

## مروری بر روش‌های نوین و مرسوم در طراحی و ساخت نانوحامل‌های بر پایه کمپلکس

### پلی‌ساکاریدی جهت ریزپوشانی ترکیبات زیست فعال

#### هاشم اندیشمند

مرکز تحقیقات سلامت و ایمنی غذا، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.  
استادیار گروه بهداشت و ایمنی مواد غذایی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

#### محدثه بادپیما

کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.  
دانشجوی دکتری تخصصی (Ph.D.) تغذیه بالینی، گروه تغذیه بالینی، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

#### لیدا اندیشمند

کارشناسی ارشد آموزش محیط زیست، دانشگاه پیام نور واحد تهران جنوب، تهران، ایران.

#### چکیده

از یک دهه اخیر غنی‌سازی غذاهای فراوری شده با ترکیبات زیست فعال و به دنبال آن فرمولاسیون غذاهای فراسودمند مورد توجه بسیاری قرار گرفته است در این میان برخی از این ترکیبات نسبت به شرایط محیطی از قبیل دما، نور، pH و همچنین شرایط دستگاه گوارش انسان (تخریب آنزیمی و اسیدی) حساس بوده و خیلی سریع خاصیت خود را قبل از رسیدن به مقصد از دست می‌دهند. همچنین حل شوندگی شماری از این ترکیبات از قبیل رسوراترول، کورکومین و... در ماتریکس ماده غذایی که عمدتاً یا آب یا چربی می‌باشد محدود بوده و نهایتاً پخش‌پذیری کمتری در فراورده غذایی خواهند داشت و باید حل شوندگی آن‌ها بهبود یابد. از این رو ضرورت توجه به سامانه‌های حامل جهت حفظ پایداری ترکیبات زیست فعال و افزایش حل شوندگی و پخش‌پذیری آن‌ها در ماتریکس فراوردهای غذایی احساس می‌شود. در این مقاله سعی بر این شده است که از میان سامانه‌های حامل به سامانه‌های بر پایه پلی‌ساکارید مخصوصاً پکتین و کیتوزان پرداخته شود و همچنین به روش‌های نوین و مرسوم تهیه این سامانه‌ها از قبیل روش کووآسرواسیون، الکترواسپری، امولسیون انتشار، ترسیب امولسیون‌ها یا هیدروژل‌های تحت فشار و خشک کردن پاششی اشاره‌ای شود. کلمات کلیدی: ریزپوشانی، نانوسامانه حامل، ترکیبات زیست فعال، کمپلکس پلی‌ساکاریدی.

## ۱- مقدمه

مصرف ترکیبات زیست فعال به فرم پودری در مقیاس صنعتی و در فرمولاسیون غذاهای فراسودمند بعثت حل‌شوندگی پایین اغلب آن‌ها در آب و پایین بودن دسترسی زیستی آن‌ها، با محدودیت‌هایی روبه‌رو است و بطور کلی استفاده از مقادیر بالای این ترکیبات در فرمولاسیون‌های غذایی با پایه آبی، مشکل است [۱-۳]. دلیل دوم برای ریزپوشانی ترکیبات زیست فعال، حساسیت آن‌ها به تغییرات دمایی، نور، pH و نیز انواع خاصی از آنزیم‌های دستگاه گوارش است [۴]. فاکتور مهم دیگری که قابلیت دسترسی زیستی و فعالیت زیستی ذرات زیست فعال را کاهش می‌دهد، متابولیسم سریع آن‌ها در دستگاه گوارشی است. لذا متابولیت‌های ثانویه آن‌ها به سرعت در بدن تشکیل می‌شود و اغلب برای سلامتی مضرند [۲]. سه دلیل عمده برای ریزپوشانی ترکیبات زیست فعال وجود دارد. دلیل اول، افزایش دیسپرسیته آن‌ها در محلول‌های آبی، در نتیجه می‌توان از آنها در انواع غذاها از جمله در نوشابه‌ها تا فراورده‌های نانوائی استفاده نمود. دلیل دوم، محافظت در برابر عوامل محیطی از جمله اکسیژن و نور که باعث تجزیه شیمیایی آن در طی انبارمانی می‌شود. دلیل سوم، افزایش قابلیت دسترسی زیستی با افزایش حل‌شوندگی در مایعات گوارشی که باعث افزایش جذب از طریق سلول‌های روده و کاهش متابولیسم قبل از جذب می‌شود [۴، ۵]. امروزه استفاده از سامانه‌های نانوذرات بیوپلیمری متشکل از پلی‌ساکاریدهای غذایی به منظور ریزپوشانی ترکیبات زیست فعال و همچنین کنترل هضم، رهایش و جذب این ترکیبات در محل مورد نظر، بعثت پتانسیل ویژه و قابلیت کاربردی این سامانه‌ها در فرمولاسیون غذاهای فراسودمند و نقش آن‌ها در ارتقا سلامت جامعه و پیشگیری از بیماری‌ها، بسیار مورد توجه قرار گرفته است [۶]. کیتوزان پلی‌ساکارید خطی طبیعی کاتیونی است که بوسیله داستیلاسیون قلیایی کیتین تهیه می‌شود. کیتین یک موکوپلی‌ساکارید بوده که به وفور در اسکلت خارجی بندپایان مانند میگو، خرچنگ و همچنین گیاهان پست از قبیل مخمرها یافت می‌شود [۷، ۸]. اهمیت کیتین در تهیه کیتوزان از آن جا است که کیتوزان در فراورده‌های بالینی و غذایی به دلیل زیست‌سازگاری با سایر اجزا، قابلیت هضم آسان، غیرسمی بودن، قدرت

جذب بالا و در دسترس بودن به عنوان یک حامل دارویی به کار می‌رود [۷]. این پلی ساکارید در محیط‌های اسیدی کمتر از  $pH=6$  حل شده ولی در  $pH$ های بالاتر نامحلول است [۷]. طبیعت چسبندگی موکوسی کیتوزان باعث افزایش زمان مقاومت و زمان آزادسازی ماده ریزپوشینه شده می‌گردد [۷، ۹]. همچنین کیتوزان بعنوان یک عامل پوشش دهنده و اتصال‌دهنده طبیعی از تخریب سامانه پکتینی در  $pH$  بالای روده کوچک جلوگیری می‌کند [۷].

نتایج پژوهش‌ها نشان می‌دهد که واکنش بین پکتین و کیتوزان در  $pH$ های پایین ( $pH=3$ ) به مراتب بهتر از  $pH$ های بالا ( $pH=7/4$ ) می‌باشد [۱۰]. همچنین آزادسازی ماده فعال از دانک‌های پکتین آمیدی در شرایط محیطی شبیه‌سازی شده با معده و روده کوچک می‌تواند با تشکیل کمپلکس بین پکتین و کیتوزان محدود شود [۱۰]. رفتار ژله‌ای کمپلکس پکتین-کیتوزان به درجه استریفیکاسیون پکتین بستگی دارد و در درجات پایین (حدود ۳۶ درصد)، ژل به آسانی تشکیل می‌شود و با افزایش غلظت کیتوزان، قدرت ژل بیشتر می‌شود و در  $5/6=$   $pH$  کیتوزان بعنوان یک اتصال‌دهنده عرضی موثر شبکه‌های پکتینی عمل می‌کند [۱۱]. همچنین زمانی که پکتین به تنهایی در طراحی سامانه استفاده می‌شود، اندازه ذرات بیشتر از ۱۰۰۰ نانومتر بدست می‌آید در حالی که استفاده هم‌زمان از پکتین و کیتوزان باعث کاهش اندازه ذرات می‌گردد [۶] و از آنجایی که اندازه ذره با میزان پایداری و همچنین زیست‌دسترسی ترکیب زیست فعال رابطه معکوسی دارد (هرچه ذره ریزتر، زیست‌دسترسی ترکیب بالاتر)، بنظر میرسد استفاده از ترکیب دو پلی ساکارید پکتین و کیتوزان نتیجه بهتری را در مقایسه با استفاده از هر کدام از دو پلی ساکارید مذکور داشته باشد. فرمولاسیون‌های متفاوت تاثیر مهمی روی نحوه آزادسازی ترکیبات زیست فعال از سامانه پکتین-کیتوزان می‌گذارد و ذرات ساخته شده در  $pH=1/5$  و نسبت مولی ۳ به ۱ پکتین به کیتوزان الگوی آزادسازی بهتری را در کولون نشان می‌دهد [۸].

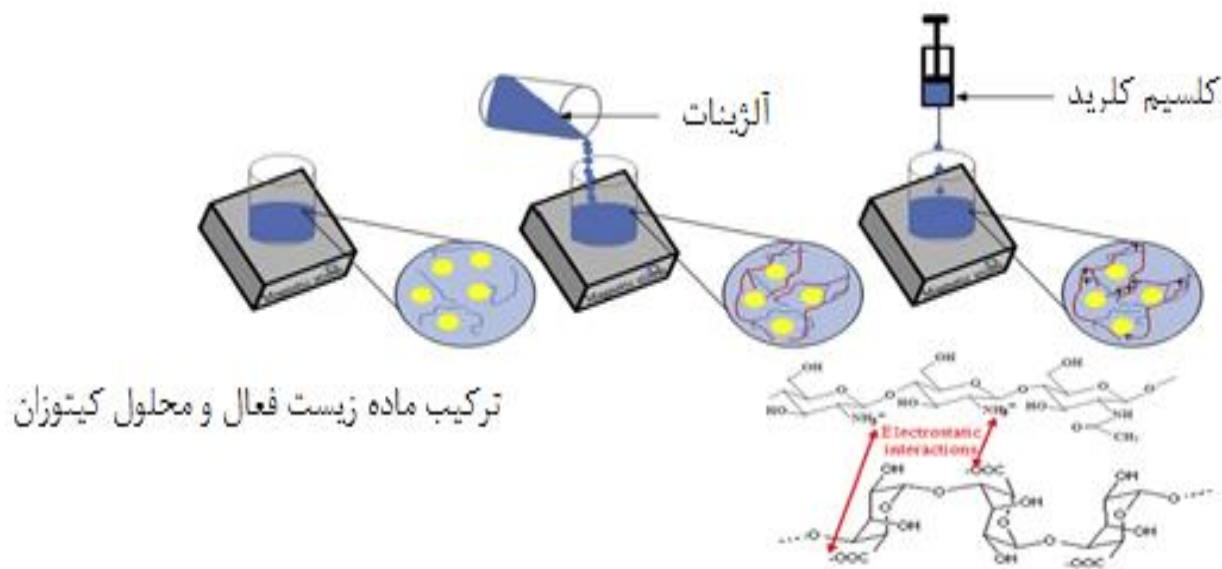
## ۲- روش‌های ریزپوشانی ترکیبات زیست فعال بر پایه پلی ساکارید



روش‌های متعددی جهت ریزپوشانی بر پایه پلی ساکارید وجود دارد که در این مقاله به پرکاربردترین روش‌ها اشاره شده است.

## ۱-۲- روش کواسرواسیون

از کواسرواسیون بعنوان رایج‌ترین و آسان‌ترین روش برای تولید سامانه‌های حامل برپایه‌ی پلی ساکارید یاد می‌شود. ماهیت اصلی این روش، نیروی الکترواستاتیکی بین مولکول‌های با بار مخاف است. اگر این نیرو بین ترکیبات زیست فعال با مولکول‌های پلی ساکاریدی با بار مخالف برقرار شده باشد، نوع کواسرواسیون ساده خواهد بود. ولی در صورتی که نیروی الکترواستاتیکی بین دو پلی ساکارید با بارهای مخالف نظیر پکتین با بار منفی و کیتوزان با بار مثبت بوجود آید به آن کواسرواسیون کمپلکس اطلاق می‌شود. شایان ذکر است روش کواسرواسیون در عین سادگی محدودیت‌هایی هم دارد. از جمله محدودیت‌های عوامل پلیمرکننده از نظر پایه غذایی داشتن آن‌ها، دشواری کار با کپسول‌ها و داشتن فرایند چند مرحله‌ای گسسته می‌باشد. در شکل ۱-۱ شمای کلی روش کواسرواسیون برای تهیه نانوذرات کیتوزان- آلژینات آورده شده است و از کلرید کلسیم بعنوان اتصال‌دهنده عرضی جهت مستحکم نمودن سامانه استفاده شده است. لازم به ذکر است در مورد سامانه پکتین- کیتوزان روال کار مشابه شکل ۱-۱ می‌باشد [۱۲، ۱۳].



شکل ۱-۱- شمای کلی روش کواسرواسیون برای نانو ذرات کیتوزان- آلژینات

## ۲-۲- روش الکترواسپری

این روش یک روش نانوریزپوشانی جدید بحساب می آید. نیروی الکترواستاتیک بین ذرات بوسیله متمیزه کردن مایعات به قطرات ریز با ولتاژ بالا بوجود می آید و طی حرکت قطرات از بالا به سمت الکترودها، حلال تبخیر می شود. بارزترین مزایای روش الکترواسپری کارایی ریزپوشانی بالا و یک مرحله ای بودن آن است [۱۴].

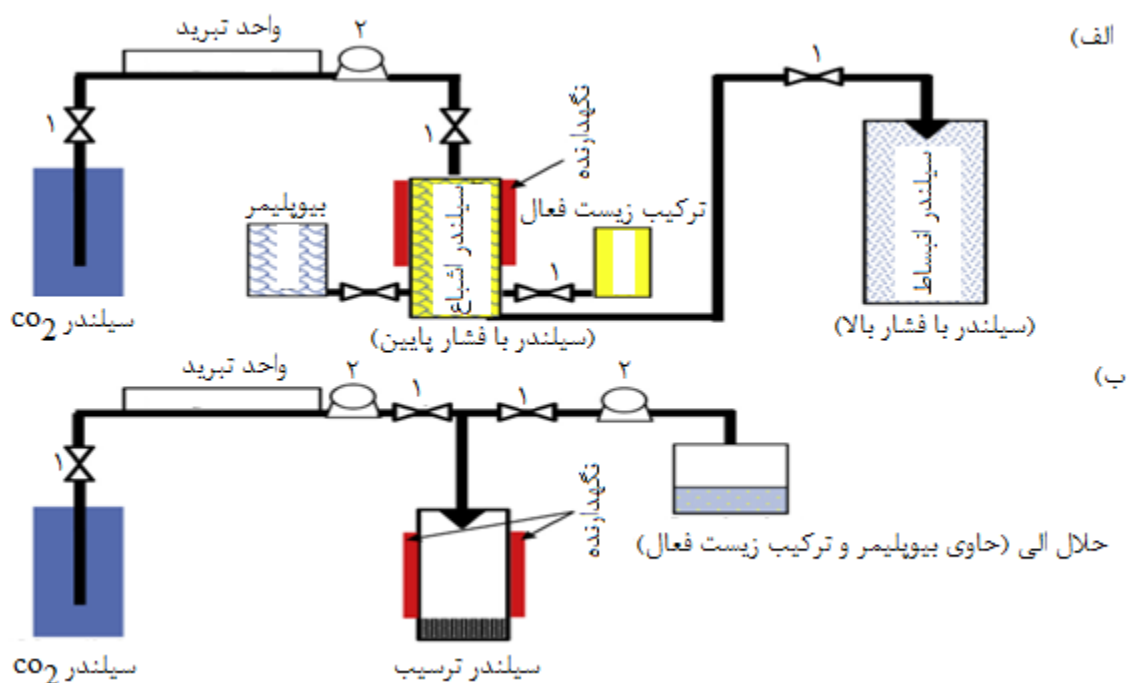
## ۲-۳- روش سیال فوق بحرانی

در این مورد،  $CO_2$  یکی از پرکاربردترین سیالات است و علتش این است که ناحیه فوق بحرانی دی اکسید کربن در دما و فشار معمولی (دمای  $31.1^\circ C$  و فشار  $7.38$  مگا پاسکال) قابل دست یابی هست. بنابراین می توان از این روش بعنوان روشی مطمئن جهت ریزپوشانی ذرات غذایی حساس به گرما یاد کرد [۱۵]. همچنین دی اکسید کربن فوق بحرانی می تواند یک بستر خنثی مناسب جهت ریزپوشانی ذرات غذایی اکسیدپذیر نظیر اسیدهای چرب غیر اشباع فراهم کند [۱۶]. بعبارتی با استفاده از این روش، بکارگیری حلال های آلی به حداقل می رسد و جداسازی سیال فوق بحرانی از محصول بوسیله افت فشار تسهیل می شود [۱۶]. این روش، بدلیل

حل شوندگی بالای اغلب حلال‌های آلی در سیال فوق بحرانی، امکان تهیه محصولات عاری از حلال، با مورفولوژی قابل کنترل و در اندازه‌های یکنواخت را می‌دهد [۱۶]. از این روش برای ریزپوشانی لوتئین و لیکوپن بعنوان مواد زیست فعال و از سیکلودکستین و هیدروکسی پروپیل متیل سلولز به عنوان سامانه‌های حامل از جنس پلی- ساکارید، استفاده شده است [۶]. در این روش باید بیوپلیمرهای پلی ساکاریدی حل شوندگی بالایی در حلال‌های آلی داشته باشند و برای این منظور در ساختار شیمیایی پلی ساکارید ها اصلاحاتی نظیر جایگزینی گروه‌های هیدروکسیل با استرهای آب‌گریز در دکستران انجام می‌دهند [۶]. از سیال فوق بحرانی در تکنیک‌های مختلفی بسته به خصوصیات اجزا فرمولاسیون استفاده می‌شود که پرکاربردترین این روش‌ها عبارت‌اند از: محلول‌های فوق بحرانی با انبساط سریع<sup>۱</sup> و مایع فوق بحرانی ضد حلال<sup>۲</sup>. در فرایند محلول فوق بحرانی با انبساط سریع، نخست ماده زیست فعال و ترکیبات ریزپوشاننده در مایع فوق بحرانی در یک فشار بالا به حالت سیر شده می‌رسند. سپس محلول از میان نازل‌ها یا تیوب‌های کاپیلاری عبور داده شده و با فشار و درجه فراسیرشدگی بالا به بیرون نازل می‌شود و بدین طریق ذرات در ابعاد نانو و میکرو شکل می‌گیرند [۱۷]. در فرایند مایع فوق بحرانی ضد حلال، نخست کربن دی‌اکسید فوق فوق بحرانی به پیستون‌های ترسیب پمپ می‌شود و زمانی که به فشار و دمای مناسبی رسید، محلول محتوی ماده زیست فعال، ترکیبات ریزپوشاننده و حلال آلی از طریق نازل‌ها به پیستون تزریق می‌شود. نهایتاً حلال توسط کربن دی‌اکسید فوق بحرانی استخراج می‌شود و بیوپلیمرها (ترکیبات ریزپوشاننده) بر سطح ماده زیست فعال ترسیب می‌کنند و موجب شکل‌گیری ذرات میکرو و نانو می‌شوند [۱۸]. ایراد اصلی این روش ضرورت بکارگیری حلال‌های آلی است. دمای پایین با سرعت پایین جریان محلول به همراه فشار بالا و نسبت بالای ماده زیست فعال به بیوپلیمر منجر به کوچک شدن اندازه ذرات و بالا رفتن کارایی ریزپوشانی می‌شود [۶]. در شکل ۱-۲ طرح کلی این دو سیستم آورده شده است.

۱-Rapid Expansion of Supercritical Solutions(RESS)

۲-Supercritical Anti Solvent (SAS)



(۱) درپچه ۲) پمپ با فشار قوی

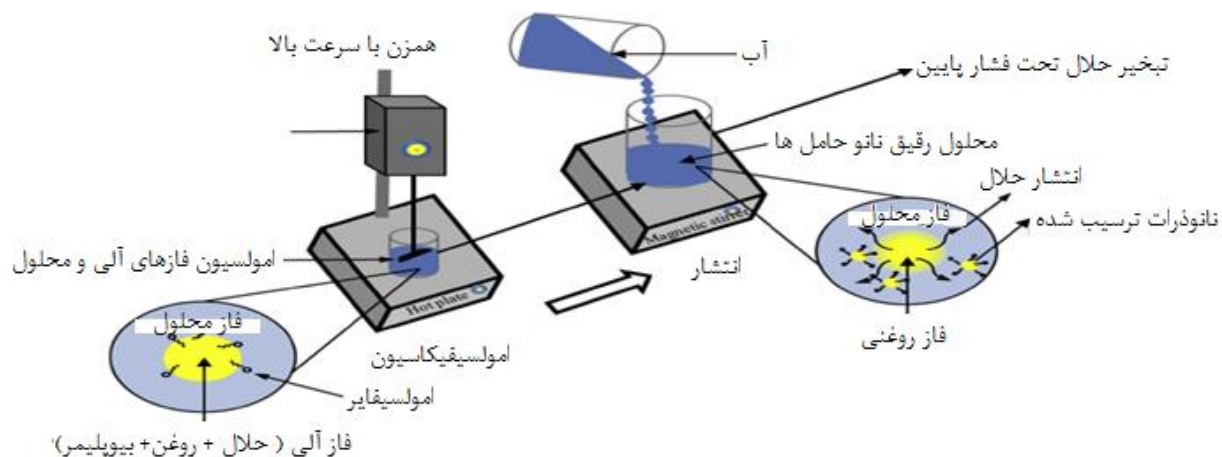
شکل ۲-۱- طرح کلی ریزپوشانی به روش سیال فوق بحرانی (الف) محلول های فوق بحرانی با انبساط سریع و (ب) مایع فوق

بحرانی ضد حلال

#### ۴-۲- روش امولسیون انتشار

این روش یک تکنیک موثر برای هر دو ذرات زیست فعال آب دوست و آب گریز با کارایی ریزپوشانی بالا بحساب می آید. همچنین قابلیت تولید مجدد بالا، اندازه ذرات یکنواخت و استرس فیزیکی پایین از مزایای این سیستم بحساب می آید. از این روش در تولید روغن ماهی و اوژنول بارگذاری شده در سیکلودکسترین ها و نیز بتاکاروتن، دی-ال آلفا توکوفریل استات و کاپسیکوم اولئورزین بارگذاری شده در پلی سیگما کاپرولاکتون استفاده شده است. این روش، یک روش آسان جهت ریزپوشانی ترکیبات زیست فعال مختلف در مقیاس نانو می باشد. با این وجود در

این روش ممکن است برخی باقیمانده حلال‌های آلی در محصول نهایی باقی بماند. شکل ۳-۱ نمای کلی این پروسه را نشان می‌دهد.

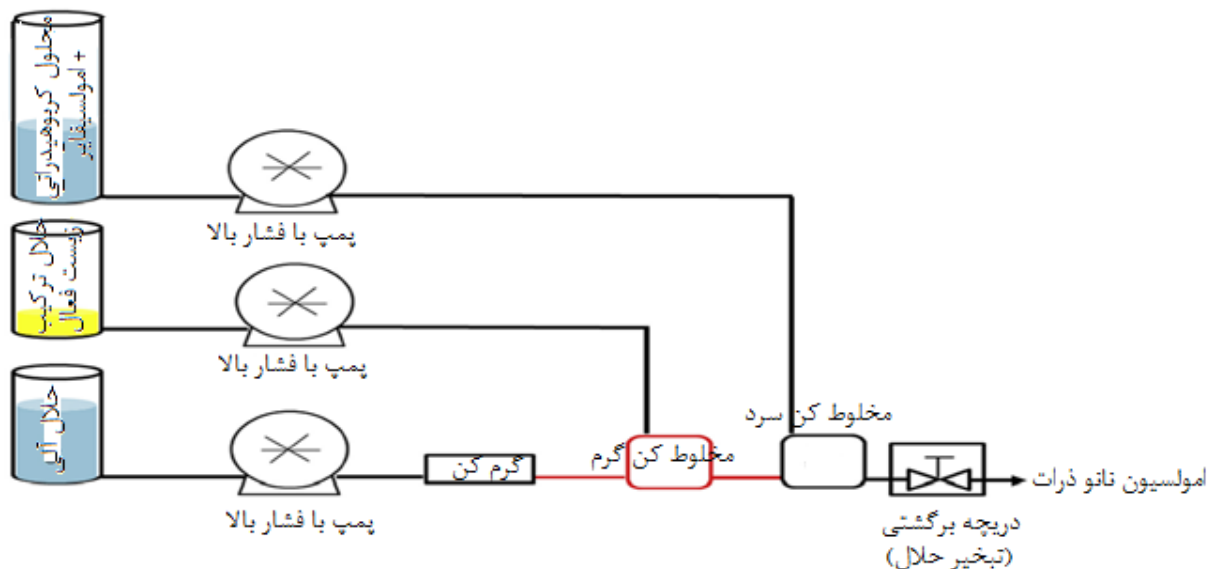


شکل ۳-۱- شمای کلی ریزپوشانی به روش امولسیون انتشار

## ۵-۲- روش ترسیب امولسیون‌ها یا هیدروژل‌های تحت فشار

این روش اساساً برای تشکیل نانودیسپرسیون‌های مواد غیر آلی مناسب می‌باشد ولی برای ترکیبات طبیعی نامحلول در آب و مخصوصاً کاروتنوئیدها نیز بکار برده شده است. اساس این روش، در تماس قرار دادن محلول‌های داغ تحت فشار حاوی ترکیبات فعال آب دوست با محلول سرد اجزای ریزپوشاننده و مواد پایدارکننده می‌باشد. دمای معمول این فرایند حدود ۲۰۰ درجه سانتی‌گراد می‌باشد. در این روش بکار بردن استون یا الکل‌های کوتاه زنجیر بعنوان حلال‌های آب دوست و فشارهای بالا (حدود ۵۰ بار) به منظور نگه داشتن سیال‌ها به فرم مایع نیاز است. بکار بردن فشارهای بالاتر منجر به شکل‌گیری ذرات ریز می‌شود. همچنین افزایش غلظت سورفکتانت منجر به بالا رفتن کارایی ریزپوشانی می‌شود و در نسبت‌های بالاتر حلال به آب، افزایش شدید در اندازه ذرات رخ می‌دهد. شکل ۴-۱ شمای کلی این فرایند را نشان می‌دهد.



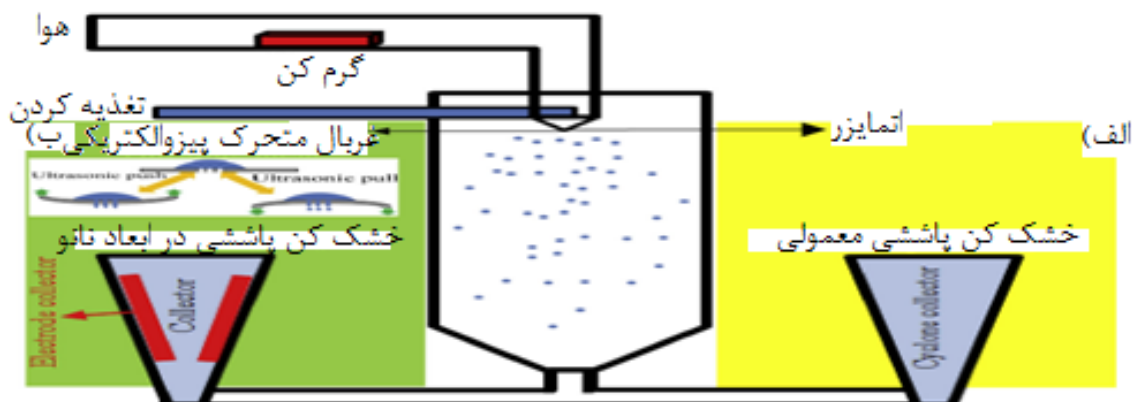


شکل ۴-۱- شمای کلی تولید نانو ذرات بر پایه پلی ساکارید به روش ترسیب امولسیون ها یا هیدروژل های تحت فشار

## ۶-۲- روش خشک کردن پاششی

این تکنیک بر پایه حل و دیسپرس کردن ماده زیست فعال در محلول بیوپلیمری استوار است. در این روش دیسپرسیون در یک محفظه داغ اتمیزه می شود که خیلی سریع حلال از محیط حذف شده و ذرات خشک ریزپوشانی شده ماده زیست فعال با دیواره متخلخل ایجاد می شود. سریع بودن، داشتن کاربری نسبتا ارزان و قابلیت تولید مجدد محصول از مزایای این روش بحساب می آید ولی بدیل دمای بالای بکار برده شده در این روش، این روش برای ترکیبات زیست فعال فرار و حساس به گرما توصیه نمی شود. استفاده از برخی پلی ساکاریدها نظیر نشاسته بدلیل ژله ای شدن احتمالی محلول در دمای بالا دارای محدودیت هایی است. لذا ترجیحا از پلی ساکاریدهای مقاوم به گرما نظیر سیکلودکسترین و برخی پلی ساکاریدهای اصلاح شده نظیر هیدروکسی پروپیل متیل سلولز استفاده می شود. کارایی این سیستم برای تولید سامانه های حامل در اندازه های نانو (زیر ۳۰۰ نانومتر) در مقیاس آزمایشگاهی بسیار مناسب عنوان شده است. در جدول ۱ نمونه هایی از مطالعات اخیر در رابطه با ریزپوشانی

ترکیبات زیست فعال بر پایه کمپلکس پلی ساکاریدی آورده شده است. شکل ۵-۱ نمای کلی این سیستم را نشان می دهد.



شکل ۵-۱- شمای کلی تولید نانو ذرات کربوهیدراتی به روش الف) خشک کن پاششی معمولی ب) خشک کن پاششی در ابعاد

نانو



جدول ۱-۱- مطالعات اخیر در رابطه با ریزپوشانی ترکیبات زیست فعال بر پایه کمپلکس پلی ساکاریدی.

منابع	ترکیب زیست فعال	روش ریزپوشانی	پلی ساکارید
[۱۹]	سرم آلبومین گاوی	کواسرواسیون	دکستران-کیتوزان
[۲۰]	انسولین	کواسرواسیون	آلژینات-کیتوزان
[۲۱]	روغن زردچوبه	کواسرواسیون	آلژینات-کیتوزان
[۲۲]	انسولین	کواسرواسیون	آلژینات-کیتوزان-بتا سیکلو دکسترین
[۸]	رسوراترول	کواسرواسیون	پکتین-کیتوزان
[۲۳]	رسوراترول	کواسرواسیون	پکتین-روی-کیتوزان
[۲۴]	رسوراترول	کواسرواسیون	پکتین-کیتوزان
[۲۵]	فیتواسترول	خشک کردن پاششی	صمغ عربی-مالتودکسترین
[۲۶]	آستازانتین	مایع فوق بحرانی ضد حلال	بتاسیکلودکسترین
[۲۷]	بتا کاروتن	ترسیب هیدروژل های تحت فشار	اوکتیل سوکسینیک انهیدرید- نشاسته اصلاح شده

### ۳- نتیجه گیری

آمار نشان می‌دهد در یک دهه اخیر گرایش به کاربرد پلی‌ساکاریدها و بخصوص پکتین و کیتوزان در سامانه‌های حامل زیاد بوده است و واضح است که کاربرد این پلی‌ساکاریدها کارایی بالایی را طی مطالعات گوناگون از خود نشان داده است و با استفاده از آن‌ها می‌توان تا حد قابل توجهی حل‌شوندگی و پایداری ترکیبات زیست فعال نامحلول در آب را بهبود بخشید. ولی با این همه هنوز مسائل مهمی در مورد سامانه‌های حامل پلی‌ساکاریدی از



جمله پایداری آن‌ها، محدوده حل‌شوندگی آن‌ها (بعنوان مثال کیتوزان فقط در pHهای زیر ۶ حل پذیر است)، میزان بارگیری ترکیبات زیست فعال در ساختار سامانه‌های پلی‌ساکاریدی و واکنش سامانه با ساختار موکوزی دستگاه گوارش مطرح است که می‌بایست مورد بررسی قرار گیرند.

## منابع

- [۱] D.J. McClements, E.A. Decker, Y. Park, J. Weiss, Structural design principles for delivery of bioactive components in nutraceuticals and functional foods, *Critical reviews in food science and nutrition* 49(6) (2009) 577-606.
- [۲] A. Amri, J. Chaumeil, S. Sfar, C. Charrueau, Administration of resveratrol: what formulation solutions to bioavailability limitations?, *Journal of Controlled Release* 158(2) (2012) 182-193.
- [۳] O.G. Jones, D.J. McClements, Functional biopolymer particles: design, fabrication, and applications, *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 9(4) (2010) 374-397.
- [۴] A. Amri, J. Chaumeil, S. Sfar, C. Charrueau, Administration of resveratrol: What formulation solutions to bioavailability limitations?, *Journal of Controlled Release* (2011).
- [۵] G. Davidov-Pardo, D.J. McClements, Nutraceutical delivery systems: Resveratrol encapsulation in grape seed oil nanoemulsions formed by spontaneous emulsification, *Food chemistry* 167 (2015) 205-212.
- [۶] M. Fathi, A. Martin, D.J. McClements, Nanoencapsulation of food ingredients using carbohydrate based delivery systems, *Trends in Food Science & Technology* 39(1) (2014) 18-39.
- [۷] G.A. Morris, S.M. Kök, S.E. Harding, G.G. Adams, Polysaccharide drug delivery systems based on pectin and chitosan, *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews* 27(1) (2010) 257-284.
- [۸] S. Das, A. Chaudhury, K.-Y. Ng, Preparation and evaluation of zinc-pectin-chitosan composite particles for drug delivery to the colon: Role of chitosan in modifying in vitro and in vivo drug release, *International Journal of Pharmaceutics* 406(1-2) (2011) 11-20.
- [۹] W. Zhang, K.M. Mahuta, B.A. Mikulski, J.N. Harvestine, J.Z. Crouse, J.C. Lee, M.G. Kaltchev, C.S. Tritt, Novel pectin-based carriers for colonic drug delivery, *Pharmaceutical development and technology* (0) (2014) 1-4.
- [۱۰] O. Munjeri, J. Collett, J. Fell, Hydrogel beads based on amidated pectins for colon-specific drug delivery: the role of chitosan in modifying drug release, *Journal of Controlled Release* 46(3) (1997). ۲۷۸-۲۷۳
- [۱۱] M. Marudova, A.J. MacDougall, S.G. Ring, Pectin-chitosan interactions and gel formation, *Carbohydrate research* 339(11) (2004) 1933-1939.
- [۱۲] C. Butstraen, F. Salaün, Preparation of microcapsules by complex coacervation of gum Arabic and chitosan, *Carbohydrate polymers* 99 (2014) 608-616.
- [۱۳] E. Piacentini, L. Giorno, M.M. Dragosavac, G.T. Vladislavljević, R.G. Holdich, Microencapsulation of oil droplets using cold water fish gelatine/gum arabic complex coacervation by membrane emulsification, *Food Research International* 53(1) (2013) 362-372.
- [۱۴] S. Hao, Y. Wang, B. Wang, J. Deng, X. Liu, J. Liu, Rapid preparation of pH-sensitive polymeric nanoparticle with high loading capacity using electrospray for oral drug delivery, *Materials Science and Engineering: C* 33(8) (2013) 4562-4567.
- [۱۵] D.T. Santos, J.Q. Albarelli, M.M. Bepu, M.A.A. Meireles, Stabilization of anthocyanin extract from jaboticaba skins by encapsulation using supercritical CO<sub>2</sub> as solvent, *Food Research International* 50(2) (2013) ۶۱۷-۶۲۴
- [۱۶] G. Brunner, Supercritical fluids: technology and application to food processing, *Journal of Food Engineering* 67(1) (2005) 21-33.
- [۱۷] Y. Wang, D. Wei, R. Dave, R. Pfeffer, M. Sauceau, J.-J. Letourneau, J. Fages, Extraction and precipitation particle coating using supercritical CO<sub>2</sub>, *Powder technology* 127(1) (2002) 32-44.
- [۱۸] J. Heyang, X. Fei, C. Jiang, Z. Yaping, H. Lin, Nanoencapsulation of lutein with hydroxypropylmethyl cellulose phthalate by supercritical antisolvent, *Chinese Journal of Chemical Engineering* 17(4) (2009) 672-677.
- [۱۹] J. Qi, P. Yao, F. He, C. Yu, C. Huang, Nanoparticles with dextran/chitosan shell and BSA/chitosan core—doxorubicin loading and delivery, *International journal of pharmaceutics* 393(1-2) (2010) 177-185.
- [۲۰] B. Sarmiento, D. Ferreira, L. Jorgensen, M. Van De Weert, Probing insulin's secondary structure after entrapment into alginate/chitosan nanoparticles, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 65(1) (2007) 10-17.
- [۲۱] P. Lertsutthiwong, P. Rojsitthisak, Chitosan-alginate nanocapsules for encapsulation of turmeric oil, *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences* 66(12) (2011) 911-915.

[۲۲] N. Zhang, J. Li, W. Jiang, C. Ren, J. Li, J. Xin, K. Li, Effective protection and controlled release of insulin by cationic  $\beta$ -cyclodextrin polymers from alginate/chitosan nanoparticles, International journal of pharmaceutics 393(1-2) (2010) 213-219.

[۲۳] H. Andishmand, M. Tabibiazar, M.A. Mohammadifar, H. Hamishehkar, Pectin-zinc-chitosan-polyethylene glycol colloidal nano-suspension as a food grade carrier for colon targeted delivery of resveratrol, International journal of biological macromolecules 97 (2017) 16-22.

[۲۴] H. Andishmand, H. Hamishehkar, A. Babazadeh, A. Taghvim, M.A. Mohammadifar, M. Tabibiazar, A colon targeted delivery system for resveratrol enriching in pH responsive-model, Pharmaceutical Sciences 23(1) (2017) 42-49.

[۲۵] C.A. Di Battista, D. Constenla, M.V. Ramírez-Rigo, J. Piña, The use of arabic gum, maltodextrin and surfactants in the microencapsulation of phytosterols by spray drying, Powder Technology 286 (2015) 193-201.

[۲۶] S. Wulandari, J. Choi, R.G. Kurniawan, J.R. Sugiarto, A.A. Myint, S.K. Kwak, J. Kim, Synthesis of highly stable encapsulated astaxanthin/ $\beta$ -cyclodextrin microparticles using supercritical CO<sub>2</sub> as an antisolvent, Journal of CO<sub>2</sub> Utilization 75 (2023) 102575.

[۲۷] S. Bera, R. Mitra, J. Singh, Recent advancement in protected delivery methods for carotenoid: a smart choice in modern nutraceutical formulation concept, Biotechnology and Genetic Engineering Reviews (2023) 1-57.

# **A review of modern and conventional methods in designing and fabrication of nanocarriers based on polysaccharide complex for micro/nanoencapsulation of bioactive compounds**

**Hashem Andishmad<sup>1</sup>**

Research Center for Food Hygiene and Safety, School of Public Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

Assistant professor, Ph.D, department of Food Hygiene and Safety, School of Public Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

**Mohaddeseh Bapeima**

Student Research Committee, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

Department of Nutrition, Faculty of Nutrition and Food Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

**Lida Andishmand**

Department of Environmental Teaching, Payame Nour University, Tehran, Iran

## **Abstract**

Since the last decade, the fortification of processed foods with bioactive compounds and followed by the formulation of functional foods have received a lot of attention. The bioactive compounds are sensitive to human digestive system (enzymatic and acidic destruction) and lose their beneficial effects very quickly before reaching the destination. Also, the solubility of some of these compounds, such as resveratrol, curcumin, etc., is limited in the food matrix, which is mainly water or fat, and ultimately they will have less dispersibility in the food product, and their solubility should be improved. Therefore, it is felt necessary to pay attention to delivery systems in order to maintain the stability of bioactive compounds and increase their solubility and dispersibility in the matrix of food products. In this article, an attempt has been made to discuss polysaccharide-based delivery systems, especially pectin and chitosan, among the carrier systems, as well as modern and conventional methods of preparing these systems, such as covasation, electrospraying, diffusion emulsion, deposition of emulsions or hydrogels under pressure, and spray drying.

**Key words:** Bioactive compounds, Encapsulation, Nano-delivery system, Polysaccharide complex.

---

<sup>1</sup> ) Corresponding author