FACULDADE REBOUÇAS
BACHARELADO EM FARMÁCIA

NANOCRISTAIS DE CURCUMINA: TECNOLOGIAS DE PRODUÇÃO E POSSÍVEIS APLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS - UMA REVISÃO NARRATIVA

RAQUEL DOS ANJOS CUNHA

Campina Grande
2023

RAQUEL DOS ANJOS CUNHA

NANOCRISTAIS DE CURCUMINA: TECNOLOGIAS DE PRODUÇÃO E POSSÍVEIS APLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS - UMA REVISÃO NARRATIVA

Trabalho de conclusão de curso na modalidade *Artigo Científico*, apresentado como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia Generalista pela Faculdade Rebouças.

Orientadora: Dra. Wilma Raianny Vieira da Rocha

Campina Grande

2023

RAQUEL DOS ANJOS CUNHA

NANOCRISTAIS DE CURCUMINA: TECNOLOGIAS DE PRODUÇÃO E POSSÍVEIS APLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS - UMA REVISÃO NARRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso na modalidade *Artigo Cientifico*, apresentado como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia pela Faculdade Rebouças.

DATA DA AVALIAÇÃO: 09 de junho de 2023.

BANCA EXAMINADORA:

Wilma Raianny Vieira da Rocha

Profª. Drª. Wilma Raianny Vieira Rocha

(Orientadora - Faculdade Rebouças)

Jéssica Cabral de Andrade

Profª. Drª. Jessica Cabral de Andrade

(Examinadora Interna - Faculdade Rebouças)

Pablo Rayff da Silva

Prof. Me Pablo Rayff da Silva

(Examinador Interno - Faculdade Rebouças)

Dedico este trabalho aos meus pais e a minha irmã, pois sempre acreditaram em mim e sempre me apoiaram em todas as minhas escolhas no âmbito profissional. Em especial, ao meu pai (em memória) essa conquista é sua, mesmo não estando aqui, sei que tá feliz por mais essa conquista e orgulhoso por eu tê-la concluído, os nossos planos permanecem se concretizando.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço à Deus, por me dar as condições necessárias para que eu pudesse alcançar os objetivos visionados em todos esses anos de faculdade.

À minha família, por acreditar nos meus sonhos e por nunca me deixar desistir, caminhando lado a lado comigo no desenvolvimento desse projeto, sendo meu porto seguro e meu amor incondicional. Em especial, aos meus pais.

A minha irmã, Renata, pelo aconchego, palavras de ânimo, por muitas vezes me ajudar e compartilhar tanto conhecimento, por ser minha verdadeira amiga na vida. Você é minha fonte de inspiração e exemplo.

A minha orientadora, Wilma Raianny, pela orientação, por toda a troca durante esse período, pelo aprendizado, paciência, companheirismo, respeito e atenção. Você é muito humana e dedicada a tudo que faz.

Aos meus amigos e familiares, por entenderem minha ausência, obrigada pela ajuda, e presença nos piores e melhores momentos da minha vida.

Aos membros da banca examinadora, pela disponibilidade e colaboração. À todas as pessoas que me apoiaram nessa fase discente.

E por fim, a todos os profissionais com quem pude estagiar, conviver e adquirir conhecimentos e experiências no âmbito acadêmico.

A todos vocês, meu muito obrigada!

RESUMO

A curcumina é ativo conhecido por seus efeitos farmacológicos, dentre deles antioxidante, anti-inflamatórios, antimicrobiano, anticâncer), por sua natureza, pertencente à classe IV do sistema de classificação biofarmacêutica (BCS), tendo como característica ser pouco solúvel e pouco permeável. A redução das partículas, tem sido descrita como uma estratégia para contornar o problema de solubilidade de muitos fármacos na indústria farmacêutica. A produção de nanocristais, consistem em fármacos puros e um mínimo de agentes tensoativos necessários para a estabilização. Diante disso, o objetivo do trabalho foi realizar uma revisão de narrativa com o propósito de observar a utilização dos nanocristais como uma técnica de melhoramento de fármacos hidrofóbicos e suas peculiaridades. Para isso foi realizada a busca nas seguintes bases de dados: PubMed, Lilacs, Scielo. Trazendo uma abordagem acerca dos nanocristais de curcumina, sua utilização, caracterização e a importância desses nanocristais de fármacos como uma nova forma farmacêutica. Destacando a importância dos nanocristais para utilização de fármacos hidrofóbicos e trazendo importantes ações farmacológicas da Curcumina. Então a pesquisa reitera a eficácia da produção de nanocristais de curcumina, enfatizando que redução no tamanho da partícula é uma boa abordagem para melhorar com sucesso a biodisponibilidade do fármaco. Para preservar o tamanho nanodimensionado do produto final e evitar a recristalização indesejada ou o amadurecimento de Ostwald, a adição de agentes estabilizantes é vital. Estima-se que um valor mínimo de potencial zeta de ±30 mv é necessário para gerar uma repulsão eletrostática forte o suficiente para superar as interações atrativas como a força de van der Waals e a força hidrofóbica. Várias drogas hidrofóbicas foram recuperadas através do método de formulação de nanocristais.

Palavras-chave: curcumina, nanosistemas, solubilidade, sistema de liberação

ABSTRACT

Curcumin is an active known for its pharmacological effects, among them antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, anticancer), due to its nature, belonging to class IV of the biopharmaceutical classification system (BCS), with the characteristic of being poorly soluble and not very permeable. Particle reduction has been described as a strategy to overcome the solubility problem of many drugs in the pharmaceutical industry. The production of nanocrystals consists of pure drugs and a minimum of surfactants necessary for stabilization. Therefore, the objective of the work was to carry out a narrative review with the purpose of observing the use of nanocrystals as a technique for improving hydrophobic drugs and their peculiarities. For this, a search was carried out in the following databases: PubMed, Lilacs, Scielo. Bringing an approach about curcumin nanocrystals, their use, characterization, and the importance of these drug nanocrystals as a new pharmaceutical form. Highlighting the importance of nanocrystals for the use of hydrophobic drugs and bringing important pharmacological actions of Curcumin. So, the research reiterates the effectiveness of producing curcumin nanocrystals, emphasizing that reduction in particle size is a good approach to successfully improve the bioavailability of the drug. To preserve the nano-sized size of the final product and avoid unwanted recrystallization or Ostwald ripening, the addition of stabilizing agents is vital. It is estimated that a minimum zeta potential value of ±30 mv is required to generate an electrostatic repulsion strong enough to overcome attractive interactions such as the van der Waals force and the hydrophobic force. Several hydrophobic drugs were recovered through the nanocrystal formulation method.

Keywords: curcumin, nanocrystals, solubility, release system

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 7

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA 9

2.1 FÁRMACOS HIDROFÓBICOS 9

2.2 CURCUMINA 10

2.3 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICA DA CURCUMINA 11

2.4 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DA CURMUMINA 12

2.5 UTILIZAÇÃO DE NANOCRISTAIS NA INDÚSTRIA 13

2.6 ESTABILIDADE FÍSICO-QUÍMICA DOS NANOCRISTAIS 15

2.7 TIPOS DE ESTABILIZADORES UTILIZADOS NA PRODUÇÃO DE NANOCRISTAIS DE FÁRMACOS 16

3 METODOLOGIA DA PESQUISA 18

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO 19

4.1 ESTUDOS RELACIONADOS A PRODUÇÃO DE NANOCRISTAIS DE CURCUMINA 19

4.2 FORMAÇÃO DE NANOCRISTAIS DE CURCUMINA COMO ESTRATÉGIA DE SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS 20

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS 26

REFERÊNCIAS 27

1 INTRODUÇÃO

A curcumina é um ativo conhecido por seus múltiplos efeitos farmacológicos, como atividade antioxidante, efeitos anti-inflamatórios, antimicrobiano, anticâncer), por possuir sua natureza, pertencente à classe IV do sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) que tem solubilidade e permeabilidade reduzida. Normalmente, para superar essas desvantagens diferentes estratégias de micro e nanoencapsulação em matrizes lipídicas e poliméricas têm sido investigadas para melhor a veiculação deste ativo (BONACCORSO et al., 2020).

Nas últimas décadas, a nanotecnologia vem demonstrando sua aplicação no desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos. Entre as tecnologias disponíveis para a obtenção de fármacos com características inovadoras, os nanocristais têm se destacado nos setores acadêmico e industrial. O termo nanocristal refere-se à redução do tamanho das partículas para a faixa submicrons, obtendo-se nanoestruturas as quais não possuem matriz e com estrutura de caráter cristalino. Devido seu tamanho em escala nanométrica, podem apresentar características físico-químicas inovadoras e melhoradas, como por exemplo, o aumento da solubilidade de saturação e da velocidade de dissolução (COMPRI, 2015).

Os nanocristais de fármacos representam uma abordagem interessante para a entrega de moléculas pouco solúveis em água, porque são um sistema coloidal livre de carreadores na faixa nanométrica (100-1000 nm), com carga teórica de droga de 100% (FONTANA, et al.,2018). Esta tecnologia vem sendo mais comumente usada do que outras abordagens de nanotecnologia no mercado farmacêutico, uma vez que os nanocristais são geralmente considerados uma estrutura mais segura que as convencionais para aumentar a biodisponibilidade de fármacos de baixa solubilidade em água (SARTORI,PRADO&ROCHA 2022).

Na engenharia de cristais, a abordagem dos nanocristais denota vantagens como alta capacidade de carga do fármaco, maior estabilidade e menor toxicidade em comparação com outras abordagens. O nanocristal pode ser desenvolvido por dois conceitos: técnica top-down e técnica bottom-up. A tecnologia de top-down envolve a moagem mecânica do pó grosseiro da droga para torná-lo refinado, empregando moagem de mídia com esferas de zircônio e homogeneização de alta pressão. As tecnologias de bottom-up produzem nanocristais usando o método de precipitação. A precipitação anti-solvente é

uma abordagem simples, econômica e promissora que envolve etapas como, dissolução, nucleação, difusão da solução e crescimento de partículas (GADHIYA, PATEL & BAGADA,2021).

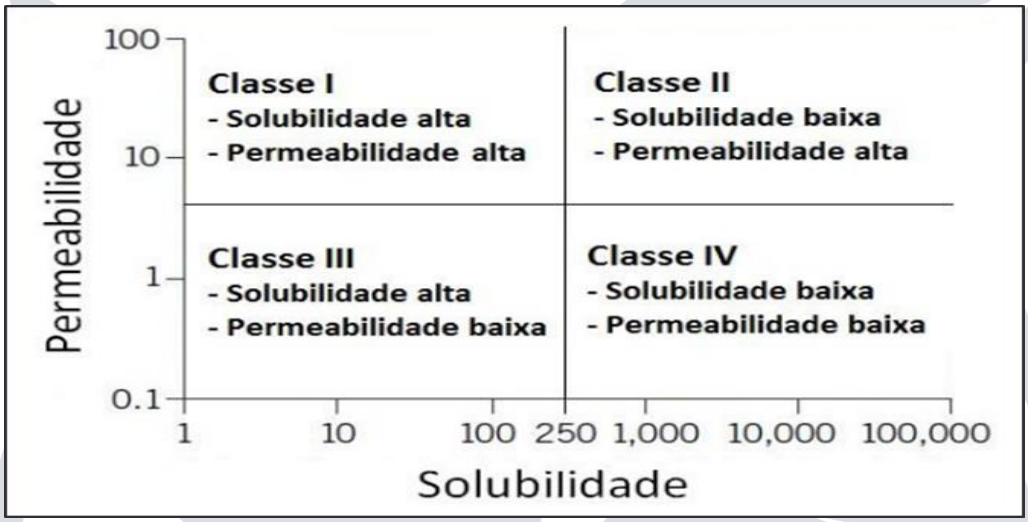
O uso da tecnologia de nanocristais para fabricar sistemas de liberação de fármacos destinados a aumentar a eficácia terapêutica tem atraído a atenção da indústria farmacêutica. Diante do exposto identificamos que os nanocristais apresentam aplicações na indústria farmacêutica, como meio eficaz de melhorar tanto a solubilidade de determinados fármacos, como também diminuir a toxicidade, utilizando mecanismos como diminuição da área superficial e redução de partículas, melhorando assim a sua biodisponibilidade. .(REGIS, SILVA ,GUEDES, 2021).

No âmbito dos sistemas nanotecnológicos, se observa a necessidade de se estudar mais profundamente essa técnica, por isso o presente trabalho foca-se essencialmente no estudo das principais características, sua utilização, caracterização e a importância de nanocristais de fármacos como uma nova forma farmacêutica , como os nanocristais de curcumina, onde demostra a importância e as tecnologias envolvidas na produção destes nanocristais, como alternativa para a entrega deste composto ativo.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 FÁRMACOS HIDROFÓBICOS

A baixa solubilidade do farmaco é um grande problema que limita o desenvolvimento de produtos farmacêuticos com potencial farmacológicos. Os fármacos com baixa solubilidade levam à baixa biodisponibilidade oral e absorção errática, o que é particularmente pertinente aos fármacos da classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB). Geralmente, a etapa limitante da taxa de absorção dos fármacos desta classe é a velocidade de dissolução decorrente da baixa solubilidade.((JUNYAPRASERT, MARAKUL, 2015).



Fonte: Extraído de Nascimento (2018, p. 27)

Embora os fármacos sejam de alta permeabilidade, a baixa solubilidade resulta em um baixo gradiente de concentração entre intestino e vaso sanguíneo consequente a uma limitação do transporte de drogas e absorção oral. Portanto, uma das tarefas mais desafiadoras no desenvolvimento de medicamentos é melhorar a solubilidade da molécula do fármaco, a fim de aumentar a biodisponibilidade desses medicamentos, várias estratégias têm sido empregadas para superar essas limitações (JUNYAPRASERT, MARAKUL, 2015).

A eficácia dos nanocristais na melhoria da biodisponibilidade de medicamentos após administração oral, levando a um número significativo de medicamentos em ensaios clínicos ou já no mercado. Para entender a importância dos nanocristais na área farmacêutica, pode-se notar que até maio de 2017, a Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos (EUA) recebeu mais de 80 pedidos de medicamentos contendo

nanocristais, e mais de 60% das submissões foram para a via oral de administração (GIGLIOBIANCO et al.,2018).

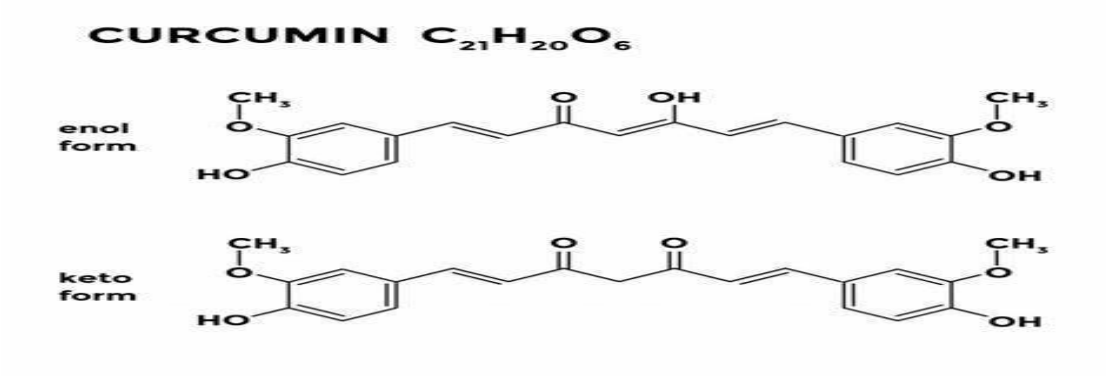
2.2 CURCUMINA

A curcumina é um composto natural de cor amarela extraído do rizoma da planta *Curcuma longa*, que pertence à família Zingibaraceae e é amplamente cultivada no sudeste asiático. É uma molécula lipofílica pertencente a Classe II e IV do SCB, que pode permear a membrana celular facilmente. (FENG et al., 2017).

A curcumina é um composto multifuncional de uma planta natural e possui várias atividades terapêuticas, como cicatrização de feridas, anti-inflamatório, anticarcinogênico, antibacteriano, antiespasmódico, anticoagulante e anticâncer. De fato, foi demonstrado que a Curcumina (CUR) inibe fortemente a atividade do NF-κB e as vias relacionadas ao NF-κB para induzir apoptose celular. O NF-κB desempenha um papel muito importante no estabelecimento da relação entre inflamação e câncer. Além disso, a CUR é seguro e bem tolerado mesmo em doses muito elevadas. Cheng estudou a segurança do CUR em humanos e mostrou que o CUR quando tomado a 8 g diariamente durante 3 meses não produziu qualquer efeito tóxico (PELIKH et al., 2021).

Análogos de curcumina contêm grupos fenólicos O-metoxi, resultando em possuir alta atividade antioxidante A curcumina altera a expressão de citocinas, fatores de transcrição e enzimas que estão envolvidas na vitalidade celular. Embora existam várias evidências relacionadas à segurança e eficácia da curcumina, ela tem algumas limitações relacionadas à sua biodisponibilidade, estabilidade em pH fisiológico e seu metabolismo dentro da célula. Terapia de combinação e hibridização molecular são abordagens eficazes para melhorar a limitação de curcumina (HOSSEINI-ZARE et al., 2020).

Figura1. Estrutura química da Curcumina presente na *Curcuma longa*



Fonte: Drugbanks (2020).

No entanto, a característica desta molécula é a sua falta de toxicidade. Grandes quantidades de curcumina podem ser consumidas sem toxicidade, sugerindo que esta molécula pode servir como um arcabouço valioso para o desenvolvimento terapêutico. A propriedades distintivas fazem curcumina um composto de chumbo valioso para o desenvolvimento de drogas e continua a ser o foco de vários ensaios clínicos (LAL et al., 2016).

A *Nutraceutica Bioavailability Classification Scheme* (NuBACS), a curcumina apresenta baixa bioacessibilidade, devido à sua baixa solubilidade em água e baixa estabilidade. A curcumina também sofre extenso metabolismo de primeira passagem por meio de sua glicuronidação e sulfatação, com a produção de metabólitos que demonstraram ter atividades biológicas significativamente menores em comparação com a e que são rapidamente eliminados (VOLLONO et al., 2019).

Sua aplicação médica é, no entanto, dificultada pela baixa solubilidade em água e baixa biodisponibilidade, que pode ser significativamente melhorada por sua nanoização .A curcumina é caracterizada por propriedades de fluorescência únicas que dependem fortemente da polaridade e do pH do solvente, do conteúdo de sais, da tautomerização do ceto-enol e de sua forma em estado sólido, a essas características, a curcumina foi utilizada anteriormente para estudar processos em sistemas biológicos (LIZONOVA et al., 2022).

2.3 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICA DA CURCUMINA

A curcumina é um flavonoide lipofílico isolado pela primeira vez da cúrcuma em 1815 . Sua fórmula química é $C_{21}H_{20}O_6$ É de forma cristalina, com um ponto de fusão de 183 °C e um ponto de ebulição de 593,2 °C . A curcumina é um ligante bidentado monobásico com α, β-insaturado β-diqueto metade, que forma complexos fortes e estáveis com íons metálicos. É um composto tautomérico ceto-enol que existe em duas formas principais 1,3 diketo e 1,3 dienol, sendo a forma enol a mais comum e estável .(HEWLINGS, KALMAN, 2017).

A curcumina é um pigmento polifenólico solúvel em óleo que compõe 2-5% do pó de. Ele tem um valor logP de ~3,0. É quase insolúvel em água em pH ácido e neutro, mas pode ser solúvel pela adição de vários surfactantes. É facilmente solúvel em solventes polares como DMSO, metanol, etanol, acetona, acetonitrila, diclorometano, clorofórmio e acetato de etila e moderadamente solúvel em ciclohexano e hexano. (MINH et al., 2019).

A solução aquosa de curcumina é de cor vermelha em pH 1, indicando a forma protonada (H4A+). A forma neutra (H3A) da curcumina mostra cor amarela em pH 1 a 7 com baixa solubilidade em água e a cor muda para carmesim quando o pH excede 7,5 .A mudança de cor da curcumina em diferentes valores de pH é um indicador comum de sua estabilidade . (SLIKA, PATRA, 2020).

2.4 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DA CURMUMINA

A curcumina é um bom limpador da maioria das ROS, dando-lhe propriedade antioxidante, é dito para retardar ou parar uma doença .Acredita-se que a curcumina facilite como pró-oxidante e antioxidante. A curcumina inibe a angiogênese, um processo de vascularização tecidual importante para a formação do câncer, diminuindo a expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de necrose tumoral (TNF) e ciclooxigenase-2 (COX-2) Ele funciona diminuindo a expressão de metaloproteinases matriciais enquanto desencadeia genes supressores de tumor, incluindo p53 . (ELANTENDRAL et al.,2021).

A curcumina interage com muitos fatores de transcrição, citocinas, enzimas, fatores de crescimento, e proteínas. Inibe o desempenho das oxigenases 5- e lipoxigenase (12-LOX), ciclooxigenase-2 (COX-2) e citocromo P450 (CYP450), bem como da proteína quinase C (PKC), proteína tirosina quinase (PTK), IKB-quinase, IKK, fator de necrose tumoral (TNF), topoisomerase I e II, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), sortase A e ornitina descarboxilase etc. Atua em múltiplas moléculas sinalizadoras .A curcumina inibe a ativação do NF-B, que é um fator de transcrição que controla a produção de produtos gênicos pró-inflamatórios. Também inibe a expressão da COX-2, uma enzima ligada a uma variedade de doenças inflamatórias .A curcumina também reduz a produção de 5-LOX, uma enzima pró-inflamatória. Também suprime a produção de várias moléculas de adesão à superfície celular associadas à inflamação. (HUANG et al., 2020).

A curcumina deve distribuir-se para o local do dano em uma taxa e quantidade ideal para realizar a eficiência terapêutica pretendida que pode ser alcançada inventando e desenvolvendo nanoformulações carregados com curcumina. Considerando a miríade de aplicações da curcumina, pesquisas têm sido feitas para criar um sistema de entrega

perfeito que poderia possivelmente aumentar a propriedade farmacocinética da curcumina e aumentar sua eficácia no tratamento de muitas outras doenças. A aplicação da nanotecnologia a sistemas de liberação de fármacos direcionados tornou-se recentemente uma das respostas mais proeminentes para inúmeras questões de biodisponibilidade terapêutica que podem ser benéficas para drogas hidrofóbicas como a curcumina, que têm uma baixa solubilidade em água. (ELANTENDRAL et al.,2021).

2.5 UTILIZAÇÃO DE NANOCRISTAIS NA INDÚSTRIA

Nos últimos anos, muitas estratégias foram desenvolvidas, que podem servir para aumentar a solubilidade e a taxa de dissolução de um ingrediente farmacêutico ativo (IFA) por meio de modificação química, redução do tamanho de partícula e desenvolvimento de formulação. Entre essas abordagens, a conversão de drogas em formas de alta energia ou partículas nanométricas, como cristais, dispersões sólidas amorfas nanocristais e nanopartículas ganhou atenção da indústria farmacêutica (ZHANG, LIU & ZENG, 2022).

A baixa solubilidade de um fármaco em água é responsável pela baixa biodisponibilidade oral, sendo uma das principais causas da exclusão de muitos candidatos a medicamentos na aplicação clínica. Dessa forma, determinadas técnicas são relatadas na literatura para aumentar a solubilidade em água de candidatos que se enquadram na classe II e IV do sistema de classificação biofarmacêutica (SBC), como co-cristais, uso de cossolventes, solubilização micelar e redução de tamanho de partícula para escala nano. Todas essas técnicas têm suas próprias vantagens e limitações, sendo algumas delas: limites diários de exposição de solventes residuais permitidos, toxicidade de cossolventes orgânicos e tensoativos utilizados (THAKKAR, SHARMA& MISRA, 2018).

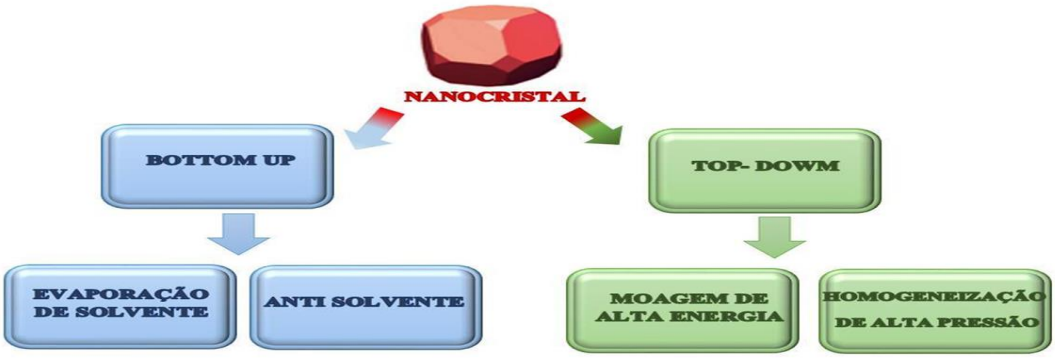
A técnica de nanocristais é derivada da nanotecnologia e da farmácia que melhorou muito o comportamento *in vivo*, como biodisponibilidade oral e distribuição de fármacos pouco solúveis, eventualmente atingindo um estado nano com a ajuda de estabilizadores. Em contraste, com as nanopartículas preparadas por métodos macromoleculares emaranhados, o nanocristal é normalmente livre de carreadores com solubilização e melhor estabilidade (REN et al., 2022).

O termo nanocristal (NCs) refere-se à redução do tamanho das partículas para a faixa sub-microns, obtendo-se nanoestruturas as quais não possuem matriz e com estrutura decaráter amorfo ou cristalino. Devido seu tamanho em escala nanométrica, podem apresentar características físico-químicas inovadoras e/ ou melhoradas, como por exemplo o aumento da solubilidade de saturação e da velocidade de dissolução (COMPRI, 2015).

Uma característica vantajosa dos nanocristais (NCs) quando comparados a outros sistemas de liberação de medicamentos baseados em nanopartículas, é o fato de que eles são derivados do próprio insumo farmacêutico ativo (IFA), o que resulta em conteúdo de fármaco consistentemente próximo de 100%. Além disso, os nanocristais (NCs) são inerentemente estáveis com instabilidade mínima, inferindo agentes ativos de superfície necessários para uma formulação bem-sucedida. Além disso, a taxa controlada de liberação de drogas de tais formulações pode ser alcançada pela variação no tamanho das partículas (PAREDES et al., 2020).

Os nanocristais de fármacos são cristais de insumo farmacêutico ativo (IFA) puro com uma quantidade suficiente de estabilizador para tornar o sistema estericamente e termodinamicamente estável com um tamanho médio de partícula na faixa nanométrica (10 - 1000 nm). Os nanocristais são geralmente formados pela redução do tamanho da partícula (abordagem de top-down) ou pelo crescimento de partículas na faixa de tamanho nanométrica (abordagem bottom-up) ou pela combinação de ambas as técnicas. (VISHWAS et al., 2018).

Na engenharia de cristais, a abordagem dos nanocristais denotavantagens como, alta capacidade de carga do fármaco, maior estabilidade e menor toxicidade em comparação com outras abordagens. A tecnologia de top-down envolve a moagem mecânica do pó grosseiro da droga para torná-lo refinado,empregando moagem de mídia com esferas de zircônio e homogeneização de alta pressão. As tecnologias de bottom-up produzem nanocristais usando o método de precipitação. A precipitação antissolvente é uma abordagem simples, econômica e promissora que envolve etapas como dissolução, nucleação, difusão da solução e crescimento de partículas (GADHIYA, PASTEL & BAGADA, 2021).



(DURÁN et al., 2010).

A utilização de nanocristais de fármacos oferecem várias vantagens dentre elas estão a possibilidade de administrar um medicamento por diferentes vias de administração,seja ela oral, intravenosa, intramuscular, pulmonar, ocular e dérmica, mantem a possibilidade de formulação de um medicamento sob diferentes formas farmacêuticas seja comprimido, capsulas, suspensão e pomadas, etc, há maior solubilidade (termodinâmica ou cinética dependendo do estado físico sólidodo fármaco) do que partículas convencionais, sua taxa de dissoluções mais rápidas do que as partículas convencionais, são nanoscristais de longa circulação, potencial para direcionamento passivo e ativo de drogas, sua irritação tissular reduzida em caso de administração subcutânea e intramuscular, possibilidade de obtenção de nanoscristais híbridos para aplicações diagnósticas e terapêuticas.

Já as sua desvantagem são bem menores, pois apresentam problemas de estabilidade físico-química, devendo-se ter cuidado suficiente durante o manuseio e transporte e sua dose uniforme e precisa pode não ser alcançada.

2.6 ESTABILIDADE FÍSICO-QUÍMICA DOS NANOCRISTAIS

A insolubilidade do fármaco pode estar relacionada a dois fatores principais, por um lado, a hidrofobicidade do fármaco, explicada pela sua reduzida capacidade de estabelecer pontes de hidrogênio com a água, e por outro, uma alta energia de rede cristalina que impede a quebra das moléculas do fármaco. separados para formar uma solução O termo “fármaco hidrofóbico. (SHUZHEN et al.,2019).

A nanocristalização do fármaco leva à redução do tamanho das partículas, aumento da área superficial, aumento da energia livre de Gibbs do sistema, o que leva a

nanosuspensões termodinamicamente instáveis, pois as partículas tenderão a perder energia para se estabilizar e formar aglomerados. Este fenômeno é chamado de amadurecimento de Ostwald, que afeta a estabilidade a longo prazo da nanosuspensão (GIGLIOBIANCO et al., 2018).

Os fatores que afetam a estabilidade da nanosuspensão incluem propriedades físico-químicas da droga, energia de superfície, molhabilidade,hidrofobicidade da superfície e afinidade do estabilizador em relação à superfície da partícula da molécula da droga. O risco de recristalização aumenta no caso de nanocristais amorfos ou parcialmente amorfos, o que pode resultar em amadurecimento e instabilidade de Ostwald. Os fenômenos de amadurecimento de Ostwald em sistemas altamente dispersos são causados pelo desaparecimento das partículas mais finas e formação de micropartículas. A diferença na solubilidade de saturação devido ao tamanho diferente das partículas leva à existência de umgradiente de concentração que faz com que as partículas menores se difundam ao redor das partículas maiores (MCGUCKIN et al., 2022).

Até agora, várias técnicas foram propostas para resolver os problemas de insolubilidade do fármaco, principalmente envolvendo duas abordagens, segundo Ren et al. (2022).

(i) modificação das propriedades morfológicas das partículas do fármaco bruto, ou seja, melhorando a relação entre área superficial e volume, preparando um pó fino ou promovendo a porosidade;

(ii) modificação de algumas propriedades físico-químicas e estruturais de ingredientes farmacêuticos ativos insolúveis (APIs), como preparação de formas polimórficas, cocristais, dispersões sólida, No entanto, a segunda abordagem geralmente requer grandes esforços de triagem (por exemplo, a seleção de solventes e ligantes) quando se trata de drogas DCS IIa. Portanto, reduzir o tamanho das partículas do medicamento é a melhor opção para medicamentos DCS II a.

2.7 TIPOS DE ESTABILIZADORES UTILIZADOS NA PRODUÇÃO DE NANOCRISTAIS DE FÁRMACOS

Quando os nanocristais estão dispersos em meio líquido, precisam ser estabilizados comsurfactantes ou estabilizadores poliméricos estéricos. O principal papel dos

estabilizadores é impedir que as partículas instáveis se agreguem e/ou amadureçam Ostwald durante o armazenamento das suspensões de nanocristais de drogas. O meio de dispersão para formular suspensões de nanocristais de drogas pode ser água ou outras soluções aquosas e soluções não aquosas. A produção de nanocristais, após a redução do tamanho das partículas para a faixa nanométrica, leva à modificação das propriedades intrínsecas da matéria-prima, incluindo suas características termodinâmicas e cinéticas (FONTANA et al., 2018).

Segundo Marlomatari et al. (2018) os principais tipos de estabilizadores de nanocristais de fármacos são:

- Polímeros não iônicos semissintéticos (HPMC, MC, HEC, HPC);
- Polímeros iônicos semissintéticos (NaCMC, NaAlg), Polímero linear sintético (PVPs, PVAs);
- Copolímeros sintéticos (poloxâmeros, copolímero enxertado de álcoolpolivinílico-polietilenoglicol), Surfactantes iônicos (SDS, docu sate de sódio, desoxicolato de sódio);
- Surfactante não iônico (ésteres de polissorbato, ésteres de sorbitano, TPGS);
- Biológicos naturais surfactantes (lecitinas, derivados do ácido cólico);
- No entanto, é preferível usar uma combinação de estabilizadores iônicos e poliméricos para obter maior estabilidade. A relação fármaco:polímero geralmente difere em uma ampla faixa entre 1:3 a 50:1.

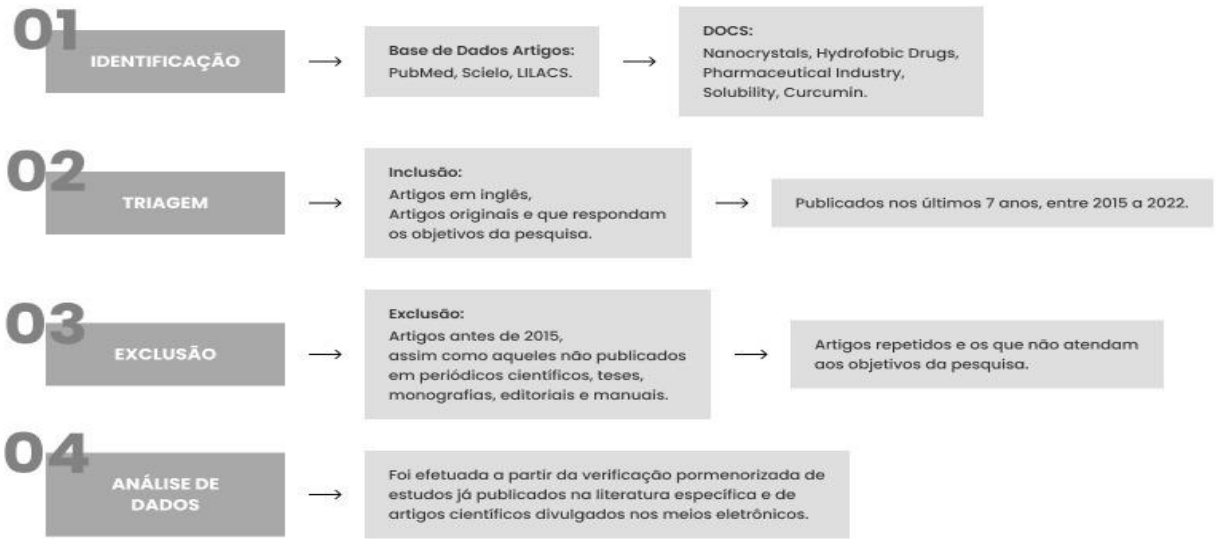
3 METODOLOGIA DA PESQUISA

O presente estudo se propôs a realizar uma revisão bibliográfica do tipo narrativa

Visando o levantamento da literatura científica sobre o assunto proposto, foi realizada a busca on-line nas seguintes bases de dados: PubMed, Scielo e Lilacs. Para a pesquisa dos estudos foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *Nanocrystals, Curcumin, Solubility, Drug delivery system,* conforme esquema demonstrado na figura 1.

Os critérios de inclusão bibliográfica: Artigos e patentes dos últimos sete (07) anos, em inglês, originais e que respondam ao objetivo da pesquisa. Com relação aos critérios de exclusão, foram retirados artigos publicados antes de 2018, assim como aqueles não publicados em periódicos científicos, teses, monografias, editoriais, manuais, artigos repetidos, revisões de literatura e os que não atendiam ao objetivo da pesquisa.

Figura 1. Fluxograma da pesquisa



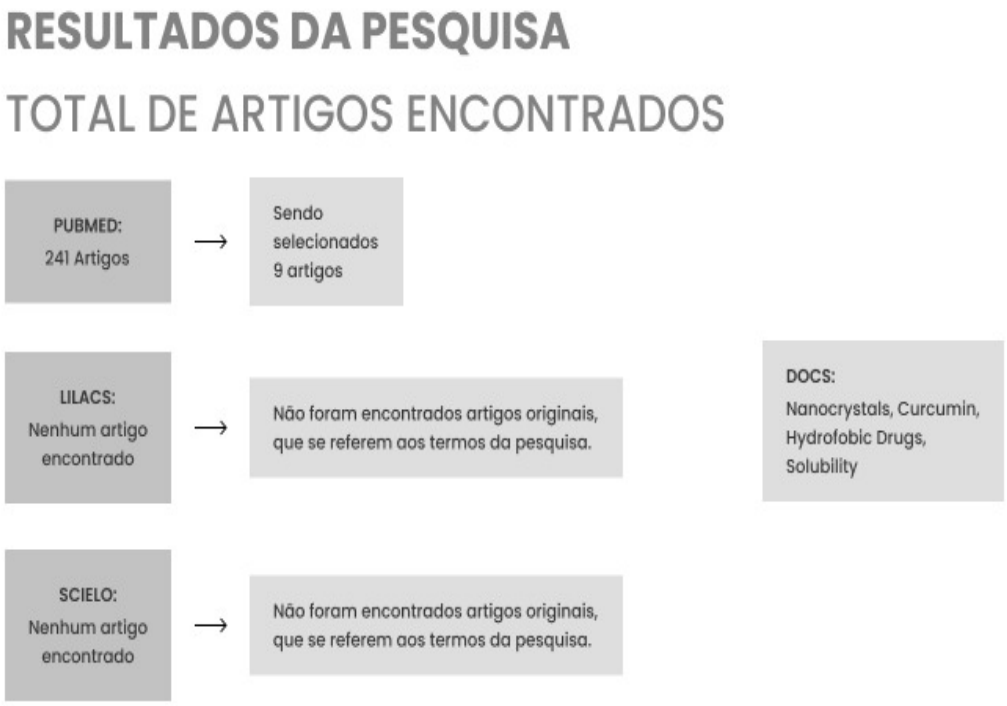
Fonte: Autoria própria, 2023.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 ESTUDOS RELACIONADOS A PRODUÇÃO DE NANOCRISTAIS DE CURCUMINA

O fluxograma abaixo (Figura 2) contém as informações sobre os artigos de estudos originais que selecionados em cada base de dados, conforme citado na metodologia deste trabalho, levando em consideração os critérios de inclusão e exclusão, para a construção dos resultados sobre a produção de nanocristais de curcumina como estratégia de sistema de liberação de fármacos, melhorando a solubilidade do composto ativo.

Figura 2. Fluxograma dos estudos sobre a produção de nanocristais de curcumina



Fonte: Autoria própria, 2023

.

4.2 FORMAÇÃO DE NANOCRISTAIS DE CURCUMINA COMO ESTRATÉGIA DE SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

Segundo Zingale e colaboradores (2022), a tecnologia de fármacos nanocristalinos envolve a redução do tamanho das partículas a granel até a faixa de nano tamanhos, modificando assim suas propriedades físico-químicas com efeitos benéficos na biodisponibilidade do medicamento. Os nanocristais (NCs) são partículas de drogas livres de transportadores cercadas por um estabilizador e suspensas em um meio aquoso. Devido à alta carga de drogas, os nanocristais (NCs) mantêm uma potente concentração terapêutica para produzir ação farmacológica desejável, particularmente útil no tratamento de doenças.

A queda no tamanho da partícula, o aumento da solubilidade de saturação, uma área de superfície aumentada e uma camada de difusão mais fina podem aumentar intensamente a velocidade de dissolução, o que, em última análise, melhora a capacidade de biodisponibilidade do fármaco no organismo. Portanto, a redução no tamanho da partícula é uma boa abordagem para melhorar com sucesso a biodisponibilidade do fármaco (JOSHI et al., 2019).

Lizoňová et al. (2022) em seus estudos identificou que para preservar o tamanho nanodimensionado do produto final e evitar a recristalização indesejada ou o amadurecimento de Ostwald, a adição de agentes estabilizantes é vital. A aplicação de estabilizantes na forma de surfactantes/anfifílicos ou revestimentos poliméricos é necessária também para suportar o ambiente desafiador do corpo humano.

A estabilização de nanocristais é geralmente baseada em repulsão eletrostática ou impedimento estérico. O estabilizante elegível não deve apenas fornecer estabilidade coloidal de nanocristais, mas pode afetar ainda mais a taxa de dissolução do núcleo condensado do fármaco. Uma das estratégias promissoras é a estabilização de nanocristais com fosfolipídios, que são conhecidos por terem grande biocompatibilidade e podem ser facilmente utilizados para acoplamento covalente direto (XIANG et al., 2023).

O aumento da concentração de quitosana solúvel em água (WCS) resultou na diminuição progressiva da carga negativa das gotículas. Como resultado, a repulsão eletrostática entre as gotículas não foi suficientemente grande para evitar a agregação das gotículas. Estima-se que um valor mínimo de potencial zeta de ±30 mv é necessário para gerar uma repulsão eletrostática forte o suficiente para superar as interações atrativas como a força de van der Waals e a força hidrofóbica (LEE et al.,2022).

Tabela 1. Estudos desenvolvidos com finalidade de melhorar a solubilidade de fármacos através da formação de nanocristais

AUTORES	TECNOLOGIA DE PRODUÇÃO	APLICAÇÃO CLÍNICA
1.RUGGERI, et.al.	Técnica de moagem úmida de bolas.	Aplicação tópica
3.ECKERT, WIE-MANN, KECK .	Técnica smartfilms	Penetração dérmica
4. BONACCORSO, et al.	Combinação de precipitação e ultra-sonografia (sonopreciptação).	Administração intranasal (in)
5. PELIKH, et al .	Técnica por moagem úmida .	Penetração dérmica.
6. LIZOŇOVÁ, et al.	Técnica por moagem úmida	Potencial anticancerígeno comparável aos cistostáticos.
7. XIANG, et al.	Técnica por moagem úmida	Difusão passiva ou direcionamento folicular.
8. HE,et al.	Técnica por moagem úmida	Absorção pulmonar
9. JI, et.al	Técnica nanoprecipitação	Anticancerígena

Fonte: Autoria própria, 2023.

Corroborando Xiang et al., (2023) identifica que nanocristais de fármacos são muito promissoras para liberação tópica de fármacos, pois podem alcançar tanto uma liberação dérmica eficiente quanto uma liberação *in vivo* de longa duração, com alta capacidade de carga do fármaco, baixa toxicidade e boa estabilidade, criando maior gradiente de concentração e sobreposição de coroas de difusão na superfície da pele e aumentando o fluxo de difusão do fármaco para as células cutâneas.

Já que a penetração do fármaco exibiu uma correlação inversa entre a viscosidade do hidrogel e a penetração da curcumina. Em particular, a presença de bentonita proporcionou um aumento da penetração cutânea da curcumina e, simultaneamente, permitiu suas propriedades sequestradoras de radicais, devido às características reológicas desejáveis, o que deve garantir o tempo de contato necessário do gel com a pele. Em conclusão, hidrogéis à base de bentonita apresentaram propriedades superiores do ponto de vista de estudos físico-químicos e in vitro, representando uma formulação promissora para liberação tópica de curcumina (RUGGERI et al., 2022).

Os smartFilms foram demonstrados para permitir uma penetração dérmica e transdérmica pronunciada de curcumina. Assim, confirmou-se que smartFilms são um sistema de liberação de fármacos muito potente para a entrega dérmica e transdérmica eficiente de compostos ativos pouco solúveis em água. A penetração dérmica e transdérmica da curcumina de smartFilms foi comparada aos nanocristais de curcumina que foram usados como controles de referência. Os smartFilms foram superiores quando comparados aos nanocristais com conteúdo de curcumina semelhante e revelaram uma penetração de curcumina cerca de 8 vezes maior e 5 vezes mais profunda do que a formulação de nanocristais (ECKERT, WIEMANN, KECK, 2021).

Os nanocristais também são promissores para direcionar substâncias medicamentosas para o folículo piloso. Após a penetração no folículo piloso, os nanocristais podem formar um depósito a partir do qual o ativo é liberado no folículo piloso. Assim, levando a uma administração dérmica de drogas de longa duração e muito eficiente (XIANG, et al, 2023).

A eficácia da penetração dos nanocristais nos folículos pilosos não foi afetada pelos diferentes tipos de veículos, que representavam oleogéis ou hidrogéis que variaram em viscosidade, bem como no tipo e na concentração do agente gelificante (PELIKH, et al., 2022).

A penetração passiva e dérmica da curcumina foi diferente para os diferentes géis e o principal parâmetro de condução que levou a uma boa difusão passiva foi causado pelas boas propriedades de hidratação da pele do veículo. A melhor penetração passiva foi obtida a partir de hidrogéis que continham umectante (PELIKH et al., 2022).

Dadas as décadas de desenvolvimento, novos nanomedicamentos, como nanopartículas poliméricas, micelas e nanopartículas à base de lipídios, têm sido utilizados para liberação pulmonar. Esses nanofármacos apresentaram vantagens únicas por amenizarem a questão da não homogeneidade de fármacos em aerossóis, modificando a taxa de dissolução particularmente para drogas hidrofóbicas e diminuindo a depuração do movimento mucociliar e a fagocitose de macrófagos, que tende a eliminar partículas maiores que 1 μm . Embora uma série de estudos tenha sido conduzida para melhorar a deposição e a biodisponibilidade de nanomedicamentos, progressos limitados têm sido feitos para entender seu processo de absorção, especialmente as interações entre partículas e barreiras pulmonares após o depósito no pulmão (HE et al., 2019).

Devido à adesividade dos nanocristais à mucosa gastrointestinal, os fármacos podem proporcionar o maior gradiente de concentração e prolongar a residência e o tempo de contato no trato gastrointestinal (TGI). O mecanismo de mucoadesão das nanopartículas pode ser explicado por muitas teorias, incluindo, a teoria eletrônica (forças de atração eletrostática entre as superfícies das partículas e do muco), a teoria da adsorção (ligação de hidrogênio e van der Waals entre as superfícies das partículas e do muco), a teoria da difusão (interpenetração e emaranhamento físico das cadeias de proteínas e polímeros do muco) e a teoria do aprisionamento (retenção de nanopartículas pela superfície irregular da mucosa) (JUNYAPRASERT,MORAKUL, 2015).

Nos últimos anos, o mecanismo de absorção dos nanocristais tem sido um tema controverso. Alguns pesquisadores afirmaram que os nanocristais foram internalizadas por células do epitélio intestinal com forma intacta por vias de endocitose, tais como vias mediadas por clatrina e cavéolas; outros defendem a opinião de que as drogas hidrofóbicas são dissolvidas a partir de nanocristais e absorvidas pelas células na forma de droga livre. Essas explorações mecanicas dos nanocristais foram estudadas principalmente por via oral. Entretanto, o mecanismo de absorção foi pouco investigado por via de entrega pulmonar (HE et al., 2020).

Para sistemas de liberação coloidal de fármacos, o tamanho das partículas é o principal fator que afeta sua biodistribuição in vivo. Uma distribuição granulométrica mais estreita ou um menor valor de PDI (polidispersão) também é importante para melhorar a estabilidade desses sistemas, reduzindo o efeito de amadurecimento de Ostwald (YANG et al., 2016).

Assim, há um interesse substancial na entrega direcionada dos nanocristais de drogas ao cólon. Isso resultará em altas doses da molécula da droga no local da doença, aumentando assim a eficácia terapêutica das drogas. No entanto, nenhum dos nanocristais de drogas fabricados foi usado até agora para entrega direcionada ao cólon para tratar doenças como colite ulcerativa .Uma das razões para isso é que os nanocristais da droga se dissolvem rapidamente no trato gastrointestinal superior após a administração oral antes de atingir as regiões colônicas-alvo devido ao seu pequeno tamanho de partícula (OSHI et al., 2020).

Neste estudo, desenvolveu-se nanocristais de curcumina (CUNCs) rodeados por quitosana (CH), alginato de sódio (AG) e acetato ftalato de celulose (CAP) nanopartículas multicamadas núcleo-casca de polieletrólito para terapia direcionada ao cólon de colite ulcerativa. Com este sistema, o objetivo é entregar nanocristais de curcumina (CUNCs)

ao cólon e garantir que eles não sejam dissolvidos no trato gastrointestinal superior, resultando assim em uma alta disponibilidade da droga no cólon para atividade terapêutica (OSHI et al., 2020).

Estudos farmacocinéticos confirmaram que ácido hialurônico nanocristais de curcumina, podem melhorar significativamente a biodisponibilidade de Curcumina e prolongar o tempo de retenção de curcumina *in vivo*. Além disso, a atividade antitumoral *in vivo* em camundongos 4T1 portadores de tumor revelou eficácia terapêutica pronunciada com efeitos adversos sistêmicos desprezíveis. Como consequência, nossos achados sugerem que ácido hialurônico nanocristais de curcumina é uma nova candidata promissora para futuras aplicações clínicas de câncer de mama (JI et al., 2020).

Nanocristais de curcumina com propriedades adequadas para potencial administração intranasal. revelaram uma diferença significativa na captação celular de nanocristais (5 μM) e curcumina pura testada na mesma concentração, como revelado pela grande intensidade na fluorescência, mostrando que a formulação nanocristais é capaz de aumentar a permeabilidade do fármaco nas células gliais olfatórias. Portanto, Nanocristais de curcumina representam uma formulação potencial para aplicação de entrega nariz-a-cérebro (BONACCORSO et al., 2020).

A curcumina é uma molécula relativamente hidrofóbica com um valor calculado de octanol/coeficiente de partição de água (logP) de 3,2, o que a torna praticamente insolúvel em água e altamente solúvel em lipídio. Possui adequada permeabilidade transmembrana devido à sua natureza lipofílica. No entanto, a curcumina é solúvel em solventes polares como metanol, acetona, etanol e dimetilsulfóxido (DMSO) (ARAIZA-CALAHORRA et al., 2018).

A principal vantagem das drogas hidrofóbicas fortes sobre os nanocristais de drogas hidrofílicas é que os estabilizadores podem cobrir os nanocristais mais facilmente. Descobriram que drogas com altos valores de Log P formam nano-suspensões altamente estáveis. Os pesquisadores acreditam que a atração entre a superfície hidrofóbica da droga e o grupo funcional hidrofóbico do estabilizador leva à forte adsorção do estabilizador na superfície da droga e que as drogas hidrofóbicas são mais adequadas do que as drogas hidrofílicas para preparações de nanocristais devido ao risco de dissolução reversível e precipitação (LI et al, 2021).

Desta forma podemos ressaltar a importância dos Nanocristais de Curcumina que podem ser produzidos a partir de diversas tecnologias seja ela bottom-up ou top-down, assim como podem ser utilizados por diversas vias de administração como tópica,

intranasal, oral, intravenosa e tem várias aplicações farmacêuticas. Sendo os nanocristais muito efetivos para utilização de fármacos hidrofóbicos, melhorando aumento na solubilidade de saturação devido ao aumento da pressão de dissolução causada pela superfície de maior curvatura dos nanocristais, aumento na velocidade de dissolução, aumento na adesividade da partícula ou até por outro mecanismo de ação.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A baixa solubilidade da droga é um grande problema que limita o desenvolvimento de produtos farmacêuticos altamente potentes. No caso da curcumina, tem-se um fármaco com baixa solubilidade e baixa permeabilidade, o que dificulta sua utilização farmacológica, sendo necessárias técnicas como a nanocristalização em busca do aumento da solubilidade de saturação e velocidade de dissolução, visando uma formulação com estabilidade, com eficácia farmacológica e pouca toxicidade.

Com o presente trabalho, foi possível resgatar estudos relevantes que comprovam a eficácia da produção de nanocristais de curcumina, sua utilização farmacológica e sua utilização em diferentes vias de administração, desta forma, reiterando o potencial desse ativo como tratamento e terapia-alvo de diversas doenças, além da melhoria de suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas.

Portanto, com os avanços da tecnologia, a redução de partículas e outras técnicas têm sido descritas como estratégia para contornar a pouca eficácia de alguns fármacos ou melhoria de outros. Assim, tornar possível o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas capaz de utilizar a molécula de curcumina e fazer com que ela possa ser utilizada para diversas finalidades farmacêuticas.

REFERÊNCIAS

ARAIZA-CALAHORRA,Andrea.; WANG, Yunqing.; BOESCH, Christine; ZHAO, Yansheng.; SAKAR, Anwesha. Pickering emulsions stabilized by colloidal gel particles complexed or conjugated with biopolymers to enhance bioaccessibility and cellular uptake of curcumin**. Current Research in Food Science**.vol.3, p.178–188, Nov. 2020. DOI: 10.1016/j.crfs.2020.05.001.

BONACCORSO , Angela.; GIGLIOBIANCO , Maria Rosa.; PELLITTERI , Rosalia; SANTONOCITO , Debora; CARBONE , Claudia.; MARTINO , Piera Di; PUGLISI , Giovanni; MUSUMECI, Teresa. Optimization of Curcumin Nanocrystals as Promising Strategy for Nose-to-Brain Delivery Application. **Pharmaceutics.** vol.12, p. 476, May. 2020. DOI: 10.3390/pharmaceutics12050476.

COMPRI , J. de C. Z. **Nanocristais de ácido orótico: preparação e caracterização físico-química**. 2015. 176 p. Dissertação (Mestrado em Fármacos e Medicamentos) Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

ECKERT , Ralph W.; WIEMANN, Sabrina; KECK, Cornelia M.. Improved Dermal and Transdermal Delivery of Curcumin with SmartFilms and Nanocrystals. **Molecules.** vol. 26, n. 6, p. 1633, Mar. 2021. DOI: 10.3390/molecules26061633.

ELANTHENDRAL, G.; SHOBANA, N.;MEENA, R.; P.,Prakash; SAMROT, Antony V.. Utilizing pharmacological properties of polyphenolic curcumin in nanotechnology. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology.** vol. 38, nov. 2021.

FENG, Ting; WEI, Yumeng.; LEE, Robert. J .; ZHAO, Ling. Lipossomal curcumin and its application in câncer. **International Journal of Nanomedicine**. vol. 12, p. 6044, Aug. 2017. DOI:10.2147/IJN.S122434.ecollection 2017.

FONTANA, Flavia; FIGUEIREDO, Patrícia; ZHANG, Pei; JOUNI, T.; HIRVONEN, Dongfei Liu; SANTOS, Hélder, A.. Production of Pure Drug Nanocrystals and Nano Co-crystals by Confinement Methods. **Advanced Drug Delivery Reviews,** 2018.

GADHIYA, D.T.; PATEL, J. K.; BAGADA, A. A.. An impact of nanocrystals on the dissolution rate of Lercanidipine: Supersaturation and crystallization by addition of solvent to antisolvent. **Future Journal of Pharmaceutical Science**. vol. 7, n. 128, 2021.Disponivel em: https://doi-org.ez121.periodicos.capes.gov.br/10.1186/s43094-021-00271-x. Acesso em: 25 de Abril de 2023.

GIGLIOBIANCO, M.R.; CASADIDIO, C.; CENSI, R.; PIERA, Di Martino. Nanocrystals of Poorly Soluble Drugs: Drug Bioavailability and Physicochemical Stability. **Pharmaceutics**. vol.10, p. 134, 2018. Disponivel em : https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030134. Acesso em: 25 de Abril de 2023.

HE,Yuan.; YINGMIN, Liang; MAK, Judith Choi Wo; LIAO, Yonghong.; LI, Ting; YAN, Ru; LI, Hai-Feng.; ZHENG**,** Ying**.** Size effect of curmin nanocrystals on dissolution, airway mucosa penetration, lung tissue distribution and absorption by

pulmonardelivery. **Colloids Surf B Biointerfaces.** vol.186, Feb. 2020, Disponivel em: https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.110703. Acesso em: 25 de Abril de 2023**.**

HEWLINGs, SJ, KALMAN, DF, 2017. Curcumin: a review of its effects on human health. **Foods** vol.6, abril 2017.

HOSSEINI-ZARE, Maryam Sadat.; SARHADI, Mozhgan.; ZAREI, Mehdi; THI-LAGVATHI, Ramasamy; SELVAM, Chelliah. Synergistic effects of curcumin and its analogs with other bioactive compounds: A comprehensive review. **Euroean Journal of Medicinal**. Jan. 2021. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.113072.

HUANG, C.; Lu, H.F.; Chen, Y.H.; Chen, J.C.; Chou, W.H.; Huang, H.C. Curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin-induced caspase-dependent. and – in-dependent apoptosis via Smad or Akt signaling pathways in HOS cells. **BMC Comple-mento Med.** , 2020.

JI, Peng; WANG , Le.; CHEN, Yiwei; WANG , Siqi; WU, Zhenghong; QI**,** Xiaole **.**Hya-luronic acid hydrophilic surface rehabilitating curcumin nanocrystals for targeted breast cancer treatment with prolonged biodistribution. **Biomater. Ciência**. vol. 8, p.462-472, 2020. DOI: 10.1039/C9BM01605H.

JOSHI, Kavita; CHANDRA, Akhilesh; JAIN, Keerti; TALEGAONKAR, Sushama. Nanocrystalization: An Emerging Technology to Enhance the Bioavailability of Poorly Soluble Drugs. **Pharm Nanotechnol**. vol. 7, n. 4, p. 259-278, 2019. DOI: 10.2174/2211738507666190405182524.

JUNYAPRASERT, Varaporn Buraphacheep; MORAKUL, Boontida .Nanocrystals for enhancement of poorly water-soluble drugs. **Asian Journal of Phamaceutical sciences.** vol.10, n. 1, p. 13-23, Feb. 2015. Disponivel em: https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.08.005.Acesso em 25 de Abril de 2023.

LAL, Jaggi.; GUPTA, Sushil K.; THAVASELVAM, D.; AGARWAL, Dau D.. Synthesis and pharmacological activity evaluation of curcumin derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry.** vol. 27, n. 7, p. 1067-1070, July. 2016. Disponivel em: Acesso em 25 de Abril 2023.

LEE, Bom Nae; HONG, Su Jung; YU, Mi Hee; SHIN, Gye Hwa; Kim, Jun Tae. Enhan-cement of Storage Stability and Masking Effect of Curcumin by Turmeric Extract-Loaded Nanoemulsion and Water-Soluble Chitosan Coating. **Pharmaceutics**. vol. 14, n. 8, p.1547, Aug. 2022 Doi: 10.3390/pharmaceutics14081547

LI, Zhenpeng; LIN, Quanquan; MCCLEMENTS, David Julian ; FU, Yuying ; XIE, Hu-jun;, LI, Teng; CHEN Guowen. Curcumin-loaded core-shell biopolymer nanoparticles produced by the pH-driven method: Physicochemical and release Properties**. Food Che-mistry.** Sept. 2021. DOI: 10.1016/j.foodchem.2021.129686

LI, Lanmei; ZHANG, Xiaomei; PI, Chao; YANG, Hongru; ZHENG, Xiaoli ; ZHAO, Ling; WEI, Yumeng. Curcumin Physico-Chemical Targeting Delivery System. **Interna-tional Journal Nanomedicine**. vol. 15, p. 9799-9821, Dec. 2020. DOI: 10.2147/IJN. S276201.

LIZOŇOVÁ, Denisa ; HLÁDEK, Filip; STANISLAVMOMENTA, Adão Bláž.; STANKOVA, Stepanka; STEPANEK, Frantisek. Surface stabilization determines macrophage uptake, cytotoxicity and bioactivity of curcumin nanocrystals**. Revista Internacional de Farmacia.** vol. 626, Oct 2022. DOI: 10.1016/j.foodchem.2021.129686.

MCGUCKIN.M. B.; WANG, J.; GHANMA, R.; QIN, N.; PALMA, S.D.; DONNELLY, R. F.; PAREDES, A. J. Nanocrystals as a master key to deliver hydrophobic drugs via multiple administration routes. **Journal Control Release**. May.2022.

MINH, N.P.; LINH, N.T.V.; TUNG, L.T.; LOAN, Q.Y.; TRANG, T.H.P.; KHOA, N.D.;Technical factors affecting the extraction and drying of curcumin from turmeric. curcuma longa. **J. Pharmaceut. ciência Res.** vol.11, n. 2, p.273–278, 2019.

OSHI, Murtada A.; LEE, Juho; NAEEM, Muhammad; HASAN, Nurhasni.; JIN, Jihyun, Kim; LEE, Eun Hee; JUNG, Yunjin.; YOO, Jin-Wook. Curcumin Nanocrystal/pH-Responsive Polyelectrolyte Multilayer Core-Shell Nanoparticles for Inflammation-Targeted Alleviation of Ulcerative Colitis. **Biomacromolecules**.vol.21, n. 9, p.3571-3581, Sept. 2020. DOI: 10.1021/acs.biomac.0c00589.

PAREDES, Alejandro J.; MCKENNA, Peter E.; RAMÖLLER, Inken K.; NASER, Yara A.; VOLPE-ZANUTTO, Fabiana.; LI, Mingshan; ABBATE, M. T. A.; ZHAO, Li; ZHANG, Chunyang; ABU-ERSHAID, Juhaina.. Microarray Patches: Poking a Hole in the Challenges Faced When Delivering Poorly Soluble Drugs. **Advanced Functional Materials**. 2020.

PELIKH, Olga; ECKERT, Ralph W.; PINNAPIREDDY, Shashank Reddy; ATREVIDO, Cornélia M. Hair follicle targeting with curcumin nanocrystals: Influence of formulation properties on penetration efficacy. **Journal of Control Release**. vol. 345, p. 334 – 353, Jan. 2021. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.09.053.

REGIS, Larissa Helen Vasconcelos; SILVA, Aline Feitosa; GUEDES, João Paulo de Melo. The use of nanotechnology in pharmaceuticals in Brazil. **Research, Society, and Development**, v. 10, n. 15, 2021. ISSN 2525-3409. Disponível em: http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i15.22294.Acesso em 25 de Abril de 2023.

REN, Qiongzhe; TANG, Xuefeng; LU, Yi; LI, QING; LIAO, Zhiqian; JIANG, Shina; ZHANG, Haoli; XU, ZHIGANG; LUO, lei. Design, preparation and pharmacodynamics of ICG-Fe(III) based HCPT nanocrystals against câncer**. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences .**vol. 17, n. 4, p. 596 – 609, July. 2022.

RUGGERI , Marco; SÁNCHEZ-ESPEJO, Rita; CASULA , Luca; BARBOSA , Raquel de Melo. Clay-Based Hydrogels as Drug Delivery Vehicles of Curcumin Nanocrystals for Topical Application. **Pharmaceutics.** vol.14, n.12, p. 2836, Dec. 2022. DOI: 10.3390/pharmaceutics14122836.

SARTORI, Gabriela Julianelly; PRADO, Livia Deris; ROCHA, Helvécio. Efavirenz dissolution enhancement V - A combined top down/bottom-up approach on nanocrystal formulation. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. vol. 58, 2022.

SHUZHEN, Ren; LIU, Mingyu; HONG, Chao; LI, Guowen; SUN, Jiabin; WANG, Jianying; ZHANG, Lei; XIE, Yan. The effects of pH, surfactant, ion concentration, coformer, and molecular arrangement on the solubility behavior of myricetin cocrystals. **Acta Pharmaceutica Sinica B.** vol.9, n.1, p. 59-73, 2018. DOI:10.1016/j.apsb.2018.09.008.

SLIKA, L.; PATRA, D.. Chemical properties, stability and nanotechnological advances for curcumin delivery. Expet Opin. Drug Deliv. vol. 17, n.1, p. 61-75, 2020.

SZYMUSIAK , Magdalena; HU, Xiaoyu.; PLATA, Paola Leon; CIUPINSKI , Paulina; WANG , Zaijie Jim; LIU, Yinng. Bioavailability of curcumin and curcumin glucuronide in the central nervous system of mice after oral delivery of nano-curcumin. **International Journal of Pharmaceutics**. vol. 511, n. 1, p. 415-423, Set. 2016. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.07.027.

THAKKAR, Shreya; SHARMA, Dilip; MISRA, Manju. Comparative evaluation of electrospraying and lyophilization techniques on solid state properties of Erlotinib nanocrystals: Assessment of In-vitro cytotoxicity. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, Elsevier, vol. 111, p. 257-269, 2018.

VISHWAS, P.; VERMA, T.; FLORA, S. J. S.; CHANDASANA, H.; SHUKLA, R..Nanocrystals: An Overview of Fabrication, Characterization and Therapeutic Applications in Drug Delivery. **Current Pharmaceutical Design**, vol. 24, n. 43, p. 5129-5146, 2018.

VOLLONO , Laura; FALCONI , Mattia; GRAZIANO,Roberta; LACOVELLI, Federico; DIKA , Emi; TERRACCIANO , Chiara; BIANCHI , Luca; CAMPIONE, Elena. Curcumin's Potential in Skin Disorders. **Nutrients.** vol. 11, n. 9, p.2169, 2019. DOI: 10.3390/nu11092169.

JUNYAPRASERT, Varaporn Uraphacheep; MORAKUL, Boontida. Nanocrystals for enhancement of oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences.** vol. 10, n. 1, p.13-23, Feb. 2015. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.08.005.Acesso 25 de Abril de 2023.

XIANG, Hong; XU, Sai; ZHANG, Wenxin; LI, Yan; ZHOU, Yanxia; MIA, Xiaoqing. Skin permeation of curcumin nanocrystals: Effect of particle size, delivery vehicles, and permeation enhancer. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.** vol. 224, Oct. 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2023.113203

YANG, Xiaofeng; LIU, Yingying; ZHAO, Yanna; HAN, Meihua; GUO, Yifei; KUANG, Haixue; WANG, Xiangtao. Stabilizer-free method and organic solvent for preparation of 10-hydroxycamptothecin nanocrystals: in vitro and in vivo evaluation. **Int J Nanomedicine**. vol. 11, p. 2979- 2994, 2016. DOI: 10.2147/IJN.S102726.

ZHANG, Jie; LIU, Minzhuo; ZENG, Zhihong . The antisolvent coprecipitation method for enhanced bioavailability of poorly water-soluble drugs**. International Journal of Pharmaceutics.** vol. 626, Oct. 2022.

ZINGALE, Elide; BONACCORSO, Ângela; CARBONE, Cláudia; MUSUMECI, Teresa; PIGNATELLO, Rosário. Drug nanocrystals: focus on brain delivery of therapeutic to diagnostic applications. **Pharmaceutics. Vol. 14, n. 4, p. 691,** 2022. Disponível em: https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14040691.Acesso em 23 de abril de 2023.