

**Rachel Menezes Castelo**

Universidade Estadual do Ceará (UECE),  
Fortaleza-CE, Brasil.  
rachel.menezes@aluno.uece.com

**Luana Carvalho da Silva**

Universidade Estadual do Ceará (UECE),  
Fortaleza-CE, Brasil.  
lu\_luanacarvalho@hotmail.com

**Roselayne Ferro Furtado**

Embrapa Agroindústria Tropical, Fortaleza-CE,  
Brasil.  
roselayne.furtado@embrapa.br

# GELIFICAÇÃO IÔNICA: TÉCNICA EFICAZ PARA ENCAPSULAÇÃO DE COMPOSTOS ATIVOS - UMA REVISÃO

## RESUMO

A técnica de gelificação iônica tem se mostrado uma das mais promissoras no encapsulamento de compostos bioativos. A utilização dos biopolímeros alginato/quitosana como material de parede apresenta resultados bastante satisfatórios quanto à retenção do composto dentro das partículas, além da possibilidade de liberação do conteúdo de forma controlada em condições específicas. Este trabalho consiste em uma revisão destacando as vantagens da utilização da técnica de gelificação e os estudos envolvendo os biopolímeros mais comumente utilizados.

**Palavras-chave:** Gelificação iônica. Encapsulação. Biopolímeros. Alginato. Quitosana.

## IONIC GELATION: EFFECTIVE TECHNIQUE FOR ENCAPSULATION OF ACTIVE COMPOUNDS - A REVIEW

### ABSTRACT

The ionic gelation technique is promising in the encapsulation of bioactive compounds. The use of alginate/chitosan biopolymers as wall material presents satisfactory results regarding the retention of the compound within the particles, in addition to the possibility of controlled release of the core under specific conditions. This work consists of a review about the advantages of using ionic gelation technique and the studies involving the biopolymers most commonly used.

**Keywords:** Ionic gelation. Encapsulation. Biopolymers. Alginate. Chitosan.

## 1. INTRODUÇÃO

A microencapsulação é um processo no qual ocorre à formação de micropartículas, onde um ingrediente ativo (sólido, líquido ou gás) é recoberto por uma fina camada de outro material, podendo ser aplicada a ativos de caráter lipo e hidrossolúveis (MUNIN; EDWARDS-LÉVY,

2011). A vantagem do método de encapsulamento é proteger o ingrediente ativo contra fatores externos, tais como a luz, elevada concentração de oxigênio, calor e umidade, além de evitar a evaporação de compostos voláteis, mascarar sabores e odores desagradáveis, garantir uma liberação controlada e permitir o desenvolvimento de produtos de alto valor

agregado (COMUNIAN; FAVARO-TRINDADE, 2016). O material externo é denominado agente encapsulante, material de parede ou matriz, enquanto o ingrediente interno é o material ativo, recheio ou núcleo (CHAMPAGNE, 2007).

O método de microencapsulação é caracterizado pela obtenção de partículas micrométricas (microcápsulas ou microesferas) entre 1 a 1000 µm. As microcápsulas podem ser divididas em dois grupos: aquelas nas quais o núcleo é nitidamente concentrado na região central, circundado por um filme definido e contínuo do material de parede, e aquelas nas quais o núcleo é uniformemente disperso em uma matriz (BAKER, 1986; GIBBS *et al.*, 1999). Nas microesferas, uma pequena fração do material “encapsulado” permanece exposta na superfície, o que é evitado pela verdadeira encapsulação (microcápsula). No entanto, o termo ‘encapsulação’ tem sido usado em seu sentido mais amplo, englobando tanto a formação de microcápsulas quanto de microesferas (DEPYPERE *et al.*, 2003).

Para o método de microencapsulamento existem várias técnicas que podem ser aplicadas e a escolha deve ser feita considerando alguns aspectos: o destino de aplicação, o tamanho de partícula desejada, os mecanismos de liberação e as propriedades físico-químicas do material usado como o agente de encapsulação e o núcleo. Além disso, no caso de um aditivo alimentar, o custo e a segurança do material de parede também devem ser observados (COMUNIAN; FAVARO-TRINDADE, 2016; COUPLAND; JULIS, 2014).

A técnica de produção de micropartículas por gelificação iônica é de baixo custo e pode ser utilizada com sucesso para aprisionar uma substância de interesse dentro de uma membrana de gel, um hidrocolóide formado a partir de uma solução iônica (MUKAI-CORREA *et al.*, 2005; PAGANI *et al.*, 2014). As micropartículas podem apresentar diferentes tamanhos e formatos a depender dos materiais e metodologia utilizados em sua preparação.

Um dos principais fatores que influenciam a estabilidade de compostos encapsulados é a natureza do material de parede. A escolha do material a ser utilizado deve levar em consideração uma série de fatores, como: propriedades físicas e químicas do núcleo (porosidade, solubilidade, etc.) e da parede (viscosidade, propriedades mecânicas, transição vítrea, capacidade de formação de filme, etc.), compatibilidade do núcleo com a parede, mecanismo de controle e fatores econômicos. O material de parede deve ser insolúvel e não reativo com o núcleo (JACKSON; LEE *et al.*, 1991; BRAZEL *et al.*, 1999) e pode ser selecionado dentre uma vasta gama de polímeros naturais e sintéticos, de acordo com as características desejadas para a micropartícula. Huynh *et al.* (2008) salientaram que embora existam vários materiais de parede que podem ser empregados para encapsulação efetiva e eficiente, é importante otimizar o processo pela seleção apropriada dos agentes encapsulantes e na concentração adequada. Isto porque a estabilidade do material de recheio microencapsulado depende da matriz do material de parede, condições de processamento e de suas

correspondentes interações (DRUSCH; MANNINO, 2009).

Os polímeros advindos de fontes naturais também chamados de biopolímeros são atrativos devido às suas características físico-químicas, facilidade de formação de uma matriz encapsulante e preservam boa parte das características funcionais do componente encapsulado. Alginato e quitosana são biopolímeros bastante utilizados em estudos envolvendo gelificação iônica e são empregados isoladamente ou em combinação. Interações eletrostáticas entre os grupos amina protonados da quitosana e grupos carboxilato do alginato podem formar complexos polieletrólíticos (PEC) (VENKATESAN *et al.*, 2017). Os PECs de alginato e quitosana mantêm as propriedades de cada polímero e mostram alterações na tendência de intumescimento das partículas, além disso, possuem resistência estrutural e estabilidade mecânica, o que os torna adequados para várias aplicações biomédicas.

Neste trabalho, iremos apresentar as principais vantagens da técnica de gelificação iônica no processo de encapsulação de compostos funcionais e uma discussão mais aprofundada de estudos envolvendo os biopolímeros alginato e quitosana como material de parede.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. GELIFICAÇÃO IÔNICA

Gelificação iônica ou gelificação ionotrópica é baseada na capacidade de vários hidrocolóides (alginato, pectinas, goma gelana, carragena) tornarem-se gel em meio aquoso na presença de íons, normalmente cátions

bivalentes. A interação de íons, como  $\text{Ca}^{+2}$ , com os grupos carboxilas das cadeias poliméricas de polissacarídeos resulta na formação de géis insolúveis (modelo de caixa de ovos) (Figura 1). Na prática ocorre o gotejamento de uma dispersão de polissacarídeo contendo o ativo a ser encapsulado sobre uma solução de íons levando à formação de partículas. Durante o tempo de contato com o banho iônico, as micropartículas atingem a estabilidade máxima e a resistência mecânica torna-se constante. Além do tempo, da concentração e natureza química do material de parede, a concentração do íon também pode influenciar na rigidez da partícula (RACOVITĂ *et al.*, 2009; PATIL *et al.*, 2010).

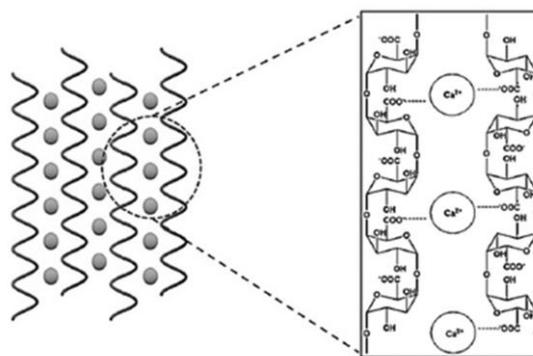


Figura 1: Modelo caixa de ovo (CHAN *et al.*, 2017)

É uma técnica de microencapsulação simples, versátil, não utiliza altas temperaturas e nem agitação vigorosa (MUKAI-CORRÊA *et al.*, 2005). A produção de micropartículas sem a utilização de solventes orgânicos torna o uso da técnica crescente e promissora, especialmente para a encapsulação de compostos de interesse em alimentos e fármacos (PATIL *et al.*, 2010; BELSCAK-CVITANOVIC, *et al.* 2016; OTÁLORA, *et al.* 2016). A técnica de gelificação iônica tem-se mostrado eficaz no processo de microencapsulamento de óleos

(AGUILAR *et al.*, 2015; HAIDER *et al.*, 2017; MENIN *et al.*, 2018;) e anticarcinogênicos como Paclitaxel e Docetaxel (SKORIK *et al.*, 2017).

Existem dois tipos de produção de micropartículas por gelificação iônica: interna e externa. Na gelificação iônica externa o íon reticulante é posicionado externamente a solução polimérica enquanto na interna, o íon reticulante é incorporado dentro da solução de polímero na forma inativa (CHAN *et al.*, 2006). A gelificação externa é bastante utilizada para encapsulamento de ativos hidrofóbicos enquanto a interna é utilizada para os hidrofílicos e envolve a formação de uma emulsão. Ativos hidrofílicos são mais difíceis para encapsular que os hidrofóbicos, isto porque os hidrocolóides são miscíveis com os núcleos hidrofílicos, não sendo fácil conseguir uma boa separação de fases entre o núcleo e a matriz (KUROZAWA E HUBINGER, 2017). Além disso, uma vez que a matriz do hidrogel é porosa, o encapsulamento de compostos hidrofílicos pode ter menor eficiência de encapsulamento e menor capacidade de retenção do core (CHAN *et al.*, 2006).

Partículas formadas por gelificação iônica podem ser preparadas por processos de atomização, extrusão ou deposição eletrostática (KUROZAWA E HUBINGER, 2017). No processo de extrusão, a solução, com o material de parede e recheio, é gotejada em uma solução iônica por meio de uma agulha, com ou sem velocidade controlada. Na atomização, o ar comprimido mistura-se à solução a ser encapsulada, pressionando a passagem da solução por um orifício de tamanho específico (PATIL *et al.*, 2010).

Uma limitação da técnica de gelificação iônica é a aplicação em grande escala, embora alguns estudos tenham apresentado a possibilidade de escalonamento do processo (*scale-out*) e implementação de sistemas portáteis para a fabricação sob demanda por meio do emprego de dispositivos microfluídicos (COMUNIAN *et al.*, 2014).

Uma variedade de biopolímeros tem sido investigada para a formação de material de parede, e dentre estes destacam-se os polímeros naturais alginato e quitosana. A seguir serão apresentados de forma mais detalhada os biopolímeros mais comumente utilizados como material de parede de partículas formadas por gelificação iônica.

## 2.2. ALGINATO

Dentre os hidrocolóides mais comumente utilizados tem-se o alginato, substância extraída de algas marrom, é de fácil manipulação e inocuidade, propriedades gelificantes, estabilizantes e espessantes, razões pelas quais tem sido de grande interesse para a indústria de alimentos (PASIN; AZÓN; GARRIGA, 2012). O alginato possui solubilidade em água e é considerado um copolímero de estrutura química formada por blocos  $\beta$ -1,4-D-manurônico (unidade repetitiva M) e  $\alpha$ -1,4-L-gulurônico (unidade monomérica G), distribuídas de forma aleatória em sua estrutura (Figura 2) (RINAUDO, 2014, FACCHI *et al.*, 2017).

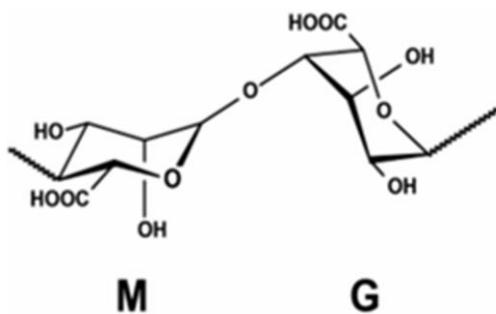


Figura 2: Estrutura química do alginato (FACCHI *et al.*, 2017)

As partículas produzidas com alginato são porosas, isto pode ser um diferencial quando se imagina liberação do agente ativo, mas esta característica pode ser reduzida com a adição de outro biopolímero (polissacarídeos ou proteína) e até mesmo a utilização de outra técnica para o recobrimento (TELLO *et al.*, 2015). O alginato é utilizado em diversos estudos principalmente pelo fato da formação do gel ocorrer de forma rápida e sem a necessidade de alterações drásticas quanto à temperatura e pH, garantindo a manutenção da viabilidade das células. Outras características que se fazem importantes para sua utilização é a atoxicidade, baixo custo e boa disponibilidade no mercado (PILLAI *et al.*, 2009; PAQUES *et al.*, 2014).

Sendo umas das aplicações mais consolidadas do alginato, a utilização em sistemas de liberação controlada, por exemplo, para fármacos (*drug delivery*) pode ser largamente encontrada na literatura (RANI *et al.*, 2010; MENG *et al.*, 2011; AGUILAR *et al.*, 2014; LACERDA *et al.*, 2014). Um exemplo é a sua utilização como um polímero que resiste à degradação em meio ácido durante a passagem pelo estômago e liberação de um princípio ativo (fármaco) no cólon, com pH neutro.

No estudo de Pagani *et al.* (2014) foram desenvolvidas microcápsulas da polpa do mamão por gelificação iônica com alginato de sódio, resultando em um produto com boas características nutricionais, físico-químicas e microbiológicas, mesmo após 21 dias em expositores a 5°C, tornando assim, viável sua comercialização e utilização. Morais *et al.* (2016) utilizou microcápsulas do suco de maracujá-azedo como estratégia para bioativação da água mineral gasificada com qualidade microbiológica. Morais *et al.* (2014), em seu estudo com a polpa de cambuí, observou preservação da vitamina C e conservação dos carotenoides encapsulados, durante o armazenamento refrigerado a  $5\pm 1^{\circ}\text{C}$  por 10 dias.

O alginato mostrou-se eficaz em várias formulações e combinações com outros biopolímeros e polímeros sintéticos. Vários compostos com as mais diversas funcionalidades foram encapsulados e são comercializados, como Metrodinazol e 5-fluoracil, ambos com funções antiparasitárias (RAHMAN *et al.*, 2006; VAIDYA *et al.*, 2014), Meloxicam, Naproxeno e Indometacina<sup>®</sup>, compostos com atividade anti-inflamatória (CHAWLA *et al.*, 2012; PKUMAR *et al.*, 2013; RAMOD *et al.*, 2014), Cisplatina que desempenha função quimioterapêutica (HSU *et al.*, 2013), ceftraxiona sódica, composto com atividade antibiótica (PATEL *et al.*, 2016) e Budesodina, desempenhando atividade corticosteróide (CAREVSKA *et al.*, 2008).

A utilização de alginato destaca-se não apenas por seu uso comercial na indústria alimentícia, mas como fator promotor de saúde, promovendo redução dos níveis de açúcar e colesterol no sangue, devido as suas fibras, bem

como pela sua capacidade de prolongar a vida útil dos produtos (PASIN *et al.*, 2012). Imeson (2010) destacou o efeito prebiótico de alginatos de baixo peso molecular, os benefícios de sua ingestão como uma fibra diária para a redução de níveis de açúcar e colesterol no sangue.

As novas tendências tecnológicas focam na produção alimentos estruturados e funcionais a partir de compostos ativos, como antioxidantes, vitaminas, aminoácidos, minerais e mesmo de pequenas moléculas, tais como células, enzimas e microorganismos probióticos benéficos para a saúde, bem como a sua retenção no alimento durante o processamento e armazenamento (PARRA-HUERTAS, 2010). As vantagens do alginato e as recentes tendências tecnológicas apresentadas neste trabalho, associadas à técnica de encapsulação por gelificação iônica, resulta em um produto final com características atrativas para a indústria.

### 2.3. QUITOSANA

A quitosana é um polissacarídeo, oriundo da quitina proveniente da casca de crustáceos, exoesqueleto de insetos e parede celular de fungos. Quimicamente, a quitosana apresenta cadeia linear catiônica composta por dois monômeros o  $\beta$ -(1-4)-D-glucosamina e  $\beta$ -(1-4)-N-acetil-D-glucosamina (Figura 3). Ademais, apresenta atividade antimicrobiana e antioxidante, bem como propriedade de mucoadesão como uma de suas particularidades (YANG *et al.*, 2015; BOSQUEZ-MOLINA; ZAVALETA-MEJÍA, 2016).

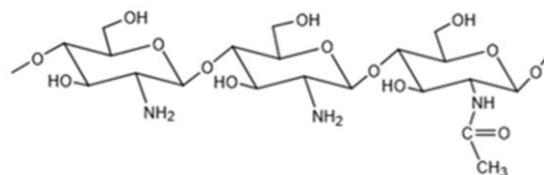


Figura 3: Estrutura química da quitosana (KITTUR; THARANATHAN, 2003)

A aplicação de quitosana como matriz de partículas com o objetivo de proporcionar proteção, bem como a liberação do ativo encapsulado em sítios específicos, tem sido amplamente abordada. Dash *et al.* (2011) demonstraram em seus estudos que a quitosana possui uma boa retenção na corrente sanguínea e se acumula lentamente nos tecidos, característica importante no que diz respeito ao transporte de fármacos que são excretados rapidamente. A sua citotoxicidade é dependente da concentração. Testes clínicos conduzidos com biomateriais compostos por quitosana não relataram reações inflamatórias ou alérgicas após implantação, injeção, aplicação tópica ou ingestão (SINHA *et al.*, 2004). Quitosana pode ainda ser combinada com uma grande variedade de polissacarídeos aniônicos, incluído alginato (DUBEY *et al.*, 2016), heparina (ZHANG *et al.*, 2018), sulfato de condroitina (NUNES *et al.*, 2017), pectina (NEUFELD *et al.*, 2017) e carragena (MAHDAVINIA *et al.*, 2017).

Este derivado da quitina já vem sendo utilizado para encapsular diversos fármacos, como por exemplo, calcitonina, citostáticos, albumina bovina, hemoglobina, insulina, ciclosporina, antibióticos, ovoalbumina, mitoxantrona, antiinflamatórios e ácidos nucléicos (BHATTARAI *et al.*, 2011). A literatura é repleta de abordagens de utilização

da quitosana como veículo mucoadesivo de liberação local para lesões orais, tanto isolada quanto combinada a outros polímeros, nas mais diversas formas, como filmes mucoadesivos bucais (ABRUZZO *et al.*, 2012; RAMINENI, 2014), hidrogéis (XU *et al.*, 2015), partículas (SABITHA *et al.*, 2010; ANBINDER *et al.*, 2011; DENORA *et al.*, 2016) e comprimidos (MÜLLER *et al.*, 2013).

#### 2.4. COMPLEXO ALGINATO/QUITOSANA PARA O MICROENCAPSULAMENTO

Biopolímeros estão sendo utilizados em conjunto para formação de matrizes com maior potencial de retenção e controle de liberação do material encapsulado. Complexos poliméricos são formados através da associação de um ou mais polímeros complementares, o qual pode decorrer de forças eletrostáticas, interações hidrofóbicas, ligações de hidrogênio, forças de van der Waals ou combinações dessas interações. A formação destes complexos pode alterar drasticamente a solubilidade, reologia, condutividade elétrica e turbidez das soluções poliméricas (LEE *et al.*, 1999).

Diversos estudos estão sendo elaborados utilizando concentrações diferentes de Alginato/Quitosana, no intuito de formar partículas que retenham os compostos bioativos com mais eficiência e garantam a liberação controlada em locais específicos. O complexo alginato-quitosana é formado a partir da forte interação eletrostática dos grupos amino da quitosana com os grupos carboxílicos do alginato (Figura 4). A estabilidade do complexo alginato-quitosana pode ser influenciada por parâmetros como o pH e força iônica, devido a protonação

do grupo amino da quitosana e a ionização do grupo ácido carboxílico do alginato (Li, S. *et al.*, 2002).

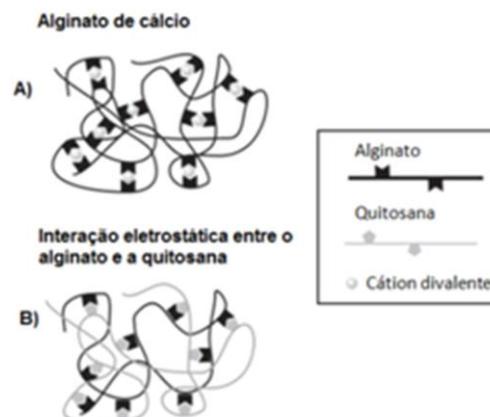


Figura 4: Representação esquemática da interação entre o alginato com (A) íons cálcio e (B) quitosana (Lawrie *et al.*, 2007 – adaptado).

Neste complexo, o alginato de sódio geralmente é o componente principal utilizado como matriz. Isso porque ele sofre uma gelificação rápida na presença de íons cálcio (Li, S. *et al.*, 2002). A quitosana é utilizada para reforçar a parede da micropartícula e favorecer a encapsulação do agente ativo (Ribeiro *et al.*, 2005), e impedindo a erosão rápida do gel de alginato (Tønnesen e Karlsen, 2002). Outro fator importante, é que o alginato tem uma tendência a apresentar poros em sua estrutura, assim, a formação de uma membrana de quitosana na superfície da microcápsula tende a diminuir a taxa de liberação da substância presente em seu interior (Bhattarai *et al.*, 2011).

A formação do complexo polieletrólítico entre quitosana e alginato, permite que diversas propriedades de ambos os polímeros sejam mantidas, tais compostos apresentam ainda maior estabilidade a variações no pH e maior eficiência na liberação controlada de princípios ativos (Yan *et al.*, 2000). Na tabela 1, são apresentados

alguns trabalhos envolvendo matrizes de alginato e quitosana utilizando a técnica de gelificação iônica.

inibição do crescimento efetivo contra *S. aureus*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* e *P. vulgaris*. Este resultado corrobora com trabalho de Chung

Tabela 1: Relação de trabalhos envolvendo matrizes de Alginato/Quitosana aplicando a técnica de gelificação iônica

Agente reticulante	Conc. Alg/quit	Material encapsulado	Aplicabilidade	Seringa	Tamanho da microesfera	Referências
CaCl <sub>2</sub>	1:1	-	Produção de partícula antimicrobiana	0,45 mm	50-100 µm	Thaya <i>et al.</i> , 2018.
CaCl <sub>2</sub>	1:1	Ornidazol e Doxiciclina Extrato	Tratamento de infecções bacterianas	NI	74-195 µm	Yadav <i>et al.</i> , 2017.
CaCl <sub>2</sub>	2:2 1:2	metanólico de folhas de <i>Euphorbia helioscopia</i>	Nanopartículas com atividade antimicrobiana	2 mm	50-70 µm	Bilal <i>et al.</i> , 2017.
CaCl <sub>2</sub>	10:1 1:10	Quercertina	Antioxidante natural	NI	NI	Aluani <i>et al.</i> , 2017.
CaCl <sub>2</sub>	1:4	Daptomicina	Sistema alternativo para administração de antibiótico diretamente no olho	NI	382,8-421,2 nm	Costa <i>et al.</i> , 2015.
NI	1,25:1	Crocina	Nutricionais e farmacológicas	NI	165-230 nm	Rahaiee <i>et al.</i> , 2015.
CaCl <sub>2</sub>	1,5:1	Vitamina B2	Indústrias de alimentos	NI	104,0 ± 67,2 nm	Azevedo <i>et al.</i> , 2014.
CaCl <sub>2</sub>	1:4	Enoxaparina	Agente anticoagulante de distúrbios vasculares	NI	335 ± 10 nm	Bagre <i>et al.</i> , 2013.
CaCl <sub>2</sub>	2:2	Isoniazida, pirazinamida e rifampicina	Tratamento de tuberculose	NI	674 – 832 nm	Sabitha <i>et al.</i> , 2010

Estudos de Costa *et al.* (2015); Sabitha *et al.* (2010); Bilal *et al.* (2017) e Yadav *et al.* (2017) utilizaram quitosana/alginato para a formação de partículas com o intuito de controlar a liberação de antibióticos. Os autores mencionados desenvolveram sistemas de liberação utilizando como material de parede quitosana/alginato e conseguiram que o fármaco agisse de forma mais específica no alvo. De acordo com Thaya *et al.* (2018), na busca para superar a resistência aos antibióticos de determinadas bactérias, esforços têm sido direcionados a fontes alternativas de materiais biocompatíveis de organismos vivos. Em um trabalho apresentado pelos referidos autores foi verificado que a atividade antimicrobiana das microesferas de quitosana/alginato mostrou

e Chen (2008) que destacaram as propriedades antimicrobianas da quitosana. Como a quitosana tem uma carga positiva, pode reagir facilmente com a membrana celular de bactérias carregadas negativamente, inibindo o crescimento bacteriano (MARTINS *et al.*, 2014). Assim, tem sido considerado como um agente formador de filmes e pode ser usado como aditivo em alimentos para expandir a vida útil de alimentos (FERREIRA *et al.*, 2016).

Han *et al.* (2008) desenvolveram partículas de alginato/quitosana contendo micronutrientes, e observaram a resistência das partículas sob condições gastrointestinais, temperatura, umidade, além da liberação controlada que foram proporcionadas por meio das interações entre quitosana e alginato.

De acordo com os estudos de Azevedo *et al.* (2014), Rahaiee *et al.* (2015) e Aluani *et al.* (2017), a utilização de microsferas para o controle e liberação de compostos nutracêuticos também têm ganhado destaque. Nesses estudos, utilizou-se o complexo alginato/quitosana como material de parede, e obteve-se resultado positivo quanto à liberação do composto em área específica. Os estudos têm demonstrado que o encapsulamento utilizando o complexo quitosana / alginato é seguro para administração oral. Anand *et al.* (2015) em seus estudos demonstraram que nanocápsulas de proteína bovina lactoferrina encapsulada em matriz alginato/quitosana contra o parasita intracelular *Toxoplasma gondii*, foram seguras para a administração via oral. Samarasinghe *et al.* (2014) verificaram que a administração oral de nanocarreadores em matriz alginato/quitosana em camundongos com artrite induzida por colágeno, não foi tóxica e demonstrou eficácia terapêutica da nanoformulação no tratamento. Aluani *et al.* (2017) demonstraram que as nanopartículas não foram citotóxicas *in vitro* e não causaram lesão celular e danos na membrana em células e hepatócitos isolados.

## 2.5. OUTROS BIOPOLÍMEROS

Os polissacarídeos são um conjunto de carboidratos poliméricos constituídos por cadeias repetidas de monossacarídeos unidas através de ligações glicosídicas. São biopolímeros naturais, não tóxicos, estáveis, biodegradáveis e biocompatíveis, além de serem encontrados em abundância na natureza e apresentarem baixo custo. Eles são extraídos de algas (alginato de sódio), plantas (amido, celulose, pectina), microrganismos (dextrana,

goma xantana e gelana) e animais (quitosana). Em razão de sua diversidade química, hidrofiliabilidade, solubilidade em água, comportamento de fluxo, potencial de gelificação e propriedades interfaciais/superficiais, esses polímeros se distinguem dos polímeros proteicos (YANG *et al.*, 2015; ZIA *et al.*, 2015).

Fujiwara *et al.* (2013) estudaram a formação de micropartícula de alginato/amido/quitosana através da técnica de gelificação iônica externa contendo estigmasterol dissolvido em óleo de canola. Os autores observaram que as partículas produzidas apresentaram alta eficiência de encapsulação e a efetiva proteção oxidativa do estigmasterol. Vasile *et al.* (2016) avaliaram a estabilidade oxidativa das partículas produzidas de alginato com goma de exsudato de *Prosopis* por meio de gelificação iônica externa, e recobertas com quitosana encapsulando óleo de peixe. De acordo com os autores, as partículas que continham a incorporação da goma do exsudado foram as que promoveram melhor proteção oxidativa ao longo do período de observação quando comparados ao óleo livre e às micropartículas contendo alginato/quitosana.

No estudo de Moura *et al.* (2018) a pectina mostrou-se um eficaz material de parede, no processo de encapsulação de antocianinas do extrato de hibisco (*Hibiscus sabdariffa* L. calyces), quando comparado ao extrato livre, ambos submetidos a variações de temperatura por cinquenta dias, tendo as microcápsulas apresentado maior estabilidade quanto aos níveis de antocianinas e atividade antioxidante. Menin *et al.* (2018) desenvolveram microcápsulas de

óleo de linhaça, utilizando também como material de parede a pectina, e obtiveram cápsulas que mantiveram em treze vezes mais a estabilidade oxidativa do óleo encapsulado quando comparado ao óleo livre, demonstrando desta forma o efeito protetor da microencapsulação.

O Brasil possui em sua extensão uma vasta gama de vegetais que possibilitam a realização de diversos estudos focados na geração de polímeros naturais. A busca constante por biopolímeros que possam ser utilizados na indústria alimentícia e farmacêutica, bem como polímeros naturais que formem complexos polieletrólitos melhorando sua funcionalidade enquanto matriz encapsulante, é necessário para que novas formulações e técnicas de encapsulamento sejam aprimoradas.

### 3. CONCLUSÃO

A encapsulação por gelificação iônica tem se mostrado uma técnica eficaz na obtenção de produtos palatáveis, nutritivos e farmacológicos, mascarando sabores indesejados, preservando nutrientes e mantendo as características do fármaco para posterior ação em área específica. O complexo para formação de parede utilizando os biopolímeros alginato/quitosana, empregado em condições específicas de concentração, pH e temperatura garantem excelentes resultados quanto a liberação controlada e ação dos compostos encapsulados.

### REFERÊNCIAS

- ABRUZZO, A.; BIGUCCI, F.; CERCHIARA, T.; CRUCIANI, F.; VITALI, B.; LUPPI, B. Mucoadhesive chitosan/gelatin films for buccal delivery of propranolol hydrochloride. **Carbohydrate Polymers**, v. 87, n. 1, p. 581–588, 2012.
- AGUILAR, K.C.; TELLO, F.; BIERHALZ, A.C.K.; ROMO, G.; FLORES, H. E. M.; GROSSO, C. R. F. Protein adsorption onto alginate-pectin microparticles and films produced by ionic gelation. **Journal of Food Engineering**, v. 154, p. 17 – 24, 2015.
- AGUILAR, M. R.; ROMÁN, J. S. Smart Polymers and their Applications, **Woodhead Publishing: Cambridge**, 2014.
- ALUANI, D.; TZANKOVA, V.; KONDEVA-BURDINA, M.; YORDANOV, Y.; NIKOLOVA, E.; ODZHAKOV, F.; APOSTOLOV, A.; MARKOVA, T.; YONCHEVA, K. Evaluation of biocompatibility and antioxidant efficiency of chitosan-alginate nanoparticles loaded with quercetin. **Int J Biol Macromol**, v. 103, p. 771-782, 2017.
- ANAND, N.; SEHGAL, R.; KANWAR, R.K.; DUBEY, M.L.; VASISHTA, R.K.; KANWAR, J.R. Oral administration of encapsulated bovine lactoferrin protein nanocapsules against intracellular parasite *Toxoplasma gondii*. **International Journal of Nanomedicine**, v. 10, p. 6355 – 6369, 2015.
- ANBINDER, P. S.; DELADINO, L.; NAVARRO, A. S.; AMALVY, J. I.; MARTINO, M. N. Yerba Mate Extract Encapsulation with Alginate and Chitosan Systems: Interactions between Active Compound Encapsulation Polymers. **Journal of Encapsulation and Adsorption Sciences**, v. 1, p. 80–87, 2011.
- AZEVEDO, M.A.; BOURBON, AI.; VICENTE, A.A.; CERQUEIRA, M.A. Alginate/chitosan nanoparticles for encapsulation and controlled release of vitamin B2. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 71, p. 141 – 146, 2014.
- BAKER, R. Controlled release of biologically active agents. **New York: John Wiley & Sons**, p. 206-214, 1986.
- BELSCAK-CVITANOVIC, A.; BUSIC, A.; BARISIC, L.; VRSALJKO, D.; KARLOVIC, S.; SPOLJARIC, I.; VOJVODIC, A.; MRSIC, G.; KOMES, D. Emulsion templated microencapsulation of dandelion (*Taraxacum officinale* L.) polyphenols and b-carotene by ionotropic gelation of alginate and pectin. **Food Hydrocolloids**, v. 57, p. 139-152, 2016.
- BHATTARAI, R.S.; DHANDAPANI, N.V.; SHRESTHA, A. Drug delivery using alginate and chitosan beads: An Overview. **Chronicles of Young Scientists**, v. 2(4), p. 192 – 196, 2011.
- BILAL, M.; RASHEED, T.; IQBAL, H. M. N.; LI, C.; HU, H.; ZHANG, X. Development of silver

- nanoparticles loaded chitosan-alginate constructs with biomedical potentialities. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 5, p. 393 – 400, 2017.
- BOSQUEZ-MOLINA, E.; ZAVALA-MEJÍA, L. New Bioactive Biomaterials Based on Chitosan. In: *Chitosan in the Preservation of Agricultural Commodities*. [s.l.] Elsevier, 2016. p. 33–64.
- BAGRE, A. P.; NARENDA, K. J.; JAIN, K. Alginate coated chitosan core shell nanoparticles for oral delivery of enoxaparin: *In vitro* and *in vivo* assessment. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 456, p. 31 – 40, 2013.
- BRAZEL, C.S. Microencapsulation: offering solutions for the food industry. **Cereal Foods World**, v.44, n.6, p.388-393, 1999.
- CHAN, S. Y. *et al.* Pectin as a rheology modifier: Origin, structure, commercial production and rheology. **Carbohydrate Polymers**, v. 161, p. 118–139, 2017.
- CHAMPAGNE, C.P.; FUSTIER, P. Microencapsulation for the improved delivery of bioactive compounds into foods. **Current Opinion in Biotechnology**, v.18, n. 2, p.184-190, 2007.
- CHAN, L. W.; LEE, H. Y.; HENG, P. W.S. Mechanisms of external and internal gelation and their impact on the functions of alginate as a coat and delivery system, **Carbohydrate Polymers**, 63 (2), 176-187, 2006.
- CHAWLA, A.; SHARMA, P.; PAWAR, P. Eudragit S-100 coated sodium alginate microspheres of naproxen sodium: Formulation, optimization and *in vitro* evaluation, **Acta Pharm.** v. 62, p. 529–545, 2012.
- CHUNG, Y. C.; CHEN, C. Y. Antibacterial characteristics and activity of acid-soluble chitosan. **Bioresource Technology**, v. 99, n. 8, p. 2806–2814, 2008;
- COMUNIAN, T. A.; FAVARO-TRINDADE, C. S. Food Hydrocolloids Microencapsulation using biopolymers as an alternative to produce food enhanced with phytosterols and omega-3 fatty acids : A review. **Food Hydrocolloids**, Cambridge, v. 61, p. 442–457, 2016.
- COMUNIAN, T. A.; SBBASPOURRAD, A.; FAVARO-TRINDADE, C. S.; WEITS, D. A. Fabrication of solid lipid microcapsules containing ascorbic acid using a microfluidic technique. **Food Chemistry**, v. 152, n. 1, p. 271-275, 2014.
- COSTA, J. R.; SILVA, N. C.; SARMENTO, B.; PINTADO, M. Potential chitosan-coated alginate nanoparticles for ocular delivery of daptomycin. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis.**, v. 34, p. 1255 – 1262, 2015.
- COUPLAND, J.N.; JULIS. E. H. Physical approaches to masking bitter taste: Lessons from Food and Pharmaceuticals. **Pharmaceutical Research**, Bangalore, v. 31, p. 2921–2939, 2014.
- CAREVSKA, M.S.; DODOV, M.G.; GORACINOVA, K. Chitosan coated Ca–alginate microparticles loaded with budesonide for delivery to the inflamed colonic mucosa. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 68, p. 565–578, 2008.
- DASH, M.; CHIELLINI, F.; OTTENBRITE, R.M.; CHIELLINI, E. CHITOSAN - A versatile semi-synthetic polymer in biomedical Applications. **Progress in Polymer Science**, v. 36, p. 981-1014, 2011.
- DENORA, N.; LOPEDOTA, A.; PERRONE, M.; LAQUINTANA, V.; IACOBAZZI, R. M.; MILELLA, A.; FANIZZA, E.; DEPALO, N.; CUTRIGNELLI, A.; LOPALCO, A.; FRANCO, M. Spray-dried mucoadhesives for intravesical drug delivery using N-acetylcysteine- and glutathione-glycol chitosan conjugates. **Acta Biomaterialia**, v. 43, p. 170–184, 2016.
- DEPYPERE, F. *et al.* Food powder microencapsulation: principles, problems and opportunities. **Appl. Biotechnol. Food Sci. Pol.**, v.1, n.2, p.75-94, 2003.
- DRUSCH, S.; MANNINO, S. Patent-based review on industrial approaches for the microencapsulation of oils rich in polyunsaturated fatty acids. **Trends in Food Science & Technology**, v. 20, n. 6-7, p. 237-244, jul. 2009.
- DUBEY, R.; BAJPAI, J.; BAJPAI, A. K. Chitosan-alginate nanoparticles (CANPs) as potential nanosorbent for removal of Hg(II) ions. *Environmental Nanotechnology, Monitoring & Management*, v. 6, p. 32–44, Dez./2016.
- FACCHI, D. P.; DA CRUZ, J. A.; BONAFE, E. G.; PEREIRA, A. G.; FAJARDO, A. R.; VENTER, S. A.; MONTEIRO, J. P.; MUNIZ, E. C.; MARTINS, A. F. Polysaccharide-based materials associated with or coordinated to gold nanoparticles: Synthesis and medical application. **Current Medicinal Chemistry**, v. 24, n. 25, p. 2701 - 2735, 2017.
- FÁVARO-TRINDADE, C. S. *et al.* Revisão: encapsulação de ingredientes alimentícios. **Brazilian**

**Journal of Food Technology**, v.11, n. 2, p.103-112, 2008.

FERRO-FURTADO, R.; DE SOUZA, V. B.; THOMAZINI, M.; BARRIENTOS, M. A. E.; NALIN, C. M.; GENOVESE, M. I.; FAVARO-TRINDADE, C. S. Functional properties and encapsulation of a proanthocyanidin-rich cinnamon extract (*Cinnamomum zeylanicum*) by complex coacervation using gelatin and different polysaccharides. **Food Hydrocolloids**, v. 77, p. 297-306, 2018.

FUJIWARA, G. M. *et al.* Production and characterization of alginate-starch-chitosan microparticles containing stigmasterol through the external ionic gelation technique. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 49, n. 3, p. 537-547, set. 2013.

GIBBS, B.F.; *et al.* Encapsulation in the food industry: a review. **Int. J. Food Sci. Nutr.**, v.50, p.213-224, 1999.

HAN, J. *et al.* Alginate and Chitosan Functionalization for Micronutrient Encapsulation. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, n. 7, p. 2528- 2535, abr. 2008.

HAIDER, J.; MAJEED, H.; WILLIAMS, P.A.; SAFDAR, W.; ZHONG, F. Formation of chitosan nanoparticles to encapsulate krill oil (*Euphausia superba*) for application as a dietary supplement. **Food Hydrocolloids**, v. 63, p. 27 - 34, 2017.

HSU, F. Y. ; YU, D. S.; HUANG, S. S. Development of pH-sensitive pectinate/alginate microspheres for colon drug delivery. **J Mater Sci Mater Med**, v. 24(2), p. 317-323, 2013.

HUYNH, T. V.; CAFFIN, N.; DYKES, G.A.; BHANDARI, B.; Optimization of the Microencapsulation of Lemon Myrtle Oil Using Response Surface Methodology. **Drying Technology**, v. 26, n. 3, p. 357-368, 13 mar. 2008.

IMESON, A. Food stabilizers, thickeners and gelling agents. **United Kingdom: Wiley-Blackwell**, 2010.

JACKSON, L.S.; LEE, K. Microencapsulation and the food industry. **Leb. Wiss. Technol.**, v.24, p.289-297, 1991.

KITTUR, F.S., THARANATHAN, R.N., Chitin – The Undisputed Biomolecule of Great Potential. **Critical Review in Food Science and Nutrition**, v. 43(1), p. 61-87, 2003.

KUMAR, S.; PARTHIBAN, S.; KUMAR, S. K.S. Formulation and evaluation of meloxicam loaded microspheres for colon targeted drug delivery.

**International Journal of Biopharmaceutics**, v. 4(2), p. 80-89, 2013.

KUROZAWA, L. E.; DRUPAS, H. Hydrophilic food compounds encapsulation by ionic gelation. **Current Opinion in Food Science**, v. 15, p. 50-55, 2017.

LACERDA, L.; PARIZE, A. L.; FÁVERE, V.; LARANJEIRA, M. C. M.; STULZER, H. K. Development and evaluation of pH-sensitive sodium alginate/chitosan microparticles containing the antituberculosis drug rifampicin. **Materials Science and Engineering:C**, v. 39, p. 161, 2014.

LAWRIE, G.; KEEN, I.; DREW, B.; CHANDLER-TEMPLE, A.; RINTOUL, L.; FREDERICKS, P.; GRØNDAHL, L. Interactions between Alginate and Chitosan Biopolymers Characterized Using FTIR and XPS. **Biomacromolecules**, v. 8, p. 2533-2541, 2007.

LEE, J. W.; KIM, S. Y.; KIM, S. S.; LEE, Y. M.; LEE, K. H.; KIM, S. J. Synthesis and characteristics of interpenetrating polymer network hydrogel composed of chitosan and poly(acrylic acid). **Journal of Applied Polymer Science**, v. 73, n. 1, p. 113-120, 1999.

LI, S.; WANG, X.; ZHANG, X.; YANG, R.; ZHANG, H.; ZHU, L.; HOU, X. Studies on alginate-chitosan microcapsules and renal arterial embolization in rabbits. **Journal of Controlled Release**, v. 84, p. 87-98, 2002.

MAHDAVINIA, G. R.; MOSALLANEZHAD, A.; SOLEYMANI, M.; SABZI, M. Magnetic- and pH-responsive  $\kappa$ -carrageenan/chitosan complexes for controlled release of methotrexate anticancer drug. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 97, p. 209-217, Abr./2017.

MARTINS, A. F.; PACHI, S. P.; FOLLMANN, H. D. M.; PEREIRA, A. G. B.; RUBIRA, A. F. Antimicrobial Activity of Chitosan Derivatives Containing *N*-Quaternized Moieties in Its Backbone: A Review. **Int. J. Mol. Sci.** v. 15, p. 20800-20832, 2014.

MENIN, A.; ZANONI, F.; VAKARELOVA, M.; CHIGNOLA, R. DONÀ, G.; RIZZI, C.; MAINENTE, F.; ZOCCATELLI, G. Effects of microencapsulation by ionic gelation on the oxidative stability of flaxseed oil. **Food Chemistry**, v. 269, p. 293-299, 2018.

MENG, X.; LI, P.; WEI, Q.; ZHANG, H.-X. pH sensitive alginate-chitosan hydrogel beads for carvedilol delivery. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 16, p.22, 2011.

MORAIS, A. B. L.; XAVIER, A. C. R.; SILVA, G. F.; MUNIZ, E. N.; MUNIZ, A. V. C. S.; PAGANI, A. A. C. **Efeito da encapsulação nos compostos**

- bioativos do cambuí (*Myrciaria tenella*). Em: XXIV Congresso Brasileiro de Ciência e Tecnologia de Alimentos. Aracaju, 2014.
- MORAIS, A.B.L.; XAVIER, A.C.R.; SILVA, G.F.; SILVA, M.A.A.P.; PAGANI, A. A. C. Estudo microbiológico e microscópico de água mineral bioativada com cápsulas de maracujá (*Passiflora edulis*). **Proceeding of ISTI/SIMTEC**, v. 3, p. 275-280, 2016.
- MOURA, S.C.S.R.; BERLING, C.L.; GERMER, S.P.M.; ALVIM, I.D.; HUBINGER, M.D. Encapsulating anthocyanins from *Hibiscus sabdariffa* L. calyces by ionic gelation: Pigment stability during storage of microparticles. **Food Chemistry**, v. 241, p. 317 – 327, 2018.
- MÜLLER, C.; MA, B. N.; GUST, R.; BERNKOP-SCHNÜRCH, A. Thiopyrazole preactivated chitosan: Combining mucoadhesion and drug delivery. **Acta Biomaterialia**, v. 9, n. 5, p. 6585–6593, 2013.
- MUKAI-CORREA, R.; PRATA, A. S.; ALVIM, I. D.; GROSSO, C. Caracterização de cápsulas contendo caseína e gordura vegetal hidrogenada obtidas por gelificação iônica. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 8, n. 1, p. 73-80, 2005.
- MUNIN A.; EDWARDS-LÉVY, F. Encapsulation of natural polyphenolic compounds: a Review. **Pharmaceutics**. v. 3, p. 793-829, 2011.
- NEUFELD, L.; BIANCO-PELED, H. Pectin–chitosan physical hydrogels as potential drug delivery vehicles. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 101, p. 852–861, Ago./2017.
- NUNES, C. S.; RUFATO, K. B.; SOUZA, P. R.; ALMEIDA, E. A. M. S. DE; M. J. V. DA, SILVA; SCARIOT, D. B.; NAKAMURA, C. V.; ROSA, F. A.; MARTINS, A. F.; MUNIZ, E. C. Chitosan/chondroitin sulfate hydrogels prepared in [Hmim][HSO<sub>4</sub>] ionic liquid. **Carbohydrate Polymers**, v. 170, p. 99–106, Ago./2017.
- OTÁLORA, M. C.; CARRIAZO, J. G.; ITURRIAGA, L.; OSORIO, C.; NAZARENO. M. A. Encapsulating betalains from *Opuntia ficus-indica* fruits by ionic gelation: Pigment chemical stability during storage of beads. **Food Chemistry**, v. 202, n. 1, p. 373–382, 2016.
- PAGANI, A. A. C.; OLIVEIRA, M. C.; XAVIER, A. C. R.; MORAIS, A. L. B.; NUNES, T. P.; SILVA, G. F. Study of the process of getting the drops of papaya (carica papaya l.) Per basic spherification. **International Journal of Engineering and Innovative Technology (IJEIT)**, v. 4, n. 6, 2014.
- PAQUES, J. P. et al. Preparation methods of alginate nanoparticles. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 209, p. 163–171, 2014.
- PARRA-HUERTAS, R. A. Revisión: microencapsulación de alimentos. **Revista Facultad Nacional de Agronomía, Medellín**. v. 63(2), p. 5669-5684, 2010.
- PASIN, B. L., AZÓN, C. G., GARRIGA, A. M. Microencapsulación con alginato en alimentos. Técnicas y aplicaciones. **Revista Venezolana de Ciencia y Tecnología de Alimentos**, 3(1), 130-151, 2012.
- PATEL, N.; LALWANI, D.; GOLLMER, S.; INJETI, E.; SARI, Y.; NESAMONY, J. Development and evaluation of a calcium alginate based oral ceftriaxone sodium formulation. **Prog Biomater**, v. 5, p. 117–133, 2016.
- PATIL, J. S.; KAMALAPUR, M. V.; MARAPUR, S. C.; KADAM, D. V. Ionotropic gelation and polyelectrolyte complexation: the novel techniques to design hydrogel particulate sustained, modulates drug delivery system: A review. **Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures**, v. 5, n. 1, p.242-248, 2010.
- PILLAI, C. K. S.; PAUL, W.; SHARMA, C. P. Chitin and chitosan polymers: Chemistry, solubility and fiber formation. **Progress in Polymer Science (Oxford)**, v. 34, n. 7, p. 641–678, 2009.
- PRAMOD, R.; FELIX, JOE. V.; VISHWANATH, B. A. Formulation and Evaluation of Anti-Inflammatory Drug Microspheres for Colon Targeted Drug Delivery. **American Journal of Pharmacy & Health Research**, v. 2(11), p. 106 – 121, 2014.
- ZIA, K. M. *et al.* Alginate based polyurethanes: A review of recent advances and perspective. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 79, p. 377– 387, 1 ago. 2015.
- RACOVITĂ, S.; VASILIU, S.; POPA, M.; LUCA, C. Polysaccharides based on micro and nanoparticles obtained by ionic gelation and their applications as drug delivery systems. **Revue Roumaine de Chimie**, v. 54, n. 9, p.709-718, 2009.
- RAHAIEE, S.; SHOJAOSADATI, S. A.; HASMEMI, M.; MOINI, S.; RAZAVI, H. Improvement of crocin stability by biodegradable nanoparticles of chitosan-alginate. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 79, p. 423 – 432, 2015.
- RAHMAN, Z.; KOHLI, K.; KHAR, R. K; ALI, M.; CHAROO, N. A.; SHAMSHER, A. A. A. Characterization of 5-fluorouracil microspheres for

- colonic delivery. **AAPS PharmSciTech**, v. 7, p. 113 – 121, 2006.
- RAMINENI, S. K.; DZIUBLA, T. D.; CUNNINGHAM, L. L.; PULEO, D. A. Local delivery of imiquimod in hamsters using mucoadhesive films and their residence time in human patients. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 118, n. 6, p. 665–673, 2014.
- RANI, M.; AGARWAL, A.; NEGI, Y. S. Review: Chitosan based Hydrogel polymeric beads – as drug delivery system. **BioResources**, v. 5, p. 2765, 2010.
- RIBEIRO, A.J.; SILVA, C.; FERREIRA, D.; VEIGA, F. Chitosan-reinforced alginate microspheres obtained through the emulsification/internal gelation technique. **European Journal of Pharmaceutical Science**, v. 25, p. 31-40, 2005.
- RINAUDO, M. Biomaterials based on a natural polysaccharide: alginate. **TIP**, v. 17, n. 1, p. 92 – 96 , 2014.
- SABITHA, P.; RATNA, J.V.; REDDY, K. R. Design and evaluation of controlled release chitosan-calcium alginate microcapsules of anti tubercular drugs for oral use. **International Journal of ChemTech Research**, v.2, n.1, p. 88-98, 2010.
- SAMARASINGHE, R.M.; KANWAR, R.K.; KANWAR, J.R. The effect of oral administration of iron saturated-bovine lactoferrin encapsulated chitosan-nanocarriers on osteoarthritis. **Biomaterials**, v. 35, p. 7522 – 7534, 2014.
- SINHA, V.R.; SINGLA, A.K.; WADHAWAN, S.; KAUSHIK, R.; KUMRIA, R.; BANSAL, K.; DHAWAN, S. Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 274, p. 1-33, 2004.
- SKORIK, Y.A.; GOLYSHEV, A.A.; KRITCHENKOV, A.S.; GASILOVA, E.R.; POSHINA, D.N.; SIVARAM, A.J.; JAYAKUMAR, R. Development of drug delivery systems for taxanes using ionic gelation of carboxyacyl derivatives of chitosan. **Carbohydr Polym**, v. 162, p. 49 – 55, 2017.
- TELLO, F.; FALFAN-CORTÉS, R. N.; MARTINEZ-BUSTOS, F.; SILVA, V. M.; HUBINGER, M. D.; GROSSO, C. Alginate and pectin-based particles coated with globular proteins: Production, characterization and anti-oxidative properties. **Food Hydrocolloids**, v. 43, p. 670–678, 2015.
- THAYA, R.; VASEEHARAN, B.; SIVAKAMAVALLI, J.; ISWARYA, A.; GOVINDARAJAN, M.; ALHARBI, N.S.; KADAIKUNNAN, S.; AL-ANBRD, M. N.; KHALED, J. M.; BENELLIM, G. Synthesis of chitosan-alginate microspheres with high antimicrobial and antibiofilm activity against multi-drug resistant microbial pathogens. **Microbial Pathogenesis**, v. 114, p. 17–24, 2018.
- TØNNESEN, H.H.; E KARLSEN, J. Alginate in Drug Delivery Systems. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 28(6), p. 621–630, 2002.
- VENKATESAN, J.; LEE, J.Y.; KANG, D.S.; ANIL, S.; KIM, S.K.; SHIM, M.S.; KIM, D.G. Antimicrobial and anticancer activities of porous chitosan-alginate biosynthesized silver nanoparticles. **Int. J. Biol. Macromol**, v. 98, p. 515-525, 2017.
- VAIDYA, A.; JAIN, S.; JAIN, P.; JAIN, R.; JAIN, R.; TIWARI, N.; JAIN, P. Metronidazole loaded eudragit coated alginate beads for colon targeting. **International journal of Pharmaceuticals and Health care research**, v. 2, p. 81 – 86, 2014.
- VASILE, F. E. *et al.* Prosopis alba exudate gum as excipient for improving fish oil stability in alginate–chitosan beads. **Food Chemistry**, v. 190, p. 1093–1101, jan. 2016.
- XU, J.; STRANDMAN, S.; ZHU, J. X. X.; BARRALET, J.; CERRUTI, M. Genipincrosslinked catechol-chitosan mucoadhesive hydrogels for buccal drug delivery. **Biomaterials**, v. 37, p. 395–404, 2015.
- ZHANG, L.; MA, Y.; PAN, X.; CHEN, S.; ZHUANG, H.; WANG, S. A composite hydrogel of chitosan/heparin/poly ( $\gamma$ -glutamic acid) loaded with superoxide dismutase for wound healing. **Carbohydrate Polymers**, v. 180, p. 168–174, 2018.
- YADAV, S. K.; KHAN, G.; BONDE, G. V.; BANSAL, M.; MISHRA, B. Design, optimization and characterizations of chitosan fortified calcium alginate microspheres for the controlled delivery of dual drugs. **Journal Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology** , v. 46, p. 1180 – 1193, 2017.
- YAN, X.; KHOR, E.; LIM, L. Y. PEC films prepared from Chitosan-Alginate coacervates. **Chemical & pharmaceutical bulletin**, v. 48, n. 7, p. 941–946, 2000.
- YANG, J. *et al.* Preparation and application of micro/nanoparticles based on natural polysaccharides. **Carbohydrate Polymers**, v. 123, p. 53–66, 5 jun. 2015.

---

**Rachel Menezes Castelo**

Mestranda em Ciências Naturais, Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza-CE, Brasil.

---

---

**Luana Carvalho da Silva**

Doutoranda em Biotecnologia (Renorbio), Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza-CE, Brasil.

---

---

**Roselayne Ferro Furtado**

Pesquisadora na Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária, Embrapa Agroindústria Tropical, Fortaleza-CE, Brasil.

---