



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

(21) BR 102021004778-0 A2



(22) Data do Depósito: 12/03/2021

(43) Data da Publicação Nacional: 20/09/2022

(54) **Título:** SISTEMAS NANOPARTICULADOS A PARTIR DO POLISSACARÍDEO MODIFICADO DE ANACARDIUM OCCIDENTALE L. (GOMA DO CAJUEIRO) PARA O TRATAMENTO DO HIV PEDIÁTRICO

(51) **Int. Cl.:** A61K 47/36; A61K 31/722; A61K 31/715; A61K 31/551; A61P 31/14.

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

(72) **Inventor(es):** KATHERINE LIZET CARRERA GARCIA; ANTÔNIA CARLA DE JESUS OLIVEIRA; THAISA CARDOSO DE OLIVEIRA; YURI BASILIO GOMES PATRIOTA; MÔNICA FELTS DE LA ROCA SOARES; JOSÉ LAMARTINE SOARES SOBRINHO.

(57) **Resumo:** SISTEMAS NANOPARTICULADOS A PARTIR DO POLISSACARÍDEO MODIFICADO DE *Anacardium occidentale* L. (GOMA DO CAJUEIRO) PARA O TRATAMENTO DO HIV PEDIÁTRICO. A presente invenção descreve o processo de obtenção e a aplicação de sistemas de liberação de medicamentos. O sistema de liberação de medicamentos consiste em um sistema nanoestruturado, a partir de um heteropolissacarídeo, modificado, para sua utilização na área farmacêutica. O processo de hidrofobização na goma do cajueiro acetilada favorece a interação com polímeros catiônicos para formar nanopartículas. Seu uso é indicado para o transporte de fármacos contra o HIV, preferencialmente nevirapina.

	Tamanho	PDI	Potencial Zeta (mV)
NP2 - QTS (0,025%) - Branco*	403,5 ± 5,2	0,283 ± 0,07	+61,5 ± 4,6
NP2 - QTS (0,025%) - NVP*	437,3 ± 14,0	0,250 ± 0,02	+54,3 ± 1,5
NP2 - QTS (0,05%) - Branco*	452,9 ± 9,6	0,263 ± 0,02	+64,0 ± 1,3
NP2 - QTS (0,05%) - NVP*	596,5 ± 16,9	0,327 ± 0,06	+62,5 ± 1,4

Figura 3

**SISTEMAS NANOPARTICULADOS A PARTIR DO POLISSACARÍDEO
MODIFICADO DE *Anacardium occidentale* L. (GOMA DO CAJUEIRO) PARA O
TRATAMENTO DO HIV PEDIÁTRICO**

Campo da invenção

[001] A presente patente de invenção refere-se ao desenvolvimento de sistemas nanoparticulados utilizando a goma do cajueiro acetilada para a veiculação de fármaco para tratamento do HIV pediátrico. Tal invenção é pertencente ao campo das Ciências Farmacêuticas.

Fundamentos da invenção

[002] *Anacardium occidentale* L., membro da família Anacardiaceae, é uma planta com considerável valor econômico e medicinal. É comumente conhecido como cajueiro e é nativo da Bolívia, Brasil (Norte, Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste), Colômbia, Equador, Guiana Francesa, Guiana, Peru, Suriname, Trinidad-Tobago, Venezuela (DA SILVA et al., 2018; PLANTS OF THE WORLD ONLINE, 2020).

[003] A goma de cajueiro (GC) é um polissacarídeo extraído de uma fonte de baixo custo e facilmente disponível como exsudato natural produzido pelas células epiteliais da casca em resposta a estímulos mecânicos ou ataques de patógenos (PITOMBEIRA et al., 2015; RIBEIRO et al., 2016).

[004] De Paula (1990) desenvolveu um método de purificação do exsudato simples que consiste na dissolução em água destilada à temperatura ambiente com ajuste do pH, filtração, diálise e liofilização (DA SILVA; DE PAULA; FEITOSA, 2007; DE PAULA; HEATLEY; BUDD, 1998a; RODRIGUES; DE PAULA, 1990)

[005] A goma do cajueiro é composta por galactose 72-73%, arabinose 4,6-5%, glucose 11-14%, ramnose 3-4%, manose 1% ácido glucurônico 4-6,5%. O padrão de ligação para a cadeia central é 1→3 e para cadeia lateral é 1→6 (DE PAULA; HEATLEY; BUDD, 1998a; DE PAULA; RODRIGUES, 1995; RIBEIRO et al., 2016).

[006] A goma é um biopolímero solúvel em água a temperatura ambiente que apresenta uma reduzida viscosidade em solução que pode ser modificada após adição de ácidos e álcalis, com uma energia de ativação de aproximadamente 6 kJ/mol, apresenta comportamento pseudoplástico não newtoniano, com pouca interação intra e intermolecular, semelhantemente a goma arábica e menor em relação a outras gomas, como a goma de caraia, tragacanto que quando em concentração de 1% apresentam uma faixa de viscosidade de 1100-3400 mPas em relação a goma de cajueiro na mesma proporção sendo 1,0 a 1,8mPas (DE PAULA; HEATLEY; BUDD, 1998b; DE PAULA; RODRIGUES, 1995; ZAKARIA; RAHMAN, 1996).

[007] A GC comparada com a goma arábica a primeira apresentou um 50% mais de inchamento uma capacidade de absorção de óleo 36% menor, uma solubilidade levemente menor (4-8%) e consistência menor (PORTO; AUGUSTO; CRISTIANINI, 2014).

[008] Fatores como temperatura e pH do meio tem forte influência na solubilidade e viscosidade do polissacarídeo, o aumento da temperatura eleva sua solubilidade em água, entretanto reduz sua viscosidade, devido as reações de hidrólise que ocorrem nos monossacarídeos, interrompendo as interações físicas existentes. Relacionado ao pH tem-se uma máxima viscosidade quando a goma em solução estar numa faixa de pH abaixo de 5, quando os grupamentos iônicos estão em momento neutro, não ionizados (DE PAULA; HEATLEY; BUDD, 1998b; DE PAULA; RODRIGUES, 1995; ZAKARIA; RAHMAN, 1996).

[009] A GC é utilizada em diversas pesquisas apresentando ótimos resultados. Na área alimentícia como recobrimento, protetores ou embalagens biodegradáveis para alimentos (MOREIRA et al., 2020; OLIVEIRA et al., 2018, 2020), no encapsulamento de chá verde para incremento dos compostos bioativos (SILVA et al., 2018), espessante para sucos e refrescos (OLIVEIRA et al., 2020) e emulsificante (PORTO; CRISTIANINI, 2014).

[010] Um dato inovador é o uso de nanopartículas de prata e GC acetilada para o desenvolvimento de impressões digitais latentes em superfícies porosas de forma prática e rápida, o que permite o desenvolvimento de um produto para ser utilizado inclusive na

cena do crime. Outra vantagem foi o processo de síntese: simples, rápido, de baixo custo e utilizando material biocompatível e biodegradável como estabilizador, proporcionando um material atóxico para especialistas. Além disso, pode ser descartado após o uso sem agredir o meio ambiente (BRANDÃO et al., 2020).

[011] Por outro lado é usada também na área farmacêutica com efeitos farmacológicos estudados tais como ação muco protetora (NICOLAU et al., 2019), anti-inflamatória (FILHO et al., 2017; VIEGAS et al., 2006), antitumoral (BARROS et al., 2020), antimicrobiana (CAMPOS et al., 2012) entre outras.

[012] As gomas apresentam desafios quando utilizadas na liberação controlada de fármacos devido que são geralmente solúveis em água por conta da presença de um número excessivo de grupos –OH que formam ligações de hidrogênio com moléculas de água. No entanto, elas são preferidas em comparação com materiais sintéticos devido à sua baixa toxicidade, baixo custo, disponibilidade e elas são metabolizadas pela microflora intestinal (PRAJAPATI et al., 2013; RANA et al., 2011).

[013] Alguns dos problemas associados ao uso das gomas incluem taxas descontroladas de hidratação, solubilidade dependente do pH e a possibilidade de contaminação microbiana. As reações de modificação química na sua estrutura minimizam esses inconvenientes e facilitam seu uso na entrega de fármacos (RIBEIRO et al., 2016). Várias modificações na GC já foram realizadas afim de torná-las adequadas para aplicações na entrega de medicamentos.

[014] A GC foi acetilada (GCA) utilizando uma rota com uso de piridina e nanopartículas poliméricas carregadas com indometacina (IND) foram produzidas pelo método de diálise. As nanopartículas apresentaram tamanho médio de 179 nm (PITOMBEIRA et al., 2015). Ainda utilizando GCA, métodos de nanoprecipitação e diálise foram empregados para obtenção de nanopartículas carregadas com diclofenaco de dietilamina (DIAS et al., 2016).

[015] Por meio de um método de modificação verde utilizando NaOH, foi produzida GCA para o carregamento de insulina apresentando potencial para a liberação do fármaco após administração oral das nanopartículas (VASCONCELOS SILVA et al., 2019). A GC também foi acetilada com anidrido acético através de uma via verde. Uma reação

catalisada por ácido sulfúrico e fazendo uso de planejamento fatorial 2³, visando avaliar a influência dos parâmetros reacionais sobre as propriedades finais da GC acetilada. Nanopartículas com AmB foram preparadas e apresentaram 70% de eficiência de encapsulação e perfil de liberação prolongada, corroborando sua potencial aplicação na entrega de princípios ativos hidrofóbicos (LIMA et al., 2018).

[016] Outra das associações de GCA foi estudada com epiisopiloturina para a produção de nanopartículas com efeito antiinflamatório e anti-esquistossômico, as quais apresentaram resultados favoráveis para tal fim (DO AMARAL RODRIGUES et al., 2019).

[017] Através de todos esses estudos a GC e suas modificações químicas apresentaram propriedades físico-químicas desejáveis, sugerindo sua utilidade com matriz polimérica para carreamento de diversas classes de fármacos.

[018] Outro dos biopolímeros notáveis é a quitosana (QTS), polímero derivado da quitina, um polissacarídeo presente na natureza em crustáceos e em algumas espécies de fungos. Este polímero é obtido por desacetilação da quitina, podendo aparecer no mercado com diversos graus de desacetilação, assim como com diversos pesos moleculares. Estruturalmente, a QTS é um poli(2-amino 2-deoxi D-glucopyranose), no qual as unidades de repetição estão ligadas por ligações β 1-4. Possui grupos hidroxil e grupos amino reativos, que por modificação química nos permitem a obtenção de derivados com propriedades diferentes, possibilitando diversas aplicações. O polímero é largamente usado, não só na indústria farmacêutica (excipiente, composição de produtos para emagrecimento), como na indústria alimentar, na agricultura, na indústria de cosméticos, tratamento de águas, etc. O interesse por este polímero tem sido crescente nos últimos anos, principalmente pela sua abundância na natureza, pelas suas propriedades físico-químicas, por ser biodegradável e por não apresentar toxicidade (FERREIRA, 2012; RIBEIRO, 2007; YOU et al., 2013).

[019] A quitosana tem sido usada como veículo em nanopartículas poliméricas para a administração de fármacos por várias vias de administração. Nanopartículas (NP) preparadas com quitosana e derivados de quitosana tipicamente possuem uma carga superficial positiva e propriedades mucoadesivas que podem aderir às membranas mucosas e liberar a carga útil da droga de uma forma de liberação sustentada (Fig. 3). A

quitosana apresenta baixa toxicidade tanto in vitro quanto em alguns modelos in vivo (MOHAMMED et al., 2017).

REFERÊNCIAS

- [020] BARROS, A. B. et al. Evaluation of antitumor potential of cashew gum extracted from *Anacardium occidentale* Linn. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 154, n. 2020, p. 319–328, 2020.
- [021] BRANDÃO, M. DE S. et al. Acetylated cashew-gum-based silver nanoparticles for the development of latent fingerprints on porous surfaces. **Environmental Nanotechnology, Monitoring and Management**, v. 14, n. September, 2020.
- [022] CAMPOS, D. A. et al. Study of antimicrobial activity and atomic force microscopy imaging of the action mechanism of cashew tree gum. **Carbohydrate Polymers**, v. 90, p. 270–274, 2012.
- [023] DA SILVA, D. A.; DE PAULA, R. C. M.; FEITOSA, J. P. A. Graft copolymerisation of acrylamide onto cashew gum. **European Polymer Journal**, v. 43, p. 2620–2629, 2007.
- [024] DA SILVA, D. P. B. et al. Chemical characterization and pharmacological assessment of polysaccharide free, standardized cashew gum extract (*Anacardium occidentale* L.). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 213, n. 2018, p. 395–402, 2018.
- [025] DE PAULA, R. C. M.; HEATLEY, F.; BUDD, P. M. Characterization of *anacardium occidentale* exudate polysaccharide. **Polymer International**, v. 45, n. 1, p. 27–35, 1998a.
- [026] DE PAULA, R. C. M.; HEATLEY, F.; BUDD, P. M. Characterization of *Anacardium occidentale* Exudate Polysaccharide. **Polymer International**, v. 45, p. 27–35, 1998b.
- [027] DE PAULA, R. C. M.; RODRIGUES, J. F. Composition and rheological properties of cashew tree gum, the exudate polysaccharide from *Anacardium occidentale* L. **Carbohydrate Polymers**, v. 26, p. 177–181, 1995.
- [028] DIAS, S. F. L. et al. Acetylated cashew gum-based nanoparticles for transdermal delivery of diclofenac diethyl amine. **Carbohydrate Polymers**, v. 143, p. 254–261, 2016.
- [029] DO AMARAL RODRIGUES, J. et al. Acetylated cashew gum-based nanoparticles for the incorporation of alkaloid epiisopiloturine. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 128, p. 965–972, 2019.

- [030] FERREIRA, S. A. **Development of fucoidan/chitosan nanoparticulate systems for protein administration through mucosal routes**. [s.l.] Universidade do Algarve, 2012.
- [031] FILHO, M. D. S. et al. Orabase formulation with cashew gum polysaccharide decreases inflammatory and bone loss hallmarks in experimental periodontitis. **International Journal of Biological Macromolecules**, 2017.
- [032] LIMA, M. R. et al. Hydrophobization of cashew gum by acetylation mechanism and amphotericin B encapsulation. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 108, p. 523–530, 2018.
- [033] MOHAMMED, M. A. et al. An overview of chitosan nanoparticles and its application in non-parenteral drug delivery. **Pharmaceutics**, v. 9, n. 4, 2017.
- [034] MOREIRA, B. R. et al. An ecofriendly edible coating using cashew gum polysaccharide and polyvinyl alcohol. **Food Bioscience**, v. 37, n. July 2019, 2020.
- [035] NICOLAU, L. A. D. et al. Cashew gum, a biopolymer, topically protects oesophageal mucosa in non erosive reflux disease : A promising translational study. **Carbohydrate Polymers**, v. 226, n. August, p. 115205, 2019.
- [036] OLIVEIRA, M. A. et al. Performance evaluation of cashew gum and gelatin blend for food packaging. **Food Packaging and Shelf Life**, v. 17, n. October 2017, p. 57–64, 2018.
- [037] OLIVEIRA, M. A. et al. Packaging with cashew gum/gelatin/essential oil for bread: Release potential of the citral. **Food Packaging and Shelf Life**, v. 23, n. August 2019, p. 100431, 2020.
- [038] PITOMBEIRA, N. A. O. et al. Self-assembled nanoparticles of acetylated cashew gum: Characterization and evaluation as potential drug carrier. **Carbohydrate Polymers**, v. 117, p. 610–615, 2015.
- [039] PLANTS OF THE WORLD ONLINE. **Anacardium occidentale L.** Disponível em: <<http://www.plantsoftheworldonline.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:319068-2>>.
- [040] PORTO, B. C.; AUGUSTO, P. E. D.; CRISTIANINI, M. A Comparative Study Between Technological Properties of Cashew Tree Gum and Arabic Gum. **Journal of Polymers and the Environment**, v. 23, n. 3, p. 392–399, 2014.

- [041] PORTO, B. C.; CRISTIANINI, M. Evaluation of cashew tree gum (*Anacardium occidentale* L.) emulsifying properties. **LWT - Food Science and Technology**, p. 1–7, 2014.
- [042] PRAJAPATI, V. D. et al. Pharmaceutical applications of various natural gums, mucilages and their modified forms. **Carbohydrate Polymers**, v. 92, p. 1685–1699, 2013.
- [043] RANA, V. et al. Modified gums: Approaches and applications in drug delivery. **Carbohydrate Polymers**, v. 83, p. 1031–1047, 2011.
- [044] RIBEIRO, A. J. et al. Gums' based delivery systems: Review on cashew gum and its derivatives. **Carbohydrate Polymers**, v. 147, p. 188–200, 2016.
- [045] RIBEIRO, O. M. F. B. **O uso de nanopartículas de quitosano, revestidas com alginato como adjuvante do antígeno da hepatite B na vacinação através das mucosas oral e nasal**. [s.l.] Coimbra University, 2007.
- [046] RODRIGUES, J.; DE PAULA, R. C. M. **Método de isolamento da goma do cajueiro (*Anacardium occidentale* L)**Brasil, 1990.
- [047] SILVA, F. et al. Cashew gum and maltrodextrin particles for green tea (*Camellia sinensis* var *Assamica*) extract encapsulation. **Food Chemistry**, v. 261, p. 169–175, 2018.
- [048] VASCONCELOS SILVA, E. DE L. et al. Solvent-free synthesis of acetylated cashew gum for oral delivery system of insulin. **Carbohydrate Polymers**, v. 207, n. August 2018, p. 601–608, 2019.
- [049] VIEGAS, G. et al. O polissacarídeo do *Anacardium occidentale* L. na fase inflamatória do processo cicatricial de lesões cutâneas. **Ciência Rural**, v. 36, n. 1, p. 149–154, 2006.
- [050] YOU, J. et al. Amphiphilically modified chitosan cationic nanoparticles for drug delivery. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 15, n. 2123, 2013.
- [051] ZAKARIA, M. B.; RAHMAN, Z. A. Rheological properties of cashew gum. **Carbohydrate Polymers**, v. 29, n. 1, p. 25–27, 1996.

Breve descrição dos desenhos

[052] A figura 1 descreve os espectros de FTIR para goma de cajueiro (GC) e goma de cajueiro acetilada (GCA), a GC sem modificação, apresenta bandas características na região 3342 cm^{-1} devido ao alongamento do -OH, um pequeno pico 2933 cm^{-1} atribuído às vibrações de alongamento CH e uma absorção a 1014 cm^{-1} devido as vibrações de estiramento do C-O-C dos enlaces glicosídeos. De acordo com a literatura a reação de acetilação é confirmada pela presença da banda em 1738 cm^{-1} , essa banda se refere ao grupo C=O onde se verifica a inserção de grupos acetila na goma cajueiro. A estrutura da goma foi preservada após a modificação já que a GCA apresenta um alongamento em 3356 cm^{-1} (-OH) e um pico 1041 cm^{-1} (C-O-C), semelhantes na GC.

[053] A figura 2 apresenta o tamanho e Potencial Zeta das nanopartículas sem revestimento. Onde, NP1 = fase orgânica acetona, NP2 = fase orgânica acetona + DMSO (1:1).

[054] A figura 3 apresenta o tamanho e potencial Zeta das nanopartículas com revestimento. Onde, NP2 – DMSO + Acetona (1:1) e a proporção de suspensão de NP2 + QTS usada foi 2:1.

Descrição da invenção

[055] É objeto da presente invenção obter nanopartículas poliméricas a partir da goma de cajueiro acetilada recobertas com biopolímero quitosana para a liberação do fármaco nevirapina utilizado para o tratamento do HIV pediátrico.

[056] A goma de cajueiro foi submetida a um processo de modificação química, onde os grupamentos acetil foram introduzidos em sua estrutura em um processo com uso de solventes, resultando na goma de cajueiro acetilada.

[057] As nanopartículas foram formuladas por emulsificação e evaporação de solventes e depois foram revestidas por adição gota a gota de solução de quitosana. Esta invenção inclui a produção de sistemas de liberação por meio de formulações para veiculação de moléculas com atividade antiviral.

[058] A presente invenção tem a vantagem de ser capaz de fornecer uma nova tecnologia de veiculação de fármacos antivirais a partir de um produto natural procedente do Brasil, utilizando-se goma de cajueiro acetilada com a oportunidade de aplicar recursos naturais abundantes no país, pouco explorado e com menor toxicidade.

A goma de cajueiro acetilada (GCA) foi sintetizada conforme descrito por PITOMBEIRA et al. (2015).

[059] A modificação química da GCA foi confirmada utilizando por espectroscopia na região do infravermelho usando espectrofotômetro FT-IR PerkinElmer, espectro 400, no módulo ATR, na faixa de 4000 a 650 cm^{-1} .

[060] As nanopartículas não recobertas foram preparadas seguindo a técnica de evaporação de solvente. Foram preparadas duas formulações nomeadas NP1-NVP e NP2-NVP. Para a primeira formulação, GCA 20 mg e NVP 10 mg foram dissolvidas em 2 mL de acetona. Esta fase orgânica foi adicionada lentamente à água 10 mL, sob sonicação, durante 2 min, com amplitude de 70%. Água foi então usada para completar o volume final até 20 mL. As nanopartículas foram mantidas sob agitação magnética a 350 rpm a temperatura ambiente para evaporação completa do solvente orgânico. A outra formulação mudou unicamente de acetona para 2 mL da mistura de acetona/DMSO (1:1). Nanopartículas compostas apenas com polímero também foram produzidas, seguindo o mesmo procedimento.

[061] As nanopartículas foram recobertas com solução de quitosana. Para obter a solução de quitosana, o polímero foi dissolvido em solução de ácido acético a 1% (v/v) com agitação por 12 h. O recobrimento envolve a adição por gotejamento de uma solução de quitosana nas concentrações 0,025% e 0,05% (p/v) à suspensão de nanopartículas de GCA. Após a adição as formulações foram mantidas sob agitação por 40 min a temperatura ambiente, as nanopartículas foram codificadas com os nomes de NP2 - QTS (0,025%) – NVP e NP2 - QTS (0,05%) – NVP. Nanopartículas não carregadas (NP2-Branco) foram recobertas para a formulação NP2-NVP, seguindo o mesmo procedimento.

[062] As medidas do tamanho das partículas e o índice de polidispersão foram realizados através do espalhamento dinâmico de luz (espectroscopia de correlação de fótons)

utilizando um analisador de partícula Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments Ltd., UK), 2 mL de cada suspensão de nanopartículas foram centrifugadas a 4.000 RPM por 2 minutos. As medições foram realizadas em triplicata a 25°C com uma detecção de ângulo de 90°. Dados foram apresentados como a distribuição média do tamanho e o desvio padrão do tamanho das partículas. Segundo as figuras 2 e 3, as nanopartículas apresentaram tamanho médio variando de 127,2 a 221,3 as não recobertas e de 403,5 a 596,5 as recobertas.

[063] A carga superficial das nanopartículas foi determinada por eletroforese doppler laser, utilizando o equipamento Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments Ltd., UK). As medições foram realizadas em uma célula de eletroforese capilar dobrada (Malvern Instruments Ltd., UK) a 25°C, 2 mL de cada suspensão de nanopartículas foram centrifugadas a 4.000 RPM por 2 minutos. A análise de potencial zeta, foram realizadas em triplicata e os dados foram apresentados como média e desvio padrão. As nanopartículas apresentaram uma carga de superfície variando de -44,7 a -33,0 as não recobertas e +54,3 a 64,0 as recobertas.

[064] Para verificar a eficiência de encapsulação e determinar o drug loading, foi realizado o seguinte procedimento. Nanopartículas contendo nevirapina (100 uL) foram colocadas em um eppendorf com capacidade para 2 mL, e diluídas em 1900 uL de água ultrapura, separadas do sobrenadante aquoso contendo nevirapina livre por centrifugação (11.000 rpm por 40 min a 25 °C), a quantidade de nevirapina livre foi determinada em triplicata com espectrofotômetro Varian Cary 50 UV-Vis (Agilent Technologies, Santa Clara, Califórnia, EUA), na absorbância de 283 nm, usando uma cubeta de micro quartzo (10 mm de caminho óptico). A diferença entre a quantidade inicial de nevirapina e a nevirapina no sobrenadante corresponde à quantidade de nevirapina retida nas nanopartículas.

[065] **Equação 2:**
$$Massa\ livre = \frac{Concentração \times volume\ final}{0,1 \times 200}$$

[066] **Equação 3:**
$$\% Livre = \frac{100 \times Massa\ livre}{Peso\ do\ fármaco}$$

[067] **Equação 4:**
$$EE = 100 - \% livre$$

[068] **Equação 5:**
$$DL (\%) = \frac{Massa\ inicial\ do\ fármaco - massa\ livre}{massa\ do\ polímero + massa\ inicial\ do\ fármaco} \times 100$$

[069] A morfologia das nanopartículas foi analisada por Microscopia de Força Atômica (MFA). As amostras foram diluídas na proporção de 1:10 (v/v) e deixadas em banho ultrassônico por 30 minutos. Posteriormente foi retirada uma alíquota de 10 µL de cada amostra e depositada em uma superfície de mica, em seguida foi deixada por 15 minutos em uma estufa a uma temperatura de 36 °C, para a secagem e realização da análise. O equipamento utilizado para a análise foi o TT-AFM (AFM Workshop - EUA) no modo contato intermitente, utilizando as pontas de Silício da TED PELLA (TAP300-G10) em uma frequência de amplitude aproximadamente 239 kHz. O programa Gwyddion 2.45, foi utilizado para tratar as imagens e obter o tamanho (nanômetros) das nanopartículas. A análise estatística dos resultados obtidos foi realizada com o uso do programa GraphPad Prism 6, bem como obter histogramas de tamanho das nanopartículas.

[070] Para caracterizar o perfil de liberação de nevirapina em condições que simulam o trato intestinal, 8 mg de nanopartículas liofilizadas foram colocadas em uma membrana de diálise (14 kDa) em 7 mL de tampão fosfato pH 6,8 (37 °C) com agitação constante de 120,00 RPM. As amostras foram recolhidas e substituídas pelo mesmo volume de meio de incubação em tempos pré-determinados. Para determinação da insulina liberada das nanopartículas, as amostras foram analisadas com espectrofotômetro Varian Cary 50 UV-Vis (Agilent Technologies, Santa Clara, Califórnia, EUA), na absorbância de 283 nm, usando uma cubeta de micro quartzo (10 mm de caminho óptico).

Exemplos de concretizações da invenção

[071] Sistema nanoparticulado composto por as matrizes poliméricas goma do cajueiro acetilada e quitosana para o carreamento do fármaco nevirapina como uma alternativa para o tratamento do HIV pediátrico.

REIVINDICAÇÕES

1. SISTEMA NANOPARTICULADO, **caracterizado por** ser produzido com goma do cajueiro acetilada e quitosana para o carreamento de fármacos para tratamento do HIV
2. SISTEMA NANOPARTICULADO de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** produção de nanopartículas utilizando massa de goma do cajueiro acetilada 5,0 a 40,0 mg, massa de fármaco preferencialmente nevirapina 5,0 a 40,0 mg e solubilização em meio orgânico, fazendo uso dos solventes orgânicos acetona ou acetona/dimetilsulfóxido (1:1 v/v), no volume de 0,5 a 4,0 mL e adição de água no volume de 5,0 a 20,0 mL
3. SISTEMA NANOPARTICULADO de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado por** uso do disruptor celular ultrassônico com amplitude de 40 a 80 % por tempo 1 a 4 minutos, para homogeneização e obtenção de partículas na nanoescala
4. SISTEMA NANOPARTICULADO de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado por** adição de água no sistema obtido para que o volume final seja 20,0 mL e agitação magnética ate a evaporação do solvente orgânico
5. SISTEMA NANOPARTICULADO de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado por** recobrimento das nanopartículas por gotejamento fazendo uso de uma solução de quitosana 1% na concentração entre 0,01 a 0,1%, sob agitação magnética e temperatura ambiente.

DESENHOS

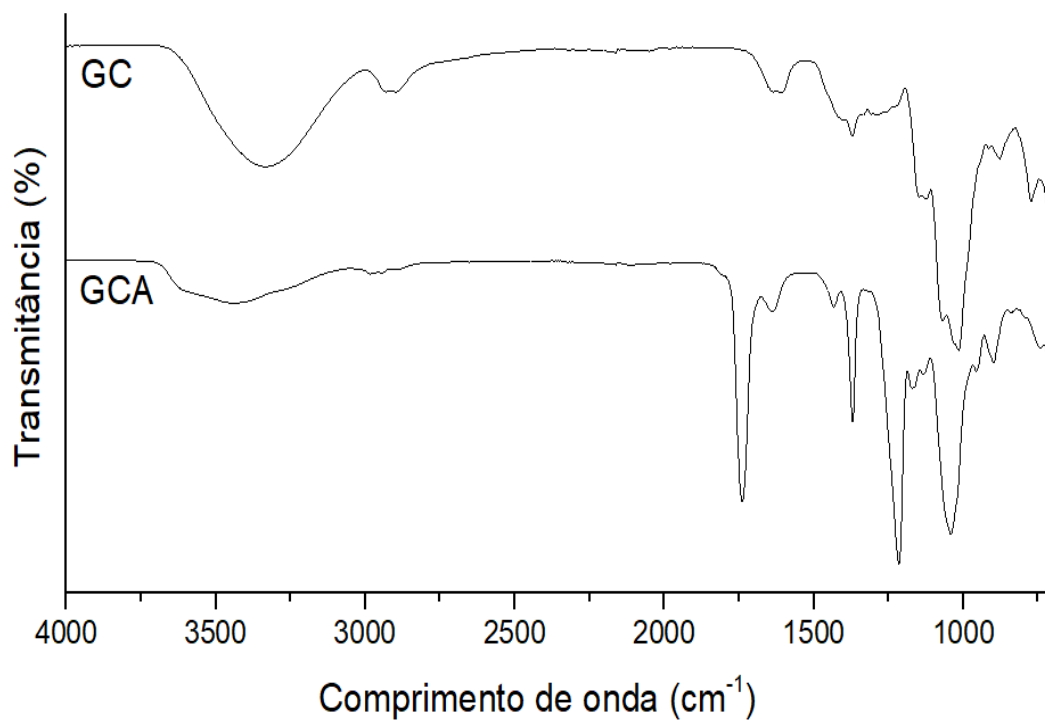


Figura 1

	Tamanho	PDI	Potencial Zeta (mV)	EE	DL
NP1-Branco	215,7 ± 1,5	0,127 ± 0,01	-41,4 ± 0,4	-	-
NP1-NVP	221,3 ± 19,9	0,293 ± 0,08	-39,7 ± 2,2	80,9 ± 0,22	27,3 ± 0,26
NP2-Branco	220,8 ± 1,0	0,156 ± 0,01	-33,0 ± 0,4	-	-
NP2-NVP	127,2 ± 17,7	0,167 ± 0,05	-44,7 ± 3,4	89,6 ± 0,97	30,15 ± 0,53

Figura 2

	Tamanho	PDI	Potencial Zeta (mV)
NP2 - QTS (0,025%) - Branco*	403,5 ± 5,2	0,283 ± 0,07	+61,5 ± 4,6
NP2 - QTS (0,025%) - NVP*	437,3 ± 14,0	0,250 ± 0,02	+54,3 ± 1,5
NP2 - QTS (0,05%) - Branco*	452,9 ± 9,6	0,263 ± 0,02	+64,0 ± 1,3
NP2 - QTS (0,05%) - NVP*	596,5 ± 16,9	0,327 ± 0,06	+62,5 ± 1,4

Figura 3

RESUMO

**SISTEMAS NANOPARTICULADOS A PARTIR DO POLISSACARÍDEO
MODIFICADO DE *Anacardium occidentale* L. (GOMA DO CAJUEIRO)
PARA O TRATAMENTO DO HIV PEDIÁTRICO**

A presente invenção descreve o processo de obtenção e a aplicação de sistemas de liberação de medicamentos. O sistema de liberação de medicamentos consiste em um sistema nanoestruturado, a partir de um heteropolissacarídeo, modificado, para sua utilização na área farmacêutica. O processo de hidrofobização na goma do cajueiro acetilada favorece a interação com polímeros catiônicos para formar nanopartículas. Seu uso é indicado para o transporte de fármacos contra o HIV, preferencialmente nevirapina.