

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Pectina como excipiente para administração pulmonar de fármacos

Catarina Silva da Costa

Monografia orientada pelo Professor Doutor António J. L. das Neves
Almeida, Professor Catedrático

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2021

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Pectina como excipiente para administração pulmonar de fármacos

Catarina Silva da Costa

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pelo Professor Doutor António J. L. das Neves
Almeida, Professor Catedrático

2021

Resumo

A pectina corresponde a uma família de polissacarídeos complexos, presentes nas paredes celulares das células vegetais de todas as plantas terrestres. Tem um papel importante na fisiologia, crescimento celular e defesa da planta. Quimicamente, é heterogênea no que diz respeito à estrutura química e peso molecular uma vez que é composta por vários tipos de péptidos, sendo os mais comuns as Homogalacturonanas, as Ramnogalacturonanas do tipo I e as Ramnogalacturonanas do tipo II. Com base na esterificação destes péptidos, a pectina pode ser dividida em Pectina com Alto Grau de Esterificação e em Pectina com Baixo Grau de Esterificação. A característica principal da pectina, e a responsável pela atratividade da mesma, é o facto de formar geles. Estes geles apresentam mecanismos de gelificação diferentes com base no grau de esterificação. As principais fontes de obtenção de pectina são as cascas de frutos cítricos e o bagaço de maçã. A pectina é principalmente utilizada na indústria alimentar como aditivo alimentar sendo também utilizada na indústria farmacêutica, maioritariamente como excipiente. A pectina apresenta alguns usos terapêuticos, nomeadamente um efeito antidiabético, anticolesterolémico, agente quelante, efeito antiviral, antimicrobiano, anticancerígeno e imunorregulador. Como excipiente é utilizada como agente emulsionante, agente gelificante e agente viscosante. As suas características como excipiente permitem-lhe ser utilizada em formulações de libertação prolongada, controlada e direccionada. As pectinas podem também ser utilizadas na produção de micropartículas e nanopartículas, com fármacos encapsulados, destinadas ao tratamento de várias patologias. A administração de fármacos por via pulmonar apresenta vantagens que podem ser melhoradas através do uso de nanopartículas. A pectina pode ser benéfica na formulação destas nanopartículas. Até ao momento não existem estudos que suportem a utilização de pectina como excipiente para administração pulmonar. No entanto, já existem partículas contendo pectina com as características necessárias para a administração pulmonar.

Palavras-chave: Pectina, Micropartículas, Nanopartículas, Administração Pulmonar

Abstract

Pectin corresponds to a family of complex polysaccharides present in the cell walls of plant cells of all land plants. It plays an important role in plant physiology, cell growth and defense. Chemically, it is heterogeneous regarding chemical structure and molecular weight since it is composed of several types of peptides, the most common being Homogalacturonans, type I ramnogalacturonans and type II ramnogalacturonans. Based on the esterification of these peptides, pectin can be divided into High Methoxyl Pectin and Low Methoxyl Pectin. The main characteristic of pectin, and the responsible for its attractiveness, is the fact that it forms gels. These gels have different gelling mechanisms based on the degree of esterification. The main sources for obtaining pectin are citrus peel and apple pomace. Pectin is mainly used in the food industry as a food additive and is also used in the pharmaceutical industry, mainly as an excipient. Pectin has some therapeutic uses, namely an antidiabetic, anticholesterolemic, chelating agent, antiviral, antimicrobial, anticancer and immunoregulatory effect. As an excipient it is used as an emulsifying agent, gelling agent, and viscous agent. Its characteristics as an excipient allow it to be used in sustained, controlled, and targeted release formulations. Pectins can also be used in the production of microparticles and nanoparticles, with encapsulated drugs, for the treatment of various pathologies. The administration of drugs via the pulmonary route has advantages that can be improved using nanoparticles. Pectin may be beneficial in formulating these nanoparticles. So far there are no studies supporting the use of pectin as an excipient for pulmonary administration. However, there are already particles containing pectin with the necessary characteristics for pulmonary administration.

Keywords: Pectin, Microparticles, Nanoparticles, Pulmonary Administration

Abreviaturas

DAc – Grau de Acetilação

DM – Grau de Esterificação

DPI – Inalador de pó seco

GalA - Ácido Galacturónico

HBV – Vírus Hepatite B

HG - Homogalacturonanas

HMP – Pectinas com alto grau de Esterificação

HSV-1 - Vírus Herpes simples tipo 1

HSV-2 – Vírus Herpes simples tipo 2

IFV-A – Vírus Influenza A

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

LMP – Pectinas com baixo grau de Esterificação

MNV-1 – Norovírus murino tipo 1

NPs - Nanopartículas

PV - Poliovírus

RG-I - Ramnogalacturonanas do tipo I

RG-II - Ramnogalacturonanas do tipo II

Índice:

1	Introdução	7
2	Pectina.....	8
2.1	Visão Geral	8
2.2	Função <i>in vivo</i>	8
2.3	Estrutura química	9
2.3.1	Homogalacturonanas.....	9
2.3.2	Ramnogalacturonanas do tipo I	10
2.3.3	Ramnogalacturonanas do tipo II	10
2.4	Propriedades Físico-químicas	11
2.4.1	Solubilidade	11
2.4.2	Gelificação	12
2.4.2.1	Mecanismo de gelificação das Pectinas com alto grau de esterificação (HMP)	12
2.4.2.2	Mecanismo de gelificação das Pectinas com baixo grau de esterificação (LMP)	13
2.4.3	Materiais Compósitos	14
2.5	Fontes.....	15
3	Aplicações da Pectina	17
3.1	Indústria Alimentar	17
3.1.1	Uso Tradicional.....	17
3.1.2	Embalagens comestíveis	17
3.1.2.1	Efeito antimicrobiano.....	17
3.2	Indústria Farmacêutica.....	18
3.2.1	Uso Terapêutico	18
3.2.1.1	Atividade Antiviral	19
3.2.1.2	Atividade Imunorreguladora.....	19
3.2.2	Como Excipiente.....	20
3.2.2.1	Sistemas de Libertação controlada.....	21
4	Administração Pulmonar de Fármacos	23
4.1	Inalação, tamanho das partículas e absorção	23
4.2	Nanopartículas (NPs)	24
4.3	Pectina como excipiente	25
5	Conclusão.....	26
	Referências Bibliográficas	27

Índice de Figuras:

Figura 1 – Estrutura simplificada da parede celular primária. Adaptado de (7).....	8
Figura 2 - Estrutura Homogalacturonana (HG). Adaptado de (3).	10
Figura 3 - Representação esquemática dos elementos estruturais da pectina. Adaptado de (7).....	11
Figura 4 – Estrutura das zonas de junção. As ligações de hidrogénio estão representadas pela linha tracejada e as interações hidrofóbicas representadas pelos círculos preenchidos.(2).....	13
Figura 5 – Arranjo molecular “caixa de ovos” de um gel de LMP. a) Dímero “caixa de ovos”; b) Agregação de dímeros; c) Zona de junção. Adaptado de (2).....	14

Índice de Tabelas:

Tabela 1 – Fontes tradicionais de pectina vs outras fontes (adaptado de (7)).....	16
Tabela 2 – Usos terapêuticos da pectina	18
Tabela 3 – Micropartículas e NPs de Pectina para encapsulamento de fármacos.	22

1 Introdução

A pectina corresponde a uma família complexa de polissacarídeos amplamente distribuída na natureza (1). A sua principal característica, e a responsável pela maioria das suas aplicações, é o facto de ser um polímero que gelifica em condições específicas.(2)

A sua utilização na indústria alimentar está bem estabelecida uma vez que a sua utilização remonta ao século XVIII. (3)

Na área farmacêutica, a pectina é utilizada como excipiente tendo, no entanto, alguns efeitos terapêuticos associados, como atividade antiviral. (4)

A administração pulmonar de fármacos permite um início de ação mais rápido assim como ultrapassar o efeito de primeira passagem, associado à administração oral. (5) Devido a estas características, existe um grande interesse na pesquisa de formulações destinadas à administração pulmonar.

A utilização de bio polímeros nestas formulações é comum, não existindo, no entanto, muita informação disponível sobre a utilização da pectina.

Esta revisão da literatura, tem então como objetivo reunir informação sobre a pectina e a hipótese de esta ser utilizada como excipiente em formulações destinadas à administração pulmonar de fármacos utilizados no tratamento de infeções respiratórias.

2 Pectina

2.1 Visão Geral

O termo “pectina” corresponde a uma classe de polissacarídeos complexos presentes nas paredes celulares das células vegetais de todas as plantas terrestres e das algas do género *Chara*. (1) Este polissacarídeo encontra-se associado a outros componentes da parede celular como a celulose, hemicelulose e lignina. (4)

Considerando que a parede celular se dispõe em camadas, como ilustrado na Figura 1, a pectina é um dos componentes principais da parede celular primária, correspondendo a aproximadamente um terço das macromoléculas presentes. (6, 7) Para além disso, a maior concentração de pectina encontra-se na lamela média onde a concentração da mesma decresce gradualmente até à membrana plasmática. (2)

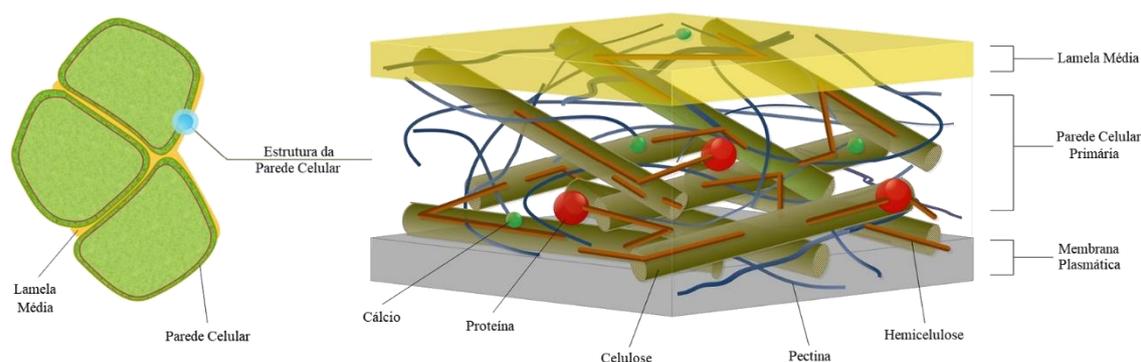


Figura 1 – Estrutura simplificada da parede celular primária. Adaptado de (7)

2.2 Função *in vivo*

A pectina, como componente da parede celular primária e da lamela média, contribui, respetivamente, para a resistência mecânica e adesão intercelular do tecido vegetal. (8) Em associação com outros componentes, tem um papel na rigidez, elasticidade e porosidade da parede celular, favorecendo o turgor e proporcionando assim uma maior resistência à escassez de água e baixas temperaturas. (1, 3) As propriedades mecânicas da pectina podem, no entanto, ser controladas através da alteração da estrutura pela ação de enzimas endógenas. (3) Deste modo, a pectina participa em vários processos essenciais para a planta: crescimento, desenvolvimento, morfogénese, sinalização celular, formação de ligações iónicas e abscisão de folhas. (1)

Em adição às várias funções na fisiologia e crescimento celular, a pectina é também primeira linha de defesa contra agentes patogénicos. (6)

A maioria dos agentes patogénicos necessita degradar os componentes da parede celular de modo a entrar, colonizar os tecidos do hospedeiro e libertar nutrientes que sustentem o seu crescimento. (9) Deste modo, a pectina é um alvo principal das enzimas degradantes, existindo uma correlação entre a virulência do agente patogénico e a capacidade de o mesmo produzir enzimas pécticas. (6, 9) Da ação destas enzimas sobre a pectina, surgem fragmentos que acionam uma resposta imunológica, o que sugere que a pectina tem uma função na imunidade da planta. (10)

2.3 Estrutura química

A pectina é heterogénea no que diz respeito à estrutura química e peso molecular uma vez que a sua composição varia consoante a fonte e condições de extração, localização e outros fatores ambientais. (2) Ainda assim, a definição simplificada é a de que a pectina é uma família de polissacarídeos ricos em Ácido Galacturónico (GalA). (1)

Apesar das muitas estruturas diferentes identificadas na composição das pectinas, existem três classes de polissacarídeos pécticos que se supõe estarem presentes em todas as pectinas: Homogalacturonanas (HG), Ramnogalacturonanas do tipo I (RG-I) e Ramnogalacturonanas do tipo II (RG-II). (6, 7)

Ainda assim, o mecanismo de montagem desses componentes na parede celular da planta é objeto de pesquisas contínuas. (7) Além disso, o conhecimento das interações estabelecidas entre os polissacarídeos pécticos e as interconexões das moléculas de pectina com outros componentes da parede celular é relativamente limitado. (7)

2.3.1 Homogalacturonanas

O polissacarídeo mais abundante é a HG, um monolímero linear de D-GalA unidos em α -(1,4) com um grupo carboxilo em C-6, como ilustrado na Figura 2. (6)

Os resíduos de GalA podem estar parcialmente esterificados em C-6 (Figura 2) e/ou acetilados no O-2 e/ou O-3. (1) O total destas substituições é definido como Grau de Esterificação (DM) e Grau de Acetilação (DAc), respetivamente. (7) Com base no DM, as pectinas são divididas em duas categorias: Pectinas com alto grau de esterificação (HMP) se $DM > 50\%$ e Pectinas com baixo grau de esterificação (LMP) se $DM < 50\%$.

(7) Este atributo é crucial na escolha da pectina para determinada aplicação, uma vez que influencia diretamente o mecanismo de gelificação. (3, 7)

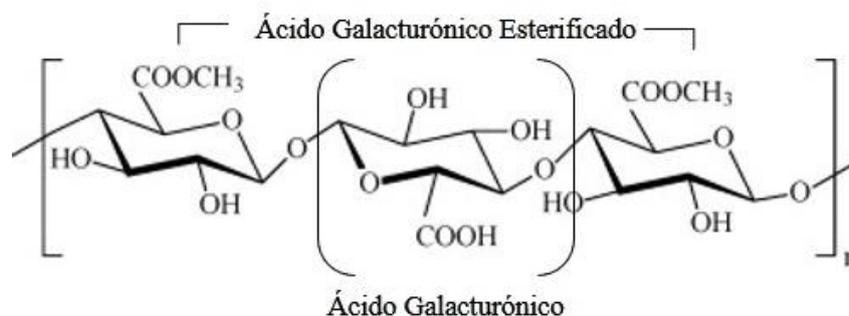


Figura 2 - Estrutura Homogalacturonana (HG). Adaptado de (3).

2.3.2 Ramnogalacturonanas do tipo I

As RG-I são um domínio péctico consistindo em até 100 repetições do dissacarídeo (1→2)- α -L-Ramnose-(1→4)- α -D-GalA. (6) Representam 20-35% da pectina estando ligados por uma ligação glicosídica aos domínios de HG. (6, 7)

Na maioria dos casos, 20-80% dos resíduos de ramnose em RG-I são substituídos em C-4 com cadeias laterais em que predominam açúcares neutros – arabinose (α -L-Araf) e galactose (β -D-Galp), representados na Figura 3. (3, 6) Estas cadeias laterais podem variar em tamanho, sendo as responsáveis pela grande família, altamente variável, de polissacarídeos. (6)

A natureza altamente ramificada de RG-I levou a que esta fosse conhecida como a “região peluda” (*hairy region*) da pectina, em contraste com os domínios HG, que são conhecidos como “região lisa” (*smooth region*). (6)

2.3.3 Ramnogalacturonanas do tipo II

Apesar do seu nome, RG-II não está estruturalmente relacionado a RG-I. (6) É um domínio péctico cuja cadeia principal é semelhante às HG e corresponde a aproximadamente 10% da pectina. (1, 6) A sua estrutura é altamente preservada, sendo o único elemento péctico que não é estruturalmente diverso. (7) É composta por 9 resíduos D-GalA unidos em α -(1,4) com 4 ramificações em C-2 ou C-3, de

comprimentos conhecidos e consistentes. (6) A Figura 3 representa de forma esquemática a sua estrutura, assim como a de HG e RG-I.

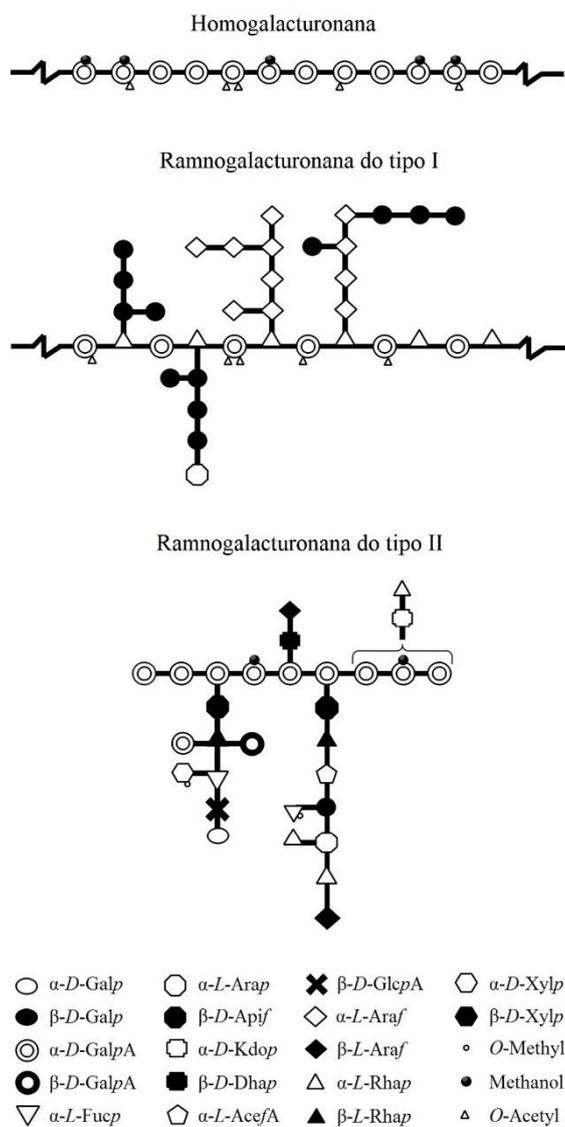


Figura 3 - Representação esquemática dos elementos estruturais da pectina. Adaptado de (7).

2.4 Propriedades Físico-químicas

2.4.1 Solubilidade

Com base na solubilidade, existem dois tipos de pectina: a solúvel em água ou livre, e a insolúvel em água. (2) Esta solubilidade relaciona-se com o grau de polimerização e

o número e distribuição dos grupos metoxilo uma vez que as pectinas são moléculas hidrofílicas que apresentam na sua estrutura grupos polares. (2, 3)

A solubilidade, de um modo geral, aumenta com a diminuição do peso molecular e aumento da esterificação dos grupos carboxilo, embora o pH da solução, temperatura e a natureza e concentração do soluto presente também são um fator importante. (2)

Geralmente, as HMP são solúveis em água quente e muitas vezes contêm um agente de dispersão, como a dextrose, para evitar a aglomeração e facilitar a dispersão no solvente. (4)

2.4.2 Gelificação

Uma das principais características e atratividade das pectinas é a sua capacidade de formar geles. (4) Os geles caracterizam-se pela formação de uma rede tridimensional contínua de moléculas poliméricas reticuladas. (2)

O mecanismo de gelificação das pectinas é determinado principalmente pelo seu grau de esterificação, o que significa que, o mecanismo de formação do gel é diferente para as HMP e LMP. (4) Este processo é diretamente afetado por fatores extrínsecos e intrínsecos. (4) Esses parâmetros incluem o DM, distribuição de carga ao longo da cadeia, peso molecular médio, força iônica, temperatura, pH e a presença de co-solutos. (4, 11)

2.4.2.1 Mecanismo de gelificação das Pectinas com alto grau de esterificação (HMP)

As HMP têm um DM tipicamente na faixa de 50–80% e requerem condições específicas para gelificar: meio ácido (pH 2,5–3,5) e a presença de sacarose ou outros co-solutos semelhantes, como sorbitol e etilenoglicol. (4)

A função do açúcar é reduzir a atividade da água de modo a estabilizar as zonas de junção, promovendo interações hidrofóbicas dos grupos metoxilo, diminuindo assim a energia do sistema (Figura 4). (4, 11) Este efeito dos açúcares depende especificamente da geometria molecular do açúcar e das interações com as moléculas de água vizinhas. (2)

Para além das interações hidrofóbicas, as zonas de junção são também estabilizadas por ligações de hidrogénio, representadas na Figura 4. (2) Em meio ácido, a dissociação dos

grupos carboxilo presentes nos resíduos de GalA é reduzida, o que resulta numa diminuição das forças eletrostáticas repulsivas entre as cadeias de pectina. (11)

Deste modo, considera-se que as ligações de hidrogénio e as interações hidrofóbicas são as responsáveis pela gelificação das HMP e, por isso, os geles formados são termicamente reversíveis e sensíveis à humidade (2, 4)

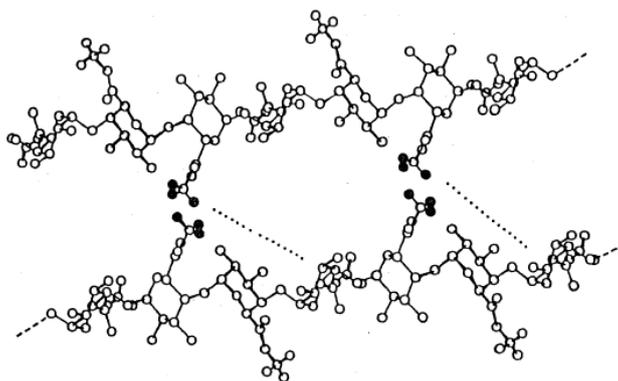


Figura 4 – Estrutura das zonas de junção. As ligações de hidrogénio estão representadas pela linha tracejada e as interações hidrofóbicas representadas pelos círculos preenchidos.(2)

2.4.2.2 Mecanismo de gelificação das Pectinas com baixo grau de esterificação (LMP)

As LMP apresentam DM < 50% e, ao contrário das HMP, formam geles independentes do teor de açúcar presente em solução e que são quimicamente mais estáveis face à humidade e calor.(4) São também mais resistentes ao pH permitindo a obtenção de geles num intervalo de pH 2-6. (4, 11) Contudo, as LMP necessitam da presença de catiões, geralmente Ca^{2+} , para gelificarem. (11)

A capacidade de formação de geles das LMP aumenta com a diminuição de DM uma vez que a gelificação das LMP decorre da formação de ligações iónicas de dois grupos carboxilo de GalA, de duas cadeias diferentes em proximidade, com o catião Ca^{2+} . (2) A zona de junção resultante e as interações que decorrem são descritas pelo modelo de estrutura “caixa de ovos” (*egg box*), representada na Figura 5C. (4)

A formação do gel, em meio ácido (pH = 3) pode estar relacionada não só à ligação da pectina com Ca^{2+} mas também com interações hidrofóbicas e a formação de ligações de hidrogénio. (11) Nesse caso, foi sugerida a interação do Ca^{2+} com outros átomos de oxigênio em GalA. (11)

A Figura 5 esquematiza a representação da ligação do Ca^{2+} às sequências de GalA onde a associação inicial de dois polímeros, Figura 5A, é seguida por uma agregação de dímeros por interações eletrostáticas e ligações iônicas dos grupos carboxilo, Figura 5B. (4)

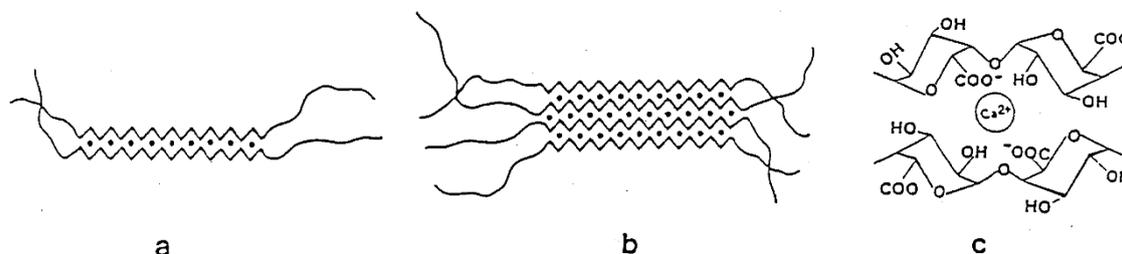


Figura 5 – Arranjo molecular “caixa de ovos” de um gel de LMP. a) Dímero “caixa de ovos”; b) Agregação de dímeros; c) Zona de junção. Adaptado de (2)

As características do gel obtido podem ser controladas ao ajustar a razão Ca^{2+} /Pectina - um alto teor de pectina com um teor relativamente baixo de Ca^{2+} resulta num gel elástico enquanto o inverso resulta num gel mais frágil. (4)

Embora o açúcar não seja essencial para a formação de gel em LMP, pequenas quantidades (10-20%) de açúcar tendem a diminuir a sinérese, adicionando firmeza, e reduzem a quantidade de Ca^{2+} necessário. (4) Por outro lado, altas concentrações de açúcar interferem na formação do gel porque a desidratação do açúcar favorece as ligações de hidrogênio e diminui a reticulação por ligações de íons divalentes. (4)

Para além do Ca^{2+} , as cadeias de pectina também se podem ligar a outros cátions divalentes e trivalentes, influenciando assim as propriedades reológicas dos gels formados. (11)

B. A. McKenna et al. estudaram as propriedades reológicas de gels formados com diferentes cátions em concentrações semelhantes e concluíram que, a resistência do gel aumenta na ordem $\text{La} < \text{Ca} \leq \text{Al} \ll \text{Cu}$ e que o intumescimento varia entre cátions, sendo o gel com Ca^{2+} o que apresenta o maior valor de hidratação. (12)

2.4.3 Materiais Compósitos

Segundo uma definição simples, os materiais compósitos são gerados pela combinação de dois ou mais materiais a nível microscópico ou macroscópico, de forma a obter novas

e melhores aplicações ou uma propriedade específica. (3) Nestes complexos, um material é a matriz, enquanto o outro é uma espécie de reforço. (3)

A pectina, devido às suas características iônicas e características físico-químicas, possui grande potencial para a formação de materiais compósitos. (3)

Algumas das interações possíveis são: Pectina-Alginato, Pectina-Quitosano, Pectina-Proteína, Pectina-Gelatina e Pectina-Amido. (3, 4)

2.5 Fontes

A presença de pectina nos tecidos vegetais é comum, no entanto, uma vez que a capacidade de gelificação da pectina depende do peso molecular e DM, e estes parâmetros não são uniformes em todos os tecidos vegetais, nem todas as fontes apresentam a mesma capacidade de gelificação e, conseqüentemente, o mesmo interesse comercial. (2) Por conseqüência, a presença de uma elevada quantidade de pectina, por exemplo, numa fruta, não é suficiente para que seja considerada uma fonte rentável de pectina. (2)

Por este motivo, atualmente, as fontes de pectina para utilização comercial estão limitadas ao bagaço de maçã e cascas de citrinos, ambos subprodutos da produção de sumos de fruta. (7) Existe, no entanto, outra fonte de pectina a ser considerada para uso comercial, a beterraba-sacarina, utilizada na indústria do açúcar. (7)

Para além das fontes mencionadas anteriormente, outros subprodutos da indústria alimentar tiveram o seu conteúdo analisado de modo a determinar a sua adequação como fonte rentável de pectina. (7) A Tabela 1 indica o teor de pectina de alguns desses produtos e dos tradicionalmente utilizados, assim como do grau de esterificação correspondente.

Tabela 1 – Fontes tradicionais de pectina vs outras fontes (adaptado de (7))

Fonte	% Pectina (peso seco)	Gau de Esterificação (%)
Bagaço de maçã	4 – 20 ^a	53 - 76 ^a
Cascas de citrinos	13 – 29 ^a	69 - 92 ^a
Beterraba-sacarina	23 - 25	DM = 52; DAc = 28
Bagaço de Tomate	7,55	77 - 89
Cenoura	8,9	53 - 77
Casca de banana	9	DM = 48 – 80; DAc = 1–6
Abóbora	7,4	DM = 18; DAc = 3

a – O valor varia consoante a espécie do fruto utilizado

3 Aplicações da Pectina

3.1 Indústria Alimentar

3.1.1 Uso Tradicional

Na indústria alimentar, a Pectina é considerada um aditivo alimentar, estando presente no anexo II do Regulamento (CE) n.º 1333/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho com o número E440. (13) Este aditivo é utilizado como «gelificante», «espessante», «emulsionante» e «estabilizador», estando o seu uso autorizado nas seguintes categorias: compotas, geleias, doces, sumos e néctares de frutos e produtos hortícolas, pastas de barrar semelhantes de frutas e produtos hortícolas, produtos de confeitaria, edulcorantes de mesa, alimentos destinados a lactentes e crianças jovens e produtos lácteos com matéria gorda inferior a 20 %. (2, 13)

3.1.2 Embalagens comestíveis

Para além do uso tradicional, a pectina tem sido equacionada na produção de películas comestíveis destinadas ao embalamento de alimentos – a película tem uma função protetora do alimento e pode inibir o desenvolvimento de microrganismos. (14)

A pectina é uma opção para a produção destas películas uma vez que é biodegradável e apresenta propriedades físico-químicas que a tornam muito versátil, nomeadamente a capacidade de formar geles e a de formar materiais compósitos. (15) Para além das características anteriores, a pectina apresenta ainda um efeito antimicrobiano. (16)

3.1.2.1 Efeito antimicrobiano

Em 1997, D.D. Men'shikov et. al. reportou que a pectina apresenta atividade bactericida *in vitro* em agentes patogénicos e microrganismos oportunistas amplamente distribuídos, sem influenciar a microflora endógena. (16) Esta descoberta incentivou a busca de novas substâncias, baseadas na pectina, com atividade bactericida melhorada.(17) Estas, na sua maioria, correspondem à pectina com outro agente antimicrobiano incorporado, como a lisina ou óleos essenciais, por exemplo. (14, 15) Também a sulfatação da pectina resulta numa atividade antimicrobiana melhorada, como demonstrado por I. Y. Bae et. al..(18)

Em adição, A. Presentato et. al. constatou que a pectina de casca de limão, obtida por cavitação hidrodinâmica (IntegroPectin), apresenta um efeito antibacteriano

significativo, superior ao da pectina comercial obtida de citrinos, contra a bactéria Gram positiva *Staphylococcus aureus*, que contamina com facilidade produtos alimentares. (17)

3.2 Indústria Farmacêutica

A pectina, como um polímero natural amplamente distribuído na natureza, possui propriedades interessantes que têm sido exploradas na área farmacêutica. (4) Estas propriedades incluem possíveis efeitos benéficos para a saúde assim como a sua utilização como excipiente. (19)

3.2.1 Uso Terapêutico

A pectina apresenta vários usos terapêuticos possíveis como o efeito antidiabético, anticolesterolémico, agente quelante de metais tóxicos, atividade antiviral, antimicrobiana e anticancerígena, adjuvante no tratamento da obesidade, entre outros.

Alguns dos usos terapêuticos da pectina e os seus mecanismos de ação encontram-se descritos na Tabela 2.

Tabela 2 – Usos terapêuticos da pectina

Uso	Mecanismo de ação	Referência
Antidiabético	Redução da absorção de glucose com redução da secreção de insulina	(20)
Anticolesterolémico	Redução da atividade da enzima HMG-CoA e da reabsorção do colesterol	(20)
Agente Quelante	Ligação ao metal tóxico pelo modelo “caixa de ovos”	(4)
Antiviral	Inibição da ligação viral à célula	(21)
Antimicrobiano	Provavelmente relacionado com a ligação ao grupo carboxilo	(22)
Anticancerígeno	Apoptose celular, inibição da proliferação e crescimento tumoral.	(4)

3.2.1.1 Atividade Antiviral

A incidência de infecções virais subclínicas e graves aumentaram nos últimos anos. (23) Em dezembro de 2019, em Wuhan, China, foi identificado pela primeira vez em humanos um novo coronavírus, SARS-CoV-2, responsável pela doença COVID-19. (24) Em três meses, a doença tornou-se uma pandemia, passando a ser uma ameaça à saúde pública, e evidenciou a necessidade de novos antivirais, seguros e eficazes. (24)

Os polissacarídeos apresentam atividade antiviral majoritariamente por inibição da replicação viral e inibição da ligação viral à célula. (24)

O conhecimento da atividade antiviral da pectina não é recente. Em 1947, R. H. Green e D. W. Woolley reportaram a inibição do IFV-A pela pectina de maçã. (25) Desde então, os polissacáridos pépticos tem sido alvo de estudo.

Cheng et. al. verificaram que um polissacarídeo “*peptin-like*”, constituído majoritariamente por GalA, extraído da planta *Houttuynia cordata* apresenta atividade antiviral contra MNV-1 ao inibir a entrada do vírus na célula alvo. (21) C. Dong et. al. avaliaram a atividade antiviral contra HSV-2 e IFV-A de um polissacarídeo neutro, ácido e péptico, obtido de *Portulaca oleracea*, e concluíram que apenas o polissacarídeo péptico apresenta atividade antiviral contra HSV-2 por inibição da entrada do vírus na célula hospedeira. (26) Do género de plantas *Inga spp.*, Godoi et. al. isolaram pectina e verificaram que esta apresenta atividade antiviral nas concentrações inibitórias 179 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ e 58 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ para HSV-1 e PV, respetivamente. (23) O efeito antiviral foi superior quando as células foram simultaneamente infetadas e tratadas com a pectina, sugerindo que a pectina obtida de *Inga spp* inibe a fase inicial de replicação viral. (23) Das pétalas de *Saussurea laniceps*, W. Chen et. al. obtiveram o polissacarídeo SLP-4 com características típicas da pectina e avaliaram a atividade deste contra HBV em células HepG2 e verificaram que, SLP-4 inibiu a secreção de antígenos para HBV, mas não apresentou efeito na replicação do vírus. (27)

3.2.1.2 Atividade Imunorreguladora

Os imunomoduladores são substâncias naturais ou sintéticas que têm um efeito regulador sobre o sistema imunológico. (19) Pelo tipo da sua influência no sistema imunitário, eles são divididos em grupos imunoestimulantes e imunossupressores. (19) A atividade dos imunoestimulantes deve-se à sua capacidade de afetar o metabolismo

das células e tecidos do corpo, ativando células imunocompetentes. (19) Enquanto isso, os imunossuppressores são usados para suprimir a atividade das células linfoides na inflamação, alergias, transplantes e tratamento de doenças autoimunes. (19)

Os polissacarídeos derivados de plantas, incluindo pectinas, tem atraído atenção como imunomoduladores devido à sua baixa toxicidade. (24) Estes podem ativar diretamente a função imunológica dos macrófagos, promover a produção de citocinas e, portanto, regular o sistema imunológico em vários níveis. (19)

A atividade imunomoduladora da pectina depende do seu conteúdo em GalA e da estrutura da região ramificada. (28) S. Popov e Y. Ovodov concluíram que as pectinas que contém GalA > 80% apresentam atividade imunossupressora, diminuindo a atividade dos macrófagos, inibindo reações de hipersensibilidade tardias. (28) Os autores concluíram também que as características estruturais de RG-I desempenham um papel importante como imunoestimulantes, mediando a estimulação da fagocitose e aumento da produção de anticorpos. (28)

Patra et. al verificaram que o polissacarídeo péptico obtido de cebolo, *Allium cepa*, apresenta, *in vitro*, atividade imunoestimulante com ativação de macrófagos e indução das proliferação de esplenócitos e timócitos. (29)

3.2.2 Como Excipiente

A pectina é utilizada como agente emulsionante, agente gelificante e agente viscosante.(30)

Para além do seu uso como estabilizadora de emulsões, a pectina é utilizada como agente gelificante em formulações intranasais para modificar as características de absorção do fármaco. (30) Um exemplo desta utilização é o medicamento PecFent que utiliza o sistema de libertação nasal de medicamentos PecSys para modular a libertação e a absorção do fentanilo. (31) O sistema PecSys permite que o medicamento seja pulverizado na região anterior da cavidade nasal sob a forma de uma névoa fina de gotículas, que gelifica em contacto com os iões Ca^{2+} presentes na mucosa nasal. (31) O fentanilo difunde-se do gel e é absorvido através da mucosa nasal; esta absorção de fentanilo modulada pelo gel controla o pico de concentração plasmática permitindo ao mesmo tempo que esse pico seja atingido mais precocemente. (31)

Experimentalmente, a pectina tem sido usada em formulações de liberação prolongada e liberação controlada.

A biodisponibilidade, segurança e eficácia são os requisitos essenciais para portadores assim como a não toxicidade, capacidade de direcionamento a um determinado local, estabilidade e não imunogenicidade também são cruciais. (19) A incorporação de um fármaco em uma matriz polimérica permite prolongar a sua ação e otimizar a farmacocinética. (19) Além disso, o uso de um polímero como matriz de imobilização facilita a administração direcionada do fármaco. (19)

A pectina tem a capacidade de percorrer inalterada a maior parte do trato digestivo, sendo apenas degradada no cólon por enzimas bacterianas. (2) Esta característica confere-lhe uma grande relevância no uso como matriz para liberação controlada de fármacos direcionados ao cólon. (4) No entanto, a solubilidade da pectina no trato gastrointestinal superior pode ser um problema, sendo, neste caso, necessário a adição de um revestimento sensível ao pH. (30)

Para além da administração direcionada ao cólon, as pectinas têm sido utilizadas como componente na preparação de sistemas de partículas poliméricas com a intenção obter a liberação, direcionada e controlada, de fármacos destinadas a outros locais. (30)

3.2.2.1 Sistemas de Liberação controlada

As pectinas podem ser utilizadas na produção de micro e NPs, com fármacos encapsulados, destinadas ao tratamento de várias patologias.

A pectina pode então, por exemplo, ser usada na cicatrização de feridas (32), através de um pó de aplicação tópica de NPs compostas por LMP e Alginato contendo o antibiótico gentamicina, no tratamento de cancro através de lipossomas revestidos com pectina (33) ou no tratamento de infeções virais através de NPs de ouro revestidas com pectina direcionadas aos macrófagos (34).

Também G.A Islan et. al. desenvolveram micropartículas nanoporosas, de 4 a 5 μm de diâmetro, compostas por Carbonato de Cálcio (CaCO_3), Alginato e HMP, contendo Levofloxacina. (35) As micropartículas foram sintetizadas pelos seguintes passos: 1. cristalização do CaCO_3 na presença de um tampão e dos polímeros Alginato e Pectina; 2. lavagem e liofilização com azoto líquido; 3 - modificação das partículas com alginato-liase; 4 – carregamento de levofloxacina por adsorção. (35) As micropartículas

foram de seguida adicionadas a um meio contendo *P. aeruginosa* onde se verificou uma inibição do crescimento bacteriano. Os autores concluíram que as partículas obtidas apresentavam efeitos antimicrobianos aumentados. (35)

Com o objetivo de melhorar a atividade anticancerígena da curcumina, D. Gaikwad et al. prepararam partículas, contendo curcumina, compostas por pectina e PVP (polivinilpirrolidona) em quatro proporções diferentes, pelo método «*spray drying*». (36) A proporção Curcumina:Pectina:PVP de 1:3:3 foi considerada a ideal, com 90% das partículas de tamanho inferior a 2,74 µm. (36)

Em ambos os estudos, os autores realçaram a possibilidade de as partículas desenvolvidas poderem ser utilizadas para a administração pulmonar de fármacos.

A Tabela 3 resume alguns exemplos de partículas de pectina possíveis e as suas características.

Tabela 3 – Micropartículas e NPs de Pectina para encapsulamento de fármacos.

Partículas	Fármaco	Tamanho	Encapsulação(%)	Referência
Pectina-Lipossomas	Tagitinina C	311 ± 11 nm	89,8	(33)
LMP-AuNps	Zidovudina	13 nm	63,26	(34)
HMP-Alginato	Levofloxacina	4 a 5 µm	43,4	(35)
LMP-Alginato	Gentamicina	4 a 7 µm	~ 80	(32)
Pectina-PVP	Curcumina	2,74 µm	Não relatado	(36)
Pectina	Honokiol	640,5 nm	52.84	(37)

AuNPs- Nanopartículas de Ouro; HMP – Pectina de Alto grau de esterificação; LMP- Pectina de Baixo grau de esterificação; PVP – polivinilpirrolidona;

4 Administração Pulmonar de Fármacos

Os agentes terapêuticos para o tratamento ou profilaxia de doenças das vias aéreas geralmente são administrados diretamente no trato respiratório. (5)

A administração de um fármaco diretamente no seu local de ação pode resultar num início de ação mais rápido para além de serem necessárias doses menores, em comparação com a administração por via oral ou parentérica, reduzindo assim a incidência potencial de efeitos adversos sistémicos e reduzindo os custos dos medicamentos. (5)

A administração pela via pulmonar também é útil quando um fármaco é pouco absorvido por via oral ou é rapidamente metabolizado, uma vez que, por esta via de administração é evitado a metabolização de primeira passagem. (5)

O pulmão, para além da administração direta, pode também ser usado para a administração de fármacos com atividade sistémica devido à sua grande área de superfície, abundância de capilares e elevada permeabilidade. (5)

No entanto a administração pulmonar de fármacos é relativamente complexa uma vez que o trato respiratório apresenta mecanismos de defesa para manter as partículas inaladas fora dos pulmões e para as remover uma vez que se depositem.

4.1 Inalação, tamanho das partículas e absorção

Para administrar um fármaco pela via pulmonar, este deve ser apresentado como um aerossol - sistema de duas fases de partículas sólidas ou gotículas de um líquido dispersas em ar ou gás, com um tamanho suficientemente pequeno para apresentar uma estabilidade considerável como uma suspensão. (5)

A deposição do fármaco na via respiratória depende de quatro fatores: as propriedades físico-químicas do fármaco, a formulação, o dispositivo de administração e o doente - padrões respiratórios e estado clínico. (5) A propriedade física mais importante é o tamanho das partículas/gotículas uma vez que, a eficácia do aerossol depende da sua capacidade de penetrar no trato respiratório e ser depositado. (5) Para chegar ao trato respiratório inferior, os aerossóis requerem um diâmetro aerodinâmico menor que 5 - 6 μm , sendo que menos de 2 μm é o preferível para a deposição alveolar. (5) Se as partículas/gotículas apresentarem um diâmetro aerodinâmico superior a 5-6 μm , são

depositadas no trato respiratório superior e são rapidamente removidas do pulmão pelo processo de depuração mucociliar. (5) No entanto, se forem demasiado pequenas, isto é, se o diâmetro aerodinâmico for inferior a 1 μm , estas não sedimentam e são expiradas. A taxa de absorção do fármaco e, conseqüentemente, a ação deste podem ser influenciadas pela formulação. (5) Uma ação rápida pode ser alcançada usando soluções ou pós de sais solúveis aquosos, enquanto uma absorção mais lenta ou prolongada pode ser alcançada com suspensões de pós menos solúveis ou novos sistemas de distribuição de fármacos, como lipossomas, microesferas e nano transportadores. (5)

4.2 Nanopartículas (NPs)

Atualmente, acredita-se que a aplicação da nanotecnologia para a administração pulmonar de fármacos é promissora no aumento do efeito terapêutico e na minimização dos efeitos secundários, apresentando vantagens no tratamento de doenças como asma, DPOC, cancro do pulmão, pneumonia e COVID-19. (38)

Embora a nanotecnologia tenha uma grande vantagem na distribuição pulmonar, a eficácia terapêutica da formulação depende do destino das NPs distribuídas no trato respiratório. (38)

De um modo geral, as NPs depositadas podem ser capturadas pelo muco e em seguida, eliminadas por depuração mucociliar, reduzindo a dose administrada. (38) Para as NPs que são incapazes de penetrar através da camada mucosa e entrar no epitélio subjacente, um sistema mucoadesivo pode prolongar o tempo de retenção das NPs inaladas, proporcionando um tempo de duração suficiente para a libertação do fármaco, resultando numa biodisponibilidade melhorada. (38) Para além da depuração mucociliar, as NPs podem ser removidas por fagocitose pelos macrófagos ou por endocitose no alvéolo. (38)

Considerando o diâmetro aerodinâmico necessário para a administração na região alveolar, as NPs não apresentam o diâmetro apropriado o que significa que as NPs necessitam de estar encapsulados em micropartículas e convertidos em formulações de inalador de pó seco (DPI). Na formulação destas micropartículas, alguns polímeros sintéticos e naturais, como o alginato e quitosano, têm sido estudados. (39) Neste contexto, o objetivo é obter partículas com o tamanho adequado, boa dispersibilidade e

biodisponibilidade otimizada, através de técnicas como «*spray-dring*», «*spray freeze drying*», micronização, entre outros. (40)

4.3 Pectina como excipiente

Até ao momento, não existe evidência científica que suporte a utilização da Pectina como excipiente para administração pulmonar de fármacos.

No entanto, como o referido anteriormente alguns autores já consideraram esta hipótese e produziram partículas contendo pectina, com as características necessárias para a administração pela via pulmonar: Islan et. al. produziram partículas de HMP-Alginato contendo Levofloxacina com tamanho de 4-5 μm com efeito antimicrobiano aumentado contra *Pseudomonas aeruginosa* (35) e Gaikwad et al. desenvolveram partículas, através do método «*spray drying*», de Pectina-PVP e Curcumina com tamanho das partículas inferior a 2,74 μm (36).

Para além disso, apesar de não existir evidência de que a pectina possa ser utilizada para encapsular NPs destinadas à administração pulmonar, as suas características físico-químicas tornam possível supor que a sua utilização é possível, podendo até apresentar vantagens no tratamento de infeções virais, bacterianas e no tratamento de cancro do pulmão uma vez que, como já foi referido anteriormente, a pectina apresenta atividade antiviral, imunorreguladora, antimicrobiana e anticancerígena.

5 Conclusão

Os avanços nas terapêuticas de inalação de fármacos motivaram o desenvolvimento de novas partículas para administração pulmonar. Este desenvolvimento deve-se ao fato de a via pulmonar apresentar características próprias que condicionam as características das partículas administradas. As nanopartículas estão cada vez mais importantes no tratamento de doenças respiratórias, como a asma e infecções virais, devido às suas vantagens, como a capacidade de aumentar o efeito terapêutico e o de minimizar os efeitos secundários. No entanto, como as nanopartículas não apresentam o tamanho necessário para a sua deposição alveolar, estas necessitam de ser encapsuladas em micropartículas formadas com polímeros.

A pectina apresenta alguns usos terapêuticos que podem ser úteis em combinação com o efeito terapêutico do fármaco administrado pelas NPs, nomeadamente, no tratamento de infecções virais.

Deste modo, é possível concluir que a pectina, apesar de não existirem estudos específicos, poderá ser utilizada como excipiente para micropartículas e como revestimento de nanopartículas destinadas à administração pulmonar, uma vez que é um polímero biocompatível que poderá oferecer características vantajosas à terapêutica.

Referências Bibliográficas

1. Mohnen D (2008) Pectin structure and biosynthesis. *Curr Opin Plant Biol* **11**:266–277
2. Thakur BR, Singh RK, Handa AK, Rao MA (1997) Chemistry and uses of pectin — A review. *Crit Rev Food Sci Nutr* **37**:47–73
3. Rascón-Chu A, Díaz-Baca JA, Carvajal-Millán E, López-Franco Y, Lizardi-Mendoza J (2016) New Use for an “Old” Polysaccharide: Pectin-Based Composite Materials. Em: Thakur VK, Thakur MK (eds) *Handb. Sustain. Polym. Struct. Chem.*, 1.^a ed. Jenny Stanford Publishing, pp 71–107
4. Lara-Espinoza C, Carvajal-Millán E, Balandrán-Quintana R, López-Franco Y, Rascón-Chu A (2018) Pectin and Pectin-Based Composite Materials: Beyond Food Texture. *Molecules* **23**:942
5. Taylor KMG (2018) Pulmonary drug delivery. Em: Aulton ME, Taylor KMG (eds) *Aulton’s Pharm. Des. Manuf. Med.*, 5.^a ed. Elsevier Ltd., pp 653–670
6. Willats WG, McCartney L, Mackie W, Knox JP (2001) Pectin: cell biology and prospects for functional analysis. *Plant Mol Biol* **47**:9–27
7. Dranca F, Oroian M (2018) Extraction, purification and characterization of pectin from alternative sources with potential technological applications. *Food Res Int* **113**:327–350
8. Van Buren JP (1991) Function of Pectin in Plant Tissue Structure and Firmness. Em: Walter RH (ed) *Chem. Technol. Pectin*, 1.^a ed. Elsevier, San Diego, pp 1–22
9. Lionetti V, Cervone F, Bellincampi D (2012) Methyl esterification of pectin plays a role during plant–pathogen interactions and affects plant resistance to diseases. *J Plant Physiol* **169**:1623–1630
10. Bethke G, Thao A, Xiong G, et al. (2016) Pectin Biosynthesis Is Critical for Cell Wall Integrity and Immunity in *Arabidopsis thaliana*. *Plant Cell* **28**:537–556
11. Gawkowska D, Cybulska J, Zdunek A (2018) Structure-Related Gelling of Pectins and Linking with Other Natural Compounds: A Review. *Polymers (Basel)* **10**:762

12. McKenna BA, Nicholson TM, Wehr JB, Menzies NW (2010) Effects of Ca, Cu, Al and La on pectin gel strength: implications for plant cell walls. *Carbohydr Res* **345**:1174–1179
13. Regulamento (UE) n. o 1129/2011 da Comissão, de 11 de Novembro de 2011 , que altera o anexo II do Regulamento (CE) n. o 1333/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho mediante o estabelecimento de uma lista da União de aditivos alimentares. *J Of da União Eur L* **295**:1–177
14. Sánchez Aldana D, Andrade-Ochoa S, Aguilar CN, Contreras-Esquivel JC, Nevárez-Moorillón G V (2015) Antibacterial activity of pectic-based edible films incorporated with Mexican lime essential oil. *Food Control* **50**:907–912
15. Espitia PJP, Du W-X, Avena-Bustillos R de J, Soares N de FF, McHugh TH (2014) Edible films from pectin: Physical-mechanical and antimicrobial properties - A review. *Food Hydrocoll* **35**:287–296
16. Men'shikov DD, Lazareva EB, Popova TS, Shramko LU, Tokaev IS, Zalogueva G V, Gaponova IN (1997) [Antimicrobial properties of pectins and their effects on antibiotics]. *Antibiot i khimioterapiia = Antibiot chemotherapy [sic]* **42**:10–15
17. Presentato A, Scurria A, Albanese L, et al. (2020) Superior Antibacterial Activity of Integral Lemon Pectin Extracted via Hydrodynamic Cavitation. *ChemistryOpen* **9**:628–630
18. Bae IY, Joe YN, Rha HJ, Lee S, Yoo S-H, Lee HG (2009) Effect of sulfation on the physicochemical and biological properties of citrus pectins. *Food Hydrocoll* **23**:1980–1983
19. Minzanova S, Mironov V, Arkhipova D, Khabibullina A, Mironova L, Zakirova Y, Milyukov V (2018) Biological Activity and Pharmacological Application of Pectic Polysaccharides: A Review. *Polymers (Basel)* **10**:1407
20. Naqash F, Masoodi FA, Rather SA, Wani SM, Gani A (2017) Emerging concepts in the nutraceutical and functional properties of pectin—A Review. *Carbohydr Polym* **168**:227–239
21. Cheng D, Sun L, Zou S, Chen J, Mao H, Zhang Y, Liao N, Zhang R (2019) Antiviral Effects of Houttuynia cordata Polysaccharide Extract on Murine Norovirus-1 (MNV-1)—A Human Norovirus Surrogate. *Molecules* **24**:1835

22. Ciriminna R, Fidalgo A, Meneguzzo F, Presentato A, Scurria A, Nuzzo D, Alduina R, Ilharco LM, Pagliaro M (2020) Pectin: A Long-Neglected Broad-Spectrum Antibacterial. *ChemMedChem* **15**:2228–2235
23. Godoi AM, Faccin-Galhardi LC, Rechenchoski DZ, Arruda TBMG, Cunha AP, de Almeida RR, Rodrigues FEA, Ricardo NMPS, Nozawa C, Linhares REC (2019) Structural characterization and antiviral activity of pectin isolated from *Inga* spp. *Int J Biol Macromol* **139**:925–931
24. Sen IK, Chakraborty I, Mandal AK, Bhanja SK, Patra S, Maity P (2021) A review on antiviral and immunomodulatory polysaccharides from Indian medicinal plants, which may be beneficial to COVID-19 infected patients. *Int J Biol Macromol* **181**:462–470
25. Green RH, Woolley DW (1947) Inhibition by certain polysaccharides of hemagglutination and of multiplication of influenza virus. *J Exp Med* **86**:55–64
26. Dong C-X, Hayashi K, Lee J-B, Hayashi T (2010) Characterization of Structures and Antiviral Effects of Polysaccharides from *Portulaca oleracea* L. *Chem Pharm Bull* **58**:507–510
27. Chen W, Zhu X, Ma J, Zhang M, Wu H (2019) Structural Elucidation of a Novel Pectin-Polysaccharide from the Petal of *Saussurea laniceps* and the Mechanism of its Anti-HBV Activity. *Carbohydr Polym* **223**:115077
28. Popov S V., Ovodov YS (2013) Polypotency of the immunomodulatory effect of pectins. *Biochem* **78**:823–835
29. Patra P, Sen IK, Bhanja SK, Nandi AK, Samanta S, Das D, Devi KSP, Maiti TK, Islam SS (2013) Pectic polysaccharide from immature onion stick (*Allium cepa*): Structural and immunological investigation. *Carbohydr Polym* **92**:345–352
30. Cook W (2017) Pectin. Em: Sheskey PJ, Cook WG, Cable CG (eds) *Handb. Pharm. Excipients*, 8.^a ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, pp 656–657
31. Kyowa Kirin Holdings B.V.. PecFent (fentanilo) [Resumo das Características do Medicamento]. Infomed – base de dados de medicamentos do Infarmed consultada em extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml (acedida em 27/06/2021).

32. De Cicco F, Porta A, Sansone F, Aquino RP, Del Gaudio P (2014) Nanospray technology for an in situ gelling nanoparticulate powder as a wound dressing. *Int J Pharm* **473**:30–37
33. Tran TTT, Tran VH, Lam TT (2019) Encapsulation of tagitinin C in liposomes coated by Tithonia diversifolia pectin. *J Microencapsul* **36**:53–61
34. Borker S, Patole M, Moghe A, Pokharkar V (2017) Engineering of pectin-reduced gold nanoparticles for targeted delivery of an antiviral drug to macrophages: in vitro and in vivo assessment. *Gold Bull* **50**:235–246
35. Islan GA, Cacicedo ML, Bosio VE, Castro GR (2015) Development and characterization of new enzymatic modified hybrid calcium carbonate microparticles to obtain nano-architected surfaces for enhanced drug loading. *J Colloid Interface Sci* **439**:76–87
36. Gaikwad D, Shewale R, Patil V, Mali D, Gaikwad U, Jadhav N (2017) Enhancement in in vitro anti-angiogenesis activity and cytotoxicity in lung cancer cell by pectin-PVP based curcumin particulates. *Int J Biol Macromol* **104**:656–664
37. Zhang Y, Chen T, Yuan P, Tian R, Hu W, Tang Y, Jia Y, Zhang L (2015) Encapsulation of honokiol into self-assembled pectin nanoparticles for drug delivery to HepG2 cells. *Carbohydr Polym* **133**:31–38
38. Liu Q, Guan J, Qin L, Zhang X, Mao S (2020) Physicochemical properties affecting the fate of nanoparticles in pulmonary drug delivery. *Drug Discov Today* **25**:150–159
39. Shieh-zadeh F, Tafaghodi M (2016) Dry Powder form of Polymeric Nanoparticles for Pulmonary Drug Delivery. *Curr Pharm Des* **22**:2549–2560
40. Chow AHL, Tong HHY, Chattopadhyay P, Shekunov BY (2007) Particle Engineering for Pulmonary Drug Delivery. *Pharm Res* **24**:411–437