



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

ANTONIO LUCAS FREITAS SILVA

MICROCÁPSULA POLISSACARÍDICA À BASE DE PECTINA DA *CITRUS*
SINENSIS* CONTENDO EXTRATO OLEOSO DA POLPA DO *EUTERPE OLERACEA
PARA O CARREAMENTO DE PACLITAXEL

FORTALEZA

2025

ANTONIO LUCAS FREITAS SILVA

MICROCÁPSULA POLISSACARÍDICA À BASE DE PECTINA DA *CITRUS SINENSIS*
CONTENDO EXTRATO OLEOSO DA POLPA DO *EUTERPE OLERACEA* PARA O
CARREAMENTO DE PACLITAXEL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química. Área de concentração: Química.

Orientadora: Prof.^a Dra. Nágila Maria Pontes Silva Ricardo.

Coorientadora: Prof.^a Dra. Louhana Moreira Rebouças.

FORTALEZA

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S578m Silva, Antonio Lucas Freitas.
Microcápsula polissacarídica à base de pectina da *Citrus sinensis* contendo extrato oleoso da polpa do
Euterpe oleracea para o carregamento de paclitaxel / Antonio Lucas Freitas Silva. – 2025.
118 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Programa de Pós-Graduação
em Química, Fortaleza, 2025.

Orientação: Profa. Dra. Nágila Maria Pontes Silva Ricardo.
Coorientação: Profa. Dra. Louhana Moreira Rebouças.

1. Paclitaxel. 2. Microcápsula. 3. Anticâncer. 4. Pectina. 5. Açáí. I. Título.

CDD 540

ANTONIO LUCAS FREITAS SILVA

MICROCÁPSULA POLISSACARÍDICA À BASE DE PECTINA DA *CITRUS SINENSIS*
CONTENDO EXTRATO OLEOSO DA POLPA DO *EUTERPE OLERACEA* PARA O
CARREAMENTO DE PACLITAXEL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química. Área de concentração: Química.

Aprovada em: 25/08/2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Nágila Maria Pontes Silva Ricardo
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof.^a Dra. Louhana Moreira Rebouças
Universidade Federal do Piauí (UFPI)

Prof.^a Dra. Larissa Morais Ribeiro da Silva
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dr. Pedro Mikael da Silva Costa
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A minha espiritualidade.

À minha mãe, avós e amigos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, nas suas mais variadas formas de existência, e a toda a espiritualidade, pelo cuidado e orientação que me permitem tomar sempre as melhores decisões.

Agradecer a mim mesmo por não me permitir ser vencido pelos pensamentos e circunstâncias que queriam fazer-me desistir.

Gratidão a minha família, especialmente à minha mãe, Edisonir Freitas, e às minhas avós, Celeste Freitas e Rosamira Rodrigues (*in memoriam*), pelo incentivo, apoio e inspiração.

Ao Henys Silva, a Nilce e a Luna pelo amor, carinho, compreensão, cuidado, companheirismo e muita paciência.

À Prof.^a Dra. Nágila Ricardo, pelo acolhimento, orientação, dedicação, apoio e por acreditar na minha capacidade para realizar este trabalho.

À Prof.^a Dra. Louhana Rebouças, por toda a paciência e disponibilidade em ensinar, e pelas excelentes orientações que conduziram esta pesquisa.

À Universidade Federal do Ceará e ao Programa de Pós-Graduação em Química pela oportunidade.

Ao Laboratório de Polímeros e Inovação de Materiais (LabPIM) e aos colegas de laboratório, em especial à Cristine Menezes, Deyse Maia, Anderson Freitas, Marlon Lemos, Marlon Erick, Leonardo Martins e Alessandro Rodrigues.

Ao Marlon Lemos e Anderson Freitas pelas análises de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência e pelo suporte na produção das microcápsulas por *spray dryer*.

À Deyse Maia, do Laboratório Multiusuário de Química dos Solos da UFC, pela Análise Elementar e pelo apoio no ensaio de liberação.

Ao Prof. Dr. Ícaro Vieira do Parque de Desenvolvimento Tecnológico e ao Victor Reinaldo do Instituto Federal do Ceará pela determinação da composição monossacarídica da pectina.

À Dra. Denise Moreira e ao Instituto Max Planck de Pesquisa em Polímero pela análise de Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas.

À Cristine Menezes pelas análises de Ressonância Magnética Nuclear.

Ao Laboratório de Química e Reologia de Ligantes Asfálticos do Centro de Tecnologia em Asfalto Norte/Nordeste da UFC pelas análises de Espectroscopia de Absorção no Infravermelho com Transformada de Fourier.

À Dra. Celli Muniz, do Laboratório de Bioimagem da EMBRAPA, pelas análises de Microscopia Eletrônica de Transmissão.

Ao Dr. Adriano Mattos, do Laboratório de Tecnologia da Biomassa da EMBRAPA, pelas análises de Calorimetria Diferencial Exploratória.

À Central Analítica da UFC, pelas análises de Difração de Raios-X e Microscopia Eletrônica de Varredura.

À Prof.^a Dra. Cláudia Pessoa e à Sarah Leyenne, ambas do Laboratório de Oncologia Experimental do NPDM da UFC, pelas análises de citotoxicidade *in vitro*.

À Prof.^a Dra. Larissa Morais e ao Fenando Eugênio, do Laboratório de Microbiologia de Alimentos da UFC, e ao Dr. Ernani Magalhães, da Universidade Estadual do Ceará, pelos testes de toxicidade em *zebrafish*.

Aos amigos frutos do mestrado, em especial à Thais Ferreira, ao Victor Teixeira, ao Leonardo Sousa e ao Dr. Wellinson Guimarães.

À Dra. Denise Moreira, à Prof.^a Dra. Fátima Nunes e ao Dr. Pedro Mikael pelas suas valiosíssimas contribuições no exame de qualificação.

À Prof.^a Dra. Larissa Morais e Dr. Pedro Mikael pela participação e pelas sugestões de melhoria apresentadas na banca de defesa de mestrado.

Os meus sinceros agradecimentos a tod@s os que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho de pesquisa.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

“O que observamos não é a natureza em si, mas a natureza exposta ao nosso método de questionamento” (Heisenberg, 1958).

RESUMO

O paclitaxel (Taxol[®]), usado contra diversos cânceres, causa efeitos adversos devido ao excipiente e à baixa solubilidade aquosa, limitando sua administração por via intravenosa devido à baixa biodisponibilidade oral. Os materiais nanoestruturados são uma alternativa promissora para o transportar, melhorando a sua dispersão, estabilidade e eficácia, enquanto minimiza os efeitos adversos associados à formulação convencional. O objetivo desta pesquisa foi sintetizar microcápsulas polissacarídicas em pó para o transporte de paclitaxel (PTX) utilizando uma nanoemulsão, preparada com o extrato oleoso da polpa do açaí (EOA), e pectina da laranja (PLJ) como material de parede da microcápsula. Para isso, foi realizado a extração e caracterização das matérias-primas. Em seguida, foi realizado um estudo experimental que selecionou as nanoemulsões N11A (com PTX) e N11C (controle) que, posteriormente, deram origem às respectivas microcápsulas M11-A e M11-C secas em *spray dryer*. As formulações foram caracterizadas por Espectroscopia de Absorção no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR), Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC), Difração de Raios-x (DRX), Microscopia Eletrônica de Varredura (SEM) e Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET). A eficiência de encapsulação (EE%) das formulações foi determinada pela técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC). Foi também realizado o estudo cinético de liberação *in vitro* da M11-A e do PTX puro. Determinou-se a citotoxicidade *in vitro* (método do MTT) em culturas de células tumorais e avaliou a segurança não clínica em *zebrafish* das M11-A e M11-C. A análise de DLS das nanoemulsões e microcápsulas redispersas em água mostrou que os tamanhos das partículas variaram entre 157 e 220 nm. As técnicas de FT-IR, DSC e DRX evidenciaram o encapsulamento do PTX, ao passo que a técnica de HPLC determinou uma EE% de 99,87% (N11A) e 83,72% (M11-A). A análise por MEV demonstrou que as microcápsulas apresentaram um tamanho de $3,1 \pm 1,2 \mu\text{m}$ (M11-C) e $3,0 \pm 1,3 \mu\text{m}$ (M11-A). A análise de MET da M11-A redispersa em água mostrou um tamanho médio de $0,55 \pm 0,34 \mu\text{m}$. A M11-A apresentou um perfil de liberação controlada *in vitro*, com quantidade acumulada de PTX igual a $9,92 \pm 0,95\%$ em 72 h, diferentemente do PTX livre ($31,99 \pm 4,79\%$). A M11-A apresentou maior citotoxicidade em relação ao PTX não encapsulado, com valores de IC_{50} iguais a 0,33 (HL-60), 0,98 (HCT-116), e 2,30 (PC-3) ng mL^{-1} , e não foi tóxico em L-929. *In vivo*, as formulações não alteraram a locomoção nem foram tóxicas ao *zebrafish*. A M11-A mostrou-se promissora para o tratamento do câncer, com potencial terapêutico para minimizar os efeitos adversos do PTX.

Palavras-chave: paclitaxel; microcápsula; anticâncer; pectina; açaí.

ABSTRACT

Paclitaxel (Taxol[®]), used against various cancers, causes adverse effects due to its excipient and low aqueous solubility, limiting its administration to the intravenous route (low oral bioavailability). Nanostructured materials are a promising alternative for transporting drugs, improving their dispersion, stability, and efficacy while minimizing the adverse effects associated with conventional formulations. The aim of this research was to synthesize polysaccharide powder microcapsules for the transport of paclitaxel (PTX) using a nanoemulsion prepared with the oily extract of açai pulp (EOA) and orange pectin (PLJ) as a wall material. To this end, the raw materials were extracted and characterized. Next, an experimental study was conducted that selected nanoemulsions N11A (with PTX) and N11C (control), which subsequently gave rise to the respective microcapsules M11-A and M11-C dried in a spray dryer. The formulations were characterized by Fourier Transform Infrared Absorption Spectroscopy (FT-IR), Differential Scanning Calorimetry (DSC), X-Ray Diffraction (XRD), Scanning Electron Microscopy (SEM) and Transmission Electron Microscopy (TEM). The encapsulation efficiency (EE%) of the formulations was determined using the High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) technique. An *in vitro* release kinetics study was also carried out on M11-A and pure PTX. *In vitro* cytotoxicity (MTT method) was determined in tumor cell cultures. Non-clinical safety assessment of M11-A and M11-C in zebrafish was performed. DLS analysis of the nanoemulsions and microcapsules redispersed in water showed that the particle sizes ranged from 157 to 220 nm. The FT-IR, DSC and XRD techniques showed the encapsulation of PTX, while the HPLC technique determined an EE% of 99.87 and 83.72% for the N11A and M11-A formulations, respectively. SEM analysis showed that the microcapsules were between 1.12 and 3.06 μm in size. MET analysis of M11-A redispersed in water showed an average particle size of $0.55 \pm 0.34 \mu\text{m}$. M11-A showed a controlled release profile *in vitro*, with an accumulated amount of PTX equal to $9.92 \pm 0.95\%$ during the 72 h of the experiment, unlike free PTX ($31.99 \pm 4.79\%$). M11-A showed greater cytotoxicity than non-encapsulated PTX, with IC_{50} values of 0.33 (HL-60), 0.98 (HCT-116), and 2.30 (PC-3) ng mL^{-1} , and was not toxic in L-929. *In vivo*, the formulations did not alter locomotion nor were they toxic to zebrafish. M11-A has shown promise for cancer treatment, with therapeutic potential to minimize the adverse effects of PTX.

Keywords: paclitaxel; microcapsule; anticancer; pectin; açai.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	-	Teixo ocidental (<i>Taxus breuifolia</i> L.).....	23
Figura 2	-	Estrutura molecular do paclitaxel	24
Figura 3	-	Estrutura molecular dos compostos precursores do paclitaxel	25
Figura 4	-	Estabilização dos microtúbulos pela ação do paclitaxel.....	26
Figura 5	-	Estrutura molecular do Cremophor® EL.....	26
Figura 6	-	Comparação gráfica entre CDDS e ADDS, além da representação do nível plasmático tóxico, desejável (faixa terapêutica) e sem/baixo efeito no tratamento.	29
Figura 7	-	Tipos de nanoemulsões.....	31
Figura 8	-	Fenômenos de desestabilização de sistemas coloidais	31
Figura 9	-	Mecanismo de emulsificação pelo método de ultrassom de alta intensidade (HIU)	33
Figura 10	-	Estrutura das microcápsulas	34
Figura 11	-	Obtenção de microcápsulas poliméricas por <i>spray dryer</i>	35
Figura 12	-	Busca por publicações nas bases de dado SciFinder ⁿ e ScienceDirect, em 26 de junho de 2025.....	36
Figura 13	-	Açaizeiro (<i>Euterpe oleracea</i>)	37
Figura 14	-	Estrutura molecular do Pluronic® F127 e seu formato em meio aquoso	39
Figura 15	-	Representação da estrutura da pectina.....	41
Figura 16	-	Variações estruturais do ácido galacturônico na pectina	42
Figura 17	-	Obtenção da pectina da laranja (PLJ).	45
Figura 18	-	Preparo do extrato oleoso da polpa de açaí	50
Figura 19	-	Obtenção das nanoemulsões contendo paclitaxel.....	52
Figura 20	-	Obtenção das microcápsulas por secagem em <i>spray dryer</i>	53
Figura 21	-	Conversão do sal de MTT em formazan.....	61
Figura 22	-	Grupo de peixes (n = 6/grupo) em placas de petri marcadas	63
Figura 23	-	Pectina do bagaço da laranja (<i>Citrus sinensis</i>)	65
Figura 24	-	Cromatografia de Permeação em Gel (GPC) da pectina	67
Figura 25	-	Espectro de RMN- ¹ H da pectina da laranja (PLJ)	67
Figura 26	-	Espectro FT-IR da pectina na região de 1800-1500 cm ⁻¹	69
Figura 27	-	Cromatogramas obtidos por HPLC para os padrões de monossacarídeos (A) e pectina hidrolisada (B).....	70
Figura 28	-	Curvas analíticas dos padrões de monossacarídeos.....	71
Figura 29	-	Extrato oleoso da polpa do açaí (<i>Euterpe oleracea</i>).....	73

Figura 30	- Cromatograma obtido por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM) do extrato oleoso da polpa do açaí.....	74
Figura 31	- Nanoemulsão antes (A) e após (B) o teste de resistência ao estresse mecânico	76
Figura 32	- Distribuição de tamanho de partícula obtida por espalhamento de luz dinâmico para as nanoemulsões controle	77
Figura 33	- Microcápsula (M11-A) obtida da nanoemulsão (N11-A).....	78
Figura 34	- Distribuição de tamanho de partícula obtido por espalhamento de luz dinâmico para nanoemulsão 11 controle (A), nanoemulsão 11 com paclitaxel (B), microcápsula 11 controle redispersa em água (C) e microcápsula 11 com paclitaxel redispersa em água (D).....	80
Figura 35	- Espectro de FT-IR do paclitaxel (PTX), microcápsula 11 com paclitaxel (M11-A), microcápsula 11 controle (M11-C), pectina (PLJ), extrato oleoso do açaí (EOA) e Pluronic® F127 (PLU).	81
Figura 36	- Termogramas obtidos pela técnica de DSC para o paclitaxel (PTX), microcápsula 11 com paclitaxel (M11-A), microcápsula 11 controle (M11-C), pectina (PLJ), extrato oleoso do açaí (EOA) e Pluronic® F127 (PLU).	84
Figura 37	- Difrátogramas do paclitaxel (PTX), microcápsula 11 com paclitaxel (M11-A), pectina (PLJ) e Pluronic® F127 (PLU).	86
Figura 38	- Fotomicrografias obtidas por microscopia eletrônica de varredura do paclitaxel (A), pectina da laranja (B), microcápsula 11 controle (C), microcápsula 11 com paclitaxel (D) e gráficos de distribuição de tamanho das microcápsulas	87
Figura 39	- Fotomicrografia obtidas por microscopia eletrônica de transmissão da M11-A após redispersão em água	88
Figura 40	- Cromatografia obtido por HPLC (A) e curva analítica do paclitaxel (B).....	89
Figura 41	- Perfil de liberação cumulativa de PTX livre e PTX a partir da M11-A em 72 h liberação <i>in vitro</i>	91
Figura 42	- Teste dos modelos matemáticos para o paclitaxel liberado da microcápsula..	93
Figura 43	- Efeito da microcápsula com paclitaxel (M11-A) e da microcápsula controle (M11-C) na atividade locomotora do <i>zebrafish</i> (<i>Danio rerio</i>) adulto no Teste de Campo Aberto (0-5 min).....	96

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Sistemas desenvolvidos para entrega de paclitaxel	28
Tabela 2	- Composição das nanoemulsões controle	51
Tabela 3	- Principais deslocamentos químicos da pectina.....	68
Tabela 4	- Resultados obtidos na análise elementar da pectina	72
Tabela 5	- Composição percentual de ácidos graxos no óleo da polpa do <i>Euterpe oleracea</i>	74
Tabela 6	- Caracterização das nanoemulsões por espalhamento dinâmico de luz e teste de resistência ao estresse mecânico.....	75
Tabela 7	- Composição percentual teórico dos materiais nas microcápsulas e rendimento percentual após secagem em spray dryer	75
Tabela 8	- Tamanho de partícula, índice de polidispersividade e potencial zeta das nanoemulsões e redispersões das microcápsulas.....	79
Tabela 9	- Principais bandas do espectro de FT-IR dos matérias-primas e das formulações	83
Tabela 10	- Resultados obtidos da validação do método analítico para quantificação de paclitaxel.....	89
Tabela 11	- Eficiência de encapsulação e capacidade de carregamento prático e teórico das formulações	90
Tabela 12	- Parâmetros cinéticos e coeficientes de determinação dos modelos matemáticos testados para a liberação de paclitaxel da microcápsula	92
Tabela 13	- Valores de IC ₅₀ em células de HL-60 (leucemia promielocítica), HCT-116 (carcinoma de cólon humano) e PC-3 (carcinoma de próstata) após 72 h de incubação	94

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A2780	Câncer ovariano
7-AAD	7-Aminoactinomicina D
ACN	Acetonitrila
ADDS	Sistemas avançados de entrega de medicamento
AGal%	Teor de ácido galacturônico
AGal	Ácido galacturônico
ANOVA	Análise de Variância
A/O	Água-em-óleo
A/O/A	Água-em-óleo-em-água
b	Coefficiente angular
BAG	Bagaço da laranja
CAS	<i>Chemical Abstracts Service</i>
CC%	Capacidade de Carreamento
CDDS	Sistemas de entrega de medicamento convencionais
CDR	Droga cumulativa liberada
CEUA	Comitê de Ética para o Uso de Animais
CG-EM	Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas
CHEMS	Hemissuccinato de colesterila
CL ₅₀	Concentração letal capaz de matar 50% dos animais
CL	Cruzamentos de linha
CM	Concentração média
CMN	Composição monossacarídica neutra
CMR	Massa cumulativa liberada
CONCEA	Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
CPI	Inversão de fase catastrófica
CrEL	Cremophor [®] EL
DDS	Sistemas de entrega de medicamento
D _h	diâmetro médio hidrodinâmico
DLS	Espalhamento Dinâmico de Luz
DMSO	Dimetilsufóxido
DNA	Ácido desoxirribonucleico

DOPE	Dióleoifosfatidiletanolamina
DP	Desvio-padrão
DPR	Desvio-padrão relativo
DSC	Calorimetria Diferencial Exploratória
DSPE-PEG	Distearoilfosfatidiletanolamina-poli(etilenoglicol) 2000
EE%	Eficiência de Encapsulação
EIP	Ponto de inversão da emulsão
EOA	Extrato oleoso da polpa de açaí
EtOH	Etanol
EMBRAPA	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
EPI	Inversão de fase por emulsão
Fapespa	Fundação Amazônia de Amparo a Estudos e Pesquisas
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FT-IR	Espectroscopia de Absorção no Infravermelho com Transformada de Fourier
GM%	Grau de metoxilação
GNPS	<i>Global Natural Products Social Molecular Networking</i>
GPC	Cromatografia de Permeação em Gel
GTP	Guanosina trifosfato
HCT-116	Carcinoma colorretal
HIU	Ultrassom de alta intensidade
HL-60	Leucemia promielocítica
HMP	Pectina de alta metoxilação
HPH	Homogeneização em alta pressão
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
HSC	Diferença Honestamente Significativa
IC50	Concentração inibitória média
INCA	Instituto Nacional de Câncer
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
L-929	células de fibroblasto murino
LD	Limite de detecção
LMP	Pectina de baixa metoxilação
LOE	Laboratório de Oncologia Experimental

L-PTX	Lipossomas com paclitaxel
LQ	Limite de quantificação
LTB	Laboratório de Tecnologia da Biomassa
LTDA	Sociedade limitada
m/m	massa/massa
m/v	massa/volume
M11-A	Microcápsula com paclitaxel
M11-C	Microcápsula controle
MCF-7	Câncer de mama
MDA-MB-23	Carcinoma de mama
MEC	Concentração mínima efetiva
MeOH	Metanol
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
MM	Massa molar
M _n	Massa molar numérica média
MET	Microscopia Eletrônica de Transmissão
MSC	Concentração mínima segura
MTS	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazólio
MTT	3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazolium
M _w	Massa molar média ponderada
MWCO	<i>Molecular Weight Cut-Off</i>
N11A	Nanoemulsão com paclitaxel
N11C	Nanoemulsão controle
NPDM	Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos
N _{proteína} %	Teor de nitrogênio proteico
O/A	Óleo-em-água
O/A/O	Óleo-em-água-em-óleo
OE	Óxido de etileno
OP	Óxido de polipropileno
P.A.	Puro para análise
PADETEC	Parque de Desenvolvimento Tecnológico
PANC-1	Carcinoma pancreático humano

PC-3	Carcinoma de próstata
PBS	<i>Phosphate Buffered Saline</i>
PDI	Índice de polidispersividade
PIC	Inversão de fases por composição
PIT	Temperatura de inversão de fase
PLJ	Pectina da laranja
PTX	Paclitaxel
PLU	Pluronic® F127
R ²	Coefficiente de determinação
RCF	Força centrífuga relativa
R _{MC} %	Rendimento percentual das microcápsulas
RMN- ¹ H-	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RPMI	<i>Roswell Park Memorial Institute</i>
RSD	Desvio padrão relativo
SE	Emulsificação espontânea
TFA	Ácido trifluoroacético
TMSP	2,2,3,3-d4-(3-trimetilsilil)-propionato de sódio
T _R	Tempo de retenção
UECE	Universidade Estadual do Ceará
UFC	Universidade Federal do Ceará
USP	<i>United States Pharmacopeial Convention</i>
v.o.	Administração via oral
v/v	volume/volume

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	OBJETIVOS	22
2.1	Geral	22
2.2	Específicos	22
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	23
3.1	Paclitaxel	23
3.2	Sistemas de entrega de medicamentos	29
3.2.1	<i>Nanoemulsão</i>	30
3.2.2	<i>Microcápsulas poliméricas</i>	33
3.3	Considerações a respeito dos componentes da formulação	36
3.3.1	<i>Fase oleosa: Extrato oleoso da polpa de açaí (Euterpe oleracea)</i>	36
3.3.2	<i>Surfactante: Pluronic® F127</i>	38
3.3.3	<i>Cápsula polimérica: Pectina da laranja (Citrus sinensis)</i>	40
4	METODOLOGIA	44
4.1	Materiais	44
4.2	Pectina da laranja (PLJ)	44
4.2.1	<i>Extração</i>	44
4.2.2	<i>Cromatografia de Permeação em Gel (GPC)</i>	46
4.2.3	<i>Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de Hidrogênio (¹H)</i>	46
4.2.4	<i>Grau de metoxilação (GM) por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de Hidrogênio (¹H)</i>	46
4.2.5	<i>Grau de metoxilação (GM) por Espectroscopia de Absorção no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)</i>	46
4.2.6	<i>Composição monossacarídica neutra (CMN)</i>	47
4.2.7	<i>Teor de ácido galacturônico (AGal%)</i>	48
4.2.8	<i>Análise Elementar</i>	49
4.3	Extrato oleoso da polpa de açaí (EOA)	49
4.3.1	<i>Preparo do extrato</i>	49
4.3.2	<i>Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massa (CG-EM)</i>	50
4.4	Obtenção das formulações	50
4.4.1	<i>Preparo das nanoemulsões</i>	51

4.4.2	<i>Síntese das microcápsulas</i>	52
4.6	Caracterização das formulações	53
4.6.1	<i>Espalhamento Dinâmico de Luz (DLS)</i>	53
4.6.2	<i>Resistência ao Estresse Mecânico</i>	54
4.6.3	<i>Espectroscopia de Absorção no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)</i>	54
4.6.4	<i>Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC)</i>	55
4.6.5	<i>Difração de Raios-X (DRX)</i>	55
4.6.6	<i>Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)</i>	56
4.6.7	<i>Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)</i>	56
4.7	Quantificação de paclitaxel	56
4.7.1	<i>Validação do método</i>	57
4.7.2	<i>Eficiência de Encapsulação (EE%) e Capacidade de Carreamento (CC%)</i>	58
4.8	Cinética de liberação <i>in vitro</i>	59
4.9	Ensaio de citotoxicidade <i>in vitro</i>	60
4.9.1	<i>Culturas de células</i>	61
4.9.2	<i>Ensaio MTT</i>	61
4.10	Avaliação da segurança não clínica em zebrafish	62
4.10.1	<i>Avaliação da atividade locomotora (Teste de Campo Aberto)</i>	62
4.10.2	<i>Toxicidade aguda em 96 h</i>	63
4.11	Análises Estatísticas	64
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	65
5.1	Pectina da laranja (PLJ)	65
5.1.1	<i>Extração</i>	66
5.1.2	<i>Cromatografia de Permeação em Gel (GPC)</i>	66
5.1.3	<i>Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de Hidrogênio (¹H)</i>	67
5.1.4	<i>Grau de metoxilação (GM)</i>	68
5.1.5	<i>Composição Monossacarídica Neutra (CMN) e Teor de ácido galacturônico (AGal%)</i>	69
5.1.6	<i>Análise Elementar</i>	71
5.2	Extrato oleoso da polpa de açaí (EOA)	72
5.2.1	<i>Preparo do extrato</i>	72
5.2.2	<i>Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massa (CG-EM)</i>	73

5.3	Seleção da composição da nanoemulsão	75
5.4	Obtenção das formulações	77
5.5	Caracterização das formulações	79
5.5.1	<i>Espalhamento Dinâmico de Luz (DLS)</i>	79
5.5.2	<i>Espectroscopia de Absorção no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)</i>	81
5.5.3	<i>Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC)</i>	84
5.5.4	<i>Difração de Raios-X (DRX)</i>	85
85.5.5	<i>Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)</i>	86
5.5.6	<i>Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)</i>	88
5.6	Quantificação de paclitaxel	89
5.6.1	<i>Validação do método</i>	89
5.6.2	<i>Eficiência de Encapsulação (EE%) e Capacidade de Carreamento (CC%)</i> ...	90
5.7	Cinética de liberação <i>in vitro</i>	91
5.8	Ensaio de citotoxicidade <i>in vitro</i>	94
5.9	Avaliação da segurança não clínica em <i>zebrafish</i>	95
6	CONCLUSÃO	97
	REFERÊNCIAS	98
	ANEXO A – PEDIDO DE PATENTE	117

1 INTRODUÇÃO

O paclitaxel (PTX) é um tipo de diterpenoide que foi isolado do extrato alcoólico da casca do teixo ocidental (*Taxus breuifolia*) (Sharma *et al.*, 2015; Wani *et al.*, 1971). O PTX é eficiente no tratamento de vários tipos de câncer, como o câncer de mama (Jamwal *et al.*, 2023), ovário (Yan-Hua; Wang; Xiao-Li, 2020), pulmão e colorretal (Elghali *et al.*, 2024). O PTX é administrado por infusão intravenosa e comercializado na forma de uma mistura com Cremophor[®] EL (CrEL) e álcool (Das *et al.*, 2024; Tije *et al.*, 2003). Todavia, existem efeitos colaterais negativos associados ao uso desse tipo de solvente (Montagner *et al.*, 2013; Tije *et al.*, 2003). O PTX é insolúvel em água e possui alta lipofilia (Das *et al.*, 2024). Além disso, o PTX apresenta uma seletividade insatisfatória às células tumorais (Beigulenko *et al.*, 2024).

Diante das propriedades que limitam a administração de PTX, torna-se cada vez mais necessário o desenvolvimento de sistemas carreadores de medicamentos hidrofóbicos. Os sistemas desenvolvidos para administração de medicamentos são utilizados para transportar o fármaco no corpo com segurança e alcançar a ação terapêutica pretendida, melhorando sua dispersão aquosa, proporcionando maior estabilidade química ao agente ativo, aumentando sua atividade farmacológica e reduzindo os efeitos colaterais negativos (Li *et al.*, 2019). Um exemplo de sistema utilizado para a entrega eficaz de medicamentos são as nanoemulsões (Kumar *et al.*, 2024).

As nanoemulsões são dispersões coloidais com tamanho de partícula entre 20 e 500 nm (Cunha; Campos; Caon, 2024). Esses sistemas são formados por dois líquidos imiscíveis, isto é, um dos líquidos é distribuído no outro na forma de gotículas muito pequenas (Sneha; Kumar, 2022). As nanoemulsões promovem uma maior solubilidade de compostos hidrofóbicos e sua entrega bem-sucedida devido ao aumento na capacidade de carga do medicamento (Jia *et al.*, 2024). A aplicação de nanopartículas como sistemas de entrega permite, entre outras funcionalidades, a liberação de compostos bioativos com ação e local específicos, a uma taxa e quantidade terapêutica ideal para promover a resposta farmacológica desejada (Gunasekaran *et al.*, 2014).

Geralmente, os materiais desenvolvidos para a entrega de medicamentos que apresentam um núcleo oleoso tendem a utilizar óleos vegetais exclusivamente para encapsular o fármaco hidrofóbico. Porém, neste trabalho, o extrato da polpa do açaí foi utilizado como matriz oleosa para o encapsulamento do paclitaxel. Esse extrato vegetal é rico em ácido graxos e fortemente marcado pela presença das antocianinas, moléculas conhecidas por também conferir atividade antioxidante.

O açaí (*Euterpe oleracea*), pertencente à família das Arecaceae, é o fruto de uma palmeira que é cultivada na região amazônica brasileira (Rabelo *et al.*, 2018). Ademais, há pesquisas em andamento para investigar possíveis aplicações farmacológicas a partir das atividades biológicas específicas de várias partes da planta (fruto, folhas, sementes, raízes e óleo) (Dias *et al.*, 2024). Estudos demonstraram que o açaí é seguro e pode ser utilizado como agente quimioprotetor contra o câncer, por apresentar atividade anti-inflamatória, antioxidante, antiproliferativa e pró-apoptótica (Alessandra-Perini *et al.*, 2018).

Existem também sistemas de administração de medicamentos baseados em polímeros. Esses sistemas podem ser definidos como dispositivos que realizam a introdução de fármacos no corpo, melhorando sua segurança e eficácia, ao mesmo tempo em que controlam a taxa, o tempo e o local de liberação dos medicamentos no organismo (Sung; Kim, 2020). Entre os sistemas baseados em polímeros, destacam-se os que usam polissacarídeos.

As propriedades biológicas e físico-químicas dos polissacarídeos, como a biocompatibilidade, a biodegradabilidade e a baixa imunogenicidade, tornam esses polímeros naturais apropriados para o desenvolvimento de sistemas de administração de medicamentos (Pecorini; Ferraro; Puppi, 2023). Os carreadores à base de polissacarídeos podem elevar o tempo de permanência do fármaco no trato gastrointestinal, ampliando, portanto, sua biodisponibilidade (Pecorini; Ferraro; Puppi, 2023). Os polissacarídeos se destacam em pesquisas envolvendo a síntese de microcápsulas (Wani *et al.*, 2023).

A literatura apresenta uma variedade de sistemas formados por microcápsulas multifuncionais, principalmente, para administração de medicamentos (Jia *et al.*, 2017). Uma das principais aplicações das microcápsulas à base de polissacarídeos é sua atuação como carreadoras de medicamentos anticâncer, haja vista sua alta capacidade de transporte de substâncias e propriedades ajustáveis que favorecem o fornecimento e entrega dessas moléculas para a terapia do câncer que, só é efetivada através do direcionamento seletivo para o tumor e liberação controlada do fármaco (Jia *et al.*, 2017).

A pectina, um polissacarídeo, tem sido extremamente investigada em relação ao seu potencial como carreadora de agentes terapêuticos, tendo sido comprovada sua segurança, não toxicidade e biodegradabilidade (Das *et al.*, 2021). A pectina é frequentemente empregada na indústria alimentícia em virtude de suas propriedades gelificantes, espessantes, texturizantes, emulsificantes e estabilizantes (Saberian *et al.*, 2017). Nas plantas, a pectina desempenha uma função estrutural nas paredes celulares primárias, apresentando uma estrutura complexa (Han *et al.*, 2017).

A pectina pode ser obtida a partir dos resíduos gerados pelas indústrias de frutas cítricas

e ser utilizada na síntese de microcápsulas, um sistema promissor para proteger e liberar medicamentos de forma controlada. Na indústria, os resíduos sólidos (cascas, sementes e polpa úmida) são frequentemente descartados, o que torna extremamente importante a busca por novas formas de reutilização desses subprodutos de valor comercial (Zanella; Taranto, 2015). Este fato demonstra a viabilidade de reaproveitar resíduos industriais que contêm pectina na sua composição. As publicações nos últimos anos concentram-se predominantemente na utilização de polímeros sintéticos na obtenção de sistemas de entrega de paclitaxel. Exemplos desta abordagem podem ser encontrados nos trabalhos de Loo *et al.*, (2025), Sabatelle *et al.*, (2024), Petersen *et al.*, (2024), Zhou *et al.*, (2023), Kim *et al.*, (2016) e Cochran *et al.*, (2011). As poucas pesquisas que integraram a pectina na composição do sistema de entrega concentraram-se no estudo de outros fármacos.

Neste trabalho, foi realizada a síntese de microcápsulas polissacarídicas em pó para o carregamento de PTX, utilizando-se a técnica de secagem em *spray dryer*. Para tanto, foi utilizada a pectina extraída da laranja (PLJ) como material de revestimento na microcápsula obtida a partir da nanoemulsão preparada com extrato oleoso da polpa de açaí (EOA) e Pluronic® F127. As microcápsulas obtidas foram caracterizadas e avaliadas quanto à citotoxicidade *in vitro* em células de leucemia promielocítica (HL-60), carcinoma de cólon humano (HCT-116), carcinoma de próstata (PC-3) e fibroblasto murino (L-929) tendo sido também testada a segurança não clínica em *zebrafish* (*Danio rerio*) adultos.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Sintetizar microcápsulas polissacarídicas para o carregamento de paclitaxel utilizando a pectina da laranja e o extrato oleoso da polpa de açaí.

2.2 Específicos

- Extrair e caracterizar a pectina da laranja (*Citrus sinensis*);
- Preparar e caracterizar o extrato oleoso da polpa de açaí (*Euterpe oleracea*);
- Obter e caracterizar nanoemulsões contendo paclitaxel;
- Sintetizar e caracterizar microcápsulas polissacarídicas em pó;
- Quantificar o paclitaxel nas formulações para determinar a eficiência de encapsulação;
- Realizar o estudo cinético de liberação *in vitro* da microcápsula;
- Avaliar a atividade citotóxica *in vitro* das microcápsulas;
- Testar a segurança não clínica das microcápsulas.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Paclitaxel

A espécie *Taxus breuifolia* (L.) pertencente à família Taxaceae (Figura 1) é caracterizada como uma árvore conífera (Riffi *et al.*, 2023), nativa do noroeste do Pacífico da América do Norte, perene e de crescimento lento (Ezrahi; Aserin; Garti, 2019), podendo levar até 200 anos para alcançar a maturidade (Kingston, 1991). A presença de diversos compostos bioativos conferiu à espécie notoriedade no âmbito médico e farmacológico (Riffi *et al.*, 2023). Dentre esses compostos, o agente anticancerígeno paclitaxel se destacou por seu potencial no tratamento de diversos tipos de neoplasia maligna.

Figura 1. Teixo ocidental (*Taxus breuifolia* L.)



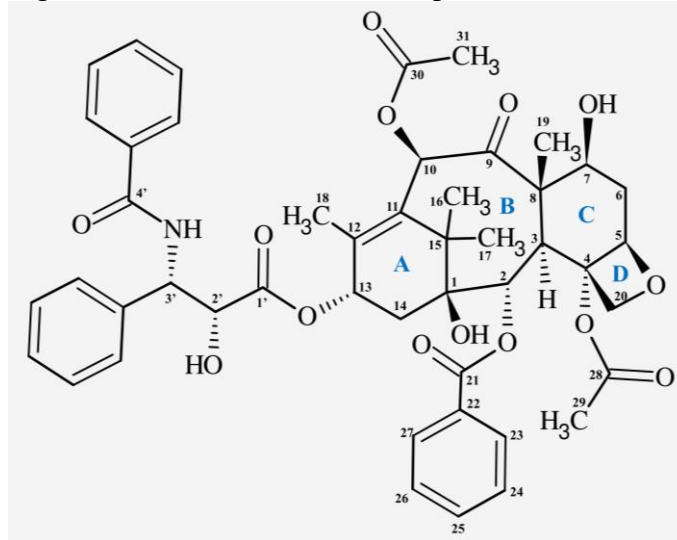
Fonte: https://commons.wikimedia.org/wiki/Main_Page

O paclitaxel (PTX) (CAS: 33069-62-4), também denominado taxol, é um pó cristalino, de coloração branca (Das *et al.*, 2024), cuja fórmula molecular é $C_{47}H_{51}NO_{14}$, com massa molar igual a $853,91 \text{ g mol}^{-1}$. O PTX é um tipo de diterpenoide, pertencente à classe de substâncias taxanos, isolado por Wani *et al.*, (1971) do extrato alcoólico da casca do teixo ocidental (*Taxus breuifolia*) (Kingston, 1991; Sharma *et al.*, 2015; Wani *et al.*, 1971).

A estrutura molecular do PTX (Figura 2) consiste em um núcleo tetracíclico, formado por um sistema de quatro anéis (A, B, C e D) fundidos, composto por 17 átomos de carbono e diferentes grupos funcionais ligados a essa estrutura básica (Abbaspour; Mohamadzadeh; Shojaosadati, 2025). O composto em questão apresenta características distintivas em relação a outros compostos de sua classe, notadamente pela presença de uma cadeia lateral éster ligada ao carbono de número 13 e por apresentar um anel D (Kingston, 1991). A atividade anticâncer

do PTX é atribuída principalmente à presença da cadeia lateral éster, do anel A, do anel oxetano (anel D) e do grupo benzóico ligado ao carbono 2 (Zhang; Mei; Feng, 2013).

Figura 2. Estrutura molecular do paclitaxel



Fonte: elaborado pelo autor.

Nome do PTX conforme a *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC): [(1*S*, 2*S*, 3*R*, 4*S*, 7*R*, 9*S*, 10*S*, 12*R*, 15*S*)-4,12-diacetiloxi-15-[(2*R*, 3*S*)-3-benzamido-2-hidroxi-3-fenilpropanoil]oxi-1,9-di-hidroxi-10,14,17,17-tetrametil-11-oxo-6-oxatetraciclo[11.3.1.0^{3,10}.0^{4,7}]heptadec-13-en-2-il] benzoato.

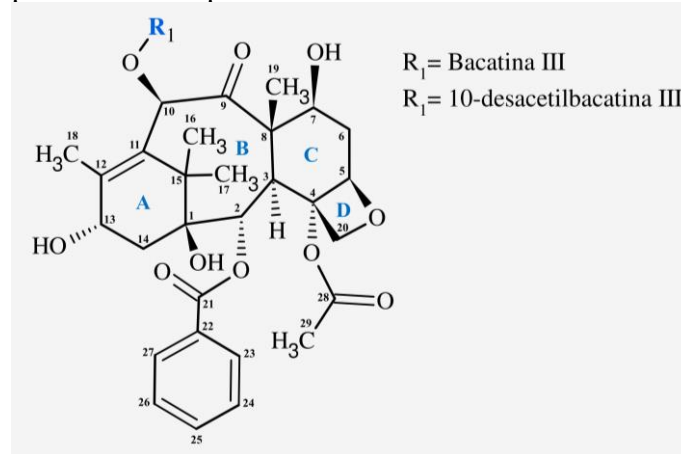
Para a obtenção do PTX a partir das cascas do teixo ocidental, é necessária uma grande quantidade de material vegetal, resultando em pequenas quantidades de ativo (rendimento de 0,02%). Em consequência, muitas árvores morrem, o que acarreta um alto custo ecológico. Diante do exposto, foram desenvolvidos métodos para a obtenção, de forma semissintética, do paclitaxel a partir de extratos de outras partes da árvore, sem que isso representasse uma ameaça à sua extinção (Ezrahi; Aserin; Garti, 2019).

Dentre a classe dos taxanos, destacam-se o composto bacatina III, originalmente isolado do cerne (parte central) da madeira, e o composto 10-desacetilbacatina III, encontrado nas folhas do teixo (agulhas). Ambos serviram de moléculas precursoras do paclitaxel, permitindo sua obtenção de maneira semissintética, com alto rendimento e de forma ecologicamente sustentável (Kingston, 1991). A Figura 3 apresenta a estrutura dessas duas moléculas.

O PTX apresenta eficiência comprovada no tratamento de diversos tipos de câncer, incluindo o câncer de mama (Jamwal *et al.*, 2023), o câncer de ovário (Yang; Mao; Tan, 2020), o câncer de pulmão e o câncer de colorretal (Elghali *et al.*, 2024). A eficiência do PTX no tratamento do câncer decorre da sua capacidade citotóxica e antiangiogênica (Das *et al.*, 2024).

O composto em questão apresenta a capacidade de interromper a migração celular, a proliferação e a secreção de colagenase, que estão associados ao processo de formação de novos vasos sanguíneos (Das *et al.*, 2024). Tais processos são importantes para o crescimento e disseminação das células tumorais (angiogênese) (Das *et al.*, 2024).

Figura 3. Estrutura molecular dos compostos precursores do paclitaxel

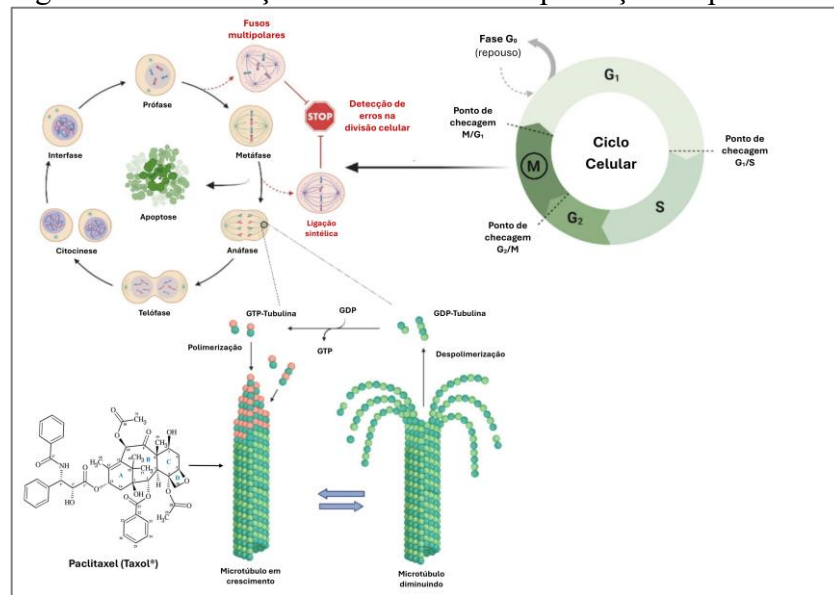


Fonte: elabora pelo autor.

O mecanismo de ação do PTX puro envolve a estabilização dos microtúbulos, ocasionando prejuízo à função do fuso mitótico e à distribuição do ácido desoxirribonucleico (DNA) (Škubník *et al.*, 2023). O referido mecanismo (Figura 4) induz a uma parada bem definida do ciclo celular (G2/M) (Lu *et al.*, 2005), seguida de morte celular programada, geralmente por meio do processo conhecido como apoptose (Škubník *et al.*, 2023). Os microtúbulos constituem estruturas cilíndricas e polarizadas do citoesqueleto (Tijer, Albert J. ten *et al.*, 2003), formadas por dímeros de proteínas denominadas α -tubulina e β -tubulina (Fong *et al.*, 2013). Dada sua importância no ciclo celular, os microtúbulos se tornaram um alvo intracelular para a atuação de agentes quimioterápicos (Souza, 2004).

Os microtúbulos apresentam instabilidade dinâmica, que diz respeito a polimerização e despolimerização dessa estrutura, processos que ocorrem em ambos os polos dos microtúbulos e são regulados por moléculas de guanosina trifosfato (GTP) (Nicolaou; Roschangar; Vourloumis, 1998). Entretanto, o crescimento e a dissociação nos polos ocorrem de maneira diferente, sendo uma extremidade do microtúbulo cineticamente mais dinâmica e governada pela β -tubulina, e a outra extremidade menos dinâmica e dominada pela α -tubulina (Nicolaou; Roschangar; Vourloumis, 1998). O PTX se liga seletivamente a β -tubulina (Nicolaou; Dai; Guy, 1994; Yang; Mao; Tan, 2020), ou seja, ele estabiliza o polo do microtúbulo onde o crescimento ocorre mais expressivamente, o que impede a progressão do ciclo celular.

Figura 4. Estabilização dos microtúbulos pela ação do paclitaxel

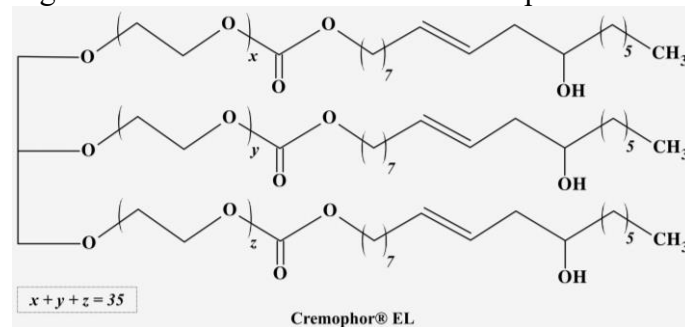


Fonte: adaptado de Abbaspour; Mohamadzadeh; Shojaosadati, (2025)

O PTX, comercializado sob as marcas comerciais Taxol[®] e Paxene[®], é administrado por infusão intravenosa, devido sua má absorção oral, e comercializado na forma de uma mistura com Cremophor[®] EL (CrEL) e álcool (1:1 em massa) (Das *et al.*, 2024; Tije *et al.*, 2003). O CrEL é um surfactante não iônico obtido da reação do óleo de rícino (semente de *Ricinus communis*) com óxido de etileno (Das *et al.*, 2024; Tije *et al.*, 2003).

O óleo de rícino é obtido a partir das sementes da espécie *Ricinus communis*. Trata-se de um óleo que contém em sua composição triglicerídeos dos ácidos ricinoleico, isoricinoleico, esteárico e di-hidroxiesteárico, sendo o CrEL composto majoritariamente por triglicerídeos oxilados de ácido ricinoleico (Gelderblom *et al.*, 2001). A estrutura molecular do CrEL é apresentada na (Figura 5).

Figura 5. Estrutura molecular do Cremophor[®] EL



Fonte: elaborado pelo autor.

Todavia, efeitos colaterais negativos, como a hipersensibilidade aguda e a neuropatia periférica, são associados ao uso do surfactante CrEL (Montagner *et al.*, 2013; Tije *et al.*, 2003).

A hipersensibilidade aguda, por exemplo, se caracteriza por angioedema, dispneia, dor torácica, erupção cutânea, hipotensão, rubor, taquicardia e urticária generalizada (Gelderblom *et al.*, 2001).

Além disso, o PTX apresenta alta lipofilicidade ($\log P$ 3,20) (Das *et al.*, 2024) e uma seletividade insatisfatória às células tumorais (Beigulenko *et al.*, 2024). Ademais, o composto em questão exibe baixa solubilidade em água ($< 0,1 \mu\text{g mL}^{-1}$) (Das *et al.*, 2024), sendo significativamente mais solúvel em acetona, clorofórmio, dimetilacetamida, etanol, éter e metanol (Gelderblom *et al.*, 2001). Ademais, o composto também apresenta considerável solubilidade em octanol e propilenoglicol.

Em virtude da baixa solubilidade do PTX em água, sua biodisponibilidade é limitada, constituindo um desafio o desenvolvimento de formulações para administração oral (Jadhav *et al.*, 2021). A administração oral de fármacos é mais bem tolerada pelos pacientes, uma vez que é menos invasiva e de administração mais simples (Nguyen *et al.*, 2022). Esta forma de administração de medicamento é considerada apropriada para o tratamento de doenças crônicas (Zhao *et al.*, 2022), tais como o câncer, doenças cardiovasculares, diabetes e hipertensão (Nguyen *et al.*, 2022).

Entretanto, os medicamentos devem apresentar resistência à possível ocorrência de degradação ao entrar em contato com o ambiente estomacal ácido e com a presença de enzimas (Baby *et al.*, 2021). Uma estratégia que pode ser adotada para proteger o fármaco da degradação ou inativação biológica e/ou química prematura na circulação sistêmica (Jadhav *et al.*, 2021) e, por consequência, reduzir ou eliminar os efeitos colaterais negativos, é a utilização de sistemas de entrega nanoestruturados biodegradáveis e não tóxicos (Das *et al.*, 2024). Dentre os exemplos de sistemas coloidais, incluem-se lipossomas, microcápsulas, microesferas, nanopartículas e complexos de macromoléculas (Gelderblom *et al.*, 2001; Jadhav *et al.*, 2021).

Um exemplo de material nanoestruturado que existe no mercado é o Abraxane[®], uma formulação constituída por nanopartículas de albumina humana com PTX complexado, sem formação de ligações covalentes, administrada por infusão intravenosa (Bernabeu *et al.*, 2017). Em 2005, o Abraxane[®] foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento do câncer de mama metastático e, em 2012, para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas em estado avançado ou metastático (Bernabeu *et al.*, 2017). Entretanto, o Abraxane[®] não se isenta de efeitos adversos, podendo causar supressão da medula óssea, bem como náuseas e vômitos (Murphy *et al.*, 2025).

A Tabela 1 apresenta um compilado de estudos que adotaram diversas estratégias para o carregamento de PTX.

Tabela 1. Sistemas desenvolvidos para entrega de paclitaxel

Estratégia de carregamento	Composição	Aplicação	Referência
Nanopartícula	Pluronic® F127, álcool polivinílico (PVA)	Câncer de pulmão	(Loo <i>et al.</i> , 2025)
Nanofibra	Poli(ε-caprolactona) (PCL), álcool polivinílico (PVA)	Câncer de mama	(Rehman <i>et al.</i> , 2025)
Nanogel	Sericina (SNG) e antocianina (C3G)	Câncer	(Zhang <i>et al.</i> , 2025)
Nanopartícula	Metoxi polietilenoglicol amina (MeO-PEG 3000-NH ₂), ácido poli(lático-co-glicólico)-9000 (PLGA-9000)	Câncer de mama	(Nie <i>et al.</i> , 2024)
Lipossomo	Fosfatidilcolina de soja (S-100), colesterol, didodecil dimetil amônio brometo (DDAB) e ácido carboxílico-distearoil fosfatidiletanolamina-poli(etilenoglicol) 2000 (HOOC-DSPE-PEG-2000)	Câncer de mama	(Kumar <i>et al.</i> , 2024)
Nanopartícula	Capryol 90, monostearato de glicerol (GMS), Tween 80, Polox 188, fosfatidilcolina de soja (SPC), quitosana	Câncer de mama	(Kim <i>et al.</i> , 2024)
Nanopartícula	Ácido hialurônico	Câncer de pulmão	(Zhou <i>et al.</i> , 2023)
Filme	Policaprolactona (PCL), carbonato de poliglicerol (PGC)	Sarcoma	(Mahvi <i>et al.</i> , 2023)
Nanopartícula	Alginato de sódio, quitosana modificada (boronada)	Câncer cervical	(Kolawole <i>et al.</i> , 2023)
Lipossomo	Lecitina de soja purificada (Lipoid S100), colesterol, celastrol (CLT), 1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina-N-[metoxi(polietilenoglicol)-2000] (DSPE-PEG2000)	Câncer de pâncreas	(Xiao <i>et al.</i> , 2022)
Nanopartícula	Ácido cloroáurico, cisteamina, polietileno glicol 2000 (PEG2000), cloreto de bromoacetila, aptâmero MUC1	Câncer de mama	(Kadkhoda <i>et al.</i> , 2022)
Nanopartícula	Albumina sérica humana (HSA), hemina	Câncer	(Chung; Kim; Hong, 2020)
Nanopartícula	Erlotinibe (ERL), poli(ácido lático-co-ácido glicólico) (PLGA), álcool polivinílico (PVA), Tween 80	Câncer	(Khuroo <i>et al.</i> , 2018)
Microcápsula	Sal mesilato HM30181, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), dióxido de silício, agente acidificante (ácido fosfórico, cítrico, fumárico ou oxálico)	Câncer	(Kim <i>et al.</i> , 2016)
Microbolha	Ácido polilático	Câncer de mama	(Cochran <i>et al.</i> , 2011)

Fonte: elaborado pelo autor.

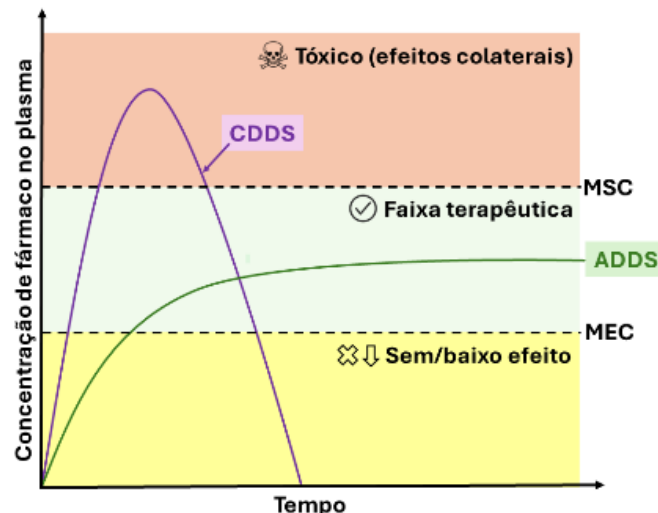
3.2 Sistemas de entrega de medicamentos

Os sistemas de entrega de medicamento (DDS) consistem em métodos pelos quais um determinado material farmacêutico é administrado para alcançar a eficácia terapêutica (Ragib *et al.*, 2022). Entre os DDS desenvolvidos, incluem-se as ciclodextrinas, lipossomos, micelas, microemulsões, microesferas, nanoemulsões, nanoesferas e nanocápsulas (Elaine *et al.*, 2025). No entanto, os sistemas de entrega de medicamento convencionais (CDDS) apresentam várias limitações, incluindo a baixa solubilidade em meio aquoso, baixa seletividade, liberação acelerada e descontrolada, efeitos colaterais negativos e baixa biodisponibilidade (Torchilin, 2018). Diante disso, têm emergido abordagens alternativas de DDS.

Em 1952, a Smith Kline Beecham desenvolveu as “*Spansules*” (cápsulas), o primeiro sistema de liberação controlada com um revestimento de cera solúvel em água (Ragib *et al.*, 2022). Esta cápsula proporcionou uma liberação controlada de sulfato de dextroanfetamina durante 12 h. Em 2010, a ciência registrou um aumento significativo de sistemas baseados em nanomateriais, que passaram a ser designados sistemas avançados de entrega de medicamento (ADDs) (Ragib *et al.*, 2022). Os ADDs constituem um importante progresso científico na terapia contra o câncer, tendo vários ADDs já sido aprovados pela FDA (Gao *et al.*, 2024).

A Figura 6 mostra uma representação gráfica comparativa entre os CDDS e ADDs, além do nível plasmático tóxico de medicamentos, concentração mínima segura (MSC), faixa terapêutica e concentração mínima efetiva (MEC).

Figura 6. Comparação gráfica entre CDDS e ADDs, além da representação do nível plasmático tóxico, desejável (faixa terapêutica) e sem/baixo efeito no tratamento.



Fonte: elaborado pelo autor.

Os ADDS apresentam a capacidade de manter uma taxa de liberação contante e previsível, bem como um perfil farmacocinético reprodutível, no qual o nível de medicamento no plasma se mantém estável por um período mais longo (Ragib *et al.*, 2022). A capacidade intrínseca dos ADDS em realizar liberação controlada torna esses sistemas mais eficazes, uma vez que auxilia na manutenção dos níveis de medicamentos no corpo dentro da faixa terapêutica (Elaine *et al.*, 2025). Além disso, os ADDS promovem a melhoria da adesão dos pacientes, uma vez que limitam a necessidade de administração de várias doses do medicamento em intervalos de tempo reduzido (Elaine *et al.*, 2025). Portanto, a aplicação de sistemas baseados em nanotecnologia pode proporcionar abordagens terapêuticas viáveis para o tratamento do câncer.

3.2.1 Nanoemulsões

Emulsões consistem em dispersões coloidais de dois líquidos imiscíveis, na qual um dos líquidos é distribuído em outro na forma de gotículas muito pequenas (Sneha; Kumar, 2022). De acordo com Sneha e Kumar (2022), tais sistemas demandam três componentes básicos: o óleo ou líquido oleoso, a água ou líquido aquoso e uma substância emulsificante, a qual é responsável pela formação e estabilização da emulsão.

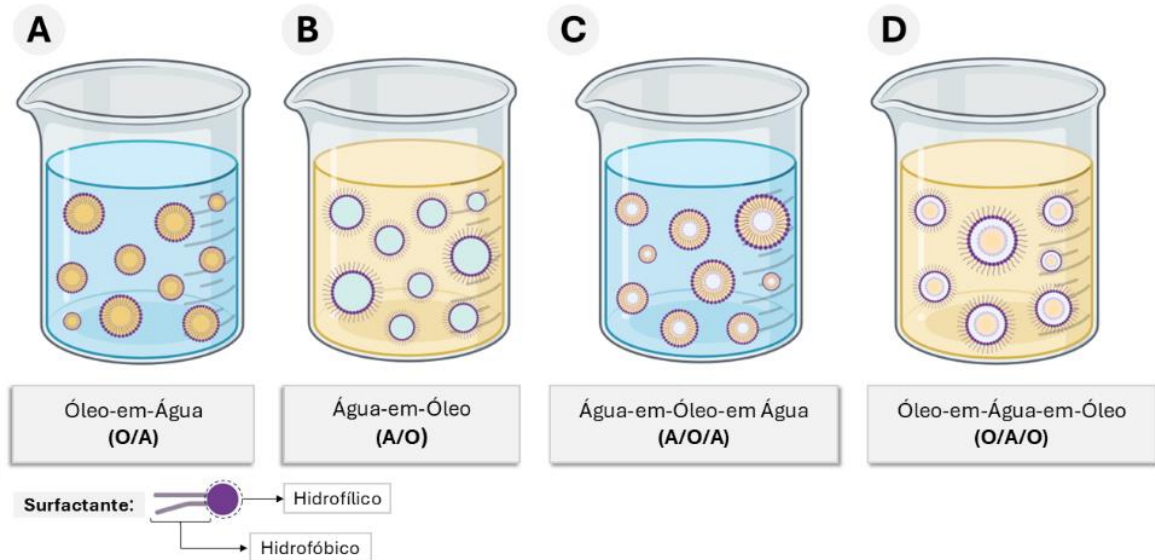
Além das emulsões convencionais, existem as nanoemulsões (20 a 500 nm) que são sistemas coloidais utilizados para a entrega eficaz de medicamentos (Kumar; Kanwar; Mehta, 2025). Esses sistemas promovem uma maior solubilidade de compostos hidrofóbicos e sua entrega bem-sucedida em virtude do aumento da capacidade de carga do medicamento (Jia *et al.*, 2024). A aplicação de nanopartículas como sistemas de entrega é, entre outras finalidades, a liberação de compostos bioativos com ação local e taxa terapêutica ideal para promover a resposta farmacológica desejada (Gunasekaran *et al.*, 2014).

As nanoemulsões constituem sistemas formados por óleo-em-água (O/A) ou, inversamente, água-em-óleo (A/O). Além disso, pode ser formada por emulsões duplas, conhecidas como óleo-em-água-em-óleo (O/A/O) ou água-em-óleo-em-água (A/O/A) (Wilson *et al.*, 2022). Entretanto, as emulsões duplas apresentam um grau de complexidade que demanda o emprego de um tensoativo lipofílico e um tensoativo hidrofílico para sua formação e estabilização de cada interfase A/O (Leister; Karbstein, 2020). A Figura 7 ilustra os tipos de nanoemulsões supracitados.

Neste trabalho, uma nanoemulsão do tipo O/A mostrou-se a opção mais adequada, uma vez que as nanogotículas oleosas atuaram como matriz encapsulante para o fármaco hidrofóbico. Sistemas emulsionais são aplicados com frequência no desenvolvimento de

formulações farmacológicas, em virtude da capacidade desses sistemas em promover o aumento da solubilização de fármacos hidrofóbicos, aprimorar o perfil farmacocinético e diminuir a ocorrência de efeitos adversos (Wilson *et al.*, 2022).

Figura 7. Tipos de nanoemulsões

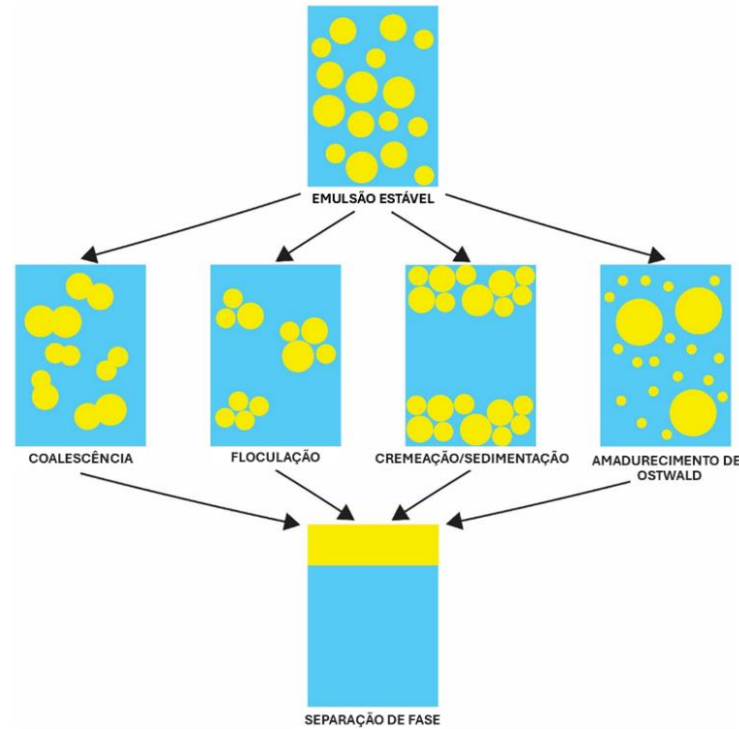


Fonte: elaborado pelo autor.

As nanoemulsões são sistemas termodinamicamente instáveis, o que significa que, sob determinadas condições de temperatura, composição (óleo, emulsificante) e método de obtenção, podem promover a separação das fases, resultando na desestabilização do sistema (Kumar; Kanwar; Mehta, 2025). Dentre os diversos fenômenos de desestabilização de sistemas coloidais, incluem-se a coalescência, a floculação, a cremação/sedimentação e o amadurecimento de Ostwald (Figura 8). Destes, os principais em nanoemulsões são a coalescência e o amadurecimento de Ostwald (Kumar; Kanwar; Mehta, 2025).

O fenômeno denominado como amadurecimento de Ostwald consiste na difusão de moléculas de partículas pequenas da fase dispersa para partículas grandes da fase dispersa, de modo que as maiores crescem o suficiente até que ocorra a separação de fases e o desaparecimento das partículas pequenas (Kabalnov; Shchukin, 1992; Kumar; Kanwar; Mehta, 2025). A desestabilização por coalescência envolve a fusão de duas gotículas em proximidade, resultando na formação de uma gotícula de tamanho superior após a ruptura de uma fina camada da fase contínua que as separava (Fredrick; Walstra; Dewettinck, 2010).

Figura 8. Fenômenos de desestabilização de sistemas coloidais



Fonte: adaptado de Wilson *et al.*, (2022).

Há uma variedade de métodos que podem ser empregados na produção de nanoemulsões. Tais métodos devem fornecer uma determinada energia, sendo, portanto, classificados como métodos de baixa ou alta energia (Kumar; Kanwar; Mehta, 2025). Dentro dos métodos de baixa energia, podemos citar: emulsificação espontânea (SE); temperatura de inversão de fase (PIT); inversão de fase por emulsão (EPI)/inversão de fase catastrófica (CPI)/inversão de fases por composição (PIC) e ponto de inversão da emulsão (EIP). Já os métodos de alta energia incluem o método de homogeneização em alta pressão (HPH), microfluidizadores, ultrassom de alta intensidade (HIU) e misturador rotor-estator (Kumar; Kanwar; Mehta, 2025).

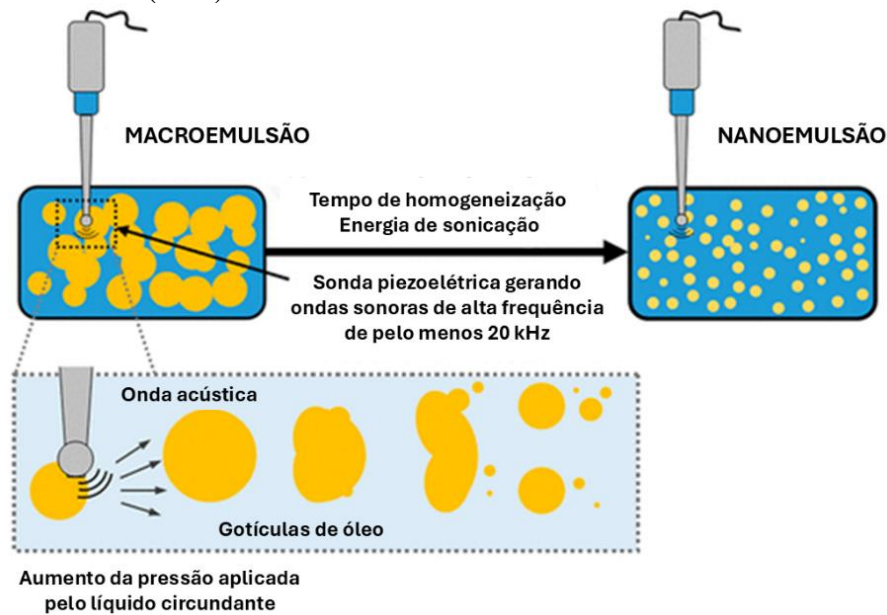
Nos trabalhos publicados pelo nosso grupo de pesquisa, especialmente nos estudos de Rebouças *et al.*, (2022), Rebouças *et al.*, (2023), Rosa *et al.*, (2025) e Sousa *et al.*, (2025), foi demonstrado o sucesso do método HIU na obtenção de nanoemulsões empregadas no encapsulamento de compostos bioativos. Os sistemas desenvolvidos nessas pesquisas demonstraram valores de eficiência de encapsulação superiores a 99%, bem como um tamanho de partícula (obtidos pela técnica de Espalhamento Dinâmico de Luz) dentro da escala nanométrica. Além disso, os sistemas preparados nesses estudos mostraram-se capazes de promover a liberação controlada dos princípios ativos.

O método HIU, diferentemente dos outros métodos de alta energia, consome menos energia (Singh *et al.*, 2017), necessita de pouco ou nenhum surfactante e possibilita a obtenção

de uma emulsão mais homogênea (Gogate; Kabadi, 2009). Esse método possibilita obter nanoemulsões *in situ* ou diminuir o tamanho das gotículas de uma emulsão quase formada (Singh *et al.*, 2017). De modo geral, considerando a produção de uma nanoemulsão O/A, a fase oleosa é homogeneizada mecanicamente na fase aquosa e, em seguida, submetida a cavitação através do método HIU (Kaur *et al.*, 2024; Singh *et al.*, 2017).

A emulsificação pelo método HIU envolve a utilização de uma sonda que emite ondas sonoras de alta frequência (20 kHz ou mais) (Kaur *et al.*, 2024). Essas ondas emitidas pelo equipamento produzem ciclos de alta e baixa pressão, denominadas de compressão e rarefação (Figura 9). Nesse processo, pequenas bolhas se formam, crescem e se colapsam, liberando quantidades consideráveis de energia, produzindo ondas de choque e microjatos (Kaur *et al.*, 2024). A ultrassonicação pode ocorrer utilizando diferentes amplitudes e em ciclos curtos de tempo até que as propriedades desejadas para a nanoemulsão sejam alcançadas (Singh *et al.*, 2017).

Figura 9. Mecanismo de emulsificação pelo método de ultrassom de alta intensidade (HIU)



Fonte: adaptado de Gawin-Mikołajewicz *et al.*, (2021)

3.2.2 Microcápsulas poliméricas

Os sistemas de administração de medicamentos baseados em polímeros podem ser definidos como dispositivos que realizam a introdução de fármacos no corpo, melhorando a sua segurança e eficácia, ao mesmo tempo em que controlam a taxa, o tempo e o local de liberação

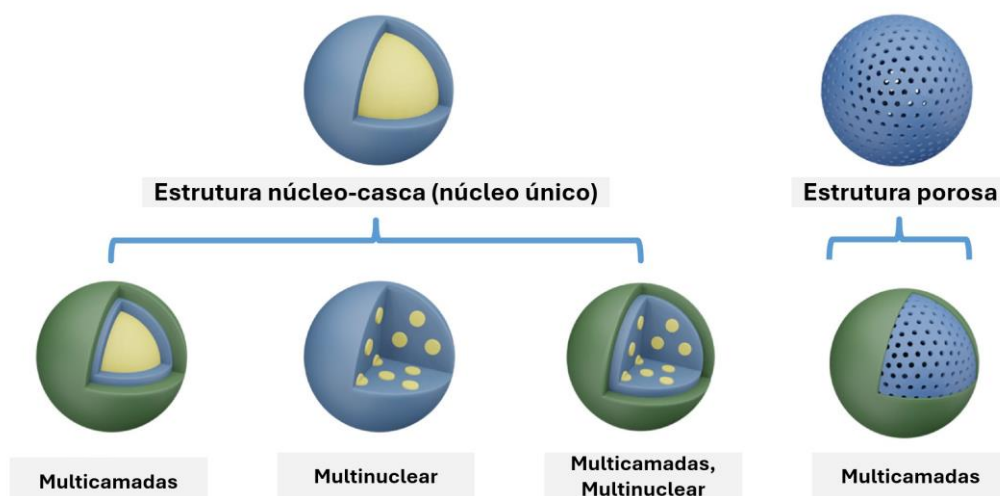
dos medicamentos no organismo (Sung; Kim, 2020). Destacam-se os sistemas desenvolvidos com recurso a polímeros naturais, como, por exemplo, as microcápsulas polissacarídicas.

As microcápsulas poliméricas são partículas geralmente com formato esféricas (Huang *et al.*, 2024) com um tamanho que varia entre 1 e 1000 μm (Kumar *et al.*, 2023). Uma das principais aplicações das microcápsulas à base de polissacarídeos é a sua atuação como carreadoras de medicamentos anticâncer, dado que apresentam uma elevada capacidade de transporte de substâncias e propriedades ajustáveis que favorecem o fornecimento dessas moléculas para a terapia do câncer (Jia; Feng; Li, 2017).

É importante salientar que o tratamento do câncer só é efetivo se o fármaco for direcionado seletivamente para o tumor e liberado de forma controlada (Jia; Feng; Li, 2017). Desta forma, a microencapsulação proporciona maior estabilidade (Kumar *et al.*, 2023) e proteção à substância encapsulada, permitindo que a sua liberação seja controlada e em local específico (Wani *et al.*, 2023). No que se refere à administração oral, a microencapsulação pode proteger o fármaco do ambiente ácido do estômago e favorecer a sua liberação no intestino (Wang *et al.*, 2006).

As microcápsulas podem ser divididas em estruturas núcleo-casca e matrizes esféricas porosas (Huang *et al.*, 2024). As microcápsulas do tipo núcleo-casca são constituídas por, pelo menos, dois materiais quimicamente diferentes, sendo que um deles forma o núcleo e o outro forma o revestimento da microcápsula (Huang *et al.*, 2024). A Figura 10 mostra a estrutura dos tipos de microcápsulas supracitados.

Figura 10. Estrutura das microcápsulas



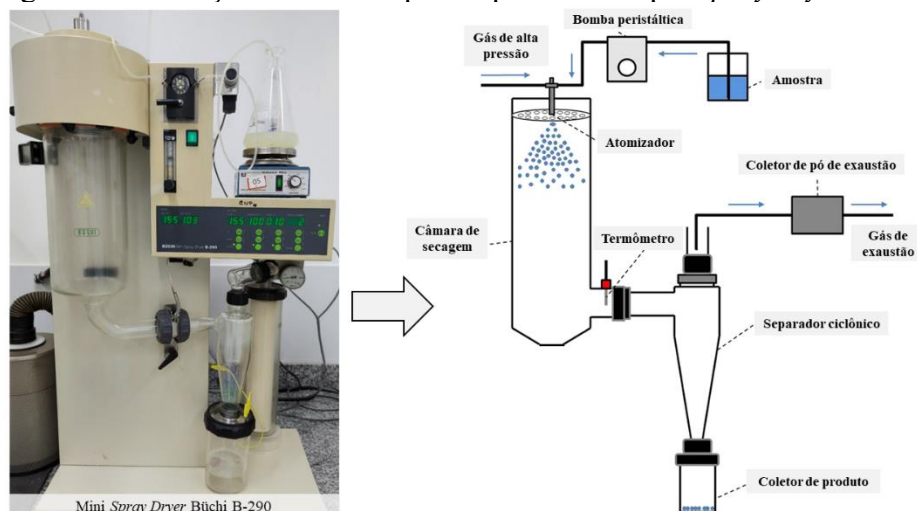
Fonte: adaptado de Huang *et al.*, (2024)

O material utilizado no núcleo das microcápsulas pode ser líquido (solução ou dispersão de compostos ativos) ou sólido (ingrediente ativo, excipientes e estabilizadores) (Wani *et al.*, 2023). No que diz respeito aos materiais de revestimento das microcápsulas, os polissacarídeos têm-se destacado pela sua ampla biodisponibilidade e biocompatibilidade (Wani *et al.*, 2023). Entre as várias técnicas relatadas para se realizar a microencapsulação, os métodos mais eficazes são a coacervação, a secagem por aspersão e o método de suspensão em ar (Gharibzahedi; Smith, 2021).

A técnica de secagem por aspersão, mais conhecida como *spray dryer*, tem sido particularmente utilizada para microencapsular óleos comestíveis (óleos vegetais ricos em ácidos graxos ômega-3, ômega-6 e ômega-9), vitaminas (como o α -tocoferol e o ácido ascórbico), coenzimas, ferro, óleos essenciais, pigmentos, extratos vegetais e hidrolisados de caseína (Gharibzahedi; Smith, 2021). A escolha do material de revestimento da microcápsula é uma etapa extremamente relevante para a síntese de microcápsulas por *spray dryer* que visam aprisionar moléculas bioativas no núcleo (Gharibzahedi; Smith, 2021).

O método de *spray dryer* consiste na utilização de um equipamento que é alimentado por uma mistura líquida contendo o material do núcleo suspenso ou dissolvido no material polimérico (Figura 11). Na sequência, este material é pulverizado através de um atomizador dentro de uma câmara com circulação de ar quente, onde as gotículas são secas (Gharibzahedi; Smith, 2021). No final do processo, obtém-se um material em pó, que pode ser utilizado em formulações sob a forma de comprimidos, cápsulas de gelatina, suspensões e outras formas. A secagem por *spray dryer* tem sido valorizada por se tratar de um processo de baixo custo, o que o torna viável para aplicação em escala industrial (Gharibzahedi; Smith, 2021).

Figura 11. Obtenção de microcápsulas poliméricas por *spray dryer*

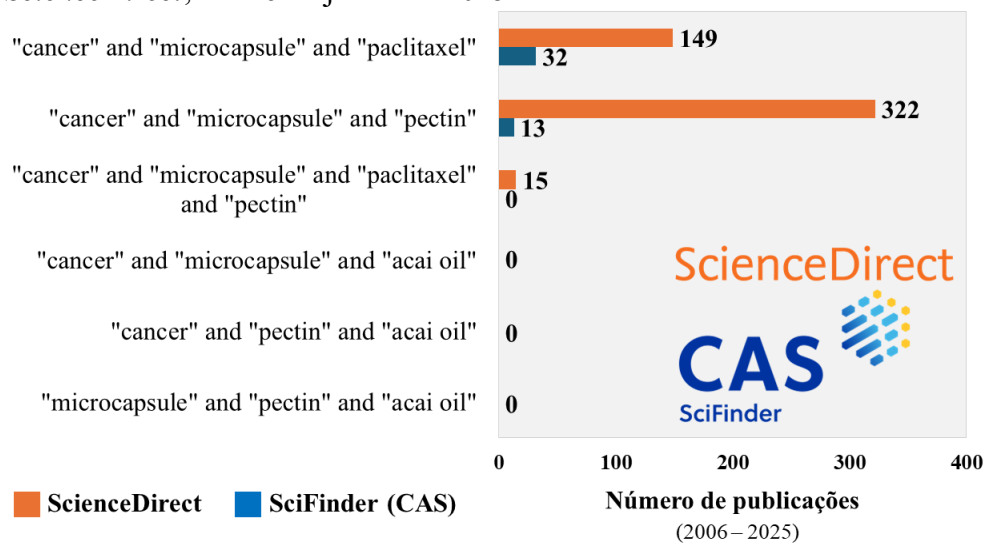


Fonte: adaptado de Peng *et al.*, (2017)

3.3 Considerações sobre os componentes da microcápsula

Foi realizada uma busca nas bases de dados *SciFinder*ⁿ e *ScienceDirect* por patentes e artigos de pesquisa, considerando o período entre 2006 e 2025, com as sequências de palavras-chave apresentadas na Figura 12. Na busca realizada, não foram encontrados estudos que tenham associado esses materiais na síntese de microcápsulas para o transporte de paclitaxel, evidenciando o ineditismo deste trabalho de pesquisa.

Figura 12. Busca por publicações nas bases de dado *SciFinder*ⁿ e *ScienceDirect*, em 26 de junho de 2025



Fonte: elaborado pelo autor.

A presente invenção foi protegida pelo pedido de patente (Anexo A), que compreende a combinação do EOA, PLJ e Pluronic[®] F-127 para produção de sistema carreador de fármaco hidrofóbico anticâncer. Ambos os materiais vegetais escolhidos para a obtenção das matérias-primas são amplamente cultivados no Brasil, garantindo uma fonte sustentável e economicamente viável para a produção.

3.3.1 Fase oleosa: Extrato oleoso da polpa de açaí (*Euterpe oleracea*)

O açaí (*Euterpe oleracea* Mart.), também denominado como açaí-do Pará, açaí-de-touceira, açaí-verdadeiro, juçara e palmitero, é uma espécie pertencente à família das *Arecaceae* (Nascimento, 2008). O açaí é o fruto de uma palmeira (Figura 13), conhecida como açaizeiro, que é cultivada na região amazônica brasileira (Rabelo *et al.*, 2018), podendo ser encontrado também nos estados do Amapá, Maranhão, Mato Grosso, Tocantins e em países da

América do Sul e da América Central (Oliveira *et al.*, 2006). De acordo com a Fundação Amazônia de Amparo a Estudos e Pesquisas (Fapespa), o estado do Pará é o maior produtor de açaí no Brasil, responsável por 87,3% da produção nacional. O estado do Pará torna o Brasil o maior exportador de açaí do mundo, tendo a produção registrado um aumento exponencial de 1 tonelada em 1999 para mais de 61 mil toneladas em 2023 (Fapespa, 2024).

Figura 13. Açaizeiro (*Euterpe oleracea*)



Fonte: https://commons.wikimedia.org/wiki/Main_Page

Os frutos do açaizeiro dão origem, principalmente, a polpa (mesocarpo e exocarpo) (Nascimento, 2008), a qual é frequentemente consumida em conjunto com uma variedade de outros alimentos, tais como o peixe, camarão ou carne bovina, constituindo a base alimentar de comunidades ribeirinhas (Silva *et al.*, 2023). Os frutos podem ser utilizados na fabricação de doces, geleias, licores, sorvetes e até mesmo para a extração de corante e antocianina (Oliveira *et al.*, 2006). O açaí é considerado um alimento altamente calórico, devido ao seu elevado teor de lipídeos, e nutricional, possuindo 13% de proteínas, valor superior ao leite (3,5%) e ao ovo (12,5%) (Oliveira *et al.*, 2006).

Além disso, a polpa pode ser utilizada na indústria cosmética e farmacêutica, bem como na extração de óleo (Oliveira *et al.*, 2017). O óleo de açaí é composto, majoritariamente, pelos ácidos graxos: oleico (60%), palmítico (22%) e linoleico (12%). A composição de ácidos graxos presente na polpa de açaí é semelhante à do azeite de oliva, um produto com elevado valor de mercado e rico em ácido oleico (ômega 6) (Oliveira *et al.*, 2017). O óleo de açaí exibe uma coloração verde-escura, atribuída principalmente à presença das antocianinas, um pigmento natural amplamente presente na polpa, representando cerca de 1% em extrato seco (Homma *et*

al., 2005; Oliveira *et al.*, 2006). O extrato etanólico obtido a partir da polpa do açaí exibe características semelhantes às de um óleo, o que possibilita a sua utilização na dispersão de fármacos hidrofóbicos. Este fato pode resultar num aumento da capacidade de transporte dos sistemas de administração de medicamentos baseados em nanotecnologia.

As antocianinas, por sua vez, são pigmentos pertencentes à classe dos flavonoides, que constituem a base das cores laranja, rosa, vermelho, roxo e azul (Ahmed; Amer; Al-Bahate, 2015). Este pigmento confere ao açaí um elevado potencial antioxidante, o que lhe concede um destaque mercadológico (Oliveira *et al.*, 2017). A atividade antioxidante, proveniente deste pigmento natural, promove uma melhor circulação sanguínea e impede o acúmulo de gorduras que causam aterosclerose (Oliveira *et al.*, 2006). Silva *et al.*, (2021) recorreram à *Global Natural Products Social Molecular Networking* (GNPS) para identificar compostos químicos presentes no extrato de semente de açaí. A antocianina identificada foi a cianidina-3-glicosídeo.

Ademais, há pesquisas em andamento para investigar possíveis aplicações farmacológicas a partir das atividades biológicas específicas de várias partes da planta (fruto, folhas, sementes, raízes e óleo) (Dias *et al.*, 2024). Estudos demonstraram que o açaí é seguro e pode ser utilizado como agente quimioprotetor contra o câncer, por apresentar atividade anti-inflamatória, antioxidante, antiproliferativa e pró-apoptótica (Alessandra-Perini *et al.*, 2018).

Conforme demonstrado em estudos anteriores, o óleo de açaí demonstrou atividade antibacteriana (Magalhães *et al.*, 2020) e efeito sobre a dislipidemia, atuando como um anti-hipercolesterolêmico e anti-hipertrigliceridêmico (Souza *et al.*, 2017). A utilização de uma nanoemulsão de óleo de açaí como fotossensibilizador na terapia fotodinâmica revelou-se eficaz no tratamento do melanoma em modelos experimentais *in vitro* e *in vivo* (Monge-Fuentes *et al.*, 2017). A polpa de açaí liofilizada apresentou atividade antitumoral no modelo de colite associada à carcinogênese do cólon em ratos (Fragoso *et al.*, 2018). O extrato da semente de açaí mostrou ter efeitos citotóxicos contra a linha celular de câncer de mama (MCF-7), levando a mudanças morfológicas nas células através da autofagia e aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio (Silva *et al.*, 2021).

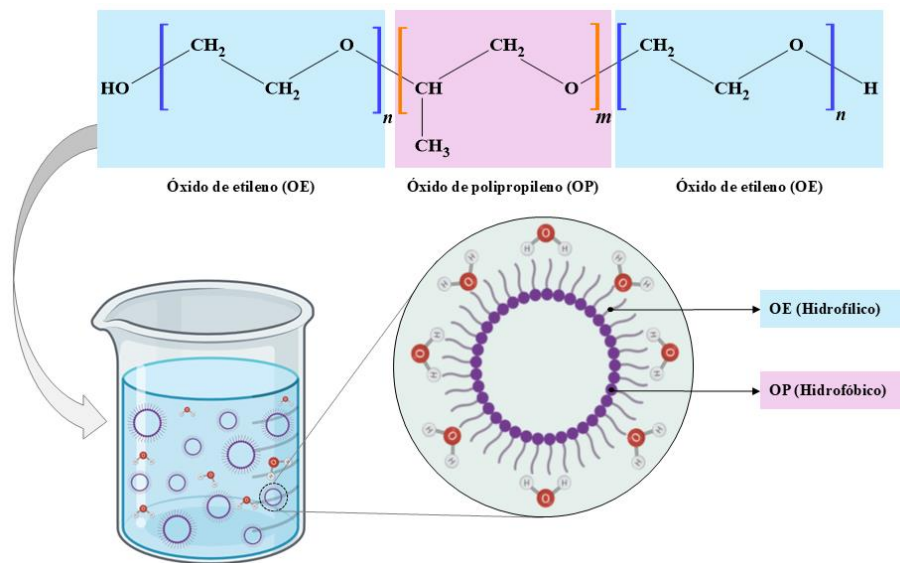
3.3.2 Surfactante: Pluronic® F127

A estabilidade das nanoemulsões é influenciada de forma significativa pelos surfactantes. Trata-se de moléculas que apresentam caráter anfifílico (Kumar *et al.*, 2024), atuando na redução da tensão interfacial e na prevenção de fenômenos de agregação de gotículas (Singh *et al.*, 2017). As moléculas em questão apresentam a capacidade de se adsorver

na interface óleo-água, promovendo, assim, a estabilização estérica, eletrostática ou uma combinação dessas duas (eletro-estática) (Singh *et al.*, 2017). Os surfactantes podem ser divididos em três categorias: aniônicos, catiônicos e não iônicos. Além disso, há também os surfactantes *zwitter* iônicos (Kumar *et al.*, 2024).

O Pluronic[®] F127 (PLU) ou polaxamer 407, constitui um copolímero em bloco não iônico, formado por blocos de óxido de etileno (OE) e óxido de polipropileno (OP), que apresentam caráter hidrofílico e hidrofóbico, respectivamente (Jaquilin *et al.*, 2022). O PLU apresenta a estrutura OE-OP-OE e, em meio aquoso, forma micelas, de modo que os blocos de OE interagem com o meio aquoso (meio externo) e os blocos de OP são voltados para o centro da micela, onde podem estabelecer interações com substâncias hidrofóbicas (Saorin *et al.*, 2023). A Figura 14 mostra a estrutura molecular do PLU e a micela formada por esse tensoativo em meio aquoso.

Figura 14. Estrutura molecular do Pluronic[®] F127 e seu formato em meio aquoso



Fonte: elaborado pelo autor.

O tensoativo PLU tem sido empregado rotineiramente em nosso grupo de pesquisa, notadamente nos trabalhos envolvendo o desenvolvimento de materiais nanoestruturados para entrega de medicamentos, a saber, nanoemulsões e microcápsulas poliméricas (Rebouças *et al.*, 2022; Rebouças *et al.*, 2023; Rosa *et al.*, 2025; Sousa *et al.*, 2025). Dentre os parâmetros a serem analisados nos estudos realizados com nanoemulsões, destaca-se o valor de potencial zeta (ζ), uma vez que este fornece informações acerca da estabilidade dos sistemas em questão. Nanoemulsões que apresentam valores em módulo de potencial zeta inferiores a 25 mV são indicativas de instabilidade e tendência de aglomeração entre as partículas (Rege; Medintz,

2009). No entanto, o PLU é considerado um estabilizador estérico e esse tipo de polímero fornece boa estabilidade a materiais nanoestruturados até mesmo com valores de potencial zeta menores do que 20 mV (Honary; Zahir, 2013; Karami; Hamidi, 2016).

O PLU é amplamente utilizado como transportador nano e foi aprovado pela FDA, uma vez que é biocompatível, permite a circulação prolongada e está disponível comercialmente (Saorin *et al.*, 2023). A estrutura multifuncional do PLU permite que esse copolímero seja utilizado para dispersar, solubilizar e emulsificar agentes em formulações farmacêuticas (Jaquilin *et al.*, 2022).

A formulação SP1049C consiste em um sistema micelar contendo Pluronic[®] F127 carregado com doxorubicina e micelas de Pluronic[®] L61. O sistema em apreço foi objeto de estudo em pesquisas clínicas. Em estudos realizados com camundongos portadores de células de carcinoma pulmonar, a formulação demonstrou potencial para aumentar a farmacocinética em comparação com a doxorubicina livre (Varela-Moreira *et al.*, 2017). Ademais, a SP1049C inibiu o crescimento tumoral em mais de 50% em nove modelos distintos de tumores. A referida formulação foi autorizada para o ensaio clínico de fase I em pacientes com tumores sólidos avançados. Posteriormente, foi submetida a um ensaio de fase II em pacientes com câncer esofágico avançado, obtendo também aprovação da FDA para testes de fase III em pacientes com câncer gastrointestinal (Varela-Moreira *et al.*, 2017).

3.3.3 Cápsula polimérica: Pectina da laranja (*Citrus sinensis*)

A pectina é um polissacarídeo presente nas plantas que desempenha uma função estrutural nas paredes celulares primárias (Han *et al.*, 2017a). A pectina pode ser obtida a partir de várias fontes vegetais, incluindo a laranja. A laranja contribui com 46,7% da produção mundial de frutas cítricas, estimada em 75,6 milhões de toneladas (Gonzatto; Santos, 2023). O Brasil está entre os três maiores produtores de laranja no mundo e é o maior exportador de suco de laranja (Gonzatto; Santos, 2023). Entretanto, após o processamento das frutas para produção do suco de laranja, são produzidos resíduos orgânicos (cascas, sementes e polpa úmida) que representam cerca de 50-60% (Satari; Karimi, 2018).

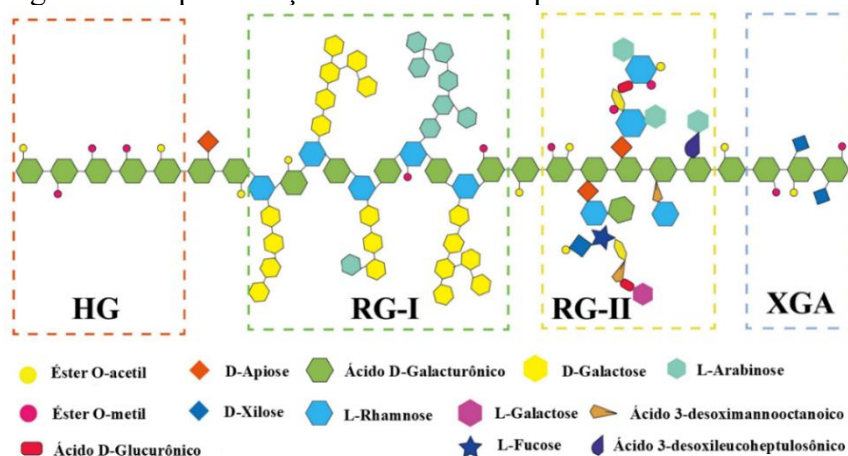
Estes resíduos são principalmente encaminhados para aterros sanitários e incineração (Possari *et al.*, 2025), pelo que é extremamente importante procurar novas formas de reutilização desses subprodutos com valor agregado (Zanella; Taranto, 2015). A desvalorização de resíduos tem gerado a perda de recursos valiosos (López-Hernández *et al.*, 2025), como a pectina, que poderiam ser aproveitados para aplicações alimentares, cosméticas e farmacêuticas

(Possari *et al.*, 2025). A pectina é frequentemente utilizada na indústria alimentícia devido às suas propriedades gelificantes, espessantes, texturizantes, emulsificantes e estabilizantes (Saberian *et al.*, 2017). Portanto, este biopolímero pode ser extraído dos resíduos agroindustriais e utilizado no desenvolvimento de sistemas de administração de medicamentos. Ademais, a pectina tem sido extensivamente investigada em relação ao seu potencial como carreadora de agentes terapêuticos, tendo sido comprovada a sua segurança, não toxicidade e biodegradabilidade (Das, 2021). Em suma, a pectina obtida a partir de resíduos agroindustriais apresenta-se como uma alternativa viável para a produção de microcápsulas, constituindo um material promissor para promover a proteção do fármaco e a sua libertação controlada.

A pectina, cuja estrutura molecular é notavelmente complexa (Figura 15), é composta principalmente por unidades de ácido galacturônico (AGal) ligadas nas posições α -1,4, representando 70% do polissacarídeo (Mohnen, 2008). A pectina é considerada um heteropolissacarídeo, constituído por seções distintas de homogalacturonano (HG), ramnogalacturonano I (RG-I), ramnogalacturonano II (RG-II) (Hua *et al.*, 2015) e xilogalacturonano (XGA) (Yue *et al.*, 2023).

O HG, que corresponde a 65% da pectina, é um homopolímero linear de ácido galacturônico com ligações do tipo α -1,4 (Hua *et al.*, 2015; Mohnen, 2008; Yue *et al.*, 2023). O RG-I contém uma estrutura básica composta por dissacarídeo $[-\alpha$ -D-GalA-1,2- α -L-Rha-1-4-] $_n$ e compõe a estrutura da pectina em 20 a 35% (Mohnen, 2008; Yue *et al.*, 2023). O RG-II representa 10% (Yue *et al.*, 2023) da estrutura da pectina, contendo o polímero HG em sua estrutura básica com ramificações laterais compostas por doze diferentes açúcares (Mohnen, 2008). O XGA consiste em ramificações de xilose ligadas diretamente na cadeia principal de ácido galacturônico (Zandleven *et al.*, 2007).

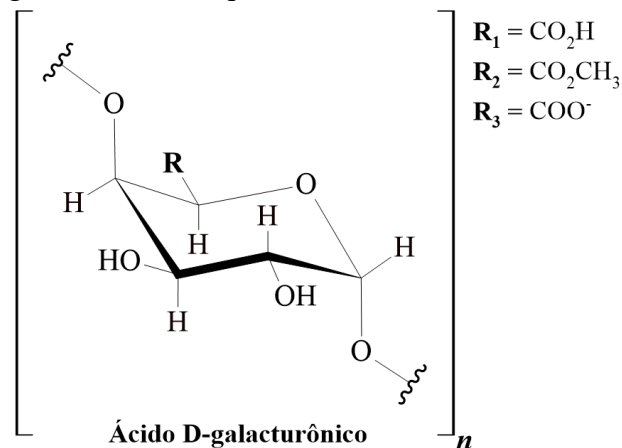
Figura 15. Representação da estrutura da pectina



Fonte: adaptado de Yue *et al.*, (2023).

Conforme discutido anteriormente e demonstrado na Figura 15, o AGal constitui, predominantemente, a espinha dorsal da pectina. Além disso, algumas unidades de AGal encontram-se na forma desprotonada, enquanto outras estão presentes na forma metil esterificada (-OCH₃) (Jong; Abdullah; Muhammad, 2023). A Figura 16 ilustra a estrutura do AGal e suas variações existentes na estrutura da pectina.

Figura 16. Variações estruturais do ácido galacturônico na pectina



Fonte: elaborado pelo autor.

A pectina pode ser classificada em duas categorias quanto ao seu grau de metoxilação (GM%), sendo a pectina com baixo teor de metoxilação (LMP), quando o valor de GM% é menor que 50%, e pectina com alto teor de metoxilação (HMP), quando o valor GM% é maior que 50% (Jong; Abdullah; Muhammad, 2023). Em meio ácido e na presença de altos níveis de açúcares ou co-solutos semelhantes, a pectina HMP apresenta géis estabilizados por interações intermoleculares do tipo ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas entre os ésteres metílicos (Chan *et al.*, 2017). Entretanto, a pectina LMP se distingue das HMP por apresentar maior versatilidade em relação à faixa de pH, formando géis em condições mais abrangentes, com ou sem a presença de açúcar e em meio a íons cálcio (Ca⁺²) (Hua *et al.*, 2015).

Dada a sua característica gelificante, a pectina LMP tem sido amplamente utilizada na indústria de alimentos, notadamente na produção de bebidas lácteas, em virtude das suas propriedades estabilizadoras (Han *et al.*, 2017b). Ademais, tem sido utilizada em alimentos dietéticos e de baixa caloria, em razão do seu baixo teor de açúcar (Han *et al.*, 2017b). Entretanto, é importante ressaltar que a gelificação da pectina é influenciada por diversos fatores, incluindo sua concentração, pH, temperatura, presença de co-solutos e força iônica, principalmente de Ca⁺² (Han *et al.*, 2017b). Dessa forma, a determinação do GM% da pectina

é de extrema importância para a compreensão das características desse polissacarídeo.

A massa molar de um polímero constitui uma outra propriedade de suma importância, cuja determinação é fundamental, visto que a massa molar influencia as propriedades físicas (Shrivastava, 2018). A massa molar média dos polímeros pode ser expressa por meio de quatro métodos: média numérica, média ponderada, média de viscosidade e média Z (Shrivastava, 2018). Dentre essas, a massa molar numérica média (M_n) e a massa molar média ponderada (M_w) são as que apresentam maior recorrência na literatura.

O M_n representa a massa unitária do polímero, sem levar em consideração o tamanho molecular (Shrivastava, 2018). Em outras palavras, trata-se da distribuição da massa de uma amostra do polímero, distribuída igualmente pela quantidade de moléculas. O M_n é um elemento-chave para a compreensão das propriedades coligativas, que não dependem do peso ou tamanho das moléculas (Shrivastava, 2018). Já no cálculo de M_w , importante para a compreensão de fenômenos como a dispersão da luz, considera-se o tamanho da cadeia polimérica, atribuindo pesos proporcionais ao tamanho (Shrivastava, 2018).

A dispersividade de massa molar é uma razão adimensional de dois valores médios (M_w/M_n) utilizada para caracterizar um polímero em relação à dispersão da distribuição dos valores dessa propriedade (Gilbert *et al.*, 2009). Quanto mais próximo o valor de M_w/M_n estiver de 1, mais uniforme será a distribuição de massa molar do polímero (Xiao *et al.*, 2024) (Xiao *et al.*, 2024). Para valores de $M_w/M_n = 1$ o polímero é classificado como uniforme (todas as cadeias com o mesmo comprimento), para valores de $M_w/M_n > 1$ o polímero é classificado como não uniforme (Gilbert *et al.*, 2009).

4 METODOLOGIA

4.1 Materiais

O fruto de *Citrus sinensis* (L.) Osbeck (laranja pera) não maduros, foram adquiridos do comércio local de Fortaleza entre os meses de dezembro de 2023 e janeiro de 2024. A polpa do açaí úmida (83% de umidade), foi adquirida em janeiro de 2024 da empresa AGROPAR. O Pluronic[®] F127 (MM: 12600 g mol⁻¹), acetonitrila (HPLC), metanol (HPLC), solução tampão fosfato salina (PBS), 2,2,3,3-d4-(3-trimetilsilil)-propionato de sódio (TMSP) (98,0%), 3,5-dimetilfenol (99,0%), sal 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazolium (MTT), L-ramnose (99,0%), D-xilose (99,0%), D-glucose (99,0%), D-frutose (99,0%) e ácido D-galacturônico (97,0%) foram adquiridos da Sigma-Aldrich[®] (Alemanha). O etanol absoluto (99,5%), oxalato de amônio monoidratado (99,5%), ácido oxálico dihidratado (99,5%), dimetil sulfoxido (99,9%) e cloreto de sódio (99,98%) foram adquiridos da Neon. O Celite 545 (P.A.) foi adquirido da Dinâmica[®]. O nitrato de sódio (99,0%), carbonato de sódio (99,5%), hidróxido de sódio (98,0%), éter etílico (98,0%), ácido sulfúrico (95-98%) e ácido acético glacial (99,7%) foram adquiridos da Synth. O paclitaxel (PTX) (98,0%) foi adquirido Quanao Biotech (Xi'na, China). A água ultrapurificada foi obtida de um purificador Milli-Q.

4.2 Pectina da laranja (PLJ)

4.2.1 Extração

A metodologia empregada para a extração e purificação da pectina da laranja (PLJ) foi adaptada dos trabalhos de Giannakis *et al.*, (2023) e Koubala *et al.*, (2008). Inicialmente, o material foi submetido à remoção da casca e do suco, sendo posteriormente processado em liquidificador industrial para obtenção do bagaço da laranja (BAG). Em seguida, o BAG foi dividido em pequenas porções e liofilizado Liobras, modelo LP510. Posteriormente, utilizando o mesmo liquidificador industrial, foi realizada a trituração para obtenção do BAG em pó.

Foi preparada uma solução extratora contendo oxalato de amônio ((NH₄)₂C₂O₄) 0,25% (m/v). O pH da solução extratora foi ajustado para 4,6 com uma solução de ácido oxálico (H₂C₂O₄) 7,0% (m/v). Em um béquer, foi colocado o BAG em pó e a solução extratora na proporção de 1:40 (m/v). Essa mistura foi mantida sob agitação e aquecimento (80 °C) durante 2 h. Posteriormente, a mistura foi filtrada à pressão reduzida com um tecido 100% algodão para

remoção do material não solubilizado. A solução filtrada foi ajustada para o intervalo de pH de 6-7, utilizando-se uma solução de hidróxido de sódio (NaOH) 1,0 mol L⁻¹ previamente preparada.

Para a precipitação da PLJ, foi adicionado etanol (EtOH) 97% na proporção de 3:1 (EtOH/solução). O material foi armazenado sob refrigeração (10 °C) por 24 h e, em seguida, submetido a centrifugação a 7500 rpm por 10 min em centrífuga Novatecnica, modelo NT810. Para a purificação, a PLJ foi solubilizada em água destilada e, novamente, precipitada com EtOH (97%) na proporção de 3:1 (EtOH/solução). O material foi refrigerado a 10 °C durante 24 h, centrifugado a 7500 rpm por 10 min e solubilizado em água deionizada.

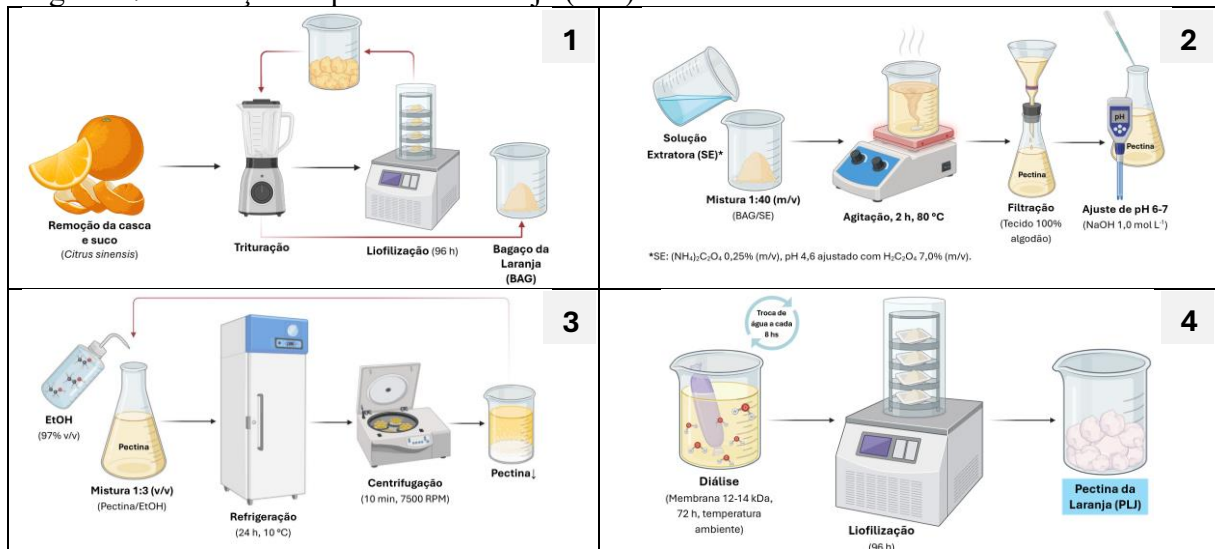
A solução resultante foi submetida à diálise em membrana de 12-14 kD (Merck) por um período de 72 h, com troca de água (destilada) a cada 8 h. Por fim, a solução foi submetida ao processo de liofilização em equipamento da Liobras, modelo LP510, visando à obtenção da PLJ seca e purificada. A Figura 17 resume todo o processo de obtenção do polissacarídeo.

A Equação 1 foi utilizada para calcular o rendimento percentual (R%) da PLJ.

$$R_{PLJ}\% = \left(\frac{m_{PLJ}}{m_{BAG}} \right) \times 100 \quad (1)$$

Onde, m_{PLJ} = massa de pectina (seca) obtida e m_{BAG} = massa de bagaço da laranja (seco).

Figura 17. Obtenção da pectina da laranja (PLJ).



Fonte: elaborado pelo autor

4.2.2 Cromatografia de Permeação em Gel (GPC)

A técnica de Cromatografia de Permeação em Gel (GPC) é comumente empregada para determinar a massa molar numérica média (M_n), massa molar média ponderada (M_w), índice de polidispersividade (M_w/M_n), dentre outros tipos de massa molar de polímeros (Mummaleti *et al.*, 2024). Esses parâmetros são indispensáveis para o entendimento das características estruturais e da bioatividade dos polissacarídeos de fontes naturais (Han *et al.*, 2024).

Sendo assim, determinou-se o perfil cromatográfico da PLJ utilizando um HPLC da Shimadzu, modelo LC-10AD, com detector de índice de refração RID-10A e temperatura do forno de 40 °C. Para análise da PLJ, 2,0 mg de amostra foi solubilizado em 1,0 mL de água deionizada e, em seguida, filtrada em membrana de acetato de celulose com poros de 0,22 μm . A análise foi realizada injetando-se 20 μL de amostra em coluna linear PolySep-GFC (7,8 mm x 300 mm), uma solução de nitrato de sódio (NaNO_3) 0,1 mol L^{-1} como fase móvel, temperatura ambiente e vazão de 0,5 mL min^{-1} . A curva de calibração foi construída utilizando-se um conjunto de padrões de pululana da Shodex STANDARD P-82 (Resonac Europe, Munique, Alemanha), com faixa de massa molar entre 5 e 800 kDa.

4.2.3 Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de Hidrogênio (^1H)

As análises de RMN- ^1H foram realizadas em cooperação com a Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa). O espectrômetro utilizado foi o modelo Agilent DD2, operando em 600 MHz, equipado com a sonda One Probe de 5 mm de diâmetro interno ($^1\text{H}/^{15}\text{N}-^{31}\text{P}$) de detecção inversa e gradiente de campo no eixo “z”. A amostra foi preparada solubilizando-se 10 mg de PLJ em 1000 μL de água deuterada (D_2O) com 2,2,3,3-d $_4$ -(3-trimetilsilil)-propionato de sódio (TMSP). O TMSP foi utilizado para calibração espectral. O espectro de RMN- ^1H foi obtido na temperatura de 70 °C, utilizando 32 transientes, 32 k de pontos no domínio do tempo e janela espectral de 16 ppm. Posteriormente, os dados obtidos foram processados e analisados pelo programa computacional MestReNova, versão 14.2.1-27684.

4.2.4 Grau de metoxilação (GM) por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de Hidrogênio (^1H)

O Grau de metoxilação (GM%) da PLJ foi determinado por RMN- ^1H através da razão do valor de integração de H5 adjacente aos ésteres (H5_{COOMe}) e o valor de integração de H5 adjacente aos íons carboxilatos (H5_{COO^-}). Entretanto, para se determinar o valor de ácidos

esterificados totais é necessário somar os valores de integração de H1 e H5_{COOMe}, haja vista a sobreposição e proximidade desses dois sinais (Rosenbohm *et al.*, 2003). Assim, o GM% por RMN-¹H da PLJ foi calculado utilizando a Equação 2.

$$GM\%_{(RMN-^1H)} = \left(\frac{(H5_{COOMe}+H1)-(H5_{COO^-})}{(H5_{COOMe}+H1)+(H5_{COO^-})} \right) \times 100 \quad (2)$$

Onde, (H5_{COOMe} + H1) = somas dos valores de integração dos sinais das unidades de AGal esterificados e H5_{COO⁻} = valores de integração dos sinais H5 das unidades de AGal livres.

4.2.5 Grau de metoxilação (GM) por Espectroscopia de Absorção no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)

Para além da técnica de RMN-¹H, o GM% da PLJ também foi determinado através do espectro de infravermelho utilizando-se a razão entre a área das bandas em torno de 1750 cm⁻¹ (A_{COOH}), referente a grupos ésteres, e 1630 cm⁻¹ (A_{COO⁻}), referente a ácidos carboxílicos desprotonados (Jong *et al.*, 2023) como mostra a Equação 3.

$$GM\%_{(FT-IR)} = \left(\frac{A_{COOH}}{A_{COOH} + A_{COO^-}} \right) \times 100 \quad (3)$$

4.2.6 Composição monossacarídica neutra (CMN)

A análise por HPLC envolve a separação de compostos presentes em uma mistura por meio da interação do analito com a fase estacionária e com a fase móvel, sendo a separação dependente da intensidade dessas interações (Birajdar, 2023). A técnica pode ser aplicada para identificar e quantificar moléculas em diversas amostras.

A quantificação dos monossacarídeos presentes na PLJ foi realizada no Parque de Desenvolvimento Tecnológico (PADETEC) da Universidade Federal do Ceará (UFC), utilizando-se a técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC). Para tanto, foi utilizado o equipamento Shimadzu (Quioto, Japão), com um desgaseificador on-line (DGU-14A), uma bomba (LC-10AD VP), um forno de coluna (CTO-10AS), um detector de índice de refração (RID10A), um detector UV-VIS com arranjo de diodos (SPD-M10A VP) e uma controladora (SCL-10A). Em relação as condições cromatográficas de análise, foi utilizada uma

coluna Shodex NH₂P-50 4,6 x 250 mm + NH₂P-50G 4,6 x 10 mm, ACN:H₂O Milli-Q na proporção de 75:25 (v/v) em modo isocrático como fase móvel. O fluxo de 1 mL min⁻¹, à temperatura de 40 °C, com volume de injeção de 20 µL e tempo de corrida de 15 min. Foram obtidas curvas analíticas a partir dos padrões de monossacarídeos L-ramnose, D-xilose, D-glucose e D-frutose com concentrações variando entre 1 e 50 mg mL⁻¹.

Para a análise da PLJ, a amostra foi submetida à hidrólise inicial, conforme o método detalhado por Vázquez-Ortiz, López-Franco e Goycoolea (2006). Dessa forma, 0,3 g da PLJ foi pesada em um balão de fundo redondo e, em seguida, acrescentado 50 mL de ácido sulfúrico (H₂SO₄) 4% (v/v). A mistura foi colocada sob aquecimento em sistema de refluxo a 100 °C durante 7 h. Após o término da etapa anterior, a solução foi neutralizada com a adição de carbonato de bário (BaCO₃) (aproximadamente 3,0 g). Em seguida, o material hidrolisado foi filtrado usando Celite 545 (P.A). Posteriormente, o material foi submetido ao processo de congelamento, liofilização em liofilizador CHRIST[®], modelo Alpha 1-2 LD plus (Martin Christ, Osterode am Harz, Alemanha), e diluição com água Milli-Q para 1 mL.

4.2.7 Teor de ácido galacturônico (AGal%)

O teor de ácido galacturônico (AGal%) da PLJ foi determinado pela técnica de espectrofotometria, utilizando o método colorimétrico de 3,5-dimetilfenol (Scott, 1979). Inicialmente, a PLJ (10 mg) foi hidrolisada em solução aquosa (100 mL) de ácido sulfúrico (H₂SO₄) 1 mol L⁻¹. A reação foi realizada em sistema de aquecimento (100 °C) sob refluxo por um período de 4 h. Em seguida, uma curva analítica de ácido galacturônico (AGal) (25, 50, 75 e 150 µg mL⁻¹) foi preparada a partir do ácido D-galacturônico monoidratado, após sua dissolução em H₂SO_{4(aq)} 1 mol L⁻¹.

Foram preparadas duas soluções: a primeira (solução A) consistia em 2,0 g de cloreto de sódio (NaCl) e 3,0 g de ácido bórico (H₃BO₃) dissolvidos em 100 mL de água; a segunda (solução B) continha 100 mg de 3,5-dimetilfenol dissolvido em 100 mL de ácido acético glacial (CH₃CO₂H).

Amostras (300 µL) da PLJ hidrolisada, solução aquosa de H₂SO₄ 1 mol L⁻¹ (solução controle) e soluções padrão de AGal foram dispostas em tubos de ensaio, e a solução A (300 µL) foi adicionada e homogeneizada. Adicionou-se também H₂SO₄ concentrado (5 mL), realizou-se a agitação em vórtex, colocou-se a mistura sob aquecimento a 70 °C durante 40 min e, após isso, os tubos foram resfriados à temperatura ambiente. Posteriormente, foi adicionada a solução B e a mistura foi agitada em vórtex por 5 min.

Após 10 min da adição da solução B, a absorbância em 400 e 450 nm foi lida em espectrofotômetro Thermo Fisher Scientific, modelo Genesys 6, cubeta de vidro e caminho óptico de 1 cm. Os valores de absorbância em 400 nm foram subtraídos dos valores de absorbância em 450 nm para corrigir a interferência de hexoses.

4.2.8 Análise Elementar

Uma amostra de PLJ foi submetida à análise elementar para a obtenção dos valores percentuais de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre. A análise foi realizada pelo Laboratório Multiusuário de Química dos Solos do Departamento de Ciências do Solo da UFC, utilizando-se um Elemental Analyser Eurovector, modelo EuroEA3000. A estrutura molecular da PLJ não apresenta nitrogênio em sua composição, entretanto, pode ocorrer adesão de proteínas na PLJ mesmo com o processo de purificação. Portanto, um fator de correção (6,25) foi utilizado para determinar o teor de nitrogênio proteico ($N_{proteína}\%$), conforme a Equação 4 (Marks; Buchsbaum; Swain, 1985).

$$N_{proteína}\% = N\% \times 6,25 \quad (4)$$

4.3 Extrato oleoso da polpa de açaí (EOA)

4.3.1 Preparo do extrato

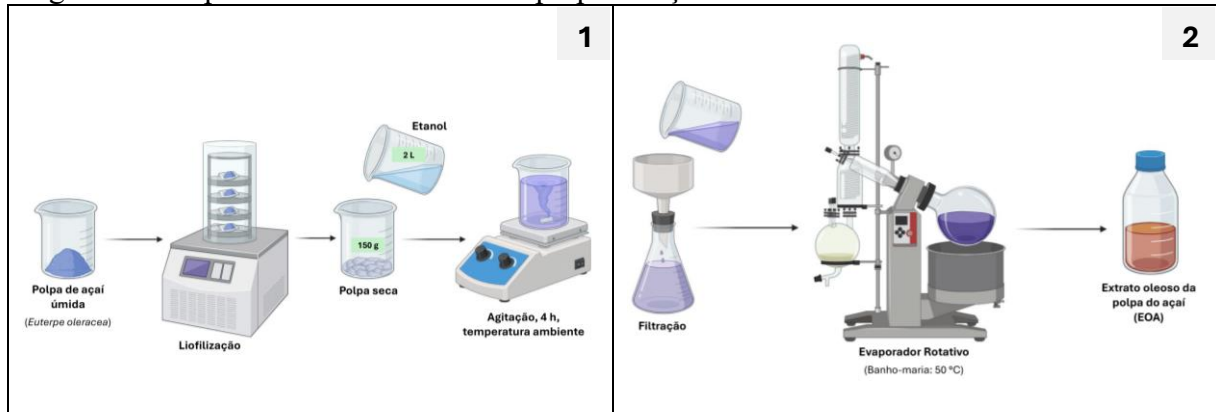
A polpa úmida (88% de umidade) foi submetida ao processo de liofilização em liofilizador Liobras, modelo LP510, com o objetivo de obter o material seco. Posteriormente, em um béquer contendo 150 g da polpa seca, foram adicionados 2 L de etanol e a mistura foi submetida à agitação por 4 h à temperatura ambiente.

Em seguida, a mistura foi filtrada e a parte líquida foi concentrada em evaporador rotativo à pressão reduzida Büchi, modelo R-3, utilizando uma bomba de vácuo Büchi, modelo V-700, banho-maria Büchi, modelo R-3, a 50 °C e banho ultratermostático QUIMIS[®], modelo Q214M, a 8 °C. O etanol foi recuperado e o rendimento percentual do extrato oleoso da polpa de açaí (EOA) foi calculado conforme a Equação 5. A Figura 18 resume o preparo do EOA.

$$R_{EEA} \% = \left(\frac{m_{EOA}}{m_{PS}} \right) \times 100 \quad (5)$$

Onde, m_{EOA} = massa de extrato da polpa do *Euterpe oleracea* e m_{PL} = massa de polpa seca.

Figura 18. Preparo do extrato oleoso da polpa de açaí



Fonte: elaborado pelo autor.

4.3.2 Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massa (CG-EM)

O perfil de ácidos graxos presentes no EOA foi determinado em parceria com o Instituto Max Planck de Pesquisa em Polímeros (Mainz, Alemanha). Inicialmente, foi realizada a transesterificação do EOA para obtenção de ésteres de ácidos graxos conforme a metodologia descrita por Hartman e Lago (1973). Posteriormente, uma amostra foi diluída em MeOH grau HPLC (1 mg mL^{-1}) e foi analisada em sistema Agilent 8890 GC acoplado a um cromatógrafo gasoso com detector de espectrometria de massa (CG-EM) da Shimadzu, modelo GCMS-QP2010 Ultra, usando uma coluna DB-5 (95% dimetilpolisiloxano, 5% fenilpolisiloxano) J&W Scientific, com tamanho de $18 \text{ m} \times 0,25 \text{ mm}$, espessura de filme $dF = 0,1 \text{ }\mu\text{m}$, gradiente de temperatura: $80 \text{ }^\circ\text{C}$ (isoterma de 3 min), $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ a $320 \text{ }^\circ\text{C}$, $320 \text{ }^\circ\text{C}$ (isoterma de 10 min). O gás de arraste utilizado foi Hélio (He), com uma vazão de $1,1 \text{ mL min}^{-1}$, e a temperatura de injeção foi ajustada a $280 \text{ }^\circ\text{C}$.

4.4 Obtenção das formulações

4.4.1 Preparo das nanoemulsões

Inicialmente, para determinar a composição da nanoemulsão, realizou-se o preparo de 12 sistemas com concentrações variáveis de EOA, de 5 a 15% (m/m), Pluronic® F127, de 0,5 a 3,5% (m/m), e água em quantidade suficiente para (q.s.p) perfazer uma formulação com massa total de 10 g (Sharma; Tailang, 2020). As nanoemulsões foram devidamente rotuladas com os números de 1 a 12, sendo que a letra "N" foi posicionada inicialmente para representar que o sistema em questão é uma nanoemulsão. A letra "C", por sua vez, foi utilizada no final do rótulo para enfatizar que se trata de um sistema controle (ausência de fármaco em sua composição). As formulações foram preparadas conforme a composição descrita na Tabela 2.

Tabela 2 - Composição das nanoemulsões controle

Formulações	Composição (%m/m)		
	EOA	PLU	Água (q.s.p)
N1C	5,0	0,5	94,5
N2C	10,0	0,5	89,5
N3C	15,0	0,5	84,5
N4C	5,0	1,5	93,5
N5C	10,0	1,5	88,5
N6C	15,0	1,5	83,5
N7C	5,0	2,5	92,5
N8C	10,0	2,5	87,5
N9C	15,0	2,5	82,5
N10C	5,0	3,5	91,5
N11C	10,0	3,5	86,5
N12C	15,0	3,5	81,5

EOA: extrato oleoso da polpa de açaí, PLU: Pluronic® F127, q.s.p: quantidade suficiente para.
Fonte: elaborado pelo autor.

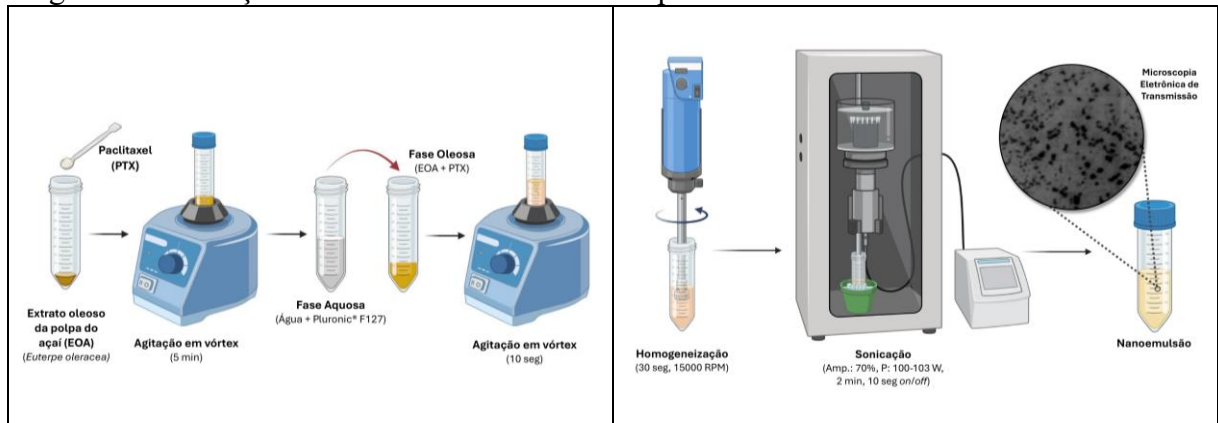
Para a obtenção das formulações apresentadas na Tabela 2, foi realizada inicialmente a preparação da fase aquosa, com a adição do Pluronic® F127 em água Milli-Q e subsequente refrigeração a 5 °C por 25 min, visando a completa solubilização do surfactante. Posteriormente, a fase aquosa foi vertida na fase oleosa (EOA) e submetida à agitação em vórtex CRALTECH®, modelo Multiplataformas 0-3000, por 10 s, seguido de agitação em Ultra Turrax da marca IKA®, modelo T25, a 15.000 rpm durante 30 s. Em seguida, a mistura foi sonicada em sonicador com sonda da marca Branson, modelo Sonifier® W-450D (Teltow, Alemanha, Hielscher), com amplitude de 70%, potência de 100-103 W, durante 2 min em 12 ciclos de 10 s *on* e 10 s *off* e banho de gelo (Rebouças *et al.*, 2022).

As formulações foram caracterizadas pela técnica de espalhamento dinâmico de luz (DLS), como descrito na sessão 4.6.1, para obtenção dos valores de tamanho de partícula

(diâmetro médio hidrodinâmico), índice de polidispersividade (PDI) e potencial zeta (ζ). Em seguida, as nanoemulsões foram submetidas ao teste de resistência ao estresse mecânico, conforme descrito na sessão 4.6.2. A formulação controle que resistiu ao teste de resistência ao estresse mecânico e que apresentou melhor desempenho na análise por DLS foi selecionada para ser estudada.

Após definir a formulação controle, realizou-se a respectiva nanoemulsão contendo o fármaco. O procedimento de preparo da nanoemulsão com ativo se diferencia da nanoemulsão controle apenas no preparo da fase oleosa, onde o PTX (12,4 mg) foi pesado sobre o EOA e, em seguida, misturado em vórtex por 5 min. A Figura 19 mostra o procedimento para obtenção das nanoemulsões contendo o PTX.

Figura 19. Obtenção das nanoemulsões contendo paclitaxel



Fonte: elaborado pelo autor

Realizou-se também a medição do pH das nanoemulsões após sua diluição com água Milli-Q na proporção de 1:10 (nanoemulsão/água), utilizando um pHmetro BEL Engineering[®], modelo W3B, previamente calibrado com soluções padrão de pH 4 e 7 (Sharma; Tailang, 2020).

4.4.2 Síntese das microcápsulas

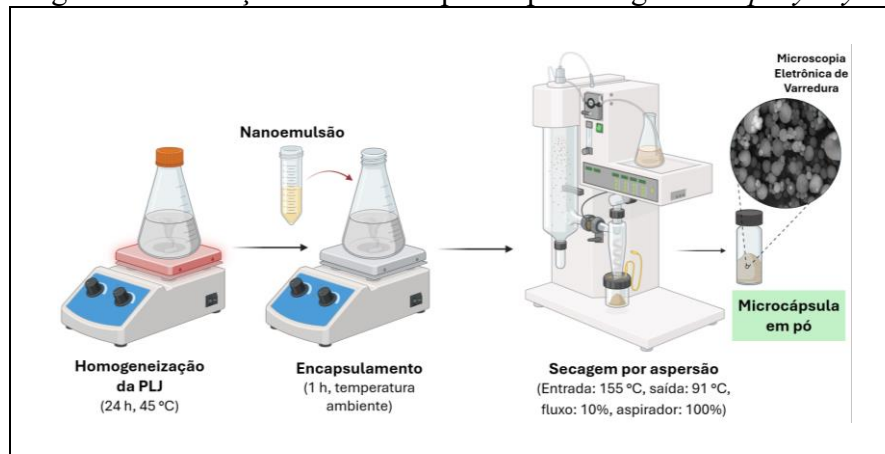
As microcápsulas polissacarídicas foram preparadas a partir da nanoemulsão controle e sua respectiva nanoemulsão com PTX. Para a obtenção das microcápsulas, foi preparada uma solução da PLJ em 250 mL de água Milli-Q, sob agitação (nível 4) em chapa de aquecimento (45 °C) da marca IKA[®], modelo C-MAG HS 7, por um período de 24 h. Em seguida, as nanoemulsões foram adicionadas às suas respectivas soluções poliméricas e deixadas em agitação durante 1 h em temperatura ambiente. Por fim, as soluções poliméricas contendo as nanoemulsões foram secas utilizando-se um Mini *Spray Dryer* da Büchi, modelo B-290, com

temperaturas de entrada e saída em 155 e 91 °C, respectivamente. O fluxo de entrada de solução foi programado para 10% (3 mL min⁻¹) e o fluxo de volume do aspirador operando em 100% (35 m³ h⁻¹). As condições adotadas para a secagem no *spray dryer* foram adaptadas do trabalho de Ribeiro *et al.*, (2024). A síntese das microcápsulas encontra-se esquematizada na Figura 20. A Equação 5 foi utilizada para o cálculo do rendimento percentual das microcápsulas ($R_{MC}\%$).

$$R_{MC}\% = \left(\frac{m_{prática}}{m_{EOA} + m_{PTX} + m_{PLU} + m_{PEC}} \right) \times 100 \quad (7)$$

Onde, $m_{prática}$ = massa de microcápsula obtida na prática, m_{EOA} = massa de extrato oleoso da polpa do açaí, m_{PTX} = massa de paclitaxel, m_{PLU} = massa de Pluronic[®] F127 e m_{PLJ} = massa de pectina.

Figura 20. Obtenção das microcápsulas por secagem em *spray dryer*



Fonte: elaborado pelo autor.

4.6 Caracterização das formulações

4.6.1 Espalhamento Dinâmico de Luz (DLS)

O espalhamento dinâmico de luz (DLS) constitui-se na técnica mais utilizada na caracterização de partículas em sistemas coloidais (Hou; Sheng, 2023). A técnica baseia-se no movimento browniano, compreendido como o movimento aleatório decorrente das colisões das partículas com as moléculas da fase contínua (Tosi *et al.*, 2020). O DLS mensura o tamanho das partículas (diâmetro médio hidrodinâmico) pela mudança na intensidade da luz espalhada em função do tempo (Bamisaye *et al.*, 2023; Hou; Sheng, 2023). O tamanho das nanopartículas constitui uma das propriedades mais importantes, podendo influenciar a eficiência de sistemas

de entrega de medicamentos (Tosi *et al.*, 2020).

As nanogotículas foram avaliadas por meio da análise do diâmetro médio hidrodinâmico e do índice de polidispersividade (PDI), utilizando-se a técnica de espalhamento de luz dinâmico (DLS) e o potencial zeta (ζ) por microeletroforese doppler a laser. O equipamento utilizado foi um Zetasizer, modelo Nano-ZS90 (Malvern Instruments, Worcestershire, Reino Unido). A diluição da nanoemulsão com água Milli-Q foi realizada previamente na proporção de 1:1000 (v/v), bem como a solubilização de 3,0 mg das microcápsulas em 11 mL de água Milli-Q por 24 h à temperatura ambiente. Após o término do período de 24 h, todas as amostras foram submetidas à filtração utilizando um filtro de seringa PES (KASVI) com uma porosidade de 0,45 μm . As medições foram realizadas em triplicata, em um ângulo de 90°, a uma temperatura de 25 °C, com o objetivo de determinar o valor médio dos parâmetros analisados.

4.6.2 Resistência ao Estresse Mecânico

As nanoemulsões controle foram submetidas ao teste de resistência ao estresse mecânico. Para tal, 1 mL de cada formulação foi submetido à centrifugação em centrífuga da marca Hettich, modelo UNIVERSAL 320 (Tuttlingen, Alemanha), a uma velocidade de 3500 rpm, por um período de 30 min (Sharma; Tailang, 2020). Após a realização do teste, foi observado se houve separação de fases, cremeação, rachadura ou se a formulação permaneceu estável.

4.6.3 Espectroscopia de Absorção no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)

A espectroscopia de absorção na região do infravermelho é uma técnica analítica moderna, de baixo custo, com alta exatidão e precisão. A técnica fornece espectros únicos e característicos de absorção molecular mediante o fornecimento de energia na forma de radiação eletromagnética na região do infravermelho médio (4.000 – 400 cm^{-1}), na qual as moléculas são levadas a vários estados excitados vibracionais e rotacionais (Fahelbom *et al.*, 2022). Portanto, pode-se concluir que a análise de FT-IR é indispensável para a obtenção de informações estruturais que permitem a elucidação de moléculas orgânicas.

Para a obtenção dos espectros FT-IR, uma amostra (5 mg) de cada material foi macerada em almofariz de ágata e prensada em brometo de potássio (KBr) (grau espectroscópico) sob pressão de 8 toneladas para obtenção da pastilha. O equipamento utilizado foi o IR prestige

(Shimadzu), com intervalo de 4000 a 400 cm^{-1} , resolução de 4 cm^{-1} do Laboratório de Química e Reologia de Ligantes Asfálticos do Centro de Tecnologia em Asfalto Norte/Nordeste da UFC. O *software* OriginLab, versão 10.1.0.178, foi utilizado no processamento dos dados e obtenção dos espectros.

4.6.4 Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC)

A Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) é reconhecida como uma das técnicas mais empregadas na caracterização térmica de materiais. A análise de DSC baseia-se na diferença de fluxo de calor originado das mudanças na amostra, que aparecem no termograma na forma de um pico, sendo que a direção desse pico indica se o evento térmico é endotérmico ou exotérmico (Lin; Wang, 2012). A técnica induz termicamente os materiais às suas transições de fase e as identifica, fornecendo informações relevantes sobre as propriedades termodinâmicas do sistema (Kosti *et al.*, 2024). A técnica em questão é considerada altamente sensível (Kosti *et al.*, 2024), de fácil manuseio e de rápida obtenção de resultados (Lin; Wang, 2012).

As análises de DSC foram realizadas em parceria com o Laboratório de Tecnologia da Biomassa (LTB) da EMBRAPA, em equipamento da Shimadzu DSC-Q50, sob atmosfera inerte (N_2), com fluxo de 40 mL min^{-1} , com faixa de temperatura de 25 a 350 $^{\circ}\text{C}$ e taxa de aquecimento programada para 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ (Rebouças *et al.*, 2023). Utilizou-se 10 mg de amostra em todas as análises. Os dados foram processados no *software* OriginLab, versão 10.1.0.178, para obtenção dos termogramas dos materiais analisados.

4.6.6 Difração de Raios-X (DRX)

As análises de difração de raios-x foram realizadas pelo Laboratório de raios-x (LRX) da Central Analítica da UFC. Para isso, uma amostra da M11-A, PLJ, PLU e PTX foram analisadas em Difratorômetro para amostras policristalinas XPert Pro MPD (Malvern Panalytical) com ângulo de 2θ de 5-90 $^{\circ}$. Utilizou-se o *software* OriginLab, versão 10.1.0.178, para tratamento dos dados e plotagem dos difratogramas.

4.6.7 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) é um método que permite a obtenção de

imagens de alta resolução e precisão, possibilitando, por exemplo, a análise morfológica/estrutural, por exemplo, de sistemas de entrega de medicamento obtidos por meio da técnica de secagem por aspersão (Moayyedi *et al.*, 2018). Essa análise fornece informações importantes a respeito das características visuais e o tamanho das partículas do material, considerando que esse conhecimento está associado à (bio)funcionalidade do produto (Falsafi *et al.*, 2020), o que torna essa técnica indispensável na caracterização de materiais.

As análises de MEV foram realizadas pela Central Analítica da UFC com a finalidade de avaliar a morfologia dos materiais. O equipamento utilizado foi um Quanta 400 FEG a 5-6 kV (FEI[®], Hillsboro, OR, América) com magnitude de 10.000x. Para tanto, uma pequena amostra dos materiais PTX, PLJ, M11-A, M11-C foi previamente fixada em *stubs* de fita de carbono e metalizada com prata (Ag) na metalizadora Quorum[®], modelo QT150 ES, para posterior avaliação microscópica da forma e da superfície dos materiais. As imagens foram analisadas no *software* ImageJ, versão 1.54g (*National Institutes of Health*, USA), onde foram realizadas as medidas do diâmetro de 100 unidades de microcápsulas para determinar o valor do diâmetro médio.

4.6.8 Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)

A análise de Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET) da M11-A redispersa em água foram realizadas em parceria com o Laboratório de Bioimagem da EMBRAPA. Para isso, 3 mg da M11-A foi redispersa em água e mantida a temperatura ambiente durante 24 h. Em seguida, uma amostra foi diluída em água deionizada e 10 µL foram posteriormente gotejados em uma grade de cobre de malha 200. O excesso foi cuidadosamente removido com um filtro de papel. A coloração negativa com ácido fosfotúngstico foi realizada e as grades foram observadas em um MET Zeiss EM 900, sob tensão de aceleração de 30 kv. As imagens foram analisadas no *software* ImageJ, versão 1.54g (*National Institutes of Health*, USA).

4.7 Quantificação de paclitaxel

A quantificação do PTX foi realizada por HPLC no equipamento Shimadzu (Quioto, Japão), com desgaseificador on-line (DGU-20A₅), bomba (LC-20AD), forno de coluna (CTO-20A), detector UV-VIS (SPD-20A) gerenciado pela controladora SCL-10A. As condições cromatográficas de análise foram estabelecidas da seguinte maneira: coluna Luna[®] 5 µm C18(2) 100 Å 150 x 4.6 mm, detector UV-VIS em 230 nm, ACN:H₂O Mili-Q na proporção de 50:50

(v/v) como fase móvel em modo isocrático, com fluxo de 1 mL min⁻¹, à temperatura de 30 °C, volume de injeção de 20 µL e tempo de corrida de 12 min. Para tanto, foi preparado uma solução estoque padrão de PTX 500 µg mL⁻¹ em MeOH e, por meio de diluição, foram preparados padrões de PTX com concentrações variando entre 0,1 e 100 µg mL⁻¹ para a obtenção da curva de calibração (Kazemi *et al.*, 2020).

4.7.1 Validação do método

O método de HPLC empregado para quantificação de PTX na N11A e M11-A foi validado em conformidade com as diretrizes estabelecidas no documento orientativo para validação de métodos analíticos (DOQ-CGCRE-008 – Revisão 09 – junho de 2020) do Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO), com respeito aos parâmetros de seletividade, linearidade, limite de detecção (LD), limite de quantificação (LQ), recuperação, precisão (repetibilidade) e exatidão.

Para a linearidade, as concentrações de PTX da curva analítica foram de 0,1, 1,0 10,0 40,0, 80,0 e 100,0 mg L⁻¹. Os valores de LD (Equação 6) e LQ (Equação 7) foram calculados a partir da curva analítica dos padrões de PTX, onde foram obtidos os valores de coeficiente angular (b), bem como o desvio-padrão (DP) do menor nível de concentração da curva.

$$LD = \frac{3,3 \times DP}{b} \quad (8)$$

$$LQ = \frac{10 \times DP}{b} \quad (9)$$

A precisão foi avaliada em relação à repetibilidade (n = 6) por meio do cálculo do desvio-padrão relativo (DPR). Para tal, foi calculado o desvio-padrão (DP) para as concentrações de nível baixo, médio e alto da faixa de trabalho, e a concentração média (CM), determinada a partir da equação da curva analítica. O DPR foi calculado conforme demonstrado na Equação 8.

$$DPR = \left(\frac{DP}{CM} \right) \times 100 \quad (10)$$

4.7.2 Eficiência de Encapsulação (EE%) e Capacidade de Carreamento (CC%)

Com a finalidade de determinar a capacidade de carreamento (CC%) e eficiência de encapsulação (EE%) da N11A, foi realizada a quantificação por HPLC do ativo total na nanoemulsão e a quantificação do ativo presente na fase aquosa.

Primeiramente, a nanoemulsão foi diluída 100 vezes com MeOH e reservada em *ependorf*. Em seguida, as amostras foram agitadas em vórtex CRALTECH[®], modelo Multiplataformas 0-3000, à temperatura ambiente durante 10 min, submetidas ao banho ultrassônico SolidSteel, à temperatura ambiente por 10 min, centrifugadas em Mini Centrífuga Kasvi, modelo K14-0802, à 6.000 rpm, à temperatura ambiente por 10 min, e filtradas em filtro de seringa Millex[®] 0,22 µm.

A Equação 9 foi aplicada no cálculo de CC% (Vitorino *et al.*, 2013).

$$CC\% = \left(\frac{m_0 - m_1}{m_2} \right) \times 100 \quad (11)$$

Onde, m_0 = quantidade (g) de paclitaxel total na nanoemulsão, m_1 = quantidade (g) de paclitaxel na fase aquosa e m_2 = quantidade (g) de nanoemulsão.

Para determinar a EE% da N11A, realizou-se a centrifugação de 1 g da nanoemulsão em membrana Amicon[®] Ultra-15, 3000 MWCO, a 4000 RCF (força centrífuga relativa), por 30 min a uma temperatura de 22 °C, em centrífuga Allegra[®] 25R, (Beckman Coulter, California, EUA). O procedimento foi realizado em triplicata e o material filtrado (fase aquosa da nanoemulsão) foi reservado em *ependorf* para quantificação de PTX por HPLC.

A Equação 10 foi adotada na determinação da EE% (Yu *et al.*, 2017).

$$EE\% = \left(\frac{C_0 - C_1}{C_0} \right) \times 100 \quad (12)$$

Onde, C_0 = concentração de paclitaxel total na nanoemulsão e C_1 = concentração de paclitaxel na fase aquosa.

Para determinar a eficiência de encapsulação, bem como a capacidade de carreamento da M11-A, foi realizado em triplicata o preparo de soluções das respectivas microcápsulas em MeOH com concentração final de 2.500 mg L⁻¹. Uma amostra dessas soluções foi reservada em

eppendorf e submetida à agitação em vórtex CRALTECH[®], modelo Multiplataformas 0-3000, à temperatura ambiente por 20 min. Em seguida, as amostras foram submetidas ao banho ultrassônico SolidSteel à temperatura ambiente por 30 min. Posteriormente, foram centrifugadas em uma Mini Centrífuga Kasvi, modelo K14-0802, a 6.000 rpm, a temperatura ambiente por 30 min. Por fim, foram filtradas em filtro de seringa Millex[®] 0,22 µm.

Para o cálculo de EE% e CC%, respectivamente, foram utilizadas as Equações 11 e 12 (Cui *et al.*, 2022).

$$EE\% = \left(\frac{M}{M_0} \right) \times 100 \quad (13)$$

$$CC\% = \left(\frac{M}{W} \right) \times 100 \quad (14)$$

Onde, M = massa (g) de paclitaxel encapsulado, M₀ = massa (g) de paclitaxel utilizado na obtenção das microcápsulas e W = massa total de microcápsula.

4.8 Cinética de liberação *in vitro*

O PTX apresenta baixa solubilidade em água, inferior a 0,1 µg mL⁻¹ (Das *et al.*, 2024), portanto, tornou-se necessário a utilização de solvente orgânico no seu estudo de liberação *in vitro*. A *United States Pharmacopeial Convention* (USP) não aconselha o uso de solventes orgânicos como meio receptor, mas permite em casos de baixa solubilidade do ativo. Para isso, utilizou-se como meio receptor uma mistura de etanol (EtOH) e solução tampão fosfato (PBS, pH 7,4). A solução PBS com esse valor de pH mimetiza o meio fisiológico.

Inicialmente, testou-se a solubilidade do PTX para determinar a condição mais ideal para o estudo de liberação *in vitro*. Para isso, pesou-se 1 mg de PTX em *eppendorf* e misturou com 2 mL do meio receptor EtOH:PBS nas proporções de 20:80 e 30:70, em triplicata. A concentração máxima de EtOH testada é justificada pelas recomendações do fabricante da membrana de difusão. Posteriormente, submeteu a mistura ao banho ultrassônico, a temperatura ambiente por 10 min e a agitação em vórtex CRALTECH[®], modelo Multiplataformas 0-3000, a temperatura ambiente por 10 min. Por fim, a mistura foi filtrada em filtro de seringa 0,22 µm e reservada para a quantificação de PTX por HPLC.

O preparo da membrana de difusão ocorreu 72 h antes do ensaio de liberação.

Primeiramente, realizou-se o corte das membranas de diálise (MCWO 12-14 kDa, Sigma-Aldrich). Em seguida, todas as membranas foram imersas em água durante 15 min a 60 °C para o desprendimento das faces da membrana. Após isso, as membranas foram enxaguadas com água destilada e imersas em uma solução EtOH 10% (v/v) durante 15 min a temperatura ambiente. Depois, foram novamente enxaguadas com água destilada e mantidas por 15 min a 60 °C em água destilada. Por fim, as membranas foram mantidas imersas no meio receptor até a realização do experimento.

O estudo de liberação do PTX e da M11-A foi conduzido em células de difusão de Franz. Nos compartimentos receptores foram colocadas pequenas barras magnéticas que mantiveram o sistema sob agitação (200 rpm) durante todo o experimento. O compartimento receptor foi preenchido com 12,5 mL da solução preparada como meio receptor. Entre o compartimento receptor e doador (área de difusão: 1,55 cm²) foi colocada a membrana de diálise, que foi fixada com Parafilm[®] M e um prendedor de metal. No ensaio de liberação do ativo puro utilizou-se no compartimento doador 1 mL de uma solução de PTX (200 mg L⁻¹) preparada com 10 mg de ativo e uma mistura de EtOH:H₂O 1:1 (v/v) como solvente. Para o ensaio de liberação da microcápsula, foi utilizado no compartimento doador 62,5 mg de M11-A (cerca de 0,225 mg de PTX), suspensa em 1 mL de meio receptor. A temperatura do banho maria foi mantida em 37,0 °C durante 72 h. Após o início do experimento, as coletas foram realizadas após 15 min, 30 min, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 24, 36, 48, 60 e 72 h. O experimento foi realizado em triplicata e o volume coletado foi de 0,5 mL, sendo que o volume do meio receptor foi aferido a cada coleta.

Os dados das primeiras 8 h de liberação ($\leq 60\%$ do total liberado) foram aplicados separadamente aos modelos matemáticos de liberação de Ordem Zero, Primeira Ordem, Higuchi, Hixson-Crowell e Baker-Lonsdale utilizando o *software* OriginLab, versão 10.1.0.178. Além disso, obteve-se o coeficiente difusional (n) pelo modelo de Korsmeyer-Peppas para determinar o mecanismo de liberação. Dessa forma, o valor de n foi obtido como a inclinação da curva plotada com o logaritmo da porcentagem cumulativa de PTX liberado *versus* o log do tempo.

4.9 Ensaio de citotoxicidade *in vitro*

O ensaio de citotoxicidade *in vitro* foi realizado pelo Laboratório de Oncologia Experimental (LOE) do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), vinculado à Faculdade de Medicina da UFC.

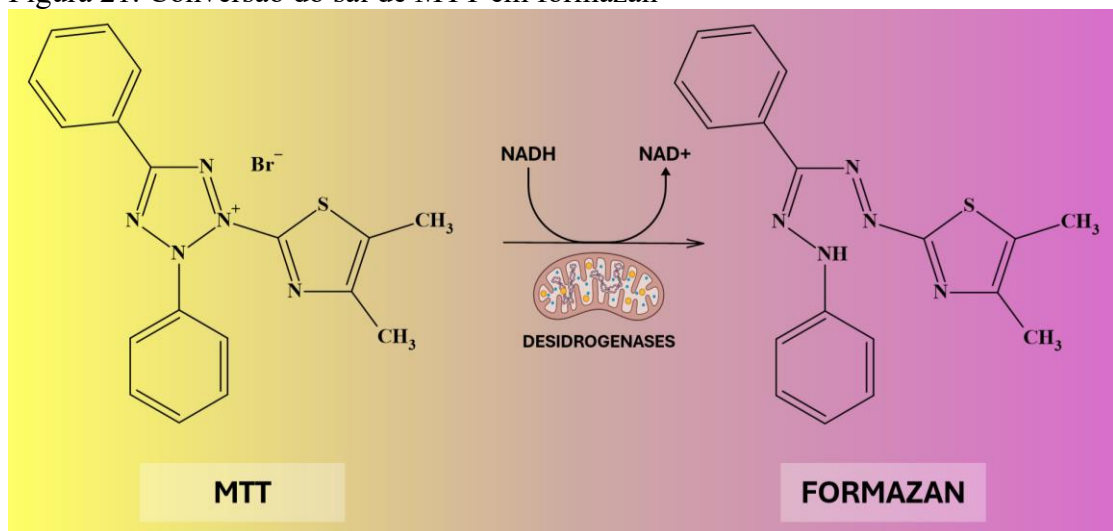
4.9.1 Culturas de células

As linhas celulares tumorais humanas de leucemia promielocítica (HL-60), carcinoma de cólon humano (HCT-116), carcinoma de próstata (PC-3) e fibroblasto murino (L-929) foram fornecidas pelo Instituto Nacional do Câncer (EUA). As linhas celulares tumorais foram cultivadas em meio Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 e a linha L-929 foi cultivada em meio Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM). As culturas celulares foram suplementadas com 10% de soro fetal bovino e 1% de antibióticos (penicilina-estreptomicina) e mantidas em um forno a 37 °C em uma atmosfera contendo 5% de CO₂.

4.9.2 Ensaio MTT

O método colorimétrico amplamente difundido e que foi adotado neste trabalho para análise da citotoxicidade *in vitro* é baseado na conversão do brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio (MTT) (coloração amarela) em formazan (coloração azul-magenta) pelas enzimas mitocondriais (desidrogenases) das células metabolicamente ativas (Figura 21), tendo sido descrito pela primeira vez por Mosmann (1983). Esse método possibilita analisar a viabilidade e o estado metabólico da célula. Por meio dessa metodologia, é possível definir a citotoxicidade, embora não seja viável determinar o mecanismo de ação do fármaco em estudo (Berridge *et al.*, 1996).

Figura 21. Conversão do sal de MTT em formazan



Fonte: elaborado pelo autor.

Os ensaios de citotoxicidade foram realizados com as linhagens de células HCT-116,

PC-3, HL-60 e L-929 plaqueadas nas concentrações de $0,7 \times 10^5$, $0,1 \times 10^6$, $0,3 \times 10^6$ e 7×10^4 células mL^{-1} , respectivamente. As microcápsulas, previamente pesadas e diluídas em dimetilsulfóxido (DMSO), foram testadas na faixa de concentração de 0-20.000 ng de microcápsula mL^{-1} , em triplicata. As placas foram incubadas durante 72 h em estufa com atmosfera de CO_2 (5%) a 37°C . Em seguida, as placas foram submetidas à centrifugação e o sobrenadante foi removido. Posteriormente, 100 μL da solução de MTT ($0,5 \text{ mg mL}^{-1}$) foram adicionados às placas, que foram incubadas por mais 3 h. Após isso, as placas foram novamente centrifugadas e o sobrenadante (solução de MTT) removido. O material precipitado (formazan) foi dissolvido em 100 μL de DMSO puro e teve sua absorbância medida (595 nm) em espectrofotômetro de placa VICTOR[®] Nivo[™] Multimode Microplate Reader da PerkinElmer. Os testes foram realizados em triplicata e em três experimentos independentes. Os resultados dos ensaios foram expressos em termos da concentração capaz de inibir 50% do crescimento celular (IC_{50}).

4.10 Avaliação da segurança não clínica em *zebrafish*

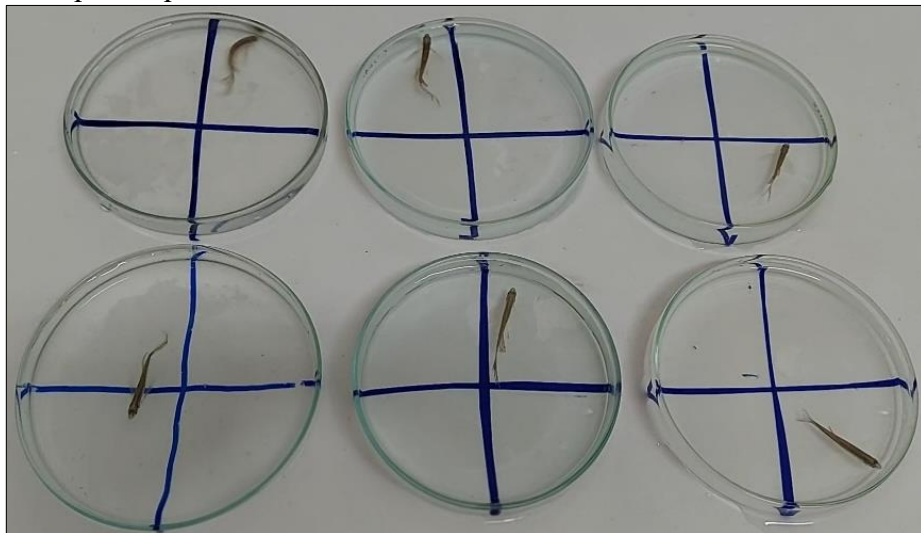
O teste *in vivo* com *zebrafish* (*Danio rerio*) constituem uma alternativa simples e de baixo custo em comparação com o uso de animais vertebrados superiores, tendo-se demonstrado a sua viabilidade em relação aos modelos laboratoriais mais convencionais (Magalhães *et al.*, 2017). Os testes com *zebrafish* (*Danio rerio*) adulto foram realizados baseando-se em metodologias propostas por Magalhães *et al.*, (2017) para avaliação da atividade locomotora (Teste de Campo Aberto) e toxicidade aguda em 96 h. Todos os procedimentos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética para o Uso de Animais da Universidade Estadual do Ceará (CEUA - UECE), sob protocolo nº 05299177/2021.

Os peixes adultos, selvagens, com idade entre 60 e 90 dias, com tamanhos entre $3,5 \pm 0,5$ cm e faixa de peso de $0,4 \pm 0,1$ g, foram adquiridos da empresa Agroquímica: Comércio de Produtos Veterinários LTDA (Ceará, Brasil). Os animais foram aclimatados a 25°C , em aquários de vidro (40 x 20 x 25 cm), com água desclorada com anticloro Protec Plus[®], pH 7,0, equipados com bombas de ar com filtros submersos, em ciclo circadiano de 14:10 h claro/escuro. Os peixes receberam ração (Spirulina[®]) *ad libitum* 24 horas antes dos experimentos. Após os experimentos, os animais foram sacrificados por imersão em água gelada ($2-4^\circ\text{C}$), por 10 min, até a perda dos movimentos operculares (CONCEA, 2018).

4.10.1 Avaliação da atividade locomotora (Teste de Campo Aberto)

O teste de campo aberto visa avaliar alteração ou não da coordenação motora dos animais, seja por sedação e/ou relaxamento muscular. O teste foi realizado com o veículo (água destilada) e com uma solução aquosa da M11-A (1,0, 0,68 e 0,01 mg L⁻¹) e M11-C (1,0 mg L⁻¹). Inicialmente, os peixes (n = 6 /grupo) foram selecionados aleatoriamente, transferidos para uma esponja úmida e, com o auxílio de uma micropipeta e ponteiros estéreis, foram tratados via oral (Collymore; Rasmussen; Tolwani, 2013) com 20 µL da amostra teste ou controle. Além disso, um grupo de animais sem tratamentos foi incluído (*Naive*). Após isso, os peixes foram transferidos individualmente para copos de vidro (250 mL) contendo cerca de 150 mL de água do aquário e mantidos em repouso durante 1 h. Ao final desse período, os animais foram transferidos para placas de Petri de vidro (10 x 15 cm) marcadas com quatro quadrantes e contendo a mesma água do aquário (Figura 22). Realizou-se a contagem do número de cruzamento de linhas individualmente durante 5 minutos.

Figura 22. Grupo de peixes (n = 6/grupo) em placas de Petri marcadas com quatro quadrantes



Fonte: elaborado pelo autor.

4.10.2 Toxicidade aguda em 96h

Após o teste de campo aberto (sessão 4.10.1), os mesmos grupos de animais seguiram para o estudo da toxicidade aguda. Para isso, os peixes foram mantidos em repouso durante 96 h para analisar a taxa de mortalidade. O grupo veículo foi utilizado como controle. Ao final desse período, o número de peixes mortos em cada grupo foi anotado e o método matemático

Trimmed Spearman-Kärber foi utilizado na determinação da concentração letal capaz de matar 50% dos animais (CL_{50}), com intervalo de confiança de 95% (Hamilton; Russo; Thurston, 1977).

4.11 Análises Estatísticas

A análise estatística dos dados foi realizada no *software* GraphPad Prism, versão 10.4.1. Os valores da IC_{50} , determinados por meio de regressão não linear, foram expressos como média e desvio padrão (DP). Para a comparação entre os diferentes grupos, foi aplicada a análise de variância (ANOVA) unidirecional com teste de Diferença Honestamente Significativa (HSC) de Tukey, considerando $p < 0,05$ como diferença estatisticamente significativa.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Pectina da laranja (PLJ)

5.1.1 Extração

A extração da PLJ resultou em um rendimento de $16,95 \pm 1,61\%$, valor este que está de acordo com outros trabalhos encontrados na literatura. A maioria dos estudos relatam uma proporção de 1:20 bagaço/solução extratora, mas nos ensaios realizados pelo nosso grupo de pesquisa (LabPIM), notou-se que melhores resultados são obtidos quando se utiliza uma proporção de 1:40 bagaço/solução extratora. A Figura 23 mostra a pectina obtida na extração.

Iñiguez-Moreno *et al.*, (2024) realizaram um estudo de otimização de extração da pectina das cascas da laranja (seca), na proporção de 1:20 (m/v) (material:solução extratora), utilizando ácido cítrico e adotando algumas variações na temperatura (60, 80 e 100 °C), tempo de extração (30, 60 e 90 min) e pH (2, 3 e 4), que permitiram rendimentos variando entre 3,26 e 31,21%. Giannakis *et al.*, (2023) também realizaram a extração da pectina das cascas secas de laranja, na proporção de 1:20 (m/v) (material:solução extratora), a uma temperatura de 80 °C e 90 min de extração com agitação. No entanto, foram realizadas extrações utilizando ácido clorídrico, cítrico, sulfúrico e oxálico, obtendo-se rendimentos variando entre 17,6 e 46,7%. O maior rendimento foi obtido na extração com ácido oxálico.

Figura 23. Pectina do bagaço da laranja (*Citrus sinensis*)



Fonte: elaborado pelo autor

Ortiz-Sanchez *et al.*, (2021) obtiveram um rendimento de 10,35% ao realizarem a extração da pectina (seca), na proporção de 1:20 (m/v) (material:solução extratora), com ácido cítrico (pH 2,8), hexametáfosfato de sódio (0,7% m/m), temperatura de 80 °C e 60 min como tempo de extração. Güzel e Akpınar (2019) obtiveram um rendimento muito próximo (11,46%) ao realizarem a extração da pectina das cascas da laranja (seca), na proporção de 1:10 (m/v) (material:solução extratora), com ácido cítrico (pH 1,0), temperatura de 80°C e 60 min de extração. Em outra pesquisa, Ubieko *et al.*, (2023) obtiveram um rendimento de 8% (m/m) ao realizarem a extração da pectina da casca da laranja (seca), na proporção de 1:5 (m/v) (material:solução extratora), utilizando uma solução aquosa de HCl (pH 2,2), temperatura de 120 °C e 45 min de extração.

A variação no rendimento da pectina está relacionada com a natureza dos frutos (Fakayode; Abobi, 2018), bem como aos parâmetros adotados durante seu processo de extração. Dentre os parâmetros analisados, o pH e a temperatura são as variáveis que mais interferem expressivamente no rendimento, quando comparado com a variável tempo (Iñiguez-Moreno *et al.*, 2024). O aumento da temperatura promove também o aumento na solubilidade da pectina, levando a valores crescentes de rendimento. No entanto, em temperaturas elevadas, observa-se a degradação térmica do polissacarídeo, resultando em tamanhos de pectina menores que não podem ser precipitadas com álcool (Fakayode; Abobi, 2018).

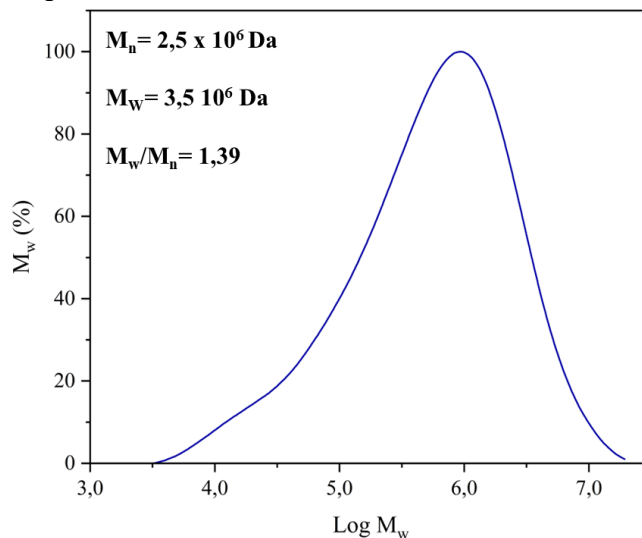
5.1.2 Cromatografia de Permeação em Gel (GPC)

A PLJ apresentou M_n e M_w iguais a $2,5 \times 10^6$ Da e $3,5 \times 10^6$ Da, respectivamente, valores que se encontram na mesma ordem de grandeza do encontrado por Khodaei *et al.*, (2022) para a pectina das sementes da laranja extraída em meio aquoso neutro (M_w igual a $4,5 \times 10^6$ Da). A massa molar constitui uma propriedade físico-química indispensável para as características de gelificação da pectina e sua absorção no sistema digestivo, sendo esta última fundamental para a atividade imunoestimulante dos polissacarídeos presentes na pectina (Georgiev *et al.*, 2012). A Figura 24 apresenta o cromatograma obtido para a PLJ.

Neste trabalho, a PLJ apresentou um M_w/M_n de 1,39, sendo, por isso, classificada como não uniforme ($M_w/M_n > 1$) (Gilbert *et al.*, 2009). Resultados de M_w/M_n próximos a este são observados nos estudos de Banerjee *et al.*, (2018), onde foram encontrados valores de M_w/M_n iguais a 1,9 e 1,8 para a pectina extraída das cascas de manga Calypso (australiana) e manga Totapuri (indiana), respectivamente. Banerjee *et al.*, (2018) realizou a extração da pectina sob uma pressão de 16,2 Psi, temperatura de 121,0 °C e pH natural da suspensão preparada com

uma razão sólido-líquido de 1:20.

Figura 24. Cromatografia de Permeação em Gel (GPC) da pectina

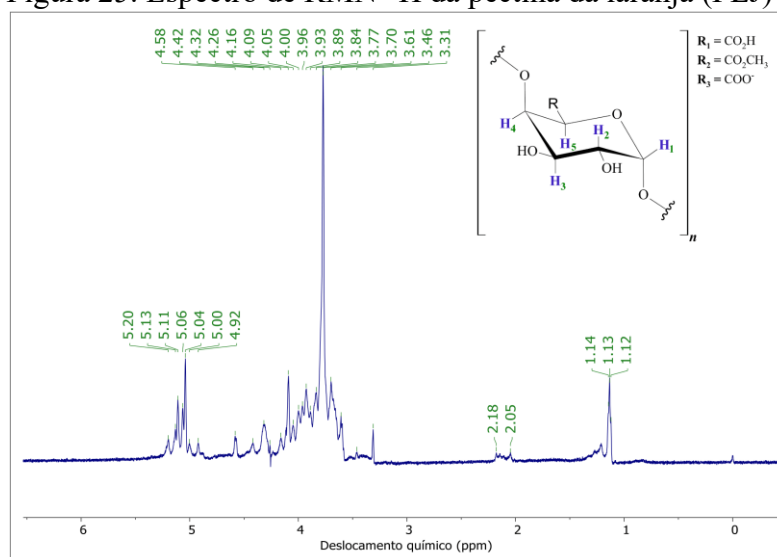


Fonte: elaborado pelo autor.

5.1.3 Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de Hidrogênio (^1H)

O espectro de RMN- ^1H da PLJ (Figura 25), apresentou sinais principalmente na faixa de 3,31-4,58 e 4,92-5,20 ppm. Essa observação indica a predominância de ligações alfa-glicosídicas, uma vez que sinais em torno de 4,8–5,5 e 4,4–4,9 ppm referem-se principalmente às ligações glicosídicas alfa (α) e beta (β), respectivamente (Du *et al.*, 2023).

Figura 25. Espectro de RMN- ^1H da pectina da laranja (PLJ)



Fonte: elaborado pelo autor.

Já os sinais em 1,11, 1,13, 1,14 e 2,18 ppm correspondem aos prótons derivados de grupos metil de L-ramnose (Wang *et al.*, 2016; Zhi *et al.*, 2017). Foi observado um sinal em 2,05 ppm atribuído aos prótons de grupos acetil de 2-O- e 3-O-GalA (Du *et al.*, 2023; Hosseini *et al.*, 2019). O sinal em 3,77 ppm foi relacionado aos prótons do éster metílico (-O-CH₃) que estão ligados aos grupos carboxila presentes na molécula do galacturonato (Hosseini *et al.*, 2019). Sinais relevantes da PLJ são observados em 4,92, 3,61, 3,93, 4,42 e 5,04 ppm e referem-se às unidades de AGal esterificados e são dos prótons H1, H2, H3 (Zhi *et al.*, 2017), H4 (Hosseini *et al.*, 2019) e H5 (Costa; Reichembach; Petkowicz, 2022), respectivamente. Os sinais que se encontram entre 5,0 e 5,2, considerados como região anomérica, são atribuídos ao H1 de variados tipos de Arabinose (Zhang *et al.*, 2018). Os principais sinais observados no espectro de RMN-¹H da PLJ encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3 - Principais deslocamentos químicos da pectina

δ (ppm)	Atribuição (¹ H)	δ (ppm)	Referência
3,77	(-O-CH ₃) – GalA esterificado	3,76 ^a	(Hosseini <i>et al.</i> , 2019)
4,92	H1 – GalA	4,99 ^b	(Zhi <i>et al.</i> , 2017)
3,61	H2 – GalA	3,63 ^b	(Zhi <i>et al.</i> , 2017)
3,93	H3 – GalA	3,91 ^b	(Zhi <i>et al.</i> , 2017)
4,42	H4 – GalA	4,40 ^a	(Hosseini <i>et al.</i> , 2019)
5,04	H5 – GalA	5,04 ^c	(Costa; Reichembach; Petkowicz, 2022)

δ : deslocamento químico.

Fonte: elaborado pelo autor.

5.1.4 Grau de metoxilação (GM%)

A obtenção dos espectros de RMN-¹H, bem como dos espectros de FT-IR da PLJ (Figura 26) permitiram determinar os valores de GM iguais a 34,45 e 36,58%, respectivamente. A PLJ é, portanto, classificada como LMP, estando de acordo com alguns trabalhos encontrados na literatura.

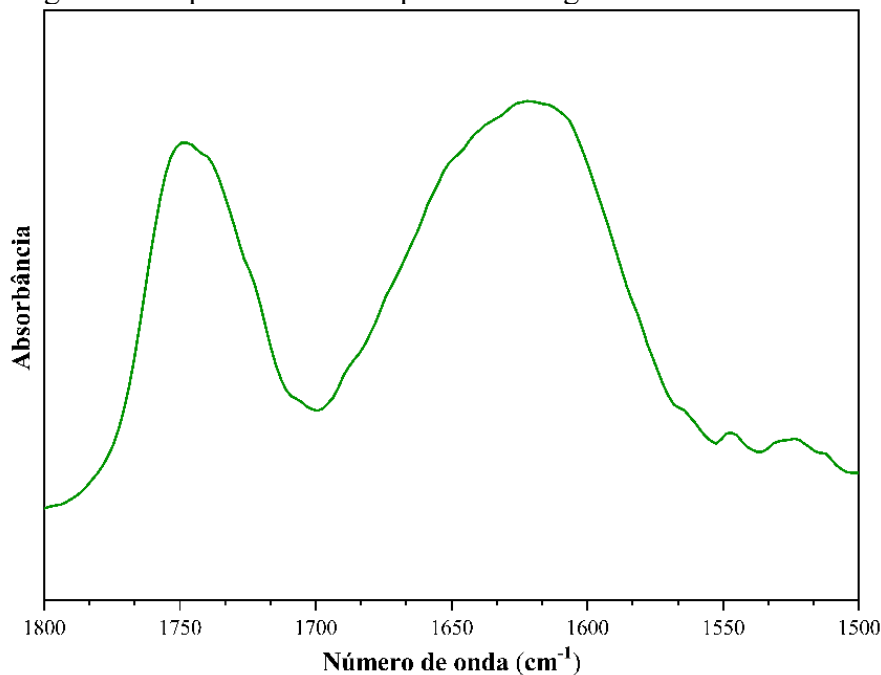
No trabalho de Hosseini *et al.*, (2019) foram encontrados valores de GM% entre 5,63 e 66,67% ao realizar um estudo de otimização da extração de pectina da laranja (*Citrus aurantium* L.) tendo como variáveis a potência de ultrassom, tempo de irradiação e pH (ácido cítrico). Iñiguez-Moreno *et al.* (2024) encontrou valores de GM% entre 28,93 e 90,86% quando extraiu a pectina das cascas da laranja (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) utilizando ácido cítrico e adotando variações na temperatura, tempo de extração e pH.

Zanella e Taranto (2015), trabalhando com o albedo desidratado e flavedo da laranja

pera (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck), realizaram a extração da pectina em meio aquoso acidificado com ácido cítrico (pH = 2,5) e encontraram valores de GM% na faixa de 58,84 a 77,40 %, portanto, como os valores de GM% foram todos acima de 50%, a pectina extraída pode ser classificada como HMP. No trabalho realizado por López-Mercado et al. (2018) com as cascas da laranja (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck), tendo a pectina sido extraída em meio aquoso acidificado com ácido sulfúrico (H₂SO₄) (pH = 2,0), com agitação constante durante 45 min e aquecimento a 80 °C, foi encontrado um valor de GM% igual a 59,5 % (pectina HMP).

Diante desses trabalhos apresentados, em especial daqueles que realizaram estudos de otimização da extração de pectina, fica evidente que essas variações no GM% ocorrem em decorrência dos diferentes tipos de ácidos, valores de pH, tempo e temperatura empregada no processo de extração desse polissacarídeo.

Figura 26. Espectro FT-IR da pectina na região de 1800-1500 cm⁻¹



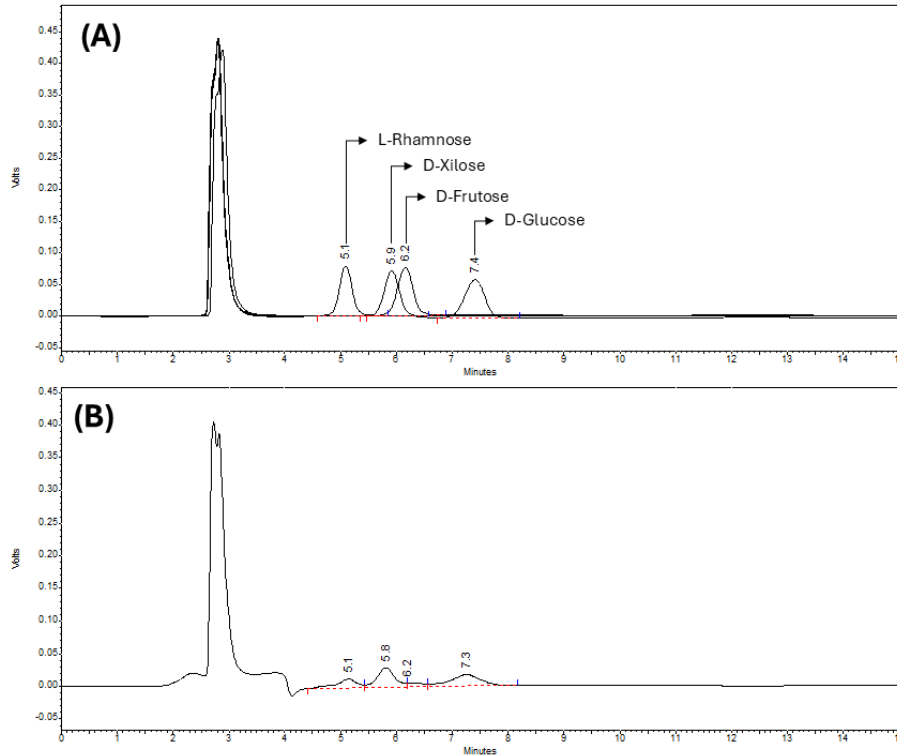
Fonte: elaborado pelo autor

5.1.5 Composição monossacarídica neutra (CMN) e Teor de ácido galacturônico (AGal%)

A composição monossacarídica da PLJ apresentou o AGal como monossacarídeo majoritário (67,30%), seguido da D-xilose (1,620%), D-glucose (1,260%), D-frutose (0,260%) e L-rhamnose (0,014%). O cromatograma da PLJ hidrolisada e dos padrões dos monossacarídeos são mostrados na Figura 27. As curvas analíticas e as equações, bem como os valores dos coeficientes de determinação (R²) dos padrões de monossacarídeos estão

apresentadas no Figura 28.

Figura 27. Cromatogramas obtidos por HPLC para os padrões de monossacarídeos (A) e pectina hidrolisada (B)



Fonte: elaborado pelo autor.

Hosseini *et al.* (2019), após otimização das condições, realizou a extração da pectina da casca da laranja com ácido cítrico assistida por ultrassom. Em seguida, a pectina foi hidrolisada com ácido trifluoroacético (TFA) 2 mol L⁻¹, à temperatura de 85 °C, durante 3 h, apresentando em sua composição monossacarídica o AGal (65,3%), rhamnose (2,8%), xilose (2,0%), frutose (1,8%) e glucose (0,4%). Os açúcares neutros rhamnose, xilose e frutose estão entre os principais constituintes das cadeias laterais da pectina (Hosseini *et al.*, 2019).

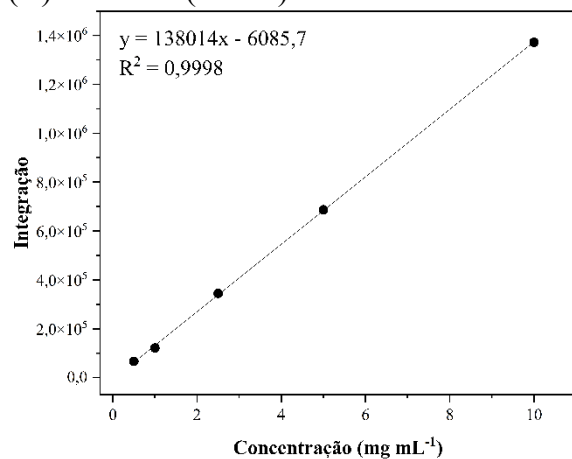
Em um estudo anterior, Georgiev *et al.*, (2012) realizaram extrações de pectina da casca da laranja em meio aquoso ácido (HCl) e em meio aquoso neutro. Posteriormente, realizaram a hidrólise da pectina com TFA 2 mol L⁻¹, a 121 °C, durante 1 e 3 h, resultando em valores de AGal entre 0,83 e 11,49% (m/m). Em contraste, os estudos de Khodaei *et al.*, (2022), com a pectina extraída das sementes da laranja em meio aquoso neutro e hidrolisada sob as mesmas condições do trabalho de Georgiev *et al.*, (2012), resultou em um teor de AGal igual a 42,49% (m/m).

Ao se somarem os resultados da literatura aos encontrados no presente trabalho, evidencia-se que as diferenças observadas na composição monossacarídica da pectina

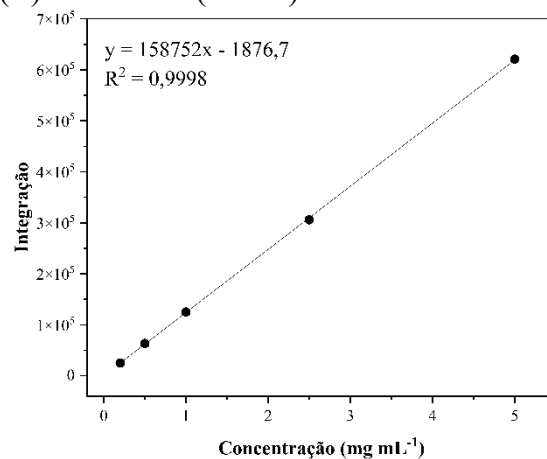
dependem do método de extração e do método de hidrólise aplicados.

Figura 28. Curvas analíticas dos padrões de monossacarídeos

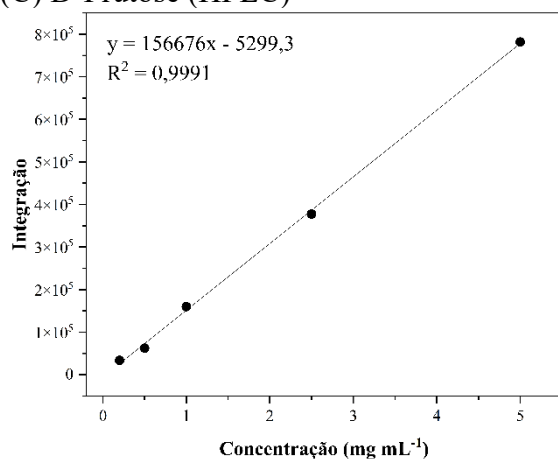
(A) D-Xilose (HPLC)



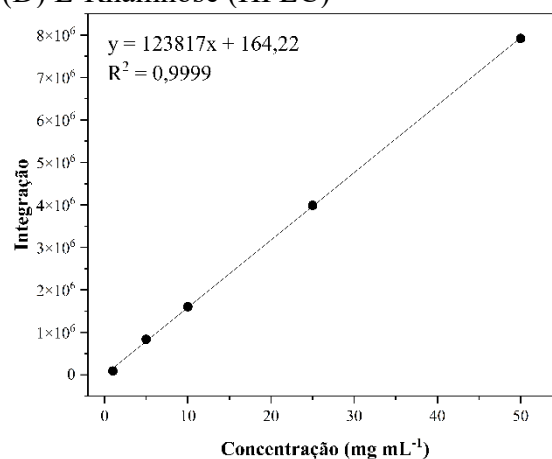
(B) D-Glucose (HPLC)



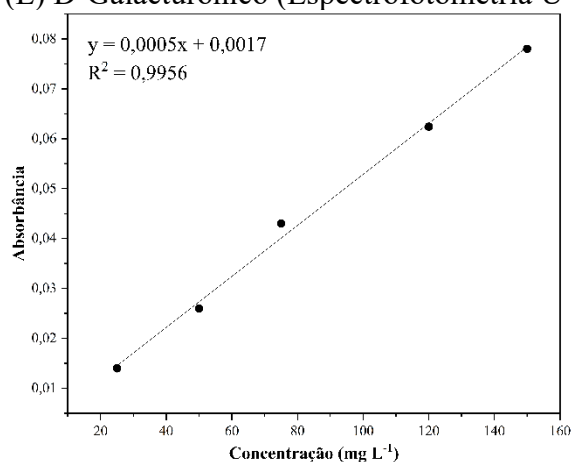
(C) D-Frutose (HPLC)



(D) L-Rhamnose (HPLC)



(E) D-Galacturônico (Espectrofotometria UV-Vis)



Fonte: elaborado pelo autor.

5.1.6 Análise Elementar

A análise elementar foi empregada para investigar a composição percentual dos elementos carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre na PLJ. Os resultados da análise elementar (Tabela 4) estão de acordo com o trabalho de Coimbra *et al.*, (2011), que utilizou uma pectina comercial obtida de frutas cítricas. O teor de carbono encontrado por Coimbra *et al.*, (2011) apresentou uma diferença de 5,20% em relação ao encontrado neste trabalho. Entretanto, Mishra *et al.*, (2009) encontraram um valor de 36,27% de carbono ao analisar uma pectina comercial.

Tabela 4 - Resultados obtidos na análise elementar da pectina

Elementos (%)	PLJ	Coimbra <i>et al.</i> , (2011)	Teórico ^b
Carbono	35,69	40,89	37,12
Hidrogênio	6,31	6,05	5,19
Nitrogênio	0,78	0,75	-
Enxofre	ND	-	-

^bcomposição elementar do AGal, ND: não detectado

Fonte: elaborado pelo autor.

O AGal, cuja fórmula molecular é $C_6H_{10}O_7$ ($194,14 \text{ g mol}^{-1}$), mostrou-se como o monossacarídeo mais abundante na PLJ. Tal resultado que corrobora com o encontrado na análise que determinou a composição monossacarídica neutra. Considerando que a fórmula química percentual do AGal é $C_{37,12}H_{5,19}O_{57,68}$, o teor de carbono e hidrogênio na análise elementar da PLJ apresenta valores próximos à fórmula química percentual do AGal. O teor de nitrogênio encontrado foi de 0,78%, correspondendo a 4,87% de proteína. Em estudos anteriores, Giannakis *et al.*, (2023) observaram 5,2% de proteína em pectina extraída das cascas de laranja, utilizando-se o pH 2 (ácido clorídrico, cítrico, sulfúrico e oxálico), 80°C e 90 min de extração.

5.2 Extrato oleoso da polpa de açaí (EOA)

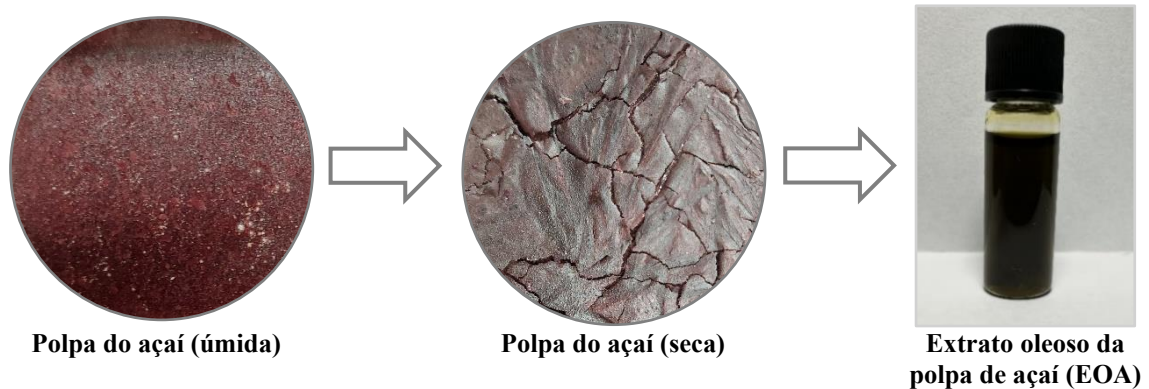
5.2.1 Preparo do extrato

O extrato oleoso da polpa do açaí (EOA) apresentou um rendimento de 47,29% (m/m). O EOA apresentou-se na forma de um líquido com coloração verde-escura (Figura 29), atribuída a presença dos pigmentos clorofila e, principalmente, antocianinas. A consistência líquida do extrato é atribuída à sua natureza oleosa, decorrente do elevado teor de triglicerídeos presentes no material vegetal. A polpa do fruto do *Euterpe oleracea* contém entre 30% e 50%

de lipídeos em sua composição seca (Buratto; Cocero; Martín, 2021; Ferreira; Rogez; Herman, 2018).

A literatura aborda o uso de métodos convencionais para a extração de óleo da polpa de açaí, com o emprego de solventes orgânicos (hexano e éter de petróleo) em aparelhos de *Soxhlet* (Buratto, Cocero e Martín, 2021; Ferreira, Rogez e Herman, 2018). Além disso, esses solventes utilizados rotineiramente na obtenção de óleos vegetais são extremamente tóxicos. Portanto, infere-se que a obtenção do óleo da polpa de açaí pelos métodos convencionais torna-se inviável quando considerada a perspectiva de se obter insumos para aplicações farmacológicas.

Figura 29. Extrato oleoso da polpa do açaí (*Euterpe oleracea*)



Fonte: elaborado pelo autor.

5.2.2 Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massa (CG-EM)

Tendo em vista o elevado teor de triglicerídeos no EOA, determinou-se o seu perfil de ácidos graxos por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM). A composição de ácidos graxos no EOA encontra-se dispostos na Tabela 5.

A análise cromatográfica (Figura 30) permitiu a identificação majoritária de ácido oleico, seguido de ácido palmítico e ácido esteárico, possibilitando, também, determinar o teor de ácidos graxos saturados e insaturados/monoinsaturados. A relação entre ácidos graxos insaturados e saturados pode ser adotada como um parâmetro para a determinação da qualidade de um óleo, considerando que o grau de insaturação está diretamente relacionado à sua sensibilidade em sofrer degradação oxidativa por aquecimento (Zade *et al.*, 2024), o que resulta na perda do valor nutricional e pode representar riscos à saúde humana (Hu *et al.*, 2024).

O perfil de ácidos graxos do EOA está alinhado com os resultados do estudo de Souza *et al.*, (2017), que, ao analisarem um óleo comercial, identificaram concentrações de ácido oleico, palmítico, esteárico e palmitoleico de 58,61%, 30,0%, 2,29% e 2,62%, respectivamente.

Além disso, os mesmos autores também identificaram o linoleico (C18.3) com concentração de 5,9%, que não foi identificado no presente trabalho.

Tabela 5. Composição percentual de ácidos graxos no óleo da polpa do *Euterpe oleracea*

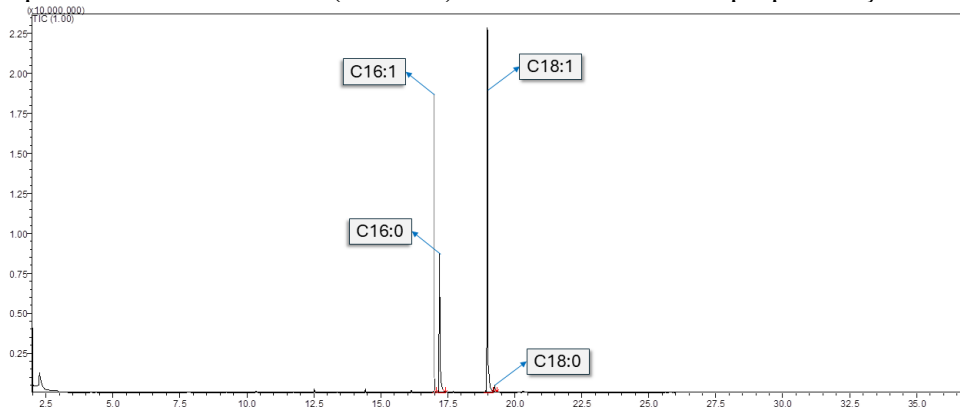
Ácido graxo	Símbolo	T _R (min)	Área (%)	Souza <i>et al.</i> , (2017) (%)
Ácido cis-9-hexadecenóico (Ácido palmitoleico)	C16:1	16,99	2,65	2,62
Ácido hexadecanoico (Ácido palmítico)	C16:0	17,19	30,26	30,00
Ácido 9-octadecenoico (Ácido oleico)	C18:1	18,98	65,37	58,61
Ácido octadecanoico (Ácido esteárico)	C18:0	19,25	1,73	2,29
Ácido (9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoico (Ácido linoleico)	C18:3	-	-	5,90
∑ Saturados	-	-	31,99	32,29
∑ Insaturado	-	-	68,02	67,13
∑ Monoinsaturado	-	-	68,02	61,23
∑ Poli-insaturado	-	-	-	5,90

T_R: tempo de retenção.

Fonte: elaborado pelo autor

A composição graxa encontrada para o EOA evidencia sua semelhança com o azeite de oliva (*Olea europaea* L.) no que diz respeito ao teor de ácido oleico (55-83%), esteárico (0,5-5,0%) e palmitoleico (0,3-3,5%) (Instrução Normativa n° 1, de 30 de janeiro de 2012). Esses resultados são relevantes, pois sugerem aplicações nutracêuticas, considerando-se o elevado teor de ácido oleico no EOA (Buratto; Cocero; Martín, 2021).

Figura 30. Cromatograma obtido por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM) do extrato oleoso da polpa do açaí



Fonte: elaborado pelo autor.

5.3 Seleção da composição da nanoemulsão

O estudo para selecionar a composição da nanoemulsão que originou as microcápsulas, iniciou com o preparo de doze formulações com variações na concentração de EOA e PLU. Na sequência, as nanoemulsões controle foram caracterizadas pela técnica de DLS, tiveram seu pH aferido e, por fim, foram submetidas ao teste de resistência ao estresse mecânico. Os resultados obtidos de diâmetro médio hidrodinâmico (D_h), índice de polidispersividade (PDI), potencial zeta (ζ), pH e resistência ao estresse mecânico estão apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6 - Caracterização das nanoemulsões por espalhamento dinâmico de luz e teste de resistência ao estresse mecânico

Formulações	D_h (nm) \pm DP	PDI \pm DP	ζ (mV) \pm DP	pH	Resistência
N1C	222 \pm 1 ^e	0,112 \pm 0,002 ^b	-24,4 \pm 0,4 ^c	4,96	Creme
N2C	253 \pm 2 ^f	0,166 \pm 0,022 ^d	-24,3 \pm 0,3 ^c	5,13	Creme
N3C	328 \pm 6 ^g	0,187 \pm 0,003 ^e	-27,5 \pm 1,7 ^{d,e}	5,02	Creme
N4C	227 \pm 3 ^e	0,136 \pm 0,011 ^c	-23,6 \pm 1,2 ^c	4,67	Creme
N5C	230 \pm 4 ^e	0,080 \pm 0,020 ^a	-21,5 \pm 0,3 ^b	4,53	Creme
N6C	265 \pm 5 ^f	0,073 \pm 0,007 ^a	-29,4 \pm 1,0 ^e	4,35	Creme
N7C	226 \pm 3 ^e	0,156 \pm 0,004 ^d	-26,7 \pm 0,9 ^d	4,65	Creme
N8C	186 \pm 1 ^c	0,106 \pm 0,008 ^b	-26,3 \pm 0,8 ^d	4,47	Creme
N9C	211 \pm 1 ^d	0,090 \pm 0,024 ^a	-26,7 \pm 0,4 ^d	4,26	Creme
N10C	127 \pm 1 ^a	0,157 \pm 0,009 ^d	-18,2 \pm 0,6 ^a	4,69	Inalterada
N11C	160 \pm 1 ^b	0,107 \pm 0,009 ^b	-20,7 \pm 0,6 ^b	5,00	Inalterada
N12C	189 \pm 1 ^c	0,078 \pm 0,026 ^a	-28,2 \pm 0,7 ^e	4,22	Creme

D_h : diâmetro médio hidrodinâmico, PDI: índice de polidispersividade, ζ : potencial zeta, DP: desvio padrão. Diferentes letras sobrescritas na mesma coluna representa diferença significativa entre as amostras ($p < 0,05$).
Fonte: elaborado pelo autor.

As nanoemulsões exibiram valores de pH ácido que oscilaram entre 4,22 e 5,13. Essa acidez pode ser justificada pela presença de ácidos graxos no EOA. As doze formulações apresentaram valores de D_h variando entre 127 a 328 nm. Esses valores estão dentro da faixa aceitável (20 a 500 nm) para nanopartículas (Cunha; Campos; Caon, 2024). Partículas com tamanho inferior a 300 ou 200 nm são comumente consideradas ideais para sistemas de entrega de medicamento (Karami; Abdouss, 2024). Neste trabalho, as formulações N8C, N10C e N11C se destacaram com os menores valores de D_h . A Figura 32 apresenta os gráficos de distribuição de tamanho de partícula para cada nanoemulsão controle da Tabela 6.

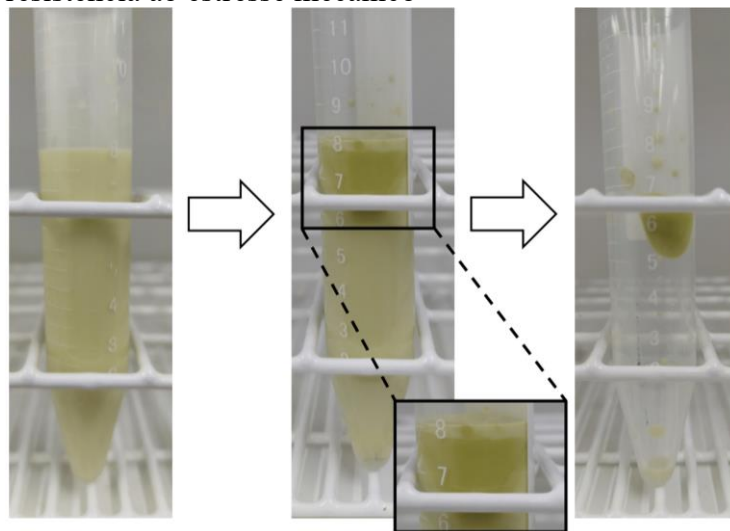
O índice de polidispersividade (PDI) representa a uniformidade da distribuição do diâmetro hidrodinâmico das partículas no sistema (Sharma *et al.*, 2018; Singh *et al.*, 2017). O PDI pode ser utilizado para classificar os sistemas como partículas uniforme ou monodispersas

(= 0), quase monodispersas (0 – 0,1), polidispersas (0,1 – 0,4) e altamente polidispersas (> 0,4) (Sharma *et al.*, 2018). Os valores de PDI das doze formulações variaram entre 0,073 e 0,187, variavelmente classificados como sistemas monodispersos e polidispersos. Sistemas polidispersos favorecem o processo de amadurecimento de Ostwald (Kabalnov; Shchukin, 1992).

A estabilidade da nanoemulsão também pode ser avaliada por meio do potencial zeta (ζ), que corresponde à medida de carga elétrica na superfície das nanoemulsões (Bamisaye *et al.*, 2023). Quanto maior o valor em módulo do potencial zeta (Hou; Sheng, 2023), maior será a repulsão eletrostática entre as partículas (Aljabri; Shi; Cavazos, 2022), impedindo a agregação e aumentando a estabilidade do sistema coloidal (Karami; Abdouss, 2024). Os valores de ζ das nanoemulsões variaram entre -18,1 a -29,4 mV.

Como mostrado na Tabela 6, somente a N10C e N11C foram capazes de resistir ao teste, sendo que todas as outras formulações apresentaram a formação de um creme na parte superior da nanoemulsão. A Figura 31 ilustra uma nanoemulsão antes e depois de submetida ao teste de resistência do estresse mecânico.

Figura 31. Nanoemulsão antes (A) e após (B) o teste de resistência ao estresse mecânico

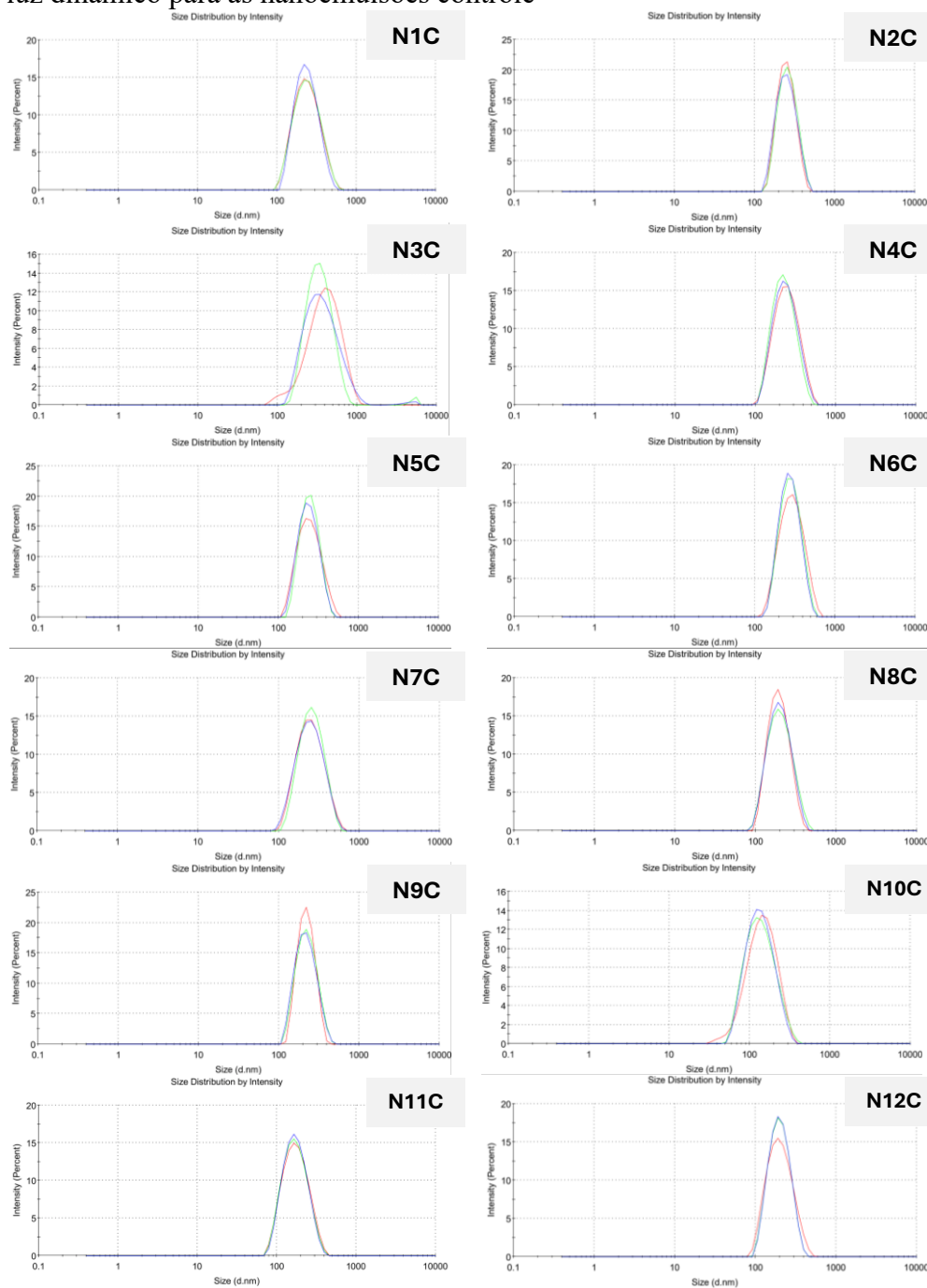


Fonte: elaborado pelo autor.

Diante do exposto, a nanoemulsão N11C foi a formulação selecionada para ser estudada. Em comparação com a N10C, que também mostrou resistência mecânica, a N11C tem menor valor de PDI e maior valor de ζ , que podem proporcionar maior estabilidade. A N11C também possui o dobro do teor de EOA da N10C, podendo proporcionar maior capacidade de carregamento do fármaco. Além disso, a N11C apresentou o segundo menor valor de D_h dentre

as dozes nanoemulsões preparadas. Portanto, a N11C deu origem a N11A e, posteriormente, foram utilizadas na obtenção das microcápsulas polissacarídicas M11-C e M11-A, respectivamente.

Figura 32. Distribuição de tamanho de partícula obtida por espalhamento de luz dinâmico para as nanoemulsões controle

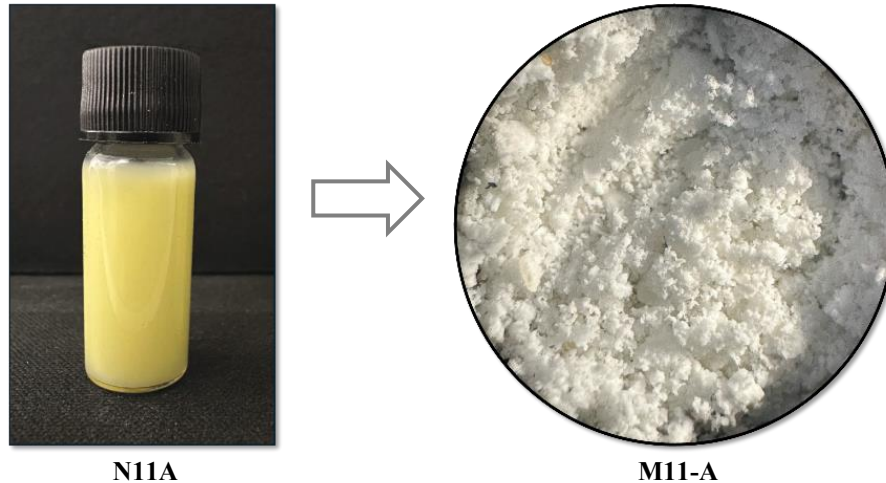


Fonte: elaborado pelo autor.

5.4 Obtenção das formulações

A nanoemulsão controle e com ativo apresentaram coloração amarelo-esverdeada em função da cor verde-escura do EOA. Por outro lado, as microcápsulas (controle e com ativo) apresentaram-se na forma de um pó branco (Figura 33).

Figura 33. Microcápsula (M11-A) obtida da nanoemulsão (N11-A)



Fonte: elaborado pelo autor.

Os rendimentos obtidos no preparo das microcápsulas foram de 26% e 29% para as microcápsulas M11-C e M11-A, respectivamente. Por se tratar da secagem por aspersão de um material oleoso, foi observada a aderência do material nas paredes de vidro do equipamento, sendo essa a principal razão para esses valores de rendimento tão baixos. A composição em massa dos materiais para obtenção das microcápsulas, bem como os valores de rendimento após a secagem pela técnica de *spray dryer* encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7. Composição percentual teórico dos materiais nas microcápsulas e rendimento percentual após secagem em *spray dryer*

Microcápsulas	Composição (% m/m)				Rendimento (%)
	EOA	PTX	PLU	PEC	
M11-C	36,11	-	12,69	51,19	26
M11-A	36,96	0,43	12,47	50,13	29

M11-C: microcápsula 11 controle, M11-A: microcápsulas 11 com paclitaxel, EOA: extrato oleoso do açaí, PTX: paclitaxel; PLU: Pluronic® F127, PEC: pectina.

Fonte: elaborado pelo autor

Ribeiro *et al.*, (2024) obtiveram um rendimento de 24% ao realizarem o encapsulamento de Vitamina E com uma pectina comercial obtida da maçã, utilizando um Mini *Spray Dryer* da Büchi, modelo B-290, com taxa de fluxo de 4 mL min⁻¹ (15 %), temperatura de entrada em 150 °C e aspirador operando em 100% (36 m³ h⁻¹). Diante do exposto, estudos de otimização

dos parâmetros de operação podem ser realizados com a finalidade de se obter melhores valores de rendimento para os materiais.

5.5 Caracterização das formulações

5.5.1 Espalhamento Dinâmico de Luz (DLS)

Após a obtenção das microcápsulas por *spray dryer*, uma amostra desses materiais foram redispersos em água para que a nanogotícula aprisionadas se desprendesse da cápsula polimérica e retornasse ao meio aquoso, possibilitando a caracterização da nanopartícula pela técnica de DLS. No processo de redispersão das microcápsulas, a camada polissacarídica experimenta um inchaço devido à absorção de água, resultando em uma transição vítrea, compreendida como uma passagem do estado sólido amorfo para o estado pastoso (Erdagi; Ngwabebhoh; Yildiz, 2020; Rao; Hartel, 1998; Teimouri; Kasapis, 2022). Em seguida, a camada polimérica se rompe e libera a nanogotícula (Khalf; Madihally, 2017; Reineccius, 1995). A Tabela 8 apresenta o resultado da análise de DLS para as nanoemulsões e microcápsulas redispersas em água.

Tabela 8. Tamanho de partícula, índice de polidispersividade e potencial zeta das nanoemulsões e redispersões das microcápsulas

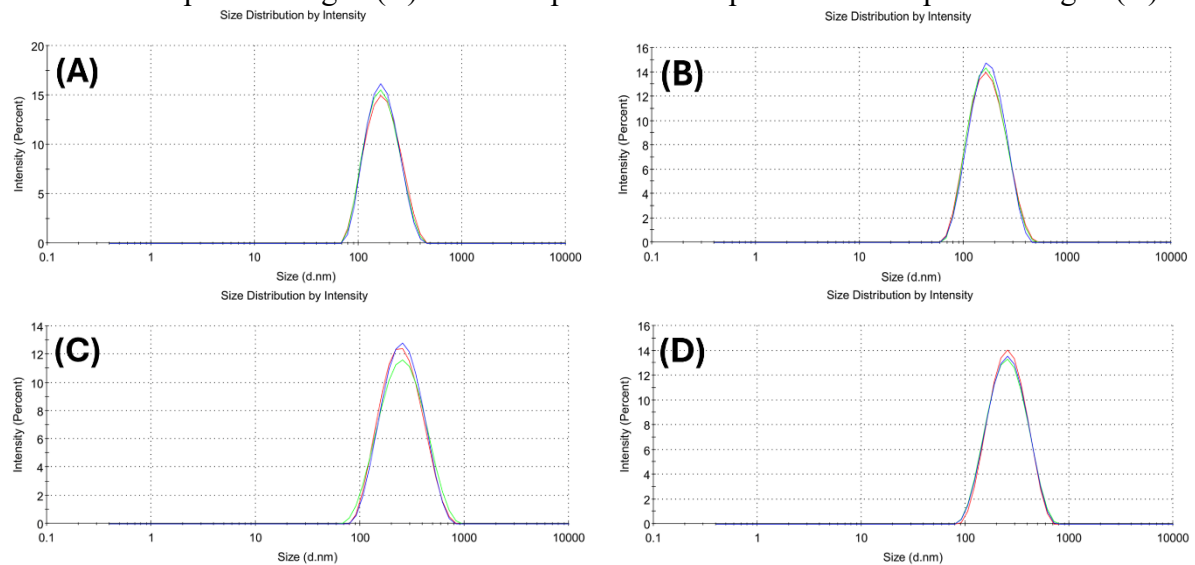
Formulações	D_h (nm) \pm DP	PDI \pm DP	ζ (mV) \pm DP
N11C	160 \pm 1 ^a	0,107 \pm 0,009 ^a	-20,7 \pm 0,6 ^a
N11A	157 \pm 1 ^a	0,117 \pm 0,006 ^a	-26,0 \pm 0,6 ^b
*M11-C	217 \pm 2 ^b	0,207 \pm 0,006 ^b	-21,1 \pm 0,9 ^a
*M11-A	220 \pm 0 ^b	0,196 \pm 0,005 ^b	-21,5 \pm 0,7 ^a

N11C: nanoemulsão 11 controle, N11A: nanoemulsão 11 com paclitaxel, M11-C*: microcápsula 11 controle redispersa em água, M11-A*: microcápsula 11 com paclitaxel redispersa em água, D_h : diâmetro médio hidrodinâmico, PDI: índice de polidispersividade, ζ : potencial zeta, DP: desvio padrão. Diferentes letras sobrescritas na mesma coluna representa diferença significativa entre as amostras ($p < 0,05$).

Fonte: elaborado pelo autor.

O D_h encontrado para as nanogotículas oriunda das microcápsulas redispersas em água também estão dentro da faixa aceitável (20 a 500 nm) para nanopartículas (Cunha; Campos; Caon, 2024). Os valores de D_h obtidos neste trabalho são semelhantes aos de Rosa *et al.*, (2025), que encontraram valores entre 134 e 292 nm para microcápsulas redispersas em água. A Figura 34 apresenta os gráficos de distribuição de tamanho de partícula para as formulações.

Figura 34. Distribuição de tamanho de partícula obtido por espalhamento de luz dinâmico para nanoemulsão 11 controle (A), nanoemulsão 11 com paclitaxel (B), microcápsula 11 controle redispersa em água (C) e microcápsula 11 com paclitaxel redispersa em água (D).



Fonte: elaborado pelo autor.

As redispersões das microcápsulas apresentaram valores de D_h e PDI maiores que as nanoemulsões, o que pode ser justificado pela presença residual de uma camada de polissacarídeo que ainda permaneceu na superfície das nanogotículas mesmo após sua redispersão em água (Wilson; Prud'homme, 2021).

Neste trabalho, tanto a N11C, N11A e as redispersões em água das microcápsulas apresentaram valores de ζ acima de 20 mV, em módulo. Loo *et al.*, (2025) dispersaram nanopartículas de Pluronic[®] F127 e álcool polivinílico (PVA), carregadas com PTX, em solução uma solução tampão fosfato (PBS, pH 7.4) e determinaram um valor de ζ igual a $-21,1 \pm 1,5$ mV. Além disso, outras pesquisas, que utilizaram o EOA como núcleo oleoso, encontraram valores de potencial zeta inferiores aos deste estudo (Monge-Fuentes *et al.*, 2017; Rosa *et al.*, 2019; Teixeira-Costa *et al.*, 2020).

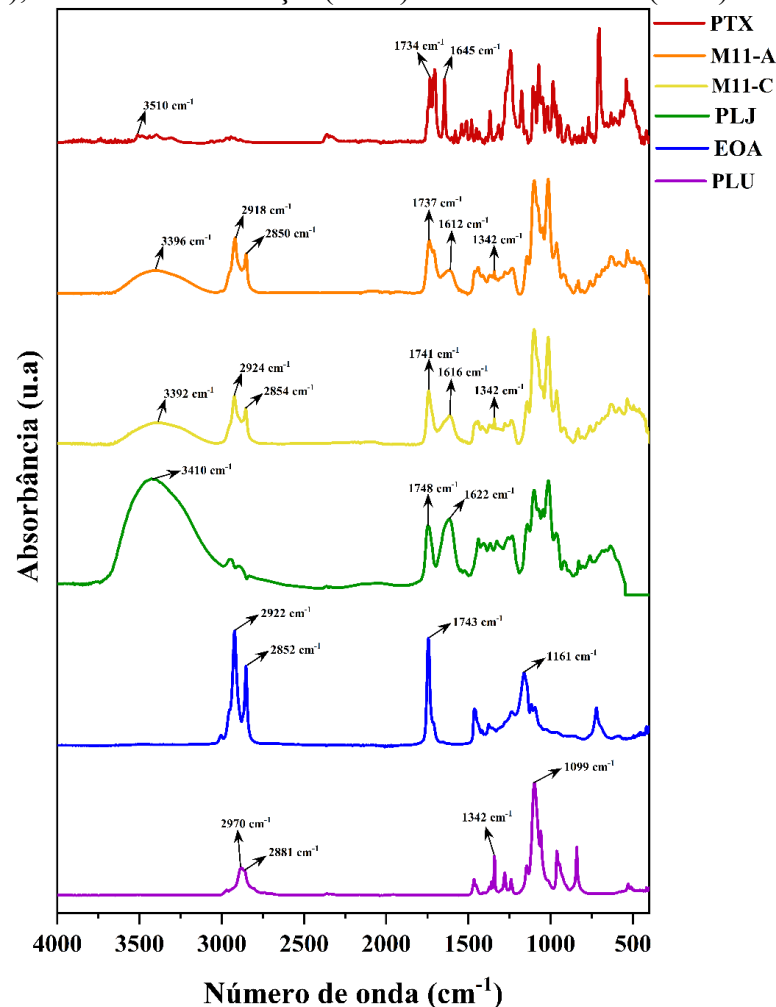
De acordo com Rege e Medintz (2009), valores em módulo de ζ menores que 25 mV, em módulo, indicam instabilidade e tendência de aglomeração entre as partículas. No entanto, o PLU é considerado um estabilizador estérico e fornece boa estabilidade mesmo com valores de ζ menores do que 20 mV (Honary; Zahir, 2013; Karami; Hamidi, 2016). Além disso, vale salientar que, no presente trabalho, as nanoemulsões não foram preparadas para serem armazenadas, onde a estabilidade é fundamental para a conservação de suas propriedades, mas sim como material intermediário para a obtenção das microcápsulas.

5.5.2 Espectroscopia de Absorção no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)

A banda de absorção forte e larga em 3410 cm^{-1} no espectro da PLJ é característica de estiramentos de grupos O–H decorrente, principalmente, das ligações de hidrogênio inter e intramolecular do polímero de AGal e da umidade absorvida (Zanella; Taranto, 2015). A banda vibracional em 1747 cm^{-1} é atribuída às vibrações de estiramento C=O do grupo éster metílico (COOCH_3) e ácido carboxílico não dissociado (COOH) (Vathsala *et al.*, 2024). A banda em 1622 cm^{-1} acompanhada pelo sinal em 1440 cm^{-1} , corresponde às vibrações de estiramentos assimétricos e simétricos, respectivamente, dos grupos carboxilatos (COO^-) (Saberian *et al.*, 2017; Zanella; Taranto, 2015).

Os espectros de FT-IR obtidos para as matérias-primas e microcápsulas produzidas neste trabalho estão apresentados na Figura 35.

Figura 35. Espectro de FT-IR do paclitaxel (PTX), microcápsula 11 com paclitaxel (M11-A), microcápsula 11 controle (M11-C), pectina (PLJ), extrato oleoso do açaí (EOA) e Pluronic® F127 (PLU).



Fonte: elaborado pelo autor.

O espectro do EOA apresentou bandas relevantes entre 2922 e 721 cm^{-1} . As bandas em 2922 e 2852 cm^{-1} referem-se as vibrações de estiramento assimétrico e simétrico, respectivamente, da ligação C–H do grupo metileno (Berechet *et al.*, 2015; Magalhães *et al.*, 2020; Tavares; Noreña, 1947). A banda em 1743 cm^{-1} pode ser atribuída à vibração de estiramento do grupo carbonila (C=O) (Magalhães *et al.*, 2020). Já os sinais observados na faixa de 1463-1377 cm^{-1} são atribuídos as vibrações de flexão assimétrica e simétrica da ligação C–H (–CH₃) ou C–OH de fenol ou álcool terciário (Berechet *et al.*, 2015).

O espectro de FT-IR do Pluronic[®] F127 apresentou sinais em 2970 e 2881 cm^{-1} , atribuídos às vibrações de estiramento C–H (CH₂) (Dmitrenko *et al.*, 2019; Hamed *et al.*, 2022). O pico exibido em 1342 cm^{-1} refere-se à flexão de hidroxila (OH) (Hamed *et al.*, 2022). Os sinais entre 1000 e 1200 cm^{-1} (1060, 1099 e 1145 cm^{-1}) estão relacionados às vibrações de estiramento C–O–C (Hamed *et al.*, 2022; Spadola *et al.*, 2020).

O espectro de FT-IR do PTX mostrou um sinal em 3510 cm^{-1} , atribuído à vibração assimétrica e simétrica da ligação N–H, bem como à vibração de estiramento de hidroxila (O–H) (Christodoulou *et al.*, 2019; Koca; Büyükköroğlu; Başaran, 2024). O sinal em 2943 cm^{-1} refere-se à vibração de estiramento da ligação C–H de metila (CH₃) (Devi; Gayathri, 2010; Koca; Büyükköroğlu; Başaran, 2024). O sinal identificado em 1645 cm^{-1} está correlacionado às vibrações de estiramento em amidas (–CO–NH–) (Koca; Büyükköroğlu; Başaran, 2024; Martins *et al.*, 2014) ou à vibração de estiramento da ligação C–C (Ha *et al.*, 2016). Os picos em 1273 e 1072 cm^{-1} são atribuídos, respectivamente, às vibrações de estiramento C–N (Christodoulou *et al.*, 2019) e C–O (Ha *et al.*, 2016).

A diferença nos valores de absorção pode ser explicada pelas possíveis interações entre os materiais, que causam alterações na frequência e intensidade das vibrações das ligações (Gorman, 1957). Ansari *et al.*, (2011) observaram que o valor referente ao estiramento O–H do polissacarídeo foi levemente diferente do material nanoestruturado, indicando a ocorrência de interação entre a hidroxila do polímero com a amida secundária (R–NH–C=O) presente no PTX. As interações intermoleculares, sobretudo as ligações de hidrogênio, e seus efeitos na frequência das vibrações, já estão bem consolidadas na literatura.

As principais banda observadas, atribuições e referências encontram-se na Tabela 9.

Tabela 9. Principais bandas do espectro de FT-IR dos matérias-primas e das formulações

Amostra	Sinal (cm ⁻¹)	Atribuições		Referência
Pectina da laranja	3410	$\nu(\text{O-H})$	3436	(Zanella; Taranto, 2015)
	2953	ν_s e $\nu_{as}(\text{C-H})$	2941	(Vathsala <i>et al.</i> , 2024)
	1747	$\nu_{as}(\text{C=O})$	1748	(Vathsala <i>et al.</i> , 2024)
	1622, 1440	$\nu_{as}(\text{COO}^-)$ e $\nu_s(\text{COO}^-)$	1650, 1444	(Saberian <i>et al.</i> , 2017)
	1143	$\nu(\text{C-O-C})$ – Ligação glicosídica	1146	(Bichara <i>et al.</i> , 2016)
	1103	$\nu(\text{C-C}), \nu(\text{C-O})$ – Anel piranosídico	1103	(Bichara <i>et al.</i> , 2016)
	1016	$\nu(\text{C-C}), \nu(\text{C-O})$ – Anel piranosídico	1017	(Bichara <i>et al.</i> , 2016)
EOA	2922	$\nu_{as}(\text{C-H})$	2922	(Tavares; Noreña, 1947)
	2852	$\nu_s(\text{C-H})$	2852	(Berechet <i>et al.</i> , 2015)
	1743	$\nu(\text{C=O})$	1745	(Magalhães <i>et al.</i> , 2020)
	1463, 1377	ν_s e $\nu_{as}(\text{C-H})$ ou ν_s e $\nu_{as}(\text{C-OH})$	1465-1377	(Berechet <i>et al.</i> , 2015)
	1238	$\nu(\text{C-C-O})$	1234	(Silva <i>et al.</i> , 2024)
	1161	$\nu(\text{C-O})$	1161	(Magalhães <i>et al.</i> , 2020)
	Pluronic® F127	2970	$\nu(\text{C-H}) - \text{CH}_2$	2900
2881		$\nu(\text{C-H}) - \text{CH}_2$	2891	(Hamed <i>Et Al.</i> , 2022)
1342		Flexão (OH)	1344	(Hamed <i>Et Al.</i> , 2022)
1145, 1060, 1099		$\nu(\text{C-O-C})$	1000-1200	(Spadola <i>Et Al.</i> , 2020)
Paclitaxel	3510	ν_s e $\nu_{as}(\text{N-H}), \nu(\text{O-H})$	3500	(Koca; Büyükköroğlu; Başaran, 2024)
	2943	$\nu(\text{C-H})$	2940	(Koca; Büyükköroğlu; Başaran, 2024)
	1734	$\nu(\text{C=O}) - \text{Amida}$	1732	(Christodoulou <i>et al.</i> , 2019)
	1645	$\nu(-\text{CO-NH-})$	1648	(Martins <i>et al.</i> , 2014)
	1273	$\nu(\text{C-N})$	1274	(Christodoulou <i>et al.</i> , 2019)
	1072	$\nu(\text{C-O})$	1074	(Ha <i>et al.</i> , 2016)
M11-A	3394, 3396	$\nu(\text{O-H})$	-	-
	2924, 2918	ν_s e $\nu_{as}(\text{C-H})$	-	-
	2854, 2850	$\nu_s(\text{C-H})$	-	-
	1741, 1737	$\nu(\text{C=O})$	-	-
	1616, 1612	$\nu_{as}(\text{COO}^-)$	-	-
	1463, 1462 e 1373, 1371	ν_s e $\nu_{as}(\text{C-H})$ ou ν_s e $\nu_{as}(\text{C-OH})$	-	-
	1342	Flexão (OH)	-	-
	1143, 1099	$\nu(\text{C-O-C})$	-	-

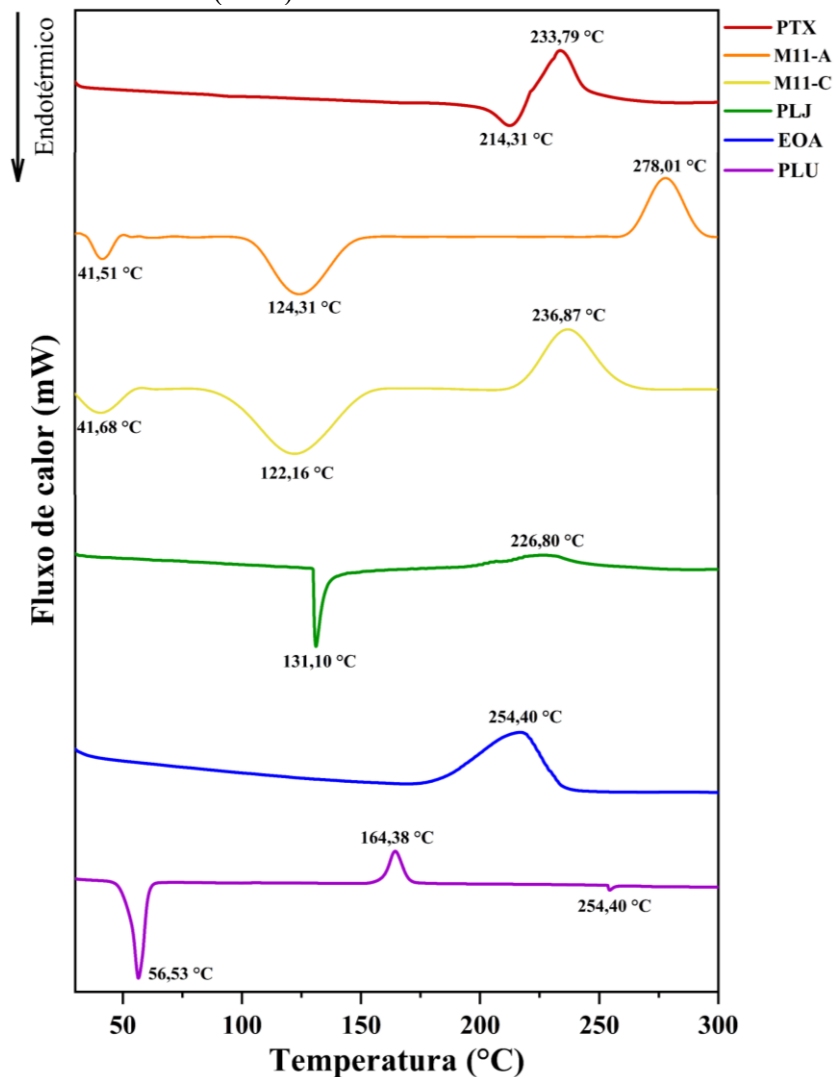
ν_{as} : vibração assimétrica, ν_s : vibração simétrica, ν : estiramento, EOA: extrato oleoso da polpa do açaí, M11-A: microcápsulas 11 com paclitaxel.

Fonte: elaborado pelo autor.

5.5.3 Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC)

O termograma da PLJ (Figura 36) apresentou um pico endotérmico de 131,10 °C, atribuído à perda de moléculas de água (Wang *et al.*, 2021) adsorvidas no polissacarídeo em virtude da presença de grupos hidrofílicos em sua estrutura (Molet-Rodríguez *et al.*, 2025). Os grupos funcionais de um biopolímero influenciam diretamente do seu comportamento térmico (Choudhury; Nickhil; Deka, 2025). Em geral, a faixa de temperatura entre 50 e 140 °C é caracterizada pela evaporação de água e compostos voláteis (Hajjari; Golmakani; Sharif, 2023). O pico exotérmico observado em 226,80 °C está associado à degradação desse polissacarídeo (Molet-Rodríguez *et al.*, 2025).

Figura 36. Termogramas obtidos pela técnica de DSC para o paclitaxel (PTX), microcápsula 11 com paclitaxel (M11-A), microcápsula 11 controle (M11-C), pectina (PLJ), extrato oleoso do açaí (EOA) e Pluronic® F127 (PLU).



Fonte: elaborado pelo autor.

O EOA apresentou um único evento exotérmico de 254,40 °C, atribuído à sua degradação, semelhante ao observado em estudos anteriores (Sanches *et al.*, 2024; Santos *et al.*, 2024). Santos *et al.*, (2024) observaram diferenças na temperatura de degradação ao comparar o óleo extraído de duas espécies de açaí e relacionaram esse efeito com a composição de ácidos graxos e com o estado de oxidação do óleo analisado.

O principal evento térmico do Pluronic® F127 ocorreu em 56,53 °C (endotérmico), referente à temperatura de fusão desse material, que, segundo a literatura, ocorre entre 52 e 57 °C (Agafonov; Ivanov; Terekhova, 2021; Kumar *et al.*, 2011; Yang *et al.*, 2013). O termograma do PTX exibiu um evento endotérmico em 214,31 °C e um evento exotérmico em 233,79 °C, referentes às temperaturas de fusão (Ma; Mumper, 2013) e degradação (Bikiaris *et al.*, 2020), respectivamente.

O primeiro evento térmico das microcápsulas ocorreu com picos endotérmicos entre 41,51 e 45,49 °C, que apesar de não terem sido encontrados dados na literatura que justifique esse evento, conjectura-se que esteja relacionado com a presença do PLU nas formulações, dado a proximidade com o primeiro evento (endotérmico) desse surfactante. Um segundo evento endotérmico foi observado entre 122,16 e 134,37 °C, que pode ser atribuído à desidratação do biopolímero utilizado como material de parede nas microcápsulas, dado a proximidade desses valores com o pico endotérmico no termograma da PLJ. Por fim, um último evento térmico ocorreu entre 236,87 e 278,01 °C (exotérmico), que pode ser atribuído à degradação das microcápsulas, visto que essa faixa abrange as temperaturas de degradação das matérias-primas (Zhou *et al.*, 2024). O evento endotérmico do PTX não foi observado no termograma das microcápsulas, indicando que o fármaco perdeu sua característica cristalina por se encontrar disperso (amorfo) na matriz oleosa

5.5.4 Difração de Raios-X (DRX)

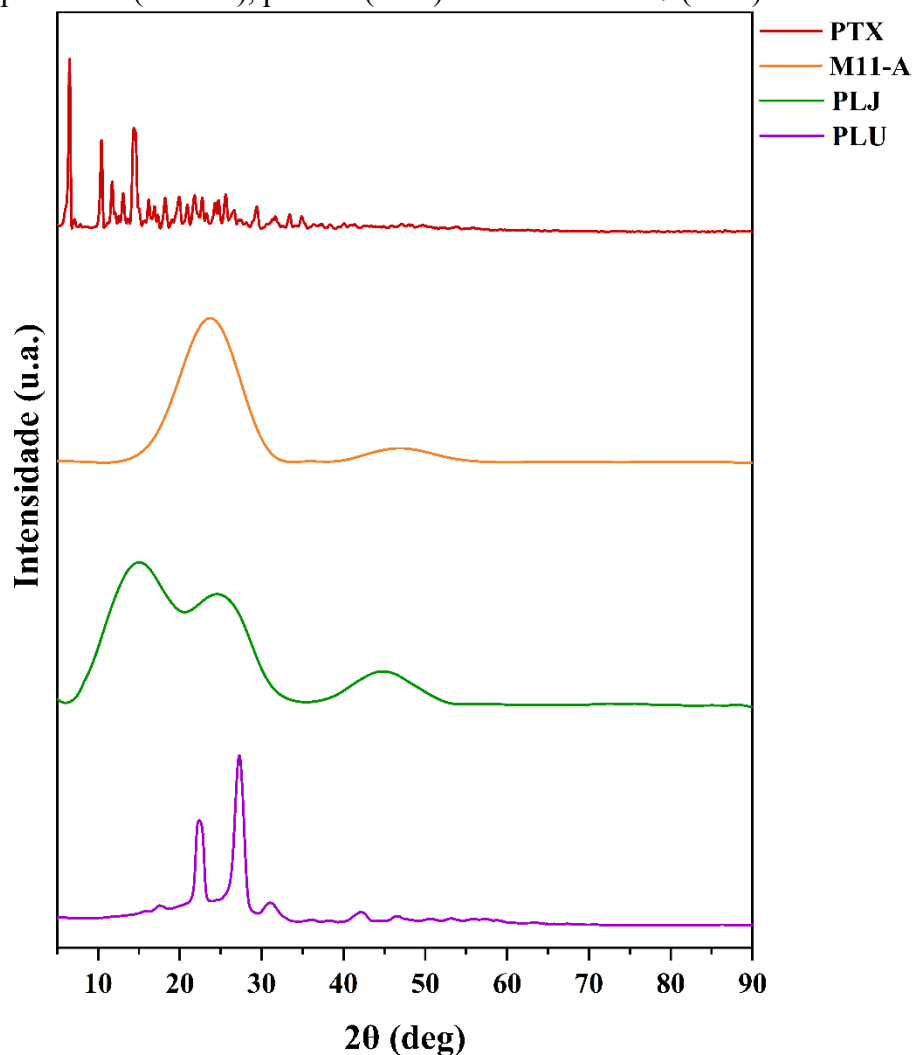
A análise de DRX foi aplicada com a finalidade de avaliar o caráter amorfo ou cristalino dos materiais. Os difratogramas obtidos para o PTX puro, M11-A, PLJ e PLU estão apresentados na Figura 37.

O PTX puro apresentou picos característicos com valores de 2θ de 6,5°, 11,7°, 13,0°, 16,2°, 18,2°, 19,9°, 20,9° e 21,8° (Yang *et al.*, 2020). O PLU apresentou dois picos intensos com valores de 2θ de 22,3° e 27,2°. Dessa forma, tanto o PTX como o PLU apresentaram picos característico de materiais cristalinos.

O difratograma da PEC, assim como da M11-A, não apresentaram sinais de

crystalinidade, confirmando o caráter amorfo desses materiais. A ausência de picos característicos de cristalinidade no difratograma da M11-A indica que o PTX, principalmente, não está presente na microcápsula na sua forma cristalina. Essa observação sugere que no processo de obtenção da microcápsula o ativo foi incorporado molecularmente na matriz oleosa (EOA) e este disperso na matriz polimérica. Além disso, ficou demonstrado que a técnica de secagem em *spray dryer* foi bastante satisfatória para encapsular o fármaco utilizado neste trabalho.

Figura 37. Difratogramas do paclitaxel (PTX), microcápsula 11 com paclitaxel (M11-A), pectina (PEC) e Pluronic® F127 (PLU).



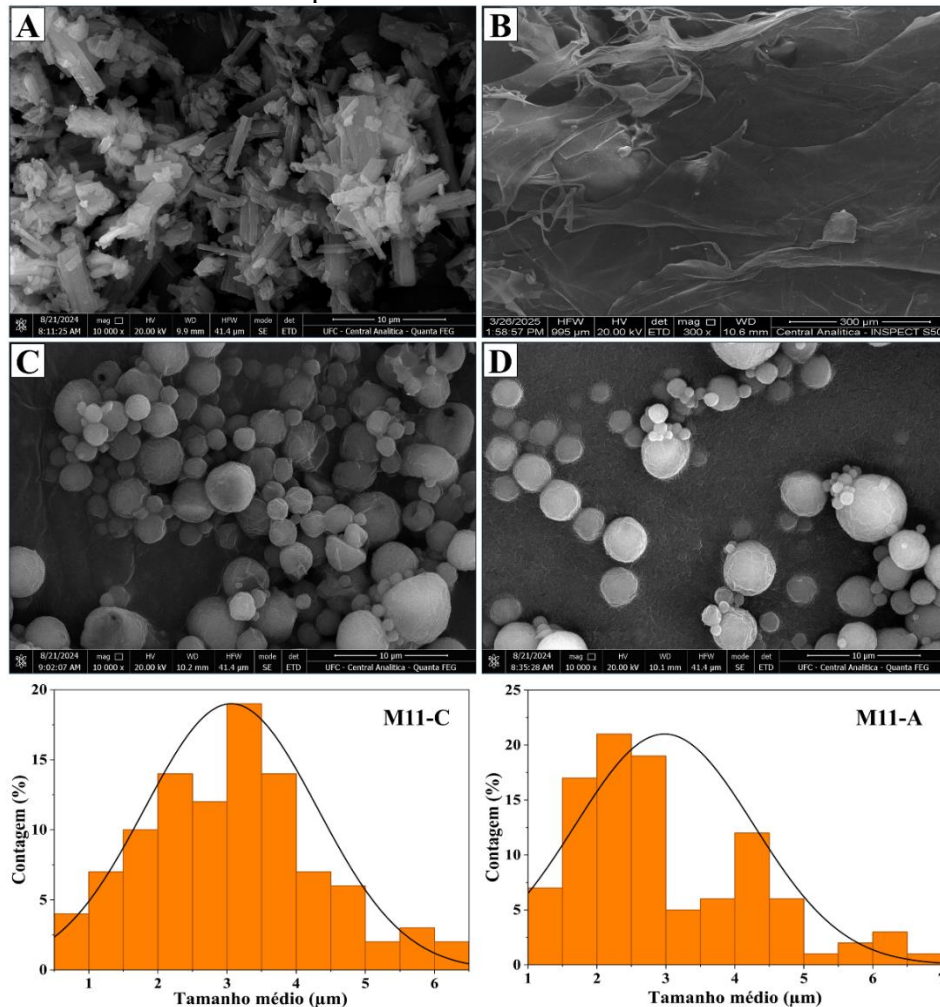
Fonte: elaborado pelo autor.

5.5.5 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

As microcápsulas obtidas neste trabalho apresentaram um formato predominantemente esférico e uma superfície levemente rugosa (Figura 38). As microcápsulas mostraram um

tamanho médio de $3,1 \pm 1,2$ e $3,0 \pm 1,3$ μm para a formulação M11-C e M11-A, respectivamente, não havendo diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

Figura 38. Fotomicrografias obtidas por microscopia eletrônica de varredura do paclitaxel (A), pectina da laranja (B), microcápsula 11 controle (C), microcápsula 11 com paclitaxel (D) e gráficos de distribuição de tamanho das microcápsulas



Fonte: elaborado pelo autor.

Esses valores de tamanho de partícula estão de acordo com o apresentado por Wang *et al.*, (2024), que obtiveram microcápsulas com tamanho médio variando entre 1,8 e 12,2 μm ao encapsular uma emulsão preparada com óleo de noz e caseinato de sódio e maltodextrina como materiais de parede da microcápsula, utilizando a técnica de secagem por pulverização, com fluxo de entrada programado para 35 mL min^{-1} , temperatura de entrada e saída de 180 $^{\circ}\text{C}$ e 80 $^{\circ}\text{C}$, respectivamente.

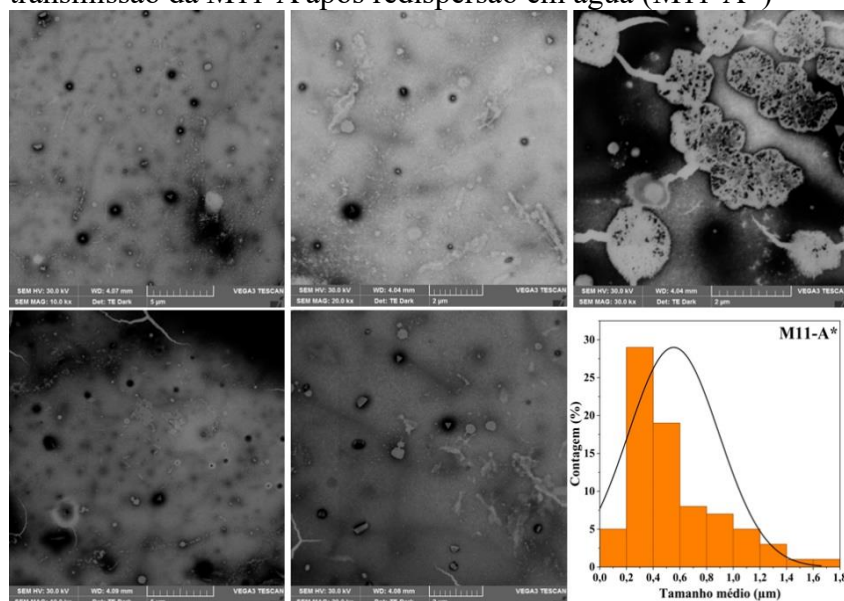
As imagens de MEV das microcápsulas com o princípio ativo não apresentam cristais de PTX na parte externa, evidenciando o encapsulamento bem-sucedido do fármaco.

Entretanto, as microcápsulas apresentaram uma leve irregularidade em seu formato, demonstrando algumas deformações e concavidades em sua superfície. A formação dessas concavidades pode ser atribuída a forças de retração desiguais causadas pela rápida evaporação das gotículas pelo ar quente de entrada do *spray dryer* (Norkaew *et al.*, 2019). Em geral, a estrutura apresentada pelas microcápsulas contribui para a proteção adequada do fármaco.

5.5.6 Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)

A análise morfológica da M11-A também foi realizada por microscopia eletrônica de transmissão (MET), que permitiu a observação desse material redisperso em água. O diâmetro das partículas variou entre 0,4 e 1,6 μm , com uma média de $0,6 \pm 0,3 \mu\text{m}$. Em contraste com os resultados obtidos pela técnica de MEV, na qual o tamanho médio das microcápsulas secas foi de 3,0 μm (M11-A), a análise por MET revelou a presença de microcápsulas de tamanhos reduzidos. Isso se deve ao processo de inchaço da camada polissacarídica desses materiais e sua subsequente solubilização em água, resultando em uma redução do diâmetro das partículas. Observações semelhantes foram realizadas por Rosa *et al.*, (2025), que dispersaram microcápsulas em água e obtiveram um tamanho de gotículas de $0,2 \pm 0,1 \mu\text{m}$ pela técnica de MET. No entanto, na análise de MEV da microcápsula seca, foi observado um tamanho de $3,7 \pm 2,1 \mu\text{m}$. A Figura 39 apresenta as fotomicrografias da M11-A redispersa em água, onde, além da visualização das microcápsulas, também são visíveis os resíduos de pectina.

Figura 39. Fotomicrografia obtidas por microscopia eletrônica de transmissão da M11-A após redispersão em água (M11-A*)



Fonte: elaborado pelo autor.

5.5 Quantificação de paclitaxel

5.5.1 Validação do método

O método usado para quantificação de PTX nas formulações por HPLC foi validado conforme preconizado no documento orientativo para validação de métodos analíticos (DOQ-CGCRE-008) do INMETRO. As figuras de mérito encontram-se na Tabela 10.

Tabela 10. Resultados obtidos da validação do método analítico para quantificação de paclitaxel

Parâmetros	Resultados
LD ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	0,010
LQ ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	0,035
R^2 (Linearidade)	0,9979
Repetibilidade n = 6 (DPR%)	1,26
Recuperação n = 3	87,63%
Equação de regressão linear	$y = 55340x - 24666$

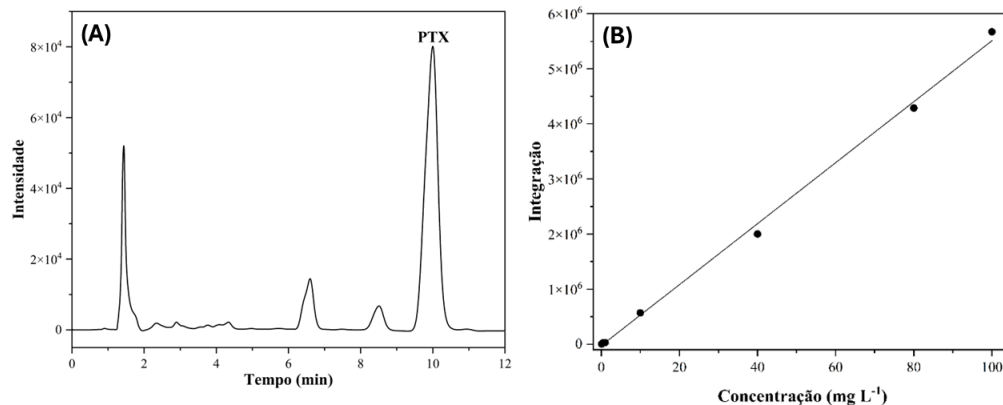
LD: limite de detecção, LQ: limite de quantificação, DPR: desvio padrão relativo.

Fonte: elaborado pelo autor

Quanto à repetibilidade, o valor máximo aceitável de DPR para uma concentração de 10 mg L^{-1} é 7,3. No que se refere à recuperação, os valores aceitáveis para a concentração de 10 mg L^{-1} são de 80 a 110%. Desta forma, conclui-se que o método atendeu aos valores aceitáveis para as concentrações testadas.

O tempo de retenção (T_R) encontrado foi de 10,00 min. O cromatograma e a curva analítica obtida por HPLC para o PTX estão apresentados na Figura 40.

Figura 40. Cromatografia obtido por HPLC (A) e curva analítica do paclitaxel (B)



Fonte: elaborado pelo autor.

5.5.2 Eficiência de Encapsulação (EE%) e Capacidade de Carreamento (CC%)

As nanoemulsões apresentaram valores de EE% de quase 100%, indicando que o fármaco foi devidamente encapsulado nas nanogotículas de EOA. Apenas uma parcela infinitesimal do princípio ativo esteve presente na fase aquosa do sistema e/ou foi perdida por adesão às paredes dos equipamentos utilizados (ultraturrax; sonicador), tanto que o valor de CC% teórico e prático não apresentam diferença quando expresso com duas casas decimais. Este resultado confirma a hipótese de que o EOA é um material com capacidade de promover uma maior dispersão do paclitaxel em nanoemulsões, onde as perdas insignificantes são exclusivamente por razões operacionais e não por incapacidade do EOA em solubilizar o fármaco. Os valores de EE% encontrados para as microcápsulas mostram que houveram perdas significativas no processo de obtenção desses materiais, uma diferença entre os valores de CC% de 0,07% e uma perda de EE% de 16,26% (Tabela 11).

Tabela 11. Eficiência de encapsulação e capacidade de carreamento prático e teórico das formulações

Formulação	EE% ± DP	CC% ± DP	CC% (Teórico)
N11A	99,87 ± 0,01 ^a	0,13 ± 0,01 ^a	0,13
M11-A	83,72 ± 1,58 ^b	0,36 ± 0,01 ^b	0,43

N11A: nanoemulsão 11 com paclitaxel, M11-A: microcápsula 11 com paclitaxel, DP: desvio padrão, diferentes letras sobrescritas na mesma coluna representa diferença significativa entre as amostras ($p < 0,05$).

Fonte: elaborado pelo autor.

Os trabalhos de Balakrishnan *et al.*, (2021) e Mehran, Masoum e Memarzadeh (2020) demonstraram que o valor de EE% está intimamente relacionado ao material encapsulado, à concentração e ao tipo de material utilizado como encapsulante, assim como à temperatura de entrada do equipamento de secagem por pulverização. Outro fator determinante na EE% é a proporção de material do núcleo e de material de parede utilizada na obtenção das microcápsulas. Constantino e Rojas (2022) observaram que valores mais elevados de EE% são alcançados com uma baixa relação núcleo-parede e maiores valores de CC%.

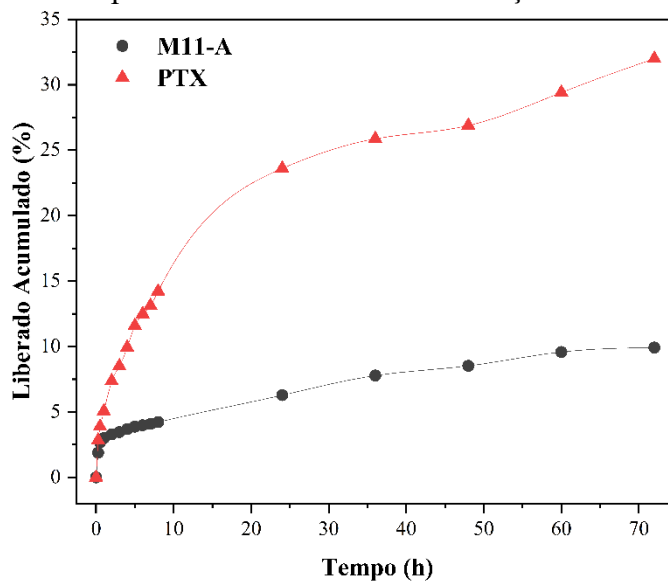
Valores de EE% semelhantes aos observados neste estudo são descritos na literatura, como no trabalho de He *et al.*, (2024), que utilizou emulsões do tipo A/O/A (água-em-óleo-em-água) para encapsular as vitaminas B12 e D3 com goma arábica, hidroxipropilmetilcelulose, alginato de sódio e carboximetilcelulose de sódio. Após a secagem por *spray dryer* da Büchi, modelo B-290, com temperatura de entrada de 180 °C, fluxo de alimentação de 10 mL min⁻¹, e quantificação das vitaminas B12 e D3 por HPLC, os valores de EE% variaram entre 61,9 e

92,7%. Loo *et al.*, (2025) encapsularam PTX em nanopartículas sintetizadas com Pluronic® F127 e álcool polivinílico (PVA), por meio do método de liofilização, obtendo uma EE% de $92,0 \pm 0,6\%$.

5.6 Cinética de liberação *in vitro*

Dada a solubilidade do PTX em EtOH, os meios receptores testados exibiram uma solubilidade de PTX de 5,00 e 18,97 mg L⁻¹ para 20:80 e 30:70 v/v (EtOH:PBS), respectivamente. Para assegurar que não ocorresse saturação do compartimento receptor e, por conseguinte, que não se dificultasse a difusão do ativo através da membrana, o meio receptor selecionado foi 30:70 v/v (EtOH:PBS, pH 7,4). A Figura 41 apresenta o perfil de liberação para o PTX livre e PTX encapsulado na M11-A.

Figura 41. Perfil de liberação cumulativa de PTX livre e PTX a partir da M11-A em 72 h liberação *in vitro*



Fonte: elaborado pelo autor.

A inclinação da curva (Figura 41) indica que o encapsulamento do PTX no EOA e seu revestimento com PLJ resultaram na liberação do fármaco de forma controlada ao longo das 72 h de experimento. Em contraste, o ensaio de liberação do PTX livre exibiu uma maior inclinação da curva, devido à ausência de encapsulamento. O valor porcentual de droga cumulativa liberada (CDR) de PTX a partir da microcápsula está apresentado na Tabela 12.

O baixo CDR de PTX da M11-A pode ser atribuído à composição do meio receptor e aos materiais utilizados na síntese da microcápsula, especialmente devido ao uso da PLJ. Loo

et al., (2025) realizaram o ensaio de liberação de nanopartículas sintetizadas com Pluronic[®] F127 e álcool polivinílico (PVA), carregadas com paclitaxel, em tubos de diálise e numa solução de PBS (pH 7,4) contendo 0,6% (m/v) de Tween[®] 80 como meio receptor. Nas primeiras 48 h de experimento, verificou-se que 20% do medicamento foi liberado, tendo esse valor aumentado para 90% após 14 dias de incubação. Zhou *et al.*, (2023) produziram uma nanopartícula conjugada de PTX-polímero baseado em ácido hialurônico e realizaram o ensaio de liberação em solução PBS (pH 7,4) contendo 10 mmol L⁻¹ de H₂O₂. Após um período de 52 h de experimento, foi observada um perfil de liberação mais controlada, com 72% de PTX liberado. Em contraste, o PTX livre exibiu uma liberação completa após aproximadamente 10 h de ensaio.

Tabela 12. Parâmetros cinéticos e coeficientes de determinação dos modelos matemáticos testados para a liberação de paclitaxel da microcápsula

Amostra	R ²						CDR (%)	CMR (µg)
	Ordem zero	Primeira ordem	Korsmeyer-Peppas	Higuchi	Hixson-Crowell	Baker-Lonsdale		
M11-A	0,9484	0,9494	0,9935	0,9936	0,9490	0,9723	9,92±0,95	22,31±2,19

M11-A: microcápsula 11 com paclitaxel, CDR: droga cumulativa liberada, CMR: massa cumulativa liberada. Fonte: elaborado pelo autor.

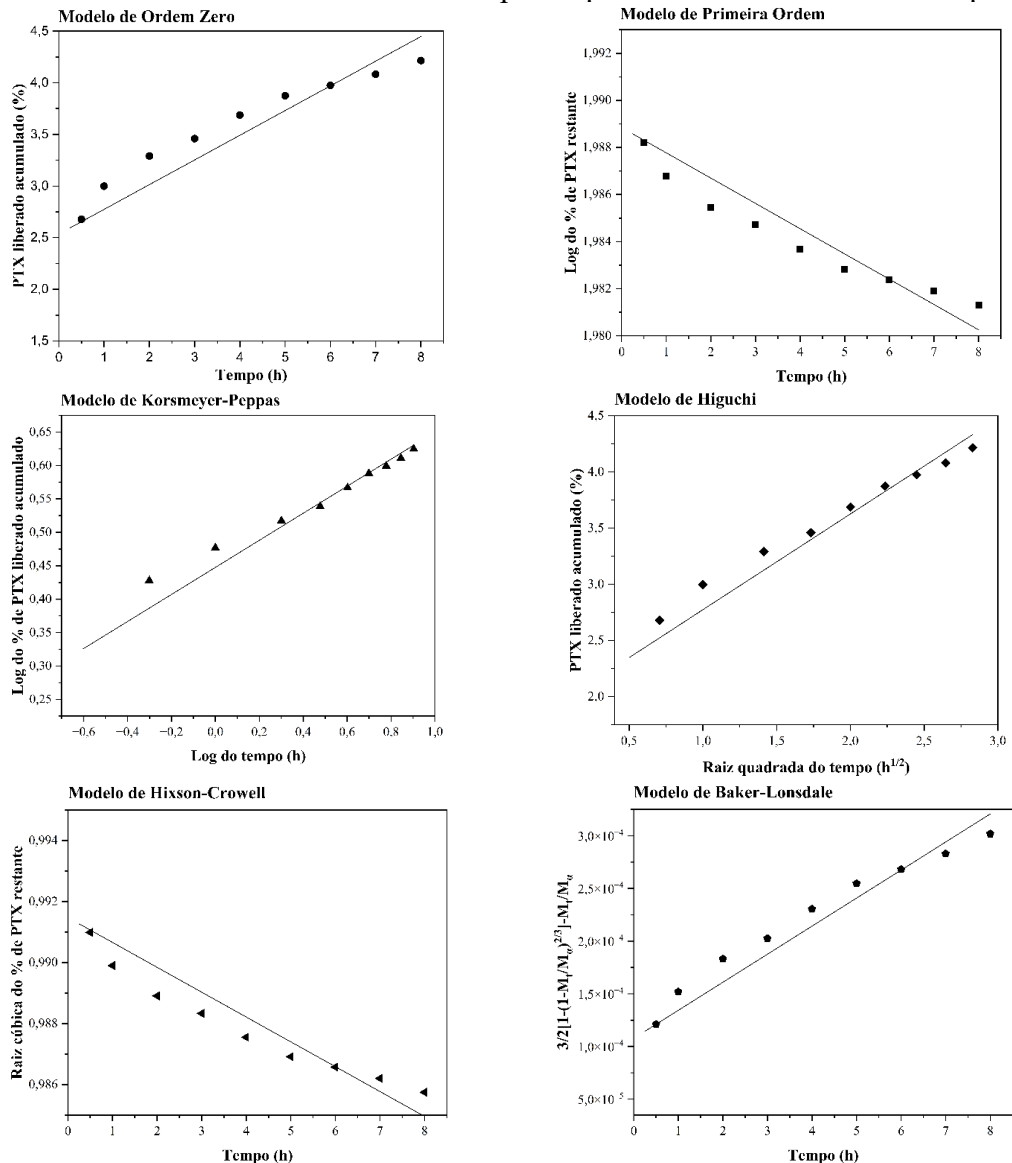
Neste trabalho, o CDR de PTX livre após 72 h de experimento foi de 31,99 ± 4,79% (63,99 µg). Além disso, observou-se também uma tendência de estabilização da curva logo após 24 h de ensaio. Este resultado é similar ao observado por Rehman *et al.*, (2025), que alcançaram o CDR máximo de PTX após as primeiras 24 horas de experimento com uma nanofibra em solução de PBS com 3% de Tween[®] 80. Neste estudo, a realização do experimento em condição *non-sink* pode ter contribuído para a estabilização (platô) da curva após as 24 h de experimento. Para que o experimento fosse conduzido em condição *sink*, seria necessária uma baixa relação entre a massa de M11-A e o volume do meio receptor (Abouelmagd *et al.*, 2015). Em tal circunstância, a quantificação do fármaco seria dificultosa, especialmente nas primeiras horas do experimento, considerando a baixa solubilidade do PTX.

Os dados obtidos a partir da liberação de PTX da M11-A foram submetidos a testes em modelos matemáticos de liberação, com o objetivo de compreender o processo envolvido na liberação do fármaco. A Figura 42 apresenta os gráficos plotados para os modelos matemáticos testados. O modelo que apresenta maior adequação ao estudo de liberação realizado é aquele que fornece maior valor de R² (Fouladian *et al.*, 2020). Dessa forma, o modelo de Higuchi foi o que melhor se adequou, com R² igual a 0,9936 (Tabela 12). O modelo de Higuchi,

fundamentado na lei de Fick, aborda a liberação de solutos, geralmente fármacos, de uma matriz, tipicamente polimérica, para um fluido circundante (Paul, 2011).

O entendimento do mecanismo de liberação também foi explanado por meio do modelo matemático de Korsmeyer-Peppas, mais precisamente pelo valor do coeficiente de difusão (n). O valor de n corresponde ao coeficiente angular da equação da curva obtida na aplicação do modelo matemático de Korsmeyer-Peppas. Neste trabalho, o parâmetro cinético n foi de 0,20 e, de acordo com Korsmeyer-Peppas, o principal tipo de liberação para materiais esféricos quando n apresenta valores menores ou iguais a 0,43 é o mecanismo de difusão fickiana, seguindo próximo ao mecanismo de primeira ordem (Tsirigotis-Maniecka *et al.*, 2021). O resultado obtido corrobora o mecanismo determinado pelo modelo de Higuchi.

Figura 42. Teste dos modelos matemáticos para o paclitaxel liberado da microcápsula



Fonte: elaborado pelo autor.

5.7 Ensaio de citotoxicidade *in vitro*

A M11-A exibiu valores de IC₅₀ que oscilaram entre 0,33 e 2,30 ng mL⁻¹, dentro da faixa de concentração testada. Diante dos resultados obtidos, observou-se uma maior citotoxicidade das microcápsulas pela redução do valor da IC₅₀ em relação ao princípio ativo puro em todas as linhagens de células tumorais testadas. Considerando apenas os valores de IC₅₀ da M11-A, a citotoxicidade da formulação foi bem mais expressiva em células HL-60, seguida das linhagens celulares HCT-116 e PC-3. Entretanto, comparando com os valores de IC₅₀ do PTX livre, observa-se que a citotoxicidade aumentou fortemente nas linhagens de células HCT-116, seguido de PC-3 e HL-60. A Tabela 13 apresenta os resultados da IC₅₀ do PTX puro, bem como da M11-A em termos da concentração de PTX.

Tabela 13. Valores de IC₅₀ em células de HL-60 (leucemia promielocítica), HCT-116 (carcinoma de cólon humano), PC-3 (carcinoma de próstata) e L-929 (fibroblasto murino) após 72 h de incubação

Amostras	IC ₅₀ (ng mL ⁻¹) (IC 95%)			
	HL-60	HCT-116	PC-3	L-929
Paclitaxel	4,60 (2,80 – 7,40)	70 (30 – 140)	100 (30 – 230)	210*
M11-C	>20.000	>20.000	>20.000	>20.000
M11-A	0,33 (0,07 – 0,62)	0,98 (0,19 – 0,44)	2,30 (1,28 – 4,26)	>344
Doxorrubicina	140 (10 – 1.800)	140 (80 – 200)	1200 (1.000 – 1.400)	-

*Ramanjooloo *et al.*, (2024). IC₅₀: concentração de paclitaxel para inibir 50% do crescimento celular, IC: intervalo de confiança de 95%, M11-C: microcápsula 11 controle e M11-A: microcápsula 11 com paclitaxel. Fonte: elaborado pelo autor.

No ensaio citotóxico contra a linha celular não tumoral (L-929, fibroblasto murino), o PTX encapsulado em MCP e a MCC não apresentaram toxicidade na concentração testada. Este resultado sugere que a formulação é eficaz na redução do efeito tóxico do PTX puro, que na literatura apresenta valor de IC₅₀ igual a 210 ng mL⁻¹ (Ramanjooloo *et al.*, 2024). Este resultado indica que a microencapsulação da PTX pode minimizar seus efeitos colaterais. Esta ocorrência se deve à atividade seletiva das microcápsulas sobre o tumor, resultando em um aumento da eficácia terapêutica da substância.

Essa maior citotoxicidade do PTX em células HL-60 também foi observado no trabalho realizado por Jeansonne *et al.*, (2011), que estudou a citotoxicidade do PTX através do método 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazólio (MTS),

realizado em 72 h, frente as linhagens celulares de carcinoma pancreático humano (PANC-1), carcinoma de mama (MDA-MB-23) e leucemia (HL-60). Os autores observaram que as células de HL-60 apresentaram o menor valor de IC_{50} ($2,6 \text{ ng mL}^{-1}$), seguido da linhagem celular MDA-MB-23 ($IC_{50} = 4,3 \text{ ng mL}^{-1}$) e PANC-1 ($IC_{50} = 12,5 \text{ ng mL}^{-1}$).

Wang *et al.*, (2025) sintetizaram nanopartículas de polietilenoglicol e biotina carregadas com berberina e paclitaxel. No ensaio de internalização celular, os autores observaram que, após 2 h de administração, as nanopartículas foram absorvidas pelas células de forma gradativa. Após 4 ou 8 h, foi observado o aparecimento de fluorescência na superfície da membrana celular, indicando possível internalização por endocitose mediada por receptores da membrana celular com a biotina na nanopartícula. Tal característica foi evidenciado pelo aparecimento de fluorescência vermelha observada no citoplasma e no núcleo celular.

Faria *et al.*, (2021) produziram lipossomas carregadas com PTX (L-PTX), utilizando dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE), hemissuccinato de colesterila (CHEMS) e distearoilfosfatidiletanolamina-poli(etilenoglicol) 2000 (DSPE-PEG). Os autores da pesquisa trataram células humana de câncer ovariano (A2780) com L-PTX e as marcaram com Annexin V e 7-Aminoactinomicina D (7-AAD) para analisar o perfil de morte celular induzida. Após 24 h de incubação, os resultados sugeriram que a morte celular ocorreu por meio da via de sinalização celular conhecida como apoptose.

O efeito citotóxico das microcápsulas parece ser a combinação de vários fatores, envolvendo a interação da microcápsula com as células e ambiente tumoral, transferência parcial do PTX do dispositivo carreador para a membrana lipídica hidrofóbica das células, difusão do PTX no citoplasma e ligação do PTX aos microtúbulos provendo ação estabilizadora (Boudou *et al.*, 2012).

5.8 Avaliação da segurança não clínica em *zebrafish*

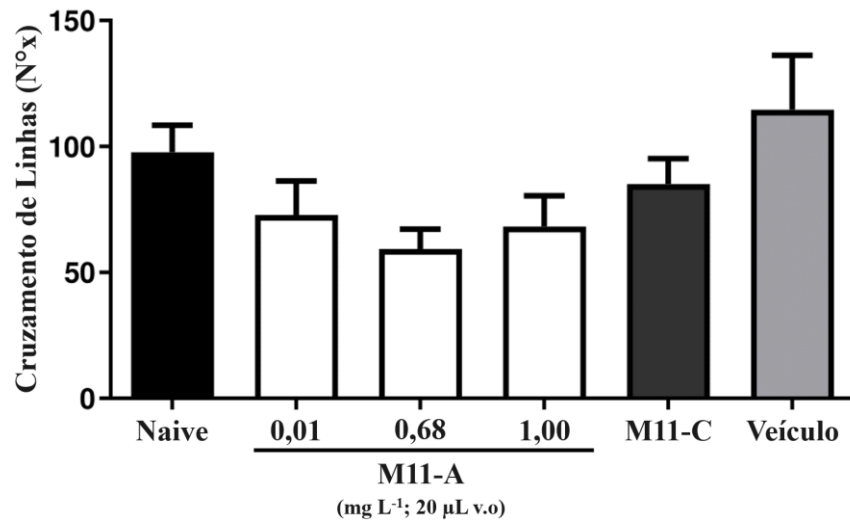
A Figura 43 apresenta o resultado do estudo que objetivou avaliar a atividade locomotora do *zebrafish* tratado com a solução da M11-A.

Nesse teste não foi observado diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) das amostras em comparação aos grupos dos animais não tratados (*Naive*) e veículo (água destilada estéril). Esse resultado mostra que não ocorreu efeito sedativo e/ou comprometimento locomotor dos animais nas concentrações testadas.

No teste de toxicidade aguda em 96 h, as formulações M11-A e M11-C redispersas em água não apresentaram toxicidade contra o *zebrafish*, com $CL_{50} > 1,0 \text{ mg L}^{-1}$. Conjectura-se,

portanto, que os materiais utilizados na síntese das microcápsulas apresentam biocompatibilidade com o modelo *in vivo* testado.

Figura 43. Efeito da microcápsula com paclitaxel (M11-A) e da microcápsula controle (M11-C) na atividade locomotora do *zebrafish* (*Danio rerio*) adulto no Teste de Campo Aberto (0-5 min)



Naive: animais não tratados, veículo: água destilada estéril e v.o.: administração via oral.
Fonte: elaborado pelo autor.

Na literatura é encontrado o trabalho de Mohamed *et al.*, (2021) que sintetizou nanopartículas sólidas de lipídio de dupla camada carregadas com curcumina, utilizando pectina e leite em pó desnatado, além de Pluronic® F127. As nanopartículas também foram submetidas ao teste de toxicidade *in vivo* de 96 h utilizando o modelo de *zebrafish*. Nesse teste, não foi observada toxicidade significativa dentro da faixa de concentração de nanopartículas testadas (50 a 600 mg L⁻¹). Além disso, ao final do período de 96 h de experimento, os embriões (ovos e larvas) de *zebrafish* tratados com as nanopartículas demonstraram crescimento normal e saudável.

Diante desses resultados, fica demonstrado que as formulações M11-A e M11-C são seguras, pois não apresentaram efeito sedativo, comprometimento locomotor e nem toxicidade ao *zebrafish* adulto até 96 h.

6 CONCLUSÃO

As nanoemulsões preparadas pela técnica de ultrassonicação apresentaram um tamanho de partícula dentro da escala nanométrica, assim como valores de PDI e ζ satisfatórios. A microencapsulação da nanoemulsão com a PLJ foi realizada com sucesso, e a técnica de secagem por *spray dryer* foi eficiente na obtenção desse material, como demonstrado pelas análises de FT-IR, DSC, DRX e HPLC através da EE%. A análise morfológica da M11-A em pó, realizada por meio da técnica de MEV, confirmou o formato predominantemente esférico das microcápsulas. A M11-A apresentou um perfil de liberação de PTX caracterizado como lento e controlado. No ensaio de MTT, a M11-A foi bem mais citotóxica do que o PTX puro em todas as células tumorais testadas. O teste *in vivo* em *zebrafish* não produziu sinais de toxicidade aguda ou alterações na atividade locomotora após o tratamento com as microcápsulas, revelando biocompatibilidade com o modelo *in vivo* testado. Diante dos achados, ficou demonstrado que a reutilização dos resíduos agroindustriais para extração de pectina e sua aplicação como material de revestimento da microcápsula é uma proposta viável, uma vez que a PLJ promoveu a proteção do fármaco e a sua liberação controlada. Adicionalmente, o EOA demonstrou ser eficiente como matriz hidrofóbica para aumentar a capacidade de transporte de PTX. Assim, a utilização dos referidos materiais na síntese da M11-A mostrou que a formulação preparada é promissora para o tratamento dessas neoplasias, com potencial em diminuir os efeitos colaterais negativos provocados pela administração de paclitaxel.

REFERÊNCIAS

- ABBASPOUR, S.; MOHAMADZADEH, M.; SHOJAOSADATI, S. A. Protein-based nanocarriers for paclitaxel (PTX) delivery in cancer treatment: A review. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 310, p. 143068, 2025.
- ABOUELMAGD, S. A.; SUN, B.; CHANG, A. C.; KU, Y. J.; YEO, Y. Release kinetics study of poorly water-soluble drugs from nanoparticles: Are we doing it right? **Molecular Pharmaceutics**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 997–1003, 2015.
- ANSARI, K.; J. TORNE, S.; PRADEEP R. VAVIA, P.; TROTTA, F.; CAVALLI, R. Paclitaxel Loaded Nanosponges: In-Vitro Characterization and Cytotoxicity Study on MCF-7 Cell Line Culture. **Current Drug Delivery**, [s. l.], v. 8, n. 2, p. 194–202, 2011.
- AGAFONOV, M.; IVANOV, S.; TEREKHOVA, I. Improvement of pharmacologically relevant properties of methotrexate by solid dispersion with Pluronic F127. **Materials Science and Engineering C**, [s. l.], v. 124, 2021.
- AHMED, J. K.; AMER, Z. J. A.; AL-BAHATE, M. J. M. Effect of Chlorophyll and Anthocyanin on the Secondary Bonds of Poly Vinyl Chloride (PVC). **International Journal of Materials Science and Applications**, [s. l.], v. 4, n. 2, p. 21, 2015.
- ALESSANDRA-PERINI, J.; RODRIGUES-BAPTISTA, K. C.; MACHADO, D. E.; NASCIUTTI, L. E.; PERINI, J. A. Anticancer potential, molecular mechanisms and toxicity of Euterpe oleracea extract (açai): A systematic review. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 13, n. 7, 2018.
- ALJABRI, N. M.; SHI, N.; CAVAZOS, A. Nanoemulsion: An emerging technology for oilfield applications between limitations and potentials. **Journal of Petroleum Science and Engineering**, [s. l.], v. 208, 2022.
- ANVISA. **Instrução Normativa IN nº 87, de 15 de março de 2021**. Estabelece a lista de espécies vegetais autorizadas, as designações, a composição de ácidos graxos e os valores máximos de acidez e de índice de peróxidos para óleos e gorduras vegetais. [Brasília, DF]: Anvisa, 2021. Disponível em: <https://anvisa.gov.br/legis/datalegis.net/>. Acesso em: 15 dez. 2025.
- AOCS. **Official method Cd 3d-63: acid value of fats and oils**. 4. ed. Champaign: AOCS Press, 1993.
- BABY, T.; LIU, Y.; YANG, G.; CHEN, D.; ZHAO, C. X. Microfluidic synthesis of curcumin loaded polymer nanoparticles with tunable drug loading and pH-triggered release. **Journal of Colloid and Interface Science**, [s. l.], v. 594, p. 474–484, 2021.
- BAH, M. G.; BILAL, H. M.; WANG, J. Fabrication and application of complex microcapsules: A review. **Soft Matter**, [s. l.], v. 16, p. 570-590, 2019.
- BALAKRISHNAN, M.; GAYATHIRI, S.; PREETHA, P.; PANDISELVAM, R.; JEEVARATHINAM, G.; DELFIYA, D. S. A.; KOTHAKOTA, A. Microencapsulation of bixin pigment by spray drying: Evaluation of characteristics. **Food Science and Technology**, [s. l.], v. 145, 2021.

BAMISAYE, A.; ADEGOKE, K. A.; ALLI, Y. A.; BAMIDELE, M. O.; IDOWU, M. A.; OGUNJINMI, O. E. Recent advances in nanoemulsion for sustainable development of farm-to-fork systems. **Journal of Cleaner Production**, [s. l.], v. 429, 2023.

BANERJEE, J.; SINGH, R.; VIJAYARAGHAVAN, R.; MACFARLANE, D.; PATTI, A. F.; ARORA, A. A hydrocolloid based biorefinery approach to the valorisation of mango peel waste. **Food Hydrocolloids**, [s. l.], v. 77, p. 142–151, 2018.

BEIGULENKO, D. V.; BELYAEVA, A. Yu.; KAZAKOVA, E. S.; ANTONOVA, M. M.; PEREGUDOV, A. S.; NIKITIN, A. A.; KOVSHOVA, T. S.; ERMOLENKO, Y. V.; KOCHETKOV, K. A. Evaluation of self-assembling properties of paclitaxel-biotin conjugates. **Nano-Structures & Nano-Objects**, [s. l.], v. 40, 2024.

BERECHET, M. D.; CALINESCU, I.; STELESCU, M. D.; MANAILA, E.; CRACIUN, G.; PURCAREANU, B.; MIHAIESCU, D. E.; ROSCA, S.; FUDULU, A.; NICULESCU-ARON, I. G.; MIHAI, R. Composition of the essential oil of *Rosa damascena* Mill. cultivated in Romania. **Revista de Chimie**, [s. l.], v. 66, n. 1, p. 1986–1991, 2015.

BERNABEU, E.; CAGEL, M.; LAGOMARSINO, E.; MORETTON, M.; CHIAPPETTA, D. A. Paclitaxel: What has been done and the challenges remain ahead. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 526, n. 1–2, p. 474–495, 2017.

BERRIDGE, M. V.; TAN, A. S.; MCCOY, K. D.; WANG, R. The biochemical and cellular basis of cell proliferation assays that use tetrazolium salt. **Biochemica**, [s. l.], v. 4, p. 14–19, 1996.

BICHARA, L. C.; ALVAREZ, P. E.; FIORI BIMBI, M. V.; VACA, H.; GERVASI, C.; BRANDÁN, S. A. Structural and spectroscopic study of a pectin isolated from citrus peel by using FTIR and FT-Raman spectra and DFT calculations. **Infrared Physics and Technology**, [s. l.], v. 76, p. 315–327, 2016.

BIKIARIS, N. D.; AINALI, N. M.; CHRISTODOULOU, E.; KOSTOGLU, M.; KEHAGIAS, T.; PAPASOULI, E.; KOUKARAS, E. N.; NANAKI, S. G. Dissolution enhancement and controlled release of paclitaxel drug via a hybrid nanocarrier based on mpeg-pcl amphiphilic copolymer and fe-btc porous metal-organic framework. **Nanomaterials**, [s. l.], v. 10, n. 12, p. 1–30, 2020.

BIRAJDAR, Arunadevi Shantappa. **Basic principles of chromatography & HPLC**. Hyderabad: PharmaMed Press, 2023.

BOUDOU, T.; KHARKAR, P.; JING, J.; GUILLOT, R.; PIGNOT-PAINTRAND, I.; AUZELY-VELTY, R.; PICART, C. Polyelectrolyte multilayer nanoshells with hydrophobic nanodomains for delivery of Paclitaxel. **Journal of Controlled Release**, [s. l.], v. 159, n. 3, p. 403–412, 2012.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa nº 1, de 30 de janeiro de 2012**. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, p. 5-8, 1 fev. 2012.

Disponível em:

<https://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=visualizarAtoPortalMapa&chave=629707739>. Acesso em: 11 dez. 2024.

BURATTO, R. T.; COCERO, M. J.; MARTÍN, Á. Characterization of industrial açai pulp residues and valorization by microwave-assisted extraction. **Chemical Engineering and Processing - Process Intensification**, [s. l.], v. 160, 2021.

CHOUDHURY, N.; NICKHIL, C.; DEKA, S. C. Optimization and characterization of physicochemical, morphological, structural, thermal, and rheological properties of microwave-assisted extracted pectin from *Dillenia indica* fruit. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 295, 2025.

CHAN, S. Y.; CHOO, W. S.; YOUNG, D. J.; LOH, X. J. Pectin as a rheology modifier: Origin, structure, commercial production and rheology. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 161, p. 118–139, 2017.

CHRISTODOULOU, E.; NERANTZAKI, M.; NANAKI, S.; BARMPALEXIS, P.; GIANNOUSI, K.; DENDRINOUSAMARA, C.; ANGELAKERIS, M.; GOUNARI, E.; ANASTASIOU, A. D.; BIKIARIS, D. N. Paclitaxel magnetic core-shell nanoparticles based on poly(lactic acid) semitelechelic novel block copolymers for combined hyperthermia and chemotherapy treatment of cancer. **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 11, n. 5, 2019.

CHUNG, H. J.; KIM, H. J.; HONG, S. T. Tumor-specific delivery of a paclitaxel-loading HSA-haemin nanoparticle for cancer treatment. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, [s. l.], v. 23, 2020.

COCHRAN, M. C.; EISENBREY, J.; OUMA, R. O.; SOULEN, M.; WHEATLEY, M. A. Doxorubicin and paclitaxel loaded microbubbles for ultrasound triggered drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 414, n. 1–2, p. 161–170, 2011.

COIMBRA, P.; FERREIRA, P.; SOUSA, H. C.; BATISTA, P.; RODRIGUES, M. A.; CORREIA, I. J.; GIL, M. H. Preparation and chemical and biological characterization of a pectin/chitosan polyelectrolyte complex scaffold for possible bone tissue engineering applications. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 48, n. 1, p. 112–118, 2011.

COLLYMORE, C.; RASMUSSEN, S.; TOLWANI, R. J. Gavaging adult zebrafish. **Journal of Visualized Experiments**, [s. l.], n. 78, 2013.

CONCEA. **Resolução Normativa nº 37, de 15 de fevereiro de 2018**. Estabelece diretrizes para a prática de eutanásia em animais utilizados em atividades de ensino ou pesquisa científica. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, p. 39, 15 fev. 2018. Disponível em: https://antigo.mctic.gov.br/mctic/opencms/legislacao/outros_atos/resolucoes/Resolucao_CONCEA_n_37_de_15022018.html. Acesso em: 11 dez. 2024.

CONSTANTINO, A. B. T.; ROJAS, E. E. G. Vitamin D3 microcapsules formed by heteroprotein complexes obtained from amaranth protein isolates and lactoferrin: Formation, characterization, and bread fortification. **Food Hydrocolloids**, [s. l.], v. 129, 2022.

COSTA, K. P. B.; REICHEMBACH, L. H.; PETKOWICZ, C. L. O. Pectins with commercial features and gelling ability from peels of *Hylocereus* spp. **Food Hydrocolloids**, [s. l.], v. 128, 2022.

CUI, X.; ZHANG, F.; ZHAO, Y.; LI, P.; WANG, T.; XU, Z.; ZHANG, J.; ZHANG, W. A novel ligand-modified nanocomposite microparticles improved efficiency of quercetin and paclitaxel delivery in the non-small cell lung cancer. **Drug Delivery**, [s. l.], v. 29, n. 1, p. 3123–3133, 2022.

CUNHA, I. V. N.; CAMPOS, A. M.; CAON, T. Nano-based apigenin delivery systems for cancer applications. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [s. l.], v. 92, 2024.

DAS, S. Pectin based multi-particulate carriers for colon-specific delivery of therapeutic agents. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 605, 2021.

DAS, S.; CHAKRABORTY, P.; CHAKRABORTY, D. D.; NATH, L. K. Advancements in nanoengineered paclitaxel formulations: A comprehensive review of blood-brain barrier infiltration strategies for glioblastoma therapy. **Biomedical Engineering Advances**, [s. l.], v. 7, 2024.

DEVI, T. S. R.; GAYATHRI, S. FTIR and FT-RAMAN spectral analysis of paclitaxel drugs. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, [s. l.], v. 2, n. 2, 2010.

DIAS, K. K. B.; DE JESUS, G. A.; DA COSTA, A. A. F.; COSTA, F. F.; ROCHA FILHO, G. N.; OLIVEIRA, R. J.; NORONHA, R. C. R.; NASCIMENTO, L. A. S. do. Biological activities from açai (*Euterpe* spp. Mart.) seeds and their pharmacological aspects: A systematic review and meta-analysis. **PharmaNutrition**, [s. l.], v. 29, 2024.

DMITRENKO, M. E.; PENKOVA, A. V.; ATTA, R. R.; ZOLOTAREV, A. A.; PLISKO, T. V.; MAZUR, A. S.; SOLOVYEV, N. D.; ERMAKOV, S. S. The development and study of novel membrane materials based on polyphenylene isophthalamide - Pluronic F127 composite. **Materials & Design**, [s. l.], v. 165, 2019.

DU, Y.; ZHANG, S.; SUN-WATERHOUSE, D.; ZHOU, T.; XU, F.; WATERHOUSE, G. I. N.; WU, P. Physicochemical, structural and emulsifying properties of RG-I enriched pectin extracted from unfermented or fermented cherry pomace. **Food Chemistry**, [s. l.], v. 405, 2023.

ELAINE, A. A.; OTHMAN, R.; MITA, S. R.; HASANAH, A. N. Breaking boundaries in controlled release drug delivery system: The promise and potential of molecularly imprinted polymers. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [s. l.], v. 111, 2025.

ELGHALI, F.; MSALBI, D.; FRIKHA, F.; ALONAZI, M.; SAHLI, E.; HAKIM, B.; MNIF, S.; BEN BACHA, A.; AIFA, S. Evaluation of the Combinatory Anticancer Effect of Chemotherapeutic Compounds and Prodigiosin against HCT-116, LoVo, and A549 Cell lines. **ACS Omega**, [s. l.], v. 9, p. 48112–48124, 2024.

ERDAGI, S. I.; NGWABEBHOH, F. A.; YILDIZ, U. Genipin crosslinked gelatin-diosgenin-nanocellulose hydrogels for potential wound dressing and healing applications. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 149, p. 651–663, 2020.

FAHELELBOM, K. M.; SALEH, A.; AL-TABAKHA, M. M. A.; ASHAMES, A. A. Recent

applications of quantitative analytical FTIR spectroscopy in pharmaceutical, biomedical, and clinical fields: A brief review. **Reviews in Analytical Chemistry**, [s. l.], v. 41, n. 13, 2022.

FAKAYODE, O. A.; ABOBI, K. E. Optimization of oil and pectin extraction from orange (*Citrus sinensis*) peels: a response surface approach. **Journal of Analytical Science and Technology**, [s. l.], v. 9, n. 1, 2018.

FALSAFI, S. R.; ROSTAMABADI, H.; ASSADPOUR, E.; JAFARI, S. M. Morphology and microstructural analysis of bioactive-loaded micro/nanocarriers via microscopy techniques: CLSM/SEM/TEM/AFM. **Avanços na Ciência de Colóides e Interfaces**, [s. l.], v. 280, 2020.

FARIA, R. S.; DE LIMA, L. I.; BONADIO, R. S.; LONGO, J. P. F.; ROQUE, M. C.; DE MATOS NETO, J. N.; MOYA, S. E.; DE OLIVEIRA, M. C.; AZEVEDO, R. B. Liposomal paclitaxel induces apoptosis, cell death, inhibition of migration capacity and antitumoral activity in ovarian cancer. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 142, 2021.

FERREIRA, E. S.; ROGEZ, H. L. G.; HERMAN, C. A. N. P. Effect of the combination of enzymatic preparations on the aqueous extraction yield of the oil from the pulp of *Euterpe oleracea* fruit. **Brazilian Journal of Chemical Engineering**, [s. l.], v. 35, n. 4, p. 1193–1201, 2018.

FONG, K.; LEUNG, J. W.; LI, Y.; WANG, W.; FENG, L.; MA, W.; LIU, D.; SONGYANG, Z.; CHEN, J. MTR120/KIAA1383, a novel microtubule-associated protein, promotes microtubule stability and ensures cytokinesis. **Journal of Cell Science**, [s. l.], v. 126, n. 3, p. 825–837, 2013.

FOULADIAN, P.; AFINJUOMO, F.; ARAFAT, M.; BERGAMIN, A.; SONG, Y.; BLENCOWE, A.; GARG, S. Influence of polymer composition on the controlled release of docetaxel: A comparison of non-degradable polymer films for oesophageal drug-eluting stents. **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 12, n. 5, 2020.

FREDRICK, E.; WALSTRA, P.; DEWETTINCK, K. Factors governing partial coalescence in oil-in-water emulsions. **Advances in Colloid and Interface Science**, [s. l.], v. 153, n. 1–2, p. 30–42, 2010.

FRAGOSO, M. F.; ROMUALDO, G. R.; VANDERVEER, L. A.; FRANCO-BARRAZA, J.; CUKIERMAN, E.; CLAPPER, M. L.; CARVALHO, R. F.; BARBISAN, L. F. Lyophilized açai pulp (*Euterpe oleracea* Mart) attenuates colitis-associated colon carcinogenesis while its main anthocyanin has the potential to affect the motility of colon cancer cells. **Food and Chemical Toxicology**, [s. l.], v. 121, p. 237–245, 2018.

GAO, L.; MENG, F.; YANG, Z.; LAFUENTE-MERCHAN, M.; FERNÁNDEZ, L. M.; CAO, Y.; KUSAMORI, K.; NISHIKAWA, M.; ITAKURA, S.; CHEN, J.; HUANG, X.; OUYANG, D.; RIESTER, O.; DEIGNER, H. P.; LAI, H.; PEDRAZ, J. L.; RAMALINGAM, M.; CAI, Y. Nano-drug delivery system for the treatment of multidrug-resistant breast cancer: Current status and future perspectives. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 179, 2024.

GAWIN-MIKOŁAJEWICZ, A.; NARTOWSKI, K. P.; DYBA, A. J.; GOŁKOWSKA, A. M.; MALEC, K.; KAROLEWICZ, B. Ophthalmic Nanoemulsions: From Composition to Technological Processes and Quality Control. **Molecular Pharmaceutics**, [s. l.], v. 18, n. 10, p. 3719–3740, 2021

GELDERBLOM, H.; VERWEIJ, J.; NOOTER, K.; SPARREBOOM, A. Cremophor EL: the drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation. **European Journal of Cancer**, [s. l.], v. 37, n. 13, p. 1590–1598, 2001.

GEORGIEV, Y.; OGNYANOV, M.; YANAKIEVA, I.; KUSSOVSKI, V.; KRATCHANOVA, M. Isolation, characterization and modification of citrus pectins. **J. BioSci. Biotech**, [s. l.], v. 1, n. 3, p. 223–233, 2012.

GHARIBZAHEDI, S. M. T.; SMITH, B. Legume proteins are smart carriers to encapsulate hydrophilic and hydrophobic bioactive compounds and probiotic bacteria: A review. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, [s. l.], v. 20, n. 2, p. 1250–1279, 2021.

GIANNAKIS, N.; CARMONA-CABELLO, M.; MAKRI, A.; LEIVA-CANDIA, D.; FILIPPI, K.; ARGEITI, C.; PATERAKI, C.; DORADO, M. P.; KOUTINAS, A.; STYLIANOU, E. Spent coffee grounds and orange peel residues based biorefinery for microbial oil and biodiesel conversion estimation. **Renewable Energy**, [s. l.], v. 209, p. 382–392, 2023.

GILBERT, R. G.; HESS, M.; JENKINS, A. D.; JONES, R. G.; KRATOCHVÍL, P.; STEPTO, R. F. T. Dispersity in polymer science (IUPAC recommendations 2009). **Pure and Applied Chemistry**, [s. l.], v. 81, n. 2, p. 351–353, 2009.

GOGATE, P. R.; KABADI, A. M. A review of applications of cavitation in biochemical engineering/biotechnology. **Biochemical Engineering Journal**, [s. l.], v. 44, n. 1, p. 60–72, 2009.

GONZATTO M. P.; SANTOS J. S. Introductory Chapter: World Citrus Production and Research. *In*: GONZATTO Mateus Pereira; SANTOS Júlia Scherer. **Citrus Research: Horticultural and Human Health Aspects**, [s. l.], IntechOpen, p. 1-3, 2023.

GORMAN, M. The evidence from infrared spectroscopy for hydrogen bonding: A case history of the correlation and interpretation of data. **Journal of Chemical Education**, [s. l.], v. 34, n. 6, p. 304, 1957.

GUNASEKARAN, T.; HAILE, T.; NIGUSSE, T.; DHANARAJU, M. D. Nanotechnology: An effective tool for enhancing bioavailability and bioactivity of phytomedicine. **Asian Pacific Tropical Biomedicine Press**, [s. l.], v. 4, 2014.

GÜZEL, M.; AKPINAR, Ö. Valorisation of fruit by-products: Production characterization of pectins from fruit peels. **Food and Bioproducts Processing**, [s. l.], v. 115, p. 126–133, 2019.

HA, P. T.; NGUYEN, H. N.; DO, H. D.; PHAN, Q. T.; THI, M. N. T.; NGUYEN, X. P.; THI, M. N. H.; LE, M. H.; NGUYEN, L. T.; BUI, T. Q.; PHAN, V. H. Targeted drug delivery nanosystems based on copolymer poly(lactide)-tocopheryl polyethylene glycol succinate for cancer treatment. **Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology**, [s. l.], v. 7, n. 1, 2016.

HAJJARI, M. M.; GOLMAKANI, M.-T.; SHARIF, N. Electrospun zein/C-phycoyanin composite: Simulation, characterization and therapeutic application. **Food Hydrocolloids**, [s. l.],

l.], v. 140, 2023.

HAMED, R.; ABU KWIAK, A. D.; AL-ADHAMI, Y.; HAMMAD, A. M.; OBAIDAT, R.; ABUSARA, O. H.; HUWAIJ, R. A. Microemulsions as Lipid Nanosystems Loaded into Thermo-responsive In Situ Microgels for Local Ocular Delivery of Prednisolone. **Pharmaceutics**, [*s. l.*], v. 14, n. 9, 2022.

HAMILTON, M. A.; RUSSO, R. C.; THURSTON, R. V. Trimmed Spearman-Kärber method for estimating median lethal concentrations in toxicity bioassays. **Environmental Science & Technology**, [*s. l.*], v. 11, n. 7, p. 714–719, 1977.

HAN, W.; MENG, Y.; HU, C.; DONG, G.; QU, Y.; DENG, H.; GUO, Y. Mathematical model of Ca²⁺ concentration, pH, pectin concentration and soluble solids (sucrose) on the gelation of low methoxyl pectin. **Food Hydrocolloids**, [*s. l.*], v. 66, p. 37–48, 2017.

HARTMAN, L.; LAGO, R. C. Rapid preparation of fatty acid methyl esters. **Laboratory Practice**, [*s. l.*], v. 22, n. 6, p. 475–476, 1973.

HE, L.; HU, S.; ZHANG, G.; WANG, X.; ZHAO, Y.; WANG, Q.; LIU, M.; WANG, Z.; SANGEETA, P.; DING, Z. Influence of polysaccharide-based co-encapsulants on efficiency, stability, and release of vitamins B12 and D3 in multilayered microcapsules. **Journal of Food Engineering**, [*s. l.*], v. 365, 2024.

HOMMA, A. K. O.; MÜLLER, A. A.; MÜLLER, C. H.; FERREIRA, C. A. P.; FIGUEIRÊDO, F. J. C.; VIÉGAS, I. J. M.; NETO, J. T. F.; CARVALHO, J. E. U.; COHEN, K. O.; SOUZA, L. A.; VASCONCELOS, M. A. M.; NOGUEIRA, O. L.; ALVES, S. M. **Sistemas de produção 4: açaí**. Belém, PA: Embrapa Amazônia Oriental, 2005.

HUANG, H.; YAN, W.; TAN, S.; ZHAO, Y.; DONG, H.; LIAO, W.; SHI, P.; YANG, X.; HE, Q. Frontier in gellan gum-based microcapsules obtained by emulsification: Core-shell structure, interaction mechanism, intervention strategies. **International Journal of Biological Macromolecules**, [*s. l.*], v. 272, 2024.

HONARY, S.; ZAHIR, F. Effect of zeta potential on the properties of nano-drug delivery systems - A review (Part 2). **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, [*s. l.*], v. 12, n. 2, p. 265–273, 2013.

HOSSEINI, S. S.; KHODAIYAN, F.; KAZEMI, M.; NAJARI, Z. Optimization and characterization of pectin extracted from sour orange peel by ultrasound assisted method. **International Journal of Biological Macromolecules**, [*s. l.*], v. 125, p. 621–629, 2019.

HUA, X.; WANG, K.; YANG, R.; KANG, J.; ZHANG, J. Rheological properties of natural low-methoxyl pectin extracted from sunflower head. **Food Hydrocolloids**, [*s. l.*], v. 44, p. 122–128, 2015.

HOU, X.; SHENG, J. J. Properties, preparation, stability of nanoemulsions, their improving oil recovery mechanisms, and challenges for oil field applications - A critical review. **Geoenergy Science and Engineering**, [*s. l.*], v. 221, 2023.

HU, Q.; ZHANG, J.; HE, L.; WEI, L.; XING, R.; YU, N.; HUANG, W.; CHEN, Y. Revealing

oxidative degradation of lipids and screening potential markers of four vegetable oils during thermal processing by pseudotargeted oxidative lipidomics. **Food Research International**, [s. l.], v. 175, 2024.

IÑIGUEZ-MORENO, M.; PIZAÑA-ARANDA, J. J. P.; RAMÍREZ-GAMBOA, D.; RAMÍREZ-HERRERA, C. A.; ARAÚJO, R. G.; FLORES-CONTRERAS, E. A.; IQBAL, H. M. N.; PARRA-SALDÍVAR, R.; MELCHOR-MARTÍNEZ, E. M. Enhancing pectin extraction from orange peel through citric acid-assisted optimization based on a dual response. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 263, 2024.

INMETRO. **Orientações sobre validação de métodos de ensaios químicos (DOQ-CGCRE-008)**. Rio de Janeiro, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/cdtn/pt-br/centrais-de-conteudo/documentos-cgcre-abnt-nbr-iso-iec-17025/doq-cgcre-008/view>. Acesso em: 11 dez. 2025.

JADHAV, S. R.; BRYANT, G.; MATA, J. P.; ELDRIDGE, D. S.; PALOMBO, E. A.; HARDING, I. H.; SHAH, R. M. Structural aspects of a self-emulsifying multifunctional amphiphilic excipient: Part II. The case of Cremophor EL. **Journal of Molecular Liquids**, [s. l.], v. 344, p. 117881, 2021.

JAMWAL, A.; CHAND, J.; DASH, A.; BHATT, S.; DHIMAN, S.; WAZIR, P.; SINGH, B.; GOSWAMI, A.; NANDI, U. Glabridin plays dual action to intensify anti-metastatic potential of paclitaxel via impeding CYP2C8 in liver and CYP2J2/EETs in tumor of an orthotopic mouse model of breast cancer. **Chemico-Biological Interactions**, [s. l.], v. 382, 2023.

JAQUILIN, R.; OLUWAFEMI, O. S.; THOMAS, S.; OYEDEJI, A. O. Recent advances in drug delivery nanocarriers incorporated in temperature-sensitive Pluronic F-127—A critical review. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [s. l.], v. 72, 2022.

JEANSONNE, D. P.; KOH, G. Y.; ZHANG, F.; KIRK-BALLARD, H.; WOLFF, L.; LIU, D.; EILERTSEN, K.; LIU, Z. Paclitaxel-induced apoptosis is blocked by camptothecin in human breast and pancreatic cancer cells. **Oncology Reports**, [s. l.], v. 25, n. 5, p. 1473–1480, 2011.

JIA, L.; ZHOU, Y.; ZHANG, G.; CHEN, G.; ZHOU, D.; FU, Q.; LI, N. Nanoemulsion delivery strategy improves kellerin solubility, stability, and therapeutic efficacy in ischemic stroke. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [s. l.], v. 100, 2024.

JIA, Y.; FENG, X.; LI, J. Polysaccharides-based microcapsules. In: LI, J. **Supramolecular Chemistry of Biomimetic Systems**. Springer Singapore, 2017. p. 63–84.

JONG, S. H.; ABDULLAH, N.; MUHAMMAD, N. Rheological characterization of low methoxyl pectin extracted from durian rind. **Carbohydrate Polymer Technologies and Applications**, [s. l.], v. 5, 2023.

KABALNOV, A. S.; SHCHUKIN, E. D. Ostwald ripening theory: applications to fluorocarbon emulsion stability. **Advances in Colloid and Interface Science**, [s. l.], v. 38, p. 69–97, 1992.

KADKHODA, J.; AGHANEJAD, A.; SAFARI, B.; BARAR, J.; RASTA, S. H.; DAVARAN, S. Aptamer-conjugated gold nanoparticles for targeted paclitaxel delivery and photothermal

therapy in breast cancer. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [s. l.], v. 67, 2022.

KARAMI, M. H.; ABDOUSS, M. Cutting-edge tumor nanotherapy: Advancements in 5-fluorouracil Drug-loaded chitosan nanoparticles. **Inorganic Chemistry Communications**, [s. l.], v. 164, 2024.

KARAMI, Z.; HAMIDI, M. Cubosomes: Remarkable drug delivery potential. **Drug Discovery Today**, [s. l.], v. 21, n. 5, p. 789–801, 2016.

KAUR, G.; PANIGRAHI, C.; AGARWAL, S.; KHUNTIA, A.; SAHOO, M. Recent trends and advancements in nanoemulsions: Production methods, functional properties, applications in food sector, safety and toxicological effects. **Food Physics**, [s. l.], v. 1, p. 100024, 2024.

KAZEMI, M.; EMAMI, J.; HASANZADEH, F.; MINAIYAN, M.; MIRIAN, M.; LAVASANIFAR, A. Development of a RP-HPLC method for analysis of docetaxel in tumor-bearing mice plasma and tissues following injection of docetaxel-loaded pH responsive targeting polymeric micelles. **Research in Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 1–13, 2020.

KHALF, A.; MADIHALLY, S. V. Modeling the permeability of multiaxial electrospun poly(ϵ -caprolactone)-gelatin hybrid fibers for controlled doxycycline release. **Materials Science and Engineering C**, [s. l.], v. 76, p. 161–170, 2017.

KHODAEI, D.; NEJATIAN, M.; GAVLIGHI, H. A.; GARAVAND, F.; CACCIOTTI, I. Utilization of Bitter Orange Seed as a Novel Pectin Source: Compositional and Rheological Characterization. **Journal of Renewable Materials**, [s. l.], v. 10, n. 11, p. 2805–2817, 2022.

KHUROO, T.; VERMA, D.; KHUROO, A.; ALI, A.; IQBAL, Z. Simultaneous delivery of paclitaxel and erlotinib from dual drug loaded PLGA nanoparticles: Formulation development, thorough optimization and in vitro release. **Journal of Molecular Liquids**, [s. l.], v. 257, p. 52–68, 2018.

KIM, H. E.; NA, Y. G.; JIN, M.; SONG, B.; YUN, T. S.; HWANG, Y. R.; PARK, J. S.; LEE, J. Y.; BAEK, J. S.; HAN, S. C.; LEE, H. K.; CHO, C. W. Fabrication and evaluation of chitosan-coated nanostructured lipid carriers for co-delivery of paclitaxel and PD-L1 siRNA. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 666, 2024.

KIM, K. S.; KIM, D. S.; JIN, S. G.; KIM, D. W.; KIM, Y. I.; PARK, J. H.; KIM, J. O.; YONG, C. S.; YOUN, Y. S.; WOO, J. S.; CHOI, H. G. Effect of HM30181 mesylate salt-loaded microcapsules on the oral absorption of paclitaxel as a novel P-glycoprotein inhibitor. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 506, n. 1–2, p. 93–101, 2016.

KINGSTON, D. G. I. The chemistry of taxol. **Pharmacology & Therapeutics**, [s. l.], v. 52, n. 1, p. 1–34, 1991.

KOCA, Ö. A.; BÜYÜKKÖROĞLU, G.; BAŞARAN, E. Formulation and Characterization Studies of Paclitaxel Incorporated Kollidon® SR and Chitosan Nanoparticles: An In vitro Evaluation for Potential Use for Colorectal Cancer Treatment. **Letters in Drug Design & Discovery**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 189–202, 2024.

- KOLAWOLE, O. M.; IFEANAFOR, A. R.; IFADE, W. A.; AKINLEYE, M. O.; PATROJANASOPHON, P.; SILVA, B. O.; OSUNTOKI, A. A. Formulation and evaluation of paclitaxel-loaded boronated chitosan/alginate nanoparticles as a mucoadhesive system for localized cervical cancer drug delivery. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [s. l.], v. 87, 2023.
- KOSTI, E.-M.; SOTIROPOULOU, H.; TSICHLIS, I.; TSAKIRI, M.; NAZIRIS, N.; DEMETZOS, C. Impact of Pluronic F-127 on the Stability of Quercetin-Loaded Liposomes: Insights from DSC Preformulation Studies. **Materials**, [s. l.], v. 17, n. 22, 2024.
- KOUBALA, B. B.; KANSCI, G.; MBOME, L. I.; CRÉPEAU, M. J.; THIBAUT, J. F.; RALET, M. C. Effect of extraction conditions on some physicochemical characteristics of pectins from “Améliorée” and “Mango” mango peels. **Food Hydrocolloids**, [s. l.], v. 22, n. 7, p. 1345–1351, 2008.
- KUMAR, A.; KANWAR, R.; MEHTA, S. K. Nanoemulsion as an effective delivery vehicle for essential oils: Properties, formulation methods, destabilizing mechanisms and applications in agri-food sector. **Next Nanotechnology**, [s. l.], v. 7, p. 100096, 2025.
- KUMAR, A.; SINGH, A. K.; CHAUDHARY, R. P.; SHARMA, A.; YADAV, J. P.; PATHAK, P.; GRISHINA, M.; PATHAK, K.; KUMAR, P. Unraveling the multifaceted role of nanoemulsions as drug delivery system for the management of cancer. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [s. l.], v. 100, 2024.
- KUMAR, G.; MULLICK, P.; ANDUGULAPATI, S. B.; EEDARA, A. C.; KUMAR, N.; MUTALIK, S.; NANDAKUMAR, K.; CHAMALLAMUDI, M. R. Trastuzumab-conjugated liposomes for co-delivery of paclitaxel and anti-abcb1 siRNA in HER2-positive breast cancer: In vitro and in vivo evaluations. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [s. l.], v. 95, 2024
- KUMAR, M.; HILLES, A. R.; ALMURISI, S. H.; BHATIA, A.; MAHMOOD, S. Micro and nano-carriers-based pulmonary drug delivery system: Their current updates, challenges, and limitations – A review. **JCIS Open**, [s. l.], v. 12, 2023.
- KUMAR, P.; MOHAN, C.; SHANKAR, M. K. S. U.; GULATI, M. Physicochemical Characterization and Release Rate Studies of Solid Dispersions of Ketoconazole with Pluronic F127 and PVP K-30. **Journal of Pharmaceutical Research**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 685–694, 2011.
- LEISTER, N.; KARBSTEIN, H. P. Evaluating the stability of double emulsions— A review of the measurement techniques for the systematic investigation of instability mechanisms. **Colloids and Interfaces**, [s. l.], v. 4, n. 1, 2020.
- LI, C.; WANG, J.; WANG, Y.; GAO, H.; WEI, G.; HUANG, Y.; YU, H.; GAN, Y.; WANG, Y.; MEI, L.; CHEN, H.; HU, H.; ZHANG, Z.; JIN, Y. Recent progress in drug delivery. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, [s. l.], v. 9, n. 6, p. 1145-1162, 2019.
- LIN, S.-Y.; WANG, S.-L. Advances in simultaneous DSC-FTIR microspectroscopy for rapid solid-state chemical stability studies: Some dipeptide drugs as examples. **Advanced Drug**

Delivery Reviews, [s. l.], v. 64, n. 5, p. 461–478, 2012.

LOO, C. Y.; TRAINI, D.; YOUNG, P. M.; LEE, W. H. Evaluation of the protective effect of curcumin nanoparticles on lung cells (Beas-2B) treated with paclitaxel nanoparticles: Targeting oxidative stress. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [s. l.], v. 105, 2025.

LÓPEZ-HERNÁNDEZ, B. N.; ESCAMILLA-ALVARADO, C.; ALBALATE-RAMÍREZ, A.; RODRÍGUEZ-VALDERRAMA, S.; RIVAS-GARCÍA, P.; PAREDES, M. G. Transforming orange peel waste into hydrogen: The effect of biocompound extraction and inoculum-to-substrate ratio on dark fermentation. **International Journal of Hydrogen Energy**, [s. l.], v. 141, p. 1261-1270, 2025.

LU, K.-H.; LUE, K.-H.; LIAO, H.-H.; LIN, K.-L.; CHUNG, J.-G. Induction of caspase-3-dependent apoptosis in human leukemia HL-60 cells by paclitaxel. **Clinica Chimica Acta**, [s. l.], v. 357, n. 1, p. 65–73, 2005.

MA, P.; MUMPER, R. J. Paclitaxel nano-delivery systems: A comprehensive review. **Journal of Nanomedicine and Nanotechnology**, [s. l.], n. 2, 2013.

MAGALHÃES, F. E. A.; SANTOS, S. A. A. R.; MENEZES, R. B.; BATISTA, F. L. A.; ABREU, Â.; OLIVEIRAS, M. V.; MOURA, L. F. W. G.; RAPOSO, R. D. S.; CAMPOS, A. R. Adult Zebrafish (*Danio rerio*): An Alternative Behavioral Model of Formalin-Induced Nociception. **Zebrafish**, [s. l.], v. 14, n. 5, p. 422–429, 2017.

MAGALHÃES, T. S. S. A.; MACEDO, P. C. O.; PACHECO, S. Y. K.; SILVA, S. S.; BARBOSA, E. G.; PEREIRA, R. R.; COSTA, R. M. R.; JUNIOR, J. O. C. S.; FERREIRA, M. A. S.; ALMEIDA, J. C.; NETO, P. J. R.; CONVERTI, A.; LIMA, A. A. N. Development and evaluation of antimicrobial and modulatory activity of inclusion complex of euterpe oleracea mart oil and β -cyclodextrin or HP- β -cyclodextrin. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 21, n. 3, 2020.

MARKS, D. L.; BUCHSBAUM, R.; SWAIN, T. Measurement of Total Protein in Plant Samples in the Presence of Tannins. **Analytical Biochemistry**, [s. l.], v. 147, n. 1, p. 136–143, 1985.

MAHVI, D. A.; KORUNES-MILLER, J.; BORDEIANU, C.; CHU, N. Q.; GELLER, A. D.; SABATELLE, R.; BERRY, S.; HUNG, Y. P.; COLSON, Y. L.; GRINSTAFF, M. W.; RAUT, C. P. High dose, dual-release polymeric films for extended surgical bed paclitaxel delivery. **Journal of Controlled Release**, [s. l.], v. 363, p. 682–691, 2023.

MARTINS, K. F.; MESSIAS, A. D.; LEITE, F. L.; DUEK, E. A. R. Preparation and Characterization of Paclitaxel-loaded PLDLA Microspheres. **Materials Research**, [s. l.], v. 17, n. 3, p. 650–656, 2014.

MEHRAN, M.; MASOUM, S.; MEMARZADEH, M. Microencapsulation of *Mentha spicata* essential oil by spray drying: Optimization, characterization, release kinetics of essential oil from microcapsules in food models. **Industrial Crops and Products**, [s. l.], v. 154, 2020.

MISHRA, R. K.; ANIS, A.; MONDAL, S.; DUTT, M.; BANTHIA, A. K. Preparation and

Characterization of Amidated Pectin Based Polymer Electrolyte Membranes. **Chinese Journal of Polymer Science**, [s. l.], v. 27, n. 5, p. 639–646, 2009.

MOAYYEDI, M.; ESKANDARI, M. H.; RAD, A. H. E.; ZIAEE, E.; KHODAPARAST, M. H. H.; GOLMAKANI, M. T. Effect of drying methods (electrospraying, freeze drying and spray drying) on survival and viability of microencapsulated *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 7469. **Journal of Functional Foods**, [s. l.], v. 40, p. 391–399, 2018.

MOHNEN, D. Pectin structure and biosynthesis. **Current Opinion in Plant Biology**, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 266–277, 2008.

MOHAMED, J. M.; ALQAHTANI, A.; AHMAD, F.; KRISHNARAJU, V.; KALPANA, K. Pectin co-functionalized dual layered solid lipid nanoparticle made by soluble curcumin for the targeted potential treatment of colorectal cancer. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 252, 2021.

MOLET-RODRÍGUEZ, A.; MÉNDEZ, D. A.; LÓPEZ-RUBIO, A.; FABRA, M. J.; MARTÍNEZ-SANZ, M.; SALVIA-TRUJILLO, L.; MARTÍN-BELLOSO, O. Emulsification capacity of pectin extracts from persimmon waste: Effect of structural characteristics and pectin-polyphenol interactions. **Food Hydrocolloids**, [s. l.], v. 158, 2025.

MONGE-FUENTES, V.; MUEHLMANN, L. A.; LONGO, J. P. F.; SILVA, J. R.; FASCINELLI, M. L.; SOUZA, P. S.; FARIA, F.; DEGTEREV, I. A.; RODRIGUEZ, A.; CARNEIRO, F. P.; LUCCI, C. M.; ESCOBAR, P.; AMORIM, R. F. B.; AZEVEDO, R. B. Photodynamic therapy mediated by acai oil (*Euterpe oleracea* Martius) in nanoemulsion: A potential treatment for melanoma. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, [s. l.], v. 166, p. 301–310, 2017.

MONTAGNER, I. M.; BANZATO, A.; ZUCCOLOTTO, G.; RENIER, D.; CAMPISI, M.; BASSI, P.; ZANOVELLO, P.; ROSATO, A. Paclitaxel-hyaluronan hydrosoluble bioconjugate: Mechanism of action in human bladder cancer cell lines. **Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**, [s. l.], v. 31, n. 7, p. 1261–1269, 2013.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, [s. l.], v. 65, p. 55–63, 1983.

MURPHY, G.; BRAYDEN, D. J.; CHEUNG, D. L.; LIEW, A.; FITZGERALD, M.; PANDIT, A. Albumin-based delivery systems: Recent advances, challenges, and opportunities. **Journal of Controlled Release**, [s. l.], v. 380, p. 375–395, 2025.

NASCIMENTO, W. M. O. Açaí: *Euterpe oleracea* Mart. **Informativo Técnico Rede de Sementes da Amazônia**, Belém, PA: [s. n.], 2008.

NGUYEN, V. H.; THUY, V. N.; VAN, T. V.; DAO, A. H.; LEE, B. J. Nanostructured lipid carriers and their potential applications for versatile drug delivery via oral administration. **OpenNano**, [s. l.], v. 8, 2022.

NICOLAOU, K. C.; DAI, W. -M.; GUY, R. K. Chemistry and Biology of Taxol. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 33, n. 1, p. 15–44, 1994.

- NICOLAOU, K. C.; ROSCHANGAR, F.; VOURLOUMIS, D. Chemical Biology of Epothilones. **Angewandte Chemie International Edition**, [s. l.], v. 37, n. 15, p. 2014–2045, 1998.
- NIE, L.; ZHENG, Z.; CHEN, R.; LIANG, S.; FU, P.; WU, S.; LIU, Z.; WANG, C. Novel erythrocyte-shaped electrosprayed nanoparticles for co-delivery of paclitaxel and osimertinib: Preparation, characterization, and evaluation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, [s. l.], v. 200, 2024.
- NORKAEW, O.; THITISUT, P.; MAHATHEERANONT, S.; PAWIN, B.; SOOKWONG, P.; YODPITAK, S.; LUNGKAPHIN, A. Effect of wall materials on some physicochemical properties and release characteristics of encapsulated black rice anthocyanin microcapsules. **Food Chemistry**, [s. l.], v. 294, p. 493–502, 2019.
- OLIVEIRA, M. S. P.; FARIA NETO, J. T.; MATTIETTO, R. A.; MOCHIUTTI, S.; CARVALHO, A. V. **Açaí – Euterpe oleracea**. Montevideo, Uruguai: Instituto Interamericano de Cooperación para la Agricultura (IICA), 2017.
- OLIVEIRA, M. S. P.; FARIAS NETO, J. T.; NOGUEIRA, O. L.; ROGEZ, H. L. G. **Açaí: Manejo, Produção e Processamento**. Fortaleza, CE: Embrapa, 2006.
- ORTIZ-SANCHEZ, M.; SOLARTE-TORO, J. C.; ORREGO-ALZATE, C. E.; ACOSTA-MEDINA, C. D.; CARDONA-ALZATE, C. A. Integral use of orange peel waste through the biorefinery concept: an experimental, technical, energy, and economic assessment. **Biomass Conversion and Biorefinery**, [s. l.], v. 11, n. 2, p. 645–659, 2021.
- PARÁ exporta mais de 61 mil toneladas de açaí por ano, aponta Fapespa. FAPESPA, Belém, 5 set. 2024. Disponível em: <https://www.fapespa.pa.gov.br/2024/09/05/para-exporta-mais-de-61-mil-toneladas-de-acai-por-ano-aponta-fapespa/>. Acesso em: 1 jul. 2025.
- PAN, L. H.; CHEN, L. P.; WU, C. L.; WANG, J. F.; LUO, S. Z.; LUO, J. P.; ZHENG, Z. Microencapsulation of blueberry anthocyanins by spray drying with soy protein isolates/high methyl pectin combination: Physicochemical properties, release behavior in vitro and storage stability. **Food Chemistry**, [s. l.], v. 395, 2022.
- PAUL, D. R. Elaborations on the Higuchi model for drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 418, n. 1, p. 13–17, 2011.
- PECORINI, G.; FERRARO, E.; PUPPI, D. Polymeric Systems for the Controlled Release of Flavonoids. **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 15, 2023.
- PETERSEN, E. F.; LARSEN, B. S.; NIELSEN, R. B.; PIJPERS, I.; VERSWEYVELD, D.; HOLM, R.; THO, I.; SNOEYS, J.; NIELSEN, C. U. Co-release of paclitaxel and encephalidol from amorphous solid dispersions increase oral paclitaxel bioavailability in rats. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 654, 2024.
- POSSARI, L. T.; PAULA, M. S. de; NUNES, G. F.; REIS, I. A.; BASAGLIA, M. V.; OTONI, C. G.; BETTINI, S. H. P. Bioplastics from orange processing waste and poly(lactic acid). **Future Foods**, [s. l.], v. 11, 2025.

RABELO, C. A. S.; TAARJI, N.; KHALID, N.; KOBAYASHI, I.; NAKAJIMA, M.; NEVES, M. A. Formulation and characterization of water-in-oil nanoemulsions loaded with açai berry anthocyanins: Insights of degradation kinetics and stability evaluation of anthocyanins and nanoemulsions. **Food Research International**, [s. l.], v. 106, p. 542–548, 2018.

RAGIB, A. Al; CHAKMA, R.; DEWAN, K.; ISLAM, T.; KORMOKER, T.; IDRIS, A. M. Current advanced drug delivery systems: Challenges and potentialities. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [s. l.], v. 76, 2022.

RAMANJOOLOO, A.; CHUMMUN PHUL, I.; GOONOO, N.; BHAW-LUXIMON, A. Electrospun polydioxanone/fucoidan blend nanofibers loaded with anti-cancer precipitate from *Jaspis diastra* and paclitaxel: Physico-chemical characterization and in-vitro screening. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 259, 2024.

RAO, M. A.; HARTEL, R. W. **Phase/State Transitions in Foods, Chemical, Structural and Rheological Changes**. New York: Marcel Dekker, 1998.

REBOUÇAS, L. M.; SOUSA, A. C. C.; GRAMOSA, N. V.; DE ARAÚJO, T. G.; DE OLIVEIRA, F. C. E.; DO PESSOA, C.; ARAÚJO, R. S.; SANTOS, E. M. A.; RICARDO, N. M. P. S. Linseed Oil Nanoemulsion with Pluronic® F127 Loaded with Betulinic Acid: Preparation, Rheology, MTT Assay and in vitro Release Kinetics. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, [s. l.], v. 33, p. 1319–1331, 2022.

REBOUÇAS, L. M.; SOUSA, A. C. C.; SAMPAIO, C. G.; SILVA, L. M. R.; COSTA, P. M. S.; PESSOA, C.; BRASIL, N. V. G. P. S.; RICARDO, N. M. P. S. Microcapsules based on alginate and guar gum for co-delivery of hydrophobic antitumor bioactives. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 301, 2023.

REGE, K.; MEDINTZ, I. L. **Methods in Bioengineering: Nanoscale Bioengineering and Nanomedicine**. Boston: Artech House, 2009.

REHMAN, R.; RAFIQ, M.; SHAFI, H.; RATHER, A. H.; KHAN, R. S.; RAZA, S. N.; RATHER, S. U.; MAJEED, S.; KHAN, N. A.; SHEIKH, F. A. Designing sustained release from nanofiber patch for paclitaxel as prospective localized nanotherapeutic delivery in breast cancer. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 671, 2025.

REINECCIUS G. A. Controlled Release Techniques in the Food Industry. *In*: RISCH, S. J.; REINECCIUS G. A. **Encapsulation and Controlled Release of Food Ingredients**. American Chemical Society, [s. l.], p. 8–25, 1995.

RIBEIRO, A. M.; GONÇALVES, A.; ROCHA, F.; ESTEVINHO, B. N. Statistical simplex centroid experimental design for evaluation of pectin, modified chitosan and modified starch as encapsulating agents on the development of vitamin E-loaded microparticles by spray-drying. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 269, 2024.

RIFFI, O.; REDA KACHMAR, M.; M'HAMDI, Z.; FLIOU, J.; CHAKIR, S.; AMECHROUQ, A. Study of the chemical composition and evaluation of the antioxidant and antimicrobial activity of *Taxus baccata* L. **Arabian Journal of Chemistry**, [s. l.], v. 16, n. 12, p. 105334, 2023.

ROSA, M. E. P.; REBOUÇAS, L. M.; MARQUES, S. P. D.; SILVA, L. M. R.; CUNHA, F. E. T.; COSTA, P. M. S.; ASSIS, D. A.; SILVEIRA, K. B.; MUNIZ, C. R.; TREVISAN, M. T. S.; PESSOA, C.; RICARDO, N. M. P. S. Sodium hyaluronate microcapsules to promote antitumor selectivity of anacardic acid. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 296, 2025.

ROSA, P.; FRIEDRICH, M. L.; SANTOS, J.; LIBRELOTTO, D. R. N.; MAURER, L. H.; EMANUELLI, T.; SILVA, C. de B.; ADAMS, A. I. H. Desonide nanoencapsulation with açai oil as oil core: Physicochemical characterization, photostability study and in vitro phototoxicity evaluation. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, [s. l.], v. 199, 2019.

SABATELLE, R. C.; GELLER, A.; LI, S.; HEEST, A. V.; SACHDEVA, U. M.; BRESSLER, E.; KORUNES-MILLER, J.; TFAYLI, B.; TAL-MASON, A.; KHARROUBI, H.; Yolonda L. COLSON, Y. L.; GRINSTAFF, M. W. Synthesis of Amphiphilic Amino Poly-Amido-Saccharide and Poly(lactic) Acid Block Copolymers and Fabrication of Paclitaxel-Loaded Mucoadhesive Nanoparticles. **Bioconjugate Chemistry**, [s. l.], v. 35, n. 9, p. 1429–1440, 2024.

SABERIAN, H.; HAMIDI-ESFAHANI, Z.; AHMADI GAVLIGHI, H.; BARZEGAR, M. Optimization of pectin extraction from orange juice waste assisted by ohmic heating. **Chemical Engineering and Processing: Process Intensification**, [s. l.], v. 117, p. 154–161, 2017.

SANCHES, S. C. da C.; FERREIRA, L. M. de M. C.; PEREIRA, R. R.; LYNCH, D. G.; RAMOS, I. N. de F.; KHAYAT, A. S.; CARRERA SILVA-JÚNIOR, J. O.; ROSSI, A.; RIBEIRO-COSTA, R. M. Acai Oil-Based Organogel Containing Hyaluronic Acid for Topical Cosmetic: In Vitro and Ex Vivo Assessment. **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 16, n. 9, 2024.

SANTOS, O. V.; LEMOS, Y. S.; CONCEIÇÃO, L. R. V.; TEIXEIRA-COSTA, B. E. Lipids from the purple and white açai (Euterpe oleracea Mart) varieties: nutritional, functional, and physicochemical properties. **Frontiers in Nutrition**, [s. l.], v. 11, 2024.

SAORIN, G.; MAUCERI, M.; CAVARZERANI, E.; CALIGIURI, I.; BONONI, G.; GRANCHI, C.; BARTOLETTI, M.; PERIN, T.; TUCCINARDI, T.; CANZONIERI, V.; ADEEL, M.; RIZZOLIO, F. Enhanced activity of a pluronic F127 formulated Pin1 inhibitor for ovarian cancer therapy. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [s. l.], v. 87, 2023.

SATARI, B.; KARIMI, K. Citrus processing wastes: Environmental impacts, recent advances, and future perspectives in total valorization. **Resources, Conservation and Recycling**, [s. l.], v. 129, p. 153–167, 2018.

SCOTT, R. W. Colorimetric Determination of Hexuronic Acids in Plant Materials. **American Chemical Society**, [s. l.], v. 51, n. 7, p. 936–941, 1979.

SHARMA, P.; TAILANG, M. Design, optimization, and evaluation of hydrogel of primaquine loaded nanoemulsion for malaria therapy. **Future Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 6, n. 1, 2020.

SHARMA, S. K.; VERMA, D. S.; KHAN, L. U.; KUMAR, S.; KHAN, S. B. **Handbook of Materials Characterization**, [s. l.], Cham, Springer International Publishing, 2018.

SHARMA, S.; VERMA, A.; TEJA, B. V.; SHUKLA, P.; MISHRA, P. R. Development of stabilized Paclitaxel nanocrystals: In-vitro and in-vivo efficacy studies. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 69, p. 51–60, 2015.

SHRIVASTAVA, A. Introduction to Plastics Engineering. *In*: SHRIVASTAVA, A. **Introduction to Plastics Engineering**, [s. l.], Elsevier, 2018. p. 1–16.

SILVA, A. C. P.; BARBOSA, J. R.; ARAÚJO, C. S.; BATISTA, J. T. S.; NEVES, E. M. P. X.; CARDOSO, D. N. P.; JOELE, M. R. S. P.; LOURENÇO, L. de F. H. A new edible coating of fish gelatin incorporated into açai oil to increase the post-harvest shelf life of tomatoes. **Food Chemistry**, [s. l.], v. 438, 2024.

SILVA, M. A. C. N.; COSTA, J. H.; PACHECO-FILL, T.; RUIZ, A. L. T. G.; VIDAL, F. C. B.; BORGES, K. R. A.; GUIMARÃES, S. J. A.; AZEVEDO-SANTOS, A. P. S.; BUGLIO, K. E.; FOGGIO, M. A.; BARBOSA, M. C. L.; NASCIMENTO, M. D. S. B.; CARVALHO, J. E. Açai (*Euterpe oleracea* mart.) seed extract induces ROS production and cell death in mcf-7 breast cancer cell line. **Molecules**, [s. l.], v. 26, n. 12, 2021.

SILVA, M. A. C. N.; TESSMANN, J. W.; BORGES, K. R. A.; WOLFF, L. A. S.; BOTELHO, F. D.; VIEIRA, L. A.; MORGADO-DÍAZ, J. A.; FRANCA, T. C. C.; BARBOSA, M. C. L.; NASCIMENTO, M. D. S. B.; ROCHA, M. R.; CARVALHO, J. E. Açai (*Euterpe oleracea* Mart.) Seed Oil Exerts a Cytotoxic Role over Colorectal Cancer Cells: Insights of Annexin A2 Regulation and Molecular Modeling. **Metabolites**, [s. l.], v. 13, n. 7, 2023.

SINGH, Y.; MEHER, J. G.; RAVAL, K.; KHAN, F. A.; CHAURASIA, M.; JAIN, N. K.; CHOURASIA, M. K. Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. **Journal of Controlled Release**, [s. l.], v. 252, p. 28–49, 2017.

ŠKUBNÍK, J.; PAVLÍČKOVÁ, V. S.; RUMIL, T.; RIMPELOVÁ, S. Autophagy in cancer resistance to paclitaxel: Development of combination strategies. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 161, 2023.

SNEHA, K.; KUMAR, A. Nanoemulsions: Techniques for the preparation and the recent advances in their food applications. **Ciência Alimentar Inovadora e Tecnologias Emergentes**, [s. l.], v. 76, 2022.

SOUSA, A. L. N.; REBOUÇAS, L. M.; LEMOS, F. M. F.; RIBEIRO, A. C. B.; CUNHA, F. E. T.; PESSOA, C.; SALES, S. L. A.; SILVA, L. M. R.; RICARDO, N. M. P. S. Nanoemulsion based on *Calotropis procera* seed oil to delivery of betulinic acid: In vitro release kinetics, in vivo toxicity and MTT assay in PC3 cells. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [s. l.], v. 106, p. 106746, 2025.

SOUZA, B. S. F.; CARVALHO, H. O.; FERREIRA, I. M.; CUNHA, E. L.; BARROS, A. S.; TAGLIALEGNA, T.; CARVALHO, J. C. T. Effect of the treatment with *Euterpe oleracea* Mart. oil in rats with Triton-induced dyslipidemia. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 90, p. 542–547, 2017.

SOUZA, M. V. N. Novos produtos naturais capazes de atuar na estabilização de microtúbulos, um importante alvo no combate ao câncer. **Química Nova**, [s. l.], v. 27, n. 2, p. 308–312, 2004.

SPADOLA, G.; SANNA, V.; BARTOLI, J.; CARCELLI, M.; PELOSI, G.; BISCEGLIE, F.; RESTIVO, F. M.; DEGOLA, F.; ROGOLINO, D. Thiosemicarbazone nano-formulation for the control of *Aspergillus flavus*. **Environmental Science and Pollution Research**, [s. l.], v. 27, n. 16, 2020.

SUNG, Y. K.; KIM, S. W. Recent advances in polymeric drug delivery systems. **Biomaterials Research**, [s. l.], v. 24, n. 12, 2020.

TAVARES, L.; NOREÑA, C. P. Z. Encapsulation of Ginger Essential Oil Using Complex Coacervation Method: Coacervate Formation, Rheological Property, and Physicochemical Characterization. **Food and Bioprocess Technology**, [s. l.], v. 13, p. 1405–1420, 1947.

TEIMOURI, S.; KASAPIS, S. Mechanistic interpretation of vitamin B6 transport from swelling matrices of genipin-crosslinked gelatin, BSA and WPI. **Food Hydrocolloids**, [s. l.], v. 123, 2022.

TEIXEIRA-COSTA, B. E.; PEREIRA, B. C. S.; LOPES, G. K.; ANDRADE, C. T. Encapsulation and antioxidant activity of assai pulp oil (*Euterpe oleracea*) in chitosan/alginate polyelectrolyte complexes. **Food Hydrocolloids**, [s. l.], v. 109, 2020.

TIJE, A. J. T.; VERWEIJ, J.; LOOS, W. J.; SPARREBOOM, A. Pharmacological Effects of Formulation Vehicles: Implications for Cancer Chemotherapy. **Clinical Pharmacokinetics**, [s. l.], v. 42, n. 7, p. 665–685, 2003.

TORCHILIN, V. P. Fundamentals of Stimuli-responsive Drug and Gene Delivery Systems. *In*: AMIJI, M. M.; SINGH, A. **Stimuli-responsive Drug Delivery Systems**, The Royal Society of Chemistry, p. 1-31, 2018.

TOSI, M. M.; RAMOS, A. P.; ESPOSTO, B. S.; JAFARI, S. M. Dynamic light scattering (DLS) of nanoencapsulated food ingredients. *In*: JAFARI, Seid Mahdi. **Characterization of Nanoencapsulated Food Ingredients**, Elsevier, v. 4, p. 191–211, 2020.

TSIRIGOTIS-MANIECKA, M.; SZYK-WARSZYŃSKA, L.; MANIECKI, Ł.; SZCZĘSNA, W.; WARSZYŃSKI, P.; WILK, K. A. Tailoring the composition of hydrogel particles for the controlled delivery of phytopharmaceuticals. **European Polymer Journal**, [s. l.], v. 151, 2021.

UBIEKO, E. A.; ONUGWU, A. L.; OGBONNA, J. D.; OKOYE, E.; NWAKILE, C. D.; ATTAMA, A. A. Extraction of Pectin from Citrus Sinensis Fruit Peels and its Efficiency As A Suspending Agent. **Universal Journal of Pharmaceutical Research**, [s. l.], v. 8, n. 4, 2023.

UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. **United States Pharmacopeia and National Formulary (USP–NF)**. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention, 2023. General chapter <1092> **The dissolution procedure: development and validation**. Disponível em: <https://www.uspnf.com>. Acesso em: 22 out. 2023.

- VATHSALA, V.; SINGH, S. P.; BISHNOI, M.; VARGHESE, E.; SAURABH, V.; KHANDELWAL, A.; KAUR, C. Ultrasound-assisted extraction (UAE) and characterization of citrus peel pectin: Comparison between pummelo (*Citrus grandis* L. Osbeck) and sweet lime (*Citrus limetta* Risso). **Sustainable Chemistry and Pharmacy**, [s. l.], v. 37, 2024.
- VARELA-MOREIRA, A.; SHI, Y.; FENS, M. H. A. M.; LAMMERS, T.; HENNINK, W. E.; SCHIFFELERS, R. M. Clinical application of polymeric micelles for the treatment of cancer. **Materials Chemistry Frontiers**, [s. l.], v. 1, n. 8, p. 1485–1501, 2017.
- VÁZQUEZ-ORTÍZ, F. A.; LÓPEZ-FRANCO, Y. L.; GOYCOOLEA, F. M. Fractionation and characterization of the monosaccharides from mesquite *prosopis* spp. and arabic gum by normal, bonded phase, HPLC. **Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies**, [s. l.], v. 29, n. 13, p. 1991–1999, 2006.
- VITORINO, C.; ALMEIDA, J.; GONÇALVES, L. M.; ALMEIDA, A. J.; SOUSA, J. J.; PAIS, A. A. C. C. Co-encapsulating nanostructured lipid carriers for transdermal application: From experimental design to the molecular detail. **Journal of Controlled Release**, [s. l.], v. 167, n. 3, p. 301–314, 2013.
- WANG, M.; LI, L.; TANG, L.; XIAO, Z.; YANG, H.; LUO, Q.; FU, S.; FAN, Z.; TAO, X.; HE, C.; WU, X. Synergistic anti-triple negative breast cancer study with paclitaxel/berberine nanoparticle co-delivery system. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [s. l.], v. 107, 2025.
- WANG, M.; MU, H.; PENG, L.; TAN, C.; CHEN, Y.; SHENG, J.; TIAN, Y.; ZHAO, C. Effect and application of spray drying and freeze drying on characterization of walnut oil microcapsules. **Journal of Food Engineering**, [s. l.], v. 376, 2024.
- WANG, W.; LIU, X.; XIE, Y.; ZHANG, H.; YU, W.; XIONG, Y.; XIE, W.; MA, X. Microencapsulation using natural polysaccharides for drug delivery and cell implantation. **Journal of Materials Chemistry**, [s. l.], v. 16, n. 32, p. 3252–3267, 2006.
- WANG, W.; MA, X.; JIANG, P.; HU, L.; ZHI, Z.; CHEN, J.; DING, T.; YE, X.; LIU, D. Characterization of pectin from grapefruit peel: A comparison of ultrasound-assisted and conventional heating extractions. **Food Hydrocolloids**, [s. l.], v. 61, p. 730–739, 2016.
- WANG, X.; LI, M.; LIU, F.; PENG, F.; LI, F.; LOU, X.; JIN, Y.; WANG, J.; XU, H. Fabrication and characterization of zein-tea polyphenols-pectin ternary complex nanoparticles as an effective hyperoside delivery system: Formation mechanism, physicochemical stability, and in vitro release property. **Food Chemistry**, [s. l.], v. 364, 2021.
- WANI, M. C.; TAYLOR, H. L.; WALL, M. E.; COGGON, P.; MCPHAIL, A. T. Plant antitumor agents. VI. Isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. **Journal of the American Chemical Society**, [s. l.], v. 93, n. 9, p. 2325–2327, 1971.
- WANI, S. U. D.; ALI, M.; MEHDI, S.; MASOODI, M. H.; ZARGAR, M. I.; SHAKEEL, F. A review on chitosan and alginate-based microcapsules: Mechanism and applications in drug delivery systems. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 248, 2023.

WILSON, B. K.; PRUD'HOMME, R. K. Nanoparticle size distribution quantification from transmission electron microscopy (TEM) of ruthenium tetroxide stained polymeric nanoparticles. **Journal of Colloid and Interface Science**, [s. l.], v. 604, p. 208–220, 2021.

WILSON, R. J.; LI, Y.; YANG, G.; ZHAO, C.-X. Nanoemulsions for drug delivery. **Particuology**, [s. l.], v. 64, p. 85–97, 2022.

XIAO, L.; HOU, J.; CHEN, P.; TAN, X.; QIN, X.; NIE, J.; ZHU, H.; ZHONG, S. Isolation, characterization, and activity of the polysaccharides in *Bulbophyllum kwangtungense* Schltr. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 283, 2024.

XIAO, L.; ZHOU, B.; LUO, S.; DENG, L.; XUE, Y.; ZHANG, L.; DU, Z.; LI, P.; WANG, L.; TIAN, B.; ZHANG, Z.; ZENG, Y. Liposomal co-delivery system encapsulating celastrol and paclitaxel displays highly enhanced efficiency and low toxicity against pancreatic cancer. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [s. l.], v. 78, 2022.

XIA, Y.; EERDUN, B.; WANG, J.; LI, Y.; SHUANG, Q.; CHEN, Y. Variation and Correlation Analysis of Flavour and Bacterial Diversity of Low-Salt Hotpot Sauce during Storage. **Foods**, [s. l.], v. 12, n. 2, 2023.

YANG, Q.; ZU, C.; LI, W.; WU, W.; GE, Y.; WANG, L.; WANG, L.; LI, Y.; ZHAO, X. Enhanced water solubility and oral bioavailability of paclitaxel crystal powders through an innovative antisolvent precipitation process: Antisolvent crystallization using ionic liquids as solvent. **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 12, n. 11, p. 1–16, 2020.

YANG, Y.; CHEN, X.; HUANG, D.; YE, W. Supramolecular gel based on the cyclodextrin inclusion assembly of Ag-Fe₃O₄ nanodimers and Pluronic F127. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, [s. l.], v. 436, p. 467–473, 2013.

YANG, Y.-H.; MAO, J.-W.; TAN, X.-L. Research progress on the source, production, and anti-cancer mechanisms of paclitaxel. **Chinese Journal of Natural Medicines**, [s. l.], v. 18, n. 12, p. 890–897, 2020.

YUE, Y.; WANG, B.; XI, W.; LIU, X.; TANG, S.; TAN, X.; LI, G.; HUANG, L.; LIU, Y.; BAI, J. Modification methods, biological activities and applications of pectin: A review. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 253, 2023.



YU, S.; TAN, G.; LIU, D.; YANG, X.; PAN, W. Nanostructured lipid carrier (NLC)-based novel hydrogels as potential carriers for nepafenac applied after cataract surgery for the treatment of inflammation: design, characterization and in vitro cellular inhibition and uptake studies. **RSC Advances**, [s. l.], v. 7, n. 27, p. 16668–16677, 2017.

ZADE, S. V.; FOROOGHI, E.; RANJBAR, M.; JANNAT, B.; RASTEGAR, H.; ABDOLLAHI, H. Unveiling the oxidative degradation profiles of vegetable oils under thermal stress via Raman spectroscopy and machine learning methods. **Microchemical Journal**, [s. l.], v. 204, 2024.

ZANDLEVEN, J.; SØRENSEN, S. O.; HARHOLT, J.; BELDMAN, G.; SCHOLS, H. A.; SCHELLER, H. V.; VORAGEN, A. J. Xylogalacturonan exists in cell walls from various tissues of *Arabidopsis thaliana*. **Phytochemistry**, [s. l.], v. 68, n. 8, p. 1219–1226, 2007.

- ZANELLA, K.; TARANTO, O. P. Influence of the drying operating conditions on the chemical characteristics of the citric acid extracted pectins from “pera” sweet orange (*Citrus sinensis* L. Osbeck) albedo and flavedo. **Journal of Food Engineering**, [s. l.], v. 166, p. 111–118, 2015.
- ZHANG, H.; CHEN, J.; LI, J.; YAN, L.; LI, S.; YE, X.; LIU, D.; DING, T.; LINHARDT, R. J.; ORFILA, C.; CHEN, S. Extraction and characterization of RG-I enriched pectic polysaccharides from mandarin citrus peel. **Food Hydrocolloids**, [s. l.], v. 79, p. 579–586, 2018.
- ZHANG, J.; LU, M.; REN, F.; KNOTHE, G.; TU, Q. A Greener Alternative Titration Method for Measuring Acid Values of Fats, Oils, and Grease. **Journal of the American Oil Chemists’ Society**, [s. l.], v. 96, n. 10, p. 1083–1091, 2019.
- ZHANG, L.; HAO, M.; YAO, L.; XUE, L.; YU, J.; XING, D.; CHEN, P. Synergistic anticancer enhancement: Sericin nanogels co-delivery of anthocyanin and cancer drugs irinotecan, paclitaxel, and oxaliplatin. **Food Hydrocolloids for Health**, [s. l.], v. 7, 2025.
- ZHANG, Z.; MEI, L.; FENG, S.-S. Paclitaxel drug delivery systems. **Expert Opinion on Drug Delivery**, [s. l.], v. 10, n. 3, p. 325–340, 2013.
- ZHAO, B.; GU, Z.; ZHANG, Y.; LI, Z.; CHENG, L.; LI, C.; HONG, Y. Starch-based carriers of paclitaxel: A systematic review of carriers, interactions, and mechanisms. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 291, 2022.
- ZHI, Z.; CHEN, J.; LI, S.; WANG, W.; HUANG, R.; LIU, D.; DING, T.; LINHARDT, R. J.; CHEN, S.; YE, X. Fast preparation of RG-I enriched ultra-low molecular weight pectin by an ultrasound accelerated Fenton process. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 7, n. 1, 2017.
- ZHOU, H.; LIU, C.; YU, S.; SHAFIQ, F.; QIAO, W. Paclitaxel solubilized nanoparticles based on binding affinity for efficient drug delivery. **Journal of Molecular Liquids**, [s. l.], v. 389, 2023.
- ZHOU, H.; SONG, X.; FENG, Y.; LI, B.; LI, T.; XI, P.; YANG, W.; CHEN, F. Evaluating structural properties and stable sustained release mechanism of ω -3 fatty acid enriched microcapsules prepared with multi-component composite wall materials. **LWT - Food Science and Technology**, [s. l.], v. 210, 2024.

ANEXO A – PEDIDO DE PATENTE

	27/01/2025	870250006506
		16:45
 29409162332083355		
Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT		
Número do Processo: BR 10 2025 001592 7		
Natureza Patente: 10 - Patente de Invenção (PI)		
Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54):	COMPOSIÇÃO E USO DE MICROCÁPSULA À BASE DE ÓLEO DE EUTERPE OLERACEA (AÇAÍ), PECTINA E DOCETAXEL PARA APLICAÇÃO CONTRA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA	
Resumo:	A presente invenção refere-se ao campo da Biotecnologia, direcionada à indústria farmacêutica, e trata-se da composição e uso de microcápsula em pó, para aplicação contra leucemia promielocítica aguda, caracterizada por compreender: pectina, óleo da polpa da Euterpe oleracea, docetaxel e óxido de etileno poli(óxido) de propileno. O sistema proposto objeto da presente invenção apresenta potencial contra leucemia promielocítica aguda e a vantagem de promover a liberação controlada do docetaxel e promover um aumento da sua biodisponibilidade em sistemas aquosos. Possuindo como diferencial a associação estratégica do óleo de açaí, o qual apresenta propriedades anti-tumorais e anti-inflamatórias já comprovadas, com o docetaxel na forma de microcápsula contendo núcleo oleoso em escala nanométrica. Além disso, também apresenta-se como uma proposta sustentável quando utiliza como fonte de pectina, o bagaço da laranja.	

SILVA, A. L. F.; RICARDO, N. M. P.; REBOUÇAS, L. M.; SOUSA, A. F.; PESSOA, C.; SANTOS, S. B. F.; SALES, S. L. A.; MAIA, D. S. **Composição e uso de microcápsula à base de óleo de Euterpe oleracea (açaí), pectina e docetaxel para aplicação contra leucemia promielocítica.** Depósito de patente BR1020250015927, Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), Brasil, 27 de jan. 2025.