



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

ANA CAROLINA BARBOSA RIBEIRO

ISOLAMENTO E CARACTERIZAÇÃO DA PECTINA DO CAJU (*Anacardium occidentale* L.) PARA APLICAÇÃO NA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE MANGIFERINA

FORTALEZA

2017

ANA CAROLINA BARBOSA RIBEIRO

ISOLAMENTO E CARACTERIZAÇÃO DA PECTINA DO CAJU (*Anacardium occidentale*
L.) PARA APLICAÇÃO NA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE MANGIFERINA

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: Profa. Dra. Nágila M.P.S. Ricardo.
Coorientadora: Dra. Arcelina Pacheco Cunha.

FORTALEZA

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

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

- R367i Ribeiro, Ana Carolina Barbosa.
Isolamento e caracterização da pectina doo caju (*Anacardium occidentale* L.) para aplicação na liberação controlada de mangiferina / Ana Carolina Barbosa Ribeiro. – 2017.
78 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Programa de Pós-Graduação em Química, Fortaleza, 2017.
Orientação: Profa. Dra. Nágila Maria Pontes Silva Ricardo.
Coorientação: Profa. Dra. Arcelina Pacheco Cunha.
1. Pectina. 2. Caju. 3. Mangiferina. 4. Liberação de fármaco. I. Título.

CDD 540

ANA CAROLINA BARBOSA RIBEIRO

ISOLAMENTO E CARACTERIZAÇÃO DA PECTINA DO CAJU (*Anacardium occidentale*
L.) PARA APLICAÇÃO NA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE MANGIFERINA

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: 13/02/2017.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Nágila Maria Pontes Silva Ricardo (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dra. Henriette Monteiro Cordeiro de Azeredo
Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA)

Profa. Dra. Pablyana Leila Rodrigues da Cunha
Universidade Federal do Ceará (UFC)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, pela minha vida, apoio e amor ao longo da minha caminhada.

À Professora, Nágila Maria Pontes Silva Ricardo pela orientação, pela paciência e pelo grande exemplo de profissionalismo ético na Universidade Federal do Ceará.

À Arcelina Pacheco Cunha, pela co-orientação e amizade, que tantas horas dedicou comigo nos processos de pesquisa.

A todos os meus professores da Universidade Federal do Ceará, do curso de Pós-Graduação em Química, pela contribuição no meu aperfeiçoamento acadêmico.

Às professoras Pablyana Leila Rodrigues da Cunha, Cristiane Pinto Oliveira e Sandra de Aguiar Soares pelas sugestões no Exame de qualificação.

Aos colegas e amigos da pós-graduação, em especial a Rayane Rodrigues, Vanessa Pereira e Raquel Freitas.

Ao grupo do Laboratório de Polímeros e Inovação de Materiais, professores e colegas pela ajuda.

As funcionárias, Elis e Tereza, pelas análises e profissionalismo.

Aos funcionários Orlando e Célia, da Coordenação da Pós-Graduação em Química pelo pronto atendimento e serviços prestados.

A Central Analítica, pelas as análises de microscopia eletrônica de varredura (MEV).

Ao Centro Nordestino de Aplicação e Uso da Ressonância Magnética Nuclear (CENUREMN), pelas análises de ressonância magnética nuclear (RMN).

À Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA) pela análise da composição monossacarídica por CG-FID.

Ao CNPQ, pela concessão da bolsa de mestrado.

RESUMO

O objetivo desse trabalho foi isolar e caracterizar a pectina do pseudofruto do caju (*Anacardium occidentale* L.), aproveitando um subproduto da agroindústria da região nordeste, utilizando-a como matriz para encapsular a mangiferina através da técnica de *spray drying*. A pectina tem sido estudada na área de liberação de fármacos, devido ao fato de ser um polissacarídeo que apresenta características interessantes como baixa toxicidade, boa estabilidade e biodegradabilidade. A pectina foi caracterizada por Espectroscopia na Região do Infravermelho (FTIR), Análise Elementar (AE), Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹H) e de Carbono (RMN ¹³C), Cromatografia de Permeação em Gel (GPC), viscosidade intrínseca e massa molar viscosimétrica, Potencial Zeta, Análise Térmica (DSC e TGA), Reologia, Difração de Raios-X (DRX) e Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV). O material encapsulado foi caracterizado por FTIR, DSC, TGA, DRX e MEV. Através das análises de FTIR e RMN calculou-se o grau de metoxilação da pectina do caju podendo esta ser classificada como sendo de baixo grau de metoxilação (GM<50%). A Massa Molar da pectina do caju, determinada por Cromatografia e por Análise Viscosimétrica, apresentou valores próximos na ordem de 10⁵ g.mol⁻¹. Através do Potencial Zeta (ζ) observou-se que a solução de pectina mostrou-se homogênea, apresentando um valor de -32,6 mV referente aos grupos carboxilatos presentes na estrutura do polissacarídeo. Nas Análises Térmicas os materiais estudados apresentaram boa estabilidade, com picos e eventos, característicos de perda de água e degradação das amostras. No estudo reológico verificou-se que a pectina extraída apresentou comportamento pseudoplástico em baixas taxas de cisalhamento e um comportamento newtoniano em altas taxas de cisalhamento. Pelo DRX confirmou-se o caráter amorfo da pectina e cristalino da mangiferina, bem como, o surgimento de picos na amostra encapsulada mostrando que houve a incorporação do fármaco na matriz polimérica. Nas imagens de MEV foi observada uma morfologia esférica da pectina, decorrente do processo de secagem por *spray drying*, e a presença do bioativo disperso na matriz polimérica. Diante dos resultados obtidos nos ensaios de dissolução com a mangiferina, simulando o pH do trato gastrointestinal, a pectina do caju, polímero testado, apresentou-se como uma matriz promissora para utilização em sistemas de liberação controlada de drogas.

Palavras chave: Pectina. Caju. Mangiferina. Liberação de fármaco.

ABSTRACT

The objective of this work was to isolate and characterize cashew pectin (*Anacardium occidentale* L.), making use of a byproduct of agroindustry in the northeast region, using it as a matrix to encapsulate mangiferin through the spray drying technique. Pectin has been studied in the area of drug release due to the fact that it is a polysaccharide with interesting characteristics such as low toxicity, good stability and biodegradability. Pectin was characterized by Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectroscopy, Elemental Analysis (EA), Nuclear Magnetic Resonance analysis ($^1\text{H-NMR}$ and $^{13}\text{C-NMR}$ spectroscopy), Gel Permeation Chromatography (GPC), intrinsic viscosity and molar weight, ζ -potential, Thermal Analysis (DSC and TGA), Rheology, X-ray Diffraction (XRD) and Scanning Electron Microscopy (SEM). Encapsulated material was characterized by FTIR, DSC, TGA, DRX and MEV. The degree of methoxylation of cashew pectin was calculated by the FTIR and NMR analyzes, which can be classified as being of low methoxylation (DM <50%). Molar mass of the cashew pectin, determined by Chromatography and Viscosimetric Analysis, showed close values in the order of $10^5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Through Zeta Potential (ζ) it was observed that pectin solution was homogeneous, with a value of -32.6 mV referring the structure carboxylate groups present in the polysaccharide. For the materials studied Thermal Analysis showed good stability with peaks and events characteristic of water loss and degradation of the samples. In the rheological study it was verified that the pectin extracted showed pseudoplastic behavior at low shear rates and a Newtonian behavior at high shear rates, similar to the behavior of commercial pectin. X-ray diffraction confirmed the amorphous character of pectin and crystalline mangiferin, as well as the appearance of peaks in the encapsulated sample, showing that there was incorporation of the drug in the matrix. In the SEM images of spherical morphology was observed pectin resulting from the drying process by spray drying, and the presence of bioactive dispersed in the polymer matrix. Results obtained in dissolution tests with mangiferin, simulating the pH of the gastrointestinal tract, pectin cashew, the tested polymer, appeared as a promising matrix for use in controlled drug release systems.

Keywords: Pectin. Cashew. Mangiferin. Drug delivery.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Imagem representativa das partes do caju (fruto e pseudofruto) e sua classificação binomial.....	17
Figura 2	– Localização da pectina na parede celular vegetal.....	18
Figura 3	– Estrutura química de um segmento de pectina.....	19
Figura 4	– Estrutura da mangiferina (1, 3, 6, 7-tetrahidroxixantona-C2-D-glucosídeo).....	21
Figura 5	– Esquema do processo de encapsulamento por <i>spray drying</i>	23
Figura 6	– Comparativo entre sistemas de liberação controlada e de liberação convencional.....	25
Figura 7	– Etapas de liberação de uma droga em sistemas matriciais: a) penetração do líquido de dissolução nos poros do sistema matricial; b) difusão lenta pelos canalículos do fármaco dissolvido até o exterior.....	25
Figura 8	– Pectina do caju (<i>Anacardium occidentale</i> L.) seca por <i>spray drying</i>	30
Figura 9	– Curva de calibração dos padrões do polissacarídeo pululana.....	34
Figura 10	– Curva de calibração da mangiferina no tampão pH 7,4.....	36
Figura 11	– Curvas de calibração da mangiferina nos pH's 1,2 (a); 4,6 (b) e 6,8 (c)	38
Figura 12	– Sistema com cesto de rede utilizado nos testes de dissolução <i>in vitro</i> . A - Haste de suporte para o cesto de dissolução; B – Cesto de dissolução; C – Cuba na qual o meio de dissolução é utilizado. À direita o sistema adaptado utilizado em uma chapa aquecedora com sensor de temperatura.....	39
Figura 13	– Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho das pectinas comercial (a) e do caju (b).....	42

Figura 14	– Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho da pectina do caju (região entre 1550 – 1800 cm ⁻¹).....	43
Figura 15	– Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho da mangiferina (região entre 1800 – 700 cm ⁻¹).....	44
Figura 16	– Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho das amostras de pectina do caju (a), de mangiferina (b) e de pectina do caju com mangiferina (c).....	45
Figura 17	– Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho da pectina do caju com mangiferina (ampliação da região entre 1800-1500 cm ⁻¹).....	45
Figura 18	– Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio da pectina do caju	46
Figura 19	– Ampliação da região entre 5,2-4,5 ppm com as integrações das bandas utilizadas na determinação do grau de metoxilação da pectina do caju por RMN ¹ H.....	47
Figura 20	– Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono da pectina do caju.....	48
Figura 21	– Cromatografia de Permeação em Gel das pectinas do caju (a) e comercial (b).....	49
Figura 22	– Potencial zeta da pectina do caju	50
Figura 23	– Curvas de DSC das amostras de pectina do caju (a), pectina comercial (b), mangiferina (c) e amostra encapsulada (d).....	51
Figura 24	– TGA/DTG da pectina do caju.....	52
Figura 25	– TGA/DTG da pectina comercial.....	53
Figura 26	– TGA/DTG da pectina da mangiferina.....	53
Figura 27	– TGA/DTG da pectina da amostra encapsulada.....	54
Figura 28	– Medidas reológicas da pectina de caju nas concentrações de 0,4; 0,6; 0,8 e 1,0% em água deionizada a 25 °C.....	55

Figura 29	– Medidas reológicas das pectinas de caju e comercial na concentração de 1,0% a 25 °C.....	56
Figura 30	– Gráfico taxa de cisalhamento <i>versus</i> tensão de cisalhamento da pectina de caju nas concentrações de 0,4; 0,6; 0,8 e 1,0% a 25 °C.....	56
Figura 31	– Difractograma da pectina do caju (a), da mangiferina (b) e da amostra encapsulada (c).....	58
Figura 32	– Micrografias da pectina do caju (A – 5000x e B – 10000x), mangiferina (C – 5000x e D – 10000x) e pectina do caju com mangiferina (E – 5000x e F – 10000x) obtidas por <i>spray drying</i>	59
Figura 33	– Micrografia da pectina do caju com mangiferina obtida por <i>spray drying</i>	60
Figura 34	– Micrografia com magnificação de 2000x da amostra de pectina do caju com mangiferina obtida por <i>spray drying</i>	60
Figura 35	– Perfis de liberação das cápsulas de mangiferina com pectina (a) e apenas mangiferina (b) durante 12 horas em pH 1,2.....	61
Figura 36	– Perfis de liberação da mangiferina com a matriz de pectina nos três pH's (1,2; 4,6 e 6,8).....	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Análise elementar.....	40
Tabela 2 – Composição monossacarídica da pectina de caju.....	41
Tabela 3 – Atribuições das principais bandas das pectinas do caju e comercial.....	42
Tabela 4 – Grau de metoxilação com as áreas de integração das bandas utilizadas para o cálculo por FTIR.....	43
Tabela 5 – Atribuições das principais bandas da mangiferina.....	44
Tabela 6 – Deslocamentos químicos com os respectivos hidrogênios da pectina do caju.....	46
Tabela 7 – Massa molar e índice de polidispersividade das pectinas do caju e comercial.....	49
Tabela 8 – Principais etapas de degradação das amostras, porcentagens de perda de massa e massa residual.....	54
Tabela 9 – Coeficiente de consistência (a) e índice de fluxo (n) para as soluções de pectina do caju.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	Análise Elementar
CG – FID	Cromatografia Gasosa acoplada a um detector de ionização de chama
CJMSD	Mangiferina com pectina por <i>spray drying</i>
CJSD	Pectina extraída do Caju utilizando oxalato de amônia
DRX	Difração de Raios X
D ₂ O	Água deuterada
DSC	Calorimetria Exploratória de Varredura
DTG	Derivada de Análise Termogravimétrica
FTIR	Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho
GM	Grau de Metoxilação
GPC	Cromatografia de Permeação em Gel
M _n	Massa molar numérica média
M _w	Massa molar ponderal média
M _w /M _n	Índice de polidispersividade
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
\bar{M}_v	Massa molar viscosimétrica
MX	Mangiferina
[η]	Viscosidade intrínseca
η_{esp}	Viscosidade específica
η_{red}	Viscosidade reduzida
PC	Pectina Comercial
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
TGA	Análise Termogravimétrica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
2.1	Caju (<i>Anacardium occidentale</i> L.)	17
2.2	Pectina.....	18
2.3	Mangiferina.....	21
2.4	Encapsulamento por <i>spray drying</i>	22
2.5	Liberação controlada de fármacos.....	24
3	OBJETIVOS	28
3.1	Objetivo geral.....	28
3.2	Objetivos específicos.....	28
4	PARTE EXPERIMENTAL.....	29
4.1	Materiais e métodos.....	29
4.1.1	<i>Isolamento da pectina de caju (Anacardium occidentale L.)</i>	29
4.1.2	<i>Encapsulamento da amostra de mangiferina com pectina</i>	30
4.2	Caracterização dos materiais	31
4.2.1	<i>Análise Elementar (AE)</i>	31
4.2.2	<i>Determinação da Composição Monossacarídica da pectina por CG – FID</i>	31
4.2.3	<i>Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (FTIR)</i>	32
4.2.4	<i>Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹H)</i>	33
4.2.5	<i>Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN ¹³C)</i>	33
4.2.6	<i>Cromatografia de Permeação em Gel (GPC)</i>	33
4.2.7	<i>Reologia</i>	34
4.2.8	<i>Potencial Zeta (ζ)</i>	34
4.2.9	<i>Calorimetria Exploratória de Varredura (DSC)</i>	35
4.2.10	<i>Análises Termogravimétricas (TGA/DTG)</i>	35
4.2.11	<i>Difração de Raios X (DRX)</i>	35
4.2.12	<i>Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)</i>	35
4.2.13	<i>Espectroscopia UV-Vis</i>	36
4.2.13.1	<i>Taxa de encapsulamento</i>	36
4.2.13.2	<i>Liberação in vitro</i>	37
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
5.1	Rendimento da extração de pectina	40

5.2	Análise Elementar (AE)	40
5.3	Determinação da Composição Monossacarídica da pectina por CG – FID..	41
5.4	Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (FTIR)	41
5.5	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹ H).....	45
5.6	Cromatografia de Permeação em Gel (GPC).....	48
5.7	Potencial Zeta (ζ)	49
5.8	Calorimetria Exploratória de Varredura (DSC)	50
5.9	Análises Termogravimétricas (TGA/DTG)	51
5.10	Reologia	54
5.11	Difração de Raios X.....	57
5.12	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	58
5.13	Taxa de encapsulamento	60
5.14	Liberação <i>in vitro</i>	61
5.14.1	<i>Perfil de liberação</i>	61
	CONCLUSÕES.....	64
	TRABALHOS FUTUROS	65
	REFERÊNCIAS.....	66

1 INTRODUÇÃO

Um dos desafios da indústria farmacêutica é o desenvolvimento de sistemas de liberação de drogas seguros e eficazes. Dessa forma, tem aumentado o interesse no estudo de formas de liberação que sejam controladas, que melhorem a adesão na célula alvo e aumentem a eficácia terapêutica da droga administrada, reduzindo os efeitos colaterais (OFORI-KWAKYE et al., 2016; BANKS et al., 2014).

Uma das metodologias utilizadas para conseguir a liberação controlada consiste na incorporação de um princípio ativo em uma matriz contendo um material de suporte constituído de um polímero hidrofílico. Geralmente esse material é um polissacarídeo ou um polímero sintético, considerados excipientes de baixa toxicidade, biodegradáveis e biocompatíveis (OFORI-KWAKYE et al., 2016; ZHANG et al., 2015). Ao entrar em contato com fluidos aquosos, como do trato gastrointestinal, ocorre a hidratação e dilatação da matriz, dissolução do fármaco e difusão através dos canais intersticiais da matriz para o meio, o que é em grande parte dependente do grau de viscosidade do gel formado (NOVAK et al., 2012; BOATENG et al., 2009; COSTA; LOBO, 2001).

A técnica utilizada para encapsular o ativo foi o *spray drying* que é o método mais comum para microencapsulação na indústria alimentar (AMARA et al., 2016). Essa técnica consiste na passagem de uma solução por um atomizador para uma câmara submetida a uma corrente de ar quente, sendo ao final recolhida na forma de partículas sólidas (LECLAIR et al., 2016; RAY; RAYCHAUDHURI; CHAKRABORTY, 2016; RAJABI et al., 2015)

A matriz hidrofílica escolhida foi a pectina, um polissacarídeo encontrado na parede celular de plantas, que apresenta uma cadeia linear de unidades de ácido D-galacturônico unidas entre si por ligações α (1 \rightarrow 4). A pectina é muito utilizada pela indústria alimentícia como agente geleificante, estabilizante e espessante (KIM et al., 2016; LIN; LOPEZ-SANCHEZ; GIDLEY, 2016; FISHMAN et al., 2015). Esse polímero natural tem sido investigado quanto a sua utilização em pesquisas na área farmacêutica como um suporte em sistemas de liberação de drogas (CHOTIKO; SHATIVEL, 2016; ZHOU et al., 2016; VERONOVSKI et al., 2014; LIU; FISHMAN; HICKS, 2007). Formulações contendo somente pectina ou em conjunto com outros polímeros vêm sendo estudadas para um melhor controle na liberação de drogas. Comprimidos de pectinas com cálcio (WEI et al., 2006), pectina com quitosana (RIBEIRO et al., 2014), bem como pectinas com diferentes graus de metoxilação (SRIAMORNSAK et al., 2007), demonstraram potencial da pectina nessa área.

O bioativo utilizado foi a mangiferina, uma xantona C-glicosilada, obtida a partir da manga (*Mangifera indica* L.), que possui na literatura atividades biológicas reportadas (PADMA et al., 2015). Dentre essas atividades estão antioxidante (FERREIRA et al., 2013), antitumoral (LI et al., 2013), anti-HIV (WANG et al., 2011) e antibacteriana (SINGH et al., 2015).

A fonte para extração de pectina utilizada neste trabalho foi o pseudofruto do caju (*Anacardium occidentale* L.), que possui uma importante contribuição econômica para o Nordeste, principalmente o Ceará (VERGARA et al., 2010). O pseudofruto é considerado um resíduo importante, sendo necessário seu aproveitamento. Algumas pesquisas já indicam novas alternativas de utilização, transformando, assim, o pseudofruto numa importante matéria-prima para a obtenção de novos produtos, como a lignina e a celulose.

A pectina extraída do pseudofruto do caju levará à valorização dessa matéria-prima agregando-lhe valor. A incorporação dessa fonte de pectina, na indústria de alimentos e farmacêutica, poderá ampliar a disponibilidade de produtos, para cobrir as necessidades emergentes de novos usos desses compostos. Além disso, favorecerá um melhor aproveitamento dos frutos e o uso racional e eficiente do resíduo gerado pela indústria (PINHO, 2009).

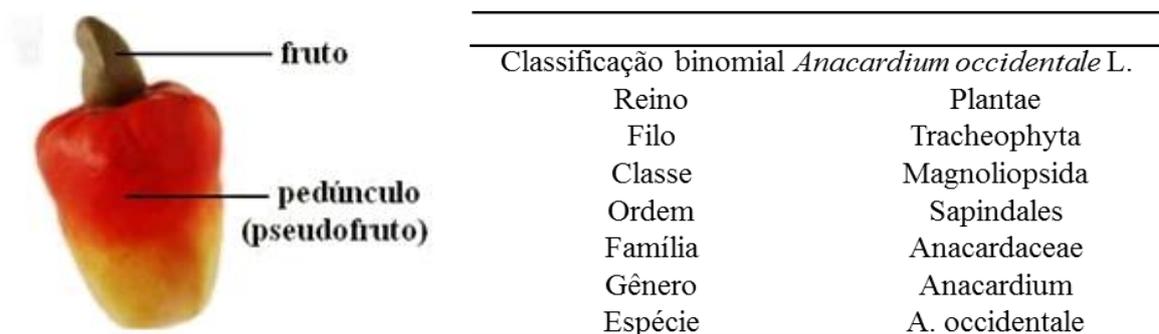
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Caju (*Anacardium occidentale* L.)

O cajueiro (*Anacardium occidentale* L.) é uma planta rústica, originária do Brasil, sendo típica de regiões de clima tropical. Cresce mesmo em solos pobres, com baixo índice de chuvas, e é cultivado em 32 países ao redor do mundo, tendo Nigéria, Vietnã, Índia e Brasil como principais produtores (LAMBONI et al., 2016; LÓPEZ-CALLEJA et al., 2015; VERGARA et al., 2010).

Na América do Sul, o cajueiro trata-se de uma árvore popular, sendo especialmente encontrada nas regiões Norte e Nordeste do Brasil, representando neste último, grande importância econômica, sendo responsável pela geração de emprego, renda e impostos. Segundo dados oficiais, o Nordeste brasileiro, principalmente os estados do Ceará, Piauí e Rio Grande do Norte, apresenta uma produção anual de cerca de 2 milhões de toneladas de caju, e 90% desta produção é perdida ou subutilizada (VERGARA et al., 2010; HONORATO et al., 2007). O Ceará encontra-se no topo do ranking nacional de produção de caju. Segundo o IBGE (2016), o estado produziu 148,5 mil toneladas de castanha de caju, o que corresponde a 69% da produção nacional.

Figura 1 – Imagem representativa das partes do caju (fruto e pseudofruto) e sua classificação binomial



Fonte: <http://brasilecola.uol.com.br/biologia/frutos-pseudofruto.htm>.

De acordo com Oliveira (2008), o cajueiro é classificado em dois tipos de variabilidade genética, comum e anão, denominados de acordo com seu porte. O tipo comum é o mais cultivado, com porte elevado, altura entre 8 e 15 m, e copa com diâmetro de 20 m. Em geral, o tronco é tortuoso e ramificado. O cajueiro do tipo anão caracteriza-se pelo porte baixo,

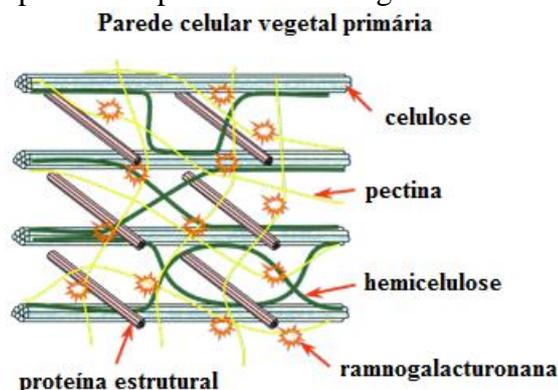
altura inferior a 4 m, copa homogênea, diâmetro do caule e envergadura de copa inferior ao do tipo comum. Dependendo da época, as folhas podem ser róseas ou verdes. As condições ideais para o cultivo do cajueiro são encontradas no litoral do Norte e do Nordeste, a partir do clima tropical e subtropical (RABELO; FONTES; RODRIGUES, 2009; CERRATINGA).

O caju é composto pela castanha (o fruto verdadeiro) e o pedúnculo ou pseudofruto (Figura 1). Os produtos derivados do caju apresentam elevada importância alimentar (EMBRAPA, 2003). A castanha, principal produto, representa apenas 10% do peso total do fruto, e o pedúnculo, 90%. Do pedúnculo, apenas 15% são aproveitados, devido principalmente à sua elevada perecibilidade, visto que, em condições normais, sem uso de refrigeração ou qualquer embalagem protetora, a deterioração do pedúnculo inicia com menos de um dia de colhido.

2.2 Pectina

As pectinas são polímeros naturais estruturais complexos de massa molar entre 50.000 – 180.000 g.mol⁻¹, encontrados na parede celular de plantas, principalmente na lamela média, juntamente com a celulose e a hemicelulose (Figura 2) (LIN; LOPEZ-SANCHEZ; GIDLEY, 2016; HOSSEINI; KHODAIYAN; YARMAND, 2016; VILLANOVA; AYRES; ORÉFICE, 2015; JARVIS, 1984).

Figura 2 – Localização da pectina na parede celular vegetal

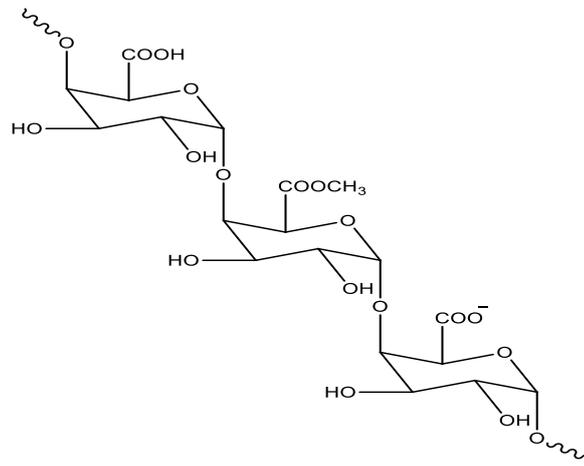


Fonte: http://plantphys.info/plant_physiology/basiccytology1.shtml.

A pectina é um polissacarídeo aniônico linear formado pela união de ácidos D-galacturônico em ligações α (1→4), Figura 3, que podem ou não ser interrompidos por L-raminoses na posição α (1→2). Apresentam interações com monossacarídeos neutros, dentre os quais, ramnose, galactose, arabinose e xilose (LIANG et al., 2015). Essa interação de

açúcares com o ácido D-galacturônico leva à perda da linearidade do polímero devido ao surgimento de pequenas ramificações nesses pontos da cadeia principal. Dependendo da fonte de extração, as proporções desses monossacarídeos, agregados à cadeia polimérica, podem sofrer variações (GRASSINO et al., 2016; YULIARTI et al., 2015; GUO et al., 2015; WILLATS; KNOX; MIKKELSEN, 2006).

Figura 3 – Estrutura química de um segmento de pectina



Fonte: autora.

As pectinas possuem a propriedade de formar gel quando entram em contato com a água, porém, esse processo depende de alguns fatores, como, pH do meio, temperatura, presença de íons, concentração de açúcares e grau de metoxilação. O grau de metoxilação (GM) é a razão entre os grupos carboxilas e carboxilatos presentes na estrutura da pectina (KIM et al., 2016; HOSSEINI et al., 2016; GUO et al., 2015; LEVIGNE et al., 2002). De acordo com o grau de metoxilação apresentado, as pectinas podem ser classificadas como sendo de alta metoxilação (GM>50%) e de baixa metoxilação (GM<50%) (JINDAL et al., 2013). Pectinas com alto grau de metoxilação formam géis na faixa de pH 2,5 – 3,5 e necessitam de grandes quantidades de açúcares no meio (55 – 75%), formando géis por ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas que ocorrem entre os metil-ésteres. Já as pectinas de baixa metoxilação formam gel em pH 3 – 4,5, não necessitam de grande quantidade de açúcar, mas sendo imprescindível a presença de íons bivalentes, como o Ca^{+2} . O mecanismo proposto para a geleificação da pectina de baixa metoxilação baseia-se no modelo “caixa de ovo”, com formação de redes de gel através de ligações cruzadas iônicas com cátions divalentes, normalmente cálcio. (VERONOVSKI et al., 2014; ESPITIA et al., 2014; YANG, 2013; MUNARIN; TANZI; PETRINI, 2012; YAPO, 2007).

A extração de pectina, na indústria, é feita através de tratamento com ácidos minerais, como o sulfúrico e o clorídrico, (pH 1 – 3) em altas temperaturas (70 – 90 °C). As fontes mais utilizadas para extração de pectina são as cascas de frutas cítricas (20 – 30%) e a maçã (10 – 15%) (KRAVTCHENKO; VORAGEN; PILNIK, 1992). A extração da pectina pode ser realizada ainda, em meio aquoso (ácido, básico ou neutro), com agentes quelantes, como hexametáfosfato de sódio (WIESENBORN et al., 1999), oxalato de amônia em conjunto com o ácido oxálico (GRASSINO et al., 2016; AZIZ; UDDIN; YUSOF, 2014; KOUBALA, 2008) ou por ação enzimática (GRASSINO et al., 2016; WIKIERA; MIKA; GRABACKA, 2015; JEONG et al., 2014; MIN et al., 2011; FRAEYE et al., 2010). Alguns ácidos orgânicos, como ácido cítrico, têm sido utilizados na extração de pectinas (VRIESMANN, TEÓFILO E PETKOWICZ, 2012; KURITA; FUJIWARA; YAMAZAKI, 2008) visando uma menor degradação do polissacarídeo.

A pectina é amplamente utilizada na indústria alimentícia como agente geleificante, espessante ou estabilizante, sendo adicionada em sucos, geléias e iogurtes (MUNARIN; TANZI; PETRINI, 2012; JINDAL et al., 2013). É também utilizada como estabilizante na formulação de produtos cosméticos. Uma vantagem atribuída à pectina para sua utilização em excipientes farmacêuticos é sua propriedade adesiva. Essa propriedade se dá devido às ligações de hidrogênio que ocorrem entre os grupos carboxilas do polissacarídeo e os grupos hidroxilas presentes na mucosa gastrointestinal, facilitando a interação da droga no organismo e diminuindo a dose necessária (VILLANOVA; AYRES; ORÉFICE, 2015; SRIVASTAVA; MALVIYA, 2011).

A pectina, assim como todas as fibras dietéticas, chega ao cólon de forma inalterada, onde sofrerá fermentação pelas bactérias da microflora colônica saudável. A fermentação total ou parcial da fibra no cólon não depende apenas do tipo de fibra, mas também da velocidade pela qual se realiza o trânsito no trajeto do cólon. Os principais produtos finais da fermentação das fibras são gases (CO₂, H₂ e CH₄) e ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), sendo acetato o mais abundante, seguido do propionato e do butirato (AVIVI-GREEN et al., 2000). Todavia, suas proporções exatas dependem da estrutura química das fibras e da composição da flora intestinal. Os AGCC são absorvidos pelo epitélio do cólon. Uma vez dentro do epitélio, transformam-se em fonte de energia, sendo usados como "combustível" preferencial dos colonócitos (GOMÉZ et al., 2016; ZHANG; XU; ZHANG, 2015).

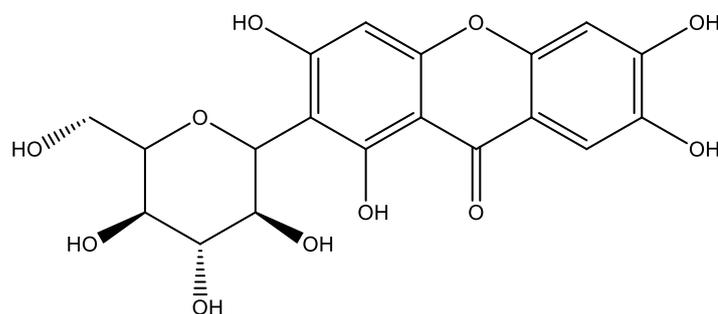
Atualmente se reconhece que os AGCC exercem papel fundamental no trofismo intestinal e na fermentação colônica, sendo sua produção importante para a saúde devido aos seus efeitos metabólicos e sistêmicos benéficos ao organismo. Pesquisas mais recentes

demonstram claramente que a maioria dos efeitos fisiológicos atribuídos às fibras alimentares relaciona-se diretamente a sua capacidade de fermentação e produção de AGCC. Entre os efeitos fisiológicos dos AGCC estão o aumento da absorção de sódio e de água, a multiplicação da microflora saudável, devido a redução do pH colônico, o aumento de bactérias no cólon resultando no aumento da massa microbiana que conseqüentemente favorece o aumento do peso das fezes. Isso levará a uma excreção aumentada de produtos tóxicos, diminuindo os riscos de danos para a parede do cólon (RICHARDS et al., 2015; SILVA et al., 2014).

2.3 Mangiferina

A mangiferina (1, 3, 6, 7-tetrahidroxixantona-C2-D-glucosídeo) é uma xantona C-glicosilada (Figura 4), amplamente encontrada em pteridófitas e angiospermas (RICHARDSON, 1983), principalmente nas famílias Gentianaceae e Iridaceae, presente predominantemente nas folhas e na casca do caule. É um sólido de coloração amarela e um dos constituintes fenólicos majoritários presente na manga, podendo ser detectada nas folhas, casca do caule, fruto e raízes da mesma (SUCHAL et al., 2016). A mangiferina utilizada neste trabalho foi isolada a partir das cascas da manga.

Figura 4 – Estrutura da mangiferina (1,3,6,7-tetrahidroxixantona-C2-D-glucosídeo)



Fonte: autora.

A mangiferina é relatada como tendo uma solubilidade muito baixa em soluções aquosas (0,111 mg / mL). Assim, o processo de encapsulamento é visto como uma boa maneira de aumentar sua biodisponibilidade, prolongando seu tempo de permanência no local alvo, além de preservar sua integridade química (SOUZA et al., 2013).

A mangiferina tem reportada na literatura propriedades como antioxidante (RAO, 2012), antiinflamatória (MÁRQUEZ, 2012), antitumoral (GARRIDO, 2004), cardioprotetora (PRABHU; NARAYAN; DEVI, 2009), e mostrou ser um neuroterapêutico precioso e um

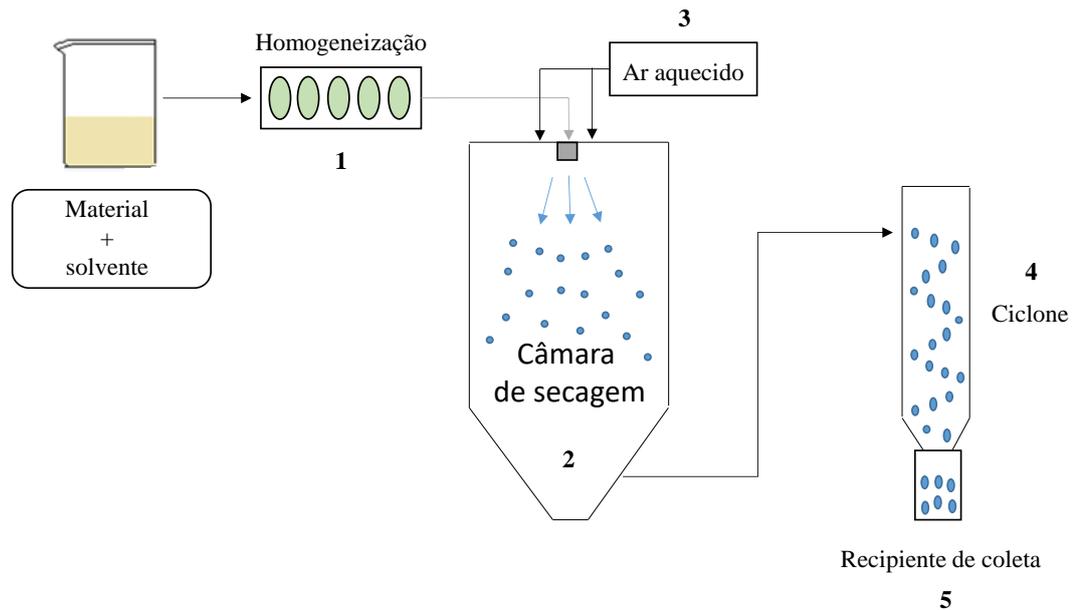
agente não tóxico para o tratamento de disfunção cognitiva em estados neurológicos associados à neuroinflamação (KASBE; JANGRA; LAHKAR, 2015). Entre os produtos contendo mangiferina, Vimang tem sido o mais estudado. Vimang é o nome comercial de uma formulação farmacêutica cubana, preparada com um extrato aquoso da mangueira, o qual tem sido utilizado para combater estresse. A mangiferina é o constituinte majoritário e o principal composto bioativo (cerca de 7% do peso seco e 41% dos componentes fenólicos) (SELLÉS et al., 2002).

2.4 Encapsulamento por *spray drying*

O processo de secagem por *spray drying* consiste no empacotamento de uma substância (ativo) em um material de suporte produzindo partículas na escala de nanômetros (nano-encapsulamento), micrômetros (microencapsulação) ou na escala milimétrica. O encapsulamento é amplamente utilizado nas indústrias alimentar, química e farmacêutica, onde as moléculas ativas são muitas vezes compostos lipofílicos (aroma, vitaminas, antioxidantes, drogas), não solúveis ou pouco solúveis em água, que através do encapsulamento melhoram sua disponibilidade (TURCHIULI et al., 2014).

O encapsulamento por *spray drying* consiste de três etapas fundamentais (Figura 5). Na primeira etapa, o fluido é bombeado para o atomizador (1) e alimentado na câmara de secagem (2) na forma de gotículas, produzindo uma grande área superficial. Na segunda etapa, uma corrente de ar aquecido (3), em alta velocidade, entra contato com as gotículas havendo transferência de calor. Na terceira etapa acontece a evaporação instantânea do solvente durante a passagem pela câmara de secagem e a formação da partícula sólida que passa pelo ciclone (4) sendo, então, recolhida em um recipiente (5) (PAINI et al., 2015).

Figura 5 – Esquema do processo de encapsulamento por *spray drying*



Fonte: adaptado de <http://www.intechopen.com/books/probiotics/encapsulation-technology-to-protect-probiotic-bacteria>.

A camada em torno do ativo é chamada de cápsula. O ativo encontra-se disperso ou dentro do material da cápsula (SAÉNZ et al., 2009). A secagem por *spray drying* tem sido utilizada frequentemente na obtenção de produtos tecnológicos intermediários destinados à produção de diversos tipos de formas farmacêuticas (OLIVEIRA; PETROVICK, 2009). Na indústria de laticínios, a secagem pela técnica de spray dryer é largamente empregada na produção de ingredientes lácteos, como o leite em pó, com custos de processamento comercialmente viáveis, sendo dez vezes inferior ao do processo de liofilização (SCHUCK, 2013).

Características do ativo, como massa molecular, polaridade, solubilidade etc., devem ser analisadas, pois implicam em diferentes abordagens de encapsulamento (ZHAO; TANG, 2016; MUNOZ-IBANEZ et al., 2015; WU et al., 2014; AUGUSTIN; HEMAR, 2009). O encapsulamento é aplicável em agricultura, alimentação, farmacêutica, biotecnologia e indústria têxtil. Na indústria, produtos encapsulados têm encontrado muitas aplicações em corantes, revestimentos, vitaminas e outros ingredientes alimentares sensíveis, com a finalidade de aumentar sua vida de prateleira, proporcionando uma barreira de proteção a fatores externos, tais como oxigênio e luz (EDRIS et al., 2016; RAY; RAYCHAUDHURI; CHAKRABORTY, 2016; STROBEL et al., 2016; SAÉNZ et al., 2009).

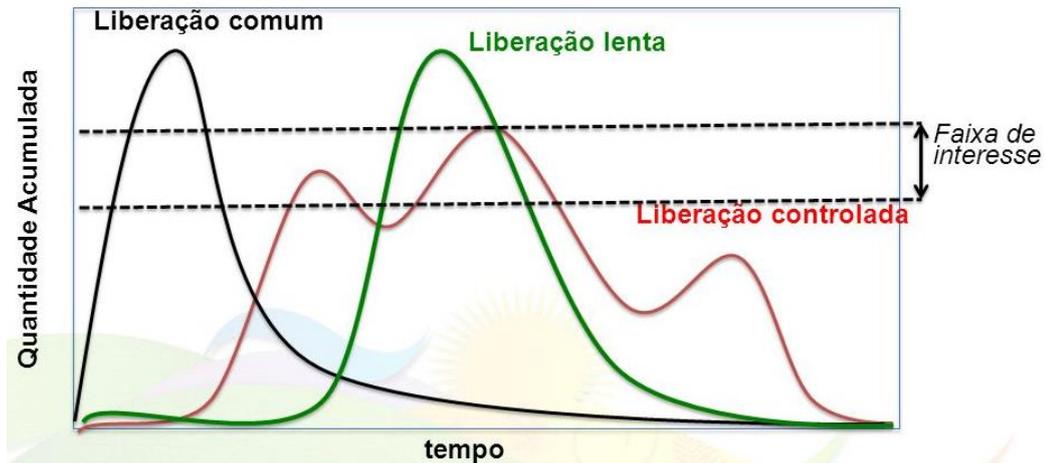
A qualidade do produto final e a eficiência dependem das condições operacionais, tais como entrada e saída de temperaturas do ar, vazão, velocidade de atomização, pressão, dentre outros. Diferentes tipos de agentes de encapsulamento têm sido utilizados para secagem por atomização, incluindo polissacarídeos (amidos, maltodextrinas, xilanas e goma arábica), lipídios (ácido esteárico, mono e diglicerídeos), e proteínas (gelatina, caseína, soro de leite, soja e trigo) (BAZARIA; KUMAR, 2016; SAÉNZ et al., 2009).

2.5 Liberação controlada de fármacos

O desenvolvimento de novos sistemas de transporte de drogas vem recebendo uma grande atenção, principalmente, porque a utilização da maioria dos compostos terapêuticos é sempre limitada pela impossibilidade de aumento da dosagem. Problemas inerentes à utilização do fármaco em concentrações elevadas (super dosagem) levaram pesquisas na área a buscarem o desenvolvimento de sistemas capazes de transportar o fármaco até um alvo específico, diminuindo, assim, os efeitos indesejáveis resultantes de sua ação em outros sítios. Nestes sistemas, o fármaco está ligado a um transportador (matriz), responsável por contornar as propriedades físico-químicas limitantes dos fármacos encapsulados, potencializando o efeito terapêutico, controlando a absorção e distribuição tecidual e reduzindo os efeitos toxicológicos (local e sistêmico) (OFORI-KWAKYE et al., 2016; DAS; DAS, 2003).

A natureza e a composição dos carreadores são muito variadas e não há predomínio de mecanismos de instabilidade e decomposição do fármaco, sendo sua administração segura (sem reações inflamatórias locais) e conveniente ao paciente (menor número de doses). Além disso, tanto substâncias hidrofílicas quanto lipofílicas podem ser incorporadas aos carreadores. Quando comparados aos sistemas convencionais de administração de fármacos, os sistemas de liberação controlada oferecem a grande vantagem de manter a concentração do fármaco constante na faixa terapêutica por um período de tempo prolongado, aumentando a biodisponibilidade do ativo, utilizando-se de uma única dosagem, o que não acontece nos sistemas convencionais, onde a concentração do fármaco na corrente sanguínea apresenta um pico máximo, que pode levar a um nível tóxico e, então, declina (Figura 6). Do ponto de vista clínico, o controle de concentração terapêutica é importante, pois aumenta a eficácia terapêutica e diminui significativamente a toxicidade (HENRIQUE; FALCARE; LOPES, 2006; LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

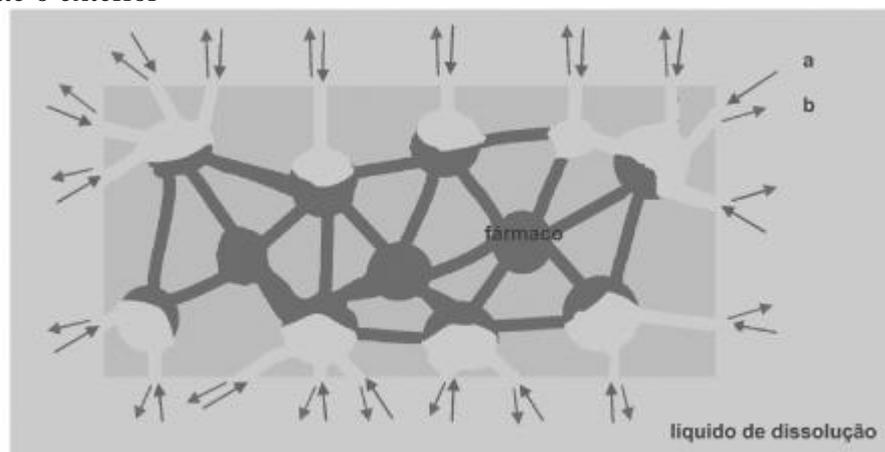
Figura 6 – Comparativo entre sistemas de liberação controlada e de liberação convencional



Fonte: EMBRAPA, 2012.

Vários são os mecanismos pelos quais os sistemas matriciais podem controlar a liberação das substâncias ativas, tais como erosão, difusão e intumescimento das matrizes. A predominância de um destes mecanismos depende invariavelmente das propriedades da matriz empregada. De um modo geral, quando as estruturas matriciais entram em contato com o meio de dissolução (ou fluido biológico), podem manter a sua estrutura mais ou menos constante ao longo de todo o processo de dissolução ou podem sofrer um fenômeno de intumescimento (“swelling”) e, posteriormente, de erosão, o que levaria a uma liberação do ativo (Figura 7) (LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

Figura 7 – Etapas de liberação de uma droga em sistemas matriciais: a) penetração do líquido de dissolução nos poros do sistema matricial; b) difusão lenta pelos canalículos do fármaco dissolvido até o exterior



Fonte: LOPES; LOBO; COSTA, 2005.

Polímeros naturais têm sido estudados em sistemas de liberação de drogas, como matrizes, devido à sua baixa toxicidade, biocompatibilidade e biodegradabilidade (ZHOU et al., 2016; ZHANG et al., 2015; YOU et al., 2015; RIBEIRO et al., 2014). Polímeros hidrofílicos, tais como goma guar, pectina, quitosana, goma do cajueiro, goma xantana e celulose microcristalina, vêm sendo utilizados em formulações individuais ou juntamente com outros polímeros nessa área (KONG; KIM; PARK, 2016; OFORI-KWAKYE et al., 2016; RIBEIRO et al., 2014; ALI et al., 2013). A liberação do fármaco a partir da matriz hidrofílica se dá pela difusão deste através da camada do polímero que ao entrar em contato com o meio se intumescce e sofre erosão (LOPES; LOBO; COSTA, 2005; COSTA; LOBO, 2001).

Polissacarídeos naturais estão sendo amplamente utilizados no desenvolvimento de formas sólidas para a administração de drogas no cólon (pectina, quitosana, ciclodextrina, dextrana) (CHAMBIN et al., 2006). Formulações com pectinas são muito utilizadas na forma de géis. Pectinas com baixo grau de metoxilação, GM inferior a 50%, podem formar géis rígidos através da adição de íons cálcio ou outros cátions bivalentes que promoverão a reticulação entre as cadeias do ácido galacturônico. Hidrogéis de pectinato de cálcio são estáveis em soluções de pH baixos e têm sido investigados como um material de suporte em diferentes sistemas de liberação controlada (SRIAMORNSAK; KENNEDY, 2010).

Vários fármacos podem ser incorporados em formulações pécticas com alta eficiência de encapsulamento por meio de processos simples. No entanto, o potencial comercial da pectina em sistemas de administração de fármacos continua sendo investigado. Os obstáculos incluem a grande diversidade de características moleculares da pectina, que gera dificuldade no controle de qualidade e garantia de qualidade durante a preparação intermediária de derivados pécticos e nos produtos finais. As soluções para resolver estes problemas são o desenvolvimento de novas tecnologias para o isolamento da pectina, purificação e modificação de macromoléculas pécticas (LIU; FISHMAN; HICKS, 2007). Uma dificuldade em utilizar géis de pectina na entrega de drogas específicas do cólon é o seu comportamento de alto intumescimento em ambientes fisiológicos. Para superar este problema, a pectina tem sido utilizada em combinação com derivados de poliacrilato ou com celulose e hidroxipropilmetil-quitosana (LIU et al., 2005).

As características finais do gel de pectina e as suas propriedades funcionais dependem de muitos fatores, especialmente a estrutura fina da pectina e a composição do sistema (por exemplo, pH, teor de sólidos solúveis e teor de pectina) (FRAEYE et al., 2010). Neste contexto, a capacidade de intumescimento controlável e a degradabilidade do gel podem

ser analisadas através da alteração na composição de açúcar, GM e peso molecular da pectina (GÜNTER et al., 2014).

Devido às características apresentadas a pectina já vem sendo estudada como um polímero de uso potencial no carreamento de fármacos. Uma das vantagens vistas no seu emprego é sua resistência à passagem pelo trato gastrointestinal, bem como sua posterior degradação por bactérias presente no cólon, como, *Bifidobactéria* spp. e *Lactobacillus* spp (JUNG; ARNOLD; WICKER, 2013; LEE et al., 2006; OLANO-MARTIN; GIBSON; RASTALL, 2002). Wei et al. (2006) estudaram o efeito da adição de cálcio em formulações contendo pectina. Como já citado o cálcio se liga as cadeias de pectina formando zonas de junção induzindo a uma reticulação e aumentando a resistência do gel formado. Esse comportamento contribui para uma entrega de drogas mais controlada. Uma matriz esférica de pectina com quitosana para liberação controlada de drogas no tratamento de doenças do cólon foi estudada por Ribeiro et al. (2014). As esferas se mostraram estáveis ao longo da sua passagem através do trato gastrointestinal, simulada em experimentos *in vitro*, devido à sua resistência a alterações de pH.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Utilizar a pectina do caju (*Anacardium occidentale* L.) como matriz em um sistema de liberação controlada tendo como bioativo a mangiferina.

3.2 Objetivos específicos

- Isolar a pectina do caju (*Anacardium occidentale* L.) em meio ácido;
- Caracterizar a pectina do caju utilizando como comparativo uma pectina comercial;
- Encapsular a mangiferina utilizando como matriz o polissacarídeo pectina;
- Caracterizar o sistema encapsulado;
- Analisar o perfil de dissolução *in vitro* do material encapsulado nos pH's 1,2; 4,6 e 6,8; simulando os pH's do sistema gastrointestinal.

4 PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Materiais e métodos

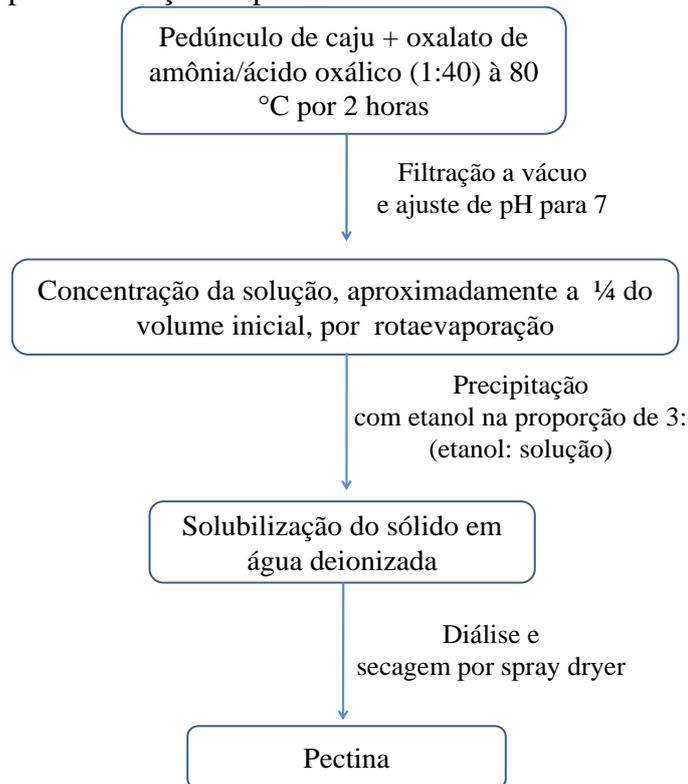
A mangiferina foi obtida do Laboratório de Produtos Naturais e Química Medicinal (LPNQUIMED). Todos os reagentes utilizados foram de grau analítico.

4.1.1 Isolamento da pectina de caju (*Anacardium occidentale L.*)

O procedimento de isolamento foi realizado de acordo com a metodologia de Koubala et al. (2008) com algumas modificações. Primeiramente, preparou-se uma solução de oxalato de amônio 0,25% tendo seu pH ajustado para 4,6 com uma solução de ácido oxálico. Em um béquer, colocou-se o pseudofruto úmido do caju, juntamente com a solução de extração, preparada anteriormente, na proporção de 1:40 (m/v). Deixou-se o sistema a 80 °C por duas horas sob agitação. Filtrou-se o material a vácuo e ajustou-se o pH do filtrado para 7,0 utilizando uma solução de NaOH 0,1 M. O material filtrado foi rotaevaporado a 1/4 do volume inicial utilizando uma temperatura de 80 °C e 4 rpm de rotação. À solução foi adicionado etanol 97% em uma proporção de 3:1(etanol/solução). O material foi deixado sob refrigeração por 24 horas e, então, centrifugado a 7500 rpm por 10 minutos. O precipitado (pectina) foi solubilizado em água deionizada, novamente precipitado com etanol 97% na proporção de 3:1(v/v) e, em seguida, solubilizado em água deionizada. A solução de pectina foi submetida à diálise permanecendo por 72 horas com trocas de água três vezes por dia. O material seguiu, então, para o processo de secagem por spray dryer (Fluxograma 1). A pectina obtida foi denominada CJSD (Figura 8).

Para a determinação do rendimento da pectina do caju seguiu-se a metodologia descrita acima (KOUBALA et al., 2008) sem a realização do procedimento da diálise, partindo do pedúnculo do caju seco por liofilização.

Fluxograma 1 – Etapas da extração da pectina



Fonte: adaptado de Koubala et al., 2008.

Figura 8 – Pectina do caju (*Anacardium occidentale* L.) seca por *spray drying*

Fonte: autora.

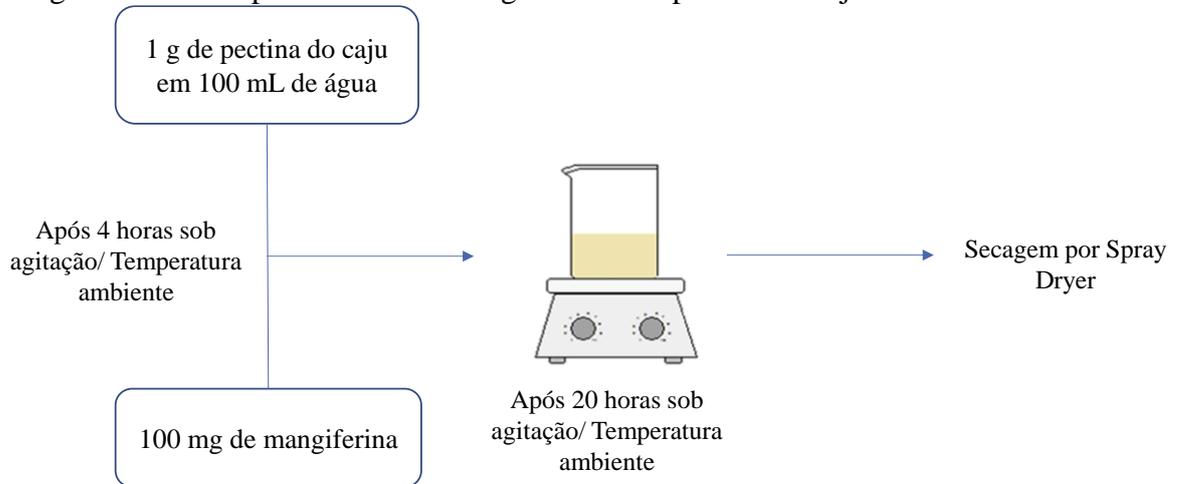
4.1.2 Encapsulamento da amostra de mangiferina com pectina

Pesou-se 1 g de pectina, adicionando, em seguida, 100 mL de água deionizada em um béquer de 250 mL. Deixou-se o sistema sob agitação por 4 horas para total solubilização da pectina e, em seguida, foram adicionadas 100 mg da mangiferina. Deixou-se a solução sob agitação por 20 horas, à temperatura ambiente (Fluxograma 2), sendo em seguida levada para secar em spray dryer nas seguintes condições:

- Temperatura de entrada – 130 °C;
- Aspiração – 100%;
- Bomba – 10% (3,5 mL.min⁻¹).

O equipamento utilizado foi o Mini Spray Dryer B-290. A amostra obtida foi denominada CJMSD.

Fluxograma 2 – Encapsulamento da mangiferina com pectina do caju



Fonte: autora.

4.2 Caracterização dos materiais

4.2.1 Análise Elementar (AE)

Com a finalidade de determinar os elementos químicos (C, H, N, S, Na, Ca) presentes nas amostras de pectina do caju e comercial, de mangiferina e do material encapsulado, foi realizada a técnica de análise elementar. A análise foi feita na Universidade de Manchester, Inglaterra, utilizando o equipamento FLASH 2000 Series CHNS Automatic Elemental Analyzer. Para corroborar a eficiência do processo de purificação, realizou-se também a análise de nitrogênio, para avaliação da presença ou não de proteínas aderidas à pectina, uma vez que em sua estrutura básica não se encontra nitrogênio. Para calcular o teor de nitrogênio protéico na cadeia polimérica foi utilizado um fator de correção (BARROS et al., 2013).

$$\% \text{ Proteína} = \% \text{N} \times 6,25 \quad (1)$$

4.2.2 Determinação da Composição Monossacarídica da pectina por CG – FID

Hidrólise ácida

Foram pesadas 10 mg de pectina em um tubo e, em seguida, foram adicionados 4 mL de ácido trifluoroacético 4M. O material permaneceu em um banho a 100 °C por 6 horas. Após esse tempo, fez-se uma rotaevaporação a 50 °C até a secura. Realizaram-se três lavagens com metanol (5 mL) e rotaevaporou-se a 70 °C até a secura.

Redução e acetilação

Na última lavagem da etapa anterior adicionou-se, juntamente com o metanol, 22 mg de borohidreto de sódio. Após a ocorrência de borbulhamento na solução foram adicionadas 2 gotas de ácido acético glacial. O material foi transferido para um balão de 25 mL para ser rotaevaporado até a secura. Em seguida foram realizadas 3 lavagens com 3 mL de metanol para remover o ácido bórico remanescente, sendo o material, então, seco em um banho a 100 °C.

Os alditóis secos resultantes foram acetilados com piridina e anidrido acético (1,5: 3 v/v) a 100 °C por 3 horas. Rotaevaporou-se até a secura (85 °C). Os acetatos de alditóis foram extraídos com clorofórmio (3 mL). A piridina residual foi removida da fase aquosa. Rotaevaporou-se até a secura. O procedimento acima foi adaptado de Albershein (1967).

Os acetatos de alditóis foram analisados por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de chama (GC-FID). As análises cromatográficas foram realizadas em cromatógrafo Shimadzu modelo CG 2010 Plus acoplado a um detector de Ionização de Chama FID-2010 Plus com coluna capilar (60 m x 0,25 mm x 0,39 mm) 5% de fenil e 95% de polimetilsiloxano. A temperatura do injetor foi de 280 °C e do detector (FID) foi de 300 °C. As injeções foram feitas nas seguintes condições: 190 °C por 4 minutos; de 190 °C à 230 °C (4 °C.min⁻¹); 230 °C por 8 minutos. O volume de injeção utilizado foi 1 µL e o fluxo de 0,85 mL.min⁻¹. Esse método para CG-FID foi adaptado de Blakeney (1983). O procedimento foi realizado na EMBRAPA (Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária).

4.2.3 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (FTIR)

Para obter espectros das amostras, as mesmas foram maceradas em um almofariz de ágata e prensadas em pastilhas de KBr sob pressão de 8 toneladas para composição da pastilha. Após a prensagem os espectros foram registrados no intervalo de 4000 a 400 cm⁻¹ em uma resolução de 4 cm⁻¹. A análise foi realizada em um equipamento Perkin Elmer, modelo 16 PC, na Universidade Federal do Ceará.

4.2.4 Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹H)

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Próton (RMN ¹H) foram obtidos num equipamento Bruker Avance-DRX 500 (USA, Califórnia), com transformada de Fourier, equipado com uma sonda de detecção inversa, operando em 499.9 MHz (¹H), numa janela espectral de 20 ppm. Preparou-se uma solução da amostra de pectina do caju na concentração de 25 mg. 0,6 mL⁻¹ em D₂O (99,8%) permanecendo em repouso por 24 horas para total solubilização. A análise foi realizada em tubos de 5 mm, sob aquecimento de 80 °C, com sinal da água residual em 4,2 ppm e os deslocamentos químicos (δ) expressos em ppm.

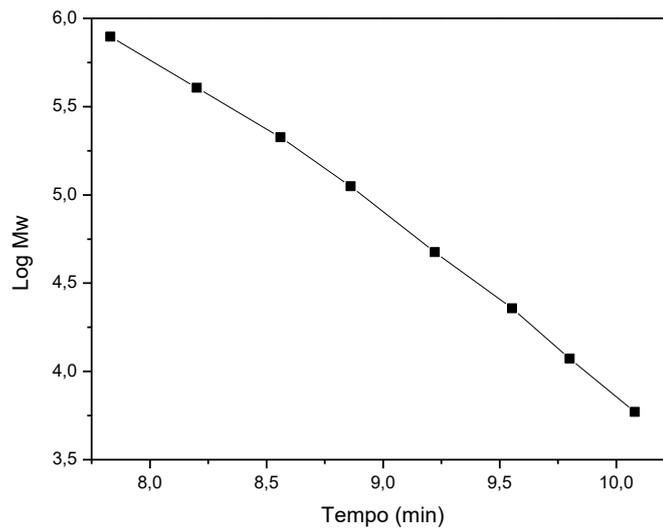
4.2.5 Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN ¹³C)

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN ¹³C) foram obtidos num equipamento Bruker Avance-DRX 500 (USA, Califórnia), com transformada de Fourier, equipado com uma sonda de detecção inversa, operando em 125 MHz (¹³C), numa janela espectral de 200 ppm. Para obtenção do espectro preparou-se uma solução da amostra de pectina do caju na concentração de 25 mg.0,6 mL⁻¹ em D₂O (99,8%) permanecendo em repouso por 24 horas para completa solubilização. A análise foi realizada em tubos de 5 mm, sob aquecimento de 80 °C e os deslocamentos químicos (δ) expressos em ppm.

4.2.6 Cromatografia de Permeação em Gel (GPC)

Os perfis cromatográficos das amostras foram determinados em um cromatógrafo SHIMADZU LC-10AD com detector de índice de refração RID-10A e temperatura do forno a 40 °C. Para a análise, 1,0 mg das amostras foram solubilizadas em 2,0 mL de água deionizada e em seguida, filtradas em membrana de acetato de celulose com poros de 0,22 μm. A análise foi realizada utilizando coluna Ultrahydrogel linear 7,8 x 300 mm, fase móvel de NaNO₃ 0,1 mol.L⁻¹ a temperatura ambiente com fluxo de 0,5 mL.min⁻¹ e o volume de amostra injetada foi de 20 μL. A curva de calibração foi construída utilizando-se padrões de pululana com massas molares em intervalo de grandeza de 10³ a 10⁵ g.mol⁻¹.

Figura 9 – Curva de calibração dos padrões do polissacarídeo pululana



Fonte: autora.

$$\text{Log Mw} = 13,415 - 0,951 (\text{tempo})$$

(2)

$$R^2 = 0,99498$$

4.2.7 Reologia

O estudo reológico das soluções aquosas de pectina foi realizado nas concentrações de 0,4; 0,6; 0,8 e 1%. O equipamento utilizado foi o reômetro da TA Instruments modelo AR 550, com um sensor do tipo cone-placa (diâmetro de 40 mm), fluxo contínuo de 0,1 a 1000 s⁻¹ e frequência de 0,1 Hz a 25 °C.

4.2.8 Potencial Zeta (ζ)

Realizou-se a determinação de potencial zeta para avaliar a estabilidade da pectina do caju em solução. O equipamento utilizado foi o Zetasizer nano Malvern Instruments, no Instituto Federal de Educação Tecnológica do Ceará (IFCE). Um volume 0,75 mL de cada amostra foi colocado em uma célula capilar DTS 1060 a 25 °C. A análise da solução foi feita em duplicata.

4.2.9 Calorimetria Exploratória de Varredura (DSC)

As curvas DSC foram obtidas na faixa de temperatura entre 25 °C e 550 °C, em célula calorimétrica, sob atmosfera dinâmica de Nitrogênio (50 mL.min⁻¹). A célula DSC foi calibrada antes dos ensaios no eixo de temperatura, utilizando padrão de índio ($T_{\text{fusão}} = 156,6$ °C) metálico com pureza de 99,99%. Utilizaram-se cápsulas de alumínio fechadas contendo aproximadamente 5 mg de amostra e 10 mg de Alumina ($\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$) como referência. O aquecimento foi realizado em uma taxa de 10 °C.min⁻¹ e o equipamento utilizado foi um DSC 50 da Shimadzu (Kyoto, Japão).

4.2.10 Análises Termogravimétricas (TGA/DTG)

As curvas TGA foram obtidas em um analisador termogravimétrico DTG – 600 Hz. As medidas termogravimétricas foram efetuadas usando suporte de amostra de platina, massas de amostra entre 5 - 10 mg, razão de aquecimento de 10 °C.min⁻¹, num intervalo de temperatura de 0 a 700 °C, em atmosfera dinâmica de nitrogênio, na vazão de 30 mL.min⁻¹ Shimadzu (Kyoto, Japão).

4.2.11 Difração de Raios X (DRX)

A análise de difração de raios X foi realizada com o intuito de se observar a natureza, amorfa ou cristalina, das amostras, como também, indicar se houve a incorporação do fármaco na matriz polimérica. As medidas de difração de raios-x, com ângulo 2θ de 3-60° foram realizadas na central analítica, no Departamento de Física da Universidade Federal do Ceará. O equipamento utilizado foi o difratômetro para amostras policristalinas modelo XPert Pro MPD – Panalytical. Os resultados obtidos foram analisados no software X'Pert HighScore Plus.

4.2.12 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A morfologia das amostras estudadas foi realizada por microscopia eletrônica de varredura. A análise foi feita na central analítica, no departamento de Física da Universidade Federal do Ceará. As amostras foram colocadas em fitas de carbono de dupla face e em seguida coladas em suportes metálicos (*stubs*). Após serem metalizadas com ouro, as amostras seguiram para análise. O equipamento utilizado foi o microscópio de varredura FEG Quanta 450

ambiental com EDS/EBSD, estágio de resfriamento e aquecimento com ampliações de 5.000x e 10.000x.

4.2.13 Espectroscopia UV-Vis

As curvas de calibração da mangiferina foram construídas nos diferentes meios empregados no ensaio de dissolução que foram: tampão pH 1,2, tampão acetato pH 4,6 e tampão fosfato pH 6,8 (USP, 2007), sendo analisadas em um espectrofotômetro UV-Vis no comprimento de onda de 240nm. As curvas de calibração dos fármacos foram preparadas a partir dos dados de concentração (mg.L^{-1}) *versus* absorvância (A) com concentrações variando de 0,5 a 12,0 mg.mL^{-1} obedecendo a Lei de Lambert-Beer, vista abaixo.

$$A = \epsilon bc \quad (3)$$

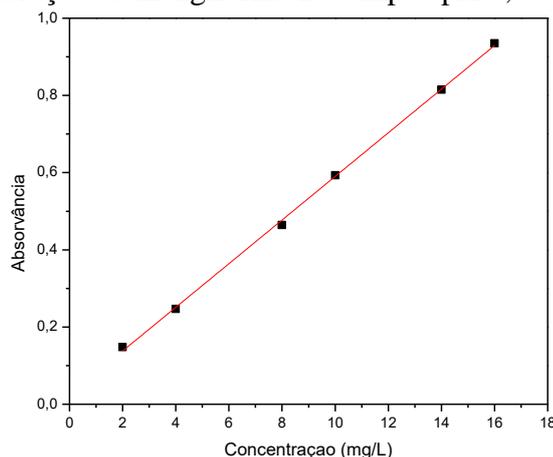
onde, A é a absorvância, ϵ é a absortividade, b é o percurso óptico e c é a concentração.

O espectrofotômetro UV – 1800, Shimadzu, localizado no Laboratório de Polímeros (LABPOL), da Universidade Federal do Ceará, foi utilizado no experimento.

4.2.13.1 Taxa de encapsulamento

Para o cálculo da eficiência de encapsulamento foi feita uma curva padrão da mangiferina em uma solução tampão de pH 7,4 nas concentrações de 2,0; 4,0; 8,0; 10,0; 14,0 e 16,0 mg.L^{-1} . A absorvância das soluções foi determinada por espectrometria na região UV-Vis no comprimento de onda de 240 nm. A partir da curva de calibração foi obtida a equação de regressão linear entre o valor da absorvância e a concentração do bioativo em mg.L^{-1} .

Figura 10 – Curva de calibração da mangiferina no tampão pH 7,4



Fonte: autora.

$$\text{Abs} = 0,02499 + 0,05652C \quad (4)$$

$$R^2 = 0,9991$$

Foram preparadas soluções da amostra encapsulada de mangiferina com pectina pesando-se 2 mg e dissolvidas em 10 mL da solução tampão 7,4. As soluções foram deixadas sob agitação por 12 horas, sendo, em seguida, analisadas em um espectrofotômetro UV-Vis no comprimento de onda de 240 nm.

A eficiência de encapsulamento foi calculada de acordo com a equação abaixo:

$$\text{TE (\%)} = \left[\frac{\text{QTD}}{\text{QTA}} \right] \times 100 \quad (5)$$

Onde,

TE = Taxa de Encapsulamento;

QTD = Quantidade de bioativo determinado no sistema polimérico;

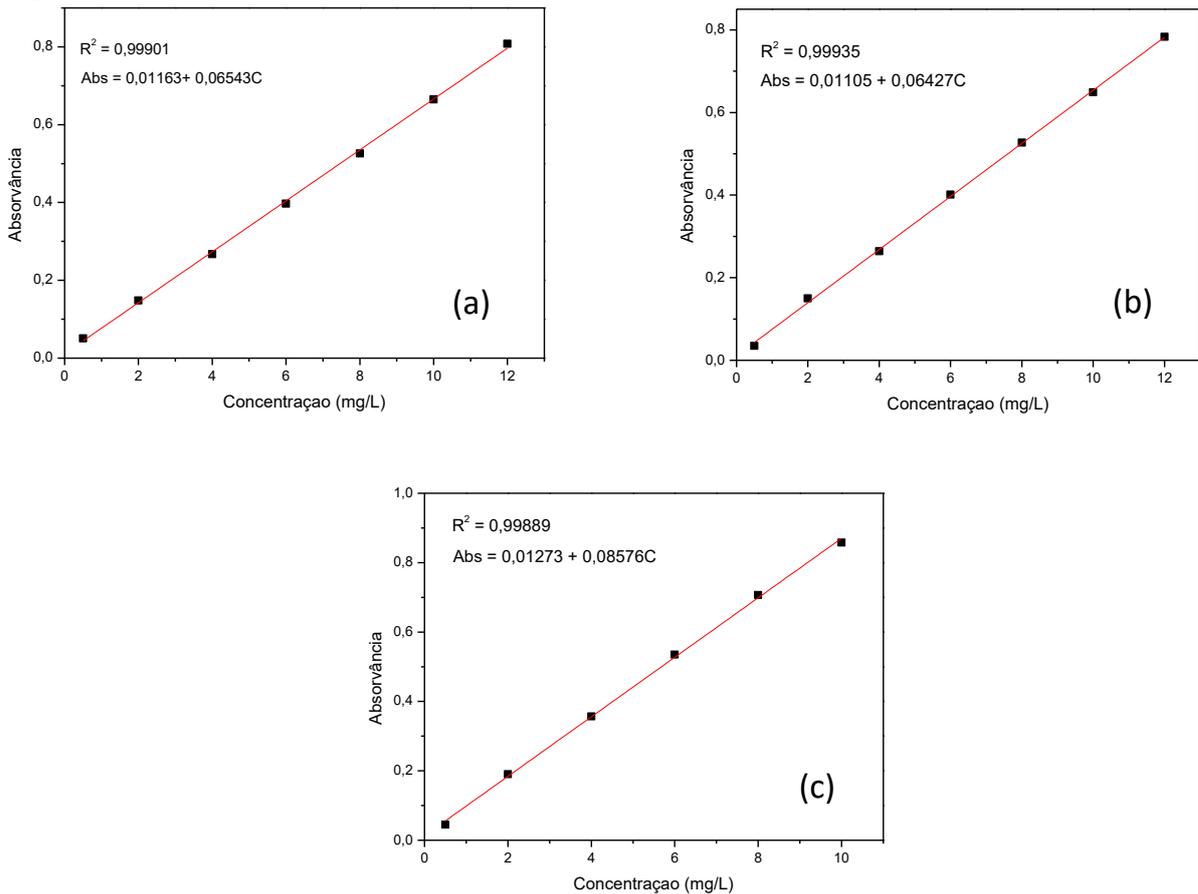
QTA = Quantidade de bioativo teoricamente adicionado no sistema polimérico.

4.2.13.2 Liberação *in vitro*

Para o processo de dissolução *in vitro* o material encapsulado foi pesado e colocado em uma cápsula gelatinosa dura. As cápsulas utilizadas foram a de número 1 com capacidade de 0,5 mL (DUTRA, 2012). O peso médio das cápsulas foi de 100 mg. Uma cápsula contendo apenas mangiferina foi preparada para comparação com o material encapsulado, contendo mangiferina e pectina.

Foram construídas curvas de calibração da mangiferina nos diferentes meios utilizados mostradas na Figura 11 as curvas assim como suas equações. O comprimento de onda utilizado em todas as curvas foi de 240 nm.

Figura 11 – Curvas de calibração da mangiferina nos pH's 1,2 (a); 4,6 (b) e 6,8 (c)

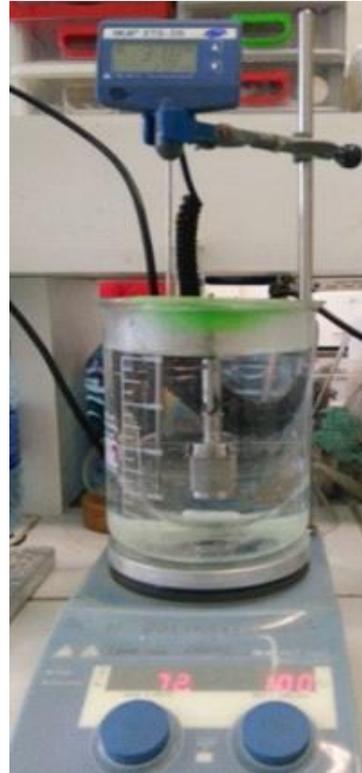
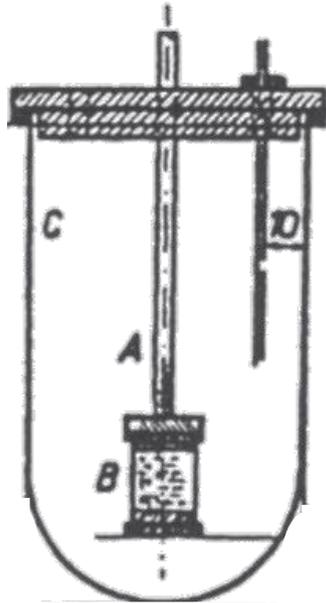


Fonte: autora.

Os experimentos de liberação foram realizados utilizando uma cuba imersa em um banho com temperatura controlada de $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5$ (Figura 12). As cápsulas contendo o material foram submetidas ao método de dissolução em cesta utilizando 900 mL de cada meio de dissolução, tampão pH 1,2 (líquido gástrico simulado sem enzimas), tampão acetato pH 4,6 (duodeno) e tampão fosfato pH 6,8 (líquido intestinal simulado sem enzimas) separadamente. A utilização destes três meios de dissolução com pH's 1,2; 4,6 e 6,8 teve como finalidade mimetizar as condições de pH ao longo do trato gastrointestinal.

Os testes de dissolução ocorreram sob agitação de 100 rpm e a temperatura foi de $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5$. Em intervalos de tempo predeterminados (30 minutos) durante um período de 12 horas, 5 mL de alíquota foram retirados, filtrados em membranas de $0,45\text{ }\mu\text{m}$ e analisados em um espectrofotômetro no comprimento de onda de 240 nm. Foram realizadas duplicatas para cada determinação e a média dos valores foi utilizada para obter os perfis de liberação.

Figura 12 – Sistema com cesto de rede utilizado nos testes de dissolução *in vitro*. A - Haste de suporte para o cesto de dissolução; B – Cesto de dissolução; C – Cuba na qual o meio de dissolução é utilizado. À direita o sistema adaptado utilizado em uma chapa aquecedora com sensor de temperatura



Fonte: autora.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Rendimento da extração de pectina

Após o procedimento de isolamento, o rendimento da pectina do caju foi de 11,85%. Sousa et al., (2017) trabalhando com o melão utilizando oxalato de amônio/ácido oxálico como solução extratora obteve rendimento de 11%. O rendimento obtido encontra-se de acordo com o trabalho de Yapó e Koffi (2014) que também isolaram a pectina do caju utilizando ácido nítrico em diferentes pH's (1,0, 1,5, e 2,0), obtendo um rendimento entre 10 e 25%. Fatores diferentes, como temperatura, pH, tempo e agente extrator podem afetar o rendimento de pectina encontrada em diferentes fontes.

5.2 Análise Elementar (AE)

A composição dos elementos químicos presentes nas amostras foi determinada através da técnica de análise elementar. Por meio desta técnica foram identificados os teores de carbono, hidrogênio, enxofre, nitrogênio, sódio e cálcio nas amostras de pectina e das amostras encapsuladas (Tabela 1).

Tabela 1 – Análise elementar

Amostras	Carbono (%)	Hidrogênio (%)	Nitrogênio (%)	Sódio (%)	Cálcio (%)
Pectina comercial	38,23	5,72	0,51	0,64	< 0,1
Pectina do caju	38,59	5,89	1,02	1,35	0,3
Amostra encapsulada	39,92	5,74	0,94	1,17	0,26

Fonte: autora.

Na Tabela 1 para a pectina do caju, observa-se que após seu isolamento foi detectada a presença de sódio, podendo ser devido a utilização de NaOH na etapa de neutralização da solução durante o procedimento de extração. O teor de nitrogênio da pectina do caju foi de 1,02% correspondendo à 6,4% de proteína. Yapó e Koffi (2013), trabalhando com pectina do caju extraída com ácido nítrico (pH's 1,0; 1,5 e 2,0), encontraram teores de proteína entre 2,8 e 5,3%. A quantidade de proteína observada pode variar de acordo com a fonte e as condições de extração utilizadas.

5.3 Determinação da Composição Monossacarídica da pectina por CG – FID

A pectina do caju apresentou em sua composição monossacarídica uma quantidade majoritária de ácido galacturônico (85%), referente a cadeia principal desse polissacarídeo (Tabela 2). Segundo a FAO (Food and Agriculture Organization) pectinas tem que apresentar em sua estrutura no mínimo 65% de unidades de ácido galacturônico. Os açúcares neutros encontrados, como xilose, glucose, galactose, arabinose, raminose e manose constituem as cadeias laterais ligadas da pectina. A xilose, açúcar neutro encontrado em maior quantidade, pode se referir a presença de xilogalacturana (XGA) na estrutura da pectina do caju. (WANDEE et al., 2019; HOSSEINI et al., 2019)

Tabela 2 – Composição monossacarídica da pectina de caju

Monossacarídeo	Teor (%)
Ácido Galacturônico	85,20
Xilose	4,71
Glucose	2,63
Galactose	2,41
Arabinose	2,35
Ramnose	1,54
Manose	1,17

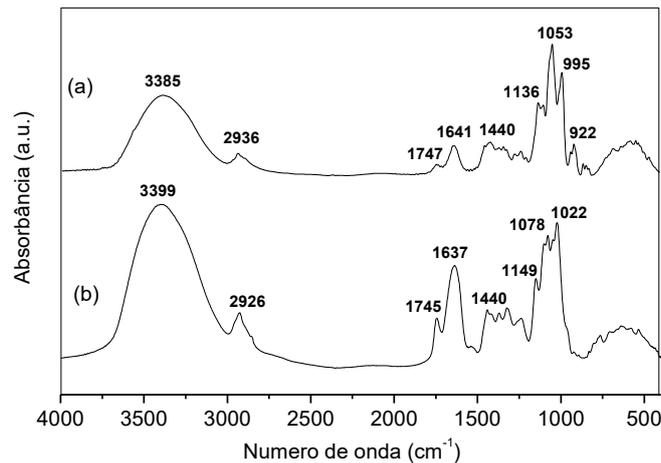
Fonte: autora.

5.4 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (FTIR)

A Figura 13 mostra o espectro de infravermelho da pectina do caju (CJSD) e da pectina comercial (PC). De acordo com esta análise, foi possível observar uma banda larga e de forte intensidade em 3399 cm^{-1} (CJSD) e 3385 cm^{-1} (PC) referentes ao estiramento de grupos hidroxila (O-H), estando associadas à presença de água, bem como, às interações de hidrogênio inter e intramoleculares das unidades de ácido galacturônico (GNANASAMBANDAM; PROCTOR, 2000); também apresentaram em 2926 cm^{-1} (CJSD) e em 2936 cm^{-1} (PC), bandas correspondentes ao estiramento C-H de grupos CH_2 . As bandas vibracionais em 1745 e 1637 cm^{-1} (CJSD) e 1747 e 1641 cm^{-1} (PC) são atribuídas aos estiramentos de grupos carboxílicos metil esterificados (C=O) e aos grupos carboxilatos (COO^-), respectivamente. As bandas em 1637 cm^{-1} (CJSD) e em 1641 cm^{-1} (PC) foram acompanhados pelos sinais em 1440 cm^{-1} (CJSD) e 1423 cm^{-1} (PC), correspondentes aos estiramentos assimétrico e simétrico do grupo carboxila (KAMNEV *et al.*, 1998). Bandas vibracionais atribuídas ao anel piranosídico são encontrados

em torno de 1149, 1078 e 1022 cm^{-1} (CJSD) e 1136, 1053 e 995 cm^{-1} (PC) que segundo Kamnev *et al.* (1998) refere-se a região denominada “impressão digital” de polissacarídeos (abaixo de 2000 cm^{-1}). Segundo Gnanasambandam e Proctor (2000) a região da impressão digital estaria entre 1300 a 800 cm^{-1} e para Manrique e Lajolo (2002), a região seria entre 1200 a 950 cm^{-1} . (Tabela 3)

Figura 13 – Espectro de Absorção na Região do Infravermelho das pectinas comercial (a) e do caju (b)



Fonte: autora.

Tabela 3 – Atribuições das principais bandas das pectinas do caju e comercial

Bandas observadas na pectina do caju (cm^{-1})	Bandas observadas na pectina comercial (cm^{-1})	Atribuições
3399	3385	ν O-H
2926	2936	ν s e ν as C-H
1745	1747	ν as C=O
1637	1641	ν as COO ⁻
1440	1440	ν s COO ⁻
1149	1136	COC das ligações do anel glicosídico
1078	1053	ν C-C (anel piranosídico)
1022	995	ν C-O (anel piranosídico)

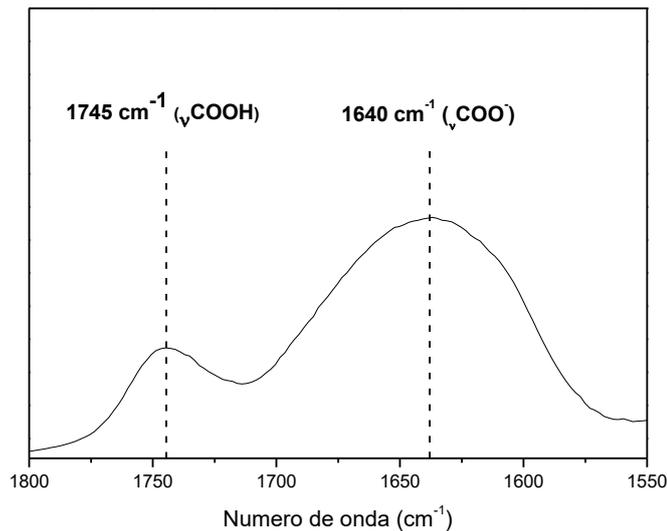
Fonte: ABID *et al.*, 2017; BEKHIT *et al.*, 2016; MANRIQUE; FRANCO, 2002; GNANASAMBANDAM; PROCTOR, 2000; KAMNEV *et al.*, 1998.

Os espectros de infravermelho de pectina podem ajudar a identificar graus variados de metoxilação que estão correlacionados com as duas bandas espectrais que são usadas para determinar o grau de metoxilação (GM), a banda por volta de 1750 cm^{-1} (grupos de ésteres carboxílicos) e a banda em torno de 1630 cm^{-1} (ácidos carboxílicos desprotonados) (Figura 14).

O método baseia-se na medida da razão entre a área da banda de 1740 cm^{-1} e a soma das áreas das bandas de 1740 cm^{-1} e de $1630 - 1600\text{ cm}^{-1}$, (FELLAH, 2009; KYOMUGASHO et al., 2015), como mostra a equação abaixo (METHACANON; KRONGSIN; GAMONPILAS, 2014).

$$GM (\%) = \frac{A_{\text{COOH}}}{A_{\text{COOH}} + A_{\text{COO}^-}} \times 100 \quad (6)$$

Figura 14 – Espectro de Absorção na Região do Infravermelho da pectina do caju (região entre $1550 - 1800\text{ cm}^{-1}$)



Fonte: autora.

Os cálculos a partir do espectro de infravermelho indicam que a pectina comercial (PC) apresentou grau de metoxilação de 49,6%, sendo classificada como de baixa metoxilação ($GM < 50\%$). Já a pectina do caju apresentou grau de metoxilação de 36,1%, valor próximo ao encontrado para pectina isolada do caju por Yapo e Koffi (2014) que foi entre 28 e 46%, sendo, portanto, também classificada como uma pectina de baixa metoxilação (Tabela 4).

Tabela 4 – Áreas de integração das bandas utilizadas para o cálculo do grau de metoxilação por FTIR

Amostra	CJSD	PC
Área (COOH)	42,00	48,33
Área (COO ⁻)	74,30	49,11
Grau de Metoxilação (%)	36,11	49,6

Fonte: autora.

O espectro da mangiferina (Figura 15) é mostrado na faixa de $1800-700\text{ cm}^{-1}$. São observadas as principais bandas de absorção que são 1650 cm^{-1} correspondente ao estiramento

de grupos carboxilas, 1621 e 1496 cm^{-1} referentes ao estiramento da ligação dupla C=C do anel aromático (NEELAKANDAN; KYU, 2009), 1253 cm^{-1} correspondente ao estiramento do grupo éter (MONTES et al., 2016), 1095 cm^{-1} relativo aos estiramento da ligação C-O-C (FERREIRA et al., 2013) e 829 cm^{-1} correspondente a deformação do carbono aromático tetrasubstituído características da mangiferina (SOUZA et al., 2013). (Tabela 5)

Figura 15 – Espectro de Absorção na Região do Infravermelho da mangiferina (região entre 1800 – 700 cm^{-1})

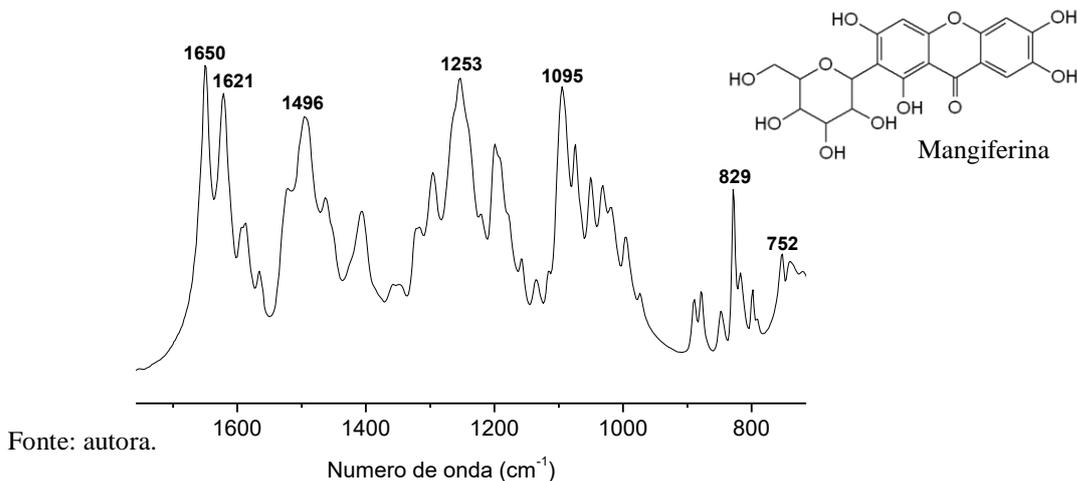


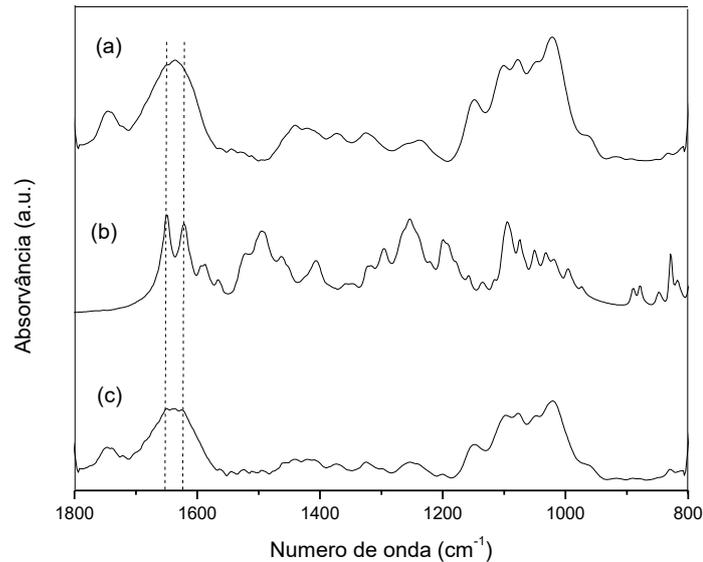
Tabela 5 – Atribuições das principais bandas da mangiferina

Bandas observadas na mangiferina (cm^{-1})	Atribuições
3366	ν O-H
2938 e 2890	ν C-H
1650	ν C=O
1621 e 1496	ν C=C
1253	ν -C-O (éter)
1095	ν C-O-C
829	C aromático tetrasubstituído
752	δ C-H (estrutura da xantona)

Fonte: NEELAKANDAN; KYU, 2009; MONTES et al., 2016; FERREIRA et al., 2013; SOUZA et al., 2013.

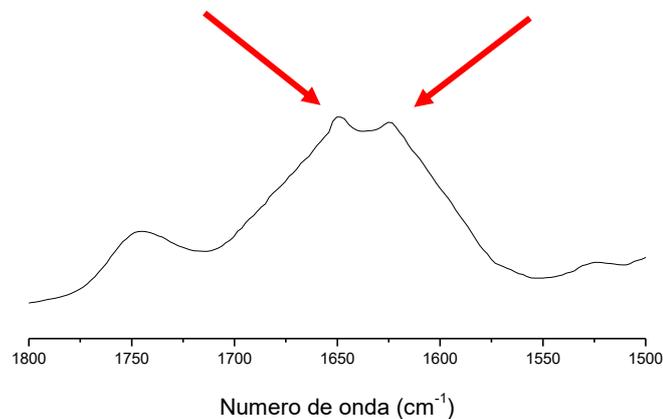
No espectro de infravermelho da Figura 16 com a pectina do caju (a), a mangiferina (b) e a amostra encapsulada (c). Observa-se que, após a adição do bioativo na matriz de pectina, houve o surgimento de duas bandas, em 1648 e 1625 cm^{-1} (Figura 17). Na mangiferina duas bandas de grande intensidade ocorrem em 1650 e 1621 cm^{-1} , podendo, portanto, as bandas vistas na amostra encapsulada serem devido a uma interação química (adsorção) do bioativo com a matriz polimérica (FERREIRA et al., 2010; FERREIRA et al., 2013).

Figura 16 – Espectro de Absorção na Região do Infravermelho das amostras de pectina do caju (a), de mangiferina (b) e de pectina do caju com mangiferina (c)



Fonte: autora.

Figura 17 – Espectro de Absorção na Região do Infravermelho da pectina do caju com mangiferina (ampliação da região entre 1800-1500 cm^{-1})



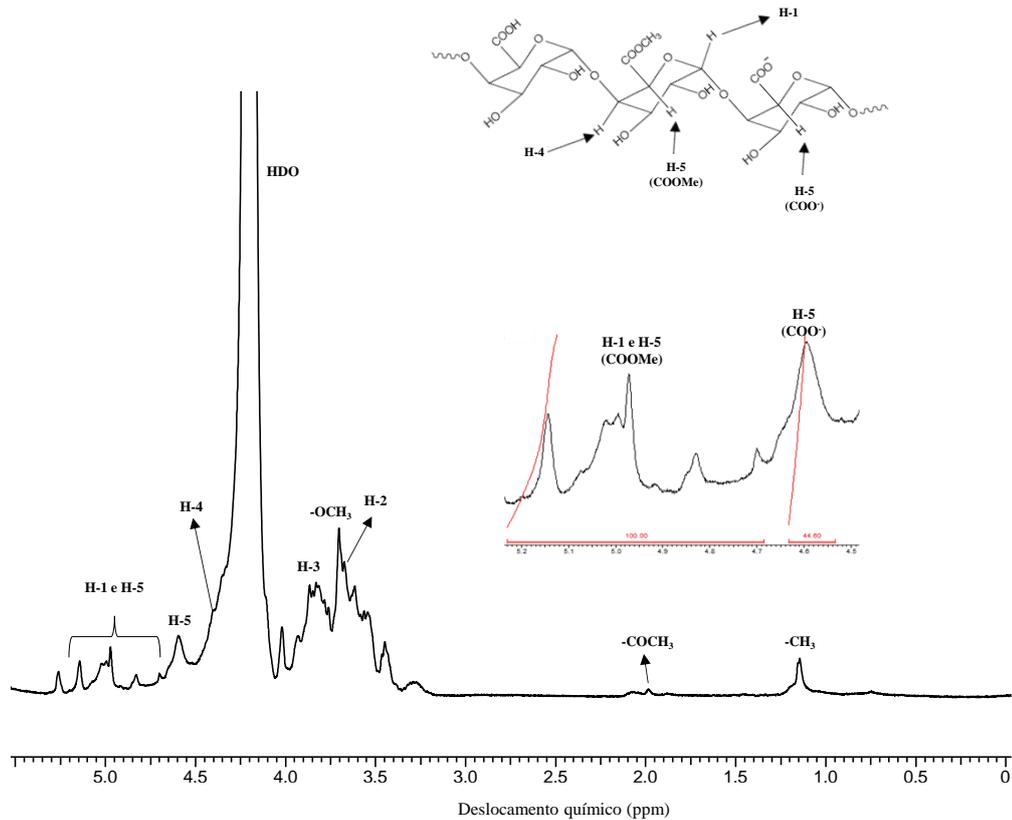
Fonte: autora.

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

No espectro de RMN ^1H (Figura 18) os sinais relativos aos hidrogênios anoméricos H-1 e H-5 de ésteres metílicos ($-\text{COOCH}_3$) de ácidos galacturônicos localizam-se na região de 5 ppm (entre 4,68 - 5,23 ppm, respectivamente), enquanto que o próton H-5 de grupos carboxilatos (COO^-) está representado pelo sinal com deslocamento químico em 4,60 ppm, respectivamente (TAMAKI et al., 2008; ROSENBOHM et al., 2003). Em 4,02 ppm aparece o sinal específico do hidrogênio do H-3 relativo à resíduos de arabinose (LIN et al., 2016). O próton anomérico da arabinose aparece em 5,26 ppm (DAS et al., 2009). Os sinais em 3,67

ppm e 3,87 ppm correspondem aos prótons H-2 e H-3 de grupos metílicos dos ácidos galacturônicos esterificados, respectivamente. Observa-se ainda na Figura 18, em 4,40 ppm o sinal do próton H-4 (BÉDOUET; COURTOS; COURTOIS, 2003). O sinal em 1,14 ppm é referente à grupos de L-Ramnose metilada. Em torno de 2,1 ppm os dois sinais referem-se a grupos acetil ligados à 2-O- e 3-O-Ácido galacturônico. O sinal intenso em 3,70 ppm relativo à grupos metilas ligados à grupos carboxílicos de ácido galacturônico (TAMAKI et al., 2008).

Figura 18 – Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio da pectina do caju



Fonte: autora.

Tabela 6 – Deslocamentos químicos com os respectivos hidrogênios da pectina do caju

H	Deslocamento químico (ppm)
H1/H5	4,68 - 5,23
H2	3,67
H3	3,87
H4	4,40
H5	4,60

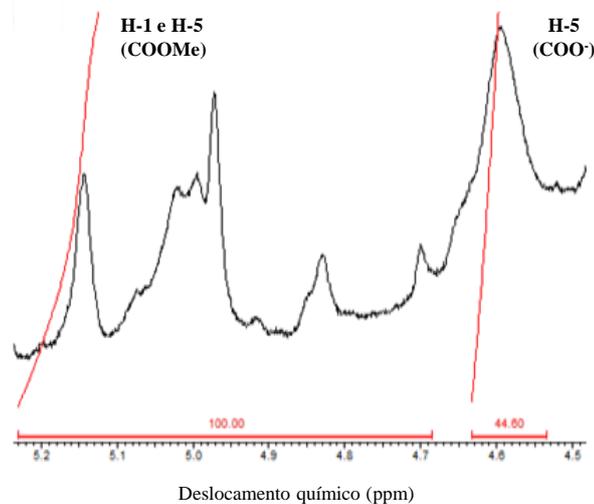
Fonte: autora.

Para a determinação do grau de metoxilação da pectina, fez-se a razão entre a integral de H-5 adjacente ao éster (I_{COOMe}) com a soma das integrais de H-5 adjacente ao éster (I_{COOMe}) e H-5 adjacente ao carboxilato (I_{COO^-}) (Figura 19). Devido à proximidade dos sinais de H-1 e H-5 (I_{COOMe}), só é possível determinar o total somando esses dois sinais ($I_{\text{H1}} + I_{\text{COOMe}}$) (ROSENBOHM et al., 2003). O valor de GM encontrado para a pectina de caju utilizando a fórmula abaixo foi de 38,3%. Esse resultado confirma, juntamente com o infravermelho, que a pectina de caju, deste trabalho, é de baixo grau de metoxilação.

$$\text{GM} = \frac{(I_{\text{COOMe}} + I_{\text{H1}}) - I_{\text{COO}^-}}{(I_{\text{COOMe}} + I_{\text{H1}}) + I_{\text{COO}^-}} \times 100 \quad (7)$$

$$\text{GM} = \frac{100 - 44,60}{100 + 44,60} \times 100 = 38,3\%$$

Figura 19 – Ampliação da região entre 5,2 - 4,5 ppm com as integrações das bandas utilizadas na determinação do grau de metoxilação da pectina do caju por RMN ^1H

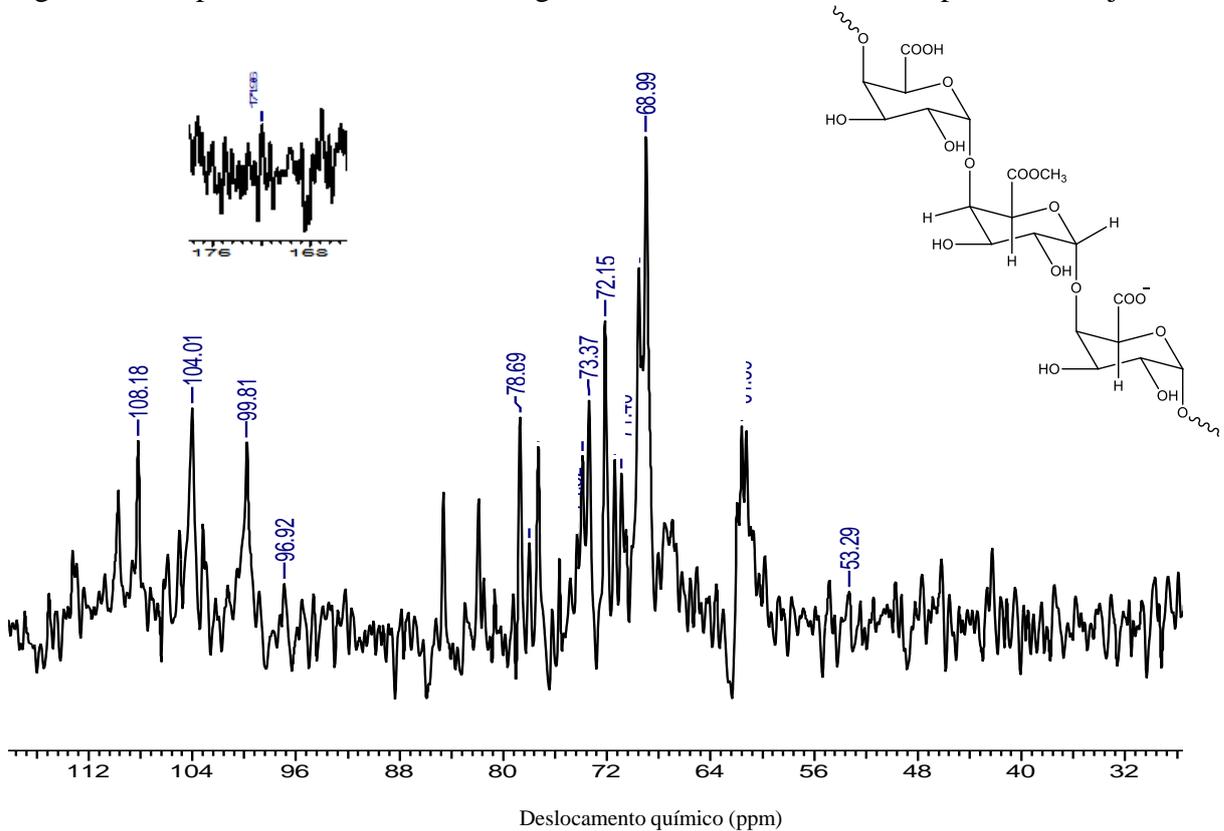


Fonte: autora.

A Figura 20 corresponde ao espectro de RMN ^{13}C da pectina do caju onde foi possível observar os deslocamentos químicos correspondentes à região anomérica do ácido α -D-galacturônico, evidenciado pelos sinais em δ 96,92 ppm, δ 99,81 ppm, δ 104,01 ppm e δ 108,18 ppm equivalentes ao carbono C-1 de unidades esterificadas e não esterificadas, e um sinal em campo muito baixo a δ 171,96 ppm correspondentes ao C-6 de grupos carboxílicos metil-esterificados e livres, respectivamente. Em δ 53,3 ppm é atribuído ao grupo ester O-metil (O-Me) do C-6 do anel piranosídico. Os deslocamentos químicos em δ 69,0; δ 72,15; δ 73,37 e δ 78,69 ppm são relativos aos carbonos C-2, C-3, C-5 e C-4 do ácido galacturônico,

respectivamente (NASCIMENTO et al., 2015; SIMAS-TOSIN et al., 2014; NANDAN et al., 2011).

Figura 20 – Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono da pectina do caju

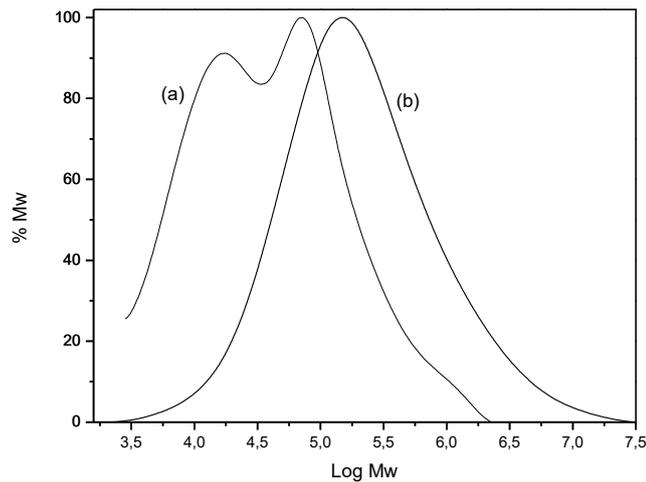


Fonte: autora.

5.6 Cromatografia de Permeação em Gel (GPC)

A partir da curva de calibração dos padrões de polissacarídeos pulunanas, determinou-se a massa molar da pectina de caju (a) e da pectina comercial (b), a partir dos cromatogramas apresentados na Figura 21.

Figura 21 – Cromatografia de Permeação em Gel das pectinas do caju (a) e comercial (b)



Fonte: autora.

A pectina comercial apresentou um valor médio de massa molar de $1,2 \times 10^5 \text{ g.mol}^{-1}$, que se encontra de acordo com a literatura (ZEGOTA, 1999). A pectina do caju apresentou dois valores distintos de massa molar, tendo, portanto, aspecto bimodal (Figura 21). O maior valor foi de $2,11 \times 10^5 \text{ g.mol}^{-1}$ estando na mesma ordem de grandeza do valor observado nos trabalhos de Kuuva et al. (2003) e de Assoi et al. (2014). O índice de polidispersividade (M_w/M_n) observado para as duas pectinas (Tabela 7) mostra que há uma grande variação no tamanho das cadeias desses polímeros, já esperado devido ao fato de serem polímeros naturais (SEIXAS et al., 2014). Esses índices estão de acordo com resultados encontrados por Zanella e Taranto (2015).

Tabela 7 – Massa molar e índice de polidispersividade das pectinas do caju e comercial

Amostras	Massa molar ponderal média (M_w) (10^5) g.mol^{-1}	Índice de polidispersividade (M_w/M_n)
Pectina comercial	4,93	5,50
Pectina do caju (Pico 1)	2,11	2,35
Pectina do caju (Pico 2)	1,47	1,49

M_w – Massa molar; M_w/M_n – Índice de Polidispersividade

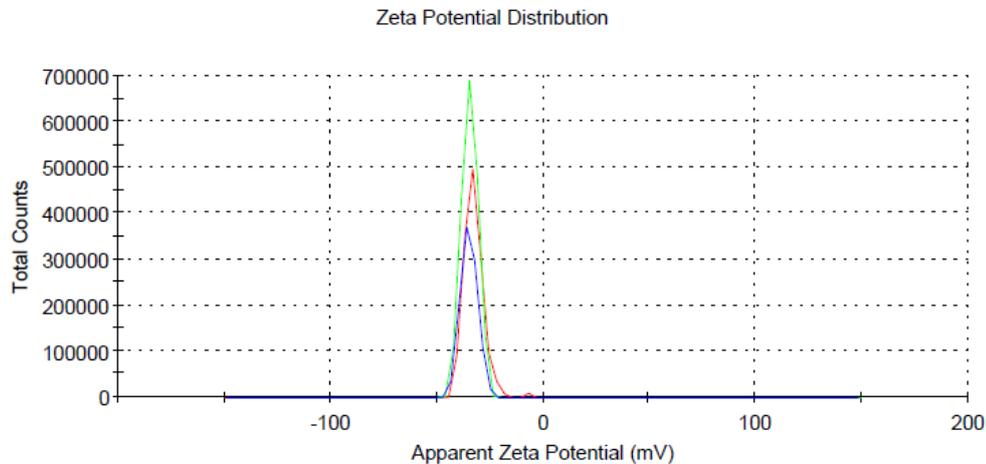
Fonte: autora.

5.7 Potencial Zeta (ζ)

Na Figura 22, observa-se o potencial zeta da solução aquosa de pectina que apresentou potencial negativo de -32,6 mV, semelhante aos valores encontrados por Kim e

Wicker (2009) em seu trabalho. A carga negativa pode ser atribuída aos grupos carboxilatos presentes na estrutura da pectina.

Figura 22 – Potencial zeta da pectina do caju



Fonte: autora.

O valor encontrado indica uma estabilidade da pectina em solução não havendo tendência a floculação. Quando o valor absoluto do potencial zeta é inferior a 30 mV, uma dispersão exibe uma estabilidade fraca, levando a uma aglomeração ou floculação das partículas, enquanto que para valores absolutos superiores a 30 mV as dispersões são ditas estáveis devido à repulsão electrostática (GUERRA-ROSAS et al., 2016). Portanto, a carga negativa encontrada, acima de 30 mV, levará à uma forte repulsão eletrostática entre as gotas, diminuindo a probabilidade de formação de agregados, proporcionando maior estabilidade à solução (TAMNAK et al., 2016).

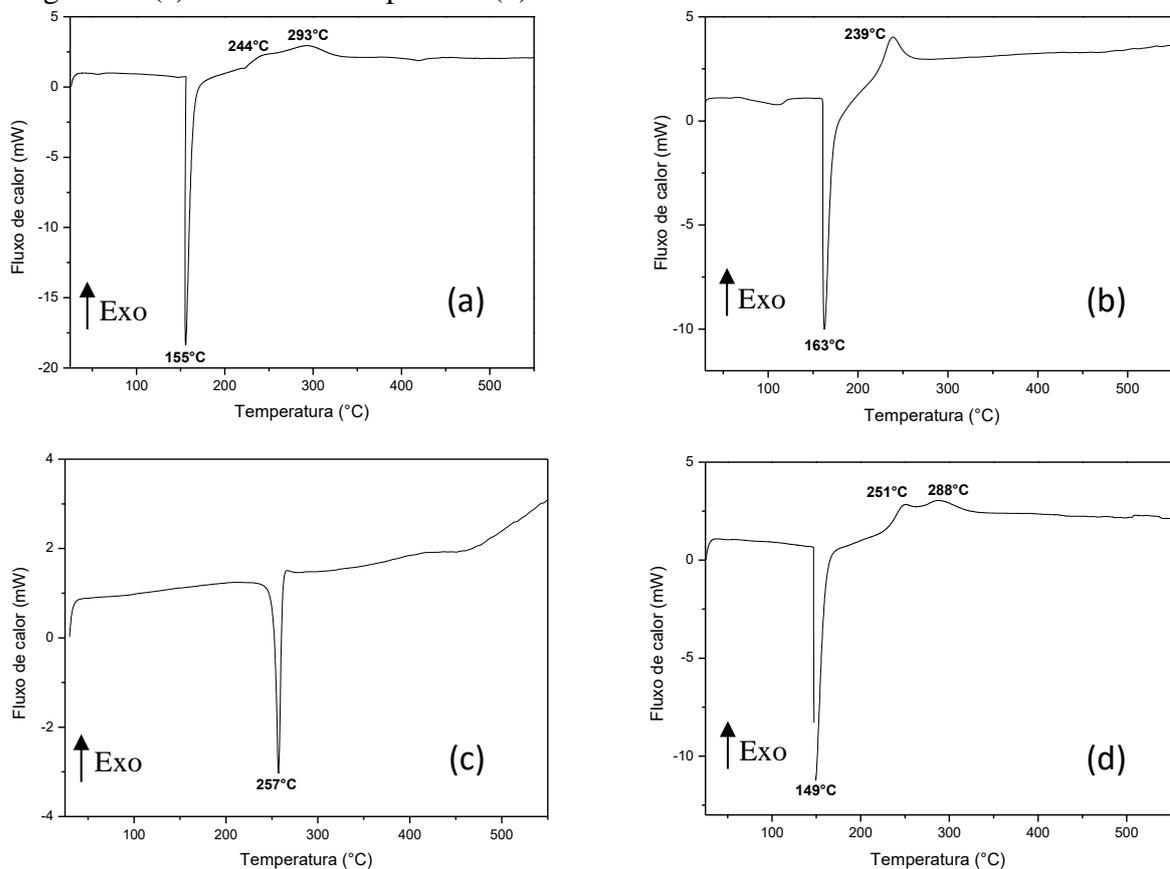
5.8 Calorimetria Exploratória de Varredura (DSC)

Nos termogramas, Figuras 23(a), 23(b) e 23(d), das amostras pectina caju, pectina comercial e amostra encapsulada são observados picos endotérmicos em 155 °C, 163 °C e 149 °C, respectivamente, relacionados à eliminação de água (EINHORN-STOLL; KUNZEK; DONGOWSKI, 2007; NEELAKANDAN; KYU, 2009). O termograma da pectina comercial apresentou um pico exotérmico em 239 °C. Os termogramas da pectina do caju e da encapsulada mostraram dois picos exotérmicos entorno de 244 °C e 293 °C e em 251 °C e 288 °C, respectivamente, que sugerem a degradação das amostras em temperaturas acima de 230 °C. Os picos exotérmicos iniciando por volta de 200 °C e findando entre o intervalo de 210 a 270 °C

são características de degradação, como despolimerização, da amostra (EINHORN-STOLL; KUNZEK; DONGOWSKI, 2007).

A mangiferina isolada (Figura 23c), no entanto, tem menor conteúdo de água do que as demais amostras, apresentando somente um pico endotérmico em 257 °C referente à temperatura de fusão da amostra. Para Ferreira (2013), que utilizou método de extração similar, esse pico endotérmico estaria numa temperatura próxima de 252,6 °C. Neelakandan e Kyu (2009), que trabalharam com amostra comercial da Sigma-Aldrich, determinaram o ponto de fusão da mangiferina numa temperatura próxima 267 °C. Portanto, a mangiferina extraída nesse trabalho apresentou valor coerente com os resultados encontrados na literatura.

Figura 23 – Curvas de DSC das amostras de pectina do caju (a), pectina comercial (b), mangiferina (c) e amostra encapsulada (d)



Fonte: autora.

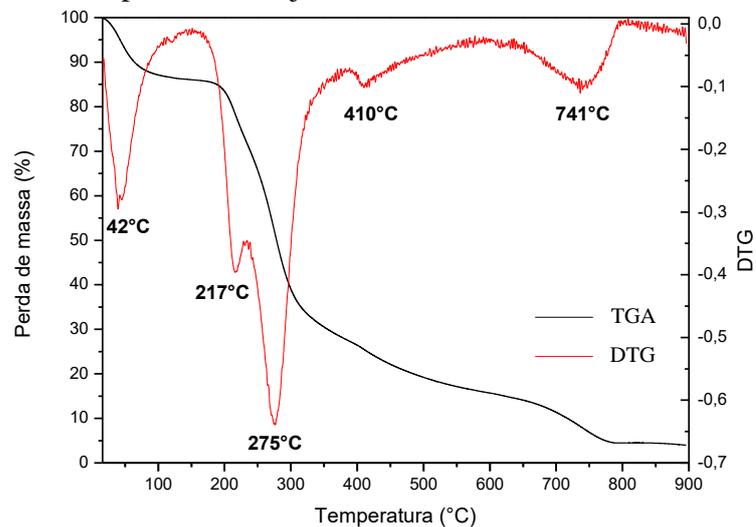
5.9 Análises Termogravimétricas (TGA/DTG)

As Figuras 24 e 25 apresentam as curvas de TGA e DTG para as pectinas do caju e comercial. Por essas análises, as amostras apresentaram primeiramente um evento referente à perda de água e, em seguida, eventos de degradação da cadeia polimérica. Para todas as

amostras a evaporação de água residual ocorreu em temperaturas abaixo de 150 °C, estando de acordo com o que já se tem reportado de decomposição térmica de polissacarídeos. A pectina do caju apresentou, no intervalo de temperatura de 15-144 °C, com o pico máximo em 42 °C, perda de massa de 14% (Tabela 8). A perda de água da pectina comercial ocorreu na faixa de temperatura de 12-128 (pico máximo em 30 °C), com uma perda de massa associada de 11,6% (Tabela 9).

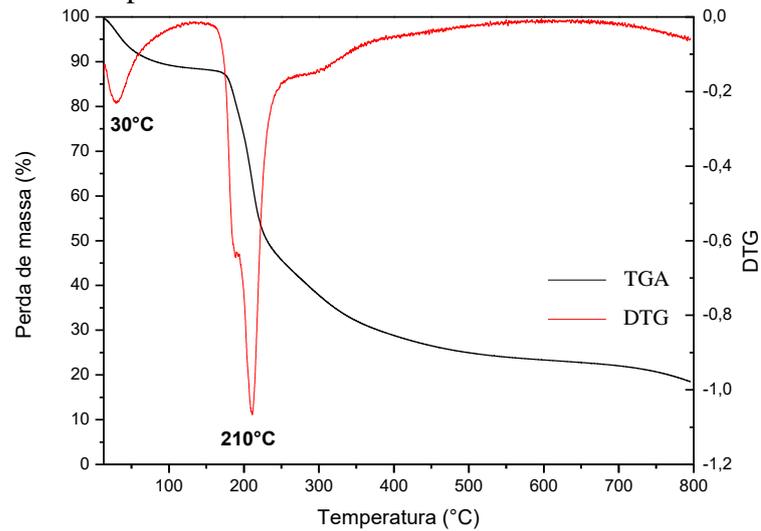
Para a pectina do caju, são observados dois picos principais referentes à degradação, em 217 °C e em 275°C, com perda de massa total de 58,3%, respectivamente. Já na pectina comercial um pico é visto em 210 °C, com perda de massa de 64,8%, mostrando que o processo de degradação dessa pectina ocorre antes da pectina do caju. Eventos ocorridos entre 200 e 400 °C são atribuídos à decomposição ou despolimerização da cadeia polimérica ou da matéria orgânica (DALPASQUALE et al., 2016; GORRASI; BUGATTI; VITTORIA, 2012; GHAFARI et al., 2007).

Figura 24 – TGA/DTG da pectina do caju



Fonte: autora.

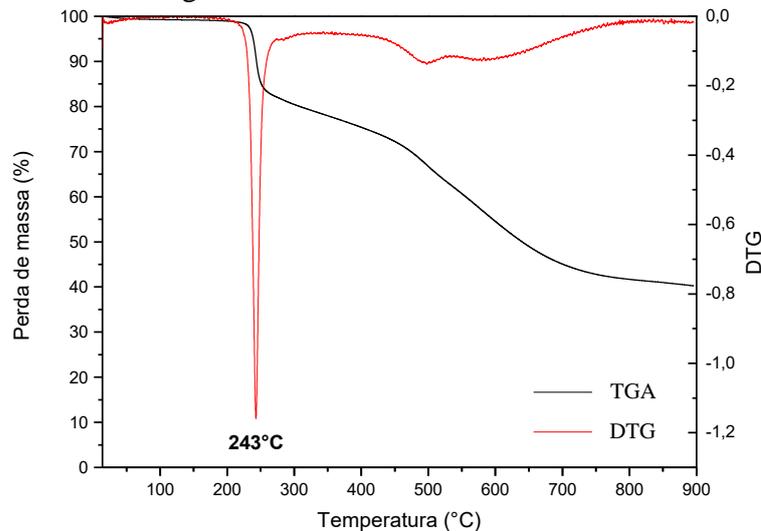
Figura 25 – TGA/DTG da pectina comercial



Fonte: autora.

No termograma da mangiferina (Figura 26) o pico cristalino em 242 °C, correspondente a perda de massa de 21,8%, coincide com seu ponto de fusão (YANG et al., 2013). Essa alta estabilidade térmica da mangiferina pode ser explicado devido às interações específicas, tais como ligações cruzadas de hidrogênio, que ocorrem entre as cadeias dos homólogos da mangiferina (NEELAKANDAN; KYU, 2009; YANG et al., 2013).

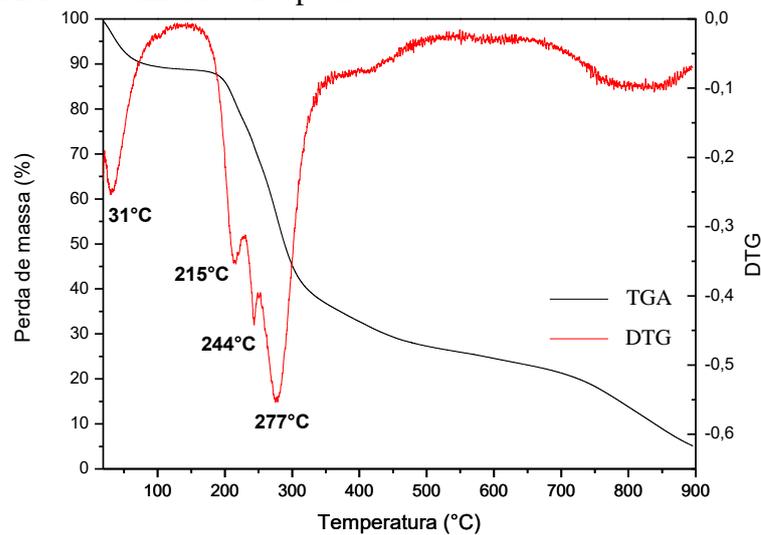
Figura 26 – TGA/DTG da mangiferina



Fonte: autora.

No termograma da amostra encapsulada (Figura 27), a perda de água residual da amostra ocorre no máximo de temperatura de 31 °C, com perda de massa de 11,2%. Entre 138 °C e 391 °C são observados três picos principais, associados à degradação do material, com perda de massa de 55,5%.

Figura 27 – TGA/DTG da amostra encapsulada



Fonte: autora.

O teor residual nas amostras foi de 3,85% para a pectina do caju, de 18,6% para a pectina comercial, de 40,35% para a mangiferina e de 5,26% para a amostra encapsulada. Essas massas estão relacionadas a resíduos inorgânicos que podem estar aderidos aos materiais (ANDRADE; RAPHAEL; PAWLICKA, 2009).

Tabela 8 – Principais etapas de degradação das amostras

Amostra	1º Evento (°C)	2º Evento (°C)	3º Evento (°C)	4º Evento (°C)	Massa residual
Pectina do caju	15-144	144-384	384-581	581-900	3,85
Pectina comercial	12-128	128-573	-----	-----	18,6
Mangiferina	14-342	342-900	-----	-----	40,35
Encapsulado	17-138	138-391	391-589	589-900	5,26

Fonte: autora.

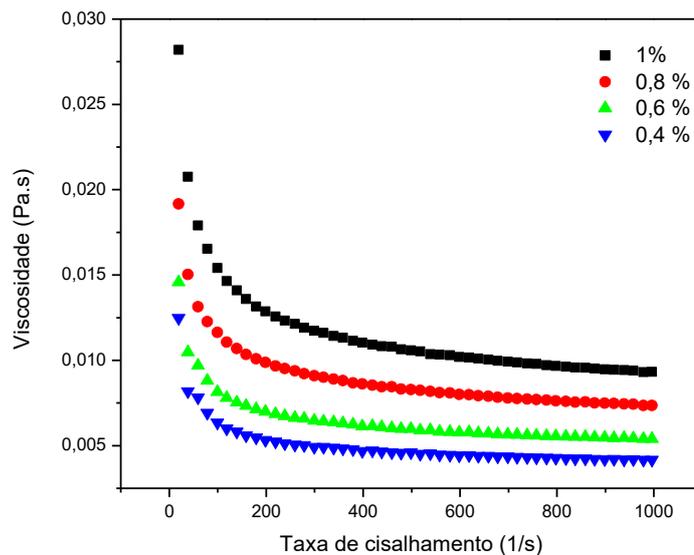
5.10 Reologia

A Figura 28 apresenta o reograma da taxa de cisalhamento *versus* viscosidade da pectina do caju nas concentrações de 0,4; 0,6; 0,8 e 1,0% realizadas a 25 °C. Pode-se observar que à medida que se aumenta a concentração da solução de pectina aumentou-se o valor de viscosidade aparente, tendo o polissacarídeo, portanto, apresentado um comportamento pseudoplástico. O comportamento pseudoplástico pode ser atribuído ao surgimento de deformações nas moléculas de polímero, produzindo formas mais alongadas, como consequência das forças hidrodinâmicas geradas no cisalhamento e/ou a um maior alinhamento

das moléculas de polímero ao longo das linhas de fluxo, na direção da tensão aplicada (ARANDA-SELVERIO et al., 2010). O comportamento pseudoplástico é mais pronunciado nas regiões de baixa taxa de cisalhamento.

Na região de alta taxa de cisalhamento é observado um comportamento Newtoniano, onde os valores de viscosidade para as diferentes concentrações do polímero são praticamente semelhantes, provavelmente devido à ação mais efetiva do cisalhamento sobre a forma das moléculas nivelando-as a uma mesma conformação limite (KARAKI et al., 2016).

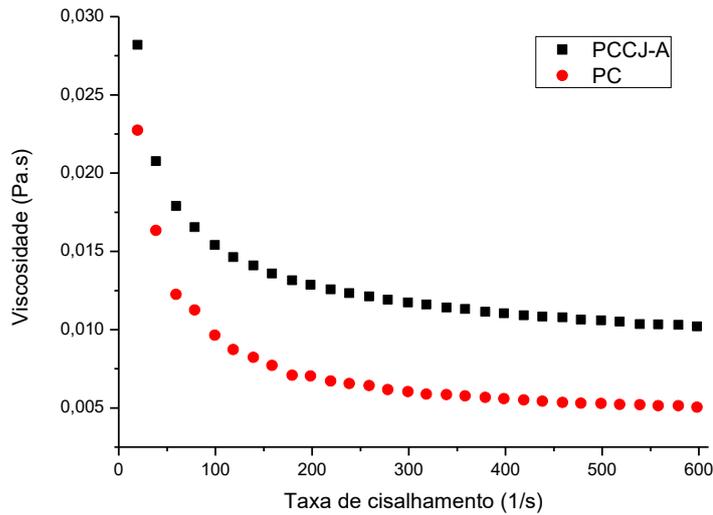
Figura 28 – Medidas reológicas da pectina de caju nas concentrações de 0,4; 0,6; 0,8 e 1,0% em água deionizada a 25 °C



Fonte: autora.

Na Figura 29 é visto um comparativo entre as soluções das pectinas do caju e comercial em seus comportamentos de fluxo na concentração de 1,0%. Observa-se que a pectina comercial apresenta comportamento pseudoplástico, assim como a pectina do caju, tendo esta uma maior viscosidade aparente.

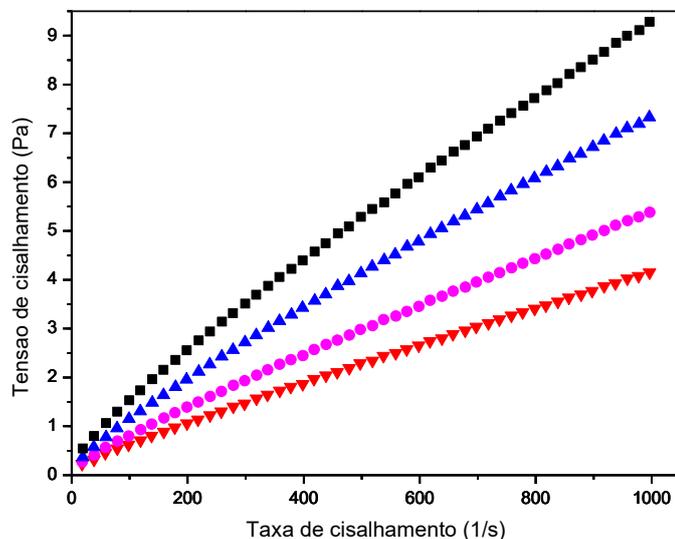
Figura 29 – Medidas reológicas das pectinas de caju e comercial na concentração de 1,0% a 25 °C



Fonte: autora.

No reograma de tensão de cisalhamento *versus* taxa de cisalhamento, para as soluções de pectina (Figura 30) observa-se um comportamento linear crescente com o aumento da tensão aplicada para todas as concentrações estudadas, característico de fluxo pseudoplástico já que os valores de “n” calculados foram inferiores a 1 (Tabela 9). De acordo com o valor de “n” os materiais analisados podem ser classificados como dilatante se $n > 1$; newtoniano se $n = 1$; e pseudoplástico se $n < 1$.

Figura 30 – Gráfico taxa de cisalhamento *versus* tensão de cisalhamento da pectina de caju nas concentrações de 0,4 ▼; 0,6 ■; 0,8 ▲ e 1,0% ■ a 25 °C



Fonte: autora.

As curvas podem ser descritas pela lei da potência de Ostwald de Waele, pois o coeficiente de correlação (R^2) apresentou valores próximos de 1 quando se aplicou essa lei aos dados obtidos. Com o objetivo de se avaliar o comportamento de fluxo das soluções foram calculados os parâmetros “a” e “n” que correspondem, respectivamente, ao coeficiente de consistência e índice de comportamento do fluido. Os valores dos coeficientes de consistência (a) (Tabela 12) se revelaram crescentes com o aumento da concentração nas condições de taxa de cisalhamento testadas indicando que a pseudoplasticidade aumenta com a concentração das soluções de pectina (MIERCZYNSKA; CYBULSKA; ZDUNEK, 2017). Já os valores obtidos para “n” mostraram-se próximos.

$$\tau = a \cdot \dot{\gamma}^n \quad (8)$$

Onde,

τ é a tensão de cisalhamento;

a é o coeficiente de consistência;

$\dot{\gamma}$ é a viscosidade;

n é o índice de comportamento do fluido

Tabela 9 – Coeficiente de consistência (a) e índice de fluxo (n) para as soluções de pectina do caju

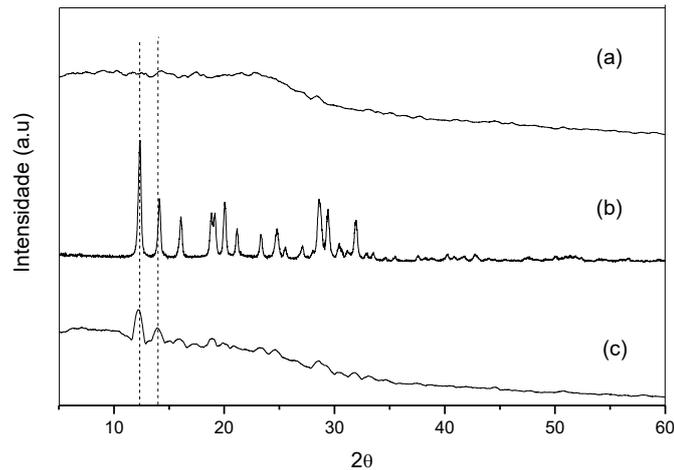
Lei da Potência			
Concentração	a	n	R
1,0%	0,037	0,7999	0,9997
0,8%	0,0258	0,8176	0,9998
0,6%	0,0162	0,8401	0,9997
0,4%	0,012	0,8456	0,9994

Fonte: autora.

5.11 Difração de Raios X

No difratograma da pectina do caju, Figura 31(a), o perfil observado confirma o caráter amorfo desse polissacarídeo com um pico em 23° (NESIC et al., 2014). Para a mangiferina, Figura 31(b), os picos observados no difratograma, em $12,4^\circ$; $14,1^\circ$; 16° ; $18,8^\circ$; 20° ; $24,8^\circ$; $28,6^\circ$; $29,4^\circ$ e $31,9^\circ$ mostram a alta cristalinidade deste composto (YANG et al., 2013; MONTES et al., 2016). Já para a amostra encapsulada, Figura 31(c), é possível observar dois picos principais de maior intensidade, em $12,2^\circ$ e 14° e também picos menos intensos coincidentes com os da mangiferina. Isso indica que a mangiferina foi incorporada na matriz de pectina.

Figura 31 – Difratoograma da pectina do caju (a), da mangiferina (b) e da amostra encapsulada (c)



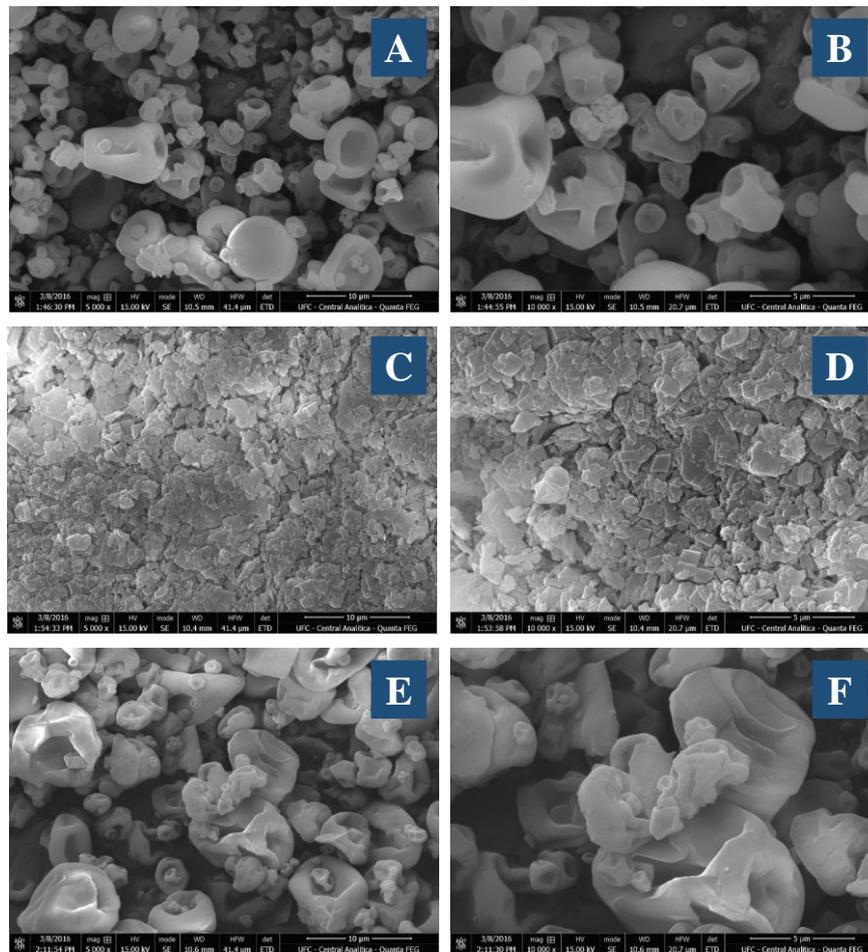
Fonte: autora.

No trabalho de Cruz et al. (2008), utilizando a difração de raio-X, descobriu-se que a estrutura cristalina da mangiferina é constituída por duas moléculas da xantona ligadas a cinco moléculas de água de cristalização, sendo estabilizada pela formação de ligações de hidrogênio intermoleculares.

5.12 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Nas micrografias da pectina do caju, Figura 32 (A e B), é possível observar partículas semi-esféricas, em sua maioria, de tamanhos variados apresentando cavidades em sua superfície. Essas cavidades podem ser devidas a evaporação de água à temperatura elevada no processo de secagem por *spray drying* (SOUZA et al., 2013; KANG et al., 2015; SAMPAIO et al., 2015).

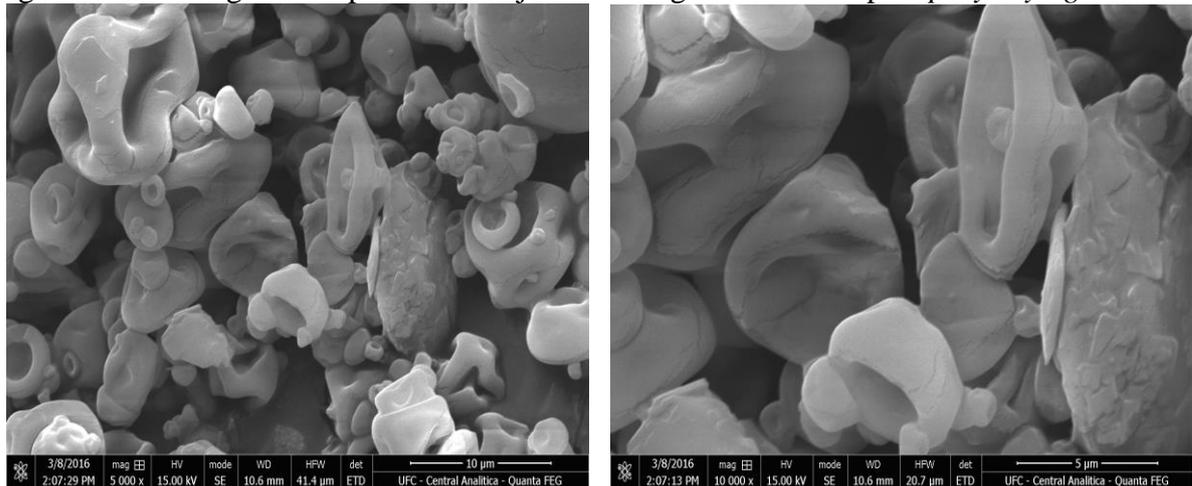
Figura 32 – Micrografias da pectina do caju (A – 5000x e B – 10000x), mangiferina (C – 5000x e D – 10000x) e pectina do caju com mangiferina (E – 5000x e F – 10000x) obtidas por *spray drying*



Fonte: autora.

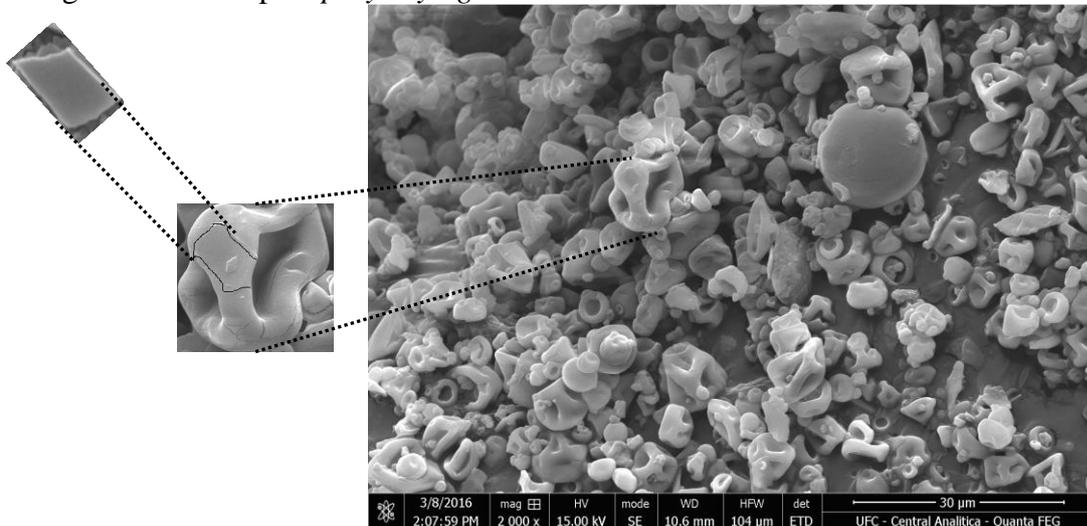
Nas imagens da mangiferina, Figura 32 (C e D), notam-se partículas com uma morfologia irregular com secção transversal na forma de quadriláteros. Nas imagens das amostras de pectina comercial e pectina do caju com mangiferina, Figura 32 (E e F), respectivamente, podem ser visualizadas partículas do fármaco tanto aderidas à superfície dos polissacarídeos, ampliada na Figura 34, bem como, partículas do fármaco na forma de aglomerados, indicando uma distribuição irregular deste nas matrizes poliméricas. Essa aglomeração da mangiferina pode ocorrer devido à baixa solubilidade da mangiferina na solução do polissacarídeo não se encontrando disperso na matriz polimérica.

Figura 33 – Micrografia da pectina do caju com mangiferina obtida por *spray drying*



Fonte: autora.

Figura 34 – Micrografia com magnificação de 2000x da amostra de pectina do caju com mangiferina obtida por *spray drying*



Fonte: autora.

5.13 Taxa de encapsulamento

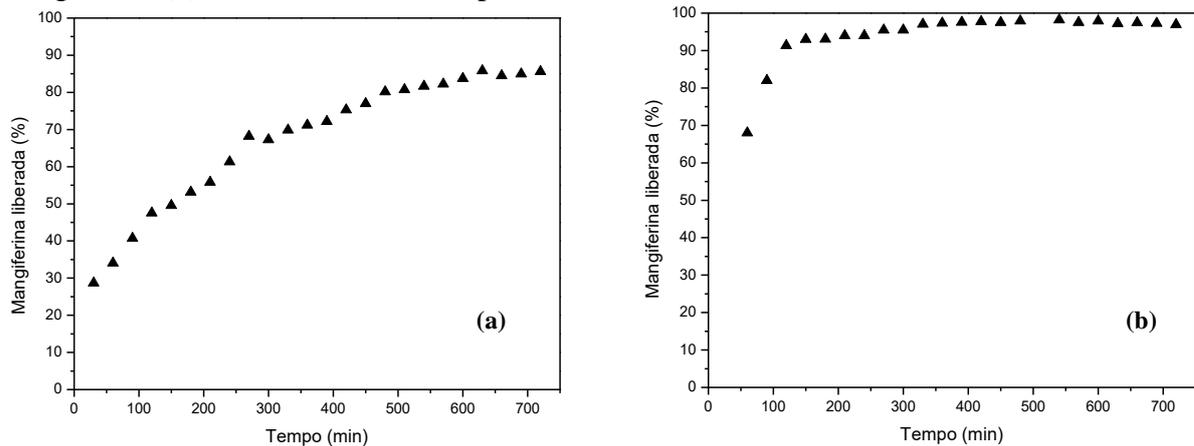
A taxa de encapsulamento do bioativo mangiferina, tendo como matriz a pectina, realizada na proporção 10:1 (pectina: mangiferina), foi de 83,15%. O resultado encontrado foi próximo ao valor observado no trabalho de Samadarsi e Dutta (2019), de 85%, que trabalharam com o encapsulamento de mangiferina utilizando a β -lactoglobulina como matriz.

5.14 Liberação *in vitro*

5.14.1 Perfil de liberação

Para investigar a estabilidade e o perfil de liberação do material encapsulado, cápsulas com o material foram submetidas a um teste de liberação controlada *in vitro*. Foram utilizados meios de dissolução com pH's distintos (1,2; 4,6 e 6,8) simulando as condições do trato gastrointestinal (ZHOU et al., 2016).

Figura 35 – Perfis de liberação das cápsulas de mangiferina com pectina (a) e apenas mangiferina (b) durante 12 horas em pH 1,2



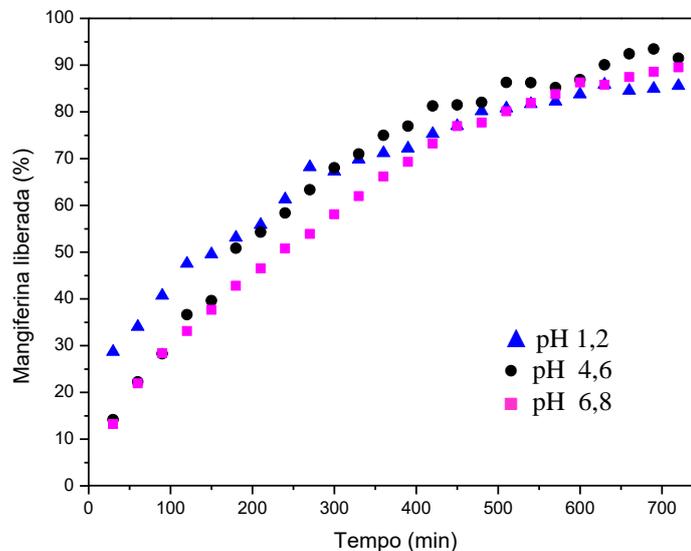
Fonte: autora.

Os perfis de liberação controlada da mangiferina utilizando como meio de dissolução o pH 1,2, simulando o pH do trato gástrico (SRIAMORNSAK et al., 2007), com e sem pectina, podem ser vistos na Figura 35. Na Figura (35a) observa-se que, decorridas 12 horas do início do processo de dissolução, houve uma liberação de mais de 80% de mangiferina no meio estudado. Nota-se que o polissacarídeo retardou a liberação, levando esta a ocorrer de modo controlado, com aumento gradual da disponibilidade do fármaco para o meio. Isso mostra que houve interação do ativo com a matriz polimérica e que a pectina foi eficiente em prolongar a taxa de liberação da mangiferina.

Na dissolução com a cápsula contendo apenas mangiferina (Figura 35b), no pH 1,2, observa-se que, após 2 horas e meia do início do processo, houve uma liberação de mais de 90% da mangiferina. Esses resultados mostraram que a liberação da mangiferina estando encapsulada com pectina leva a um retardamento da liberação do bioativo nos meios estudados

já que no perfil de liberação da cápsula contendo apenas mangiferina observou-se que uma grande quantidade de fármaco foi liberada nas primeiras horas de ensaio.

Figura 36 – Perfis de liberação da mangiferina com a matriz de pectina nos três pH's (1,2; 4,6 e 6,8)



Fonte: autora.

Na Figura 36 são mostrados os perfis de liberação da mangiferina nos pH's 1,2; 4,6 e 6,8. Observa-se que nos três meios estudados o processo de liberação do bioativo ocorreu de modo semelhante, tendo no pH 4,6 atingido um máximo de quantidade liberada de 91,5% de mangiferina.

A pectina que compõe a matriz que reveste o fármaco é um polímero hidrofílico. A superfície da matriz, quando em contato com o meio estudado, absorverá pequenas quantidades de água, e a liberação do bioativo será controlada pela sua dissolução e difusão polimérica no meio. Ocorrerá a formação de uma camada de gel, já que as matrizes hidrofílicas sofrerão uma hidratação seguida de geleificação, produzindo uma barreira que pode reduzir a liberação do fármaco. A taxa no qual o fármaco é liberado será, então, controlada pela camada do gel em torno da matriz após a sua exposição a um fluido aquoso (LYRA et al., 2007). À medida que esse processo avança, com o decorrer do tempo, ocorrerá uma desagregação das cadeias do polímero com um consequente aumento na taxa de liberação do fármaco para o meio (WEI et al., 2006).

A liberação do fármaco a partir de sistemas de liberação imediata e modificada tem sido descrita por várias teorias / modelos cinéticos. O sistema analisado neste trabalho seguiu o modelo de Korsmeyer-Peppas que utiliza a seguinte equação:

$$f = Kt^n \quad (9)$$

Onde f é a fração liberada do fármaco, t é o tempo de liberação, k é uma constante cinética e n é um expoente que caracteriza o mecanismo de liberação dos fármacos (Ritger e Peppas, 1987).

CONCLUSÕES

A partir do pseudofruto do caju foi isolada uma pectina, cujo rendimento foi 11,85%, compatível com valores encontrados na literatura.

Através das caracterizações realizadas foi possível confirmar ser um polissacarídeo do tipo pectina, tendo um perfil similar ao da pectina comercial cítrica.

O grau de metoxilação da pectina do caju foi determinado por FTIR (36,1%) e RMN ^1H (38,3%) podendo classificá-la como sendo de baixo grau de metoxilação.

Pelos resultados obtidos de FTIR, DSC, TGA, DRX e MEV, pôde-se verificar a ocorrência de interações entre a pectina e a mangiferina, demonstrando a ocorrência do encapsulamento.

No ensaio de dissolução, com os pH's 1,2, 4,6 e 6,8, simulando o pH gastrointestinal, o material encapsulado apresentou perfis semelhantes na liberação da mangiferina.

TRABALHOS FUTUROS

A pectina do caju mostrou-se uma promissora alternativa, como matriz, na utilização em sistemas de entrega de drogas que buscam o controle na liberação, sendo necessário a realização de mais experimentos que comprovem seu potencial como matriz encapsulante de outros bioativos, com solubilidades distintas, assim como, matriz polimérica em outras formas de liberação, por exemplo, através da pele, por meio de ensaios com célula de Franz.

REFERÊNCIAS

- ABID, M.; CHEIKHROUHOU, S.; RENARD, C. M.G.C.; BUREAU, S.; CUVELIER, G.; ATTIA, H.; AYADI, M. A. Characterization of pectins extracted from pomegranate peel and their gelling properties. **Food Chemistry**, vol. 215, p. 318-325, Sfax, Tunísia, 2017.
- ADENEYE, A. A.; AWODELE, O.; AIYEOLA, S. A., BENEBO, A. S. Modulatory potentials of the aqueous stem bark extract of *Mangifera indica* on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, vol. 5, p. 106-115, Lagos State, Nigeria, 2015.
- ALBERSHEIM, P.; NEVINS, D. J.; ENGLISH, P. D.; KARR, A. A method for the analysis of sugars in plant cell-wall polysaccharides by gas-liquid chromatography. **Carbohydrate Research**, vol. 5, p. 340-345, Colorado, United States, 1967.
- ALI, A.; IQBAL, M.; AKHTAR, N.; KHAN, H. M. S.; ULLAH, A.; UDDIN, MINHAJ; KHAN, M. T. Assessment of xanthan gum based sustained release matrix tablets containing highly water-soluble propranolol HCl. **Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research**, Vol. 70, p. 283-289, Bahawalpur, Pakistan, 2013.
- AMARA, C. B.; EGHBAL, N.; DEGRAEVE, P.; GHARSALLAOUI, A. Using complex coacervation for lysozyme encapsulation by spraydrying. **Journal of Food Engineering**, vol. 183, p. 50-57, Bourg en Bresse, France, 2016.
- ANDRADE, J. R.; RAPHAEL, E.; PAWLICKA, A. Plasticized pectin-based gel electrolytes. **Electrochimica Acta**, vol. 54, p. 6479-6483, São Paulo, Brazil, 2009.
- ARANDA-SELVERIO, G.; PENNA, A. L. B.; CAMPOS-SÁS, L. F.; JUNIOR, O. dos S.; VASCONCELOS, A. F. D.; SILVA, M. de L. C. da; LEMOS, E. G. M.; CAMPANHARO, J. C.; SILVEIRA, J. L. M. Propriedades reológicas e efeito da adição de sal na viscosidade de exopolissacarídeos produzidos por bactérias do gênero *Rhizobium*. **Química Nova**, vol. 33, 895-899, São Paulo, Brasil, 2010.
- ASSOI, S.; KONAN, K.; WALKER, L. T.; HOLSER, R.; AGBO, G. N.; DODO, H.; WICKER, L. Functionality and yield of pectin extracted from Palmyra palm (*Borassus aethiopum* Mart) fruit. **LWT - Food Science and Technology**, vol. 58, p. 214-221, Abidjan, Cote d'Ivoire, 2014.
- AUGUSTIN, M. A.; HEMAR, Y. Nano- and micro-structured assemblies for encapsulation of food ingredients. **Chemical Society Reviews**, vol. 38, p. 902-912, Werribee, Australia, 2009
- AVIVI-GREEN, C.; POLAK-CHARCON, S.; MADAR, Z.; SCHWARTZ, B. Dietary Regulation and Localization of Apoptosis Cascade Proteins in the Colonic Crypt. **Journal of Cellular Biochemistry**, vol. 77, p. 18-29, Rehovot, Israel, 2000.
- BANKS, S. R.; PYGALL, S. R.; BAJWA, G. S.; DOUGHTY, S. W.; TIMMINS, P.; MELIA, C. D. The influence of substituted phenols on the sol: gel transition of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) aqueous solutions. **Carbohydrate Polymers**, vol. 101, p. 1198-1204, Nottingham, UK, 2014.

- BARROS, F. C. N.; SILVA, D. C. da; SOMBRA, V. G.; MACIEL, J. S.; FEITOSA, J. P.A.; FREITAS, A. L.P.; PAULA, R. C.M. de. Structural characterization of polysaccharide obtained from red seaweed *Gracilaria caudata* (J Agardh). **Carbohydrate Polymers**, vol. 92, p. 598–603, Ceará, Brazil, 2013.
- BARRETO, J. C.; TREVISAN; M. T. S.; HULL, W. E.; ERBEN, G., BRITO, E. S. DE, PFUNDSTEIN, B.; WURTELE, G.; SPIEGELHALDER, BERTOLD; OWEN, R. W. Characterization and Quantitation of Polyphenolic Compounds in Bark, Kernel, Leaves, and Peel of Mango (*Mangifera indica* L.). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, vol. 56, p. 5599-5610, Heidelberg, Germany, 2008.
- BAZARIA, B.; KUMAR, P. Effect of whey protein concentrate as drying aid and drying parameters on physicochemical and functional properties of spray dried beetroot juice concentrate. **Food Bioscience**, vol. 14, p. 21-27, Punjab, India, 2016.
- BÉDOUET, L.; COURTOIS, B.; COURTOIS, J. Rapid quantification of *O* acetyl and *O*-methyl residues in pectin extracts. **Carbohydrate Research**, vol. 338, p. 379-383, Amiens, France, 2003.
- BEGUM, R.; AZIZ, M.G.; UDDIN, M.B.; YUSOF, Y. A. Characterization of Jackfruit (*Artocarpus heterophyllus*) Waste Pectin as Influenced by Various Extraction Conditions. **Agriculture and Agricultural Science Procedia**, vol. 2, p. 244-251, Selangor, Malaysia, 2014.
- BEKHIT, M.; SANCHEZ-GONZALEZ, L.; MESSAOUD, G. B.; DESOBRY, S. D. Encapsulation of *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* on alginate/pectin composite microbeads: Effect of matrix composition on bacterial survival and nisin release. **Journal of Food Engineering**, vol. 180, p. 1-9, Vandœuvre-lès-Nancy Cedex, France, 2016.
- BLAKENEY, A. B.; HARRIS, P. J.; HENRY, R. J.; STONE, B. A. A simple and rapid preparation of alditol acetates for monosaccharide analysis. **Carbohydrate Research**, vol. 113, p. 291-299, Victoria, Australia, 1983.
- BOATENG, J. S.; MATTHEWS, K. H.; AUFFRET, A. D., HUMPHREY, M. J., STEVENS, H. N.; ECCLESTON, G. M. *In vitro* drug release studies of polymeric freeze-dried wafers and solvent-cast films using paracetamol as a model soluble drug. **International Journal of Pharmaceutics**, vol. 378, p. 66-72, Glasgow, UK, 2009.
- CANTERI, M. H. G.; MORENO, L.; WOSIACKI, G.; SCHEER, A. de P. Pectina: da matéria-prima ao produto final. **Polímeros**, vol. 22, no. 2, Paraná, Brasil, Epub Apr 10, 2012.
- CAO, X.Q.; VASSEN, R.; SCHWARTZ, S.; JUNGEN, W.; TIETZ, F.; STOÈEVER, D. Spray-drying of ceramics for plasma-spray coating. **Journal of the European Ceramic Society**, vol. 20, p. 243-2439, Jülich, Germany, 2000.
- CERRATINGA. Caju. Disponível em: <<http://www.cerratinga.org.br/caju/>>. Acesso em: 06 de maio de 2016. Brasília, Distrito Federal.
- CHAMBIN, O.; DUPUIS, G.; CHAMPION, D.; VOILLEY, A.; POURCELOT, Y. Colon specific drug delivery: Influence of solution reticulation properties upon pectin beads

performance. **International Journal of Pharmaceutics**, vol. 321, p. 86-93, Dijon Cedex, France, 2006.

CHOTIKO, A.; SATHIVEL, S. Development of a combined low-methoxyl-pectin and rice-branextract delivery system to improve the viability of *Lactobacillus plantarum* under acid and bile conditions. **LWT - Food Science and Technology**, vol. 66, p. 420-427, Baton Rouge, USA, 2016.

COSTA, P. J. C. da. Avaliação in vitro da lioequivalência de formulações farmacêuticas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, vol. 38 no.2, São Paulo, 2002.

COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles - review. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, vol. 13, p. 123-133, Porto, Portugal, 2001.

CRUZ, J. W. da Jr.; MORAES, L. R. de; SANTOS, M. H. dos; SILVA, G. A. da; BRIGAGÃO, M. R. P. L.; ELLENA, J.; DORIGUETTO, A. C. Crystalline Structure of Mangiferin, a C-Glycosyl-Substituted 9H-Xanthen-9- one Isolated from the Stem Bark of *Mangifera indica*. **Helvetica Chimica Acta**, vol. 91, p. 144-154, Minas Gerais, Brazil, 2008.

DALPASQUALE, M.; MARIANI, F. Q.; MÜLLER, M.; ANAISSI, F. J. Citrus pectin as a template for synthesis of colorful aluminates. **Dyes and Pigments**, vol. 125, p. 124-131, Guarapuava, PR, Brazil, 2016.

DAS, D.; MONDAL, S.; ROY, S. K.; MAITI, D.; BHUNIA, B.; MAITI, T. K.; ISLAM, S. S. Isolation and characterization of a heteropolysaccharide from the corm of *Amorphophallus campanulatus*. **Carbohydrate Research**, vol. 344, p. 2581–2585, West Bengal, India, 2009.

DAS, N. G., DAS, S. K. Controlled-release of oral dosage forms. **Formulation, Fill & Finish (Supplement of to Pharmaceutical Technology)**, vol. 27, p. 10-16, 2003.

DIONÍSIO, A. P.; CARVALHO-SILVA, L. B. de; VIEIRA, N.M.; GOES, T. de S.; WURLITZER, N. J.; BORGES, M. de F.; BRITO, E. S. de; IONTA, M.; FIGUEIREDO, R. W. de. Cashew-apple (*Anacardium occidentale* L.) and yacon (*Smallanthus sonchifolius*) functional beverage improve the diabetic state in rats. **Food Research International**, vol. 77, p. 171-176, Ceará, Brazil, 2015.

DUTRA, V. C. Rede de Tecnologia e Inovação do Rio de Janeiro – REDETEC. Serviço Brasileiro de Respostas Técnicas – SBRT. Manipulação de cápsulas. Rio de Janeiro, Maio/2012.

EDRIS, A. E.; KALEMBA, D.; ADAMIEC, J.; PIATKOWSKI, M. Microencapsulation of *Nigella sativa* oleoresin by spray drying for food and nutraceutical applications. **Food Chemistry**, vol. 204, p.326-333, Cairo, Egypt, 2016.

EINHORN-STOLL, U.; KUNZEK, H.; DONGOWSKI, G. Thermal analysis of chemically and mechanically modified pectins. **Food Hydrocolloids**, vol. 21, p. 1101-1112, Berlin, Germany, 2007.

ESPITIA, P. J. P.; DU, W.; AVENA-BUSTILLOS, R. de J.; SOARES, N. de F. F.; MCHUGH, T. H. Edible films from pectin: Physical-mechanical and antimicrobial properties - A review. **Food Hydrocolloids**, vol. 35, p. 287-296, Minas Gerais, Brazil, 2014.

Farmacopeia brasileira, 5ª edição, volume 1, p. 67, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília, 2010.

FELLAH, A.; ANJUKANDI, P.; WATERLAND, M. R.; WILLIAMS, M. A. K. Determining the degree of methylesterification of pectin by ATR/FT-IR: Methodology optimisation and comparison with theoretical calculations. **Carbohydrate Polymers**, vol. 78, p. 847-853, Palmerston North, New Zealand, 2009.

FERREIRA, F. da R.; SILVA, E. G. da; DE LEO, L. P. M.; CALVO, E. J.; BENTO, E. de S.; GOULART, M. O. F.; Abreu, F. C.de. Electrochemical investigations into host-guest interactions of a natural antioxidant compound with β -cyclodextrin. **Electrochimica Acta**, vol. 56, p. 797-803, Alagoas, Brazil, 2010.

FERREIRA, F. da R.; VALENTIM, I. B.; RAMONES, E. L. C.; TREVISAN, M. T. S.; OLEA-AZAR, C.; PEREZ-CRUZ, F.; ABREU, F. C. de; GOULART, M. O. F. Antioxidant activity of the mangiferin inclusion complex with β -cyclodextrin. **LWT - Food Science and Technology**, vol. 51, p. 129-134, Alagoas, Brazil, 2013.

FISHMAN, M. L.; CHAU, H. K.; QI, P. X.; HOTCHKISS, A. T.; GARCIA, R. A.; COOKE, P. H. Characterization of the global structure of low methoxyl pectin in solution. **Food Hydrocolloids**, vol. 46, p.153-159, Wyndmoor, USA, 2015.

Food and Agriculture Organization of the United Nations. Roma, Itália. Disponível em: <<http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/monograph7/additive-306-m7.pdf>>. Acesso em: 18 jan. de 2017.

FRAEYE, I.; DUVETTER, T.; DOUNGLA, E.; LOEY, A. V.; HENDRICKX, M. Fine-tuning the properties of pectin - calcium gels by control of pectin fine structure, gel composition and environmental conditions - review. **Trends in Food Science & Technology**, vol. 21, p. 219-228, Leuven, Belgium, 2010.

GARRIDO G.; DELGADO, R.; LEMUS, Y.; RODRÍGUEZ, J.; GARCÍA, D.; NÚÑEZ-SELLÉS, A. J. Protection against septic shock and suppression of tumor necrosis factor alpha and nitric oxide production on macrophages and microglia by a standard aqueous extract of *Mangifera indica* L. (VIMANG®) Role of mangiferin isolated from the extract. **Pharmacological Research**, vol. 50, p.165-172, La Habana, Cuba, 2004.

GHAFFARI, A.; NAVAEI, K.; OSKOUI, M.; BAYATI, K.; RAFIEE-TEHRANI, M. Preparation and characterization of free mixed-film of pectin/chitosan/Eudragit_® RS intended for sigmoidal drug delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, vol. 67, p. 175-186, Tehran, Iran, 2007.

GNANASAMBANDAM, R.; PROCTOR, A. Determination of pectin degree of esterification by diffuse reflectance Fourier transform infrared spectroscopy. **Food Chemistry**, vol. 68, p. 32-332, Fayetteville, USA, 2000.

GORRASI, G.; BUGATTI, V.; VITTORIA, V. Pectins filled with LDH-antimicrobial molecules: Preparation, characterization and physical properties. **Carbohydrate Polymers**, vol. 89, p. 132-137, Fisciano (SA), Italy, 2012.

GRASSINO, A. N.; BRNCIC, M.; VIKIC-TOPIC, D.; ROCA, S.; DENT, M.; BRNCIC, S. R. Ultrasound assisted extraction and characterization of pectin from tomato waste. **Food Chemistry**, vol. 198, p. 93-100, Zagreb, Croatia, 2016.

GUERRA-ROSAS, M. I.; MORALES-CASTRO, J.; OCHOA-MARTÍNEZ, L. A.; SALVIA-TRUJILLO, L.; MARTÍN-BELLOSO, O. Long-term stability of food-grade nanoemulsions from high methoxyl pectin containing essential oils. **Food Hydrocolloids**, vol. 52, p. 438-446, Durango, Mexico, 2016.

GÜNTER, E. A.; POPEYKO, O. V.; MARKOVA, P. A.; MARTINSON, E. A.; LITVINETS, S. G.; DURNEV, E. A.; POPOV, S. V.; OVODOV, Y. S. Swelling and morphology of calcium pectinate gel beads obtained from *Silene vulgaris* callus modified pectins. **Carbohydrate Polymers**, vol. 103, p. 550-557, Syktyvkar, Russia, 2014.

GUO, X.; MENG, H.; ZHU, S.; TANG, Q.; PAN, R.; YU, S. Developing precipitation modes for preventing the calcium-oxalate contamination of sugar beet pectins. **Food Chemistry**, vol. 182, p. 64-71, Guangzhou, China, 2015.

GUO, X.; MENG, H.; ZHU, S.; ZHANG, T.; PAN, R.; YU, S. Purifying sugar beet pectins from non-pectic components by means of metal precipitation. **Food Hydrocolloids**, vol. 51, p. 69-75, Guangzhou, China, 2015.

HENRIQUE, J. S.; FALCARE, R. S.; LOPES, P. S. Sistema de liberação controlada. **Pharmacia Brasileira**, p. 22, São Paulo, 2006.

HONORATO, T. L.; RABELO, M. C.; GONÇALVES, L. R. B.; PINTO, G. A. S.; RODRIGUES, S. Fermentation of cashew apple juice to produce high added value products. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, vol. 23, p. 1409-1415, Fortaleza, Brazil, 2007.

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**, vol. 125, p. 621-629, Karaj, Iran, 2019.

HOSSEINI, S. S.; KHODAIYAN, F.; YARMAND, M. S. Optimization of microwave assisted extraction of pectin from sour orange peel and its physicochemical properties. **Carbohydrate Polymers**, vol. 140, p. 59-65, Karaj, Iran, 2016.

JARVIS, M. C. Structure and properties of pectin gels in plant cell walls. **Plant, Cell and Environment**, vol. 7, p. 153-164, Logan, Utah, 1984.

JEONG, H.; KIM, H.; AHN, S. H.; OH, S. C.; YANG, I.; CHOI, I. Optimization of enzymatic hydrolysis conditions for extraction of pectin from rapeseed cake (*Brassica napus* L.) using commercial enzymes. **Food Chemistry**, vol. 157, p. 332-338, Seoul, South Korea, 2014.

JINDAL, M.; KUMAR, V.; RANA, V.; TIWARY, A.K. Aegle marmelos fruit pectin for food and pharmaceuticals: Physico-chemical, rheological and functional performance. **Carbohydrate Polymers**, vol. 93, p. 386-394, Punjab, India, 2013.

JUNG, J.; ARNOLD, R. D.; WICKER, L. Pectin and charge modified pectin hydrogel beads as a colon-targeted drug delivery carrier. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, vol. 104, p. 116-121, Athens, GA, United States, 2013.

KAMNEV, A. A.; COLINA, M.; RODRIGUEZ, J.; PTITCHKINA, N. M.; IGNATOV, V. V. Comparative spectroscopic characterization of different pectins and their sources. **Food Hydrocolloids**, vol. 12, p. 26-271, Saratov, Russia, 1998.

KANG, J.; HUA, X.; YANG, R.; CHEN, Y.; YANG, H. Characterization of natural low methoxyl pectin from sunflower head extracted by sodium citrate and purified by ultrafiltration. **Food Chemistry**, vol. 180, p. 98–105, Wuxi, China, 2015.

KARAKI, N.; ALJAWISH, A.; MUNIGLIA, L.; HUMEAU, C.; JASNIEWSKI, J. Physicochemical characterization of pectin grafted with exogenous phenols. **Food Hydrocolloids**, vol. 60, p. 486-493, Vandœuvre-lès-Nancy, France, 2016.

KASBE, P.; JANGRA, A.; LAHKAR, M. Mangiferin ameliorates aluminium chloride-induced cognitive dysfunction via alleviation of hippocampal oxido-nitrosative stress, proinflammatory cytokines and acetylcholinesterase level. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, vol. 31, p. 107-112, Guwahati, Assam, India, 2015.

KAUSHIK, N.; RAO, P. S.; MISHRA, H.N. Process optimization for thermal-assisted high pressure processing of mango (*Mangifera indica* L.) pulp using response surface methodology. **LWT - Food Science and Technology**, vol. 69, p. 372-381, West Bengal, India, 2016.

KIM, Y.; WICKER, L. Valencia PME isozymes create charge modified pectins with distinct calcium sensitivity and rheological properties. **Food Hydrocolloids**, vol. 23, p. 957-963, Seoul, Korea, 2009.

KIM, M. J.; JU, H.K.; KIM, Y.; YOO, S.; KIM, Y. Effects of amidation and/or methylesterification of pectin on aroma release at different calcium concentration. **Food Hydrocolloids**, vol. 52, p. 343-349, Seoul, Republic of Korea, 2016.

KONG, B. J.; KIM, A.; PARK, S. N. Properties and in vitro drug release of hyaluronic acid-hydroxyethyl cellulose hydrogels for transdermal delivery of isoliquiritigenin. **Carbohydrate Polymers**, vol. 147, p. 473-481, Seoul, South Korea, 2016.

KOUBALA, B.B.; KANSCI, G.; MBOMEB, 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**, vol. 22, p. 1345-1351, Yaounde, Cameroon, 2008.

KRAVTCHENKO, T. P.; VORAGEN, A. G. J.; PILNIK, W. Analytical comparison of three industrial pectin preparations. **Carbohydrate Polymers**, vol.18, p. 17-25, Wageningen, The Netherlands, 1992.

KURITA, O.; FUJIWARA, T.; YAMAZAKI, E. Characterization of the pectin extracted from citrus peel in the presence of citric acid. **Carbohydrate Polymers**, vol. 74, p. 725-730, Mie, Japan, 2008.

KUUVA, T.; LANTTO, R.; REINIKAINEN, T.; BUCHERT, J.; AUTIO, K. Rheological properties of laccase-induced sugar beet pectin gels. **Food Hydrocolloids**, vol. 17, p. 679-684, Finland, 2003.

KYOMUGASHO, C.; CHRISTIAENS, S.; SHPIGELMAN, A.; LOEY, A. M. V.; HENDRICKX, M. E. FT-IR spectroscopy, a reliable method for routine analysis of the degree of methylesterification of pectin in different fruit- and vegetable-based matrices. **Food Chemistry**, vol. 176, p. 82-90, Leuven, Belgium, 2015.

LAMBONI, Y.; FRISVAD, J. C.; H., K.; LINNEMANN, A. R.; NOUT, R. M. J.; TAMO, M.; NIELSEN, K. F.; BOEKEL, M. A. J.S.; SMID, E. J. Occurrence of *Aspergillus section Flavi* and section *Nigri* and aflatoxins in raw cashew kernels (*Anacardium occidentale* L.) from Benin. **LWT - Food Science and Technology**, vol. 70, p. 71-77, Cotonou, Benin, 2016.

LECLAIR, D. A.; CRANSTON, E. D.; XING, Z.; THOMPSON, M. R. Evaluation of excipients for enhanced thermal stabilization of a human type 5 adenoviral vector through spray drying. **International Journal of Pharmaceutics**, vol. 506, p. 289-301, Ontario, Canada, 2016.

LEE, J.; SHIM, J. S.; LEE, J. S.; KIM, J. K.; YANG, I. S.; CHUNG, M.; KIM, K. H. Inhibition of Pathogenic Bacterial Adhesion by Acidic Polysaccharide from Green Tea (*Camellia sinensis*). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, vol. 54, p. 8717-8723, Seoul, Republic of Korea, 2006.

LEVIGNE, S.; THOMAS, M.; RALET, M. -C.; QUEMENER, B.; THIBAUT, J. -F. Determination of the degrees of methylation and acetylation of pectins using a C18 column and internal standards. **Food Hydrocolloids**, vol. 16, p. 547-550, Nantes Cedex, France, 2002.

LIANG, R.; WANG, L.; CHEN, J.; LIU, W.; LIU, C. Alkylated pectin: Synthesis, characterization, viscosity and emulsifying properties. **Food Hydrocolloids**, vol. 50, p. 65-73, Nanchang, China, 2015.

LIN, D.; LOPEZ-SANCHEZ, P.; GIDLEY, M. J. Interactions of pectins with cellulose during its synthesis in the absence of calcium. **Food Hydrocolloids**, vol. 52, p. 57-68, Shaanxi, China, 2016.

LIN, L.; WANG, P.; DU, Z.; WANG, W.; CONG, Q.; ZHENG, C.; JIN, C.; DING, K.; SHAO, C. Structural elucidation of a pectin from flowers of *Lonicera japonica* and its antipancreatic cancer activity. **International Journal of Biological Macromolecules**, vol. 88, p. 130-137, Zunyi, China, 2016.

LIU, L.; FISHMAN, M. L.; HICKS, K. B. Pectin in controlled drug delivery – a review. **Springer**, vol. 14, p. 15-24, Wyndmoor, USA, 2007.

- LIU, L.; FISHMAN, M. L.; HICKS, K. B.; KENDE, M. Interaction of various pectin formulations with porcine colonic tissues. **Biomaterials**, vol, 26, p. 5907-5916, Wyndmoor, USA, 2005.
- LI, H.; HUANG, J.; YANG, B.; XIANG, T.; YIN, X.; PENG, W.; CHENG, W.; WAN, J.; LUO, F.; LI, H.; REN, G. Mangiferin exerts antitumor activity in breast cancer cells by regulating matrix metalloproteinases, epithelial to mesenchymal transition, and β -catenin signaling pathway. **Toxicology and Applied Pharmacology**, vol. 272, p. 180-190, Chongqing, China, 2013.
- LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, vol. 41, São Paulo, 2005.
- LÓPEZ-CALLEJA, I. M.; CRUZ, S. de la; GONZÁLEZ, I.; GARCÍA, T.; MARTÍN, R. Development of real-time PCR assays to detect cashew (*Anacardium occidentale*) and macadamia (*Macadamia integrifolia*) residues in market analysis of processed food products. **LWT - Food Science and Technology**, vol. 62, p. 233-241, Madrid, Spain, 2015.
- LYRA, M. A.M. de; SOARES-SOBRINHO, J. L.; BRASILEIRO, M. T.; ROCA, M. F. de La; BARRAZA, J. A.; VIANA, O. de S.; ROLIM-NETO, P. J. Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para Liberação Controlada de Fármacos. **Latin American Journal of Pharmacy**, vol. 26, p. 784-93, São Paulo, Brasil, 2007.
- MANRIQUE, G. D.; LAJOLO, F. M. FT-IR spectroscopy as a tool for measuring degree of methyl esterification in pectins isolated from ripening papaya fruit. **Postharvest Biology and Technology**, vol. 25, p. 99-107, Sao Paulo, Brazil, 2002.
- MÁRQUEZ, L.; GARCÍA-BUENO, B.; MADRIGAL, J. L. M.; LEZA, J. C. Mangiferin decreases inflammation and oxidative damage in rat brain after stress. **European Journal of Nutrition**, vol. 51, p. 729-739, Madrid, Spain, 2012.
- METHACANON, P.; KRONGSIN, J.; GAMONPILAS, C. Pomelo (*Citrus maxima*) pectin: Effects of extraction parameters and its properties. **Food Hydrocolloids**, vol. 35, p. 383-391, Pathumthani, Thailand, 2014.
- MIERCZYNSKA, J.; CYBULSKA, J.; ZDUNEK, A. Rheological and chemical properties of pectin enriched fractions from different sources extracted with citric acid. **Carbohydrate Polymers**, vol. 156, p. 443-451, Lublin, Poland, 2017.
- MIN, B.; LIM, J.; KO, S.; LEE, K.; LEE, S. H.; LEE, S. Environmentally friendly preparation of pectins from agricultural byproducts and their structural/rheological characterization. **Bioresource Technology**, vol. 102, p. 3855-3860, Seoul, Republic of Korea, 2011.
- MONTES, A.; WEHNER, L.; PEREYRA, C.; OSSA, E. J. M. de la. Mangiferin nanoparticles precipitation by supercriticalantisolvent process. **Journal of Supercritical Fluids**, vol. 112, p. 44-50, Cádiz, Spain, 2016.

- MUNOZ-IBANEZ, M.; AZAGOH, C.; DUBEY, B. N.; DUMOULIN, E.; TURCHIULI, C. Changes in oil-in-water emulsion size distribution during the atomization step in spray-drying encapsulation. **Journal of Food Engineering**, vol. 167, p. 122-132, Massy, France, 2015.
- MUNARIN, F.; TANZI, M.C.; PETRINI, P. Advances in biomedical applications of pectin gels - review. **International Journal of Biological Macromolecules**, vol. 51, p. 681-689, Milan, Italy, 2012.
- NADEEM, R.; MANZOOR, Q.; IQBAL, M.; NISAR, J. Biosorption of Pb (II) onto immobilized and native *Mangifera indica* waste biomass. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, vol. 35, p. 185-194, Faisalabad, Pakistan, 2016.
- NANDAN, C. K.; SARKAR, R.; BHANJA, S. K.; MONDAL, S.; ISLAM, S. S. Structural characterization of a heteropolysaccharide isolated from the rhizomes of *Curcuma zedoaria* (Sati). **Carbohydrate Polymers**, vol. 86, p. 1252-1259, West Bengal, India, 2011.
- NASCIMENTO, G. E. DO; CORSO, C. R.; WERNER, M. F. DE P.; BAGGIO, C. H.; IACOMINI, M.; CORDEIRO, L. M. C. Structure of an arabinogalactan from the edible tropical fruit tamarillo (*Solanum betaceum*) and its antinociceptive activity. **Carbohydrate Polymers**, vol. 116, p. 300-306, Paraná, Brazil, 2015.
- NASCIMENTO FILHO, W. B.; MELO FILHO, A. A. Estudo Reológico da Pectina Extraída da Casca de Maracujás. **Revista Virtual de Química**, vol. 8, p. 838-855, Rio de Janeiro, 2016.
- NEELAKANDAN, C.; KYU, T. Hydrogen bonding interactions and miscibility studies of poly (amide)/poly- (vinyl pyrrolidone) blends containing mangiferin. **Polymer**, vol. 50, p. 2885-2892, Akron, USA, 2009.
- NESIC, A. R.; KOKUNESOSKI, M. J.; ILIC, S. M.; GORDIC, M. V.; OSTOJIC, S.B.; MICIC, D. M.; VELICKOVIC, S. J. Biocomposite membranes of highly methylated pectin and mesoporous silica SBA-15. **Composites: Part B, Engineering**, vol. 64, p. 162-167, Belgrade, Serbia, 2014.
- NOVAK, S. D.; SPORA, E.; BAUMGARTNER, S.; VRECER, F. Characterization of physicochemical properties of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) type 2208 and their influence on prolonged drug release from matrix tablets. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, vol. 66, p. 136-143, Novo mesto, Slovenia, 2012.
- OFORI-KWAKYE, K.; MFOAFO, K. A.; KIPO, S. L.; KUNTWORBE, N.; BOAKYE-GYASI, M. E. Development and evaluation of natural gum-based extended release matrix tablets of two model drugs of different water solubilities by direct compression. **Saudi Pharmaceutical Journal**, vol. 24, p. 82-91, Kumasi, Ghana, 2016.
- OLANO-MARTIN, E.; GIBSON, G.R.; RASTALL, R.A. Comparison of the in vitro bifidogenic properties of pectins and pectic-oligosaccharides. **Journal of Applied Microbiology**, vol. 93, p. 505-511, Reading, UK, 2002.
- OLIVEIRA, V.H. Cashew Crop. **Revista Brasileira de Fruticultura**, vol. 30 (1), doi: 10.1590/S0100-29452008000100001, Jaboticabal, São Paulo, 2008.

OLIVEIRA, O. W.; PETROVICK, P. R. Secagem por aspersão (spray drying) de extratos vegetais: bases e aplicações. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, vol. 20, p. 641-650, Curitiba, Brasil, 2010.

PADMA, V. V.; KALAISELVI, P.; YUVARAJ, R.; M. R. Mangiferin induces cell death against rhabdomyosarcoma through sustained oxidative stress. **Integrative Medicine Research**, vol. 4, p. 66-75, Tamil Nadu, India, 2015.

PAINI, M.; ALIAKBARIAN, B.; CASAZZA, A. A.; LAGAZZO, A.; BOTTER, R.; PEREGO, P. Microencapsulation of phenolic compounds from olive pomace using spray drying: A study of operative parameters. **LWT - Food Science and Technology**, vol. 62, p. 177-186, Genoa, Italy, 2015.

PINHO, L. X. Aproveitamento do resíduo do pedúnculo de caju (*Anacardium occidentale* L.) para alimentação humana. **Dissertação** (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) – Centro de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2009.

PRABHU, S.; NARAYAN, S.; DEVI, C. S. S. Mechanism of Protective Action of Mangiferin on Suppression of Inflammatory Response and Lysosomal Instability in Rat Model of Myocardial Infarction. **Phytotherapy Research**, vol. 23, p. 756-760, Chennai, India, 2009.

RABELO, M. C.; FONTES, C. P. M. L.; RODRIGUES, S. Enzyme synthesis of oligosaccharides using cashew apple juice as substrate. **Bioresource Technology**, vol. 100, p. 5574-5580, Ceará, Brazil, 2009.

RAO, V. S.; CARVALHO, A. C.; TREVISAN, M. T. S.; ANDRADE, G. M.; NOBRE JÚNIOR, H. V.; MORAES, M. O.; IURY, H. I. M. H.; MORAIS, T. C.; SANTOS, F. A. Mangiferin ameliorates 6 hydroxydopamine induced cytotoxicity and oxidative stress in ketamine model of schizophrenia. **Pharmacological Reports**, vol. 64, p. 848-856, Ceará, Brazil, 2012.

RAJABI, H.; GHORBANI, M.; JAFARI, S. M.; MAHOONAK, A. S.; RAJABZADEH, G. Retention of saffron bioactive components by spray drying encapsulation using maltodextrin, gum Arabic and gelatin as wall materials. **Food Hydrocolloids**, vol. 51, p. 327-337, Gorgan, Iran, 2015.

RAY, S.; RAYCHAUDHURI, U.; CHAKRABORTY, R. An overview of encapsulation of active compounds used in food products by drying technology. **Food Bioscience**, vol. 13, p. 76-83, Kolkata, India, 2016.

RIBEIRO, N.M.; ALCÂNTARA, A. C.S.; DARDER, M.; ARANDA, P.; ARAÚJO-MOREIRA, F. M.; RUIZ-HITZKY, E. Pectin-coated chitosan-LDH bionanocomposite beads as potential systems for colon-targeted drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, vol. 463, p. 1-9, Madrid, Spain, 2014.

RICHARDSON, P.M. The Taxonomic Significance of C Glycosylxanthenes in Flowering Plants - review. **Biochemical Systematics and Ecology**, vol. 11, p. 371-375, NY, USA, 1983.

- RITGER, P. L., PEPPAS, N. A., 1987. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. **Journal of Controlled Release**, vol. 5, p. 37-42, West Lafayette, USA, 1987.
- ROSENBOHM, C.; LUNDT, I.; CHRISTENSEN, T. M. I. E.; YOUNG, N. W. G. Chemically methylated and reduced pectins: preparation, characterisation by ¹H NMR spectroscopy, enzymatic degradation, and gelling properties. **Carbohydrate Research**, vol. 338, p. 637-649, Kgs. Lyngby, Denmark, 2003.
- RYMBAI, H.; LAXMAN, R.H.; DINESH, M.R.; SUNOJ, V.S. J.; RAVISHANKAR, K.V.; JHA, A.K. Diversity in leaf morphology and physiological characteristics among mango (*Mangifera indica*) cultivars popular in different agro-climatic regions of India. **Scientia Horticulturae**, vol. 176, p. 189-193, Meghalaya, India, 2014.
- SAÉNZ, C.; TAPIA, S.; CHÁVEZ, J.; ROBERT, P. Microencapsulation by spray drying of bioactive compounds from cactus pear (*Opuntia ficus-indica*). **Food Chemistry**, vol. 114, p. 616-622, Santiago, Chile, 2009.
- SAMADARSI, R., DUTTA, D. Design and characterization of mangiferin nanoparticles for oral delivery. **Journal of Food Engineering**, vol. 247, p. 80–94, West Bengal, India, 2019.
- SAMPAIO, C. de G.; FROTA, L. S.; MAGALHÃES, H. S.; DUTRA, L. M.U.; QUEIROZ, D. C.; ARAÚJO, R. S.; BECKER, H.; SOUZA, J. R. R. de; RICARDO, N. M.P.S.; TREVISAN, M. T.S. Chitosan/mangiferin particles for Cr (VI) reduction and removal. **International Journal of Biological Macromolecules**, vol. 78, p. 273-279, Ceará, Brazil, 2015.
- SANCHO, S. de O.; MAIA, G. A.; FIGUEIREDO, R. W. de; RODRIGUES, S.; SOUSA, P. H. M. de. Alterações químicas e físico-químicas no processamento de suco de caju (*Anacardium occidentale* L.). **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, vol. 27, p. 878-882, Ceará, Brazil, 2007.
- SCHUCK, P.; DOLIVET, A.; MÉJEAN, S.; HERVÉ, C.; JEANTET, R. Spray drying of dairy bacteria: New opportunities to improve the viability of bacteria powders. **International Dairy Journal**, vol. 31, p.12-17, Ovest, France, 2013.
- SEIXAS, F. L.; FUKUDA, D. L.; TURBIANI, F. R.B.; GARCIA, P. S.; PETKOWICZ, C. L. de O.; JAGADEVAN, S.; GIMENES, M. L. Extraction of pectin from passion fruit peel (*Passiflora edulis* f. *flavicarpa*) by microwave-induced heating. **Food Hydrocolloids**, vol. 38, p. 186- 192, Paraná, Brazil, 2014.
- SELLÉS, A. J. N.; CASTRO, H. T. V.; AGUERO-AGUERO, J.; GONZALEZ-GONZALEZ, J.; NADDEO, F.; DE SIMONE, F.; RASTRELLI, L. Isolation and Quantitative Analysis of Phenolic Antioxidants, Free Sugars, and Polyols from Mango (*Mangifera indica* L.) Stem Bark Aqueous Decoction Used in Cuba as a Nutritional Supplement. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, vol. 50, p. 762–766, Ciudad de La Habana, Cuba, 2002.
- SERRANO, L. A. L.; PESSOA, P. F. A. de P. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária - EMBRAPA. Sistemas de Produção do Caju, 1.ISSN 1678-8702 – Distrito Federal, Brasília, Versão eletrônica, Jul/2016.

SILVA, J. K. da; CAZARIN, C. B. B.; JUNIOR, S. B.; AUGUSTO, F.; JUNIOR, M. R. M. Passion fruit (*Passiflora edulis*) peel increases colonic production of short-chain fatty acids in Wistar rats. **LWT - Food Science and Technology**, vol. 59, p. 1252-1257, São Paulo, Brazil, 2014.

SIMAS-TOSIN, F. F.; BARRAZA, R. R.; MARIA-FERREIRA, D.; WERNER, M. F. DE P.; BAGGIO, C.H.; WAGNER, R.; SMIDERLE, F. R.; CARBONERO, E. R.; SASSAKI, G. L.; IACOMINI, M.; GORIN, P. A. J. Glucuronoarabinoxylan from coconut palm gum exudate: Chemical structure and gastroprotective effect. **Carbohydrate Polymers**, vol. 107, p. 65-71, Curitiba, Brazil, 2014.

SINGH, R.; SINGH, S.K.; MAHARIA, R. S.; GARG, A. N. Identification of new phytoconstituents and antimicrobial activity in stem bark of *Mangifera indica* (L.). **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, vol. 105, p. 150-155, Haridwar, India, 2015.

SOUSA, A. L. N., RIBEIRO, A. C. B., SANTOS, D. G., RICARDO, N. M. P. S., RIBEIRO, M. E. N. P., CAVALCANTI, E. S. B., CUNHA, A. P., Ricardo, N. M. P. S. Modificação química da pectina do melão caipira (*cucumis melo* var. *acidulus*). **Química Nova**, vol. 40, p. 554-560, Ceará, Brasil, 2017.

SOUZA, J. R. R. de; FEITOSA, J. P.A.; RICARDO, N. M.P.S.; TREVISAN, M. T. S.; PAULA, H. C. B. de; ULRICH, C. M.; OWEN, R. W. Spray-drying encapsulation of mangiferin using natural polymers. **Food Hydrocolloids**, vol. 33, p. 10-18, Ceará, Brazil, 2013.

SRIAMORNSAK, P.; KENNEDY, R. A. Effect of a small molecule on diffusion and swelling properties of selected polysaccharide gel beads. **Carbohydrate Polymers**, vol. 79, p. 219-223, Nakhon Pathom, Thailand, 2010.

SRIAMORNSAK, P.; THIRAWONG, N.; WEERAPOL, Y.; NUNTHANID, J.; SUNGTHONGJEEN, S. Swelling and erosion of pectin matrix tablets and their impact on drug release behavior. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, vol. 67, p. 211-219, Nakhon Pathom, Thailand, 2007.

SRIVASTAVA, P.; MALVIYA, R. Sources of pectin, extraction and its applications in pharmaceutical industry - an overview. **Indian Journal of Natural Products and Resources**, vol. 2, p. 10-18, Uttar Pradesh, India, 2011.

STROBEL, S.A.; SCHER, H. B.; NITIN, N.; JEOH, T. In situ cross-linking of alginate during spray-drying to microencapsulate lipids in powder. **Food Hydrocolloids**, vol. 58, p. 141-149, Davis, CA, USA, 2016.

SUCHAL, K.; MALIK, S.; GAMAD, N.; MALHOTRA, R. K.; GOYAL, S. N.; OJHA, S.; KUMARI, S.; BHATIA, J.; ARYA, D. S. Mangiferin protect myocardial insults through modulation of MAPK/TGF- β pathways. **European Journal of Pharmacology**, vol. 776, p. 34-43, New Delhi, India, 2016.

TAMAKI, Y.; KONISHI, T.; FUKUTA, M.; TAKO, M. Isolation and structural characterisation of pectin from endocarp of *Citrus depressa*. **Food Chemistry**, vol. 107, p. 352–361, Kagoshima, Japan, 2008.

TAMNAK, S.; MIRHOSSEINI, H.; TAN, C. P.; GHAZALI, H. M.; MUHAMMAD, K. Physicochemical properties, rheological behavior and morphology of pectin-pea protein isolate mixtures and conjugates in aqueous system and oil in water emulsion. **Food Hydrocolloids**, vol. 56, p. 405-416, Malaysia, 2016.

TEDONG, L.; MADIRAJU, P.; MARTINEAU, L. C.; VALLERAND, D.; ARNASON, J. T.; DESIRE, D. D. P.; LAVOIE, L.; KAMTCHOING, P.; HADDAD, P. S. Hydro-ethanolic extract of cashew tree (*Anacardium occidentale*) nut and its principal compound, anacardic acid, stimulate glucose uptake in C2C12 muscle cells. **Molecular Nutrition & Food Research**, vol. 54, p. 1753-1762, Quebec, Canada, 2010.

TURCHIULI, C.; MUNGUIA, M.T. J.; SANCHEZ, M. H.; FERRE, H. C.; DUMOULIN, E. Use of different supports for oil encapsulation in powder by spray drying. **Powder Technology**, vol. 255, p. 103-108, Massy, France, 2014.

VERGARA, C. M. de A. C.; HONORATO, T. L.; MAIA, G. A.; RODRIGUES, S. Prebiotic effect of fermented cashew apple (*Anacardium occidentale* L) juice. **LWT - Food Science and Technology**, vol. 43, p. 14-145, Ceará, Brazil, 2010.

VERONOVSKI, A.; TKALEC, G.; KNEZ, Z.; NOVAK, Z. Characterisation of biodegradable pectin aerogels and their potential use as drug carriers. **Carbohydrate Polymers**, vol. 113, p. 272-278, Maribor, Slovenia, 2014.

VILLANOVA, J. C. O.; AYRES, E.; ORÉFICE, R. L. Design, characterization and preliminary in vitro evaluation of a mucoadhesive polymer based on modified pectin and acrylic monomers with potential use as a pharmaceutical excipient. **Carbohydrate Polymers**, vol. 121, p. 372-381, Espírito Santo, Brazil, 2015.

VRIESMANN, L. C.; TEÓFILO, R. F.; PETKOWICZ, C. L. DE O. Extraction and characterization of pectin from cacao pod husks (*Theobroma cacao* L.) with citric acid. **LWT - Food Science and Technology**, vol. 49, p. 108-116, Paraná, Brazil, 2012.

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**, vol. 61, p. 730-739, Hangzhou, China, 2016.

WANG, R.; GAO, Y.; MA, C.; ZHANG, X.; HUANG, C.; HUANG, J.; ZHENG, Y. Mangiferin, an Anti-HIV-1 Agent Targeting Protease and Effective against Resistant Strains. **Molecules**, vol.16, p. 4264-4277, Kunming, China, 2011.

WANDEE, Y., UTTAPAP, D., MISCHNICK, P., 2019. Yield and structural composition of pomelo peel pectins extracted under acidic and alkaline conditions. **Food Hydrocolloids**, vol. 87, p. 237-244, Bangkok, Thailand, 2019.

WEI, X.; SUN, N.; WU, B.; YIN, C.; WU, W. Sigmoidal release of indomethacin from pectin matrix tablets: Effect of in situ crosslinking by calcium cations. **International Journal of Pharmaceutics**, vol. 318, p. 132-138, Shanghai, China, 2006.

WIESENBORN, D. P.; WANG, J.; CHANG, K.C.; SCHWARZ, J.G. Comparison of continuous and batch processes for pectin extraction from sunflower heads. **Industrial Crops and Products**, vol. 19, p. 171–181, Fargo, USA, 1999.

WIKIERA, A.; MIKA, M.; GRABACKA, M. Multicatalytic enzyme preparations as effective alternative to acid in pectin extraction. **Food Hydrocolloids**, vol. 44, p. 156-161, Kraków, Poland, 2015.

WILLATS, W. G.T; KNOX, J. P.; MIKKELSEN, J. D. Pectin: new insights into an old polymer are starting to gel. **Trends in Food Science & Technology**, vol. 17, p. 97-104, Copenhagen, Denmark, 2006.

WILLIAMS, P. A.; SAYERS, C.; VIEBKE, C.; SENAN, C. Elucidation of the emulsification properties of sugar beet pectin. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, vol. 53, p. 3592–3597, Wrexham, United Kingdom, 2005.

WU, Y.; ZOU, L.; MAO, J.; HUANG, J.; LIU, S. Stability and encapsulation efficiency of sulforaphane microencapsulated by spray drying. **Carbohydrate Polymers**, vol. 102, p. 497-503, Zhejiang, China, 2014.

YANG, Y.; ZHANG, G.; HONG, Y.; GU, Z.; FANG, F. Calcium cation triggers and accelerates the gelation of high methoxy pectin. **Food Hydrocolloids**, vol. 32, p. 228- 234, Jiangsu Province, People's Republic of China, 2013.

YANG, X.; ZHAO, Y.; CHEN, Y.; LIAO, X.; GAO, C.; XIAO, D.; QIN, Q.; YI, D.; YANG, B. Host–guest inclusion system of mangiferin with β -cyclodextrin and its derivatives. **Materials Science and Engineering C**, vol. 33, p. 2386-2391, Kunming, China, 2013.

YAPO, B M., KOFFI, K. L. Extraction and Characterization of highly gelling low methoxy pectin from cashew apple pomace. **Foods**, vol. 3, p. 1-12, Daloa, Côte d'Ivoire, 2014.

YAPO, B. M.; ROBERT, C.; ETIENNE, I.; WATHELET, B.; PAQUOT, M. Effect of extraction conditions on the yield, purity and surface properties of sugar beet pulp pectin extracts. **Food Chemistry**, vol. 100, p. 1356-1364, Gembloux, Belgique, 2007.

YOU, Y. C.; DONG, L. Y.; DONG, K.; XU, W.; YAN, Y.; ZHANG, Lu; WANG, K.; XING, F. J. In vitro and in vivo application of pH-sensitive colon-targeting polysaccharide hydrogel used for ulcerative colitis therapy. **Carbohydrate Polymers**, vol. 130, p. 243-253, Xi'an, China, 2015.

YULIARTI, O.; MATIA-MERINO, L.; GOH, K. K.T.; MAWSON, J.; WILLIAMS, M. A.K.; BRENNAN, C. Characterization of gold kiwifruit pectin from fruit of different maturities and extraction methods. **Food Chemistry**, vol. 166, p. 479-485, Palmerston North, New Zealand, 2015.

- 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**, vol. 166, p. 111-118, Campinas, Brazil, 2015.
- ZEGOTA, H. The effect of γ -irradiation on citrus pectin in N_2O and N_2O/O_2 saturated aqueous solutions. **Food Hydrocolloids**, vol. 13, p. 51-58, Lodz, Poland, 1999.
- ZHANG, Y.; CHEN, T.; YUAN, P.; TIAN, R.; HU, W.; TANG, Y.; JIA, Y.; ZHANG, L. Encapsulation of honokiol into self-assembled pectin nanoparticles for drug delivery to HepG2 cells. **Carbohydrate Polymers**, vol. 133, p. 31-38, Chongqing, China, 2015.
- ZHANG, W.; XU, P.; ZHANG, H. Pectin in cancer therapy: A review. **Trends in Food Science & Technology**, vol. 44, p. 258- 271, Henan, China, 2015.
- ZHAO, X.; TANG, C. Spray-drying microencapsulation of CoQ₁₀ in olive oil for enhanced water dispersion, stability and bioaccessibility: Influence of type of emulsifiers and/or wall materials. **Food Hydrocolloids**, vol. 61, p. 20-30, Guangzhou, China, 2016.
- ZHOU, M.; WANG, T.; HU, Q.; LUO, Y. Low density lipoprotein/pectin complex nanogels as potential oral delivery vehicles for curcumin. **Food Hydrocolloids**, vol. 57, p. 20-29, Storrs, USA, 2016.
- ZIARI, H.; ASHTIANI, F. Z.; MOHTASHAMY, M. Comparing the effectiveness of processing parameters in pectin extraction from apple pomace. **AFINIDAD LXVII**, 549, p. 374-379, Tehran, Iran, 2010.