



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102018014996-2 A2



(22) Data do Depósito: 23/07/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 07/04/2020

(54) **Título:** MICRO E NANOPARTÍCULAS DO BIOPOLÍMERO DA GOMA DO CAJUEIRO ACETILADA PARA VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS

(51) **Int. Cl.:** A61K 47/36; A61K 131/00; A61K 31/56; A61K 9/50; A61K 9/51; (...).

(71) **Depositante(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO.

(72) **Inventor(es):** DANIELLE ROCHA SILVA; FRANCISCO HUMBERTO XAVIER JÚNIOR; MARIA APARECIDA BARRETO LOPES SEABRA; MILENA SALES FERRAZ; NEREIDE STELA SANTOS MAGALHÃES.

(57) **Resumo:** MICRO E NANOPARTÍCULAS DO BIOPOLÍMERO DA GOMA DO CAJUEIRO ACETILADA PARA VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS A presente patente de invenção refere-se ao processo de obtenção de micro e nanoesferas, contendo ou não fármacos, a partir do biopolímero do cajueiro modificado quimicamente para aplicação na área farmacêutica. A goma do cajueiro destaca-se por seu potencial de aplicação biotecnológica, entretanto seu uso in natura é pouco explorado e limitado pela sua baixa capacidade de formação de nanossistemas, em virtude de sua alta hidrofília, quando não associado a outros polímeros. Assim, esta patente propõe a utilização da goma do cajueiro modificada, com tensoativos e solventes orgânicos para a formação de micro e nanossistemas, a fim de veicular fármacos hidrofóbicos utilizados como fármaco padrão para o tratamento por via oral das doenças inflamatórias. Além disso, os sistemas desenvolvidos na presente patente de invenção têm a vantagem potencial de ser capaz de proporcionar uma melhor absorção destes fármacos pouco solúveis, tornando-os mais eficazes no arsenal terapêutico para o tratamento das doenças inflamatórias. Os efeitos desta invenção também são positivos no sentido econômico e social, pois a goma do cajueiro é um recurso pouco explorável e pode ser um potencial substituto de outras gomas (...).



MICRO E NANOPARTÍCULAS DO BIOPOLÍMERO DA GOMA DO CAJUEIRO ACETILADA PARA VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS

Campo da invenção

[001] A presente invenção tem por objetivo utilizar-se de um recurso pouco explorável da cajucultura para a agregação de valor ao exsudato do cajueiro. Assim, esta invenção pretende fazer o uso do biopolímero extraído da goma do cajueiro (GC) (*Anacardium occidentale* L.) e seu derivado acetilado (GCA) na obtenção de sistemas micro e nanoparticulados para veiculação de ingredientes farmacologicamente ativos por administração oral.

Fundamentos da Invenção

[002] Polímeros naturais são materiais muito importantes não só porque eles estão prontamente disponíveis e renováveis, mas também devido às suas propriedades únicas, como a capacidade de formar géis. Entre os polímeros naturais, polissacarídeos desempenham um papel muito importante devido à sua capacidade de interação com espécies dispersas ou dissolvidas, para que estes possam desempenhar funções biológicas vitais em associação com hormônios, lipídeos, proteínas ou outras moléculas (PAULA; GOMES; DE PAULA, 2002). Sabe-se que os polímeros naturais, como o biopolímero do cajueiro, possuem misturados a sua composição sais inorgânicos e outros materiais de baixa massa molecular e, também, substâncias como proteínas, ligninas e ácidos nucleicos (MIRANDA, 2009; RANA et al., 2011).

[003] O cajueiro (*Anacardium occidentale* L.) é uma árvore rústica e de grande porte com 3,65 m em média, pertencente à família Anacardiaceae extensivamente cultivadas em países tropicais a exemplo da Índia, Quênia e Brasil. O cultivo desta planta no Brasil é predominante no norte e nordeste, nos estados do Piauí, Ceará e Rio Grande do Norte (RIBEIRO et al., 2016).

[004] O exsudato do cajueiro (Figura 3-a) pode ser obtido naturalmente pelas células epiteliais da casca do tronco em resposta a estímulos mecânicos ou ataques de agentes patogênicos. O exsudato apresenta-se como goma de coloração marrom

escura ou caramelo e é solúvel em água (MENESTRINA et al., 1998; MIRANDA, 2009; RIBEIRO et al., 2016). Após procedimentos de precipitação etanólica, para obtenção do biopolímero da goma do cajueiro, o exsudato apresenta cor amarelo-clara (RIBEIRO et al., 2016). A produção da goma pode ocorrer em todas as partes da árvore e sua composição qualitativa e quantitativa depende da maturidade da árvore e das condições ambientais (KUMAR et al., 2012).

[005] As gomas são exsudados de hidrocoloides de polissacarídeos complexos que não fazem parte da parede celular, caracterizadas pela sua hidrofília e alto peso molecular, com boas propriedades coloidais, produzindo em soluções suspensões viscosas, com funções espessantes, gelificante, emulsificantes, estabilizantes e aglutinantes (KUMAR; GOPAL; MOIN, 2014; PRAJAPATI et al., 2013). As fontes de obtenção das gomas são as mais diversas podendo ser oriundas de exsudatos de plantas, algas marinhas, sementes, colágeno animal ou microrganismos. Algumas são produzidas por síntese microbiana e outras pela modificação de polissacarídeos naturais. Existem muitas vantagens associadas ao uso da goma natural tais como, baixo custo, ausência de efeitos colaterais, biocompatibilidade, biodegradabilidade e processamento favorável ao meio ambiente (KUMAR; GOPAL; MOIN, 2014).

[006] A GC é constituída de unidades de galactose, arabinose, glicose, ácido glicurônico, manose e xilose, sendo que a porcentagem dos monossacarídeos varia de acordo com a região geográfica e a época de extração (RIBEIRO et al., 2016; SARUBBO et al., 2007). A estrutura e composição da goma do cajueiro, rica em carboidratos, sugere que assim como outras gomas já descritas na literatura, grande potencial para utilização como fonte de polissacarídeos de aplicação biotecnológica (KASHYAP et al., 2001; LIU; WILLFÖR; XU, 2015; MAJEE; AVLANI; BISWAS, 2016). Além disso, a grande disponibilidade de espécies desse gênero no país e sua ampla faixa geográfica de obtenção fazem com que o biopolímero presente no exsudato da GC seja uma alternativa de substituição a outros polímeros cuja obtenção é mais onerosa, como a goma arábica (ANDRADE et al., 2013; KUMAR et al., 2012).

[007] A CG vem sendo utilizada em diversas pesquisas e apresentando resultados terapêuticos satisfatórios, tais como: capacidade de estimular o sistema imune, atividade cicatrizante (em lesões cutâneas em animais) (SCHIRATO et al., 2006), atividade antitumoral *in vitro* frente a sarcoma 180 e frente as células HeLa (FLORÊNCIO et al., 2007; MOTHE; DE SOUZA; CALAZANS, 2008), atividade gastroprotetora (CARVALHO et al., 2015), atividade anti-inflamatória (YAMASSAKI et al., 2015) e curativo para feridas (MOREIRA et al., 2015). De acordo com Campos et al (2012), a GC ainda apresenta atividade antimicrobiana frente a diversos microrganismos (*A. flavus*, *B. subtilis*, *S. marcescens* e *S. aureus* resistente a metilina (MRSA) devido a presença de taninos e alcaloides (GONCALVES AND FREITAS, 2013).

[008] Na área de alimentos, a goma do cajueiro, especificamente, apresenta potencial de aplicação como aditivo alimentar na forma de espessante para sucos e refrescos, emulsificante para molhos e saladas, revestimento de alimentos (AZEREDO; MAGALHÃES; DE OLIVEIRA; BRITO, 2011; DA CUNHA; DE PAULA; FEITOSA, 2009) e no encapsulamento de corantes naturais ou aromas (AZEREDO et al., 2007; ÉDER et al., 2010; RODRIGUES; GROSSO, 2008).

[009] Existe também potencial de uso em outras áreas em substituição à goma arábica, dada a semelhança nas características físico-químicas, podendo ser usada na área farmacêutica e médica, além de outras indústrias (cosméticos, adesivos e tintas) (LACINA; MARTIN; SOUMAILA, 2017). O uso deste biopolímero como um excipiente farmacêutico também foi proposto. A GC foi incorporada à produção de comprimidos, demonstrando que a adição aumentou a resistência mecânica da formulação, no que se refere a uma desintegração retardada do comprimido testado em meio de liberação. O uso de GC e GC reticulado em comprimidos orais e vaginais potencialmente fornece propriedades de ligação (OFORI-KWAKYE; ASANTEWAA; KIPO, 2010) e aumento de solubilidade de fármacos, respectivamente (HANI; KRISHNA; SHIVAKUMAR, 2015). Além disso, há relatos da aplicação do biopolímero como adjuvante de secagem por atomização e agente gelificante (OLIVEIRA et al., 2009; KUMAR et al., 2009).

[010] Em adição, novas aplicações da GC surgem constantemente: a aplicações em hidrogéis com caráter superabsorvente para atender a demanda da vida moderna (fraldas e absorventes femininos), condicionadores de solo para a agricultura (GUILHERME et al., 2005), plataforma de imobilização de biomoléculas para o desenvolvimento de sensores (SILVA et al., 2010) e desenvolvimento de revestimentos e filmes comestíveis (AZEREDO; MAGALHÃES; OLIVEIRA; BRITO, 2011). Em relação ao estado da técnica, a utilização deste sistema para a veiculação de fármacos, por via oral, para o tratamento das doenças inflamatórias, não é conhecido, pois ainda não há estudos publicados demonstrando o seu grande potencial e utilização para este fim.

[011] Algumas patentes trazem o uso da goma do cajueiro para diversos fins industriais. A patente internacional IN1825MU2015 (A) traz um comprimido de liberação sustentada para uso via oral, contendo aceclofenaco como fármaco modelo e goma do cajueiro como excipiente responsável pelo controle da liberação. Já na patente CN 103798584 (A) outra parte do cajueiro apresenta aplicação tecnológica a castanha do caju sendo usada como agente adsorvente de água na indústria de alimentos. Na patente CN 102771562 (A) a parte explorável da planta é o leite extraído da castanha de caju com aplicação para a indústria de alimentos.

[012] A patente nacional BR 10 2015 005684 A2 descreve a utilização da goma do cajueiro modificada com acrilamida como agente flocculante biodegradável para o tratamento de águas e efluentes, apresentando um flocculante eficaz com baixo teor de acrilamida comparado aos existentes no mercado, reduzindo assim a contaminação do solo a longo prazo.

[013] A propriedade intelectual nacional de número PI 0404265-4 A2, consiste na produção de hidrogéis superabsorventes a partir da goma do cajueiro modificada por reação de copolimerização com acrilamida, resultando em um produto com grau de intumescimento entre 300 e 2000 e com liberação de água prolongada por 18 dias.

[014] A patente PI 03049868 A2 traz a utilização da goma do cajueiro como agente depressor na flotação de minerais de calcários e foi constatado que a GC tem

o poder de diminuir o material carbonato, enquanto os outros reagentes (etileno-diamina e metil isobutil carbinol) são responsáveis pela flotação dos resíduos insolúveis com a espuma. Com isso obtém-se um material livre de resíduos insolúveis, podendo ser utilizados nas indústrias de papel.

[015] Já a patente PI 0004114-9 A2 traz a descrição da técnica de obtenção da goma do cajueiro a partir da separação de impurezas sólidas do exsudato de cajueiro e exemplifica a utilização dessa matéria-prima em diversas áreas, tais como: antitumoral contra sarcoma-180; como espessante para sucos e refrescos; como emulsificante para molho de saladas; como substituto parcial de gorduras e carnes; como suporte para o encapsulamento em microcápsulas e ainda como agente depressor para flotação de minérios. E por fim a patente PI 9005645-0 A2 descreve o método de isolamento da goma do cajueiro a partir do exsudato natural produzido pelo cajueiro (*A. occidentale* L.).

[016] Em consequência destas características, nas últimas décadas, muitas pesquisas têm focado na busca por novos materiais que possam ser utilizados nas indústrias farmacêutica, biomédica e alimentícia. A GC é um biopolímero natural tão versátil que as aplicações na indústria farmacêutica e indústria de biotecnologia são crescentes (GOWTHAMARAJAN et al., 2012; KUMAR; GOPAL; MOIN, 2014; OFORI-KWAKYE; ASANTEWAA; KIPO, 2010; PORTO; CRISTIANINI, 2014).

[017] A Organização Mundial da Saúde (OMS) incentiva a utilização de produtos naturais cientificamente validados, evidenciando a importância de estudos de desenvolvimentos tecnológicos para que haja o alargamento no arsenal terapêutico, industrial e uma maior eficácia dos fármacos veiculados.

[018] Neste contexto, novas formas farmacêuticas capazes de otimizar a farmacoterapia têm se tornado alvo de estudos. As micro e nanopartículas são um exemplo de sistemas carreadores de fármacos com grande potencial de aplicabilidade na área farmacêutica, sendo definidas como pequenas partículas sólidas e esféricas constituídas por polímero, tensoativo e fase aquosa. Apresentam tamanho médio de partícula de 1 a 1000 µm e de 100 nm a 1000 nm para micropartículas e nanopartículas, respectivamente (TAN; CHOONG; DASS, 2010).

[019] Na indústria farmacêutica, a mais nova vertente de aplicação da GC é o uso do biopolímero como base para a preparação de micro e nanopartículas de polímeros biodegradáveis para liberação controlada de fármacos. Registros na literatura mostram o uso deste biopolímero para aplicação em sistema via tópica e/ou por via oral para encapsulação de fármacos anti-inflamatórios pela técnica de diálise, a qual não permite o escalonamento industrial (DIAS et al., 2016; PITOMBEIRA et al., 2015). Em contrapartida, o presente invento utiliza uma técnica de produção de sistemas particulados passível de escalonamento além de encapsular fármacos com ação terapêutica distinta das registradas na literatura. Contudo, a aplicação da GC em novos sistemas de liberação de fármacos requer a combinação com outras substâncias ou modificações químicas, visando alterar determinadas características, tais como a elevada solubilidade em água, de forma a ampliar a possibilidade de uso industrial (PITOMBEIRA et al., 2015).

[020] A patente nacional BR 10 2016 018308 1 A2 traz a apresentação de sistemas nanoencapsulados da goma do cajueiro associada a quitosana para revestir frutas minimamente processadas, a fim de aumentar a vida útil do produto no mercado consumidor. Já na patente BR 10 2016 002436 6 A2 utiliza a técnica de microencapsulação por spray dryer para proteção de compostos bioativos presentes no chá verde, para a qual a goma do cajueiro se portou como um agente protetor eficaz das substâncias bioativas, de baixo custo e facilmente encontrado na natureza.

[021] As invenções supracitadas mostram o aumento e o potencial uso desta matéria prima para aplicação na indústria farmacêutica e/ou cosmética. Contudo, até o presente momento, não há nenhum registro de aplicação deste material para a produção de sistemas micro e nanoparticulados, contendo fármacos com atividade anti-inflamatória pelas técnicas descritas. Estes sistemas irão promover um aumento da solubilidade, biodisponibilidade, estabilidade e eficácia do princípio ativo visando a utilização terapêutica e/ou cosmética.

[022] Além disso, pode-se considerar o cajueiro (*A. occidentale* L.) como uma planta de importante potencial econômico e medicinal em virtude das múltiplas aplicações na medicina popular, comprovadas anteriormente, e latente aplicação nas

indústrias farmacêuticas e de biotecnologia (KUMAR; GOPAL; MOIN, 2014; SILVA et al., 2016). Associada a isto, o uso da GC servindo como material de base para a produção de sistemas micro e nanoparticulados para veiculação de ativos farmacêuticos proposto neste invento, integra e agrega valor à cajucultura uma vez que a extração da GC ocorre no período da entressafra do caju (agosto-janeiro).

[023] Desta forma, o objeto da presente invenção refere-se ao desenvolvimento de micro e nanopartículas, a partir da goma do cajueiro modificada, para veiculação de fármacos utilizados no tratamento das doenças inflamatórias intestinais. A fim de conferir aplicação biotecnológica a um produto natural brasileiro, ainda pouco explorado, para a produção de novas tecnologias com baixo risco toxicológico, com processamento favorável ao meio ambiente, disponibilidade local e baixo custo. Além de, expandir o setor produtivo do país com um produto de potencial aplicação e comercialização no setor industrial farmacêutico e biotecnológico. Deste modo, a justificativa social deste invento está relacionada a agregação de valor a cajucultura, incentivo a pesquisa fitoterápica e nanotecnológica bem como, o desenvolvimento de uma nova tecnologia baseada em um produto natural abundante e típico do Brasil.

Breve Descrição da Invenção

[024] É objeto da presente invenção obter novos derivados a partir do exsudato purificado do cajueiro, como também utilizar-se do produto clássico extraído deste exsudato, para preparação de produtos de base nanotecnológica, especialmente micropartícula e nanopartículas. A presente invenção se situa no campo da nanobiotecnologia aplicada a saúde.

[025] Os polissacarídeos apresentam-se apropriados para a produção de nanopartículas, especialmente para fins biomédicos e farmacêuticos, devido às suas propriedades físico-químicas, biocompatibilidade, biodegradabilidade, baixo custo de processamento e existência de inúmeras fontes naturais de extração (SOSNIK; DAS NEVES; SARMENTO, 2014). Além disso, a GC é uma matéria prima natural e pouco beneficiada, no que concerne a agregação de valores, assim sendo, tudo que se

faça visando o seu aproveitamento industrial é de grande relevância já que a GC ainda é um recurso pouco explorado.

[026] Na presente invenção, a extração da GC seguida de purificação (Figura 1) e modificação química (acetilação) (Figura 2) foram realizadas. A síntese química foi realizada em virtude da presença de vários grupos funcionais, tais como, hidroxila, carboxila, sulfato e amina, que permitem a modificação dos polissacarídeos por meio da inserção de grupos funcionais hidrofóbicos ou hidrofílicos, neste caso grupamentos acetila que tornam a GC hidrofóbica (ABREU et al., 2016).

[027] Esta invenção inclui a produção de formulações nanotecnológicas (micro/nanopartículas) para veiculação de moléculas bioativas com atividade anti-inflamatória utilizando o polímero acetilado. Para tal, faz-se necessário hidrofobizar a GC usando o método de Motozato descrito em Pitiombeira et al. (2015) com algumas modificações. Para acetilação da goma do cajueiro (GCA) foi realizada a adição de solvente orgânicos piridina, anidrido acético e formamida, sob refluxo em capela de exaustão, por 12-30 h à 50 °C, seguido de purificação (Figura 2). Para obtenção das micropartículas utilizou-se a técnica de emulsão múltipla (a/o/a) seguida por evaporação de solvente e a produção de nanopartículas foi realizada por nanoprecipitação seguida por evaporação de solvente.

[028] A presente invenção tem a vantagem de ser capaz de fornecer novas tecnologia de veiculação de fármacos a partir de um produto natural pouco explorado no Brasil, com vetorização da entrega do ativo baseado em composições racionalmente selecionada utilizando-se dos biopolímeros (CG e GCA). Apresentando assim uma oportunidade de aplicar recursos naturais abundantes no nosso país e pouco explorado em uma novidade inventiva de base biotecnológica com menor toxicidade.

Descrição detalhada da Invenção

[029] A administração oral é a via de administração mais segura, menos invasiva e mais aceitável para administração de ativos farmacêuticos, devido à conveniência e maior adesão por parte do paciente, especialmente quando se refere

ao tratamento de doenças crônicas que requerem administração frequente por um prazo de tempo maior (PRIDGEN; ALEXIS; FAROKHZAD, 2015). Diante disso, as partículas poliméricas são uma tecnologia que vem sendo desenvolvida para permitir a entrega oral clinicamente viável de fármacos (KROL; ELLIS-BEHNKE; MARCHETTI, 2012).

[030] Os sistemas de base nanotecnológica representam uma estratégia viável e promissora para a indústria farmacêutica, pois estes vetores são capazes de controlar a liberação de fármacos em sítios de ação específicos permitindo a otimização da velocidade e direcionamento da liberação do fármaco (PIMENTEL et al., 2007; PITOMBEIRA et al., 2015; SCHAFFAZICK et al., 2003). Em adição, estes sistemas oferecem numerosas vantagens em relação às formas farmacêuticas convencionais, que incluem uma melhor eficácia terapêutica, toxicidade reduzida e melhor aceitação por parte do paciente (SCHAFFAZICK et al., 2003). Além de, aumentar a biodisponibilidade, a solubilidade e a permeabilidade de muitos medicamentos potentes que de outra forma apresentariam biodisponibilidade reduzida para administração por via oral (PITOMBEIRA et al., 2015).

[031] Os novos sistemas de liberação de fármacos muitas vezes usam macromoléculas (polímeros) para veicular fármacos (ANSELMO; MITRAGOTRI, 2014). Ao fazer isso, os tratamentos que antes apresentavam limitações e eram inviáveis para utilização das formas farmacêuticas convencionais tornaram-se viáveis e com alta resposta terapêutica, apresentando-se seguros e eficazes (ANSELMO; MITRAGOTRI, 2014). Certas propriedades dos polissacarídeos, como biodegradabilidade e biocompatibilidade, justificam a vantagem dos sistemas nanotecnológicos por parte de muitos pesquisadores para a preparação de biomateriais (DIAS et al., 2016).

[032] A fim de resolver as limitações citadas anteriormente, a presente invenção destaca o uso da goma do cajueiro e seu derivado acetilado no desenvolvimento de novas tecnologias aplicadas à nanossistemas na área farmacêutica sob a perspectiva de formulação de dois sistemas coloidais distintos: micropartículas e nanopartículas compostos por GCA.

[033] O exsudato de árvores adultas do cajueiro foi colhido e a goma do cajueiro foi obtida por precipitação etanólica, seguido da substituição dos íons K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} e Fe^{3+} por íons Na^+ , através de uma solução em cloreto de sódio a 4%. O biopolímero obtido foi seco em estufa de secagem com circulação de ar por 6-24h (Quimis, modelo 0317M-32). Posteriormente, o biopolímero foi solubilizado em água ultra-pura e dialisada por 24-72h (12000 kDa- Sigma Aldrich, Missouri-EUA). O biopolímero puro foi submetido a liofilização por 72 h e acondicionado em recipiente estéril e mantido em dessecador à temperatura ambiente, como descrito na figura 1.

[034] A hidrofobização da goma do cajueiro foi conduzida segundo o método de Motozato e colaboradores (PITOMBEIRA et al., 2015). No qual, o biopolímero purificado da goma do cajueiro foi solubilizado em formamida (1:20) sob agitação vigorosa à 50 °C por 1h. Em seguida, piridina e anidrido acético foram adicionados a mistura que foi mantida sob agitação vigorosa à 50 °C durante 24 h. Ao final deste período a goma hidrofobizada foi precipitada pela adição de água destilada correspondente a um volume de 20 vezes mais do volume inicial.

[035] A tabela 1 apresenta a caracterização físico-química da GC baseado em: teor de umidade, por análise gravimétrica; teor de cinzas por incineração em mufla; perfil reológico do pó (Índice de Carr, Fator de Hausner, índice de compactabilidade e ângulo de repouso). Tais análises expressam o perfil de pureza da amostra estudada e o perfil de fluxo deste pó, apresentado se como pó frouxo, pouco denso e com boas características de escoamento. Além destas, foram realizadas caracterizações por difração de raios-X (Figura 5) e termogravimetria da GC e GCA (Figura 6). A análise termogravimétrica apresenta o perfil de uma amostra pura em virtude do baixo teor de cinzas presente na análise e no que se refere a GCA pode-se inferir a reação de acetilação pela diminuição dos grupamentos hidroxilas evidenciados por um evento menor de perda de água e deslocamento da temperatura de decomposição em virtude da substituição dos grupamentos terminais (-OH) por radicais acetil.

Tabela 1- Caracterização físico-química da goma do cajueiro.

Análises	GC (média ± DP*)
Teor de umidade (%)	8,95 ± 0,49
Teor de cinzas (%)	5,75 ± 0,07
Densidade bruta (g/cm³)	0,30 ± 0,03
Densidade de compactação (g/cm³)	0,45 ± 0,04
Índice Carr (%)	51,43 ± 2,36
Fator de Hausner	1,5 ± 0,02
Índice de compactabilidade (mL)	43 ± 2,08
Ângulo de repouso (°)	23 ± 3,6

Análise feita em triplicata. Desvio padrão *

[036] O método de preparo das micropartículas a partir da GCA foi baseado na técnica de emulsificação por evaporação de solvente. As micropartículas desta invenção são compostas por GCA (10-40%) (ME-GCA), quitosana (0,25-0,75 %), polietilenoglicol (PEG) (0,2 %), clorofórmio (10-15 %) e água ultra-pura (75 %). O método consiste na solubilização do polímero em solvente orgânico imiscível em água (GCA em clorofórmio), seguido de dispersão na água formando uma emulsão grosseira. Esta emulsão é levada ao homogeneizador (ultraturrax) com o objetivo de se obter gotículas menores e por fim a fase orgânica é removida por evaporação do solvente à temperatura ambiente formando as microesferas.

[037] A formulação de nanopartículas (NE-GCA) foi obtida pelo método de nanoprecipitação, cuja composição foi formada por polímero do cajueiro acetilado (0,5-4 %), surfactante (1-4 %), solvente orgânico (30 %), água ultrapura (55-75 %) e quitosana (QTS) (0,25-0,75 %). Na presente invenção os componentes foram solubilizados em duas fases distintas a fase orgânica (FO), composta por acetona e GCA, e a fase aquosa (FA) composta pelo tensoativo hidrofílico do grupo Polaxamer (série Pluronic), especificamente o Pluronic F68, sendo a composição final preferencial mantida a proporção 1:2 (FO:FA). O método da presente invenção consiste em solubilizar o polímero em uma solução de solventes orgânicos. Seguido, da injeção da solução polimérica na fase aquosa contendo o surfactante, sob agitação

moderada. A formação das partículas ocorre imediatamente após a difusão do solvente para fase aquosa. Por fim, o solvente orgânico foi retirado por evaporação sob pressão reduzida, concentrando as nanopartículas para um volume final 20-40% do volume inicial, com posterior incubação em solução de quitosana.

[038] A caracterização físico-química desse sistema é de extrema importância, pois quanto maior o número de informações sobre o produto obtido, tais como propriedades físico-químicas, propriedades termodinâmicas e padrões de cristalinidade, melhor é a compreensão dos mecanismos envolvidos na compatibilidade entre os componentes da formulação e estabilidade do produto formado. O biopolímero (GC e GCA) e as micro e nanopartículas são caracterizados físico-quimicamente por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), termogravimetria (TG), difração de raios-x (DRX), tamanho de partícula, carga de superfície (potencial Zeta) e índice de polidispersão (PDI) - Tabela 2.

Tabela 2- Características físico-químicas das ME's e NE's.

	Tamanho (nm)	PDI	Zeta (mV)
ME-GCA	342,93 ± 1,16	0,33	-14,2 ± 0,33
ME-GCA + QTS	1538,3 ± 234,57	0,41	21,93 ± 0,84
ME-GCA + QTS+ PRD	1207,67 ± 74,22	0,54	48,1 ± 0,53
NE GCA	108,72 ± 0,31	0,2	-27,75 ± 0,49
NE-GCA + QTS	514,6 ± 8,59	0,15	60,62 ± 0,55
NE GCA +QTS + PRD	526,44 ± 17,02	0,22	55,66 ± 0,53

ME= micropartícula; NE= nanoesferas; GCA= goma do cajueiro acetilada; QTS= quitosana; PRD= prednisolona. Resultados apresentados em forma de média e desvio padrão de 3 experimentos independentes (n=3).

[039] As dispersões coloidais contendo as nanopartículas sem fármaco, nanopartículas não revestidas com quitosana e as nanopartículas contendo fármaco apresentaram, visualmente, um aspecto branco- azulado, indicativo do tamanho da partícula obtida em escala nanométrica. Associado a análise visual foi realizado o tamanho de partículas das formulações por espalhamento de luz dinâmica, assim como determinação da carga de superfície a fim de confirmar o recobrimento da

partícula com a quitosana (Figura 2), observando-se tamanhos condizentes para cada sistema e com distribuição monomodal, além de carga de superfície negativa quando na ausência da quitosana, confirmado a formação do núcleo coroa nos demais sistemas revestido de carga superficial positiva (Figura 12).

[040] A Figura 5 mostra o perfil amorfo do biopolímero (GC) e GCA com uma leve mudança no padrão cristalográfico em virtude da substituição das hidroxilas terminais, contudo ambos apresentam-se amorfo.

[041] As Figuras 6, 7 e 8 apresentam a degradação do polímero (GC e GCA) e das partículas, respectivamente, quando submetidas a alta temperatura, obtido através no TG/DSC, Mettler Toledo, Schwerzenbach, Suíça: Análise Térmica sob atmosfera de nitrogênio; 10 °C/min; de 30 a 500 °C. A Figura 6 traz os eventos térmicos do biopolímero e seu derivado acetilado quando submetidos a um aquecimento controlado. O primeiro evento de decomposição da GC e GCA foi próximo de 70 °C e 120 °C, respectivamente, e este é atribuído a perda de umidade do polissacarídeo que ocorre a temperaturas inferiores a 140 °C com perda de massa de até 10 %, como pode ser visto na figura 6. Já o polímero acetilado não apresenta perda de água, mas apresenta outros eventos característicos da decomposição da estrutura dos polissacarídeos (despolimerização), que ocorrem em temperatura superior a 200 °C, comportamento esperado pela substituição das hidroxilas terminais por grupamentos acetil. Os picos de degradação que ocorrem em 309,68 °C (GC) e 390 °C (GCA) correspondem ao evento com maior perda de massa e podem ser atribuído à quebra do anel alifático da estrutura do polissacarídeo (APOLINÁRIO et al., 2014). As figuras 7 e 8 mostram os termogramas das partículas evidenciando a incorporação do fármaco, visto que não há novos eventos de degradação da matriz polimérica. Por fim, as curvas de DSC, figuras 9 e 10, representam os característicos eventos de fusão e despolimerização das diferentes formulações (TG/DSC, Mettler Toledo, Schwerzenbach, Suíça: Análise Térmica sob atmosfera de nitrogênio; 10 °C/min; de 30 a 500 °C).

[042] Assim, os sistemas de liberação controlada apresentados neste invento possuem características satisfatórias, pois através destes é possível veicular fármacos

por via oral com potencial uso para tratar doenças inflamatórias conferindo uma maior biodisponibilidade, estabilidade e eficácia, além de propiciar aplicação biotecnológica para um produto natural típico da flora brasileira.

REIVINDICAÇÕES

1. Micro e nanopartículas do biopolímero da goma do cajueiro acetilada para veiculação de fármacos, caracterizado por terem sido produzidos com biomassa natural purificada oriunda do exsudato do tronco da *Anacardium occidentale* L.
2. Desenvolvimento de micro e nanopartículas do biopolímero da goma do cajueiro acetilada para veiculação de fármacos a base de *Anacardium occidentale* L., caracterizado por terem sido desenvolvidos com biomassa natural do biopolímero da goma do cajueiro após etapas de modificação química de acetilação.
3. Micro e nanopartículas do biopolímero da goma do cajueiro acetilada para veiculação de fármacos, caracterizado por terem sido produzido pela técnica de emulsão múltipla usando biopolímero de goma do cajueiro como polímero cujo tamanho de partículas deverá ser entre 5 e 250 μm .
4. Micro e nanopartículas do biopolímero da goma do cajueiro acetilada para veiculação de fármacos, caracterizado por terem sido produzido pela técnica de deposição polimérica do polímero pré-formado (nanoprecipitação) usando biopolímero de goma do cajueiro como polímero cujo tamanho de partículas deverá ser entre 100 e 900 nm.
5. Micro e nanopartículas do biopolímero da goma do cajueiro acetilada para veiculação de fármacos, caracterizado por terem sido desenvolvidos com biomassa acetilada pela adição de outros componentes de origem vegetal ou sintética.
6. Micro e nanopartículas do biopolímero da goma do cajueiro acetilada para veiculação de fármacos, caracterizado por terem sido obtidos via sistema coloidal nano ou microestruturado, contendo tensoativo da classe dos sorbitanos (Tween® 80, 40, 20, dentre outros) em concentrações baixas (3% - 20%) e/ou Polaxamers (Pluronic® F68), Polietilenoglicol (PEG 400).
7. Sistemas nanotecnológicos (micro e nanopartículas à base do biopolímero da goma do cajueiro acetilada para veiculação de fármacos), caracterizado por

serem nanopartículas ou micropartículas contendo fármacos dispersos na matriz polimérica.

8. Micro e nanopartículas do biopolímero da goma do cajueiro acetilada para veiculação de fármacos, caracterizado por conter fármacos dispersos na matriz polimérica (na faixa preferencial 0,5-40 % da concentração final de biopolímero acetilado), aos quais são aplicados na terapia do tratamento de doenças inflamatórias por via oral.
9. Sistemas nanotecnológicos à base do biopolímero da goma do cajueiro acetilada, caracterizado por serem nanopartículas ou micropartículas a base de Polaxamer ou outro tipo de tensoativo (iônico ou não-iônico, dentre outros) na possibilidade de conter qualquer óleo vegetal ou suas frações para aplicação em novas terapias anti-inflamatórias.
10. Biodesenvolvimento de micro e nanopartículas a base do biopolímero da goma do cajueiro acetilada para veiculação de fármacos, de acordo com as reivindicações dos itens anteriores, caracterizado por ter aplicação na indústria farmacêutica, em forma de suspensão ou líofilo.
11. Metodologia de preparo das micro e nanopartículas a base do biopolímero da goma do cajueiro acetilada para veiculação de fármacos, caracterizado por meio das análises de tamanho de partículas, índice de polidispersão, potencial zeta, termogravimetria, análise calorimétrica exploratória diferencial, difração de raios-X, dentre outras análises características de sistemas de liberação de fármacos do tipo polimérico.

FIGURAS

Figura 1



Figura 2

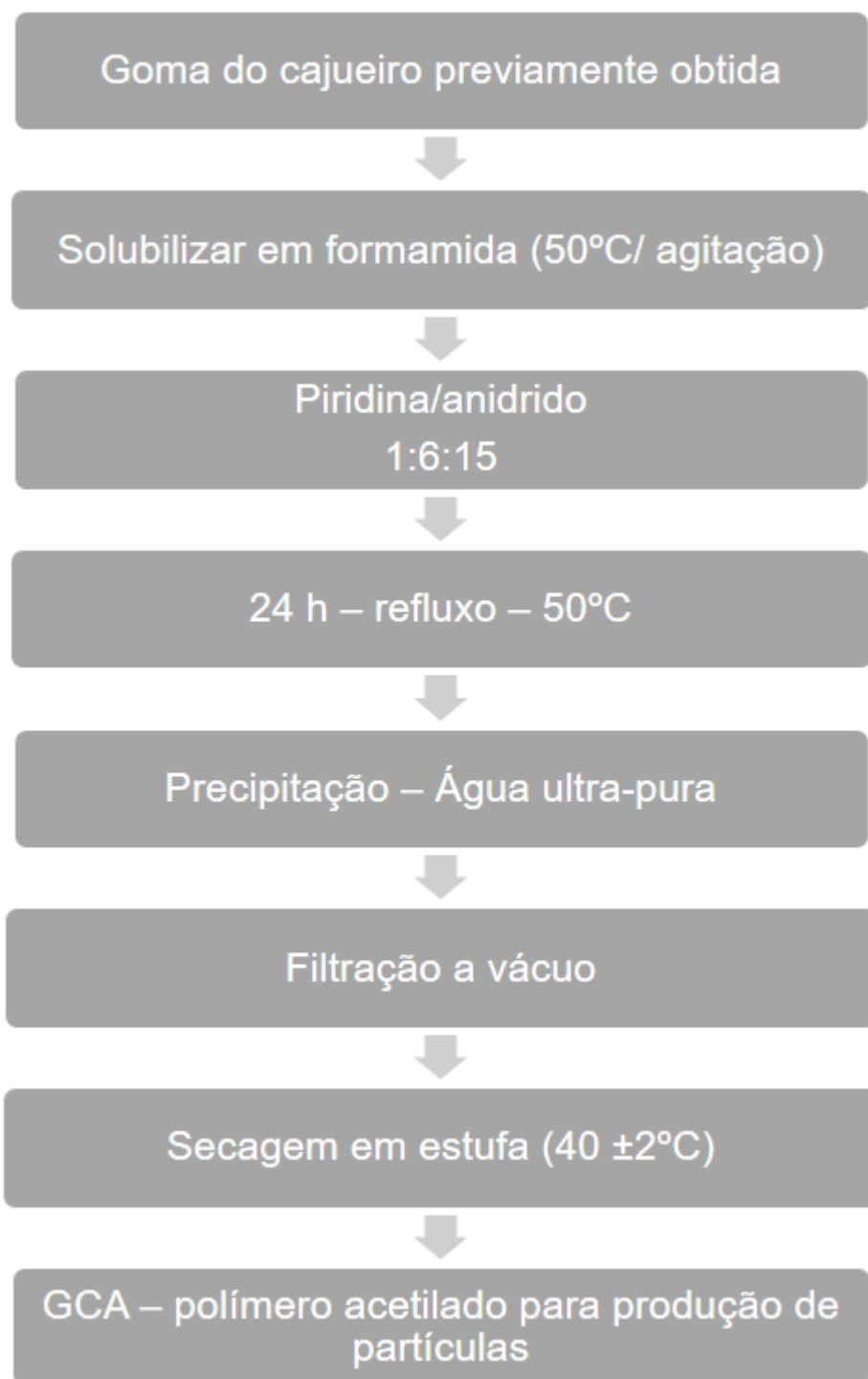


Figura 3

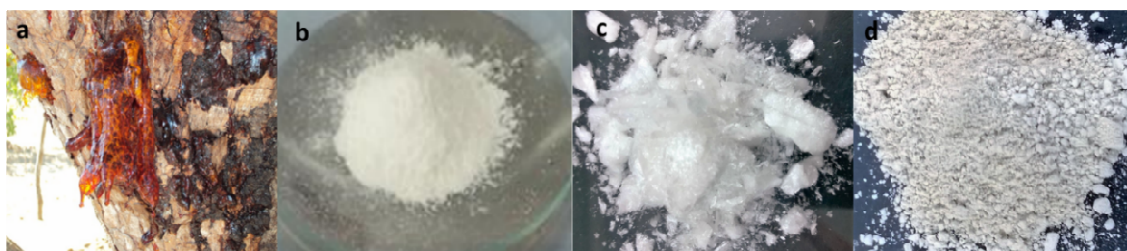


Figura 4

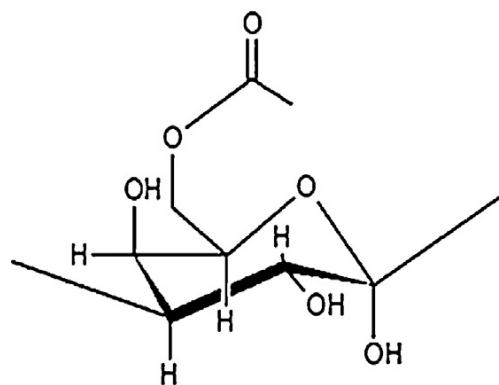


Figura 5

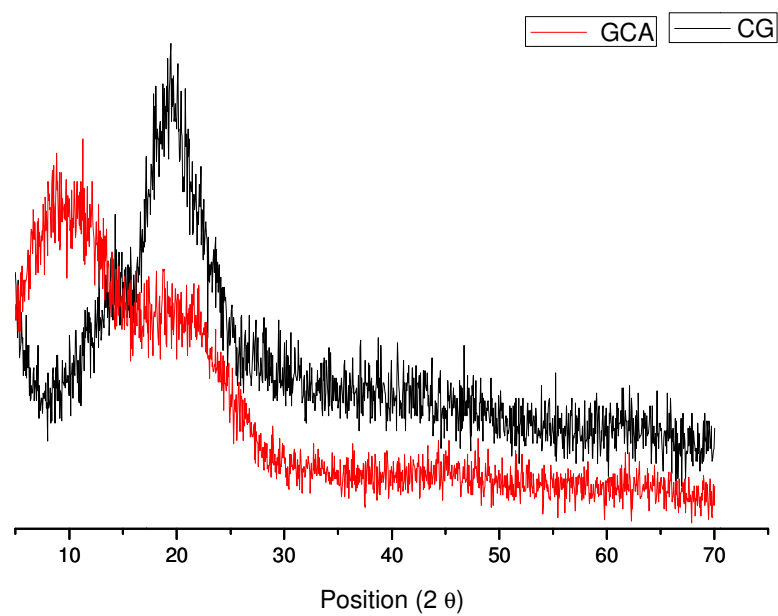


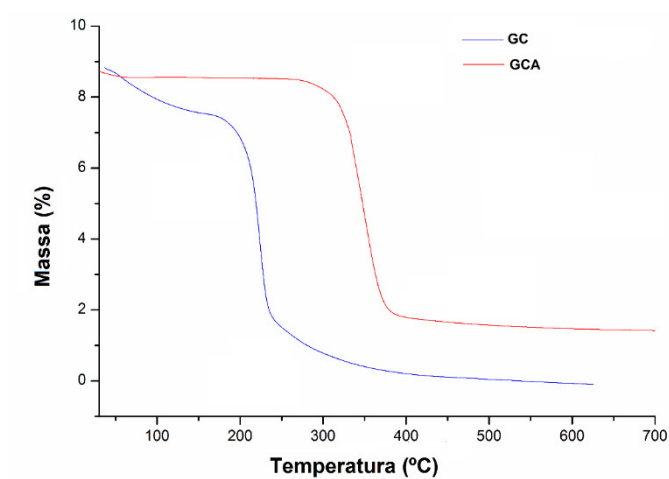
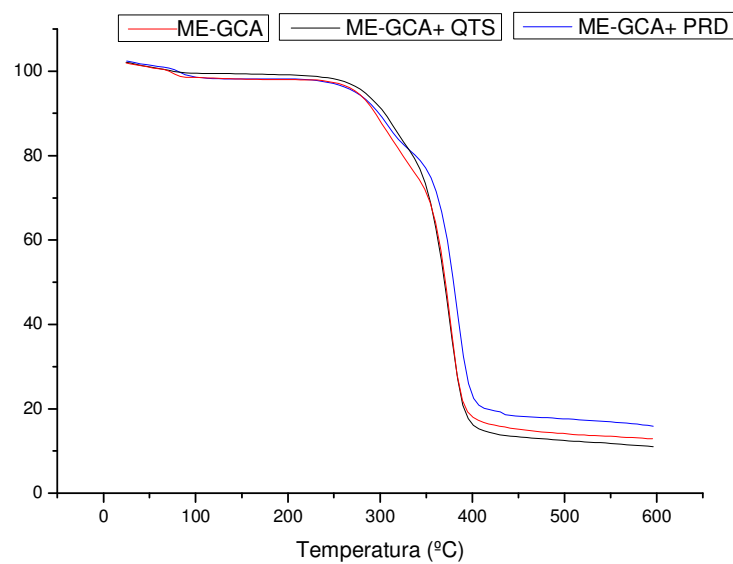
Figura 6**Figura 7**

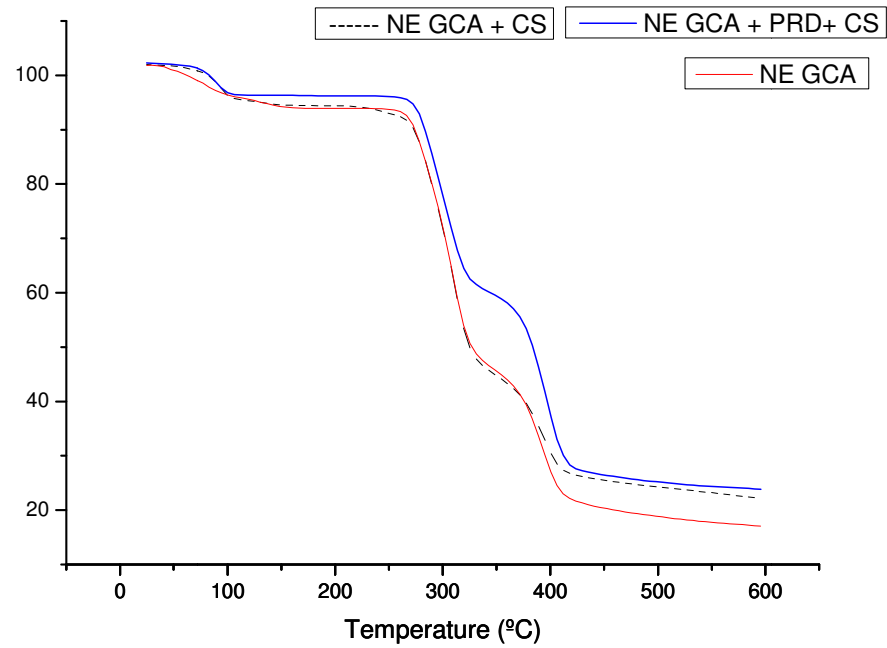
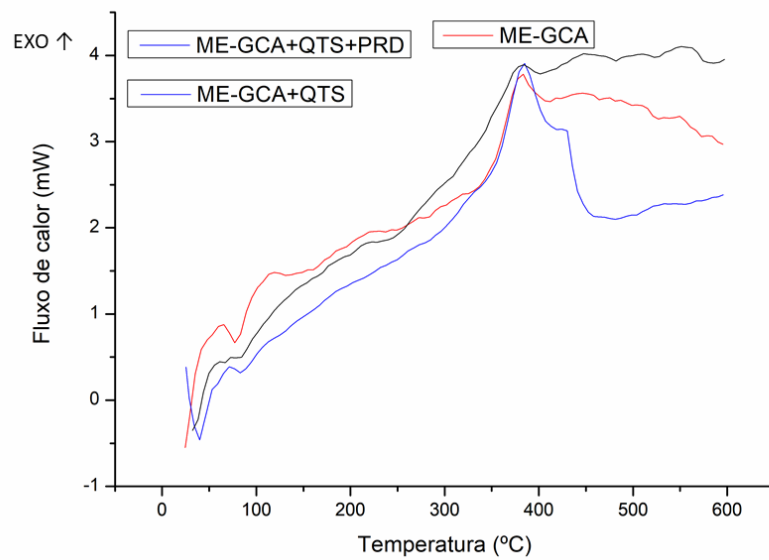
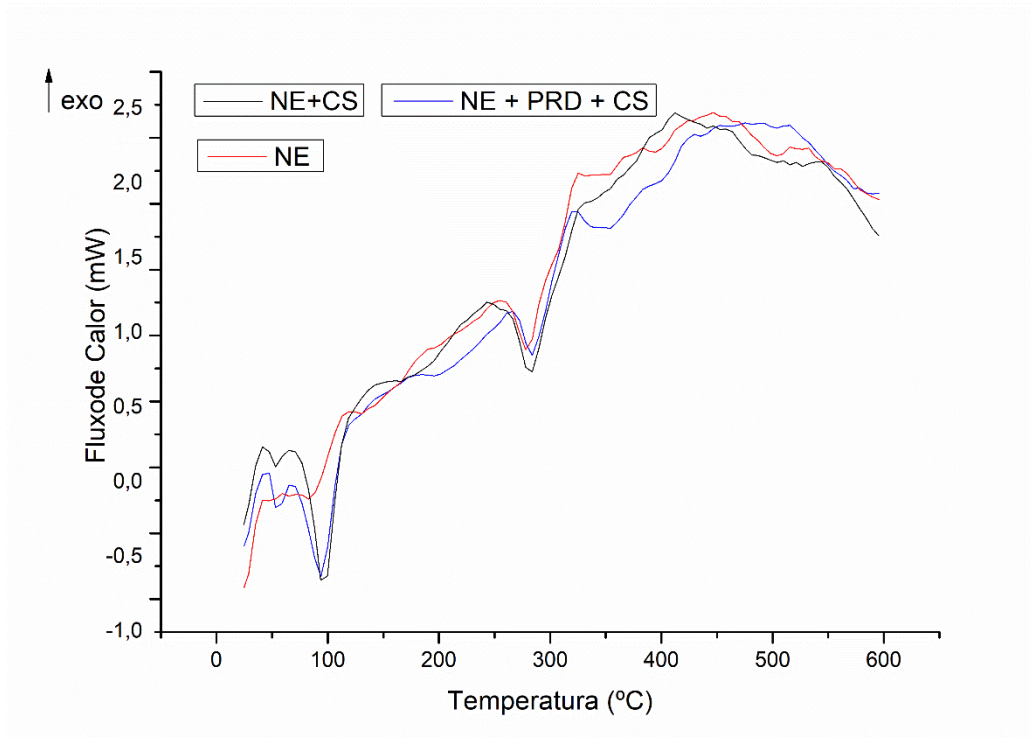
Figura 8**Figura 9**

Figura 10

RESUMO**MICRO E NANOPARTÍCULAS DO BIOPOLÍMERO DA GOMA DO CAJUEIRO ACETILADA PARA VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS**

A presente patente de invenção refere-se ao processo de obtenção de micro e nanoesferas, contendo ou não fármacos, a partir do biopolímero do cajueiro modificado quimicamente para aplicação na área farmacêutica. A goma do cajueiro destaca-se por seu potencial de aplicação biotecnológica, entretanto seu uso *in natura* é pouco explorado e limitado pela sua baixa capacidade de formação de nanossistemas, em virtude de sua alta hidrofilia, quando não associado a outros polímeros. Assim, esta patente propõe a utilização da goma do cajueiro modificada, com tensoativos e solventes orgânicos para a formação de micro e nanossistemas, a fim de veicular fármacos hidrofóbicos utilizados como fármaco padrão para o tratamento por via oral das doenças inflamatórias. Além disso, os sistemas desenvolvidos na presente patente de invenção têm a vantagem potencial de ser capaz de proporcionar uma melhor absorção destes fármacos pouco solúveis, tornando-os mais eficazes no arsenal terapêutico para o tratamento das doenças inflamatórias. Os efeitos desta invenção também são positivos no sentido econômico e social, pois a goma do cajueiro é um recurso pouco explorável e pode ser um potencial substituto de outras gomas amplamente usadas em processos da indústria farmacêutica.