

Estudo Prospectivo de Nanopartículas de Compostos Bioativos com Ênfase em Nanoencapsulamento: Uma Contribuição Sobre a Potencialidade desta Tecnologia

Prospective Study of Nanoparticles of Bioactive Compounds with Nanoencapsulation Emphasis: A Contribution on the Potentiality of this Technology

Priscilla Quênia Muniz Bezerra¹; Carolina Oliveira de Souza²; Camila Duarte Ferreira³; Betina da Silva Sasaki⁴; Itaciara Larroza Nunes⁵

¹Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Ciência de Alimentos- PPGECA
Universidade Federal do Rio Grande-FURG, Rio Grande-RS – Brasil

pri_munizb@hotmail.com

²Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde,
Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador-BA – Brasil

carolinaods@hotmail.com

³Programa de Pós-Graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde, Escola de Nutrição,
Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador-BA – Brasil

camiladuartef@hotmail.com

⁴Escola de Nutrição,
Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador-BA – Brasil

betina_sasaki@hotmail.com

⁵Centro de Ciências Agrárias,
Universidade Federal de Santa Catarina-UFSC – Santa Catarina – SC – Brasil

itaciara@ufba.br

Resumo

A nanotecnologia pode ser considerada uma tendência nos diversos setores da economia. Nesse contexto, as nanopartículas de compostos bioativos destacam-se por sua versatilidade de funções/aplicações. O presente estudo prospectivo teve como objetivo avaliar o panorama relativo ao tema em questão, correlacionando-o com os documentos de patentes depositados no período de 1990 a 2015. A pesquisa foi realizada a partir da associação de códigos da Classificação Internacional de Patentes com palavras-chave sobre o tema, no banco de dados Espacenet, resultando em 47 patentes. As informações encontradas foram compiladas em gráficos e discutidas. O uso desta tecnologia foi evidenciado principalmente na Indústria Farmacêutica (64%) e Alimentícia (21%), sendo os Estados Unidos o principal país detentor de pedidos de patentes. O Brasil possui apenas 3 depósitos de patentes associadas ao uso das nanopartículas de compostos bioativos, evidenciando assim a importância para novos incentivos tecnológicos no país. Diante do cenário analisado, pode-se observar a crescente tendência mundial desta tecnologia e sua promissora associação ao nanoencapsulamento.

Palavras-chave: nanotecnologia; indústria alimentícia; inovação.

Abstract

Nanotechnology can be considered a trend in various sectors of the economy. In this context, nanoparticles of bioactive compounds stand out for their versatility of functions/applications. This prospective study aimed to assess picture of the subject in question, correlating it with the patent documents filed from 1990 to 2015. The research was carried out from the association of codes from the International Patent Classification with keywords on the subject in the Espacenet database, resulting in 47 patents. The information found was compiled into graphs and discussed. The use of this technology was mainly evidenced in the Pharmaceutical Industry (64%) and Food Industry (21%), being the United States the main country holding patent applications. Brazil has only 3 patent applications associated with the use of nanoparticles of bioactive compounds, thus evidencing the importance for new technological incentives in the country. In view of the scenario analyzed, one can observe the growing worldwide trend of this technology and its promising association to nanoencapsulation.

Key-words: nanotechnology; food industry; innovation.

1. Introdução

Os compostos bioativos vem ganhando destaque por sua diversidade de funções e aplicabilidade nos diferentes setores da economia, principalmente na indústria alimentícia e farmacêutica, uma vez que trazem benefícios à saúde, com destaque para os carotenoides, catequinas, fitoquímicos, flavonoides e curcuminoides (ISLAM; MOHAMMAD, 2015; SHARMA, 2010). Por prevenir processos oxidativos, estes compostos estão amplamente associados à prevenção de inúmeras patologias, dentre elas, doenças cardiovasculares, Parkinson, Alzheimer e câncer (MINICH; BLAND, 2008). Além disso, vem atuando no cenário tecnológico da área de alimentos, sendo incorporado a matrizes alimentícias e embalagens, repercutindo em positivos resultados (SANTOS *et al.*, 2015; HU *et al.*, 2015).

Contudo, a instabilidade destes compostos bioativos (geralmente de origem natural), limitam sua ampla aplicabilidade, pois apresentam sensibilidade a fatores como luz, oxigênio, altas temperaturas, entre outros, que podem comprometer seu caráter bioativo (AKHTAR *et al.*, 2012). Desta forma, é evidente o crescente interesse de processos tecnológicos que visam melhorar/preservar as características de substâncias bioativas para adequá-las a determinada aplicação (ESMAILI *et al.*, 2011; BASNIWAL *et al.*, 2011; HU *et al.*, 2015). Nesse contexto, o desenvolvimento de nanopartículas de compostos bioativos tem sido foco de pesquisas científicas e de investimentos financeiros por vários setores da indústria, entretanto, ainda são limitados os estudos que abordam esta tecnologia (EZHILARASI *et al.*, 2013).

As nanopartículas conceituam-se como partículas cujo tamanho se apresenta na faixa inferior que 0,2 µm (diâmetro entre 1 e 1000 nm) (SOPPIMATH *et al.*, 2001), o que pode conferir

amplios benefícios às características físico-químicas e estruturais dos compostos reduzidos a esta escala, como proteger, isolar, retardar alterações que podem resultar na perda de aroma, cor e valor nutricional, separar reagentes reativos e incompatíveis e controlar a liberação dos compostos encapsulados (ANAND *et al.*, 2010; BASNIWAL, *et al.*, 2011).

Estudos sobre estas nanoestruturas estão amplamente explorados para uma grande variedade de compostos bioativos, como pigmentos naturais, vitaminas, minerais, aminoácidos, lipídeos e proteínas (SANTOS *et al.*, 2015; HUANG; KUO, 2015; NORONHA *et al.*, 2013; YI, *et al.*, 2014). Os autores destes estudos reportam vantagens associadas a melhora da solubilidade, biodisponibilidade e estabilidade dos compostos, bem como evidenciam a finalidade de carreador/liberação destas substâncias após advento desta tecnologia quando associadas ao encapsulante (BASNIWAL *et al.*, 2011; HU *et al.*, 2015).

Vários trabalhos científicos denotam que o panorama da nanotecnologia vem ganhado amplitude em associação a tecnologia de nanoencapsulamento, principalmente na indústria farmacêutica e alimentícia (SANTOS *et al.*, 2015; HU *et al.*, 2015; SHAKERI, *et al.*, 2014; YI *et al.*, 2014) podendo esta ser obtida sob diferentes metodologias (BASNIWAL *et al.*, 2011). Contudo, diante do ambiente competitivo e da viabilidade de aplicação econômica das novas tecnologias, torna-se imprescindível o fator inventivo e inovador. Assim, o conhecimento das tendências tecnológicas futuras configura-se como relevante, sendo os estudos prospectivos ferramentas iniciais fundamentais para sistematizar as informações referentes às inovações (OLIVEIRA *et al.*, 2012).

Diante da crescente utilização da nanotecnologia, o presente estudo prospectivo teve como objetivo realizar um mapeamento tecnológico para avaliar o panorama da utilização de nanopartículas de compostos bioativos com ênfase em nanoencapsulamento, correlacionando com os documentos de patentes depositados, a fim de evidenciar os principais países detentores desta tecnologia, sua potencialidade e aplicabilidade nos diferentes setores da economia.

2. Metodologia

Os documentos de patentes foram pesquisados na base de dados online do escritório europeu Espacenet® (EP) (período de 1990 a 2015), visto que abrange patentes depositadas e publicadas em mais de 90 países, incluindo os pedidos de patentes depositados no Brasil (Instituto Nacional de Propriedade Industrial -INPI), além de disponibilizar a versão integral de grande parte desta documentação. Para ampliar a busca do número de documentos depositados e obter diferentes variações e combinações do tema proposto, foi realizada uma pesquisa utilizando os códigos da Classificação Internacional de Patentes (IPC). Desta forma, os documentos de patentes publicados,

arquivados ou concedidos, relativos as tecnologias em estudo foram pesquisadas sob associação de um conjunto de palavras-chave e códigos que representaram as formas com as quais esta tecnologia poderia ser identificada nos documentos (Tabela 1), bem como pela busca das palavras-chave, título e *abstract* que se associavam ao presente estudo.

Os códigos foram utilizados com o intuito de obter um maior número de resultados em relação aos documentos de patentes depositados e possuem as seguintes descrições: A61K31/00 - Preparações medicinais que contêm ingredientes orgânicos ativos; A61K9/51- Nanotecnologia; A23L1/00 - Alimentos ou produtos alimentícios: a sua preparação ou tratamento; A61K47/48 - O componente ativo não é quimicamente ligado aos outros compostos. Exemplo: Composto ativo ligado ao polímero; A61K9/14 - Processos para a redução do tamanho de partículas (drogas) puras ou os produtos resultantes, nanopartículas; A61K9/107 – Emulsões, Pré-concentrados de emulsão, Micelas.

Tabela 1– Busca de patentes por palavras-chave e códigos da Classificação Internacional de Patentes (IPC) na base de dados europeia (Espacenet – EP)

IPC e/ou palavras-chave	EP
<i>Nanoparticles</i>	14999
<i>Bioactive compounds</i>	348
<i>Nanoparticles and B82Y20/00</i>	55
<i>Nanoparticles and A61K31/00 and A23L1/00</i>	47
<i>Nanoparticles and A61K31/00</i>	34
<i>Nanoparticles and encapsulation</i>	17
<i>Nanoparticles and A23L1/00</i>	14
<i>Nanoencapsulation</i>	12
<i>Nanoparticles and bioactive compounds</i>	3
<i>Nanoparticles and nanocapsulation</i>	2
<i>Nanoparticles and bioactive compounds and nanoencapsulation</i>	0
<i>Nanoparticles and A61K31/00 and A23L1/00 and B82Y20/00</i>	0

Fonte: Autoria própria (2016)

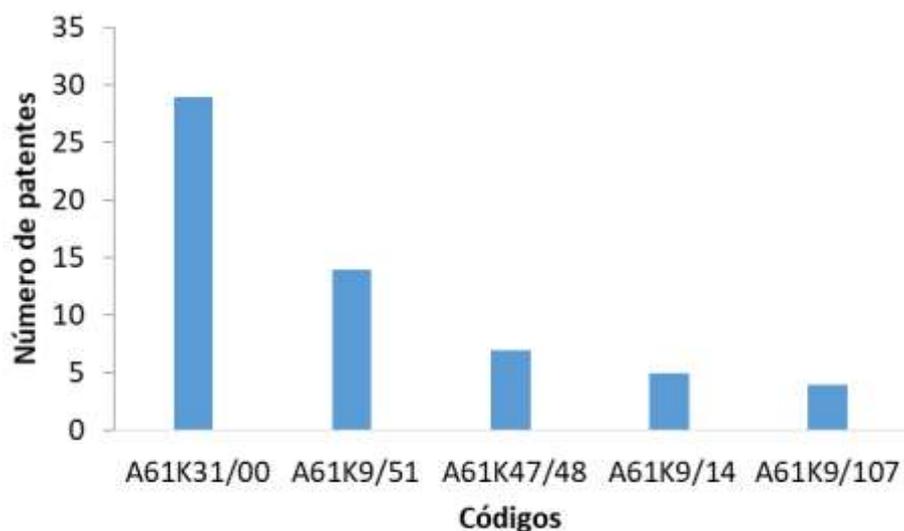
Os depósitos de patentes que apresentaram os descritores mais próximos ao tema proposto foram selecionados para o tratamento de dados, totalizando um acervo de 47 documentos de patentes disponíveis. Estes foram exportados para o programa CSVed 2.2.3 e desse último, para o *Microsoft excel*. Subsequentemente foram criadas planilhas e gráficos referentes ao Código de Classificação Internacional; distribuição de depósitos por país detentor da tecnologia; áreas de aplicação das nanopartículas de compostos bioativos, com enfoque na sua correlação com nanoencapsulamento; evolução anual das patentes; depósitos de patentes por empresas e inventores.

3. Análise e Discussão

A Classificação Internacional de Patentes, conhecida pela sigla IPC – *International Patent Classification* – foi estabelecida pelo Acordo de Estrasburgo em 1971 e prevê um sistema hierárquico de símbolos para a classificação de Patentes de Invenção (PI) e de Modelo de Utilidade (MU), de acordo com as diferentes áreas tecnológicas a que pertencem. A IPC é adotada por mais de 100 países e coordenada pela Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI. O objetivo da busca e identificação da IPC nos documentos está relacionado com a facilidade de reconhecer a área de aplicação tecnológica destes documentos em nível internacional, independente da língua que o documento de patente foi escrito e depositado (BRASIL, 2016).

Os códigos de classificação que mais apareceram nos documentos de patentes selecionados estão inseridos na Seção A – Necessidades Humanas (Agricultura, Saúde; Divertimento e Alimentos; Tabaco) (Figura 1). O maior número de depósito de patentes diz respeito ao código A61K31/00, referente a preparações medicinais que contêm ingredientes orgânicos ativos e em seguida o A61K9/51, referente a nanotecnologia. Esses resultados denotam que, por se tratar de uma tecnologia recente, ainda não há uma diversidade nas apropriações dessa tecnologia em diversas áreas.

Figura 1 – Distribuição das patentes relacionadas as nanopartículas de compostos orgânicos biativos, por códigos da classificação internacional na busca de patentes



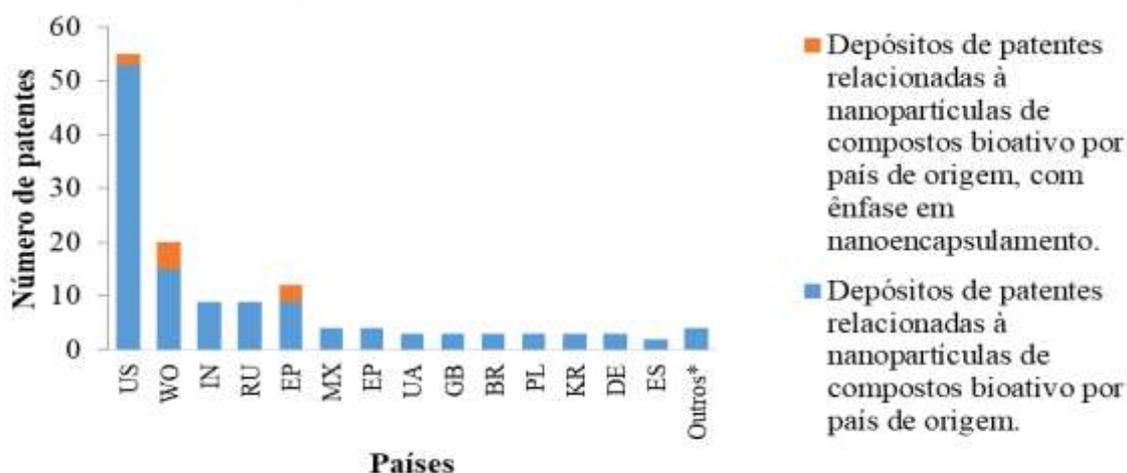
Fonte: Autoria própria (2016)

De acordo com a análise dos documentos de patentes referentes aos países nos quais se originou a tecnologia patenteada, é evidente que esta tecnologia encontra-se centralizada nos Estados Unidos. Contudo, um número considerável de patentes apresenta-se depositadas em mais

de uma base de dados, sendo parte delas depositadas na Organização Mundial de Propriedade Intelectual (WIPO) e Organização Europeia de Patentes (EPO) (Figura 2).

Este panorama denota o grande domínio desta tecnologia por parte dos países desenvolvidos, fato este que pode ser justificado pelo elevado custo das técnicas metodológicas da nanotecnologia, que demandam assim altos investimentos nos diferentes setores da economia.

Figura 2 – Distribuição de depósitos de patentes relacionados às nanopartículas de compostos bioativos por país de origem dos depositantes. Outros* Japão, França e Coréia

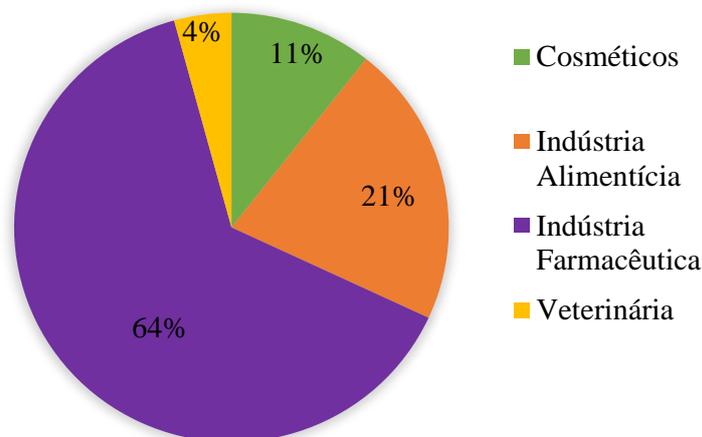


Fonte: Autoria própria (2016)

Em análise a base de dados do EPO foi possível observar que o Brasil, entre os países analisados, detém 1 patente depositada, da qual descreve o método de nanoencapsulamento do composto inseticida amitrás para fins veterinários (CABALLERO *et al.*, 2014).

A distribuição de patentes relacionadas às nanopartículas de compostos bioativos depositadas por destinação e/ou aplicação está representada na Figura 3. Das 47 patentes analisadas, 64% relacionam-se a indústria farmacêutica, 21% a indústria alimentícia, 11% a indústria de cosméticos e 4% empregada na área veterinária (Figura 3).

Figura 3 – Distribuição dos documentos de patentes relacionadas as nanopartículas de compostos bioativos depositadas por destinação e/ou aplicação



Fonte: Autoria própria (2016)

Nos últimos 10 anos, trabalhos científicos têm demonstrado a crescente utilização de nanopartículas pela indústria farmacêutica, atuando principalmente no controle da liberação de substâncias em sítios de ação específicos no organismo, na busca por melhor atuação do fármaco (DUAN *et al.*, 2012; YADAV; KUMAR, 2014; CORADINI *et al.*, 2014; YOON *et al.*, 2015; MAYOL *et al.*, 2015; SANTOS *et al.*, 2016), corroborando assim com os resultados do presente estudo.

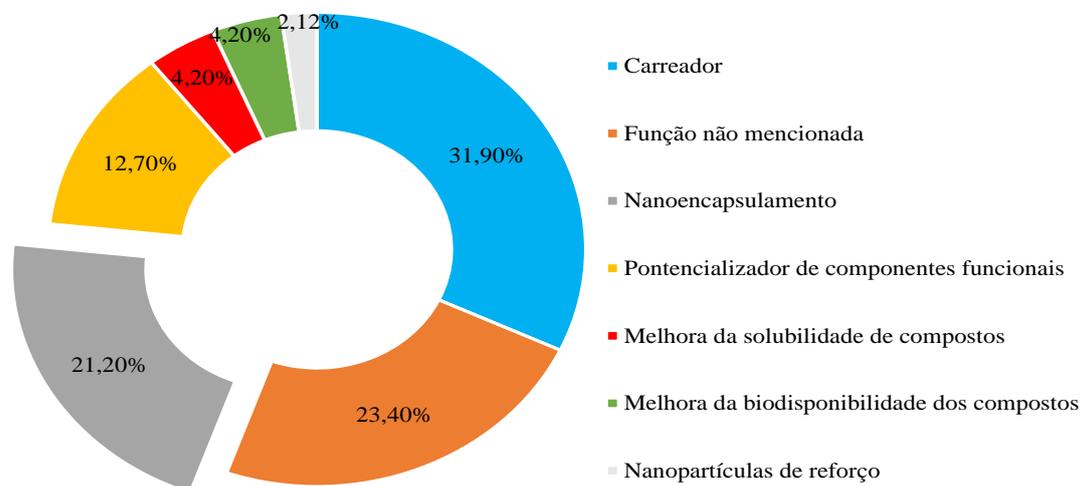
A aplicação de nanopartículas na indústria de alimentos é uma tendência. Há ampla oportunidade de aplicabilidade neste setor, podendo contribuir na melhora físico-química/estrutural, estabilidade dos compostos bioativos (SILVA *et al.*, 2011; NAGAVARMA *et al.*, 2012; LIANG *et al.*, 2013; NORONHA *et al.*, 2013; SANTOS *et al.*, 2015; HU *et al.*, 2015). Contudo, as vantagens e limitações da nanotecnologia não têm sido totalmente elucidadas, tendo como desafio a pouca informação sobre os possíveis riscos destas nanoestruturas no organismo, aplicabilidade em escala industrial e aceitação comercial (SOUTO; SEVERINO, 2013).

Apesar do baixo percentual do setor nanotecnológico demonstrado no presente estudo (Figura 3), quando comparado aos outros setores da economia supracitados, a área de cosméticos reconhece os benefícios desta tecnologia para seu desenvolvimento e inovação (SCHMALTZ; VIEIRA; SANTOS, 2005).

Quanto a função das nanopartículas aplicadas na elaboração das invenções, pode-se verificar ampla versatilidade, com predomínio nas atribuições de carreador de substâncias/liberação de compostos (31,9%), potencializador de componentes funcionais (12,70%) e melhora da solubilidade e biodisponibilidade dos compostos (4,2%). Contudo, a falta de descrições nas patentes quanto as

funções associadas a esta tecnologia, podem ter comprometido esta análise de forma mais precisa, uma vez que, muitos documentos disponíveis não especificaram suas funções (23,40%) (Figura 4).

Figura 4 – Função das nanopartículas aplicadas na elaboração das invenções



Fonte: Autoria própria (2016)

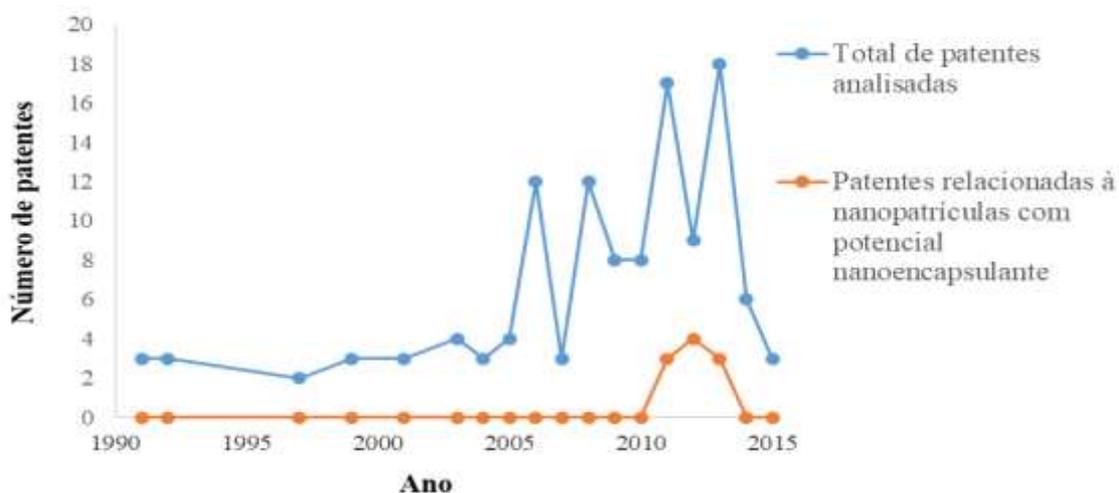
Os sistemas de liberação controlada de um composto ativo podem ser observados no estudo proposto por Mayol e colaboradores, 2015, no qual, nanopartículas poliméricas de cúrcuma foram produzidas. Resultados positivos foram alcançados e as nanopartículas apresentaram a capacidade para sustentar a liberação da cúrcuma para fins anticancerígenos, protegendo assim este composto da rápida degradação.

Do total de patentes analisadas, 21,20% relacionaram a tecnologia em questão as técnicas de nanoencapsulamento (Figura 4). Esta correlação tende a ampliar o panorama tecnológico desta técnica em vários setores econômicos, uma vez que, estudos apresentam positivos resultados para esta correlação (SALVIA-TRUJILLO, *et al.*, 2013; YI *et al.*, 2014). Noronha e colaboradores (2013) demonstraram resultados positivos desta correlação ao produzirem nanopartículas contendo tocoferol. Os autores descrevem que estas estruturas foram submetidas a vários testes de estabilidade, recuperação e eficiência. Os resultados sugeriram que as nanopartículas têm ampla aplicação em alimentos, atuando como componentes antioxidantes, atribuindo essas funções a embalagens.

Os primeiros depósitos de patentes relacionadas à nanotecnologia de compostos bioativos ocorreu em 1991 até o ano de 2015, resultando em 25 anos de estudo e somente 47 documentos

depositados (Figura 5). Porém, trata-se de uma tecnologia inovadora, que demanda técnicas metodológicas específicas. Apesar disso, esta tecnologia apresentou um crescimento exponencial, principalmente nos últimos 10 anos.

Figura 5 – Evolução anual de depósitos de patentes relacionadas a nanopartículas de compostos bioativos entre os anos de 1990 a 2015



Fonte: Autoria própria (2016)

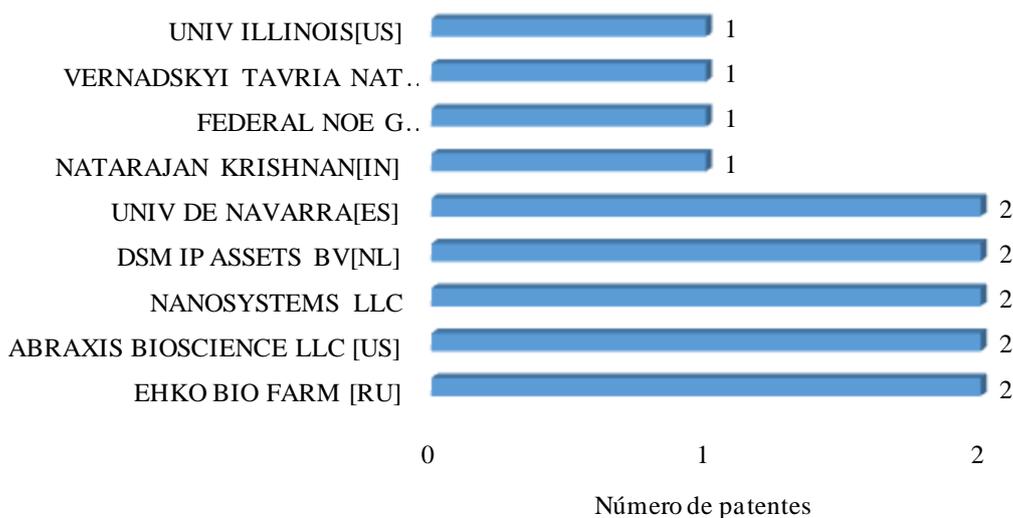
O primeiro registro de depósito de patente descreve uma metodologia capaz de produzir nanopartículas ($\leq 400\text{nm}$) de uma ampla variedade de medicamentos (analgésicos, antibióticos, anticoagulantes, antidepressivos, entre outros) a fim de melhorar sua biodisponibilidade no tratamento patológico em seres humanos (GARY *et al.*, 1991).

O advento desta tecnologia pode ser evidenciado no crescimento do número de pedidos de depósitos de patentes, principalmente entre 2010 a 2014 (Figura 5), período este concomitante ao crescente número de publicações científicas associadas a esta tecnologia (ANAND *et al.*, 2010; BASNIWAL *et al.*, 2011; SANTOS *et al.*, 2015; HU *et al.*, 2015; NORONHA *et al.*, 2013; SOUTO *et al.*, 2012; YI *et al.*, 2014). Acredita-se que este fato tenha ocorrido em virtude de maior aplicação desta tecnologia, principalmente na Indústria farmacêutica e de alimentos, associado à sua ampla atribuição funcional. Vale ressaltar a existência do período de sigilo de proteção de patentes por 18 meses que deve ser respeitado. Portanto, a análise dos arquivos de patentes a partir de 2015 não são fidedignas, o que explica o declínio de pedido de depósito de patentes após este período (Figura 5).

Analisando o perfil anual de depósitos de patentes relacionadas as nanopartículas de compostos bioativos em associação as técnicas de nanoencapsulamento, observa-se uma tendência global apenas a partir de 2010 (Figura 5). Porém, pode ter ocorrido o comprometimento da análise deste desenho, uma vez que 23,40% das patentes não especificaram a aplicabilidade desta tecnologia (Figura 4).

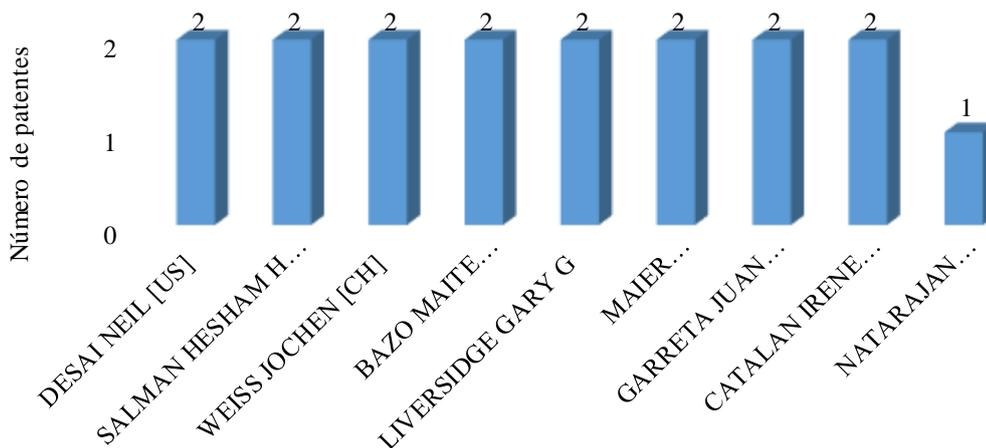
Os resultados observados na Figura 6 e 7 referem-se aos detentores e inventores respectivamente, da tecnologia em estudo. Algumas empresas como Ehko Bio Farm [RU], Abraxis Bioscience LLC [US], DSM IP Assets BV [NL], Nanosystems LLC, e a Universidade de Navarra [ES] apresentaram-se mais expressivas no mercado com duas patentes depositadas (cada). Apesar dos Estados Unidos apresentar-se como o país com maior número de depósito de patentes, as empresas norte americanas não se destacaram, quando comparadas as demais empresas no mercado.

Figura 6 – Depósito de patentes relacionadas a nanopartículas de compostos bioativos, por detentores - Espacenet®



Fonte: Autorial própria (2016)

Figura 7 – Inventores da tecnologia em relação a nanopartículas de compostos bioativos, por detentores - Espacenet®



Fonte: Autorial própria (2016)

A Abraxis Bioscience LLC é uma empresa norte americana que desenvolve produtos e métodos de imunquímica para atender às necessidades da indústria. A Nanosystems LLC é

também uma empresa norte americana que trabalha no desenvolvimento e pesquisa de nanomateriais para aplicação na ciência e cuidados com a saúde humana. Já a DSM IP Assets BV é uma empresa holandesa, com base científica que associa a ciência dos materiais com a ciência da vida a fim de gerar valores sustentáveis.

Percebe-se um domínio de depósitos oriundo principalmente de empresas, fato este que pode ser justificado pelo provável financiamento das mesmas pelo setor industrial, a fim de promover o desenvolvimento/ inovação tecnológica com garantia de lucros, viabilidade de aplicação e comercialização de seus produtos.

4. CONCLUSÃO

O panorama tecnológico referente às nanopartículas de compostos bioativos mostrou-se tendencioso quanto aos depósitos de patentes ao longo dos últimos 10 anos, evidenciando o crescente caráter inventivo e inovador desta tecnologia e sua positiva associação com a técnica de encapsulamento.

Em análise aos países nos quais se originou a tecnologia patenteada e que apresentaram maior esforço inovativo, os Estado Unidos destacam-se por apresentarem maior número de patentes depositadas. Além disso, os maiores detentores e inventores dessa tecnologia advêm desse país. Ademais, os setores da economia que mostraram maior aplicabilidade neste campo tecnológico foram as indústrias farmacêutica e alimentícia.

No âmbito nacional, este estudo prospectivo mostrou que o número de patentes depositadas pelo Brasil é muito pequeno, demonstrando assim a necessidade de investimentos tecnológicos no país, uma vez que, o uso dessa tecnologia aparece como uma grande oportunidade de geração de patentes e trabalhos científicos, principalmente por suas inúmeras possibilidades de aplicação e vantagens para os diferentes setores da economia.

Referências

AKHTAR, M.M.A RIZVI, S.K K.A.R. Entrega oral de curcumina obrigado a nanopartículas de quitosana curado Plasmodium yoelii camundongos infectados. **Biotechnology Advances**, v. 30, p. 310-320, 2012.

ANAND, P., NAIR, H. B., SUNG, B., KUNNUMAKKARA, A. B., YADAV, V. R., TEKMAL, R. R., & AGGARWAL, B. B. Design of curcumin-loaded PLGA nanoparticles formulation with enhanced cellular uptake, and increased bioactivity in vitro and superior bioavailability in vivo. **Biochemical Pharmacology**, v. 79, n. 3, p. 330–338, 2010.

BASNIWAL, R. K., BUTTAR, H. S., JAIN, V. K., & JAIN, N. Curcumin Nanoparticles : Preparation , Characterization , and Antimicrobial Study, **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 59, p. 2056–2061, 2011.

BRASIL. Instituto Nacional de Propriedade Industrial – INPI. Classificação – patentes. Disponível em: <<http://www.inpi.gov.br/menu-servicos/informacao/classificacao-patentes>>; Acesso em: 09 de Agosto de 2016.

CABALLERO, N. E; NETO, E. A. B; GASPARI, P. D. M ; SABATINI, G. Nanopartículas poliméricas contendo amitraz e/ou fluazuron, método de produção, formulação e usos. WO2014094087 A1, 19 nov. 2013, 26 jun. 2014.

CORADINI, K., LIMA, F. O., OLIVEIRA, C. M., CHAVES, P. S., ATHAYDE, M. L., CARVALHO, L. M., & BECK, R. C. R. Co-encapsulation of resveratrol and curcumin in lipid-core nanocapsules improves their in vitro antioxidant effects. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 88, n. 1, p. 178–185, 2014.

DUAN, J., MANSOUR, H. M., ZHANG, Y., DENG, X., CHEN, Y., WANG, J.; ZHAO, J. Reversion of multidrug resistance by co-encapsulation of doxorubicin and curcumin in chitosan/poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 426, n. 1-2, p. 193–201, 2012.

ESMAILI, M., GHAFFARI, S. M., MOOSAVI-MOVAHEDI, Z., ATRI, M. S., SHARIFIZADEH, A., FARHADI, M., MOOSAVI-MOVAHEDI, A. A. Beta casein-micelle as a nano vehicle for solubility enhancement of curcumin; food industry application. **LWT-Food Science and Technology**, v. 44, p. 2166-2172, 2011.

EZHILARASI, P. N.; KARTHIK, P.; CHHANWAL, N.; ANAND HARAMAKRISHNAN, C. Nanoencapsulation techniques for food bioactive components: a review. **Food and Bioprocess Technology**, v. 6, p. 628-647, 2013.

GARY G. L; KENNETH C. C; JOHN F. B.; DAVID A. C. Surface modified drug nanoparticles. CA2059432 C, 25 Jan 1991, 18 Mar 2003.

HU, K., HUANG, X., GAO, Y., HUANG, X., XIAO, H., & MCCLEMENTS, D. J. Core-Shell Biopolymer Nanoparticle Delivery Systems: Synthesis and Characterization of Curcumin Fortified Zein-Pectin Nanoparticles. **Food Chemistry**, v. 182, p. 275–281, 2015.

HUANG, Y.-C., & KUO, T.-H. O carboxymethyl chitosan/fucoidan nanoparticles increase cellular curcumin uptake. **Food Hydrocolloids**, p. 1-9, 2015.

ISLAM, S.; MOHAMMAD, F. Natural Colorants in the Presence of Anchors So-Called Mordants as Promising Coloring and Antimicrobial Agents for Textile Materials. **ACS Sustainable Chemistry Engineering**, v. 3, p. 2361-2375, 2015.

LIANG, R., SHOEMAKER, C. F., YANG, X., ZHONG, F., & HUANG, Q. Stability and bioaccessibility of b-carotene in nanoemulsions stabilized by modified starches. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 61, p. 1249–1257, 2013.

MAYOL, L., SERRI, C., MENALE, C., CRISPI, S., PICCOLO, M. T., MITA, L.; MITA, D. G. Curcumin loaded PLGA–poloxamer blend nanoparticles induce cell cycle arrest in mesothelioma cells. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 93, p. 37–45, 2015.

MINICH, D. M; BLAND, J. S. Dietary management of the metabolic syndrome beyond macronutrients. **Nutrition Reviews**., v. 66, p. 429-44, 2008.

NAGAVARMA, B. V. N.; YADAV, H. K. S.; AYAZ, A.; VASUDHA, L. S.; SHIVAKUMAR, H. G. Different techniques for preparation of polymeric nanoparticles - A review. **Asian Journal of Pharmaceutical Clinical Research**, v. 5, p. 16-23, 2012.

NORONHA, C. M., GRANADA, A. F., DE CARVALHO, S. M., LINO, R. C., DE O.B. MACIEL, M. V., & BARRETO, P. L. M. Optimization of α -tocopherol loaded nanocapsules by the nanoprecipitation method. **Industrial Crops and Products**, v. 50, p. 896–903, 2013.

- OLIVEIRA, G. R.; SANTOS, J. T. S.; CAMPOS, A. F. P.; NUNES, T.P.; RUSSO, S. L.; OLIVEIRA JUNIOR, A. M.. Prospecção tecnológica: processo de liofilização na indústria de alimentos. **Revista Geintec**, v. 3, n. 1, p.92-102, 2012.
- SALVIA-TRUJILLO, L., QIAN, C., MARTÍN-BELLOSO, O., & MCCLEMENTS, D. J. Influence of particle size on lipid digestion and β -carotene bioaccessibility in emulsions and nanoemulsions. **Food Chemistry**, v. 141 n. 2, p. 1475–1480, 2013.
- SANTOS, P. P., PAESE, K., GUTERRES, S. S., POHLMANN, A. R., COSTA, T. H., JABLONSKI, A., FLORES, H. S.; RIOS, A. D. O. Development of lycopene-loaded lipid-core nanocapsules: physicochemical characterization and stability study. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 17, 2015.
- SANTOS P.P; FLORES, S.H; RIOS, A. O.; CHISTÉ, R. C. Biodegradable polymers as wall materials to the synthesis of bioactive compound nanocapsules. **Trends in Food Science & Technology**. v. 53 p. 23-33, 2016.
- SCHMALTZ, C., VIEIRA, J., & SANTOS, D. O. S.Nanocápsulas Como Uma Tendência Promissora Na Área Cosmética: a Imensa Potencialidade Deste. **Infarma**, v. 16, p. 80–85, 2005.
- SHARMA R, SINGH RB. Bioactive foods and nutraceutical supplementation criteria in cardiovascular protection. **The Open Nutraceuticals Journal**, v. 3, p. 141–153, 2010.
- SHAKERI, F.; SHAKERI, S.; HOJJATOLESLAMI, M.. Preparation and Characterization of Carvacrol Loaded Polyhydroxybutyrate Nanoparticles by Nanoprecipitation and Dialysis Methods. **Journal of Food Science**, v. 79, p. 697-715, 2014.
- SILVA, H. D., CERQUEIRA, M. A., SOUZA, B. W. S., RIBEIRO, C., AVIDES, M. C., QUINTAS, M. A C.; VICENTE, A. A. Nanoemulsions of β -carotene using a high-energy emulsification-evaporation technique. **Journal of Food Engineering**, v. 102, n. 2, p. 130–135, 2011.
- SOUTO, E. B; SEVERINO, P. Using nanoparticles to get the most out of antioxidants in food. **Therapeutic Delivery**, v. 4, p. 1471-1473, 2013.
- SOUTO, E. B.; SEVERINO, P.; SANTANA, M. A. Preparação de Nanopartículas Poliméricas a partir da Polimerização de Monômeros - Parte I. **Polímeros**, v. 22, p. 96-100, 2012.
- SOPPIMATH, K. S.; AMINABHAVI, T. M; KULKARNI, A. R.; RUDZISKI, W. E. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. **Journal Control. Release**. v. 70, p. 1-20, 2001.
- YADAV, D., & KUMAR, N. Nanonization of curcumin by antisolvent precipitation: Process development, characterization, freeze drying and stability performance. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 477, p. 564–577, 2014.
- YI, J., LAM, T. I., YOKOYAMA, W., CHENG, L. W., & ZHONG, F. (2014). Cellular uptake of β -carotene from protein stabilized solid lipid nanoparticles prepared by homogenization-evaporation method. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 62, n. 5, p. 1096–1104, 2014.
- YOON, I.-S., PARK, J.-H., KANG, H. J., CHOE, J. H., GOH, M. S., KIM, D.-D., & CHO, H.-J. Poly(d,l-lactic acid)-glycerol-based nanoparticles for curcumin delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 488, p. 70–7. 2015.

Recebido em: 26/03/2017

Aprovado em: 21/03/2020