

UNIVERSIDADE DE ARARAQUARA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA EM MEDICINA
REGENERATIVA E QUÍMICA MEDICINAL

JEAN CARLOS FERREIRA MACHADO

**Título: DESENVOLVIMENTO DE SISTEMA MICROENPSULADO DE PSILOCIBINA
UTILIZANDO A TÉCNICA DE *SPRAY DRYING* COMO POTENCIAL SISTEMA DE
LIBERAÇÃO**

Araraquara, SP

2024

JEAN CARLOS FERREIRA MACHADO

Título: DESENVOLVIMENTO DE SISTEMA MICROENPSULADO DE PSILOCIBINA UTILIZANDO A TÉCNICA DE *SPRAY DRYING* COMO POTENCIAL SISTEMA DE LIBERAÇÃO

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia em Medicina Regenerativa e Química Medicinal da Universidade de Araraquara – UNIARA – como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia, Área de Concentração: Biotecnologia em Medicina Regenerativa e Química Medicinal.

Prof. Dr. Hernane da Silva Barud – Orientador

Prof^a. Dr^a. Katia Sivieri - Co-Orientadora

Prof. Dr. Leonardo Miziara Barboza Ferreira - Co-Orientador

Araraquara, SP

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

M131d Machado, Jean Carlos Ferreira

Desenvolvimento de sistema microencapsulado de psilocibina utilizando a técnica de spray drying como potencial sistema de liberação/Jean Carlos Ferreira Machado. – Araraquara: Universidade de Araraquara, 2025.

94f.

Dissertação (mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia em Medicina Regenerativa e Química medicinal – UNIARA

Orientador: Prof. Dr. Hernane da Silva Barud

1. Cogumelo. 2. Psilocibens cubensis. 3. Psicodélicos e polímeros.
I. Título.

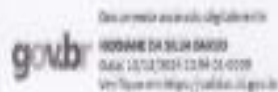
CDU 57.089

JEAN CARLOS FERREIRA MACHADO

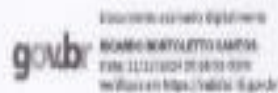
Dissertação apresentada a Universidade de Araraquara - UNIARA, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia em Medicina Regenerativa e Química Medicinal.

Araraquara, 05 de dezembro de 2024.

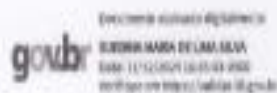
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. HERNANE DA SILVA BARUD (Orientador)
Universidade de Araraquara - UNIARA



Prof. Dr. RICARDO BORTOLETTO SANTOS
Universidade de Ribeirão Preto - UNAERP



Profª Drª SUÉDINA MARIA DE LIMA SILVA
Universidade Federal de Campina Grande - UFCG

DEDICATÓRIA

Dedico à minha família, pelo apoio constante, que me deu força nos momentos de dúvida e sempre acreditar que nada é impossível, basta acreditar, sonhar e correr atrás para que seja possível.

Aos meus amigos, que trouxeram os desafios mais leves e sempre ofereceram palavras de incentivo, mesmo nos momentos conturbados.

Aos professores, orientador Professor Dr. Hernane da Silva Barud e co-orientadores Professora Dr^a. Katia Sivieri e Professor Dr. Leonardo Miziara Barboza Ferreira pela orientação, paciência e pelo conhecimento compartilhado, que contribuíram para realização desse projeto de pesquisa realização do sonho profissional.

Aos Alunos de Iniciação Científica, Pedro Henrique Albuquerque e Thamirys Pereira Silva, que deram todo suporte no desenvolvimento das atividades e auxiliaram a todo momento.

E, especialmente, a todos que, de alguma forma, fizeram parte dessa caminhada, tornando-a mais significativa.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus, por me amparar a todo momento, que me dá forças para lutar e obter as minhas conquistas, me protegendo e livrando dos males do mundo.

Agradeço, aos meus pais, Ana Machado Ferreira e Geraldo Ferreira Machado, por tudo que eles me possibilitaram a ter, pela minha criação e educação que me deram, para a que eu possa estar realizando conquistas e sonhos.

Agradeço aos meus amigos Inácio Izidoro Cecílio, Silvia Gabriela Pontes da Silva, Kaio Izidoro Cecílio, Paula de Abreu Fernandes e Vitoria Maria Medalha Colturato, por tornar a minha trajetória como acadêmico mais leve e segura me amparando nas horas mais difíceis, estando ao meu lado não só em momentos felizes, mas também em momentos tristes e de tensões, dando conselhos e suporte quando foi preciso.

Agradeço aos integrantes do grupo de pesquisa BioPolMat, em especial na pessoa do Professor Dr. Hernane da Silva Barud, que fizeram com que eu adquirisse mais conhecimentos acadêmicos me preparando cada dia mais com conhecimentos e aprendizados.

Agradeço ao Professor Dr. Ricardo Bortolletto Santos, pesquisador associado do grupo de Pesquisa BioPolMat, que deu todo suporte desde o início do desenvolvimento do projeto de pesquisa, suporte esse que foi fundamental para obtenção dos resultados.

Agradeço aos colaboradores Dr^a Flávia Bottino, Professora Dr^a Suédina Maria de Lima Silva e Taynah Pereira Galdino por todo suporte dado durante o desenvolvimento do projeto.

Agradeço aos grandes mestres da UNIARA, por todo conhecimento transmitidos, cujo estes, possibilitaram que eu me tornasse mestre, com conhecimentos e ensinamentos adequados para que eu me tornasse um profissional mais humano.

Por fim, expresso meus agradecimentos à FAPESP e à CAPES/PROSUP pelo apoio ao fomento do projeto de pesquisa e pela concessão da bolsa de mestrado. Agradeço também à FINEP, ao Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Polissacarídeos, ao Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Fotônica, à Universidade de Araraquara, e às instituições colaboradoras, como a Universidade Estadual Paulista, a Universidade Federal de Campina Grande e a EMBRAPA Instrumentação de São Carlos – SP.

Obrigado!!

EPÍGRAFE

“Sempre sonhe e atire mais alto do que você sabe que pode alcançar. Não se preocupe em ser melhor do que seus contemporâneos ou antecessores. Tente ser melhor do que você mesmo.”

-William Faulkner

RESUMO

Os psicodélicos, incluindo a psilocibina, são compostos naturais encontrados em plantas, cogumelos e também sintetizados artificialmente, como o LSD (Dietilamida do ácido lisérgico). Conhecidos por induzir alterações alucinógenas no humor, na percepção e na cognição, estão sendo estudados para tratar diversas condições, como depressão, ansiedade e dependência de substâncias químicas. A psilocibina recebeu reconhecimento da Food and Drug Administration (FDA) como uma terapia inovadora. No entanto, para sua eficácia e segurança, é crucial enfrentar desafios, como a liberação controlada desses compostos no organismo. Para garantir sua eficácia terapêutica, a psilocibina pode ser encapsulada em polímeros como Eudragit L100 e Goma Guar, utilizando técnicas como o *Spray Drying* para controlar sua liberação no organismo. Visando controlar a liberação da psilocibina para aplicações terapêuticas, um sistema microencapsulado combinado com matrizes poliméricas através da técnica de *Spray Dryer* foi desenvolvido. Esse sistema tem o potencial de conferir proteção oral e gástrica à psilocibina, além de promover sua liberação controlada no intestino, sugerindo um possível papel na regulação do eixo microbiota-intestino-cérebro. O Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais do Nordeste (CERTBIO), da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) foi responsável pelo fornecimento do extrato de psilocibina. O microencapsulamento e caracterização de extrato de psilocibina com polímeros foi desenvolvido com o objetivo de trabalhar com os compostos obtidos dos cogumelos *Psilocybe cubensis*, e os padrões de psilocibina foram encapsulados pela técnica de *Spray Dryer* partindo-se de diferentes matrizes poliméricas como Eudragit L100 e Goma guar. As formulações/sistemas desenvolvidos contendo os compostos foram caracterizados quanto às propriedades micrométricas, morfológicas, físicas e estabilidade térmica, além das características estruturais e morfológicas. Ensaio de liberação controlada por dissolução foram conduzidos. Após análises de CLAE, DRX e FTIR, foi confirmada a retenção efetiva da psilocibina dentro do sistema desenvolvido, evidenciando a eficácia da técnica empregada e a capacidade de proteção proporcionada pela matriz polimérica. Entretanto, a psilocibina não foi detectada nos ensaios de liberação controlada, evidenciando a necessidade de novos estudos com diferentes abordagens.

Palavras-chave: Cogumelo, *Psilocibens cubensis*, psicodélicos e polímeros.

ABSTRACTS

Psychedelics, including psilocybin, are natural compounds found in plants, mushrooms, and also artificially synthesized, such as LSD (Lysergic Acid Diethylamide). These compounds are recognized to treat various conditions such as depression, anxiety, and substance dependence due to their induction to change mood, perception and cognition. Psilocybin has been recognized by the Food and Drug Administration (FDA) as a breakthrough therapy. However, for its efficacy and safety, it is crucial to address challenges such as the controlled release of these compounds in the human body. To this end, a microencapsulated system combined with polymeric matrices has been developed through the *Spray Dryer* technique. This system has the potential to provide oral and gastric protection to psilocybin, as well as promote its controlled release in the intestine, suggesting a possible role in regulating the microbiota-gut-brain axis. The Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais do Nordeste (CERTBIO), at the Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), was responsible for supplying the extract containing psilocybin. To ensure its therapeutic efficacy, psilocybin can be encapsulated in polymers such as Eudragit L100 and guar gum, using techniques like *Spray Drying* to control its release in the body. The study of microencapsulation and characterization of psilocybin extract with polymers was carried out with the aim of working with compounds obtained from *Psilocybe cubensis* mushrooms, and psilocybin standards were encapsulated using the *Spray Dryer* technique with different polymeric matrices such as Eudragit L100 and guar gum. The developed formulations/systems containing the compounds were characterized for micrometric, morphological, physical, and thermal stability properties, as well as structural and morphological characteristics. After detailed analyses, the effective retention of psilocybin within the developed system was confirmed, demonstrating the efficacy of the employed technique and the protective capability provided by the polymeric matrix. This indicates the developed system's effectiveness in the controlled release of psilocybin in the intestine.

Keywords: Mushroom, *Psilocybe cubensis*, psychedelics and polymers.

RESUMO GRÁFICO

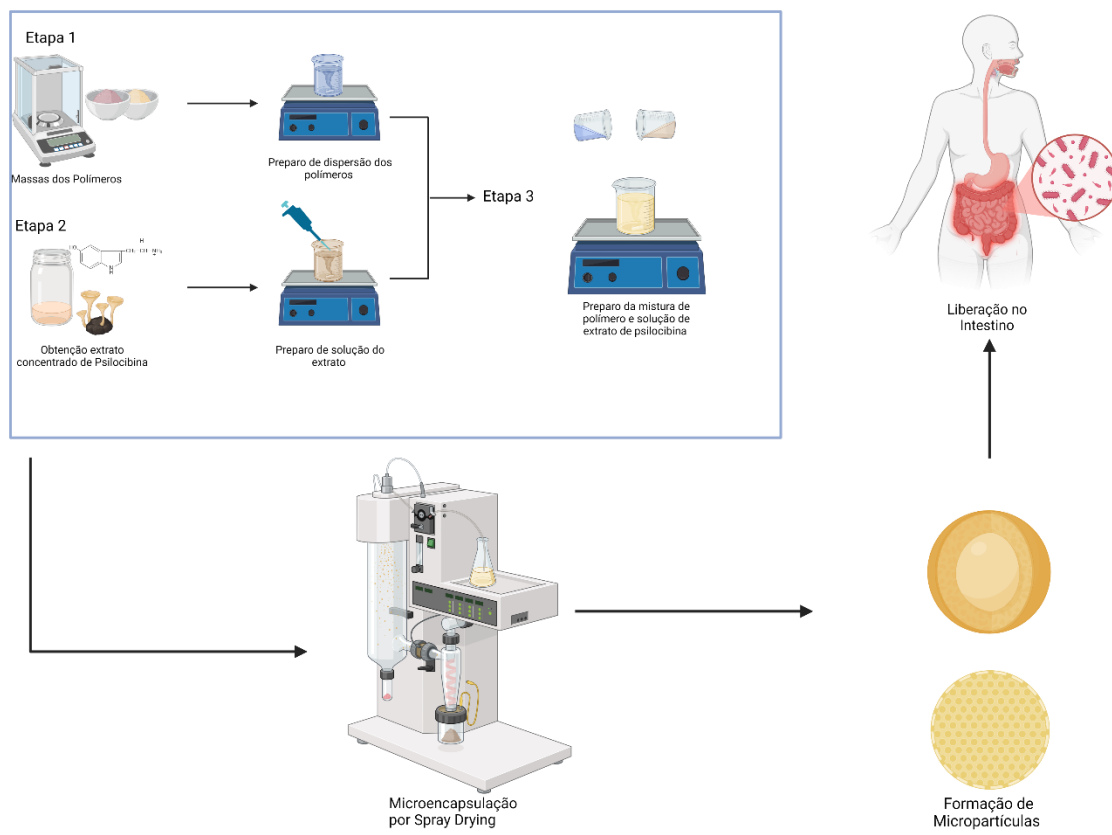


Figura: Resumo gráfico do projeto

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Ilustração de uma micropartícula	13
Figura 2: Ilustração do processo de secagem pela técnica de Spray Dryer	17
Figura 3: Ilustração do processo de extrusão	18
Figura 4: Ilustração do processo de polimerização interfacial Fonte: SONG; FAN; WANG, 2017.....	20
Figura 5: Ilustração do processo de gelificação iônica .Fonte: Adaptado de POONAM PATIL, DAKSHA CHAVANKE, 2012.....	21
Figura 6: Ilustração do processo de encapsulação por precipitação .Fonte: Adaptado de MARTÍNEZ et al., (2017).....	22
Figura 7: Ilustração do processo de encapsulação por eletrospray .Fonte: Thermo Ion Max Hardware Manual.....	23
Figura 8: Representação da estrutura química da Eudragit .Fonte: HAMMAN (2010).....	35
Figura 9: Aplicações da Eudragit .Fonte: PATRA et al., 2017.....	38
Figura 10: Representação da estrutura química das galactomanano .Fonte: WANG et al., (2023).....	42
Figura 11: Aplicações da Goma Guar .Fonte: GEORGE (2019).....	44
Figura 12: Representação de diferentes tipos de partículas encapsuladas .Fonte: Adaptado de (DOMÍNGUEZ et al., 2021).....	47
Figura 13: Representação da estrutura química da psilocibina	49
Figura 14: Rendimento mássico dos sistemas (E SD) Eudragit Spray Dryer, (G SD) Goma Guar Spray Dryer, (E + G SD) Euragit + Goma Guar, (E + PSB) Eudragit + Psilocibina, (G + PSB) Goma Guar + Psilocibina e (Eudragit + Goma Guar + Psilocibina (E + G + PSB) após a secagem por Spray Drying	58
Figura 15: Espectros de FTIR Espectros de FTIR de (E) Eudragit L100, (G) Goma Guar, (E SD) Eudragit Spray Dryer, (G SD) Goma Guar Spray Dryer, (E +G) Euragit + Goma Guar, (E + PSB) Eudragit + Psilocibina, (G + PSB) Goma Guar + Psilocibina e (Eudragit + Goma Guar + Psilocibina (E + G + PSB)	60
Figura 16: Análise de Difração de Raio X (DRX) de (E) Eudragit L100, (G) Goma Guar, (E SD) Eudragit Spray Dryer, (G SD) Goma Guar Spray Dryer, (E +G) Euragit + Goma Guar, (E + PSB) Eudragit + Psilocibina, (G + PSB) Goma Guar + Psilocibina e (Eudragit + Goma Guar + Psilocibina (E + G + PSB)	61
Figura 17: Análise térmica (TGA) de (E) Eudragit L100, (G) Goma Guar, (E SD) Eudragit Spray Dryer, (G SD) Goma Guar Spray Dryer, (E +G) Euragit + Goma Guar, (E + PSB) Eudragit + Psilocibina, (G + PSB) Goma Guar + Psilocibina e (Eudragit + Goma Guar + Psilocibina (E + G + PSB)	63
Figura 18: Análise térmica (DTG) de (E) Eudragit L100, (G) Goma Guar, (E SD) Eudragit Spray Dryer, (G SD) Goma Guar Spray Dryer, (E +G) Euragit + Goma Guar, (E + PSB) Eudragit + Psilocibina, (G + PSB) Goma Guar + Psilocibina e (Eudragit + Goma Guar + Psilocibina (E + G + PSB)	64
Figura 19: Microscopia Eletrônica de Varredura de (E) Eudragit L100, (G) Goma Guar, (E SD) Eudragit Spray Dryer, (G SD) Goma Guar Spray Dryer, (E +G) Euragit + Goma Guar, (E + PSB) Eudragit + Psilocibina, (G + PSB) Goma Guar + Psilocibina e (Eudragit + Goma Guar + Psilocibina (E + G + PSB)	67

Figura 20: Cromatogramas das injeções das amostras E + PSB, G + PSB e E + G + PSB para quantificação do teor de psilocibina (PSB). 68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Tabela 1. Principais vantagens, desvantagens e aplicações dos métodos de microencapsulação	25
Tabela 2: Exemplos de ingredientes microencapsulados para a indústria farmacêutica	28
Tabela 3: Os polímeros mais utilizados aplicados como agentes encapsulantes.....	32
Tabela 4: Estudos relacionados a aplicação e sistema de liberação dos diferentes tipos de Eudragit	40

Sumário

LISTA DE TABELAS.....	13
1. INTRODUÇÃO.....	13
1.1. MATERIAIS E TECNOLOGIAS DE ENCAPSULAÇÃO	31
1.1.1. POLÍMEROS	34
1.1.2. EUDRAGIT	35
1.1.3. GOMA GUAR	42
1.2. SISTEMA PARA LIBERAÇÃO	45
1.3. PSILOCIBINA.....	48
1.3.1. PROPRIEDADES DA PSILOCIBINA.....	48
2. OBJETIVOS	52
2.1. OBJETIVO GERAL	52
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	52
3. MATERIAIS	52
4. METODOLOGIA.....	52
4.2. MICROENCAPSULAÇÃO DE PSILOCIBINA	53
4.3. MICROENCAPSULAÇÃO DOS COMPOSTOS - <i>SPRAY DRYER</i>	54
4.4. CARACTERIZAÇÃO DAS MICROPARTÍCULAS OBTIDAS.....	54
4.4.1. AVALIAÇÃO DO RENDIMENTO DAS MICROPARTICULAS	54
4.4.2. ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (FTIR)	54
4.4.3. DIFRATOMETRIA DE RAIOS X (DRX).....	55
4.4.4. ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TG) E TERMOGRAVIMETRIA DERIVADA (DTG)	55
4.4.5. MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV).....	55
4.4.6. QUANTIFICAÇÃO DA PSILOCIBINA POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE)	55
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	57
5.1. AVALIAÇÃO DO RENDIMENTO	57
5.2. ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)	58
5.3. DIFRATOMETRIA DE RAIOS X (DRX)	60
5.4. ANÁLISE TÉRMICA (TG/DTG).....	61
5.5. MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)	64
5.6. CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE)	67
5.7. Ensaio DE LIBERAÇÃO POR DISSOLUÇÃO	69

6. CONCLUSÕES.....	70
7. PERSPECTIVAS.....	70
8. REFERÊNCIAS	72

1. INTRODUÇÃO

A microencapsulação é um processo amplamente estudado e utilizado, que envolve e encapsula substâncias ativas em partículas com tamanhos variáveis, geralmente entre 1 e 1000 μm . Este processo visa, em sua essência, conferir liberação controlada e proteger o material encapsulado de fatores externos, como degradações térmicas, oxidativas ou mecânicas, promovendo a estabilidade e prolongando a vida útil de ativos sensíveis (AKOLADE; OLOYEDE; ONYENEKWE, 2017; CHAMPAGNE; FUSTIER, 2007; GÓMEZ et al., 2018; LAM; GAMBARI, 2014; RISCH; REINECCIUS, 1995). Por meio dessa abordagem, é possível garantir a integridade do ativo durante o armazenamento e administração, além de otimizar sua biodisponibilidade.

As cápsulas podem ser estruturadas de diversas formas, como com um núcleo rodeado por uma matriz ou encapsulado em uma rede contínua de material, conforme ilustrado na Figura 1. Variações incluem cápsulas com múltiplos núcleos ou multicamadas. Cada fármaco encapsulado é adaptado para atender às necessidades específicas de sua aplicação final, considerando suas propriedades (LENGYEL et al., 2019; MEHTA et al., 2022).

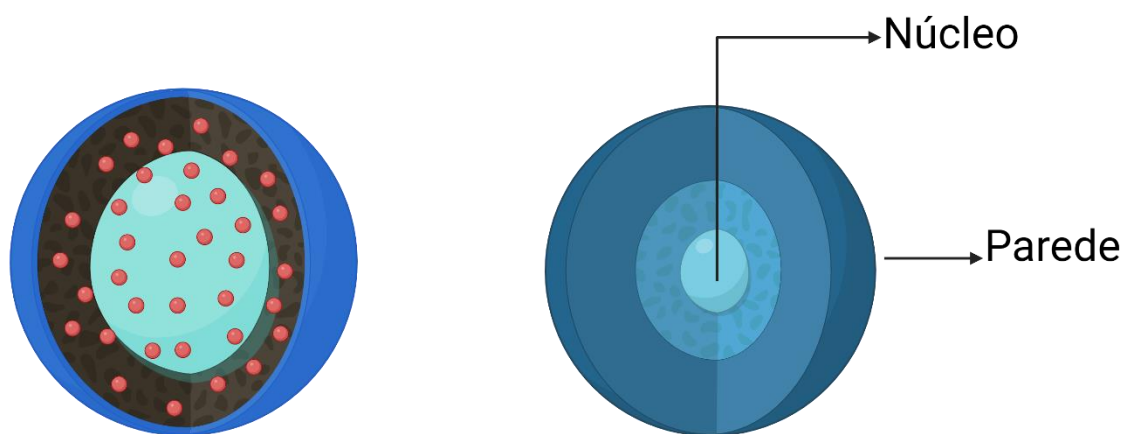


Figura 1: Ilustração de uma micropartícula

Essa abordagem de encapsulação oferece vantagens significativas, incluindo a melhoria da estabilidade e vida útil dos fármacos, além de permitir a administração controlada para otimizar os efeitos terapêuticos. A utilização de materiais biocompatíveis e seguros é fundamental para garantir a eficácia e segurança dos produtos encapsulados (ESTEVINHO et al., 2013).

O processo de encapsulamento proporciona uma barreira eficaz contra fatores ambientais prejudiciais, garantindo que os fármacos permaneçam estáveis e ativos até o momento da administração. Além disso, a microencapsulação pode ser utilizada para mascarar sabores desagradáveis, melhorar a solubilidade de compostos lipofílicos e facilitar a administração de medicamentos, especialmente aqueles com propriedades voláteis ou instáveis (MEHTA et al., 2022; WANI et al., 2023).

Ao adaptar a técnica de microencapsulação para a aplicação em fármacos, é essencial considerar as características específicas de cada princípio ativo e as exigências do sistema de liberação (WANI et al., 2023). A estrutura das cápsulas pode variar de acordo com as necessidades, podendo incluir cápsulas com núcleo rodeado por uma matriz, núcleo preso em uma rede contínua, ou até mesmo cápsulas multicamadas para alcançar diferentes perfis de liberação (AUGUSTIN; HEMAR, 2009). A microencapsulação possibilita a administração controlada e sustentada dos fármacos, garantindo uma liberação gradual e direcionada do ativo, sendo um sistema importante em tratamentos de longa duração (YE; GEORGES; SELOMULYA, 2018).

Fármacos encapsulados, como micropartículas de liberação controlada, são projetados para liberar o princípio ativo em locais específicos do corpo, em resposta a estímulos fisiológicos (DUARTE et al., 2006). Isso é especialmente relevante no tratamento de doenças crônicas, como o câncer, onde a liberação precisa de medicamentos em áreas específicas do corpo pode aumentar a eficácia do tratamento e reduzir efeitos colaterais (LENGYEL et al., 2019).

Entre as diversas metodologias de microencapsulação, com capacidade de promoção de liberação controlada e proteção de ativos, podemos classificá-las em métodos físicos, químicos e físico-químicos. Nos métodos físicos, destacam-se o *Spray Drying*, a extrusão e lipossoma. Dentre estes, a técnica de *Spray Drying* se destaca, principalmente na indústria farmacêutica por encapsular princípios ativos em partículas de tamanhos micrométrico e submétrico, proteger substâncias instáveis ou termossensíveis, produzir formulações secas e com alta capacidade de liberação e, por fim, oferece alta reprodutibilidade e facilidade de implementação (ANIMESH et al., 2012; ARPAGAUS et al., 2018; DESHMUKH; WAGH; NAIK, 2016; MISHRA et al., 2021; NANDIYANTO; OKUYAMA, 2011).

Dentre as vantagens do *Spray Drying*, pode-se mencionar o baixo custo de produção, a facilidade de escalonamento e a capacidade de encapsular uma grande variedade de compostos. No entanto, a técnica pode ser limitada quando se trabalha com substâncias sensíveis ao calor, já que a alta temperatura envolvida no processo pode degradar o ativo encapsulado(CHAMPAGNE; FUSTIER, 2007).

Durante o processo de secagem, as partículas secas podem ser revestidas por um material encapsulante, como polímeros naturais ou sintéticos, para fornecer proteção adicional à substância ativa. O tamanho, forma e distribuição das partículas podem ser controlados ajustando-se os parâmetros do processo, como temperatura, fluxo de ar e taxa de alimentação (VICENTE et al., 2013). *Spray Drying* é uma técnica cujo material de parede ou agente encapsulante, frequentemente polímeros, como açúcares, gomas e derivados de celuloses, são utilizados formando proteção ao redor da substância ativa/núcleo(OLIVEIRA; PETROVICK, 2010) .

Para o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de substâncias bioativas, como a psilocibina, a técnica de microencapsulação por *Spray Drying* surge como uma abordagem promissora. Sendo assim, o presente trabalho se torna inovador por ser pioneiro no que diz respeito à utilização da técnica visando a liberação controlada para uso terapêutico devido o processo de *Spray Drying* ser reconhecido por sua rapidez, eficiência econômica, operação contínua e capacidade de produzir partículas com uma ampla faixa de tamanhos, variando de nanométrico a micrométrico, com alta qualidade do produto encapsulado (COMUNIAN; FAVARO-TRINDADE, 2016; OLIVEIRA; PETROVICK, 2010).

O *Spray Dryer* promove rápida secagem de soluções e dispersões, para que no final se tenha a obtenção de pós secos e pulverizados. Durante a secagem pequenas gotículas são formadas através da atomização e são arrastadas por correntes de ar quente, conforme ilustrado na Figura 2 (LANNES; MEDEIROS, 2003).

Processo de Secagem por Spray Drying

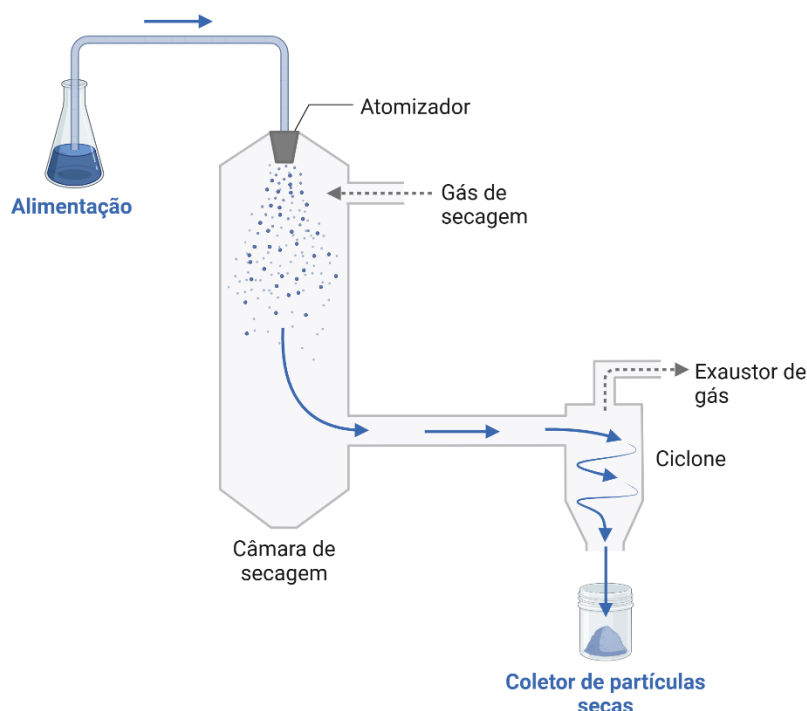


Figura 2: Ilustração do processo de secagem pela técnica de Spray Dryer.

A técnica de *Spray Drying* possibilita a obtenção de partículas esféricas ou quase esféricas em grande maioria tem a formação de partículas na escala nanométrica até micrométrica, com a formação de partículas sólidas com uma casca externa que pode ser porosa ou densa, dependendo das condições de secagem. Em alguns casos, podem apresentar uma cavidade interna (oclusão de ar) (EIJKELBOOM et al., 2023).

A extrusão, por sua vez, é outro método físico utilizado para microencapsulação, principalmente de compostos termicamente estáveis devido ao uso de pressão e temperatura (RAZA et al., 2024). O processo envolve a passagem da mistura contendo a substância ativa e o material de encapsulação através de uma matriz a uma temperatura e pressão controladas, transformando em forma líquida consistente. Ao sair da matriz, o material esfria rapidamente, formando partículas encapsuladas, conforme

ilustrado na Figura 3 (GENINA; HADI; LÖBMANN, 2018).

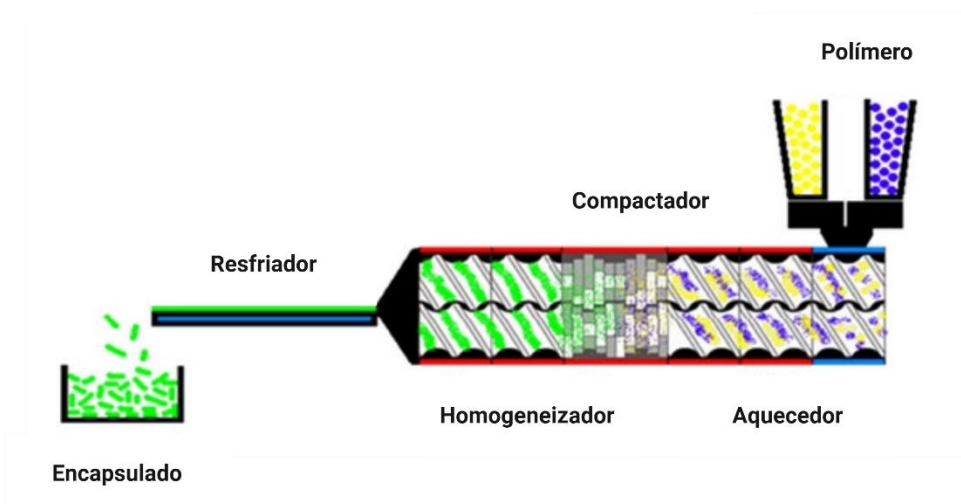


Figura 3: Ilustração do processo de extrusão.

Fonte: Adaptado de MANIRUZZAMAN (2012)

Essa técnica é comumente usada para encapsular compostos em alimentos, medicamentos e borrachas (ALTIPARMAK et al., 2022). Uma das vantagens da extrusão é a alta precisão no controle do tamanho das partículas, permitindo a produção de cápsulas uniformes (KÄNKÄNEN et al., 2023). Contudo, as altas temperaturas como temperaturas utilizadas no processo podem ser um desafio para a encapsulação de substâncias sensíveis ao calor (GHARSALLAOUI et al., 2007).

Por outro lado, se tem os lipossomas, que são sistemas de encapsulação baseados em lipídios que formam uma bicamada ao redor da substância ativa, criando uma cápsula semelhante à estrutura das membranas celulares, que apresentam a capacidade de liberar o ativo em condições ideais como temperatura e pH. Os lipossomas são utilizados na indústria farmacêutica para a administração de medicamentos e também em cosméticos, devido à sua biocompatibilidade e capacidade de entregar ativos diretamente às células (VAISHALI et al., 2024).

A encapsulação lipídica é particularmente eficaz para substâncias hidrofóbicas e pode melhorar significativamente a biodisponibilidade de fármacos. Entretanto, o alto custo de produção e a estabilidade limitada dos lipossomas são desafios que ainda precisam ser enfrentados (TORCHILIN, 2005).

Na metodologia química, destacam-se processos como a coacervação, a polimerização interfacial e a polimerização *in vitro*, cada um com suas especificidades.

A coacervação é uma técnica amplamente utilizada para encapsular compostos solúveis em água e lipossolúveis. Apresenta aplicabilidade para encapsular compostos instáveis, fornecer substâncias bioativas solúveis em água, produzir filmes e revestimentos comestíveis, imobilizar enzimas e formar géis e hidrogéis (SING, 2017). Esse método baseia-se na separação de fases, em que uma fase rica em polímeros se deposita ao redor da substância ativa, formando uma membrana encapsulante. A coacervação pode ser simples, utilizando apenas um polímero, ou complexa, envolvendo dois ou mais polímeros para formar uma cápsula multicamada. É uma técnica influenciável pelo pH e força iônica do meio, concentração total dos polímeros (NEZAMDOOST-SANI; AMIRI; MOUSAVI KHANEGHAH, 2024; ROJAS-MORENO et al., 2018). Já a coacervação complexa é o fenômeno em que ocorre a separação de fases pela formação de um complexo de biopolímeros com cargas opostas por meio de interações, principalmente eletrostáticas (HAN; CHANG, 2024).

Essa técnica é vantajosa por permitir a encapsulação de uma ampla gama de compostos e oferecer uma boa proteção contra degradação. No entanto, a coacervação requer condições precisas de pH e temperatura, o que pode limitar sua aplicação em larga escala (THIES, 2016).

A polimerização interfacial, é um método de microencapsulação que envolve a formação de uma membrana polimérica na interface entre duas fases imiscíveis (geralmente óleo e água). Durante o processo, monômeros reagem na interface para formar uma cápsula ao redor da substância ativa conforme ilustrado na Figura 5. Esse método é amplamente utilizado para encapsular compostos sensíveis e proporcionar uma liberação controlada.

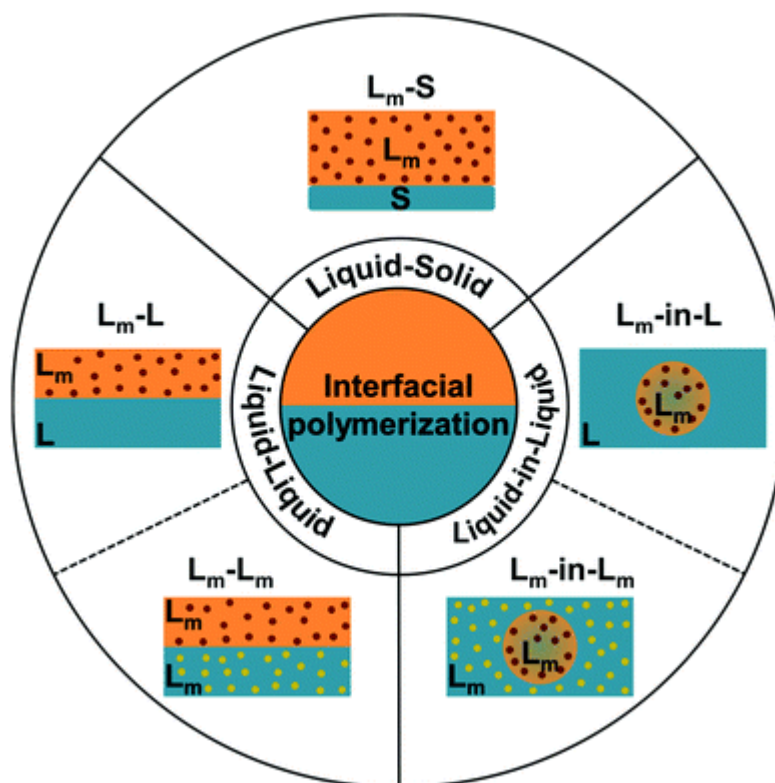


Figura 4: Ilustração do processo de polimerização interfacial.

Fonte: SONG; FAN; WANG, 2017.

A polimerização interfacial oferece a vantagem de formar cápsulas com propriedades mecânicas robustas e de alta estabilidade. No entanto, a necessidade de usar solventes orgânicos e o uso de monômeros tóxicos pode limitar sua aplicação em alguns produtos alimentares e farmacêuticos (SONG et al., 2005).

Por sua vez, na polimerização *in situ*, a formação da cápsula ocorre diretamente no meio reacional, envolvendo a polimerização de monômeros que já estão presentes ao redor da substância ativa. Essa técnica pode ser aplicada em sistemas de liberação controlada, como pesticidas e fármacos, devido à alta resistência da cápsula formada e à possibilidade de personalização das propriedades da parede encapsulante.

A principal vantagem da polimerização *in situ* é a flexibilidade no *design* de partículas e a capacidade de encapsular uma grande variedade de compostos ativos. Entretanto, como na polimerização interfacial, o uso de solventes e monômeros pode representar um desafio em termos de segurança e as condições reativas (calor, radiação ou agentes químicos) permitem que a polimerização possa degradar ou desnaturar o material encapsulado, especialmente os compostos sensíveis (MEHTA et al., 2022).

Por fim, há os métodos de encapsulamento físico-químicos, como a gelificação iônica e o encapsulamento por precipitação. Na gelificação iônica ocorre a encapsulação em que íons multivalentes são usados para criar ligações cruzadas entre polímeros, formando uma cápsula ao redor da substância ativa conforme ilustrado na Figura 5. O processo ocorre em soluções aquosas e é amplamente utilizado para encapsular compostos bioativos, como proteínas e enzimas. O alginato de sódio, por exemplo, é frequentemente utilizado em combinação com íons de cálcio para formar microcápsulas.

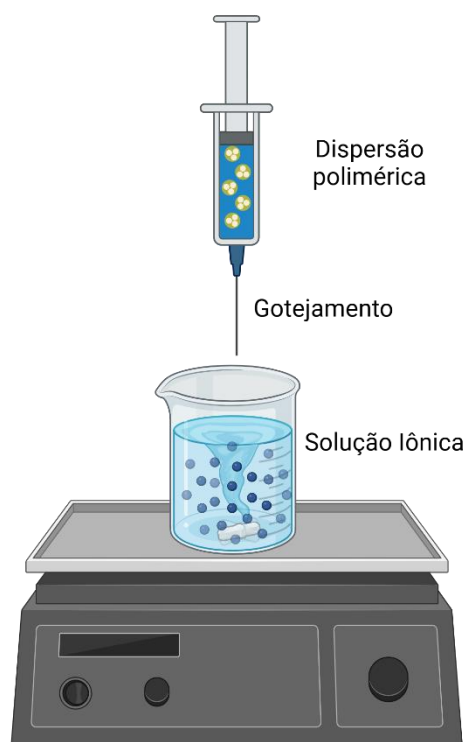


Figura 5: Ilustração do processo de gelificação iônica.

Fonte: Adaptado de POONAM PATIL, DAKSHA CHAVANKE, 2012.

A gelificação iônica é um método simples, eficiente e não envolve o uso de solventes orgânicos. Além disso, é compatível com uma ampla gama de substâncias ativas. No entanto, as cápsulas formadas tendem a ser relativamente permeáveis, o que pode limitar sua capacidade de proteger compostos altamente sensíveis como substâncias sensíveis a pH, compostos que possam ocorrer oxidação e reatividade química (MCCLEMENTS, 2005; PATIL, J.; MARAPUR, S.; GURAV, P.; BANAGAR, 2015).

No entanto, a precipitação é uma técnica de microencapsulação baseada na formação de nanocápsulas que são vesículas com estrutura núcleo-casca nas quais o medicamento é confinado dentro de uma cavidade cercada por uma membrana polimérica por meio da precipitação de polímeros em solução, conforme ilustrado na Figura 6 (CANTÓN BLANCO et al., 2017; MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2010). Esse processo pode ser induzido por mudanças no solvente, pH ou temperatura, causando a precipitação do polímero ao redor do núcleo.

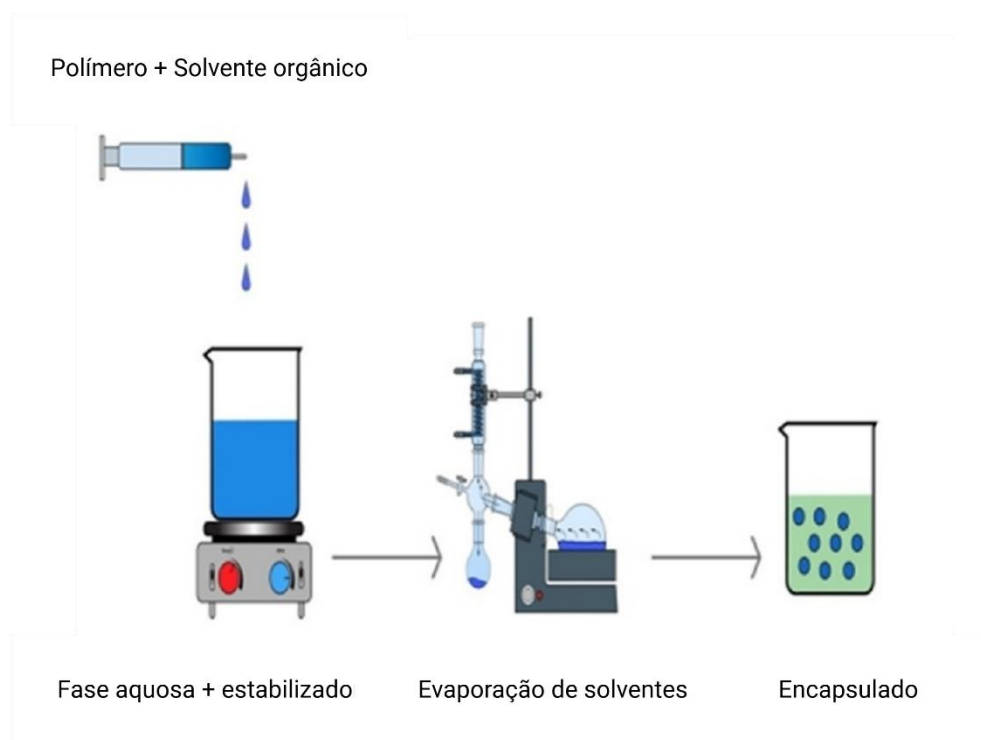


Figura 6: Ilustração do processo de encapsulação por precipitação.

Fonte: Adaptado de MARTÍNEZ RIVAS et al., 2017.

A encapsulação por precipitação é usada para uma variedade de compostos, especialmente aqueles que são sensíveis ao calor ou que geram algum dano prejudicial ao material (GITEAU et al., 2008). No entanto, a baixa eficiência de encapsulamento e a possibilidade de formação de partículas grandes são limitações desta técnica (PRIAMO et al., 2010).

A literatura também explora métodos emergentes e inovadores, como a técnica de eletrospray, que se assemelha às técnicas de *Spray Drying*. No eletrospray, um campo

elétrico é aplicado para atomizar soluções em partículas finas, facilitando o encapsulamento em micro e nanoescala.

O eletrospray é uma técnica emergente que utiliza um campo elétrico para atomizar uma solução contendo a substância ativa e o material de encapsulação, formando micro ou nanopartículas encapsuladas conforme ilustrado na Figura 7. Sendo um método estratégico para produção de micropartículas em uma única etapa e o preparo em condições naturais (temperatura ambiente e pressão atmosférica), sendo útil a sua aplicação para materiais extremamente sensíveis (DROSOU; KROKIDA; BILIADERIS, 2017; ZHANG et al., 2024).

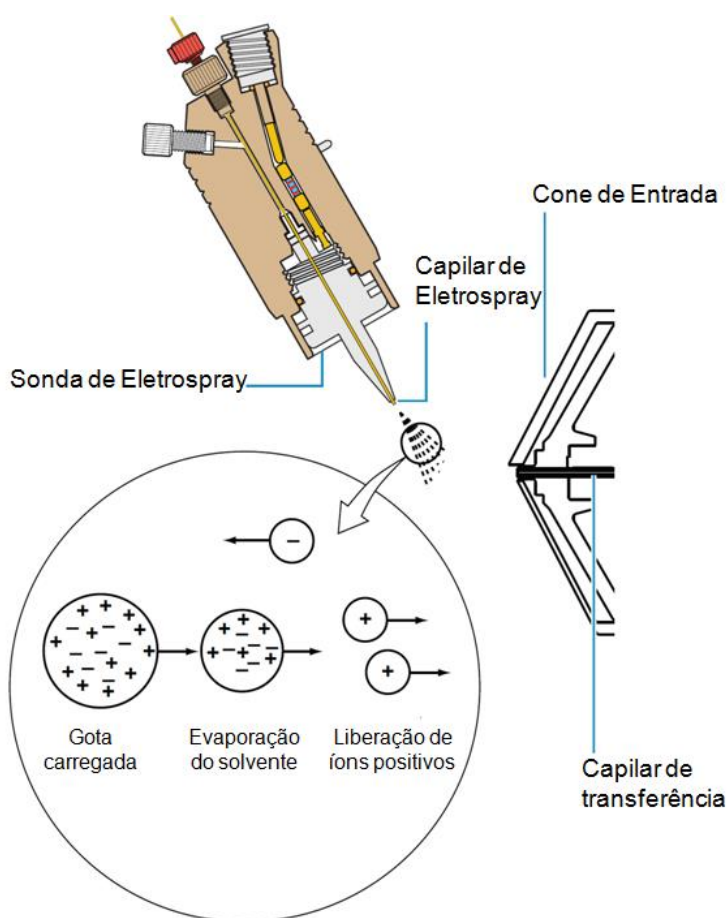


Figura 7: Ilustração do processo de encapsulação por eletrospray.

Fonte: Thermo Ion Max Hardware Manual

Uma das principais vantagens do eletrospray é a capacidade de produzir partículas muito pequenas e uniformes. Além disso, é um método versátil, que pode ser aplicado a uma ampla gama de compostos. No entanto, os desafios incluem a baixa taxa de

produção e a necessidade de um controle rigoroso das condições do processo (JAWOREK, 2007).

Em virtude da aplicabilidade e descrição de cada técnica, na Tabela 1, estão descritas as principais características de cada técnica de encapsulação.

Tabela 1: Principais vantagens, desvantagens e aplicações dos métodos de microencapsulação

MÉTODO	PRINCIPAIS VANTAGENS	PRINCIPAIS DESVANTAGENS	PRINCIPAIS APLICAÇÕES	REFERÊNCIAS
Coacervação simples ou complexa	Técnica versátil, além de maior controle do tamanho das partículas	Aglomerção das partículas, utilização de aldeído no processo	Indústria de alimentos, vitaminas, enzimas, proteínas e medicamentos	(JAMEKHORSHID; SADRAMELI; FARID, 2014)
<i>Spray Drying</i>	Baixo custo, Equipamento e técnica acessível, produção em escala industrial, solubilização instantânea e estabilidade elevada das cápsulas	Microcápsulas não uniformes, perda de materiais sensíveis ao calor, como aroma e outros compostos voláteis	Amplamente utilizada na indústria de alimentos, encapsulação de probióticos, indústria farmacêutica e química	(KENT; DOHERTY, 2014; MARTÍN et al., 2015; SILVA et al., 2014)
Extrusão	Baixo custo, simplicidade do método, pode ser utilizado em sistema aeróbico e anaeróbico	Método mais trabalhoso, necessita de avanços tecnológicos para produção em escala industrial	Amplamente utilizada na indústria de alimentos e encapsulação de probióticos	(COMUNIAN; FAVARO-TRINDADE, 2016; KENT; DOHERTY, 2014)
Geleificação iônica	Uso de baixa temperatura e baixo custo	Alta permeabilidade	Indústria farmacêutica	(JAMEKHORSHID; SADRAMELI; FARID, 2014)

Polimerização interfacial	Controle no tamanho médio das partículas, possibilita o uso de alta carga de compostos ativos e baixo custo	Pode causar reação com o material de núcleo	Industria farmacêutica	(PERIGNON et al., 2015; ZHU; RONG; ZHANG, 2015)
Polimerização <i>in situ</i>	Não causa oxidações de lipídeos, é uma técnica simples e possibilita a proteção de óleos a altas temperatura	Pode causar reação com o material de núcleo	Industria farmacêutica	(DA SILVA et al., 2022; KHORASANI; ATAEI; NEISIANY, 2017)
Precipitação	Possibilita o uso de moléculas termossensíveis	Controle deficiente do tamanho e morfologia das partículas, degradação e perda de atividade biológica de compostos termossensíveis, baixa eficiência de encapsulamento e baixo rendimento de precipitação	Aplicação industrial para mobilização de enzimas	(OZKAN et al., 2019)

Lipossoma	aprisionar moléculas hidrofílicas, lipofílicas e anfifílicas e alta permeabilidade de membrana	Possui limitações em aumento de escala de processo, baixa estabilidade física e química	Comumente aplicada nas indústrias de cosméticos, farmacêuticas e alimentícia	(OZKAN et al., 2019; REZA MOZAFARI et al., 2008)
Eletrospray	Simples e fácil de operacionalizar, controle de tamanho de partículas e uso em temperatura ambiente	Pode causar desativação de algumas moléculas	Mobilização de biomoléculas	(KAVADIYA; BISWAS, 2018)

Fonte: Adaptada de VANISKI; CORTI; DRUNKLER, 2017.

Os ingredientes ativos microencapsulados podem ser moléculas bioativas (por exemplo, agentes aromatizantes, adoçantes, corantes e vitaminas) ou células vivas como probióticos. Alguns exemplos de ingredientes microencapsulados para a indústria alimentícia são apresentados na Tabela 2, extraída de PAULO; SANTOS, 2017.

Tabela 2: Exemplos de ingredientes microencapsulados para a indústria farmacêutica

Classe de ingrediente farmacêutico ativo	Princípio farmacêutico ativo	Objetivo principal do estudo	Referências
Antibiótico	Gentamicina	Descrição de questões relacionadas ao processo de microencapsulação de proteínas.	(CHUNG, Y.-Y. HUANG, 2001)
	Eritromicina	Caracterização de microesferas carregadas com eritromicina pela técnica de evaporação de solvente em dupla emulsão.	(PARK; KIM, 2004)
	Doxiciclina	Desenvolvimento de um sistema de liberação controlada para microencapsulação de doxiciclina para tratamento de bolsa periodontal humana.	(MUNDARGI et al., 2007)
Enzimas	Lisozima (grupo de hidrolases glicosídicas)	Análise dos parâmetros de estabilidade do composto microencapsulado (lisozima).	(PÉREZ; DE JESÚS; GRIEBENOW, 2002)

Vacina	SPf66	Avaliação da irradiação γ nas propriedades farmacêuticas de microesferas baseadas em PLGA carregadas com SPf66, uma vacina preventiva contra a malária.	(IGARTUA et al., 2008)
	Toxóide de Tatanus	Avaliação de questões relacionadas ao processo de microencapsulação de proteínas.	(BILATI; ALLÉMANN; DOELKER, 2005)
Agente anticâncer	Pactitaxel	Preparação e caracterização de micropartículas carregadas com pacitaxel destinadas à liberação controlada.	(RUAN; FENG, 2003)
	Norcantharidato dissódico	Preparação e caracterização de micropartículas à base de policaprolactona carregadas com este agente anticancerígeno.	(WANG; GUO; CHENG, 2008)
	Anticorpo anti-CD40	Preparação e caracterização de anticorpos anti-CD40 modificados magnéticamente em microesferas de poli-caprolactona-poli-etilenoglicol-poli-caprolactona.	(GAO et al., 2011)
Proteína	Insulina	Avaliação de questões relacionadas ao processo de microencapsulação de proteínas.	(BILATI; ALLÉMANN; DOELKER, 2005)
	Rhi (insulina humana recombinante)	Avaliação da influência dos parâmetros do processo na distribuição do tamanho de micropartículas carregadas com Rhi.	(LIU et al., 2005)

	Fator de crescimento epidérmico humano recombinante (rhEGF)	Encapsulamento e avaliação de rhEGF para cicatrização de úlcera gástrica crônica.	(HAN et al., 2001)
	Clonidina	Investigação de uma possível liberação sustentada de uma molécula hidrofílica para administrações intra-articulares.	(GAIGNAUX et al., 2012)
	Ovoalbumina	Estude o mecanismo de formação de micropartículas carregadas de ovoalbumina por meio de uma técnica de evaporação de solvente em dupla emulsão.	(CHEN; CHIANG; YEH, 2002)
Nucleotídeo	Ácido desoxirribonucleico (DNA)	Preparação de microesferas carregadas de DNA e porosas por lixiviação de pré-formação para terapia antisense.	(AHMED; BODMEIER, 2009)

1.1. MATERIAIS E TECNOLOGIAS DE ENCAPSULAÇÃO

Os materiais utilizados na microencapsulação são selecionados com base em suas propriedades biocompatíveis e biodegradáveis, visando garantir a segurança dos produtos, especialmente em aplicações farmacêuticas e alimentícias (ESTEVINHO et al., 2013). Polímeros naturais são frequentemente utilizados por sua solubilidade de fármacos com perfis de degradação controlados (MEHTA et al., 2022), exemplos de polímeros aplicados na microencapsulação estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3: Os polímeros mais utilizados aplicados como agentes encapsulantes

POLÍMERO	VANTAGENS	DESVANTAGENS	REFERÊNCIAS
<i>Acetoftalato de celulose</i>	Derivado da celulose Amplamente utilizado na indústria	Dissolve-se somente acima de pH 6 Retarda a absorção de medicamentos sintéticos	(ANAL; SINGH, 2007)
<i>Alginato</i>	Produto natural Relativa facilidade de trabalho em laboratório	Alto custo em escala industrial Difícil expansão Membranas muito porosas e permeáveis	(ANAL; SINGH, 2007; GOUIN, 2004)
<i>Goma arábica</i>	Solubilidade adequada Baixa viscosidade Boas propriedades emulsionantes	Alto custo Problemas de disponibilidade	(GHARSALLAOUI et al., 2007)
<i>Quitosana</i>	Produto natural Derivado da glicose Bons resultados na liberação gradual de vários medicamentos Capacidade de aderir à mucosa gástrica Não tóxico Degradável e biocompatível	Alto custo Difícil padronização de produção	(ANAL; SINGH, 2007; GOUIN, 2004; GUERRERO et al., 2010)

	A permeabilidade aumenta com a diminuição do pH		
<i>Etilcelulose</i>	Derivado da glicose Insolúvel em água	Insolúvel no sistema gastrointestinal Baixa resistência mecânica	(BODMEIER, 1997)
<i>Gelatina</i>	Produto natural Preço baixo Não tóxico Biodegradável	Muito solúvel em sistemas aquosos	(ANAL; SINGH, 2007; GHARSALLAOUI et al., 2007)
<i>k-carragenina</i>	Produto natural	Dissolve-se apenas em altas temperaturas	(ANAL; SINGH, 2007)
<i>Maltodextrina</i>	Baixa viscosidade em altas concentrações	Alto custo	(DE AZEREDO, 2005 ; GHARSALLAOUI et al., 2007)
<i>Amido</i>	Produto abundante e natural Baixo custo Biodegradável	A viscosidade da solução geralmente é muito alta para a maioria dos processos de encapsulamento	(DE AZEREDO, 2005 ; GHARSALLAOUI ET AL. , 2007 ; SINGH & O'HAGAN, 1998)

1.1.1. POLÍMEROS

Para conferir proteção e liberação controlada de materiais, podem ser usados os biopolímeros, e, em sua maioria, são produzidos a partir de fontes naturais, o que não apenas reduz o consumo de energia necessário para sua obtenção, mas também oferece vantagens ambientais significativas. Além disso, muitos desses polímeros são caracterizados por sua baixa toxicidade e potencial biodegradável, tornando-os opções atrativas em uma variedade de aplicações industriais e biomédicas (ARAÚJO et al., 2021).

Polímeros são macromoléculas de alta massa molar formadas pela ligação de unidades repetitivas menores ao longo da cadeia principal. As ligações são covalentes, no entanto, ligações de hidrogênio, dipolo-dipolo entre diferentes cadeias, assim como interações de Vander Waals e reticulação por meio de ligações covalentes podem também ocorrer (PIRES; BIERHALZ; MORAES, 2015). Esses materiais têm uma ampla gama de propriedades físicas e químicas, que podem ser adaptadas para atender a diversas necessidades em diferentes indústrias, incluindo materiais, farmacêutica, medicina, biotecnologia, entre outras. A versatilidade dos polímeros torna-os fundamentais no desenvolvimento de novos produtos e tecnologias.

A definição de polímero pode ser ampliada para incluir diferentes aspectos. Um polímero é uma substância composta por macromoléculas. As macromoléculas são formadas pela ligação de monômeros por meio de reações químicas, geralmente por meio de processos de polimerização. Os polímeros podem ser classificados com base em suas estruturas, sendo polímeros de adição e condensação; mecanismos; topologia de cadeia; homopolímero e copolímero; origem e biodegradabilidade (BRITTAIN; MINKO, 2007; HASSAN; BAI; DOU, 2019).

As principais vantagens dos biomateriais poliméricos em comparação com os materiais cerâmicos ou metálicos incluem a facilidade de fabricação para produzir formas variadas (partículas, filmes, fios, dentre outros), o processamento secundário, custo razoável e disponibilidade em encontrar materiais com propriedades mecânicas e físicas desejadas para aplicações específicas (PIRES; BIERHALZ; MORAES, 2015). Os polímeros apresentam uma variedade de propriedades que os tornam adequados para diversas aplicações. As principais propriedades incluem resistência mecânica

(Thompson, 2013), flexibilidade e elasticidade, resistência química (Sperling, 2006) e biocompatibilidade (MEHTA et al., 2022).

1.1.2. EUDRAGIT

O Eudragit é um grupo de polímeros sintéticos, amplamente utilizado na indústria farmacêutica, especialmente em sistemas de liberação controlada e revestimentos de comprimidos, sendo conhecidos por suas propriedades únicas que permitem a modulação da liberação de fármacos. O Eudragit é um polímero acrílico derivado do ácido metacrílico e seus ésteres, sua estrutura química consiste em uma cadeia principal de polímero com grupos funcionais que podem ser modificados para alterar suas propriedades físicas e químicas. Esses grupos funcionais incluem grupos carboxila, éster e quaternário de amônio. Sua estrutura química (Figura 8) varia de acordo com a natureza e a proporção dos monômeros utilizados na síntese. Os métodos de obtenção desses polímeros geralmente envolvem a polimerização em emulsão ou em solução. A escolha do método de síntese pode influenciar as propriedades finais do polímero, como sua solubilidade, morfologia e distribuição de tamanho de partícula (ANIMESH et al., 2012; PATRA et al., 2017; THAKRAL; THAKRAL; MAJUMDAR, 2013).

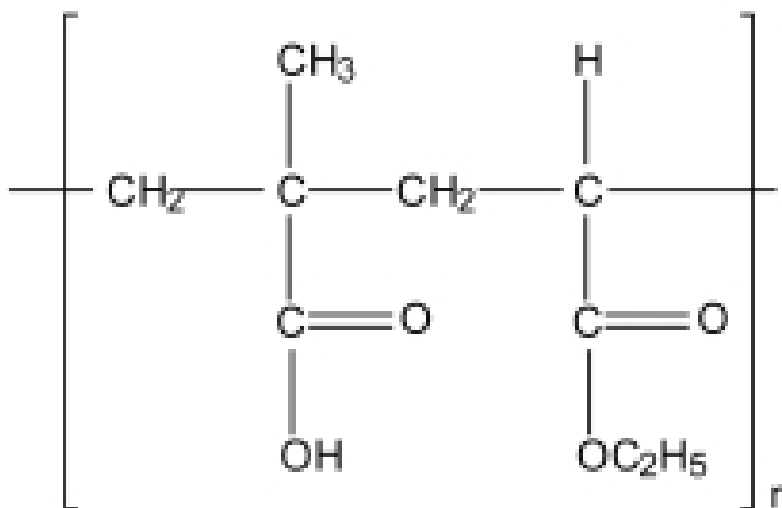


Figura 8: Representação da estrutura química da Eudragit.

Fonte: HAMMAN, 2010.

Devido à sua biocompatibilidade, estabilidade química e capacidade de modificar a liberação de fármacos, os polímeros Eudragit têm uma ampla gama de aplicações na formulação de medicamentos (JAIN; JAIN; RAJPOOT, 2020). Eles são frequentemente

utilizados como revestimentos entéricos para proteger fármacos sensíveis ao pH do ambiente gástrico, permitindo sua liberação no trato intestinal. Além disso, os polímeros Eudragit são empregados em sistemas de liberação controlada e sistemas de liberação modificada, onde ajudam a regular a taxa de liberação de fármacos ao longo do tempo (NIKAM et al., 2023; YOO; GIRI; LEE, 2011).

Uma das aplicações mais significativas dos polímeros Eudragit é na proteção de fármacos contra as condições adversas do ambiente gastrointestinal (NIKAM et al., 2023). O revestimento entérico formado por esses polímeros impede a degradação prematura do fármaco no ambiente ácido do estômago, permitindo sua liberação controlada no intestino delgado (ANAL; SINGH, 2007; JAIN; JAIN; RAJPOOT, 2020; PATRA et al., 2017).

O Eudragit é uma marca registrada que se refere a uma série de polímeros e copolímeros produzidos pela empresa Evonik Industries. Esses materiais são geralmente utilizados como excipientes na formulação farmacêutica. O Eudragit é classificado em diferentes categorias, dependendo de suas propriedades físicas e químicas, bem como de seu comportamento em soluções e em contato com fluidos corporais.

As propriedades do Eudragit variam conforme a sua formulação específica, mas algumas características gerais incluem, solubilidade em diferentes solventes orgânicos e apresenta solubilidade controlada em soluções aquosas, dependendo do pH (JAIN; JAIN; RAJPOOT, 2020); biocompatibilidade o que os torna adequados para aplicações farmacêuticas e biomédicas (NIKAM et al., 2023); formação de filmes flexíveis e resistentes, que podem ser utilizados para revestir comprimidos e cápsulas, proporcionando proteção ao fármaco contra degradação (SHAH et al., 2021); modulação da liberação controlando a liberação de fármacos é uma das suas propriedades mais significativas, a liberação pode ser ajustada variando-se a composição do polímero, o método de preparação e as condições de armazenamento (TAYEL et al., 2013); estabilidade química, o que é crucial para a manutenção da atividade farmacológica ao longo do tempo, especialmente em condições adversas como calor e umidade (MEHTA et al., 2022; PATRA et al., 2017).

Os tipos de Eudragit são classificados de acordo com suas características e aplicações específicas. Os principais tipos incluem:

O **Eudragit E** é um polímero catiônico, solúvel em soluções ácidas. Este tipo de Eudragit é frequentemente utilizado para revestimentos gastro-resistentes, pois permanece solúvel em ambientes de pH baixo (ácido), como o estômago, e libera o fármaco no intestino (MOUSTAFINE et al., 2017).

O **Eudragit L** é um polímero aniônico, solúvel em soluções alcalinas. Ele é utilizado para formulários que requerem liberação em ambientes de pH elevado, como no intestino delgado. É frequentemente empregado em revestimentos para garantir a liberação controlada de fármacos (FREIRE et al., 2006).

O **Eudragit S** é um polímero aniônico, mas possui características ligeiramente diferentes. Ele é usado para sistemas de liberação controlada que requerem solubilidade em pH elevado e é frequentemente empregado em revestimentos de liberação retardada, como liberação colônica (LI et al., 2015).

O **Eudragit RL e RS**, o **RL** é utilizado para formulações que requerem uma liberação mais rápida, enquanto o Eudragit RS é utilizado para liberação mais lenta e prolongada. Ambos são amplamente utilizados na formulação de sistemas de liberação de fármacos (LI et al., 2015).

O **Eudragit L100**, é um copolímero de metacrilato que combina as propriedades do Eudragit L e do Eudragit S. Ele é frequentemente utilizado em sistemas de liberação controlada e revestimentos de liberação prolongada, proporcionando uma combinação ideal de solubilidade em pH alcalino e características de liberação controlada (JELVEHGARI et al., 2010).

Os diferentes tipos de Eudragit estão apresentados de acordo com suas aplicações na Figura 9.

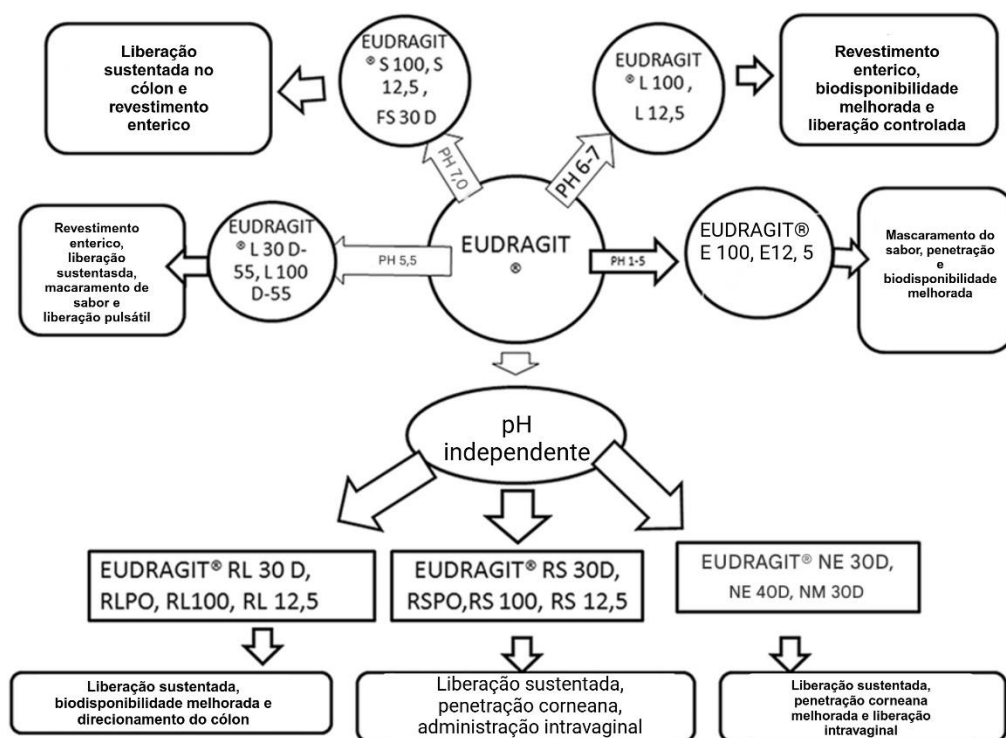


Figura 9:Aplicações da Eudragit.

Fonte: PATRA et al., 2017.

As aplicações do Eudragit na indústria farmacêutica são amplas e diversificadas, incluindo revestimentos de comprimidos, sistemas de liberação controlada, entrega de fármacos oculares, sistemas de liberação transdérmica, aplicações biomédicas, liberação de vacinas e aplicações em cosméticos.

Os polímeros Eudragit são frequentemente utilizados em sistemas de liberação controlada, permitindo a modulação do perfil de liberação de fármacos. Isso é particularmente importante em tratamentos que requerem liberação sustentada ou retardada, garantindo que o medicamento esteja disponível na concentração desejada ao longo do tempo (JAIN; JAIN; RAJPOOT, 2020; NIKAM et al., 2023).

Ao realizar a busca por patentes utilizando o filtro com palavra-chave “Eudragit L100” foram encontradas 17.808 patentes no Google Patentes. Patentes estas que estão relacionadas em sua grande maioria com sistemas de liberação de fármacos e

direcionamento de liberação. O mesmo foi realizado com a busca de artigos referentes a liberação de diferentes tipos de Eudragit como está representado na Tabela 4.

As patentes BRPI0918734B1, BR112016013419B1, EUA20210008212A1, EUA9089607B2, WO2008/043701, BR1020200152432A2 e US-11590083-B2 relatam que os polímeros de Eudragit podem ser utilizados de forma combinada ou individual, e que estes polímeros apresentam a capacidade de liberar e conferem pH controlado, como o Eudragit® L100 pode ser usado para fornecer uma camada que é capaz de erosão em valores de pH maiores do que 5,5. Também, descrevem a combinação de Eudragit L100 com outros polímeros para melhorar a liberação intestinal, tornando o sistema desenvolvido uma gastroproteção. A patente BR 102020015243-2 A2 descreve que nanopartículas foram sintetizadas pelo método de coprecipitação em meio orgânico e revestidas com Eudragit L100 para tornarem-se gastrorresistentes. Para estudos de liberação in vitro, o teste foi realizado em dissolutor, em triplicado, em cuba e os parâmetros utilizados foram os prescritos pela farmacopeia: temperatura de $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, aparelho de dissolução II, agitação de 75 rpm, 300 mL de meio (tampão fosfato pH 7,4 a simular o pH intestinal) e ácido clorídrico a pH 1,2 para simular o meio ácido, sem adição de surfactantes.

Tabela 4: Estudos relacionados a aplicação e sistema de liberação dos diferentes tipos de Eudragit

Resumo	Autor
<p>Desenvolvimento de pellets revestidos com combinações de Eudragit L100–Eudragit S100 na proporção de 1:5, que se dissolvem em valor de pH 6,8 ou acima, foram projetados para desintegrar e liberar o medicamento no jejuno para o íleo.</p>	<p>(SONG et al., 2002)</p>
<p>Comprimidos contendo mesalazina como um fármaco modelo foram revestidos usando várias combinações de dois copolímeros de ácido metacrílico (Eudragit® L100 e Eudragit S100) por pulverização de sistemas aquosos. Os comprimidos revestidos foram testados <i>in vitro</i> quanto à sua adequação para administração oral de fármacos direcionados ao cólon dependente de pH. Os perfis de dissolução do fármaco obtidos dos comprimidos estudados demonstram que a liberação do fármaco pode ser manipulada alterando as proporções de Eudragit L100–Eudragit S100 nas combinações dentro da faixa de pH entre 6,0 e 7,0 em que os polímeros individuais são solúveis, e uma formulação de revestimento consistindo de uma combinação dos dois polímeros pode superar o problema da alta variabilidade do pH gastrointestinal.</p>	<p>(KHAN; ŠTEDUL; KURJAKOVIĆ, 2000)</p>
<p>Em condições simuladas de pH gastrointestinal, as partículas submicrométricas de hidroxietilpropilmetilcelulose, Eudragit L100 e Eudragit S100 mostraram boa digestão de paneer e proteína do leite, e foram usados como potenciais carreadores para administração oral de enzimas. Estudos de estabilidade indicaram que formulações com aproximadamente 6% de excesso garantiriam uma vida útil de dois anos em temperatura ambiente.</p>	<p>(MAJUMDAR et al., 2011)</p>
<p>A cristalização induzida por pH de fármacos fracamente básicos no intestino delgado limita a biodisponibilidade oral. Neste estudo, foi investigado a solubilização e os efeitos inibitórios do nintedanibe na presença de polímeros entéricos. Os polímeros forneceram manutenção da supersaturação aumentando a solubilidade do nintedanibe em PBS 6.8 de maneira dependente da concentração. Os resultados da dissolução de mudança de</p>	<p>(QIN et al., 2022)</p>

pH demonstraram que os polímeros poderiam efetivamente manter a supersaturação do fármaco mesmo na menor proporção de nintedanibe e polímero. Eudragit L100 pode fornecer resistência ácida e mitigação favorável da cristalização.

Os polímeros de Eudragit usados para os estudos foram três aniônicos (Eudragit L100, Eudragit L100-55 e Eudragit S-100), uma mistura aniônica. Ao analisar a estrutura cristalina do fármaco foi ligeiramente modificada nos coprecipitados. Independentemente da falta de interação, a dissolução do ibuprofeno foi retardada em todos os coprecipitados estudados (exceto Eudragit L100), especialmente no meio de pH 6,8 a 7,5 no qual o fármaco é livremente solúvel.

(KISLALIOGLU et al.,
1991)

Foram preparados comprimidos de matriz de teofilina (TP) de liberação prolongada por compressão direta do fármaco e diferentes combinações de polímeros dependentes de pH (Eudragit L100, S100 e L100-55) e independentes de pH (Eudragit RLPO e RSPO). Ao analisar os comprimidos desenvolvidos, os compostos por Eudragit apresentou reprodutibilidade em perfil de liberação, sendo que o polímero Eudragit L100 apresentou melhor perfil de liberação em pH 7.

(CEBALLOS et al., 2005)

1.1.3. GOMA GUAR

Sob essa perspectiva, a cuidadosa combinação de diferentes polímeros, como a Goma Guar, em concentrações específicas pode formar a base de um sistema altamente promissor para liberar medicamentos quando combinada. Esse sistema é projetado para proporcionar uma ação terapêutica prolongada e uma distribuição mais equilibrada do medicamento no corpo. Pesquisas intensivas têm sido realizadas para otimizar essa combinação, visando alcançar um controle mais eficaz sobre a liberação dos medicamentos (OLIVEIRA et al., 2015).

A Goma Guar é um polissacarídeo natural derivado das sementes da planta *Cyamopsis tetragonoloba*, comumente conhecida como planta guar. A obtenção da Goma Guar envolve principalmente a extração das sementes da planta guar e o processamento subsequente para isolar o polissacarídeo. As sementes são moídas e tratadas com água para liberar a Goma Guar, que é então purificada e seca para obtenção do produto final (DEGHANI SOLTANI et al., 2021).

A Goma Guar é composta principalmente de uma cadeia linear de unidades de manose ligadas por ligações glicosídicas. A estrutura básica da Goma Guar (Figura 10) consiste em unidades de manose unidas por ligações beta-(1→4), com ramificações ocasionais de galactose por meio de ligações alfa-(1→6) (CANTÓN BLANCO et al., 2017; LIYANAGE et al., 2015). Essa estrutura confere à Goma Guar suas propriedades únicas, como capacidade de formação de gel e estabilidade em diferentes condições.

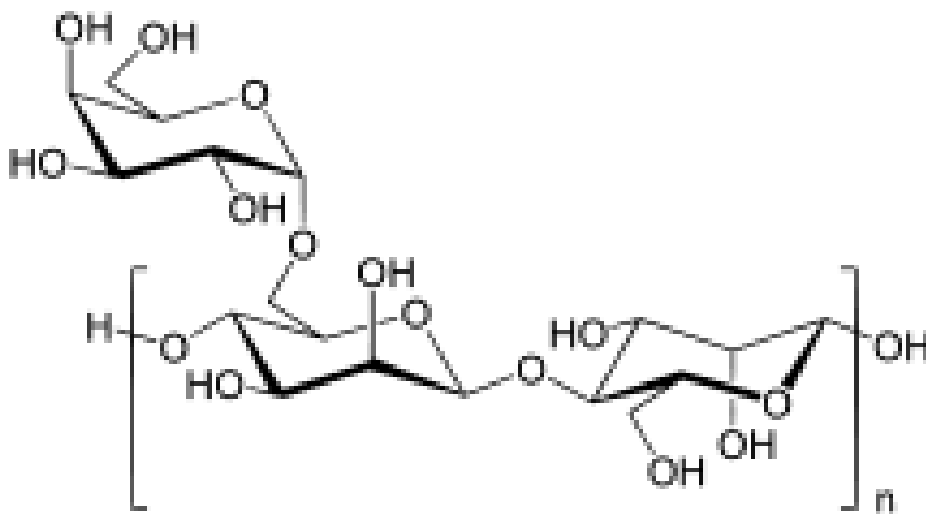


Figura 10: Representação da estrutura química das galactomanano.

Fonte: WANG et al., 2023.

A Goma Guar possui uma ampla gama de aplicações em diversas indústrias, devido às suas propriedades espessantes, estabilizantes e de formação de gel. Na Indústria Farmacêutica, suas propriedades funcionais são de primordial importância para controlar a liberação de medicamentos no trato gastrointestinal, como, por exemplo, como carreador de medicamentos direcionados ao cólon. Também, ela é utilizada como agente de ligação e espessante em formulações farmacêuticas, especialmente em comprimidos e cápsulas, assim como é utilizada em sistemas de liberação controlada de fármacos devido à sua capacidade de formar géis estáveis (CUNHA; PAULA; FEITOSA, 2007; SHARMA et al., 2018). A Goma Guar apresenta várias propriedades que a tornam valiosa em diversas aplicações como, espessamento e gelificação aumentando a viscosidade de soluções aquosas, mesmo em baixas concentrações. Isso a torna útil como agente espessante em alimentos e produtos farmacêuticos (LIU et al., 2020). Solubilidade em água fria, formando uma solução viscosa, no entanto, sua solubilidade pode ser afetada pela temperatura e pela presença de outros compostos (MUDGIL; BARAK; KHATKAR, 2014). Estabilidade em condições variadas como uma ampla faixa de pH e temperatura, o que a torna adequada para diversas aplicações, como conservação e aumento do tempo de prateleira de produtos da indústria alimentícia (MUDGIL; BARAK; KHATKAR, 2014). Biocompatibilidade, sendo tolerada em aplicações farmacêuticas e alimentícias (THOMBARE et al., 2016).

A Goma Guar é classificada em diferentes tipos, dependendo de suas características e métodos de processamento, como Goma Guar pura, Goma Guar modificada, guar hidrolisada. A Goma Guar pura é obtida diretamente das sementes de guar, sem aditivos ou modificações. Ela é amplamente utilizada em aplicações alimentícias e farmacêuticas (THOMBARE et al., 2016). A Goma Guar modificada é tratada quimicamente ou fisicamente para alterar suas propriedades, como viscosidade e solubilidade. Exemplos incluem Goma Guar derivada de amido ou Goma Guar sulfatada, que pode ter aplicações específicas em formulações (SHARMA et al., 2018).

A Goma Guar hidrolisada é obtida através da degradação controlada da Goma Guar, resultando em despolimerização. Essa forma pode ter propriedades diferentes em relação à Goma Guar original, incluindo uma viscosidade reduzida (GIANNINI et al., 2006).

A Goma Guar tem uma ampla gama de aplicações em várias indústrias, como indústria alimentícia, indústria farmacêutica, cosméticos, indústria de óleo e gás, aplicações médicas e produtos naturais, conforme representado na Figura 11 (MUDGIL; BARAK; KHATKAR, 2014). Na indústria alimentícia, a Goma Guar é utilizada como agente espessante, estabilizante e emulsificante em produtos como sorvetes, molhos e produtos de panificação. Sua capacidade de aumentar a viscosidade contribui para a textura e a qualidade dos alimentos. Na farmacêutica, a Goma Guar é empregada em formulações de comprimidos. Ela atua como um excipiente que melhora a liberação controlada de fármacos, além de ser utilizada em géis e emulsões ((GEORGE; XÁ; SHRIVASTAV, 2019).

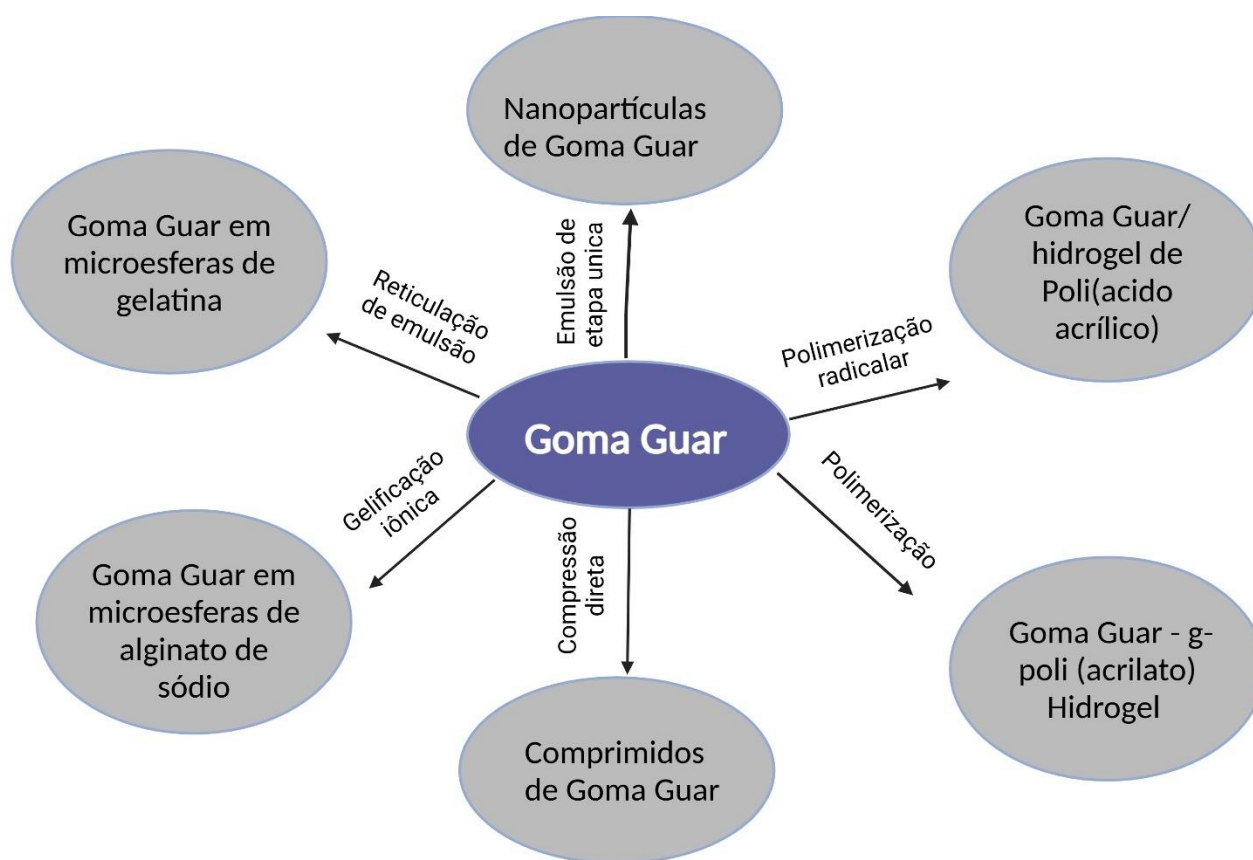


Figura 11: Aplicações da Goma Guar.

Fonte: GEORGE; XÁ; SHRIVASTAV, 2019.

A Goma Guar tem sido estudada para uso em sistemas de liberação controlada de fármacos e em formulações para tratamento de doenças gastrointestinais. Sua

capacidade de formar géis em presença de água permite a entrega eficaz de medicamentos (GIANNINI et al., 2006).

1.2. SISTEMA PARA LIBERAÇÃO

O desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos é uma área de intensa pesquisa na indústria farmacêutica. Esses sistemas visam fornecer doses precisas de medicamentos ao longo do tempo, reduzir a frequência de administração e minimizar efeitos colaterais.

Os sistemas de liberação de fármacos são uma área amplamente estudada na pesquisa farmacêutica devido ao seu papel fundamental na otimização da eficácia terapêutica de medicamentos. O objetivo principal de um sistema de liberação é controlar a taxa, a localização e a duração da liberação de compostos ativos no corpo humano, proporcionando uma administração mais eficaz e segura. Com o desenvolvimento de novas formulações e abordagens tecnológicas, os sistemas de liberação têm evoluído significativamente ao longo das últimas décadas, especialmente com o avanço da nanotecnologia, biomateriais e estratégias de liberação controlada e direcionada (MEHTA et al., 2022; TORCHILIN, 2005).

Os sistemas de liberação de fármacos podem ser classificados com base na forma como controlam a liberação do princípio ativo, na tecnologia utilizada ou na sua estrutura. A seguir, discutimos os principais tipos de sistemas, suas características e aplicações.

Os sistemas convencionais ou imediatos são aqueles que liberam o fármaco de forma rápida e contínua, sem controle sobre o local ou a taxa de liberação. Exemplos típicos incluem comprimidos, cápsulas, injeções e soluções orais. Esses sistemas apresentam limitações, como a necessidade de administração frequente e a possibilidade de picos de concentração no sangue, o que pode levar a efeitos adversos (TORCHILIN, 2005). Apesar de sua simplicidade e baixo custo, os sistemas convencionais têm sido gradualmente substituídos por tecnologias mais avançadas, que oferecem maior controle sobre o perfil de liberação.

Na Liberação Prolongada mantém a liberação do fármaco por um período de tempo prolongado, reduzindo a necessidade de doses frequentes. Exemplos incluem adesivos transdérmicos e implantes de liberação lenta (SIEPMANN; SIEPMANN, 2008).

Na Liberação Pulsátil proporciona a liberação do fármaco em intervalos de tempo definidos, de acordo com o ritmo circadiano ou outras necessidades biológicas do paciente (BUSSEMER; OTTO; BODMEIER, 2001).

Na liberação direcionada (ou específica) se têm como objetivo entregar o fármaco diretamente ao tecido ou célula-alvo, minimizando a distribuição para outras partes do corpo. Esses sistemas aumentam a eficácia do tratamento e reduzem os efeitos colaterais. Existem várias estratégias para alcançar a liberação direcionada como a ligação a anticorpos ou ligantes (ALLEN; CULLIS, 2013) e sistemas responsivos a estímulos (MARTÍNEZ-JOTHAR et al., 2018).

Os sistemas de liberação sustentada são uma forma específica de liberação controlada, na qual o fármaco é liberado a uma taxa predeterminada ao longo de um período prolongado. Eles podem ser formulados com polímeros biodegradáveis ou materiais de matriz não degradáveis (SIEPMANN; SIEPMANN, 2008). Os sistemas de liberação sustentada têm a vantagem de manter níveis plasmáticos terapêuticos por longos períodos, o que é útil para o tratamento de doenças crônicas (JINDAL et al., 2023; LARACUENTE; YU; MCHUGH, 2020).

Sistemas de Liberação multifacetados são conhecidos por suas multicamadas ou multifases, são projetados para liberar diferentes fármacos ou diferentes quantidades do mesmo fármaco em momentos distintos. A formulação pode incluir um núcleo de fármaco envolto em uma matriz que controla a liberação ao longo do tempo, permitindo a liberação de um medicamento de ação rápida seguido de um medicamento de liberação prolongada (HILT; PEPPAS, 2005).

Nesse contexto, a técnica de microencapsulação pode produzir diferentes tipos de partículas, que variam em termos de tamanho, estrutura, morfologia e composição. A escolha do método de microencapsulação afeta diretamente o tipo de partícula formada, influenciando seu comportamento no sistema de liberação, a estabilidade da substância encapsulada e o perfil de liberação do ativo. A seguir, são descritos os principais tipos de partículas que podem ser formados pelas diversas técnicas de microencapsulação, conforme ilustrado na Figura 12.



Figura 12: Representação de diferentes tipos de partículas encapsuladas.

Fonte: Adaptado de DOMÍNGUEZ et al., 2021.

A tecnologia usada para formular os sistemas de liberação evoluiu significativamente, com avanços em nanomateriais, polímeros biocompatíveis e técnicas de engenharia de partículas. As principais abordagens tecnológicas incluem:

As nanopartículas são sistemas submicrométricos que podem ser utilizadas para encapsular uma variedade de fármacos. Elas permitem uma entrega mais eficiente devido ao seu tamanho reduzido, o que facilita a penetração em tecidos e células. Além disso, as nanopartículas podem ser formuladas para liberar o fármaco de maneira controlada, aumentando a biodisponibilidade (LARACUENTE; YU; MCHUGH, 2020). As nanopartículas têm recebido muita atenção devido à sua capacidade de melhorar a biodisponibilidade e fornecer liberação controlada. As nanopartículas podem ser feitas de materiais poliméricos, lipídicos ou metálicos e são usadas para encapsular fármacos, protegendo-os da degradação até atingirem o local de liberação (LARACUENTE; YU; MCHUGH, 2020). A utilização de nanopartículas em desenvolvimento de sistema de liberação, mostrando benefícios em várias áreas, como a oncologia e a imunoterapia (MEHTA et al., 2022).

Os lipossomas são vesículas compostas por uma ou mais bicamadas de lipídios, capazes de encapsular fármacos tanto hidrofílicos quanto lipofílicos. Sua biocompatibilidade e a capacidade de incorporar uma ampla gama de compostos fazem dos lipossomas uma das tecnologias mais promissoras para a liberação de fármacos (ALLEN; CULLIS, 2013).

Micropartículas e microcápsulas são sistemas particulados de tamanho na faixa micrométrica que podem encapsular uma grande variedade de substâncias ativas. Estes

sistemas permitem a liberação prolongada e controlada de fármacos, sendo amplamente utilizados em terapias que necessitam de liberação lenta e contínua (ATAY et al., 2018).

Hidrogéis são redes tridimensionais de polímeros hidrofílicos que podem absorver grandes quantidades de água. Eles são amplamente utilizados como sistemas de liberação controlada devido à sua capacidade de responder a estímulos e liberar o fármaco de forma controlada. Além disso, os hidrogéis podem ser formulados para biodegradar no corpo, facilitando a liberação do fármaco (AHMED, 2015).

Os hidrogéis são materiais que absorvem água e podem ser usados como sistemas de liberação de fármacos. Eles são capazes de liberar o fármaco em resposta a estímulos ambientais, como alterações no pH ou temperatura, tornando-os adequados para aplicações específicas (HAMIDI; AZADI; RAFIEI, 2008; KHAN et al., 2022).

1.3. PSILOCIBINA

Os psicodélicos são um grupo de compostos que podem ser encontrados em organismos vivos (plantas, cogumelos, cactos), bem como sintetizados artificialmente (dietilamida do ácido lisérgico - LSD). Apesar de possuírem estrutura molecular diversificada, compartilham característica significativa que é a influência alucinógena comum nas mudanças de humor, percepção e cognição (WIZŁA; KRAUS; LEWCZUK, 2022). A ciência psicodélica clínica estava desconhecida até o início da década de 1990 e desde então passou a ser objeto de novas pesquisas (ADAY et al., 2020; BERLOWITZ et al., 2022).

1.3.1. PROPRIEDADES DA PSILOCIBINA

Para o manejo de diferentes transtornos psiquiátricos, as substâncias psicodélicas são amplamente estudadas, principalmente por seus potenciais benefícios terapêuticos (ARGENTO et al., 2022; DAVIS; BARRETT; GRIFFITHS, 2020; DOS SANTOS; HALLAK, 2020; MUTTONI; ARDISSINO; JOHN, 2019; NOORANI et al., 2018; ZHANG; VOLKOW, 2019). Ademais, o uso de psicodélicos causa baixo potencial de dependência e ao contrário de medicamentos das classes dos opioides, sedativos-hipnóticos e alguns estimulantes, não há evidência de neurotoxicidade com uso (JOHNSON; RICHARDS; GRIFFITHS, 2008; WIZŁA; KRAUS; LEWCZUK, 2022).

A psilocibina é um dos psicodélicos que vem sendo investigados para o tratamento da depressão e da ansiedade (CARHART-HARRIS et al., 2014; DAVIS; BARRETT; GRIFFITHS, 2020; GRIFFITHS et al., 2016; GROB et al., 2011; ROSS et al.,

2016), aumento da compreensão de si mesmo (POKORNY et al., 2017) e melhora da capacidade de gerir e criar soluções (CARHART-HARRIS et al., 2018; NOUR et al., 2016; POKORNY et al., 2017). Além disso, a psilocibina foi utilizada no tratamento de dependência de álcool (BOGENSCHUTZ et al., 2015) e tabaco (GARCIA-ROMEU; GRIFFITHS; JOHNSON, 2015; JOHNSON; GARCIA-ROMEU; GRIFFITHS, 2017). Este psicodélico foi designado pela *Food and Drug Administration* (FDA) como uma terapia inovadora para o tratamento da depressão e da ansiedade (ADAY et al., 2020).

A psilocibina (O-fosforil-4-hidróxi-N,N-dimetiltriptamina), cuja estrutura molecular é apresentada na (Figura 13), é um composto alcalóide indólico derivado do triptofano, agonista dos receptores serotoninérgicos e possui afinidade por receptores 5-hidroxitriptamina - 5HT2A (VOLLENWEIDER et al., 1998). Os receptores 5-HT2A são receptores acoplados à proteína G e estão distribuídos no sistema nervoso central (SNC), assim como têm influência fisiológica, psicológica e comportamental (DAVID; GARDIER, 2016). A psilocibina é encontrada em fungos, principalmente, em cogumelos da família *Psilocybe cubensis* (BADHAM, 1984). É solúvel em água, metanol e etanol, bem como apresenta baixa toxicidade fisiológica e baixo risco de abuso (HENDRICKS; JOHNSON; GRIFFITHS, 2015).

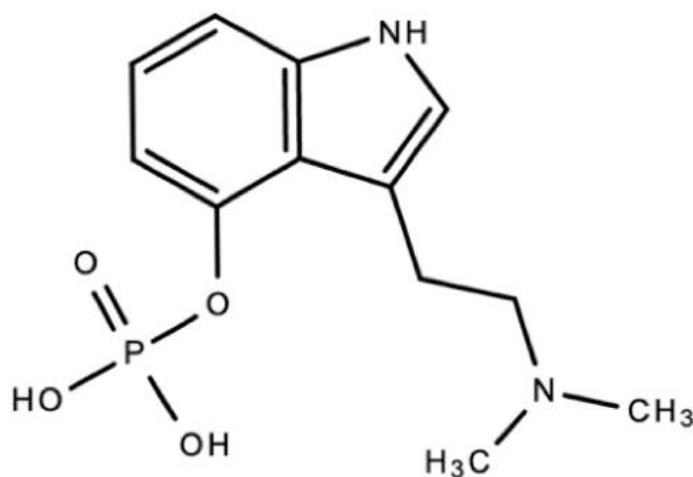


Figura 13: Representação da estrutura química da psilocibina.

Fonte: LOWE et al., 2021.

Após sua ingestão por via oral, a psilocibina é metabolizada no fígado por meio de uma ação enzimática no grupo fosfato (desfosforilação), sendo que é transformada

em seu metabólito ativo, a psilocina (4-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina), que possui estrutura semelhante à serotonina (5- hidroxitriptamina ou 5-HT) (BROWN et al., 2017). A psilocina sofre glucuronidação e é desaminada pela monoamina oxidase e aldeído desidrogenase em ácido 4-hidroxi indol-3- acético no plasma. Por meio da circulação sistêmica a psilocina é levada ao cérebro, onde dará início a seus efeitos (BOGADI; KAŠTELAN, 2021; GEIGER; WURST; DANIELS, 2018; TYLŠ; PÁLENÍČEK; HORÁČEK, 2014). Os efeitos psicoativos da psilocina iniciam-se entre 10 e 40 minutos após sua ingestão e podem durar de 2 a 6 horas. Essa duração pode variar de acordo com a dose ingerida, peso do paciente, idade, tolerância e metabolismo (GEIGER; WURST; DANIELS, 2018; PASSIE et al., 2002). A excreção da psilocibina e dos metabólitos glucuronidados ocorre a partir da urina, bile e fezes em até 24 horas, sendo a maior parte excretada nas primeiras 8 horas (HASLER et al., 2002).

A ativação dos receptores 5-HT_{2A} pela psilocina resulta em uma alteração na atividade neuronal, especialmente em regiões do cérebro associadas ao processamento sensorial, cognitivo e emocional. Isso leva a uma modificação da percepção sensorial, pensamento e estado de humor. Além dos receptores 5-HT_{2A}, a psilocina também pode interagir com outros receptores de serotonina, como os subtipos 5-HT_{1A} e 5-HT_{2C}, bem como com receptores de dopamina e glutamato. Essas interações complexas contribuem para os efeitos variados da psilocibina no cérebro e no comportamento humano (KOMETER et al., 2013; PEPE et al., 2023; WILLIAM MOREAU et al., 2010).

No entanto, os mecanismos de ação da psilocibina e psilocina não são totalmente conhecidos. Neste sentido, a investigação da ação destas substâncias na microbiota intestinal torna-se um tema de extrema relevância. A microbiota intestinal consiste em um complexo e diversificado sistema de microrganismos que colonizam o trato gastrointestinal (FRICK; AUTENRIETH, 2012) e desempenha papel fundamental sobre os processos imunológicos, fisiológicos e metabólicos do corpo humano (GERRITSEN et al., 2011). Existem várias evidências que sugerem uma interação entre a microbiota intestinal, o intestino e o sistema nervoso central em que é reconhecida como eixo microbiota-intestino-cérebro (BRAVO et al., 2011; CARABOTTI et al., 2015; CRYAN; DINAN, 2012; GRENHAM et al., 2011). As possíveis vias de comunicação entre a microbiota intestinal e o cérebro incluem a regulação da atividade imune pela produção de citocinas pró-inflamatórias que estimulam o eixo hipotálamo- pituitária-adrenal (HPA), ativação do nervo vago do sistema nervoso entérico para o sistema nervoso central,

produção de neurotransmissores (GABA e serotonina) e metabólitos microbianos, como os ácidos graxos de cadeia curta e modulação dos níveis sistêmicos de triptofano. No entanto, esses mecanismos ainda não estão completamente elucidados (CRYAN; DINAN, 2012; KENNEDY et al., 2017; MAYER; TILLISCH; GUPTA, 2015; SAMPSON; MAZMANIAN, 2015).

Embora a psilocibina seja mais conhecida por seus efeitos psicodélicos, ela também tem sido estudada por seu potencial terapêutico em uma variedade de condições de saúde mental. Algumas das aplicações farmacêuticas emergentes da psilocibina incluindo, tratamento da depressão resistente ao tratamento, o qual estudos clínicos têm demonstrado que a psilocibina pode ser eficaz no tratamento da depressão resistente às terapias convencionais (STRAUSS et al., 2022) e tratamento de transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). Pesquisas preliminares sugerem que a psilocibina pode ser útil no tratamento do TEPT, especialmente em combinação com terapia psicoterapêutica (CHI; GOLD, 2020; STRAUSS et al., 2022), e tratamento de transtornos de ansiedade e depressão. A psilocibina também tem sido estudada como uma terapia adjunta para pacientes com doenças terminais que sofrem de transtornos de ansiedade e depressão relacionados à doença (CHI; GOLD, 2020).

No entanto, ainda se tem muito a aprender sobre as aplicações clínicas e os efeitos terapêuticos da psilocibina. Estudos preliminares sugerem que ela pode representar uma nova e promissora ferramenta no arsenal terapêutico para o tratamento de condições de saúde mental refratárias. Com um foco contínuo em pesquisa, regulamentação e prática clínica responsável, é possível que a psilocibina desempenhe um papel significativo na melhoria do bem-estar psicológico e emocional de indivíduos em todo o mundo.

Nos últimos anos, tem ocorrido um crescente interesse na relação entre a psilocibina, um composto psicodélico encontrado em cogumelos psicodélicos, e a microbiota intestinal, um ecossistema complexo de microrganismos que habita o trato gastrointestinal. Embora muitos estudos tenham se concentrado nos efeitos da psilocibina no cérebro e na mente, evidências emergentes sugerem que ela também pode ter impactos significativos na microbiota intestinal e na saúde gastrointestinal (KELLY et al., 2023; KUYPERS, 2019).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Desenvolver sistemas de microencapsulação de psilocibina em matrizes poliméricas (Eudragit L100 e Goma Guar) utilizando a técnica de *Spray Drying*, visando melhorar a estabilidade e a liberação do composto para possíveis aplicações na liberação intestinal.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Desenvolver e otimizar a produção de micropartículas em matrizes poliméricas que encapsulam a psilocibina utilizando a técnica de *Spray Drying*, buscando condições ideais para eficiência de encapsulamento e estabilidade físico-química.
- Avaliar a eficácia de encapsulação e o perfil de liberação por dissolução em pH controlado.
- Quantificar as micropartículas obtidas por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE).
- Caracterizar as micropartículas contendo a psilocibina utilizando testes físicos, difratometria de raios X (DRX), microscopia eletrônica de varredura (MEV), análise térmica (TG/DSC) e espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR).

3. MATERIAIS

Para a obtenção dos sistemas desenvolvidos, foram utilizados o polímero Eudragit L100 fornecido pela Evonik® e o biopolímero Goma Guar de 200 mesh da Synth®. Os extratos de psilocibina foram fornecidos pelo laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais do Nordeste (CERTIBIO) da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG.

4. METODOLOGIA

4.1. OBTENÇÃO DOS EXTRATOS CONTENDO PSILOCIBINA.

Foram utilizados os cogumelos *Psilocybe cubensis*, da família *Hymenogastraceae*. A extração dos compostos psicoativos dos cogumelos *Psilocybe cubensis* (Psilocibina) foi conduzida em solução hidroalcolica, de acordo com a metodologia proposta por LIGHTBURN et al., 2022. A extração e doação do extrato foi de responsabilidade do laboratório CERTIBIO da UFCG.

4.2. MICROENCAPSULAÇÃO DE PSILOCIBINA

Nas microencapsulações foram utilizados os sistemas desenvolvidos, tanto como os polímeros isolados. Nesta etapa foram desenvolvidas formulações utilizando-se a microencapsulação Quadro 1, e secagem de suspensões de polímeros e compostos conforme o item 4.3.

Quadro 1: Proporções mássicas utilizadas para o desenvolvimento dos sistemas.

Sistema	Eudragit (g)	Goma Guar (g)	Extrato de psilocibina Psilocibina (23,70 mg/g) (g)	Água destilada (ml)
Eudragit <i>Spray Dryer</i> (E SD)	10	-	-	200
Goma Guar <i>Spray Dryer</i> (G SD)	-	1,5	-	200
Eudragit + Goma Guar (E + G SD)	10	1,5	-	200
Eudragit + Psilocibina (E + PSB)	10	-	-	200
Goma Guar + Psilocibina (G + PSB)	-	15	6	500
Eudragit + Goma Guar + Psilocibina (E + G + PSB)	10	1,5	6	200

4.3. MICROENCAPSULAÇÃO DOS COMPOSTOS - *SPRAY DRYER*

A secagem em *Spray Dryer* foi realizada no Laboratório de Tecnologias Farmacêuticas e Controle Biológico (LATEFBIO) -BioPolMat, UNIARA, Araraquara, São Paulo. Foram avaliadas as condições de secagem, como pressão, vazão e fluxo do ar e temperatura de secagem. O processo de secagem pela técnica *Spray Dryer* foi realizado utilizando parâmetros descritos no Quadro 2.

Quadro 2: Parâmetros de secagem utilizados para obtenção das Micropartículas

Modelo de equipamento	MSD 1.0. LabMaq Brasil
Fluxo de ar circulante	1,40 m ³ /minuto
Ar de atomização	45 L/minuto
Alimentação	0,4 L/hora
Temperatura de secagem:	100 °C ± Δ 10% de saída

4.4. CARACTERIZAÇÃO DAS MICROPARTÍCULAS OBTIDAS

4.4.1. AVALIAÇÃO DO RENDIMENTO DAS MICROPARTICULAS

As micropartículas obtidas após secagem por *Spray Dryer* foram pesadas e o rendimento foi calculado em relação à quantidade inicial de sólidos, utilizando a Equação 1:

$$R (\%) = M2 / M1 * 100$$

Sendo M1 a massa inicial total do sistema utilizados e M2 a massa final das micropartículas obtidas.

4.4.2. ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (FTIR)

Os espectros na região do infravermelho médio foram obtidos utilizando o equipamento *Nicolet Nexus Spectra*. A análise foi conduzida diretamente nas micropartículas obtidas após a secagem em *Spray Dryer*.

4.4.3. DIFRATOMETRIA DE RAIOS X (DRX)

As análises de difratometria de raios X (DRX) foram feitas a partir de um difratômetro Shimadzu (XRD LabX-6000) com tensão de 30 kV e corrente de 30 mA. Os scans foram obtidos no intervalo de 5 a 70°, em passo de 0,02 e taxa de 1° min⁻¹, com uma fonte de radiação Cu-K α igual a 1,54 Å.

4.4.4. ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TG) E TERMOGRAVIMETRIA DERIVADA (DTG)

As análises das micropartículas foram efetuadas utilizando equipamento modelo SDT Q600 (TA Instruments, USA), utilizando-se 10mg de amostra com taxa de aquecimento de 10 °C/min sob atmosfera de oxigênio de temperatura ambiente (27 °C) até 800 °C.

4.4.5. MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)

As micropartículas foram avaliadas usando microscópio eletrônico de varredura por emissão de campo (MEV-FEG) em microscópio JEOL JSM-7500F (Japão). Após a avaliação das partículas por MEV, as imagens foram tratadas usando o programa de edição Paint e Software Imagej foi usado para determinar as medidas das partículas e a frequência de medida.

4.4.6. QUANTIFICAÇÃO DA PSILOCIBINA POR CROMATOGRRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE)

O método cromatográfico na determinação de psilocibina e psilocina presente no extrato do cogumelo foi adaptado de ANASTOS et al., 2006, que foi realizado em cromatógrafo líquido de alta eficiência (HPLC) Perkin Elmer modelo LC-FLEXAR acoplado a uma bomba a vácuo SOGEVAC modelo SV40BI e a um detector de arranjo de fotodiodos (PDA). Para as análises utilizou-se coluna cromatográfica Perkin Elmer C18 (5 μ m, 150 mm x 4.6 mm). A fase móvel consistiu em solução de água e acetonitrila ambas acidificadas com ácido fórmico a 0,3 % (v/v) na proporção de (95:5), respectivamente, na vazão de 10,5 mL min⁻¹, a temperatura da coluna foi mantida a 30 °C e o volume de injeção em 15 μ L. A aquisição realizada em detector de PDA foi

programada em comprimento de onda fixo de 266 nm e no modo de varredura de 200 a 800 nm em um tempo de corrida total de 20 min (ANASTOS et al., 2006).

4.4.7. AVALIAÇÃO DE PERFIL DE LIBERAÇÃO POR DISSOLUÇÃO

O ensaio de liberação foi conduzido no laboratório de Biopolímeros e Biomateriais da Universidade de Araraquara. O ensaio de liberação por dissolução foi realizado simulando o pH do suco gástrico e o pH do intestino, seguindo a metodologia descrita e padronizada na farmacopeia brasileira (Farmacopeia Brasileira, volume 1. 6ª edição, 2024, ANVISA). Para o preparo do tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 6,8, solubilizou-se 13,6 g de fosfato de potássio dibásico e 4,0 g de fosfato de potássio monobásico em 800 mL de água purificada, o pH foi ajustado para 6,8 com ácido fosfórico 6 M ou hidróxido de potássio 10 M, e o volume foi completado para 1000 mL com água purificada. Após esse processo, 500 ml dessa solução foi adicionada na cuba do dissolutor. Cápsulas gelatinosas contendo 10 mg de psilocibina encapsulada nos sistemas poliméricos foram adicionadas nas hastes. O processo de dissolução foi conduzido durante 180 minutos, com rotação de 100 rpm e temperatura controlada em 37°C. As amostras foram retiradas nos tempos 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos de agitação. Em seguida as amostras retiradas foram analisadas por CLAE.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. AVALIAÇÃO DO RENDIMENTO

De acordo com os dados da Figura 14 é possível evidenciar os sistemas obtidos pela técnica de *Spray Drying* que 72% e 13% de rendimento mássico para os sistemas puros compostos por Eudragit L100 (E SD) e Goma Guar (G SD) respectivamente. Por outro lado, a formulação contendo Eudragit L100 + Goma Guar (E + G SD) apresentou 56% de rendimento, enquanto o sistema contendo Extrato de Psilocibina foi otimizado e obteve-se 62% de rendimento. Esses valores podem ser considerados altos, demonstrando a efetividade da técnica (acima de 50%), (BHANDARI; DATTA; HOWES, 1997). Vale destacar que os sistemas contendo Eudragit L100 apresentaram altos rendimentos mássicos após a secagem por *Spray Drying*, indicando que houve menor perda de massa durante a secagem, mesmo com adição da Goma Guar.

Essas diferenças entre os valores de rendimento referem-se à adesão na parede do equipamento durante a secagem, observada para o sistema composto por Goma Guar. A Goma Guar geralmente é dispersa em água para formar uma solução viscosa. A alta viscosidade dessa solução pode dificultar a atomização adequada durante o processo de pulverização, resultando em gotículas de tamanho irregular e evaporação incompleta, o que afeta o rendimento. Em pequenas quantidades de Goma Guar, pode haver adesão às superfícies internas do equipamento de secagem, como as paredes do *Spray Dryer*, tubulações e ciclones, o que resulta em perdas durante o processo, como relatado por CAN KARACA; GUZEL; AK, (2016) e GHARSALLAOUI et al., (2007).

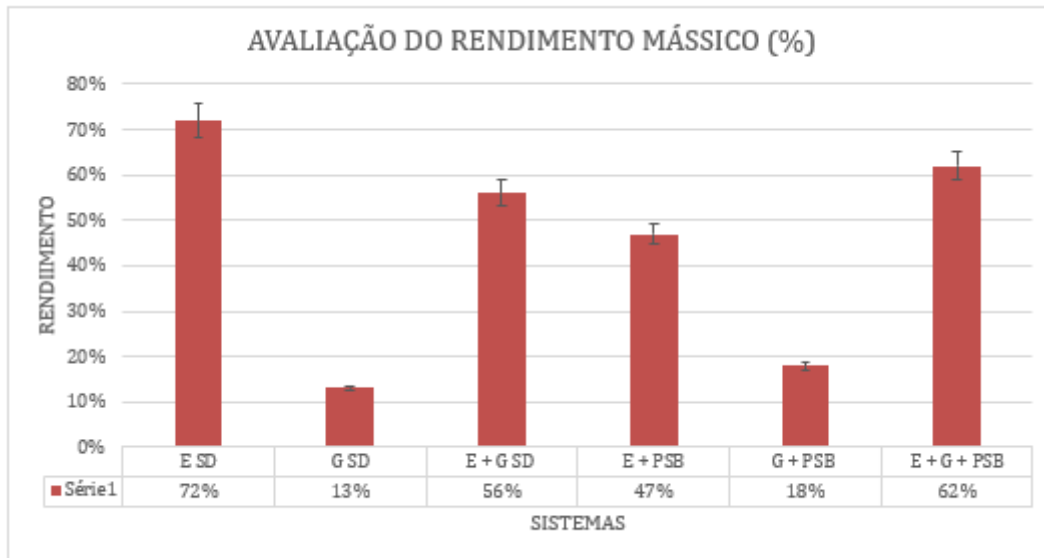


Figura 14:Rendimento mássico dos sistemas (E SD) Eudragit *Spray Dryer*, (G SD) Goma Guar *Spray Dryer*, (E + G SD) Euragit + Goma Guar, (E + PSB) Eudragit + Psilocibina, (G + PSB) Goma Guar + Psilocibina e (Eudragit + Goma Guar + Psilocibina (E + G + PSB) após a secagem por *Spray Drying*.

5.2. ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

Ao analisar a Figura 15, para amostras contendo Eudragit L100, bandas de absorção foram observadas em torno de 1762 cm^{-1} e 1420 cm^{-1} , atribuídos às vibrações de estiramento do grupo carboxílico esterificado, enquanto o -C=O dos grupos carboxílicos foi identificado como um ombro em 1709 cm^{-1} (GUO et al., 2017). Uma vibração de alongamento de -C-O-C foi observada em 1151 cm^{-1} , bandas semelhantes foram relatadas por KALMER et al., 2024; KHAN; KENNEDY; CHRISTIAN, 2012; KI et al., 2014; TANTAWY; ELSABBAGH; SALEH, 2024 e VLACHOU et al., 2019.

Para amostras contendo Goma Guar, os espectros na faixa entre 800 e 1200 cm^{-1} representaram o acoplado C-CO, COH e modos de alongamento COC da estrutura do polímero. Um espectro próximo a 1650 cm^{-1} foi atribuído à molécula de água absorvida (GIRI; INDERBIR SINGH, 2020), enquanto a região em torno de 1400 cm^{-1} foi relacionada à deformação do CH_2 . Além disso, espectros em 2100 cm^{-1} e 1397 cm^{-1} confirmaram as vibrações de alongamento -CH . O espectro em 1398 cm^{-1} foi associado à deformação $\text{-CH}_2\text{-}$. Espectros

observados entre em 814 e 885 cm^{-1} resultam da vibração de flexão fora do plano de C-H na fração de açúcar da Goma Guar e 744 e 1251 cm^{-1} indicaram as vibrações de alongamento acopladas de C-O-C, C-C-O, C-OH, correspondentes à ligação de unidades de galactose e manose (ANJUM et al., 2021; YANG et al., 2017). Também, bandas entre 800-1000 cm^{-1} foram devidas às vibrações de alongamento esquelético da Goma Guar (GIRI; INDERBIR SINGH, 2020).

Os espectros contendo psilocibina foram identificados na faixa de 1651–708 cm^{-1} . Foram observadas como bandas intensas e nítidas, sendo relacionadas à vibração de flexão C–H e também às vibrações dos anéis, as bandas em torno de 1572 e 1510–1466 cm^{-1} podem estar associadas às vibrações do anel. Além disso, as bandas entre 1329 e 981 cm^{-1} correspondem às vibrações de estiramento do carbono em fase do anel (ESTEVES et al., 2022).

As vibrações de deformação C–H aparecem entre 1469 e 1332 cm^{-1} . Em frequências mais altas, há deformação fora de fase assimétrica, e em números de onda mais baixos, a banda representa a vibração de flexão simétrica. O elevado número de bandas entre cerca de 978 e 700 cm^{-1} está relacionado à vibração oscilante C–H. Por outro lado, a psilocibina possui as bandas correspondentes ao grupo fosfato. Primeiramente, a vibração de estiramento O–H do grupo P-OH, que aparece na faixa de 2787–2128 cm^{-1} como uma banda larga em uma frequência mais baixa do que os outros grupos O–H. A vibração de alongamento P=O aparece em 1151 cm^{-1} , enquanto a vibração de alongamento POC aparece em 1070 cm^{-1} (ESTEVES et al., 2022; KHAN; KENNEDY; CHRISTIAN, 2012), o grupo P=O está relacionado com a estrutura da psilocibina, uma vez que apresenta em sua constituição química esse grupo, sendo assim, é possível correlacionar esse grupo com a presença da psilocibina nas amostras analisadas.

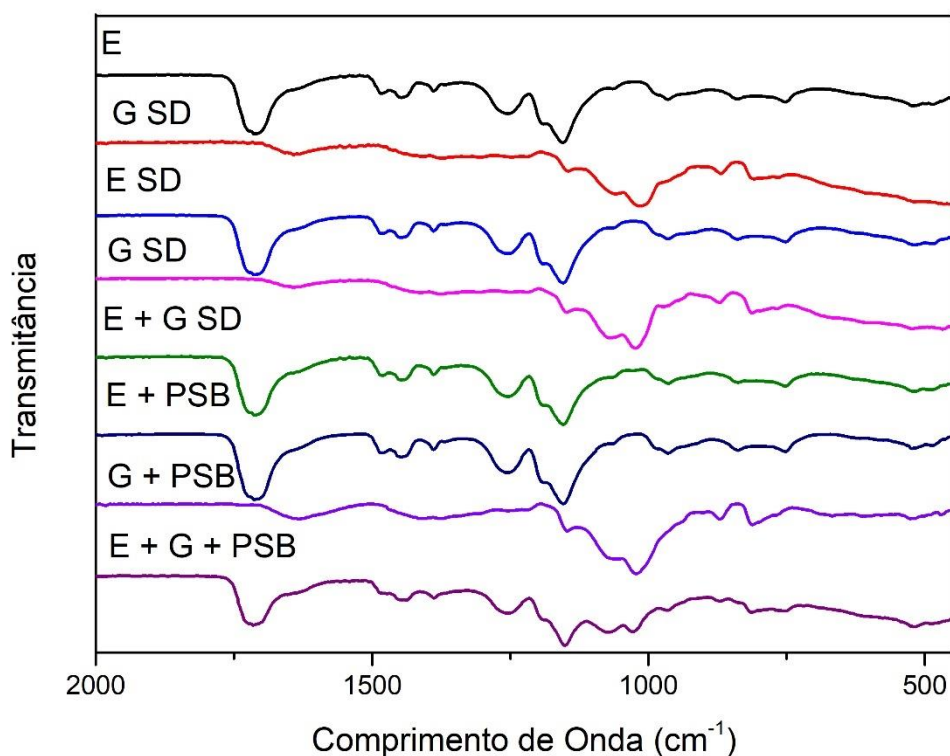


Figura 15: Espectros de FTIR Espectros de FTIR de **(E)** Eudragit L100, **(G)** Goma Guar, **(E SD)** Eudragit *Spray Dryer*, **(G SD)** Goma Guar *Spray Dryer*, **(E +G)** Euragit + Goma Guar, **(E + PSB)** Eudragit + Psilocibina, **(G + PSB)** Goma Guar + Psilocibina e **(Eudragit + Goma Guar + Psilocibina (E + G + PSB))**

5.3. DIFRATOMETRIA DE RAIOS X (DRX)

Os polímeros utilizados, Goma Guar e Eudragit L100, foram identificados como sendo de natureza amorfa. A análise por difratometria de raios X do núcleo e das microesferas revestidas produzidas por *Spray Dryer* revelou um material amorfo, sem qualquer evidência de cristalinidade, mantendo os mesmos comportamentos, mesmo sendo aplicado para a psilocibina, conforme representado na Figura 16, sendo o mesmo relatado por BALACHANDRAMOHAN; ANANDAN; SIVASANKAR, 2018; CHAWLA; SHARMA; PAWAR, 2012; GUO et al., 2017; MUDGIL; BARAK; KHATKAR, 2012; NIKAM et al., 2023; STAVARACHE et al., 2021; TANTAWY; ELSABBAGH; SALEH, 2024; THAKRAL; RAY; MAJUMDAR, 2010; THAKRAL e THAKRAL; MAJUMDAR, 2013.

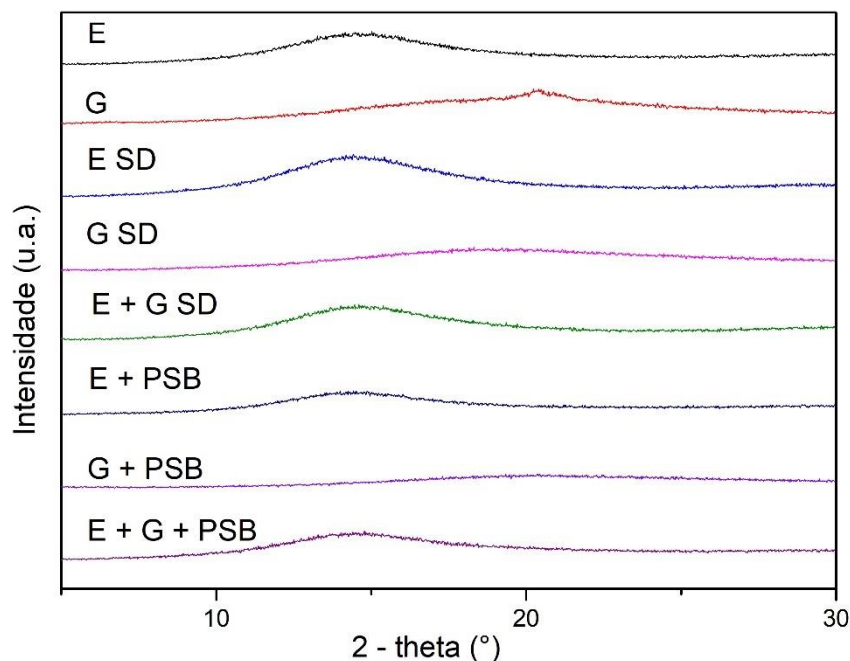


Figura 16: Análise de Difração de Raio X (DRX) de **(E)** Eudragit L100, **(G)** Goma Guar, **(E SD)** Eudragit *Spray Dryer*, **(G SD)** Goma Guar *Spray Dryer*, **(E +G)** Euragit + Goma Guar, **(E + PSB)** Eudragit + Psilocibina, **(G + PSB)** Goma Guar + Psilocibina e **(Eudragit + Goma Guar + Psilocibina (E + G + PSB))**.

5.4. ANÁLISE TÉRMICA (TG/DTG)

O Eudragit L100 apresenta um pico de desidratação correspondente a transição vítrea devido à sua estrutura amorfa que é conhecida por reter umidade, e é determinada a 53,9 °C, o mostrando uma ampla absorção de calor relacionada ao processo de desidratação (evaporação de solventes) a cerca de 100°C e outra absorção de calor relacionada ao processo de fusão acima de 382°C (KADRI et al., 2024). Os polímeros Eudragit puros, devido ao seu estado amorfo, apresentaram pico endotérmico de desidratação abaixo de 100°C, que foram seguidas por amplo pico endotérmico entre 312 e 423°C devido à decomposição dos polímeros (GUO et al., 2017; JABLAN; JUG, 2015; NIKAM et

al., 2023; SANG et al., 2024; TANTAWY; ELSABBAGH; SALEH, 2024; VLACHOU et al., 2019). Ao adicionar extrato de psilocibina, o sistema teve comportamento de degradação térmica semelhante, com uma pequena diferença no pico endotérmico apresentado em 402°C, relacionado a degradação do sistema.

A Goma Guar pura mostra um pico endotérmico a 57,3 °C relacionado a perda de massa com a evaporação de compostos voláteis, como moléculas de água presentes. O pico endotérmico a 296,7 °C pode ser atribuído à degradação térmica de compostos estruturais da Goma Guar pura (GIRI; INDERBIR SINGH, 2020). O pico endotérmico observado na curva da derivada indica a decomposição térmica e oxidativa contínua do polímero, com vaporização e eliminação de produtos voláteis. A pirólise dos polissacarídeos começa com a quebra aleatória de ligações glicosídicas, seguida de decomposição adicional. O amplo pico de decomposição da Goma Guar a 296,7 e 283°C pode ser explicado pela clivagem das unidades de galactose e manose na estrutura principal da Goma Guar (MUDGIL; BARAK; KHATKAR, 2012). Ao adicionar extrato de psilocibina no sistema, a estabilidade térmica foi prolongada, retardando a degradação do material, apresentando pico endotérmico em 398 °C.

Combinando os sistemas E+ G, os mesmos apresentaram maior estabilidade térmica, a perda de massa inicial relacionada a transição vítrea e perda de solventes em 51°C e apresentando pico endotérmico relacionado a decomposição do material e 389°C, esse aumento de estabilidade pode estar relacionado com a concentração dos materiais compostos no sistema, sendo maior parte o polímero Eudragit L100. Ao adicionar o extrato de psilocibina, o sistema apresentou característica semelhante, com perda de massa inicial em 51°C e perda de massa com pico endotérmico em 401°C.

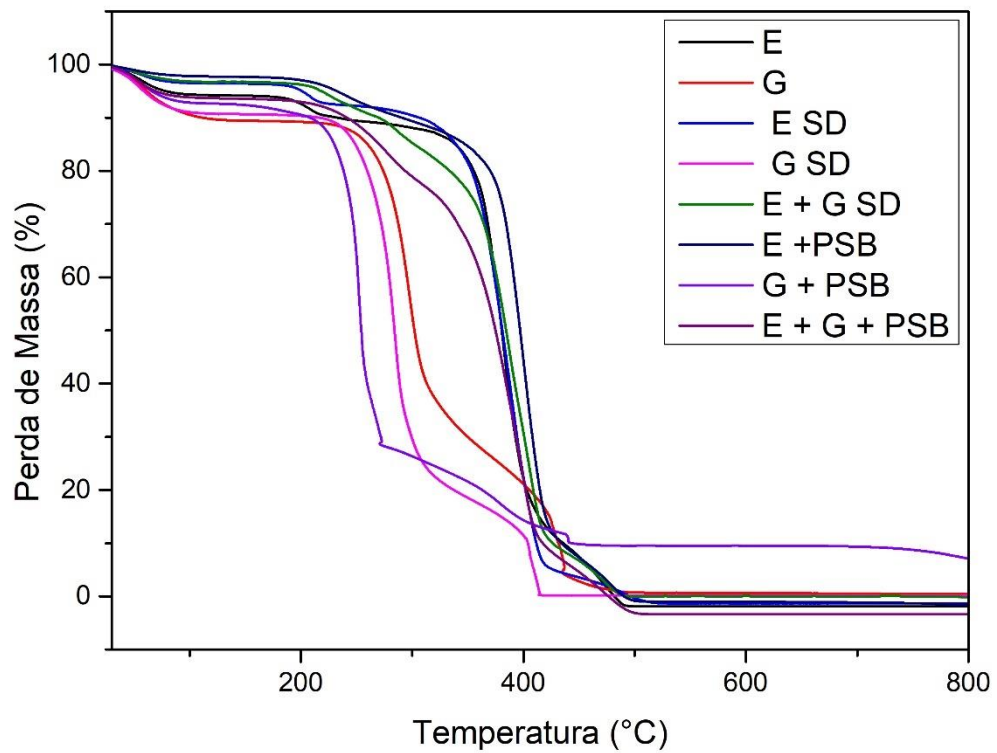


Figura 17: Análise térmica (TGA) de **(E)** Eudragit L100, **(G)** Goma Guar, **(E SD)** Eudragit *Spray Dryer*, **(G SD)** Goma Guar *Spray Dryer*, **(E +G)** Euragit + Goma Guar, **(E + PSB)** Eudragit + Psilocibina, **(G + PSB)** Goma Guar + Psilocibina e **(E + G + PSB)** (Eudragit + Goma Guar + Psilocibina)

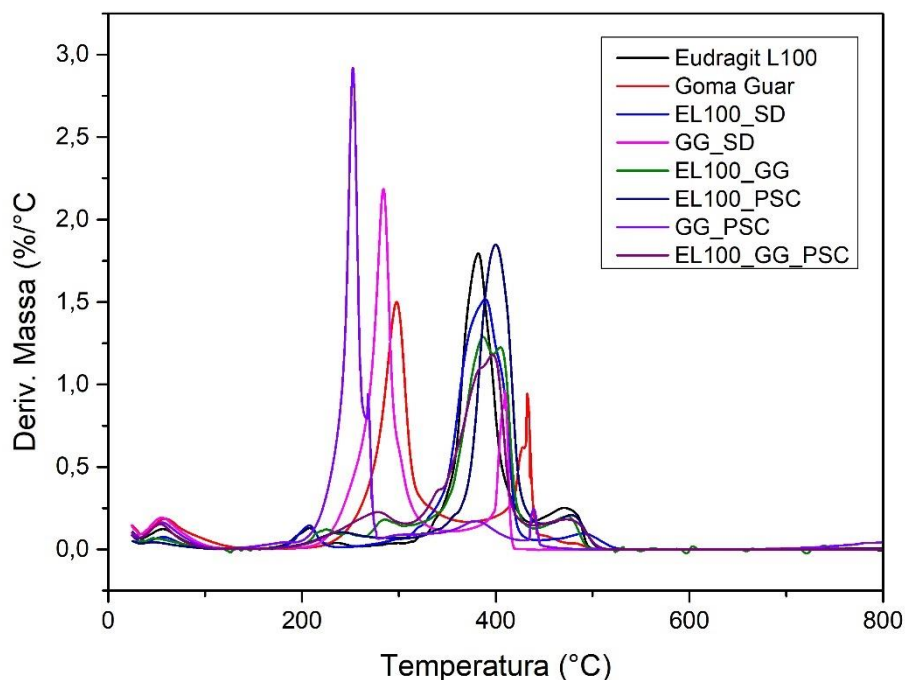


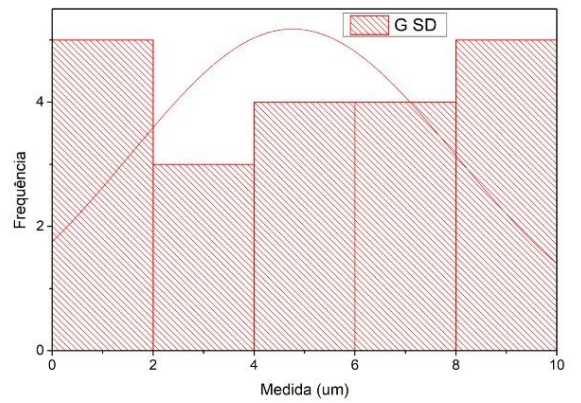
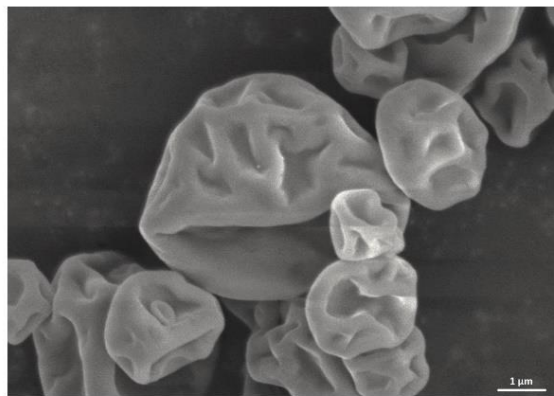
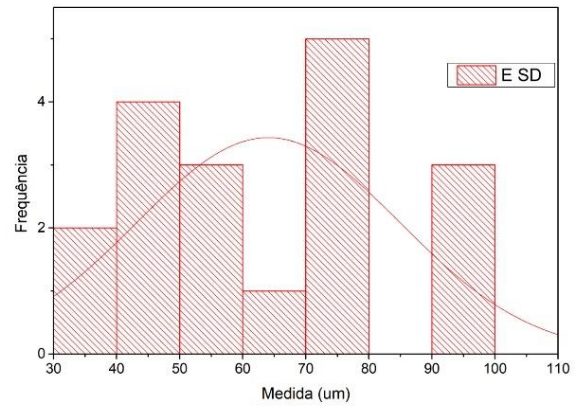
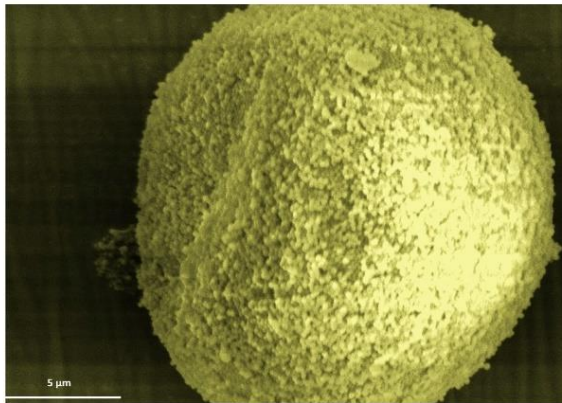
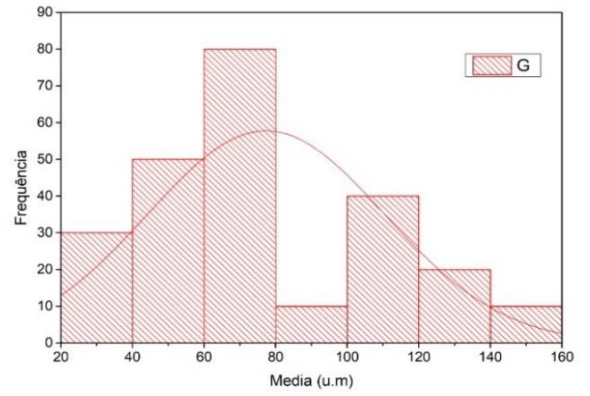
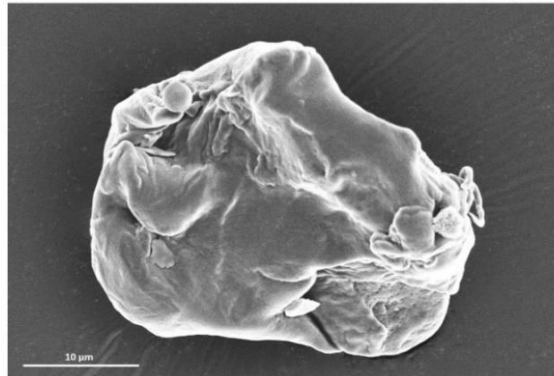
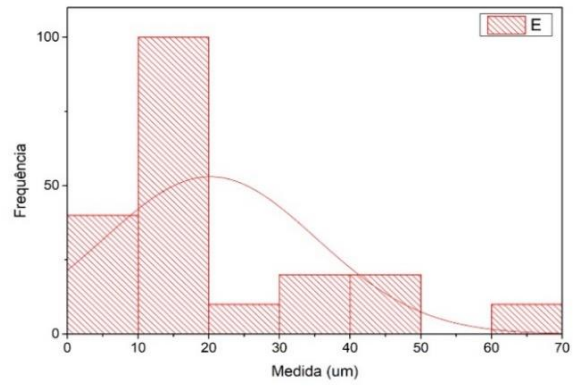
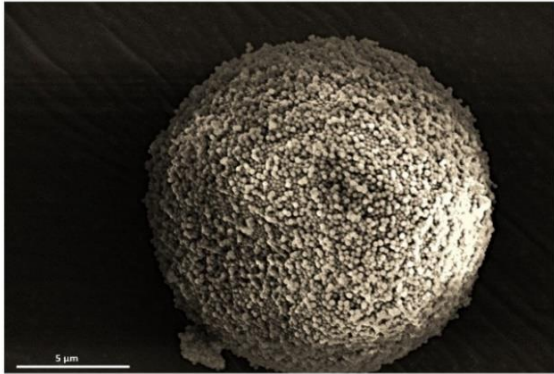
Figura 18: Análise térmica (DTG) de **(E)** Eudragit L100, **(G)** Goma Guar, **(E SD)** Eudragit *Spray Dryer*, **(G SD)** Goma Guar *Spray Dryer*, **(E +G)** Euragit + Goma Guar, **(E + PSB)** Eudragit + Psilocibina, **(G + PSB)** Goma Guar + Psilocibina e **(E + G + PSB)** (Eudragit + Goma Guar + Psilocibina)

5.5. MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)

Ao analisar as imagens de microscopia eletrônica de varredura, tornam-se evidentes as morfologias distintas dos sistemas desenvolvidos. Na Figura 19, referente a Eudragit L100, observa-se o Eudragit L100 antes da secagem (E), exibindo estruturas circulares com rugosidade e sem aglomeração. Em contraste, a figura referente ao polímero Eudragit L100 após a secagem (E SD), nota-se que o polímero apresenta morfologias semelhantes com estruturas esféricas com rugosidade em sua superfície, além disso, foi observado uma redução no tamanho das partículas após a secagem por *Spray Dryer*, sendo estruturas semelhantes relatadas por ESPOSITO et al., (2000) e SAHOO et al., (2007). A figura referente a Goma Guar antes da secagem (G), apresenta estruturas irregulares semelhantes a fibras escamosas, estruturas semelhantes foram encontradas no trabalho de CHOPRA et al., (2024). Por outro lado, a figura

referente a goma guar após a secagem, revela uma transformação na morfologia de irregular para estruturas pouco esféricas e regulares, sendo comparadas esferas murchas, a esferas com tamanho menor devido à técnica de secagem, estruturas similares foram relatadas por GONG et al., (2012) e NAGANO; TAMAKI; FUNAMI, (2008). A análise da figura referente a mistura dos polímeros Eudragit + Goma Guar (E + G SD) resulta na formação de estruturas mais regulares com rugosidade em sua superfície e esféricas de tamanho menor em comparação com os polímeros puros, e morfologias semelhantes aos sistemas E e E SD, podendo ser correlacionado devido a concentração do polímero Eudragit L100 ser em maior quantidade (KHAN et al., 2022; TANTAWY; ELSABBAGH; SALEH, 2024).

Ao incorporar o extrato de psilocibina nos sistemas poliméricos (E + PSB e E + G + PSB) e secá-los por meio da técnica de *Spray Dryer*, nota-se que os sistemas apresentaram morfologias semelhantes aos sistemas puros secos por *Spray Dryer*, com aprimoramento da padronização morfológica e redução do tamanho em comparação com o sistema. Em contra partida, o sistema G + PSB, apresentou morfologias diferentes, sendo assim comparada a esferas com algumas partículas apresentando superfície lisa e outras como esferas murchas.



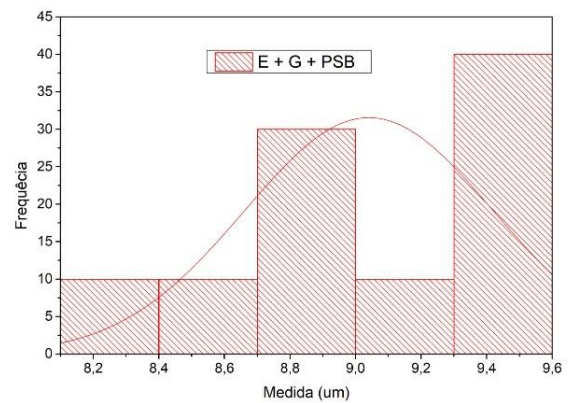
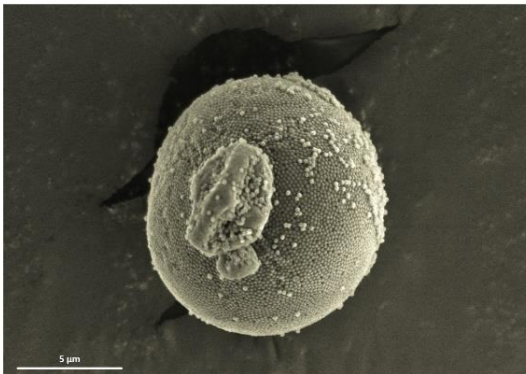
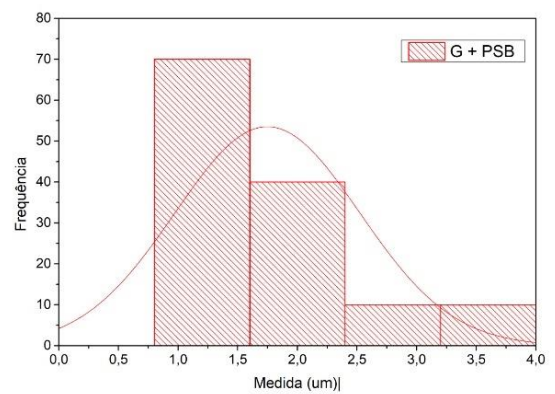
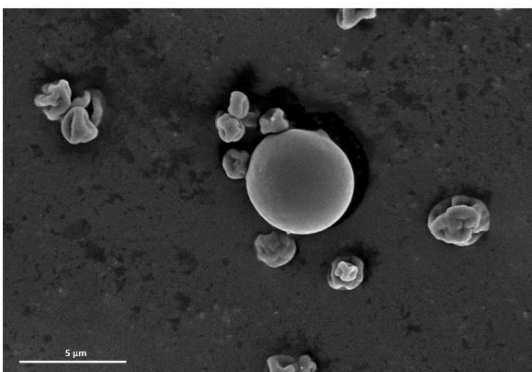
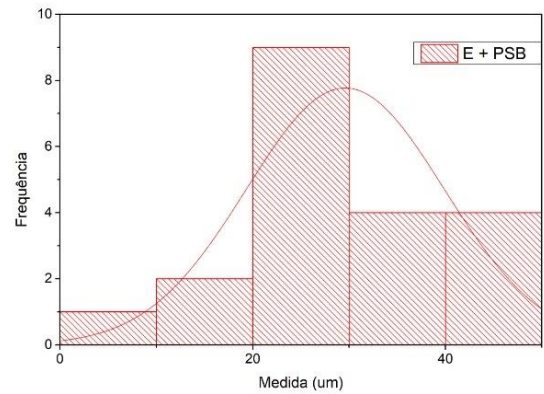
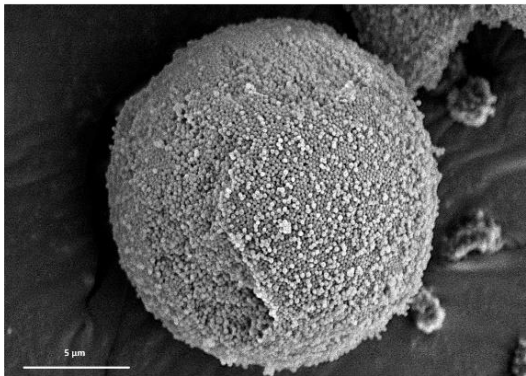


Figura 19:Microscopia Eletrônica de Varredura de **(E)** Eudragit L100, **(G)** Goma Guar, **(E SD)** Eudragit *Spray Dryer*, **(G SD)** Goma Guar *Spray Dryer*, **(E +G)** Euragit + Goma Guar, **(E + PSB)** Eudragit + Psilocibina, **(G + PSB)** Goma Guar + Psilocibina e (Eudragit + Goma Guar + Psilocibina **(E + G + PSB)**)

5.6. CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE)

A análise por HPLC revelou que a psilocibina continua presente no sistema composto por Eudragit e Goma Guar. Na Figura 20, é evidente a presença de dois picos distintos, localizados entre 2 e 3 minutos, correspondendo ao tempo de retenção da psilocibina. Essa observação corrobora achados prévios, como os de ANASTOS et al., (2006), que também identificaram picos semelhantes ao investigar a persistência da psilocibina em sistemas comparáveis. Além disso, ao quantificar a concentração de psilocibina na amostra analisada, constata-se a eficácia da técnica de secagem para o microencapsulamento desse composto quando associada ao sistema polimérico. Esses resultados fortalecem a viabilidade e a estabilidade do sistema desenvolvido. Ao analisar os dados do **Quadro 4**, observa-se que a concentração de psilocibina na amostra é de 0,2%, 0,5% e 1%. A variação pode estar diretamente relacionada com a capacidade dos polímeros em conferir proteção e estabilidade durante a aplicação da técnica de secagem. Esses números destacam a consistência e a confiabilidade do método de análise empregado.

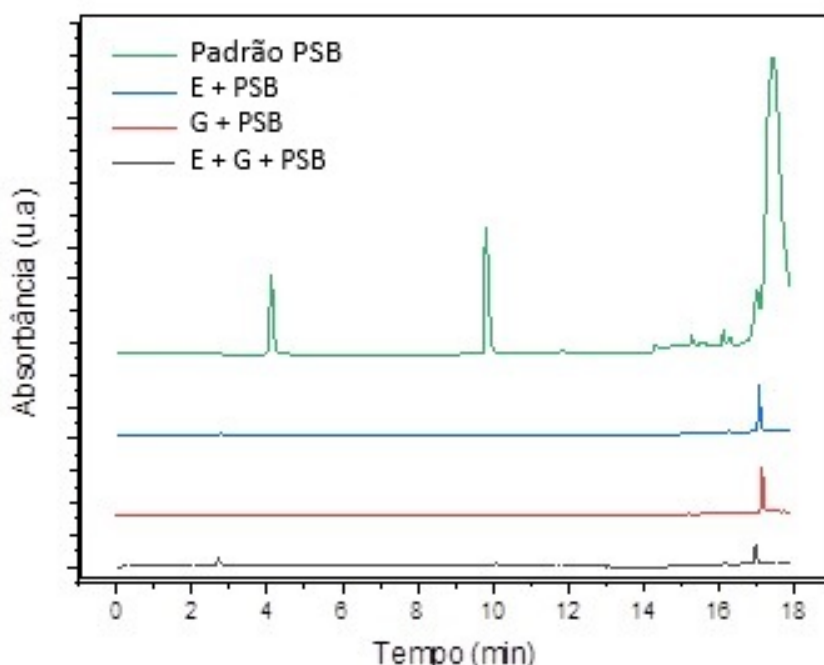


Figura 20: Cromatogramas das injeções das amostras E + PSB, G + PSB e E + G + PSB para quantificação do teor de psilocibina (PSB).

Tabela 4 – Quantificação da psilocibina a partir da área gerada nos cromatogramas.

	Área	Concentração (mg/L)	Massa injetada (mg)	Percentual PSCB (%)
E + PSB	3725,13	5,81	2,1	0,27
G + PSB	31956,09	7,30	1,1	0,66
E + G + PSB	98859,40	10,83	1,0	1,08

5.7. Ensaio DE LIBERAÇÃO POR DISSOLUÇÃO

Após realizar os ensaios de liberação as amostras foram conduzidas para análise de CLAE no Laboratório CERTIBIO, e não foi possível quantificar a psilocibina nos sistemas desenvolvidos. Para os sistemas avaliados foi possível apenas a detecção no período analisado. Sendo assim, a necessidade de realizar a análise utilizando outras metodologias de dissolução, como foi apresentado por CEBALLOS et al., (2005); KHAN; ŠTEDUL; KURJAKOVIĆ, (2000); KISLALIOGLU et al., (1991); MAJUMDAR et al., (2011); SONG et al., (2002), que realizaram ensaio de dissolução em diferentes pH para determinar o pH ideal de liberação e solubilidade dos sistemas desenvolvidos.

KUMAR (2018) relatou que revestimento Eudragit L100 é insolúvel em condições ácidas, mas incha em pH ácido (1,2) e deve dissolver entre pH 5,5 e 6,5, evitando desintegração prematura no estômago e garantindo liberação rápida de ingredientes ativos na parte inferior do trato intestinal. Ao ser exposta aos fluidos de dissolução, a goma guar se torna hidratada e forma uma camada de gel viscosa que retarda a entrada adicional do fluido de dissolução em direção ao comprimido central. A adição de goma guar reduziu a dependência do pH do processo de erosão em condições alcalinas e resultou em aumento do tempo de latência. A combinação de Eudragit e Goma Guar permite que o mínimo de fármaco seja liberado devido ao efeito retardador do revestimento de goma guar. Dependendo da concentração de goma guar, o tempo de latência para a liberação do fármaco pode ser aumentado ou diminuído. A goma guar hidratada e inchada ao atingir o ambiente colônico é afetada por enzimas bacterianas no cólon e leva à liberação do fármaco, estudo este que foi conduzido por meio de

dissolução por dissolutor e utilizando meios de liberação simulado a fluidos gástricos intestinal sem enzimas.

6. CONCLUSÕES

Com base nos dados obtidos, conclui-se que a utilização do *Spray Dryer* resultou em rendimentos consideráveis quando aplicado para os sistemas compostos por Eudragit L100, como indicado na literatura, que é considerado alto acima de 50%, para a obtenção dos altos rendimentos, parâmetros de secagem foram ajustados. Além disso, a análise por CLAE revelou a presença de Psilocibina no material após o processo de secagem, sugerindo que a técnica não causou degradação da molécula. Outras técnicas corroboram esses resultados, como a FTIR, que identificou picos característicos da psilocibina e dos materiais de encapsulação, como a presença de grupos de P (fosforo). A técnica de DRX demonstrou que os materiais mantiveram suas propriedades amorfas. Além disso, as análises térmicas mostraram complementares, permitindo identificar as principais alterações na degradação dos materiais antes e após o processo de secagem. Portanto, conclui-se que o método de *Spray Drying* foi eficaz nesta aplicação. Entretanto, a psilocibina não foi quantificável na técnica utilizada para avaliação de perfil de liberação por dissolução, indicando a necessidade de novos estudos.

7. PERSPECTIVAS

Devido não ser possível quantificar os sistemas desenvolvidos por meio da análise de CLAE após a dissolução, surge a necessidade de adotar outras metodologias de análise, como descrito CEBALLOS et al., (2005); KHAN; ŠTEDUL; KURJAKOVIĆ, (2000); KISLALIOGLU et al., (1991); MAJUMDAR et al., (2011); SONG et al., (2002). Esses autores realizaram ensaios de dissolução em diferentes faixas de pH para determinar as condições ideais de liberação e solubilidade dos sistemas desenvolvidos. Além disso, propõe-se a realização de ensaios de liberação baseados na metodologia descrita por Kumar (2018), que utilizou sistemas poliméricos compostos pela combinação de Eudragit e goma guar.

Por fim, sugere-se avaliar combinações adicionais de sistemas poliméricos, como a combinação de Eudragit S100 e Eudragit L100, conforme relatado por

AIMONE et al., (2009). Esses autores alcançaram uma liberação controlada após 80 minutos em pH superior a 6.

8. REFERÊNCIAS

- ADAY, J. S. et al. Long-term effects of psychedelic drugs: A systematic review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 113, p. 179–189, jun. 2020.
- AHMED, A. R.; BODMEIER, R. Preparation of preformed porous PLGA microparticles and antisense oligonucleotides loading. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 71, n. 2, p. 264–270, fev. 2009.
- AHMED, E. M. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. **Journal of Advanced Research**, v. 6, n. 2, p. 105–121, mar. 2015.
- AKOLADE, J. O.; OLOYEDE, H. O. B.; ONYENEKWE, P. C. Encapsulation in chitosan-based polyelectrolyte complexes enhances antidiabetic activity of curcumin. **Journal of Functional Foods**, v. 35, p. 584–594, ago. 2017.
- ALLEN, T. M.; CULLIS, P. R. Liposomal drug delivery systems: From concept to clinical applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n. 1, p. 36–48, jan. 2013.
- ALTIPARMAK, S. C. et al. Extrusion-based additive manufacturing technologies: State of the art and future perspectives. **Journal of Manufacturing Processes**, v. 83, p. 607–636, nov. 2022.
- ANAL, A. K.; SINGH, H. Recent advances in microencapsulation of probiotics for industrial applications and targeted delivery. **Trends in Food Science & Technology**, v. 18, n. 5, p. 240–251, maio 2007.
- ANASTOS, N. et al. The Determination of Psilocin and Psilocybin in Hallucinogenic Mushrooms by HPLC Utilizing a Dual Reagent Acidic Potassium Permanganate and Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II) Chemiluminescence Detection System. **Journal of Forensic Sciences**, v. 51, n. 1, p. 45–51, 6 jan. 2006.
- ANIMESH, K. et al. Applicability and Approaches of (Meth) Acrylate Copolymers (Eudragits) in Novel Drug Delivery Systems. **Current Drug Therapy**, v. 7, n. 4, p. 219–234, dez. 2012.
- ANJUM, A. et al. Preparation and characterization of guar gum based polyurethanes. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 183, p.

2174–2183, jul. 2021.

ARAÚJO, B. A. et al. A aplicação de polímeros biodegradáveis como uma alternativa sustentável. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 9, p. e49010918248, 31 jul. 2021.

ARGENTO, E. et al. Psychedelic use is associated with reduced daily opioid use among people who use illicit drugs in a Canadian setting. **International Journal of Drug Policy**, v. 100, p. 103518, fev. 2022.

ARPAGAUS, C. et al. Nano *Spray Drying* for encapsulation of pharmaceuticals. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 546, n. 1–2, p. 194–214, jul. 2018.

ATAY, E. et al. Development and characterization of chitosan/gelatin electrospayed microparticles as food grade delivery vehicles for anthocyanin extracts. **Food Hydrocolloids**, v. 77, p. 699–710, abr. 2018.

AUGUSTIN, M. A.; HEMAR, Y. Nano- and micro-structured assemblies for encapsulation of food ingredients. **Chem. Soc. Rev.**, v. 38, n. 4, p. 902–912, 2009.

BADHAM, E. R. Ethnobotany of psilocybin mushrooms, especially *Psilocybe cubensis*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 10, n. 2, p. 249–254, abr. 1984.

BALACHANDRAMOHAN, J.; ANANDAN, S.; SIVASANKAR, T. A simple approach for the sonochemical synthesis of Fe₃O₄-guargum nanocomposite and its catalytic reduction of p-nitroaniline. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 40, p. 1–10, jan. 2018.

BERLOWITZ, I. et al. Teacher plants — Indigenous Peruvian-Amazonian dietary practices as a method for using psychoactives. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 286, p. 114910, mar. 2022.

BHANDARI, B. R.; DATTA, N.; HOWES, T. Problems Associated With *Spray Drying* Of Sugar-Rich Foods. **Drying Technology**, v. 15, n. 2, p. 671–684, 7 jan. 1997.

BILATI, U.; ALLÉMANN, E.; DOELKER, E. Nanoprecipitation versus emulsion-based techniques for the encapsulation of proteins into biodegradable nanoparticles and process-related stability issues. **AAPS PharmSciTech**, v. 6,

n. 4, p. E594–E604, dez. 2005.

BOGADI, M.; KAŠTELAN, S. A potential effect of psilocybin on anxiety in neurotic personality structures in adolescents. **Croatian Medical Journal**, v. 62, n. 5, p. 528–530, out. 2021.

BOGENSCHUTZ, M. P. et al. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study. **Journal of Psychopharmacology**, v. 29, n. 3, p. 289–299, 13 mar. 2015.

BRAVO, J. A. et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 108, n. 38, p. 16050–16055, 20 set. 2011.

BRITAIN, W. J.; MINKO, S. A structural definition of polymer brushes. **Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry**, v. 45, n. 16, p. 3505–3512, 15 ago. 2007.

BROWN, R. T. et al. Pharmacokinetics of Escalating Doses of Oral Psilocybin in Healthy Adults. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 56, n. 12, p. 1543–1554, 28 dez. 2017.

BUSSEMER, T.; OTTO, I.; BODMEIER, R. Pulsatile Drug-Delivery Systems. **Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 18, n. 5, p. 26, 2001.

CAN KARACA, A.; GUZEL, O.; AK, M. M. Effects of processing conditions and formulation on *Spray Drying* of sour cherry juice concentrate. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 96, n. 2, p. 449–455, 30 jan. 2016.

CANTÓN BLANCO, A. et al. Utilidad en la clínica de la goma guar parcialmente hidrolizada: revisión de la evidencia y experiencia. **Nutrición Hospitalaria**, v. 34, n. 1, p. 216, 1 fev. 2017.

CARABOTTI, M. et al. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. **Annals of gastroenterology**, v. 28, n. 2, p. 203–209, 2015.

CARHART-HARRIS, R. L. et al. The entropic brain: a theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. **Frontiers in Human**

Neuroscience, v. 8, 2014.

CARHART-HARRIS, R. L. et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. **Psychopharmacology**, v. 235, n. 2, p. 399–408, 8 fev. 2018.

CEBALLOS, A. et al. Influence of formulation and process variables on in vitro release of theophylline from directly-compressed Eudragit matrix tablets. **II Farmaco**, v. 60, n. 11–12, p. 913–918, nov. 2005.

CHAMPAGNE, C. P.; FUSTIER, P. Microencapsulation for the improved delivery of bioactive compounds into foods. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 18, n. 2, p. 184–190, abr. 2007.

CHAWLA, A.; SHARMA, P.; PAWAR, P. Eudragit S-100 coated sodium alginate microspheres of naproxen sodium: Formulation, optimization and in vitro evaluation / Alginatne mikrosfere naproksen natrija obložene Eudragitom S-100: Priprava, optimizacija i in vitro vrednovanje. **Acta Pharmaceutica**, v. 62, n. 4, p. 529–545, 1 dez. 2012.

CHEN, J.-L.; CHIANG, C.-H.; YEH, M.-K. The mechanism of PLA microparticle formation by water-in-oil-in-water solvent evaporation method. **Journal of Microencapsulation**, v. 19, n. 3, p. 333–346, 29 jan. 2002.

CHI, T.; GOLD, J. A. A review of emerging therapeutic potential of psychedelic drugs in the treatment of psychiatric illnesses. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 411, p. 116715, abr. 2020.

CHOPRA, L. et al. Synthesis and characterizations of super adsorbent hydrogel based on biopolymer, Guar Gum-grafted-Poly (hydroxyethyl methacrylate) (Gg-g-Poly (HEMA)) for the removal of Bismarck brown Y dye from aqueous solution. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 256, p. 128518, jan. 2024.

CHUNG, Y.-Y. HUANG, T.-W. Microencapsulation of gentamicin in biodegradable PLA and/or PLA/PEG copolymer. **Journal of Microencapsulation**, v. 18, n. 4, p. 457–465, 29 jan. 2001.

COMUNIAN, T. A.; FAVARO-TRINDADE, C. S. Microencapsulation using

biopolymers as an alternative to produce food enhanced with phytosterols and omega-3 fatty acids: A review. **Food Hydrocolloids**, v. 61, p. 442–457, dez. 2016.

CRYAN, J. F.; DINAN, T. G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 13, n. 10, p. 701–712, 12 out. 2012.

CUNHA, P. L. R.; PAULA, R. C. M. DE; FEITOSA, J. P. A. Purification of guar gum for biological applications. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 41, n. 3, p. 324–331, ago. 2007.

DA SILVA, L. C. et al. Methods of Microencapsulation of Vegetable Oil: Principles, Stability and Applications - A Minireview. **Food Technology and Biotechnology**, v. 60, n. 3, p. 308–320, 10 set. 2022.

DAVID, D. J.; GARDIER, A. M. Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique: application à la réponse antidépressive. **L'Encéphale**, v. 42, n. 3, p. 255–263, jun. 2016.

DAVIS, A. K. et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder. **JAMA Psychiatry**, v. 78, n. 5, p. 481, 1 maio 2021.

DAVIS, A. K.; BARRETT, F. S.; GRIFFITHS, R. R. Psychological flexibility mediates the relations between acute psychedelic effects and subjective decreases in depression and anxiety. **Journal of Contextual Behavioral Science**, v. 15, p. 39–45, jan. 2020.

DEGHANI SOLTANI, M. et al. Guar (*Cyamopsis tetragonoloba* L.) plant gum: From biological applications to advanced nanomedicine. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 193, p. 1972–1985, dez. 2021.

DESHMUKH, R.; WAGH, P.; NAIK, J. Solvent evaporation and *Spray Drying* technique for micro- and nanospheres/particles preparation: A review. **Drying Technology**, v. 34, n. 15, p. 1758–1772, 17 nov. 2016.

DOMÍNGUEZ, R. et al. Encapsulation of Bioactive Phytochemicals in Plant-Based Matrices and Application as Additives in Meat and Meat Products. **Molecules**, v. 26, n. 13, p. 3984, 29 jun. 2021.

DOS SANTOS, R. G.; HALLAK, J. E. C. Therapeutic use of serotonergic hallucinogens: A review of the evidence and of the biological and psychological mechanisms. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 108, p. 423–434, jan. 2020.

DROSOU, C. G.; KROKIDA, M. K.; BILIADERIS, C. G. Encapsulation of bioactive compounds through electrospinning/electrospraying and *Spray Drying*: A comparative assessment of food-related applications. **Drying Technology**, v. 35, n. 2, p. 139–162, 25 jan. 2017.

DUARTE, A. R. C. et al. Preparation of controlled release microspheres using supercritical fluid technology for delivery of anti-inflammatory drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 308, n. 1–2, p. 168–174, fev. 2006.

EIJKELBOOM, N. M. et al. Particle structure development during *Spray Drying* from a single droplet to pilot-scale perspective. **Journal of Food Engineering**, v. 337, p. 111222, jan. 2023.

ESPOSITO, E. et al. Production of Eudragit Microparticles by Spray-Drying Technique: Influence of Experimental Parameters on Morphological and Dimensional Characteristics. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 5, n. 2, p. 267–278, 19 jan. 2000.

ESTEVEES, C. S. M. et al. Combining FTIR-ATR and OPLS-DA methods for magic mushrooms discrimination. **Forensic Chemistry**, v. 29, p. 100421, jul. 2022.

ESTEVINHO, B. N. et al. Microencapsulation with chitosan by *Spray Drying* for industry applications – A review. **Trends in Food Science & Technology**, v. 31, n. 2, p. 138–155, jun. 2013.

FAVARO-TRINDADE, C. S.; HEINEMANN, R. J. B.; PEDROSO, D. L. Developments in probiotic encapsulation. **CABI Reviews**, p. 1–8, 9 mar. 2011.

FREIRE, A. C. et al. Liberação específica de fármacos no cólon por via oral. II - Tipos de sistemas utilizados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 3, p. 337–355, set. 2006.

FRICK, J.-S.; AUTENRIETH, I. B. The Gut Microflora and Its Variety of Roles in Health and Disease. In: [s.l: s.n.]. p. 273–289.

GAIGNAUX, A. et al. Development and evaluation of sustained-release clonidine-loaded PLGA microparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 437, n. 1–2, p. 20–28, nov. 2012.

GAO, X. et al. Preparation of Anti-CD40 Antibody Modified Magnetic PCL-PEG-PCL Microspheres. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 7, n. 2, p. 285–291, 1 abr. 2011.

GARCIA-ROMEU, A.; GRIFFITHS, R.; JOHNSON, M. Psilocybin-Occasioned Mystical Experiences in the Treatment of Tobacco Addiction. **Current Drug Abuse Reviews**, v. 7, n. 3, p. 157–164, 20 fev. 2015.

GEIGER, H. A.; WURST, M. G.; DANIELS, R. N. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Psilocybin. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 9, n. 10, p. 2438–2447, out. 2018.

GENINA, N.; HADI, B.; LÖBMANN, K. Hot Melt Extrusion as Solvent-Free Technique for a Continuous Manufacturing of Drug-Loaded Mesoporous Silica. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 107, n. 1, p. 149–155, jan. 2018.

GEORGE, A.; SHAH, P. A.; SHRIVASTAV, P. S. Guar gum: Versatile natural polymer for drug delivery applications. **European Polymer Journal**, v. 112, p. 722–735, mar. 2019.

GEORGE, A.; XÁ, P. A.; SHRIVASTAV, P. S. Goma guar: polímero natural versátil para aplicações de administração de medicamentos. **Revista Europeia de Polímeros**, 2019.

GERRITSEN, J. et al. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. **Genes & Nutrition**, v. 6, n. 3, p. 209–240, 27 ago. 2011.

GHARSALLAOUI, A. et al. Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An overview. **Food Research International**, v. 40, n. 9, p. 1107–1121, nov. 2007.

GIANNINI, E. G. et al. Role of partially hydrolyzed guar gum in the treatment of irritable bowel syndrome. **Nutrition**, v. 22, n. 3, p. 334–342, mar. 2006.

GIRI, P.; INDERBIR SINGH. Development and Evaluation of Mucoadhesive Tablets of Cinnarizine Using Carboxymethylated Guar Gum by Compression

Coating Technique. **Biointerface Research in Applied Chemistry**, v. 10, n. 5, p. 6365–6376, 13 maio 2020.

GITEAU, A. et al. Reversible protein precipitation to ensure stability during encapsulation within PLGA microspheres. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 70, n. 1, p. 127–136, set. 2008.

GÓMEZ, B. et al. Microencapsulation of antioxidant compounds through innovative technologies and its specific application in meat processing. **Trends in Food Science & Technology**, v. 82, p. 135–147, dez. 2018.

GONG, H. et al. Synthesis and characterization of carboxymethyl guar gum and rheological properties of its solutions. **Carbohydrate Polymers**, v. 88, n. 3, p. 1015–1022, abr. 2012.

GOUIN, S. Microencapsulation. **Trends in Food Science & Technology**, v. 15, n. 7–8, p. 330–347, jul. 2004.

GRENHAM, S. et al. Brain?Gut?Microbe Communication in Health and Disease. **Frontiers in Physiology**, v. 2, 2011.

GRIFFITHS, R. R. et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. **Journal of Psychopharmacology**, v. 30, n. 12, p. 1181–1197, 30 dez. 2016.

GROB, C. S. et al. Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer. **Archives of General Psychiatry**, v. 68, n. 1, p. 71, 3 jan. 2011.

GUERRERO, S. et al. Characterization and in vivo evaluation of ketotifen-loaded chitosan microspheres. **Carbohydrate Polymers**, v. 79, n. 4, p. 1006–1013, 17 mar. 2010.

GUO, S. et al. Solid dispersion of berberine hydrochloride and Eudragit® S100: Formulation, physicochemical characterization and cytotoxicity evaluation. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 40, p. 21–27, ago. 2017.

HAMIDI, M.; AZADI, A.; RAFIEI, P. Hydrogel nanoparticles in drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 60, n. 15, p. 1638–1649, dez. 2008.

HAMMAN, J. H. Chitosan Based Polyelectrolyte Complexes as Potential Carrier Materials in Drug Delivery Systems. **Marine Drugs**, v. 8, n. 4, p. 1305–1322, 19 abr. 2010.

HAN, A.; CHANG, Y. H. Physicochemical, structural, and in-vitro release properties of carboxymethyl cellulose-based cryogel beads incorporating resveratrol-loaded microparticles for colon-targeted delivery system. **Food Chemistry**, v. 457, p. 140153, nov. 2024.

HAN, K. et al. Preparation and evaluation of poly(l-lactic acid) microspheres containing rhEGF for chronic gastric ulcer healing. **Journal of Controlled Release**, v. 75, n. 3, p. 259–269, ago. 2001.

HASLER, F. et al. Renal excretion profiles of psilocin following oral administration of psilocybin: a controlled study in man. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 30, n. 2, p. 331–339, set. 2002.

HASSAN, M.; BAI, J.; DOU, D.-Q. Biopolymers; Definition, Classification and Applications. **Egyptian Journal of Chemistry**, p. 0–0, 8 abr. 2019.

HENDRICKS, P. S.; JOHNSON, M. W.; GRIFFITHS, R. R. Psilocybin, psychological distress, and suicidality. **Journal of Psychopharmacology**, v. 29, n. 9, p. 1041–1043, 21 set. 2015.

HILT, J. Z.; PEPPAS, N. A. Microfabricated drug delivery devices. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 306, n. 1–2, p. 15–23, dez. 2005.

IGARTUA, M. et al. γ -Irradiation effects on biopharmaceutical properties of PLGA microspheres loaded with SPf66 synthetic vaccine. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 69, n. 2, p. 519–526, jun. 2008.

JABLAN, J.; JUG, M. Development of Eudragit® S100 based pH-responsive microspheres of zaleplon by spray-drying: Tailoring the drug release properties. **Powder Technology**, v. 283, p. 334–343, out. 2015.

JAIN, S. K.; JAIN, A. K.; RAJPOOT, K. Expedition of Eudragit® Polymers in the Development of Novel Drug Delivery Systems. **Current Drug Delivery**, v. 17, n. 6, p. 448–469, 6 ago. 2020.

JAMEKHORSHID, A.; SADRAMELI, S. M.; FARID, M. A review of

microencapsulation methods of phase change materials (PCMs) as a thermal energy storage (TES) medium. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, v. 31, p. 531–542, mar. 2014.

JAWOREK, A. Micro- and nanoparticle production by electrospraying. **Powder Technology**, v. 176, n. 1, p. 18–35, jul. 2007.

JELVEHGARI, M. et al. Development of pH-sensitive Insulin Nanoparticles using Eudragit L100-55 and Chitosan with Different Molecular Weights. **AAPS PharmSciTech**, v. 11, n. 3, p. 1237–1242, 5 set. 2010.

JINDAL, A. B. et al. Long-acting parenteral drug delivery systems for the treatment of chronic diseases. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 198, p. 114862, jul. 2023.

JOHNSON, M.; RICHARDS, W.; GRIFFITHS, R. Human hallucinogen research: guidelines for safety. **Journal of Psychopharmacology**, v. 22, n. 6, p. 603–620, 30 ago. 2008.

JOHNSON, M. W.; GARCIA-ROMEU, A.; GRIFFITHS, R. R. Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. **The American Journal of Drug and Alcohol Abuse**, v. 43, n. 1, p. 55–60, 2 jan. 2017.

KADRI, L. et al. Mechanochemical comparison of ball milling processes for levofloxacin amorphous polymeric systems. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 665, p. 124652, nov. 2024.

KALMER, R. R. et al. Evaluation of the effect of polymer composition on the rheological, mechanical properties and drug-released behavior of novel Eudragit L100-55/gelatin gastro-resistance uncoated capsule. **Polymer Bulletin**, v. 81, n. 11, p. 10369–10392, 10 jul. 2024.

KÄNKÄNEN, V. et al. Microfluidic preparation and optimization of sorafenib-loaded poly(ethylene glycol-block-caprolactone) nanoparticles for cancer therapy applications. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 633, p. 383–395, mar. 2023.

KAVADIYA, S.; BISWAS, P. Electrospray deposition of biomolecules: Applications, challenges, and recommendations. **Journal of Aerosol Science**,

v. 125, p. 182–207, nov. 2018.

KELLY, J. R. et al. Seeking the Psilocybiome: Psychedelics meet the microbiota-gut-brain axis. **International Journal of Clinical and Health Psychology**, v. 23, n. 2, p. 100349, abr. 2023.

KENNEDY, P. J. et al. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. **Neuropharmacology**, v. 112, p. 399–412, jan. 2017.

KENT, R. M.; DOHERTY, S. B. Probiotic bacteria in infant formula and follow-up formula: Microencapsulation using milk and pea proteins to improve microbiological quality. **Food Research International**, v. 64, p. 567–576, out. 2014.

KHAN, F. et al. Synthesis, classification and properties of hydrogels: their applications in drug delivery and agriculture. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 10, n. 2, p. 170–203, 2022.

KHAN, J. I.; KENNEDY, T. J.; CHRISTIAN, D. R. Tryptamines. In: **Basic Principles of Forensic Chemistry**. Totowa, NJ: Humana Press, 2012. p. 191–206.

KHAN, M. Z. I.; ŠTEDUL, H. P.; KURJAKOVIĆ, N. A pH-Dependent Colon-Targeted Oral Drug Delivery System Using Methacrylic Acid Copolymers. II. Manipulation of Drug Release Using Eudragit® L100 and Eudragit S100 Combinations. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 26, n. 5, p. 549–554, 4 jan. 2000.

KHORASANI, S. N.; ATA EI, S.; NEISIANY, R. E. Microencapsulation of a coconut oil-based alkyd resin into poly(melamine–urea–formaldehyde) as shell for self-healing purposes. **Progress in Organic Coatings**, v. 111, p. 99–106, out. 2017.

KI, M. H. et al. Chitosan-based hybrid nanocomplex for siRNA delivery and its application for cancer therapy. **Pharmaceutical Research**, v. 31, n. 12, p. 3323–3334, 2014.

KISLALIOGLU, M. S. et al. Physical Characterization and Dissolution Properties of Ibuprofen:Eudragit Coprecipitates. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.

80, n. 8, p. 799–804, ago. 1991.

KOMETER, M. et al. Activation of Serotonin 2A Receptors Underlies the Psilocybin-Induced Effects on Oscillations, N170 Visual-Evoked Potentials, and Visual Hallucinations. **Journal of Neuroscience**, v. 33, n. 25, p. 10544–10551, 19 jun. 2013.

KUYPERS, K. P. C. Psychedelic medicine: The biology underlying the persisting psychedelic effects. **Medical Hypotheses**, v. 125, p. 21–24, abr. 2019.

LAM, P. L.; GAMBARI, R. Advanced progress of microencapsulation technologies: In vivo and in vitro models for studying oral and transdermal drug deliveries. **Journal of Controlled Release**, v. 178, p. 25–45, mar. 2014.

LANNES, S. C. DA S.; MEDEIROS, M. L. Processamento de achocolatado de cupuaçu por spray-dryer. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 39, n. 1, p. 115–123, mar. 2003.

LARACUENTE, M.-L.; YU, M. H.; MCHUGH, K. J. Zero-order drug delivery: State of the art and future prospects. **Journal of Controlled Release**, v. 327, p. 834–856, nov. 2020.

LENGYEL, M. et al. Microparticles, Microspheres, and Microcapsules for Advanced Drug Delivery. **Scientia Pharmaceutica**, v. 87, n. 3, p. 20, 9 ago. 2019.

LI, P. et al. Microencapsulation of coupled folate and chitosan nanoparticles for targeted delivery of combination drugs to colon. **Journal of Microencapsulation**, v. 32, n. 1, p. 40–45, 2 jan. 2015.

LIU, F. et al. Film-forming properties of guar gum, tara gum and locust bean gum. **Food Hydrocolloids**, v. 98, p. 105007, jan. 2020.

LIU, R. et al. Influence of process parameters on the size distribution of PLA microcapsules prepared by combining membrane emulsification technique and double emulsion-solvent evaporation method. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 45, n. 3–4, p. 144–153, nov. 2005.

LIYANAGE, S. et al. Chemical and physical characterization of galactomannan extracted from guar cultivars (*Cyamopsis tetragonolobus* L.). **Industrial Crops**

and Products, v. 74, p. 388–396, nov. 2015.

LOWE, H. et al. The Therapeutic Potential of Psilocybin. **Molecules**, v. 26, n. 10, p. 2948, 15 maio 2021.

MAJUMDAR, D. et al. Development of enteric submicron particle formulation of papain for oral delivery. **International Journal of Nanomedicine**, p. 2097, set. 2011.

MANIRUZZAMAN, M. et al. A Review of Hot-Melt Extrusion: Process Technology to Pharmaceutical Products. **ISRN Pharmaceutics**, v. 2012, p. 1–9, 27 dez. 2012.

MARTÍN, M. J. et al. Microencapsulation of bacteria: A review of different technologies and their impact on the probiotic effects. **Innovative Food Science & Emerging Technologies**, v. 27, p. 15–25, fev. 2015.

MARTÍNEZ-JOTHAR, L. et al. Insights into maleimide-thiol conjugation chemistry: Conditions for efficient surface functionalization of nanoparticles for receptor targeting. **Journal of Controlled Release**, v. 282, p. 101–109, jul. 2018.

MARTÍNEZ RIVAS, C. J. et al. Nanoprecipitation process: From encapsulation to drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 532, n. 1, p. 66–81, out. 2017.

MAYER, E. A.; TILLISCH, K.; GUPTA, A. Gut/brain axis and the microbiota. **Journal of Clinical Investigation**, v. 125, n. 3, p. 926–938, 2 mar. 2015.

MCCLEMENTS, D. J. Theoretical Analysis of Factors Affecting the Formation and Stability of Multilayered Colloidal Dispersions. **Langmuir**, v. 21, n. 21, p. 9777–9785, 1 out. 2005.

MEHTA, N. et al. Microencapsulation as a Noble Technique for the Application of Bioactive Compounds in the Food Industry: A Comprehensive Review. **Applied Sciences**, v. 12, n. 3, p. 1424, 28 jan. 2022.

MISHRA, A. et al. *Spray Drying* as an efficient route for synthesis of silica nanoparticles-sodium alginate biohybrid drug carrier of doxorubicin. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 197, n. October 2020, p. 111445, 2021.

MORA-HUERTAS, C. E.; FESSI, H.; ELAISSARI, A. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 385, n. 1–2, p. 113–142, jan. 2010.

MOUSTAFINE, R. I. et al. Indomethacin-containing interpolyelectrolyte complexes based on Eudragit® E PO/S 100 copolymers as a novel drug delivery system. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 524, n. 1–2, p. 121–133, maio 2017.

MUDGIL, D.; BARAK, S.; KHATKAR, B. S. X-ray diffraction, IR spectroscopy and thermal characterization of partially hydrolyzed guar gum. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 50, n. 4, p. 1035–1039, maio 2012.

MUDGIL, D.; BARAK, S.; KHATKAR, B. S. Guar gum: processing, properties and food applications—A Review. **Journal of Food Science and Technology**, v. 51, n. 3, p. 409–418, 4 mar. 2014.

MUNDARGI, R. C. et al. Development and evaluation of novel biodegradable microspheres based on poly(d,l-lactide-co-glycolide) and poly(ε-caprolactone) for controlled delivery of doxycycline in the treatment of human periodontal pocket: In vitro and in vivo studies. **Journal of Controlled Release**, v. 119, n. 1, p. 59–68, maio 2007.

MUTTONI, S.; ARDISSINO, M.; JOHN, C. Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review. **Journal of Affective Disorders**, v. 258, p. 11–24, nov. 2019.

NAGANO, T.; TAMAKI, E.; FUNAMI, T. Influence of guar gum on granule morphologies and rheological properties of maize starch. **Carbohydrate Polymers**, v. 72, n. 1, p. 95–101, abr. 2008.

NANDIYANTO, A. B. D.; OKUYAMA, K. Progress in developing spray-drying methods for the production of controlled morphology particles: From the nanometer to submicrometer size ranges. **Advanced Powder Technology**, v. 22, n. 1, p. 1–19, jan. 2011.

NEZAMDOOST-SANI, N.; AMIRI, S.; MOUSAVI KHANEGHAH, A. The application of the coacervation technique for microencapsulation bioactive ingredients: A critical review. **Journal of Agriculture and Food Research**, v. 18,

p. 101431, dez. 2024.

NIKAM, A. et al. A Systematic Overview of Eudragit® Based Copolymer for Smart Healthcare. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 2, p. 587, 9 fev. 2023.

NOORANI, T. et al. Psychedelic therapy for smoking cessation: Qualitative analysis of participant accounts. **Journal of Psychopharmacology**, v. 32, n. 7, p. 756–769, 25 jul. 2018.

NOUR, M. M. et al. Ego-Dissolution and Psychedelics: Validation of the Ego-Dissolution Inventory (EDI). **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 10, 14 jun. 2016.

OLIVEIRA, E. G. DE et al. Avaliação da Goma Guar no desenvolvimento de comprimidos matriciais de liberação controlada de teofilina. **Polímeros**, v. 25, n. spe, p. 54–58, 4 dez. 2015.

OLIVEIRA, O. W.; PETROVICK, P. R. Secagem por aspersão (*Spray Drying*) de extratos vegetais: bases e aplicações. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 4, p. 641–650, set. 2010.

OZKAN, G. et al. A review of microencapsulation methods for food antioxidants: Principles, advantages, drawbacks and applications. **Food Chemistry**, v. 272, p. 494–506, jan. 2019.

PARK, S.-J.; KIM, S.-H. Preparation and characterization of biodegradable poly(l-lactide)/poly(ethylene glycol) microcapsules containing erythromycin by emulsion solvent evaporation technique. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 271, n. 2, p. 336–341, mar. 2004.

PASSIE, T. et al. The pharmacology of psilocybin. **Addiction Biology**, v. 7, n. 4, p. 357–364, 9 out. 2002.

PATIL, J.; MARAPUR, S.; GURAV, P.; BANAGAR, A. Técnica de Gelificação Ionotrópica e Complexação de Polieletrólitos: Nova Abordagem para Encapsulamento de Drogas. **Handbook of Encapsulation and Controlled Release**, p. 273–296, 2015.

PATRA, C. N. et al. Pharmaceutical significance of Eudragit: A review. **Future Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 3, n. 1, p. 33–45, jun. 2017.

PAULO, F.; SANTOS, L. Design of experiments for microencapsulation applications: A review. **Materials Science and Engineering: C**, v. 77, p. 1327–1340, ago. 2017.

PEPE, M. et al. A journey with psychedelic mushrooms: From historical relevance to biology, cultivation, medicinal uses, biotechnology, and beyond. **Biotechnology Advances**, v. 69, p. 108247, dez. 2023.

PÉREZ, C.; DE JESÚS, P.; GRIEBENOW, K. Preservation of lysozyme structure and function upon encapsulation and release from poly(lactic-co-glycolic) acid microspheres prepared by the water-in-oil-in-water method. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 248, n. 1–2, p. 193–206, nov. 2002.

PERIGNON, C. et al. Microencapsulation by interfacial polymerisation: membrane formation and structure. **Journal of Microencapsulation**, v. 32, n. 1, p. 1–15, 2 jan. 2015.

PIRES, A. L. R.; BIERHALZ, A. C. K.; MORAES, Â. M. BIOMATERIALS: TYPES, APPLICATIONS, AND MARKET. **Química Nova**, 2015.

POKORNY, T. et al. Effect of Psilocybin on Empathy and Moral Decision-Making. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 20, n. 9, p. 747–757, set. 2017.

POONAM PATIL, DAKSHA CHAVANKE, M. W. A REVIEW ON IONOTROPIC GELATION METHOD: NOVEL APPROACH FOR CONTROLLED GASTRORETENTIVE GELISPHERES. **Academic Sciences**, 2012.

PRIAMO, W. L. et al. Precipitation and encapsulation of β -carotene in PHBV using carbon dioxide as anti-solvent. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 54, n. 1, p. 103–109, jul. 2010.

QIN, Y. et al. Enteric Polymer–Based Amorphous Solid Dispersions Enhance Oral Absorption of the Weakly Basic Drug Nintedanib via Stabilization of Supersaturation. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 9, p. 1830, 30 ago. 2022.

RAFFIN, R. P. et al. Development of HPMC and Eudragit S100 blended microparticles containing sodium pantoprazole. **Die Pharmazie**, v. 62, n. 5, p. 361–4, maio 2007.

RAZA, M. A. et al. Recent trends on polycaprolactone as sustainable polymer-based drug delivery system in the treatment of cancer: Biomedical applications and nanomedicine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 666, p. 124734, dez. 2024.

REZA MOZAFARI, M. et al. Nanoliposomes and Their Applications in Food Nanotechnology. **Journal of Liposome Research**, v. 18, n. 4, p. 309–327, 9 jan. 2008.

RISCH, S. J.; REINECCIUS, G. A. (EDS.). **Encapsulation and Controlled Release of Food Ingredients**. Washington, DC: American Chemical Society, 1995. v. 590

ROJAS-MORENO, S. et al. Effects of complex coacervation-*Spray Drying* and conventional *Spray Drying* on the quality of microencapsulated orange essential oil. **Journal of Food Measurement and Characterization**, v. 12, n. 1, p. 650–660, 18 mar. 2018.

ROSS, S. et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. **Journal of Psychopharmacology**, v. 30, n. 12, p. 1165–1180, 30 dez. 2016.

RUAN, G.; FENG, S.-S. Preparation and characterization of poly(lactic acid)–poly(ethylene glycol)–poly(lactic acid) (PLA–PEG–PLA) microspheres for controlled release of paclitaxel. **Biomaterials**, v. 24, n. 27, p. 5037–5044, dez. 2003.

SAHOO, S. K. et al. Formulation and in vitro Evaluation of Eudragit® Microspheres of Stavudine. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 4, n. 1, 27 jul. 2007.

SAMPSON, T. R.; MAZMANIAN, S. K. Control of Brain Development, Function, and Behavior by the Microbiome. **Cell Host & Microbe**, v. 17, n. 5, p. 565–576, maio 2015.

SANG, Y. et al. Preparation and sustained release of diatomite incorporated and Eudragit L100 coated hydroxypropyl cellulose/chitosan aerogel microspheres. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 267, p. 131447, maio

2024.

SHAH, H. et al. Pharmaceutical excipients. In: **Remington**. [s.l.] Elsevier, 2021. p. 633–643.

SHARMA, G. et al. Guar gum and its composites as potential materials for diverse applications: A review. **Carbohydrate Polymers**, v. 199, p. 534–545, nov. 2018.

SIEPMANN, J.; SIEPMANN, F. Mathematical modeling of drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 364, n. 2, p. 328–343, dez. 2008.

SILVA, P. T. DA et al. Microencapsulation: concepts, mechanisms, methods and some applications in food technology. **Ciência Rural**, v. 44, n. 7, p. 1304–1311, jul. 2014.

SING, C. E. Development of the modern theory of polymeric complex coacervation. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 239, p. 2–16, jan. 2017.

SINGH, B. Modified-Release Solid Formulations for Colonic Delivery. **Recent Patents on Drug Delivery & Formulation**, v. 1, n. 1, p. 53–63, 1 fev. 2007.

SONG, H. et al. Preparation of the Traditional Chinese Medicine Compound Recipe Heart-Protecting Musk pH-Dependent Gradient-Release Pellets. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 28, n. 10, p. 1261–1273, 29 jan. 2002.

SONG, Y. et al. Mechanisms of structure and performance controlled thin film composite membrane formation via interfacial polymerization process. **Journal of Membrane Science**, v. 251, n. 1–2, p. 67–79, 1 abr. 2005.

SONG, Y.; FAN, J.-B.; WANG, S. Recent progress in interfacial polymerization. **Materials Chemistry Frontiers**, v. 1, n. 6, p. 1028–1040, 2017.

STAVARACHE, C. E. et al. 5-Aminosalicylic Acid Loaded Chitosan-Carrageenan Hydrogel Beads with Potential Application for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. **Polymers**, v. 13, n. 15, p. 2463, 27 jul. 2021.

STRAUSS, D. et al. Psilocybin containing mushrooms: a rapidly developing biotechnology industry in the psychiatry, biomedical and nutraceutical fields. **3**

Biotech, v. 12, n. 12, p. 339, 4 dez. 2022.

TANTAWY, M. A.; ELSABBAGH, H. M.; SALEH, N. M. Modified release, enriched biocompatibility, and enhanced oral bioavailability as precious features of nitrofurantoin-loaded polymeric nanoparticles. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 101, p. 106130, nov. 2024.

TAYEL, S. A. et al. Positively Charged Polymeric Nanoparticle Reservoirs of Terbinafine Hydrochloride: Preclinical Implications for Controlled Drug Delivery in the Aqueous Humor of Rabbits. **AAPS PharmSciTech**, v. 14, n. 2, p. 782–793, 25 jun. 2013.

THAKRAL, N. K.; RAY, A. R.; MAJUMDAR, D. K. Eudragit S-100 entrapped chitosan microspheres of valdecoxib for colon cancer. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 21, n. 9, p. 2691–2699, 10 set. 2010.

THAKRAL, S.; THAKRAL, N. K.; MAJUMDAR, D. K. Eudragit®: a technology evaluation. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 10, n. 1, p. 131–149, 26 jan. 2013.

THIES, C. Encapsulation by complex coacervation. In: **Encapsulation and Controlled Release Technologies in Food Systems**. [s.l.] Wiley, 2016. p. 41–77.

THOMBARE, N. et al. Guar gum as a promising starting material for diverse applications: A review. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 88, p. 361–372, jul. 2016.

TORCHILIN, V. P. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 4, n. 2, p. 145–160, fev. 2005.

TYLŠ, F.; PÁLENÍČEK, T.; HORÁČEK, J. Psilocybin – Summary of knowledge and new perspectives. **European Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 3, p. 342–356, mar. 2014.

VAISHALI et al. **Introduction to Lipid Nanocarriers: A Promising Approach in Drug Delivery**. [s.l.: s.n.].

VANISKI, R.; CORTI, D.; DRUNKLER, D. A. Técnicas e Materiais Empregados na Microencapsulação de Probióticos. **Brazilian Journal of Food Research**, v.

8, n. 1, p. 156, 21 out. 2017.

VICENTE, J. et al. Fundamental analysis of particle formation in *Spray Drying*. **Powder Technology**, v. 247, p. 1–7, out. 2013.

VLACHOU, M. et al. Development and Characterization of Eudragit®-Based Electrospun Nanofibrous Mats and Their Formulation into Nanofiber Tablets for the Modified Release of Furosemide. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 9, p. 480, 17 set. 2019.

VOLLENWEIDER, F. X. et al. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. **NeuroReport**, v. 9, n. 17, p. 3897–3902, dez. 1998.

WANG, R. et al. A Contribution to Improve Barrier Properties and Reduce Swelling Ratio of κ -Carrageenan Film from the Incorporation of Guar Gum or Locust Bean Gum. **Polymers**, v. 15, n. 7, p. 1751, 31 mar. 2023.

WANG, S.; GUO, S.; CHENG, L. Disodium norcantharidate loaded poly(ϵ -caprolactone) microspheres. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 350, n. 1–2, p. 130–137, fev. 2008.

WANI, S. U. D. et al. A review on chitosan and alginate-based microcapsules: Mechanism and applications in drug delivery systems. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 248, p. 125875, set. 2023.

WILLIAM MOREAU, A. et al. Serotonergic Fine-Tuning of the Excitation–Inhibition Balance in Rat Visual Cortical Networks. **Cerebral Cortex**, v. 20, n. 2, p. 456–467, fev. 2010.

WIZŁA, M.; KRAUS, S. W.; LEWCZUK, K. Perspective: Can psychedelic-assisted therapy be a promising aid in compulsive sexual behavior disorder treatment? **Comprehensive Psychiatry**, v. 115, p. 152303, maio 2022.

YANG, Y. et al. Synthesis and characterization of grafting polystyrene from guar gum using atom transfer radical addition. **Carbohydrate Polymers**, v. 176, p. 266–272, nov. 2017.

YE, Q.; GEORGES, N.; SELOMULYA, C. Microencapsulation of active ingredients in functional foods: From research stage to commercial food products.

Trends in Food Science & Technology, v. 78, p. 167–179, ago. 2018.

YOO, J.-W.; GIRI, N.; LEE, C. H. pH-sensitive Eudragit nanoparticles for mucosal drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 403, n. 1–2, p. 262–267, jan. 2011.

ZHANG, R.; VOLKOW, N. D. Brain default-mode network dysfunction in addiction. **NeuroImage**, v. 200, p. 313–331, out. 2019.

ZHANG, Y. et al. Development of food-grade xylanase encapsulation using electrospray dextran microparticles. **Food Hydrocolloids**, v. 150, p. 109716, maio 2024.

ZHU, D. Y.; RONG, M. Z.; ZHANG, M. Q. Self-healing polymeric materials based on microencapsulated healing agents: From design to preparation. **Progress in Polymer Science**, v. 49–50, p. 175–220, out. 2015.