



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA E CIÊNCIA DE**  
**ALIMENTOS**

Área de Concentração: Engenharia de Alimentos

**OBTENÇÃO DE CURCUMINA E FORMAÇÃO DE COMPLEXO DE**  
**INCLUSÃO COM A  $\beta$ - CICLODEXTRINA**

**EMÍLIA CARMEM DA SILVA**

**ITAPETINGA - BA**

**Março de 2022**

**EMILIA CARMEM DA SILVA**

**OBTENÇÃO DE CURCUMINA E FORMAÇÃO DE COMPLEXO DE  
INCLUSÃO COM A  $\beta$ - CICLODEXTRINA**

Dissertação apresentada como parte integrante das exigências para obtenção do título de Mestre em Engenharia e Ciências de Alimentos, no Programa de Pós-graduação em Engenharia e Ciência de Alimentos da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia.

**ORIENTADORA:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Renata Cristina Ferreira Bonomo

**CO-ORIENTADORES:** Prof. Dr. Rafael da Costa Ilhéu Fontan

Prof. Dr. Leandro Soares Santos

**ITAPETINGA - BA**

**Março de 2022**

664.022 Silva, Emilia Carmem da.  
S579o Obtenção de curcumina e formação de complexo de inclusão com a  $\beta$ -ciclodextrina. / Emilia Carmem da Silva. – Itapetinga-BA: UESB, 2022.

72f.

Dissertação apresentada como parte integrante das exigências para obtenção do título de Mestre em Engenharia e Ciências de Alimentos, no Programa de Pós-graduação em Engenharia e Ciência de Alimentos da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Sob a orientação da Prof.<sup>a</sup> D. Sc. Renata Cristina Ferreira Bonomo.

1. Curcumina – Extração sólido-líquido. 2. Açafraão da terra - Extrato de curcumina. 3. Curcumina – Extração - Complexo de inclusão. I. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia - Programa de Pós-Graduação de Mestrado em Engenharia e Ciências de Alimentos, *Campus* de Itapetinga. II. Bonomo, Renata Cristina Ferreira. III. Título.

**CDD(21): 664.022**

Catálogo na Fonte:

Adalice Gustavo da Silva – CRB 535-5<sup>a</sup> Região  
Bibliotecária – UESB – Campus de Itapetinga-BA

Índice Sistemático para desdobramentos por Assunto:

1. *Curcuma longa*
2. Extração sólido-líquido
3. Cromatografia líquida de alta eficiência

**Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia - UESB**  
Recredenciada pelo Decreto Estadual  
N° 16.825, de 04.07.2016

## DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO

**Título:** OBTENÇÃO DE CURCUMINA E FORMAÇÃO DE COMPLEXO DE INCLUSÃO COM A  $\beta$ -CICLODEXTRINA.


Autor (a): EMÍLIA CARMEM DA SILVA

**Orientador (a):** Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Renata Cristina Ferreira Bonomo

**Coorientador (a):** Prof. Dr. Rafael da Costa Ilhéu Fontan  
Prof. Dr. Leandro Soares Santos

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de **MESTRE EM ENGENHARIA E CIÊNCIA DE ALIMENTOS, ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: ENGENHARIA DE ALIMENTOS**, pela Banca Examinadora.

  
Dr.<sup>a</sup> Luciana Carolina Bauer  
Membro Externo

  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Rosana Moura de Oliveira  
PÓS-DOC/ UESB

  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Renata Cristina Ferreira Bonomo  
Orientadora - UESB  
Presidente da Banca

Itapetinga-BA, 07 de março de 2022

## AGRADECIMENTOS

À Dona Josefa, minha mãe, que sempre me deu apoio e acreditou nas minhas escolhas.

Ao Seu Francisco, meu pai, que apesar de não compreender bem as minhas decisões, sempre esteve comigo.

Aos meus irmãos e todos os meus sobrinhos, em especial a Thalita e Sabrina, vocês me ajudam a ter forças e esperança nos dias difíceis. Amo muito vocês.

À professora Renata Cristina Ferreira Bonomo, pela excelente orientação, pela oportunidade de realização deste trabalho, confiança e pelo exemplo de profissional.

Ao prof Leandro Soares, pela co-orientação, por sempre se mostrar muito prestativo e por contribuir para realização deste trabalho.

Ao Henrique, por me apoiar incondicionalmente em todas as minhas escolhas, por me incentivar em absolutamente tudo e ser a pessoa que sempre posso contar, obrigado por toda força, amor, amizade e parceria durante todos esses anos.

Ao ERA, meus irmãos de alma, obrigado por sempre se fazerem presente na minha vida, por todo suporte que me dão e por entenderem meus inúmeros momentos de ausência.

Aos meus amigos, Monique e Rômicy, que entraram comigo e com certeza fizeram com que essa jornada fosse muito mais leve e mais feliz.

À turma de mestrado, em especial aos achadinhos: Jonathan, Matheus, Bel e Luise. Obrigado por todos os momentos compartilhados, sempre bom ter pessoas com quem podemos dividir nossos momentos de angústias e alegrias.

Aos meus amados amigos que vida me deu, Ademilson, Elizama, David e Allan, vocês ocupam um lugar muito especial na minha vida, mesmo distante sei que nada muda entre nós.

Aos professores e alunos do laboratório de Engenharia de Processos (LEP) por todo conhecimento trocado. Em especial à Annie, Rosana, Marjorie, Mateus, Lucas, Renatinha, Izabella, Karine, Débora, Priscilla e Jéssica por sempre se mostrarem disponíveis e por deixarem o laboratório um ambiente mais acolhedor.

Aos integrantes da banca examinadora pelas contribuições e disponibilidade.

À Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia e ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Ciência de Alimentos pela oportunidade e acolhimento.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa de estudos.

A todos que aqui não foram citados e que contribuíram de alguma forma.

MUITO OBRIGADA!

*“Pra que amanhã não seja só um ontem com um novo nome”*

*Emicida*

## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| 1. INTRODUÇÃO .....   | 16 |
| 2. REVISÃO DE LITERATURA .....  | 18 |
| 2.1 Cúrcuma longa .....   | 18 |
| 2.1.1 Química da curcumina (CUR) .....                                    | 20 |
| 2.1.2 Extração de curcumina (CUR).....                                    | 21 |
| 2.2 Ciclodextrina (CD).....   | 23 |
| 2.2.1 $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ -CD).....                          | 25 |
| 2.3 Complexo de inclusão (IC) .....                                       | 26 |
| 2.4 Técnicas de caracterização.....                                       | 29 |
| 2.4.1 Espectroscopia UV-Vis.....  | 29 |
| 2.4.2 Espectroscopia FT-IR .....  | 30 |
| 2.4.3 Análise termogravimétrica (TGA).....                                | 31 |
| 2.4.4 Análise Térmica Diferencial (DTA) .....                             | 31 |
| 3. OBJETIVOS.....   | 32 |
| 3.1 Objetivo Geral.....   | 32 |
| 3.2 Objetivos específicos .....   | 32 |
| 4. MATERIAL E MÉTODOS .....   | 33 |
| 4.1 Obtenção do extrato .....   | 33 |
| 4.2 Espectroscopia UV-visível.....  | 33 |
| 4.3 Cromatografia líquida de alta eficiência em fase reversa (HPLC) ..... | 33 |
| 4.4 Estabilidade de cor dos extratos .....                                | 34 |
| 4.5 Preparação do complexo de inclusão $\beta$ -CD/CUR.....               | 35 |
| 4.5.1 Mistura líquidas das soluções de CUR e $\beta$ -CD.....             | 35 |
| 4.5.2 Extração da CUR com $\beta$ -CD.....                                | 35 |
| 4.6 Método HPLC para quantificação dos complexos de inclusão.....         | 35 |
| 2.7 Liofilização .....  | 36 |
| 4.8 Técnicas de caracterização.....                                       | 36 |



|  |    |
|--|----|
| 4.8.1 FTIR .....   | 36 |
| 4.8.1 Análise termogravimétrica (TG) e análise térmica diferencial (DTA) .....   | 36 |
| 4.9 Análise Estatística .....  | 36 |
| 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....  | 37 |
| 5.1 Extração em ciclo .....  | 37 |
| 5.2 Estabilidade de cor dos extratos .....                                       | 40 |
| 5.3 Preparação do complexo de inclusão $\beta$ -CD/CUR por mistura líquida. .... | 48 |
| 5.4 Extração da curcumina (CUR) com $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ -CD) .....  | 52 |
| 5.5 FT-IR .....  | 54 |
| 5.6 TG e DTA .....   | 59 |
| 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....  | 63 |
| REFERÊNCIAS .....  | 64 |

## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| Figura 1: Fórmula molecular da curcumina. ....  | 18 |
| Figura 2: Alterações químicas na molécula de curcumina de acordo com o pH do meio.....                | 19 |
| Figura 3: Tautomerização da curcumina.. ....  | 21 |
| Figura 4: Dimensões (altura e diâmetro interno) da CDs: $\gamma$ -, $\beta$ - e $\alpha$ -CD. ....    | 24 |
| Figura 5: Formação de complexo CUR- $\beta$ -CD com estequiometria 1:1.....                           | 27 |
| Figura 6: Interação da luz com a matéria. Fonte: YURDAKAL et al. (2019). ....                         | 29 |
| Figura 7: Espectros de absorção de curcumina em diferentes solventes. ....                            | 37 |
| Figura 8: Extratos de curcumina com acetona, etanol e mistura de solventes em cada ciclo. .           | 39 |
| Figura 9: Espectros de absorção de curcumina em acetona a temperatura ambiente.....                   | 42 |
| Figura 10: Espectros de absorção de curcumina em acetona a 10°C.. ....                                | 42 |
| Figura 11: Espectros de absorção de curcumina em acetona a 20°C. ....                                 | 42 |
| Figura 12: Espectros de absorção de curcumina em acetona a 40°C. ....                                 | 43 |
| Figura 13: Espectros de absorção de curcumina em etanol a temperatura ambiente. ....                  | 43 |
| Figura 14: Espectros de absorção de curcumina em etanol a 10°C.....                                   | 43 |
| Figura 15: Espectros de absorção de curcumina em etanol a 20°C.....                                   | 44 |
| Figura 16: Espectros de absorção de curcumina em etanol a 40°C.....                                   | 44 |
| Figura 17: Espectros de absorção de curcumina em etanol/acetona (ET-AC) a temperatura ambiente. ....  | 45 |
| Figura 18: Espectros de absorção de curcumina em etanol/acetona (ET-AC) a 10°C.....                   | 45 |
| Figura 19: Espectros de absorção de curcumina em etanol/acetona (ET-AC) a 20°C.....                   | 46 |
| Figura 20: Espectros de absorção de curcumina em etanol/acetona (ET-AC) a 40°C.....                   | 46 |
| Figura 21: Teor de curcumina extraída antes e após 30 dias de armazenamento.....                      | 47 |
| Figura 22: Relação entre as massas da curcumina e a massa do complexo. ....                           | 50 |
| Figura 23: Cromatograma obtido da $\beta$ -CD a 0,02 mg/mL. ....                                      | 50 |
| Figura 24: Cromatograma obtido do complexo de inclusão formado por $\beta$ -CD/CUR a 0,01 mg/mL. .... | 51 |
| Figura 25: Cromatograma obtido do complexo de inclusão formado por $\beta$ -CD/CUR a 0,02 mg/mL. .... | 51 |
| Figura 26: Cromatograma obtido do complexo de inclusão formado por $\beta$ -CD/CUR a 0,03 mg/mL. .... | 52 |
| Figura 27: Cromatograma obtido do complexo de inclusão formado por $\beta$ -CD/CUR a 0,05 mg/mL. .... | 52 |

|   |    |
|---|----|
| Figura 28: Espectros de absorção de curcumina extraída com $\beta$ -CD.....   | 53 |
| Figura 29: Espectros de absorção de curcumina extraída com $\beta$ -CD, com.....  | 54 |
| Figura 30: Espectro FT-IR da CUR padrão.....  | 55 |
| Figura 31: Espectro FT-IR da $\beta$ -CD padrão (0,02mg/mL).....  | 56 |
| Figura 32: Espectros FT-IR da CUR padrão e dos complexos formados por mistura líquida da $\beta$ -CD/CUR em razão molar de 1:1. ....                              | 56 |
| Figura 33: Espectro FT-IR do complexo $\beta$ -CD/CUR a 0,05 mg/mL de CUR.....  | 57 |
| Figura 34: Espectros FT-IR da $\beta$ -CD padrão e dos complexos obtidos após a extração com diferentes concentrações de $\beta$ -CD. ....                        | 57 |
| Figura 35: Espectro FT-IR do complexo $\beta$ -CD/CUR a 5 mg/mL de $\beta$ -CD. ....  | 58 |
| Figura 36: Análise termogravimétrica da $\beta$ -CD padrão e dos complexos obtidos após a extração com diferentes concentrações de $\beta$ -CD. ....              | 60 |
| Figura 37: Análise termogravimétrica da CUR padrão e dos complexos obtidos por mistura líquida da $\beta$ -CD/CUR com diferentes concentrações de curcumina. .... | 61 |
| Figura 38: Curvas DTA da $\beta$ -CD padrão e dos complexos obtidos após a extração com diferentes concentrações de $\beta$ -CD. ....                             | 61 |
| Figura 39: Curvas DTA da CUR padrão e dos complexos obtidos por mistura líquida da $\beta$ -CD/CUR com diferentes concentrações de curcumina. ....                | 62 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 1:</b> Gradientes de fase móvel em função do tempo de corrida.....   | 34 |
| <b>Tabela 2:</b> Rendimentos médios da curcumina extraída do açafião da terra com acetona, etanol e em mistura etanol/acetona (20/80)..... | 38 |
| <b>Tabela 3:</b> Valores médios antes e depois do armazenamento e o teor residual de curcumina nos extratos.....                           | 47 |
| <b>Tabela 4:</b> Atribuições de pico de infravermelho de curcumina de acordo com Mangolim <i>et al.</i> (2014). .....                      | 55 |

## RESUMO

SILVA, E. C. **Obtenção de curcumina e formação de complexo de inclusão com a  $\beta$ -ciclodextrina**. Itapetinga-BA: UESB, 2022. 72 p. Dissertação (Mestrado em Engenharia e Ciências de Alimentos, Área de concentração em Engenharia de Alimentos).

A *Cúrcuma longa* é uma erva perene do gênero da família açafrão. Os principais constituintes das raízes da cúrcuma são os óleos voláteis e os curcuminóides compostos por curcumina, desmetoxicurcumina e bisdemetoxicurcumina. A curcumina possui baixa solubilidade em água e baixa biodisponibilidade, o que limita seus benefícios. Porém, vários estudos tem demonstrado que a solubilidade e a biodisponibilidade da curcumina podem ser melhoradas usando ciclodextrinas (CDs) como um agente complexante. Portanto, este trabalho teve como objetivo obter o extrato de curcumina presente no açafrão da terra, através da extração sólido-líquido e utilizar a  $\beta$ -ciclodextrina para complexar e extrair a curcumina. Para isso foi utilizado um processo de extração em ciclos com etanol (ET), acetona (AC) e uma mistura de etanol/acetona (ET-AC) na proporção de 20:80 (v/v) como solventes e 1g do pó de açafrão foi extraído com 15 g de cada solução (1:16). Após cada ciclo de extração (três no total), a densidade óptica foi medida. Posteriormente, a curcumina presente nos extratos foi quantificada por análise cromatográfica em sistema HPLC. Para o estudo de estabilidade de cor, os extratos foram armazenados com e sem proteção da luz em temperatura ambiente (Controle) e em BOD usando três temperaturas diferentes 10, 20 e 40°C durante 15 dias. O complexo de inclusão curcumina com  $\beta$ -ciclodextrina foi preparado através da mistura líquida dos padrões de curcumina e  $\beta$ -ciclodextrina. Diferentes concentrações de  $\beta$ -ciclodextrina foram utilizadas para extrair a curcumina do açafrão nas mesmas condições que os solventes orgânicos. A extração em ciclos mostrou que a concentração dos extratos diminuiu linearmente com os ciclos de extração. No quarto ciclo não era possível identificar a presença da curcumina e entre os solventes testados, a acetona apresentou um maior poder de extração. Após os 15 dias, o pico característico da curcumina nos extratos não sofreu nenhuma alteração, sugerindo que os extratos mantiveram sua estabilidade nas condições em que foram armazenados. Os complexos de inclusão mostraram que a massa inicial da curcumina influenciava diretamente na massa final do complexo formado. Os complexos formados pelos padrões  $\beta$ -CD e curcumina mostraram fortes indícios de complexação pela técnica de FT-IR. A extração com  $\beta$ -ciclodextrina obteve melhores resultados quando comparado com a extração apenas com água.

Assim, a extração com  $\beta$ -ciclodextrina mostra-se viável para melhorar a solubilidade da curcumina e reduzir o uso de solventes orgânicos.

**Palavras chaves:** extração sólido-líquido, açafrão da terra, complexo de inclusão.

## ABSTRACT

SILVA, E. C. **Obtaining curcumin and forming an inclusion complex with  $\beta$ -cyclodextrin.**

Itapetinga-BA: UESB, 2022. 72 p. Dissertation (Master in Engineering and Food Sciences, Concentration Area in Food Engineering).

*Curcuma longa* is a perennial herb in the turmeric family. The main constituents of turmeric roots are volatile oils and curcuminoids composed of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin. Curcumin has low water solubility and low bioavailability, which limits its benefits. However, several studies have shown that the solubility and bioavailability of curcumin can be improved using cyclodextrins (CDs) as a complexing agent. Therefore, this work aimed to obtain the curcumin extract present in turmeric, through solid-liquid extraction and to use  $\beta$ -cyclodextrin to complex and extract curcumin. For this, an extraction process in cycles was used with ethanol (ET), acetone (AC) and an ethanol/acetone mixture (ET-AC) in the proportion of 20:80 (v/v) as solvents and 1g of the saffron was extracted with 15 g of each solution (1:16). After each extraction cycle (three in total), the optical density was measured. Subsequently, the curcumin present in the extracts was quantified by chromatographic analysis in an HPLC system. For the color stability study, the extracts were stored with and without protection from light at room temperature (Control) and in BOD using three different temperatures 10, 20 and 40°C for 15 days. The curcumin inclusion complex with  $\beta$ -cyclodextrin was prepared by mixing liquid curcumin and  $\beta$ -cyclodextrin standards. Different concentrations of  $\beta$ -cyclodextrin were used to extract curcumin from turmeric under the same conditions as organic solvents. Cycling extraction showed that the concentration of extracts decreased linearly with extraction cycles. In the fourth cycle, it was not possible to identify the presence of curcumin, and among the solvents tested, acetone had a higher extraction power. After 15 days, the characteristic peak of curcumin in the extracts did not change, suggesting that the extracts maintained their stability under the conditions in which they were stored. The inclusion complexes showed that the initial mass of curcumin directly influenced the final mass of the complex formed. The complexes formed by the  $\beta$ -CD and curcumin patterns showed strong signs of complexation by the FT-IR technique. Extraction with  $\beta$ -cyclodextrin obtained better results when compared to extraction with water alone. Thus, extraction with  $\beta$ -cyclodextrin proves to be viable to improve the solubility of curcumin and reduce the use of organic solvents.

Keywords: solid-liquid extraction, turmeric, inclusion complex.

## 1. INTRODUÇÃO

A *Cúrcuma longa* é uma erva perene do gênero da família açafrão, cultivada nas regiões de clima quente e úmido, incluindo Leste e Sudeste Asiático. O açafrão em pó é preparado a partir de *C. longa*, sua cor amarela característica se deve ao seu composto ativo curcuminóide, encontrado em seus rizomas. Os rizomas são largamente utilizados na indústria de alimentos como aditivo alimentar, corante e conservante (RAY *et al.*, 2021; YIXUAN *et al.*, 2021).

Os principais constituintes das raízes da cúrcuma são os óleos voláteis e os curcuminóides composto por curcumina, desmetoxicurcumina e bisdemetoxicurcumina, de forma que, a curcumina é a que apresenta maior bioatividade (77%). A curcumina comercial contém 17% de desmetoxicurcumina (DMC) e 3% de bisdemetoxicurcumina (BDMC). (RAFIEE *et al.*, 2019; EL-BORM *et al.*, 2020; ELANTHENDRAL *et al.*, 2021).

A curcumina (CUR) é um polifenol extraído da cúrcuma (*Curcuma longa*). É uma molécula simétrica formada por sete carbonos composta de fração  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturada  $\beta$ -dicetona que conecta dois sistemas de anéis aromáticos contendo grupos o-metoxifenólicos. Na indústria de alimentos é utilizada para dar sabor e cor devido à sua aparência laranja-amarelada e aroma característico (ELANTHENDRAL *et al.*, 2021; OLIVEIRA FILHO *et al.*, 2021).

A CUR apresenta diferentes funcionalidades biológicas, como atividades antioxidante, antibacteriana, anticâncer, antiinflamatória e antiviral devido à presença de grupos hidroxila fenólicos, ligações duplas na parte alceno e estrutura dicetona. No entanto, é um composto hidrofóbico com baixa solubilidade em água e com baixa biodisponibilidade, o que limita seus benefícios. Porém, vários estudos têm demonstrado que a solubilidade e a biodisponibilidade da curcumina podem ser melhoradas usando ciclodextrinas (CDs) como um agente complexante (LIU *et al.*, 2018; MOHAMMADIAN *et al.*, 2018; CELEBIOGLU; UYAR, 2020; ARYA; RAGHAV, 2021).

As CDs são oligossacarídeos cíclicos solúveis em água (1,85 g/100 mL, 14,5 g/100 mL e 23,2 g/100 mL para  $\alpha$ -  $\beta$  e  $\gamma$ -CDs, respectivamente, à temperatura ambiente) que consistem em seis, sete e oito unidades de glucopirranose e são geralmente descritas como  $\alpha$ -CD (ciclohexaamilose),  $\beta$ -CD (cicloheptaamilose) e  $\gamma$ -CD (ciclooctaamilose). A CD é uma molécula anfifílica, pois apresenta hidrofobicidade interna e hidrofiliabilidade externa. Esta estrutura permite envolver uma variedade de moléculas inorgânicas ou orgânicas para formar complexos de inclusão hospedeiro-convidado. Das três formas, a  $\beta$ -CD tem sido a mais utilizada para formar complexo de inclusão CUR- $\beta$ -CD pois apresenta tamanho adequado para



acomodar o anel fenólico da curcumina (ASTRAY *et al.*, 2009; ARYA; RAGHAV, 2021; KRISHNAN *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2021; YIN *et al.*, 2021).

As  $\beta$ -ciclodextrinas ( $\beta$ -CDs) possuem seu exterior parcialmente hidrofílico, enquanto seu interior é hidrofóbico devido ao efeito de blindagem do C- H, tais propriedades a tornam uma excelente opção para encapsular compostos ativos naturais como a curcumina (LAI *et al.*, 2021).

Os complexos de inclusão (IC) são geralmente investigados para proteger as moléculas com sensibilidade à luz, oxigênio, calor e reações químicas, assim como para aumentar a solubilidade em água de compostos hidrofóbicos e para preservar aromas e sabores muito voláteis (DODERO *et al.*, 2021).

A inclusão de compostos com ciclodextrinas não só aumenta a solubilidade aquosa, como também melhora a estabilidade dos compostos. Estudos mostraram que os complexos de inclusão CD-CUR aumentaram a estabilidade e solubilidade de CUR, resultando na melhora da biodisponibilidade (TØNNESEN; MÁSSON; LOFTSSON, 2002; BRUZELL; MORISBAK; TØNNESEN, 2005). O complexo de inclusão  $\beta$ -CD-CUR apresentou um aumento na solubilidade aquosa da curcumina após a complexação de 206 vezes em comparação com a solubilidade da curcumina pura (ARYA; RAGHAV, 2021).

Dessa forma, objetiva-se com este trabalho contribuir com a tecnologia de obtenção do extrato aquoso de curcumina presente no açafão da terra, através da extração sólido-líquido, e utilizar a  $\beta$ -ciclodextrina para complexar e extrair a curcumina.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 *Cúrcuma longa*

A *Cúrcuma longa* é uma espécie bastante popular. Os rizomas de açafrão contêm 3-5% de três tipos de derivados de curcuminóides, incluindo curcumina (75%), desmetoxicurcumina (10-20%) e bisdemetoxicurcumina (5%), destacando-se a curcumina por ser o composto bioativo mais importante entre os curcuminóides. A CUR é o princípio ativo da cúrcuma extraída dos rizomas da *Cúrcuma longa*, pertencente à família do açafrão, e é a encarregada pela coloração amarela, propriedades físico-químicas e pelas atividades biológicas da cúrcuma (ELBAZ *et al.*, 2021; JIANG *et al.*, 2021).

Quimicamente, a CUR pertence ao grupo diaril-heptanoide e é constituída de dois anéis aromáticos contendo dois grupos hidroxila e dois metoxila. Os anéis fenólicos são ligados pela cadeia de carbono alifática insaturada com dois grupos carbonil em C-3 e C-5 como mostrado na **Figura 1** (RAFIEE *et al.*, 2019).



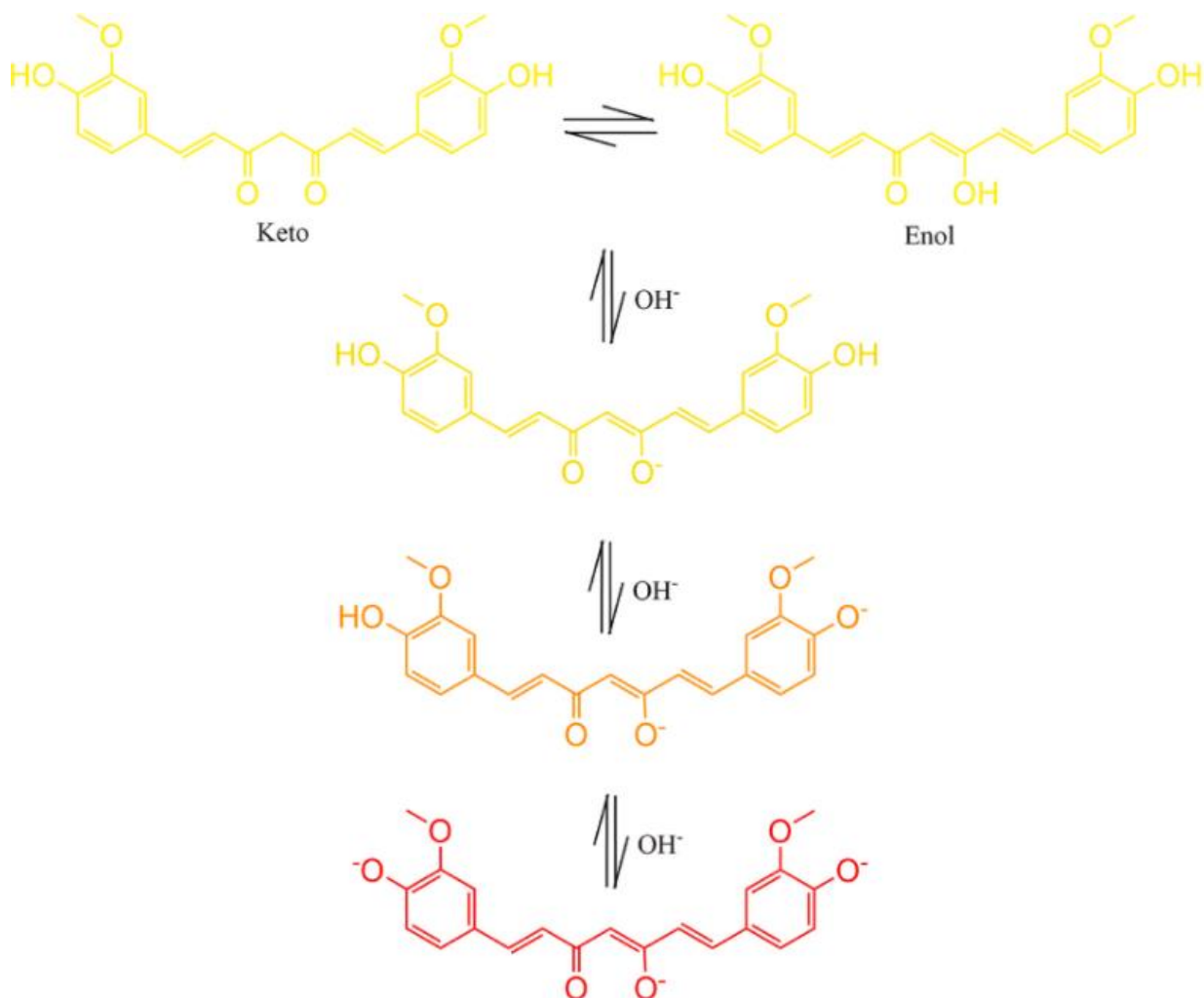
Figura 1: Fórmula molecular da curcumina.

**Figura 1:** Fórmula molecular da curcumina. Fonte: RAFIEE *et al.* (2019).

A CUR contém dois anéis de arila ligados ao grupo hidroxila metoxifenol, apresenta duas conformações tautoméricas, enol e cetona, sua estrutura muda com o valor do pH. Em meio polares, ácidos ou neutros, a curcumina existe na forma cetona, em meios não polares e alcalinos, aparece na forma enol (YIXUAN *et al.*, 2021).

A molécula de CUR em pH 3,0-7,0 apresenta uma coloração amarela. Mas, quando o valor de pH passa de 7 para 8 (condições alcalinas), a CUR muda do amarelo para o vermelho. Esta mudança ocorre porque o grupo hidroxila fenólico reage prontamente com OH-

para formar o ânion fenóxido e causa uma mudança de cor (**Fig. 2**) (OLIVEIRA FILHO *et al.*, 2021).



**Figura 2:** Alterações químicas na molécula de curcumina de acordo com o pH do meio.

A mudança de cor da CUR em diferentes valores de pH é um indicador comum de sua estabilidade. A CUR inicia sua decomposição em temperaturas acima de  $70^\circ\text{C}$  e sua taxa de decomposição aumenta conforme sua absorvância diminui em temperaturas acima de  $100^\circ\text{C}$  (ELANTHENDRAL *et al.*, 2021).

A CUR é amplamente utilizada na indústria de alimentos como um suplemento alimentar à base de plantas, podendo também ser usada como tempero, conservante, aromatizante e corante (CHEN *et al.*, 2014; CELEBIOGLU; UYAR, 2020).

A obtenção da CUR é muito importante para aplicações práticas em alimentos, cosméticos e áreas farmacêuticas. Porém, sua aplicação tem se mostrado desafiadora devido a algumas de suas propriedades, tais como sua baixa solubilidade em água, instabilidade

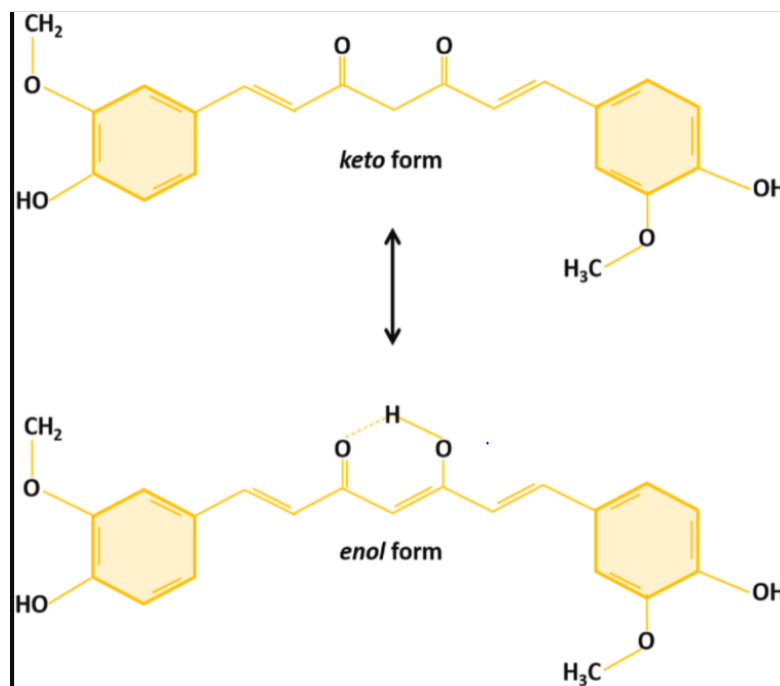
química, fotodegradação, taxa relativamente alta de degradação metabólica e baixa biodisponibilidade (JIANG *et al.*, 2021).

A CUR é um biomaterial natural, seguro e econômico e pode ser usado como substância funcional e como corante alimentar. Devido à coloração natural e propriedades funcionais (antioxidante e antimicrobiana), a CUR tem potencial para substituir os corantes e conservantes sintéticos. Além disso, a CUR possui ação antimicrobiana contra cepas bacterianas e fúngicas e apresenta forte atividade antioxidante que pode ajudar a proteger a oxidação lipídica dos alimentos durante o armazenamento. De modo geral, a CUR gera efeito mínimo nas propriedades físico-químicas, melhora a capacidade antioxidante, retarda o crescimento microbiano, porém pode influenciar a cor e as propriedades sensoriais (MUNEKATA *et al.*, 2021; ROY *et al.*, 2022).

### 2.1.1 Química da curcumina (CUR)

O nome químico da curcumina é 1,7-bis- (4-hidroxi-3-metoxifenil) -hepta-1,6-dieno-3,5-diona, com fórmula química como  $C_{21}H_{20}O_6$  e peso molecular de 368,38 g/mol. A CUR é praticamente insolúvel em água em pH ácido e neutro, mas é solúvel em soluções aquosas básicas, o hidrogênio do grupo fenol é ionizado, formando o íon fenolato, o que permite a dissolução da CUR. Apresenta boa solubilidade em solventes polares, como dimetilsulfóxido (DMSO), metanol, etanol, acetona, acetonitrila, diclorometano e acetato de etila (PAN; ZHONG; BAEK, 2013; SUETH-SANTIAGO *et al.*, 2015; ELANTHENDRAL *et al.*, 2021).

A CUR é um pó amarelado composta por dois anéis aromáticos com grupos metoxila e hidroxila na posição orto um em relação ao outro. Os anéis aromáticos são conectados por meio de sete carbonos que contêm dois grupos carbonil  $\alpha, \beta$ - insaturados. É um composto tautomérico ceto-enol que existe em duas formas principais, 1,3 diceto e 1,3 dienol, sendo a forma enol a mais comum e estável (**Fig. 3**) (ARAIZA-CALAHORRA; AKHTAR; SARKAR, 2019; ELANTHENDRAL *et al.*, 2021).



**Figura 3:** Tautomerização da curcumina. Fonte: ELANTHENDRAL *et al.* (2021).

A CUR possui uma natureza hidrofóbica que ocorre através de uma cadeia alifática (ponte), que separa os grupos enólicos e fenólicos altamente polares. A cadeia é constituída por segmentos ricos em metino lipofílicos conectando as regiões polares da molécula (ARAIZA-CALAHORRA; AKHTAR; SARKAR, 2019).

### 2.1.2 Extração de curcumina (CUR)

A CUR foi anteriormente extraída de diferentes fontes, como *Curcuma mangga*, *Curcuma speciosa*, *Curcuma zedoaria*, *Curcuma ornata*, *Curcuma flaviflora*, *Costus speciosus*, *Curcuma officinalis*, *Curcuma xanthorrhiza*, *Curcuma burtii*, *Curcuma aromatica*, *Curcuma flaviflora*, *Costus speciosus*, *Curcuma officinalis*, *Curcuma xanthorrhiza*, *Curcuma burtii*, *Curcuma aromatica*, *Curcuma arhalinge cordifolia elatior*, e *Curcuma xanthorrhiza*, *Zingiber cassumunar*, *Curcuma oligantha* etc. O método mais utilizado para separar a CUR do açafrão é a extração por solvente seguida por cromatografia em coluna. (ELANTHENDRAL *et al.*, 2021).

A extração por solvente de amostras sólidas, conhecida como extração sólido-líquido, é uma técnica bastante aplicada, que pode utilizar solventes orgânicos não polares e uma

combinação de solventes orgânicos e água (PAULUCCI *et al.*, 2013 ; POPURI e PAGALA., 2013).

A obtenção dos curcuminóides envolve várias técnicas, preferencialmente a extração, síntese e biotransformação. Os curcuminóides podem ser extraídos da cúrcuma utilizando metanol, etanol, acetonitrila, dimetilsulfóxido, acetona e outros solventes polares (YIXUAN *et al.*, 2021).

A CUR é altamente solúvel em solventes polares, como acetona (7,75 mg / mL), 2-butanona (2,17 mg / mL), etanol (5,6 mg / mL), metanol (4,44 mg / mL), 1,2-dicloroetano (0,5125 mg / mL) e isopropanol (3,93 mg / mL) (ARAIZA-CALAHORRA; AKHTAR; SARKAR, 2019).

O processo de obtenção da CUR de fontes vegetais ocorre por meio de extração, sendo está a forma mais econômica de produção da CUR. Atualmente, as técnicas de extração comumente utilizadas são extração de soxhlet , maceração e extração por solvente (JIANG *et al.*, 2021).

Após a extração e secagem, a CUR produz um pó cristalino amarelo alaranjado com alta capacidade de coloração, este composto pode ser classificado como dicetona e substância polifenólica. A CUR é considerada como um aditivo alimentar natural reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pelo Food and Drug Administration (FDA) (AMUTI *et al.*, 2021).

Popuri e Pagala (2013) fizeram uma comparação de solventes de extração (acetona, etil acetona , etanol, metanol e isopropanol) para o isolamento da CUR a partir de *Cúrcuma L.* Seus resultados mostraram que a extração com etanol obteve o maior rendimento (0,26 mg / 10 g) quando a extração foi realizada a 30 ° C por 1 h com uma proporção de sólido para solvente de 1: 8. Dessa forma, o etanol foi o solvente escolhido para extração de CUR entre todos os solventes orgânicos empregados.

Em suas pesquisas Mollayi *et al* (2015), encontraram que o etanol a 95% e a acetona absoluta foram os solventes com maior eficiência de extração da CUR dos rizomas de açafrão, sendo a acetona a que apresentou maior eficiência. Os autores extraíram os curcuminóides dos rizomas de açafrão com três solventes acetona, diclorometano e etanol. Os extratos foram quantificados por sistema HPLC e os autores verificaram que o extrato de acetona tinha maior concentração de CUR do que os outros.

Os solventes convencionais como acetona, metanol ou éter de petróleo, usados para extrair os curcuminóides, devem ser removidos após a extração, pois não são comestíveis e são

tóxicos. Embora eles aumentem o rendimento da extração, eles estão associados à poluição ambiental. Dessa forma, é fundamental buscar desenvolver e usar solventes ou misturas de extração mais verdes, sustentáveis e inofensivos (FAVRE *et al.*, 2018; DEGOT *et al.*, 2021).

As CDs têm sido utilizadas para melhorar a extração de compostos naturais de matrizes vegetais. A extração de alguns compostos fenólicos de plantas com diferentes soluções aquosas de CDs tem demonstrado ser uma técnica de extração eficiente e sustentável (FAVRE *et al.*, 2018).

## 2.2 Ciclodextrina (CD)

A utilização de sistemas carreadores para melhorar a solubilidade em água de drogas lipofílicas tem sido bastante estudado nos últimos anos. Entre esses sistemas, a complexação com CDs tem despertado interesse para a utilização com drogas hidrofóbicas por apresentar um perfil de segurança confiável, ser de fácil preparação e possuir grande capacidade de carga de drogas (HĂDĂRUGĂ *et al.*, 2018). A vantagem da CDs em relação aos outros materiais, é devido a sua cavidade hidrofóbica com capacidade de hospedar uma grande variedade de moléculas lipofílicas.

A solubilidade em água de um material é uma propriedade física importante que deve ser considerada antes de usá-lo em qualquer matriz. A solubilidade de muitas moléculas hidrofóbicas pode ser melhorada pela formação de um complexo de inclusão com CDs (WAN; NI; LI, 2018).

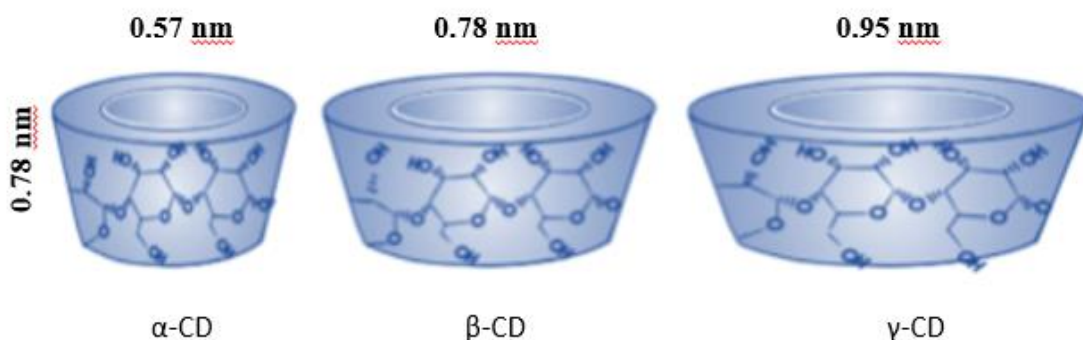
As CDs são oligossacarídeos cíclicos do amido, contendo 6 ( $\alpha$ -ciclodextrina), 7 ( $\beta$ -ciclodextrina), 8 ( $\gamma$ -ciclodextrina) ou mais unidades de glucopiranosose ligadas por ligações  $\alpha$ -(1,4) glucosídicas (CHAKRABORTY; PILLAI; CHITTELA, 2021). As CDs são obtidas pela ação de enzimas microbianas que promovem a quebra do amido em unidades menores com a posterior ciclização destas (NIAZMAND; RAZAVIZADEH, 2021).

A utilização das CDs apresenta-se como uma alternativa para melhorar a solubilidade das moléculas, pois possuem hidrofobicidade no interior simultaneamente com hidrofiliabilidade no exterior. A presença de grande número de grupos hidroxila externos em sua estrutura as torna solúveis em água, enquanto a cavidade hidrofóbica interna permite a encapsulação de moléculas hidrofóbicas para formar um complexo de inclusão através de forças não covalentes (AL-ABBOODI *et al.*, 2021; CHAKRABORTY; PILLAI; CHITTELA, 2021).

As CDs podem atuar como transportadoras de drogas, aditivos alimentares ou compostos biológicos, mantendo ligações de hidrogênio, interações hidrofóbicas ou de van der Waals com a molécula encapsulada (NIAZMAND; RAZAVIZADEH, 2021). A complexação com CD pode melhorar as propriedades das moléculas encapsuladas, como solubilidade, estabilidade contra oxidação e degradação da luz, taxa de dissolução, proteção contra perdas por evaporação e biodisponibilidade de muitos medicamentos hidrofóbicos (MAHALAPBUTR *et al.*, 2018; SZABÓ *et al.*, 2021).

A estrutura das CDs é em formato de anel, porém devido à falta de rotação livre com as ligações entre as unidades de glucopirranose, elas não são cilíndricas, mas sim em forma de cone. Algumas pesquisas mostraram que, em CDs, os grupos hidroxila secundários (C2 e C3) estão localizados na borda mais larga do anel. Os grupos hidroxila primários (C6) estão localizados na outra borda, e os hidrogênios apolares C3 e C5 e o oxigênio do tipo éter estão no interior das moléculas (ABARCA *et al.*, 2016).

As moléculas de CDs dispõem de uma estrutura de cone cônico com um diâmetro interno de 5–10 Å, e são capazes de encapsular uma variedade de moléculas em uma cavidade hidrofóbica (Fig. 4) para formar um complexo termodinamicamente estável (GUO *et al.*, 2017).



**Figura 4:** Dimensões (altura e diâmetro interno) da CDs: γ-, β- e α-CD (adaptado de UYAR *et al.*, 2009).

Em soluções aquosas, a cavidade apolar das CDs é ocupada por moléculas de água. Desse modo, para que ocorra a formação do complexo, é necessário a liberação de moléculas de água dessa cavidade. As moléculas de água são deslocadas por moléculas hóspedes mais hidrofóbicas presentes na solução para favorecer uma associação apolar-apolar e uma diminuição do anel da CD, resultando em um estado de energia mais estável (ABARCA *et al.*, 2016)



As principais forças motrizes para a formação e estabilidade de complexos de inclusão são as forças de van der Waals, interação hidrofóbica, ligações de hidrogênio e o deslocamento de moléculas de água de alta energia das cavidades de CDs por moléculas hóspedes hidrofóbicas (XIAO *et al.*, 2019).

A CD exerce um papel na liberação lenta, proteção ou blindagem de moléculas hóspedes, e por esse motivo tem sido bastante estudada para aplicações em alimentos, medicamentos, materiais, indústria química, proteção ambiental entre outros (GUO *et al.*, 2017). Além disso, as CDs são geralmente reconhecidas como seguras (GRAS) pela Food and Drug Administration e aprovadas como aditivos na União Europeia.

### 2.2.1 $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ -CD)

Entre as CDs, as  $\beta$ -CDs são as mais utilizadas, possuem cavidade com capacidade de hospedar compostos de diferentes pesos moleculares entre 200 e 800 g/mol, além de serem substâncias com preço relativamente baixo, biodegradáveis e não tóxicas (ZAFAR *et al.*, 2021).

A  $\beta$ -CD é um composto cíclico formado por sete unidades  $\alpha$ -D-glicopiranosose ligadas por ligações  $\alpha$ -1,4-glicosídicas, a parte externa das moléculas de  $\beta$ -CD é hidrofílica e a parte interna é hidrofóbica. A  $\beta$ -CD atua como uma molécula hospedeira sendo caracterizada pelo diâmetro moderado de sua cavidade, que pode encapsular moléculas orgânicas para formar complexos de inclusão (ICs), solubiliza, libera lentamente ou protege as moléculas hóspedes (AGUADO *et al.*, 2021; KRISHNAN *et al.*, 2021; ZAFAR *et al.*, 2021; DENG *et al.*, 2022).

A borda mais larga da  $\beta$ -CD possui um diâmetro interno da cavidade de 6,0-6,5 Å, um diâmetro externo de 15,4 Å e uma altura do cone de 7,9 Å. Essas medidas geométricas resultam em um volume de cavidade de 262 Å<sup>3</sup>. Esta molécula apresenta um limite de solubilidade aquosa de 16,3 mM (0,0185 g / mL) a 25 ° C (CEDILLO-FLORES *et al.*, 2022).

A estrutura em forma de cone de  $\beta$ -CDs ajuda na inclusão da molécula lipofílica por ligação não covalente sem qualquer modificação química, aumentando a solubilidade em água e a biodisponibilidade (ZAFAR *et al.*, 2021). A  $\beta$ -CD tornou-se o material de parede de inclusão mais estudado e tem sido muito utilizado nas indústrias de alimentos, medicamentos, materiais e química (DENG *et al.*, 2022)

As  $\beta$ -CDs são capazes de formar complexo de inclusão com moléculas hidrofóbicas como a curcumina, ocasionando uma melhora na sua solubilidade e estabilidade (JAHED *et al.*, 2014).

### 2.3 Complexo de inclusão (IC)

A escolha do material de parede é essencial para o desenvolvimento de complexos de inclusão (ICs) envolvendo componentes bioativos como materiais de núcleo. Os principais materiais de parede utilizados nesse processo são ciclodextrinas, amido, coloides hidrofílicos, proteínas, entre outros (DENG *et al.*, 2022).

A fim de aumentar a solubilidade aquosa de uma molécula com baixa solubilidade, tem-se desenvolvido diversas estratégias, e uma delas é a formação de IC. Os ICs são definidos como o resultado de interações entre compostos em que a molécula hóspede menor se encaixa e é envolvida pela molécula hospedeira (ZHU *et al.*, 2014). O IC é comumente formado por uma ou duas ciclodextrinas e uma ou duas moléculas hóspedes. As CDs formam IC com diferentes tipos de substratos, que podem aumentar a solubilidade, biodisponibilidade e estabilidade da molécula hóspede (DING *et al.*, 2021).

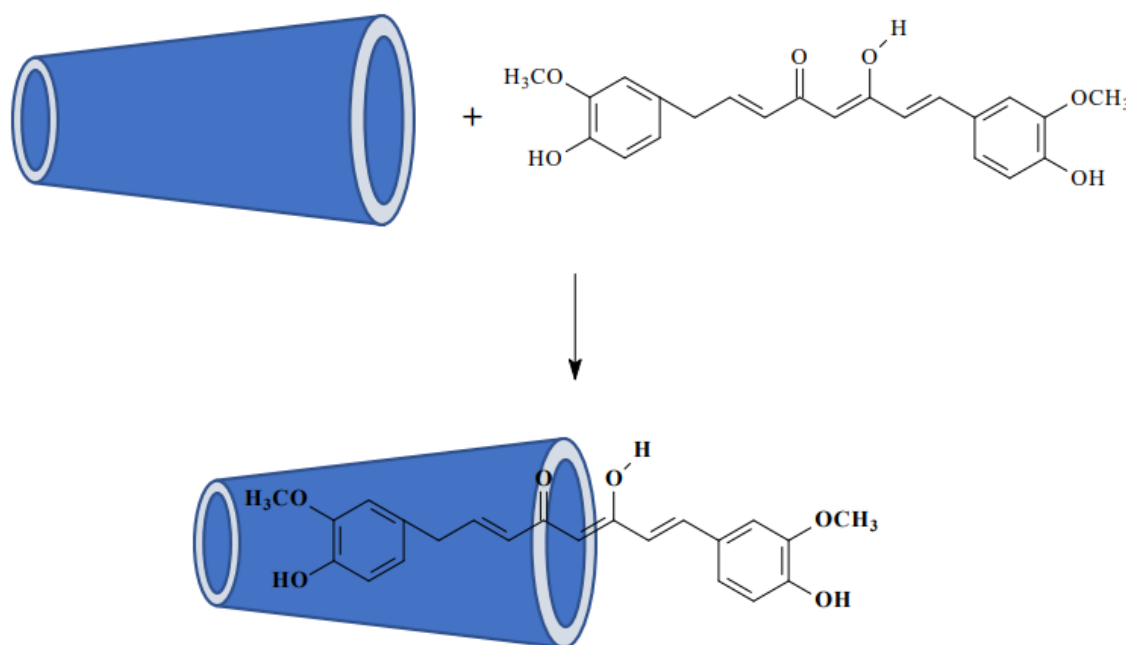
Os ICs tendem a se organizar e formar agregados com estrutura ordenada a depender da concentração da amostra e da temperatura utilizada (ARAÚJO; LAZZARA; CHIAPPISI, 2021).

A estabilidade química do IC formado da interação da molécula hóspede com ciclodextrina é aumentada devido à atração de van der Waals, ligações de hidrogênio e propriedades hidrofóbicas (CHEN *et al.*, 2021).

A formação dos ICs pode modificar algumas propriedades da molécula hóspede, como o aumento a solubilidade, maior estabilidade contra os efeitos degradativos da oxidação, luz visível ou UV e temperatura, controle de volatilidade e sublimação, isolamento físico de compostos incompatíveis e diminuição do potencial químico da molécula hóspede (ABARCA *et al.*, 2016; ARAÚJO; LAZZARA; CHIAPPISI, 2021; CHAKRABORTY; PILLAI; CHITTELA, 2021)

A inclusão com CDs pode afetar nas propriedades físico-químicas das moléculas hóspedes, após a inclusão, essas moléculas ficam temporariamente bloqueadas dentro da cavidade das CDs, sendo possível sofrerem algumas alterações. A ligação de moléculas hóspedes dentro da CD hospedeira não é fixa ou permanente como por exemplo ligações

covalentes ou iônicas, e sim um equilíbrio dinâmico. Dessa maneira, a formação de um complexo de inclusão é consequência de um equilíbrio entre o hóspede livre e as moléculas de CD e o complexo hóspede-hospedeiro, e a força de ligação depende de como o complexo hóspede-hospedeiro se encaixa e das interações locais específicas entre os átomos da superfície (ABARCA *et al.*, 2016). A **Figura 5** representa o equilíbrio dinâmico para o complexo  $\beta$ -CD-CUR com estequiometria 1:1.



**Figura 5:** Formação de complexo  $\beta$ -CD-CUR com estequiometria 1:1.

Geralmente, existem quatro interações favoráveis do ponto de vista energético, que contribuem para alterar o equilíbrio para formar o complexo de inclusão: (1) substituição das moléculas de água da cavidade apolar da CD, (2) aumento do número de ligações de hidrogênio formadas, (3) diminuição das interações repulsivas entre o hóspede hidrofóbico e o ambiente aquoso, e (4) aumento nas interações hidrofóbicas à medida que a molécula hóspede é incluída na cavidade apolar da CD. Assim, outros fatores podem influenciar na formação do complexo de inclusão, como tipo de ciclodextrina, tamanho da cavidade, pH e estado de ionização, temperatura e método de preparo (ABARCA *et al.*, 2016).

Diversos métodos são utilizados para a preparação de complexos de inclusão, tais como, co-precipitação, co-evaporação, secagem por spray, tecnologia de fluido supercrítico e técnicas de liofilização. Técnicas, como microscopia eletrônica de varredura (SEM), espectroscopia ultravioleta, calorimetria diferencial de varredura (DSC), análise termogravimétrica (TGA),

espectroscopia de infravermelho e difração de raios-X têm sido empregadas para comprovar a formação do complexo de inclusão (ABARCA *et al.*, 2016; XIAO *et al.*, 2019).

No intuito de aumentar a solubilidade da curcumina vários estudos têm sido realizados. A solubilidade em água da curcumina foi significativamente melhorada pela complexação de inclusão com Hidroxipropil-gama-Ciclodextrina (HP- $\gamma$ -CyD). O efeito antioxidante da curcumina também foi aumentado devido à maior solubilidade da curcumina pelo complexo de inclusão CyD (CELEBIOGLU; UYAR, 2020).

Lai *et al* (2021) prepararam um complexo de  $\beta$ -CD-CUR e verificou a formação de  $\beta$ -CD-CUR através Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) e calorimetria de varredura diferencial (DSC). Os resultados da espectroscopia de infravermelho demonstraram que as interações ocorreram entre o  $\beta$ -CD e o anel benzeno no lado enol da molécula de curcumina, e quase todos os picos característicos da curcumina desapareceram, confirmando a formação de  $\beta$ -CD-CUR. Além disso, os resultados de DSC indicaram que a curcumina entrou com sucesso na cavidade de  $\beta$ -CD para formar complexos  $\beta$ -CD-CUR. Tønnesen, Másson e Loftsson (2002), investigaram o efeito de CDs iônicas e não iônicas na solubilização e estabilidade da CUR em meio aquoso, verificaram que a estabilidade hidrolítica da CUR em condições alcalinas foi completamente melhorada pela formação do complexo, e que as CDs neutras ofereceram melhor proteção do que as CDs carregadas. Hagbani e Nazzal (2017), testaram três métodos de complexação da CUR com CDs, evaporação de solvente, liofilização e autoclavagem (método em que a amostra é mantida em uma câmara com vapor até atingir os parâmetros definidos de pressão, temperatura e tempo), o método de autoclave para formação de complexos foi considerado o mais eficiente em relação ao tempo de manuseio e eficiência de encapsulamento da CUR. A solubilidade de saturação de CUR em soluções de CD após a autoclavagem foi 2–4 vezes maior do que as outras técnicas de complexação. Yallapu, Jaggi e Chauhan (2010), estudaram automontagem de  $\beta$ -CD e CUR por meio de um mecanismo de complexo de inclusão usando uma técnica de evaporação de solvente. A CUR foi eficientemente encapsulada nas cavidades de  $\beta$ -CD e formou diferentes tipos de automontagens. A formação do complexo de inclusão foi confirmada por estudos espectrais, térmicos, difração de raios-X e microscopia eletrônica.

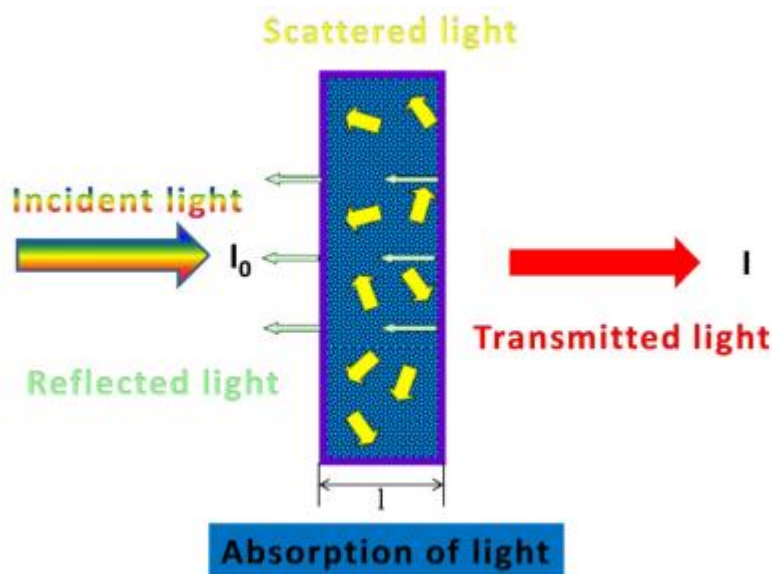
## 2.4 Técnicas de caracterização

### 2.4.1 Espectroscopia UV-Vis

A técnica de espectroscopia é um dos métodos mais importantes usados na análise das propriedades físicas e químicas dos materiais. A espectroscopia UV é o método mais utilizado da espectroscopia (YALÇDN *et al.*, 2021).

A espectroscopia de absorção é a determinação quantitativa da quantidade de luz absorvida ou transmitida por um determinado material em função dos comprimentos de onda (YURDAKAL *et al.*, 2019).

O princípio da espectrofotometria consiste na capacidade de algumas substâncias químicas de absorverem luz em determinados comprimentos de onda, esta técnica pode ser utilizada para determinação quantitativa e qualitativa. O espectro de absorção é característico para uma determinada substância e a quantidade de absorção (intensidade) é dependente da concentração do composto (**Fig. 6**).



**Figura 6:** Interação da luz com a matéria. Fonte: YURDAKAL *et al.* (2019).

Gularte *et al.* (2020), prepararam complexos de inclusão  $\beta$ -ciclodextrina/curcumina pela adição de CUR a soluções de  $\beta$ -CD, variando a razão molar  $\beta$ -CD/CUR, e ao analisarem esses complexos por UV-vis, encontraram uma diminuição contínua na intensidade da banda de absorbância de CUR (a 425 nm), para todas as reações realizadas na presença de  $\beta$ -CD. Vale salientar, que a complexação de inclusão da CUR leva à liberação de moléculas de água de alta

energia da cavidade hidrofóbica do  $\beta$ -CD, o que fez aumentar a entropia do sistema como um todo, favorecendo o processo termodinâmico. Assim, de acordo com as considerações dos autores, a diminuição da absorbância da CUR foi decorrente da complexação de inclusão com a cavidade hidrofóbica do  $\beta$ -CD.

#### 2.4.2 Espectroscopia FT-IR

A técnica de FT-IR (espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier) é considerada uma importante ferramenta para a análise de compostos químicos com absorbância de frequência específica de grupos funcionais, podendo ser usada para produzir impressões digitais químicas de amostras sólidas, líquidas ou gasosas. Possui a vantagem de ser rápida, não invasiva, não destrutiva e ecológica. Tem sido empregada em vários campos, incluindo alimentos, agricultura, farmacêutico e outras indústrias (AMSARAJ; MUTTURI, 2021; MUKRIMIN *et al.*, 2019).

A espectroscopia FT-IR é uma técnica de análise estrutural que permite produzir picos mais estreitos e nítidos ao disparar vibrações moleculares de grupos funcionais e ligações polares em compostos. Além de fornecer uma melhor relação sinal-ruído e oferecer espectros com alta resolução, também consegue atingir uma baixa concentração e uma triagem de alto rendimento (HAN *et al.*, 2021).

A região do infravermelho médio (MIR) ( $4000-400\text{ cm}^{-1}$ ) normalmente é considerada como uma região reproduzível do espectro eletromagnético, onde diferenças muito pequenas na estrutura da amostra podem ser medidas com segurança (AMANAHA *et al.*, 2020).

Na espectroscopia MIR, as transições entre os níveis de energia de uma molécula são induzidas pela absorção de radiação infravermelha. Assim, uma molécula infravermelha ativa precisa mostrar um momento dipolo elétrico que é alterado pela vibração. O momento dipolo de tal molécula vai mudar conforme a ligação química, ocorrendo a expansão e contração ao absorver e emitir luz infravermelha (ZHAO *et al.*, 2020).

Quanto mais luz de um determinado comprimento de onda for absorvida, mais forte será o pico de absorção. No momento em que o grupo molecular de uma amostra absorve luz infravermelha de muitos comprimentos de onda, haverá muitos picos de absorção no espectro de infravermelho medido (WANG *et al.*, 2021). Nos espectros FTIR, as posições das bandas estão relacionadas as estruturas e as áreas das bandas fornecem informações sobre a concentração de moléculas específicas, que podem ser úteis para analisar a proteínas,

carboidratos e lipídios em amostras de alimentos (DENIZ *et al.*, 2018). Assim, considera-se que o espectro de infravermelho de uma amostra representa sua composição química.

#### 4.2.3 Análise termogravimétrica (TGA)

É um método de análise térmica em que as alterações nas propriedades físicas e químicas dos materiais são medidas em função do aumento da temperatura ou em função do tempo. As aplicações comuns de TGA são (1) caracterização de materiais através da análise de padrões de decomposição característicos, (2) estudos de mecanismos de degradação e cinética de reação e (3) determinação do conteúdo orgânico em uma amostra. A análise termogravimétrica é um método simples e tem sido bastante utilizado para estudos de cinética de degradação. A energia de ativação e a energia livre de ativação da reação de decomposição podem ser obtidas por TGA (ZHU *et al.*, 2014).

Análise termogravimétrica (TGA) envolve a combustão ou oxidação de uma amostra por aquecimento, geralmente no ar, a uma taxa controlada e medindo a perda de massa associada. Os dados são apresentados em dois formatos - um é a perda de massa em função da temperatura e o segundo é a derivada dessa perda de massa. É uma técnica rápida, pode ser executada sem supervisão em um instrumento e requer apenas um pequeno tamanho de amostra, normalmente apenas alguns miligramas (BANASH, 2021).

#### 4.2.4 Análise Térmica Diferencial (DTA)

A análise térmica diferencial (DTA) é uma técnica termoanalítica. Durante a análise de DTA, a amostra e a referência passam por ciclos térmicos idênticos e o equipamento registra a diferença de temperatura entre a amostra e a referência. A temperatura diferencial ( $\Delta T$ ) é plotada contra a temperatura ou contra o tempo como uma curva DTA que gera dados sobre as transformações físicas e químicas, como cristalização, fusão e sublimação (TIAN *et al.*, 2011).

A análise de DTA ajuda na medição de todas as reações e processos que envolvem uma mudança de energia durante o aquecimento ou resfriamento de uma amostra, incluindo reações endotérmicas devido à desidratação, desidroxilação, decomposição estrutural e transformação; mudanças magnéticas, sinterização, fusão, evaporação e sublimação, assim como reações exotérmicas devido à oxidação/queima de matéria orgânica, oxidação de ferro ou cristalização (RAVISANKAR *et al.*, 2014).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Contribuir com a tecnologia de obtenção do extrato aquoso de curcumina presente no açafrão da terra por meio de extração sólido-líquido utilizando a  $\beta$ -ciclodextrina para complexação e extração.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Promover a extração sólido-líquido da curcumina utilizando etanol, acetona e uma mistura de etanol/acetona como solventes;
- Avaliar a estabilidade dos diferentes extratos armazenados em diferentes condições por meio da espectrofotometria UV-Vis;
- Promover a formação do complexo  $\beta$ -CD-CUR através da mistura de padrões comerciais de curcumina e  $\beta$ -ciclodextrina com diferentes concentrações;
- Promover a extração sólido-líquido da curcumina presente no pó de açafrão da terra utilizando solução aquosa de  $\beta$ -ciclodextrina com diferentes concentrações;
- Quantificar o conteúdo de curcumina nos extratos orgânicos e o conteúdo de complexo  $\beta$ -CD-CUR formado por meio da cromatografia;
- Caracterizar os extratos orgânicos e o complexo formado  $\beta$ -CD-CUR por UV-Vis e FT-IR;
- Caracterizar os extratos orgânicos e o complexo formado  $\beta$ -CD-CUR por meio de análises térmicas TG e DTA.



## 4. MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização deste trabalho foram utilizados curcumina sintética com grau de pureza de 65%, acetona com grau de pureza de 99,5%, etanol com grau de pureza de 99,8% e a  $\beta$ -ciclodextrina  $\geq 97\%$ , adquiridos da Sigma Aldrich Brasil. O açafrão da terra em pó foi adquirido do mercado local da cidade de Itapetinga-BA.

### 4.1 Obtenção do extrato

Para a extração foram utilizados etanol (ET), acetona (AC) e uma mistura de etanol/acetona (ET-AC) na proporção de 20:80 (v/v) como solventes. 1g do pó de açafrão foi extraído com 15 g de cada solução (1:16), sob agitação constante a temperatura ambiente em torno de 30°C por 30 minutos. Os extratos foram centrifugados a 4000 rpm por 10 minutos, o sobrenadante foi coletado e 15 g de cada solvente foi adicionado ao precipitado (um ciclo). Foram realizados testes preliminares e foi visto que, a partir do quarto ciclo, a quantidade de curcumina presente no solvente era insignificante. Após cada ciclo (três no total), a densidade óptica foi medida. As amostras foram protegidas da luz durante todo processo de extração.

### 4.2 Espectroscopia UV-visível

As medidas de densidade óptica foram realizadas via UV/Vis, utilizando um espectrômetro UV-1800 da SHIMADZU (Germany, EUROPA). As medidas foram realizadas no comprimento de onda de absorbância máxima  $\lambda_{\max} = 420$  nm. Antes das medições, os extratos do primeiro ciclo foram diluídos em uma proporção 1:16 (v/v) extrato/solvente, de acordo com a metodologia descrita por Degot *et al.* (2021c).

### 4.3 Cromatografia líquida de alta eficiência em fase reversa (HPLC)

Para o preparo das amostras, os extratos foram filtrados em filtro de seringa com membranas de 0,45  $\mu\text{m}$ . As análises cromatográficas foram realizadas com sistema HPLC-SHIMADZU DGU20A5R, equipado com um detector UV-DA e de injeção automática, composto por uma coluna de fase reversa C18 com 5  $\mu\text{m}$  de diâmetro de partícula, 25cm de diâmetro interno e 4,6mm de comprimento, com volume de injeção de 20  $\mu\text{L}$ . A separação

cromatográfica foi baseada no método proposto por Degot *et al.* (2021c) com algumas modificações. 20 µL das amostras foram injetados e eluídas a um fluxo de 0,4 mL/min com um método de gradiente a 40 ° C. A fase móvel utilizada foi água com 0,3% de ácido acético (solvente A) e acetonitrila (solvente B). Para determinar o teor de curcumina foi realizada uma curva de calibração com concentração de 0,04–0,16 mg/mL. Antes das leituras, os extratos do primeiro ciclo foram diluídos em uma proporção 1:16 (v/v) extrato/solvente. O conteúdo de curcumina de cada solução de extrato foi determinado.

**Tabela 1:** Gradientes de fase móvel em função do tempo de corrida.

| Tempo de corrida (min) | Fase móvel A (%) | Fase móvel B (%) |
|------------------------|------------------|------------------|
| 0-10                   | 30-20            | 70-80            |
| 10-15                  | 20-10            | 80-90            |
| 15-20                  | 10-0             | 90-100           |
| 20-22                  | 0                | 100              |
| 22-24                  | 30               | 70               |
| 24-26                  | 30               | 70               |

#### 4.4 Estabilidade de cor dos extratos

Para o estudo de estabilidade de cor foram escolhidos os extratos do primeiro ciclo que apresentavam uma coloração amarela mais forte em relação aos outros ciclos. Os extratos foram armazenados em temperatura ambiente (Controle) e em BOD usando três temperaturas diferentes 10, 20 e 40°C, com contato direto de uma lâmpada LED 6,5W. Em cada temperatura, os extratos (ET, AC e ET-AC) foram divididos em dois tubos diferentes, cada um contendo 15 mL, um tubo foi protegido da luz e o outro não. As amostras foram armazenadas por 15 dias nessas condições. Para a determinação da durabilidade da cor das soluções, a variação do teor de curcumina foi monitorada diariamente (a cada 12 horas nos primeiros sete dias e a cada 24 horas do oitavo ao décimo quinto dia). Assim, uma alíquota de cada extrato foi retirada e lida por meio de medidas de densidade óptica via UV/Vis no comprimento de onda de absorbância máxima  $\lambda_{\max} = 420$  nm. Antes das leituras, os extratos foram diluídos em uma proporção 1:16 (v/v) extrato/solvente.

## 4.5 Preparação do complexo de inclusão $\beta$ -CD/CUR

O complexo de inclusão (IC) de CUR e  $\beta$ -CD foi preparado usando as seguintes abordagens:

### 4.5.1 Mistura líquidas das soluções de CUR e $\beta$ -CD

O complexo de inclusão  $\beta$ -CD/CUR foi preparado através da mistura líquida de CUR comercial e a  $\beta$ -CD. Foi preparada uma solução estoque de CUR em etanol (1 mg/mL). Posteriormente, soluções de CUR nas concentrações de 0,01, 0,02, 0,03 e 0,05 mg/mL foram preparadas. A solução de  $\beta$ -CD foi preparada em água destilada em uma concentração de 0,02 mg/mL. O complexo foi formado realizando a mistura de  $\beta$ -CD e CUR em razão molar de 1:1.

### 4.5.2 Extração da CUR com $\beta$ -CD

Para a extração foi utilizada a  $\beta$ -CD variando as concentrações de 1-5 mg/mL. 1g do pó de açafrão foi extraído com 15 g de  $\beta$ -CD (1:16), sob agitação constante a temperatura ambiente aproximadamente (30°C) por 30 minutos. Os extratos foram centrifugados a 4000 rpm por 10 minutos, o sobrenadante foi coletado, em um único ciclo de extração, filtrado e a densidade óptica foi medida.

## 4.6 Método HPLC para quantificação dos complexos de inclusão

Para a separação dos complexos de inclusão, foi utilizado o mesmo sistema de separação HPLC, descrito anteriormente. A separação cromatográfica foi baseada no método proposto por Degot *et al.* (2021c) com algumas modificações. A separação foi realizada com a injeção de 20  $\mu$ L das amostras a um fluxo de fase móvel de 0,7mL/min em 40°C. A fase móvel utilizada foi água com 0,3% de ácido acético (solvente A) e acetonitrila (solvente B) na proporção 65:35 (v/v), respectivamente em modo isocrático em uma corrida de 10 minutos. As leituras foram realizadas em comprimento de onda de 350 nm. O comprimento de onda em 350 nm, foi escolhido por permitir uma melhor visualização dos picos nos complexos. Após o processo de complexação, pode ocorrer um aumento e/ou diminuição das absorbâncias dos materiais. Assim, surgiu a necessidade de mudar de 420 nm para 350 nm.

## **2.7 Liofilização**

Os extratos da CUR comercial,  $\beta$ -CD,  $\beta$ -CD/CUR da CUR comercial e  $\beta$ -CD/CUR da CUR extraída foram mantidos em ultrafreezer em baixa temperatura por 48 h para congelamento completo do material e então foram levados ao processo de liofilização. O pó resultante foi retirado do liofilizador (modelo Enterprise I) e armazenado em frasco hermeticamente fechado no dessecador.

## **4.8 Técnicas de caracterização**

### **4.8.1 FTIR**

Os espectros de infravermelho da transformada de Fourier (FT-IR) da CUR comercial,  $\beta$ -CD,  $\beta$ -CD/CUR da CUR comercial e  $\beta$ -CD/CUR da CUR extraída foram obtidos pelo espectrômetro Cary630 FRIR. As amostras foram analisadas com varredura entre os comprimentos de onda de 400 – 4000  $\text{cm}^{-1}$  com resolução média de 4  $\text{cm}^{-1}$ , a temperatura ambiente de 25°C.

### **4.8.1 Análise termogravimétrica (TG) e análise térmica diferencial (DTA)**

Os perfis de TG e DTA da CUR comercial,  $\beta$ -CD,  $\beta$ -CD/CUR da CUR comercial e  $\beta$ -CD/CUR da CUR extraída foram realizados pelo calorímetro TGA/DSC Test Instrument LINSEIS Modelo STA PT – 1000, com varredura de 25 a 600°C, com taxa de aquecimento de 20°C/min, com atmosfera do ar. As amostras foram pesadas com precisão em panela de alumínio Tzero imediatamente antes das medições.

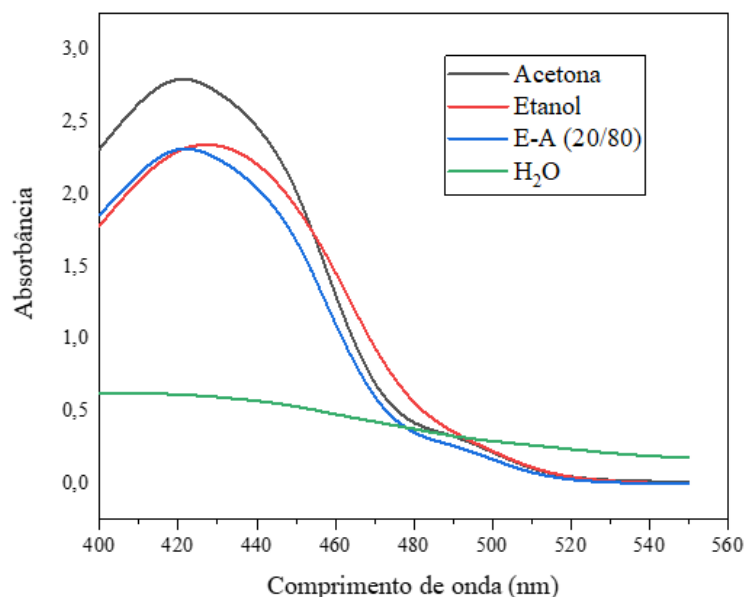
## **4.9 Análise Estatística**

Os resultados foram realizados com duas repetições e as análises foram feitas em duplicata, foram expressos como valores médios e desvios padrão. As análises estatísticas foram realizadas pela Análise de Variância (ANOVA). A ANOVA foi feita usando o OriginLab (Origin 2019, EUA) a um nível de probabilidade de 0,05.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Extração em ciclo

Inicialmente, foram testados quatro solventes extratores água, acetona, etanol e etanol/acetona (20/80). Após a extração foi realizada a análise qualitativa no UV-Vis. Ao observar a **Figura 7**, verifica-se que em meio aquoso não ocorreu a formação do pico característico de absorção da curcumina, o que pode ser explicado pela solubilidade preferida da curcumina em meio hidrofóbico. Os métodos de extração convencionais de curcuminóides de fontes naturais envolvem o uso de solventes orgânicos, como acetona, metanol, etanol, acetato de etila, isopropanol e hexano. Neste trabalho a utilização de acetona e etanol como solventes orgânicos deve-se ao custo e toxicidade destes solventes serem menores quando comparados com os demais citados.



**Figura 7:** Espectros de absorção de curcumina em diferentes solventes.

A utilização de acetona, etanol e uma mistura etanol/acetona empregados para extrair a curcumina presente no pó do açafrão, mostrou que a concentração dos extratos diminuiu linearmente com os ciclos de extração, pré-testes foram realizados e verificou-se que no quarto ciclo não era possível identificar a presença da curcumina. O primeiro ciclo de extração com maior concentração de curcumina no extrato apresentou o maior rendimento de extração. Em

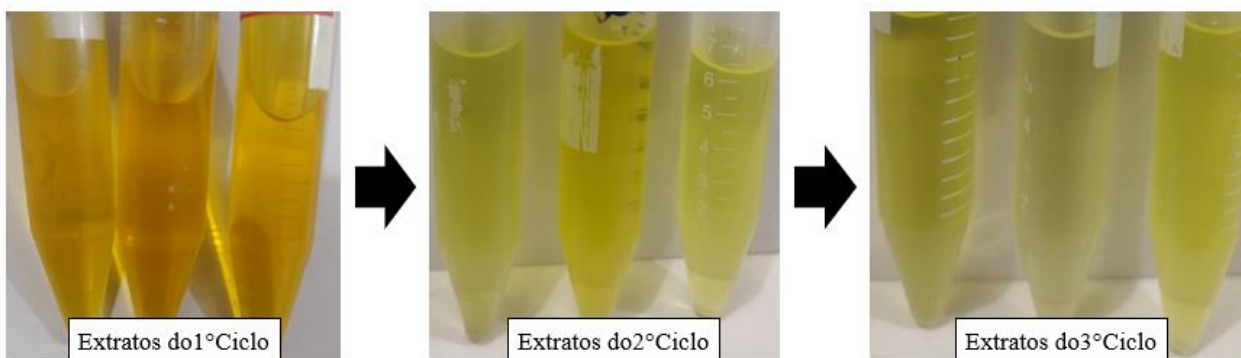
uma proporção mais alta de pó para solvente, a eficiência de extração pode ser ligeiramente aumentada (DEGOT *et al.*, 2021).

A relação linear do teor de CUR na amostra com o número de ciclos de extração foi verificada por HPLC, e os resultados são apresentados na **Tabela 2**. Os resultados apresentados foram gerados com uma relação pó/solvente de 1:16. Na **Tabela 2**, é possível notar uma diferença no poder de extração entre os solventes, como mostrado na **Fig 7**, a acetona apresentou um maior poder de extração no primeiro ciclo em relação ao etanol e a mistura de etanol/acetona. Resultados semelhantes foram vistos por Sahne *et al.* (2017), os autores utilizaram líquido iônico e alguns solventes convencionais como a acetona, para a extração da CUR do rizoma do açafrão. Obtiveram que, entre os solventes convencionais, a acetona apresentou a maior solubilidade para a CUR e proporcionou o maior rendimento de extração.

**Tabela 2:** Rendimentos médios da curcumina extraída do açafrão da terra com acetona, etanol e em mistura etanol/acetona (20/80).

| <b>Solventes</b> | <b>Curcumina (%)</b> | <b>Total (%)</b> |
|------------------|----------------------|------------------|
| Acetona 1º ciclo | 9,80                 |                  |
| Acetona 2º ciclo | 0,14                 | 9,97             |
| Acetona 3º ciclo | 0,03                 |                  |
| Etanol 1º ciclo  | 6,60                 |                  |
| Etanol 2º ciclo  | 0,25                 | 6,89             |
| Etanol 3º ciclo  | 0,04                 |                  |
| E-A 1º ciclo     | 6,28                 |                  |
| E-A 2º ciclo     | 0,20                 | 6,74             |
| E-A 3º ciclo     | 0,26                 |                  |

Na **Figura 8**, é possível notar que os extratos vão perdendo a cor a cada ciclo de extração.



**Figura 8:** Extratos de curcumina com acetona, etanol e mistura de solventes em cada ciclo.

Possivelmente, uma forma de melhorar a eficiência da extração seria aumentar a relação de pó para solvente ou aumentar o tempo de extração, pois a **Tabela 2** nos mostra que ocorreu uma diminuição significativa do rendimento da CUR entre o primeiro e o segundo ciclo. No entanto, um estudo mostrou que acima de 1g/30g de pó para solvente, o rendimento de extração permaneceu constante e o uso de proporções mais altas foram apenas desperdício de solvente (SAHNE *et al.*, 2017).

Os resultados encontrados neste trabalho foram superiores no primeiro ciclo aos valores visto por Degot *et al.* (2021b), que utilizaram uma proporção de 1:4 de pó de açafrão e etanol, e conseguiram extrair 4,43 mg de curcumina/g do açafrão. Huber *et al.* (2021), também utilizaram a extração em ciclo para obtenção da curcumina em seus estudos, porém, diferente do que foi feito neste trabalho, adicionaram o pó do açafrão ao solvente a cada ciclo de extração, e verificaram que o conteúdo dos três curcuminóides examinados aumentava quase linearmente com um número crescente de ciclos de extração, mostrando que, quanto maior a relação entre a matéria-prima e o solvente, melhor é a extração. Para Degot *et al.* (2021b), a extração pode ser influenciada por alguns fatores, tais como: penetração da matriz vegetal pelo solvente, dessorção dos compostos alvo e transferência de massa do soluto da matriz vegetal para o solvente. Li *et al.* (2014) realizaram uma extração ultrassônica pulsada e assistida por microondas para curcuminóides, e verificaram que a cor do solvente de extração era quase branca na terceira extração.

No presente, trabalho a extração simples (sem a utilização de ultrassom) com solventes apresentou bons resultados para as soluções extratoras formadas por solventes orgânicos. No entanto, a utilização de água como único solvente não foi viável, resultado este decorrente da diferença de polaridade deste solvente e da molécula de curcumina.

A insolubilidade de algumas moléculas apolares em solventes polares como a água, está relacionado com as fracas forças existentes entre as moléculas do soluto. Assim, as interações entre as moléculas do soluto e do solvente também serão fracas, não gerando energia suficiente para separar as próprias moléculas do solvente, ou seja, as moléculas do solvente apresentarão maior tendência a permanecer ligadas, e o processo de solubilização não ocorre (MARTINS; LOPES; ANDRADE, 2013).

## 5.2 Estabilidade de cor dos extratos

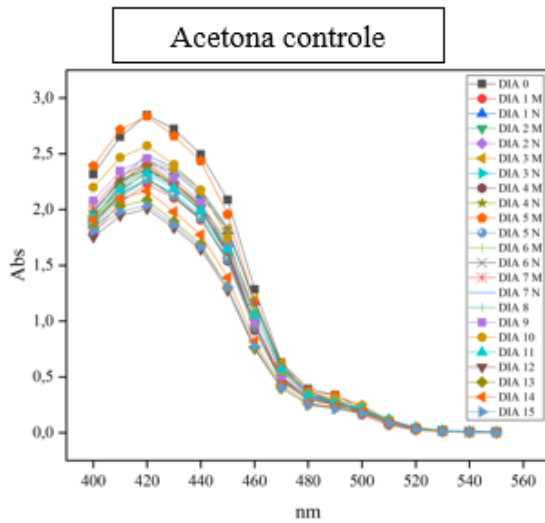
A CUR é um polifenol com alta bioatividade. Entretanto, a instabilidade, causada pela temperatura, umidade e luz, dificulta a sua aplicação em alimentos, principalmente, o efeito da luz (LIU *et al.*, 2015). A CUR livre possui grande sensibilidade à luz, com isso, tende a ser oxidada após a perda de dois prótons de hidrogênio e se decompõe sob a luz visível e ultravioleta (CAI *et al.*, 2021). Em comprimentos de onda superiores a 400 nm, ocorre uma quebra da cadeia que conecta os dois anéis laterais aromáticos na molécula de CUR, com isso, acontece a produção de compostos fenólicos menores ricos em grupos carboxilato e, posteriormente, uma polimerização dos produtos fenólicos resultantes, que dá origem a produtos poliméricos fenólicos (PECORA *et al.*, 2016). A CUR se decompõe em ácido ferúlico e vanilina, ambos não absorvidos a 425 nm. Assim, é possível avaliar a estabilidade da curcumina livre verificando as alterações de intensidade a 425 nm em função da temperatura (LIU *et al.*, 2015; LIU *et al.*, 2018). As amostras preparadas foram mantidas em recipientes fechados com segurança para minimizar a perda por evaporação e algumas foram protegidas da luz para minimizar a fotodegradação.

A estabilidade da curcumina dependente do tempo foi estabelecida avaliando os extratos obtidos com solventes orgânicos, armazenados com sem proteção da luz, em temperatura ambiente aproximadamente 30°C e nas temperaturas de 10, 20 e 40°C por 15 dias. A degradação da curcumina nos diferentes solventes foi muito lenta durante os 15 dias (**Fig. 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 e 20**). A mudança espectral dependente do tempo (diminuição da absorbância) da curcumina nos extratos apresentaram comportamentos diferentes nos solventes testados. Porém, percebe-se que em todas as amostras, exceto a acetona a 40°C escuro **Fig 12**, o pico característico da curcumina permaneceu intacto, ou seja, manteve-se em torno de 420 nm. A maioria dos extratos que permaneceram no escuro apresentaram uma menor diminuição de sua absorbância em relação aos que estavam em contato direto com a

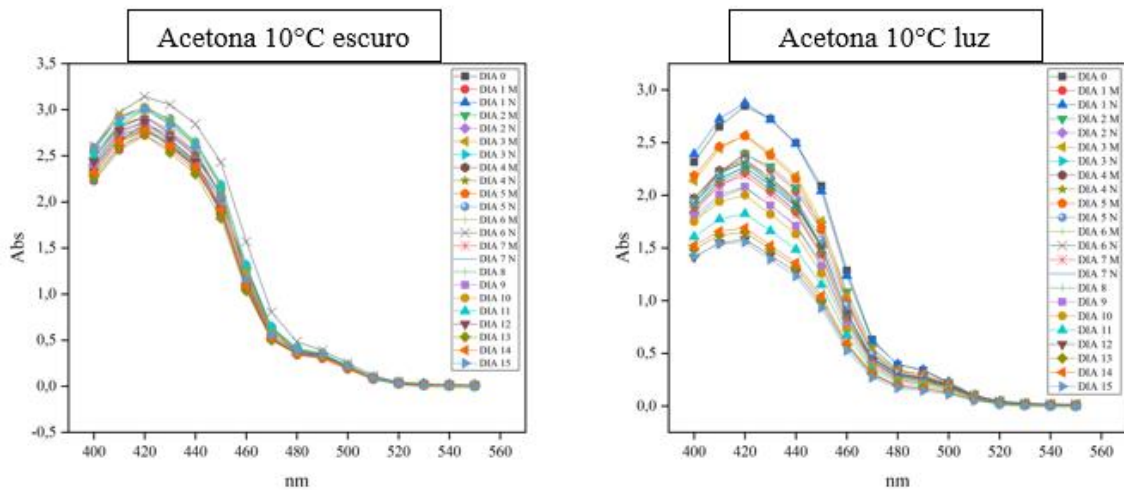


lâmpada LED 6,5W, nas temperaturas testadas. Nas amostras controle, armazenadas em temperatura ambiente, a diminuição de absorvância foi pouco perceptível nos extratos com etanol e na mistura etanol/acetona, e mais acentuada nos extratos com acetona. Em todas as condições testadas, os extratos com acetona foram os que apresentaram as maiores mudanças espectrais como podem ser vistos nas **Fig. 9, 10, 11 e 12**. Os extratos com acetona mantidos em 10° e 20° e retidos no escuro quase não tiveram mudanças no valor de absorvância, isso sugeriu que as temperaturas, nesse caso, não influenciaram tanto para que ocorresse o processo de degradação. Assim, pode-se dizer que nesses extratos, a incidência direta da luz teve um maior impacto na degradação da curcumina em relação as temperaturas testadas. Ao analisar os gráficos, percebe-se que as amostras que não foram protegidas da luz nas mesmas temperaturas, apresentaram uma diminuição significativa de sua absorvância. No entanto, o extrato a 40°C mantido no escuro, apresentou um comportamento diferente, apresentou uma absorvância muito alta e o pico mudou um pouco de formato, este fato pode estar relacionado, possivelmente, à ocorrência de algum tipo de erro de manipulação durante a retirada da alíquota da amostra para as leituras. Nas **Fig. 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 e 20** nota-se, que a incidência de luz não apresentou tanta influência na estabilidade dos extratos, visto que, as diferenças de absorvâncias entre os extratos protegidos da luz e os que não foram protegidos, foi muito baixa. Além disso, o valor de diminuição das absorvâncias entre os extratos, foi semelhante para todas as amostras. Ao analisar os gráficos, percebe-se que o pico da curcumina nos extratos foram estáveis durante os 15 dias de armazenamento, e mesmo nos extratos em que as condições de luz e temperatura levaram a uma diminuição significativa de absorvância o tempo em que os extratos foram expostos não foi suficiente para que ocorresse o desaparecimento do pico da curcumina, mostrando que não ocorreu total degradação.

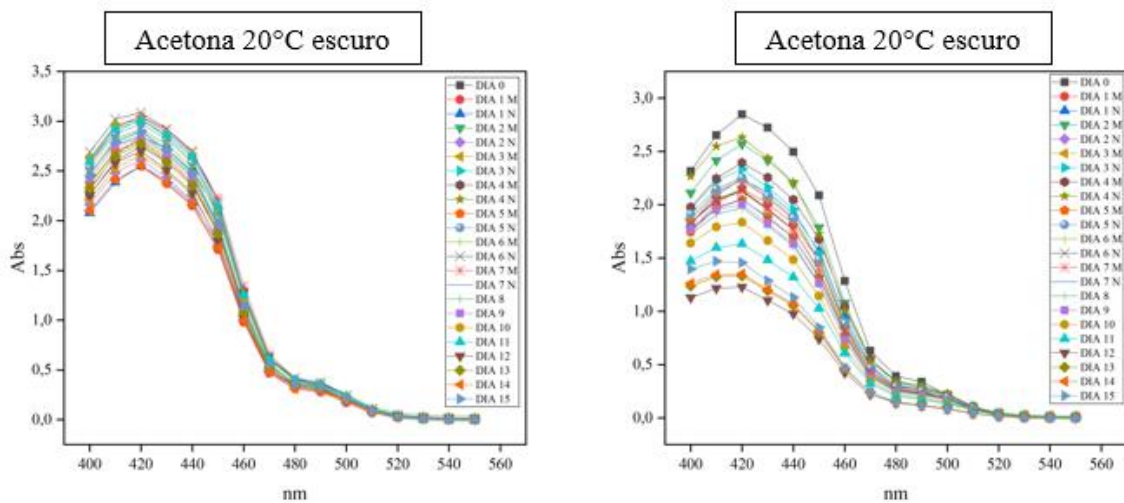
Degot *et al.* (2021c), avaliaram a estabilidade da curcumina sintética na mistura binária etanol/triacetina, sendo as amostras armazenadas a luz do dia durante três semanas. Após uma semana à luz do dia a absorvância máxima diminuiu mais de 50% e a forma do pico tornou-se bastante torta, o comprimento de onda de absorvância máximo foi deslocado para o lado azul do espectro, indicando que após três semanas de exposição à luz solar, apenas quantidades insignificantes de curcumina estavam presentes na amostra e o restante da cor era dos produtos de degradação.



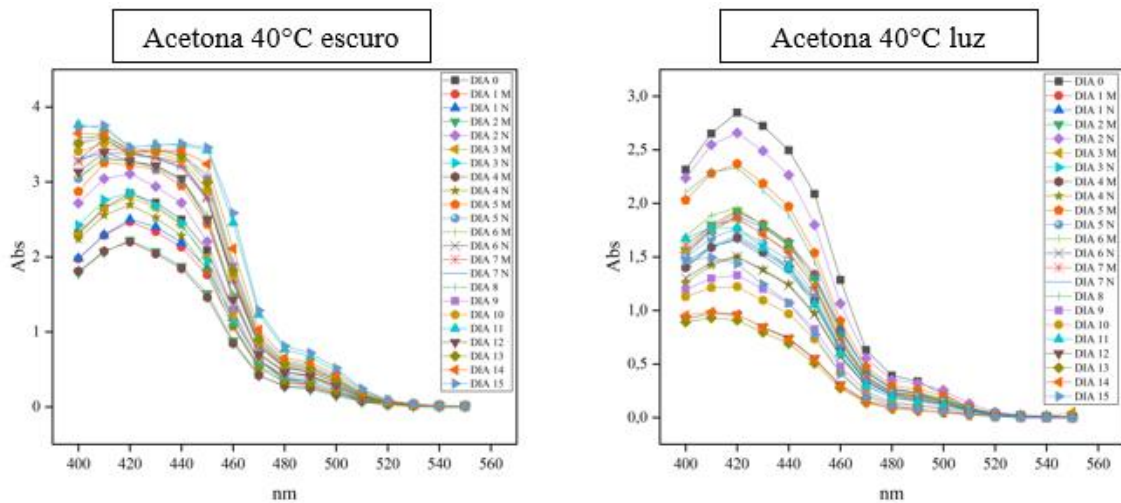
**Figura 9:** Espectros de absorção de curcumina em acetona a temperatura ambiente.



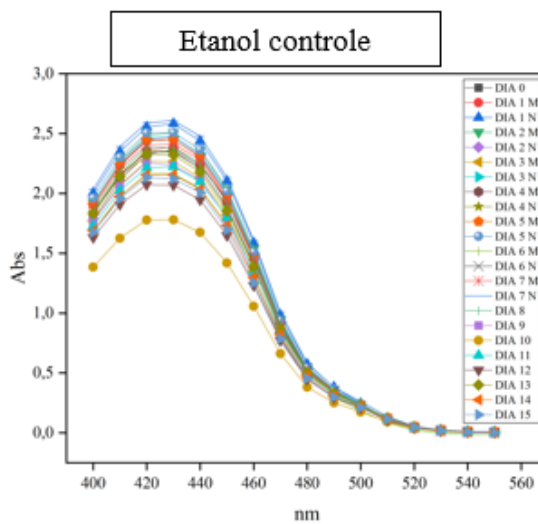
**Figura 10:** Espectros de absorção de curcumina em acetona a 10°C.



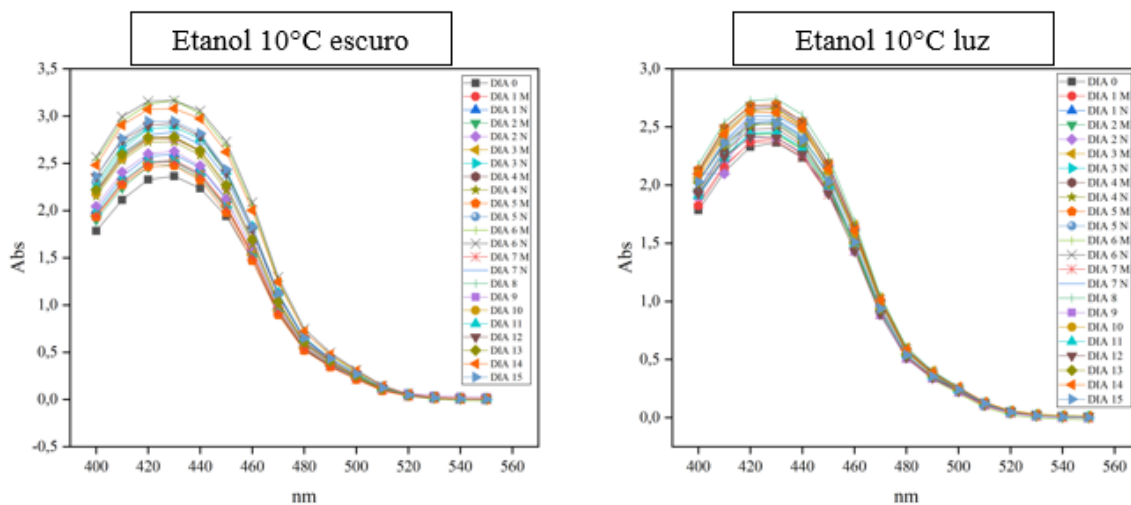
**Figura 11:** Espectros de absorção de curcumina em acetona a 20°C.



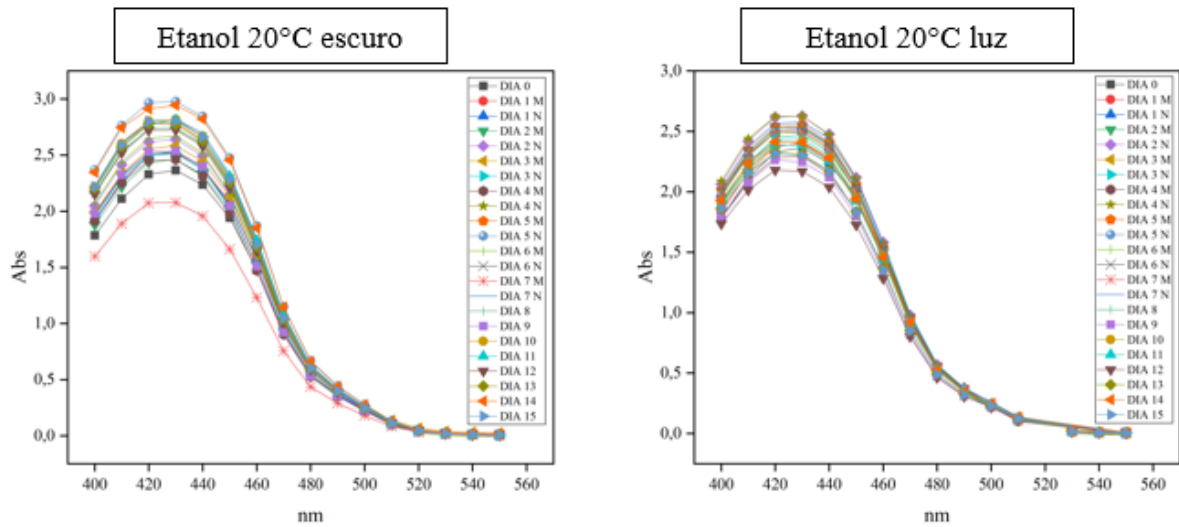
**Figura 12:** Espectros de absorção de curcumina em acetona a 40°C.



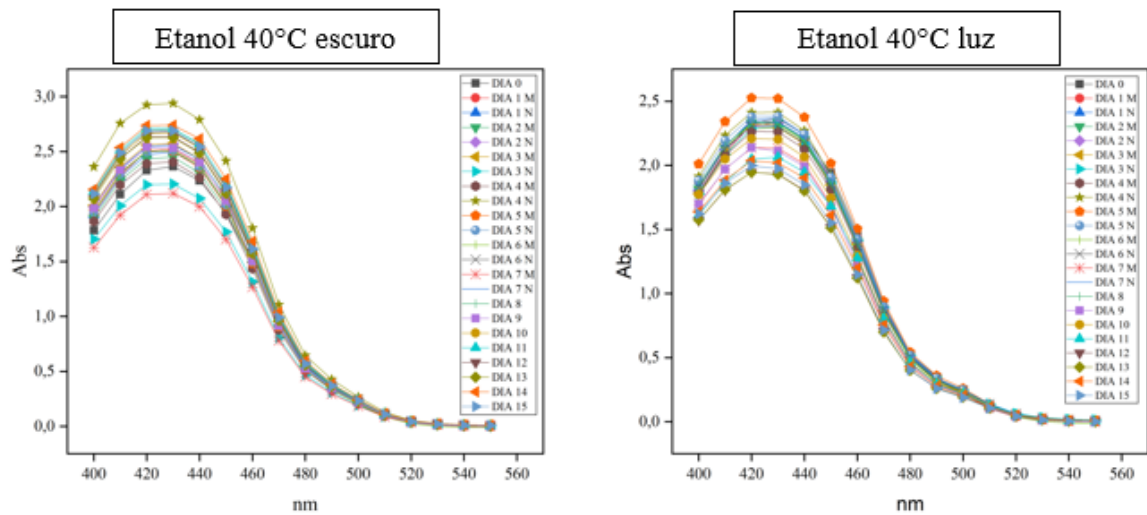
**Figura 13:** Espectros de absorção de curcumina em etanol a temperatura ambiente.



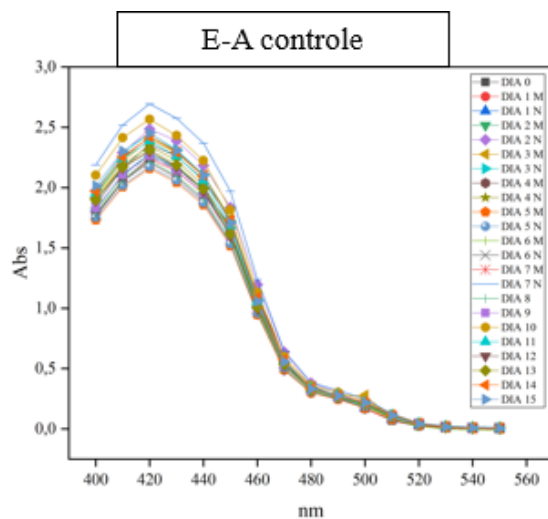
**Figura 14:** Espectros de absorção de curcumina em etanol a 10°C.



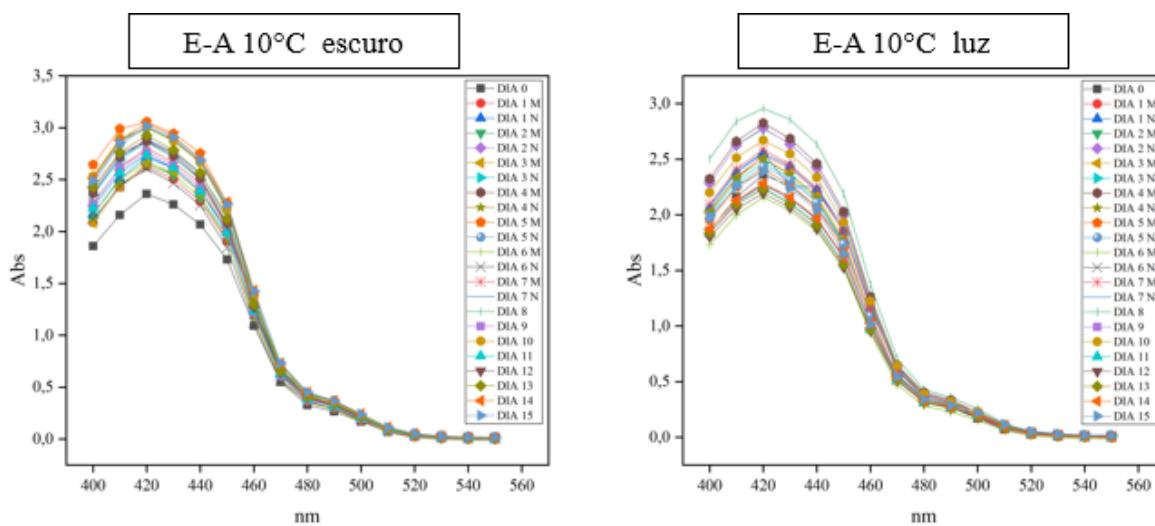
**Figura 15:** Espectros de absorção de curcumina em etanol a 20°C.



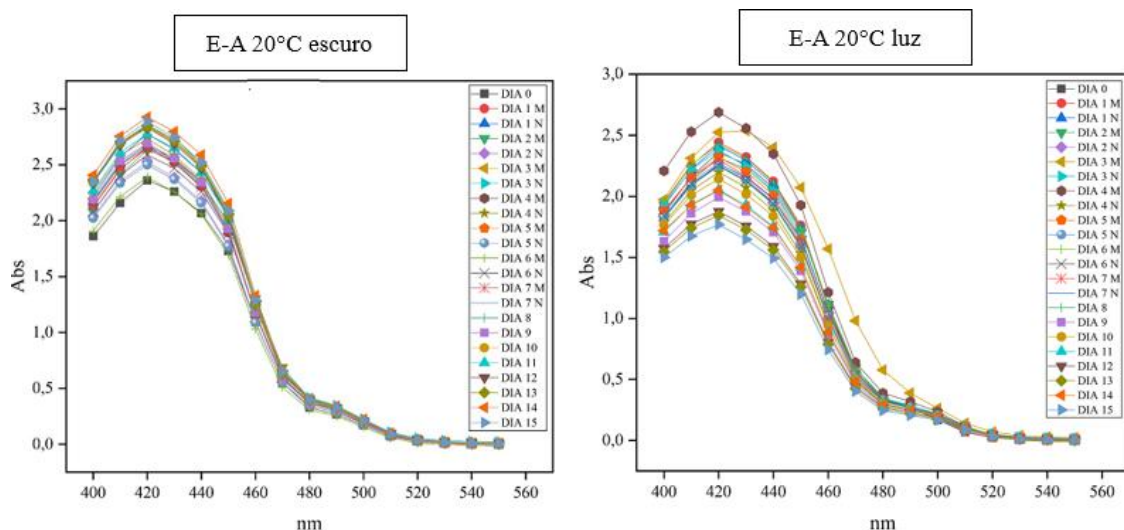
**Figura 16:** Espectros de absorção de curcumina em etanol a 40°C.



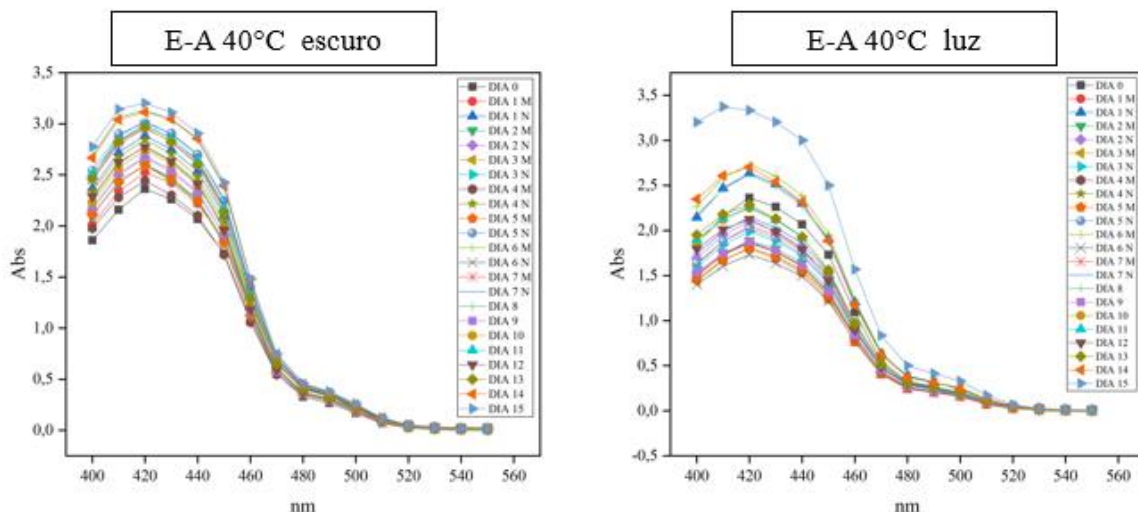
**Figura 17:** Espectros de absorção de curcumina em etanol/acetona (ET-AC) a temperatura ambiente.



**Figura 18:** Espectros de absorção de curcumina em etanol/acetona (ET-AC) a 10°C.

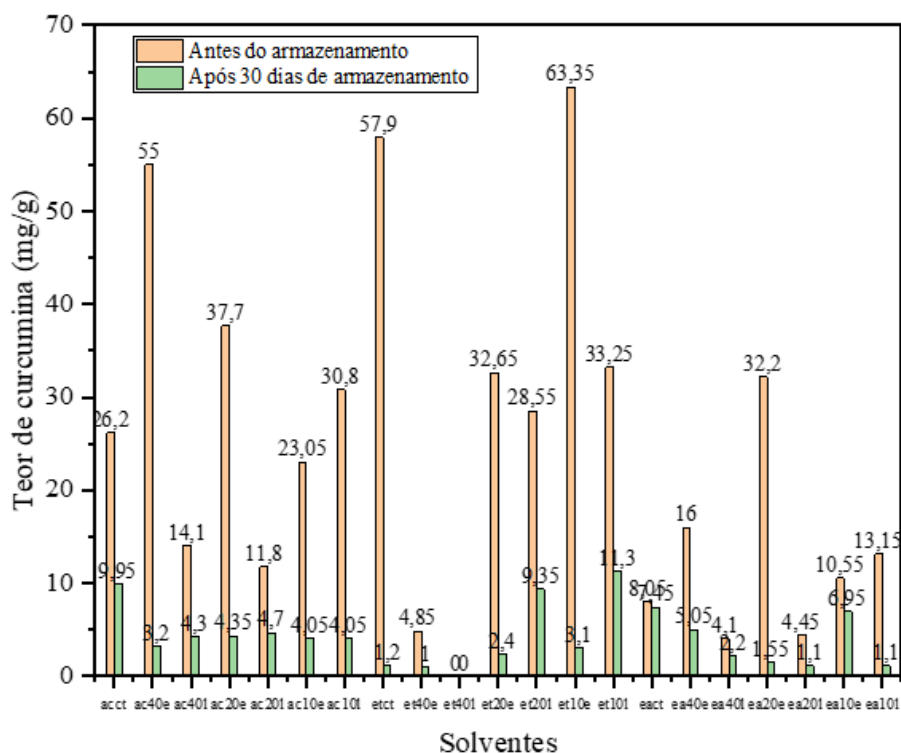


**Figura 19:** Espectros de absorção de curcumina em etanol/acetona (ET-AC) a 20°C.



**Figura 20:** Espectros de absorção de curcumina em etanol/acetona (ET-AC) a 40°C.

Ao final da análise de estabilidade, as amostras foram quantificadas por HPLC, e então o teor de CUR presente nos extratos foi verificado. Logo, foi visto que os extratos que foram retidos no escuro apresentaram alto teor de CUR em relação aos que ficaram expostos à luz em quase todas as temperaturas. Considerando que a CUR ainda não tinha sido totalmente degradada, as amostras foram então armazenadas em refrigeração e mantidas com e sem proteção da luz durante 30 dias. Após esse período, foram quantificadas novamente. Os resultados são mostrados na **Fig. 21**.



**Figura 21:** Teor de curcumina extraída antes e após 30 dias de armazenamento.

Os dados do teor residual de curcumina nos extratos após os 30 dias de armazenamento são mostrados na **Tabela 3**.

**Tabela 3:** Valores médios antes e depois do armazenamento e o teor residual de curcumina nos extratos.

| Soluções extratoras | Antes    | Depois   | %    |
|---------------------|----------|----------|------|
| Ac controle         | 26,2±1,0 | 10,0±0,5 | 38,0 |
| Ac 40° C escuro     | 55,0±0,4 | 3,2±0,3  | 5,8  |
| Ac 40° C luz        | 14,1±0,6 | 4,3±0,6  | 30,5 |
| Ac 20° C escuro     | 37,7±0,6 | 4,4±0,4  | 11,5 |
| Ac 20° C luz        | 11,8±0,4 | 4,7±0,3  | 39,8 |
| Ac 10° C escuro     | 23,1±0,5 | 4,1±0,4  | 17,6 |
| Ac 10° C luz        | 30,8±0,7 | 4,1±0,5  | 13,1 |
| Et controle         | 57,9±0,4 | 1,2±0,3  | 2,1  |
| Et 40° C escuro     | 4,9±0,4  | 1,0±0,3  | 20,6 |
| Et 40° C luz        | 0,0±0    | 0,0±0    | 0,0  |
| Et 20° C escuro     | 32,7±0,5 | 2,4±0,7  | 7,4  |

|                 |          |          |      |
|-----------------|----------|----------|------|
| Et 20° C luz    | 28,6±0,6 | 9,4±0,6  | 32,7 |
| Et 10° C escuro | 63,4±0,6 | 3,1±0,3  | 4,9  |
| Et 10° C luz    | 33,3±0,4 | 11,3±0,4 | 34,0 |
| E-A controle    | 8,1±0,5  | 9,5±0,4  | 92,5 |
| E-A 40°C escuro | 16,0±0,4 | 5,1±0,4  | 31,6 |
| E-A 40°C luz    | 4,1±0,3  | 8,2±0,4  | 95,1 |
| E-A 20°C escuro | 32,2±0,3 | 1,6±0,4  | 4,8  |
| E-A 20°C luz    | 4,5±0,4  | 1,1±0,3  | 24,7 |
| E-A 10°C escuro | 10,6±0,5 | 7,0±0,5  | 65,9 |
| E-A 10°C luz    | 13,2±0,6 | 1,1±0,4  | 8,4  |

Valores médios ± desvio padrão (n=21).

Após o período de 30 dias, é possível notar que com exceção do extrato em etanol a 40°C e exposto a luz, que se degradou totalmente, os teores de CUR diminuíram consideravelmente com o tempo, mostrando uma relação direta entre os que foram protegidos contra a luz e os que não foram. É perceptível, a partir dos dados mostrados na **Tabela 3**, que a degradação é muito rápida na presença de luz. Isso estabelece claramente a instabilidade prolongada da curcumina contra a luz.

Dhingra *et al.* (2021), verificaram a estabilidade da curcumina em novas microemulsões de solventes eutético em água, sendo a CUR armazenada no escuro em temperatura ambiente por 15 dias, e ao final ocorreu uma degradação de apenas 20–25% após 15 dias. Singh *et al.* (2010), estudaram a fotodegradação da curcumina na presença de nanopartículas de TiO<sub>2</sub> com solventes mistos água-metanol e água-acetonitrila. Descobriram que a CUR sofre fotodegradação sob UV-vis e apenas irradiações de luz visível. Liu *et al.* (2021), investigaram a estabilidade de armazenamento, estabilidade à luz e térmica, em uma solução de CUR em etanol (1mg/mL), encontraram que pós 40 ° C, a taxa residual de curcumina no etanol diminuiu significativamente.

### 5.3 Preparação do complexo de inclusão β-CD/CUR por mistura líquida.

Os complexos de inclusão foram formados a partir da mistura de uma solução de CUR com β-CD, em diferentes concentrações de curcumina. A fim de estabelecer uma relação entre as massas iniciais de CUR e as massas finais do complexo de inclusão β-CD/CUR, foi realizada

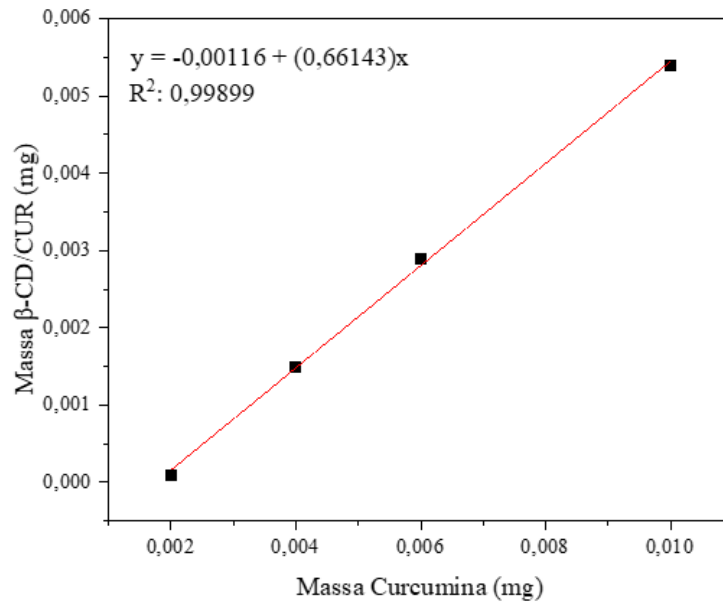


uma análise de regressão linear (**Figura 22**), sugerindo que quanto maior a massa inicial da CUR, maior a massa final do complexo formado. Posteriormente, as amostras foram analisadas por HPLC e nas **Fig. 23, 24, 25, 26 e 27** são apresentados os cromatogramas da  $\beta$ -CD e dos complexos formados. Os picos mostrados nos cromatogramas foram identificados por meio de comparação com os padrões de CUR.

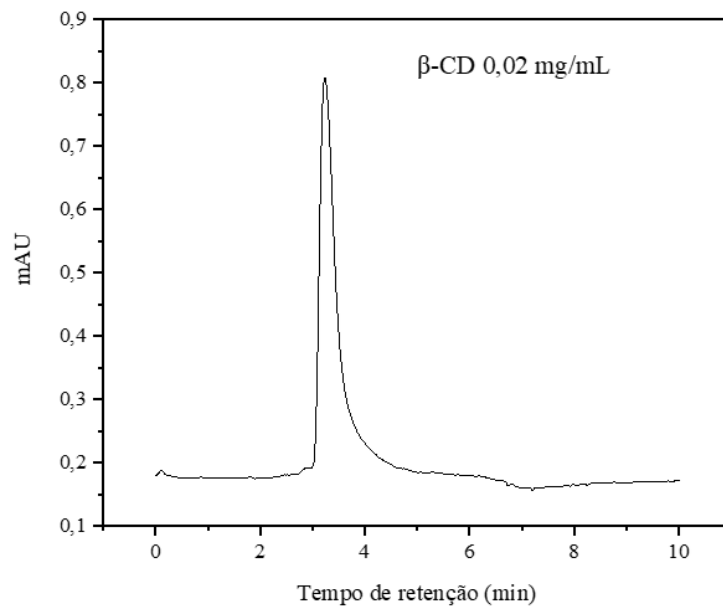
Os picos foram obtidos tanto pelo detector de arranjo de diodos (PDA) como pelo detector de índice de refração (IR), sendo identificados nas amostras dois picos principais, um relacionado ao pico da curcumina, uma vez que saiu no mesmo tempo de retenção do padrão, e outro que pode ser considerado o pico do complexo formado.

A formação de complexos de inclusão está relacionada às interações hidrofóbicas, além de ser facilitada pelo deslocamento de moléculas de água da cavidade da molécula hospedeira. Várias forças podem ser examinadas quanto ao seu papel na condução da formação de complexos, incluindo interações eletrostáticas, contribuições de van der Waals, ligações de hidrogênio, liberação de deformação conformacional, exclusão de água de alta energia ligada na cavidade da ciclodextrina (CD) e interações de transferência de carga (BREWSTER; LOFTSSON, 2007; HAGBANI; NAZZAL, 2017).

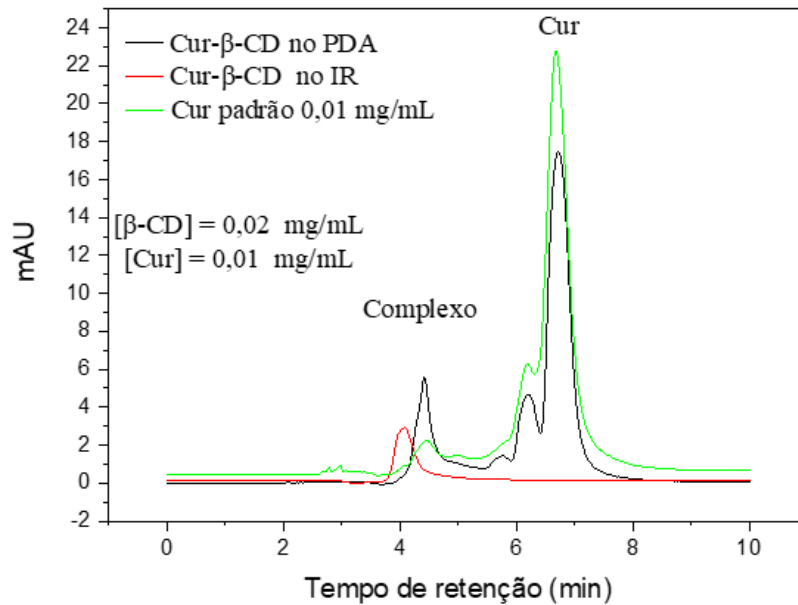
No decorrer dos anos, alguns trabalhos foram feitos com o intuito de compreender melhor o mecanismo de formação do complexo  $\beta$ -CD/CUR. López-Tobar *et al.* (2012), testaram diferentes razões de  $\beta$ -CD/ CUR e  $\gamma$ -CD/curcumina e avaliaram através das técnicas de espectroscopia de adsorção FT-Raman e UV-visível, que a eficácia do encapsulamento é maior no caso da  $\gamma$ -ciclodextrina ( $\gamma$ -CD) provavelmente devido ao melhor ajuste do tamanho do polifenol com as dimensões da cavidade do  $\gamma$ -CD. Mohan *et al.* (2012) prepararam complexos de inclusão solúveis em água e misturas físicas de ciclodextrinas e curcumina e obtiveram evidências da formação do complexo de inclusão, que se formavam as CDs e a curcumina eram ingeridos na proporção molar de 2: 1 e 1: 1. Paramera; Konteles; Karathanos. (2011), avaliaram as propriedades de estabilidade e liberação da curcumina encapsulada em *Saccharomyces cerevisiae*,  $\beta$ -ciclodextrina e amido modificado, e as formas de encapsulamento foram avaliadas quanto à sua eficiência em superar a sensibilidade da curcumina ao calor, luz e oxigênio (estabilidade de armazenamento).



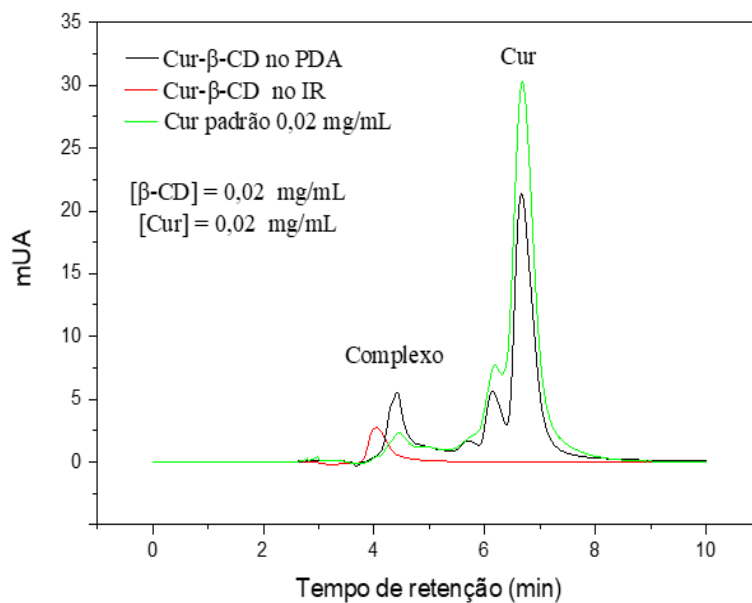
**Figura 22:** Relação entre as massas da curcumina e a massa do complexo.



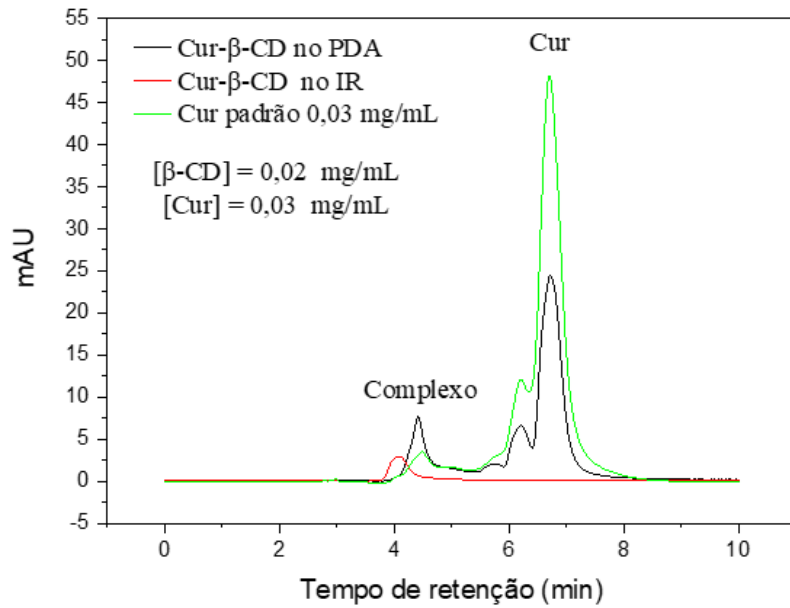
**Figura 23:** Cromatograma obtido da  $\beta$ -CD a 0,02 mg/mL.



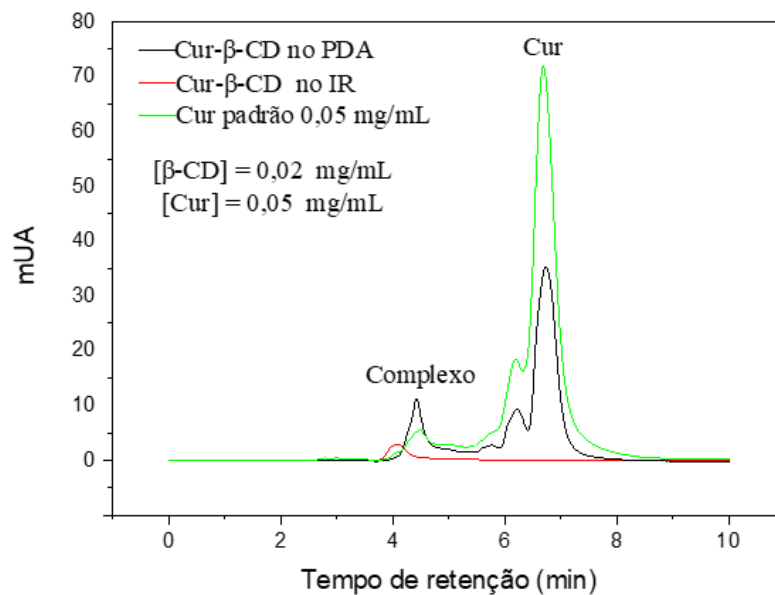
**Figura 24:** Cromatograma obtido do complexo de inclusão formado por  $\beta$ -CD/CUR a 0,01 mg/mL.



**Figura 25:** Cromatograma obtido do complexo de inclusão formado por  $\beta$ -CD/CUR a 0,02 mg/mL.



**Figura 26:** Cromatograma obtido do complexo de inclusão formado por  $\beta$ -CD/CUR a 0,03 mg/mL.

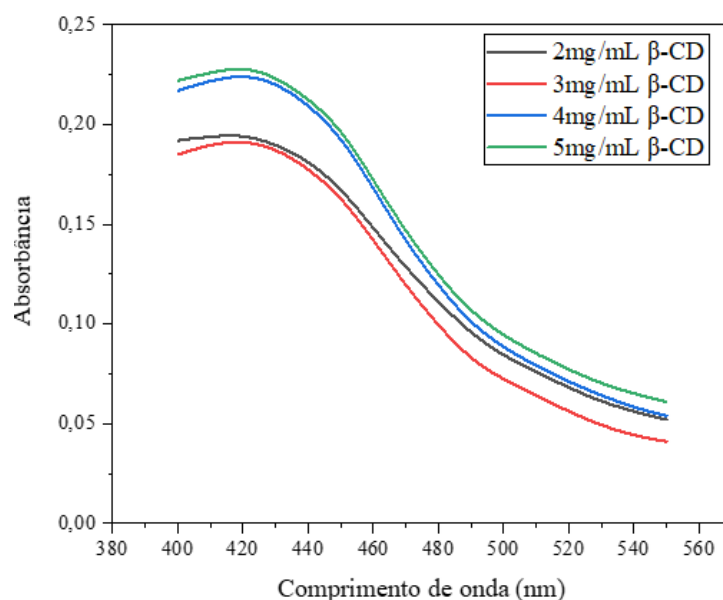


**Figura 27:** Cromatograma obtido do complexo de inclusão formado por  $\beta$ -CD/CUR a 0,05 mg/mL.

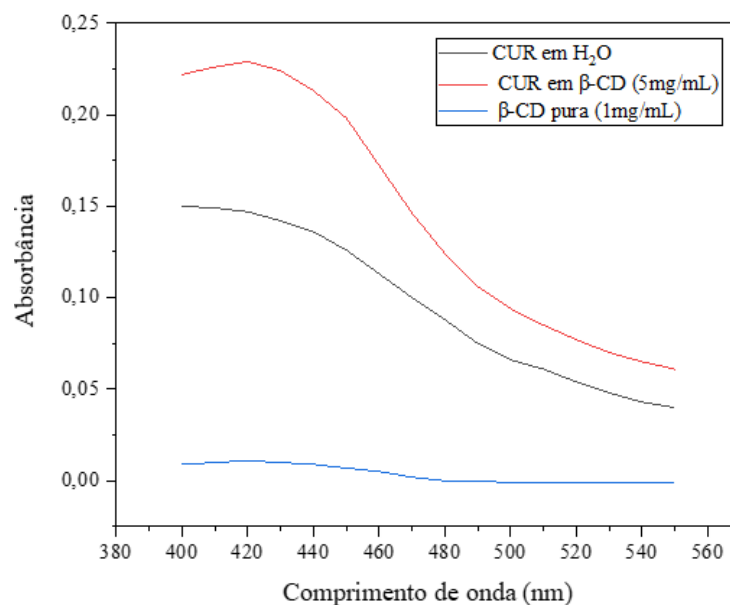
#### 5.4 Extração da curcumina (CUR) com $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ -CD)

A CUR exibe a absorvância máxima em  $\approx 420$  nm, como pode ser visto nos extratos com a  $\beta$ -CD (**Fig. 28**). No presente estudo, percebe-se que a extração de CUR com  $\beta$ -CD

aumentou sua solubilidade aquosa, o que ficou evidente na varredura espectral (**Fig. 29**). O espectro UV-Visível do extrato aquoso de CUR exibiu baixa absorção na faixa espectral especificada, sugerindo baixa solubilidade aquosa da curcumina. Esses resultados sugerem que a  $\beta$ -CD poderia ser usada para melhorar o processo de extração da curcumina com água. Além disso, alguns trabalhos relatam que a complexação da CUR com CD pode ser usada para proteger a molécula contra a fotodegradação. Mangolim *et al.* (2014), encontraram que após 30 dias de exposição ao sol, o complexo  $\beta$ -CD/CUR apresentou retenção do corante, ou seja, fotoestabilidade 18% maior do que o corante puro. A retenção de CUR para o corante foi de  $72 \pm 1\%$  e para o complexo foi de  $84 \pm 3\%$ .



**Figura 28:** Espectros de absorção de curcumina extraída com  $\beta$ -CD.



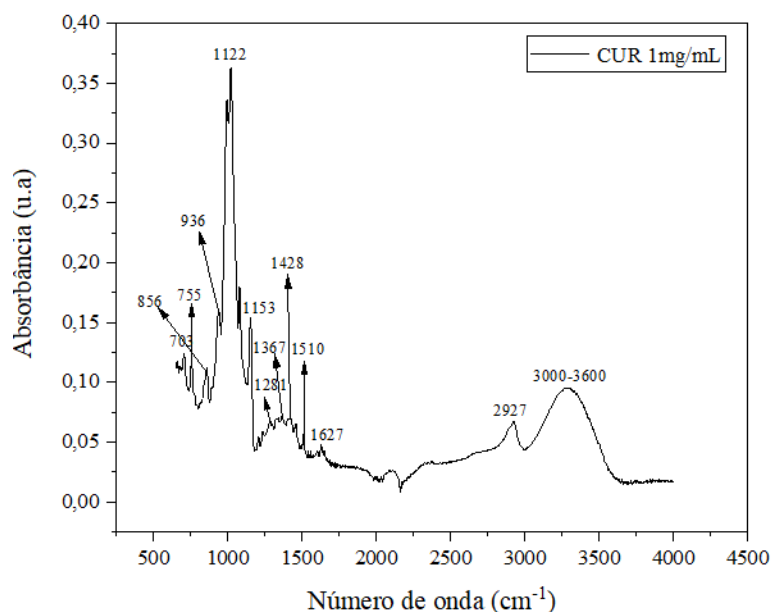
**Figura 29:** Espectros de absorção de curcumina extraída com β-CD, com água e a β-CD pura.

## 5.5 FT-IR

O FT-IR é uma técnica utilizada para investigar a existência de moléculas hóspedes na estrutura do complexo de inclusão e a formação do complexo de inclusão entre CD e moléculas hóspedes (CELEBIOGLU; UYAR, 2020). O FT-IR fornece informações qualitativas sobre o comportamento vibracional das ligações químicas presentes nos materiais. Quando as moléculas hóspedes estão presentes dentro das cavidades da CD, além da presença tanto da CD quanto das moléculas hóspedes, podem ocorrer mudanças significativas nos comprimentos de onda vibracionais das moléculas hospedeiras (NARAYANAN *et al.*, 2017).

Os espectros FT-IR da CUR, β-CD e dos complexos formados estão representados nas **Fig. 30, 31, 32, 33, 34 e 35**.

A CUR padrão foi solubilizada em β-CD (0,02mg/mL). Por isso, o espectro da CUR apresenta picos que correspondem a β-CD. O espectro da CUR não apresentou bandas na região carbonila mais significativa (1800-1650 cm<sup>-1</sup>), indicando que a CUR existe na forma tautomérica ceto-enol. Na **Tabela 4** serão apresentadas as atribuições de pico de FT-IR do espectro de CUR.



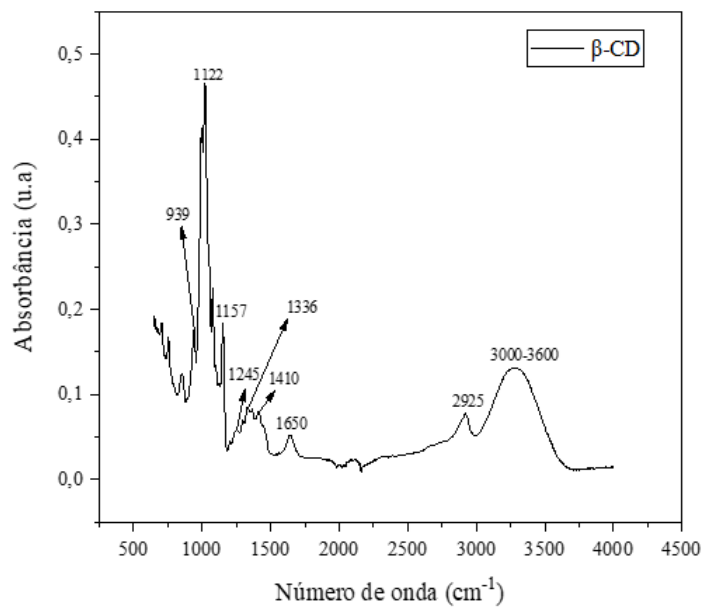
**Figura 30:** Espectro FT-IR da CUR padrão.

**Tabela 4:** Atribuições de pico de infravermelho de curcumina de acordo com Mangolim *et al.* (2014).

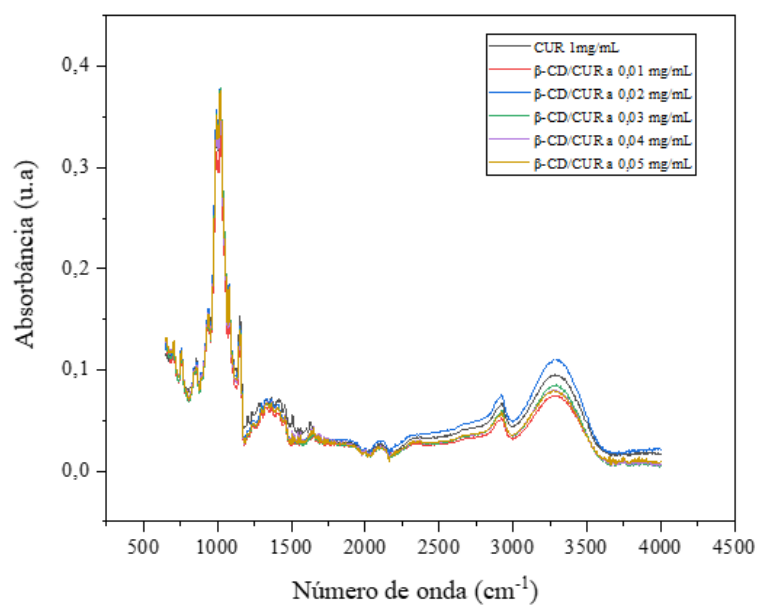
| Curcumina (cm <sup>-1</sup> ) FT-IR | Atribuição de pico   |
|-------------------------------------|--|
| <b>856</b>                          | $\gamma$ (CH) de CCH aromático e esquelético   |
| <b>1153</b>                         | $\delta$ (CCH) de anéis aromáticos e $\delta$ (C–OH) do grupo enólico acoplado a $\delta$ (C=CH) na cadeia |
| <b>1281</b>                         | $\delta$ (CH) de C=CH, $\nu$ (CCH) do anel aromático no lado enólico da molécula                           |
| <b>1510</b>                         | $\nu$ (CO =), $\delta$ (CCC) e $\delta$ (CCO =)  |
| <b>1627</b>                         | $\nu$ (C=C) e $\nu$ (CO =) da cadeia entre anéis   |

Modos vibracionais:  $\delta$  = em flexão plana;  $\gamma$  = flexão fora do plano;  $\nu$  = alongamento.

Os picos característicos no espectro FTIR da  $\beta$ -CD, que aparecem em 2925 cm<sup>-1</sup> está associada à vibração do estiramento C-H. A banda de absorção em 1650 cm<sup>-1</sup> corresponde à flexão de H-O-H e a banda em 1157 cm<sup>-1</sup> está associada às vibrações do trecho assimétrico do C-O-C e alongamento simétrico C–O–C (ABARCA *et al.*, 2016).

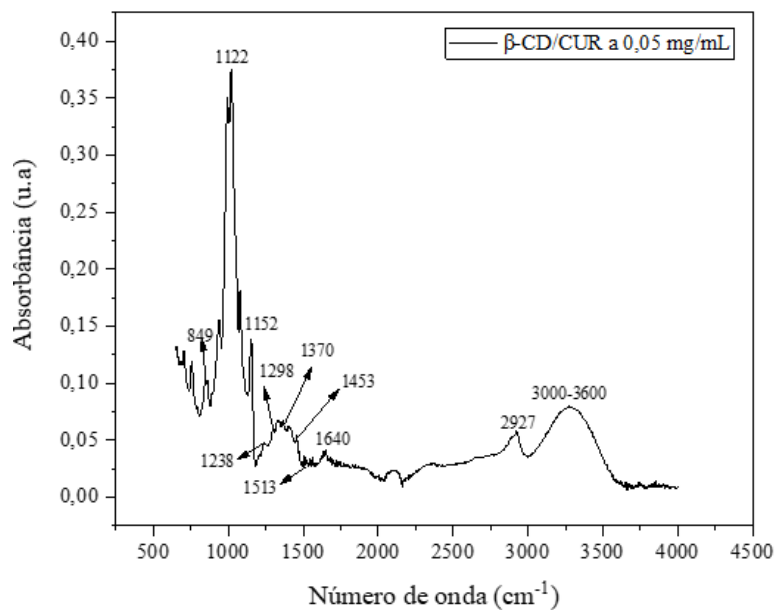


**Figura 31:** Espectro FT-IR da  $\beta$ -CD padrão (0,02mg/mL).

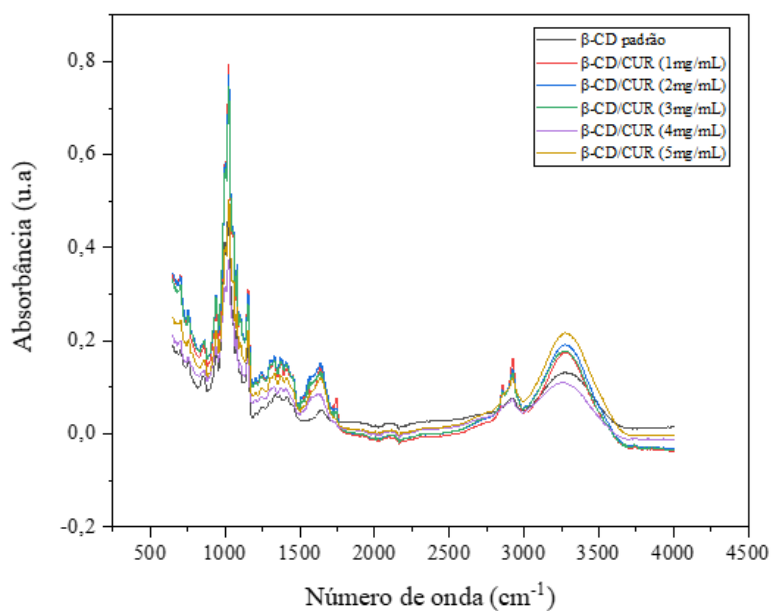


**Figura 32:** Espectros FT-IR da CUR padrão e dos complexos formados por mistura líquida da  $\beta$ -CD/CUR em razão molar de 1:1.

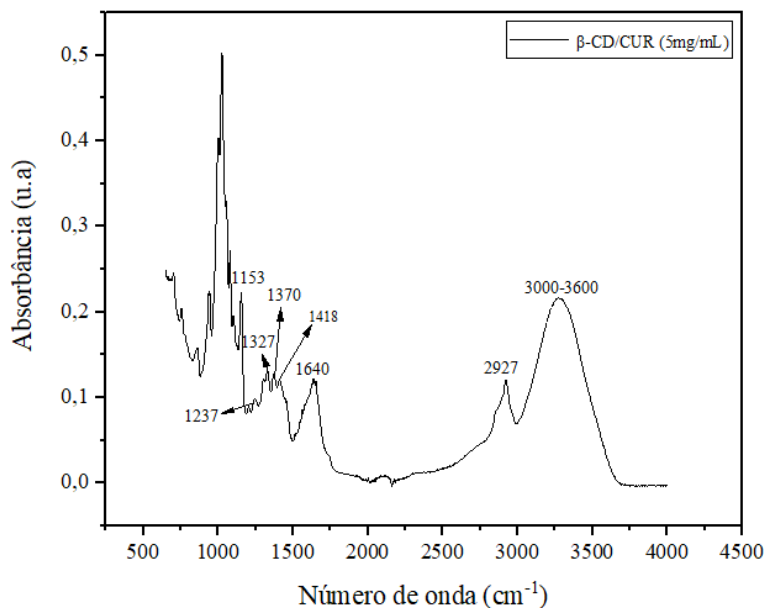




**Figura 33:** Espectro FT-IR do complexo  $\beta$ -CD/CUR a 0,05 mg/mL de CUR.



**Figura 34:** Espectros FT-IR da  $\beta$ -CD padrão e dos complexos obtidos após a extração com diferentes concentrações de  $\beta$ -CD.



**Figura 35:** Espectro FT-IR do complexo  $\beta$ -CD/CUR a 5 mg/mL de  $\beta$ -CD.

Nos espectros FT-IR dos complexos, existem picos em torno de 3000–3600, 1640 e  $1370\text{ cm}^{-1}$  que correspondem ao alongamento primário/secundário OH, flexão OH e vibrações de flexão  $-\text{CH}_3$  de CD.

O maior teor de  $\beta$ -CD nos complexos extraídos  $\beta$ -CD/CUR dificulta a obtenção de informações sobre a complexação de inclusão da região de  $1000\text{--}1500\text{ cm}^{-1}$ , uma vez que, os picos de  $\beta$ -CD e CUR são sobrepostos, e os picos característicos de CUR são cobertos pelos picos de  $\beta$ -CD. Assim, à medida que aumenta a concentração de  $\beta$ -CD, os picos de CUR ficam menos visíveis. Os complexos formados com o açafrão em pó e extraídos com diferentes concentrações de  $\beta$ -CD, ao que tudo indica, não apresentaram diferenças espectrais significativas devido ao baixo teor de CUR presente nos extratos e à alta absorção da molécula  $\beta$ -CD. Dessa forma, a técnica de FT-IR não foi capaz de explicar a formação do complexo de inclusão da CUR com  $\beta$ -CD, pois o teor de CUR nos complexos foi muito baixo e os principais picos de CUR foram sobrepostos pelos picos de  $\beta$ -CD.

Os anéis de benzeno da CUR podem ser encapsulados na cavidade CD por forças de van der Waals, interações hidrofóbicas e ligações de hidrogênio. Assim, tais interações podem levar a alguns deslocamentos para menor ou maior número de onda dos picos característicos da CUR nos espectros de FT-IR (CELEBIOGLU; UYAR, 2020). Os espectros dos complexos dos padrões de  $\beta$ -CD/CUR por mistura líquida, mostram indícios de formação de complexos. O pico em  $858\text{ cm}^{-1}$  presente na CUR padrão ( $1\text{mg}/1\text{mL}$ ) mudou para  $849\text{ cm}^{-1}$  no complexo a

(0,05mg/1mL). O pico em  $1281\text{ cm}^{-1}$  dividiu-se em dois picos entre  $1238$  e  $1298\text{ cm}^{-1}$ , mostrando que pode ter ocorrido alguma interação entre  $\beta$ -CD e o anel no lado enólico da molécula de CUR. O pico em  $1510\text{ cm}^{-1}$ , que é devido ao  $\text{C}=\text{O}$  alongamento de CO e flexão de CCC e  $\text{C}=\text{O}$ , sofreu um deslocamento para  $1513\text{ cm}^{-1}$  para o  $\beta$ -CD/CUR. Dessa forma, a técnica de FT-IR permitiu a obtenção de fortes indícios para a formação de complexos entre os padrões de  $\beta$ -CD e CUR.

Os resultados encontrados neste trabalho estão de acordo Mangolim et al. (2014), que estudaram a formação do complexo de inclusão de  $\beta$ -CD/CUR preparados na proporção molar de 1:2, utilizando técnicas de co-precipitação, liofilização e evaporação de solvente. Os resultados de FT-IR produziram evidências importantes da formação do complexo de inclusão  $\beta$ -CD/CUR, indicando que a co-precipitação foi a melhor metodologia utilizada para a complexação.

## 5.6 TG e DTA

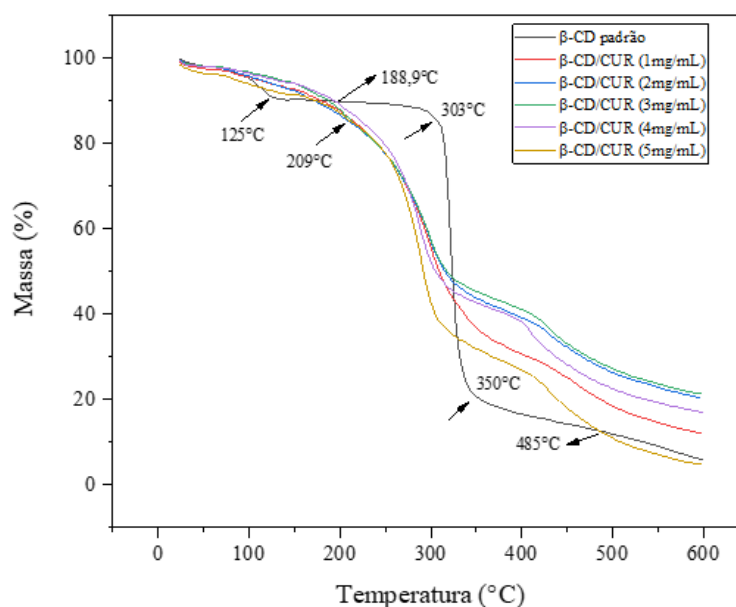
TG e DTA são técnicas importantes para estudar as mudanças que ocorrem nas propriedades físicas e químicas dos materiais e podem ser usadas como indicadores da formação do complexo (LIN *et al.*, 2022).

As medições de TG e DTA de CUR comercial,  $\beta$ -CD comercial,  $\beta$ -CD/CUR da CUR comercial e  $\beta$ -CD/CUR da CUR extraída, estão apresentadas nas **Fig. 36, 37, 38 e 39**. A  $\beta$ -CD apresentou três zonas de perda de massa, **Fig. 36**, a primeira em torno de  $125\text{ }^\circ\text{C}$  com perda de massa de 10% que pode ser atribuído à evaporação da água interna e externa, a segunda em torno de  $303\text{ }^\circ\text{C}$  com perda de massa de 15% que pode estar relacionado ao início do processo de degradação térmica, e a terceira em torno de  $350\text{ }^\circ\text{C}$ , na qual 80% da massa de  $\beta$ -CD foi reduzida. Na curva de DTA, **Fig. 38**, o primeiro evento endotérmico a  $107,9\text{ }^\circ\text{C}$  foi atribuído à liberação de água da  $\beta$ -CD. Assim, em um mesmo termograma, é possível observar dois picos endotérmicos que podem estar associados à evaporação de moléculas de água internas e externas ligadas ao  $\beta$ -CD (ABARCA *et al.*, 2016). O segundo evento endotérmico ocorreu a  $371,3\text{ }^\circ\text{C}$ , correspondente à sua degradação térmica.

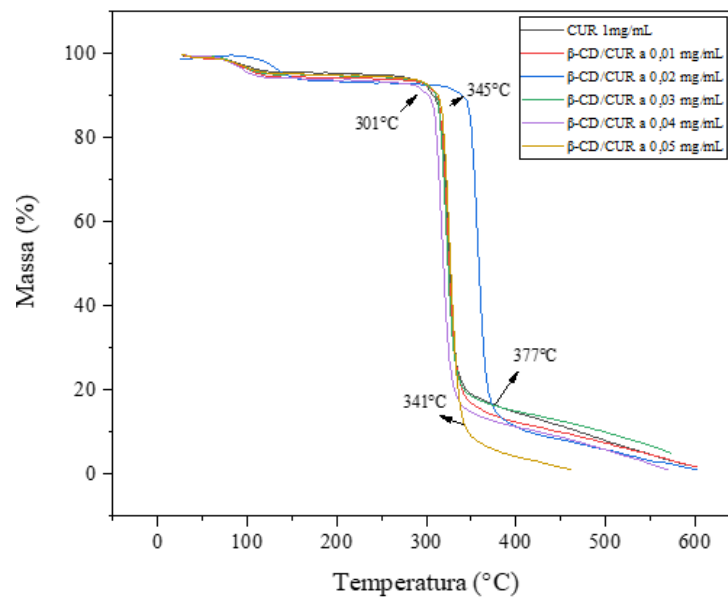
Os extratos, mostrados na **Fig. 36**, apresentaram um comportamento diferente da  $\beta$ -CD. A primeira perda de massa devido a evaporação da água (8-10%) durante o processo de aquecimento, ocorreu em torno de  $188,9\text{ }^\circ\text{C}$ , com um pico isotérmico em  $301,8\text{ }^\circ\text{C}$  na curva de DTA. A segunda perda de massa ocorreu em duas etapas. Começou em aproximadamente  $209$

°C e terminou em 485°C, com perda de 92 %. Na curva de DTA, foi observado um segundo pico isotérmico em 417,4°C.

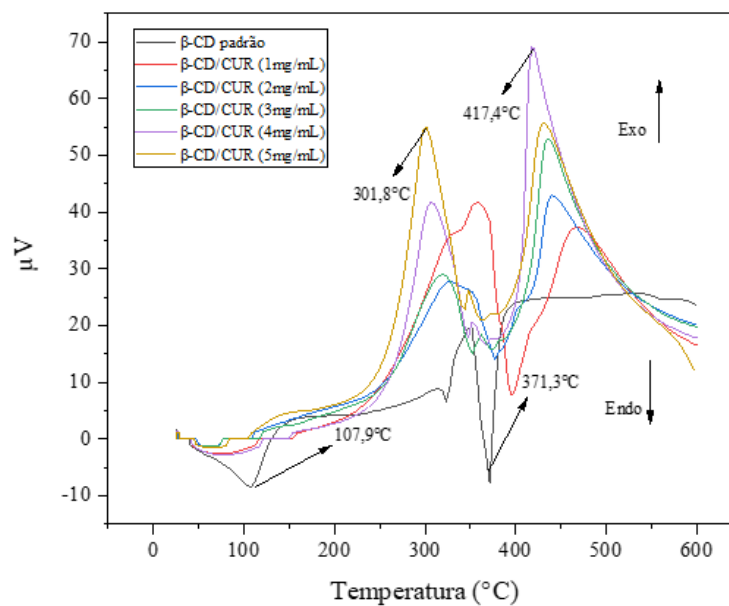
Os termogramas dos complexos dos padrões obtidos por mistura líquida, **Fig 37**, apresentaram valores de degradação térmica muito próximos, com perda de massa de 85% nas temperaturas de 301 a 341°C, exceto o complexo  $\beta$ -CD/CUR a 0,02 mg/mL, que apresentou uma maior estabilidade térmica, com perda de massa de 83% em torno de 345 a 377°C. Nas curvas de DTA, **Fig 39**, três picos endotérmicos são mostrados, o primeiro a 90,2°C que está relacionado a liberação de moléculas de água da  $\beta$ -CD, o segundo e terceiro em torno de 325,2 e 378,8 °C, respectivamente, que foram atribuídos com a desidratação e a decomposição térmica.



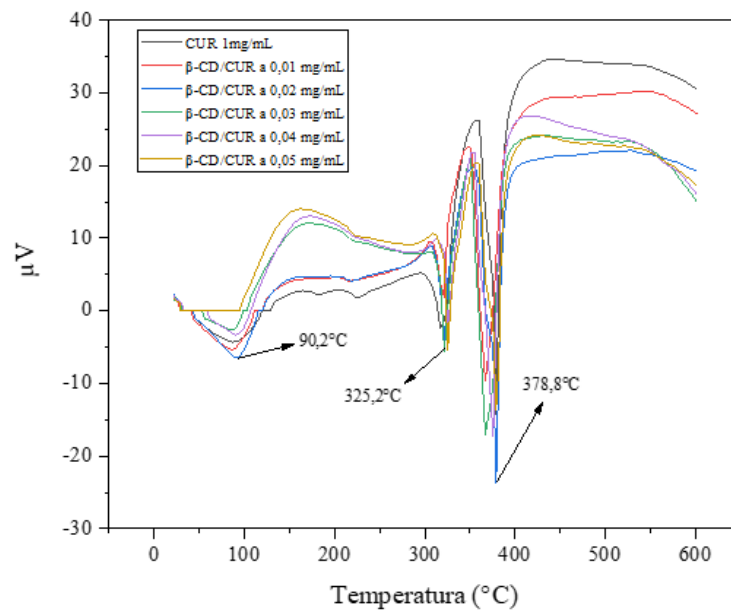
**Figura 36:** Análise termogravimétrica da  $\beta$ -CD padrão e dos complexos obtidos após a extração com diferentes concentrações de  $\beta$ -CD.



**Figura 37:** Análise termogravimétrica da CUR padrão e dos complexos obtidos por mistura líquida da  $\beta$ -CD/CUR com diferentes concentrações de curcumina.



**Figura 38:** Curvas DTA da  $\beta$ -CD padrão e dos complexos obtidos após a extração com diferentes concentrações de  $\beta$ -CD.



**Figura 39:** Curvas DTA da CUR padrão e dos complexos obtidos por mistura líquida da  $\beta$ -CD/CUR com diferentes concentrações de curcumina.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O processo de extração em ciclos mostrou que a concentração dos extratos diminuiu linearmente com os ciclos de extração, entre os solventes testados a acetona foi a que obteve o maior rendimento de extração no primeiro ciclo em relação aos outros solventes.

Os extratos apresentaram coloração amarela forte, transparentes e foram estáveis nas temperaturas de 10, 20 e 40°C, com exposição da luz, no período de 15 dias. A taxa de degradação após os 30 dias de armazenamento foi menor para os extratos que foram protegidos contra a luz.

Os complexos de inclusão formados mostraram uma dependência direta entre a massa da curcumina inicial e a massa final do complexo. A extração de CUR com  $\beta$ -CD, aumentou sua solubilidade aquosa, sugerindo que a  $\beta$ -CD poderia ser usada para melhorar o processo de extração da CUR em água. Assim, a extração com  $\beta$ -CD mostra-se viável para melhorar a solubilidade da CUR e reduzir o uso de solventes orgânicos.

Os complexos de inclusão e os padrões  $\beta$ -CD e CUR foram caracterizados por FT-IR, TG e DTA. A técnica de FT-IR não foi capaz de explicar a formação do complexo de inclusão da CUR extraída com a  $\beta$ -CD, pois o teor de CUR nos complexos foi muito baixo e os principais picos de CUR foram sobrepostos pelos picos de  $\beta$ -CD. No entanto, esta técnica permitiu a obtenção de fortes indícios para a formação de complexos entre os padrões de  $\beta$ -CD e CUR. Nas curvas de TG e DTA, A  $\beta$ -CD apresentou três zonas de perda de massa, com temperatura de degradação em torno de 350°C, enquanto os extratos apresentaram uma temperatura de degradação em torno de 485°C. Os complexos formados pelos padrões apresentaram valores de degradação térmica muito próximos, com perda de massa de 85% nas temperaturas de 301 a 341°C, exceto o complexo  $\beta$ -CD/CUR a 0,02 mg/mL, que apresentou uma maior estabilidade térmica, com perda de massa de 83% em torno de 345 a 377°C.

## REFERÊNCIAS

- ABARCA, R. L.; RODRÍGUEZ, F. J.; GUARDA, A.; GALOTTO, M. J.; BRUNA, J. E. Characterization of beta-cyclodextrin inclusion complexes containing an essential oil component. **Food Chemistry**, [S.L.], v. 196, p. 1-8, abr. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.10.023>.
- AGUADO, R.; MURTINHO, D.; VALENTE, A. J. M. Association of antioxidant monophenolic compounds with  $\beta$ -cyclodextrin-functionalized cellulose and starch substrates. **Carbohydrate Polymers**, [S.L.], v. 267, p. 1-9, set. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118189>.
- AL-ABBOODI, A. S.; AL-SHEIKH, W. M.; EID, E. E. M.; AZAM, F.; AL-QUBAISI, M. S. Inclusion complex of clausenidin with hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin: improved physicochemical properties and anti-colon cancer activity. **Saudi Pharmaceutical Journal**, [S.L.], v. 29, n. 3, p. 223-235, mar. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2021.01.006>.
- AMANA, H. Z.; JOSHI, R.; MASITHOH, R. E.; CHOUNG, M.; KIM, K.; KIM, G.; CHO, B. Nondestructive measurement of anthocyanin in intact soybean seed using Fourier Transform Near-Infrared (FT-NIR) and Fourier Transform Infrared (FT-IR) spectroscopy. **Infrared Physics & Technology**, [S.L.], v. 111, p. 1-8, dez. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.infrared.2020.103477>.
- AMSARAJ, R.; MUTTURI, S. Real-coded GA coupled to PLS for rapid detection and quantification of tartrazine in tea using FT-IR spectroscopy. **Lwt**, [S.L.], v. 139, p. 1-8, mar. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lwt.2020.110583>.
- AMUTI, A.; WANG, X.; ZAN, M.; LV, S.; WANG, Z. Formulation and characterization of curcumin-loaded microemulsions: evaluation of antioxidant stability and in vitro release. **Journal of Molecular Liquids**, [S.L.], v. 336, p. 1-8, ago. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molliq.2021.116881>.
- ARAÚJO, L. S. S.; LAZZARA, G.; CHIAPPISI, L. Cyclodextrin/surfactant inclusion complexes: an integrated view of their thermodynamic and structural properties. **Advances in Colloid and Interface Science**, [S.L.], v. 289, p. 1-11, mar. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cis.2021.102375>.
- ARAIZA-CALAHORRA, A.; SARKAR, A. Pickering emulsion stabilized by protein nanogel particles for delivery of curcumin: effects of pH and ionic strength on curcumin retention. **Food**



**Structure**, [S.L.], v. 21, p. 1-12, jul. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foostr.2019.100113>.

ARYA, P.; RAGHAV, N. In-vitro studies of Curcumin- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex as sustained release system. **Journal of Molecular Structure**, [S.L.], v. 1228, p. 1-10, mar. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129774>.

ASTRAY, G.; GONZALEZ-BARREIRO, C.; MEJUTO, J.C.; RIAL-OTERO, R.; SIMAL-GÁNDARA, J. A review on the use of cyclodextrins in foods. **Food Hydrocolloids**, [S.L.], v. 23, n. 7, p. 1631-1640, out. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodhyd.2009.01.001>.

BANASH, M. A. Identification of carbon nanomaterials by deconvolution of thermogravimetric analysis signals. **Thermochimica Acta**, [S.L.], v. 700, p. 1-8, jun. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tca.2021.178928>.

BREWSTER, M. E.; LOFTSSON, T. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [S.L.], v. 59, n. 7, p. 645-666, jul. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2007.05.012>.

BRUZELL, E. M.; MORISBAK, E.; TØNNESEN, H. H. Studies on curcumin and curcuminoids. XXIX. Photoinduced cytotoxicity of curcumin in selected aqueous preparations. **Photochemical & Photobiological Sciences**, [S.L.], v. 4, n. 7, p. 523, 2005. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1039/b503397g>.

CAI, X.; WENG, Q.; LIN, J.; CHEN, G.; WANG, S. Radix Pseudostellariae protein-curcumin nanocomplex: improvement on the stability, cellular uptake and antioxidant activity of curcumin. **Food and Chemical Toxicology**, [S.L.], v. 151, p. 1-8, maio 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2021.112110>.

CEDILLO-FLORES, O. E.; RODRÍGUEZ-LAGUNA, N.; HIPÓLITO-NÁJERA, A. R.; NIVÓN-RAMÍREZ, D.; GÓMEZ-BALDERAS, R.; MOYA-HERNÁNDEZ, R. Effect of the pH on the thermodynamic stability of inclusion complexes of thymol and carvacrol in  $\beta$ -cyclodextrin in water. **Food Hydrocolloids**, [S.L.], v. 124, p. 1-12, mar. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodhyd.2021.107307>.

ELEBIOGLU, A.; UYAR, T. Fast-dissolving antioxidant curcumin/cyclodextrin inclusion complex electrospun nanofibrous webs. **Food Chemistry**, [S.L.], v. 317, p. 1-11, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.126397>.

CHAKRABORTY, G.; PILLAI, V. S.; CHITTELA, R. K. Complexation-induced tuning of optical properties of a medically important alkaloid, berberine in the presence of charged

cyclodextrin. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, [S.L.], v. 419, p. 1-10, out. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jphotochem.2021.113454>.

CHEN, M.; LI, Y.; LI, Y.; LI, X.; ZHAO, S.; YANG, L.; LIU, X.; ZHANG, J. Molecular dynamics simulations and theoretical calculations of cyclodextrin-polydatin inclusion complexes. **Journal of Molecular Structure**, [S.L.], v. 1230, p. 1-9, abr. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129840>.

CHEN, Z.; XIA, Y.; LIAO, S.; HUANG, Y.; LI, Y.; HE, Y.; TONG, Z.; LI, B. Thermal degradation kinetics study of curcumin with nonlinear methods. **Food Chemistry**, [S.L.], v. 155, p. 81-86, jul. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.01.034>.

CHENG, H.; LU, C.; LIU, J.; YAN, Y.; HAN, X.; JIN, H.; WANG, Y.; LIU, Y.; WU, C. Synchrotron radiation X-ray powder diffraction techniques applied in hydrogen storage materials - A review. **Progress in Natural Science: Materials International**, [S.L.], v. 27, n. 1, p. 66-73, fev. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnsc.2016.12.007>.

DEGOT, P.; FUNKNER, D.; HUBER, V.; KÖGLMAIER, M.; TOURAUD, D.; KUNZ, W. Extraction of curcumin from *Curcuma longa* using meglumine and pyroglutamic acid, respectively, as solubilizer and hydrotrope. **Journal of Molecular Liquids**, [S.L.], v. 334, p. 1-9, jul. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molliq.2021.116478>.

DEGOT, P.; HUBER, V.; HOFMANN, E.; HAHN, M.; TOURAUD, D.; KUNZ, W. Solubilization and extraction of curcumin from *Curcuma Longa* using green, sustainable, and food-approved surfactant-free microemulsions. **Food Chemistry**, [S.L.], v. 336, p. 1-8, jan. 2021c. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127660>.

DEGOT, P.; HUBER, V.; TOURAUD, D.; KUNZ, W. Curcumin extracts from *Curcuma Longa* – Improvement of concentration, purity, and stability in food-approved and water-soluble surfactant-free microemulsions. **Food Chemistry**, [S.L.], v. 339, p. 1-8, mar. 2021b. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.128140.b>

DENG, C.; CAO, C.; ZHANG, Y.; HU, J.; GONG, Y.; ZHENG, M.; ZHOU, Y. Formation and stabilization mechanism of  $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex with C10 aroma molecules. **Food Hydrocolloids**, [S.L.], v. 123, p. 1-12, fev. 2022a. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodhyd.2021.107013>.

DENIZ, E.; ALTUNTAS, E.; AYHAN, B.; İGCI, N.; DEMIRALP, D.; CANDOGAN, K. Differentiation of beef mixtures adulterated with chicken or turkey meat using FTIR spectroscopy. **Journal of Food Processing and Preservation**, [S.L.], v. 42, n. 10, p. 1-12, out. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jfpp.13767>.

DHINGRA, D.; BISHT, M.; BHAWNA, B.; PANDEY, S. Enhanced solubility and improved stability of curcumin in novel water-in-deep eutectic solvent microemulsions. **Journal of Molecular Liquids**, [S.L.], v. 339, p. 1-4, out. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molliq.2021.117037>.

DING, Y.; CUI, W.; PANG, Y.; PRASAD, C. V. N. S. V.; WANG, B. Preparation of inclusion complex of praziquantel with 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin and pharmacokinetic property improvement. **Arabian Journal of Chemistry**, [S.L.], v. 14, n. 9, p. 1-11, set. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2021.103307>.

DODERO, A.; SCHLATTER, G.; HÉBRAUD, A.; VICINI, S.; CASTELLANO, M. Polymer-free cyclodextrin and natural polymer-cyclodextrin electrospun nanofibers: a comprehensive review on current applications and future perspectives. **Carbohydrate Polymers**, [S.L.], v. 264, p. 1-23, jul. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118042>.

DOLDOLOVA, K.; BENER, M.; LALIKOGLU, M.; ASÇD, Y. S.; ARAT, R.; APAK, R. Optimization and modeling of microwave-assisted extraction of curcumin and antioxidant compounds from turmeric by using natural deep eutectic solvents. **Food Chemistry**, [S.L.], v. 353, p. 1-11, ago. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129337>.

ELANTHENDRAL, G.; SHOBANA, N.; MEENA, R.; P, Prakash; SAMROT, Antony V. Utilizing pharmacological properties of polyphenolic curcumin in nanotechnology. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, [S.L.], v. 38, p. 1-43, nov. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcab.2021.102212>.

ELBAZ, N. M.; TATHAM, L. M.; OWEN, A.; RANNARD, S.; MCDONALD, T. O. Redispersible nanosuspensions as a plausible oral delivery system for curcumin. **Food Hydrocolloids**, [S.L.], v. 121, p. 1-11, dez. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodhyd.2021.107005>.

EL-BORM, H. T.; BADAWEY, G. M.; EL-NABI, S. H.; EL-SHERIF, W. A.; ATALLAH, M. N. The ameliorative effect of curcumin extract on the morphological and skeletal abnormalities induced by sunset yellow and tartrazine in the developing chick embryo *Gallus domesticus*. **Heliyon**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 1-11, jan. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03305>.

FAVRE, L. C.; SANTOS, C.; LÓPEZ-FERNÁNDEZ, M. P.; MAZZOBRE, M. F.; BUERA, M. P. Optimization of  $\beta$ -cyclodextrin-based extraction of antioxidant and anti-browning activities from thyme leaves by response surface methodology. **Food Chemistry**, [S.L.], v. 265, p. 86-95, nov. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.05.078>.

GHARANJIG, H.; GHARANJIG, K.; HOSSEINNEZHAD, M.; JAFARI, S. M. Differential scanning calorimetry (DSC) of nanoencapsulated food ingredients. **Characterization of Nanoencapsulated Food Ingredients**, [S.L.], p. 295-346, 2020. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-815667-4.00010-9>.

GULARTE, M. S.; QUADRADO, R. F. N.; PEDRA, N. S.; SOARES, M. S. P.; BONA, N. P.; SPANEVELLO, R. M.; FAJARDO, A. R. Preparation, characterization and antitumor activity of a cationic starch-derivative membrane embedded with a  $\beta$ -cyclodextrin/curcumin inclusion complex. **International Journal of Biological Macromolecules**, [S.L.], v. 148, p. 140-152, abr. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.01.104>.

GUO, Z.; WU, F.; SINGH, V.; GUO, T.; REN, X.; YIN, X.; SHAO, Q.; YORK, P.; PATTERSON, L. H.; ZHANG, J. Host-guest kinetic interactions between HP- $\beta$ -cyclodextrin and drugs for prediction of bitter taste masking. **Journal of Pharmaceutical And Biomedical Analysis**, [S.L.], v. 140, p. 232-238, jun. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2017.03.042>.

HĂDĂRUGĂ, N. G.; BANDUR, G. N.; DAVID, I.; HĂDĂRUGĂ, D. I. A review on thermal analyses of cyclodextrins and cyclodextrin complexes. **Environmental Chemistry Letters**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 349-373, 7 set. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10311-018-0806-8>.

HAGBANI, T. Al.; NAZZAL, S. Curcumin complexation with cyclodextrins by the autoclave process: method development and characterization of complex formation. **International Journal of Pharmaceutics**, [S.L.], v. 520, n. 1-2, p. 173-180, mar. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.01.063>.

HAN, Q.; WANG, X.; GAO, N.; WANG, X.; CHEN, C.; XU, B.; MA, F. Quantitative determination of ractopamine in swine urine using Fourier transform infrared (FT-IR) spectroscopy analysis. **Infrared Physics & Technology**, [S.L.], v. 113, p. 1-7, mar. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.infrared.2021.103653>.

HUBER, V.; MULLER, L.; DEGOT, P.; TOURAUD, D.; KUNZ, W. NADES-based surfactant-free microemulsions for solubilization and extraction of curcumin from *Curcuma Longa*. **Food Chemistry**, [S.L.], v. 355, p. 1-7, set. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129624>.

JAHED, V.; ZARRABI, A.; BORDBAR, A.; HAFEZI, M. S. NMR ( $^1\text{H}$ , ROESY) spectroscopic and molecular modelling investigations of supramolecular complex of  $\beta$ -

cyclodextrin and curcumin. *Food Chemistry*, [S.L.], v. 165, p. 241-246, dez. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.05.094>.

JIANG, T.; GHOSH, R.; CHARCOSSET, C. Extraction, purification and applications of curcumin from plant materials-A comprehensive review. **Trends In Food Science & Technology**, [S.L.], v. 112, p. 419-430, jun. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tifs.2021.04.015>.

KRISHNAN, A.; VIRUTHACHALAM, T.; RAJENDRAN, K. A fluorescence approach on the investigation of urea derivatives interaction with a non-PET based acridinedione dye-beta Cyclodextrin ( $\beta$ -CD) complex in water: hydrogen-bonding interaction or hydrophobic influences or combined effect? **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, [S.L.], v. 246, p. 1-11, fev. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2020.118990>.

LAI, D.; ZHOU, A.; TAN, B. K.; TANG, Y.; HAMZAH, S. S.; ZHANG, Z.; LIN, S.; HU, J. Preparation and photodynamic bactericidal effects of curcumin- $\beta$ -cyclodextrin complex. **Food Chemistry**, [S.L.], v. 361, p. 1-10, nov. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.130117>.

LI, M.; NGADI, M. O.; MA, Y. Optimisation of pulsed ultrasonic and microwave-assisted extraction for curcuminoids by response surface methodology and kinetic study. **Food Chemistry**, [S.L.], v. 165, p. 29-34, dez. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.03.115>.

LIN, Y.; HUANG, R.; SUN, X.; YU, X.; XIAO, Y.; WANG, L.; HU, W.; ZHONG, T. The p-Anisaldehyde/ $\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes as a sustained release agent: characterization, storage stability, antibacterial and antioxidant activity. **Food Control**, [S.L.], v. 132, p. 1-9, fev. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodcont.2021.108561>.

LIU, W.; PAN, N.; HAN, Y.; LI, D.; CHAI, J. Solubilization, stability and antioxidant activity of curcumin in a novel surfactant-free microemulsion system. **Lwt**, [S.L.], v. 147, p. 1-10, jul. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lwt.2021.111583>.

LIU, Y.; CAI, Y.; YING, D.; FU, Y.; XIONG, Y.; LE, X. Ovalbumin as a carrier to significantly enhance the aqueous solubility and photostability of curcumin: interaction and binding mechanism study. **International Journal of Biological Macromolecules**, [S.L.], v. 116, p. 893-900, set. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.05.089>.

LIU, Y.; LIU, D.; ZHU, L.; GAN, Q.; LE, X. Temperature-dependent structure stability and in vitro release of chitosan-coated curcumin liposome. **Food Research International**, [S.L.], v. 74, p. 97-105, ago. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2015.04.024>.

LÓPEZ-TOBAR, E.; BLANCH, G. P.; CASTILLO, M. L. R.; SANCHEZ-CORTES, S. Encapsulation and isomerization of curcumin with cyclodextrins characterized by electronic and vibrational spectroscopy. **Vibrational Spectroscopy**, [S.L.], v. 62, p. 292-298, set. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vibspec.2012.06.008>.

MAHALAPBUTR, P.; NUTHO, B.; WOLSCHANN, P.; CHAVASIRI, W.; KUNGWAN, N.; RUNGROTMONGKOL, T. Molecular insights into inclusion complexes of mansonone E and H enantiomers with various  $\beta$ -cyclodextrins. **Journal of Molecular Graphics And Modelling**, [S.L.], v. 79, p. 72-80, jan. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmglm.2017.11.006>.

MANGOLIM, C. S.; MORIWAKI, C.; NOGUEIRA, A. C.; SATO, F.; BAESSO, M. L.; MEDINA NETO, A.; MATIOLI, G. Curcumin- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex: stability, solubility, characterisation by ft-ir, ft-raman, x-ray diffraction and photoacoustic spectroscopy, and food application. **Food Chemistry**, [S.L.], v. 153, p. 361-370, jun. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.12.067>.

MARTINS, C. R.; LOPES, W. A.; ANDRADE, J. B. Solubilidade das substâncias orgânicas. **Quim. Nova**, Salvador, v. 8, n. 36, p. 1-8, 1 jul. 2013.

MOHAMMADIAN, M.; SALAMI, M.; MOMEN, S.; ALAVI, F.; EMAM-DJOMEH, Z.; MOOSAVI-MOVAHEDI, A. A. Enhancing the aqueous solubility of curcumin at acidic condition through the complexation with whey protein nanofibrils. **Food Hydrocolloids**, [S.L.], v. 87, p. 902-914, fev. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodhyd.2018.09.001>.

MOHAN, P. R. K.; SREELAKSHMI, G.; MURALEEDHARAN, C.V.; JOSEPH, R. Water soluble complexes of curcumin with cyclodextrins: characterization by ft-raman spectroscopy. **Vibrational Spectroscopy**, [S.L.], v. 62, p. 77-84, set. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vibspec.2012.05.002>.

MOLLAYI, S.; TAMHIDI, S.; HASHEMPOUR, H.; GHASSEMPOUR, A. Recycling preparative high performance liquid chromatography for the separation of curcumin from curcuminoids in *Curcuma longa* L. **Acta Chromatographica**, [S.L.], v. 27, n. 2, p. 387-398, jun. 2015. Akademiai Kiado Zrt. <http://dx.doi.org/10.1556/achrom.27.2015.2.13>.

MONDAL, S.; GHOSH, S.; MOULIK, S. P. Stability of curcumin in different solvent and solution media: uv-visible and steady-state fluorescence spectral study. **Journal of**

**Photochemistry and Photobiology B: Biology**, [S.L.], v. 158, p. 212-218, maio 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.03.004>.

MUKRIMIN, M.; CONRAD, A. O.; KOVALCHUK, A.; JULKUNEN-TIITTO, R.; BONELLO, P.; ASIEGBU, F. O. Fourier-transform infrared (FT-IR) spectroscopy analysis discriminates asymptomatic and symptomatic Norway spruce trees. **Plant Science**, [S.L.], v. 289, p. 1-7, dez. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.plantsci.2019.110247>.

NARAYANAN, G.; BOY, R.; GUPTA, B. S.; TONELLI, A. E. Analytical techniques for characterizing cyclodextrins and their inclusion complexes with large and small molecular weight guest molecules. **Polymer Testing**, [S.L.], v. 62, p. 402-439, set. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.polymertesting.2017.07.023>.

NIAZMAND, R.; RAZAVIZADEH, B. M. Active polyethylene films incorporated with  $\beta$ -cyclodextrin/ferula asafoetida extract inclusion complexes: sustained release of bioactive agents. **Polymer Testing**, [S.L.], v. 95, p. 1-9, mar. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.polymertesting.2021.107113>.

OLIVEIRA FILHO, J. G.; BERTOLO, M. R. V.; RODRIGUES, M. Á. V.; MARANGON, C. A.; SILVA, G. Cruz.; ODONI, F. C. A.; EGEEA, M. B. Curcumin: a multifunctional molecule for the development of smart and active biodegradable polymer-based films. **Trends in Food Science & Technology**, [S.L.], v. 118, p. 840-849, dez. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tifs.2021.11.005>.

PAN, K.; ZHONG, Q.; BAEK, S. Enhanced Dispersibility and Bioactivity of Curcumin by Encapsulation in Casein Nanocapsules. **Journal of Agricultural And Food Chemistry**, [S.L.], v. 61, n. 25, p. 6036-6043, 14 jun. 2013. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jf400752a>.

PARAMERA, E. I.; KONTELES, S. J.; KARATHANOS, V. T. Stability and release properties of curcumin encapsulated in *Saccharomyces cerevisiae*,  $\beta$ -cyclodextrin and modified starch. **Food Chemistry**, [S.L.], v. 125, n. 3, p. 913-922, abr. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.09.071>.

PAULUCCI, L. H.; ALMEIDA, T.; FARIAS, E. E.; CORIO, P.; SILVA, L.; SOUZA, M. L. Investigation of zirconium oxide growth in nuclear fuel element claddings by micro-Raman, ellipsometry, and Laser-Induced Breakdown Spectroscopy. **Vibrational Spectroscopy**, [S.L.], v. 111, p. 1-8, nov. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vibspec.2020.103134>.

PECORA, T. M. G.; CIANCIOLO, S.; CATALFO, A.; GUIDI, G.; RUOZI, B.; CRISTIANO, M. C.; PAOLINO, D.; GRAZIANO, A. C.; FRESTA, M.; PIGNATELLO, R. Preparation,

characterization and photostability assessment of curcumin microencapsulated within methacrylic copolymers. **Journal of Drug Delivery Science And Technology**, [S.L.], v. 33, p. 88-97, jun. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jddst.2016.03.013>.

PEÑALVER, R.; ARROYO-MANZANARES, N.; LÓPEZ-GARCÍA, I.; HERNÁNDEZ-CÓRDOBA, M. An overview of microplastics characterization by thermal analysis. **Chemosphere**, [S.L.], v. 242, p. 1-9, mar. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125170>.

POPURI, A. K; PAGALA, B. Extraction of curcumin from turmeric roots. **Int J Innovative Res Stud**, [s. I], v. 2, n. 1, p. 289-299, 5 ago. 2013.

RAFIEE, Z.; NEJATIAN, M.; DAEIHAMED, M.; JAFARI, S. M. Application of curcumin-loaded nanocarriers for food, drug and cosmetic purposes. **Trends In Food Science & Technology**, [S.L.], v. 88, p. 445-458, jun. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tifs.2019.04.017>.

RAVISANKAR, R.; NASEERUTHEEN, A.; RAJALAKSHMI, A.; ANNAMALAI, G. R.; CHANDRASEKARAN, A. Application of thermogravimetry–differential thermal analysis (TG–DTA) technique to study the ancient potteries from Vellore dist, Tamilnadu, India. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, [S.L.], v. 129, p. 201-208, ago. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2014.02.095>.

RAY, A.; MOHANTY, S.; JENA, S.; SAHOO, A.; ACHARYA, L.; PANDA, P. C.; SIAL, P.; DURAISAMY, P.; NAYAK, S. Drying methods affects physicochemical characteristics, essential oil yield and volatile composition of turmeric (*Curcuma longa* L.). **Journal of Applied Research on Medicinal And Aromatic Plants**, [S.L.], v. 26, p. 1-42, fev. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jarmap.2021.100357>.

SADEGHTABAGHI, Z.; RABBANI, A. R.; HEMMATI-SARAPARDEH, A. A review on asphaltene characterization by X-ray diffraction: fundamentals, challenges, and tips. **Journal of Molecular Structure**, [S.L.], v. 1238, p. 1-24, ago. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130425>.

SÁEZ-MARTÍNEZ, P.; GÁRATE-LAGOS, J.; CAMARGO, S.; TORRES-ROQUER, F.; QUERALT, I.; SALAZAR-KURI, U. Combining grazing incidence X-rays and micro-diffraction for qualitative phase identification in forensic powdered micro-samples. **Forensic Science International**, [S.L.], v. 328, p. 1-7, nov. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2021.111054>.

SAHNE, F.; MOHAMMADI, M.; NAJAFPOUR, G. D.; MOGHADAMNIA, A. A. Enzyme-



assisted ionic liquid extraction of bioactive compound from turmeric (*Curcuma longa* L.): isolation, purification and analysis of curcumin. **Industrial Crops and Products**, [S.L.], v. 95, p. 686-694, jan. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2016.11.037>.

SINGH, U.; VERMA, S.; GHOSH, H. N.; RATH, M. C.; PRIYADARSINI, K. I.; SHARMA, A.; PUSHPA, K. K.; SARKAR, S. K.; MUKHERJEE, T. Photo-degradation of curcumin in the presence of TiO<sub>2</sub> nanoparticles: fundamentals and application. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, [S.L.], v. 318, n. 1-2, p. 106-111, 1 mar. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcata.2009.11.018>.

SUETH-SANTIAGO, V.; MENDES-SILVA, G. P.; DECOTÉ-RICARDO, D.; LIMA, M. E. F. Curcumin, the golden powder from turmeric: insights into chemical and biological activities. **Química Nova**, [S.L.], v. 38, n. 4, p. 538-552, 2015. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20150035>.

SZABÓ, Z.; ORBÁN, G.; BORBÁS, E.; CSICSÁK, D.; KÁDÁR, S.; FISER, B.; DOBÓ, M.; HORVÁTH, P.; KISS, E.; BUDAI, L. Inclusion complexation of the anticancer drug pomalidomide with cyclodextrins: fast dissolution and improved solubility. **Heliyon**, [S.L.], v. 7, n. 7, p. 1-10, jul. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07581>.

TIAN, Y.; XU, X.; XIE, Z.; ZHAO, J.; JIN, Z. Starch retrogradation determined by differential thermal analysis (DTA). **Food Hydrocolloids**, [S.L.], v. 25, n. 6, p. 1637-1639, ago. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodhyd.2011.01.015>.

TØNNESEN, H. H.; MÁSSON, M.; LOFTSSON, T. Studies of curcumin and curcuminoids. XXVII. Cyclodextrin complexation: solubility, chemical and photochemical stability. **International Journal of Pharmaceutics**, [S.L.], v. 244, n. 1-2, p. 127-135, set. 2002. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0378-5173\(02\)00323-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0378-5173(02)00323-x).

WAN, H.; NI, Y.; LI, D. Preparation, characterization and evaluation of an inclusion complex of steviolbioside with  $\gamma$ -cyclodextrin. **Food Bioscience**, [S.L.], v. 26, p. 65-72, dez. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fbio.2018.09.007>.

WANG, Z.; ZOU, W.; LIU, L.; WANG, M.; LI, F.; SHEN, W. Characterization and bacteriostatic effects of  $\beta$ -cyclodextrin/quercetin inclusion compound nanofilms prepared by electrospinning. **Food Chemistry**, [S.L.], v. 338, p. 1-6, fev. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127980>.

XIAO, Z.; HOU, W.; KANG, Y.; NIU, Y.; KOU, X. Encapsulation and sustained release properties of watermelon flavor and its characteristic aroma compounds from  $\gamma$ -cyclodextrin inclusion complexes. **Food Hydrocolloids**, [S.L.], v. 97, p. 1-10, dez. 2019. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodhyd.2019.105202>.

YALÇDN, O.; TEKGÜNDÜZ, C.; ÖZTÜRK, M.; TEKGÜNDÜZ, E. Investigation of the traditional organic vinegars by UV–VIS spectroscopy and rheology techniques. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, [S.L.], v. 246, p. 1-7, fev. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2020.118987>.

YALLAPU, M. M.; JAGGI, M.; CHAUHAN, S. C.  $\beta$ -Cyclodextrin-curcumin self-assembly enhances curcumin delivery in prostate cancer cells. **Colloids And Surfaces B: Biointerfaces**, [S.L.], v. 79, n. 1, p. 113-125, ago. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfb.2010.03.039>.

YIN, H.; WANG, C.; YUE, J.; DENG, Y.; JIAO, S.; ZHAO, Y.; ZHOU, J.; CAO, T. Optimization and characterization of 1,8-cineole/hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex and study of its release kinetics. **Food Hydrocolloids**, [S.L.], v. 110, p. 1-10, jan. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.106159>.

YIXUAN, L.; QARIA, M. A.; SIVASAMY, S.; JIANZHONG, S.; DAOCHEN, Z. Curcumin production and bioavailability: a comprehensive review of curcumin extraction, synthesis, biotransformation and delivery systems. **Industrial Crops and Products**, [S.L.], v. 172, p. 1-20, nov. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.114050>.

YURDAKAL, S.; GARLISI, C.; ÖZCAN, L.; BELLARDITA, M.; PALMISANO, G. (Photo)catalyst Characterization Techniques. **Heterogeneous Photocatalysis**, [S.L.], p. 87-152, 2019. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-444-64015-4.00004-3>.

ZAFAR, A.; ALRUWAILI, N. K.; IMAM, S. S.; ALSAIDAN, O. A.; ALHARBI, K. S.; MOSTAFA, E. M.; MUSA, A.; GILANI, S. J.; GHONEIM, M. M.; ALSHEHRI, S. Formulation of ternary genistein  $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex: in vitro characterization and cytotoxicity assessment using breast cancer cell line. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [S.L.], v. 67, p. 1-9, jan. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102932>.

ZHAO, M.; MARKIEWICZ-KESZYCKA, M.; BEATTIE, R. J.; CASADO-GAVALDA, M. P.; CAMA-MONCUNILL, X.; O'DONNELL, C. P.; CULLEN, P. J.; SULLIVAN, C. Quantification of calcium in infant formula using laser-induced breakdown spectroscopy (LIBS), Fourier transform mid-infrared (FT-IR) and Raman spectroscopy combined with chemometrics including data fusion. **Food Chemistry**, [S.L.], v. 320, p. 1-28, ago. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.126639>.

ZHU, G.; XIAO, Z.; ZHOU, R.; ZHU, Y. Study of production and pyrolysis characteristics of

sweet orange flavor- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex. **Carbohydrate Polymers**, [S.L.], v. 105, p. 75-80, maio 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.01.060>.