



## **K-CARRAGENINA E SERICINA COMO MATRIZ POLIMÉRICA MULTIPARTICULADA PARA CARREAMENTO DE FÁRMACOS**

WEDJA T. VIEIRA<sup>1\*</sup>, MARIA VITÓRIA S. NICOLLINI<sup>1</sup>, GIULLIA SBORCHIA<sup>1</sup>, MEURIS G. C. DA SILVA<sup>1</sup>, LAURA O. NASCIMENTO<sup>2</sup>, MELISSA G. A. VIEIRA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Estadual de Campinas, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química  
Faculdade de Engenharia Química

<sup>2</sup>Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
\*e-mail: wedja.tvieira@gmail.com

**RESUMO** - A introdução de novas formas farmacêuticas de liberação modificada utilizando insumos farmacêuticos ativos (IFAs) comerciais é uma tendência, haja vista que o investimento em tempo e pesquisa são reduzidos, se comparados ao desenvolvimento de novos IFAs. Os sistemas multiparticulados poliméricos são alternativas para a melhora do perfil farmacocinético de absorção e de efeitos adversos associados à rápida liberação do IFA. Dessa forma, este trabalho propôs a avaliação de matriz particulada à base de k-carragenina (k-Car) e sericina (Ser) para o carreamento de Ofloxacino (OfI), Nifedipina (Nif) e Aceclofenaco (Ace). Foram avaliadas a eficiência de incorporação (EI), a de carregamento (CR), as características físico-químicas (TGA/DTG/DTA, MEV, DRX, FTIR) e dissolução *in vitro*. A blenda de k-Car/Ser apresentou resposta promissora para Ace com  $E_i = 102,45 \pm 2,37\%$  e  $E_c = 41,29 \pm 0,95\%$ . A formulação mostrou boa estabilidade térmica, com morfologia visualmente esférica e rugosa. Não houve interação IFA-polímero de acordo com os difratogramas e as bandas de absorção do FTIR. Obteve-se uma liberação de 100% do Ace em 300 minutos (pH 6,8). A cinética de liberação foi bem descrita pelo modelo de Weibull, que infere uma combinação de mecanismos de liberação como inchamento e relaxamento das cadeias poliméricas.

### **INTRODUÇÃO**

A entrada de novos medicamentos no mercado farmacêutico é um processo lento e de alto custo, tornando o aprimoramento dos insumos farmacêuticos ativos (IFAs) existentes uma alternativa viável, uma vez que os efeitos e as propriedades da molécula são estabelecidos (Al-Hashimi et al., 2018; Borandeh et al., 2021; Panda et al., 2016). A incorporação do IFA em sistemas carreadores de liberação modificada é uma abordagem que tem sido amplamente discutida no meio científico como um caminho para a redução de frequência de doses, mantendo os níveis terapêuticos, o que pode implicar em maior adesão do paciente ao

tratamento (Borandeh et al., 2021; Sung & Kim, 2020). Além disso, pode melhorar a biodisponibilidade do IFA e reduzir os picos de concentração na corrente sanguínea, amenizando os efeitos colaterais. Avanços significativos foram alcançados com o uso de polímeros para entrega de IFAs hidrofílicos e hidrofóbicos de meia-vida plasmática curta (Borandeh et al., 2021; Sung & Kim, 2020).

Isto posto, o desenvolvimento de um carreador polimérico que ofereça proteção à mucosa e melhoria das propriedades farmacocinéticas como modulação da liberação e manutenção da concentração plasmática dos IFAs é uma investigação oportuna, sobretudo na forma de um sistema multiparticulado. Essa

tecnologia consiste de múltiplas unidades independentes carreadoras do IFA que somadas resultam na dose completa do medicamento. São capazes de reduzir os efeitos de irritação local dada a melhor distribuição no trato gastrointestinal, melhorar a absorção, e reduzir o risco de *dumping* (Farooq et al., 2019; Pezzini et al., 2007; Thakre et al., 2013; Vieira et al., 2022).

Diversos polímeros naturais têm sido aplicados no desenvolvimento de sistemas de entrega de drogas devido à variedade estrutural, a ampla disponibilidade, biocompatibilidade, biodegradabilidade e não toxicidade dessas macromoléculas. Outrossim, dispensam etapas de síntese ou modificação química reduzindo custos do processo (Vieira et al., 2022). Dentre as macromoléculas com potencial para o carregamento de IFA estão a k-carragenina e a sericina.

As carrageninas (kappa ( $\kappa$ ), iota ( $\iota$ ), lambda ( $\lambda$ ), dentre outras) são polissacarídeos hidrofílicos extraídos de algas vermelhas, especialmente da família das Rodofíceas. Esse poligalactano contém 15 – 40 % de éster de sulfato e unidades alternativas de d-galactose e 3,6-anidro-D-galactose, combinado com ligações glicosídicas  $\alpha$ -1,3 e  $\beta$ -1,4 (Hanif Dawam Abdullah et al., 2021; Kassab et al., 2019; R. C. Silva et al., 2020). A k-carragenina tem excelente capacidade de formação de géis e filmes com melhores propriedades mecânicas quando comparada com os outros tipos. É amplamente utilizada como agente espessante, emulsificante e gelificante na indústria de alimentos. Na área farmacêutica, existem estudos direcionados para a utilização do polímero em formas farmacêuticas por ser considerado não irritante para administração não parenteral, além das características dos polímeros naturais citadas acima (Mahdavinia et al., 2014; Muhamad et al., 2011; Pudjiastuti et al., 2020; Sahoo et al., 2017)

A administração de fármacos via oral requer um carreador com trânsito estável através do trato gastrointestinal superior com baixa ou nenhuma liberação do ativo farmacêutico (Jung et al., 2013). Sendo assim, a blenda de macromoléculas poliméricas contribui para a formação de uma matriz mais estruturada e com maior capacidade de aprisionamento do IFA (Freitas, Freitas, et al.,

2021a; Jaafar & Hamid, 2019). Neste contexto está a sericina, a segunda principal proteína sintetizada pelas glândulas do bicho-da-seda, *Bombyx mori*. Constituída por 18 aminoácidos distintos, a molécula tem alto peso molecular (10 a 400 kDa) e caráter anfifílico que permite a ligação com moléculas polares e apolares, característica que torna seu uso significativo como carreadora de fármacos. Além disso, a literatura reportou propriedades bioativas consistentes da sericina como atividade antimicrobiana, não imunogenicidade e atividade antimoral (Aramwit et al., 2013; Nayak & Kundu, 2014a; Tao et al., 2019; Vidart et al., 2017)

Nosso grupo mostrou que a blenda polimérica baseada em k-carragenina e sericina foi capaz de incorporar alta quantidade de indometacina, além de apresentar perfil de liberação sustentada e proteção ao pH estomacal *in vitro*, compatível com uma liberação colônica (dados ainda não publicados). A partir desses resultados promissores, este trabalho avaliou a blenda entre k-carragenina e sericina para a incorporação de Ofloxacino, Nifedipina e Aceclofenaco.

O ofloxacino é um antibiótico com notável atividade contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, pertencente à família das fluoroquinolonas. É um medicamento de meia-vida curta, cuja repetição de doses e uso contínuo desencadeia problemas gastrointestinais (Vashisth et al., 2017). Já a nifedipina é um anti-hipertensivo da classe dos bloqueadores dos canais de cálcio, também de meia vida curta. Foi sugerido por Gibbons et al. (2003) que a formulação de liberação imediata de nifedipina está associada a ativação do sistema nervoso simpático-reflexivo (SNS) que induz taquicardia e outras complicações como agravamento da isquemia miocárdica e isquemia cerebrovascular. Assim, uma formulação de liberação modificada é adequada para prologar o efeito terapêutico e inibir a ativação do SNS.

Por último, o aceclofenaco é um anti-inflamatório não-esteróide pertencente a classe II relativo a IFAs com reduzida solubilidade e elevada permeabilidade, segundo o sistema de classificação biofarmacêutico (SCB). Apresenta meia-vida curta de 4 h e o uso

constante desse medicamento culmina em problemas gastrointestinais como dores abdominais, dispneia, estomatite ulcerativa que podem evoluir para úlcera gástrica e sangramento (Pareek et al., 2006). Esses efeitos podem estar associados ao contato do medicamento com a mucosa gástrica.

Nesse trabalho foram avaliadas a eficiência de incorporação e o carregamento dos IFAs na matriz, bem como a caracterização da formulação mais promissora (TGA/DTG/DTA, MEV, DRX e FTIR). Além disso, foi realizado o estudo da dissolução *in vitro* e a avaliação dos mecanismos de liberação do IFA da formulação.

## METODOLOGIA

### Extração da proteína

Os casulos do bicho da seda, cedidos pela empresa BRATAC (Maringá – PR, Brasil), foram limpos e cortados em tamanhos de 1 cm<sup>2</sup> para aumentar a superfície de contato e melhorar a extração. Em seguida, os casulos foram lavando abundantemente com água destilada e secos em estufa (FAMEN, modelo 515, Brasil) a 40 °C durante 24 h. A extração da sericina foi realizada em autoclave nas condições de 1 kgf.cm<sup>-2</sup> de pressão, a 120 °C e 40 minutos. O conteúdo extraído foi filtrado e deixado em repouso 24 h para a estabilização da proteína e armazenado no freezer para o processo de crioconcentração.

### Desenvolvimento de formulações de k-Car/Ser/IFA

A k-carragenina foi dissolvida em água destilada e aquecida a 70 °C em banho termostático com agitação a 150 rpm, durante 1 h. A sericina foi descongelada, filtrada e a fração de alta massa molar, ressolubilizada em autoclave 1 kgf.cm<sup>-2</sup> de pressão, 120 °C e 10 minutos, seguindo a metodologia de Silva (2016). Em seguida, volumes de k-carragenina e sericina foram adicionados para concentração final de k-Car de 0,90% (m/V) e Ser de 2,0 % (m/V). A mistura polimérica foi homogeneizada em Ultraturrax® a 4000 rpm, durante 10 minutos. Uma massa de 2,0 g de IFA foi adicionada à emulsão e submetida a agitação de 8000 rpm durante 20 minutos. Após esse

período, a mistura k-Car/Ser/IFA foi gotejada numa solução de cloreto de potássio 5 % (m/V). com o auxílio de uma bomba peristáltica (Masterflex LS-1) com fluxo de 6 mL.min<sup>-1</sup>. As esferas foram transferidas para uma nova solução de KCl 5 % (m/V) durante 30 minutos para garantir a completa reticulação dos polímeros. Posteriormente, as partículas foram removidas da solução de KCl, lavadas com água deionizada e secas em bandejas a temperatura ambiente.

### Eficiência de incorporação e carregamento das partículas

A eficiência de incorporação do IFA foi determinada utilizando-se 0,01 g das partículas contendo o IFA. A massa de partículas foi adicionada em um Erlenmeyer com 50 mL de solução tampão pH 6,8 (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> + NaOH) e Tween 80 (0,5 % v/v) para as partículas contendo aceclofenaco e ofloxacino, separadamente, e 50 mL de MeOH para as partículas contendo nifedipina. Os frascos Erlenmeyers foram colocados na incubadora Shaker a 37,0 °C, 150 rpm e 24 h. Após, o conteúdo foi sonicado por 10 minutos e filtrado (membrana hidrofílica PTFE 0,22 µm). A determinação da concentração foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) (Shimadzu, Japão), em coluna C18 (150 mm × 4,6 mm, 5,0 µm), temperatura da coluna de 25 °C, volume de injeção de 20 µL. Mais especificamente:

- Ofloxacino: fluxo de 0,7 mL/min comprimento de onda de 274 nm, acetonitrila/ácido fosfórico pH=2,3 (80:20 v/v);
- Nifedipina: fluxo de 1,0 mL/min comprimento de onda de 235 nm, acetonitrila/água/metanol (50:25:25 v/v/v);
- Aceclofenaco: fluxo de 1,0 mL/min comprimento de onda de 235 nm, acetonitrila/tampão pH 6,8 (50:50 v/v);

A eficiência da incorporação ( $E_i$ , %) foi avaliada pela Equação 1.

$$E_i = \frac{C_E}{C_T} \cdot 100 \quad (1)$$

Em que  $C_E$  é a concentração experimental e  $C_T$  é a concentração teórica. O carregamento do

IFA ( $E_c$ , % m/m) foi determinado pela Equação 2.

$$E_c = \frac{m_f}{m_p} \cdot 100 \quad (2)$$

Em que  $m_f$  é a massa de fármaco na partícula e  $m_p$  é a massa das partículas.

### **Análises de caracterização**

Para a formulação com resultados mais promissores de eficiência de incorporação e carregamento de IFA foram realizadas as técnicas de caracterização descritas a seguir.

#### Análise termogravimétrica

O comportamento térmico das partículas por meio da perda de massa em função da temperatura foi avaliado pela técnica de TGA/DTG e os eventos endotérmicos e/ou exotérmicos pela curva de DTA. As análises foram conduzidas em atmosfera inerte de  $N_2$ , na faixa de 30 – 1000 °C, aquecimento de 20 °C.min<sup>-1</sup> e fluxo de gás de 50 mL.min<sup>-1</sup> (DTG-60, Shimadzu)

#### Morfologia das partículas de k-Car/Ser/Ace

A morfologia da superfície das partículas bem como do IFA puro foi determinada por microscopia eletrônica de varredura (MEV) pela técnica de recobrimento por uma camada de ouro de 200 Å. Foram obtidas micrografias ampliadas 80, 150 e 1500 x para o IFA puro e 80 e 150 x da superfície externa e 150 x do corte transversal da partícula (Microscópio Eletrônico de Varredura, Leo 440i, Oxford)

#### Identificação de grupos funcionais

A espectroscopia na região do infravermelho foi utilizada para a identificação dos grupos funcionais presente no IFA puro e na blenda k-Car/Ser carregada com IFA. A análise foi realizada na região de 4000-400 cm<sup>-1</sup>, no modo de transmitância utilizando o método de pastilhas de KBr com resolução de 4 cm<sup>-1</sup> (Espectrômetro de Infravermelho, Nicolet 6700, Thermo Scientific).

#### Cristalinidade das partículas de k-Car/Ser/Ace

A técnica de difração de raios X foi empregada para a determinação da cristalinidade do IFA puro e da formulação k-Car/Ser/IFA. Os difratogramas foram obtidos num Difrator de Raios X (X'Pert-MPD, Philips), utilizando radiação  $K\alpha$  do Cobre, corrente de 40 mA, 2 $\theta$  na faixa de 5 a 80° na velocidade de 0,02°/s voltagem com passo de 0,02° e de 40 kV de voltagem.

#### **Perfil de dissolução *in vitro***

O ensaio de dissolução *in vitro* foi realizado para a formulação contendo aceclofenaco, pois apresentou melhores resultados de eficiência de incorporação e carregamento. Para isso, foi utilizada uma massa de partículas equivalente ao IFA comercial (100 mg). O ensaio de dissolução *in vitro* foi conduzido em um dissolutor de comprimidos e cápsulas, com cubas do tipo cesto na forma cilíndrica e fundo hemisférico com rotação de 100 rpm e 37,0 ± 1 °C. Inicialmente, as cápsulas foram colocadas em contato com 900 mL de gástrico simulado (HCl 0,1 M + 1% de laurel sulfato de sódio; pH 1,2) durante 2 h e, em seguida, em 900 mL de meio entérico simulado com solução tampão fosfato pH = 6,8. Foram retiradas alíquotas de 5 mL durante 24 h, com a reposição de 5 mL de solução tampão.

A modelagem da cinética de *dissolução in vitro* foi efetuada pelo ajuste dos modelos matemáticos de Ordem Zero, Primeira ordem, Weibull, Higuchi, Korsmeyer- Peppas e Hopfenberg utilizando o *software* Maple 17®. Para avaliar os ajustes foram determinados o Coeficiente de determinação ajustado ( $R^2_{aj}$ ) e o Critério de Informação de Akaike (AIC).

A comparação entre os perfis de dissolução da formulação k-Car/Ser/IFA e do medicamento comercial foi realizada pelo cálculo dos fatores de diferença ( $f_1$ ) e similaridade ( $f_2$ ), de acordo com as Equações 3 e 4.

$$f_1 = \left\{ \sum_{t=1}^n \frac{|R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100 \quad (3)$$

$$f_2 = \left\{ \sum_{t=1}^n \frac{|R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100 \quad (4)$$

onde  $t$  é o número da amostra,  $n$  é o número de amostras coletadas no tempo e  $R_t$  e  $T_t$  representam a porcentagem de IFA liberado da formulação comercial e da formulação teste, respectivamente.

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

### Desenvolvimento de formulações de k-Car/Ser/IFA

Foi investigada a possibilidade de formação de partículas com 0,90 % (m/V) de k-carragenina, 2,0 % (m/V) de sericina e 2,0 g de IFA com base em ensaios preliminares. As partículas obtidas para o aceclofenaco (Ace), a nifedipina (Nif) e o ofloxacino (OfI) apresentaram aspecto esférico bem definido observados visualmente (Figura 1). Após a secagem a temperatura ambiente, as formulações contendo Ace e Nif ficaram levemente achatadas, provavelmente pela diferente interação polímeros – IFA nos estados úmido e seco, como observado por Li et al. (2022) que investigaram as interações nas interfaces de esferas de géis à base de celulose durante a secagem.

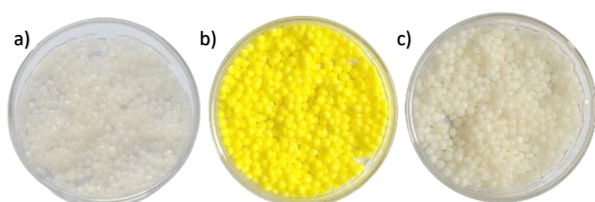


Figura 1: partículas de k-carragenina e sericina intumescidas carregadas com a) Aceclofenaco, b) Nifedipina e c) Ofloxacino.

### Eficiência de incorporação e carregamento das partículas

A eficiência de incorporação e o carregamento foram avaliados para as formulações contendo aceclofenaco (k-Car/Ser/Ace e k-Car/Ace), nifedipina (k-Car/Ser/Nif e k-Car/Nif) e ofloxacino (k-Car/Ser/OfI e k-Car/OfI) com e sem sericina, respectivamente (Figura 2).

A blenda contendo aceclofenaco apresentou melhor eficiência de incorporação ( $102,45 \pm 2,37\%$ ) quando comparada com as de partículas carregadas de Nif ( $60,77 \pm 2,48\%$ ) e OfI ( $48,63 \pm 0,48\%$ ). Observou-se que as partículas de Nif apresentaram coloração amarela após 24 h ensaio de eficiência, sendo este um indicativo da extração incompleta do IFA da matriz. Enquanto a formulação de OfI apresentou baixa eficiência devido à alta solubilidade do IFA em meio aquoso e a formação de uma rede polimérica hidrofílica com reduzida capacidade de reter moléculas hidrofílicas. Para as formulações sem sericina, observou-se uma redução de 35,25% na eficiência de encapsulamento do Ace, de 24,43% na de Nif e 20,62% na de OfI, demonstrando que a ausência de sericina resulta em uma matriz com baixa densidade de *crosslink* (Santanon, Dantas de Freitas, et al., 2021).

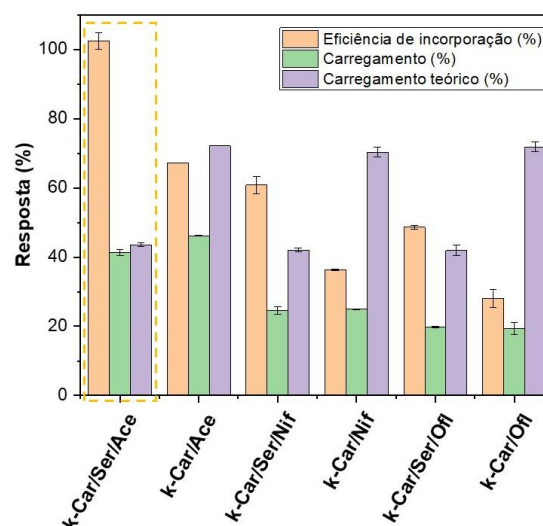


Figura 2 – Resultado de eficiência de incorporação e de carregamento das partículas carregadas de aceclofenaco (k-Car/Ser/Ace e k-Car/Ace), Nifedipina (k-Car/Ser/Nif e k-Car/Nif) e Ofloxacino (k-Car/Ser/OfI e k-Car/OfI).

O carregamento que expressa em porcentagem a capacidade de uma massa de partícula aprisionar uma dada massa de IFA, apresentou resultados promissores para a blenda de k-carragenina e sericina contendo aceclofenaco ( $41,29 \pm 0,95\%$ ) com diferença de 2,25% entre o carregamento obtido experimentalmente e o carregamento teórico. Enquanto a formulação sem sericina (k-Car/Ace) mostrou um baixo carregamento

(46,20±0,01%) quando comparado com valor teórico (71,19±0,00%), provavelmente devido à formação de uma matriz mais porosa. As formulações contendo nifedipina e ofloxacino apresentaram comportamento semelhante, com baixo carregamento de IFA na matriz sem sericina. Dessa forma, infere-se que a sericina forma uma matriz polimérica, promovendo um maior aprisionamento do IFA.

## Análises de caracterização

### Análise termogravimétrica

O comportamento térmico do IFA puro e da blenda carregada com aceclofenaco foi avaliado por análise termogravimétrica e os perfis obtidos estão apresentados na Figura 3.

A degradação do aceclofenaco puro apresentou dois eventos de perda de massa, sendo o primeiro entre 30 - 100 °C devido à remoção da água livre do IFA. O segundo evento indicou uma perda de massa mais acentuada com  $T_{onset}$  em 227 °C e  $T_{offset}$  em 347 °C confirmado pelo pico de degradação na curva da derivada. Resultados semelhantes foram reportados por Mali et al. (2017), que avaliaram a incorporação de aceclofenaco em rede interpenetrante de carboximetil tamarindo e quitosana. Além disso, o IFA puro exibiu dois eventos exotérmicos em 147,1 °C com entalpia de -168,7 J.g<sup>-1</sup>, provavelmente a temperatura de fusão do IFA e em 233,7 °C com entalpia -409,1 J.g<sup>-1</sup>.

No perfil de degradação da formulação k-Car/Ser/Ace foram observados três eventos de perda de massa. O primeiro estágio até 100 °C é referente à evaporação do conteúdo de água do material. O segundo evento entre 221–319 °C, referente à degradação das ligações peptídicas da fração de proteína presente na blenda (Balcão et al., 2020), da cadeia de k-carragenina (Hanif Dawam Abdullah et al., 2021; Kassab et al., 2019) e do IFA. O terceiro evento foi identificado entre 533 – 631 °C relativo à carbonização da estrutura primária da sericina (Balcão et al., 2020) e da cadeia de k-carragenina (Fahmy et al., 2021). A curva de DTA da formulação apresentou dois eventos exotérmicos em 149,4 °C, com entalpia de -62,5 j. g<sup>-1</sup> e 252,3 °C com entalpia -106,6 J.g<sup>-1</sup> e um evento endotérmico em 559,9 °C com entalpia

de 1,31 kJ.g<sup>-1</sup>, associada à desnaturação da proteína e do polissacarídeo (D. A. de Silva et al., 2011; Nayak & Kundu, 2014b).

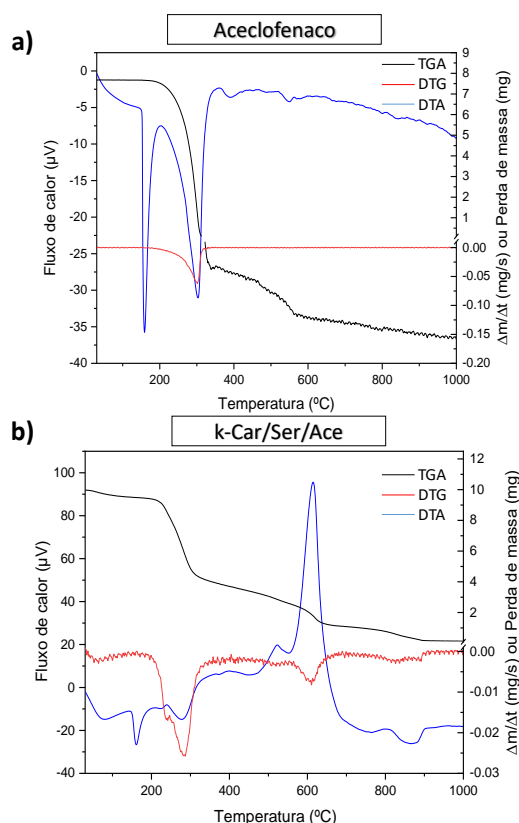


Figura 3 – Curvas de TG/DTG e DTA obtidos para o aceclofenaco puro (a) para a formulação contendo sericina/ κ-carragenina (0,90 % m/V), sericina (2,0 % m/V) e Ace (2,0 g) (b).

### Morfologia das partículas de k-Car/Ser/Ace

As micrografias do IFA puro e da partícula carregada com aceclofenaco estão apresentadas na Figura 4. As imagens do IFA puro apresentaram superfície lisa e fragmentos com morfologia irregular. Nas micrografias da partícula carregada com Ace, observou-se uma superfície rugosa e morfologia esférica (Figura 4 - a) k-Car/Ser/Ace 80x)). A ampliação da imagem da superfície externa (Figura b) k-Car/Ser/Ace 150x) permitiu observar a ausência de rachaduras ou fendas na formação da partícula. Esse fator é importante para evitar a liberação precoce do IFA (Freitas, Freitas, et al., 2021b). O corte transversal da partícula (Figura c) k-Car/Ser/Ace 150x), mostrou uma estrutura interna mais porosa, diferente dos pellets maciços de sericina/alginato reportada por (Emanuelle D. Freitas et al. 2021a;

Santinon, Borges, et al. 2021) Além disso, algumas regiões da partícula cortada apresentam cor clara com aspecto semelhante às micrografias do IFA puro (Figura 4 – Ace 1500 x), que evidencia a dispersão do Ace no interior da matriz polimérica.

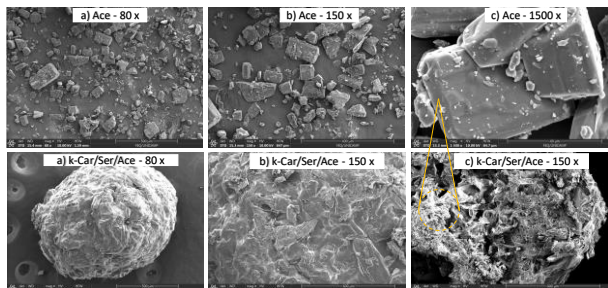


Figura 4 – Micrografias do aceclofenaco puro (Ace) e das partículas contendo aceclofenaco (k-Car/Ser/Ace).

### Identificação de grupos funcionais

A análise de espectroscopia na região do infravermelho foi empregada para avaliar a estabilidade do IFA na blenda de k-Car/Ser e eventual existência de interação possível entre a blenda e o IFA. Dessa forma, os espectros característicos da formulação k-Car/Ser/Ace e do IFA puro estão apresentados separadamente na Figura 5.

Observaram-se bandas típicas de perda de água no comprimento de onda 3485-3143  $\text{cm}^{-1}$  em ambos os espectros. O aceclofenaco puro apresentou banda intensa em 1767 e 1718  $\text{cm}^{-1}$  devido ao estiramento do tipo C=O de grupos carboxílicos, uma banda em 1250  $\text{cm}^{-1}$  referente a vibrações do tipo H-O e uma banda em 748  $\text{cm}^{-1}$  relativa a estiramentos do tipo C-Cl, semelhante ao espectro do IFA puro reportado por Hanif et al. (2021) e Mali et al. (2017).

No espectro da blenda k-Car/Ser/Ace, identificaram-se bandas de absorção em 1264  $\text{cm}^{-1}$  devido à presença de grupos sulfatados (S=O). Notou-se uma banda de absorção em 740  $\text{cm}^{-1}$  relativo ao alongamento do grupo C-O-SO<sub>3</sub> de D-galactose-4 – sulfato da k-carragenina (Hanif Dawam Abdullah et al., 2021; Tranquilan-Aranilla et al., 2012). As bandas absorvidas em 1439 e 1243  $\text{cm}^{-1}$  são relativas às aminas secundárias e terciárias, respectivamente, presentes na sericina (Balcão et al., 2020).

Além disso, as bandas em 1760, 1257 e 754  $\text{cm}^{-1}$  foram identificadas no IFA puro e na formulação de k-Car/Ser/Ace, que comprovam a incorporação do IFA na matriz e dispensa a possibilidade de interação IFA-matriz, uma vez que não houve alteração nas bandas do Ace após o encapsulamento.

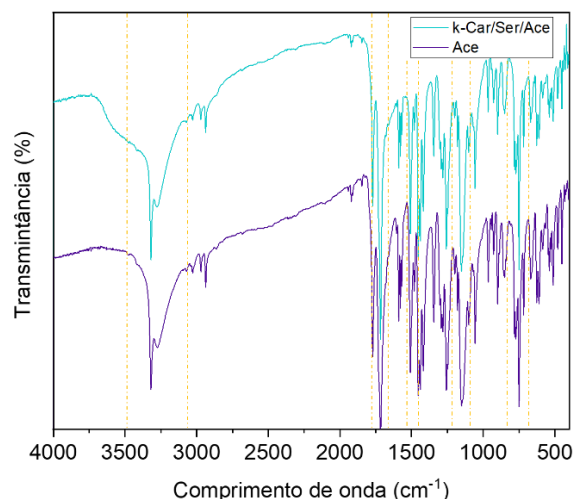


Figura 5 – Espectro de FTIR do aceclofenaco puro (Ace) e da formulação carregada com aceclofenaco (k-Car/Ser/Ace).

### Cristalinidade das partículas de k-Car/Ser/Ace

Os difratogramas do Ace puro e da formulação k-Car/Ser/Ace estão apresentados na Figura 6. Identificou-se uma estrutura cristalina natural do IFA com picos de alta intensidade em  $2\theta$  igual a 8,6°, na região de  $2\theta$  igual 14,5-26,6° e  $2\theta$  igual 32,2° e uma região amorfa em  $2\theta$  entra 41 e 60°. O perfil de difração da blenda k-Car/Ser/Ace foi análogo ao difratograma do IFA puro, com as posições dos principais picos semelhantes entre as amostras. No entanto, a intensidade dos picos de cristalinidade foi visivelmente reduzida com a inclusão do Ace na matriz que demonstra a estabilidade do carreador e indica qualitativamente a incorporação do IFA na blenda mantendo a estrutura cristalina da molécula (al Haydar et al., 2019; Mali et al., 2017).

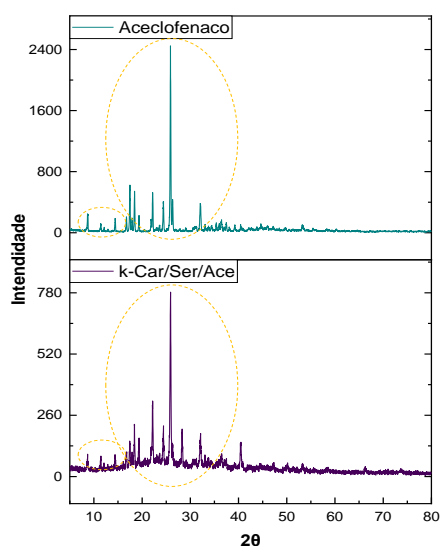


Figura 6 – Difratomogramas do aceclofenaco puro e da blenda de k-carragenina (0,90% m/V) e sericina (2,0 % m/V) carregada de aceclofenaco (2,0 g).

### Liberação *in vitro*

Os perfis de liberação *in vitro* do aceclofenaco comercial e ao IFA presente nas partículas de k-Car/Ser estão mostrados na Figura 7. As partículas foram coladas no fluido simulando o meio gástrico (HCl, pH = 1,2) durante 2 h referente ao tempo de trânsito estomacal. Em seguida, as mesmas partículas foram transferidas para o meio entérico simulado (pH = 6,8), no qual a liberação atingiu 100% em 300 minutos. Comparando com o medicamento comercial, que liberou 100% do IFA em 30 minutos, inferiu-se que a incorporação do Ace na blenda de k-Car/Ser prolongou o tempo de liberação.

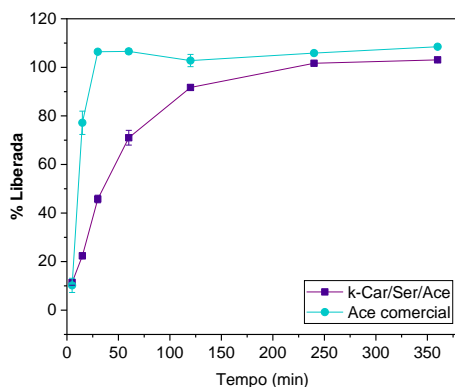


Figura 7 – Perfil de liberação do aceclofenaco da blenda de k-carragenina e sericina em comparação com o perfil de liberação do aceclofenaco comercial de liberação imediata.

A estrutura química dos polímeros apresenta diferentes comportamentos de acordo com o pH do meio gastrointestinal. Alguns polímeros com grupos aniônicos restantes como carboxilatos e sulfatos podem apresentar repulsão das cadeias poliméricas em regiões do trato gastrointestinal com pH > pKa devido à desprotonação da cadeia. Este fato leva à liberação precoce do IFA e a ineficácia do sistema carreador (Mahdavinia et al., 2015; Patel, 2017; Vieira et al., 2022). Esse comportamento foi evidenciado para a formulação sem sericina (k-carragenina/Aceclofenaco), onde a formulação se desintegrou em cerca de 60 minutos. A adição da sericina na partícula, no entanto, contribuiu para a formação de um complexo polimérico com baixo grau de intumescimento, capaz de atravessar o ambiente gástrico sem a degradação da matriz.

O mecanismo de liberação do Ace da blenda de k-Car/Ser foi investigado pelos modelos matemáticos de Ordem Zero, Primeira ordem, Weibull, Higuchi, Korsmeyer-Peppas e Hopfenberg. Os resultados dos ajustes estão apresentados na Tabela 1. Os dados de liberação foram melhor descritos pelo modelo de Weibull, com coeficiente de correlação de  $R^2 = 0,9970$  e  $AIC = 22,0485$ . Trata-se de um modelo empírico desassociado dos parâmetros cinéticos, mas com ótimos ajustes para sistemas matriciais. Além disso, o parâmetro de forma  $b$  infere informações sobre o mecanismo da dissolução, onde para valores de  $b > 1,0$ , a liberação do IFA está associada a um mecanismo de liberação complexo, liderado por mais de um mecanismo como difusão, erosão, inchamento e relaxação das cadeias poliméricas, além da interação entre o IFA-polímero (Choiri & Ainurofiq, 2018; Freitas, Rosa, et al., 2021; Santinon, Dantas de Freitas, et al., 2021). O segundo melhor ajuste foi obtido para o modelo de Primeira ordem, com  $R^2 = 0,9960$ . Esse modelo geralmente apresenta bons ajustes para formas farmacêuticas com perfil de liberação prolongada, embora esteja associado a formulações onde o IFA é prontamente dissolvido da matriz. O modelo de Hopfenberg para formas esféricas ( $n = 3$ ) também apresentou um bom ajuste com  $R^2 = 0,9935$  e  $AIC = 25,4923$ . Esse modelo prevê a



liberação do IFA a partir de sistemas erodíveis com diferentes formas geométricas.

Dessa forma, a partir do resultado do estudo de dissolução, concluiu-se que o aceclofenaco foi liberado, possivelmente, pela combinação de diferentes processos que inclui a penetração da água na matriz, o intumescimento e o relaxamento das cadeias poliméricas que promove a saída do IFA através da camada de gel.

O teste de diferença e similaridade é importante para avaliar quantitativamente a semelhança entre dois perfis de liberação que estabelece uma relação de igualdade quando o valor de  $f1$  está entre 0 e 15 e o valor de  $f2$  está entre 50 e 100. Com base nos valores de  $f1$  (43,70) e  $f2$  (23,33), o perfil de liberação do aceclofenaco comercial e da formulação k-Car/Ser/Ace são considerados diferentes.

Tabela 1 – parâmetros da liberação *in vitro* do aceclofenaco da blenda de k-Car/Ser.

Modelo	Parâmetro	Formulação k-Car/Ser/Ace
Ordem zero	$k_0$	0,5398
	$R^2_{aju}$	0,7580
	AIC	51,9845
Primeira ordem	$k_1$	0,0202
	$R^2_{aju}$	0,9962
	AIC	21,2012
Weibull	a	59,9761
	b	1,0509
	$T_d$	49,1811
	$R^2_{aju}$	0,9970
	AIC	22,0485
Higuchi	$K_H$	7,4313
	$R^2_{aju}$	0,9223
	AIC	39,9889
Korsmeyer–Peppas	$K_{KP}$	9,8841
	n	0,4412
	$R^2_{aju}$	0,9206
	AIC	41,1231
Hopfenberg; n = 2	$k (x10^3)$	5,6238
	$R^2_{aju}$	0,9077
	AIC	41,4375
Hopfenberg; n = 3	$k (x10^3)$	5,5354
	$R^2_{aju}$	0,9935
	AIC	25,4923

## CONCLUSÃO

Dentre os insumos farmacêuticos ativos avaliados, o aceclofenaco foi encapsulado com sucesso na blenda de k-carragenina/sericina com eficiência de incorporação de  $102,45 \pm 2,37\%$  e carregamento  $41,29 \pm 0,95\%$  alcançadas após a inclusão da sericina na matriz, confirmando a formação de uma rede polimérica mais estruturada e com alta capacidade de incorporação de moléculas de Ace. As partículas apresentaram aspecto visivelmente esférico com superfície rugosa. Também demonstraram estabilidade térmica de acordo com a análise termogravimétrica. Além disso, comprovou-se a compatibilidade IFA-matriz de acordo com o perfil de cristalinidade do aceclofenaco após a incorporação e a manutenção das bandas de absorção do FT-IR da blenda.

A liberação modificada do aceclofenaco foi evidenciado no perfil de dissolução do IFA da blenda de k-Car/Ser e comprovado pelo teste de diferença  $f1$  (43,70) similaridade  $f2$  (23,33), com 100% de liberação de Ace em 300 minutos. A cinética de liberação foi descrita pelo modelo de Weibull ( $R^2 = 0,9970$  e  $AIC = 22,0485$ ), com mecanismo complexo descrito por absorção de água, intumescimento e relaxamento das cadeias poliméricas.

Em conclusão, o sistema multiparticulado polimérico de k-carragenina e sericina é promissor para a incorporação de anti-inflamatório pouco solúvel e de tempo de meia-vida curto.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – Brasil (CNPq) [Proc. #403560/2021-7] a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoa de Nível Superior – Brasil (CAPES) pelo suporte financeiro. Os autores agradecem também à empresa BRATAC pela doação dos casulos.

## REFERÊNCIAS

al Haydar, M., Abid, H. R., Sunderland, B., & Wang, S. (2019). Multimetal organic frameworks as drug carriers: aceclofenac as a drug candidate. *Drug*

- Design, Development and Therapy*, 13, 23.  
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S182983>
- Al-Hashimi, N., Begg, N., Alany, R. G., Hassanin, H., & Elshaer, A. (2018). Oral modified release multiple-unit particulate systems: Compressed pellets, microparticles and nanoparticles. In *Pharmaceutics* (Vol. 10, Issue 4). MDPI AG.  
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10040176>
- Aramwit, P., Siritientong, T., & Srichana, T. (2012). Potential applications of silk sericin, a natural protein from textile industry by-products. *Waste Management & Research: The Journal of the International Solid Wastes and Public Cleansing Association, ISWA*, 30(3), 217–224.  
<https://doi.org/10.1177/0734242X11404733>
- Aramwit, P., Towiwat, P., & Srichana, T. (2013). Anti-inflammatory potential of silk sericin. *Natural Product Communications*, 8(4), 501–504.  
<https://doi.org/10.1177/1934578x1300800424>
- Balcão, V. M., Harada, L. K., Jorge, L. R., Oliveira, J. M., Tubino, M., & Vila, M. M. D. C. (2020). Structural and Functional Stabilization of Sericin from Bombyx mori Cocoons in a Biopolysaccharide Film: Bioorigami for skin regeneration. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 31(4), 833–848.  
<https://doi.org/10.21577/0103-5053.20190247>
- Borandeh, S., van Bochove, B., Teotia, A., & Seppälä, J. (2021). Polymeric drug delivery systems by additive manufacturing. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 173, 349–373.  
<https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2021.03.022>
- Choiri, S., & Ainurofiq, A. (2018). Understanding the drug release mechanism from a montmorillonite matrix and its binary mixture with a hydrophilic polymer using a compartmental modelling approach. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 333(1).  
<https://doi.org/10.1088/1757-899X/333/1/012065>
- de Silva, D. A., Hettiarachchi, B. U., Nayanajith, L. D. C., Milani, M. D. Y., & Motha, J. T. S. (2011). Development of a PVP/kappa-carrageenan/PEG hydrogel dressing for wound healing applications in Sri Lanka. *Journal of the National Science Foundation of Sri Lanka*, 39(1), 25–33.  
<https://doi.org/10.4038/jnsfr.v39i1.2920>
- Fahmy, H. M., Aly, A. A., Sayed, S. M., & Abou-Okeil, A. (2021). K-carrageenan/Na-alginate wound dressing with sustainable drug delivery properties. *Polymers for Advanced Technologies*, 32(4), 1793–1801. <https://doi.org/10.1002/PAT.5218>
- Farooq, M., Shoaib, M. H., Yousuf, R. I., Qazi, F., & Hanif, M. (2019). Development of extended release loxoprofen sodium multiparticulates using different hydrophobic polymers. *Polymer Bulletin*, 76(5), 2537–2558.  
<https://doi.org/10.1007/s00289-018-2510-z>
- Freitas, E. D., Freitas, V. M. S., Rosa, P. C. P., da Silva, M. G. C., & Vieira, M. G. A. (2021a). Development and evaluation of naproxen-loaded sericin/alginate beads for delayed and extended drug release using different covalent crosslinking agents. *Materials Science and Engineering: C*, 118, 111412.  
<https://doi.org/10.1016/J.MSEC.2020.111412>
- Freitas, E. D., Freitas, V. M. S., Rosa, P. C. P., da Silva, M. G. C., & Vieira, M. G. A. (2021b). Development and evaluation of naproxen-loaded sericin/alginate beads for delayed and extended drug release using different covalent crosslinking agents. *Materials Science and Engineering: C*, 118, 111412.  
<https://doi.org/10.1016/J.MSEC.2020.111412>
- Freitas, E. D., Rosa, P. C. P., Silva, M. G. C., & Vieira, M. G. A. (2021). Application of experimental design to evaluate the incorporation of naproxen into sericin/alginate particles prepared by ionic gelation technique. *Chemical Engineering Science*, 229, 116101.  
<https://doi.org/10.1016/J.CES.2020.116101>
- Freitas, E. D., Vidart, J. M. M., Silva, E. A., da Silva, M. G. C., & Vieira, M. G. A. (2018). Development of mucoadhesive sericin/alginate particles loaded with ibuprofen for sustained drug delivery. *Particuology*, 41, 65–73.  
<https://doi.org/10.1016/J.PARTIC.2017.12.011>
- Gibbons, R. J., Abrams, J., Chatterjee, K., Daley, J., Deedwania, P. C., Douglas, J. S., Ferguson, T. B., Fihn, S. D., Fraker, T. D., Gardin, J. M., O'Rourke, R. A., Pasternak, R. C., Williams, S. v., Alpert, J. S., Antman, E. M., Hiratzka, L. F., Fuster, V., Faxon, D. P., Gregoratos, G., ... Smith, S. C. (2003). ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina - Summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Journal of the American College of Cardiology*, 41(1), 159–168. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02848-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02848-6)
- Hanif Dawam Abdullah, A., Firdiana, B., Choerun Nissa, R., Satoto, R., Karina, M., Fransiska, D., Eko Irianto, H., Priambudi, P., & Marliah, S. (2021). Effect of  $\kappa$ -carrageenan on mechanical, thermal and biodegradable properties of starch-carboxymethyl cellulose (cmc) bioplastic. In *CELLULOSE CHEMISTRY AND TECHNOLOGY Cellulose Chem. Technol* (Vol. 55, Issue 9).
- Jaafar, M. H. M., & Hamid, K. A. (2019). Chitosan-coated alginate nanoparticles enhanced absorption profile of insulin via oral administration. *Current Drug Delivery*, 16(7), 672–686.  
<https://doi.org/10.2174/1567201816666190620110748>
- Jung, J., Arnold, R. D., & Wicker, L. (2013). Pectin and charge modified pectin hydrogel beads as a colon-targeted drug delivery carrier. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 104, 116–121.  
<https://doi.org/10.1016/J.COLSURFB.2012.11.042>
- Kassab, Z., Aziz, F., Hannache, H., ben Youcef, H., & el Achaby, M. (2019). Improved mechanical properties of k-carrageenan-based nanocomposite films reinforced with cellulose nanocrystals.

- International Journal of Biological Macromolecules*, 123, 1248–1256.  
<https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2018.12.030>
- Li, H., Kruteva, M., Dulle, M., Wang, Z., Mystek, K., Ji, W., Pettersson, T., & Wågberg, L. (2022). Understanding the Drying Behavior of Regenerated Cellulose Gel Beads: The Effects of Concentration and Nonsolvents. *ACS Nano*, 16(2), 2608–2620.  
[https://doi.org/10.1021/ACS.NANO.1C09338/ASSET/IMAGES/LARGE/NN1C09338\\_0009.JPEG](https://doi.org/10.1021/ACS.NANO.1C09338/ASSET/IMAGES/LARGE/NN1C09338_0009.JPEG)
- Mahdavinia, G. R., Etemadi, H., & Soleymani, F. (2015). Magnetic/pH-responsive beads based on carboxymethyl chitosan and  $\kappa$ -carrageenan and controlled drug release. *Carbohydrate Polymers*, 128, 112–121.  
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.04.022>
- Mahdavinia, G. R., Rahmani, Z., Karami, S., & Pourjavadi, A. (2014). Magnetic/pH-sensitive  $\kappa$ -carrageenan/sodium alginate hydrogel nanocomposite beads: preparation, swelling behavior, and drug delivery.  
[Http://Dx.Doi.Org/10.1080/09205063.2014.956166](http://Dx.Doi.Org/10.1080/09205063.2014.956166)  
 6, 25(17), 1891–1906.  
<https://doi.org/10.1080/09205063.2014.956166>
- Mali, K. K., Dhawale, S. C., Dias, R. J., Havaladar, V. D., & Kavitate, P. R. (2017). Interpenetrating networks of carboxymethyl tamarind gum and chitosan for sustained delivery of aceclofenac. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(4), 771–782. <https://doi.org/10.12991/mpj.2017.20>
- Muhamad, I. I., Fen, L. S., Hui, N. H., & Mustapha, N. A. (2011). Genipin-cross-linked kappa-carrageenan/carboxymethyl cellulose beads and effects on beta-carotene release. *Carbohydrate Polymers*, 83(3), 1207–1212.  
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.09.021>
- Nayak, S., & Kundu, S. C. (2014a). Sericin-carboxymethyl cellulose porous matrices as cellular wound dressing material. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 102(6), 1928–1940. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34865>
- Nayak, S., & Kundu, S. C. (2014b). Sericin-carboxymethyl cellulose porous matrices as cellular wound dressing material. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 102(6), 1928–1940. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34865>
- Panda, T. K., Das, D., & Panighahi, L. (2016). Development of multiple-unit mucoadhesive sustain release mini-tablets of bosentan. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8(10), 235–241.  
<https://doi.org/10.22159/ijpps.2016v8i10.13859>
- Pareek, A., Chandanwale, A. S., Oak, J., Jain, U. K., & Kapoor, S. (2006). Efficacy and safety of aceclofenac in the treatment of osteoarthritis: A randomized double-blind comparative clinical trial versus diclofenac - An Indian experience. *Current Medical Research and Opinion*, 22(5), 977–988.  
<https://doi.org/10.1185/030079906X104722>
- Patel, M. M. (2017). Formulation and development of di-dependent microparticulate system for colon-specific drug delivery. *Drug Delivery and Translational Research*, 7(2), 312–324.  
<https://doi.org/10.1007/s13346-017-0358-7>
- Pezzini, B. R., Silva, M. A. S., & Ferraz, H. G. (2007). Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: Sistemas monolíticos e multiparticulados. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 43(4), 491–502.  
<https://doi.org/10.1590/s1516-93322007000400002>
- Pudjiastuti, P., Wafiroh, S., Hendradi, E., Darmokoesoemo, H., Harsini, M., Fauzi, M. A. R. D., Nahar, L., & Sarker, S. D. (2020). Disintegration, in vitro Dissolution, and Drug Release Kinetics Profiles of  $\kappa$ -Carrageenan-based Nutraceutical Hard-shell Capsules Containing Salicylamide. *Open Chemistry*, 18(1), 226–231.  
<https://doi.org/10.1515/CHEM-2020-0028/MACHINEREADABLECITATION/RIS>
- Sahoo, P., Leong, K. H., Nyamathulla, S., Onuki, Y., Takayama, K., & Chung, L. Y. (2017). Optimization of pH-responsive carboxymethylated iota-carrageenan/chitosan nanoparticles for oral insulin delivery using response surface methodology. *Reactive and Functional Polymers*, 119, 145–155.  
<https://doi.org/10.1016/J.REACTFUNCTPOLYM.2017.08.014>
- Santinon, C., Borges, D., da Silva, M. G. C., & Vieira, M. G. A. (2021). Evaluation of different covalent crosslinking agents into valsartan-loaded sericin and alginate particles for modified release. *Powder Technology*, 390, 240–255.  
<https://doi.org/10.1016/J.POWTEC.2021.05.091>
- Santinon, C., Dantas de Freitas, E., Gurgel Carlos da Silva, M., & Gurgel Adeodato Vieira, M. (2021). Modification of valsartan drug release by incorporation into sericin/alginate blend using experimental design methodology. *European Polymer Journal*, 153, 110506.  
<https://doi.org/10.1016/J.EURPOLYMJ.2021.110506>
- Silva, T. L. da. (2016). Desenvolvimento E Avaliação De Partículas À Base De Blendas Entre Sericina E Alginato Para Aplicação Ambiental. *Tese*, 193.
- Silva, R. C., Trevisan, M. G., & Garcia, J. S. (2020). B-galactosidase Encapsulated in Carrageenan, Pectin and Carrageenan/Pectin: Comparative Study, Stability and Controlled Release. *Anais Da Academia Brasileira de Ciências*, 92(1).  
<https://doi.org/10.1590/0001-3765202020180609>
- Sung, Y. K., & Kim, S. W. (2020). Recent advances in polymeric drug delivery systems. *Biomaterials Research 2020 24:1*, 24(1), 1–12.  
<https://doi.org/10.1186/S40824-020-00190-7>
- Tao, G., Wang, Y., Cai, R., Chang, H., Song, K., Zuo, H., Zhao, P., Xia, Q., & He, H. (2019). Design and performance of sericin/poly(vinyl alcohol) hydrogel as a drug delivery carrier for potential wound dressing application. *Materials Science and Engineering C*, 101, 341–351.  
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.03.111>

- Thakre, V. M., Patil, V. R., Sahil, K., Akanksha, M., Premjeet, S., Bilandi, A., Kapoor, B., Reddy, J. R. K., Jyothsna, M. V., Saleem, T. S. M., Chetty, C. M. S., Peddi, M. G., Patwekar, S. L., Baramade, M. K., Gandhi, B., Baheti, J., Dey, N. S., Majumdar, S., Rao, M. E. B., ... Noida, G. (2013). Multiparticulates Drug Delivery Systems : A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 1(3), 1–5.
- Tranquilan-Aranilla, C., Nagasawa, N., Bayquen, A., & dela Rosa, A. (2012). Synthesis and characterization of carboxymethyl derivatives of kappa-carrageenan. *Carbohydrate Polymers*, 87(2), 1810–1816.  
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.10.009>
- Vashisth, P., Raghuwanshi, N., Srivastava, A. K., Singh, H., Nagar, H., & Pruthi, V. (2017). Ofloxacin loaded gellan/PVA nanofibers - Synthesis, characterization and evaluation of their gastroretentive/mucoadhesive drug delivery potential. *Materials Science and Engineering: C*, 71, 611–619.  
<https://doi.org/10.1016/J.MSEC.2016.10.051>
- Vidart, J. M. M., de Freitas, E. D., Nakashima, M., Santos, R. D. J., Rosa, P. C. P., Gimenes, M. L., da Silva, M. G. C., & Vieira, M. G. A. (2017). Evaluation of incorporation efficiency of drugs in sericin/alginate particles. *Chemical Engineering Transactions*, 57, 1429–1434.  
<https://doi.org/10.3303/CET1757239>
- Vieira, W. T., Nicollini, M. V. S., da Silva, M. G. C., de Oliveira Nascimento, L., & Vieira, M. G. A. (2022). Natural polysaccharides and proteins applied to the development of gastroresistant multiparticulate systems for anti-inflammatory drug delivery – A systematic review. *European Polymer Journal*, 172, 111205.  
<https://doi.org/10.1016/J.EURPOLYMJ.2022.111205>