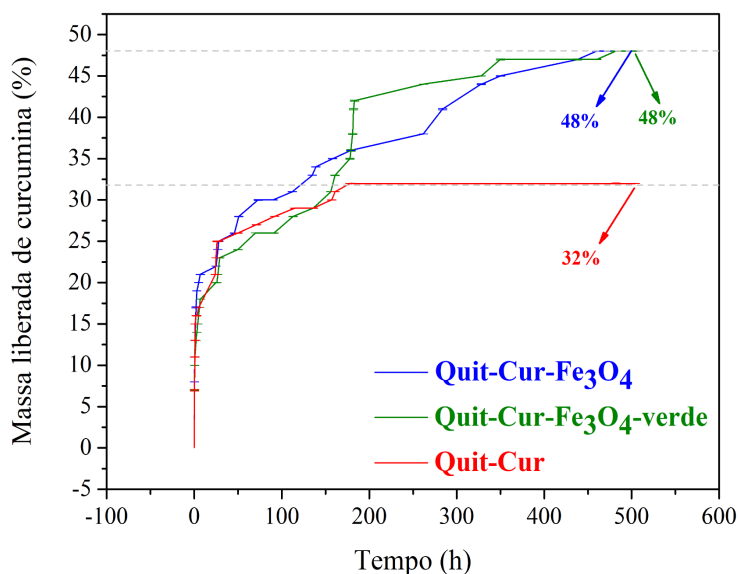
$$m_{Cur \text{ na liberação}} = 2,27mg \quad (63)$$

Por meio da massa de curcumina presente no sistema de liberação controlada, foi calculado o percentual de massa liberada durante o processo de liberação controlada, equação (64).

$$m_{liberada} = \frac{m_{liberada}}{m_{Cur \text{ na liberação}}} 100 \quad (64)$$

A Figura 25 mostra o gráfico da porcentagem de massa liberada em função do tempo de liberação controlada referente aos três sistemas em análise de maneira a comparar o desempenho de liberação da curcumina.

Figura 25 - Gráfico da porcentagem de massa de curcumina liberada em função do tempo de liberação controlada dos sistemas de liberação controlada, Quit-Cur-Fe₃O₄, Quit-Cur-Fe₃O₄-verde e Quit-Cur.



Fonte: Elaborado pela autora.

Conforme demonstrado, os três sistemas em análise, isto é, Quit-Cur-Fe₃O₄, Quit-Cur-Fe₃O₄-verde e Quit-Cur, apresentaram uma eficiência de incorporação igual a 100%,

um resultado considerado satisfatório e desejado. Este parâmetro possui um valor acima do obtido por Kazemi *et al.* (2021), igual a 96% (KAZEMI *et al.*, 2021).

Este fato indica que a massa de curcumina foi completamente incorporada pelos reagentes envolvidos na síntese, visto que, no final desta síntese não houve resíduo de curcumina, porque os reagentes quando misturados formam um gel consistente, praticamente sólido, não havendo a presença de sobrenadante para que fosse identificado resíduo de curcumina, como geralmente acontece, fazendo com que a eficiência de incorporação seja menor que 100%, é o caso dos estudos de Neves *et al.* (2021) (NEVES *et al.*, 2021).

Os sistemas de liberação com NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde apresentam o mesmo valor de *drug loading*, 6,25%, indicando que o método alternativo com base em princípios ecológicos consegue alcançar os mesmos objetivos que o método convencional, tendo como vantagem a utilização de reagentes químicos ambientalmente amigáveis, como dito por Malika *et al.* (2022). Este valor de *drug loading* é próximo do valor determinado por Nosrati *et al.* (2018) igual a 6,89%, porém o valor determinado por Kazemi *et al.* (2021) igual a 63% mostra que o presente estudo tem potencial para aumentar o valor de tal parâmetro ao aprimorar a metodologia aplicada (KAZEMI *et al.*, 2021; MALIKA *et al.*, 2022; NOSRATI *et al.*, 2018).

Enquanto isso, o sistema de liberação sem NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde apresentou o valor de *drug loading* de 9,09%, um valor maior do que o *drug loading* dos sistemas de liberação com NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde. Este comportamento é esperado visto que, a diferença entre os sistemas é que no sistema sem NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde ocorreu uma diminuição da massa total, consequentemente a proporção de curcumina no sistema é maior, logo, o *drug loading* é maior. O valor determinado por Kazemi *et al.* (2021) igual a 63% mostra que o presente estudo tem potencial para aumentar o valor de tal parâmetro ao aprimorar a metodologia aplicada (KAZEMI *et al.*, 2021).

Os sistemas de liberação com NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde apresentam a mesma porcentagem de massa liberada, 48%, indicando, novamente, que o método alternativo com base em princípios ecológicos consegue alcançar os mesmos objetivos que o método convencional, tendo como vantagem a utilização de reagentes químicos ambientalmente amigáveis. Este valor de porcentagem de massa liberada é maior do que o valor determinado por Nosrati *et al.* (2018) igual a 35% e por Kazemi *et al.* (2021), igual a 40% (KAZEMI *et al.*, 2021; NOSRATI *et al.*, 2018).

No entanto, o sistema de liberação sem NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde apresentou uma porcentagem de massa liberada de 32%, um valor menor do que a porcentagem de massa

liberada dos sistemas de liberação com NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde. Este valor de porcentagem de massa liberada é próximo do valor determinado por Nosrati *et al.* (2018), igual a 35% (NOSRATI *et al.*, 2018).

Além disso, cabe trazer à discussão o *drug loading* dos sistemas com NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde ter sido menor do que o *drug loading* do sistema sem NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde em detrimento do fato da porcentagem de massa liberada dos sistemas com NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde ter sido maior do que a porcentagem de massa liberada do sistema sem NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde.

A interpretação que pode ser realizada em relação ao comportamento verificado é de que o sistema sem NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde tinha uma maior proporção de curcumina em relação à massa total, conforme mostra o *drug loading*. No entanto, a falta das NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde reduziu o desempenho de liberação, ou seja, as NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde, apesar de não possuírem uma proporção maior de curcumina no sistema, podem ser responsáveis por aumentar a eficiência de liberação dos sistemas em análise, além de aumentar o tempo de liberação, o que é um resultado desejado, segundo Neves *et al.* (2021), poderia ser considerado que o sistema foi capaz de melhorar a liberação de curcumina (NEVES *et al.*, 2021).

Assim, uma possível justificativa para o comportamento observado, isto é, *drug loading* baixo para uma porcentagem de massa liberada alta dos sistemas com NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde e *drug loading* alto para uma porcentagem de massa liberada baixa do sistema sem NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde, seria que as NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde são capazes de aumentar a massa de curcumina liberada porque causam o aumento do tempo de liberação controlada, logo, os sistemas que possuem NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde liberaram mais curcumina porque demoraram mais para estabilizar, enquanto que o sistema sem NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde liberou menos curcumina porque alcançou estabilidade em um intervalo de tempo menor.

Kazemi *et al.* (2021) e Nosrati *et al.* (2018) em seus estudos compreenderam que as NPs de Fe_3O_4 influenciam no tempo de liberação do fármaco e, consequentemente, na quantidade de fármaco liberada (KAZEMI *et al.*, 2021; NOSRATI *et al.*, 2018).

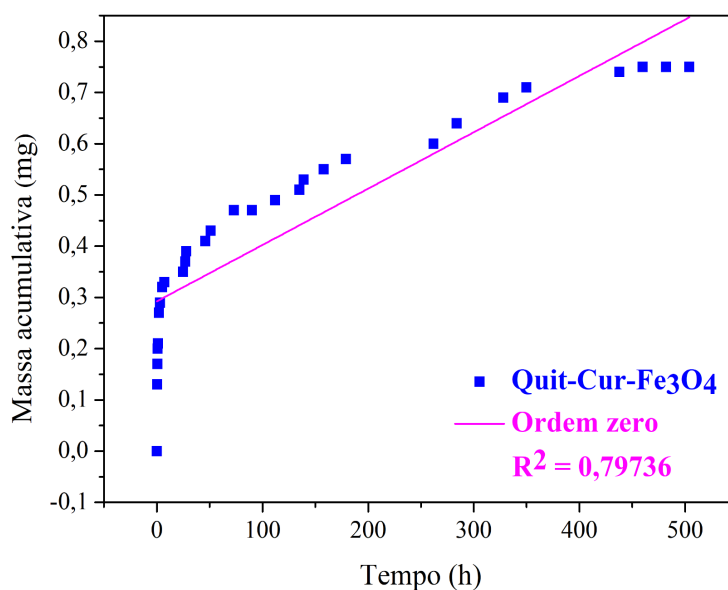
Em relação a porcentagem de massa liberada, pode-se dizer que resultados satisfatórios foram obtidos, isto é, aproximadamente 50% da massa de curcumina foi liberada nos sistemas que possuem NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde. Os resultados do sistema sem NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde não ficaram muito atrás, isto porque, foram contabilizados cerca de 30% de massa de curcumina liberada.

4.4.3 Modelos cinéticos de liberação controlada de fármacos

4.4.3.1 Ordem Zero

A Figura 26 apresenta o gráfico da massa acumulativa em função do tempo ajustado no modelo cinético de ordem zero do sistema Quit-Cur- Fe_3O_4 .

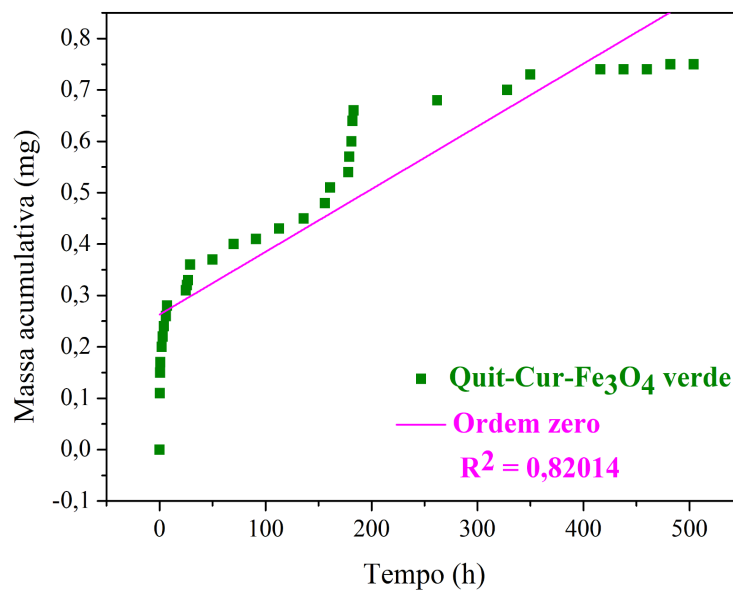
Figura 26 - Gráfico da massa acumulativa de curcumina liberada em função do tempo de liberação controlada ajustado no modelo cinético de ordem zero do sistema Quit-Cur- Fe_3O_4 .



Fonte: Elaborado pela autora.

A Figura 27 apresenta o gráfico da massa acumulativa em função do tempo ajustado no modelo cinético de ordem zero do sistema Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde.

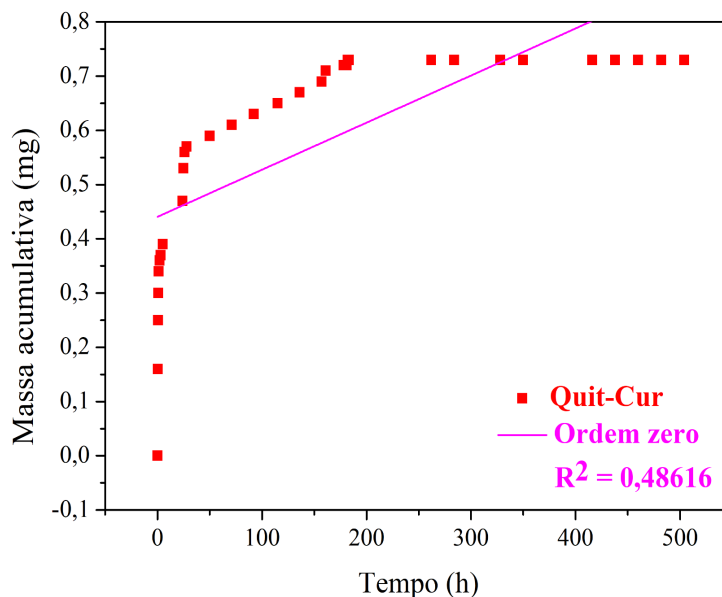
Figura 27 - Gráfico da massa acumulativa de curcumina liberada em função do tempo de liberação controlada ajustado no modelo cinético de ordem zero do sistema Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde.



Fonte: Elaborado pela autora.

A Figura 28 apresenta o gráfico da massa acumulativa em função do tempo ajustado no modelo cinético de ordem zero do sistema Quit-Cur.

Figura 28 - Gráfico da massa acumulativa de curcumina liberada em função do tempo de liberação controlada ajustado no modelo cinético de ordem zero do sistema Quit-Cur.



Fonte: Elaborado pela autora.

A partir do ajuste dos dados no modelo de ordem zero, o parâmetro R^2 do sistema com NPs de Fe_3O_4 foi igual a aproximadamente 0,8. O parâmetro R^2 do sistema com NPs de

Fe_3O_4 -verde foi igual a aproximadamente 0,8. O parâmetro R^2 do sistema sem NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde foi igual a aproximadamente 0,5.

Nesse sentido, o parâmetro R^2 que mais se aproximou de 1,0 foi o parâmetro dos sistemas com NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde. No entanto, a proximidade não é a maior entre os modelos cinéticos de liberação, ou seja, o modelo de ordem zero não é o modelo que melhor descreve a liberação controlada dos sistemas analisados neste estudo.

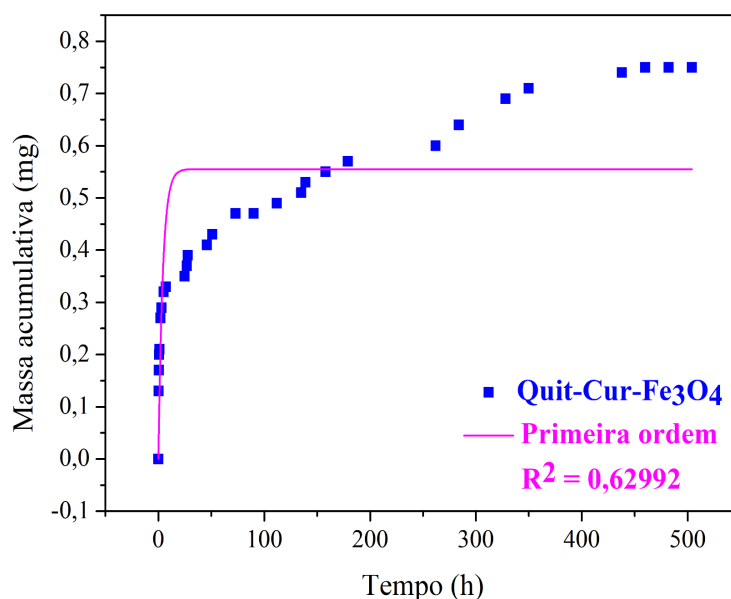
O modelo de ordem zero não se adequou à liberação controlada dos três sistemas, pois a equação (21) associada a este modelo gera uma curva linear, que significa que o mecanismo de liberação é caracterizado por um aumento constante e gradual da massa de fármaco ao longo do tempo, ou seja, a mesma quantidade de fármaco é liberada em cada intervalo de tempo, independentemente da quantidade de fármaco restante no sistema (BHASARKAR; BAL, 2019; BHOWMIK *et al.*, 2012; DASH *et al.*, 2010; YADAV *et al.*, 2013).

Este comportamento está em desacordo com o comportamento da curva exponencial característico da liberação dos sistemas em estudo, logo, o modelo de ordem zero não representa esta liberação (BHASARKAR; BAL, 2019; BHOWMIK *et al.*, 2012; DASH *et al.*, 2010; YADAV *et al.*, 2013)

4.4.3.2 Primeira Ordem

A Figura 29 apresenta o gráfico da massa acumulativa em função do tempo ajustado no modelo cinético de primeira ordem do sistema Quit-Cur- Fe_3O_4 .

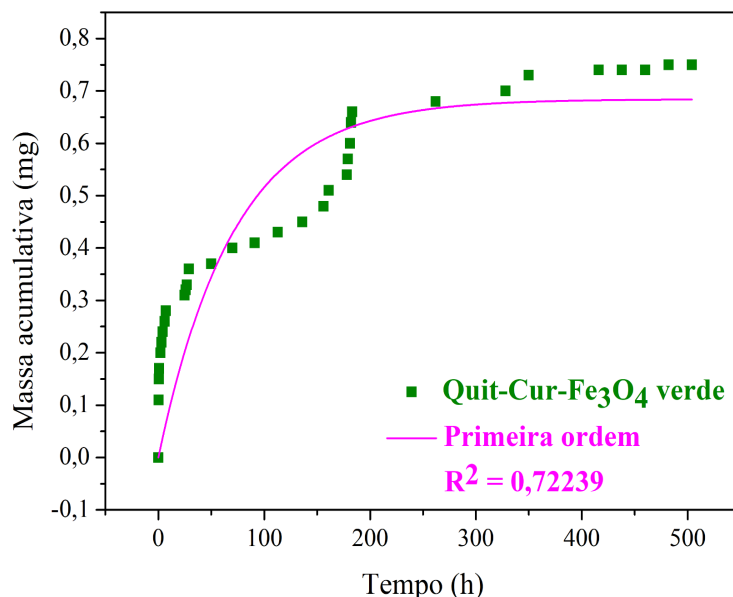
Figura 29 - Gráfico da massa acumulativa de curcumina liberada em função do tempo de liberação controlada ajustado no modelo cinético de primeira ordem do sistema Quit-Cur- Fe_3O_4 .



Fonte: Elaborado pela autora.

A Figura 30 apresenta o gráfico da massa acumulativa em função do tempo ajustado no modelo cinético de primeira ordem do sistema Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde.

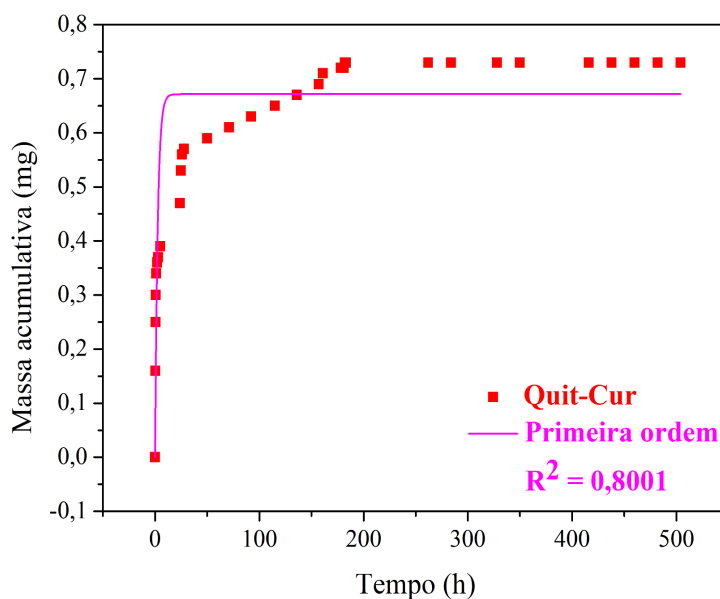
Figura 30 - Gráfico da massa acumulativa de curcumina liberada em função do tempo de liberação controlada ajustado no modelo cinético de primeira ordem do sistema Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde.



Fonte: Elaborado pela autora.

A Figura 31 apresenta o gráfico da massa acumulativa em função do tempo ajustado no modelo cinético de primeira ordem do sistema Quit-Cur.

Figura 31 - Gráfico da massa acumulativa de curcumina liberada em função do tempo de liberação controlada ajustado no modelo cinético de primeira ordem do sistema Quit-Cur.



Fonte: Elaborado pela autora.

A partir do ajuste dos dados no modelo de primeira ordem, o parâmetro R^2 do sistema com NPs de Fe_3O_4 foi igual a aproximadamente 0,6. O parâmetro R^2 do sistema com NPs de Fe_3O_4 -verde foi igual a aproximadamente 0,7. O parâmetro R^2 do sistema sem NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde foi igual a aproximadamente 0,8.

Nesse sentido, o parâmetro R^2 que mais se aproximou de 1,0 foi o parâmetro do sistema sem NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde. No entanto, a proximidade não é a maior entre os modelos cinéticos de liberação, ou seja, o modelo de primeira ordem não é o modelo que melhor descreve a liberação controlada dos sistemas analisados neste estudo.

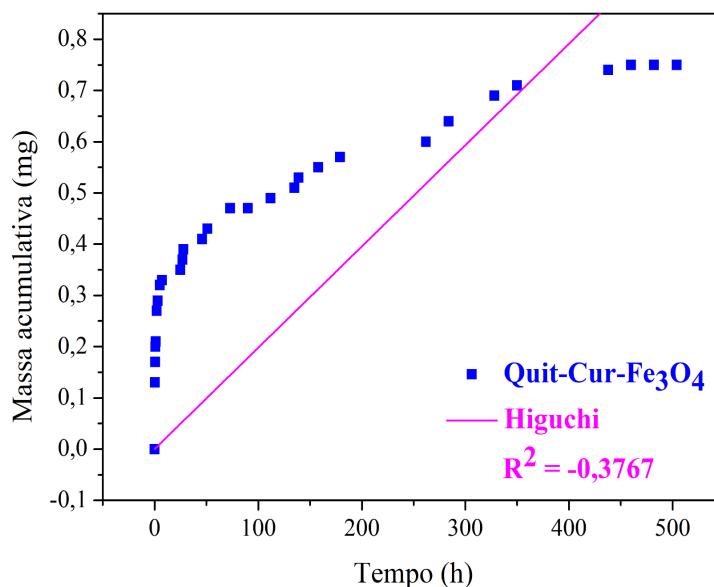
O modelo de primeira ordem não se adequou à liberação controlada dos três sistemas, pois a equação (23) associada a este modelo gera uma curva exponencial, que significa que o mecanismo de liberação é caracterizado por um aumento constante exponencial da massa de fármaco restante no sistema ao longo do tempo, ou seja, a cada intervalo de tempo igual, a mesma fração da quantidade restante de fármaco é liberada, logo, este modelo depende da quantidade de fármaco restante no sistema, assim, a quantidade de fármaco no sistema diminui exponencialmente ao longo do tempo, isto é, a taxa de liberação diminui à medida que menos composto está disponível para ser liberado. Geralmente, fármacos solúveis em água são representados pelo modelo de primeira ordem, visto que, a máxima liberação é rápida (BHASARKAR; BAL, 2019; BHOWMIK *et al.*, 2012; DASH *et al.*, 2010; YADAV *et al.*, 2013).

Este comportamento pode até ser semelhante ao comportamento da curva exponencial característico da liberação dos sistemas em estudo, os parâmetros R^2 até que são próximos do valor 1,0, porém fica claro o porquê do modelo de primeira ordem não se adequar a estes sistemas quando analisa-se o crescimento inicial da curva dos sistemas, isto é, o crescimento inicial é mais lento até atingir o máximo de massa liberada, ou seja, está em desacordo com o comportamento do modelo de primeira ordem que trata de um crescimento inicial rápido. Não obstante, o modelo de primeira ordem costuma representar sistemas solúveis em água, o que não é o caso dos sistemas que possuem curcumina, que é um fármaco hidrofóbico (BHASARKAR; BAL, 2019; BHOWMIK *et al.*, 2012; DASH *et al.*, 2010; YADAV *et al.*, 2013).

4.4.3.3 Higuchi

A Figura 32 apresenta o gráfico da massa acumulativa em função do tempo ajustado no modelo cinético de Higuchi do sistema Quit-Cur- Fe_3O_4 .

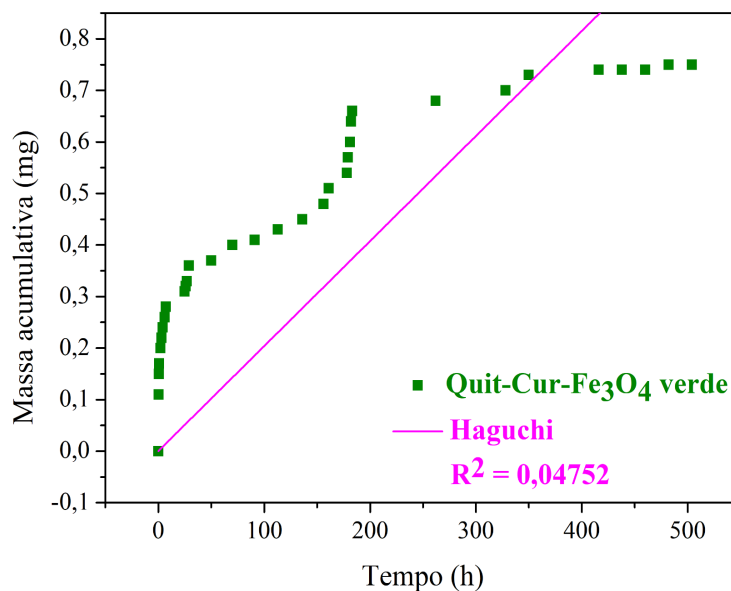
Figura 32 - Gráfico da massa acumulativa de curcumina liberada em função do tempo de liberação controlada ajustado no modelo cinético de Higuchi do sistema Quit-Cur- Fe_3O_4 .



Fonte: Elaborado pela autora.

A Figura 33 apresenta o gráfico da massa acumulativa em função do tempo ajustado no modelo cinético de Higuchi do sistema Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde.

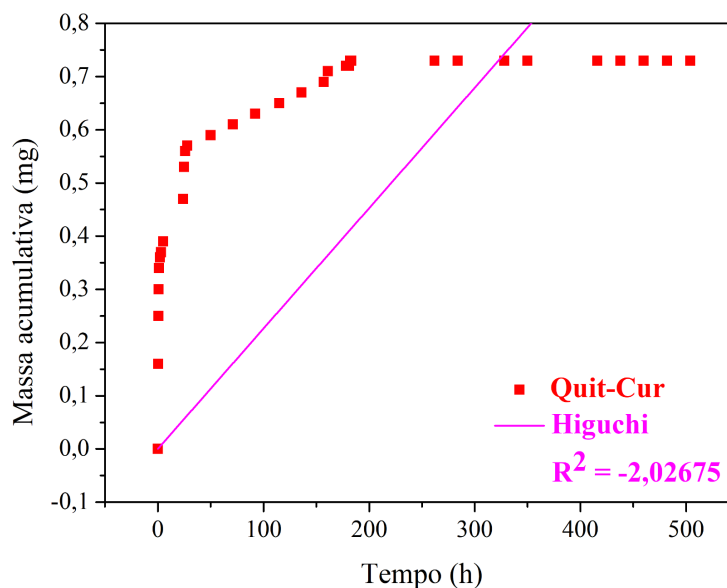
Figura 33 - Gráfico da massa acumulativa de curcumina liberada em função do tempo de liberação controlada ajustado no modelo cinético de Higuchi do sistema Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde.



Fonte: Elaborado pela autora.

A Figura 34 apresenta o gráfico da massa acumulativa em função do tempo ajustado no modelo cinético de Higuchi do sistema Quit-Cur.

Figura 34 - Gráfico da massa acumulativa de curcumina liberada em função do tempo de liberação controlada ajustado no modelo cinético de Higuchi do sistema Quit-Cur.



Fonte: Elaborado pela autora.

A partir do ajuste dos dados no modelo de Higuchi, o parâmetro R^2 do sistema com NPs de Fe_3O_4 foi igual a aproximadamente -0,4. O parâmetro R^2 do sistema com NPs de Fe_3O_4 -verde foi igual a aproximadamente 0,05. O parâmetro R^2 do sistema sem NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde foi igual a aproximadamente -2,0.

Nesse sentido, o parâmetro R^2 que mais se aproximou de 1,0 foi o parâmetro do sistema com NPs de Fe_3O_4 -verde. No entanto, a proximidade não é a maior entre os modelos cinéticos de liberação, ou seja, o modelo de Higuchi não é o modelo que melhor descreve a liberação controlada dos sistemas analisados neste estudo.

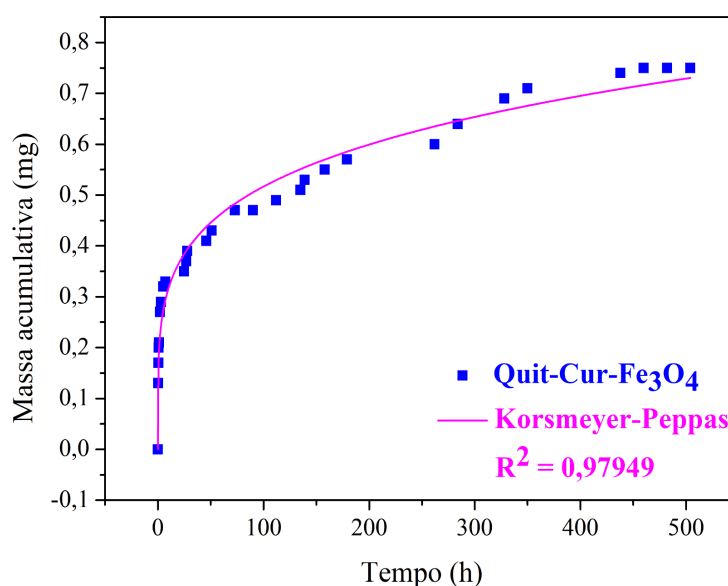
O modelo de Higuchi não se adequou à liberação controlada dos três sistemas, pois a equação (24) associada a este modelo estabelece que a quantidade de fármaco liberada é proporcional à raiz quadrada do tempo, logo, no mecanismo de liberação deste modelo, a taxa de liberação diminui com o tempo. Inicialmente, a taxa de liberação é alta porque a concentração de fármaco na superfície da sua matriz é maior. À medida que o tempo passa, a concentração de fármaco na superfície diminui, o que leva a uma taxa de liberação mais baixa. Este comportamento é típico de sistemas de liberação controlada onde a difusão é o mecanismo principal de liberação. Os fármacos deste modelo costumam ser solúveis em água e de baixa solubilidade incorporados em matrizes sólidas (BHASARKAR; BAL, 2019; BHOWMIK *et al.*, 2012; DASH *et al.*, 2010; YADAV *et al.*, 2013).

O tipo de material que se enquadra ao modelo de Higuchi pode até ser semelhante aos sistema deste estudo, isto é, um fármaco e sua matriz. No entanto, um dos principais motivos na qual os sistemas não se adequam ao modelo de Higuchi envolve o fato de o modelo de Higuchi descrever sistemas de liberação controlada que seguem uma lei linear, matriz é considerada uniforme e o fármaco solúvel em água, além de desconsiderar processos como inchaço da matriz no meio de liberação, condições não cabíveis para os sistemas em estudo, não só por apresentarem um comportamento exponencial, mas também porque a quitosana é um biopolímero que pode inchar devido a porosidade e a curcumina não é solúvel em água, assim, não se adequam ao modelo linear de Higuchi (BHASKAR; BAL, 2019; BHOWMIK *et al.*, 2012; DASH *et al.*, 2010; YADAV *et al.*, 2013).

4.4.3.4 Korsmeyer-Peppas

A Figura 35 apresenta o gráfico da massa acumulativa em função do tempo ajustado no modelo cinético de Korsmeyer-Peppas do sistema Quit-Cur-Fe₃O₄.

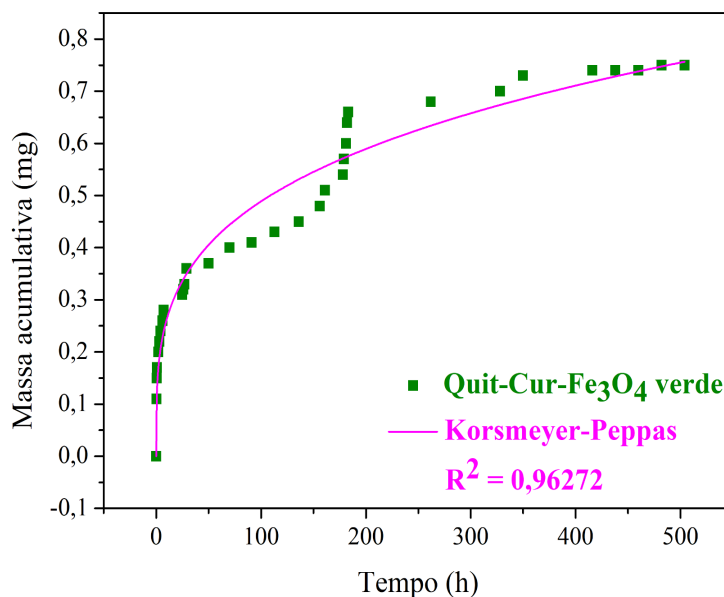
Figura 35 - Gráfico da massa acumulativa de curcumina liberada em função do tempo de liberação controlada ajustado no modelo cinético de Korsmeyer-Peppas do sistema Quit-Cur-Fe₃O₄.



Fonte: Elaborado pela autora.

A Figura 36 apresenta o gráfico da massa acumulativa em função do tempo ajustado no modelo cinético de Korsmeyer-Peppas do sistema Quit-Cur-Fe₃O₄-verde.

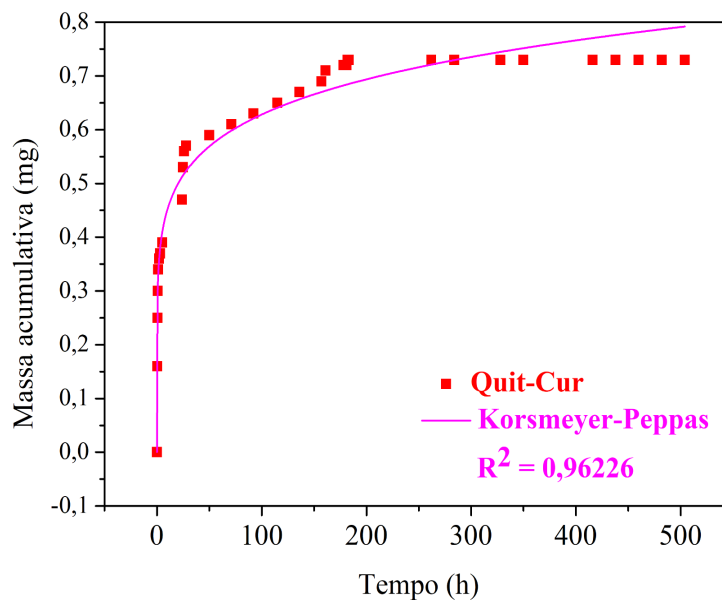
Figura 36 - Gráfico da massa acumulativa de curcumina liberada em função do tempo de liberação controlada ajustado no modelo cinético de Korsmeyer-Peppas do sistema Quit-Cur-Fe₃O₄-verde.



Fonte: Elaborado pela autora.

A Figura 37 apresenta o gráfico da massa acumulativa em função do tempo ajustado no modelo cinético de Korsmeyer-Peppas do sistema Quit-Cur.

Figura 37 - Gráfico da massa acumulativa de curcumina liberada em função do tempo de liberação controlada ajustado no modelo cinético de Korsmeyer-Peppas do sistema Quit-Cur.



Fonte: Elaborado pela autora.

A partir do ajuste dos dados no modelo de Korsmeyer-Peppas, o parâmetro R^2 do sistema com NPs de Fe₃O₄ foi igual a aproximadamente 0,98. O parâmetro R^2 do sistema com

NPs de Fe₃O₄-verde foi igual a aproximadamente 0,96. O parâmetro R^2 do sistema sem NPs de Fe₃O₄ e Fe₃O₄-verde foi igual a aproximadamente 0,96.

Além disso, o parâmetro n do sistema com NPs de Fe₃O₄ foi igual a aproximadamente 0,21. O parâmetro n do sistema com NPs de Fe₃O₄-verde foi igual a aproximadamente 0,27. O parâmetro n do sistema sem NPs de Fe₃O₄ e Fe₃O₄-verde foi igual a aproximadamente 0,14.

Nesse sentido, o parâmetro R^2 que mais se aproximou de 1,0 foi o parâmetro dos três sistemas de liberação, sendo o sistema com NPs de Fe₃O₄ o mais próximo, porém o sistema com NPs de Fe₃O₄-verde não ficou muito atrás. Este modelo foi o modelo que melhor se ajustou aos dados experimentais, quando comparado com os demais modelos deste estudo.

O modelo de Korsmeyer-Peppas se adequou à liberação controlada dos três sistemas, pois a equação (25) associada a este modelo gera uma curva exponencial, que significa que o mecanismo de liberação é caracterizado por um aumento constante exponencial da massa de fármaco liberada ao longo do tempo. O modelo de Korsmeyer-Peppas é um modelo empírico usado para descrever a liberação de fármacos a partir de sistemas poliméricos, especialmente quando a liberação do fármaco não segue um único mecanismo de difusão simples e pode ser influenciada por múltiplos processos. Este modelo é particularmente útil para formas de dosagem poliméricas na qual o comportamento de liberação pode ser anômalo, ou não totalmente compreendido (BHOWMIK *et al.*, 2012; DASH *et al.*, 2010; YADAV *et al.*, 2013).

Neste modelo, o valor de n caracteriza o mecanismo de liberação do medicamento conforme descrito na Tabela 2. Os valores de n são interpretados da seguinte forma: $n \leq 0,45$ indica um mecanismo de difusão Fickiana, $0,45 < n < 0,89$ corresponde a um transporte não-Fickiano, $n = 0,89$ caracteriza um transporte do tipo caso II (relaxacional), e $n > 0,89$ indica um transporte do tipo super caso II (DASH *et al.*, 2010; YADAV *et al.*, 2013).

Os valores de n de 0,21, 0,27 e 0,14 dos três sistemas em análise são todos menores que 0,45. De acordo com a interpretação dos valores de n , Tabela 2, os sistemas se enquadram no mecanismo de difusão Fickiana. Isso significa que a liberação do fármaco é dominada principalmente pela difusão através do sistema polimérico, seguindo a lei de Fick para difusão em meios líquidos (DASH *et al.*, 2010; YADAV *et al.*, 2013).

O processo de difusão é influenciado por vários fatores cruciais, como a espessura da matriz polimérica, sua natureza hidrofílica e a capacidade de solubilização do fármaco nessa matriz. As moléculas do fármaco podem se incorporar ao polímero através de ligações covalentes ou dispersar-se na matriz polimérica. Sabe-se que apenas fármacos dissolvidos contribuem para o processo de difusão, demonstrando que a curcumina no sistema de

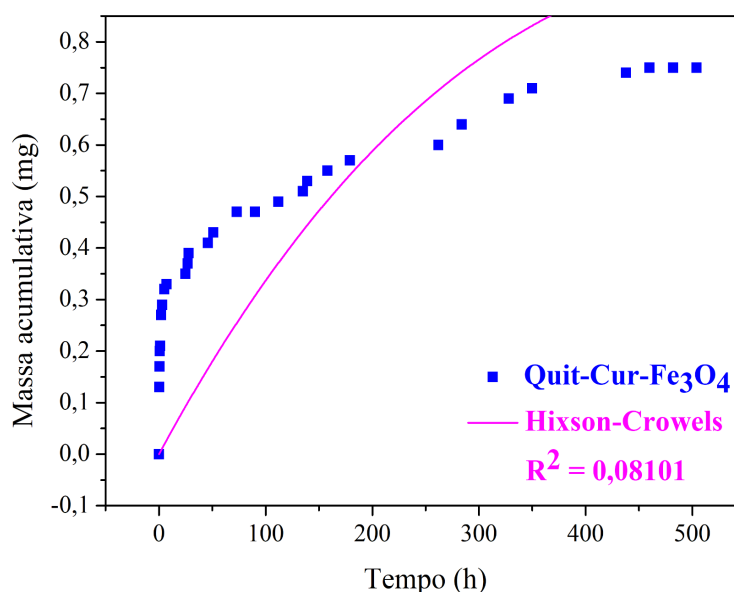
liberação controlada pode ter sua solubilidade aumentada em meio aquoso (NEVES *et al.*, 2021).

Portanto, o modelo cinético de Korsmeyer-Peppas representa os sistemas de liberação controlada neste estudo, visto que, são constituído por uma matriz polimérica, quitosana com NPs de Fe_3O_4 e Fe_3O_4 -verde, para o fármaco, curcumina, liberado de maneira exponencial e lentamente, tornando uma liberação complexa, podendo seguir um mecanismo de difusão que segue as leis de Fick, no entanto é influenciado por múltiplos processos (BHASARKAR; BAL, 2019; BHOWMIK *et al.*, 2012; DASH *et al.*, 2010; NEVES *et al.*, 2021; YADAV *et al.*, 2013).

4.4.3.5 Hixson-Crowell

A Figura 38 apresenta o gráfico da massa acumulativa em função do tempo ajustado no modelo cinético de Hixson-Crowell do sistema Quit-Cur- Fe_3O_4 .

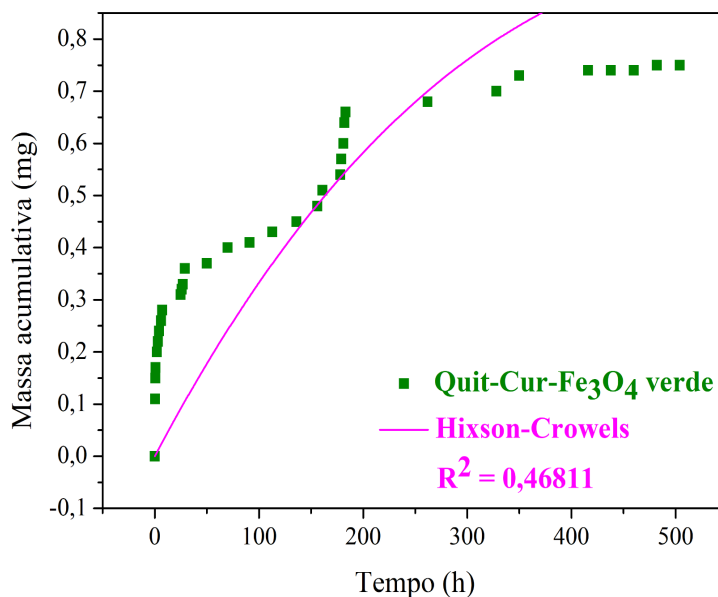
Figura 38 - Gráfico da massa acumulativa de curcumina liberada em função do tempo de liberação controlada ajustado no modelo cinético de Hixson-Crowell do sistema Quit-Cur- Fe_3O_4 .



Fonte: Elaborado pela autora.

A Figura 39 apresenta o gráfico da massa acumulativa em função do tempo ajustado no modelo cinético de Hixson-Crowell do sistema Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde.

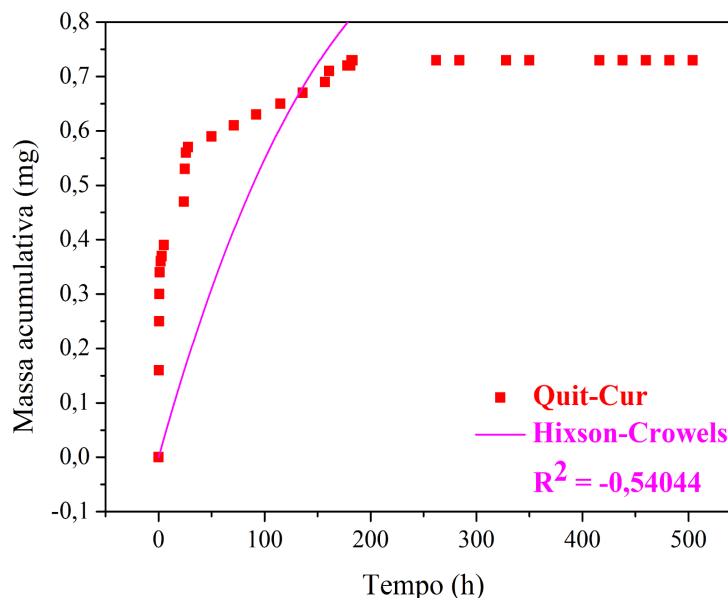
Figura 39 - Gráfico da massa acumulativa de curcumina liberada em função do tempo de liberação controlada ajustado no modelo cinético de Hixson-Crowell do sistema Quit-Cur- Fe_3O_4 -verde.



Fonte: Elaborado pela autora.

A Figura 40 apresenta o gráfico da massa acumulativa em função do tempo ajustado no modelo cinético de Hixson-Crowell do sistema Quit-Cur.

Figura 40 - Gráfico da massa acumulativa de curcumina liberada em função do tempo de liberação controlada ajustado no modelo cinético de Hixson-Crowell do sistema Quit-Cur.



Fonte: Elaborado pela autora.

A partir do ajuste dos dados no modelo de Hixson-Crowell, o parâmetro R^2 do sistema com NPs de Fe_3O_4 foi igual a aproximadamente 0,08. O parâmetro R^2 do sistema com NPs de

Fe₃O₄-verde foi igual a aproximadamente 0,5. O parâmetro R^2 do sistema sem NPs de Fe₃O₄ e Fe₃O₄-verde foi igual a aproximadamente -0,5.

Nesse sentido, o parâmetro R^2 que mais se aproximou de 1,0 foi o parâmetro do sistema com NPs de Fe₃O₄-verde. No entanto, a proximidade não é a maior entre os modelos cinéticos de liberação, ou seja, o modelo de Hixson-Crowell não é o modelo que melhor descreve a liberação controlada dos sistemas analisados neste estudo.

O modelo de Hixson-Crowell não se adequou à liberação controlada dos três sistemas, pois a equação (26) associada a este modelo considera em seus parâmetros a quantidade de sistema farmacológico antes e depois da liberação controlada, isto é, o modelo é usado para descrever a liberação controlada de fármacos a partir de formas de dosagem sólidas, como comprimidos, que se dissolvem ou desintegram ao longo do tempo. Esse modelo é baseado na ideia de que a taxa de liberação do fármaco é proporcional à superfície exposta do sólido em desintegração, considerando a forma geométrica da dosagem sólida que diminui de tamanho, mas mantém sua forma geral (BHASARKAR; BAL, 2019; BHOWMIK *et al.*, 2012; DASH *et al.*, 2010; YADAV *et al.*, 2013).

Este comportamento está em desacordo com o comportamento dos sistemas em estudo, uma vez que, tais sistemas não se desintegram durante a liberação controlada, ocorre apenas a liberação da curcumina, previamente dissolvida em acetona, logo, o modelo de Hixson-Crowell não representa esta liberação (BHASARKAR; BAL, 2019; BHOWMIK *et al.*, 2012; DASH *et al.*, 2010; YADAV *et al.*, 2013).

5 CONCLUSÃO

Os resultados indicaram que o sistema de liberação controlada Quit-Cur-Fe₃O₄-verde foi sintetizado com sucesso, apresentando uma eficiência de incorporação de 100%. As nanopartículas Fe₃O₄-verde funcionalizadas proporcionaram uma liberação controlada, lenta e gradual de curcumina ao longo de 400 h, atingindo o equilíbrio em 370 mg L⁻¹ e 0,75 mg de curcumina. Além disso, o sistema desenvolvido mostrou ser característico de processos difusos. Este sistema resultou em um aumento de aproximadamente 50% na biodisponibilidade da curcumina, em comparação com a curcumina livre, que é insolúvel e quimicamente instável.

6 PERSPECTIVAS FUTURAS

Tendo em vista a conclusão do estudo farmacocinético do sistema de liberação controlada de fármaco Quit-Cur-Fe₃O₄-verde, cabe direcionar perspectivas futuras seguindo a linha de pesquisa deste estudo, assim propõe-se:

- a. Substituir a matriz encapsulante, quitosana, por outros tipos de matrizes encapsulantes a fim de comparar os resultados;
- b. Substituir o agente de reticulação, EDC/NHS, por outros tipos de matrizes encapsulantes a fim de comparar os resultados;
- c. Proteger a curcumina com outra substância para evitar sua degradação durante a liberação controlada com PBS, como por exemplo ácido ascórbico e piperina.

REFERÊNCIAS

- ABATH, F. G. C.; WERKHAUSER, R. C. The tegument of *Schistosoma mansoni*: functional and immunological features. **Parasite Immunology**, v. 18, n. 1, p. 15–20, 1996. Disponível em: <<https://doi.org/10.1046/j.1365-3024.1996.d01-6.x>>. Acesso em: 22 maio. 2020.
- AGUIAR, D. P.; MOSCARDINI, M. B. M.; MORAIS, E. R.; PAULA, R. G.; FERREIRA, P. M.; AFONSO, A.; BELO, S.; OUCHIDA, A. T.; CURTI, C.; CUNHA, W. R.; RODRIGUES, V.; MAGALHÃES, L. G. Curcumin Generates Oxidative Stress and Induces Apoptosis in Adult *Schistosoma mansoni* Worms. **Plos One**, v. 11, n. 11, p. e0167135, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5119855/>>. Acesso em: 16 jan. 2024.
- AGUILAR, A.; ZEIN, N.; HARMOUCH, E.; HAFDI, B.; BORNERT, F.; OFFNER, D.; CLAUS, F.; FIORETTI, F.; HUCK, O.; BENKIRANE-JESSEL, N.; HUA, G. Chitosan based bioactive materials in tissue engineering applications-A review. **Molecules**, v. 24, n. 16, p. 3009, 2019. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1420-3049/24/16/3009>>. Acesso em: 23 jan. 2024.
- AK, T.; GÜLÇİN, I. Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin. **Chemico-biological interactions**, v. 174, n. 1, p. 27–37, 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18547552/>>. Acesso em: 16 jan. 2024.
- ALBALAWI, A. E.; KHALAF, A. K.; ALYOUSIF, M. S.; ALANAZI, A. D.; BAHARVAND, P.; SHAKIBAIE, M.; MAHMOUDVAND, H. Fe₃O₄@piroctone olamine magnetic nanoparticles: Synthesize and therapeutic potential in cutaneous leishmaniasis. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 139, p. 111566, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33839494/>>. Acesso em: 21 fev. 2024.
- ALLAM, G. Immunomodulatory effects of curcumin treatment on murine schistosomiasis mansoni. **Immunobiology**, v. 214, n. 8, p. 712–727, 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19249123/#:~:text=Mice%20were%20infected%20each%20with,%2C%20and%2038.6%25%2C%20respectively.>>. Acesso em: 16 jan. 2024.
- AMANI, S.; MOHAMADNIA, Z.; MAHDAVI, A. pH-responsive hybrid magnetic polyelectrolyte complex based on alginate/BSA as efficient nanocarrier for curcumin encapsulation and delivery. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 141, p. 1258–1270, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813019332040>>. Acesso em: 16 jan. 2024.
- ANASTAS, P. T.; WARNER, J. C. **Green Chemistry : Theory and Practice**. Oxford: Oxford University Press, 1998.
- ASSIS, O. B. G.; SILVA, V. L. da. Caracterização estrutural e da capacidade de absorção de água em filmes finos de quitosana processados em diversas concentrações. **Polímeros**, v. 13, p. 223–228, 2003. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/po/a/c7JXG4bXysjrgGBJnqCjSBk/?lang=pt#:~:text=A%20f%C3%B3rmula%20molecular%20gen%C3%A9rica%20pode>>. Acesso em: 26 maio. 2024.

ASWATHI, V. P.; MEERA, S.; MARIA, C. G. A.; NIDHIN, M. Green synthesis of nanoparticles from biodegradable waste extracts and their applications: a critical review. **Nanotechnology for Environmental Engineering**, v. 8, p. 377–397, 2022. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s41204-022-00276-8>>. Acesso em: 17 mar. 2024.

ATTA, A.; AL-LOHEDAN, H.; AL-HUSSAIN, S. Functionalization of Magnetite Nanoparticles as Oil Spill Collector. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 12, p. 6911–6931, 2015. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/16/4/6911>>. Acesso em: 27 dez. 2024.

BANSAL, K. K.; ROSENHOLM, J. M. Synthetic polymers from renewable feedstocks: an alternative to fossil-based materials in biomedical applications. **Therapeutic Delivery**, v. 11, n. 5, p. 297–300, 2018. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4155/tde-2020-0033>>. Acesso em: 24 maio. 2024.

BECKER, J.; MANSKE, C.; RANDL, S. Green Chemistry and Sustainability Metrics in the Pharmaceutical Manufacturing Sector. **Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry**, v. 33, p. 100562, 2021. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452223621001188>>. Acesso em: 17 mar. 2024.

BHASARKAR, J.; BAL, D. Kinetic investigation of a controlled drug delivery system based on alginate scaffold with embedded voids. **Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials**, v. 17, n. 2, p. 228080001881746, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31230497/>>. Acesso em: 13 jun. 2024.

BHATIA, S.; SHAH, Y. A.; AL-HARRASI, A.; JAWAD, M.; KOCA, E.; AYDEMIR, L. Y. Novel applications of black pepper essential oil as an antioxidant agent in sodium caseinate and chitosan based active edible films. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 254, p. 128045–128045, 2024. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813023049449>>. Acesso em: 27 dez. 2024.

BHOWMIK, D.; GOPINATH, H.; KUMAR, B. P.; DURAIVEL, S.; KUMAR, K. S. THE PHARMA INNOVATION Controlled Release Drug Delivery Systems. **The Pharma Innovation**, v. 1, 2012. Disponível em: <<https://www.thepharmajournal.com/archives/2012/vol1issue10/PartA/3.1.pdf>>. Acesso em: 23 jan. 2024.

BINI, R. A.; MARQUES, R. F. C.; SANTOS, F. J.; CHAKER, J. A.; JAFELICCI, M. Synthesis and functionalization of magnetite nanoparticles with different amino-functional alkoxysilanes. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 324, n. 4, p. 534–539, 2012. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304885311005981>>. Acesso em: 21 fev. 2024.

BRONZE-UHLE, E. S.; COSTA, B. P.; XIMENES, V. F.; LISBOA-FILHO, P. N. Synthetic nanoparticles of bovine serum albumin with entrapped salicylic acid. **Nanotechnology, Science and Applications**, v. 10, p. 11–21, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28096662/>>. Acesso em: 23 jan. 2024.

CHAKRABORTI, S.; DHAR, G.; DWIVEDI, V.; DAS, A.; PODDAR, A.; CHAKRABORTI, G.; BASU, G.; CHAKRABARTI, P.; SUROLIA, A.; BHATTACHARYYA, B. Stable and Potent Analogues Derived from the Modification of the Dicarboxyl Moiety of Curcumin. **Biochemistry**, v. 52, n. 42, p. 7449–7460, 2013. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/bi400734e>>. Acesso em: 16 jan. 2024.

CHEMICAL-STRUCTURE. **Iron(II,III) oxide**. Disponível em: <<https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.17215625.html>>. Acesso em: 26 maio. 2024.

DAHAB, M. M. A. E.; SHAHAT, S. M.; MAHMOUD, S.; MAHANA, N. In vitro effect of curcumin on Schistosoma species viability, tegument ultrastructure and egg hatchability. **Experimental Parasitology**, v. 199, p. 1–8, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30790572/>>. Acesso em: 16 jan. 2024.

DALL'ACQUA, S.; STOCCHERO, M.; BOSCHIERO, I.; SCHIAVON, M.; GOLOB, S.; UDDIN, J.; VOINOVICH, D.; MAMMI, S.; SCHIEVANO, E. New findings on the in vivo antioxidant activity of Curcuma longa extract by an integrated 1H NMR and HPLC–MS metabolomic approach. **Fitoterapia**, v. 109, p. 125–131, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26712080/>>. Acesso em: 16 jan. 2024.

DASH, S.; MURTHY, P. N.; NATH, L.; CHOWDHURY, P. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. **Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research**, v. 67, n. 3, p. 217–233, 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20524422/>>. Acesso em: 13 jun. 2024.

DOT.LIB, I. P. L. **BDEC**. Disponível em: <<https://bdec.dotlib.com.br/bases>>. Acesso em: 2 maio. 2024.

FERNANDES, L. L.; RESENDE, C. X.; TAVARES, D. A.; SOARES, G. A.; CASTRO, L. O.; GRANJEIRO, J. M. Cytocompatibility of chitosan and collagen-chitosan scaffolds for tissue engineering. **Polimeros-ciencia E Tecnologia**, v. 21, n. 1, p. 1–6, 2011. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/po/a/CSMgtQYkwbbjj3GMWtxdsRx/?lang=en>>.

FONSECA-SANTOS, B.; CHORILLI, M. An overview of carboxymethyl derivatives of chitosan: Their use as biomaterials and drug delivery systems. **Materials Science and Engineering: C**, v. 77, p. 1349–1362, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493116320896>>. Acesso em: 23 jan. 2024.

FRANÇA, F. S. de; SILVA, A. de S. da; MAGALHÃES, C. M. M.; BENEVIDES, K. S. Esquistossomose: uma endemia de importância no Brasil. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 52, n. 3, 2020. Disponível em: <<https://www.rbac.org.br/artigos/esquistossomose-uma-endemia-de-importancia-no-brasil/>>. Acesso em: 17 mar. 2024.

FUMIS, D. B.; SILVEIRA, M. L. D. C.; GAGLIERI, C.; FERREIRA, L. T.; MARQUES, R. F. C.; MAGDALENA, A. G. The Effect of EDTA Functionalization on Fe₃O₄ Thermal Behavior. **Materials Research**, v. 25, p. e20220312, 2022. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/mr/a/qMjYdpdrBc4TdKvgrfNShRx/?format=pdf&lang=en>>. Acesso em: 23 jul. 2024.

GENTILE, P.; NANDAGIRI, V. K.; DALY, J.; CHIONO, V.; MATTU, C.; TONDA-TURO, C.; CIARDELLI, G.; RAMTOOLA, Z. Localised controlled release of simvastatin from porous chitosan–gelatin scaffolds engrafted with simvastatin loaded PLGA-microparticles for bone tissue engineering application. **Materials Science and Engineering: C**, v. 59, p. 249–257, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493115304434>>. Acesso em: 23 jan. 2024.

GIRIGOSWAMI, A.; DEEPIKA, B.; PANDURANGAN, A. K.; GIRIGOSWAMI, K. Preparation of titanium dioxide nanoparticles from *Solanum Tuberosum* peel extract and its applications. **Artificial Cells Nanomedicine and Biotechnology**, v. 52, n. 1, p. 59–68, 2024. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21691401.2023.2301068>>. Acesso em: 27 dez. 2024.

GONSALVES, A. de A.; ARAÚJO, C. R. M.; SOARES, N. A.; GOULART, M. O. F.; ABREU, F. C. de. Diferentes estratégias para a reticulação de quitosana. **Química Nova**, v. 34, n. 7, p. 1215–1223, 2011. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/qn/a/k3GqvpJJx4jqmNzNQZQV3Mw/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 30 abr. 2024.

GUPTA, A. K.; GUPTA, M. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. **Biomaterials**, v. 26, n. 18, p. 3995–4021, 2005. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961204009317>>. Acesso em: 23 jan. 2024.

HADZI-PETRUSHEV, N.; BOGDANOV, J.; KRAJOSKA, J.; ILIEVSKA, J.; BOGDANOVA-POPOV, B.; GJORGIEVSKA, E.; MITROKHIN, V.; SOPI, R.; GAGOV, H.; KAMKIN, A. Comparative study of the antioxidant properties of monocarbonyl curcumin analogues C66 and B2BrBC in isoproteranol induced cardiac damage. **Life Sciences**, v. 197, p. 10–18, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29391192/>>. Acesso em: 16 jan. 2024.

HAO, H.; MA, Q.; HE, F.; YAO, P. Doxorubicin and Fe₃O₄ loaded albumin nanoparticles with folic acid modified dextran surface for tumor diagnosis and therapy. **J. Mater. Chem. B**, v. 2, n. 45, p. 7978–7987, 2014. Disponível em: <<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2014/tb/c4tb01359j>>. Acesso em: 23 jan. 2024.

HE, H.; LIU, H.; ZHOU, K.; WANG, W.; RONG, P. Characteristics of magnetic Fe₃O₄ nanoparticles encapsulated with human serum albumin. **Journal of Central South University of Technology**, v. 13, n. 1, p. 6–11, 2006. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s11771-006-0097-2>>. Acesso em: 21 fev. 2024.

HE, Y.; LI, W.; HU, G.; SUN, H.; KONG, Q. Bioactivities of EF24, a Novel Curcumin Analog: A Review. **Frontiers in Oncology**, v. 8, p. 614, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6297553/#:~:text=To%20improve%20the%20bioavailability%2C%20many,inflammatory%2C%20and%20anti%2Dbacterial.>>. Acesso em: 16 jan. 2024.

HERRERA, A. P.; BARRERA, C.; RINALDI, C. Synthesis and functionalization of magnetite nanoparticles with aminopropylsilane and carboxymethyldextran. **Journal of**

Materials Chemistry, v. 18, n. 31, p. 3650, 2008. Disponível em: <<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2008/jm/b805256e>>. Acesso em: 27 dez. 2024.

HU, P.; LIU, Y.; ZUO, A.; GUO, C.; YUAN, F. Fabrication of Monodisperse Magnetite Hollow Spheres. **Journal of Physical Chemistry C**, v. 113, n. 3, p. 900–906, 2008. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jp806406c>>. Acesso em: 21 fev. 2024.

ISLAM, M. M.; SHAHRUZZAMAN, M.; BISWAS, S.; SAKIB, M. N.; RASHID, T. U. Chitosan based bioactive materials in tissue engineering applications-A review. **Bioactive Materials**, v. 5, n. 1, p. 164–183, 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452199X20300128?via%3Dihub>>. Acesso em: 23 jan. 2024.

JOSHI, A.; SETHI, S.; ARORA, B.; AZIZI, A. F.; THIPPESWAMY, B. Potato Peel Composition and Utilization. In: RAIGOND, P.; SINGH, B.; DUTT, S.; CHAKRABARTI, S. K. **Potato**. Singapura: Springer, 2020.

JURENKA, J. S. Anti-inflammatory Properties of Curcumin, a Major Constituent of Curcuma longa: A Review of Preclinical and Clinical Research. **Alternative Medicine Review**, v. 15, n. 2, p. 141–153, 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19594223/>>. Acesso em: 16 jan. 2024.

KANDILE, N. G.; MOHAMED, H. M.; NASR, A. S. Novel hydrazinocurcumin derivative loaded chitosan, ZnO, and Au nanoparticles formulations for drug release and cell cytotoxicity. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 158, p. 1216–1226, 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813020331597>>. Acesso em: 23 jan. 2024.

KANG, M.; LOVERDE, S. M. Molecular Simulation of the Concentration-Dependent Interaction of Hydrophobic Drugs with Model Cellular Membranes. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 118, n. 41, p. 11965–11972, 2014. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/jp5047613>>. Acesso em: 2022.

KARAMI, N.; MOHAMMADPOUR, A.; SAMAEI, M. R.; AMANI, A. M.; DEHGHANI, M.; VARMA, R. S.; SAHU, J. N. Green synthesis of sustainable magnetic nanoparticles Fe₃O₄ and Fe₃O₄-chitosan derived from Prosopis farcta biomass extract and their performance in the sorption of lead(II). **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 254, p. 127663, 2024. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813023045610>>. Acesso em: 27 dez. 2024.

KARUNAGARAN, D.; RASHMI, R.; KUMAR, T. R. S. Induction of Apoptosis by Curcumin and Its Implications for Cancer Therapy. **Current Cancer Drug Targets**, v. 5, n. 2, p. 117–129, 2005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15810876/>>. Acesso em: 16 jan. 2024.

KAZEMI, S.; POURMADADI, M.; YAZDIAN, F.; GHADAMI, A. The synthesis and characterization of targeted delivery curcumin using chitosan-magnetite-reduced graphene oxide as nano-carrier. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 186, p.

554–562, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34216673/>>. Acesso em: 16 jan. 2024.

KELEŞTEMUR, S.; ALTUNBEK, M.; CULHA, M. Influence of EDC/NHS coupling chemistry on stability and cytotoxicity of ZnO nanoparticles modified with proteins. **Applied Surface Science**, v. 403, p. 455–463, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016943321730257X?via%3Dihub>>. Acesso em: 27 dez. 2024.

KOU, S.; PETERS, L. M.; MUCALO, M. R. Chitosan: A review of sources and preparation methods. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 169, p. 85–94, 2021. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813020351631>>. Acesso em: 3 mar. 2024.

KRATZ, F. Albumin as a drug carrier: Design of prodrugs, drug conjugates and nanoparticles. **Journal of Controlled Release**, v. 132, n. 3, p. 171–183, 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18582981/>>. Acesso em: 23 jan. 2024.

LEANDRO-SILVA, E.; SILVEIRA, M. L. D. C.; PIPI, A.; PIACENTI-SILVA, M.; MAGDALENA, A. G. Remoção de Metais Usando Nanopartículas de Fe₃O₄-Quitosana para Aplicações Ambientais. **Revista Virtual de Química**, v. 16, n. 1, p. 98–105, 2024. Disponível em: <<https://rvq-sub.sbq.org.br/index.php/rvq/article/view/4593>>. Acesso em: 27 dez. 2024.

LEÓN-FLORES, J.; PÉREZ-MAZARIEGO, J. L.; MARQUINA, M.; GÓMEZ, R.; ESCAMILLA, R.; TEHUACANERO-CUAPA, S.; REYES-DAMIÁN, C.; J. ARENAS-ALATORRE. Controlled Formation of Hematite—Magnetite Nanoparticles by a Biosynthesis Method and Its Photocatalytic Removal Potential Against Methyl Orange Dye. **Journal of Cluster Science**, v. 34, n. 5, p. 2381–2395, 2022. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10876-022-02392-6>>. Acesso em: 15 jan. 2024.

LI, G.; HUANG, J.; CHEN, T.; XU, J.; ZHANG, H.; CHEN, Q. Insight into the interaction between chitosan and bovine serum albumin. **Carbohydrate Polymers**, v. 176, p. 75–82, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014486171730944X>>. Acesso em: 3 mar. 2024.

LU, A.-H.; SALABAS, E. L.; SCHÜTH, F. Magnetic Nanoparticles: Synthesis, Protection, Functionalization, and Application. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 8, p. 1222–1244, 2007. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/anie.200602866>>. Acesso em: 21 fev. 2024.

MAFUD, A. C.; SILVA, M. P. N.; MONTEIRO, D. C.; OLIVEIRA, M. F.; RESENDE, J. G.; COELHO, M. L.; DE SOUSA, D. P.; MENDONÇA, R. Z.; PINTO, P. L. S.; FREITAS, R. M.; MASCARENHAS, Y. P.; DE MORAES, J. Structural parameters, molecular properties, and biological evaluation of some terpenes targeting *Schistosoma mansoni* parasite. **Chemico-Biological Interactions**, v. 244, p. 129–139, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009279715301381>>. Acesso em: 27 dez. 2024.

MAGDALENA, A. G.; SILVA, I. M. B.; MARQUES, R. F. C.; PIPI, A. R. F.; LISBOA-FILHO, P. N.; JAFELICCI, M. EDTA-functionalized Fe₃O₄ nanoparticles. **Journal**

of **Physics and Chemistry of Solids**, v. 113 potato peel extract: its nanofluid applications and life cycle analysis. **Chemical Papers**, v. 77, n. 2, p. 1081–1094, 2022. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s11696-022-02538-w>>. Acesso em: 22 jul. 2024.

MALIKA, M.; JHADAV, P. G.; PARATE, V. R.; SONAWANE, S. S. Synthesis of magnetite nanoparticle fromr.com/article/10.1007/s11696-022-02538-w>. Acesso em: 20 nov. 2023.

MARTÍNEZ, J.; CORTÉS, J. F.; MIRANDA, R. Green Chemistry Metrics, A Review. **Processes**, v. 10, n. 7, p. 1274, 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2227-9717/10/7/1274>>. Acesso em: 17 mar. 2024.

MORAIS, E. R.; OLIVEIRA, K. C.; MAGALHÃES, L. G.; MOREIRA, E. B. C.; VERJOVSKI-ALMEIDA, S.; RODRIGUES, V. Effects of curcumin on the parasite *Schistosoma mansoni*: A transcriptomic approach. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 187, n. 2, p. 91–97, 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166685112002812#:~:text=Recently%2C%20our%20group%20has%20demonstrated,parasite%20viability%2C%20leading%20to%20death.>>>. Acesso em: 16 jan. 2024.

NARDO, L.; PADERNO, R.; ANDREONI, A.; MÁSSON, M.; HAUKVIK, T.; TØNNESEN, H. H. Role of H-bond formation in the photoreactivity of curcumin. **Spectroscopy**, v. 22, n. 2-3, p. 187–198, 2008. Disponível em: <<https://content.iospress.com/articles/spectroscopy/spe335>>. Acesso em: 27 maio. 2024.

NASERY, M. M.; ABADI, B.; POORMOGHADAM, D.; ZARRABI, A.; KEYHANVAR, P.; KHANBABAIEI, H.; ASHRAFIZADEH, M.; MOHAMMADINEJAD, R.; TAVAKOL, S.; SETHI, G. Curcumin Delivery Mediated by Bio-Based Nanoparticles: A Review. **Molecules**, v. 25, n. 3, p. 689, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32041140/>>. Acesso em: 16 jan. 2024.

NEVES, R.; BRONZE-UHLE, E.; SANTOS, P.; LISBOA-FILHO, P.; MAGDALENA, A. SALICYLIC ACID INCORPORATION IN Fe₃O₄-BSA NANOPARTICLES FOR DRUG RELEASE. **Química Nova**, v. 44, n. 7, p. 824–829, 2021. Disponível em: <<http://static.sites.sbq.org.br/quimicanova.sbq.org.br/pdf/AR2021-0023.pdf>>. Acesso em: 23 jan. 2024.

NICULESCU, A.-G.; CHIRCOV, C.; GRUMEZESCU, A. M. Magnetite nanoparticles: Synthesis methods – A comparative review. **Methods**, v. 199, p. 16–27, 2021. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1046202321001109>>. Acesso em: 30 abr. 2024.

NOSRATI, H.; SEFIDI, N.; SHARAFI, A.; DANAFAR, H.; MANJILI, H. K. Bovine Serum Albumin (BSA) coated iron oxide magnetic nanoparticles as biocompatible carriers for curcumin-anticancer drug. **Bioorganic Chemistry**, v. 76, p. 501–509, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29310081/>>. Acesso em: 16 jan. 2024.

OLIVEIRA, L. C. A.; FABRIS, J. D.; PEREIRA, M. C. Óxidos de ferro e suas aplicações em processos catalíticos: uma revisão. **Química Nova**, v. 36, n. 1, p. 123–130, 2013. Disponível

em: <<https://www.scielo.br/j/qn/a/TGq5yqgBn6vsCxqJYHmnQsN/>>. Acesso em: 21 fev. 2024.

ÖZDEMİR, Ö.; DUNLOP, D. J.; MOSKOWITZ, B. M. The effect of oxidation on the Verwey transition in magnetite. **Geophysical Research Letters**, v. 20, n. 16, p. 1671–1674, 1993. Disponível em: <<https://agupubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1029/93GL01483>>.

PATHAK, S.; VERMA, R.; SINGHAL, S.; CHATURVEDI, R.; KUMAR, P.; SHARMA, P.; WANG, X. Spin dynamics investigations of multifunctional ambient scalable Fe₃O₄ surface decorated ZnO magnetic nanocomposite using FMR. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 3799, 2021. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-021-83394-8>>. Acesso em: 21 fev. 2024.

PENA-PEREIRA, F.; WOJNOWSKI, W.; TOBISZEWSKI, M. AGREE—Analytical GREEnness Metric Approach and Software. **Analytical Chemistry**, v. 92, n. 14, p. 10076–10082, 2020. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.analchem.0c01887>>. Acesso em: 27 maio. 2024.

PEREIRA, G. F. L.; COSTA, F. N.; SOUZA, J. A.; HADDAD, P. S.; FERREIRA, F. F. Parametric Rietveld refinement and magnetic characterization of superparamagnetic iron oxide nanoparticles. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 456, p. 108–117, 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304885317337101?via%3Dihub>>.

PHAM, X. N.; NGUYEN, T. P.; PHAM, T. N.; TRAN, T. T. N.; TRAN, T. V. T. Synthesis and characterization of chitosan-coated magnetite nanoparticles and their application in curcumin drug delivery. **Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology**, v. 7, n. 4, p. 045010, 2016. Disponível em: <<https://iopscience.iop.org/article/10.1088/2043-6262/7/4/045010>>. Acesso em: 16 jan. 2024.

POPESCU, R. C.; ANDRONESCU, E.; VASILE, B. S. Recent Advances in Magnetite Nanoparticle Functionalization for Nanomedicine. **Nanomaterials**, v. 9, n. 12, p. 1791, 2019. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2079-4991/9/12/1791>>. Acesso em: 27 dez. 2024.

RAJAN, S. S.; PANDIAN, A.; PALANIAPPAN, T. Curcumin loaded in bovine serum albumin–chitosan derived nanoparticles for targeted drug delivery. **Bulletin of Materials Science**, v. 39, n. 3, p. 811–817, 2016. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s12034-016-1213-z>>. Acesso em: 16 jan. 2024.

RAZAK, N. A.; AKHTAR, M. N.; ABU, N.; HO, W. Y.; TAN, S. W.; ZAREEN, S.; TAJUDDIN, S. N.; LONG, K.; ALITHEEN, N. B.; YEAP, S. K. The in vivo anti-tumor effect of curcumin derivative (2E,6E)-2,6-bis(4-hydroxy-3-methoxybenzylidene)cyclohexanone (BHMC) on 4T1 breast cancer cells. **RSC Advances**, v. 7, n. 57, p. 36185–36192, 2017. Disponível em: <<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2017/ra/c7ra06580a>>. Acesso em: 16 jan. 2024.

REDDY, L. H.; ARIAS, J. L.; NICOLAS, J.; COUVREUR, P. Magnetic Nanoparticles: Design and Characterization, Toxicity and Biocompatibility, Pharmaceutical and Biomedical Applications. **Chemical Reviews**, v. 112, n. 11, p. 5818–5878, 2012. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cr300068p>>. Acesso em: 23 jan. 2024.

SALEHIABAR, M.; NOSRATI, H.; JAVANI, E.; ALIAKBARZADEH, F.; MANJILI, H. K.; DAVARAN, S.; DANAFAR, H. Production of biological nanoparticles from bovine serum albumin as controlled release carrier for curcumin delivery. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 115, p. 83–89, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29653171/>>. Acesso em: 16 jan. 2024.

SALMAN, S. D.; RASHID, I. M. Production and characterization of composite activated carbon from potato peel waste for cyanide removal from aqueous solution. **Environmental Progress & Sustainable Energy**, v. 43, n. 1, p. e14260, 2023. Disponível em: <<https://aiche.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ep.14260>>. Acesso em: 27 dez. 2024.

SANTANA, G. P.; RAMOS, A. M.; FABRIS, J. D. Uma estratégia adaptada para síntese de magnetita. **Química Nova**, v. 31, n. 2, p. 430–432, 2008. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/qn/a/5dvcbstPBSPghrkHcTBs53p/>>. Acesso em: 21 fev. 2024.

SCHWAMINGER, S. P.; FRAGA-GARCÍA, P.; SELBACH, F.; HEIN, F. G.; FUSS, E. C.; SURYA, R.; ROTH, H.-C.; BLANK-SHIM, S. A.; WAGNER, F. E.; HEISSLER, S.; BERENSMEIER, S. Bio-nano interactions: cellulase on iron oxide nanoparticle surfaces. **Adsorption**, v. 23, n. 2-3, p. 281–292, 2016. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10450-016-9849-y>>.

SHAHGHOLIAN, N.; RAJABZADEH, G. Preparation of BSA nanoparticles and its binary compounds via ultrasonic piezoelectric oscillator for curcumin encapsulation. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 54, p. 101323, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773224718303368>>. Acesso em: 16 jan. 2024.

SHOKROLLAHI, H. A review of the magnetic properties, synthesis methods and applications of maghemite. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 426, p. 74–81, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304885316313397?via%3Dihub>>.

SHUKLA, S. K.; MISHRA, A. K.; AROTIBA, O. A.; MAMBA, B. B. Chitosan-based nanomaterials: A state-of-the-art review. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 59, p. 46–58, 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813013002262>>. Acesso em: 3 mar. 2024.

SIGMA-ALDRICH. **N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida**. Disponível em: <<https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/product/sial/03450>>. Acesso em: 26 maio. 2024.

SIGMA-ALDRICH. **N-Hydroxysuccinimide**. Disponível em: <<https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/product/aldrich/130672>>. Acesso em: 26 maio. 2024.

SILVEIRA, M. L. D. C.; SILVA, I. M. B.; MAGDALENA, A. G. Synthesis and characterization of Fe₃O₄-NH₂ and Fe₃O₄-NH₂-chitosan nanoparticles. **Cerâmica**, v. 67, n. 383, p. 295–300, 2021. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/ce/a/jzDNjmf6qkcKbj6k49z6t3F/?lang=en>>. Acesso em: 21 fev. 2024.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J.; BRYCE, D. L. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 8. ed. Rio De Janeiro: LTC, 2019.

SOLTYS, L.; OLKHOVYY, O.; TATARCHUK, T.; NAUSHAD, Mu. Green Synthesis of Metal and Metal Oxide Nanoparticles: Principles of Green Chemistry and Raw Materials. **Magnetochemistry**, v. 7, n. 11, p. 145, 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2312-7481/7/11/145>>. Acesso em: 24 jan. 2024.

SOUKHAKLARI, R.; MOEZI, L.; PIRSALAMI, F.; ABKAR, M.; MOOSAVI, M. Curcumin Loaded BSA Nanoparticles Protects More Efficiently Than Natural Curcumin Against Scopolamine-Induced Memory Retrieval Deficit. **Basic and Clinical Neuroscience Journal**, v. 10, n. 2, p. 157–164, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6484189/#:~:text=The%20findings%20indicated%20that%20nanocurcumin%20prevented%20the%20retrieval%20deficit%20induced,no%20have%20such%20an%20effect.>>. Acesso em: 16 jan. 2024.

SUETH-SANTIAGO, V.; MENDES-SILVA, G. P.; DECOTÉ-RICARDO, D.; LIMA, M. E. F. de. Curcumin, the golden powder from turmeric: insights into chemical and biological activities. **Química Nova**, v. 38, n. 4, p. 538–552, 2015. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/qn/a/Jhxxv6nxsPhPXb37fh7bgZ3t/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 26 maio. 2024.

SZLASA, W.; ZENDRAN, I.; ZALESIŃSKA, A.; TAREK, M.; KULBACKA, J. Lipid composition of the cancer cell membrane. **Journal of Bioenergetics and Biomembranes**, v. 52, n. 5, p. 321–342, 2020. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10863-020-09846-4>>.

TANG, S. C. N.; LO, I. M. C. Magnetic nanoparticles: Essential factors for sustainable environmental applications. **Water Research**, v. 47, n. 8, p. 2613–2632, 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0043135413001437>>. Acesso em: 21 fev. 2024.

VIGATO, A. A.; QUEROBINO, S. M.; FARIA, N. C.; CANDIDO, A. C. B. B.; MAGALHÃES, L. G.; CEREDA, C. M. S.; TÓFOLI, G. R.; CAMPOS, E. V. R.; MACHADO, I. P.; FRACETO, L. F.; SAIRRE, M. I.; ARAUJO, D. R. Physico-Chemical Characterization and Biopharmaceutical Evaluation of Lipid-Poloxamer-Based Organogels for Curcumin Skin Delivery. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, p. 1006, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31572185/>>. Acesso em: 16 jan. 2024.

VIJAYARAM, S.; RAZAFINDRALAMBO, H.; SUN, Y.-Z.; VASANTHARAJ, S.; GHAFARIFARSANI, H.; HOSEINIFAR, S. H.; RAEESZADEH, M. Applications of Green Synthesized Metal Nanoparticles — a Review. **Biological Trace Element Research**, v. 202, p. 360–386, 2023. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s12011-023-03645-9>>. Acesso em: 17 mar. 2024.

WANG, Y.-J.; PAN, M.-H.; CHENG, A.-L.; LIN, L.-I.; HO, Y.-S.; HSIEH, C.-Y.; LIN, J.-K. Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 15, n. 12, p. 1867–1876, 1997. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0731708596020249>>. Acesso em: 24 maio. 2024.

YADAV, G.; BANSAL, M.; THAKUR, N.; KHARE, S.; KHARE, P. Multilayer Tablets and Their Drug Release Kinetic Models for Oral Controlled Drug Delivery System. **Middle-East**

Journal of Scientific Research, v. 16, n. 6, p. 782–795, 2013. Disponível em: <[https://www.idosi.org/mejsr/mejsr16\(6\)13/7.pdf](https://www.idosi.org/mejsr/mejsr16(6)13/7.pdf)>. Acesso em: 13 jun. 2024.

YAMAKOSHI, H.; OHORI, H.; KUDO, C.; SATO, A.; KANO, N.; ISHIOKA, C.; SHIBATA, H.; IWABUCHI, Y. Structure–activity relationship of C5-curcuminoids and synthesis of their molecular probes thereof. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 3, p. 1083–1092, 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20060305/>>. Acesso em: 16 jan. 2024.

YANG, R.; ZHENG, Y.; WANG, Q.; ZHAO, L. Curcumin-loaded chitosan–bovine serum albumin nanoparticles potentially enhanced A β 42 phagocytosis and modulated macrophage polarization in Alzheimer’s disease. **Nanoscale Research Letters**, v. 13, n. 1, 22 out. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30350003/>>. Acesso em: 16 jan. 2024.

YING, S.; GUAN, Z.; OFOEGBU, P. C.; CLUBB, P.; RICO, C.; HE, F.; HONG, J. Green synthesis of nanoparticles: Current developments and limitations. **Environmental Technology & Innovation**, v. 26, p. 102336, 2022. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352186422000359>>. Acesso em: 17 mar. 2024.

YUAN, Q.; VENKATASUBRAMANIAN, R.; HEIN, S.; MISRA, R. D. K. A stimulus-responsive magnetic nanoparticle drug carrier: Magnetite encapsulated by chitosan-grafted-copolymer. **Acta Biomaterialia**, v. 4, n. 4, p. 1024–1037, 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18329348/>>. Acesso em: 23 jan. 2024.

ZHENG, B.; MCCLEMENTS, D. J. Formulation of More Efficacious Curcumin Delivery Systems Using Colloid Science: Enhanced Solubility, Stability, and Bioavailability. **Molecules**, v. 25, n. 12, p. 2791, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7357038/>>. Acesso em: 16 jan. 2024.

ZHU, H.; XU, T.; QIU, C.; WU, B.; ZHANG, Y.; CHEN, L.; XIA, Q.; LI, C.; ZHOU, B.; LIU, Z.; LIANG, G. Synthesis and optimization of novel allylated mono-carbonyl analogs of curcumin (MACs) act as potent anti-inflammatory agents against LPS-induced acute lung injury (ALI) in rats. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 121, p. 181–193, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27240273/>>. Acesso em: 16 jan. 2024.