



INSTITUTO
FEDERAL
Rio de Janeiro

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro

Campus Realengo
Graduação em Farmácia

Luiza Antinarelli Leal

Nanopartículas e micropartículas
polissacarídicas: principais matrizes e métodos
de obtenção

Rio de Janeiro
2020

LUIZA ANTINARELLI LEAL

**NANOPARTÍCULAS E MICROPARTÍCULAS POLISSACARÍDICAS:
PRINCIPAIS MATRIZES E MÉTODOS DE OBTENÇÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Federal do Rio de
Janeiro, como requisito parcial para a
obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^o. Dra. Ana Ferreira Ribeiro

Rio de Janeiro
2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação.

Elaborada por Alane Elias Souza

Bibliotecária - CRB 7 n° 6321

L435

Leal, Luiza Antinarelli.

Nanopartículas e micropartículas polissacarídicas: principais matrizes e métodos de obtenção. / Luiza Antinarelli Leal, 2020.

92f.

Orientadora: Ana Ferreira Ribeiro.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Farmácia) – Instituto Federal do Rio de Janeiro, 2020.

1. Nanopartículas. 2. Micropartículas. 3. Polissacarídeos. 4. Métodos de obtenção. I. Instituto Federal do Rio de Janeiro. Campus Realengo. II. Ribeiro, Ana Ferreira. III. Título.

COBIB/CReal

CDU 615

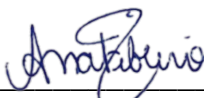
LUIZA ANTINARELLI LEAL

**NANOPARTÍCULAS E MICROPARTÍCULAS POLISSACARÍDICAS:
PRINCIPAIS MATRIZES E MÉTODOS DE OBTENÇÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Federal do Rio de
Janeiro, como requisito parcial para a
obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em 02 / 02 / 2021.

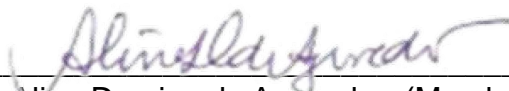
Banca Examinadora



Profª Dra. Ana Ferreira Ribeiro - (Orientador)
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)



Prof. Dr. Eduardo Rodrigues da Silva - (Membro interno)
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)



Profª. Dra. Aline Damico de Azevedo - (Membro interno)
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)

Rio de Janeiro
2021

Agradecimentos

Agradeço aos amigos que fiz dentro e fora do âmbito acadêmico e a todos que contribuíram com a minha caminhada e torceram pelo meu sucesso. Sou profundamente grata pela paciência, motivação, conselhos, carinho e o apoio de vocês.

À minha família por todo o apoio e ensinamentos que me foram dados. Tudo o que sou é graças a vocês. Muito obrigada por tanto!

Meu sincero agradecimento aos professores do IFRJ por todo conhecimento compartilhado e todo esforço para formar profissionais de excelência.

À minha querida orientadora, não tenho palavras para expressar a minha gratidão e admiração. Quanta dedicação, atenção, paciência e carinho não só pelo nosso trabalho, mas por mim também. Obrigada Ana! Muito obrigada! Seu apoio foi fundamental e eu sou muito grata.

Gratidão a todos vocês, que me ajudaram direta ou indiretamente na conclusão deste trabalho.

A principal missão do homem, na vida, é dar luz a si mesmo e tornar-se aquilo que ele é potencialmente.

Erich Fromm

Leal, L.A. *Nanopartículas e micropartículas polissacarídicas: principais matrizes e métodos de obtenção*. Trabalho de Conclusão de Curso. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), *Campus Realengo*, Rio de Janeiro, RJ, 2020.

RESUMO

A nanotecnologia é um campo científico multidisciplinar que tem avançado rapidamente nos últimos anos, tendo aplicações nas mais diversas áreas. A tecnologia farmacêutica é uma área em constante desenvolvimento e a busca por melhorias levou ao desenvolvimento de nanopartículas (Nps) e micropartículas (Mps). Existem diversos métodos e matrizes utilizados para a obtenção de micropartículas e nanopartículas. Mps e Nps polissacarídicas possuem vasta relevância na área farmacêutica, principalmente devido as características de biodegradabilidade e não-toxicidade. O interesse na utilização de polímeros naturais, como os polissacarídeos, para obtenção de sistemas nano e microparticulados vem aumentando nas últimas décadas, pois esses compostos apresentam inúmeras qualidades quando comparados à produtos sintéticos, incluindo sua maior segurança, estabilidade, menor toxicidade, maior biocompatibilidade e biodegradabilidade. Nesse trabalho foi realizado um levantamento bibliográfico para se determinar as principais matrizes e métodos de obtenção de Nps e Mps polissacarídicas, com base nas publicações mais recentes na área. Os métodos de obtenção e os polissacarídeos empregados com mais frequência foram brevemente descritos no trabalho. Os polissacarídeos mais utilizados para a obtenção de Nps e Mps foram quitosana e/ou seus derivados, alginato, celulose e/ou seus derivados, pectina, ácido hialurônico e dextrana e/ou seus derivados. Os métodos complexação de polieletrólitos, gelificação iônica e reticulação covalente foram frequentemente utilizados para a obtenção tanto de micro quanto de nanopartículas. Para as micropartículas, destacou-se, adicionalmente, o método físico *spray drying* (o qual não foi empregado na obtenção de nanopartículas), enquanto o método da automontagem de polissacarídeos hidrofobicamente modificados foi utilizado apenas na obtenção de nanopartículas. O método da hidrólise ácida apareceu com frequência para obtenção de nanocristais de celulose. A maioria dos métodos mais utilizados envolve carga elétrica, assim como muitos polissacarídeos mais utilizados são polieletrólitos. O polissacarídeo de maior destaque para Nps foi a quitosana e/ou derivados e o método mais empregado foi a gelificação iônica. Para Mps, o polissacarídeo de maior destaque foi a dextrana e/ou derivados e o método mais empregado foi o *spray drying*.

Palavras-chave: Nanopartículas. Micropartículas. Matriz. Polissacarídeos. Métodos de obtenção.

Leal, L.A. [*Polysaccharide nanoparticles and microparticles: main matrices and obtaining methods*]. Trabalho de Conclusão de Curso. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), *Campus Realengo*, Rio de Janeiro, RJ, 2020.

ABSTRACT

Nanotechnology is a multidisciplinary scientific field that has advanced rapidly in recent years, having applications in various areas. Pharmaceutical technology is an area in constant development and the search for improvements has led to the development of nanoparticles (Nps) and microparticles (Mps). There are several methods and matrices used to obtain microparticles and nanoparticles. Mps and Nps polysaccharides have wide relevance in the pharmaceutical area, mainly due to the characteristics of biodegradability and non-toxicity. Interest in the use of natural polymers, such as polysaccharides, to obtain nano and microparticulate systems has been increasing in recent decades, as these compounds have numerous qualities when compared to synthetic products, including its greater safety, stability, lower toxicity, increased biocompatibility and biodegradability. In this work, a bibliographic survey was carried out to determine the main matrices and methods of obtaining polysaccharides Nps and Mps based on the most recent publications in the area. The methods of obtaining and the most frequently used polysaccharides were briefly described at work. The most commonly used polysaccharides to obtain Nps and MPs were chitosan and/or their derivatives, alginate, cellulose and/or their derivatives, pectin, hyaluronic acid and dextran and/or their derivatives. The methods of complexation of polyelectrolytes, ionic gelation and covalent crosslinking were often used to obtain both micro and nanoparticles. For the microparticles, the physical spray drying method was also highlighted (which was not used to obtain nanoparticles), while the method of self-assembly of hydrophobically modified polysaccharides was used only in obtaining nanoparticles. The acid hydrolysis method frequently appeared to obtain cellulose nanocrystals. Most of the most widely used methods involve electrical charge, just as many of the most widely used polysaccharides are polyelectrolytes. The most prominent polysaccharide for Nps was chitosan and/or derivatives and the most used method was ionic gelation. For MPs, the most prominent polysaccharide was dextran and/or derivatives and the most used method was spray drying.

Keywords: Nanoparticles. Microparticles. Matrix. Polysaccharide. Procurement methods

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Apresentação estrutural de cápsulas e esferas	17
Figura 2 – Estrutura química do amido de milho	29
Figura 3 – Estrutura dos polissacarídeos quitina e quitosana, onde n é o grau de polimerização	31
Figura 4 – Estrutura química do alginato de sódio	33
Figura 5 – Estrutura geral da pectina	34
Figura 6 – Estrutura molecular do ácido hialurônico	36
Figura 7 – Estrutura molecular da celulose	38
Figura 8 – Estrutura molecular da hidroxil-propil-metil-celulose	39
Figura 9 – Estrutura molecular da carboxi-metil-celulose	39
Figura 10 – Estrutura molecular da dextrana	41
Figura 11 – Estrutura molecular da sacarose	41
Figura 12 – Estrutura molecular da maltodextrina	42
Figura 13 – Síntese de derivados anfífilos de hialuronano por PZLL e formação das nanopartículas automontadas	46
Figura 14 – Preparação de nanopartículas pelo método da emulsificação-coacervação	48
Figura 15 – Processo de atomização na formação de partículas por gelificação iônica	51
Figura 16 – Representação esquemática do método de secagem por aspersão (<i>Spray drying</i>)	57
Figura 17 – Obtenção de nanocápsulas polissacarídicas de manana ou dextrana carregadas com mRNA, utilizando a técnica de deposição camada por camada em suporte de sílica	59

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 - Relação entre o número de publicações encontradas e os métodos de obtenção de partículas polissacarídicas utilizados ----- 22
- Gráfico 2 - Relação entre o número de publicações encontradas e os polissacarídeos utilizados como matriz ----- 23
- Gráfico 3 - Relação entre os métodos e matrizes polissacarídicas mais empregados para a obtenção de nanopartículas ----- 24
- Gráfico 4 - Relação entre os métodos e matrizes polissacarídicas mais empregados para a obtenção de micropartículas ----- 26

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

μm – micrômetro

A/O – água em óleo

APHM – automontagem de polissacarídeos hidrofobicamente modificados

ASP – polissacarídeo de *Angelica sinensis*

CaCl_2 – cloreto de cálcio

CaCO_3 – carbonato de cálcio

COOH – ácido carboxílico

CP – complexação de polieletrólitos

CS/RC – coacervação simples/reticulação covalente

CS/RI – coacervação simples/reticulação iônica

Da - daltons

DTBP – dimetil 3-3'-ditiobispropionimidato · 2HCL

EDC – cloridrato de N- (3-dimetilaminopropil) -N2-etilcarbodiimida

EHMC – 2-etilhexil 4-metoxicinamato

EHMC + Vit.E-Mp – micropartícula carregada de 2-etilhexil 4-metoxicinamato co-carregada de vitamina E

EHMC-Mp – micropartícula carregada de 2-etilhexil 4-metoxicinamato

FITC – fluoresceína

h - horas

HA – ácido hialurônico

HA – hidrólise ácida

HA-g-PZLL – derivado de hialuronano / poli- (N- ϵ -carbобензилокси-L-lisina)

HCl – ácido clorídrico

HDL/LDL – lipoproteína de alta densidade/lipoproteína de baixa densidade

kDa – quilodalton

KMnO_4 – permanganato de potássio

min – minutos

MP - micropartícula

mRNA – RNA mensageiro

NaOH – hidróxido de sódio

NH_3^+ - amônia

NHS – N-hidroxissuccinimida

nm - nanômetro

NP - nanopartícula

O/A – óleo em água

pH – potencial hidrogeniônico

PHM – polissacarídeo hidrofobicamente modificado

PPA – propargilamina

PZLL - N-ε-carbobenziloxi-L-lisina

RPM – rotação por minuto

SD – *spray drying*

SPIO – óxido de ferro superparamagnético

TPP – tripolifosfato

UDP – difosfato de uridina

UV – ultravioleta

Vitamina E TPGS – succinato de D -α-tocoferil polietilenoglicol 1000

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Relação entre os principais métodos e polissacarídeos utilizados para nanopartículas encontrados na pesquisa e suas referências ----- 25
- Tabela 2 - Relação entre os principais métodos e polissacarídeos utilizados para micropartículas encontrados na pesquisa e suas referências ----- 27
- Tabela 3 – Relação de métodos e polissacarídeos empregados com menor frequência ----- 28

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 A NANOTECNOLOGIA E O USO DE MATRIZES DE ORIGEM NATURAL	15
1.2 OBJETIVOS	19
1.2.1 Objetivo geral	19
1.2.2 Objetivos específicos	19
2 DESENVOLVIMENTO	20
2.1 METODOLOGIA	20
2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
2.2.1 Levantamento bibliográfico	22
2.2.2 Principais polissacarídeos utilizados em nanopartículas e micropartículas	29
2.2.2.1 Quitina e Quitosana	30
2.2.2.2 Alginato	32
2.2.2.3 Pectina	34
2.2.2.4 Ácido hialurônico	36
2.2.2.5 Celulose	38
2.2.2.6 Dextrana	40
2.2.3 Métodos de obtenção de partículas poliméricas	43
2.2.4 Métodos de obtenção de nanopartículas e micropartículas polissacarídicas	44
2.2.4.1 Automontagem de polissacarídeos hidrofobicamente modificados	44
2.2.4.2 Coacervação simples	47
2.2.4.2.1 Reticulação Covalente	48
2.2.4.2.2 Gelificação Iônica / Reticulação Iônica	49
2.2.4.3 Coacervação Complexa / Complexação de Polieletrólitos	52
2.2.4.4 Hidrólise ácida	54
2.2.4.5 Secagem por aspersão (Spray drying)	56
2.2.4.6 Outros Métodos	57
2.2.4.6.1 Deposição camada por camada	57
2.2.4.6.2 Dupla emulsificação- evaporação do solvente	60
3 CONCLUSÕES	62
REFERÊNCIAS	64

1 INTRODUÇÃO

1.1 A NANOTECNOLOGIA E O USO DE MATRIZES DE ORIGEM NATURAL

A nanotecnologia é um campo científico multidisciplinar que tem avançado rapidamente nos últimos anos, tendo aplicações nas mais diversas áreas, como setores de energia, eletrônica, indústria farmacêutica, têxtil (DURÁN; MATTOSO.; MORAIS, 2006), cosmética e alimentícia. Segundo Feynman (1992), a nanotecnologia pode ser definida como “a capacidade de manipular partículas em escala nanométrica e planejar sua ação de acordo com o que se deseja, possibilitando a construção de matérias inexistentes na natureza”.

A tecnologia farmacêutica é uma área de constante desenvolvimento, e a busca por melhorias levou ao desenvolvimento de diversos métodos nanotecnológicos e ao aparecimento das nanopartículas (NP) e das micropartículas (MP) (FRANCO, 2013). Estes sistemas foram planejados para trazer melhorias em diversas linhas terapêuticas, sendo esperado seu uso em administrações parenterais, orais e oftálmicas, na área oncológica e cosmética. Apresentam inúmeras vantagens, como, por exemplo, a possibilidade de diminuir os efeitos colaterais de fármacos, aumento do índice terapêutico, biodisponibilidade e estabilidade (SCHAFFAZICK *et al*, 2003).

Os prefixos “nano” e “micro” estão relacionados a uma escala de medida inferior à escala macro e assim sendo, apresentam propriedades funcionais únicas não encontradas na escala macro (CHAU; WU; YEN, 2007). Nps são partículas coloidais de tamanho compreendido entre os intervalos de 10 a 1000 nm (1 μm), biologicamente ativas ou que tenham capacidade de veicular agentes terapêuticos como fármacos, peptídeos e proteínas, material genético ou outras substâncias que atuem benéficamente em casos patológicos particulares (KREUTER, 2007; FRANCO, 2013). Diferenciam-se das MPs devido ao tamanho, estas possuem tamanho maior que 1000 nm (1 μm), podendo estender-se até 1000 μm (BECK, 2005).

Existem diversos métodos e matrizes utilizados para a obtenção de micropartículas e nanopartículas, assim como diferentes nano e microestruturas, podendo-se citar as Mps e Nps poliméricas, Mps e Nps lipídicas, micro e

nanoemulsões, lipossomas, Mps e Nps magnéticas e metálicas, dendrímeros, complexos de inclusão, micelas, nanotubos de carbono, quantum dots, dentre outros (DEVALAPALLY; CHAKILAM; AMIJI, 2007; FARAJI; WIPF, 2009; SAÉZ *et al.*, 2004) As matrizes podem ser divididas em polímeros naturais, semissintéticos ou sintéticos; lipídeos naturais ou modificados; fosfolipídeos naturais ou modificados; agentes tensoativos ou surfactantes (RAJ *et al.*, 2012); e oligossacarídeos (SALÚSTIO *et al.*, 2011). A escolha do excipiente e do sistema micro ou nanoparticulado dependerá da ação pretendida (PANYAM; LABHASETWAR, 2003).

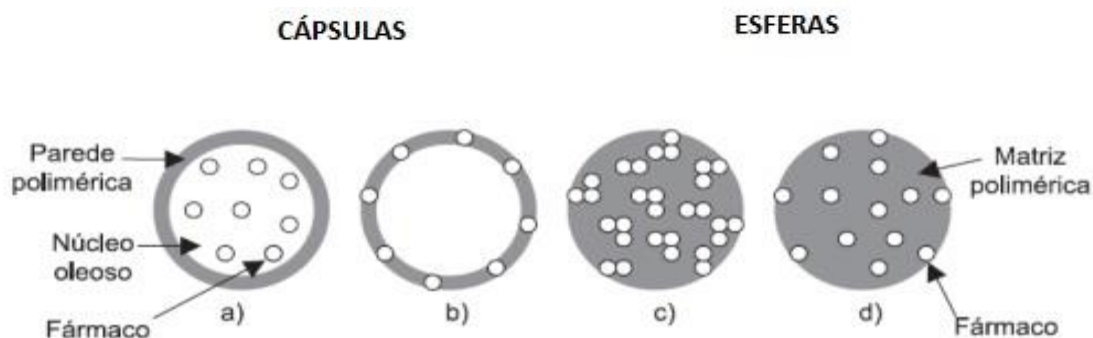
Os excipientes devem ser inertes, não higroscópicos, quimicamente compatíveis com os ativos e fornecer resistência e estabilidade à formulação. Além disto, preferencialmente, devem ser biodegradáveis e biocompatíveis, não tóxicos e não imunogênicos, assim como seus produtos de degradação. Devem ter boa estabilidade e metabolismo *in vivo* conhecido, apresentar elevada capacidade de carga para o fármaco, custo razoável e facilitar a produção em escala industrial (MEHNERT, MÄDER, 2001; VAUTHIER; BOUCHEMAL, 2009). Por serem biodegradáveis, biocompatíveis e reduzirem o impacto da formulação no organismo, os excipientes de origem natural ou biológica são preferidos (MEHNERT; MÄDER, 2001). Ao se utilizar um polímero natural ao invés de polímeros sintéticos, minimiza-se as preocupações com a estabilidade, toxicidade e biodegradabilidade (SWIERCZEWSKA *et al.*, 2016).

Os polímeros naturais, principalmente os polissacarídeos, possuem grande importância nos sistemas de liberação, pois apresentam propriedades superiores como propriedades antivirais, antibacterianas e mucoadesivas (WANG *et al.*, 2004; WITCZAK, 1997). Mps e Nps polissacarídicas possuem vasta relevância na área farmacêutica, principalmente devido as características de biodegradabilidade, não-toxicidade e hidrofília dos polissacarídeos (LIU *et al.*, 2008). As Nps e Mps polissacarídicas estão contidas no universo das Nps e Mps poliméricas, que podem, ainda, apresentar-se em duas estruturas diferentes: nano/microesferas e nano/microcápsulas (COSTA NETO, 2009; SCHAFFAZICK *et al.*, 2003).

Nas nano/microesferas o princípio ativo encontra-se homogeneamente disperso por toda a matriz polimérica (BENITA, 1996), enquanto que, nas nano/microcápsulas, o mesmo se encontra na parte interna da cavidade oleosa ou aquosa envolta por uma membrana polimérica, ou, ainda, podem ser adsorvidos

nessa membrana (SANTOS; FIALHO, 2007). Na figura 1 pode-se observar a diferença estrutural entre as cápsulas e as esferas.

Figura 1 – Apresentação estrutural de cápsulas e esferas. Onde: (a) fármaco dissolvido no núcleo (oleoso ou aquoso) das cápsulas; (b) fármaco adsorvido na parede polimérica da cápsula; (c) fármaco retido na matriz polimérica da esfera; (d) fármaco adsorvido ou disperso na matriz polimérica da esfera.



Fonte: adaptada de SCHAFFAZICK *et al.*, 2003; COSTA NETO, 2009.

Na área farmacêutica, a nanotecnologia é muito utilizada para a veiculação de fármacos, pois é capaz de modificar as propriedades do fármaco veiculado, aumentando sua estabilidade e permitindo diversos perfis de liberação (WILCZEWSKA *et al.*, 2012), a fim de aumentar a biodisponibilidade e atingir eficácia terapêutica com toxicidade mínima (LAROUÏ *et al.*, 2010; RAJ; SAURABH, 2012; SHEWAN; STOKES, 2013). Há uma eficiente proteção dos fármacos contra a degradação química ou enzimática (SOMA *et al.*, 1999), melhora da solubilidade e compatibilidade de fármacos, tempo de circulação sanguínea relativamente longo (TORCHILIN, 2011), proteção contra agentes externos (umidade, oxigênio, raios UV, calor, etc.) e vetorização dos ativos, evitando que estes se dispersem para tecidos não-alvos, aumentando o índice terapêutico (LIN; CHOONG; DASS, 2010; MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2010).

A procura de produtos que preservem o meio-ambiente e a saúde está crescendo (FEDALTO; LUBI, 2014) e isto tem sido associado ao aumento do questionamento da população a respeito do uso intenso de produtos farmacêuticos sintéticos e os perigos que esta prática pode ocasionar (SOUZA; MACIEL, 2010). Os produtos naturais apresentam inúmeras qualidades quando comparados à produtos sintéticos, incluindo sua maior segurança, estabilidade, menor toxicidade, maior biocompatibilidade e biodegradabilidade, além de apresentarem menores

custos de produção (LIU *et al.*, 2008; MEHNERT; MÄDER, 2001; SWIERCZEWSKA *et al.*, 2016; RAEMDONCK *et al.*, 2013; SINHA; RACHNA, 2001). Estas vantagens levam não só ao aumento de formulações desenvolvidas com produtos naturais, como também, estimulam a pesquisa e o aumento de publicações em torno deste tema. Assim, o interesse na utilização de polímeros naturais, como os polissacarídeos, para obtenção de sistemas nano e microparticulados vem aumentando nas últimas décadas. Este trabalho de revisão bibliográfica surge como uma forma de facilitar o acesso às informações científicas mais recentes a respeito das matrizes e dos métodos de obtenção de nano e micropartículas polissacarídicas, colaborando com a pesquisa nanotecnológica, com a publicação de novos trabalhos e talvez, com o desenvolvimento de novas partículas por parte de pesquisadores da área.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão bibliográfica sobre as principais matrizes e métodos de obtenção de nanopartículas e micropartículas polissacarídicas, com base nas publicações mais recentes na área.

1.2.2 Objetivos específicos

- Realizar um levantamento das publicações científicas mais recentes onde foram desenvolvidas nano e micropartículas utilizando polissacarídeos como matriz;
- Identificar e relacionar, entre as publicações selecionadas, os principais polissacarídeos e métodos empregados na obtenção das nano e micropartículas;
- Relacionar os polissacarídeos empregados em cada método, verificando a frequência de utilização dos mesmos, com base no número de publicações;
- Realizar uma breve descrição dos polissacarídeos mais utilizados no desenvolvimento de nano e micropartículas, de acordo com o levantamento realizado;
- Realizar uma breve descrição dos métodos de obtenção mais empregados no desenvolvimento de nano e micropartículas polissacarídicas, com base no levantamento realizado.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 METODOLOGIA

O delineamento metodológico deste projeto caracterizou-se por uma revisão bibliográfica, para a qual foram realizadas buscas de publicações disponíveis nas bases de dados NCBI (*National Center for Biotechnology Information*), Google Acadêmico, PubMed e SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*), utilizando as palavras-chave: Polissacarídeos, Nanopartículas, Micropartículas, Nanopartículas Polissacarídicas, Micropartículas Polissacarídicas, Matriz Polimérica, Síntese, Métodos, Produtos Naturais e seus correspondentes na língua inglesa (*Polysaccharides, Nanoparticles, Microparticles, Polysaccharide Nanoparticles, Polysaccharide Microparticles, Polymer Matrix, Synthesis, Methods, Natural Products*). As palavras-chave foram pesquisadas de forma individual e em combinações.

Visando elencar os principais polissacarídeos e métodos de obtenção utilizados no desenvolvimento de micro e nanopartículas, foi realizado um levantamento das publicações mais recentes somente na base de dados PubMed (utilizando o site do NCBI). Essa base foi escolhida por ter sido considerada a mais completa e, geralmente, incluir os trabalhos encontrados nas outras bases mencionadas. Para esse levantamento, foram utilizadas as seguintes palavras-chave combinadas utilizando o operador booleano “AND”: “*Polysaccharide AND Nanoparticles*” e “*Polysaccharide AND Microparticles*”.

Para nanopartículas, foram admitidos trabalhos publicados nos idiomas inglês, espanhol e português, durante o período de 01/01/2020 a 01/06/2020. Para micropartículas, foram admitidos trabalhos publicados nos idiomas inglês, espanhol e português, durante o período de 01/06/2019 a 01/06/2020. O período de pesquisa para micropartículas foi maior pois, na literatura, existem mais publicações relacionadas às nanopartículas, fazendo com que o número de resultados para micropartículas fosse muito reduzido caso o período de pesquisa fosse o mesmo para ambas.

A seleção das publicações teve como etapa inicial a triagem dos títulos que tivessem relação com o tema proposto, seguido da leitura do resumo e caso necessário, leitura superficial do trabalho (especialmente da metodologia), com

seguinte exclusão daqueles que não contribuíram com o tema. As publicações selecionadas foram incluídas nos dados e análises do levantamento apresentado neste trabalho e algumas foram lidas detalhadamente para posterior descrição. Assim, com base no resultado do levantamento, foram selecionados os polissacarídeos mais utilizados como matriz e os métodos mais empregados na obtenção das nano e micropartículas polissacarídicas, os quais foram posteriormente abordados em uma breve descrição.

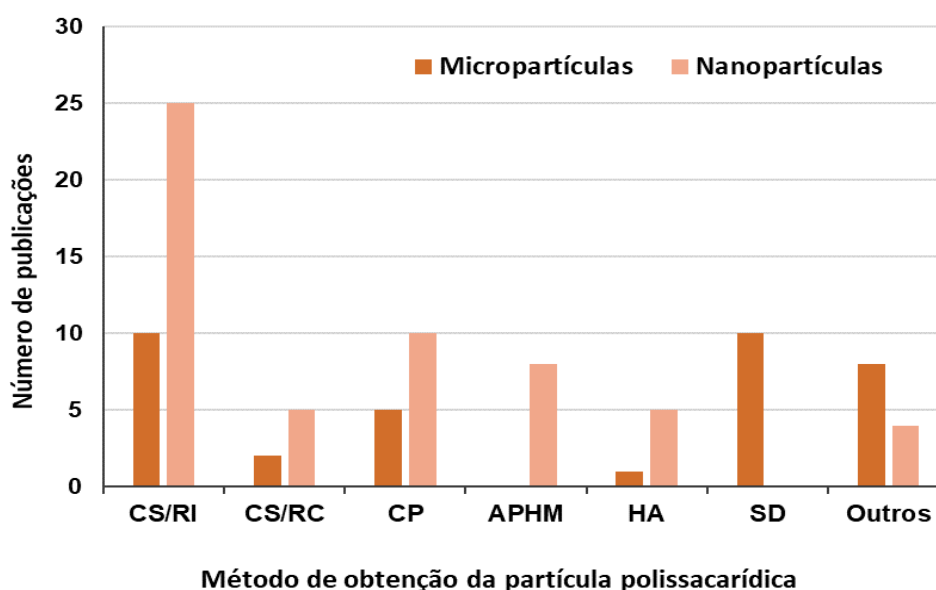
2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.2.1 Levantamento bibliográfico

O levantamento bibliográfico de publicações a respeito de Nps e Mps polissacarídicas foi realizado na base de dados PubMed (NCBI), utilizando as seguintes palavras-chave combinadas incluindo o operador booleano “AND”: “*Polysaccharide AND Nanoparticles*” e “*Polysaccharide AND Microparticles*”. Para nanopartículas foram incluídos trabalhos publicados nos idiomas inglês, espanhol e português, durante o período de 01/01/2020 a 01/06/2020 e, para micropartículas, foram incluídos trabalhos publicados nos idiomas inglês, espanhol e português, durante o período de 01/06/2019 a 01/06/2020.

Ao utilizar as palavras-chave acima foram encontrados 212 artigos para nanopartículas e 94 artigos para micropartículas, contudo, foram aproveitados 54 artigos para Nps e 34 artigos para Mps. Foram excluídos artigos de revisão bibliográfica e trabalhos em que o polissacarídeo não exerceu papel de matriz. O gráfico 1 apresenta os métodos de obtenção mais utilizados para Nps e Mps polissacarídicas.

Gráfico 1 – Relação entre o número de publicações encontradas e os métodos de obtenção de partículas polissacarídicas utilizados.

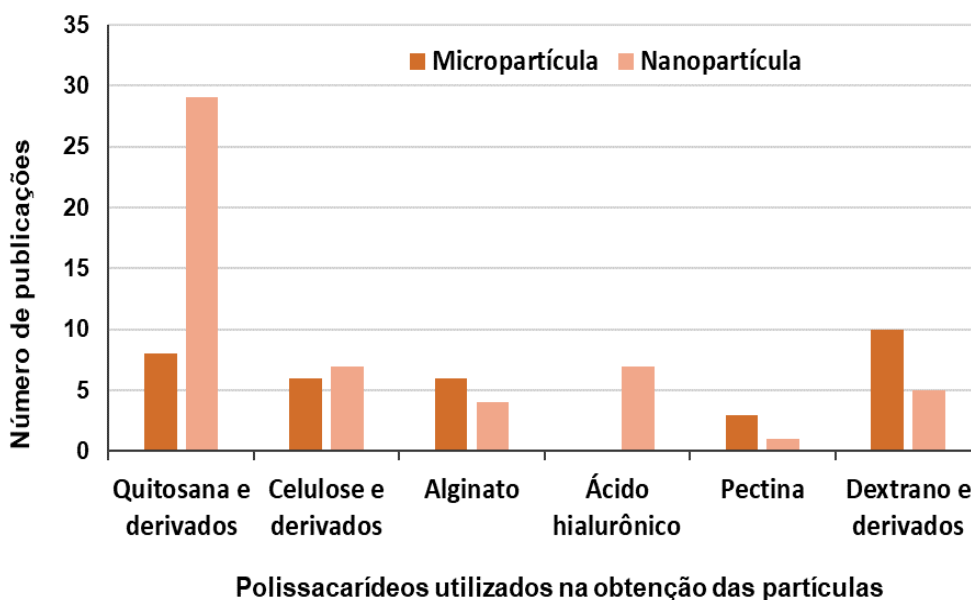


Fonte: Autor, 2020. Onde: CS/RI: coacervação simples com reticulação iônica; CS/RC: coacervação simples com reticulação covalente; CP: complexação de polieletrólitos; APHM: automontagem de polissacarídeos hidrofobicamente modificados; HA: hidrólise ácida; SD: *spray drying*.

A coacervação simples com reticulação iônica (ou gelificação iônica) foi o método mais utilizado para a obtenção de nanopartículas, seguido da complexação de polieletrólitos (ou coacervação complexa), auto estruturação de polissacarídeos hidrofobicamente modificados, hidrólise ácida e coacervação simples com reticulação covalente. Métodos denominados “outros” são métodos encontrados na pesquisa que não tiveram a mesma relevância, a saber: *salting-out*, nanoprecipitação, deposição camada por camada. Para a obtenção de micropartículas, os métodos físicos foram amplamente utilizados, destacando-se enormemente o *spray-drying*. Além deste, a reticulação iônica e a complexação de polieletrólitos também foram bastante utilizadas, sendo a reticulação covalente menos empregada, assim como outros métodos, a saber: moldagem camada por camada, leito fluidizado, eletrofiação, deslocamento e evaporação do solvente, moagem com moldagem por injeção e moagem com tamisação.

O gráfico 2 apresenta os polissacarídeos mais utilizados como matriz para Nps e Mps.

Gráfico 2 - Relação entre o número de publicações encontradas e os polissacarídeos utilizados como matriz.



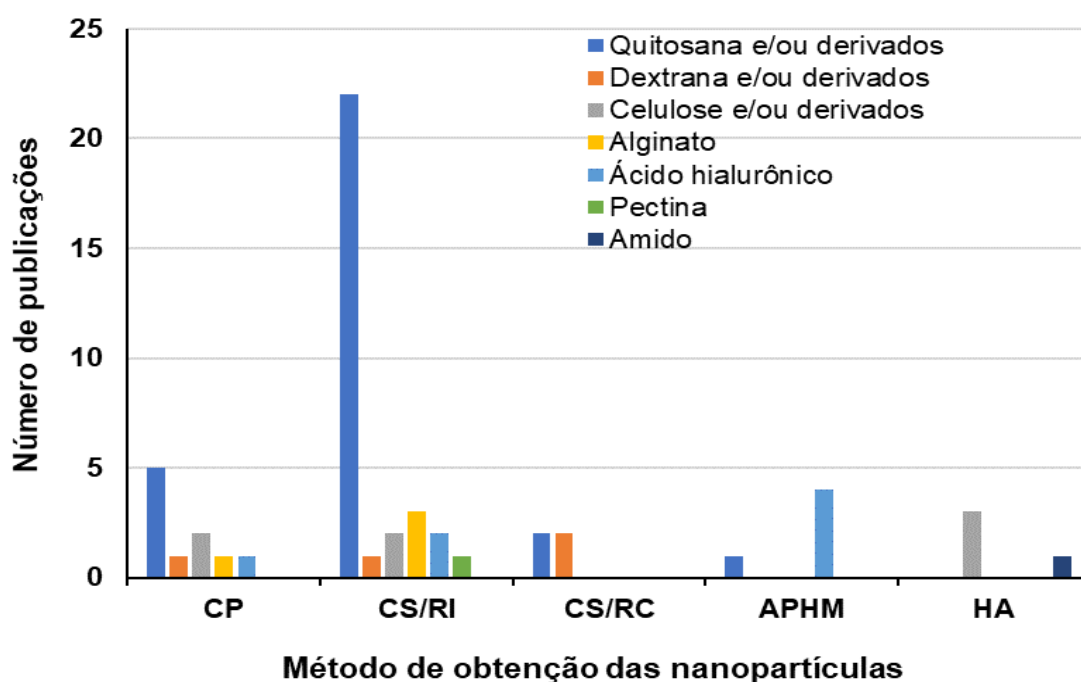
Fonte: Autor, 2020.

A quitosana e/ou derivados foi o polissacarídeo mais empregado como matriz de nanopartículas. O ácido hialurônico, celulose e/ou derivados, dextrana e/ou

derivados, alginato e pectina também foram utilizados, sendo esta última em menor quantidade. Para micropartículas, a dextrana e/ou derivados foi a matriz mais utilizada, seguido da quitosana e/ou derivados, celulose e/ou derivados, alginato e pectina, sendo esta última, a menos utilizada novamente.

O gráfico 3 correlaciona os principais métodos e matrizes polissacarídicas utilizados na obtenção de nanopartículas, sendo possível concluir que a quitosana e/ou seus derivados foi o polissacarídeo mais utilizado na complexação de polieletrólitos e na reticulação iônica. O alginato de sódio também se destacou como um polissacarídeo empregado com frequência em nanopartículas obtidas pelo método da reticulação iônica. Para a reticulação covalente, somente a quitosana e/ou seus derivados e a dextrana foram empregadas. Na automontagem de polissacarídeos hidrofobicamente modificados, o ácido hialurônico foi o polissacarídeo mais utilizado, observando-se, também, o uso da quitosana e/ou seus derivados. A celulose foi predominantemente utilizada na hidrólise ácida, contudo, o amido também foi empregado como matriz polissacarídica usando esse método.

Gráfico 3 – Relação entre os métodos e matrizes polissacarídicas mais empregados para a obtenção de nanopartículas.



Fonte: Autor, 2020. Onde: CP: complexação de polieletrólitos; CS/RI: coacervação simples com reticulação iônica; CS/RC: coacervação simples com reticulação covalente; APHM: automontagem de polissacarídeos hidrofobicamente modificados; HA: hidrólise ácida.

A tabela 1 apresenta as referências utilizadas para os dados apresentados no gráfico 3.

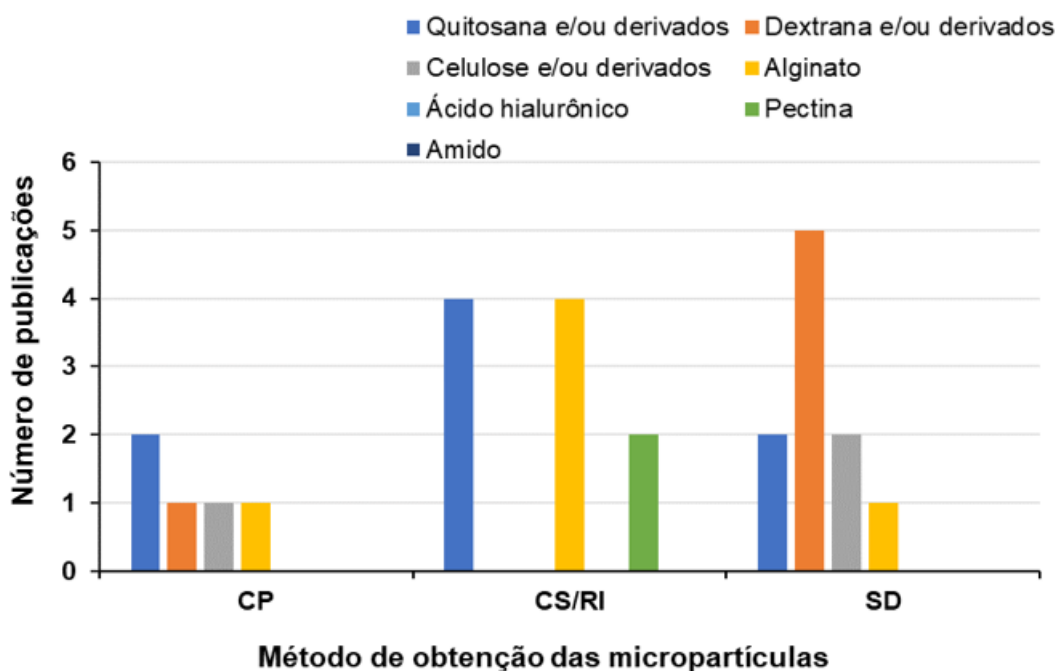
Tabela 1 – Relação entre os principais métodos e polissacarídeos utilizados para nanopartículas encontrados na pesquisa e suas referências.

MÉTODO	POLISSACARÍDEO	REFERÊNCIA
CP	Quitosana e/ou derivados	HEFNAWY <i>et al.</i> , 2020; LIN <i>et al.</i> , 2020; LIU <i>et al.</i> , 2020; PEULER; DIMMITT; LIN, 2020; ROJEWSKA <i>et al.</i> , 2020.
	Dextrana e/ou derivados	PEULER; DIMMITT; LIN, 2020.
	Celulose e/ou derivados	ROJEWSKA <i>et al.</i> , 2020.
	Alginato	ROJEWSKA <i>et al.</i> , 2020.
CS/RI	Ácido hialurônico	VLASSI; PAPAGIANNOPOULOS, 2020. ACEVEDO-VILLANUEVA <i>et al.</i> , 2020; GOVINDAPPA <i>et al.</i> , 2020; KHAN <i>et al.</i> , 2020; KRITCHENKOV <i>et al.</i> , 2020; LOUTFY <i>et al.</i> , 2020; MALUIN <i>et al.</i> , 2020; MORADIKHAH <i>et al.</i> , 2020; MOTIEI <i>et al.</i> , 2020; OSOJNIK <i>et al.</i> , 2020; POTRČ <i>et al.</i> , 2020; RAJKUMAR <i>et al.</i> , 2020; REBBOUH; MARTIN-EAUCLAIRE; LARABA-DJEBARI, 2020; RENU <i>et al.</i> , 2020; ROGER <i>et al.</i> , 2020; ROJEWSKA <i>et al.</i> , 2020; SHENDE; GUPTA, 2020; SHIM <i>et al.</i> , 2020; SILVA <i>et al.</i> , 2020; SINGH <i>et al.</i> , 2020; TURCSÁNYI; VARGA; CSAPÓ, 2020; ZEMLJIČ <i>et al.</i> , 2020; ZOU <i>et al.</i> , 2020.
	Quitosana e/ou derivados	
	Dextrana e/ou derivados	QUAN <i>et al.</i> , 2020.
	Celulose e/ou derivados	ROJEWSKA <i>et al.</i> , 2020; SHENDE; GUPTA, 2020.
	Alginato	ROGER <i>et al.</i> , 2020; ROJEWSKA <i>et al.</i> , 2020; SEGAWA <i>et al.</i> , 2020.
	Ácido hialurônico	TURCSÁNYI <i>et al.</i> , 2020.
	Pectina	OSOJNIK <i>et al.</i> , 2020.
	CS/RC	Quitosana e/ou derivados
Dextrana e/ou derivados		FALCIANI <i>et al.</i> , 2020.
Quitosana e/ou derivados		FANG <i>et al.</i> , 2020.
APHM	Ácido hialurônico	CATENACCI <i>et al.</i> , 2020; HOU <i>et al.</i> , 2020; HUANG <i>et al.</i> , 2020; YANG <i>et al.</i> , 2020.
HA	Celulose e/ou derivados	GHANI, 2020; SAFAVI-MIRMAHALLEH; SALAMI-KALAJAHI; ROGHANI-MAMAQANI, 2020; XIAO <i>et al.</i> , 2020;
	Amido	ZHOU <i>et al.</i> , 2020.

Fonte: Autor, 2020. Onde: CP: complexação de polieletrólitos; CS/RI: coacervação simples com reticulação iônica; CS/RC: coacervação simples com reticulação covalente; APHM: automontagem de polissacarídeos hidrofobicamente modificados; HÁ: hidrólise ácida.

O gráfico 4 correlaciona os principais métodos e matrizes polissacarídicas utilizados na obtenção de micropartículas. Em complexação de polieletrólitos, foram empregados dextrana e/ou derivados, alginato e quitosana e/ou derivados, sendo esta última a mais utilizada neste método. Na coacervação simples com reticulação iônica, o alginato e a quitosana e/ou derivados foram amplamente empregados, contudo, observou-se também, o uso da pectina. A dextrana e/ou derivados foi o polissacarídeo mais utilizado no *spray drying*, observando-se, também, o emprego do ácido hialurônico, celulose e/ou derivados e alginato como matriz.

Gráfico 4 – Relação entre os métodos e matrizes polissacarídicas mais empregados para a obtenção de micropartículas.



Fonte: Autor, 2020. Onde: CP: complexação de polieletrólitos; CS/RI: coacervação simples com reticulação iônica; SD: *spray drying*.

A tabela 2 apresenta as referências utilizadas para os dados apresentados no gráfico 4.

Tabela 2 – Relação entre os principais métodos e polissacarídeos utilizados para micropartículas encontrados na pesquisa e suas referências.

MÉTODO	POLISSACARÍDEO	REFERÊNCIA
CS/RI	Quitosana e/ou derivados	BARRERA <i>et al.</i> , 2020; ĆUJIĆ-NIKOLIĆ <i>et al.</i> , 2019; IURCIUC-TINCU <i>et al.</i> , 2020; LÓPEZ-IGLESIAS <i>et al.</i> , 2020.
	Alginato	COLMAN <i>et al.</i> , 2019; ČRNIVEC <i>et al.</i> , 2020; RAGAB <i>et al.</i> , 2019; VAGHASIYA <i>et al.</i> , 2019;
	Pectina	BARRA <i>et al.</i> , 2019; ČRNIVEC <i>et al.</i> , 2020.
CP	Quitosana e/ou derivados	IURCIUC-TINCU <i>et al.</i> , 2020; LIU; TU; CHEN, 2020.
	Dextrana e/ou derivados	STAGNER <i>et al.</i> , 2019.
	Celulose e/ou derivados	LIU; TU; CHEN, 2020.
	Alginato	DUARTE <i>et al.</i> , 2019
SD	Quitosana e/ou derivados	MOHYLYUK <i>et al.</i> , 2019; STENGER <i>et al.</i> , 2019.
	Dextrana e/ou derivados	GONZÁLEZ <i>et al.</i> , 2020; GÜNTER <i>et al.</i> , 2019; PLAVCOVÁ <i>et al.</i> , 2019; ULLAH <i>et al.</i> , 2019; YU; LEE, 2020.
	Celulose e/ou derivados	LIU <i>et al.</i> , 2019; STENGER <i>et al.</i> , 2019.
	Alginato	LIANG <i>et al.</i> , 2019.

Fonte: Autor, 2020. Onde: CS/RI: coacervação simples com reticulação iônica; CP: complexação de polieletrólitos; SD: *spray drying*

A tabela 3 apresenta a relação dos métodos e polissacarídeos utilizados com menor frequência nas publicações encontradas e suas respectivas referências.

Tabela 3 – Relação de métodos e polissacarídeos empregados com menor frequência.

Partícula	Métodos	Polissacarídeos
Nanopartícula	Dupla emulsificação- evaporação do solvente (CHEN <i>et al.</i> , 2020)	Arabinoxilano (SARKER <i>et al.</i> , 2020) Goma guar (BOSTANUDIN <i>et al.</i> , 2020)
	Nanoprecipitação (ANWAR <i>et al.</i> , 2020)	Amido (LI, <i>et al.</i> , 2020) Pululano (MITTRA <i>et al.</i> , 2020; MORAES <i>et al.</i> , 2020)
	Moldagem em partículas metálicas e/ou inorgânicas (SON <i>et al.</i> , 2020)	Fucoidan (WU <i>et al.</i> , 2020) Manana (SON <i>et al.</i> , 2020) Levan (XU <i>et al.</i> , 2020)
	<i>Salting-out</i> (XU <i>et al.</i> , 2020).	Polissacarídeo de <i>Angelina Sinensis</i> (WANG <i>et al.</i> , 2020) Polissacarídeo extraído de óleo de semente de <i>Coix</i> (CHEN <i>et al.</i> , 2020) Polissacarídeo extraído de molusco de água doce (YU <i>et al.</i> , 2020).
	Emulsificação (HETTIARATCHI <i>et al.</i> , 2020)	Heparina (HETTIARATCHI <i>et al.</i> , 2020)
	Leito fluidizado (YOUSAF <i>et al.</i> , 2019)	Gelana (IURCIUC-TINCU <i>et al.</i> , 2020) I-carragenina (IURCIUC-TINCU <i>et al.</i> , 2020)
	Moagem simples + moldagem por injeção (RAY <i>et al.</i> , 2019)	Goma guar (KANG; MISHR; RAI, 2020) Gum ghatti (<i>Anogeissus latifolia</i>) (BAN <i>et al.</i> , 2020)
	Evaporação do solvente (SHAH <i>et al.</i> , 2019)	Goma arábica (LIANG <i>et al.</i> , 2019; PLAVCOVÁ <i>et al.</i> , 2019; SHOKRY <i>et al.</i> , 2019)
	Deslocamento do solvente (OJOGBO; WARD; MEKONNEN, 2020)	Glucano (SHAH <i>et al.</i> , 2019) Amido (LIANG <i>et al.</i> , 2019; OJOGBO; WARD; MEKONNEN, 2020)
	Moagem + tamisação (AZIZI <i>et al.</i> , 2019) Deposição camada por camada (ALI <i>et al.</i> , 2020).	Goma xantana (LIANG <i>et al.</i> , 2019).

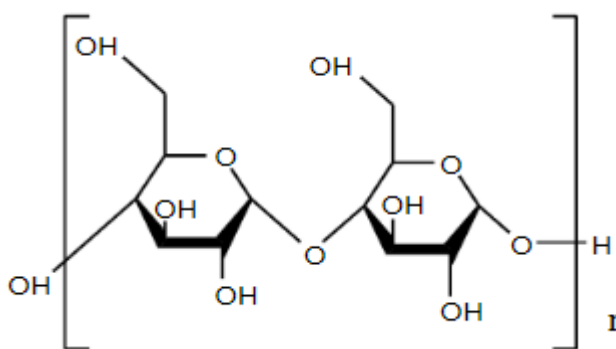
Fonte: Autor, 2020.

A seguir, será apresentada uma breve descrição dos principais métodos e matrizes polissacarídicas utilizadas para a obtenção de Nps e Mps encontrados neste levantamento bibliográfico.

2.2.2 Principais polissacarídeos utilizados em nanopartículas e micropartículas

Polissacarídeos são polímeros naturais, de médio ou alto peso molecular, que possuem cadeias constituídas de centenas ou milhares de unidades de monossacarídeos, que podem ser de diferentes tipos e possuir diferente grau de ramificação e comprimento de suas cadeias (CUNHA; PAULA; FEITOSA, 2009; NELSON; COX; LENINGHER, 2002). Diferenciam-se entre si através de sua função, estrutura e produto de hidrólise. Polissacarídeos que possuem um único tipo de monossacarídeo são denominados homopolissacarídeos ou homoglicanos, enquanto que, aqueles que possuem dois ou mais tipos de monossacarídeos são denominados heteropolissacarídeos ou heteroglicanos (NELSON; COX; LENINGHER, 2002; WILMO, 2008). Em relação à sua função, esta pode ser de reserva energética ou estrutural. Polissacarídeos que ao sofrer hidrólise produzem somente monossacarídeos são chamados de holosídeos e os que produzem hidratos de carbono simples e outros compostos são chamados de heterosídeos. Pode-se observar na figura 2 a estrutura de um polissacarídeo, o amido (nesse caso um homopolissacarídeo).

Figura 2 – Estrutura química do amido de milho.



Fonte: BRAIBANTE; SULZBACH; STORGATTO, 2015.

Os polissacarídeos apresentam propriedades antivirais, antibacterianas e antitumorais não encontradas em outros polímeros naturais (WITCZAK, 1997), além de propriedades mucoadesiva e cicatrizante em lesões cutâneas. Somado à isto, tem-se o fato de que os polissacarídeos são encontrados em abundância na natureza, podendo ser de origem animal, vegetal ou biológica, tornando-os

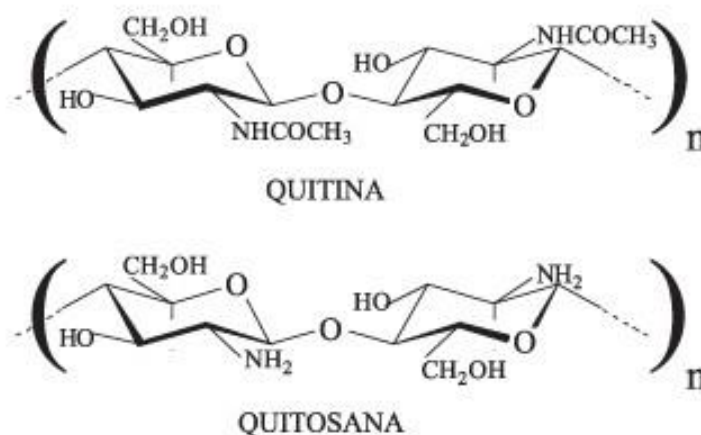
acessíveis e rentáveis, visto que seu processamento é de baixo custo (LIU *et al.*, 2008; RAEMDONCK *et al.*, 2013; SINHA; RACHNA, 2001).

Entre os polissacarídeos comumente utilizados na fabricação de NPs e MPs podemos mencionar o dextrano, o pululano, o ácido hialurônico, a quitosana, o alginato, a condroitina, o amido, a celulose, a quitina, a goma xantana, a lignina, a fucana, o ácido glutâmico, as carragenanas, a goma arábica, a pectina, a heparina, as glucanas e as gelanas. (CHAVES, 2013; CUNHA; DE PAULA; FEITOSA, 2009; MOURA, 2009; RIBEIRO, 2010; SILVA *et al.*, 2010; VAUTHIER; BOUCHEMAL, 2009). A seguir serão abordados os polissacarídeos empregados com maior frequência em nano e micropartículas, com base no levantamento das publicações mais recentes, realizado nesse trabalho de revisão.

2.2.2.1 Quitina e Quitosana

“Quitina e quitosana são polímeros atóxicos, biodegradáveis, biocompatíveis e produzidos por fontes naturais renováveis” e de extrema importância ambiental (AZEVEDO *et al.*, 2007). São constituídos por unidades de *N*-acetil-*D*-glicosamina e *D*-glicosamina unidas por ligações glicosídicas β -(1→4), contudo, diferem na proporção destas e no grau de solubilidade (AZEVEDO *et al.*, 2007; SILVA; SANTOS; FERREIRA, 2006). A quitosana possui massa molecular média na faixa de $1,0 \times 10^5$ – $1,2 \times 10^6$ Daltons e em sua estrutura são predominantes as unidades *D*-glicosamina, enquanto que, a massa molecular média da quitina é maior que 10^6 Daltons e predominam as unidades *N*-acetil-*D*-glicosamina em sua estrutura (AZEVEDO *et al.*, 2007; LARANJEIRA; FÁVERE, 2009; FERNANDES, 2009), conforme pode ser observado na figura 3

Figura 3 - Estrutura dos polissacarídeos quitina e quitosana, onde n é o grau de polimerização.



Fonte: BATTISTI; CAMPANA-FILHO, 2008.

A quitina é um amino polissacarídeo e é componente principal do exoesqueleto de crustáceos e insetos, podendo também ser encontrada em nematoides e na parede celular de fungos e leveduras, sendo um dos polissacarídeos mais abundantes na natureza (KUMAR *et al.*, 2012; LARANJEIRA; FÁVERE 2009; SILVA; SANTOS; FERREIRA, 2006). A quitosana é um biopolímero natural de carga positiva, que é obtido através da hidrólise da quitina, mas também está presente naturalmente em alguns fungos, como os dos gêneros *Mucor* e *Zygomycetes* (KUMAR *et al.*, 2012; SILVA; SANTOS; FERREIRA, 2006;).

A quitina é retirada do exoesqueleto de crustáceos através da “desmineralização e desproteinização das carapaças com soluções diluídas de HCl e NaOH, seguida de descoloração com KMnO_4 e ácido oxálico, por exemplo”. Através da desacetilação da quitina, utilizando solução concentrada de NaOH, obtém-se a quitosana. Geralmente, a prática utilizada na indústria para a produção de quitosana é a desacetilação da quitina em suspensão de NaOH, com concentração, temperatura e tempo a ser escolhido, não existindo um padrão. Contudo, estes parâmetros, somado ao tamanho das partículas de quitina, a razão quitina/álcali, atmosfera da reação e agentes que evitam a despolimerização são decisivos na eficiência da desacetilação (AZEVEDO *et al.*, 2007). Pode-se obter quitosanas com diferentes propriedades físico-químicas, contudo, quanto maior a desacetilação, maior o risco de degradação do polissacarídeo (SILVA; SANTOS; FERREIRA, 2006).

De acordo com a literatura, a quitina é insolúvel em meio aquoso e na maioria dos solventes orgânicos, o que limita sua utilização (LARANJEIRA; FÁVERE 2009), enquanto a quitosana mostra-se solúvel em soluções aquosas diluídas de ácidos orgânicos e inorgânicos, sendo o ácido acético o solvente mais utilizado. Em meio ácido, a quitosana forma um polímero catiônico, pois sofre protonação dos grupos amino (NH_3^+) (AZEVEDO *et al.*, 2007; LARANJEIRA; FÁVERE, 2009). Contudo, também de acordo com a literatura, há estudos que comprovam que a quitosana também é solúvel em meio alcalino. Muzzareli e colaboradores (1989) conseguiram desenvolver quitosana solúvel em pH neutro através da formação do íon carbamato, Le Dung e colaboradores (1994) obtiveram derivados de quitosana (a saber, sais quartenários de quitosana e *N*-carboximetilquitosana) solúveis em toda a faixa de pH e também, Baumann e Faust (2001), sintetizaram derivados de quitosana hidrossolúveis, como o *O*-sulfo e *N*-sulfo e *N*-carboximetilquitosana (SILVA, SANTOS, FERREIRA, 2006).

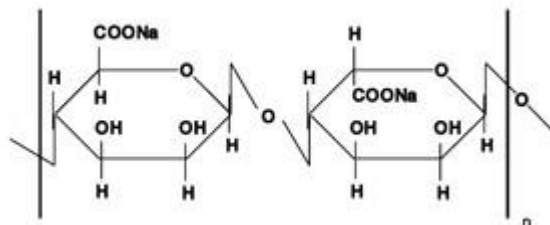
As aplicações da quitina, quitosana e seus derivados são infinitas, pois são muitos versáteis e podem ser obtidas em diversas formas e tamanhos (AZEVEDO *et al.*, 2007). Possuem efeito coagulante, analgésico, aceleram a cicatrização e promovem liberação transdérmica (SILVA; SANTOS; FERREIRA, 2006). A quitosana, por exemplo, possui outras propriedades favoráveis, como a alta estabilidade em solventes orgânicos, hidrofiliçidade e grande porosidade (AZEVEDO *et al.*, 2007).

2.2.2.2 Alginato

Os alginatos são polímeros naturais de polissacarídeos isolados a partir da parede celular de algas marinhas marrons (*Phaeophyceae*) e bactérias (*Pseudomonas* e *Azotobacter*) (GARCIA-CRUZ; FOGGETTI; SILVA, 2008; KUMAR *et al.*, 2012). As espécies de algas utilizadas como fonte comercial de alginatos são *Laminaria*, *Ecklonia* e *Aschophyllum nodosum* e *Macrocystis pyrifera*, sendo esta última, a principal (GARCIA-CRUZ; FOGGETTI; SILVA, 2008). Alginatos são polímeros de alto peso molecular e de cadeia linear, constituídos por resíduos de ácido D-manurônico e de ácido L-gulurônico, unidos por ligações tipo (1→4) e dispostos em blocos homogêneos e alternados ao longo da cadeia, sendo carregados negativamente (CRAIG; POWERS, 2004; GARCIA-CRUZ; FOGGETTI; SILVA, 2008; OGAJI; NEP; AUDU-PETER, 2011; SHIRWAIKAR *et al.*, 2008;

VALERO, 2011). A figura 4 apresenta a estrutura química de um sal alginato.

Figura 4 – Estrutura química do alginato de sódio.



Fonte: SOUZA; PERALTA-ZAMORA; ZAWADZKI, 2008.

De acordo com a fonte de obtenção, os alginatos variam no comprimento e distribuição de seus blocos, assim como em suas propriedades físico-químicas (GARCIA-CRUZ; FOGGETTI; SILVA, 2008). As propriedades do alginato também dependem do grau de polimerização e da proporção dos ácidos manurônicos e gulurônicos dentro dos blocos. Os que possuem em maior quantidade o ácido manurônico formam gel mais fraco e mais elástico do que os que possuem em maior quantidade o ácido gulurônico, que por sua vez formam gel forte e friável (CRAIG; POWERS, 2004).

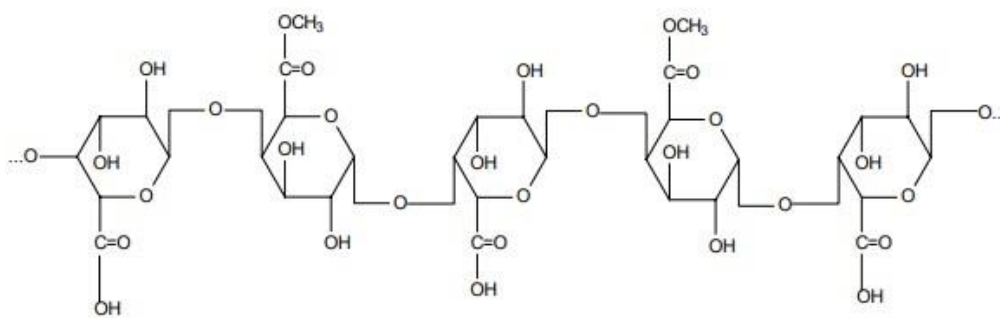
De acordo com GARCIA-CRUZ, FOGGETTI e SILVA (2008), os alginatos obtidos a partir de bactérias são mais vantajosos do que os obtidos de algas, pois oferecem maior opção de aplicação na indústria e podem ser controlados em laboratório, não sofrendo influências sazonais ou climáticas como os de origem de algas. O alginato é o sal do ácido alginico, sendo o alginato de sódio o sal mais utilizado (KUMAR *et al.*, 2012).

A solubilidade do alginato em água é influenciada pelo pH do solvente, pela força iônica do meio, pelo conteúdo de íons gelificantes no solvente e pelo tamanho da partícula do pó de alginato (FIGUEIRA, 2013), podendo formar, então, em meio aquoso, uma solução coloidal, precipitado ou gel. Possuem propriedades hemostáticas e bioadesivas e são amplamente utilizados no ramo industrial farmacêutico e biotecnológico, pois oferecem diferentes aplicações como, por exemplo, estabilizante, espessante e gelificante, além de serem usados para formação de esferas de gel, lipossomas, nanopartículas, dentre outros (GARCIA-CRUZ; FOGGETTI; SILVA, 2008; KUMAR *et al.*, 2012)

2.2.2.3 Pectina

Pectinas são hidrocoloides naturais ricos em ácido galacturônico, encontrados na parede celular primária das células vegetais e em suas camadas intercelulares. As pectinas estão incluídas num grupo denominado substâncias pécticas, que por sua vez, consistem em qualquer substância que tenha ácidos poligalacturônico em sua composição. Além da pectina, inclui-se no grupo a protopectina, ácidos pectínicos e pécticos. As pectinas são constituídas, de forma geral, por polímeros lineares de ligações α -(1 \rightarrow 4) de ácido galacturônico e resíduos de ramnogalacturonanas I e II. O ácido galacturônico é parcialmente esterificado com grupos metoxílicos (COELHO, 2008). Dependendo da fonte, os resíduos de ramnogalacturonanas podem conter outros açúcares como D-galactose, D-arabinose, D-fucose, dentre outros (PAIVA; LIMA; PAIXÃO; 2009). A figura 5 apresenta a estrutura geral da pectina.

Figura 5 – Estrutura geral da pectina.



Fonte: COELHO, 2008.

A pectina é um dos principais componentes da lamela média e da parede celular das plantas e vegetais, mas também há relatos de presença de pectina no citosol da célula vegetal. Pectinas de parede celular são altamente ramificadas e com cadeias longas de arabinogalactose, diferindo-se das pectinas de lamela média, que por sua vez são pouco ramificadas e possuem cadeias curtas de arabinogalactose, mas com a cadeia de ácidos galacturônicos altamente esterificada com complexos de ligação com cálcio (PAIVA; LIMA; PAIXÃO, 2009). Os tecidos vegetais mais jovens possuem grande quantidade de pectina (COELHO, 2008). Sua

principal fonte são os frutos cítricos, mais precisamente o albedo destes. A maçã, polpa da beterraba e capítulos de girassol também são fontes de pectina (BATISTA; TANADA-PALMU; GROSSO, 2005; CANTERI *et al.*, 2012; PAIVA; LIMA; PAIXÃO, 2009). O método de extração varia de acordo com a matéria-prima, mas de forma geral, o processo consiste na extração da pectina em meio aquoso ácido, purificação do líquido extraído e isolamento da pectina por precipitação (CANTERI *et al.*, 2012).

De acordo com seu grau de esterificação, as pectinas são subdivididas em pectinas de alta esterificação e pectinas de baixa esterificação. O grau de esterificação é uma medida que relaciona a quantidade de ácidos galacturônicos esterificados com grupos metoxílicos, logo, pectinas com grau superior a 50% são chamadas de pectinas de alta esterificação e pectinas com grau inferior a 50%, são de baixa esterificação (CANTERI *et al.*, 2012). Contudo, a pectina pode não estar esterificada por metanol e sim acetilada ou amidada, fornecendo seu grau de acetilação ou amidação (PAIVA; LIMA; PAIXÃO, 2009). Estes parâmetros influenciam nas características funcionais da molécula. A pectina comercial em pó é considerada de alta metoxilação (CANTERI *et al.*, 2012).

A pectina é solúvel em água, possui caráter hidrofílico e forma solução viscosa, uma vez que tem a capacidade de envolver grande quantidade de água (BATISTA; TANADA-PALMU; GROSSO, 2005; PAIVA; LIMA; PAIXÃO, 2009), sendo a capacidade de formar gel sua principal função. A estrutura e composição química, como o grau de esterificação e íons carboxilatos influenciam as propriedades físicas da pectina, como a capacidade de formar gel. Além destes, o pH também é fator importante para a gelificação. Um baixo pH e um meio com alta concentração de açúcares facilita a interação entre as moléculas de pectina. Contudo, em moléculas totalmente esterificadas não são vistas mudanças significativas com alteração do pH, somente em moléculas com redução do grau de metoxilação a viscosidade se torna dependente do pH (PAIVA; LIMA; PAIXÃO, 2009). Outro fator que influencia a viscosidade e gelificação é o peso molecular da pectina, que varia de 30.000-70.000 kDa (PAIVA; LIMA; PAIXÃO, 2009), além dos eletrólitos presentes no meio, a concentração da pectina na dispersão, temperatura, distribuição dos grupamentos ao longo da cadeia pectica e a composição das cadeias laterais (CANTERI *et al.*, 2012).

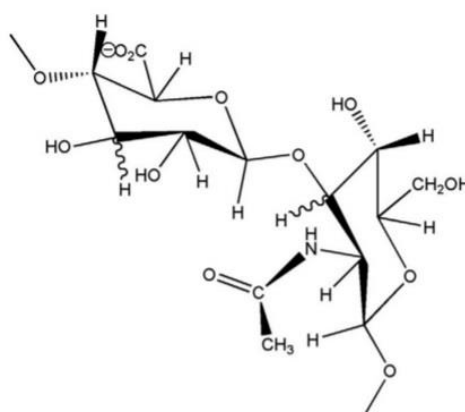
A pectina é um biopolímero muito versátil, com ampla aplicação e múltiplas funcionalidades. Na medicina pode ser empregada devido a sua capacidade de

reduzir o colesterol total, melhorar a razão HDL/LDL, reduzir o peso corporal, ser antidiarreico, possuir efeito bactericida, dentre outros (CANTERI *et al.*, 2012; FANI, 2009). Na indústria farmacêutica e cosmética é utilizada em diversas preparações líquidas, cremes, óleos, loções e xampus (FANI, 2009). Na indústria alimentícia é utilizada em sucos, geleias e iogurtes, dentre outros. Isto se deve ao fato de que as pectinas conferem textura, firmeza, viscosidade, estabilizam emulsões e facilitam a dispersão, além de reter sabores e aromas (FANI, 2009; PAIVA, LIMA, PAIXÃO, 2009).

2.2.2.4 Ácido hialurônico

O ácido hialurônico, também chamado de hialuronano, é um polissacarídeo natural constituído por repetidas unidades de dissacarídeo n-acetil-d-glucosamina e ácido d-glucurônico unidos por ligações glicosídicas β -(1 \rightarrow 4) e β -(1 \rightarrow 3), respectivamente (HUANG *et al.*, 2020; KWON; PARK, 2020). Pertencente a classe dos glicosaminoglicanos não sulfatados, trata-se de um polissacarídeo linear carregado negativamente com massa molecular entre 104 – 107 Da, sem ramificações em sua cadeia. A concentração do precursor UDP-N-acetil-d-glucosamina é fator limitante para seu peso molecular (OLIVEIRA, 2009; SUDHA; ROSE, 2014). O grupo carboxílico (-COOH) do ácido d-glucurônico forma um sal sódico, sendo, normalmente, o hialuronato de sódio a forma mais comum do ácido hialurônico (OLIVEIRA, 2009). A figura 6 apresenta a estrutura do ácido hialurônico.

Figura 6 – Estrutura molecular do ácido hialurônico.



Fonte: SUDHA; ROSE, 2014.

É constituinte essencial de matrizes extracelulares na maioria dos tecidos de vertebrados, estando presente, também, no líquido sinovial, no humor vítreo dos olhos e no cordão umbilical, ou, ainda, na parede celular de bactérias, por exemplo. É sintetizado na membrana plasmática dos fibroblastos, células endoteliais, sinoviais, musculares e liberado no espaço extracelular (OLIVEIRA, 2009). Está presente em abundância em quase todos os fluidos biológicos e tecidos, mas encontra-se em maior quantidade no tecido da pele (KWON; PARK, 2020; SUDHA; ROSE, 2014). Geralmente, o hialuronano interage com outras macromoléculas presentes nas matrizes extracelulares, podendo formar redes através de interações estéricas e autoassociações entre as moléculas. Quando em redes, o hialuronano apresenta propriedades diferentes do que quando isolado (SUDHA; ROSE, 2014).

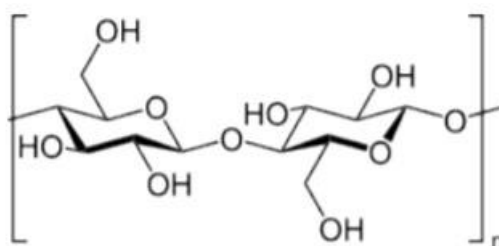
O hialuronano isolado de crista de galo ou de origem de fermentação bacteriana proveniente de estreptococos gram-positivos, geralmente o *Streptococcus sp*, é fortemente utilizado para fins comerciais (OLIVEIRA, 2009; SUDHA; ROSE, 2014). Há relatos de extração de ácido hialurônico de corpo vítreo de bovinos, de cordão umbilical e de crista de galo em meio aquoso (ROSA, 2008). Por ser biocompatível, biodegradável, não imunogênico e não-tóxico, o ácido hialurônico é amplamente utilizado para fins biomédicos, cosméticos e farmacêuticos (KWON; PARK, 2020). Por ser altamente solúvel em água e rapidamente degradado no organismo, o ácido hialurônico possui limitações em sua aplicação. Quando presente em uma solução aquosa neutra, adsorve água e ganha dureza conformacional, limitando sua flexibilidade (ROSA, 2008; SUDHA; ROSE, 2014). Por isso, modificações químicas a fim de melhorar suas características físico-químicas são comumente empregadas, sendo estas, de forma geral, reações de esterificação, reticulação, enxerto e modificação do composto (SUDHA; ROSE, 2014).

São relatadas atividades antiangiogênica e anti-inflamatória em hialuronanos de alto peso molecular e atividade antibacteriana em hialuronanos modificados. Além disso, é capaz de formar hidrogel (CATENACCI *et al.*, 2020; SUDHA; ROSE, 2014). É utilizado na regeneração de feridas, cartilagem e osso, em cirurgias oculares, sustentação, preenchimento e hidratação da pele e redução de processos inflamatórios, além de possuir efeito antioxidante e ser amplamente utilizado em sistemas de liberação de fármacos e em dermocosméticos (OLIVEIRA, 2009; SUDHA; ROSE, 2014).

2.2.2.5 Celulose

A celulose é um polissacarídeo linear não ramificado constituída de unidades de D-glicose unidas por ligações glicosídicas β -(1 \rightarrow 4) e outras unidades paralelas de celulose formando microfibrilas cristalinas que são interconectadas entre si por hemicelulose (OGAJI; NEP; AUDU-PETER, 2012), conforme é mostrado na figura 7.

Figura 7 – Estrutura molecular da celulose.



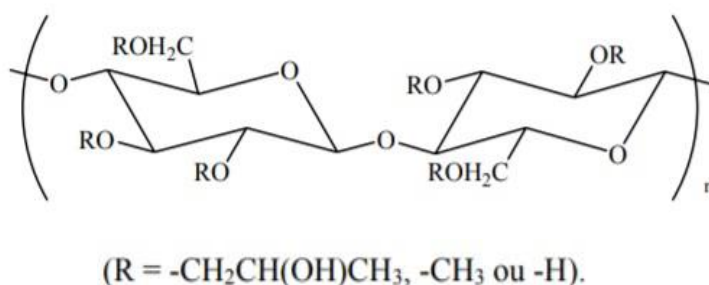
Fonte: OGAJI; NEP; AUDU-PETER, 2012.

É o maior biopolímero natural presente na terra, sendo abundantemente encontrado em plantas superiores, espécies aquáticas e em micro-organismos mais simples, como fungos e bactérias (THOMAS *et al.*, 2020). É uma molécula higroscópica, rígida, estável e que possui forte ligação intermolecular, sendo insolúvel na maioria dos solventes orgânicos e em água (NAOMI; RUSZYMAH; FAUZI, 2020; THOMAS *et al.*, 2020). Apesar de ser encontrada em diversos organismos citados acima, sua maior fonte são as plantas superiores e nestas fornece rigidez e resistência a estrutura da parede celular (OGAJI; NEP; AUDU-PETER, 2012; THOMAS *et al.*, 2020). A celulose bacteriana é sintetizada por processos de fermentação oxidativa ou microbiana, geralmente em bactérias dos gêneros *Gluconacetobacter*, *Agrobacterium* e *Sarcina*. O *Hibiscus cannabinus* ou kenaf, é uma das plantas mais utilizadas para a extração de celulose. Além destes, pode ser extraída do algodão, bambu, casca de arroz e madeira (NAOMI; RUSZYMAH; FAUZI, 2020). A celulose bacteriana é naturalmente mais pura do que a celulose vegetal, que geralmente está acompanhada de lignina e hemicelulose (THOMAS *et al.*, 2020).

De modo geral, a celulose é classificada em natural e sintética. A celulose natural é obtida pelas fontes já citadas, como animais ou plantas, enquanto que, a

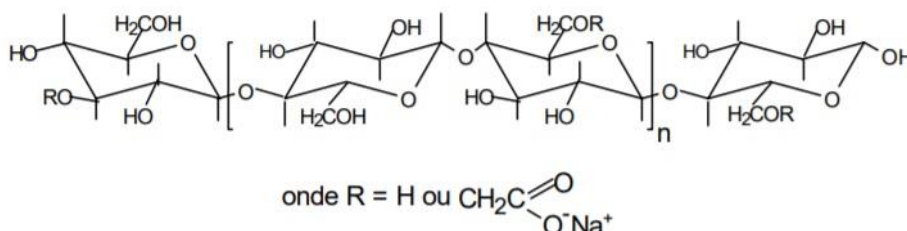
sintética é aquela que se origina da celulose natural mas que sofre modificações químicas intencionais de acordo o interesse de quem a manipula (THOMAS *et al.*, 2020). Sua estrutura é facilmente modificada, contudo, sem perder suas propriedades iniciais (NAOMI; RUSZYMAH; FAUZI, 2020). A celulose sintética, ou, os derivados de celulose, se formam através das porções hidroxila nas unidades D-glucopiranosose do polímero, sendo obtidos através de reações de esterificação, eterificação, reticulação ou enxerto. Por exemplo, os derivados hidroxi-propil-metilcelulose (Figura 8) e carboxi-metil-celulose (Figura 9) são obtidos por reações de eterificação, enquanto que, acetato de celulose e nitrato de celulose são obtidos por reações de esterificação. Estas transformações são comumente utilizadas e visam aumentar a capacidade de atuação dos materiais celulósicos.

Figura 8 – Estrutura molecular da hidroxi-propil-metil-celulose.



Fonte: ZACCARON, 2005.

Figura 9 – Estrutura molecular da carboxi-metil-celulose.



Fonte: MACHADO, 2000.

Existem outros inúmeros derivados de celulose. Pode-se citar como exemplo as fibras e polpa de celulose, éteres de celulose, celulose microcristalina, dentre outros (NAOMI; RUSZYMAH; FAUZI, 2020).

A celulose é também classificada em quatro polímeros diferentes: tipos I, II, III

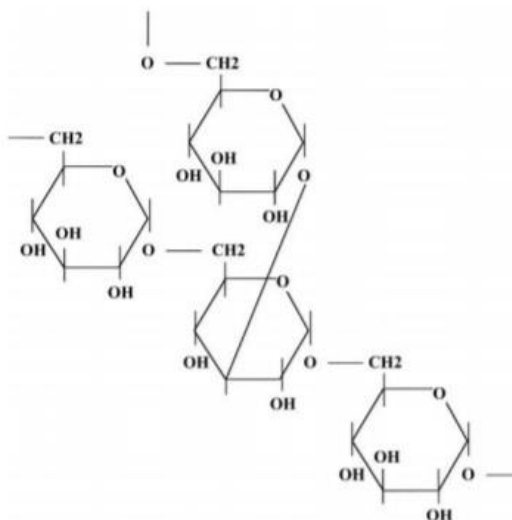
e IV. A celulose tipo I é natural, obtida em fontes naturais como plantas, microorganismos, algas, etc. A celulose tipo II é obtida através da dissolução da celulose tipo I em uma solução aquosa de NaOH. A celulose tipo III é obtida através do tratamento da celulose tipo I e tipo II com solução de amônia. A celulose tipo IV é produzida por procedimento térmico (NAOMI; RUSZYMAH; FAUZI, 2020). A celulose em pó empregada na indústria farmacêutica provém da desintegração mecânica da celulose obtida de materiais fibrosos, como o algodão, por exemplo. A mesma, quando tratada com ácido clorídrico, produz celulose microcristalina, sendo mais fluida que a de origem e, portanto, mais interessante para certas funções, como diluente e aglutinante (OGAJI; NEP; AUDU-PETER, 2012).

A celulose e seus derivados são amplamente empregados na indústria cosmética, farmacêutica e biomédica, pois apresentam características de biocompatibilidade e não toxicidade. São muito empregados na formação de géis, que servem como veículo em formulações. São empregados como dispersantes, diluentes, aglutinantes e desintegrantes, sendo uma ótima matriz de liberação controlada de fármacos. São empregados, também, como revestimento de comprimidos e membranas para adesivos transdérmicos, dentre outros. Na área biomédica, possui função de regeneração de vasos sanguíneos, cartilagens e nervos periféricos, além de tratamento de feridas e renovação de tecidos, pois possui grande poder cicatrizante, uma vez que retém umidade e por isso, vem sendo muito utilizada na regeneração de peles queimadas. Além destes usos, a celulose bacteriana também é empregada nas indústrias têxtil (LIMA NETO; PETROVICK, 1997; NAOMI; RUSZYMAH; FAUZI, 2020; OGAJI; NEP; AUDU-PETER, 2012; VASSALO, 2019; VILLANOVA; OREFICE; CUNHA, 2010).

2.2.2.6 Dextrana

Dextranas são homopolissacarídeos extracelulares bacterianos formados por unidades de D-glicose unidas por ligações α -(1→6)-glicopiranosil na cadeia principal e nas suas ramificações, são unidas por ligações do tipo α -(1→2), α -(1→3) e α -(1→4) (HUANG, G.; HUANG, H., 2018; OLIVEIRA, 2013). A figura 10 apresenta a estrutura molecular da dextrana.

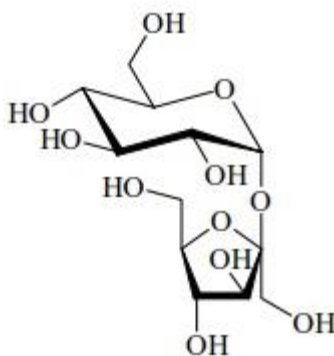
Figura 10 – Estrutura molecular da dextrana.



Fonte: PIAZZA, 2011.

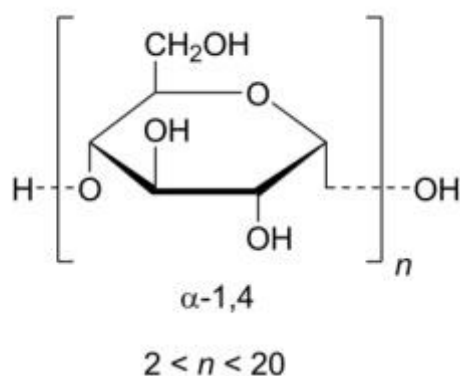
É sintetizada extracelularmente a partir da sacarose ou glicose. A enzima dextranasacarase é responsável pela síntese de dextrana através da sacarose (Figura 11), em condições favoráveis de pH e temperatura. Esta enzima é secretada por bactérias da família *Lactobacillaceae*, dos gêneros *Lactobacillus*, *Streptococcus* e *Leuconostoc*. Para fins industriais e de pesquisa, a linhagem mais utilizada para a obtenção da enzima é a bactéria gram-positiva *Leuconostoc mesenteroides*. Além da dextranasacarase, a dextrana pode ser produzida, ainda por via enzimática, pela dextrana dextrinase. Esta enzima é produzida por linhagens *Gluconobacter* e atua na maltodextrina (Figura 12), transformando-a em dextrana (OLIVEIRA, 2013).

Figura 11 – Estrutura molecular da sacarose.



Fonte: FERREIRA; SILVA; PERRONE, 2001.

Figura 12 – Estrutura molecular da maltodextrina.



Fonte: SANTOS, 2016.

A dextrana é biocompatível e biodegradável, possui boa estabilidade e pureza, é normalmente solúvel em água e insolúvel em álcool. Sua massa molecular, tamanho e grau de ramificação dependem da origem da enzima dextranasacarase, ou seja, qual microorganismo foi utilizado para a obtenção da mesma (HUANG, G.; HUANG, H., 2018; OLIVEIRA, 2013). Outros fatores como temperatura, concentração de sacarose e presença de outros açúcares durante a reação de síntese influenciam no tamanho da molécula. Contudo, de modo geral, possuem elevada massa molar, com valores na faixa de 40 a 50 milhões de Daltons. O grau de ramificação da molécula influencia em sua solubilidade em água. Quanto maior a proporção de ligações α -(1 \rightarrow 6), ou seja, quanto menos ramificações, mais solúvel em água e mais estável em pH ácido e neutro a dextrana será (OLIVEIRA, 2013).

Pode facilmente sofrer modificações químicas e seus derivados são obtidos através de reações de esterificação, eterificação, oxidação e amidação (HUANG, G.; HUANG, H., 2018). Quando em solução, possuem viscosidade variável, formando soluções claras e estáveis (HUANG, G.; HUANG, H., 2018; OLIVEIRA, 2013). São capazes de complexar-se com íons metálicos como o cálcio, cobre e ferro em soluções alcalinas. São amplamente utilizadas em diversos setores e cada área industrial prioriza um perfil de dextrana com massa molar interessante para tal. Na indústria alimentícia, a dextrana de massa molar média é empregada como espessante, gelificante e estabilizante. A dextrana de alta massa molar é utilizada na extração do petróleo (OLIVEIRA, 2013). Na indústria farmacêutica, a dextrana utilizada é a de baixa massa molar e exerce diversas funções, estando presente em

inúmeras formulações tais como soluções oftálmicas e soluções utilizadas em procedimentos cirúrgicos, servindo de veículo para medicamentos, assim como para material de revestimento. É utilizada como expansor plasmático e no tratamento da AIDS, sendo parte do coquetel anti-viral. É capaz de se ligar à proteínas e à hemoglobina, formando compostos interessantes como ferro-dextrana e dextrana-sulfato, que podem ser utilizados no tratamento da anemia e como anticoagulante, respectivamente. Além disso, dextranas clínicas possuem alta resistência ao calor e armazenagem (OLIVEIRA, 2013).

2.2.3 Métodos de obtenção de partículas poliméricas

Os métodos de obtenção de partículas poliméricas podem ser agrupados, de forma geral, em duas classes: dispersão de polímeros pré-formados naturais ou sintéticos e polimerização *in situ* de monômeros dispersos (SEVERINO *et al.*, 2011; SOPPIMATH *et al.*, 2001; SCHAFFAZICK *et al.*, 2003). Ao se comparar os métodos supracitados, sabe-se que, ao se utilizar a dispersão de polímeros pré-formados, obtêm-se maior rendimento e maior controle sobre a preparação e, portanto, são os métodos mais empregados (MELO, 2016; SEVERINO *et al.*, 2011).

A polimerização *in situ* de monômeros dispersos pode ser realizada através de reações de polimerização utilizando emulsões orgânicas ou aquosas, alquilcianocrilatos ou através de reações de polimerização interfacial (COLTRO, 2014; RAO; GECKELER, 2011), sendo a polimerização radical dos glóbulos a principal reação. A nano/microemulsão contendo o monômero propicia a reação de polimerização e determina a formação das nano/micropartículas (GOTO, 2011). Na dispersão de polímeros pré-formados, “a técnica baseia-se na dispersão de um polímero, natural ou sintético, de forma que o produto obtido adquira tamanho de partícula e forma física adequada” (GOTO, 2011). A dispersão de polímeros pré-formados pode ser realizada através da emulsificação e evaporação do solvente, deslocamento do solvente com deposição interfacial (nanoprecipitação), secagem por aspersão (*spray-drying*), diálise, fluido supercrítico, *salting-out* ou por emulsificação e difusão do solvente (SEVERINO *et al.*, 2012; SOPPIMATH *et al.*, 2001; RAO; GECKELER, 2011; VAUTHIER; BOUCHEMAL, 2008). Tem-se, ainda, a complexação de polieletrólitos, a auto estruturação de macromoléculas e formação

de nanopartículas a partir de nanogeis neutros, e a gelificação iônica (RAO; GECKELER, 2011; VAUTHIER; BOUCHEMAL, 2008).

No universo das micropartículas, podemos, ainda, agrupar os métodos em 3 classes: métodos físicos, químicos e físico-químicos. Dentre os métodos físicos mais utilizados e conhecidos estão o *spray drying* e extrusão, *spray cooling/spray chilling*, leite fluidizado, fusão, atomização, deposição eletrostática, separação rotacional de suspensões, centrifugação multiorifício, revestimento em turbinas e dessolvatação em meio líquido; dos métodos químicos: inclusão molecular, polimerização interfacial e polimerização *in situ*; dos métodos físico-químicos: coacervação, envolvimento lipossômico, emulsificação-evaporação do solvente, gelificação iônica/térmica e incompatibilidade polímero-polímero (COSTA NETO, 2009; LI; ROUAUD; PONCELET, 2008; MAIA, 2013; RÉ, 1998; WISCHKE; SCHWENDEMAN, 2008).

A escolha do método a ser empregado deve levar em conta o tamanho de partícula, distribuição do ativo pela partícula e mecanismo de liberação requerido, aplicação do produto final, escala de produção e custo (MAIA, 2013). Devido à diferença estrutural, composição e aplicação, os métodos existentes para a obtenção de Nps e Mps sofrem ligeiras adaptações em suas técnicas, mas são, contudo, muito semelhantes (DURÁN; MATTOSO; MORAIS, 2006; SCHAFFAZICK *et al.*, 2003).

2.2.4 Métodos de obtenção de nanopartículas e micropartículas polissacarídicas

2.2.4.1 Automontagem de polissacarídeos hidrofobicamente modificados

Polissacarídeos hidrofobicamente modificados (PHM) são polissacarídeos hidrofílicos que por adição de moléculas hidrofóbicas, tornam-se copolímeros anfifílicos. Ou seja, são sintetizados enxertando moléculas hidrofóbicas nas cadeias poliméricas hidrofílicas do polissacarídeo. Assim, os PHM são formados por segmentos hidrofílicos e hidrofóbicos capazes de se auto montar e fazer associações poliméricas em soluções aquosas. Estes polímeros, quando em ambiente aquoso, formam estruturas supramoleculares como nanopartículas e micelas, através de ligações intra ou intermoleculares de suas porções hidrofóbicas. Suas características de estabilidade, tamanho e reologia dependem dos

constituintes de suas partes hidrofílica e hidrofóbica (LIU *et al.*, 2008; VERAS, 2013).

O método visa balancear a relação hidrofília/hidrofobia da molécula de polissacarídeo, formando assim, de maneira direta, nanopartículas estáveis automontadas. A automontagem ocorre de forma espontânea através de interações químicas não-covalentes. Os polímeros assumem uma forma onde as interações repulsivas são minimizadas e as interações atrativas aumentadas, diminuindo a energia total do sistema (LOIOLA, 2017).

As moléculas hidrofóbicas utilizadas para modificar os polissacarídeos hidrofílicos podem ser divididas em grupos, como por exemplo, moléculas lineares, moléculas hidrofóbicas cíclicas, família poliacrilato, dentre outros. Como exemplos destes grupos, tem-se, respectivamente, poli (etileno glicol) e poli (ϵ -caprolactona), doxorrubina e fluoresceína (FITC), poli (metacrilato de metila) e poli (cianoacrilato de isobutil). É de grande valia que propriedades de solubilidade, hidrofília, não-toxicidade, fácil modificação química, biodegradabilidade e biocompatibilidade sejam observadas nestas moléculas. N-acetil histidina, vitamina H, colesterol, ácido oleico, ácido hexanoico e ácido linoleico são demais exemplos de moléculas hidrofóbicas comumente empregadas nesta técnica, destacando-se os ácidos graxos de cadeia longa e o colesterol (CHEN, *et al.*, 2011; LIU *et al.*, 2008). Destaca-se, também, a combinação corriqueira da poli (ϵ -caprolactona) com quitosana, gerando um copolímero anfifílico muito aplicado no desenvolvimento de formulações para veiculação e liberação modificada de substâncias ativas (LIU *et al.*, 2008).

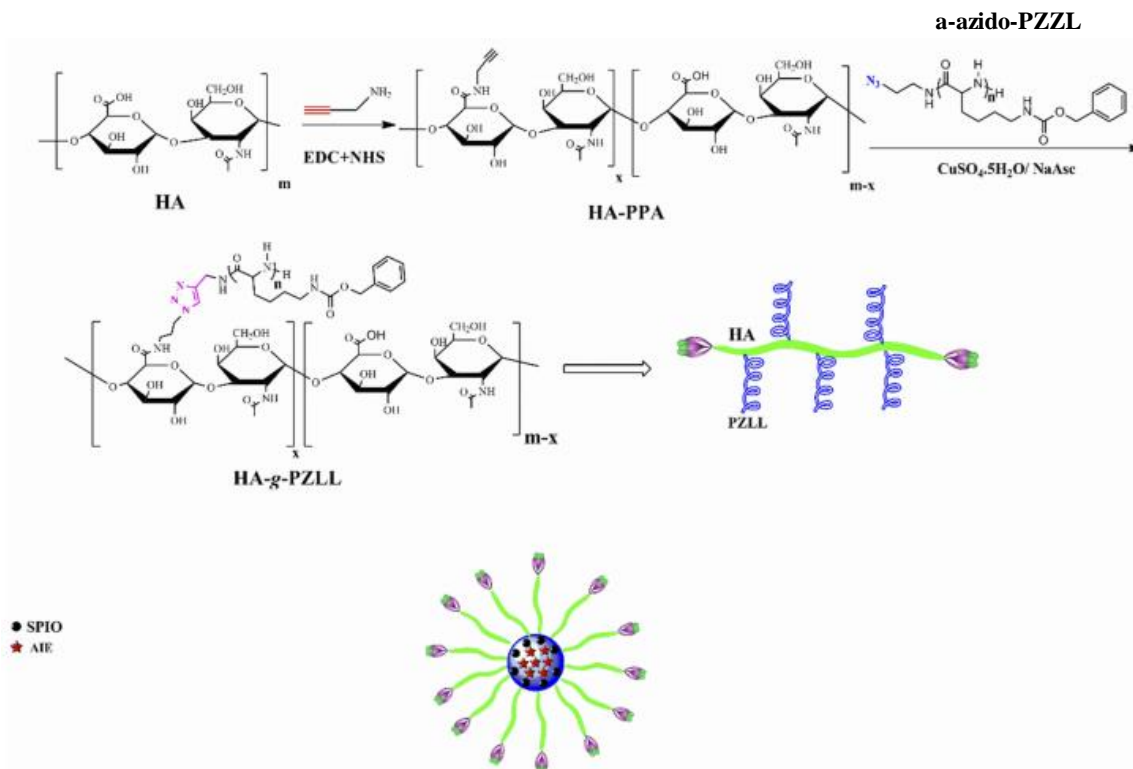
Inicialmente, o polissacarídeo passa por uma modificação química e, após, o processo de modificação hidrofóbica é realizado, ocorrendo de maneira espontânea a agregação das moléculas, até que atinjam um equilíbrio com tamanho e forma constante (VERAS, 2013). Por exemplo, a modificação hidrofóbica da quitosana só é possível se, previamente, a mesma sofrer modificações químicas através da adição de succinato, sulfato, dentre outros, gerando um derivado hidrofílico (MAHMOUDZADEH *et al.*, 2013). Após a modificação hidrofóbica, os copolímeros anfifílicos originados formam, em solução aquosa, nanopartículas esféricas ou elípticas, micelas ou vesículas (LIU *et al.*, 2008; VARAN *et al.*, 2017). As nanopartículas auto estruturadas possuem interior hidrofóbico e parte externa hidrofílica, podendo então, carrear bioativos hidrofóbicos (VERAS, 2013).

Estudos publicados recentemente utilizaram o presente método para a síntese de nanopartículas. HUANG *et al.* (2020) publicou um estudo onde nanopartículas

automontadas baseadas em ácido hialurônico (HA) carregadas com curcumina foram sintetizadas para uso em câncer de mama. O ácido hialurônico foi quimicamente modificado através de uma reação de esterificação com hemisuccinato de colesterol e, posteriormente, as nanopartículas carregadas com curcumina se auto montaram na presença de moléculas de Vitamina E TPGS (succinato de D - α -tocoferil polietilenoglicol 1000).

YANG *et al.* (2020) publicou um estudo onde nanopartículas teranósticas foram sintetizadas a fim de colaborar com a terapia fotodinâmica de tumores. As Nps automontadas foram sintetizadas partindo de um derivado anfifílico de ácido hialurônico, que foi obtido por modificação química do polissacarídeo por reações de conjugação com N- ϵ -carboboiziloxi-L-lisina (PZLL). O derivado se auto montou em nanopartículas (Figura 13) na presença de moléculas de óxido de ferro superparamagnético.

Figura 13 – Obtenção do derivado anfifílico de hialuronano por reação com PZLL e formação das nanopartículas automontadas.



Fonte: adaptado de YANG *et al.*, 2020. Onde: HA: hialuronano (ácido hialurônico); EDC: cloridrato de N- (3-dimetilaminopropil) -N2-etilcarbodiimida; NHS: N-hidroxissuccinimida; PPA: propargilamina; PZLL, poli-(N- ϵ -carboboiziloxi-L-lisina); HA-g-PZLL: derivado de hialuronano / poli- (N- ϵ -carboboiziloxi-L-lisina); SPIO: óxido de ferro superparamagnético.

WANG *et al.* (2020), utilizou o polissacarídeo de *Angelica sinensis* para sintetizar nanopartículas automontadas para transporte de fármacos direcionados ao fígado. Previamente o polissacarídeo sofreu modificação química por reação de esterificação com adição de succinato de colesterol, formando um derivado anfifílico colesetil hemisuccinato – polissacarídeo de *Angelica sinensis* (ASP), que se auto montou em nanopartículas que foram carregadas com curcumina.

2.2.4.2 Coacervação simples

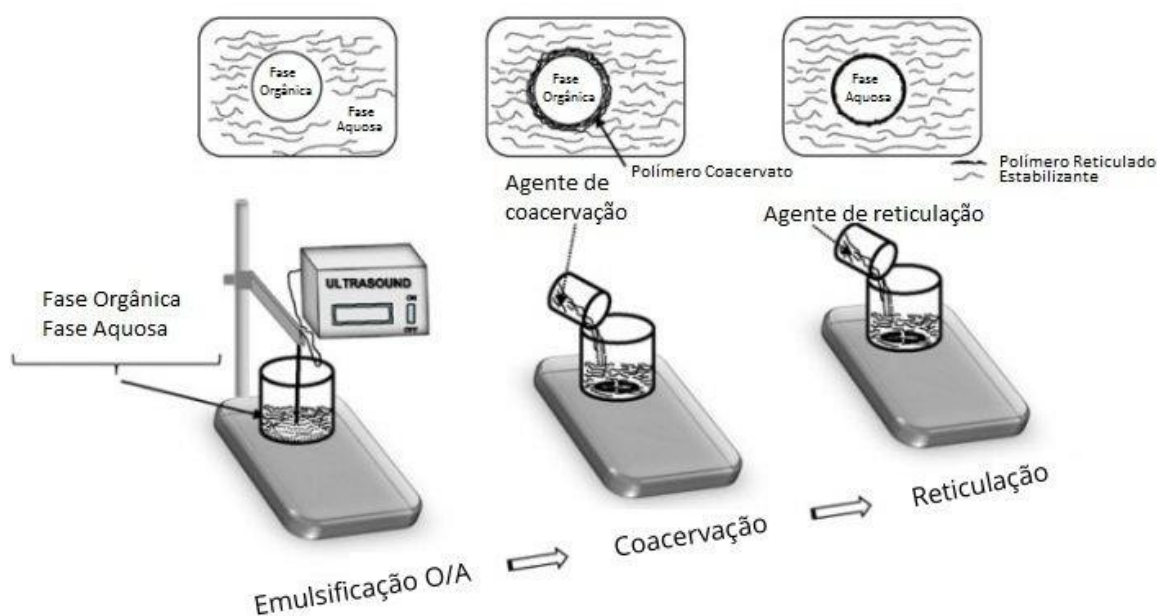
Coacervação simples é um método utilizado geralmente para a encapsulação de ativos hidrofóbicos. É um fenômeno espontâneo de separação de fases que ocorre quando polieletrólitos são misturados com um agente redutor de hidratação em um meio aquoso. Após a saída do solvente, as moléculas do polímero se aproximam formando aglomerados (BEZERRA *et al.*, 2014; CAVALCANTI *et al.*, 2009). Quando ocorre a adição de uma substância redutora de hidratação, ou não-solvente, em uma solução coloidal hidrofílica, ocorre a formação de duas fases, onde uma fase é rica em moléculas coloidais, ou coacervato, e a outra é pobre. A separação de fases acontece devido a alteração de condições físico-químicas que causam a dessolvatação da macromolécula (BEZERRA *et al.*, 2014).

Originalmente, tem-se uma dispersão da fase hidrofóbica na solução polimérica que, ao sofrer alterações como a mudança de pH, temperatura ou adição de eletrólitos como sais iônicos ou não-solventes como etanol, acetona e isopropanol, resulta na separação das fases polimérica e fase aquosa (AGNIHOTRI *et al.*, 2012; BEZERRA *et al.*, 2014). Após a separação dessas fases, tem-se a deposição de agregados poliméricos ao redor das gotas ou partículas do material hidrofóbico a ser encapsulado e finalmente, o enrijecimento dessa parede polimérica por meio de agentes de reticulação, que são materiais que formam ligações cruzadas com o polímero (BEZERRA *et al.*, 2014). Na coacervação simples o material de parede é composto por um só polímero. A escolha do agente de reticulação utilizado é muito relevante, pois dependendo de sua natureza, tem-se a gelificação iônica ou reticulação covalente das partículas como etapa final do processo de coacervação simples (MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2010).

Uma variação do método da coacervação simples, frequentemente utilizada, é a sua combinação com um processo de emulsificação. A emulsificação-coacervação

envolve a emulsificação O/A de uma fase orgânica com uma fase aquosa. Na fase orgânica estarão presentes o óleo, o material de recheio e seu solvente, e na fase aquosa, água, o polissacarídeo e o agente de estabilização. Após a formação da emulsão, o coacervato forma um coacervato ao redor das gotículas da fase interna da emulsão. O coacervato pode ser induzido por eletrólitos, desidratação, mudança de temperatura e pH. Por fim, o coacervato é estabilizado por meio da gelificação/reticulação iônica ou covalente (Figura 14). O alginato é amplamente utilizado neste processo (MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2010).

Figura 14 – Preparação de nanopartículas pelo método da emulsificação-coacervação.



Fonte: adaptada de MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2010.

2.2.4.2.1 Reticulação Covalente

A reticulação covalente, também chamada de *cross-linking* covalente é um método que consiste em promover ligações covalentes entre as cadeias poliméricas, unindo permanentemente os sítios reativos das cadeias por meio de ligações cruzadas inter ou intramoleculares (CRUZ, 2019; GONSALVES *et al.*, 2011). A reticulação covalente é irreversível e possui maior estabilidade do que a iônica,

sendo esta última pouco estável frente a variações de pH ou da força iônica do meio e por consequência, reversível (GONSALVES *et al.*, 2011).

A quitosana é corriqueiramente empregada neste método, e como agente reticulador, o glutaraldeído. Os grupos aldeídos formam ligações de imina covalentes com os grupos amino da quitosana e, também, com grupos hidroxila (BERGER *et al.*, 2004). O glioxal também possui relevância, contudo, por tratar-se de substâncias tóxicas, a reticulação iônica fica em maior evidência, uma vez que permite o uso de agentes reticulantes de origem natural, como a genipina (CRUZ, 2019). Outra possibilidade é a substituição do glutaraldeído ou outro agente de reticulação tóxico por compostos naturais, como o ácido succínico ou ácido cítrico (BERGER *et al.*, 2004).

FALCIANI *et al.* (2020) propôs a encapsulação de um peptídeo antimicrobiano, o SET-M33, em nanopartículas de dextrana utilizando a técnica da reticulação covalente, a fim de melhorar o tempo de permanência do ativo no pulmão. A dextrana foi funcionalizada com metacrilato e, posteriormente, em uma solução salina de pH adequado, o ditiol foi adicionado como agente reticulador. O processo durou 5 h em temperatura ambiente e o tamanho de partícula obtido foi de 18 nm. KANG; MISHR e RAI (2020), também utilizaram esta técnica, mas para a obtenção de micropartículas de goma guar contendo cloridrato de metformina e doxorrubina para aumentar a eficácia do tratamento contra o câncer de cólon. Foram preparados 3 tipos de micropartículas com concentrações de ativos diferentes. A solução polimérica de goma guar foi emulsificada com Tween 80 e os ativos foram adicionados utilizando a ultra-sonicação. Em seguida, a mistura foi gotejada na solução reticulante sob agitação por 20 min. O agente reticulador utilizado foi o glutaraldeído e as partículas obtidas tiveram 15 μm aproximadamente de tamanho.

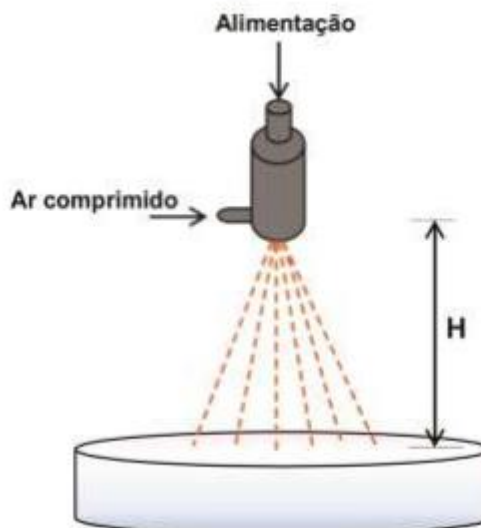
2.2.4.2.2 Gelificação Iônica / Reticulação Iônica

A gelificação iônica envolve o uso de polímeros hidrofílicos biodegradáveis e uma mistura de duas fases aquosas (FRANCO, 2013). É um método simples e de baixo custo, adequado para encapsulação de compostos hidrofóbicos ou hidrofílicos, baseado na capacidade de polieletrólitos formar gel na presença de contra-íons (ARANHA, 2015; GONSALVES *et al.*, 2011; OZKAN *et al.*, 2019; VAUTHIER; BOUCHEMAL, 2009). Geralmente, em uma das fases encontra-se o fármaco, o

polímero ou blocos de copolímeros, e na outra, o agente gelificante/reticulante (FRANCO, 2013), mas o fármaco pode, também, ser adicionado na solução do agente reticulante (POTRČ *et al.*, 2020). O agente de reticulação é uma substância que apresenta baixa massa molar e favorece as ligações entre os grupos reativos das moléculas (GONSALVES *et al.*, 2011). Este método é empregado tanto para micropartículas quanto para nanopartículas, obtendo-se partículas de diferentes tamanhos e formas (ARANHA, 2015).

A gelificação iônica pode ocorrer por dois processos para a formação de partículas, denominados gelificação interna e gelificação externa. Na gelificação interna as partículas são produzidas pela adição de um sal iônico diretamente na solução polimérica, onde encontra-se o material a ser encapsulado. Os íons liberados se complexam com os grupamentos do polissacarídeo carregados eletricamente (amônio, carboxilato, sulfato, etc.), formando um gel insolúvel e instantaneamente ocorrendo o endurecimento das partículas (ARANHA, 2015; GONSALVES *et al.*, 2011). Na gelificação externa, a solução polimérica (material de parede) que contém o material a ser encapsulado é gotejada em um solução iônica (ARANHA, 2015; OZKAN *et al.*, 2019). A adição de uma solução à outra pode ocorrer por diferentes mecanismos e utilizando variados aparatos. Duas das formas mais comuns incluem a extrusão, quando uma solução é adicionada à outra com auxílio de uma seringa e agulha, e a atomização, quando se utiliza um atomizador. No caso da atomização aplicada ao método da gelificação externa, por exemplo, o ar comprimido se mistura à solução polimérica com o material de recheio e força a passagem desta para a solução iônica por um orifício de tamanho controlado (Figura 15) (ARANHA, 2015).

Figura 15 – Processo de atomização na formação de partículas por gelificação iônica.



Fonte: ARANHA, 2015.

Um dos polissacarídeos mais utilizados neste método é o alginato, contudo, encontra-se muitos artigos utilizando a quitosana como polissacarídeo (DUARTE *et al.*, 2019). O alginato é um polissacarídeo aniônico, logo, seu contra-íon deve ter carga positiva. Neste caso, tem-se uma solução polimérica de carga negativa que forma ligações cruzadas, também chamada de cross-linking, com os cátions e assim, forma o gel (HOLKEM *et al.*, 2015). O íon cálcio é um dos mais utilizados em soluções poliméricas aniônicas e o tripolifosfato (TPP) para soluções poliméricas catiônicas, como as que contêm a quitosana, um polissacarídeo catiônico (ARANHA, 2015; OZKAN *et al.*, 2019; POTRČ *et al.*, 2020; RAJKUMAR *et al.*, 2020). Além destes, pode-se citar também, o uso do ácido sulfúrico como agente de reticulação iônico (CRUZ, 2019).

POTRČ *et al.* (2020) sintetizou nanopartículas de quitosana (policátion) carregadas com extratos de alecrim ou canela através do método de gelificação/reticulação iônica, a fim de revestir de forma biodegradável laminados para embalagens. A solução contendo os extratos diluídos e o agente de reticulação foram adicionados gota a gota na solução de quitosana sob agitação contínua por 1h em temperatura ambiente. O tripolifosfato de sódio ou TPP, foi utilizado como agente reticulador. O pH durante o processo foi ajustado com ácido acético para pH 4. A maioria das partículas obtidas encontraram-se na faixa de 80 a 500 nm de tamanho.

Este método também foi utilizado por DUARTE *et al.* (2019) para a produção de dois tipos de partículas: micropartículas de alginato de sódio (poliânion) carregadas com o filtro ultravioleta EHMC (2-etilhexil 4-metoxicinamato) e micropartículas de alginato contendo o filtro ultravioleta EHMC co-carregadas com vitamina E, a fim de testar o aumento da eficácia de filtros solares contendo o filtro EHMC. O EHMC foi emulsionado com polissorbato 80 e adicionado à solução polimérica de alginato, que posteriormente foi adicionada sobre a solução reticulante por extrusão, através de jateamento aerodinamicamente assistido, que permite a obtenção de partículas menores, conforme desejado pelos autores. Para as micropartículas co-carregadas com vitamina E, a vitamina foi previamente misturada com o EHMC e, em ambos os casos, a emulsão foi obtida sob agitação e com auxílio de um agente dispersante. O co-carregamento com vitamina E também foi realizado por extrusão com jateamento aerodinamicamente assistido. O alginato foi reticulado com íons cálcio (o processo de solidificação da parede polimérica foi reforçado com CaCl_2 em temperatura ambiente por 30 minutos). Ambas as micropartículas (EHMC-MP e EHMC + Vit.E-MP) foram submetidas a sonicação por 10 minutos e o diâmetro médio obtido para as mesmas foi de 90.5 μm e 70.4 μm , respectivamente.

As partículas obtidas por gelificação iônica não são estáveis em valores de pH extremos e, por isso, muitas vezes a combinação com outros biopolímeros e interação com polieletrólitos são alternativas utilizadas para alterar a estrutura do gel, a fim de melhorar sua estabilidade. A interação eletroestática com polissacarídeos de cargas opostas forma complexos estáveis sobre a superfície da partícula de gelificação iônica, o que denomina-se complexação de polieletrólitos (ARANHA, 2015).

2.2.4.3 Coacervação Complexa / Complexação de Polieletrólitos

A coacervação complexa, também chamada de complexação de polieletrólitos, envolve interações eletroestáticas entre dois ou mais polímeros de cargas opostas, sendo estes, geralmente, um polissacarídeo e uma proteína que formam um complexo insolúvel e, por conseguinte, nano ou micropartículas (BEZERRA, *et al.*, 2014; LEMOS, 2017). O exemplo mais clássico da complexação de polieletrólitos é o complexo onde a gelatina é utilizada como polieletrólito positivo

e a goma arábica como o polieletrólito negativo (BEZERRA, *et al.*, 2014). É importante ressaltar que, nesse caso, a coacervação complexa só é possível em valores de pH abaixo do ponto isoelétrico da gelatina, para que a mesma obtenha carga positiva e interaja com a goma arábica, que continuará carregada negativamente (AGNIHOTRI *et al.*, 2012).

O processo ocorre de forma semelhante à coacervação simples, diferindo na etapa final de endurecimento da parede polimérica (reticulação do polissacarídeo). Tem-se a dispersão ou emulsificação do ativo a ser encapsulado na solução polimérica que, ao sofrer alterações de pH, força iônica ou temperatura, forma o coacervato. O coacervato se deposita ao redor das gotículas ou partículas do núcleo (ativo), coalescendo e formando uma camada polimérica que endurecerá por meio da reticulação provocada pela complexação entre os dois polímeros de cargas opostas (poliânion e polication). O material a ser encapsulado é, geralmente, compatível com o polímero encapsulante e insolúvel ou pouco solúvel no meio de coacervação. Esta técnica é muito utilizada para o micro/nanoencapsulamento de ativos lipofílicos (ALOYS *et al.*, 2016; LEMOS, 2017).

As características das partículas formadas e as interações eletroestáticas são influenciadas por condições do processo durante a encapsulação, como pH, concentração e tipo dos polímeros e do ativo utilizados, razão entre as cargas dos compostos poliméricos, escolha do material encapsulante, do agente reticulante e surfactante, tamanho de partícula e pelas condições de agitação do sistema. Estes fatores alteram a estabilidade e solubilidade dos complexos formados (BEZERRA, *et al.*, 2014; LEMOS, 2017). Sabe-se, também, que o peso molecular dos polieletrólitos influencia no tamanho da partícula formada, assim como a frequência de agitação (LEMOS, 2017; VAUTHIER; BOUCHEMAL, 2009).

ROJEWSKA *et al.* (2020) projetou nanopartículas de alginato, hidróxi-propil-celulose e quitosana carregadas com pioglitazona através da complexação de polieletrólitos para melhorar a cicatrização de feridas de pele em casos de úlcera em pacientes diabéticos. Estas nanopartículas foram posteriormente fixadas na superfície de celulose bacteriana através de ligações covalentes. O alginato e a hidróxi-propil-celulose foram utilizados como matriz. A solução de pioglitazona foi adicionada gota a gota em uma solução de Pluronic, um copolímero tri bloco não-iônico, sob agitação contínua, para facilitar sua solubilização. Posteriormente, a hidróxi-propil-celulose e o alginato foram adicionados a esta solução sob agitação

durante 1h em temperatura ambiente e, após, foi gotejada sob agitação contínua na solução contendo a quitosana e o agente de reticulação (neste caso, o íon cálcio). As nanopartículas revestidas com quitosana foram depositadas sobre a superfície da celulose bacteriana. O tamanho médio das partículas obtidas foi de 200 nm.

IURCIUC-TINCU *et al.* (2020) propôs um estudo envolvendo a complexação de polieletrólitos e gelificação/reticulação iônica, método descrito anteriormente, para a encapsulação de curcumina. Foram sintetizadas micro e nanopartículas a partir de diferentes polissacarídeos, sendo estes a gelana, i-carragenina (poliânions) e quitosana (polication). As partículas foram carregadas com curcumina, a fim de melhorar a estabilidade e biodisponibilidade do fármaco frente a administração oral. Gelana e i-carragenina foram reticuladas com acetato de magnésio e a quitosana com sulfato de sódio. A formação das partículas ocorreu em duas etapas, sendo a primeira, a reticulação iônica e após, sob intensa agitação utilizando o Ultraturrax, ocorreu a formação instantânea do complexo de polieletrólitos, ao se misturar as soluções reticuladas de gelana/carragenina e quitosana. Diferentes tempos de ultrassom foram utilizados, a saber: 4, 8 e 12 minutos. As partículas obtidas após 4 minutos de ultrassom tiveram diâmetro médio de 1,45 μm . Após 8 minutos, passaram a ter 0,38 μm e após 12 minutos, 0,15 μm .

Os autores acima utilizaram a combinação da complexação de polieletrólitos com a reticulação iônica buscando maior estabilidade de partícula. Contudo, o método da complexação também é muito empregado de forma isolada. WU *et al.* (2020) produziu nanopartículas de quitosana e fucoïdan a fim de estudar o efeito radioprotetor destas partículas. O fucoïdan assumiu papel de poliânion e a quitosana de polication e dessa forma, sob sonicação e homogeneização, houve interação entre as cargas opostas resultando na formação de nanopartículas com tamanho na faixa de 190 a 230 nm.

2.2.4.4 Hidrólise ácida

A hidrólise ácida do polissacarídeo é o principal método utilizado para a obtenção de nanocristais ou nanofibras de celulose (TAIPINA, 2012), sendo também aplicada para obtenção de micropartículas desse polissacarídeo (celulose microcristalina). A estrutura molecular da celulose apresenta regiões cristalinas, que

são altamente ordenadas, e regiões amorfas, que são ordenadas em um nível menor e possuem ligações de hidrogênio mais fracas, sendo mais suscetíveis ao ataque ácido (HAOACH, 2019; LENGOWSKI *et al.*, 2013). São empregados ácidos fortes, ganhando destaque os ácidos sulfúrico, ácido clorídrico e ácido oxálico (TAIPINA, 2012; ZHOU *et al.*, 2020). O ácido sulfúrico é o mais utilizado por formar suspensões de nanocristais estáveis, diferente do ácido clorídrico, que forma suspensões instáveis, porém, com boa resistência térmica. Estes ácidos podem ser combinados para a obtenção de uma suspensão melhorada (TAIPINA, 2012). Antes de sofrer hidrólise, a celulose pode ser submetida a pré-tratamentos como a mercerização (tipo de tratamento alcalino feito sob condições específicas), a fim de aumentar a eficiência do processo ao facilitar o acesso do ácido às ligações glicosídicas (CUNHA; PAULA; FEITOSA, 2009; HAOACH, 2019).

A hidrólise ácida consiste no ataque dos íons hidrogênio entre as cadeias de celulose das regiões amorfas, provocando a clivagem hidrolítica das ligações glicosídicas e, dessa forma, isolando as estruturas cristalinas que podem ser chamadas de nanocristais de celulose ou whiskers de celulose (TAIPINA, 2012). As zonas amorfas se dissolvem no meio ácido, restando somente as regiões cristalinas da estrutura (CERQUEIRA; MACHADO, 2014). Também é possível a formação de nanocristais de amido através da hidrólise ácida, de forma semelhante ao da celulose (ZHOU *et al.*, 2020). As características morfológicas dos nanocristais são influenciadas pelo tipo de ácido utilizado e sua concentração, temperatura, tempo de reação e a fonte do polissacarídeo (TAIPINA, 2012). Como o método apresenta baixo rendimento e demanda um longo período de processo, algumas estratégias vêm sendo utilizadas, como múltiplos tratamentos de hidrólise e pré-tratamentos físicos ou enzimáticos (ZHOU *et al.*, 2020).

ZHOU *et al.* (2020) utilizou a hidrólise ácida para a obtenção de nanocristais de amido de forma muito semelhante à hidrólise da celulose. A reação ocorreu por hidrólise com ácido oxálico aquecido a seco com ou sem tratamento ultrassônico. Para investigar o impacto do grau de hidrólise nos nanocristais, o ácido oxálico foi dissolvido em suspensão de amido em diferentes concentrações de solução hidroalcolica. Observou-se que a concentração de etanol interfere no grau de hidrólise e na fragmentação dos grânulos de amido, visto que o tamanho dos cristais tratados com soluções de etanol entre 10% e 60% variou de 117 a 609,85 nm, enquanto as amostras tratadas com concentrações etanólicas de 70% a 90%

combinadas com tratamento ultrassônico tiveram diâmetros de 233,85 a 287,35 nm.

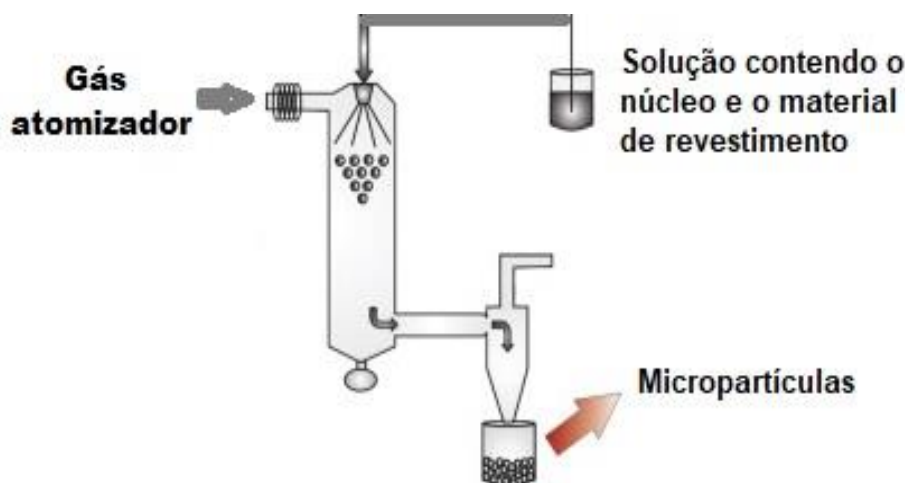
AYDEMIR *et al.* (2019) avaliou a citotoxicidade bactericida e hemostática de micropartículas de celulose oxidada. Para a formação dos microcristais de celulose, os autores realizaram uma mistura de ácido nítrico e ácido fosfórico, onde a amostra de celulose foi adicionada em pequenas porções sob agitação mecânica por 15 minutos, com seguinte adição de nitrito de sódio. Essa reação ocorreu em diferentes tempos, a saber: 6h, 12h, 18h e 24h, sendo encerrada com adição de água. A mistura foi filtrada e lavada com água, a fim de aumentar o valor de pH.

2.2.4.5 Secagem por aspersão (*Spray drying*)

A secagem por aspersão, também chamada de *spray drying*, é uma técnica utilizada para a microencapsulação de ativos que se encontram dissolvidos ou suspensos em uma solução polimérica (AGNIHOTRI, *et al.*, 2012). É um método físico, econômico e rápido, que permite o emprego de materiais instáveis, além de possibilitar a modulação das características físico-químicas das partículas produzidas a partir de variações no equipamento durante o processo (AGNIHOTRI, *et al.*, 2012; VAUTHIER; BOUCHEMAL, 2009). A taxa de alimentação, velocidade da roda de atomização, grau de dispersão e viscosidade do material de revestimento são fatores que influenciam no tamanho das partículas (AGNIHOTRI, *et al.*, 2012).

A microencapsulação por secagem por aspersão ocorre através da dispersão do material de núcleo em uma solução de revestimento liquefeita, onde o material de revestimento encontra-se dissolvido, seguido da atomização da mistura em uma corrente de ar. A corrente de ar fornece o calor latente de vaporização necessário para a evaporação do solvente em que o material de revestimento se encontra dissolvido (Figura 16). A solidificação ocorre através da pulverização da mistura quente em um fluxo de ar frio, obtendo-se, então, o produto microencapsulado (AGNIHOTRI, *et al.*, 2012). Os polissacarídeos como quitosana, dextrana, alginato e goma arábica são comumente utilizados neste processo. O contato das gotas de partículas do spray e o ar de secagem controla as taxas de temperatura e evaporação do processo. O contato entre estes pode ocorrer por fluxo misto, co-corrente ou contra-corrente (AGNIHOTRI, *et al.*, 2012).

Figura 16 - Representação esquemática do método de secagem por aspersão (*spray drying*).



Fonte: Adaptado de SOSNIK; SEREMETA, 2015.

BARRA *et al.* (2019), investigou o potencial do alginato de sódio e da goma arábica como polímeros de revestimento para a microencapsulação de ácido L-ascórbico por secagem por aspersão, para conferir maior resistência desse composto frente à degradação termo-oxidativa. Os polímeros foram dissolvidos separadamente em água destilada sob agitação contínua a 25°C durante 3h a 1000 rpm na razão ativo:polímero de 1:1 e 1:2, enquanto para a razão 1:4 a rotação foi de 1500 rpm. Sob agitação constante durante 1h, a solução de ácido L-ascórbico foi adicionada à solução polimérica e então, introduzida no Mini Spray Dryer B-290 BÜCHI. Os pós secos foram coletados e mantidos em vidro âmbar. As micropartículas obtidas com goma arábica apresentaram diâmetro médio em torno de 6 μm e as que foram revestidas por alginato, 9 μm . A maioria das micropartículas apresentou tamanho de partícula na faixa de 5 a 14 μm .

2.2.4.6 Outros Métodos

2.2.4.6.1 Deposição camada por camada

A deposição camada por camada, também conhecida como *layer-by-layer*, é

uma técnica complexa e demorada, pois envolve muitas etapas. As micro ou nanopartículas são formadas através, por exemplo, de atrações eletrostáticas irreversíveis que causam a adsorção de polieletrólitos presentes em alta concentração em soluções poliméricas. As partículas formadas são ocas, sendo preenchidas com o ativo de interesse através de gradientes de polaridade (MORA-HUERTAS, C.; FESSI, H.; ELAISSARI, 2010). Sendo assim, a deposição camada por camada é frequentemente realizada por adsorção sequencial de cargas opostas em um substrato, que pode ser um suporte sólido como uma lâmina ou até mesmo *nano* ou *microtemplates* como células (ALI; JONES; LVOV, 2003; RICHARDSON *et al.*, 2016).

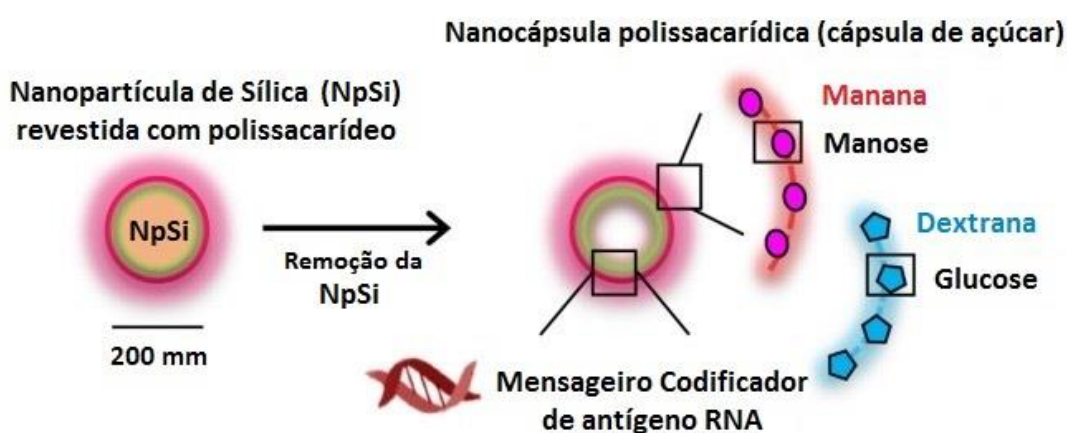
Uma abordagem comum nesse método é quando um substrato com carga superficial negativa é imerso em uma solução contendo polieletrólitos catiônicos, sofre lavagem ou centrifugação e é novamente imerso em solução, desta vez com polieletrólitos aniônicos, passando novamente pelo processo de lavagem. A cada imersão uma camada de polieletrólitos é adsorvida. Esse processo é repetido diversas vezes nesta ordem, até que se obtenha uma camada polimérica de espessura desejada (ALI; JONES; LVOV, 2003). Os polieletrólitos corriqueiramente utilizados neste método são quitosana, dextrana, ácido hialurônico e alginato (MORA-HUERTAS, C.; FESSI, H.; ELAISSARI, 2010). Pode-se usar mais do que dois polieletrólitos no processo, desde que sejam empregados de forma adequada e alternada (ALI; JONES; LVOV, 2003). Além da deposição imersiva manual, o revestimento por rotação e revestimento por pulverização são utilizados (RICHARDSON *et al.*, 2016).

Como foi dito, para a realização deste método é comum utilizar micro ou nanopartículas metálicas e/ou inorgânicas como moldes (suportes sólidos sobre os quais serão depositadas as camadas poliméricas). A sílica, os sais inorgânicos como o carbonato de cálcio ou fosfato de cálcio e metais como ouro, ferro e prata são exemplos de partículas empregadas. É possível realizar a deposição do polissacarídeo sobre a partícula metálica ou inorgânica, utilizando também outras formas de interação, além da eletrostática. Uma vez envolta pelo polissacarídeo, a partícula interna é removida através de processos que não afetam o invólucro, como a dissolução. Após remoção, tem-se apenas a casca polimérica formando uma cápsula oca (ALI *et al.*, 2020; SON *et al.*, 2020).

Essa técnica foi utilizada recentemente para a produção de nanocápsulas

polissacarídicas compostas de manana ou dextrana, destinadas a vacinas e imunoterapias baseadas em mRNA. As nanopartículas tiveram como molde nanopartículas de sílica, as quais foram inicialmente revestidas com polietilenimina com seguinte reticulação com DTBP (dimetil 3-3'-ditiobispropionimidato · 2HCL). O mRNA foi depositado nas partículas de sílica através de revestimento camada por camada e, posteriormente, foram revestidas com os polissacarídeos (os quais reagiram com a polietilenimina). O molde (nanopartícula de sílica) foi removido com fluoreto de amônio, resultando na formação da nanocápsula carregada com mRNA (Figura 17) (SON *et al.*, 2020).

Figura 17 – Obtenção de nanocápsulas polissacarídicas de manana ou dextrana carregadas com mRNA, utilizando a técnica de deposição camada por camada em suporte de sílica.



Fonte: adaptada de SON *et al.*, 2020.

ALI *et al.* (2020) utilizou os métodos deposição camada por camada com moldagem em partículas inorgânicas para a fabricação de micropartículas porosas de CaCO_3 carregadas com os antibióticos penicilina, ampicilina e ciprofloxacina para estudar a capacidade dos poros em carrear os fármacos e a possibilidade do carbonato de cálcio servir como molde para a produção de cápsulas. A quitosana (policátion) e o sulfato de dextrana (poliânion) foram utilizados como revestimento multicamadas na superfície das micropartículas de CaCO_3 . O tamanho médio das micropartículas obtidas foi de 5 μm . O carregamento dos antibióticos nos poros da micropartícula se deu por imersão das micropartículas em soluções antibióticas, ocorrendo a permeação dos ativos.

2.2.4.6.2 Dupla emulsificação-evaporação do solvente

As emulsões múltiplas são sistemas complexos e heterogêneos onde as emulsões simples A/O e O/A coexistem de forma simultânea na presença de agentes emulsionantes opostos, sendo um agente hidrofílico e outro hidrofóbico, formando emulsões do tipo A/O/A ou O/A/O (SANTOS, 2011). Emulsões múltiplas são empregadas em sistemas de micro e nanoencapsulações de ativos hidrofílicos e lipofílicos (PEREIRA; GARCIA-ROJAS, 2015). A dupla emulsão é o método mais utilizado para a preparação destas emulsões e consiste em duas etapas de emulsificação. Trata-se de um método fácil de ser executado, com alta reprodutibilidade e rendimento (SANTOS, 2011). A primeira etapa consiste na formação de uma emulsão simples do tipo A/O ou O/A empregando um agente emulsionante hidrofílico ou hidrofóbico, respectivamente, sob intensa homogeneização. Estas são novamente emulsionadas com excesso de fase aquosa ou oleosa, formando emulsões múltiplas do tipo A/O/A ou O/A/O, na presença de um segundo agente de emulsificação sob homogeneização mais branda (PEREIRA, GARCIA-ROJAS, 2015; SANTOS, 2011).

A segunda etapa é considerada crítica por ser capaz de quebrar as gotículas da fase interna do sistema de acordo com a energia empregada, tornando-o uma emulsão simples novamente. Por isso, alguns estudos adaptaram esta etapa em sub-etapas que aumentam a estabilidade da emulsão, empregando uma pré-sonicação e posterior agitação (PEREIRA, GARCIA-ROJAS, 2015; SANTOS, 2011). Os agitadores mecânicos utilizados neste processo são divididos em agitadores mecânicos, homogeneizadores, ultra-sonicadores e moinhos coloidais. Como relatado, faz-se necessário o emprego de dois emulsificantes, que podem ser o Tween 80 (hidrofílico) e o monoestearato de glicerila (hidrofóbico), por exemplo (PEREIRA, GARCIA-ROJAS, 2015). Os polímeros hidrofílicos são amplamente utilizados como agentes emulsionantes auxiliares e espessantes, favorecendo, geralmente, as emulsões do tipo O/A. Como exemplos, tem-se o ágar, os carragenatos e alginatos, a goma guar e a goma arábica, sendo esta última a de maior destaque. Além destes, alguns polissacarídeos como a metil celulose e carboximetilcelulose são empregados (SANTOS, 2011).

CHEN, S. X. *et al.* (2020), utilizou a técnica da dupla emulsificação-
evaporação do solvente para encapsular simultaneamente agentes hidrofóbicos

(ftalocianina de zinco) e hidrofílicos (aCTLA4) em nanopartículas de dextrana que foram incorporadas a microagulhas compostas de ácido hialurônico, com intuito de auxiliar no tratamento local e vetorizado do câncer de pele. A dextrana foi previamente modificada por uma reação de acetilação, modificando sua solubilidade e tornando-a um polímero hidrofóbico, solúvel no solvente orgânico escolhido (imiscível em água). As nanopartículas contendo ftalocianina de zinco e aCTLA4 foram obtidas através de uma emulsão múltipla de água/óleo/água, seguido de evaporação do solvente. Os ativos foram dissolvidos em diferentes soluções, assim como a dextrana acetilada.

3 CONCLUSÕES

Através do levantamento bibliográfico realizado notou-se que os polissacarídeos mais utilizados para a obtenção de nanopartículas e micropartículas foram quitosana e/ou seus derivados, alginato, celulose e/ou seus derivados, pectina, ácido hialurônico e dextrana e/ou seus derivados.

Tanto para micro quanto para nanopartículas, foram utilizados com frequência os métodos da complexação de polieletrólitos, gelificação iônica e reticulação covalente. Para as micropartículas, destacou-se, adicionalmente, o método físico *spray drying* (o qual não foi empregado na obtenção de nanopartículas), enquanto o método da automontagem de polissacarídeos hidrofobicamente modificados foi utilizado apenas na obtenção de nanopartículas. O método da hidrólise ácida apareceu com frequência para obtenção de nanocristais de celulose.

O polissacarídeo de maior destaque para nanopartículas foi a quitosana e/ou derivados e o método mais empregado foi a gelificação iônica. Para micropartículas, o polissacarídeo de maior destaque foi dextrana e/ou derivados e o método mais empregado foi o *spray drying*. Tal fato pode ser explicado pela simplicidade e baixo custo atribuídos à gelificação iônica, bem como à rapidez e economia do método de *spray drying*, sendo esse último um método facilmente empregado para produção em larga escala.

Polissacarídeos dotados de carga elétrica, como o polícatión quitosana, e os poliânions alginato de sódio, pectina e ácido hialurônico, entre outros, foram utilizados com frequência para obtenção de micro e nanopartículas por gelificação iônica e complexação de polieletrólitos. Tal fato era esperado, visto que a aplicação de ambos os métodos depende da presença de carga elétrica nos polissacarídeos utilizados. Por outro lado, a dextrana, que é um polissacarídeo desprovido de carga, foi empregada com frequência na obtenção de nanopartículas pelo método da reticulação covalente, haja vista que esse método não depende da presença de carga elétrica no polissacarídeo. Ainda assim, foram encontrados trabalhos onde derivados da dextrana apresentando carga elétrica foram utilizados para obtenção de partículas empregando métodos como a complexação de polieletrólitos e a gelificação iônica.

Por fim, foi possível observar que a maioria dos métodos listados nesse trabalho são utilizados para obtenção tanto de Nps quanto de Mps, sendo que o que determina o tipo de partícula a ser formada são as variações nas condições e parâmetros empregados durante a síntese. Velocidade e tempo de agitação e ultrassom, peso molecular dos polissacarídeos, pH, temperatura e força iônica são alguns dos parâmetros que interferem no tamanho das partículas polissacarídicas produzidas.

REFERÊNCIAS

- ACEVEDO-VILLANUEVA, K. Y.; LESTER, B.; RENU, S.; HAN, Y.; SHANMUGASUNDARAM, R.; GOURAPURA, R.; SELVARAJ, R. Efficacy of chitosan-based nanoparticle vaccine administered to broiler birds challenged with Salmonella. **PLoS One**, v.15, n.4, p.231998-232015, 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0231998. PMID: 32330169; PMCID: PMC7182187. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32330169/> Acessado em: 13 jan. 2021.
- AGNIHOTRI, N.; MISHRA, R.; GODA, C.; ARORA, M. Microencapsulation – A Novel Approach in Drug Delivery: A Review. **Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 2, n.1, p.1-20, 2012. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/235924354_Microencapsulation_-_A_Novel_Approach_in_Drug_Delivery_A_Review Acessado em: 14 jan. 2021.
- AI, H.; JONES, S. A.; LVOV, Y. M. Biomedical Applications of Electrostatic Layer-by-Layer Nano-Assembly of Polymers, Enzymes, and Nanoparticles. **Cell Biochemistry and Biophysics**, v.39, n.1, p.23-44, 2003. doi: 10.1385 / cbb: 39: 1: 23. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12835527/> Acessado em: 13 jan. 2021.
- ALI, S. F., BOUSSERRHINE, N.; ALPHONSE, V.; MICHELY, L.; BELBEKHOUCHE, S. Antibiotic loading and development of antibacterial capsules by using porous CaCO₃ microparticles as starting material. **Int J Pharm.**, v.15, n.579, p.119175-119184, 2020. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119175. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32109541. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109541/> Acessado em: 13 jan. 2021.
- ALMEIDA, L. M. **Estabilidade de emulsões de água-em-óleo na presença de campo elétrico externo**. 2014. 103 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2014. Disponível em: <http://portal.peq.coppe.ufrj.br/index.php/producao-academica/dissertacoes-de-mestrado/2014-1/270-estabilidade-de-emulsoes-de-agua-em-oleo-na-presenca-de-campo-eletrico-externo/file> Acesso em: 10 jan. 2021.
- ALMEIDA, V. H. **Características físicas e físico-químicas de partículas de alginato e quitosana obtidas por gelificação iônica**. 2019. 40 f. TCC (Graduação) - Curso de Química, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2019. Disponível em: http://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/50379/1/2019_tcc_hvalmeida.pdf Acesso em: 10 jan. 2021.
- ALOYS, H.; KORMA, A. S.; TUYISHIME, A. M.; CHANTAL, N.; ALI, H. A.; ABED, M. S.; ILDEPHONSE, H. Microencapsulation by Complex Coacervation: Methods, Techniques, Benefits, and Applications - A Review. **American Journal of Food Science and Nutrition Research**, v.3, n.6, p.188-192, 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/326186301_Microencapsulation_by_Complex_Coacervation_Methods_Techniques_Benefits_and_Applications_-_A_Review

Acessado em: 15 jan. 2021.

ANGKURATIPAKORN, T.; CHUNG, C.; KOO, C. K. W.; MUNDO, J. L. M.; MCCLEMENTS, D. J.; DECKER, E. A.; SINGKHONRAT, J. Development of food-grade Pickering oil-in-water emulsions: Tailoring functionality using mixtures of cellulose nanocrystals and lauric arginate. **Food Chem.**, v.327, p.127039-127073, 2020. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.127039. Epub 2020 May 12. PMID: 32454273. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32454273/> Acessado em: 13 jan. 2021.

ANWAR, M.; MUHAMMAD, F.; AKHTAR, B.; UR REHMAN, S.; SALEEMI, M. K. Nephroprotective effects of curcumin loaded chitosan nanoparticles in cypermethrin induced renal toxicity in rabbits. **Environ Sci Pollut Res Int.**, v.27, n.13, p.14771-14779, 2020. doi: 10.1007/s11356-020-08051-5. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32056099. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32056099/> Acessado em: 13 jan. 2021.

AQUINO, B. W. F.; FRANCO, W. D. Dextranas em açúcares do estado de São Paulo. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 31, n. 5, p. 1034-1037, 2008. doi: 10.1590/S0100-40422008000500016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422008000500016&lng=en&nrm=iso Acessado em: 11 jan. 2021.

ARANHA, M. P. C. **Microencapsulação por gelificação iônica e interação eletrostática do corante de buriti (Mauritia flexuosa L. f.)**. 2015. 117 f. Tese (Doutorado) - Curso de Engenharia e Ciência de Alimentos, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", São José do Rio Preto, 2015. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/127991/000845515.pdf?sequenc e=1&isAllowed=y> Acesso em: 10 jan. 2021.

AYDEMIR, S. U.; SAHIN, İ.; ARU, B.; OLMEZ, H.; YANIKKAYA, D. G.; SEZER, S. Cytotoxicity, bactericidal and hemostatic evaluation of oxidized cellulose microparticles: Structure and oxidation degree approach. **Carbohydr Polym.**, v.1, n.219, p. 87-94, 2019. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.05.005. Epub 2019 May 4. PMID: 31151549. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31151549/> Acessado em: 13 jan. 2021.

AZEVEDO, V. V. C.; CHAVES, S. A.; BEZERRA, D. C.; FOOK, M. V. Lia; M. COSTA, A. C. F. Quitina e quitosana: aplicações como biomateriais. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, Campina Grande, v. 2, n. 3, p. 27-34, 2007. Disponível em: https://www2.ibb.unesp.br/Museu_Escola/4_diversidade/alimentacao/Textos/Quitina_Quitosana.pdf. Acesso em: 12 jan. 2021.

AZIZI, M.; YOUSEFI, R.; YEGANEH, F.; MAMI, S.; HAJI, M. H. M. Co-administration of chitin micro-particle and Leishmania antigen proposed a new immune adjuvant against experimental leishmaniasis. **Parasite Immunol.**, v. 41, n.12, p.12676-1281, 2019. doi: 10.1111/pim.12676. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31593609. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31593609/> Acessado em: 13 jan. 2021.

BAN, Z.; ZHANG, J.; LI, L.; LUO, Z.; WANG, Y.; YUAN, Q.; ZHOU, B.; LIU, H. Ginger essential oil-based microencapsulation as an efficient delivery system for the improvement of Jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.) fruit quality. **Food Chem.**, v. 306, p.125628-125663, 2020. doi: 10.1016 / j.foodchem.2019.125628. Epub 2019 em 4 de outubro. PMID: 31629297. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31629297/> Acessado em: 13 jan. 2021.

BARRA, P.A.; MÁRQUEZ, K.; GIL-CASTELL, O.; MUJICA, J.; RIBES-GREUS, A.; FACCINI, M. Spray-Drying Performance and Thermal Stability of L-Ascorbic Acid Microencapsulated with Sodium Alginate and Gum Arabic. **Molecules**, ed.7, v.24, n.16, p.2872-2888, 2019. doi: 10.3390/molecules24162872. PMID: 31394884; PMCID: PMC6721127. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31394884/> Acessado em: 13 jan. 2021.

BARRERA, M. G.; TEJADA, G.; LEONARDI, D.; LAMAS, M. C.; SALOMÓN, C. J. A Novel Prototype Device for Microencapsulation of Benznidazole: In Vitro/In Vivo Studies. **AAPS PharmSciTech.**, v.21, n.3, p.112-121, 2020. doi: 10.1208/s12249-020-01659-3. PMID: 32236813. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32236813/> Acessado em: 13 jan. 2021.

BATISTA, A. J.; TANADA-PALMU, A. P.; GROSSO, F. R. C. Efeito da adição de ácidos graxos em filmes à base de pectina. **Ciênc. Tecnol. Aliment.**, Campinas, v. 25, n. 4, p. 781-788, 2005. doi: 10.1590/S0101-20612005000400025. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-20612005000400025&lng=en&nrm=iso Acessado em: 11 jan. 2021.

BATTISTI, M.V.; CAMPANA-FILHO, S.P. Obtenção e caracterização de α -quitina e quitosanas de cascas de *Macrobrachium rosenbergii*. **Química Nova**, São Paulo, v.31, n.8, p.2014–2019, 2008. doi: 10.1590 / s0100-40422008000800019. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422008000800019&script=sci_abstract&lng=pt Acessado em: 14 jan. 2021.

BECK, R. R. C. **Desenvolvimento tecnológico e micropartículas nanorrevestidas**: caracterização físico-química e biológica. 2005. 332f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/6200> Acessado em: 14 jan. 2021.

BENITA, S. **Nanoparticles: Preparation and Characterization, Microencapsulation Methods and Industrial Applications**. In: COUVRER, P.; COVARRAZE, G.; DEVISSAGUET, J.; PUISIEUX, F. *Drugs and the Pharmaceutical Science*. 1 ed. New York: Marcel Dekker, Inc., April 1996. p.193-211.

BERGER, J.; REIST, M.; MAYER, J.M.; FELT, O.; PEPPAS, N. A.; GURNY, R. Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.57, n.1, p.19-34, 2004. doi: 10.1016 / s0939-6411 (03) 00161-9 Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0939641103001619> Acessado em: 13 jan. 2021

BEZERRA, F. M.; SILVA, T. L.; VALLDEPERAS-MOREL, J.; ARIAS, M. L.; MORAES, F. F. Comparação entre microcápsulas formadas por coacervação simples e coacervação complexa aplicadas em têxteis. **CONTEXMOD. II Congresso Científico Têxtil e de Moda**, v.1, n.2. 14f. 20-22 Maio, 2014, São Paulo, Brasil. Disponível em: <http://www.contextmod.net.br/index.php/segundo/article/view/109> Acessado em: 14 jun. 2021.

BOSTANUDIN, M. F.; LALATSA, A.; GÓRECKI, D. C.; BARBU, E. Engineering butylglyceryl-modified polysaccharides towards nanomedicines for brain drug delivery. **Carbohydr Polym.**, v.15, n.236, p.116060-116070, 2020. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.116060. Epub 2020 Feb 21. PMID: 32172875. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32172875/> Acessado em: 13 jan. 2021.

BRAIBANTE, F. E. M.; SULZBACH, C. A.; STORGATTO, A. G. A Bioquímica do Glúten através de Oficinas Temáticas. **Ciência e Natura**, [S.L.], v. 37, n. 3, p. 767-776, 2015. Universidade Federal de Santa Maria. Disponível em: <https://periodicos.ufsm.br/index.php/cienciaenatura/article/view/17117> Acessado em: 11 jan. 2021.

BRANDAU, T. Preparation of microdisperse controlled release microcapsules. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 242, n. 1-2, p.179-184, 2002. doi: 10.1016/S0378-5173(02)00151-5. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517302001515> Acessado em: 14 jan. 2021.

CANTERI, H. G. M.; MORENO, L.; WOSIACKI, G.; SCHEER, P. A. Pectina: da matéria-prima ao produto final. **Polímeros**, São Carlos, v. 22, n. 2, p.149-157, 2012. doi: 10.1590/S0104-14282012005000024. Epub. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-14282012000200009&lng=en&nrm=iso Acessado em: 11 de janeiro de 2021.

CATENACCI, L.; MARRUBINI, G.; SORRENTI, M.; ROSSI, S.; SANDRI, G.; FERRARI, F.; FAGNANI, V.; VALENTINO, C.; BONFERONI, M. C. Design of Experiments-Assisted Development of Clotrimazole-Loaded Ionic Polymeric Micelles Based on Hyaluronic Acid. **Nanomaterials (Basel)**, v.10, n.4, p.35-651, 2020. doi: 10.3390/nano10040635. PMID: 32235344; PMCID: PMC7221810. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32235344/> Acessado em: 13 jan. 2021.

CAVALCANTI, H. C. S.; COSTA, B. M. A.; GONSALVES, C. M. K. J.; NUNES, S.; SOUSA, P. D. Microencapsulação do óleo essencial de *Citrus sinensis* (L) Osbeck pelo método da coacervação simples. **SCIENTIA PLENA**, v.5, n.11, p. 111102-111110, 2009. Disponível em: <https://www.scientiaplenua.org.br/sp/article/view/750> Acessado em: 14 jan. 2021.

CERQUEIRA, C. J.; MACHADO, S. A. B. Obtenção e caracterização de nanocristais

de celulose. In: workshop de pesquisa tecnologia e inovação - PTI. Desafios e oportunidades para o desenvolvimento industrial no estado da Bahia. Salvador. **Anais...** Salvador: SENAI/CIMATEC, 2014. n.4, p. 476-486, 2014. Disponível em: <http://200.9.65.226/handle/fieb/608> Acessado em: 15 jan. 2021.

CHAU, C.; WU, S-H.; YEN, G-C. The development of regulations for food nanotechnology. **Trends in Food Science & Technology**, v.18, n.5, p.269-280, 2007. doi: 0.1016/j.tifs.2007.01.007 Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924224407000428> Acessado em: 14 jan. 2021.

CHAVES, S. L. **Nanopartículas de quitosana e carragenanas**: produção, caracterização e avaliação preliminar como sistema de liberação controlada de 5-fluorouracil. Tese (Doutorado em Bioquímica). 2013. 136f. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará. Disponível em: http://www.repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/18832/1/2013_tese_Ischaves.pdf Acessado em: 16 jan. 2021.

CHEN, L.C.; KONG, Y.P.; ZHENG, Y.; ZHANG, S. Y.; ZHANG, L. Y.; WANG, J. Y. Preparation of coix seed oil bioactive delivery systems based on homologous polysaccharides and proteins. **Int J Biol Macromol.**, v.15, n.151, p.376-383, 2020. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.02.171. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32084467. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32084467/> Acessado em: 13 jan. 2021.

CHEN, M.; LIU, Y.; YANG, W.; LI, X.; LIU, L.; ZHOU, Z.; WANG, Y.; LI, R.; ZHANG, Q. Preparation and characterization of self-assembled nanoparticles of 6-O-cholesterol-modified chitosan for drug delivery. **Carbohydrate Polymers**, v.84, n.4, p.1244–1251, 2011. doi: 10.1016 / j.carbpol.2011.01.012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0144861711000361> Acessado em: 13 jan. 2021.

CHEN, S. X.; MA, M.; XUE, F.; SHEN, S.; CHEN, Q.; KUANG, Y.; LIANG, K.; WANG, X.; CHEN, H. Construction of microneedle-assisted co-delivery platform and its combining photodynamic/immunotherapy. **J Control Release**, v.324, n. 218-227, 2020. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.05.006. Epub 2020 May 5. PMID: 32387551. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387551/> Acessado em: 13 jan. 2021.

COELHO, T. M. **Pectina**: características e aplicações em alimentos. 2008. 33 f. TCC (Graduação) - Curso de Química de Alimentos, Universidade Federal de Pelota, Pelotas, 2008. Disponível em: <https://docplayer.com.br/10526298-Pectina-caracteristicas-e-aplicacoes-em-alimentos.html> Acessado em: 11 jan. 2021.

COLMAN, S. L.; SALCEDO, M. F.; MANSILLA, A. Y.; IGLESIAS, M. J.; FIOL D. F.; MARTÍN-SALDAÑA, S.; ALVAREZ, V. A.; CHEVALIER, A. A.; CASALONGUÉ, C. A. Chitosan microparticles improve tomato seedling biomass and modulate hormonal, redox and defense pathways. **Plant Physiol Biochem.**, v. 143, p.203-211, 2019. doi:

10.1016/j.plaphy.2019.09.002. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31518851. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31518851/> Acessado em: 13 jan. 2021.

COLTRO, C. R. C. M. **Síntese e caracterização de polímeros biodegradáveis para liberação controlada de dexametasona**. Tese (Doutorado em Química). 2014. 132f. Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás. 2014. Disponível em: <https://repositorio.bc.ufg.br/tede/bitstream/tede/4167/5/Tese%20-%20Monise%20Cristina%20Ribeiro%20Casanova%20Coltro%20-%20202014.pdf> Acessado em: 16 jan. 2021.

COSTA NETO, P. B. **Desenvolvimento de sistemas micro e nanoestruturados de quitosana/mdi para aplicações cosméticas**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química). 2009. 127f. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Rio Grande do Norte, Natal. 2009. Disponível em: <http://livros01.livrosgratis.com.br/cp086788.pdf> Acessado em: 14 jan 2021.

CRAIG, G. R.; POWERS, M. J. Materiais de moldagem. **Materiais Dentários Restauradores**. 11. ed. São Paulo: Mosby Elsevier, cap. 12. p. 332-240, 2004. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4839314/mod_resource/content/0/Texto%20Livro%20Craig%20-%20Alginato.pdf. Acessado em: 12 jan. 2021.

ČRNIVEC, O. G. I.; ISTENIČ, K.; SKRT, M.; ULRIH, P. N. Thermal protection and pH-gated release of folic acid in microparticles and nanoparticles for food fortification. **Food Funct.**, v.11, p.1467-1477, 2020. doi: 10.1039/C9FO02419K. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2020/FO/C9FO02419K#!divAbstract> Acessado em: 13 jan. 2021.

CRUZ, I. P. **Obtenção e caracterização de membranas de quitosana reticuladas com potencial para adsorção de tetraciclina**. 2019. 56 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Curso de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2019. Disponível em: https://monografias.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/10340/1/MembranasQuitosanaAdsorcaoTetraciclina_DACRUZ_2019.pdf Acesso em: 10 jan. 2021.

ĆUJIĆ-NIKOLIĆ, N.; STANISAVLJEVIĆ, N.; ŠAVIKIN, K.; KALUŠEVIĆ, A.; NEDOVIĆ, V.; SAMARDŽIĆ, J.; JANKOVIĆ, T. Chokeberry polyphenols preservation using spray drying: effect of encapsulation using maltodextrin and skimmed milk on their recovery following *in vitro* digestion. **J Microencapsul.**, v.36, n.8, p.693-703, 2019. doi: 10.1080/02652048.2019.1667448. Epub 2019 Sep 24. PMID: 31549532. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31549532/> Acessado em: 13 jan. 2021.

CUNHA, A.G.; GANDINI, A. Turning polysaccharides into hydrophobic materials: a critical review. Part 2. Hemicelluloses, chitin/chitosan, starch, pectin and alginates. **Celulose**, v.17, n.6, p.1045–1065, 2010. doi: 10.1007 / s10570-010-9435-5. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10570-010-9435-5> Acessado em: 13 jan. 2021.

CUNHA, R. L. P.; PAULA, M. C. R.; FEITOSA, A. P. J. Polissacarídeos da biodiversidade brasileira: uma oportunidade de transformar conhecimento em valor econômico. **Quím. Nova**, São Paulo, v.32, n.3, p.649-660, 2009. doi: 10.1590/S0100-40422009000300009. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422009000300009&lng=en&nrm=iso. Acessado em: 12 jan. 2021.

DEVALAPALLY, H.; CHAKILAM, A.; AMIJI, M. A. Role of nanotechnology in pharmaceutical product development. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.96, n.10, p.2547– 2565, 2007. doi:10.1002/jps.20875. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17688284/> Acessado em: 14 jan. 2021.

DUARTE, J.; ALMEIDA, I. F.; COSTA, M.; DA SILVA, E. S.; FARIA, J. L.; SOUSA, L. J. M.; COSTA, P. C.; SCALIA, S. Alginate microparticles as carriers for the UV filter 2-ethylhexyl 4-methoxycinnamate: Influence on photostability. **Int J Cosmet Sci.**, v.41, n.6, p.585-593, 2019. doi: 10.1111/ics.12578. PMID: 31509264. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31509264/> Acessado em: 13 jan. 2021.

DURÁN, N.; MATTOSO, L. H. C.; MORAIS, P. C. **Nanotecnologia: introdução, preparação e caracterização de nanomateriais e exemplos de aplicação**. São Paulo: ArtLiber, p.1-208, 2006.

FALCIANI, C.; ZEVOLINI, F.; BRUNETTI, J.; RIOLO, G.; GRACIA, R.; MARRADI, M.; LOINAZ, I.; ZIEMANN, C.; COSSÍO, U.; LLOP, J.; BRACCI, L.; PINI, A. Antimicrobial Peptide-Loaded Nanoparticles as Inhalation Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Infections. **Int J Nanomedicine**, v.15, p.1117-1128, 2020. doi: 10.2147/IJN.S218966. PMID: 32110011; PMCID: PMC7034994. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32110011/> Acessado em: 13 jan. 2021.

FANG, L.; LIN, H.; WU, Z.; WANG, Z.; FAN, X.; CHENG, Z.; HOU, X.; CHEN, D. In vitro/vivo evaluation of novel mitochondrial targeting charge-reversal polysaccharide-based antitumor nanoparticle. **Carbohydr Polym.**, v.15, n.234, p.115930-115942, 2020. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.115930. PMID: 32070547. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32070547/> Acessado em: 13 jan. 2021.

FANI, M. Pectinas: origem, características e aplicação industrial. **Aditivos Ingredientes**, São Paulo. Editora Insumos Ltda; v. 63, p. 30-38, 2009. Disponível em: <https://aditivosingredientes.com.br/artigos/ingredientes-funcionais/pectinas-origem-caracteristicas-e-aplicacao-industrial> Acessado em: 11 jan. 2021.

FARAJI, H. A.; WIPF, P. Nanoparticles in cellular drug delivery. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**; v.17, n.8, p.2950-2962, 2009. doi:

10.1016/j.bmc.2009.02.043. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19299149/> Acessado em: 14 jan. 2021.

FEDALTO, A., LUBI, N. **Cosméticos orgânicos**. Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, Paraná, 14f., 2014. Disponível em:

<https://tcconline.utp.br/media/tcc/2017/05/COSMETICOS-ORGANICOS.pdf>

Acessado em: 14 jan. 2021.

FERNANDES, L. L. **Produção e caracterização de membranas de quitosana e quitosana com sulfato de condroitina para aplicações biomédicas**. Monografia (Bacharel em Engenharia de Materiais). 2009. 63f. Departamento de Engenharia Metalúrgica e de Materiais. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. Disponível em: <http://monografias.poli.ufrj.br/monografias/monopoli10003532.pdf> Acessado em: 17 jan 2021.

FERREIRA, F. V.; SILVA, F. C.; PERRONE, C. C. Sacarose no laboratório de química orgânica de graduação. **Quím. Nova**, São Paulo. v. 24, n. 6, p. 905-907, 2001. doi: 10.1590/S0100-40422001000600031. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422001000600031&script=sci_abstract&lng=pt Acessado em: 13 jan. 2021.

FEYNMAN, R. P. There's plenty of room at the bottom (data storage). **Journal of Microelectromechanical Systems**, v.1, n.1, p.60–66, 1992. doi:10.1109/84.128057. Disponível em: https://www.ing.unlp.edu.ar/catedras/M0680/descargar.php?secc=0&id=M0680&id_inc=9104. Acessado em: 14 jan. 2021.

FIGUEIRA, C. F. **Obtenção de granilhas por gelificação de suspensões cerâmicas**. 2013. 78 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciência e Engenharia de Materiais, Universidade Federal de Santa Catarina, Fortaleza, 2013. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/106998/319581.pdf?sequence=1&isAllowed=y> Acessado em: 12 jan. 2021.

FRANCO, A., N. **Nanopartículas e suas Aplicações em Ciências Farmacêuticas: O Estado da Arte**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). 2013. 67f. Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4180/1/TM-24086.pdf> Acessado em: 14 jan. 2021.

GARCIA-CRUZ, H. C.; FOGGETTI, U.; SILVA, N. A. Alginato bacteriano: aspectos tecnológicos, características e produção. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 31, n. 7, p.1800-1806, 2008. doi: 10.1590/S0100-40422008000700035. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422008000700035&lng=en&nrm=iso Acessado em: 12 jan. 2021.

GHANI, M. Nanocrystalline cellulose as a biotemplate for preparation of porous titania thin film as a sorbent for thin film microextraction of ketorolac, meloxicam, diclofenac and mefenamic acid. **J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.**, v.1, n.1142, p.122039-122047, 2020. doi: 10.1016/j.jchromb.2020.122039. Epub 2020 Feb 22. PMID: 32163902. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32163902/> Acessado em: 13 jan. 2021.

GONSALVES, A. A.; ARAÚJO, C. R. M.; SOARES, N. A.; GOULART, M. O. F.;

ABREU, F. C. Diferentes estratégias para a reticulação de quitosana. **Química Nova**, n.34, v.7, p.1215–1223, 2011. doi: 10.1590 / s0100 40422011000700021 Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422011000700021&script=sci_abstract&lng=pt Acessado em: 13 jan. 2021

GONZÁLEZ, E.; GÓMEZ-CARAVACA, A. M.; GIMÉNEZ, B.; CEBRIÁN, R.; MAQUEDA, M.; PARADA, J.; MARTÍNEZ-FÉREZ, A.; SEGURA-CARRETERO, A.; ROBERT, P. Role of maltodextrin and inulin as encapsulating agents on the protection of oleuropein during in vitro gastrointestinal digestion. **Food Chem.**, v.25, n.310, p.125976-126002, 2020. doi: 10.1016/j.foodchem.2019.125976. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31835230. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31835230/> Acessado em: 13 jan. 2021.

GOTO, P. L. **Desenvolvimento de nanopartículas poliméricas por polimerização *In Situ* a partir de nanoemulsões produzidas por inversão de fases.** 2011. 109 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, Minas Gerais, 2011. Disponível em: <https://www.repositorio.ufop.br/handle/123456789/2161> Acessado em: 14 jan. 2021.

GOVINDAPPA, P. K.; JOLADARASHI, D.; HALLUR, R. L. S.; SANGANAL, J. S.; PHANI, A. R. Toxicity evaluation of 6-mercaptopurine-Chitosan nanoparticles in rats. **Saudi Pharm J.**, v.28, n.1, p.147-154, 2020. doi: 10.1016/j.jsps.2019.11.018. Epub 2019 Dec 7. PMID: 31933529; PMCID: PMC6950973. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31933529/> Acessado em: 13 jan. 2021.

GÜNTER, E.A.; POPEYKO, O.V.; MELEKHIN, A.K.; BELOZEROV, V. S.; MARTINSON, E. A.; LITVINETS, S. G. Preparation and properties of the pectic gel microparticles based on the Zn²⁺, Fe³⁺ and Al³⁺ cross-linking cations. **Int J Biol Macromol**, v.1, n.138, p.629-635, 2019. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.07.122. Epub 2019 Jul 20. PMID: 31336115. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31336115/> Acessado em: 13 jan. 2021.

HAOACH, F. J. **Obtenção e caracterização de nanocristais de celulose por hidrólise ácida a partir do bagaço de cana-de-açúcar.** 2019. 40 f. *Trabalho de Conclusão de Curso* (Graduação) - Curso de Engenharia Química, Francisco Beltrão, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Paraná, 2019. Disponível em: <http://repositorio.roca.utfpr.edu.br/jspui/handle/1/12726> Acessado em: 10 jan. 2021.

HEFNAWY, A.; KHALIL, I. H.; ARAFA, K.; EMARA, M.; EL-SHERBINY, I. M. Dual-Ligand Functionalized Core-Shell Chitosan-Based Nanocarrier for Hepatocellular Carcinoma-Targeted Drug Delivery. **Int J Nanomedicine**, v.5, n.15, p.821-837, 2020. doi: 10.2147/IJN.S240359. PMID: 32103939; PMCID: PMC7015065. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32103939/> Acessado em: 13 jan. 2021.

HETTIARATCHI, M. H.; KRISHNAN, L.; ROUSE, T.; CHOU, C.; MCDEVITT, T. C.; GULDBERG, R. E. Heparin-mediated delivery of bone morphogenetic protein-2 improves spatial localization of bone regeneration. **Sci Adv.**, v.6, n.1, p.1240-1251, 2020. doi: 10.1126/sciadv.aay1240. PMID: 31922007; PMCID: PMC6941907.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31922007/> Acessado em: 13 jan. 2021.

HOLKEM, T. A.; CODEVILLA, F. C.; MENEZES, R. C. Emulsificação/gelificação iônica interna: alternativa para microencapsulação de compostos bioativo. **Ciência e Natura**: Ed. Especial-Nano e Microencapsulação de compostos bioativos e probióticos em alimentos. v.37, p.116-124, 2015. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/305292264_Emulsificacaogelificacao_ionica_interna_Alternativa_para_microencapsulacao_de_compostos_bioativos#:~:text=A%20tecnologia%20de%20encapsulamento%20que,Palavras%2Dchave%3A%20Bioativos. Acesso em: 10 jan. 2021.

HOLKEM, T. A.; NUNES, L. G.; CODEVILLA, F. C.; MENEZES, R. C. Microencapsulação de probióticos por gelificação iônica interna. **Ciência e Natura**: Ed. Especial-Nano e Microencapsulação de compostos bioativos e probióticos em alimentos. v. 37, p.125-131, 2015. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/305292265_Microencapsulacao_de_probioticos_por_gelificacao_ionica_interna Acesso em: 10 jan. 2021.

HOU, X.; LIN, H.; ZHOU, X.; CHENG, Z.; LI, Y.; LIU, X.; ZHAO, F.; ZHU, Y.; ZHANG P, CHEN, D. Novel dual ROS-sensitive and CD44 receptor targeting nanomicelles based on oligomeric hyaluronic acid for the efficient therapy of atherosclerosis. **Carbohydr Polym.**, n.232, p.115787-115795, 2020. doi: 10.1016 / j.carbpol.2019.115787. Epub 2019, 26 de dezembro. PMID: 31952595. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31952595/> Acessado em: 13 jan. 2021.

HRKACH, J.; VON HOFF, D.; ALI, M. M.; ANDRIANOVA, E.; AUER, J.; CAMPBELL, T.; DE WITT, D.; FIGA, M.; FIGUEIREDO, M.; HORHOTA, A.; LOW, S.; MCDONNELL, K.; PEEKE, E.; RETNARAJAN, B.; SABNIS, A.; SCHNIFFER, E.; SONG, J. J.; SONG, H. Y.; SUMMA, J.; TOMPSETT, D.; TROIANO, G.; HOVEN, G. V. T.; WRIGHT, J.; LORUSSO, P.; KANTOFF, W. P.; BANDER, H. N.; SWEENEY, C.; FAROKHZAD, C. O.; LANGER, R.; ZALE, S. Preclinical development and clinical translation of a PSMA-targeted docetaxel nanoparticle with a differentiated pharmacological profile. **Science Translational Medicine**, v.4, n.128, p.128-139, 2012. doi: 10.1126/scitranslmed.3003651 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22491949/> Acessado em: 14 jan. 2021.

HUANG, C.; CHEN, F.; ZHANG, L.; YANG, Y.; YANG, X.; PAN, W. ^{99m}Tc Radiolabeled HA/TPGS-Based Curcumin-Loaded Nanoparticle for Breast Cancer Synergistic Theranostics: Design, in vitro and in vivo Evaluation. **International journal of nanomedicine**, v. 15, p. 2987–2998, 2020. doi: 10.2147/IJN.S242490. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32431497/> Acessado em: 13 jan. 2021.

HUANG, G.; HUANG, H. Application of dextran as nanoscale drug carriers. **Nanomedicine (Lond)**, v.13, n.24, p. 3149-3158, 2018. doi: 10.2217/nnm-2018-0331. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30516091. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30516091/> Acessado em: 13 jan. 2021.

IURCIUC-TINCU, C. E.; ATANASE, L. I.; OCHIUZ, L.; JÉRÔME, C.; SOL, V.; MARTIN, P.; POPA, M. Curcumin-loaded polysaccharides-based complex particles obtained by polyelectrolyte complexation and ionic gelation. I-Particles obtaining and characterization. **Int J Biol Macromol**, v.15, n.147, p. 629-642, 2020. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.12.247. Epub 2020 Jan 2. PMID: 31904456. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31904456/> Acessado em: 13 jan. 2021.

KANG, R. K.; MISHR, N.; RAI, V. K. Guar Gum Micro-particles for Targeted Co-delivery of Doxorubicin and Metformin HCL for Improved Specificity and Efficacy Against Colon Cancer: In Vitro and In Vivo Studies. **AAPS PharmSciTech**, v.21, n.2, p.48-59, 2020. doi: 10.1208/s12249-019-1589-3. PMID: 31900731. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31900731/> Acessado em: 13 jan. 2021.

KHAN, M. M.; MADNI, A.; TAHIR, N.; PARVEEN, F.; KHAN, S.; JAN, N.; ALI, A.; ABDURRAHIM, M.; FAROOQ, U.; KHAN, M. I. Co-Delivery of Curcumin and Cisplatin to Enhance Cytotoxicity of Cisplatin Using Lipid-Chitosan Hybrid Nanoparticles. **Int J Nanomedicine**, v.30, n.15, p.2207-2217, 2020. doi: 10.2147/IJN.S247893. PMID: 32280215; PMCID: PMC7125308. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32280215/> Acessado em: 13 jan. 2021.

KREUTER, J. Nanoparticles - a historical perspective. **International Journal of Pharmaceutics**, v.331, n.1, p.1-10, 2007. doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.10.021 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17110063/> Acessado em: 14 jan. 2021.

KRITCHENKOV, A. S.; EGOROV, A. R.; ARTEMJEV, A. A.; KRITCHENKOV, I. S.; VOLKOVA, O. V.; KIPRUSHKINA, E. I.; ZABODALOVA, L. A.; SUCHKOVA, E. P.; YAGAFAROV, N. Z.; TSKHOVREBOV, A. G.; KURLIUK, A. V.; SHAKOLA, T. V.; KHRUSTALEV, V. N. Novel heterocyclic chitosan derivatives and their derived nanoparticles: Catalytic and antibacterial properties. **Int J Biol Macromol**, v.149, p.682-692, 2020. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.12.277. Epub 2020 Jan 25. PMID: 31991209. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31991209/> Acessado em: 13 jan. 2021.

KUMAR, T.; GUPTA, K. S.; PRAJAPATI, K. M.; TRIPATHI, D. K.; SHARMA, V.; JAIN, P. Natural Excipients: A Review. **Asian Journal of Pharmacy and LifeScience**, v.2, n.1, p.97-108, 2012.

KWON, S.H.; PARK, K. C. Antioxidants as a Epidermal Stem Cell Activator. **Antioxidants**, v.9, n.10, p.958-980, 2020. doi: 10.3390 / antiox9100958. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33036398/> Acessado em: 14 jan. 2021.

LACERDA, M. P. T.; ZAMBON, M.; FROLLINI, E. Hidrólise ácida de celulose de sisal: estudos visando obtenção de nanofibras e de bioetanol. CONGRESSO BRASILEIRO DE POLÍMERO, n.10, 2009, Paraná. **Anais [...]**. Foz do Iguaçu: Cbpol, 2009. Disponível em: <https://www.ipen.br/biblioteca/cd/cbpol/2009/PDF/1038.pdf> Acessado em: 10 jan. 2021.

LARANJEIRA, C. M. M.; FAVERE, T. V. Quitosana: biopolímero funcional com potencial biomédico industrial. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 32, n. 3, p.672-678, 2009. doi: 10.1590/S0100-40422009000300011. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422009000300011&lng=en&nrm=iso Acessado em: 12 jan. 2021.

LAROUÏ, H.; DALMASSO, G.; NGUYEN, T. T. H.; YAN, Y.; SITARAMAN, V. S.; MERLIN, D. Drug-loaded nanoparticles targeted to the colon with polysaccharide hydrogel reduce colitis in a Mou. **Gastroenterology**, v.138, n.2, p.843–853, 2010. doi: 10.1053/j.gastro.2009.11.003 . Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19909746/> Acessado em: 14 jan. 2021.

LEMOS, P. Y. **Microencapsulação de óleo de buriti por coacervação complexa em matrizes de gelatina/alginato**. Dissertação (Mestrado em Engenharia e Ciência de Alimentos) 2017. 77f. Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. São José do Rio Preto, São Paulo. Mar 2017. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/150282> Acessado em: 15 jan. 2021.

LENGOWSKI, C. E.; MUNIZ, B. I. G.; NISGOSK, S.; MAGALHAES, E. L. W. Avaliação de métodos de obtenção de celulose com diferentes graus de cristalinidade. **Scientia Forestalis**, Piracicaba, v.41, p.185-194, 2013. Disponível em: <http://www.alice.cnptia.embrapa.br/alice/handle/doc/963409> Acessado em: 10 jan. 2021.

LI, M.; ROUAUD, O.; PONCELET, D. Microencapsulation by solvent evaporation: State of the art for process engineering approaches. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 363, n.1-2, p.26-39, 2008. doi: 10.1016/j.ijpharm.2008.07.018 Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S037851730800522X> Acessado em: 14 jan. 2021.

LI, X. M.; LI, X.; WU, Z.; WANG, Y.; CHENG, J. S.; WANG, T.; ZHANG, B. Chitosan hydrochloride/carboxymethyl starch complex nanogels stabilized Pickering emulsions for oral delivery of β -carotene: Protection effect and in vitro digestion study. **Food Chem.**, v.15, n.315, p.126288-126297, 2020. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.126288. Epub 2020 Jan 25. PMID: 32032833. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32032833/> Acessado em: 13 jan. 2021.

LIANG, Z.; CHEN, X.; YANG, Z.; LAI, Y.; YANG, Y.; LEI, C.; ZENG, Y. Pyrroline Formation Modulated by Sodium Chloride and Controlled by Encapsulation with Different Coating Materials in the Maillard Reaction. **Biomolecules**, ed.9, v.10, n.11, p.721-739, 2019. doi: 10.3390/biom9110721. PMID: 31717655; PMCID: PMC6920989. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31717655/> Acessado em: 13 jan. 2021.

LIMA NETO, S. A.; PETROVICK, P. R. A celulose na farmácia. **Caderno de Farmácia**, Rio Grande do Sul, v. 13, n. 1, p. 19-23, 1997. Disponível em:

<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/19247/000155648.pdf?sequence=1> Acessado em: 11 jan. 2021.

LIN, C.; KUO, T. C.; LIN, J. C.; HO, Y. C.; MI, F. L. Delivery of polysaccharides from *Ophiopogon japonicus* (OJPs) using OJPs/chitosan/whey protein co-assembled nanoparticles to treat defective intestinal epithelial tight junction barrier. **Int J Biol Macromol**, v.160, p.558-570, 2020. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.05.151. Epub 2020 May 25. PMID: 32464213. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32464213/> Acessado em: 13 jan. 2021.

LIN, T. M.; CHOONG, M. F. P.; DASS, R. C. Recent developments in liposomes, microparticles and nanoparticles for protein and peptide drug delivery. **Peptides**, v. 31, n. 1, p. 184-193, 2020. doi: 10.1016/j.peptides.2009.10.002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19819278/> Acessado em: 14 jan. 2021.

LIU, C. D.; TU, X. F.; CHEN, F. Neovascularization by Sustained Delivery of G-CSF, EPO and VEGF Using Dextran / PLGA Microspheres. **Ann Vasc Surg.**, v.64, p.328-338, 2020. doi: 10.1016 / j.avsg.2019.10.033. Epub 2019 em 18 de outubro. PMID: 31634610. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31634610/> Acessado em: 13 jan. 2021.

LIU, W.; WANG, S.; LU, W.; CHENG, Z.; JIANG, N. Sustained Release Ziprasidone Microparticles Prepared by Spray Drying with Soluplus® and Ethyl Cellulose to Eliminate Food Effect and Enhance Bioavailability. **AAPS PharmSciTech**, ed.19, v.21, n.1, p.27-35, 2019. doi: 10.1208/s12249-019-1592-8. PMID: 31858315. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31858315/> Acessado em: 13 jan. 2021.

LIU, Y.; GAO, L.; YI, J.; FAN, Y.; WU, X.; ZHANG, Y. α -Lactalbumin and chitosan core-shell nanoparticles: resveratrol loading, protection, and antioxidant activity. **Food Funct.**, v.11, n.2, p.1525-1536, 2020. doi: 10.1039/c9fo01998g. PMID: 31995080. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31995080/> Acessado em: 13 jan. 2021.

LIU, Z.; JIAO, Y.; WANG, Y.; ZHOU, C.; ZHANG, Z. Polysaccharides-based nanoparticles as drug delivery systems. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.60, n. 15, p.1650–1662, 2008. doi:10.1016/j.addr.2008.09.001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169409X08002287> Acessado em: 14 jan. 2021.

LOIOLA, D. M. L. **Copolímeros anfílicos em bloco**: síntese, caracterização e aplicação em biomateriais. 2017. 190 f. Tese (Doutorado) - Curso de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2017. Disponível em: <http://repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/322259> Acesso em: 11 jan. 2021.

LÓPEZ-IGLESIAS, C.; BARROS, J.; ARDAO, I.; GURIKOV, P.; MONTEIRO, J. F.; SMIRNOVA, I.; ALVAREZ-LORENZO, C.; GARCÍA-GONZÁLEZ, A. C. Jet cutting technique for the production of chitosan aerogel microparticles loaded with

vancomycin. **Polymers (Basel)**, v.12, n.2, p.273-286, 2020. doi: 10.3390/polym12020273. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7077406/> Acessado em: 16 jan. 2021.

LOUTFY, S.A.; ELBERRY, M.H.; FARROH, K.Y.; MOHAMED, H. T.; MOHAMED, A. A.; MOHAMED, E. B.; FARAAG, A. H. I.; MOUSA, S. A. Antiviral Activity of Chitosan Nanoparticles Encapsulating Curcumin Against Hepatitis C Virus Genotype 4a in Human Hepatoma Cell Lines. **Int J Nanomedicine**, v.15, p.2699-2715, 2020. doi: 10.2147/IJN.S241702. PMID: 32368050; PMCID: PMC7184126. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32368050/> Acessado em: 13 jan. 2021.

MACHADO, O. G. **Preparação e caracterização de CMC e CMC graftizada**. 2000. 113 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências e Engenharia de Materiais, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2000. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/88/88131/tde-11092001-160555/publico/disgilmara.pdf> Acessado em: 11 jan. 2021.

MAHMOUDZADEH, M.; FASSIHI, A.; EMAMI, J.; DAVIES, N. M.; DORKOOSH, F. Physicochemical, pharmaceutical and biological approaches toward designing optimized and efficient hydrophobically modified chitosan-based polymeric micelles as a nanocarrier system for targeted delivery of anticancer drugs. **Journal of Drug Targeting**, v.21, n.8, p.693–709, 2013. doi: 10.3109 / 1061186x.2013.824455. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23915108/> Acessado em: 13 jan. 2021.

MAIA, L. J. **Desenvolvimento de microcápsulas contendo as antocianinas presentes no corante do extrato do jambo por polimerização interfacial**. 2013. 83 f. Dissertação (Mestrado em Pesquisa e Desenvolvimento de Tecnologias Regionais) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2013. Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/jspui/handle/123456789/15845> Acessado em: 16 jan. 2021.

MALUIN, F. N.; HUSSEIN, M. Z.; YUSOF, N. A.; FAKURAZI, S.; IDRIS, A. S.; HILMI, N. H. Z.; DAIM, L. D. J. Phytotoxicity of chitosan-based agronanofungicides in the vegetative growth of oil palm seedling. **PLoS One**, v.5, n.4, p.231315-231329, 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0231315. PMID: 32315346; PMCID: PMC7173863. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32315346/> Acessado em: 13 jan. 2021.

MEHNERT, W.; MÄDER, K. Solid lipid nanoparticles production, characterization and applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 47, n.2-3, p. 165-196, 2001. doi: 10.1016/S0169-409X(01)00105-3. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169409X01001053> Acessado em: 14 jan. 2021.

MELO, O. C. **Estudo de pré-formulação de nanopartículas poliméricas para veiculação da L-asparginase**. Monografia (Bacharel em Farmácia). 2016. 47f. Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, Paraíba. 2016. Disponível em:

<http://dspace.bc.uepb.edu.br/jspui/bitstream/123456789/9496/1/PDF%20-%20Camila%20de%20Oliveira%20Melo.pdf> Acessado em: 16 jan. 2021.

MITTRA, I.; PAL, K.; PANCHOLI, N.; TIDKE, P.; SIDDIQUI, S.; RANE, B.; D'SOUZA, J.; SHAIKH, A.; PARAB, S.; SHINDE, S.; JADHAV, V.; SHENDE, S.; RAGHURAM, G. V. Cell-free chromatin particles released from dying host cells are global instigators of endotoxin sepsis in mice. **PLoS One**, v.15, n.3, p.229017-229039, 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0229017. PMID: 32130239; PMCID: PMC7055819. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32130239/> Acessado em: 13 jan. 2021.

MOEINI, A.; MALLARDO, S.; CIMMINO, A.; DAL POGGETTO, G.; MASI, M.; DI BIASE, M.; VAN REENEN, A.; LAVERMICOCCA, P.; VALERIO, F.; EVIDENTE, A.; MALINCONICO, M.; SANTAGATA, G. Thermoplastic starch and bioactive chitosan sub-microparticle biocomposites: Antifungal and chemico-physical properties of the films. **Carbohydr Polym.**, v.15, n.230, p.115627-115661, 2020. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115627-115661. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31887941. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31887941/> Acessado em: 13 jan. 2021.

MOHYLYUK, V.; PATEL, K.; SCOTT, N.; RICHARDSON, C.; MURNANE, D.; LIU, F. Wurster Fluidised Bed Coating of Microparticles: Towards Scalable Production of Oral Sustained-Release Liquid Medicines for Patients with Swallowing Difficulties. **AAPS PharmSciTech**, v.21, n.1, p.3-13, 2019. doi: 10.1208/s12249-019-1534-5. PMID: 31713006; PMCID: PMC6848247. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31713006/> Acessado em: 13 jan. 2021.

MORADIKHAH, F.; DOOSTI-TELGERD, M.; SHABANI, I.; SOHEILI, S., DOLATYAR, B.; SEYEDJAFARI, E. Microfluidic fabrication of alendronate-loaded chitosan nanoparticles for enhanced osteogenic differentiation of stem cells. **Life Sci.**, v.254, p.117768-117776, 2020. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117768. Epub 2020 May 11. PMID: 32407840. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32407840/> Acessado em: 13 jan. 2021.

MORAES, F. C.; ANTUNES, J. C.; FORERO, R. L. M.; APRILE, P.; FRANCK, G.; CHAUVIERRE, C.; CHAUBET, F.; LETOURNEUR, D. Synthesis of cationic quaternized pullulan derivatives for miRNA delivery. **Int J Pharm.**, v.15, n.577, p.119041-119051, 2020. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119041. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31978463. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978463/> Acessado em: 13 jan. 2021.

MORA-HUERTAS, C.; FESSI, H.; ELAISSARI, A. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 385, n. 1-2, p. 113– 142, 2020. doi:10.1016/j.ijpharm.2009.10.018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19825408/> Acessado em: 14 jan. 2021.

MOTIEI, M.; SEDLAŘÍK, V.; LUCIA, L. A.; FEI, H.; MÜNSTER, L. Stabilization of chitosan-based polyelectrolyte nanoparticle cargo delivery biomaterials by a multiple ionic cross-linking strategy. **Carbohydr Polym.**, v.1, n.231, p.115709-115717, 2020.

doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115709. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31888842. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31888842/> Acessado em: 13 jan. 2021.

MOURA, E. R. **Síntese de nanopartículas à base de goma do cajueiro para a aplicação em sistemas de liberação de fármacos**. Dissertação (Mestrado em Química). 2009. 79f. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará. Disponível em: http://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/14969/1/2009_dis_remoura.pdf Acessado em: 16 jan. 2021.

MULLER, M. J.; SANTOS, L. R.; BRIGIDO, V. R. Produção de alginato por microrganismos. **Polímeros**, São Carlos, v. 21, n. 4, p. 305-310, 2011. doi: 10.1590/S0104-14282011005000051. Epub. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-14282011000400011&lng=en&nrm=iso Acessado em: 12 jan. 2021.

NA K.; PARK, H. K.; KIM, W. S.; BAE, H. Y. Self-assembled hydrogel nanoparticles from curdlan derivatives: characterization, anti-cancer drug release and interaction with hepatoma cell line (HepG2), **Journal of Controlled Release**, v.69, n.2, p. 225–236, 2000. doi: 10.1016/s0168-3659(00)00256-x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11064130/> Acessado em: 14 jan. 2021.

NAOMI, R.; FAUZI, M. B. Cellulose/Collagen Dressings for Diabetic Foot Ulcer: a review. **Pharmaceutics**, [S.L.], v. 12, n. 9, p. 881-899, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/12/9/881> Acessado em: 11 jan. 2021.

NAOMI, R.; RUSZYMAH, B. H. I.; R.; FAUZI, M. B. Plant- vs. Bacterial-Derived Cellulose for Wound Healing: A Review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v.17, n.18, p.6803-6828, 2020. doi:10.3390/ijerph17186803. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7559319/> Acessado em: 14 jan. 2021.

NAYAK, A. K.; DHARA, A. K. Nanotechnology in drug delivery applications: A review. **Archives of Applied Science Research**, v.2, n.2, p.284-293, 2020. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/202966329_Nanotechnology_in_drug_delivery_applications_A_review Acessado em: 14 jan. 2021.

NELSON, D. L.; COX, M. M.; LENINGHER, L. A. **Princípios de Bioquímica**. 3 ed. São Paulo: Sarvier, 2002.

NIHANT, N.; GRANDFILS, C.; JEROME, R.; TEYSSIE, P. Microencapsulation by coacervation of poly(lactide-co-glycolide) IV. Effect of the processing parameters on coacervation and encapsulation. **Journal Controlled Release**, v. 35, n.2-3, p. 117-125, 1995. doi: 10.1016/0168-3659(95)00026-5 Disponível em: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/18905> Acessado em: 14 jan. 2021.

OGAJI, I. J.; NEP, E. I.; AUDU-PETER, J. D. Advances in Natural Polymers as Pharmaceutical Excipients. **Pharm Anal Acta**, v.3, n.1, p.146-162, 2012.

doi:10.4172/2153-2435.1000146. Disponível em: <https://www.longdom.org/open-access/advances-in-natural-polymers-as-pharmaceutical-excipients-2153-2435.1000146.pdf> Acessado em: 13 jan. 2021.

OJOGBO, E.; WARD, V.; MEKONNEN, T. H. Functionalized starch microparticles for contact-active antimicrobial polymer surfaces. **Carbohydr Polym.**, v.1, n.229, p.115422-115455, 2020. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115422. Epub 2019 Oct 3. PMID: 31826517. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31826517/> Acessado em: 13 jan. 2021.

OLIVEIRA, A. S. **Dextrana**: revisão sobre uso e possíveis aplicações industriais. 2013. 46 f. TCC (Graduação) - Curso de Ciências Biológicas, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Rio Claro, 2013. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/120320/000775470.pdf?sequence=1&isAllowed=y> Acesso em: 11 jan. 2021.

OLIVEIRA, M. Z. A. **Desenvolvimento de formulações cosméticas com ácido hialurônico**. 2009. 100 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Tecnologia Farmacêutica, Universidade do Porto, Porto, 2009. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/44681/2/DISSERTA%C3%83O.pdf> Acessado em: 11 jan. 2021.

OSOJNIK, Č. I. G.; ISTENIČ, K.; SKRT, M.; POKLAR, U. N. Thermal protection and pH-gated release of folic acid in microparticles and nanoparticles for food fortification. **Food Funct.**, v.11, n.2, p.1467-1477, 2020. doi: 10.1039/c9fo02419k. PMID: 31976496. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31976496/> Acessado em: 13 jan. 2021.

OZKAN, G.; FRANCO, P.; DE MARCO, I.; XIAO, J.; CAPANOGLU, E. A review of microencapsulation methods for food antioxidants: Principles, advantages, drawbacks and applications. **Food Chemistry**, v.272, p.494-506, 2019. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.07.205 Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0308814618313669> Acessado em: 13 jan. 2021.

PAIVA, P. E.; LIMA, S. M.; PAIXÃO, A. J. Pectina: propriedades químicas e importância sobre a estrutura da parede celular de frutos durante o processo de maturação. **Revista Iberoamericana de Polímero**: Propriedades químicas de las pectinas, La Rioja, v. 10, n. 4, p. 196-211, 2009. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/266606362_Pectina_Propriedades_quimicas_e_importancia_sobre_a_estrutura_da_parede_celular_de_frutos_durante_o_proceso_de_maturacao Acessado em: 12 jan. 2021.

PAN, C. N.; PEREIRA, H.; MAGRI, A.; VIGNOLI, J.; CELLIGOI, A. M. Produção de ácido hialurônico e ácidos orgânicos por streptococcus zooepidemicus atcc 39920 em cultivo batelada. Sinaferm. **Simpósio Nacional de Bioprocessos n.20; Simpósio de Hidrólise Enzimática de Biomassa n. 11**. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2015. doi: 10.17648/sinaferm-2015-33208. Disponível em:

https://www.researchgate.net/publication/300209526_PRODUCAO_DE_ACIDO_HIA_LURONICO_E_ACIDOS_ORGANICOS_POR_Streptococcus_zooepidemicus_ATCC_39920_EM_CULTIVO_BATELADA Acessado em: 14 jan. 2021.

PANYAM, J.; LABHASETWAR, V. Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.55, n. 3, p.329-347, 2003. doi: 10.1016/S0169-409X(02)00228-4. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169409X02002284> Acessado em: 14 jan. 2021.

PEREIRA, L. J. B.; GARCIA-ROJAS, E. E. Emulsões múltiplas: formação e aplicação em microencapsulamento de componentes bioativos. **Ciência Rural**, v.45, n.1, p.155–162, 2015. doi: 10.1590/0103-8478cr20140315. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/cr/v45n1/0103-8478-cr-45-01-00155.pdf> Acessado em: 13 jan. 2021.

PEULER, K.; DIMMITT, N.; LIN, C. C. Clickable modular polysaccharide nanoparticles for selective cell-targeting. **Carbohydr Polym.**, v.234, p.115901-115910, 2020. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.115901. Epub 2020 Jan 25. PMID: 32070522; PMCID: PMC7579774. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32070522/> Acessado em: 13 jan. 2021.

PIAZZA, D. R. **Modificação de nanopartículas de óxido de ferro por dextranas.** Monografia (Bacharel em Química). 2011. 49f. Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, São Paulo, 2011. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/132442/000679860.pdf?sequence=1&isAllowed=y> Acessado em: 14 jan. 2021.

PLAVCOVÁ, Z.; ŠALAMÚNOVÁ, P.; SALOŇ, I.; ŠTĚPÁNEK, F.; HANUŠ, J.; HOŠEK, J. Curcumin encapsulation in yeast glucan particles promotes its anti-inflammatory potential in vitro. **Int J Pharm.**, v.10, n.568, p.118532-118543, 2019. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118532. Epub 2019 Jul 16. PMID: 31323374. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31323374/> Acessado em: 13 jan. 2021.

POTRČ, S.; FRAS, Z. L.; STERNIŠA, M.; SMOLE, M. S.; PLOHL, O. Development of Biodegradable Whey-Based Laminate Functionalised by Chitosan-Natural Extract Formulations. **Int J Mol Sci.**, v.21, n.10, p.3668-3687, 2020. doi: 10.3390/ijms21103668. PMID: 32456103; PMCID: PMC7279372. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32456103/> Acessado em: 13 jan. 2021.

QUAN, L. M.; YE, L.; BERNASCONI, V.; CARPENTIER, R.; FASQUELLE, F.; LYCKE, N.; STAEHELI, P.; BETBEDER, D. Prevention of influenza virus infection and transmission by intranasal administration of a porous maltodextrin nanoparticle-formulated vaccine. **Int J Pharm.**, v. 582, p.119348-119355, 2020. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119348. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32325240. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32325240/> Acessado em: 13 jan. 2021.

RAEMDONCK, K.; MARTENS, F. T.; BRAECKMANS, K.; DEMEESTER, J.; SMEDT,

- S. C. Polysaccharide-based nucleic acid nanoformulations. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, p. 1123–1147, 2013. doi: 10.1016/j.addr.2013.05.002
Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169409X13001051> Acessado em: 14 jan. 2021.
- RAGAB, D.; SABRA, S.; XIA, Y., GOODALE, D.; ALLAN, A. L.; ROHANI, S. On-Chip Preparation of Amphiphilic Nanomicelles-in-Sodium Alginate Spheroids as a Novel Platform Against Triple-Negative Human Breast Cancer Cells: Fabrication, Study of Microfluidics Flow Hydrodynamics and Proof of Concept for Anticancer and Drug Delivery Applications. **J Pharm Sci.**, v.108, n.2, p. 3528-3539, 2019.doi: 10.1016/j.xphs.2019.07.015. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31351864. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31351864/> Acessado em: 13 jan. 2021.
- RAJ, D. K.; SAURABH, S. Development of diclofenac sodium loaded magnetic nanocarriers of pectin interacted with chitosan for targeted and sustained drug delivery. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v.97, p.19–26, 2012. doi: 10.1016/j.colsurfb.2012.04.030. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22580480/> Acessado em: 14 jan. 2021.
- RAJ, S.; JOSE, S.; SUMOD, U. S.; SABITHA, M. Nanotechnology in cosmetics: Opportunities and challenges. **Journal of Pharmacy & BioAllied Sciences**, v.4, n.3, p.186-193, 2012. doi: 10.4103%2F0975-7406.99016 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3425166/> Acessado em: 14 jan. 2021.
- RAJKUMAR, V.; GUNASEKARAN, C.; DHARMARAJ, J.; CHINNARAJ, P.; PAUL, C. A.; KANITHACHRISTY, I. Structural characterization of chitosan nanoparticle loaded with Piper nigrum essential oil for biological efficacy against the stored grain pest control. **Pestic Biochem Physiol**, v.166, p.104566-104574, 2020. doi: 10.1016/j.pestbp.2020.104566. Epub 2020 Mar 21. PMID: 32448420. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32448420/> Acessado em: 13 jan. 2021.
- RAO, P. J.; GECKELER, E. K. Polymer Nanoparticles: Preparation Techniques and Size-Control Parameters. **Progress in Polymer Science In Press**, v.36, n.7, p.887-913, 2011. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2011.01.001. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/216092111_Polymer_Nanoparticles_Preparation_Techniques_and_Size-Control_Parameters Acessado em: 14 jan. 2021.
- RAY, S.; BERA, M.; BHATTACHARYYA, U. K.; DAS, S.; SETH, S.; PAL, P. K.; AZIZ, A. pH Sensitive Interpenetrating Network Bio Containers of Gum Ghatti for Sustained Release of Glipizide. **Curr Drug Deliv.**, v.16, n.9, p. 849-861, 2019. doi: 10.2174/1567201816666191017154719. PMID: 31625476. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31625476/> Acessado em: 13 jan. 2021.
- RAYNER, M.; MARKU, D.; ERIKSSON, M.; SJÖÖ, M.; DEJMEK, P.; WAHLGREN, M. Biomass-based particles for the formulation of Pickering type emulsions in food and topical applications. **Colloids and Surfaces: Physicochemical and Engineering Aspects**, v.458, p. 48-62, 2014. doi:10.1016/j.colsurfa.2014.03.053. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S092777571400291X> Acessado em: 14 jan. 2021.

RE, I. M. Microencapsulation by spray drying. **Drying Technology**, v.16, n.6, p. 1195-1236, 1998. doi: 10.1080/07373939808917460.

REBBOUH, F.; MARTIN-EAUCLAIRE, M. F.; LARABA-DJEBARI, F. Chitosan nanoparticles as a delivery platform for neurotoxin II from *Androctonus australis* hector scorpion venom: Assessment of toxicity and immunogenicity. **Acta Trop.**, n.205, p.105353-105362, 2020. doi: 10.1016/j.actatropica.2020.105353. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31982432. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31982432/> Acessado em: 13 jan. 2021.

RENU, S.; MARKAZI, A. D.; DHAKAL, S.; LAKSHMANAPPA, Y. S.; SHANMUGASUNDARAM, R.; SELVARAJ, R. K.; RENUKARADHYA, G. J. Oral Deliverable Mucoadhesive Chitosan-*Salmonella* Subunit Nanovaccine for Layer Chickens. **Int J Nanomedicine**, v.3, n.15, p.761-777, 2020. doi: 10.2147/IJN.S238445. PMID: 32099364; PMCID: PMC7006855. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32099364/> Acessado em: 13 jan. 2021.

RIBEIRO, M. M. M. **Comportamento de misturas binárias lipídicas na produção de micropartículas por *spray chilling* e sua influência na liberação de recheio hidrofílico.** Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Alimentos). 2010. 137f. Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo. Disponível em: http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/256088/1/Ribeiro_MarileneDeMoriMorselli_M.pdf Acessado em: 16 jan. 2021.

RICHARDSON, J. J.; CUI, J.; BJÖRNMALM, M.; BRAUNGER, J. A.; EJIMA, H.; CARUSO, F. Innovation in Layer-by-Layer Assembly. **Chemical Reviews**, v.116, n.23, p.14828-14867, 2016. doi: 10.1021 / acs.chemrev.6b00627 Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrev.6b00627> Acessado em: 13 jan. 2021.

RODRIGUES, R. **Dextrana: produção e aplicação industrial.** 2009. 54 f. TCC (Graduação) - Curso de Ciências Biológicas, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Rio Claro, 2009. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/120839/rodrigues_r_tcc_rcla.pdf?sequence=1&isAllowed=y Acesso em: 11 jan. 2021.

ROGER, Y.; SYDOW, S.; BURMEISTER, L.; MENZEL, H.; HOFFMANN, A. Sustained release of TGF- β_3 from polysaccharide nanoparticles induces chondrogenic differentiation of human mesenchymal stromal cells. **Colloids Surf B Biointerfaces**, v.189, p.110843-110852, 2020. doi: 10.1016/j.colsurfb.2020.110843. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32044676. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32044676/> Acessado em: 13 jan. 2021.

ROJEWSKA, A.; KAREWICZ, A.; KARNAS, K.; WOLSKI, K.; ZAJĄC, M.; KAMIŃSKI, K.; SZCZUBIAŁKA, K.; ZAPOTOCZNY, S.; NOWAKOWSKA, M. Pioglitazone-Loaded

Nanostructured Hybrid Material for Skin Ulcer Treatment. **Materials (Basel)**, v.13, n.9, p.2050-2067, 2020. doi: 10.3390/ma13092050. PMID: 32353948; PMCID: PMC7254360. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353948/> Acessado em: 13 jan. 2021.

ROSA, S. C. **Estudo do ácido hialurônico proveniente da crista de frango: extração, purificação, caracterização e atividade antioxidante.** 2008. 106 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciência dos Alimentos, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/90981/255513.pdf?sequence=1> Acessado em: 11 jan. 2021.

SÁEZ, V.; HERNÁEZ, E.; ÂNGULO, S. L.; KATIME, I. Liberación controlada de fármacos. Micropartículas. **Revista Iberoamericana de Polímeros**, v.5, n.2, p.87-101, 2004. Disponível em: <http://www.ehu.eus/reviberpol/pdf/JUL04/Saez.pdf> Acessado em: 14 jan. 2021.

SAFAVI-MIRMAHALLEH, S. A.; SALAMI-KALAJAHI, M.; ROGHANI-MAMAQANI, H. Adsorption kinetics of methyl orange from water by pH-sensitive poly(2-(dimethylamino)ethyl methacrylate)/nanocrystalline cellulose hydrogels. **Environ Sci Pollut Res Int.**, v.27, n.22, p.28091-28103, 2020. doi: 10.1007/s11356-020-09127-y. Epub 2020 May 14. PMID: 32405949. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32405949/> Acessado em: 13 jan. 2021.

SALÚSTIO, P. J.; PONTES, P.; CONDUTO, C.; SANCHES, I.; CARVALHO, C.; ARRAIS, J.; MARQUES, H. M. Advanced Technologies for Oral Controlled Release: Cyclodextrins for Oral Controlled Release. **AAPS PharmSciTech.**, v.12, n.4, p.1276-1292, 2011. doi: 10.1208/s12249-011-9690-2. Epub 2011 Sep 27. PMID: 21948320; PMCID: PMC3225529. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21948320/> Acessado em: 14 jan. 2021

SANTOS, A. R. F. **Emulsões múltiplas:** formulação, caracterização, estabilidade e aplicações. 2011. 68 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2011. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/2465/3/TM_16427.pdf Acesso em: 10 jan. 2021.

SANTOS, D. L. **Influência de dextrina e maltodextrina oxidadas de amido de mandioca nas características farinográficas da farinha de trigo.** 2016. 55 f. TCC (Graduação) - Curso de Engenharia de Alimentos, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, 2016. Disponível em: http://repositorio.roca.utfpr.edu.br/jspui/bitstream/1/6013/1/CM_COEAL_2016_2_09.pdf Acesso em: 11 jan. 2021.

SANTOS, R. M. M.; FIALHO, S. L. Nanopartículas. **Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento**, ano 10, v.37, 2007.

SARKER, N. C.; RAY, P.; PFAU, C.; KALAVACHARLA, V.; HOSSAIN, K.; QUADIR,

M. Development of Functional Nanomaterials from Wheat Bran Derived Arabinoxylan for Nucleic Acid Delivery. **J Agric Food Chem.**, v.68, n.15, p.4367-4373, 2020. doi: 10.1021/acs.jafc.0c00029. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32196335. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32196335/> Acessado em: 13 jan. 2021.

SCHAFFAZICK, R. S.; GUTERRES, S. S.; FREITAS, L. L.; POHLMANN, R. A. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, v.26, n.5, p.726-737, 2003. doi: 10.1590/S0100-40422003000500017. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422003000500017&script=sci_abstract&tlng=pt Acessado em: 14 jan. 2021.

SEGAWA, T.; HARADA, S.; SATO, T.; EHARA, S. Delivery and Effectiveness of Carboplatin via Targeted Delivery Compared to Passive Accumulation of Intravenously Injected Particles Releasing Carboplatin upon Irradiation. **Radiat Res.**, v.193, n.3, p.263-273, 2020. doi: 10.1667/RR15357.1. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31910093. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31910093/> Acessado em: 13 jan. 2021.

SEVERINO, P.; SANTANA, H. M.; PINHO, C. S.; SOUTO, B. E. Polímeros Sintéticos Biodegradáveis: Matérias-primas e Métodos de Produção de Micropartículas para uso em *Drug Delivery* e Liberação Controlada. **Polímeros**, v.21, n.4, pp. 286-292, 2011. doi: 10.1590/S0104-14282011005000060. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-14282011000400008&script=sci_abstract&tlng=pt Acessado em: 14 jan. 2021.

SHAH, N. K.; WANG, Z.; GUPTA, S. K.; LE CAMPION, A.; MEENACH, S.A. Sustained release of a model water-soluble compound via dry powder aerosolizable acetalated dextran microparticles. **Pharm Dev Technol.**, v.24, n.9, p.1133-1143, 2019. doi: 10.1080 / 10837450.2019.1641727. Epub 2019, 22 de julho. PMID: 31327289. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31327289/> Acessado em: 13 jan. 2021.

SHENDE, P.; GUPTA, H. Formulation and comparative characterization of nanoparticles of curcumin using natural, synthetic and semi-synthetic polymers for wound healing. **Life Sci.**, v.253, p.117588-117595, 2020. doi: 10.1016 / j.lfs.2020.117588. Epub 2020, 24 de março. PMID: 32220621. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32220621/> Acessado em: 13 jan. 2021.

SHEWAN H.; STOKES, J. Review of techniques to manufacture micro-hydrogel particles for the food industry and their applications. **Journal of Food Engineering**, v.119, n.4, p.781-792, 2013. doi: 10.1016/j.jfoodeng.2013.06.046 Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0260877413003555> Acessado em: 14 jan. 2021.

SHIM, S.; SOH, S. H.; IM, Y. B.; AHN, C.; PARK, H. T.; PARK, H. E.; PARK, W. B.; KIM, S.; YOO, H.S. Induction of systemic immunity through nasal-associated lymphoid tissue (NALT) of mice intranasally immunized with *Brucella abortus* malate

dehydrogenase-loaded chitosan nanoparticles. **PLoS One**, v.15, n.2, p.228463-228481, 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0228463. PMID: 32027689; PMCID: PMC7004331. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32027689/> Acessado em: 13 jan. 2021.

SHIRWAIKAR, A.; PRABU, L. S.; KUMAR, A. G. Herbal excipients in novel drug delivery systems. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.70, n.4, p.15-22, 2008. doi: 10.4103%2F0250-474X.44587. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2792536/> Acessado em: 14 jan. 2021.

SHOKRY, M. M.; KHALIL, I. A.; EL-KASAPY, A.; OSMAN, A.; MOSTAFA, A.; SALAH, M.; EL-SHERBINY, I. M. Multifunctional prosthetic polyester-based hybrid mesh for repairing of abdominal wall hernias and defects. **Carbohydr Polym.**, v.1, n.223, p.115027-115036, 2019. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115027. Epub 2019 Jul 5. PMID: 31426976. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31426976/> Acessado em: 13 jan. 2021.

SILVA, C. E. **Micropartículas: preparação e caracterização do encapsulamento de rifampicina**. 2008. 57f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, 2008. Disponível em: <http://pergamumweb.umc.br/pergamumweb/vinculos/000001/00000163.pdf> Acessado em: 14 jan. 2021.

SILVA, R. S. C. H.; SANTOS, R. C. S. K.; FERREIRA, I. E. Quitosana: derivados hidrossolúveis, aplicações farmacêuticas e avanços. **Quím. Nova**, São Paulo, v.29, n.4, p.776-785, 2006. doi: 10.1590/S0100-40422006000400026. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422006000400026&lng=en&nrm=iso. Acessado em: 12 jan. 2021.

SILVA, S. M.; COCENZA, S. D.; MELO, S. F. N.; GRILLO, R.; ROSA, H. A.; FRACETO, F. L. Nanopartículas de alginato como sistema de liberação para o herbicida clomazone. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 33, n. 9, p. 1868-1873, 2010. doi: 10.1590/S0100-40422010000900009. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422010000900009&lng=en&nrm=iso. Acessado em: 12 jan. 2021.

SILVA, V.; SINGH, R. K.; GOMES, N.; SOARES, B. G.; SILVA, A.; FALCO, V.; CAPITA, R.; ALONSO-CALLEJA, C.; PEREIRA, J. E.; AMARAL, J. S.; IGREJAS, G.; POETA, P. Comparative Insight upon Chitosan Solution and Chitosan Nanoparticles Application on the Phenolic Content, Antioxidant and Antimicrobial Activities of Individual Grape Components of Sousão Variety. **Antioxidants (Basel)**, v.9, n.2, p.178-192, 2020. doi: 10.3390/antiox9020178. PMID: 32098120; PMCID: PMC7070837. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32098120/> Acessado em: 13 jan. 2021.

SINGH, A.; DEEPIKA, C. A. K.; DAS, S.; SINGH, V. K.; DWIVEDY, A. K.; SHIVALINGAM, R. K.; DUBEY, N. K. Assessment of preservative potential of Bunium persicum (Boiss) essential oil against fungal and aflatoxin contamination of stored

masticatories and improvement in efficacy through encapsulation into chitosan nanomatrix. **Environ Sci Pollut Res Int.**, v.27, n.22, p.27635-27650, 2020. doi: 10.1007/s11356-020-08872-4. Epub 2020 May 11. PMID: 32394249. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32394249/> Acessado em: 13 jan. 2021.

SINHA V.; RACHNA K. Polysaccharides in colon-specific drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v.224, n.1-2, p.19-38, 2001. doi: 10.1016/s0378-5173(01)00720-7 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11472812/> Acessado em: 14 jan. 2021.

SOMA, C. E.; DUBERNET, C.; BARRATT, G.; NEMATI, F.; APPEL, M.; BENITA, S.; COUVREUR, P. Ability of doxorubicin-loaded nanoparticles to overcome multidrug resistance of tumour cells after their capture by macrophages. **Pharmaceutical Research**, v.16, n.11, p.1710–1716, 1999. doi: 10.1023/a:1018902031370 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10571276/> Acessado em: 14 jan. 2021.

SON, S.; NAM, J.; ZENKOV, I.; OCHYL, L. J.; XU, Y.; SCHEETZ, L.; SHI, J.; FAROKHZAD, O. C.; MOON, J. J. Sugar-Nanocapsules Imprinted with Microbial Molecular Patterns for mRNA Vaccination. **Nano Lett.**, v.20, n.3, p.1499-1509, 2020. doi: 10.1021/acs.nanolett.9b03483. Epub 2020 Feb 10. PMID: 32023415; PMCID: PMC7286077. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32023415/> Acessado em: 13 jan. 2021.

SOPPIMATH, K. S.; AMINABHAVI, T. M.; KULKARNI, A. R.; RUDZINSKI, W. E. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. **J. Controlled Release**, v. 70, n.1-2, p. 1-20, 2001. doi: 10.1016/S0168-3659(00)00339-4. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168365900003394> Acessado em: 14 jan. 2021.

SOSNIK, A.; SEREMETA, K. P. Advantages and challenges of the spray-drying technology for the production of pure drug particles and drug-loaded polymeric carriers. **Advances in colloid and interface science**, v. 223, p. 40–54, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001868615000767>. Acessado em: 19 jan. 2021.

SOUZA, F.; MACIEL, C. Produtos fitoterápicos e a necessidade de um controle de qualidade microbiológico. **VEREDAS FAVIP**, v. 3, n. 2, p. 22-30, 2010. Disponível em: <http://veredas.favip.edu.br/ojs/index.php/veredas1/article/view/94> Acessado em: 14 jan. 2021.

SOUZA, K. V.; PERALTA-ZAMORA, P.; ZAWADZKI, S. F. Imobilização de ferro (II) em matriz de alginato e sua utilização na degradação de corantes têxteis por processos Fenton. **Química Nova**, São Paulo, v.31, n.5, p.1145–1149, 2008. doi:10.1590/s0100-40422008000500041. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422008000500041

Acessado em: 14 jan. 2021

STAGNER, W. C.; IYER, M.; RATHOD, V.; MERUVA, S.; STATON, S.; HAWARE, R. V. Human volunteer, in vitro, and molecular level evaluation of an optimized taste-masked isoniazid-chitosan spray-dried microparticle matrix. **Int J Pharm.**, v.15; n.572, p.118774-118807, 2019. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118774. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31678392. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31678392/> Acessado em: 13 jan. 2021.

STENGER, M. F. C.; PERIOLI, L.; PAGANO, C.; VIVANI, R.; AMBROGI, V.; BRESOLIN, T.M.; RICCI, M.; SCHOUBBEN, A. Chitosan composite microparticles: A promising gastroadhesive system for taxifolin. **Carbohydr Polym.**, v.15, n.218, p. 343-354, 2019. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.04.075. Epub 2019 May 2. PMID: 31221339. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31221339/> Acessado em: 13 jan. 2021.

STRYER, L. **Bioquímica**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1996.

SUDHA, P. N.; ROSE, M. H. Beneficial Effects of Hyaluronic Acid. **Advances In Food And Nutrition Research**, v. 72, p. 137-176, 2014. Elsevier. doi: 10.1016/b978-0-12-800269-8.00009-9. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128002698000099> Acessado em: 14 jan. 2021.

SWIERCZEWSKA, M.; HAN, H.; KIM, K.; PARK, J.; LEE, S. Polysaccharide-based nanoparticles for theranostic nanomedicine. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 99, part A, p.70-84, 2016. doi: 10.1016/j.addr.2015.11.015 Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169409X15002793> Acessado em: 14 jan. 2021.

TAIPINA, O. M. **Nanocristais de celulose**: obtenção, caracterização e modificação de superfície. 2012. 89 p. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química, Campinas, SP. Disponível em: <http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/248724> Acessado em: 10 jan. 2021.

THOMAS, P.; DUOLIKUN, T.; RUMJIT, N. P.; MOOSAVI, S.; LAI, C. W.; BIN, J. M. R.; FEN, L. B. Comprehensive review on nanocellulose: Recent developments, challenges and future prospects. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 110, p.103884-103905, 2020. doi: 10.1016/j.jmbbm.2020.103884. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1751616120304380> Acessado em: 14 jan. 2021.

TORCHILIN, V. Tumor delivery of macromolecular drugs based on the EPR effect. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.63, n.3, p.131–135, 2011. doi: 10.1016/j.addr.2010.03.011 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20304019/> Acessado em: 14 jan. 2021.

TURCSÁNYI, Á.; VARGA, N.; CSAPÓ, E. Chitosan-modified hyaluronic acid-based nanosized drug carriers. **Int J Biol Macromol**, v.1, n.148, p.218-225, 2020. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.01.118. Epub 2020 Jan 15. PMID: 31954121. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31954121/> Acessado em: 13 jan. 2021.

ULLAH, H.; BADSHAH, M.; CORREIA, A.; WAHID, F.; SANTOS, H. A.; KHAN, T. Functionalized Bacterial Cellulose Microparticles for Drug Delivery in Biomedical Applications. **Curr Pharm Des.**, v.25, n.34, p.3692-3701, 2019. doi: 10.2174/1381612825666191011103851. PMID: 31604410. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31604410/> Acessado em: 13 jan. 2021.

VAGHASIYA, K.; ERAM, A.; SHARMA, A.; RAY, E.; ADLAKHA, S.; VERMA R.K. Alginate Microspheres Elicit Innate M1-Inflammatory Response in Macrophages Leading to Bacillary Killing. **AAPS PharmSciTech.**, ed.27, v.20, n.6, p. 241-251, 2019. doi: 10.1208/s12249-019-1458-0. PMID: 31250260. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31250260/> Acessado em: 13 jan. 2021.

VALERO, S. L. M. **Elaboração e caracterização de filmes a base de alginato de sódio, reticulados com íons bário (Ba²⁺), estrôncio (Sr²⁺) ou alumínio (Al³⁺).** 2011. 124 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2011. Disponível em: http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/256486/1/SalasValero_LadyMaria_M.pdf Acessado em: 10 jan. 2021.

VARAN, G.; VARAN, C.; ERDOĞAR, N.; HINCAL, A. A.; BILENSOY, E. Amphiphilic cyclodextrin nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v.531, n.2, p.457–469, 2017. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.06.010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517317305185> Acessado em: 13 jan. 2021

VASSALO, C. P. C. N. **Aplicações Biomédicas da Celulose Bacteriana.** 2019. 87 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências e Tecnologias da Saúde, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2019. Disponível em: <https://recil.grupolusofona.pt/bitstream/10437/10072/1/Nuno%20Vassalo%20%20final%20Entregar.pdf> Acessado em: 11 jan. 2021.

VAUCHER, A. C. D. S.; DIAS, P. C. M.; COIMBRA, P. T.; COSTA, I. D. S. M.; MARRETO, R. N.; DELLAMORA-ORTIZ, G.M.; DE FREITAS, O.; RAMOS, M. F. S.; Microencapsulation of fish oil by casein-pectin complexes and gum arabic microparticles: oxidative stabilisation. **J Microencapsul.**, v.36, n.5, p.459-473, 2019. doi: 10.1080/02652048.2019.1646335. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31322456. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31322456/> Acessado em: 13 jan. 2021.

VAUTHIER, C.; BOUCHEMAL, K. Methods for the Preparation and Manufacture of Polymeric Nanoparticles. **Pharmaceutical Research**, v.26, n.5, p.1025-1058, 2009. doi: 10.1007/s11095-008-9800-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19107579/> Acessado em: 14 jan. 2021.

VERAS, N. J. G. **Nanopartículas de goma do cajueiro hidrofobicamente modificadas para liberação de fármaco**. 2013. 72 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2013. Disponível em: http://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/51651/3/2013_dis_jgverasneto.pdf Acessado em: 11 jan. 2021.

VILLANOVA, C. O. J.; OREFICE, L. R.; CUNHA, S. A. Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polímeros**, v.20, n.1, p.51-64, 2020. Epub Mar 05, 2010. ISSN 0104-1428. doi: 10.1590/S0104-14282010005000009. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-14282010000100012&script=sci_abstract&tlng=es Acessado em: 17 jan. 2021.

VLASSI, E.; PAPAGIANNOPOULOS, A. Nanoformulation of fibrinogen by thermal stabilization of its electrostatic complexes with hyaluronic acid. **Int J Biol Macromol.**, v.1, n.158, p.251-257, 2020. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.04.244. Epub ahead of print. PMID: 32360964. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32360964/> Acessado em: 13 jan. 2021.

VOET, D.; VOET, J. G.; PRATT, C. W. **Fundamentos de Bioquímica**. Porto Alegre: Editora Artmed, 2000.

VOLLHARDT, K. P. C.; SCHORE, N. E. **Química orgânica: estrutura e função**. 6. ed. Porto Alegre. Bookman, 2013.

WANG, K.; XU, J.; LIU, Y.; CUI, Z.; HE, Z.; ZHENG, Z.; HUANG, X.; ZHANG, Y. Self-assembled Angelica sinensis polysaccharide nanoparticles with an instinctive liver-targeting ability as a drug carrier for acute alcoholic liver damage protection. **Int J Pharm.**, v.15, n.577, p.118996-119010, 2020. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118996. Epub 2020 Jan 3. PMID: 31904402. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31904402/> Acessado em: 13 jan. 2021.

WANG, S.; CHEN, A.; WENG, L.; CHEN, M.; XIE, X. Effect of drug-loading methods on drug load, encapsulation efficiency and release properties of alginate/poly-L-arginine/chitosan ternary complex microcapsules. **Macromolecular Bioscience**, v.4, p.27-30, 2004. doi: 10.1002/mabi.200300043. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15468284/> Acessado em: 14 jan. 2021.

WILCZEWSKA, A. Z.; NIEMIROWICZ, K.; MARKIEWICZ, K. H.; CAR, H. Nanoparticles as drug delivery systems. **Pharmacol Rep.**, v.64, n.5, p.1020-1037, 2012. doi: 10.1016/s1734-1140(12)70901-5. PMID: 23238461. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23238461/> Acessado em: 14 jan. 2021.

WILCZEWSKA, Z. A.; NIEMIROWICZ, K.; MARKIEWICZ, H.K.; CAR, H. **Pharmacological Reports**, v.64, n.5, p.1020-1037, 2012. doi: 10.1016/S1734-1140(12)70901-5. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1734114012709015> Acessado em: 14 jan. 2021.

WILMO, E. J. F. Carboidratos: Estrutura, Propriedades e Funções. **Química Nova na Escola**, Conceitos Científicos em Destaque, v.29, p.1-6, 2008. Disponível em: <http://qnesc.sbg.org.br/online/qnesc29/03-CCD-2907.pdf> Acessado em: 14 jan. 2021.

WISCHKE, C.; SCHWENDEMAN, P. S. Principles of encapsulating hydrophobic drugs in PLA/PLGA microparticles. **Int J Pharm.**, v.364, n.2, p.298-327, 2008. doi:10.1016/j.ijpharm.2008.04.042. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18621492/> Acessado em: 14 jan. 2021.

WITCZAK, Z. J. Polysaccharides in Medicinal Applications. Edited by DUMITRIU, S.; DEKKER, M. Inc. New York, ISBN 0-8247-9540-7. **Journal of Carbohydrate Chemistry**, v.16, n.2, p.245-247, 1996. doi:10.1080/07328309708006525

WU, S.Y.; PARASURAMAN, V.; HSIEH-CHIH-TSAI, A. V.; GUNASEELAN, S.; CHOU, H.Y.; ANBAZHAGAN, R.; LAI, J. Y.; PRASAD, N. R. Radioprotective effect of self-assembled low molecular weight Fucoidan-Chitosan nanoparticles. **Int J Pharm.**, v.15, n.579, p.119161-119170, 2020. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119161. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32081800. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32081800/> Acessado em: 13 jan. 2021.

XIAO, Y.; LIU, Y.; WANG, Y.; JIN, Y.; GUO, X.; LIU, Y.; QI, X.; LEI, H.; XU, H. Heat-induced whey protein isolate gels improved by cellulose nanocrystals: Gelling properties and microstructure. **Carbohydr Polym.**, v.1, n.231, p.115749-115758, 2020. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115749. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31888844. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31888844/> Acessado em: 13 jan. 2021.

XIONG, J.; SHEN, L.; JIANG, Q.; KISHEN, A. Effect of Crosslinked Chitosan Nanoparticles on the Bonding Quality of Fiber Post in Root Canals. **J Adhes Dent.**, v.22, n.3, p.321-330, 2020. doi: 10.3290 / j.jad.a44555. PMID: 32435772. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32435772/> Acessado em: 13 jan. 2021.

XU, W.; PENG, J.; NI, D.; ZHANG, W.; WU, H.; MU, W. Preparation, characterization and application of levan/montmorillonite biocomposite and levan/BSA nanoparticle. **Carbohydr Polym.**, v.15, n.234, p.115921-115930, 2020. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.115921. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32070541. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32070541/> Acessado em: 13 jan. 2021.

YANG, H.; HE, Y.; WANG, Y.; YANG, R.; WANG, N.; ZHANG, L. M.; GAO, M.; JIANG, X. Theranostic Nanoparticles with Aggregation-Induced Emission and MRI Contrast Enhancement Characteristics as a Dual-Modal Imaging Platform for Image-Guided Tumor Photodynamic Therapy. **Int J Nanomedicine**, v.30, n.15, p.3023-3038, 2020. doi: 10.2147/IJN.S244541. PMID: 32431499; PMCID: PMC7200263. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32431499/> Acessado em: 13 jan. 2021.

YOUSAF, A. M.; QADEER, A.; RAZA, S. A.; CHOCHAN, T. A.; SHAHZAD, Y.; DIN, F. U.; KHAN, I. U.; HUSSAIN, T.; ALVI, M. N.; MAHMOOD, T. Influence of levodropropizine and hydroxypropyl- β -cyclodextrin association on the

physicochemical characteristics of levodropropizine loaded in hydroxypropyl- β -cyclodextrin microcontainers: Formulation and in vitro characterization. **Polim Med.**, v.49, n.1, p.35-43, 2019. doi: 10.17219/pim/111887. PMID: 31769938. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31769938/> Acessado em: 13 jan. 2021.

YU, S. H.; LEE, S. E. Honeycomb-like pH-responsive γ -cyclodextrin electrospun particles for highly efficient tumor therapy. **Carbohydr Polym.**, v.15, n.230, p.115563-115572, 2020. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115563. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31887908. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31887908/> Acessado em: 13 jan. 2021.

YU, Z.; GAO, G.; WANG, H.; KE, L.; ZHOU, J.; RAO, P.; CHEN, T.; PENG, Z.; ZOU, J.; LUO, S. Identification of protein-polysaccharide nanoparticles carrying hepatoprotective bioactives in freshwater clam (*Corbicula fluminea* Muller) soup. **Int J Biol Macromol**, v.5, n.151, p.781-786, 2020. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.02.105. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32061848. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32061848/> Acessado em: 13 jan. 2021.

ZACCARON, M. C. **Blendas de hidroxipropilmetilcelulose/poli(1-vinilpirrolidona-co-acetato de vinila) ou alginato de sódio**: miscibilidade, propriedades mecânicas e estabilidade térmica. 2005. 96 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2005. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/102335/221572.pdf?sequence=1&isAllowed=y> Acessado em: 11 jan. 2021.

ZEMPLIČ, L. F.; PLOHL, O.; VESEL, A.; LUXBACHER, T.; POTRČ, S. Physicochemical Characterization of Packaging Foils Coated by Chitosan and Polyphenols Colloidal Formulations. **Int J Mol Sci.**, v.21, n.2, p.495-517, 2020. doi: 10.3390/ijms21020495. PMID: 31941018; PMCID: PMC7014365. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31941018/> Acessado em: 13 jan. 2021.

ZHOU, L.; FANG, D.; WANG, M.; LI, M.; LI, Y.; JI, N.; DAI, L.; LU, H.; XIONG, L.; SUN, Q. Preparation and characterization of waxy maize starch nanocrystals with a high yield via dry-heated oxalic acid hydrolysis. **Food Chem.**, v.15, n.318, p.126479-126488, 2020. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.126479. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32135423. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32135423/> Acessado em: 13 jan. 2021.

ZOU, P.; LEE, W. H.; GAO, Z.; QIN, D.; WANG, Y.; LIU, J.; SUN, T.; GAO, Y. Wound dressing from polyvinyl alcohol/chitosan electrospun fiber membrane loaded with OH-CATH30 nanoparticles. **Carbohydr Polym.**, v.15, n.232, p.115786-115796, 2020. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115786. Epub 2019 Dec 28. PMID: 31952594. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31952594/> Acessado em: 13 jan. 2021.