



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA E INORGÂNICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

## Síntese de nanopartículas à base de goma do cajueiro para aplicação em sistemas de liberação de fármacos

Raquel Evangelista de Moura

Orientadora: Dra. Regina Célia Monteiro de Paula

Co-Orientadora: Dra. Durcilene Alves da Silva

Fortaleza - Ceará

2009



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA E INORGÂNICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

## Síntese de nanopartículas à base de goma do cajeeiro para aplicação em sistemas de liberação de fármacos

Raquel Evangelista de Moura

Dissertação submetida à coordenação  
do programa de Pós-graduação em  
Química, como requisito parcial para  
obtenção do grau de mestre

Fortaleza - Ceará

2009

M889s Moura, Raquel Evangelista de

Síntese de nanopartículas à base de goma do cajueiro para aplicação em sistemas de liberação de fármacos / Raquel Evangelista de Moura , 2009.

81 f; il. enc.

Orientadora: Profa. Dra. Regina Célia Monteiro de Paula

Co-Orientadora: Dra. Durcilene Alves da Silva


Área de concentração: Química

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências. Depto. de Química Orgânica e Inorgânica, Fortaleza, 2009.

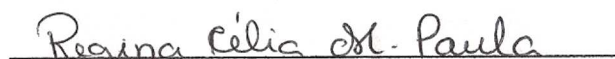
1. Nanopartículas 2. Goma de Cajueiro 3. Fármaco I. Paula, Regina Célia Monteiro de (orient.) II. Silva, Durcilene Alves da (co-orient.) III. Universidade Federal do Ceará – Programa de Pós-Graduação em Química IV. Título

CDD 546

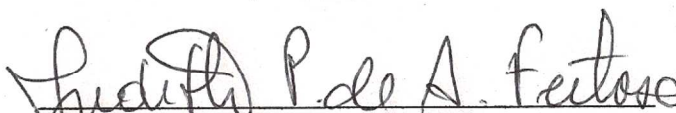
Esta Dissertação foi apresentada como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre em Química, outorgado pela Universidade Federal do Ceará, e em cuja Biblioteca Central encontra-se à disposição dos interessados.

  
Raquel Evangelista de Moura  
Raquel Evangelista de Moura

Dissertação aprovada em: 01/09/2009

  
Regina Célia Monteiro de Paula  
Dra. Regina Célia Monteiro de Paula  
(Orientador -UFC)

  
Ana Cristina de Oliveira Monteiro Moreira  
Dra. Ana Cristina de Oliveira Monteiro Moreira  
(UNIFOR)

  
Judith Pessoa de Andrade Feitosa  
Dra. Judith Pessoa de Andrade Feitosa  
(UFC)

## ***Agradecimentos***

À Deus por iluminar meu caminho e me dar forças para prosseguir. Muito obrigada por tudo.

Aos meus pais por todo carinho, amor e confiança que depositaram em mim durante toda a minha vida.

Ao meu esposo por toda sua cumplicidade, renúncia, apoio, dedicação e pelo seu incomparável amor.

À professora Regina Célia Monteiro de Paula pela competência com que orientou e o tempo que generosamente me dedicou.

À Durcilene por sua dedicação e apoio que me foram dados no decorrer deste trabalho.

Às professoras do laboratório de polímeros que me ajudaram com esclarecimentos e ideias.

Aos colegas do laboratório de polímeros pelo apoio e entusiasmo.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Química que contribuíram para a minha formação.

À CAPES pela bolsa concedida.

À rede Nanoglicobiotecnologia pelo suporte financeiro.

E a todos, colegas ou amigos, que contribuíram direta ou indiretamente para a realização desse estudo.

## Sumário

Resumo .....	i
Abstract .....	iii
Lista de figuras .....	v
Lista de tabelas .....	vii
1. INTRODUÇÃO .....	1
1.1. Polisacarídeos .....	2
1.2. Gomas .....	3
1.3. Goma de cajueiro .....	3
1.3.1. Modificação e aplicação .....	7
1.3.2. Copolimerização .....	10
1.4. Poliacrilamida .....	13
1.5. Sistemas de liberação controlada .....	16
1.5.1. Nanopartículas .....	18
1.6. Malária .....	21
1.6.1. Cloroquina .....	23
2. OBJETIVOS .....	25
2.1. Objetivos gerais .....	25
2.2. Objetivos específicos .....	25
3. METODOLOGIA .....	26
3.1. Materiais .....	26
3.2. Nanopartículas de goma de cajueiro enxertada com poliacrilamida .....	26
3.3. Modificação hidrofóbica da goma de cajueiro com anidrido propiônico .....	28
3.4. Preparação de nanopartículas auto-estruturadas .....	28
3.5. Caracterização das nanopartículas .....	28
3.5.1. Estudo de espectroscopia na região do infravermelho .....	28
3.5.2. Espectroscopia de ressonância Magnética Nuclear .....	28
3.5.3. Análise termogravimétrica .....	28
3.5.4. Determinação de tamanho de partícula e potencial zeta .....	29
3.6. Incorporação do fármaco e ensaio de liberação .....	29
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	30
4.1. Nanopartículas de goma de cajueiro enxertada com poliacrilamida .....	30
4.1.1. Espectroscopia na região do Infravermelho .....	30
4.1.2. Análise Termogravimétrica .....	32
4.1.3. Determinação do Tamanho de partícula .....	35

4.1.3.1. Efeito da proporção de goma .....	35
4.1.3.2. Efeito da proporção de reticulante.....	37
4.1.3.3. Efeito do tempo na estabilidade das nanopartículas .....	37
4.1.3.4. Efeito da liofilização no tamanho das nanopartículas.....	38
4.1.3.5. Efeito de pH no tamanho das nanopartículas.....	39
4.1.4. Incorporação e ensaio de liberação do fármaco.....	41
4.2. Nanopartículas auto-estruturadas de goma de cajueiro modificada hidrofobicamente .....	42
4.2.1. Espectroscopia na região do Infravermelho .....	42
4.2.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear .....	44
4.2.3. Análise Termogravimétrica .....	47
4.2.4. Determinação do tamanho de partícula.....	48
4.2.4.1. Efeito do tempo na estabilidade das nanopartículas .....	50
4.2.4.2. Efeito da liofilização no tamanho de partícula .....	51
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	52
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	54

## **Resumo**

Nanopartículas à base de goma de cajueiro foram obtidas por duas rotas. Na primeira rota, nanopartículas de goma de cajueiro foram sintetizadas através da reação de enxertia com poliacrilamida (goma de cajueiro-g-poliacrilamida). Na segunda, a goma foi modificada pela reação do polissacarídeo com anidrido propiônico. A formação das nanopartículas através do derivado do polissacarídeo foi feita por auto-estruturação através da aplicação do processo de diálise. Nanopartículas de goma de cajueiro-g-poliacrilamida foram caracterizadas por espectroscopia na região do infravermelho (IV), análise termogravimétrica (TGA) e tamanho de partícula. A espectroscopia no IV confirma a enxertia de poliacrilamida na estrutura do polissacarídeo e indica que parte da poliacrilamida foi hidrolisada. A curva TGA da goma de cajueiro-g-poliacrilamida mostra 5 eventos de degradação. Este modelo é muito diferente das curvas TGA da goma de cajueiro e da poliacrilamida, no qual foram observados apenas dois eventos de degradação, confirmando a modificação da estrutura da goma de cajueiro. A mudança da razão goma/acrilamida/agente reticulante não interfere no tamanho de partícula. Nanopartículas com distribuição unimodal e média de tamanho de 8 nm foram obtidas. As partículas têm a superfície carregada negativamente, inferido pelo potencial zeta negativo observado. As nanopartículas mostraram propriedades sensíveis ao pH. Agregação foi observada após a liofilização da suspensão de nanopartículas. Cloroquina, um fármaco usado no tratamento da malária, foi incorporado às nanopartículas. A liberação do fármaco revelou-se dependente do pH, sendo observado liberação controlada durante 8 dias em pH 6,0. Modificação da goma de cajueiro com anidrido propiônico foi conformado por espectroscopia na região do IV, ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^{13}\text{C}$  e TGA. A estimativa do grau de substituição (GS) de grupos propionato na goma de cajueiro foi calculado por RMN  $^{13}\text{C}$  e encontrou-se igual a 1,7. A formação de nanopartículas através de diálise foi feita usando acetona ou DMSO como solvente para nanopartículas e água como não-solvente. Distribuição de tamanho de partícula unimodal foi observado em ambos os solventes. Tamanho de partícula entre 42 e 142 nm foi observado, dependendo da concentração da solução ou do solvente usado no processo de diálise. Menores partículas foram obtidas usando DMSO como solvente. Nanopartículas mostraram-se estáveis por um período de tempo de 120 dias. Agregação foi observada depois da liofilização da suspensão de nanopartículas.



## ***Abstract***

Nanoparticles based on cashew gum were obtained by two routes. In the first route, nanoparticles of cashew gum were synthesized by a graft reaction with polyacrylamide (cashew gum-g-polyacrylamide), in the second one the gum was modified by reaction of the polysaccharide with propionic anhydride. The formation of the nanoparticle from the propionic polysaccharide derivative was made by self-assembly applying the dialysis process. Nanoparticles from the cashew gum-graft-acrylamide were characterized by infrared spectroscopy (FT-IR), thermogravimetric analysis (TGA) and particle size. Infrared spectroscopy confirms the graft of acrylamide onto polysaccharide structure and indicates that part of polyacrylamide has been hydrolyzed. TGA analysis of cashew gum-g-polyacrylamide shows five degradation events. This pattern is very different of the TGA curves from cashew gum and polyacrylamide where only two degradation events were observed, confirming the modification on the cashew gum structure. The change in gum/acrylamide/crosslinking agent ratio does not interfere on particle size. Nanoparticles with unimodal particle size distribution and average particle size of 8 nm were obtained. The particles have a negative surface; this was inferred by the negative zeta potential observed. The nanoparticle shows pH sensitive properties. Aggregation was observed after freeze-drying of nanoparticle suspension. Chloroquine a drug for malaria treatment was incorporated into the nanoparticles. The release of the drug shows to be pH dependent with a controlled release observed for 8 days been observed at pH 6.0. Modification of cashew gum with propionic anhydride was confirmed by FT-IR and  $^{13}\text{C}$ - nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy and TGA analysis. A estimative of degree of substitution (DS) of propionate groups on cashew gum was calculate by  $^{13}\text{C}$ -NMR and found to be equal to 1.7. The formation of nanoparticle through dialysis process was made using acetone or DMSO as solvent for nanoparticles and  $\text{H}_2\text{O}$  as a non-solvent. Unimodal particle size distribution was observed in both solvents. Particle size ranging from 42 to 142 nm were obtained their size were found to depend on solution concentration or solvent used in the dialysis process. Small particles were obtained using DMSO as solvent. Nanoparticles were shown to be stable for a storage time up to 120 days. Aggregation was also observed after freeze-drying of nanoparticle suspension.

## ***Lista de Figuras***

Figura 1. Representação esquemática de estruturas lineares e ramificadas de polissacarídeos.....	2
Figura 2. (A) Unidades monossacarídicas da composição da goma do cajueiro do nordeste. (B) Representação da estrutura do polissacarídeo extraído do exsudato do cajueiro.....	6
Figura 3. Representação da goma de cajueiro modificada por carboximetilação (A) e por reticulação com epícloridrina (B) .....	8
Figura 4. Representação esquemática de copolímeros tipo enxertado.....	10
Figura 5. Esquema de copolimerização por enxertia em polissacarídeos.....	13
Figura 6. Esquema de reação de copolimerização da poli(acrilamida) na quitosana ..	14
Figura 7. Estrutura da acrilamida (A), da poli(acrilamida) neutra (B), da aniônica (C) e da catiônica (D). .....	15
Figura 8. Esquema de polimerização da acrilamida.....	16
Figura 9. Concentração plasmática efetiva de fármacos em função do tempo em: sistemas convencionais (curva contínua) e sistemas de liberação sustentada (curva tracejada). .....	18
Figura 10. Estrutura da cloroquina .....	24
Figura 11. Espectro de infravermelho de NP PAM, GC/Am NP2, GC/Am NP1 e GC.31	
Figura 12. Curvas TG e DTG de GC/Am NP2, NP PAM e GC.....	33
Figura 13. Distribuição de tamanho das nanopartículas de GC/Am NP1, NP 1,5, NP2 e NP 2,5 .....	36
Figura 14. Estabilidade das nanopartículas em suspensão. ....	38
Figura 15. Tamanho de partícula antes e após a liofilização .....	39
Figura 16. Perfil de liberação de cloroquina em nanopartículas de goma de cajueiro em poli(acrilamida) em pH 2,5 a 37°C.....	41
Figura 17. Perfil de liberação de cloroquina em nanopartículas de goma de cajueiro e poli(acrilamida) em pH 6,0 a 37°C.....	42

Figura 18. Reação de hidrofobização de goma de cajueiro com anidrido propiônico.....	42
Figura 19. Espectro infravermelho A) goma de cajueiro; B) goma de cajueiro hidrofobizada.....	43
Figura 20. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C de goma de cajueiro em DMSO deuterado....	44
Figura 21. HMQC em DMSO deuterado da goma de cajueiro. ....	45
Figura 22. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C da goma de cajueiro hidrofobizado em DMSO deuterado .....	45
Figura 23. Espectro de DEPT 135 da goma de cajueiro em DMSO.....	46
Figura 24. Espectro de DEPT 135 da goma de cajueiro hidrofobizada em DMSO. .	46
Figura 25. Curvas TG e DTG A- goma de cajueiro; B- goma de cajueiro hidrofobizada.....	47
Figura 26. Distribuição de tamanho de partícula de goma de cajueiro hidrofobizada em DMSO.....	49
Figura 27. Distribuição de tamanho de partícula de goma de cajueiro hidrofobizada em acetona.....	49
Figura 28. Estabilidade das nanopartículas em solução aquosa de goma de cajueiro hidrofobizada preparadas em DMSO em temperatura ambiente..	50
Figura 29. Estabilidade das nanopartículas em solução aquosa de goma de cajueiro hidrofobizada preparadas em acetona em temperatura ambiente .....	51

## ***Lista de Tabelas***

Tabela 1. Composição da goma de cajueiro de diferentes regiões geográficas. ....	5
Tabela 2. Polissacarídeos modificados por enxertia com acrilamida .....	11
Tabela 3. Condições reacionais para a síntese de GC-PAM nanopartículas .....	27
Tabela 4. Condições reacionais para a síntese de GC-PAM nanopartículas, variando a razão de agente reticulante .....	27
Tabela 5. Parâmetros obtidos do TGA para GC, NP PAM e NP2. ....	34
Tabela 6. Parâmetros das nanopartículas de GC/PAM.....	36
Tabela 7. Efeito da proporção de MBA no tamanho das nanopartículas .....	37
Tabela 8. Efeito de pH no tamanho das nanopartículas após ressuspensão.....	40
Tabela 9. Efeito de pH no potencial zeta após ressuspensão.....	40
Tabela 10. Tamanho das nanopartículas de goma de cajueiro hidrofobizada .....	48

## 1. INTRODUÇÃO

A Ciência de Polímeros tem dado grande importância na preparação e aplicação de novos materiais. Sistemas poliméricos obtidos pela mistura e/ou associação de polímeros distintos na forma de redes interpenetradas, blendas poliméricas ou copolímeros em bloco ou grafitados recebem atenção dos pesquisadores nos últimos anos, sobretudo devido à vasta possibilidade de aplicação que incluem os setores farmacêutico, médico, tecnológico e agropecuário (Bucholz e Peppas, 1994; Xia e col., 2005; Toti e Aminachavi, 2004; Rokhade, Patil e Aminabhavi, 2007 e El-Rehim, Hegazy e El-Mohdy, 2004).

A associação de polissacarídeos com polímeros sintéticos é investigada na busca por materiais que apresentem suas propriedades originais reforçadas ou mesmo fornecer novas funcionalidades, que influenciam suas características físicas, químicas, mecânicas e reológicas. Propriedades de alguns polissacarídeos como abundância, biodegradabilidade, biocompatibilidade e não toxicidade têm favorecido a escolha desses polímeros na preparação de biomateriais (Liu, Jiao e Wang, 2008).

Nas últimas décadas tem ocorrido um grande número de pesquisas com interesse em descobrir novas aplicações de nanopartículas na área biomédica. Um objetivo importante da indústria farmacêutica é descobrir novos agentes para serem usados na terapia medicamentosa e que possam ser seletivos para áreas específicas do corpo, obtendo-se o efeito terapêutico desejado. Nesse contexto, as nanopartículas se destacam com o propósito de melhorar a resposta biológica do fármaco. A possível aplicação da nanobiotecnologia para doenças negligenciadas traz esperança para a melhora da situação de milhares de pessoas afetadas (Marcato e Durán, 2008).

Considerando a busca por novas formulações farmacêuticas e também o potencial que o Estado do Ceará tem como fonte da goma do cajueiro, essa proposta de trabalho visa a síntese de nanopartículas à base de goma do cajueiro com intuito de aplicá-los em sistemas de liberação de fármacos.

## 1.1 Polissacarídeos

Quimicamente, os polissacarídeos podem ser definidos como polímeros de alta massa molecular formados de unidades repetitivas denominadas monossacarídeos ligados por ligações glicosídicas. Podem ser obtidos de exsudatos de árvores, algas, sementes, fungos e por fermentação microbológica (Whistler e Bemiller, 1993).

O grau de polimerização varia de 200 a 3000, podendo em alguns polissacarídeos chegar a valores de 15.000. Polissacarídeos podem ser lineares (Figura 1X) ou ramificados (Figuras 1Y e 1Z). Os ramificados podem ser subdivididos em dois tipos, um que possui ramificação curta ou com um só substituinte na cadeia principal (Figura 1Y) e outro altamente ramificado (Figura 1Z). As estruturas altamente ramificadas são características de polissacarídeos de exsudatos (Danishefky, Whistler e Bettelheim, 1970).

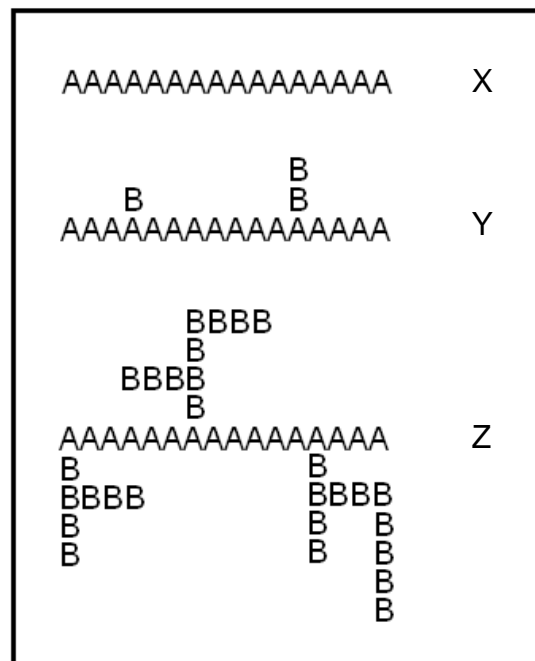


Figura 1. Representação esquemática de estruturas lineares e ramificadas de polissacarídeos (Danishefky, Whistler e Bettelheim, 1970).

Quanto ao tipo de monossacarídeo eles podem ser classificados em homopolissacarídeos ou homoglicanas, quando são constituídos de um único tipo de monossacarídeo. Quando dois ou mais tipos de monossacarídeos estão presentes

na estrutura do polissacarídeo, estes são denominados heteropolissacarídeos ou heteroglicanas (Mathur e col., 1987).

## **1.2 Gomas**

As gomas são polissacarídeos solúveis em água que formam soluções viscosas a baixas concentrações. A palavra goma teve origem no Egito, onde o exsudato de árvores (goma arábica) era designado de Kami, (Whistler,1993), o qual era utilizado para estabilizar pigmentos (Whistler,1993). As gomas são empregadas nas indústrias de alimentos e farmacêutica como espessantes e estabilizantes, entre outras aplicações (Cunha e col. 2009).

As gomas mais utilizadas industrialmente são: amido, derivados de celulose, goma guar, arábica, ghatti, caraia, tragacanto, gelana e ágar. Entretanto a busca de novas gomas com propriedades especiais tem despertado interesse da comunidade científica como a de exsudatos de árvores de clima tropical (Cunha e col. 2009).

As gomas extraídas de exsudatos foram as primeiras gomas conhecidas (Whistler,1993). As principais famílias que incluem espécies que produzem gomas na forma de exsudatos são *Leguminosae*, *Combretaceae* e *Anacardiaceae*. Estas espécies exsudam goma, principalmente no caule e galhos, como mecanismo de defesa contra predadores e como consequência de ferimentos (Cunha e col. 2009).

Goma arábica (*Acacia senegal*), goma ghatti (*Anogeissus latifolia*), goma caraia (*Sterculia urens*) e goma tragacanto (*Astragalus sp*) são exemplos de gomas de exsudatos cujas propriedades e estruturas foram investigadas e são utilizadas industrialmente (Cunha e col. 2009).

## **1.3. Goma do cajueiro**

O polissacarídeo ou goma extraída do exsudato do cajueiro é matéria prima abundante no nordeste do Brasil, lugar provável em que o cultivo da planta tenha se originado com a tradição de exploração pelas tribos indígenas da região (Barros, 1995).

O cajueiro pode ser considerado planta de porte alto (6 a 12 metros). Foi utilizado como espécie vegetal para florestamentos e existe registro do seu uso

como árvore ornamental e para sombreamento. É extensivamente cultivado no Brasil, além de países como Quênia e Índia.

A casca do tronco é adstringente, rica em tanino, própria para o curtume e contém substância tintorial vermelho-escuro utilizada para tingir roupas e redes. O principal produto do cajueiro é a sua castanha, mas existe potencial para a exploração da goma exsudada do cajueiro (de Paula, Heatley, e Budd, 1998).

A goma de cajueiro apresenta uma grande possibilidade de produção comercial. A área cultivada com cajueiro, segundo o IBGE, em 2006 era de 710.404 hectares. A produção média de goma/planta/ano é de 700 g (Bandeira, 1991). Tomando em consideração que o adensamento médio é de 100 plantas/hectare, a possibilidade de produção da goma/ano seria de 50.000 toneladas, quantidade muito superior à importada de goma arábica, por exemplo, em 2008 (6700 ton). Seria uma forma de agregar valor à cajucultura, desde que existisse mercado para a goma (Cunha e col. 2009).

A composição dos polissacarídeos extraídos de fontes vegetais pode, muitas vezes, sofrer pequenas variações em função de fatores naturais como: origem da planta, tipo de solo, clima, época do ano, entre outros fatores (Tabela 1). Na análise da goma do cajueiro do Nordeste do Brasil (de Paula e Rodrigues, 1995; de Paula, Heatley e Budd, 1998) foi encontrado  $\beta$ -D-galactose (72%),  $\alpha$ -D-glucose (14%), arabinose (4,6%), ramnose (3,2%) e ácido glucurônico (4,7%).



Tabela 1. Composição da goma de cajueiro de diferentes regiões geográficas.

Monossacarídeo	Composição (%) da goma de cajueiro de diferentes países			
	Brasil <sup>1</sup>	Índia <sup>2</sup>	Papua <sup>2</sup>	Venezuela <sup>3</sup>
Galactose	72	61	63	49
Arabinose	4,6	14	16	31
Manose	-	2	1	4
Xilose	-	2	-	1
Ramnose	3,2	7	7	7
Glucose	14,0	8	9	-
Ácido Urônico	4,5	6,2	5,7	8

<sup>1</sup> (de Paula, Heatley e Budd, 1998)

<sup>2</sup> (Anderson e Hendrie, 1970)

<sup>3</sup> (Pinto e col., 1995)

Os resultados indicaram que a goma do nordeste do Brasil é basicamente constituída de uma cadeia principal de galactose (1→3), com ramificação de galactose (1→6), tendo unidades de ramnose, ácido glucurônico e arabinose como grupos terminais (Figura 2).

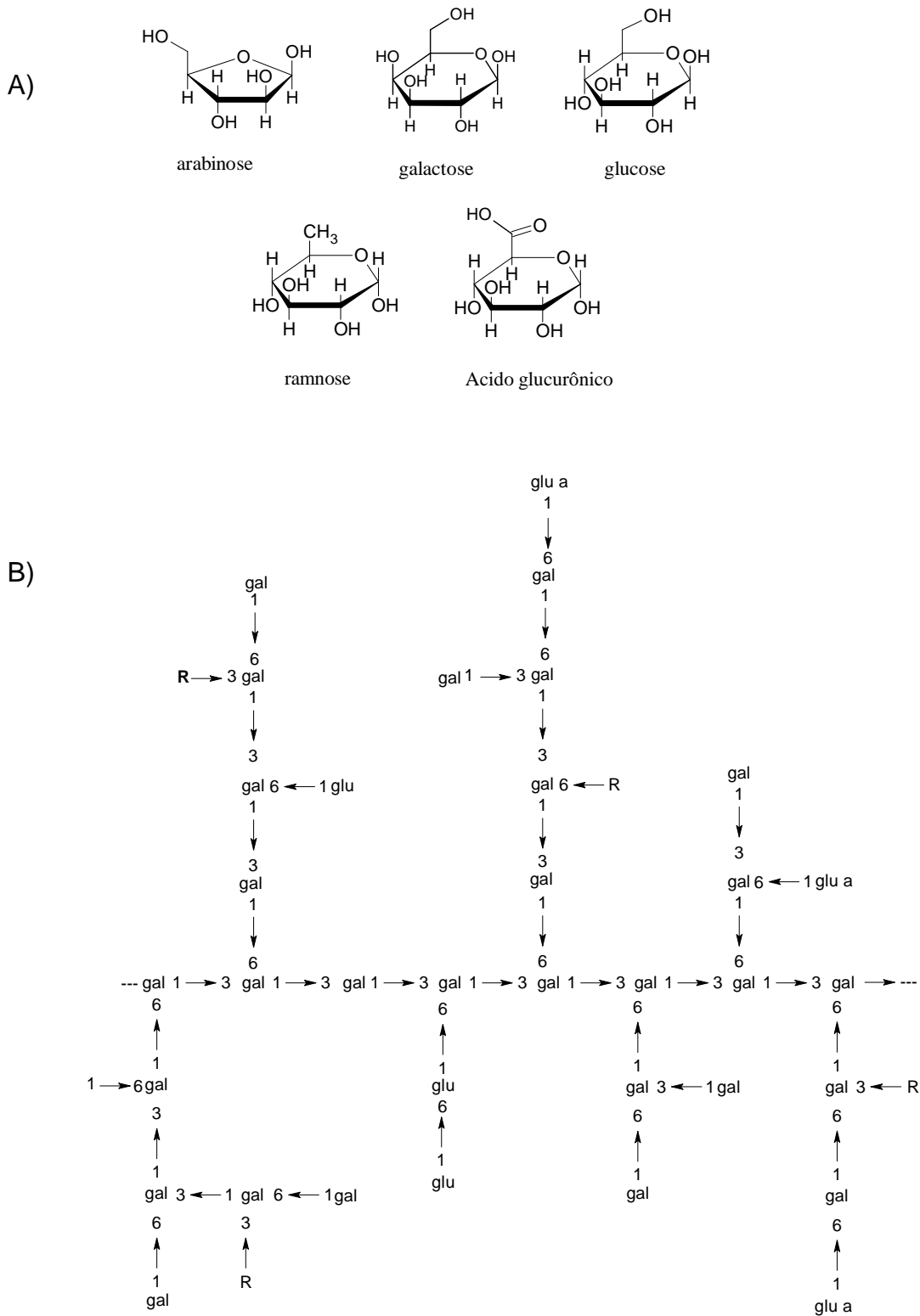


Figura 2. (A) Unidades monossacarídicas da composição da goma do cajueiro do nordeste. (B) Representação da estrutura do polissacarídeo extraído do exsudato do cajueiro. (R = ramnose, arabinose). (Cunha e col., 2007)

### 1.3.1 Modificação e aplicação

Os polissacarídeos naturais apresentam-se como uma opção para esta finalidade, não apenas por sua origem biológica como também por sua habilidade em formar géis, sua capacidade de interagir com espécies dissolvidas e outras moléculas como proteínas e lipídios, além do fato de que alguns polissacarídeos apresentarem propriedades similares a polímeros sintéticos (Yang e Du, 2003).

A busca por materiais biodegradáveis, extraídos de fontes renováveis e que apresentem melhor desempenho a menor custo é cada vez mais presente na comunidade científica. Vários derivados de polissacarídeos têm sido preparados através de modificação química de modo a melhorar as propriedades físico-químicas, mecânicas ou químico-biológicas, ampliando as possibilidades de utilização como novos materiais (Azevedo, 2002).

Vários tipos de modificações de polissacarídeos têm sido propostos via processos químicos baseados na introdução de grupos iônicos à estrutura do polissacarídeo, como é o caso das reações de carboximetilação, carboxilação ou na introdução de grupamentos substituintes em estruturas lineares (Picton e col., 1995). A remoção de ramificações ou sítios de hidratação, a introdução de substituintes hidrofóbicos e a formação de ligações cruzadas são exemplos clássicos de modificação química a que os polissacarídeos podem ser submetidos (Gamal-Eldeen e col., 2007).

Modificação hidrofóbica de polissacarídeos têm sido realizadas para a obtenção de derivados anfifílicos. Acetato de pululana foi obtido por Zhang e col. (2009) utilizando anidrido acético na presença de piridina. Jung e Jeong (2003) também utilizaram anidrido acético para obter acetato de pululana. Chi e col. (2008) obtiveram amido hidrofobicamente modificado, utilizando anidrido acético. Materiais com caráter anfifílico têm despertado interesse para a utilização em áreas farmacêuticas, biológicas e biotecnológicas.

Gomas de exsudato são geralmente solúveis em água ou formam géis físicos na presença de água. Para determinadas aplicações, a insolubilização desses materiais é necessária. Alguns dos processos utilizados para esse fim resultam na obtenção de um derivado com características de gel. A estrutura do gel

é caracterizada pela presença de ligações cruzadas entre as cadeias do polímero denominadas reticulações, as quais evitam a dissolução do polímero hidrofílico. Reticulação da goma de cajueiro com epícloridrina foi realizada para viabilizar sua utilização como matriz cromatográfica na separação de lectinas. O gel reticulado é capaz de ligar-se a proteínas galactose específica como frutalina, jacalina e lectinas da semente de *Artocarpus* (Lima e col., 2002). Hidrogéis foram obtidos por meio de insolubilização por reação de reticulação (Silva e col., 2006).

A goma de cajueiro foi submetida a modificações por introdução de grupos funcionais (carboximetilação e oxidação) para a obtenção de produtos com caráter de polieletrólito (Silva e col., 2004; Maciel, 2005).

Hidrogéis de goma de cajueiro com quitosana foram sintetizados por três diferentes rotas: complexação polieletrólítica (onde o polication e o poliânion utilizados foram, respectivamente, a quitosana e a goma de cajueiro modificada por carboximetilação), re-acetilação de quitosana e pelo mecanismo de formação de base de Schiff da quitosana e goma de cajueiro oxidada. Seu potencial na liberação controlada de fármacos foi avaliado utilizando pilocarpina como fármaco. (Maciel e col., 2005).

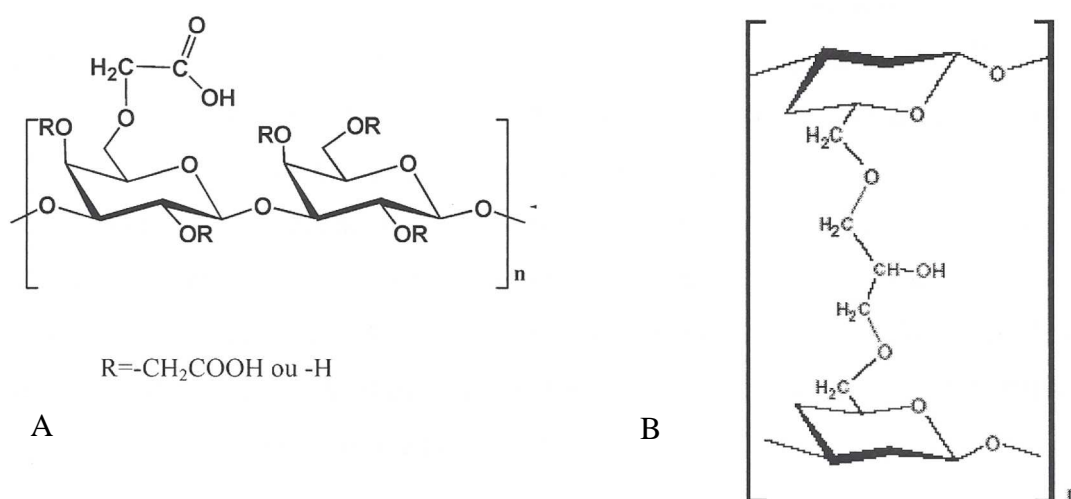


Figura 3. Representação da goma de cajueiro modificada por carboximetilação (A) e por reticulação com epícloridrina (B).

A goma de cajueiro apresenta aplicação como espessante para sucos e refrescos, emulsificante para molhos e saladas e suporte para microcápsulas e, ainda, como agente depressor para flotação de minério (Mothé, 2000). Possui características semelhantes às da goma arábica, podendo substituí-la como cola líquida para papel, na indústria farmacêutica, em cosméticos e como aglutinante de cápsulas e comprimidos, e na indústria de alimentos, como estabilizante de sucos, cervejas e sorvetes, bem como clarificante de sucos (Mothé e Correia, 2002). Apresenta ação fungicida quando misturada à água. Marques (1990) observou que o polissacarídeo apresenta atividade contra o crescimento de fungos e bactérias fitopatogênicas.

Algumas novas aplicações da goma de cajueiro têm sido propostas nos últimos anos. Hidrogéis com caráter superabsorvente foram obtidos por Guilherme e col. (2005) a partir da modificação da goma de cajueiro com metacrilato de glicidila para sua funcionalização e posterior polimerização e reticulação, utilizando acrilamida como monômero e bisacrilamida como reticulante; na preparação de hidrogéis superabsorventes para o condicionamento do solo (Silva, 2006), onde obtiveram-se hidrogéis sensíveis a variação de pH do meio e cujas características superabsorventes podem ser otimizadas variando-se as condições de síntese; avaliando-se a atividade antimicrobiana, onde a goma de cajueiro apresentou atividade contra *Listeria monocytogenes*, *Saccharomyces cerevisiae* e *Kluyveromyces marxianus* (Torquato e col., 2004); utilizou-se a goma de cajueiro na forma de emulsão como agente antiinflamatório no processo cicatricial de camundongos onde observou-se que a resolução do processo inflamatório foi favorecida, do ponto de vista histopatológico (Shirato e col., 2006); no cultivo do fungo *penicillium janthinellum* (Oliveira e col., 2004).

### 1.3.2 Copolimerização

Um copolímero é um polímero que apresenta mais de uma unidade monomérica na cadeia polimérica. A associação de polímeros diferentes para a obtenção de novos materiais pode ser conseguida através da reação de copolimerização por enxertia. O copolímero enxertado pode ser descrito como tendo uma estrutura similar a figura 4, onde são observadas ramificações do polímero B em diferentes pontos da cadeia do polímero A (Jenkins e Hudson, 2002). A nomenclatura geralmente utilizada para descrever um copolímero B enxertado no polímero A é B graft A ou B-g-A.

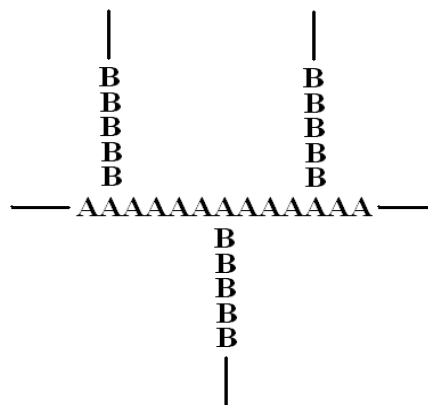


Figura 4. Representação esquemática de copolímeros tipo enxertado.

O interesse na modificação química de polímeros naturais por meio de reação de enxertia tem crescido devido ao ganho nas propriedades físico-químicas dos produtos e às novas possibilidades de aplicação industrial. Essa alternativa tem sido muito utilizada para a modificação de polissacarídeos, uma vez que a incorporação desses grupos influencia as suas propriedades físicas, químicas, mecânicas e reológicas. Vários polissacarídeos como: goma guar, celulose e alginato têm sido modificados por enxertia de polímeros sintéticos como poliácridamida, poliisopropilacrilamida e poliácridatos. Os materiais obtidos normalmente tem sua viscosidade alterada e ganham maior resistência à degradação biológica (Kutsevol e col., 2006).

Diferentes polissacarídeos e sistemas de iniciação por enxertia de poliacrilamida são mostrados na Tabela 2. Os sistemas de iniciação redox comumente escolhidos são os que utilizam persulfato de potássio ou CAN (nitrato cérico amoniacal).

Tabela 2. Polissacarídeos modificados por enxertia com acrilamida.

Polissacarídeo	Iniciador	Aplicação	Referência
Alginato	CAN	Floculação	Tripathy e Singh, 1999
CMC	CAN	Floculação	Biswal e Singh, 2004
	PSK	Liberação controlada	Bajpai e Giri, 2003
Goma guar	PSK/AA	-	Singh, 2004
	CAN	Liberação controlada	Soppimath e col., 2001
	PSK/AA	Tratamento de efluentes	Sanghi, Bhattacharya e Singh, 2006
Goma xantana	$Fe^{2+}/BrO_3^-$	-	Behari, 2001
Goma acácia	APS	Liberação controlada	Toti e Aminachavi, 2004
Dextrana	CAN	-	Kutsevol e col., 2006
Amido	-	Remoção de metais	Khalil e Farag, 1998

SK= persulfato de potássio; APS= persulfato de amônia; AA= ácido ascórbico; CAN= nitrato cérico amoniacal; CMC= carboximetilcelulose.

Os copolímeros de polissacarídeos são amplamente utilizados como floculantes (Thiphathy e Sing, 1999; Rath e Sing, 1998); como materiais para a preparação de sistemas de liberação controlada para medicamentos (Soppimath, Kulkarni, Aminabhavi, 2001) ou agroquímicos (Bajpai e Giri, 2003); para a preparação de polímeros superabsorventes (Kiakamjornwong, Chomsaksakul e Sonsuk, 2000); na preparação de filmes utilizáveis como embalagem de alimentos; na agricultura (Athawale e Lele, 2001) e como aditivos na indústria de papel (Morita e Ito, 1995).

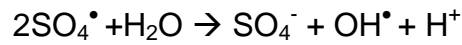
A copolimerização é frequentemente obtida por reação em cadeia. O esquema da reação de copolimerização por enxertia de PAM por iniciador redox para polissacarídeos pode ser observado na Figura 5 (Singh, Tiwari e Sanghi, 2006). O iniciador é decomposto pela ação de aquecimento gerando o radical sulfato. O radical capta o hidrogênio do grupo hidroxila do polissacarídeo para formar radicais alcóxidos, então esse sistema redox persulfato/polissacarídeo se comporta como centro ativo para iniciar a polimerização da PAM.

Uma das mais importantes aplicações da poliacrilamida e seus copolímeros é o seu uso como floculante. Singh (1995) sintetizou copolímeros de acrilamida com goma guar, xantana, amido, carboximetilcelulose e observou que os copolímeros de polissacarídeos exibem melhores características de floculação do que polissacarídeos e polímeros sintéticos convencionais isoladamente.

Hidrogéis podem também ser obtidos por meio de copolimerização de polissacarídeos, se algum agente de reticulação é introduzido durante ou após a síntese (Athawale e Mumbai, 1998). Microgéis com características pH-dependentes, ou seja, que respondem a variações de pH do meio foram obtidos a partir da reticulação com glutaraldeído de copolímeros de goma guar-g-poliacrilamida (Soppimath, kulkarni e Aminabhavim, 2001). Também foram obtidos hidrogéis de copolímeros à base de celulose, quitina e quitosana. A quitosana, com seus grupos  $\text{NH}_2$  e  $\text{OH}$ , foi a melhor escolha para essa reação. Um esquema típico da reação de quitosana é mostrado na Figura 6 (Kumbar, Soppimath e Aminabhavi, 2003).



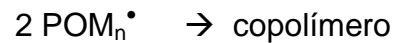
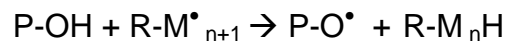
Iniciação



Propagação



Terminação



Onde : R= radicais primários ; P= Polissacarídeo, M= acrilamida

Figura 5. Esquema de copolimerização por enxertia em polissacarídeos

#### **1.4. Poliacrilamida**

É um polímero sintético bastante solúvel em água, de alta massa molar e amorfa. Pode ser sintetizado por reação em cadeia como polímero neutro, aniônico ou catiônico (Figura 7, Seybold, 1994).

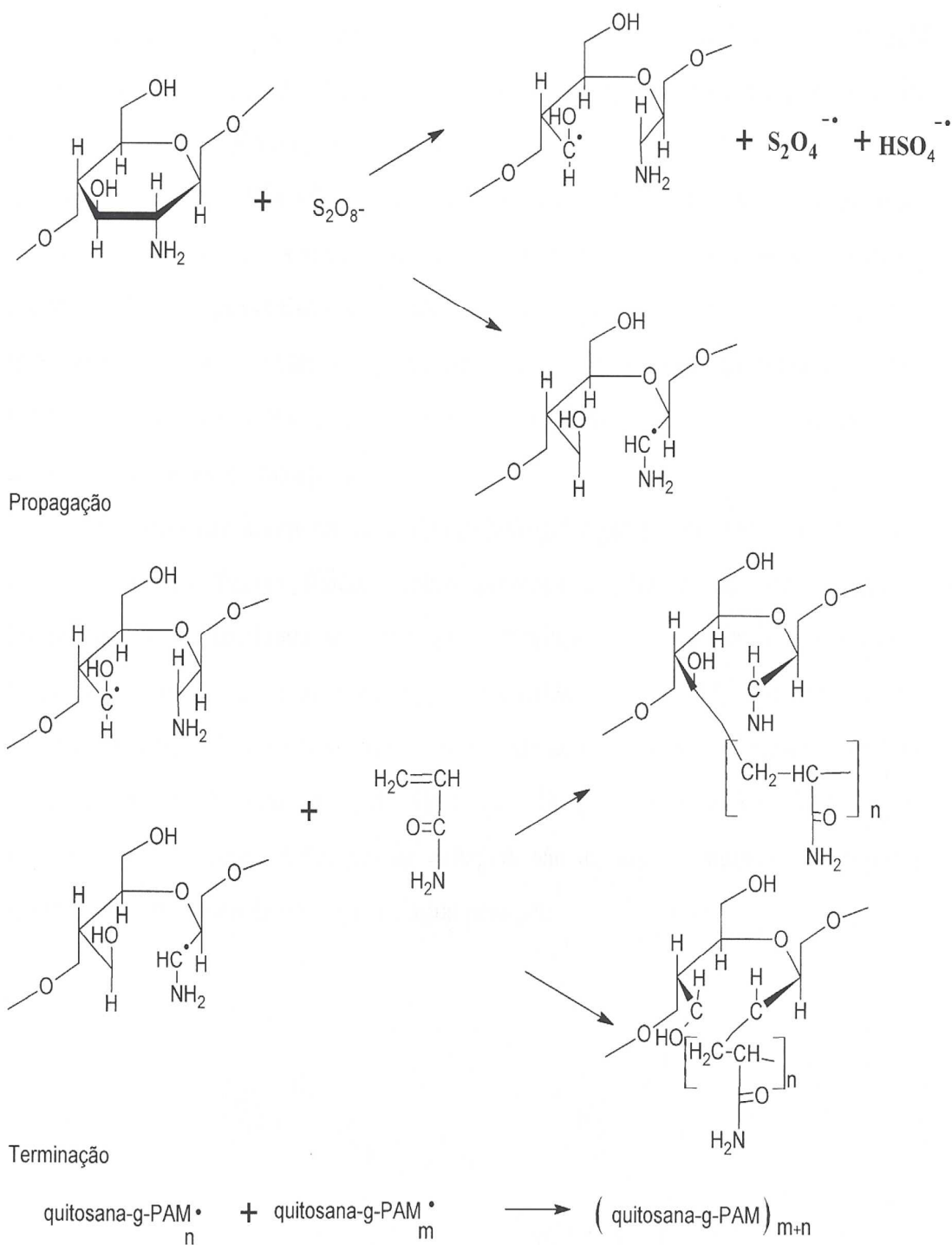


Figura 6. Esquema de reação de copolimerização da poli(acrilamida) na quitosana (Kumbar, Soppimath e Aminabhavi, 2003).

A poliacrilamida (PAM) é não tóxica para o homem, animais, peixes e plantas. O monômero acrilamida, utilizado na síntese do polímero, é obtido do refino do petróleo. É neurotóxico, provoca irritação na pele e até mesmo pequena quantidade do mesmo representa risco e deve ser evitada. O FDA (Food and Drug Administration-US) regula a quantidade de acrilamida permitida como resíduo de produtos utilizados no processamento de alimentos, a qual não deve exceder 0,05%.

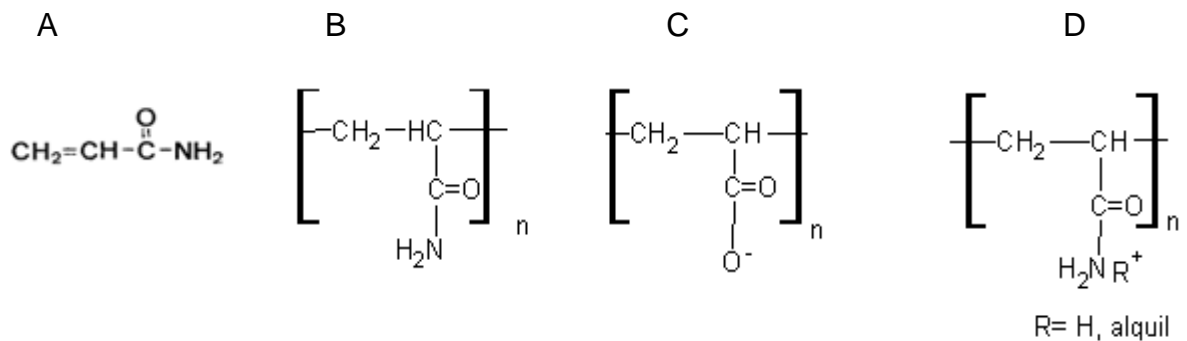
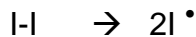


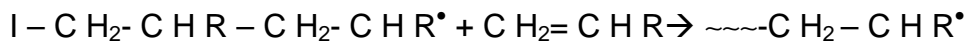
Figura 7. Estrutura da acrilamida (A), da poliacrilamida neutra (B), da aniônica (C) e da catiônica (D).

A polimerização em cadeia acontece em três etapas (Figura 8): a iniciação, onde há a geração do centro ativo; a propagação, onde a cadeia cresce com a transferência de centro ativo de monômero para monômero e a terminação, onde a interrupção da polimerização se dá através do desaparecimento do centro ativo. A iniciação de uma polimerização em cadeia via radicais livres normalmente ocorre através do uso de iniciadores termicamente instáveis. Esses são decompostos termicamente, com a formação de dois centros ativos (radicais). Imediatamente o radical ativo ataca a dupla ligação de um monômero, transferindo o centro ativo e dando início à polimerização.

### Iniciação



### Propagação



### Terminação

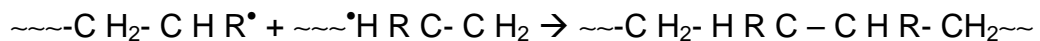


Figura 8. Esquema de polimerização da acrilamida.

A PAM é um dos mais amplamente utilizados e tecnicamente importantes polímeros solúveis em água. É utilizada em vários setores, tais como: na indústria de papel, na indústria de petróleo, em aplicações têxteis, na eletroforese, como biomaterial e como estabilizante do solo na agricultura. PAM linear de alta massa molar é especialmente utilizada na recuperação de petróleo como agente espessante, aumentando a eficiência da extração, e no tratamento de água e efluentes como floculante (Seybold, 1994; Etienne, 2002)

A utilização da poliacrilamida reticulada (3,5 % de poliacrilamida, reticulada com metileno bisacrilamida, e pelo menos 95 % de água, ou solução salina) na área médica foi proposta por Peterson e col. (2002), na forma de recurso de endoprótese injetável ou implantável, onde os hidrogéis poderiam ser utilizados em mamoplastia, correção facial, aumento do lábio, delineamento do corpo e para artrite. A associação de poliacrilamida à goma de cajueiro pode ser utilizada para a obtenção de hidrogéis com a perspectiva de utilização na agricultura como condicionador do solo (Silva, 2006).

### **1.5 Sistemas de liberação controlada**

O principal objetivo terapêutico de muitos fármacos consiste em atingir concentrações plasmáticas ou níveis de concentrações adequados nos tecidos, que sejam terapêuticamente efetivos e não tóxicos, por um período de tempo

prolongado. A concepção de regimes terapêuticos apropriados constitui um fator fundamental para atingir esse objetivo. Uma meta importante quando da concepção de formas farmacêuticas consiste em otimizar a administração do medicamento, de modo a ter-se uma forma farmacêutica para controlar o efeito terapêutico do fármaco. Nesse sentido, os sistemas de liberação controlada se destacam, objetivando atingir um efeito terapêutico prolongado por liberação continuada do fármaco por um período de tempo prolongado (Kingsley, Dou e Morehad, 2006).

Esforços têm sido dedicados recentemente no desenvolvimento de tecnologia para sistemas de liberação controlada. Espécies coloidais como lipossomas, micro e nanopartículas têm sido extensivamente estudados para esse sistema que, em geral, pode ser utilizado para melhorar a biodisponibilidade, manter o efeito do fármaco no tecido alvo, solubilizar fármacos, melhorar a estabilidade física e química de agentes terapêuticos, minimizar os efeitos colaterais e reduzir a toxicidade (Panyam e col., 2003).

No sistema de liberação controlada, o princípio ativo é encapsulado em uma matriz que deve apresentar as seguintes características: permitir a modelagem para a forma desejada e a liberação da substância ativa, ter estabilidade adequada e ser atóxica (Panyam e Labhasetwar, 2003). Através deste sistema é possível manter a concentração do fármaco no plasma na faixa terapêutica por um tempo prolongado, utilizando-se de um menor número de doses. Isto é uma vantagem em relação às formas convencionais de administrações (spray, injeção, pílulas) nas quais, a concentração da droga na corrente sanguínea aumenta, atinge um pico máximo e então declina. Uma vez que cada fármaco possui uma faixa de ação terapêutica acima da qual é tóxica e abaixo da qual é ineficaz, os níveis plasmáticos são dependentes das dosagens administradas, fato que pode ser problemático se a dose efetiva do fármaco estiver próxima da dose tóxica (Figura 9, Qurrat-ul-Ain e col., 2003; Picos e col., 2000).

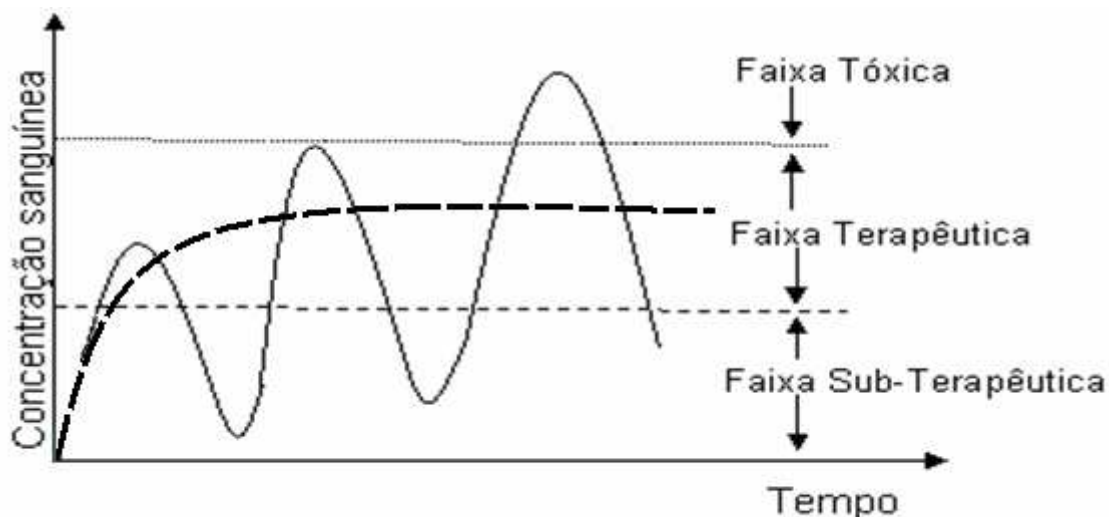


Figura 9. Concentração plasmática efetiva de fármacos em função do tempo em: sistemas convencionais (curva contínua) e sistemas de liberação sustentada (curva tracejada) (Azevedo, 2002).

### 1.5.1 Nanopartículas

Os anos 50 e 60 foram caracterizados por grandes avanços na área farmacêutica e as pesquisas utilizando sistemas de liberação controlada de fármacos têm sido foco de atenção desde então. Nos anos 60 as primeiras nanopartículas propostas para a liberação controlada de fármacos e vacinas foram desenvolvidas (Kreuter, 1994).

A utilização de nanopartículas para sistemas de liberação controlada abrange um amplo leque de possibilidades. A aplicação de nanopartículas ao transporte de drogas através de barreira hemato-encefálica é bastante promissora, pois essa barreira representa um obstáculo para um grande número de fármacos, incluindo antimicrobianos, fármacos anticancerígenos e neuropeptídeos (Kreuter, 2007). O primeiro produto comercial apareceu no mercado em 2005 sob o nome de Abraxane<sup>®</sup>, e o mesmo consistia de nanopartículas à base de albumina contendo paclitaxel como fármaco. Esses sistemas poliméricos têm sido propostos como vetores de fármacos no sentido de modificar a sua farmacocinética, incluindo alteração no seu perfil tissular, podendo ainda aumentar a biodisponibilidade de muitas substâncias ativas (Kingsley, Dou e Morehad, 2006). Dessa forma, existem inúmeras áreas promissoras para o emprego de nanopartículas, tais como: a

vetorização de fármacos antineoplásicos, (Peppas e Blanchette, 2004), antibióticos (Sharma, e col., 2004), fármacos de origem protéica ou de uso oftálmico (Jintapattanakit e col., 2007).

Para a área farmacêutica as nanopartículas poliméricas são sistemas carreadores de fármacos que apresentam diâmetro inferior a 1  $\mu\text{m}$ . O termo nanopartícula inclui as nanocápsulas e as nanoesferas, as quais diferem entre si segundo a composição e organização estrutural. As nanocápsulas são constituídas por um invólucro polimérico disposto ao redor de um núcleo hidrofóbico, podendo o fármaco estar dissolvido neste núcleo e/ou adsorvido à parede polimérica. Por outro lado, as nanoesferas, que não apresentam óleo em sua composição, são formadas por uma matriz polimérica, onde o fármaco pode ficar retido ou adsorvido (Puisieux e col., 1994; Allémann, Gurny e Doelker, 1993).

Os polissacarídeos de um modo geral podem ser apropriados para a obtenção de nanopartículas aplicáveis na área médica, principalmente em função de suas propriedades físico-químicas, baixo custo, disponibilidade e características biodegradáveis. Uma das principais vantagens da utilização de polissacarídeos como componentes para a síntese de nanopartículas é o seu reconhecimento molecular natural, uma vez que eles têm receptores específicos em certas células (Liu, Jiao e Wang, 2008)

Esses sistemas poliméricos têm atraído grande atenção dos pesquisadores devido às suas potencialidades terapêuticas (Soppimath e col., 2001), tais como: (1) manutenção do nível terapêutico do fármaco no sangue; O controle otimizado da concentração plasmática terapêutica de fármacos permite: a) Melhor tratamento de muitas doenças crônicas nas quais ocorre um desencadeamento de sintomas se a concentração plasmática de fármaco cai abaixo da concentração mínima eficaz; b) A manutenção da ação terapêutica de um fármaco durante os períodos noturnos sem administração. (2) diminuição das reações adversas; (3) A melhora do esquema posológico através da diminuição do número de doses, levando a uma maior aceitação e colaboração do paciente (Langer e Tirrel, 2004).

Com relação à administração oral de nanopartículas, as pesquisas têm sido direcionadas especialmente à diminuição dos efeitos colaterais de certos fármacos, destacando-se os antiinflamatórios não-esteróides, os quais

frequentemente causam irritação à mucosa gastrointestinal e proteção de fármacos degradáveis no trato gastrointestinal como proteínas e hormônios, aumentando a biodisponibilidade dos mesmos. Uma vantagem menos evidente, mas que está implícita na concepção deste tipo de forma farmacêutica, é que a quantidade total de fármaco administrada ao doente pode ser reduzida pela sua formulação, além de aumentar a margem de segurança de fármacos que possuem estreito índice terapêutico (Langer e Tirrel, 2004).

Existem vários métodos relatados na literatura para a preparação de nanopartículas poliméricas, os quais podem ser, de uma forma geral, classificados em métodos baseados na polimerização *in situ* de monômeros dispersos (Gallardo e col., 1993; Lambert e col., 2000) ou na precipitação de polímeros pré-formados (Guterres e col., 1995; Santos-Magalhães e col., 2000). Sistemas à base de polímeros hidrofílicos e rotas de síntese mais simples, sem o uso de solventes orgânicos, têm sido buscados e testados para a obtenção de nanopartículas. As rotas de síntese sem o uso de solventes orgânicos eliminam as dificuldades encontradas para a sua remoção. A síntese de nanopartículas à base de quitosana e sem o uso de solventes orgânicos foi testada por Hu e col. (2002) através da polimerização do ácido acrílico em solução de quitosana, obtendo partículas com tamanho entre 50 a 400 nm e potencial zeta de 20-30 mV. Mais recentemente, nanopartículas sensíveis à variação de pH foram obtidas por meio de copolimerização utilizando ácido acrílico e dextrana na presença de N,N'-metilenobisacrilamida (MBA) como agente reticulante com tamanho de 40 a 140 nm e distribuição de tamanho unimodal (Tang, Dou e Sun, 2006).

Durante o período de armazenamento pode ocorrer agregação da nanopartículas no meio, resultando na formação de precipitados. Para manter a estabilidade física e química desses sistemas, a água deve ser removida. O processo mais comum para converter soluções ou suspensões em sólidos de suficiente estabilidade para distribuição e armazenamento no campo farmacêutico é a liofilização (Abdelwahed e col., 2006). Neste sentido, o interesse pelo desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas de nanopartículas é um ponto de convergência das pesquisas.

Recentemente, muitos estudos de nanopartículas auto-estruturadas para aplicações farmacêuticas têm sido reportados (Na e col., 2000; Na e col., 2003; Jung



e Jeong, 2003; Park e col., 2007; Zhang e col., 2009). A anfifilicidade é um parâmetro importante para a auto-estruturação em meio aquoso. Copolímeros anfifílicos são constituídos de segmentos hidrofílicos e hidrofóbicos, sendo materiais capazes de automontagem e de associações poliméricas em soluções aquosas. As nanopartículas auto-estruturadas são compostas de interior hidrofóbico e cobertura hidrofílica. O interior dessa estrutura pode conter agentes bioativos hidrofóbicos. Características predominantes desses sistemas têm sido reportados como redução do efeito tóxico de agentes antineoplásicos, solubilização de fármacos hidrofóbicos, longo tempo de circulação e menor interação com o sistema imune. Na e col. (2003) reportaram que nanopartículas de acetato de pululana com doxorubicina com tamanho de  $61 \pm 29$  nm e distribuição unimodal podem ser aplicadas como alvo de tumor extracelular. Zang e col. (2009) obtiveram nanopartículas de acetato de pululana com epirubicina, apresentando o tamanho de 185,7 a 423 nm e distribuição unimodal, com potencial para serem utilizadas no tratamento com antineoplásicos. Na e col. (2000) prepararam nanopartículas através de curdlan modificado hidrofobicamente apresentando tamanho de  $209 \pm 129$  nm e distribuição unimodal, com perfil para serem usadas no tratamento de câncer de fígado. Além disso, modificando as condições da síntese do polímero e da preparação das nanopartículas, é possível controlar a cinética de liberação de fármaco (Jung e Jeong, 2003).

## **1.6 Malária**

A malária humana, uma doença parasitária que tem como agentes etiológicos quatro espécies de protozoários do gênero *Plasmodium* (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* e *P. falciparum*), é transmitida ao homem através da picada de fêmeas do inseto do gênero *Anopheles* (Krettli e col., 2001), sendo a infestação humana mais devastadora no mundo inteiro, com 300 a 500 milhões de casos clínicos e quase 3 milhões de óbitos a cada ano (Gomes e col., 2001; Tracy e Webster Júnior, 2003). A grande maioria desses casos fatais foram observados entre crianças de pouca idade na África, particularmente em áreas rurais distantes com acessos limitados.

Segundo Winstanley (2001), as falhas no tratamento da malária são devidas a múltiplos fatores. A complexidade dos esquemas implementados, que

consistem geralmente em dois ou mais medicamentos, dificulta a adesão do paciente. O estreito índice terapêutico dos antimaláricos e algumas interações medicamentosas restringem a aplicação em alguns casos, comprometendo a eficácia do tratamento. Adicionalmente, falhas técnicas e operacionais na execução de campanhas de combate à doença, aliadas à redução de recursos financeiros governamentais a elas destinados, à resistência do vetor aos inseticidas utilizados, à resistência do *Plasmodium* aos antimaláricos e às condições sócio-econômicas das populações atingidas, agravam as dificuldades para a erradicação da malária no mundo (Dias, 2002).

O uso racional de fármacos no combate à malária tornou-se crucial, pois a seleção adequada dos antimaláricos está diretamente relacionada ao futuro das políticas de combate, à prevenção de epidemias e ao controle da morbidade e mortalidade da doença (Wongsrichanalai e col., 2002).

Cada espécie de *Plasmodium* produz um padrão de doença bastante característico, relacionado, em parte, com o momento de seu ciclo intraeritrocítico assexuado. As infecções por *Plasmodium vivax* e *P. ovale* raramente são fatais e caracterizam-se por picos febris com intervalos de cerca de 48 horas. Com o *P. malariae*, os picos febris ocorrem em intervalos de 72 horas (Kumar, Abbas e Fausto, 2005; FUNASA, 2001). Os sintomas só se tornam aparentes 7-9 dias após a picada por um mosquito infectado. Sem dúvida alguma, o mais perigoso dos parasitas é o *Plasmodium falciparum*, sendo a infecção responsável pelas mais altas parasitemias e pela maior parte da mortalidade. O ataque agudo de malária caracteriza-se por um conjunto de paroxismos febris, que apresentam quatro períodos sucessivos: o de frio, calor, suor e apirexia (Tracy e Webster Júnior, 2003).

A quimioterapia é o principal fator para a redução da morbidade e mortalidade relacionada à malária, segundo Kremsner e Krishna (2004). A tomada de decisão para o tratamento adequado de um paciente com malária deve ser precedida de informações sobre a gravidade da doença, espécie de plasmódio, idade do paciente e histórico de exposição anterior à infecção.

A toxicidade induzida pelo uso da maioria dos antimaláricos utilizados no tratamento e na profilaxia da malária é outro problema a ser minimizado para garantir a observância do paciente e assegurar o controle adequado da doença. Os antimaláricos frequentemente causam efeitos gastrintestinais adversos que irritam o paciente, tais como náuseas e vômitos causados pelo uso de mefloquina ou o

prurido causado pelo uso de cloroquina, comprometendo a adesão do paciente e a eficácia do regime adotado (Winstanley, 2001).

Pesquisas de novos compostos antimaláricos, desenvolvimento de uma vacina eficaz, além da nanotecnologia farmacêutica aplicada ao desenvolvimento de vacinas e medicamentos antimaláricos em nanossistemas, constituem-se em estratégias de valia na erradicação da malária que, no entanto, atualmente é uma doença negligenciada.

Diversas pesquisas vêm demonstrando o grande potencial da nanotecnologia farmacêutica no tratamento, prevenção e diagnóstico de inúmeras patologias, dentre eles as parasitárias. Nesse contexto, técnicas inovadoras estão sendo aplicadas na obtenção de novas formas farmacêuticas de liberação controlada de fármacos capazes de manter ou ampliar a ação de agentes promissores utilizados no combate e controle da malária (Chedgzoy, Winckle e Heard, 2002; Chimanuka e col., 2002). Nanodispositivos permitem o uso de antimaláricos potencialmente tóxicos e pouco utilizados devido a estas características (Mosqueira e col., 2004), bem como o aumento na duração e eficácia da resposta imune a vacinas (Alving, 2002; Carcaboso e col., 2003).

### 1.6.1 Cloroquina

Dos fármacos disponíveis, a cloroquina (Figura 10) é o fármaco antimalárico considerado como mais versátil (Vale, Moreira e Gomes, 2006). A cloroquina tem sido o fármaco de escolha para o tratamento e a quimioprofilaxia da malária, desde a década de 1940. Sua utilidade contra *P. falciparum*, todavia, foi seriamente comprometida pelo desenvolvimento de resistência. Continua sendo o fármaco de escolha para o tratamento de *P. falciparum* sensível e outras espécies de malária humana (Vale, Moreira e Gomes, 2006). O fármaco controla rapidamente os sintomas clínicos e a parasitemia das crises de malária .

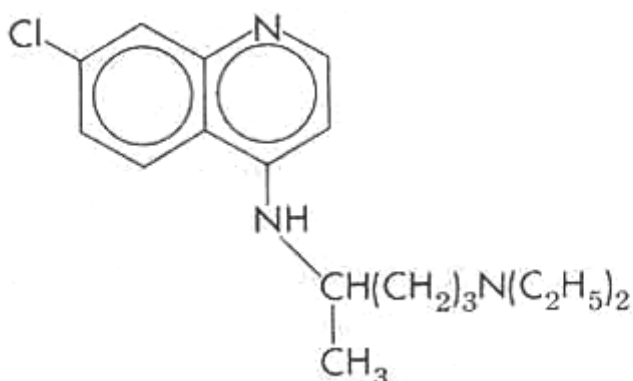


Figura 10. Estrutura da cloroquina.

A cloroquina é bem absorvida por via oral, podendo também ser administrada na forma de injeções intramusculares ou subcutâneas freqüentes de pequenas doses ou por infusão intravenosa contínua lenta. O fármaco se distribui com relativa lentidão em um grande volume aparente, sendo lentamente liberada dos tecidos e metabolizada. A depuração renal da cloroquina é de aproximadamente a metade de sua depuração sistêmica total. A cloroquina é excretada principalmente na urina, de modo que os níveis plasmáticos desse agente logo após a dosagem são determinados pela taxa de distribuição e não por de eliminação (Tracy e Webster Júnior, 2003).

A intoxicação aguda pela cloroquina é encontrada com mais freqüência quando doses terapêuticas ou altas são administradas por via parenteral. As manifestações tóxicas se relacionam principalmente ao sistema cardiovascular e estas incluem hipotensão, vasodilatação, anormalidades eletrocardiográficas e possível parada cardíaca (Tracy e Webster Júnior, 2003).

Doses de cloroquina usadas para a terapia oral do ataque malárico agudo podem provocar desconforto gastrointestinal, cefaléia leve transitória, distúrbios visuais e urticária. A medicação prolongada provoca ocasionalmente efeitos colaterais como: cefaléia, diplopia, erupções cutâneas e embranquecimento do cabelo (Tracy e Webster Júnior, 2003).

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivos gerais**

Sintetizar nanopartículas à base de goma do cajueiro para aplicação em sistemas de liberação de fármacos.

### **2.2. Objetivos específicos**

- a) Utilizar a goma do cajueiro para obter nanopartículas por meio de polimerização com monômeros sintéticos (acrilamida).
- b) Verificar o efeito de fatores como razão goma/monômero, monômero/agente reticulante, liofilização e pH sobre o tamanho das nanopartículas.
- c) Caracterizar as nanopartículas utilizando espectroscopia de infravermelho, análise térmica, tamanho de partícula e potencial zeta.
- d) Sintetizar com anidrido propiônico e caracterizar a goma de cajueiro hidrofobizada por meio da espectroscopia na região do infravermelho, análise térmica e ressonância magnética nuclear.
- e) Obter nanopartículas a partir da goma hidrofobizada e caracterizá-las quanto ao tamanho de partícula e potencial zeta.
- f) Testar a incorporação de cloroquina nas nanopartículas de goma de cajueiro enxertada com poliacrilamida.
- g) Testar *in vitro* a liberação de cloroquina.

### 3. METODOLOGIA

#### 3.1. *Materiais*

O polissacarídeo de exsudato, goma do cajueiro (GC), utilizado neste trabalho foi obtido de árvores da *Anacardium occidentale* (cajueiro) fornecida pela EMBRAPA, Ceará. A goma foi purificada pelo método descrito por Rodrigues, de Paula e Costa (1993). A GC apresentou massa molar estimada de  $2,32 \times 10^4$  g/mol.

Acrilamida (Am) e o iniciador persulfato de potássio ( $K_2S_2O_8$ ) foram fornecidos pela MERCK. Formamida, acetona, anidrido propiônico e dimetilsulfóxido (DMSO) foram provenientes da VETEC. O reticulante N,N'-metilenobisacrilamida (MBA) foi oriundo da PHARMACIA BIOTECH.

#### 3.2. *Nanopartículas de goma de cajueiro enxertada com poliacrilamida*

A síntese foi baseada na metodologia descrita por Tang, Dou e Sun (2006) para síntese de nanopartículas de dextrana/ácido acrílico utilizando íons  $Ce^{4+}$  como iniciador. As nanopartículas de goma de cajueiro e poliacrilamida foram obtidas empregando-se persulfato de potássio como iniciador. Inicialmente, a goma (5 mg) foi dissolvida em 100 mL de água destilada. O monômero foi, então, adicionado e o sistema mantido sob agitação e fluxo contínuo de nitrogênio. Em seguida, o iniciador ( $K_2S_2O_8$ ) foi acrescentado e após 20 minutos uma quantidade determinada de reticulante MBA foi adicionada. O sistema foi mantido a 60 °C por 4 horas e então o produto obtido foi submetido à diálise contra água destilada utilizando membranas com exclusão de 14.000 g/mol para remoção de monômero/oligômeros. A solução final foi liofilizada.

Para investigar a influência da razão entre polissacarídeo/monômero (GC/Am), quatro produtos foram sintetizados mantendo constante a razão monômero/iniciador (Am:  $K_2S_2O_8$ ) e monômero/reticulante (Am:MBA) (Tabela 3). O número de mols de GC foi calculado com base na unidade monossacarídica de galactose (massa molar de 162 g/mol). Foi realizada também uma reação em branco (NP PAM) contendo Am:  $K_2S_2O_8$ :MBA 1:0,14 :0,1.

Tabela 3. Condições reacionais para a síntese de GC-PAM nanopartículas

Razão Molar	
Amostra	GC:Am
NP1	1:1
NP1,5	1,5:1
NP2	2:1
NP 2,5	2,5:1
NP PAM	0:1

Am:  $K_2S_2O_8$ : MBA= 1: 0,14: 0,1

A influência da quantidade de reticulante no tamanho de partícula também foi investigada. Para isso, manteve-se constante a quantidade de goma do cajueiro e  $K_2S_2O_8$  e variou-se a quantidade de reticulante (Tabela 4).

Tabela 4 – Condições reacionais para a síntese de GC-PAM nanopartículas, variando a razão de agente reticulante.

Razão molar			
Amostras	GC:Am	Am: $K_2S_2O_8$	Am: MBA
NR1	2:1	1:0,14	1:0,1
NR2	2:1	1:0,14	1:0,075
NR3	2:1	1:0,14	1:0,05

### **3.3. Modificação hidrofóbica da goma de cajueiro com anidrido propiônico**

A hidrofobização da goma de cajueiro foi conduzida segundo o método de Motozato e col. (1986). 1 g de cajueiro foi suspensa em 20 mL de formamida sob agitação vigorosa á 50°C por 1h. Em seguida, piridina e anidrido propiônico foram adicionados. A mistura foi mantida sob agitação á 50 °C durante 24 h. Ao final deste período a goma hidrofobizada foi precipitada pela adição de água destilada (400 mL). Utilizou-se a razão molar goma/piridina/anidrido 1:3:12.

### **3.4. Preparação de nanopartículas auto-estruturadas**

A goma de cajueiro foi dissolvida em DMSO, na concentração de 0,1; 0,05 e 0,01% e dialisada contra água destilada por 72 horas. A água de diálise foi trocada duas vezes ao dia durante 3 dias. O mesmo procedimento foi realizado utilizando acetona como solvente. Utilizou-se espectroscopia na região do UV para monitorar a concentração de DMSO durante as trocas de água da diálise para verificar que o DMSO estava sendo trocado.

### **3.5. Caracterização das nanopartículas**

#### *3.5.1. Estudo de Espectroscopia na Região do Infravermelho*

Os espectros de absorção na região de Infravermelho das nanopartículas de GC-PAM e da goma de cajueiro hidrofobizada foram obtidos em equipamento SHIMADZU FTIR 8300, em pastilha de KBr.

#### *3.5.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear*

Os espectros de ressonância magnética nuclear de <sup>13</sup>C (Broad Band e DEPT-135) em DMSO deuterado da goma de cajueiro e do derivado hidrofobizado foram obtidos em equipamento Bruker Modelo Avance DRX500, com controle de temperatura, a 70 °C.

#### *3.5.3. Análise Termogravimétrica*

As curvas termogravimétricas foram obtidas em equipamento SHIMADZU TGA-50, em atmosfera de nitrogênio na taxa de aquecimento de 10 ° C /min. Foram utilizadas aproximadamente 10 mg da amostra em uma faixa de temperatura de 25 a 900 °C.



#### *3.5.4. Determinação do tamanho de partícula e potencial zeta*

O tamanho das nanopartículas foi determinado utilizando o equipamento Nano Zetasizer da Malvern modelo ZS 3600, com leitor a laser de 633 nm, operado com um ângulo de 90 °C.

O tamanho de partícula em suspensão coloidal foi monitorado em intervalos de tempo pré-determinados. Cada medida foi realizada em triplicata.

Para investigar o efeito do processo de liofilização no tamanho de partícula, amostras secas liofilizadas foram suspendidas em água e as medidas de tamanho de partícula e potencial zeta determinadas.

Com o propósito de verificar a sensibilidade das nanopartículas de GC-PAM ao pH, as mesmas foram suspensas, após liofilização, em soluções tampão fosfato (pH 2,5 e 6,4) e caracterizadas quanto ao tamanho de partícula e potencial zeta.

#### **3.6 Incorporação do fármaco e ensaio de liberação**

As nanopartículas na razão de GC/Am/MBA 2:1:0,1 foram redispersas em água destilada. Em seguida, foi realizada a incorporação da cloroquina (10 % m/m) através da sua adição às nanopartículas e manteve-se agitação por 24 h. Em seguida, centrifugou-se por 2 h em 40.000 rpm e o precipitado foi liofilizado. Como o pH do fluido gástrico varia de 1,5-2,5 e do fluido gastrintestinal de 5,5 a 6,8 (Liu e col., 2003), o estudo de liberação do fármaco foi realizado em soluções tampão pH 2,5 e 6,0. Foi construída uma curva de calibração de cloroquina utilizando-se esses pHs. As nanopartículas foram dispersas em 10 mL do meio (pH 2,5 ou 6,0) e colocadas em membranas de 14 kD. Essas foram colocadas no mesmo meio e alíquotas em intervalos de tempo pré-determinados foram retiradas e analisadas por espectroscopia na região do UV em 220 nm. O experimento foi mantido sob temperatura controlada de 37 °C.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Nanopartículas de goma de cajueiro enxertada com poliacrilamida

#### 4.1.1 Espectroscopia na região do Infravermelho

Os espectros das nanopartículas de poliacrilamida (NP PAM), GC/Am (NP1 e NP2) e da goma do cajueiro são mostrados na Figura 11. O espectro da goma apresenta banda larga em 3379 e banda em 2933  $\text{cm}^{-1}$  atribuídas às vibrações de estiramento O-H e C-H, respectivamente. A absorção em 1649  $\text{cm}^{-1}$  é devida a vibração de O-H de moléculas de água (Bueno, 1990). As bandas em 1150, 1080 e 1030  $\text{cm}^{-1}$  são referentes ao estiramento de C-O-C e deformação dos grupos O-H das unidades glicosídicas (Figura 11).

No espectro de IV das nanopartículas de poliacrilamida é observado uma banda intensa em 3421  $\text{cm}^{-1}$  e um ombro em 3289  $\text{cm}^{-1}$  atribuídas a vibração de estiramento de N-H das amidas. As bandas em 1680, 1651  $\text{cm}^{-1}$  são devidas a vibração de estiramento C=O de amida I e deformação N-H de amida II. A presença de bandas em 1566  $\text{cm}^{-1}$  e 1428  $\text{cm}^{-1}$  podem ser atribuídas a vibração assimétrica e simétrica de  $\text{COO}^-$ , indicando a presença de poliacrilamida hidrolisada (Silva e col., 2007)

Nas nanopartículas de CG/Am observa-se a intensificação das bandas na região de 1680-1650  $\text{cm}^{-1}$ , atribuídas às vibrações de C=O e N-H da PAM, bem como as relatadas para a goma de cajueiro, confirmando a reação de enxertia. As nanopartículas de GC/Am também apresentam bandas em 1560  $\text{cm}^{-1}$  características de poliacrilamida hidrolisada.

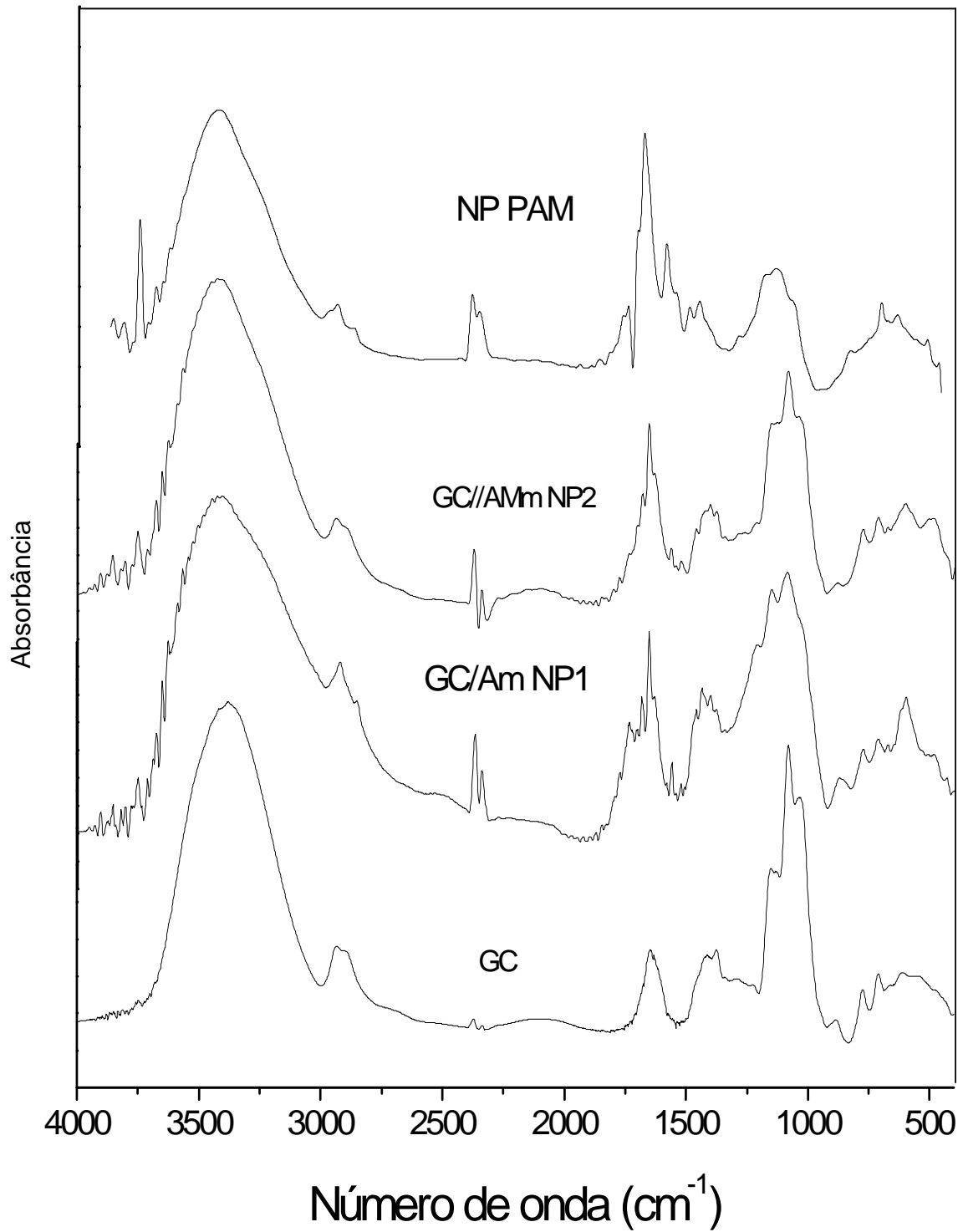


Figura 11. Espectro de Infravermelho de NP PAM, GC/Am NP2, GC/Am NP1 e GC.

#### 4.1.2. Análise Termogravimétrica

As curvas termogravimétricas da goma do cajueiro, NP PAM e GC/Am NP2 obtidas sob atmosfera de nitrogênio estão mostradas nas Figura 12 e as temperaturas máximas de decomposição na Tabela 5. A NP PAM apresenta 3 eventos de perda de massa. O primeiro em 49 °C é devido a perda de água ligada por ligações de hidrogênio às partículas. Os outros dois eventos são devido à degradação da poliacrilamida em 324 e 584 °C. Silva e col., 2007 mostram que a curva termogravimétrica do PAM possui 4 eventos de decomposição, sendo que a liberação de amônia ocorre em temperaturas inferiores a 340 °C. Munske e col., 1974, mostraram que a poliacrilamida seca é estável até 285 °C e se decompõe acima dessa temperatura com liberação de amônia e formação de grupos imida. O segundo evento de degradação das NP PAM ocorre em temperaturas bem mais elevadas (584 °C) do que as observadas por Silva e col. (2007). Isto pode ser devido à estabilização proporcionada pela reticulação das NP PAM com MBA o que não foi realizado na preparação de PAM pelos autores.

A goma do cajueiro apresentou 3 eventos de perda de massa em atmosfera de nitrogênio. O primeiro evento na curva termogravimétrica é atribuído à saída de água. A decomposição da GC tem início na mesma faixa de temperatura que outros polissacarídeos como a goma guar (235 °C) (Patel, Patel e Patel, 1998) e quitosana (230°C) (Penich-Covas, Arguelles Monal e Roman, 1999). A decomposição da GC ocorre em dois estágios, sendo o primeiro a 280-300°C (máximo em 240 °C) e o segundo a 300-450 °C (máximo em 307 °C). Resultado semelhante foi obtido por Silva e col. (2006), onde verificou-se que o primeiro evento de degradação ocorre acima de 200 °C e o segundo em torno de 300 °C, provavelmente devido à despolimerização com a formação de água, CO e CH<sub>4</sub> (Zohuriaan e Shokrolahi, 2004).

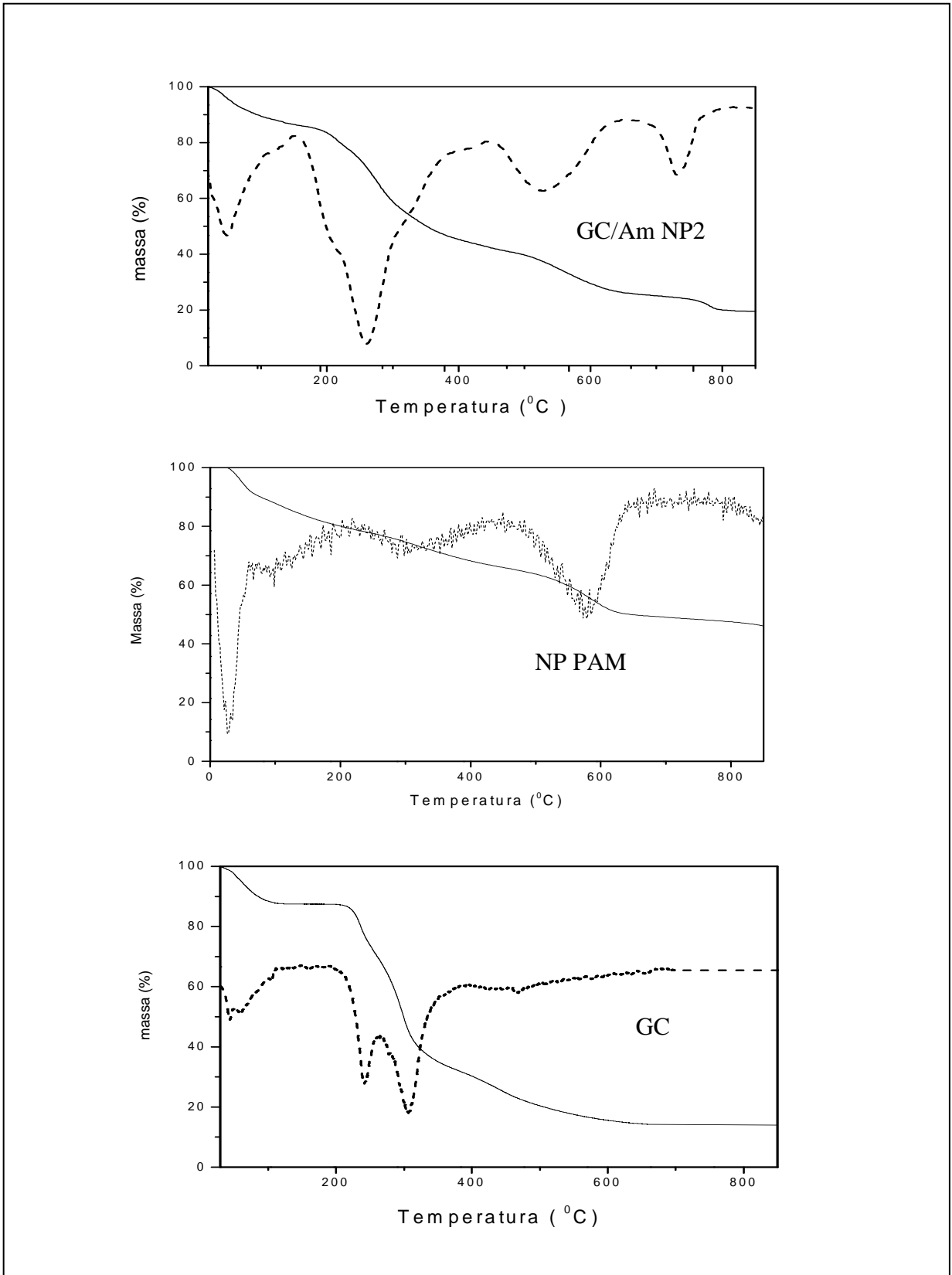


Figura 12. Curvas TG e DTG de GC /Am NP2, NP PAM e GC; \_\_TG ---- DTG.

Tabela 5. Parâmetros obtidos do TGA para GC, NP PAM e NP2

Amostra	T <sub>max1</sub> (°C)	T <sub>max2</sub> (°C)	T <sub>max3</sub> (°C)	T <sub>max4</sub> (°C)	T <sub>max5</sub> (°C)	T <sub>max6</sub> (°C)
GC	55	240	307	-	-	-
NP PAM	49	324	584	-	-	-
NP2	52	229	276	342	558	774

A curva de TGA e DTG para as nanopartículas de GC/Am (2:1) apresenta 6 eventos principais de perda de massa (Tabela 5). Silva e col., 2007 verificaram a presença de 5 eventos de perda de massa para o copolímero obtido por enxertia da poliacrilamida na goma do cajueiro sem o uso de reticulantes. Segundo os autores, os eventos de degradação em atmosfera de N<sub>2</sub> desse copolímero ocorreram em 278, 321, 378 e 666 °C. Comparando esses dados com os obtidos das nanopartículas, pode-se verificar que os dois primeiros eventos de degradação ocorrem em temperaturas inferiores para as nanopartículas. A presença de um novo evento de degradação (342 °C) e o aumento das temperaturas de decomposição dos dois últimos (558 e 774° C) confirmam a formação de enxertia e a reticulação das nanopartículas. Comparando com a curva da NP PAM e da goma não são observados eventos de degradação a temperaturas superiores a 600 °C, como o verificado para as GC/Am NP. A presença de PAM aumenta a porcentagem de resíduo a 900 °C de 14% (CG) para 19,4% nas nanopartículas de GC/Am . Este dado é diferente do observado por Silva e col. (2007) para a reação de enxertia de PAM na goma de cajueiro sem reticulação, onde foi observado uma diminuição do resíduo a 850°C para o copolímero em comparação com a goma. As NP PAM apresentam valores de resíduo de 43%. As diferenças encontradas nas nanopartículas de GC/Am confirmam a reação de enxertia de PAM na goma do

cajueiro e retic.

#### *4.1.3. Determinação do tamanho de partícula*

##### *4.1.3.1. Efeito da proporção de goma*

A Tabela 6 mostra os resultados obtidos quanto ao rendimento, tamanho de partícula e potencial zeta para as nanopartículas em diferentes proporções de goma/acrilamida. Observa-se que o tamanho de partícula obtido para as nanopartículas apresentou-se semelhante, independente da proporção de goma. Resultado diferente foi observado por Tang, Dou e Sun (2006) para a formação de nanopartículas de dextrana e ácido acrílico via reação radicalar e por Moura, Aouada e Mattoso (2008) para nanopartículas de quitosana e ácido metacrílico, para as quais os autores observaram a diminuição do tamanho das nanopartículas com o aumento da proporção de polissacarídeo. Comportamento diferente dos autores citados anteriormente foi obtido por Hu e col. (2002) para a produção de nanopartículas de quitosana/ácido acrílico e por Silva e col. (2009) para nanopartículas de goma de cajueiro e ácido acrílico onde o aumento do tamanho de partícula foi observado quando a proporção de polissacarídeo/monômero aumentou. Quanto ao potencial zeta as nanopartículas caracterizam-se por apresentar potencial zeta negativo devido aos grupos carboxilato da goma de cajueiro e da presença de PAM hidrolisada. Com relação á distribuição de tamanho de partícula, observou-se na Figura 13 que a distribuição é unimodal para todas as nanopartículas de CG/Am (NP1, NP1,5; NP2 e NP 2,5). As nanopartículas só com acrilamida (NP PAM) apresentaram distribuição bimodal com tamanho de partícula de 54,3 e 501,5 nm e potencial zeta de -27 mV.

Tabela 6: Parâmetros das nanopartículas de GC/PAM

Proporção GC/AM/MBA	Rendimento (%)	Tamanho de partícula (nm)	Potencial zeta (mV)
1:1:0,1	19,4±4,1	7,5±0,2	-16,6±1,7
1,5:1:0,1	30,4±5,8	7,2±1,0	-17,5±2,3
2:1:0,1	39,9±6,0	6,8±0,1	-20,3±2,1
2,5:1:0,1	33,3±9,0	7,8±1,0	-15,3±1,7

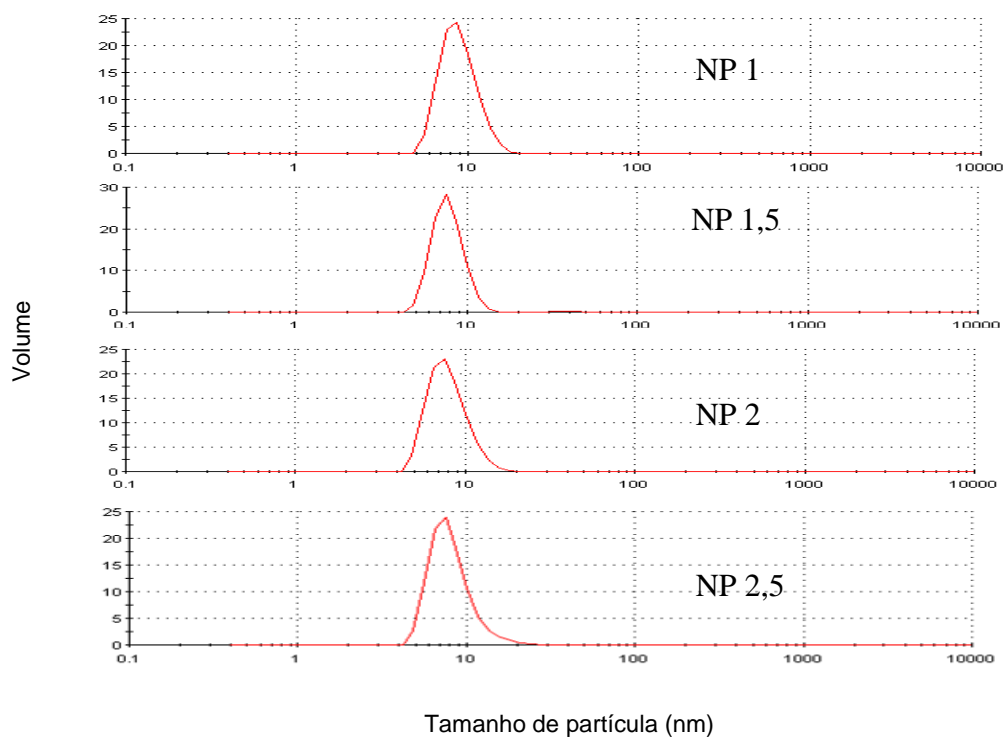


Figura 13. Distribuição de tamanho das nanopartículas de GC/Am NP1, NP 1.5 NP2 e NP2.5.



#### 4.1.3.2. Efeito da proporção de reticulante no tamanho das nanopartículas

Na síntese das nanopartículas de GC/Am foi utilizado metilenobisacrilamida (MBA) como agente reticulante. A Tabela 7 mostra o efeito do aumento da proporção de MBA no tamanho das nanopartículas.

Tabela 7. Efeito da proporção de MBA no tamanho das nanopartículas

Razão Goma: Acrilamida: Reticulante (GC:Am:MBA)	Tamanho de Partícula (nm)
NR1 ( 2:1:0,1 )	7,5±0,2
NR2 ( 2:1:0,075 )	6,6±0,1
NR3 ( 2:1:0,05 )	7,8±1,2

O aumento da proporção de reticulante não afetou a ordem de grandeza do tamanho das nanopartículas

#### 4.1.3.3. Efeito do tempo na estabilidade das nanopartículas

A estabilidade das nanopartículas em suspensão foi investigada verificando-se o tamanho das nanopartículas no início (tempo= 0) e até ser observada agregação (Figura 14).

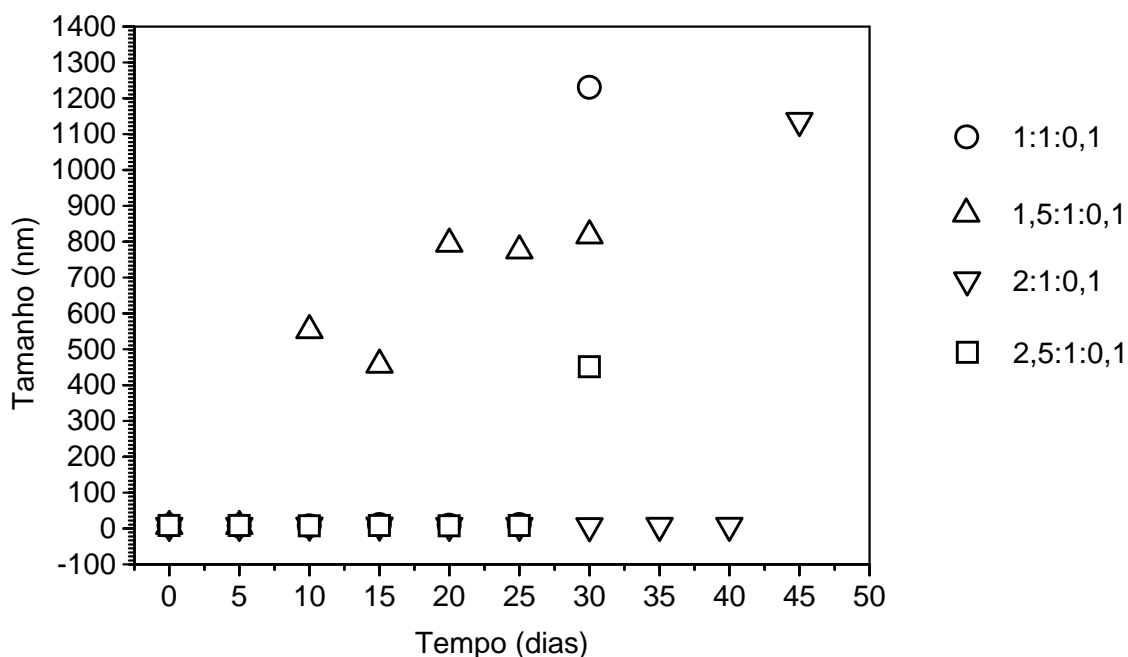


Figura 14. Estabilidade das nanopartículas em suspensão.

As nanopartículas com proporção de GC/AM 1:1 ; 1,5:1 ; 2:1 e 2,5:1 agregaram com 30, 10, 45 e 30 dias, respectivamente. Lacoulonche e col. (1999) obtiveram suspensões de poli-(ε-caprolactona) que agregaram após 60 dias. Nanopartículas de goma de cajueiro e ácido acrílico apresentaram estabilidade por 30 dias (Silva e col., 2009). Oliveira e col. (2009) obtiveram nanopartículas de goma de angico e quitosana estáveis por 26 dias. A proporção de GC/AM 1,5:1 apresentou-se menos estável, enquanto a de 2:1 foi a que permaneceu estável por mais tempo.

#### 4.1.3.4. Efeito da liofilização no tamanho das nanopartículas

A Figura 15 mostra o tamanho das nanopartículas antes e depois da liofilização. As amostras foram ressuspensas em água na mesma concentração encontrada antes da secagem. Verificou-se que o tamanho das nanopartículas aumentou após a liofilização de 60, 5130, 287 e 356 % para razão GC/AM 1:1; 1,5:1; 2:1 e 2,5:1, respectivamente, observando-se que a razão de GC/AM 1,5:1:0,1 foi a que mais aumentou de tamanho. Isso é condizente com o fato dessa amostra agregar com facilidade, como mostrado na Figura 14. Resultados semelhantes foram obtidos na síntese de nanopartículas por Silva e col.(2009) com nanopartículas de goma de cajueiro e ácido acrílico, por Tiyaboonchai e col. (2003)

para sulfato de dextrana/polietilenoimina e por Konan, Gurny e Allémann (2002) para nanopartículas de poliésteres, onde se observou que o tamanho de partícula após a liofilização duplicou.

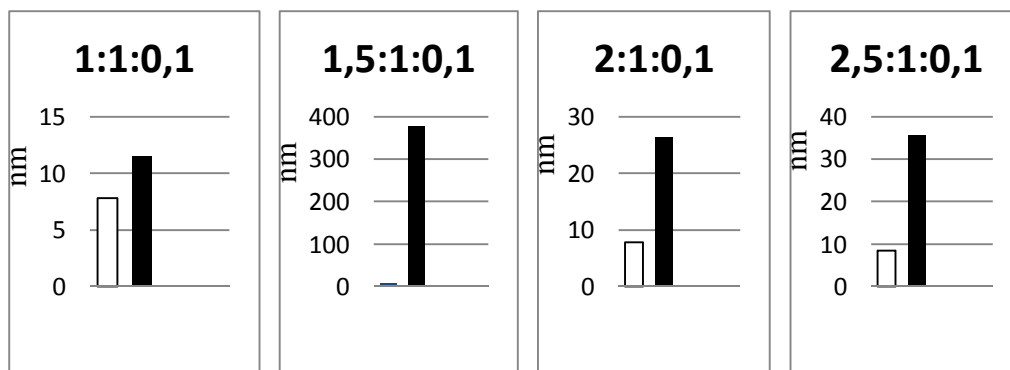


Figura 15. Tamanho de partícula antes e após a liofilização.  
Antes □ Depois ■

#### 4.1.3.5. Efeito do pH no tamanho das nanopartículas

O efeito do pH no tamanho das nanopartículas foi investigado utilizando solução tampão em pH 2,5 e 6,4 (Tabela 8). Verificou-se a diminuição do tamanho de partícula com a redispersão em pH 2,5. Neste pH os grupos carboxilato da goma do cajueiro e da poliacrilamida hidrolisada estão protonados, e as forças de repulsão ânion-ânion diminuí, confirmado pelo aumento do potencial zeta (Tabela 9). Quando o pH aumenta, os grupos  $\text{-COOH}$  da goma e da poliacrilamida estão sendo convertidos a carboxilato ( $\text{COO}^-$ ), o que pode resultar em aumento da repulsão entre as cargas e pode levar ao aumento do tamanho das nanopartículas. Em pH 6,4 as nanopartículas apresentam potencial mais negativo, confirmando a presença de íons carboxilato (Tabela 9). Esse comportamento em diferentes pHs torna esse sistema como potencial candidato a ser utilizado em liberação de fármacos, sensíveis à degradação ácida, por via oral.

Aumento do tamanho de partícula com a formação de grupos carboxilato também foi observado para nanopartículas de quitosana e ácido acrílico (Hu e col., 2002); de goma de cajueiro e ácido acrílico (Silva e col., 2009); de dextrana e ácido acrílico (Tang, Dou e Sun, 2006) e também de quitosana e ácido metacrílico (Moura, Aouada e Mattoso, 2008).

Tabela 8. Efeito de pH no tamanho das nanopartículas após ressuspensão

Proporção	Tamanho (nm)		
	Água	pH 2,5	pH 6,4
2,5:1:0,1	35,6 ± 1,1	6,9±0,5	423±9,8
2:1:0,1	26,3±3,6	14,3±2,3	342 ±12,1
1,5:1:0,1	376,5±10,3	14,5±4,1	541,5±11,6
1:1:0,1	12,0±2,0	8,2±1,9	630±8,7

Tabela 9. Efeito de pH no potencial zeta após ressuspensão

Proporção	Potencial zeta (mV)		
	Água	pH 2,5	pH 6,4
1:1:0,1	-9,6±0,4	-2,2±0,3	-12,2±0,6
1,5:1:0,1	-4,8±1,2	-2,3±0,5	-9,9±0,4
2:1:0,1	-10,2±0,8	-1,8±0,8	-14,2±0,7
2,5:1:0,1	-0,6±0,3	-0,4±0,2	-5,2±0,7

#### 4.1.4. Incorporação e ensaio de liberação do fármaco

A cloroquina foi incorporada em nanopartículas de GC/Am NP2. Essa razão de GC/AM foi escolhida, pois foi a que apresentou tamanho de partícula mais reprodutível, além de se manter estável por mais tempo. O percentual de incorporação foi de 65%. As Figuras 16 e 17 apresentam o perfil de liberação de cloroquina em nanopartículas de goma de cajueiro e poliacrilamida em pH 2,5 e 6,0 a 37 °C. A liberação em pH 2,5 é bastante lenta, com apenas 4,5 % de cloroquina, sendo liberada nas primeiras 2 horas. A cloroquina só é completamente liberada após 55 dias (Figura 16). Em pH 6, a cloroquina é liberada de forma controlada, sendo o fármaco liberado continuamente por 8 dias (Figura 17). Esses dados sugerem que as nanopartículas (GC/Am NP2) apresentam potencial como matriz para liberação de fármaco via oral, visto que a liberação em meio ácido é mínima.

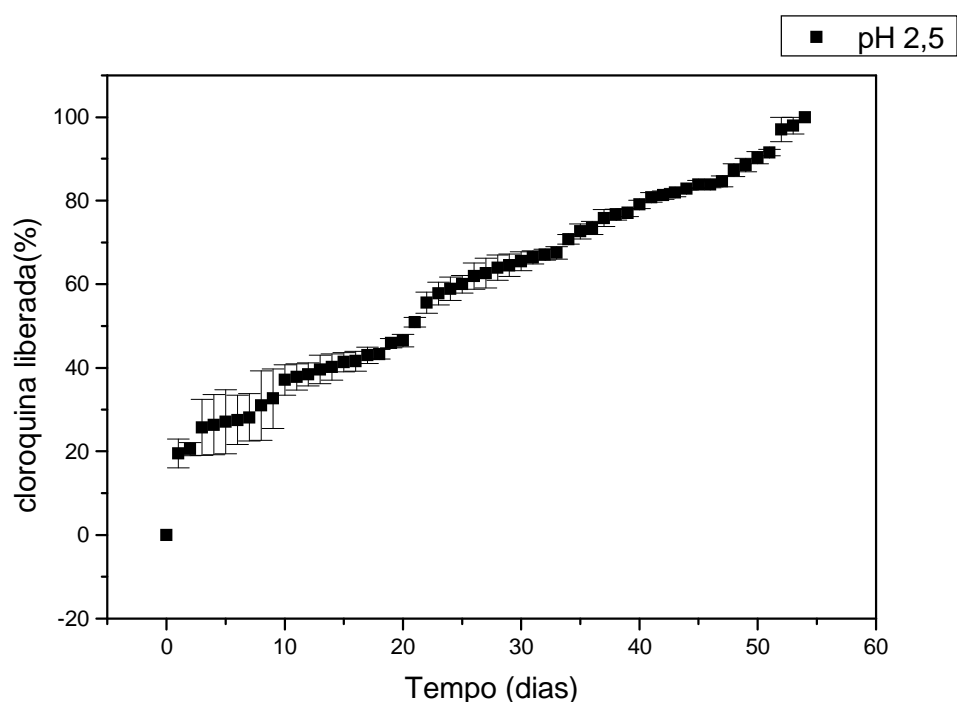


Figura 16. Perfil de liberação de cloroquina em nanopartículas de goma de cajueiro e poliacrilamida em pH 2,5 a 37 °C.

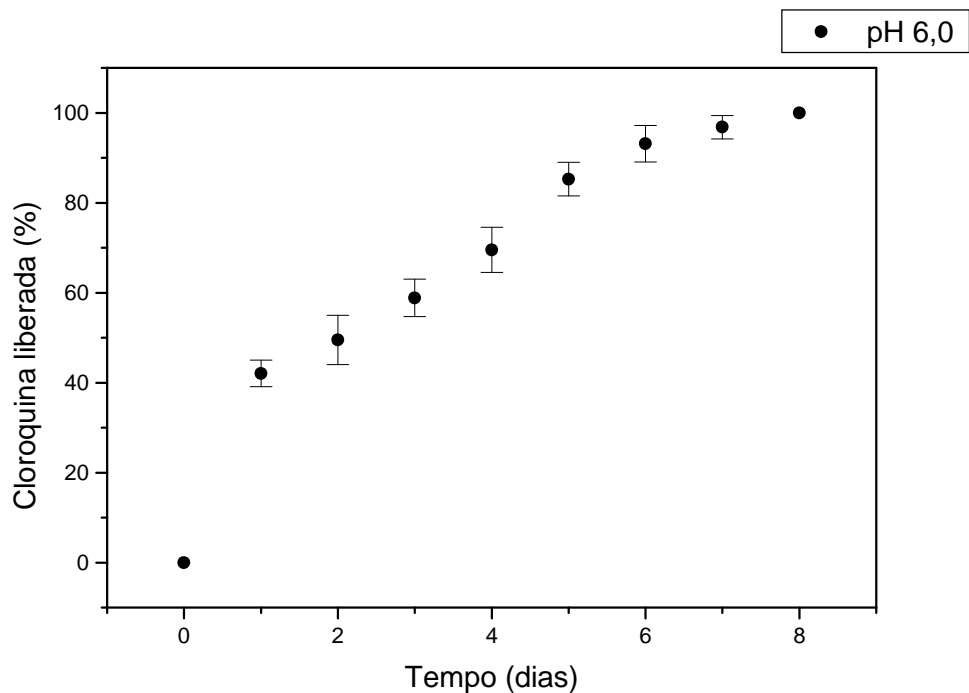


Figura 17. Perfil de liberação de cloroquina em nanopartículas de goma de cajueiro e poliacrilamida em pH 6,0 a 37 °C.

#### 4.2. Nanopartículas auto-estruturadas de goma de cajueiro modificada hidrofobicamente

##### 4.2.1. Espectroscopia na região do Infravermelho

A goma foi hidrofobizada pela inserção de grupos  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C(=O)-O-}$  (Figura 18). A Figura 19 apresenta os espectros na região do infravermelho para GC e GCH.

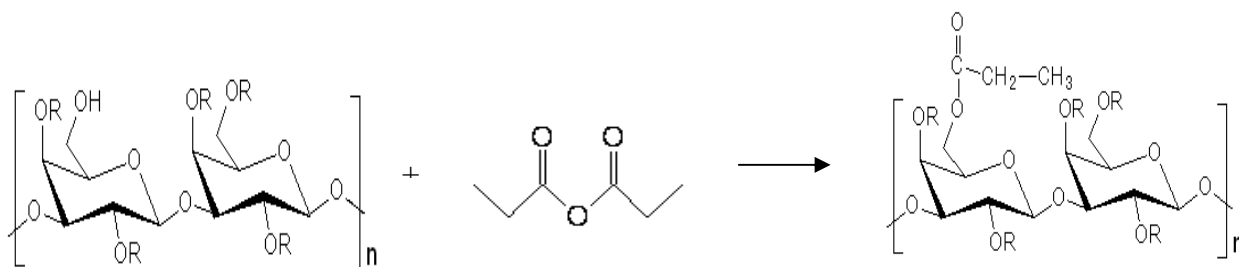


Figura 18. Reação de hidrofobização de goma de cajueiro com anidrido propiônico

O espectro de GC já foi discutido no item 4.1.1 e foi adicionado nesta figura para efeito de comparação com GCH. A confirmação da modificação da goma

fica evidente devido ao aparecimento de novas bandas em  $1738\text{ cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento da carbonila de éster, em  $2987\text{ cm}^{-1}$  devido ao estiramento C-H.

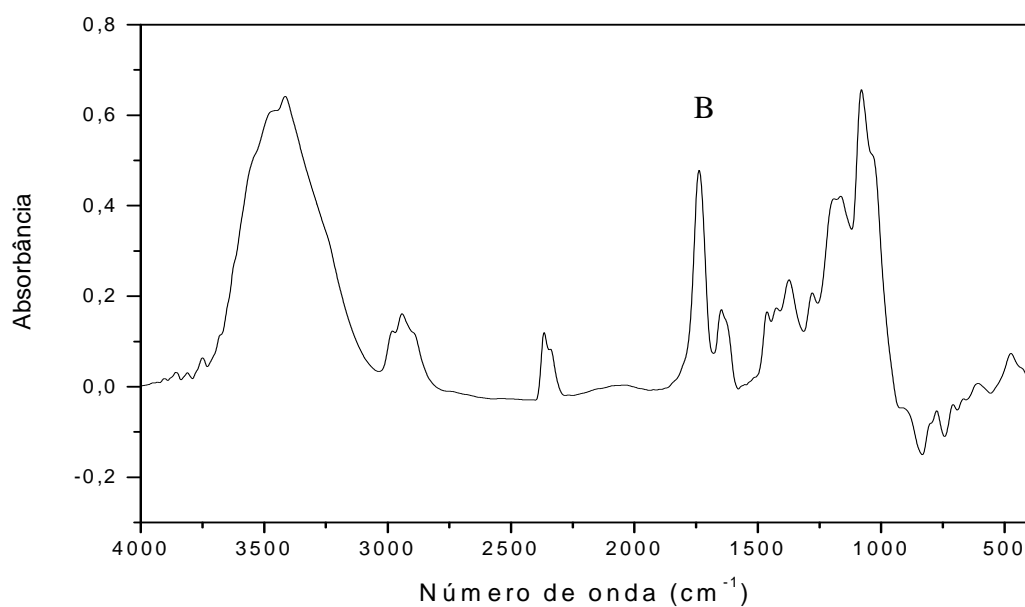
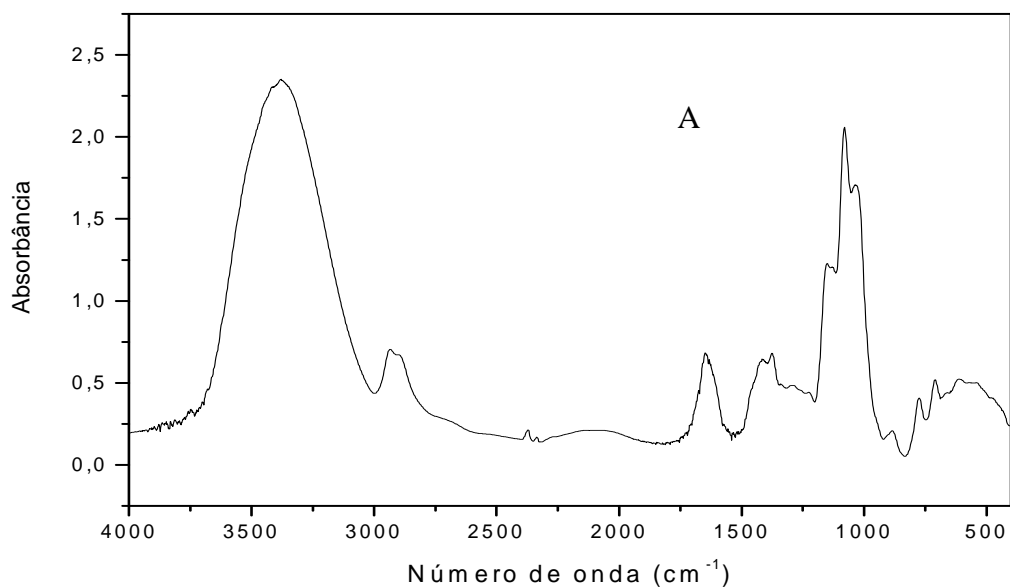


Figura 19. Espectro infravermelho A) goma de cajueiro; B) goma de cajueiro hidrofobizada.

#### 4.2.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da goma de cajueiro em DMSO deuterado (Figura 20) não apresenta tão boa resolução como o reportado em  $\text{D}_2\text{O}$  (de Paula, Heatley, e Budd, 1998). Na região dos carbonos anoméricos são observados dois picos em 103,4 e 100,2 ppm, atribuídos aos carbonos anoméricos da galactose e glucose em comparação ao espectro em  $\text{D}_2\text{O}$ . A presença de ramnose foi confirmada devido ao sinal em 17,4 ppm atribuído a  $\text{CH}_3$  da ramnose. O espectro HMQC mostra a correlação entre  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  a uma ligação. A Figura 21 mostra a correlação dos carbonos anoméricos da galactose e glucose com seus respectivos prótons em 103,4/4,2 ppm e 100,2/4,8 ppm, respectivamente.

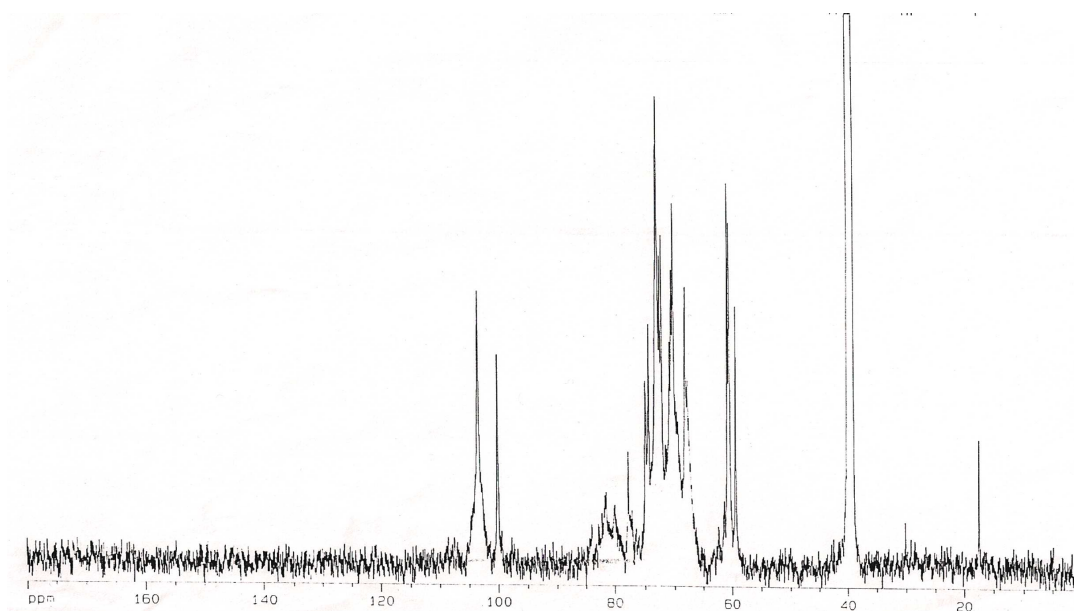


Figura 20. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de goma de cajueiro em DMSO deuterado.



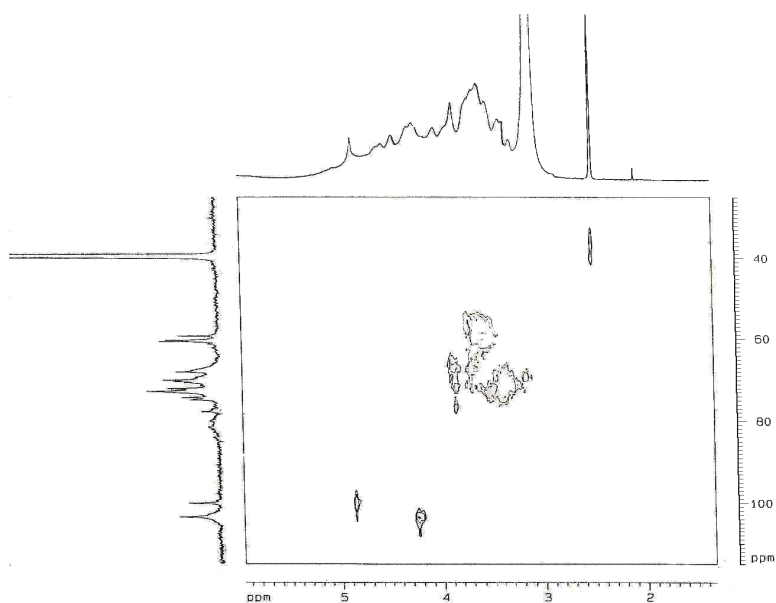


Figura 21. HMQC em DMSO deuterado da goma de cajueiro.

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da goma de cajueiro hidrofobizada é mostrado na Figura 22. O espectro apresenta novos sinais em 172 e 173 ppm característicos de grupos carbonila e em 27,2 e 9,24 ppm atribuídos aos grupos  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_3$  do propionato (Hornig e col., 2007).

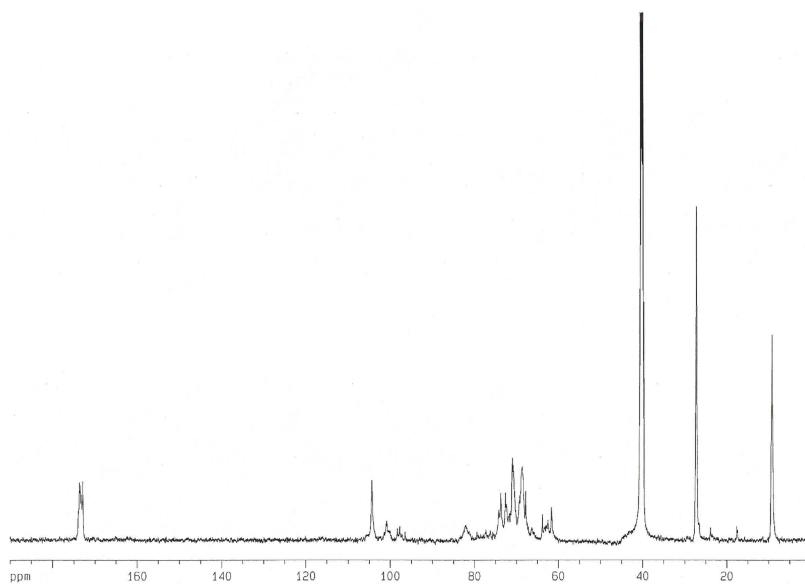


Figura 22. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da goma de cajueiro hidrofobizada em DMSO deuterado.

Os espectros de DEPT-135 da goma de cajueiro e de seus derivados hidrofóbicos (Figura 23 e 24) confirmam as atribuições do sinal em 9,24 ppm como  $\text{CH}_3$  e em 27,2 ppm como  $\text{CH}_2$ . Na região de 60-65 ppm como  $\text{CH}_2$ , visto que estes sinais possuem amplitude inversa aos sinais de  $\text{CH}_3$  e  $\text{CH}$ .

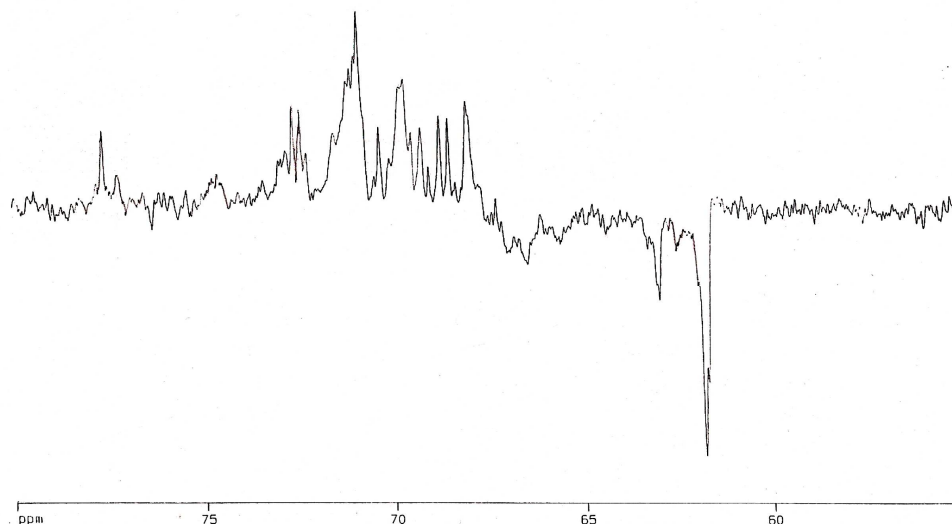


Figura 23. Espectro de DEPT 135 de goma de cajueiro em DMSO.

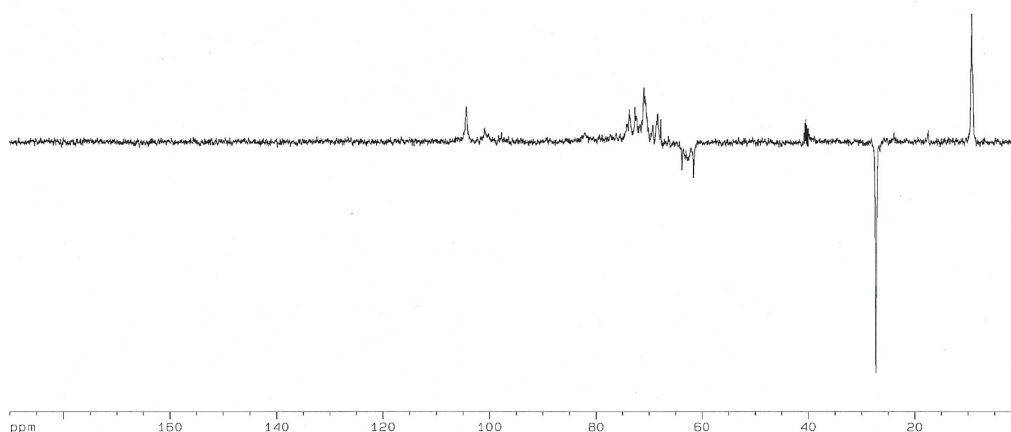


Figura 24. Espectro de DEPT 135 da goma de cajueiro hidrofobizada em DMSO.

Uma estimativa do grau de substituição foi realizada utilizando a média das áreas dos grupos  $\text{CH}_3$  e  $\text{CH}_2$  do grupo propionato dividido pela soma das áreas correspondentes aos carbonos anoméricos da goma na região de 95 a 105 ppm. O valor encontrado foi de 1,7. Esse valor é igual ao encontrado por Chi e col. (2008) na acetilação de pululana e por Liebert e col. (2005) para o propionato de dextrana.

### 4.2.3. Análise Termogravimétrica

O estudo de decomposição térmica da goma de cajueiro modificada hidrofobicamente foi conduzido em atmosfera de nitrogênio. As curvas termogravimétricas são mostradas na Figura 25. A goma de cajueiro hidrofobizada apresentou três eventos de perda de massa em 39, 344 e 595°C. O evento de maior perda de massa na goma de cajueiro hidrofobizada ocorre em uma temperatura maior (344°C) do que na goma de cajueiro (307°C). O último evento de degradação também ocorre em temperatura superior ao observado para a goma. Resultado semelhante foi obtido por Teramoto e Shibata (2006) que observaram a temperatura de decomposição maior para o acetato de pululana do que para a pululana.

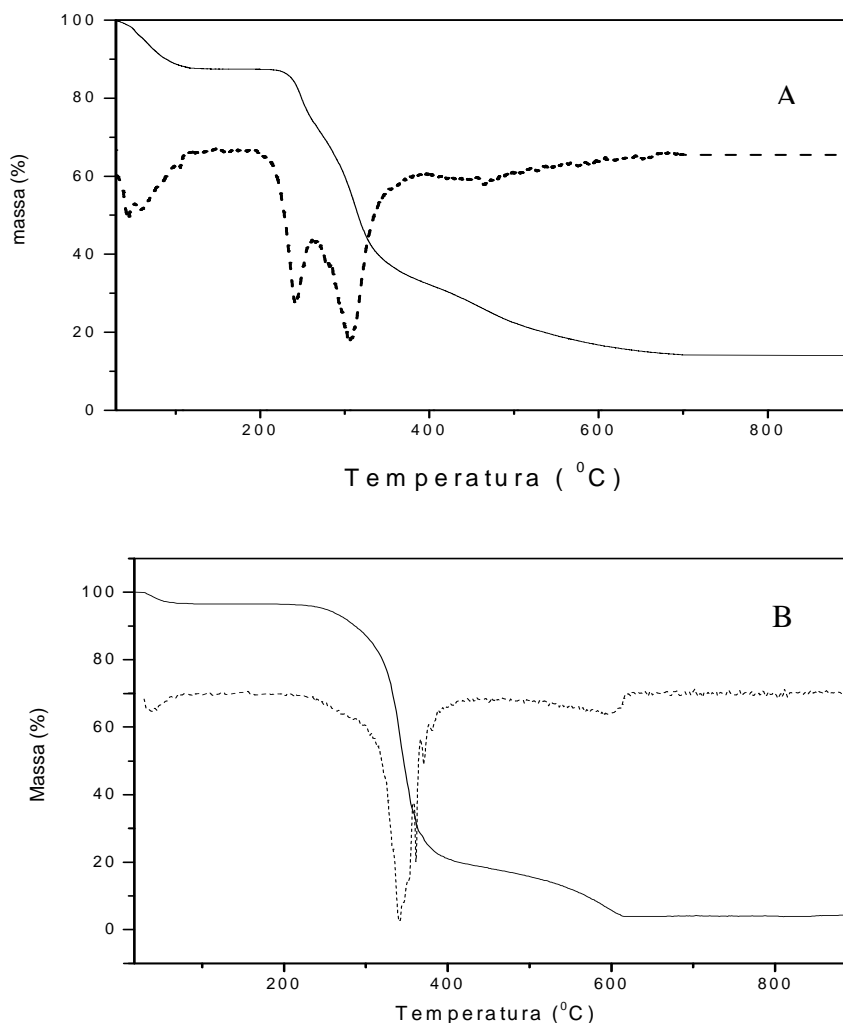


Figura 25. Curvas TG e DTG A- goma de cajueiro; B-goma de cajueiro hidrofobizada TG -----DTG — .

#### 4.2.4. Determinação do tamanho de partícula

A goma hidrofobizada foi dissolvida em várias concentrações (0,1;0,05 e 0,01 %) em DMSO ou acetona. As nanopartículas foram formadas pelo método de diálise, onde a troca do solvente (DMSO ou acetona) pelo não solvente (água) resulta em nanopartículas auto-estruturadas com um núcleo hidrofóbico e uma cobertura hidrofílica. Realizou-se a monitorização de DMSO através de espectroscopia na região do UV e verificou-se que o mesmo foi trocado por água. A Tabela 10 apresenta os valores de tamanho de partícula de GCH em DMSO e acetona. Tamanhos variando de 46 a 142 foram obtidos com perfil unimodal (Figura 26 e 27). Os valores médios de tamanho de partícula diminuem com o decréscimo da concentração inicial de GCH. Tamanhos menores foram obtidos quando DMSO foi utilizado como solvente (Tabela 10). Os valores de potencial zeta das nanopartículas foram negativos, indicando que os grupos carboxilato (mais hidrofílicos) presentes da goma devem estar na superfície das partículas.

Tabela 10. Tamanho das nanopartículas de goma de cajueiro hidrofobizada

Solv./Conc. (% m/v)	Tamanho (nm)	Potencial zeta (mV)
Acetona 0,1	141,7±2,1	-29,4±1,4
Acetona 0,05	101±1,0	-31,4±2,3
Acetona 0,01	66,5±1,9	-33,3±0,8
DMSO 0,1	89,9±2,4	-28,0±0,8
DMSO 0,05	60,0±1,1	-29,1±4,4
DMSO 0,01	46,4±0,5	-34,4±2,3

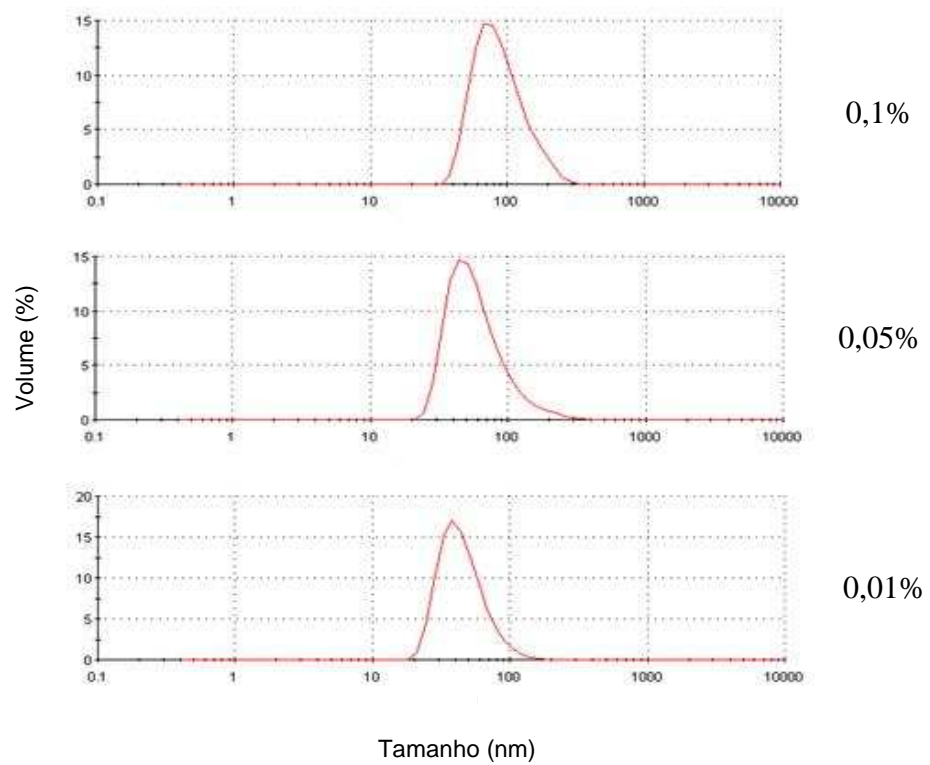


Figura 26. Distribuição de tamanho de partícula de goma de cajueiro hidrofobizada em DMSO.

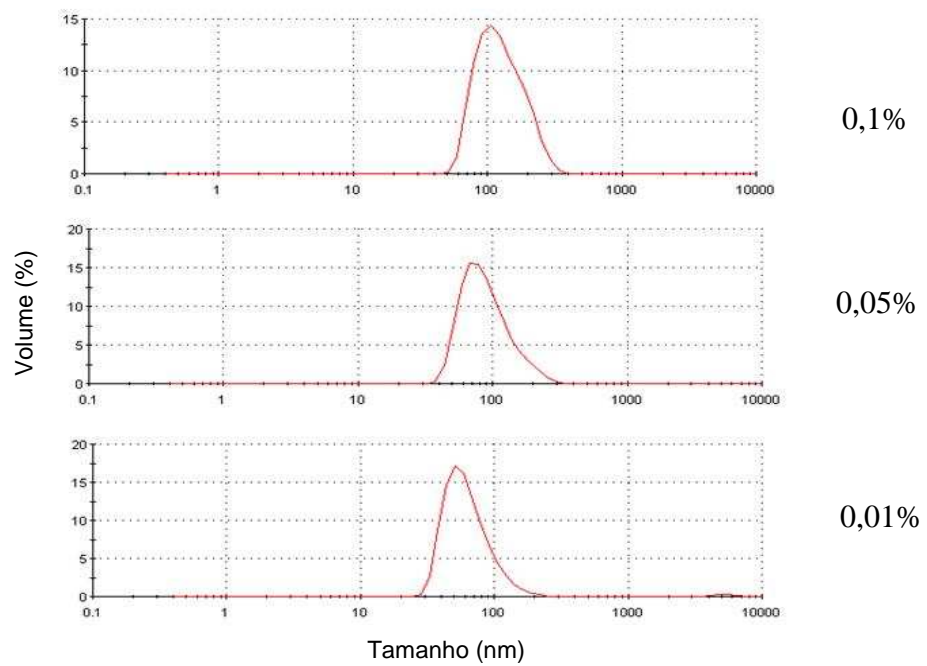


Figura 27. Distribuição de tamanho de partícula de goma de cajueiro hidrofobizada em acetona.

#### 4.2.4.1. Efeito do tempo na estabilidade das nanopartículas

As Figuras 28 e 29 mostram a estabilidade da suspensão aquosa de nanopartículas de GCH quanto ao tamanho em temperatura ambiente (25-30 °C). Observa-se que as mesmas mantiveram-se estáveis durante 120 dias. Lacoulonche e col. (1999) obtiveram suspensões de poli-( $\epsilon$ -caprolactona) que agregaram após 60 dias. Nanopartículas de goma de cajueiro e ácido acrílico apresentaram-se estáveis por 30 dias (Silva e col., 2009). Oliveira e col.(2009) obtiveram nanopartículas de goma de angico e quitosana estáveis por 26 dias.

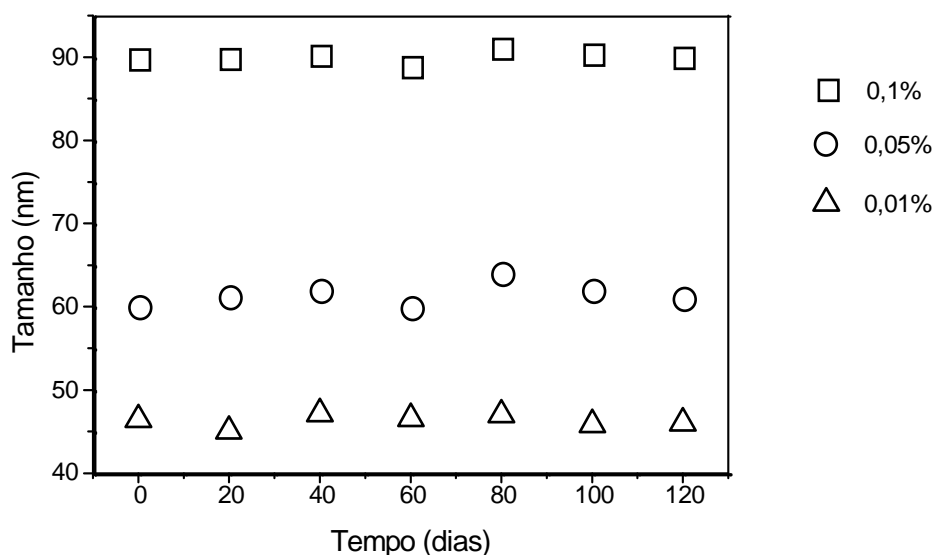


Figura 28. Estabilidade das nanopartículas em suspensão aquosa de goma de cajueiro hidrofobizada preparadas em DMSO em temperatura ambiente.

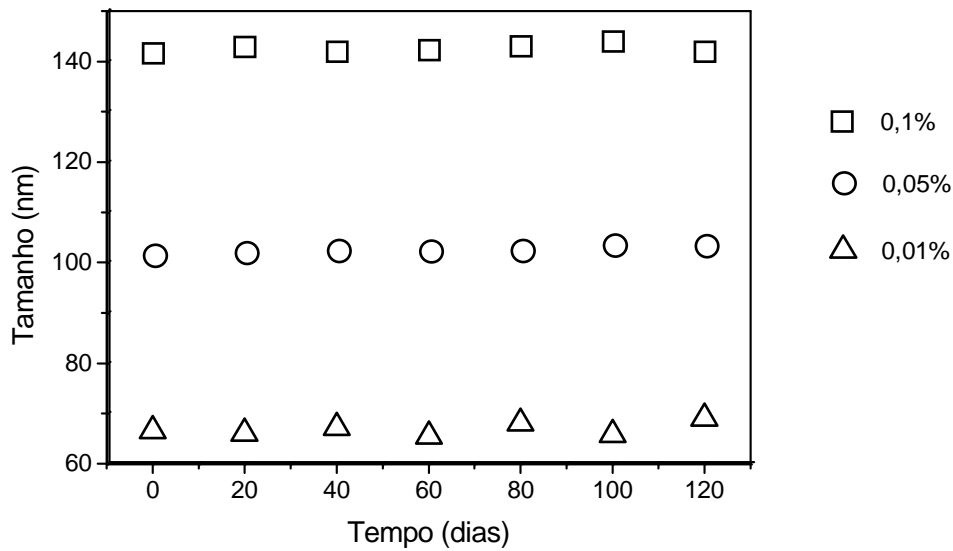


Figura 29. Estabilidade das nanopartículas em suspensão aquosa de goma de cajueiro hidrofobizada preparadas em acetona em temperatura ambiente.

#### 4.2.4.2. Efeito da liofilização no tamanho de partícula

As nanopartículas na concentração de 0,05% utilizando como solvente DMSO foram ressuspensas após liofilização, em água destilada e caracterizadas quanto ao tamanho de partícula e potencial zeta. O tamanho após ressuspensão foi de  $128 \pm 6,7$  nm e o potencial de  $-24,7 \pm 3,9$  mV. Observou-se que o tamanho de partícula aumentou consideravelmente após a ressuspensão que antes era de 60 nm. Resultados semelhantes foram obtidos por Lee, Powers e Baney (2004) com nanopartículas de quitosana acilada ao se aumentar o tamanho de  $157,2 \pm 10,3$  nm para  $352,4 \pm 16,6$  nm.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nanopartículas de goma de cajueiro foram obtidas por enxertia de poli(acrilamida em goma de cajueiro). Esse sistema apresenta como vantagem o fato de ser uma rota simples e sem o uso de solventes orgânicos. Nanopartículas também foram obtidas através do método de auto-estruturação da goma de cajueiro modificada hidrofobicamente.

Os resultados de caracterização das nanopartículas de goma de cajueiro enxertada com poli(acrilamida por espectroscopia na região do infravermelho mostraram a presença dos dois polímeros e análise termogravimétrica mostrou que ocorreu reação de enxertia.

As nanopartículas obtidas por enxertia apresentaram tamanho de aproximadamente 8 nm e potencial zeta negativo. A ordem de grandeza do tamanho das nanopartículas não foi influenciado pela variação da razão goma/monômero e goma/reticulante, no entanto mostrou-se dependente do pH.

O fármaco foi incorporado às nanopartículas enxertadas com poli(acrilamida e o ensaio de liberação dessas partículas mostrou que a liberação é afetada pelo pH do meio, o que torna esses sistemas como potenciais candidatos a matrizes a serem usadas na liberação de fármacos sensíveis ao pH.

O espectro na região do infravermelho e ressonância magnética nuclear confirmaram que a goma de cajueiro foi modificada hidrofobicamente com anidrido propiônico.

As partículas apresentaram tamanho de 46 a 142 nm e potencial zeta negativo. O tamanho das nanopartículas preparadas a partir de goma de cajueiro hidrofobizada mostrou-se dependente da concentração de goma, bem como da escolha do solvente, de forma que o tamanho dessas partículas pode ser modelado de acordo com as condições de preparação. As nanopartículas apresentaram-se estáveis quanto ao tamanho por 120 dias, o que amplia o potencial de utilização dessas partículas na liberação de fármacos hidrofóbicos.



As nanopartículas auto-estruturadas de goma de cajueiro modificada hidrofobicamente mostrararam-se mais estáveis que a ás de goma de cajueiro enxertada com poliacrilamida.

As nanopartículas de goma de cajueiro apresentaram-se promissoras quanto á liberação de fármacos sensíveis à degradação ácida, enquanto às de goma modificada hidrofobicamente apresentam potencial para serem usadas como matrizes na liberação de fármacos hidrofóbicos.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDELWAHED, W.; DEGOBERT, D.; STAINMESSE, S.; FESSI, H. Freeze-drying of nanoparticles: Formulation, process and storage considerations. **Adv. Drug. Deliv.**, 58, 1688-1713, 2006.

ALLÉMANN, E.; GURNY, R.; DOELKER, E. Drug-loaded nanoparticles – preparation methods and drug targeting issues. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, 39, 173-191, 1993.

ALVING, C. R. Design and selection of *vaccine* adjuvant: animal models and human trials. **Vaccine**, 20, 56-64, 2002.

ANDERSON, D. M. W.; HENDRIE, A. An analytical study of gum exudates from some species of the genus *Lanea*. **Phytochem.**, 19, 1585-1583, 1970.

ATHAWALE, V. D.; LELE, V. Graft copolymerization onto starch. II. Grafting of acrylic acid and preparation of its hydrogels. **Carbohydr. Polym.**, 35, 21-27, 2001.

ATHAWALE, V. S.; MUMBAI, V. Grafting of acrylamide using cerion initiation and preparation of its hydrogels. **Starcke**, 50, 426-431, 1998.

AZEVEDO, M. M. M. **Nanoesferas e a liberação controlada de fármacos**. Monografia. Faculdade de Química, Universidade Estadual de Campinas, Brasil, 2002.

BAJPAI, S. K.; GIRI, A. Water sorption of highly swelling (carboxy methylcellulose-g-polyacrilamide) hydrogel and release nitrate as grockemical. **Carbohydr. Polym.**, 53, 271-279, 2003.

BANDEIRA, C. T.; **Métodos de preparação da goma de cajueiro**. EMBRAPA : Fortaleza, 1991.

BARROS, L. M. Botânica, origem e distribuição geográfica. **EMBRAPA/CNPAT**, 55-71, 1995.

BEHARI, K.; PANDEY, P.K.; KUMAR, R.; TAUNK, K.. Graft copolymerization of acrylamide onto xanthan gum. **Carbohydr. Polymers**, 46, 185-189, 2001.

BISWAL, D. R.; SINGH, R. P. Characterization of carboxymethyl cellulose and polyacrilamide graft copolymer. **Carbohydr. Polymers**, 57, 379-387, 2004.

BUCHOLZ, F. L.; PEPPAS, N.A. **Superabsorbents polymers science and technology**. Washington: A.C.S Symposium series, 1994.

BUENO, W. A. **Manual de Espectroscopia Vibracional**. São Paulo: McGraw-Hill, 1990.

CARCABOSO, A. M.; HERNANDEZ, R. M.; IGARTUA, M.; GASCON, A. R.; ROSAS, J. E.; PATARROYO, M. E.; PEDRAZ, J. L. Immune response after oral administration of the encapsulated malaria synthetic peptide SPf66. **Int. J. Pharm.**, 260, 273-282, 2003.

CHEDGZOY, P.; WINCKLE, G.; HEARD, C. M. Triclosan: release from transdermal adhesive formulations and in vitro permeation across human epidermal membranes. **Int. J. Pharm.**, 235, 229-236, 2002.

CHI, H.; XU, K.; WU, X.; CHEN, Q. Effect of acetylation of corn starch. **Food Chem.**, 106, 923-928, 2008.

CHIMANUKA, B.; GABRIELS, M.; DETAEVERNIER, M.; PLAIZIER-VERCAMMEN, J. A. Preparation of  $\beta$ -artemether liposomes, their HPLC-UV evaluation and relevance for clearing recrudescence parasitaemia in Plasmodium chabaudi malaria-infected mice. **J. Pharm. Bio. Anal.**, 28, 13-22, 2002.

CUNHA, P.L.R.; DE PAULA, R.C.M.; FEITOSA, J.P.A. Polissacarídeos na biodiversidade brasileira: uma oportunidade de transformar conhecimento em valor econômico. **Quím. Nova**, 32, 649-660, 2009.

CUNHA, P.; MACIEL, J.S.; SIERAKOWSKI, M.R.; PAULA, R.C.M.; FEITOSA, J.P.A. Oxidation of cashew tree gum exudate polysaccharide with TEMPO reagent. **J. Braz. Chem. Soc.**, 18, 85-92, 2007.

DANISHEFSKY, I.; WHISTLER, R. L.; BETTELHEIM, F. A. In: PIGMAN, W.; HORTON, D. **The Polysaccharides**. 2 ed. Nova Iorque: Academic Press, 1970.

DE PAULA, R. C. M; HEATLEY, F.; BUDD, P. M. Composition of *Anacardium occidentale* exsudate polysaccharide. **Polym. Int.**, 45, 27-35, 1998.

DE PAULA, R. C. M.; RODRIGUES, J. F. Composition and rheological properties of cashew tree gum, the exudate polysaccharide from *Anacardium occidentale* L. **Carbohydr. Polym.**, 26, 177-181, 1995,

DIAS, L. R. S. Situação Mundial da malária. **Infarma**, 14, 87-88, 2002.

EL-REHIM, H. A. A.; HEGAZY, E. A.; EL-MOHDY.; Radiation synthesis of hydrogels to enhance sandy soils water retention and increase plant performance. **J. Appl. Chem.**, 93, 1660-1671, 2004.

ETIENNE, S., BULCKE, E. V., BERNARD, D.; JEAN-PIERRE, D. Medicaments based on polymers composed of methacrylamide-modified gelatin, U.S. Patente 6458386, 2002.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. **Manual de terapêutica da malária**, 104 p, 2001.

GALLARDO, M. M; COUARRAZE, G.; DENIZOT, B.; TREUPEL L.; COUVREUR, P.; PUISIEUX, F. Study of the mechanisms of formation of

nanoparticles and nanocapsules of polyisobutyl-2-cyanoacrylate. **Int. J. Pharm.**, 100, 55-64, 1993.

GAMAL-ELDEEN, A.M.; AMER, H.; HELMY, W. A.; TALAAT, R. M.; RAGAB, H. Chemically-modified polysaccharide extract derived from *Leucaena leucocephala* alters Raw 264.7 murine macrophage functions. **Int. J. Immunoph.**, 7, 871-878, 2007.

GOMES, A. P.; SIQUEIRA-BATISTA, R.; GONÇALVES, M. L. C.; IGREJA, R. P. Abordagem atual das doenças infecciosas e parasitárias. **Med. Trop.**, 17, 150-166, 2001.

GUILHERME, M. R.; CAMPESE, G. M.; RADOVANOVIC, E.; RUBIRA, A. F.; FEITOSA, J. P. A. Morphology and water affinity of superabsorbent hydrogels composed of methacrylated cashew gum and acrylamide with good mechanical properties. **Polymer**, 46, 7867-7873, 2005.

GUTERRES, S. S.; FESSI, H.; BARRATT, G.; PUISIEUX, F.; DEVISSAGUET, J. P. Poly(D,L-lactide) nanocapsules containing non-steroidal anti-inflammatory drugs: gastrointestinal tolerance following intravenous and oral administration. **Pharm. Res.**, 12, 1-3, 1995.

HORNIG S., E HEINZE T.; Nanoscale structures of dextran esters. **Carbohydr. Polym.**, 68, 280-286, 2007.

HU, Y; JIANG, X.; DING, Y; GE, H; YUAN, Y; YANG, C. Synthesis and characterization of chitosan-poly(acrylic acid) nanoparticles. **Biomaterials**, 23, 3193-3201, 2002.

IBGE, disponível em [www.ibge.gov.br/estadosat/](http://www.ibge.gov.br/estadosat/) em lavouras permanentes, acessada em março 2008.

JENKINS, D. W.; HUDSON, S. M. Heterogeneous Graft Copolymerization of chitosan powder with methyl acrylate using trichloroacetyl–manganese carbonyl co-initiation. **Macromol.**, 35, 3413-3419, 2002.

JINTAPATTANAKIT, A.; JUNYAPRASERT V. B.; MAO, S.; SITTERBERG, J.; BAKOWSKY, U.; KISSEL, T. Physicochemical properties and biocompatibility of N-trimethyl chitosan: Effect of quaternization and dimethylation. **Int. J. Pharm.**, 342, 240-249, 2007.

JUNG, S.; JEONG, Y.; KIM, S. Characterization of hydrophobized pullulan with various hydrophobicities. **Int. J. Pharm.**, 254, 109-121, 2003.

KHALIL, M.I.; FARAG, S. Utilization of some starch derivatives in heavy metal ions removal. **J. Appl. Polym. Sci.**, 69, 45-50, 1998.

KIAKAMJORNWONG, S.; CHOMSAKSAKUL, W.; SONSUK, M. Radiation Modification of water absorption of cassava starch by acrylic acid /acrylamide. **Radiat. Phys. Chem.**, 59, 413-427, 2000.

KINGSLEY, J. D.; DOU, H. MOREHAD, J. Nanotechnology: A Focus on Nanoparticles as a Drug Delivery System. **J. Neuroimmune Pharmacol.**, 1, 340-350, 2006.

KONAN, Y. N.; GURNY, R.; ALLÉMANN, E. Preparation and characterization of sterile and freeze-dried sub-200 nm nanoparticles. **Int. J. Pharm.**, 233, 239-252, 2002.

KREMSNER, P.G.; KRISHNA, S. Antimalarial combinations. **Lancet**, 364, 285-294, 2004.

KRETTLI, A.U.; ANDRADE-NETO, V.F.; BRANDAO, M.G.; FERRARI, W.M.S. The search for new antimalarial drugs from plants used to treat fever and malaria or plants randomly selected: a review. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, 96, 1033-1042, 2001.

KREUTER, J. **Encyclopedia of Pharmaceutical technology**. V.10. Nova Iorque : Marcel Dekker, 1994.

KREUTER, J. Nanoparticles- a historical perspective. **Int. J. Pharm.**, 331, 1-10, 2007.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K; FAUSTO, N. **Bases patológicas das doenças**. 7 ed. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier, 2005.

KUMBAR, S. G.; SOPPIMATH, K. S.; AMINABHAVIT, T.M. Synthesis and characterization of polyacrylamide-grafted chitosan hydrogel microspheres for the controlled release of indomethacin. **J. Appl. Polymer Sci.**, 87, 1525-1536, 2003.

KUTSEVOL, N.; GUENET, J. M.; MELNIK, N.; SARAZIN, D.; ROCHAS, C. Solution properties of dextran-polyacrylamide graft copolymers. **Polymer**, 47, 2061-2068, 2006.

LACOUILONCHE, F. GAMISANS, A. CHAUVET, M. L. GARCÍA, M. ESPINA AND M.A. EGEA. Stability and in vitro drug release of flurbiprofen-loaded poly-epsilon-caprolactone nanospheres. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, 25, 983–993, 1999.

LAMBERT, G.; FATTAL, E.; PINTO-ALPHANDARY, H.; GULIK, A.; COUVREUR P. Pharmaceutical Research Polyisobutylcyanoacrylate nanocapsules containing an aqueous core as a novel colloidal carrier for the delivery of oligonucleotides. **Pharm. Res.**, 17, 707–714, 2000.

LANGER, R.; TIRRELL, D. Designing materials for biology and medicine. **Nature**, 428, 487-492, 2004.

LEE, D.W.; POWERS, K.; BANEY, R. Physicochemical properties and blood compatibility of acylated chitosan nanoparticles. **Carbohydr. Polym.**, 58, 371-377, 2004.

LIEBERT, T.; HORNIG, S.; HESSE, S.; HEINZE, T. Nanoparticles on the basis of highly functionalized dextrans. **J. Am. Chem. Soc.**, 127, 30-32, 2005.

LIMA, R. S. N.; LIMA, J. R.; SALIS, C. R.; MOREIRA, R. A. Cashew-tree (*Anacardium occidentale* L.) exudate gum: a novel bioligand tool. **Biotechnol. Appl. Biochem.**, 35, 45-53, 2002.

LIU, L.; FISHMAN, M. L.; KOST, J.; HICKS, K.B. Pectin-based systems for colon-specific drug delivery via oral route. **Biomaterials**, 24, 3333-3343, 2003.

LIU, Z.; JIAO, Y; WANG, Y. Polysaccharides-based nanoparticles as drug delivery systems. **Adv. Drug. Deliv.**, 60, 1650-1662, 2008.

MACIEL, J. S.; **Géis de goma de cajueiro e derivados com quitosana: Síntese, caracterização e ensaios preliminares em sistemas de liberação de fármacos.** Tese (Doutorado em Química Inorgânica) - Centro de Ciências, Universidade Federal do Ceará, Brasil, 2005.

MACIEL, J. S.; SILVA, D. A.; PAULA, H. C. B.; DE PAULA, R. C. M. Chitosan/carboxymethyl cashew gum polyelectrolyte complex: synthesis and thermal stability. **Eur. Polym. J.**, 41, 2726-2733, 2005.

MARCATO, P. D.; DURÁN, N.; New aspects of nanopharmaceutical delivery systems. **J. Nanosci. Nanotechnol.**, 8, 1-14, 2008.

MARQUES, M. R. **Estudo do conteúdo proteico e das atividades antimicrobiana e inseticida da goma de cajueiro (*Anacardium occidentale*).** Dissertação (Mestrado em Bioquímica) Centro de Ciências, Universidade Federal do Ceará, Brasil, 1990.



MATHUR, N. K.; NARANG, C. K.; SHARMA, K.; MEHRA, A.; Polysaccharides and functional polysaccharides: Preparation and applications. **React. Polym.**, 6, 73-79, 1987.

MORITA, C.; ITO, K., Jpn Patente 07115950, 1995.

MOSQUEIRA, V.C.F.; LOISEAU, P.M.; BORIES, C.; LEGRAND, P.; DEVISSAGUET, J.; BARRATT,. Efficacy and pharmacokinetics of intravenous nanocapsule formulations of halofantrine in Plasmodium berghei-infected mice, **Antimicrob. Agents Chemother.**, 48, 1222–1228, 2004.

MOTHÉ, C.G. Produção de goma de cajueiro, Patente PI0004114-9, 2000.

MOTHÉ, C. G.; CORREIA, D. Z.; Caracterização reológica de blendas de gomas de cajueiro e xantana em suco. **Analytica**, 2, 59-64, 2002.

MOTOZATO, Y.; IHARA, H.; TOMODA, T.; HIRAYAMA, C.; Preparation and gel permeation chromatographic properties of pullulan spheres. **J. Chromatogr.**, 355, 434-437, 1986.

MOURA, M. R. AOUADA, F. A. , MATTOSO, L. H. C. J. Preparation of chitosan nanoparticles using methacrylic acid. **J. Colloid. Interface Sci.**, 321, 477-483, 2008.

MUNSK, L.M., KOTLARCHIK, C., MEYER, G.N., KENYON, W.O. Imidization during polymerization of acrylamide. **Polym. Sci.**, 12, 133-137, 1974.

NA, K.; PARK, K.; KIM, S. W.; BAE, Y. H. Self-assembled hydrogel from curdlan derivatives: characterization, anti-cancer drug release and interaction with a hepatoma cell line. **J. Control. Release**, 69, 225-236, 2000.

NA, K. TAE; LEE, B.; K.; PARK, K.; SHIN, E.; LEE, Y.; CHOI, H. Self-assembled nanoparticles of hydrophobically-modified polysaccharide bearing

vitamin H as a targeted anti-cancer drug delivery system. **Eur. J. Pharmaceut. Sci.**, 18, 165-173, 2003.

OLIVEIRA, M. A.; CIARLINI, P. C.; FEITOSA, J. P. A.; DE PAULA, R. G. M.; PAULA, H. C. B. Chitosan/"angico" gum nanoparticles: Synthesis and characterization. **Mater. Sci. Eng.**, 29, 448-451, 2009

OLIVEIRA, L. A.; NETO, B. B.; PORTO, A. L. F.; TAMBOURGI, E. B.; Extractive cultivation of xylanase by penicillium janthinellum in a poly(ethylene glycol)/cashew-nut tree gum aqueous two-phase system. **Biotech. Progress**, 20, 1880-1884, 2004.

PANYAM, J.; DALI, M. M.; SAHOO, S. K.; MA, W. X.; CHAKRAVARTHI, S. S.; AMIDON, G. L. Polymer degradation and in vitro release of a model protein from poly(D,L-lactide-co-glycolide) nano- and microparticles. **J. Control. Release**, 92, 173-187, 2003.

PANYAM, J.; LABHASETWAR, V. Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, 55, 329-347, 2003.

PARK, K. H.; SONG, H.; NA, K.; BOM, H.S.; LEE, K. H.; KIM, S.; KANG, D.; LEE, D. H. Ionic strength-sensitive pullulan acetate nanoparticles (PAN) for intratumoral administration of radioisotope: Ionic strength-dependent aggregation behavior and <sup>99m</sup>Techetium retention property. **Coll. Surf.**, 59, 16-23, 2007.

PATEL, S. P., PATEL, R. G., PATEL, V. S. Kinetics study of thermal degradation of guar gum esters. **Therm. Acta**, 128, 141-148, 1988.

PENICH-COVAS, C.; ARGUELLES MONAL, W.; ROMAN, J. S. A kinetic study of the thermal degradation of chitosan and a mercaptan derivative of chitosan. **Polym. Deg. Stab.**, 39, 21-28, 1999.

PEPPAS, L. B.; BLANCHETTE, J. O. Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, 56, 1649-1659, 2004.

PETERSON, J., SCHMIDT, R., LESSEL, R., SORENSEN. Hidrogel de poliacrilamida e sua utilização como uma endoprótese, Patente PI0204593-1, 2002.

PICOS, D. R.; CARRIL, M. G.; MANA, D. F.; FUENTE, L. N. Microspheres biodegradables de liberación controlada para administración parenteral. **Rev. cuba farm.**, 34, 70-76, 2000.

PICTON, L. MOCANU, G.; MIHAI, D.; CARPOV, A.; MULLERA, G. Chemically modified exopolysaccharide pullulans: physico-chemical characteristics of ionic derivatives. **Carbohydr. Polym.**, 28, 131-136, 1995.

PINTO, G. L.; MARTINEZ, M.; MENDONZA, J. A.; OCANDO, E. R. Comparison of three anacardiaceae gum exudates. **Biochem. Syst. Ecol.**, 23, 151-156, 1995.

PUISIEUX, F.; BARRAT, G.; COUARRAZE, G.; COUVREUR, P.; DEVISSAGUET, J. P.; DUBERNET, C.; FATTAL, E.; FESSI, H.; VAUTHIER, C. BENITA, S. **Polym. Biomat.**, Marcel Deker: Nova Iorque, 1994, cap.16.

QURRAT-UL-AIN; SHARMA, S.; KHULLER, G. K.; GARG, S. K. Alginate-based oral drug delivery system for tuberculosis: pharmacokinetics and therapeutic effects. **J. Antimicrob. Chemother.**, 51, 931-938, 2003.

RATH, S. K.; SINGH, R. P. Grafted amylopectin applications in flocculation. **Coll. Surf.**, 139, 129-135, 1998.

ROKHADE, A. P.; PATIL, S.A.; AMINABHAVI, T. M. Synthesis and Characterization of semi-interpenetrating polymer network microspheres of acrylamide grafted dextran and chitosan for controlled release of acyclovir. **Carbohydr. Polymers**, 67, 605-613, 2007.

RODRIGUES, J. F., DE PAULA, R. C. M., COSTA, S. M. O. Métodos de isolamento de gomas naturais e comparação através de goma de cajueiro. **Polím.: Ciênc. Tecnol.**, 1, 31-36, 1993.

SANGHI, R.; BHATTACHARYA, B.; SINGH, V. Use of Cassia javahikai seed gum and gum-g-polyacrylamide as coagulant aid for the decolorization of textile dye solutions. **Biores. Tech.**, 97, 1259-1264, 2006.

SANTOS-MAGALHÃES, N. S.; PONTES, A.; PEREIRA, V. M. W.; CAETANO, M. N. P.; Colloidal carriers for benzathine penicillin G: Nanoemulsions and nanocapsules. **Int. J. Pharm.**, 208, 71-80, 2000.

SEYBOLD, C. A. 1994. Polyacrylamide review: soil conditioning and environmental fate. **Comm. Soil. Sci. Plant. Anal.**, 25, 2171-2185, 1994.

SHARMA, A.; PANDEY, R.; SHARMA, S.; KHULLER, G. K.; Chemotherapeutic efficacy of poly (dl-lactide-co-glycolide) nanoparticle encapsulated antitubercular drugs at sub-therapeutic dose against experimental tuberculosis. **Int. J. Antimicrob. Agents.**, 24, 599-604, 2004.

SINGH, R. P. **Advanced turbulent drag reducing and flocculating materials based polysaccharide**, Polymer Business Opportunities: Nova Iorque, 1995.

SINGH, R.P.; TIWARI, A.; SANGHI, R. Microwave enhanced synthesis of chitosan-graft-polyacrylamide. **Polymer**, 47, 254-260, 2006.

SINGH, V.; TIWARI, A.; SANGHI, R. Microwave assisted of guar-g-polyacrylamide. **Carbohydr. Polym.**, 58, 1, 2004.

SHIRATO, G. V.; MONTEIRO, F. M. F.; SILVA, F. O.; FILHO, J. L. L.; LEÃO, A. M. A. C. O polissacarídeo do *Anacardium occidentale* L. na fase inflamatória do processo cicatricial de camundongos. **Cienc. Rur.**, 36, 149-154, 2006.

SILVA, D. A.; DE PAULA, R. C. M.; FEITOSA, J. P. A. Graft copolymerisation of acrylamide onto cashew gum. **Eur. Polym. J.**, 43, 2620-2629, 2007.

SILVA, D. A.; FEITOSA, J. P. A.; MACIEL, J. S.; PAULA, H. C. B.; DE PAULA, R.C.M. Characterization of crosslinked cashew gum derivatives. **Carbohydr. Polym.**, 66, 16-26, 2006.

SILVA, D. A.; FEITOSA, J. P. A.; PAULA, H. C. B.; DE PAULA, R. C. M. Synthesis and characterization of cashew gum/acrylic acid nanoparticles. **Mat. Sci. Eng.**, 29, 437-441, 2009.

SILVA, D. A.; **Hidrogéis e copolímeros de goma do cajueiro e poliacrilamida.** Tese (Doutorado em Química Inorgânica)- Centro de Ciências, Universidade Federal do Ceará, Brasil, 2006.

SILVA, D. A.; DE PAULA, R. C. M.; FEITOSA, J. P. A.; DE BRITO, A. C. F.; MACIEL, J. S.; PAULA, H. C. B. Carboxymethylation of cashew tree exudate polysaccharide. **Carbohydr. Polym.**, 58, 163, 2004.

SOPPIMATH, K. S; AMINABHAVI, T. M; KULKARNI, A. R. Chemically modified polyacrylamide-g-guar gum-based crosslinked anionic microgels as pH-sensitive drug delivery systems: preparation and characterization. **J. Control. Release**, 75, 331-345, 2001.

TANG, M.; DOU, H.; SUN, K. One-step of dextran stable nanoparticles assisted by self-assembly. **Polymer**, 47, 728-734, 2006.

TERAMOTO, N.; SHIBATA, M. Synthesis and properties of pullulan acetate. Thermal properties, biodegradability, and a semi-clear gel formation in organic solvents. **Carbohydr. Polym.**, 63, 476-481, 2006.

TRIPATHY, T.; SING, R. P. High performance flocculating agent based on partially hydrolysed sodium alginate-g-polyacrylamide. **Eur. Polym. J.**, 36, 1471-1476, 1999.

TIYABOONCHAI, W.; WOISZWILLO, J. SIMS, R. C.; MIDDAUGH, C. R. Insulin containing polyethylenimine-dextran sulfate nanoparticles. **Int. J. Pharm.**, 255, 139-151, 2003.

TORQUATO, D. S.; FERREIRA, M. L.; SÁ, G. C.; BRITO, E. S.; PINTO, G. A. S.; AZEVEDO, E. H. F. Evaluation of antimicrobial activity of cahew tree gum. **World J. Microbiol. Biotechnol.**, 20, 505-507, 2004.

TOTI, U. S.; AMINACHAVI, T. M. Acrylamide grafted acacia gum polymer matrix tablets as erosion-controlled drug delivery systems, **J. Appl. Polymer Sci.**, 93, 2245-2253, 2004.

TRACY, J. W.; WEBSTER JÚNIOR, L. T. **Goodman & Gilman : As bases farmacológicas da terapêutica**. 10 ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2003.

VALE, N.; MOREIRA, R.; GOMES, P. Quimioterapia da malária. **Química**, 99, 61, 2006.

XIA, Y. Q.; GUO, T. Y., ZHANG, B. H; ZHANG, B. L. Hemoglobin recognition by imprinting in semi-interpenetrating polymer network hydrogel based on polyacrylamide and chitosan. **Biomacromol.**, 6, 2601-2606, 2005.

ZHANG, H.; GAO, F.; LIU, L.; XUE, M. Pullulan acetate nanoparticles prepared by solvent diffusion method for epirubicin chemotherapy. **Coll. Surf.**, 71, 19-26, 2009.

ZOHURIAAN, M. J., SHOKROLAHI, F. Thermal studies on natural and modified gums. **Polym. Test.**, 23, 575-579, 2004.

WHISTLER, R. L., BEMILLER, R. L. **Industrial gums: polysaccharides and their derivatives**. 3 ed. Nova Iorque: Academic press, 1993 , cap.1.

WHISTLER, R. L. **Industrial gums: polysaccharides and their derivatives**. 3ed. Nova Iorque: Academic press,1993, cap. 12.

WINSTANLEY, P. O. Modern chemotherapeutic options for malaria. **Lancet.**, 1, 242-250, 2001.

WONGSRICHANALAI, C.; PICKARD A. L.; WERNDORFER, W. H.; MESHNICK, S. R. O. Epidemiology of drug-resistant malaria. **Lancet Infect. Dis.**, 2, 209-218, 2002.

YANG, J.; DU, Y. Chemical modification, characterization and bioactivity of Chinese lacquer polysaccharides from lac tree *Rhus vernicifera* against leukopenia induced by cyclophosphamide. **Carbohydr. Polymers**, 52, 405-410, 2003.