



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

DANIELLE ROCHA SILVA

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE MICROPARTÍCULAS UTILIZANDO
GOMA DE CAJUEIRO**

Campina Grande-PB

2013

DANIELLE ROCHA SILVA

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE MICROPARTÍCULAS UTILIZANDO
GOMA DE CAJUEIRO**

Dissertação submetida à coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual da Paraíba, para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Toshiyuki Nagashima Júnior

Coorientador: Prof. Dr. Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno

CAMPINA GRANDE- PB

2013

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL – UEPB

S586o Silva, Danielle Rocha.

Obtenção e caracterização de micropartículas utilizando goma de cajueiro. [manuscrito] / Danielle Rocha Silva. – 2013.

108 f. : il. color.

Digitado

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual da Paraíba, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, 2013.

“Orientação: Prof. Dr. Toshiyuki Nagashima Junior, Departamento de Farmácia”.

“Co-orientação: Prof. Dr. Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno, Departamento de Farmácia”.

1. Micropartícula. 2. Goma de cajueiro. 3. Biopolímero. 4. Farmacologia. I. Título.

21. ed. CDD 615.1

Danielle Rocha Silva

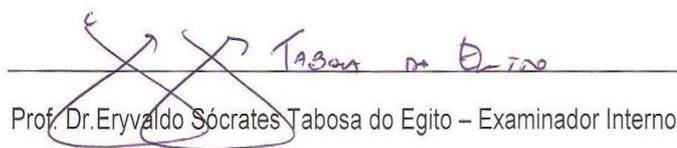
**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE MICROPARTÍCULAS UTILIZANDO
GOMA DE CAJUEIRO**

Aprovada em 30 / 04 / 2013

Banca Examinadora



Prof. Dr. Toshiyuki Nagashima Júnior - Orientador



Prof. Dr. Eryvaldo Sócrates Tabosa do Egito – Examinador Interno



Prof. Dr. Wellington Sabino Adriano - Examinador Externo

Dedico este trabalho a minha família. Ao meu pai que incansavelmente não mediu esforços para me conceder a melhor herança de minha vida – o saber. A minha mãe, com seu amor e paciência imensurável. Aos meus irmãos que me deram apoio em todas as minhas escolhas. Ao meu esposo, que mesmo distante em alguns momentos se fez presente. Enfim, dedico a todos que foram personagem principal e figurantes de extrema importância nesta novela da vida que hoje apresenta seu capítulo final com todos os méritos e alegria de um vencedor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus, por iluminar sempre meu caminho e me capacitar no decorrer deste trabalho. Por conservar em mim a felicidade, perseverança, o amor ao próximo e acima de tudo respeito pelo ser humano.

Aos meus pais Josinaldo e Desterro, pelo socorro bem presente, pela certeza de poder contar com vocês em qualquer circunstância. Saiba que sem vocês nada disto seria hoje uma realidade.

Aos meus irmãos Dola, Deise e Denilson, pelas muitas caronas concedidas, pelas oportunidades de chegar à fonte do saber – livros – e também pela confiança depositada em minha pessoa.

Aos meus sobrinhos Luiza, Laura, Arthur e Rafaela que com seus sorrisos e carinhos me proporcionaram lindos momentos e fizeram de suas férias minhas também.

Ao meu esposo Fabrício, obrigada pela compreensão, paciência e os momentos de diversão que me foram oferecidos no decorrer desta jornada.

Ao meu orientador Prof. Dr. Toshiyuki Nagashima Junior, pela orientação, ensinamentos, pela partilha do saber, compreensão e apoio no decorrer deste trabalho. E acima de tudo pelo exemplo de professor que me foi dado mantendo vivo o sonho de trabalhar nesta árdua profissão.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Bolívar P. G. de L. Damasceno que me ajudou a dar os primeiros passos no caminho desta pesquisa realizada. E também aos professores José Alexsandro da Silva e Ana Cláudia Dantas de Medeiros que não mediram esforços para transformar o “sonho”, Mestrado de Ciências Farmacêuticas desta instituição, em realidade. E a Auxiliadora Lins da Cunha pela dedicação em ensinar-me a fazer pesquisa durante a graduação, e a Zilka Nanes Lima pela presteza em disponibilizar os laboratórios e equipamentos do Laboratório de Análises Clínicas da UEPB.

A todos que compõem o Laboratório de Sistemas Dispersos (LASID) UFRN, na pessoa do Prof. Dr. Eryvaldo Sócrates T. do Egito pela disponibilização do liofilizador e alguns reagentes.

A todos que fazem o Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos (LDCPF). Em especial Gabriela Muniz, Jamilly, Michelle, Ízola, Alexsandra, Geovani, João Paulo, Juliana. E a Alan e Felipe (LABDEM), meu

muito obrigado a todos pelos momentos de diversão, troca de conhecimento e os muitos risos que juntos demos.

A todos os professores e funcionários da UEPB, em especial os que compõem o Complexo Integrado de Pesquisa Três Marias, pela contribuição ao longo deste trabalho.

A todos que fazem parte do CERTBIO Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais da UFCG Campus I e UEPB, em especial a Lidiane e Paulo pela paciência e competência em realizar as análises termogravimétricas.

Ao laboratório de Caracterização de Materiais da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, pela realização das análises de microscopia eletrônica.

Aos alunos de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande - CES-Campus Cuité, pela colaboração que me foi dada nas aulas.

Ao CNPq pelo apoio financeiro e incentivo para o desenvolvimento desta pesquisa.

Enfim a todos que direta ou indiretamente contribuíram para o fim de mais uma jornada.

O meu muito obrigada.

RESUMO

Os biopolímeros têm sido cada vez mais empregados na produção de diversas formas farmacêuticas, conferindo ao princípio ativo a proteção do meio externo ou permitindo um controle de sua liberação, possibilitando também sua vetorização. Para tal, micropartículas produzidas a partir de biopolímeros têm sido amplamente utilizadas na área farmacêutica para encapsulação de fármacos. Em virtude deste panorama o foco deste trabalho foi desenvolver um sistema microparticulado utilizando a goma de cajueiro como polímero (*Anacardium occidentale* L.). O polissacarídeo foi obtido através da extração e purificação de exsudatos do caule do cajueiro. A caracterização da goma de cajueiro (GC) (pó) foi feita por análise das propriedades reológicas, técnicas analíticas (microscopia óptica e de varredura, análise térmica, difração de raios X, espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier, teor de umidade e cinzas) e rendimento. Micropartículas da goma de cajueiro foram obtidas por reticulação polimérica interfacial, e caracterizadas quanto ao seu aspecto visual, microscópico, técnicas analíticas (TG, DSC e FTIR) e resistência a variações do pH. O estudo das propriedades de fluxo da GC seca permitiu caracterizar o biopolímero como um material de baixa densidade e de fluxo livre, sendo de fácil obtenção, extração, purificação e sem gerar resíduos para o meio ambiente. A difração de raios-x mostrou que a GC é um polímero predominantemente amorfo. A técnica de reticulação polimérica interfacial (RPI) tornou a GC insolúvel em água o que torna este biopolímero, promissor na obtenção de micropartículas. Além disso, as micropartículas apresentaram uma boa estabilidade térmica e apresentou sensibilidade ao pH levemente alcalino ideal para veicular fármacos colón-específicos. Portanto, a GC extraída pode ser futuramente usada como aglutinante para fabricação de novos sistemas de liberação de fármacos (NSLF). As micropartículas mostraram interessantes propriedades físico-químicas que sugerem a possibilidade de sua futura aplicação no desenvolvimento de NSLF.

Palavras - chave: Micropartícula; Goma de cajueiro; Reticulação polimérica interfacial; Biopolímero; Novos sistemas de liberação de fármacos.

ABSTRACT

Biopolymers have been increasingly used in the production of various new drug delivery systems (NDDS), giving the active protection of the external environment or allowing a control of release, it's potential to vectorization. To this end, microparticles produced from biopolymers have been widely used in the pharmaceutical field for encapsulating drugs. The aim of this study was to develop a microparticulate system using cashew gum as polymer (*Anacardium occidentale* L.). The polysaccharide was obtained by extraction and purification of exudates from the stem of the tree. The characterization of cashew gum (CG) (powder) was made by analysis of rheological properties, analytical techniques (optical and scanning electron microscopy, thermal analysis, x- ray diffraction, infrared spectroscopy, humidity and ash content) and yield. Cashew gum microparticles were obtained by interfacial crosslinking polymerization (ICP) and characterized by their visual and microscopic appearance, analytical techniques (thermal analysis and FTIR) and resistance to pH variations. The study of flow properties of dry CG allowed to characterize the biopolymer as a material of low density and free flow property, also being easily obtained, extraction, purification and does not generate wastes into the environment. The x-ray diffraction showed that the CG is a predominantly amorphous polymer. The technique of ICP made CG insoluble in water which makes this biopolymer promising in obtaining microparticles. Furthermore, the microparticles show good thermal stability and showed sensitivity to slightly alkaline pH optimum for conveying drugs for the treatment of disorders of the colon. Therefore, the CG can be extracted eventually used as a binder for the manufacture of a NDDS. The microparticles show interesting physico-chemical properties which suggest the possibility of its application in the development of future.

Keywords: Microparticle; Cashew gum; Interfacial crosslinking; Biopolymer, NDDS.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Publicações envolvendo "Drug Delivery" e polímeros nos últimos 20 anos	20
Figura 2 - Concentração plasmática efetiva de fármacos em função do tempo	23
Figura 3 - Representação estrutural de microcápsulas e microesferas	26
Figura 4 - Fotografia da árvore do Cajueiro ^a e exsudato do cajueiro ^(b, c, d)	32
Figura 5A - Unidades monossacarídicas que compõe a goma de cajueiro do nordeste	34
Figura 5B - Representação estrutural da goma do cajueiro (<i>A. occidentale</i> L.)	35
Figura 6 - Aparato para determinação do ângulo de repouso	51
Figura 7: Amostra de goma de cajueiro purificada após processo extrativo	57
Figura 8: Foto de microscopia óptica digital da goma de cajueiro	58
Figura 9: Fotomicrografia de varredura da goma de cajueiro	58
Figura 10: Curvas de TGA e DTG obtidas em atmosfera de nitrogênio da resina de cajueiro	60
Figura 11 - Curvas de TGA e DTG da goma de cajueiro, obtida sob atmosfera de nitrogênio	61
Figura 12 - Curvas de DSC da resina de cajueiro, obtida em equipamento DSC Q20 da TA Instrument	62
Figura 13 - Curva de DSC da goma de cajueiro, obtida em equipamento DSC Q20 da TA Instrument	63
Figura 14 - Espectro na região do infravermelho da resina de cajueiro em pastilhas de KBr	64
Figura 15 - Espectro na região do infravermelho da goma de cajueiro em pastilhas de KBr	65
Figura 16 - Difratograma da resina de cajueiro e da goma de cajueiro	66
Figura 17 - Microscopia óptica de micropartículas de goma de cajueiro, produzida por RPI	71
Figura 18 - Fotomicrografia de varredura de micropartículas de goma de cajueiro, produzidas por RPI	71
Figura 19 - Curva de TGA das micropartículas da goma de cajueiro obtidas por RPI	72

Figura 20 - Curva de DSC das micropartículas da goma de cajueiro, obtidas por RPI	73
Figura 21 - Espectro na região do infravermelho das micropartículas da goma de cajueiro em pastilha de KBr	74
Figura 22 - Microscopia óptica das micropartículas da goma de cajueiro submetidas à SFG	75
Figura 23 - Microscopia óptica das micropartículas da goma de cajueiro submetidas à STP	76
Fluxograma 1 - Etapas do processo de isolamento da goma de cajueiro	44
Fluxograma 2 - Etapas de purificação da goma de cajueiro	45
Fluxograma 3 - Etapas do estágio de liofilização da goma de cajueiro	46
Fluxograma 4A - Obtenção de micropartícula de goma de cajueiro por RPI	52
Fluxograma 4B - Obtenção de micropartícula de goma de cajueiro por RPI	53

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Métodos de preparação de sistemas microparticulados	27
TABELA 2 - Composição do polissacarídeo do <i>Anacardium occidentale</i> L.	33
TABELA 3 - Caracterização físico-química da goma de cajueiro	57
TABELA 4 - Volumes empregados na determinação da densidade bruta e de compactação da goma de cajueiro	67
TABELA 5 - Relação entre o IC e as propriedades de fluxo dos pós	68
TABELA 6 - Propriedades reológicas da amostra da goma de cajueiro em pó	70

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

C – Índice de Compactabilidade

CERTBIO - Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais

db – Densidade bruta

dc - Densidade de compactação

DDS – *Drug Delivery System*

DP – Desvio Padrão

DRX – Difractometria de raios-x

DSC - Calorimetria Exploratória Diferencial

DTG – Termogravimetria derivada

FFLM – Formas Farmacêuticas de Liberação Modificada

FH – Fator de Hausner

FTIR – Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier

GRT – Sistemas gastrorretentivo

HLB - Balanço Hidrofílico-Lipofílico

HPLC – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

IC – Índice de Carr

KBr – Brometo de Potássio

MEV – Microscopia Eletrônica de Varredura

NaCl – Cloreto de Sódio

NaOH – Hidróxido de sódio

NSLF - Novos Sistemas de Liberação de Fármacos

P% - Teor de Umidade percentual

R% - Rendimento percentual

RPI – Reticulação polimérica interfacial

RPM - Rotação Por Minuto

SFG – Solução Fluido Gástrico

SLF – Sistema de Liberação de Fármaco

STP – Solução Tampão Fosfato

STT – Sistemas Terapêuticos Transdérmicos

TFA - Ácido Trifluoroacético

Tg – Temperatura de Transição vítrea

TGA – Análise Termogravimétrica

LISTA DE SÍMBOLOS

Å – Angstrom

kV – Quilovolts

mA – Miliampéres

mbar – Milibar

γ – Comprimento de Onda

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	20
2.1 Sistema de liberação controlada de fármaco	20
2.2 Sistema microparticulado	23
2.2.1 Técnicas de obtenção de micropartículas	26
2.2.2 Tipos de polímeros	29
2.3 Polissacarídeos	30
2.3.1 Polissacarídeo do cajueiro	31
2.4 Gomas	35
2.5 Técnicas analíticas	37
2.5.1 Análise Térmica	37
<i>2.5.1.1 Termogravimetria (TGA) e Termogravimetria derivada (DTG)</i>	37
<i>2.5.1.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)</i>	38
<i>2.5.1.3 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)</i>	38
<i>2.5.1.4 Difração de raios-X (DRX)</i>	39
3 OBJETIVOS	40
3.1 Objetivo geral	40
3.2 Objetivos específicos	40
4 MATERIAIS E MÉTODOS	41
4.1 Materiais	41
4.1.1 Matérias-primas	41
4.1.2 Aparelhos e equipamentos	41
4.2 Métodos	43
4.2.1 Coleta do exsudato do cajueiro	43
4.2.2 Extração da goma do cajueiro	43
4.2.3 Purificação da goma de cajueiro	44
4.2.4 Caracterização da goma do cajueiro	46
<i>4.2.4.1 Rendimento</i>	46
<i>4.2.4.2 Técnicas analíticas</i>	47
<i>4.2.4.2.1 Teor de Umidade</i>	47
<i>4.2.4.2.2 Cinzas</i>	47

4.2.4.2.3	Análise Granulométrica	48
4.2.4.2.4	Análise Termogravimétrica (TGA)	48
4.2.4.2.5	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	48
4.2.4.2.6	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	49
4.2.4.2.7	Difração de raios-X (DRX)	49
4.2.4.3	<i>Propriedades Reológicas</i>	49
4.2.4.3.1	Densidade bruta e de compactação	49
4.2.4.3.2	Fator de Hausner e Índice de Carr	50
4.2.4.3.3	Índice de Compactabilidade	50
4.2.4.3.4	Ângulo de repouso	51
4.3	Obtenção das micropartículas	51
4.3.1	Ensaio de caracterização das micropartículas	53
4.3.1.1	<i>Morfologia</i>	53
4.3.1.1.1	Microscopia óptica	53
4.3.1.1.2	Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	54
4.3.1.2	<i>Testes Analíticos</i>	54
4.3.2	Teste de resistência à variação do pH	54
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	56
5.1	Extração da goma de cajueiro	56
5.2	Caracterização da goma de cajueiro	59
5.2.1	Análise Térmica	59
5.2.2	Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	61
5.2.3	Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier	63
5.2.4	Difração de Raios-x (DRX)	65
5.2.5	Propriedades Reológicas	66
5.2.5.1	<i>Determinação da densidade bruta e de compactação</i>	66
5.2.5.2	<i>Determinação do Fator de Hausner</i>	67
5.2.5.3	<i>Índice de Carr</i>	67
5.2.5.4	<i>Determinação do Índice de Compactabilidade</i>	68
5.2.5.5	<i>Ângulo de Repouso</i>	69
5.3	Preparação e caracterização das micropartículas	70
5.3.1	Reticulação Polimérica Interfacial (RPI)	70

5.3.2 Caracterização morfológica das micropartículas	71
5.3.3 Análise Térmica do Sistema Microparticulado	72
5.3.3.1 Análise Termogravimétrica (TGA)	72
5.3.3.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	72
5.3.4 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier	73
5.3.5 Teste de resistência à variação do pH	74
6 CONCLUSÃO	77
6.1 Propostas futuras	77
REFERÊNCIAS	79
APÊNDICE	90

1 INTRODUÇÃO

O cajueiro, *Anacardium occidentale* L., é uma espécie extensivamente cultivada no Brasil, Índia, Quênia, dentre outros países. O principal produto de comercialização desta espécie é a castanha, mas outras partes da planta são potencialmente exploráveis, como por exemplo, o exsudato produzido no tronco e galhos da árvore que consiste em um complexo de polissacarídeo/proteína, solúvel em água, com características físico-químicas semelhantes à goma arábica. Sendo uma alternativa para o uso farmacêutico/cosmético, agindo como um aglutinante para cápsulas e comprimidos (BUDD, PAULA e HEATLEY, 1998; MIRANDA, 2009).

Esta espécie de planta é originária do Brasil e utilizada na medicina tradicional, principalmente no Nordeste brasileiro com efeitos terapêuticos. Na literatura, encontram-se atividades farmacológicas comprovadas, como sendo o cajueiro uma planta antiinflamatória (OLAJIDE, 2004), antidiabética (BARBOSA FILHO et al., 2005), inibidor da enzima acetilcolinesterase (BARBOSA FILHO et al., 2006), antimicrobiana (AKINPELU, 2001) e cicatrizante de feridas (MAZZETTO, LAMONACO e MELE, 2009). Além destas ações, o exsudato (goma de cajueiro) apresenta diversas aplicações na área industrial.

A região Nordeste do Brasil abriga em seu ecossistema, com predominância na caatinga, uma grande biodiversidade, com um habitat específico para plantas medicinais e aromáticas, sendo considerada uma das mais ricas fontes de material com potencial farmacológico de todo mundo, devido à diversidade das espécies e aos conhecimentos oriundos da medicina tradicional integrante das culturas indígena, negra e europeia (BRANDÃO et al., 2004).

Diversas indústrias apresentam interesse comercial nas gomas hidrossolúveis, como as de detergentes, de tecidos, de adesivos, de papéis, de tintas, além das alimentícias, farmacêuticas e de cosméticos. Nestas indústrias, elas são usadas como agentes espessantes, gelificantes, emulsificantes, controladores de cristalização, floculantes, clarificantes, encapsuladores, inibidores de sinérese e formadores de filme. É empregado, também, como adesivo, inibidor de cristalização, protetor coloidal, estabilizador de espuma e de suspensão (RODRIGUES, PAULA, COSTA, 1993; FOOD INGREDIENTS BRASIL, 2011).

As gomas, de uma forma geral, podem ser definidas como substâncias poliméricas que, por sua vez quando em contato com solventes ou agentes de

intumescimento são capazes de formar dispersões, soluções altamente viscosas e até mesmo géis. Tais substâncias podem ser classificadas em naturais e modificadas. As gomas naturais com aplicação industrial são extraídas de plantas (incluindo as algas), de animais e de fungos ou são obtidos via fermentação microbológica. Nas plantas superiores estes podem ser obtidos de exsudatos, sementes, frutos e tubérculos. Já as modificadas são derivadas de polissacarídeos insolúveis, como por exemplo, a celulose (RODRIGUES, PAULA e COSTA, 1993; CUNHA, PAULA e FEITOSA, 2009).

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; TOTI e AMINACHAVI, 2004; EL-REHIM, HEGAZY e EL-MOHDY, 2004; ROKHADE, PATIL e AMINABHAVI, 2007).

A via oral é considerada a via de administração mais conveniente para administração de fármacos, sendo a mais aceita pela maior parte dos pacientes (AISNER, 2007). Contudo, os tradicionais sistemas de liberação de fármaco por via oral (comprimidos, cápsula e drágeas) apresentam algumas limitações quanto à eficácia, presença de reações adversas e doses terapêuticas. Visando solucionar tais problemas a indústria farmacêutica, ao longo das últimas décadas, vem desenvolvendo novos sistemas terapêuticos. 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 (DAS e DAS, 2003; KINGSLEY, DOU e MOREHAD, 2006).

Um objetivo importante da indústria farmacêutica é descobrir novos agentes (naturais e/ou sintéticos) para serem usados na terapia medicamentosa e que possam ser seletivos para áreas específicas do corpo, obtendo-se o efeito terapêutico desejado, a fim de minimizar reações adversas, danos ao organismo receptor do medicamento e otimizando a terapêutica. Segundo Lopes, Lobo e Costa (2005), uma ampla variedade de sistemas, visando condicionar a velocidade e o local de liberação dos fármacos, tem sido objeto de investigação na área da indústria farmacêutica.

Os primeiros estudos realizados para a obtenção de sistemas carreadores eficazes tiveram como base o encapsulamento de moléculas. O primeiro estudo data do início do século XX, quando Paul Ehrlich propôs o seu modelo, que ficou conhecido por “Bala Mágica de Ehrlich” (*Ehrlich’s Magic Bullet*). Hoje, seguindo a mesma ideia, existem sistemas carreadores, como lipossomas, niossomas, aquassomas, transferossomas, nanopartículas, ciclodextrinas, microesponjas, entre outros (HENRIQUE, FALCARE e LOPES, 2006).

Uma das alternativas que pode ser empregada para prolongar a liberação de fármacos é a microencapsulação, que permite encapsular substâncias sólidas ou líquidas no interior de matrizes poliméricas ou revesti-las com polímeros (MOREIRA et al., 2012).

Essa metodologia tem sido amplamente estudada na área farmacêutica com vários objetivos, entre eles: desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação controlada, obtenção de micropartículas gastrorresistentes, desenvolvimento de formas de liberação parenteral, diminuição da toxicidade gastrointestinal, e aumento da dissolução e da biodisponibilidade de fármacos (LI, ROUAUD e PONCELET, 2008). São inúmeras as vantagens dos sistemas multiparticulados em comparação aos sistemas unitários, como a distribuição rápida e uniforme pelo trato gastrointestinal, menor risco de toxicidade devido ao rompimento de um sistema unitário de ação prolongada, além da possibilidade de fracionamento e ajuste da dose (PEREIRA et al., 2006).

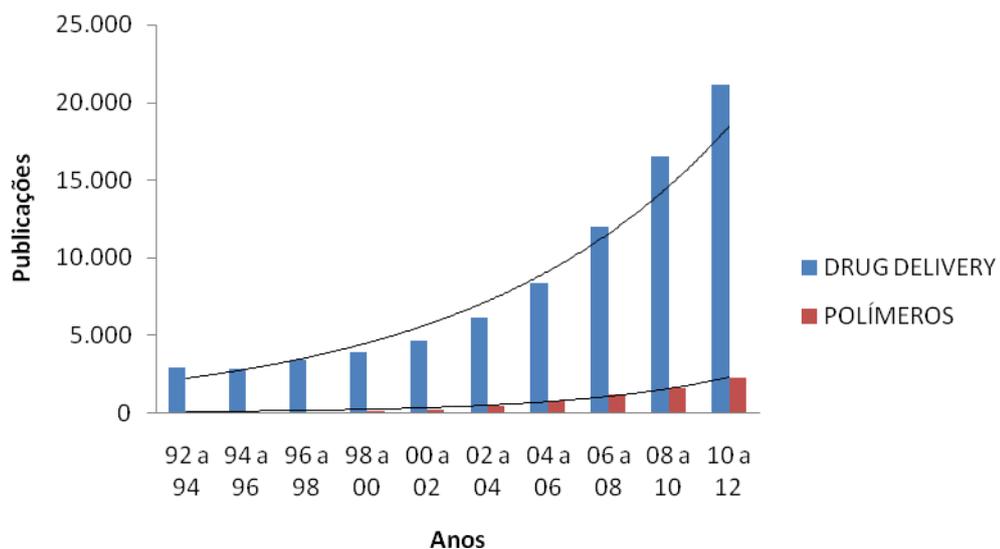
A indústria farmacêutica concentra esforços para encontrar meios alternativos para a produção de medicamentos. Diante disso, o vasto potencial botânico da caatinga e do semiárido é explorado a exemplo do intenso uso do cajueiro na região Nordeste para fins terapêuticos. Em adição, a goma do cajueiro não só pode acabar com a importação da goma arábica, produto que ela se assemelha e que é muito oneroso para o Brasil, como também pode vir a ser um produto de exportação de grande importância (LANDIM, 2008). Portanto, o presente trabalho tem como objetivo formular e caracterizar um sistema microparticulado utilizando como base polimérica a goma de cajueiro (*Anacardium occidentale* L.).

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Sistema de liberação controlada de fármaco

O primeiro conceito de sistemas coloidais de liberação controlada foi definido por Baker (1987), no qual ele descreve-o como um sistema em que a substância (fármaco) é liberada com cinética bem instituída e independentemente dos fatores externos. Desde então, as pesquisas relacionadas com a liberação controlada de fármacos têm aumentado constantemente. Um grande exemplo deste aumento é a - Figura 1 - que mostra o crescimento exponencial das pesquisas envolvendo *drug delivery* e polímeros nos últimos vinte anos.

Figura 1- Publicações envolvendo "Drug Delivery" e polímeros nos últimos 20 anos



Fonte - Pesquisa retirada do Web of Knowledge no período entre 1992 e 2012.

Para o tratamento terapêutico local eficaz é desejável que as formas farmacêuticas liberem fármaco na quantidade, local e no tempo adequado. Villanova, Oréfice e Cunha (2010) definem, Sistema de Liberação de Fármaco (SLF) ou *Drug Delivery System* (DDS) como um sistema de administração desenvolvido para prolongar o tempo de liberação do fármaco no organismo, sustentar sua concentração plasmática e controlar a localização temporal e espacial das moléculas *in vivo*, por meio da aplicação de princípios biológicos e químicos. Desta forma,

alterações cíclicas na concentração são eliminadas e a disponibilidade biológica do fármaco é aumentada. Além disso, pode ser conseguida redução da toxicidade, supressão de reações adversas e diminuição do número de doses administradas, diariamente.

Neste tipo de forma farmacêutica, o desenvolvimento baseia-se nas características peculiares de cada fármaco e polímero. Para manter o nível adequado de fármaco no organismo, ele deve ser liberado com velocidade semelhante à quantidade de fármaco metabolizada e excretada. Para cada fármaco, essa característica é altamente individualizada.

Os princípios de liberação de fármacos também se modificaram e evoluíram das tradicionais pílulas aos sofisticados sistemas de liberação modificada capazes de modular a liberação, direcionando-a a um sítio específico (STORPIRTIS et al., 2011).

A disponibilidade de fármaco a um sítio específico (vetorização) apresenta características de liberação lenta, prolongada e sustentada devido a sua liberação gradual de fármaco, mantendo a concentração plasmática em níveis terapêuticos, por períodos longos de tempo. Deste modo, os novos sistemas de liberação de fármacos (NSLF) irão requerer menor frequência de administração comparada às formas farmacêuticas convencionais (PEZZINI, SILVA e FERRAZ, 2007). Além disso, alguns autores descrevem que, NSLF são conceituados como liberação retardada, repetida, controlada e sustentada. Ainda comentam que o número de definições diferentes é devido à ligação das áreas farmacológicas aos processos tecnológicos.

Diante disso, foram desenvolvidos os NSLF e classificados de acordo com o perfil de liberação do princípio ativo, delimitado pela farmacopeia brasileira, (BRASIL, 2010) como também, definido por Aulton (2005) em:

- ✓ Liberação prolongada: é o tipo de liberação modificada de formas farmacêuticas que possibilita pelo menos uma redução na frequência de dose quando comparada com o medicamento apresentado na forma de liberação convencional. É obtida por meio de um desenho de formulação especial e/ou método de fabricação.
- ✓ Liberação retardada: é o tipo de liberação modificada de formas farmacêuticas que apresenta uma liberação retardada do princípio ativo. A liberação retardada é obtida por meio de um desenho de formulação especial e/ou método de

fabricação. As preparações gastrorresistentes são consideradas formas de liberação retardada, pois são destinadas a resistir ao fluido gástrico e liberar o princípio ativo no fluido intestinal, ou seja, o fármaco não é liberado imediatamente após administração, mas um tempo depois.

- ✓ Liberação sustentada: indica uma liberação inicial de fármaco, suficiente para disponibilizar a dose terapêutica logo após a administração, a qual é seguida de uma liberação gradual do princípio ativo, por um período de tempo estendido.
- ✓ Liberação repetida: indica que uma dose individual é liberada regularmente logo após a administração, e uma segunda ou terceira doses são subsequentemente liberadas, em intervalos de tempo intermitentes.
- ✓ Liberação modificada: referem-se às formas farmacêuticas que liberam o fármaco em uma velocidade constante e fornecem concentrações plasmáticas que permanecem invariáveis com o tempo.
- ✓ Liberação estendida: referem-se às formas farmacêuticas que liberam o fármaco lentamente de modo a manter as concentrações plasmáticas no nível terapêutico, por um período prolongado de tempo, em torno de 8h as 12h.

Em adição a estas formas citadas anteriormente, existem preparações oculares, parenterais, subdérmicas, vaginais, sistemas terapêuticos transdérmicos (STT), dispositivos médicos contendo fármaco (*stents* farmacológicos), sistemas gastrorretensivo (GRT) medicamentos implantáveis, dentre outros (ANSEL, POPOVICH e ALLEN JR, 2007; VILLANOVA, ORÉFICE e CUNHA, 2010).

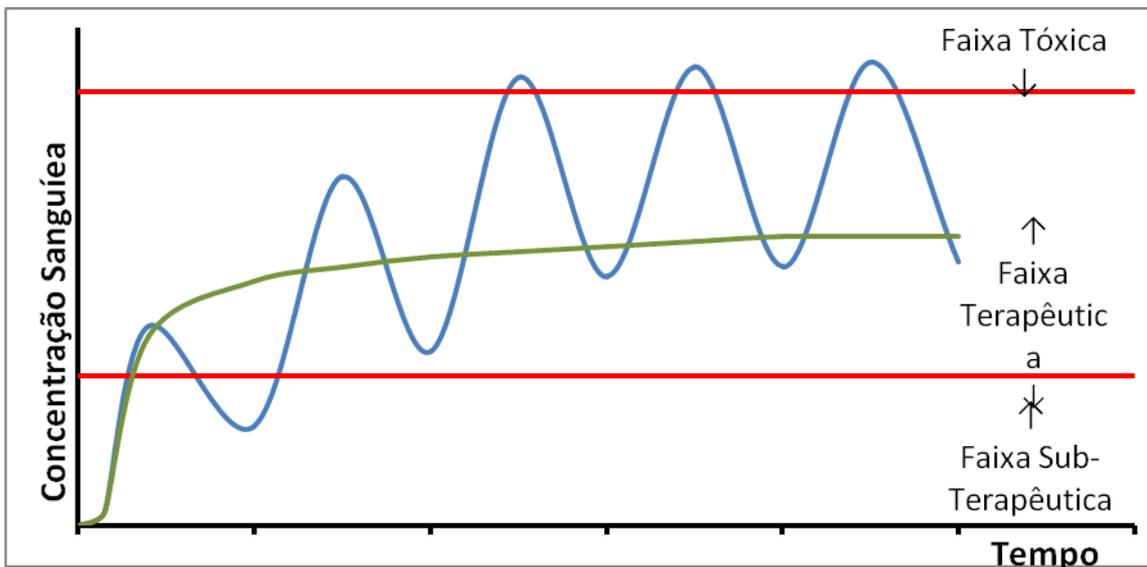
Grandes esforços têm sido realizados na busca por sistemas de liberação “ideais”. Com isso um sistema de liberação para ser ideal deveria apresentar as seguintes características: propiciar a liberação do fármaco exclusivamente no seu sítio de ação biológica, minimizando, deste modo, a quantidade necessária para obtenção do efeito terapêutico desejado e evitando os efeitos tóxicos; ser capaz de modular o intervalo de administração, a velocidade da liberação e a duração do efeito, de acordo com os diferentes estágios da patologia (WON JUN, 1995).

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, comprimidos) nas quais, a concentração do fármaco 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 2- (QURRAT-UL-AIN et al., 2003; PICOS et al., 2000).

Em adição, há outras vantagens na utilização de NSLF temos: menor quantidade de fármaco necessário; melhor eficiência do tratamento; redução do custo final do tratamento; maior adesão do paciente ao tratamento; menor incidência de efeitos colaterais; redução do número de doses diárias e contorna as variações fisiológicas (tempo de esvaziamento gástrico, motilidade e trânsito intestinal) intrínsecas de cada indivíduo e organismo (SOUSA et al., 2008).

Figura 2 - Concentração plasmática efetiva de fármacos em função do tempo



Legenda: Sistemas convencionais (curva azul) e sistemas de liberação sustentada (curva verde).

2.2 Sistema microparticulado

A tecnologia da microencapsulação tem sido utilizada em diversas indústrias, como na agrícola, alimentar, de produtos domésticos, médica, gráfica e cosmética. Na indústria farmacêutica, as aplicações são muito variadas: mascaramento de sabores ou odores, conversão de líquidos em sólidos, proteção em relação aos

agentes atmosféricos (umidade, luz, calor e/ou oxidação), redução ou eliminação da irritação gástrica ou efeitos secundários provocados por alguns fármacos, redução da volatilidade, administração de fármacos incompatíveis, melhoramento das características de escoamento de pós, facilitação do manuseio de substâncias tóxicas, auxílio à dispersão de substâncias insolúveis em água em meios aquosos e produção de formas farmacêuticas de liberação controlada, sustentada e vetorizada (SILVA et al., 2003).

A utilização de formulações que permitam a otimização da velocidade de cedência e do regime de dosagem de fármacos tem sido uma área de intensa pesquisa nas últimas décadas. Neste contexto, destacam-se os microssistemas (micropartículas e emulsões convencionais) e os sistemas coloidais (lipossomas, nanopartículas e microemulsões) como estratégias estudadas para administração de fármacos (SCHAFFAZICK et al., 2003; SILVA, 2004).

As micropartículas podem ser definidas como partículas de diâmetro desde 1 até 1000 μm - Figura 3 - que podem conter um fármaco em sua estrutura e são preparadas por métodos físicos, físico-químicos ou químicos (HANS e LOWAN, 2002; STORPIRTIS et al., 2011). As micropartículas têm sido propostas como um NSLF, como estratégia para estabilizar fármacos sensíveis a pH e luz, como também, para mascarar características organolépticas indesejadas das diversas substâncias (O' DONNEL et al., 1997). Estas podem ser liofilizadas, esterilizadas por radiação e, posteriormente, redispersas, sem problemas de alteração do tamanho e de conteúdo de fármacos (MLADENOVSKA et al., 2007).

Dentro deste grupo, incluem-se microcápsulas que são sistemas vesiculares, em que o fármaco está confinado a uma cavidade rodeada por uma membrana polimérica e as microesferas que são sistemas matriciais nos quais o fármaco é disperso na partícula (SÁEZ et al., 2004). Pode-se fazer a distinção entre microcápsulas polinucleares e mononucleares conforme o núcleo esteja ou não dividido no interior da partícula revestida. As microesferas podem ser homogêneas ou heterogêneas conforme a substância ativa se encontre no estado molecular (dissolvido) ou na forma de partículas (suspensão) – Figura 3 – (SILVA et al. 2003). A disposição do núcleo (único ou múltiplo) depende, principalmente, da natureza do material de recheio e do método escolhido para a fabricação das micropartículas (SILVA et al., 2003).

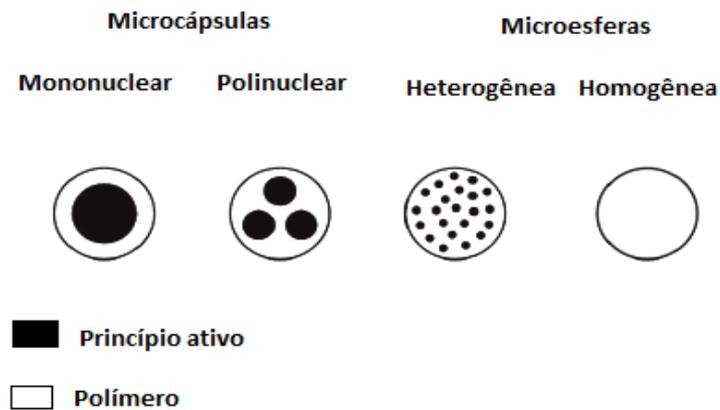
A definição de micropartículas pode ser ampliada para incluir as nanopartículas, semelhantes às anteriores, mas com dimensões de 10 a 1000nm. São denominadas de nanoesferas e nanocápsulas, sendo estruturalmente equivalentes a microesferas e microcápsulas, respectivamente (SCHAFFAZICK et al., 2003).

A microencapsulação significa o envolvimento ou captura de uma substância por outra. O material encapsulado (núcleo) pode ser um líquido ou um sólido, e o material encapsulante (cobertura, parede ou matriz) é geralmente um polissacarídeo (CLARK, 2002). É uma técnica bastante utilizada para se alterar as propriedades dos materiais encapsulados segundo Levy e Andry (1990).

A referida técnica possui um amplo uso na área farmacêutica, pois pode ser aplicada para atender os mais diversos objetivos, como por exemplo, proteger o núcleo das influências do meio ambiente (luz, umidade, oxigênio) e/ou de outros ingredientes presentes na formulação, controlar a liberação do material que está no núcleo, separar componentes reativos ou incompatíveis, na administração de antígenos, mascarando o sabor do fármaco e etc. como também possui uso em outras áreas tais como, na indústria têxtil e na indústria gráfica (FATTAL et al., 2002; NELSON, 2002; DEPYPERE et al., 2003).

O sistema microparticulado pode permitir à vetorização de fármacos no local de ação desejado conforme as características intrínsecas do polímero utilizado na sua composição (TORCHILIN, 2006; BAJPAI et al., 2008), permitindo, com isso, o aumento da eficiência dos fármacos na terapêutica atual e a reintrodução de outros, que anteriormente foram descartados por suas propriedades indesejáveis (LOPES et al., 2004).

Figura 3 - Representação estrutural de microcápsulas e microesferas



Fonte – Adaptado de (Silva et al., 2003).

Além da área da farmácia industrial a microencapsulação pode ser aplicada a diversas áreas uma delas é a área de enzimologia na qual enzimas são encapsuladas e utilizadas em diversas indústrias, tais como: cosmética, alimentícia, farmacêutica, couro, tratamento de resíduos e produção de detergentes. Na indústria farmacêutica a técnica de microencapsulação de enzimas é largamente usada na produção de imunoterapêuticos, tratamento de queimaduras e úlceras, remoção de manchas e quelóides (HAMIN NETO, 2012).

Para melhor utilização das enzimas nestas áreas anteriormente citadas utiliza-se de técnica de microencapsulação (*spray drying*) por ser mais viável economicamente e por oferecer resultados satisfatórios (enzima mais estável e de fácil armazenamento). Contudo as altas temperaturas a que as enzimas são submetidas quando secas por *spray drying* causa perda da atividade das mesmas. Esta desvantagem pode ser contornada com a adição de aditivos, como polissacarídeos e alguns sais (ALLOUE et al., 2007). De sorte que a goma de cajueiro pode ser uma alternativa para solucionar esta limitação da técnica de desidratação das enzimas.

2.2.1 Técnicas de obtenção de micropartículas

De acordo com Lourenço (2006) e Nagashima Jr et al. (2008), existem diversos processos de obtenção de sistemas microparticulados os quais envolvem

métodos químicos e físicos. Os métodos mais utilizados compreendem: a coacervação simples e complexa, a emulsificação e evaporação de solventes, a emulsificação e difusão de solventes, técnicas de revestimento, extrusão e a reticulação polimérica interfacial (RPI), sendo este último o mais utilizado para a produção de microcápsulas. Em adição, tem-se os processos mecânicos: *spray drying*, revestimento em leito fluidizado, deposição eletrostática, entre outros (Tabela 1). Apesar de muitos serem os métodos descritos na literatura, o método ideal para a obtenção do sistema microparticulado é determinado pelas características do polímero, do fármaco e pelo tamanho desejado.

Tabela 1 – Métodos de preparação de sistemas microparticulados

Técnica		Partículas obtidas
Técnica de Revestimento	Revestimento em turbina ou por centrifugação	Microcápsulas
	Fluidização	Microcápsulas
Spray drying		Microcápsula e microesfera
Coacervação		Microcápsulas e nanocápsulas
Extrusão/solidificação	Secagem em fase líquida	Microcápsulas
	Nanoprecipitação	Nanoesferas
	Deposição interfacial	Nanocápsulas
	Difusão de solvente	Nanocápsulas e nanoesferas
	Reticulação química e térmica	Microesferas, microcápsulas e nanocápsulas
	Interação iônica	Microesferas e microcápsulas
	<i>Hot-melt</i>	Microesferas e microcápsulas
	Inversão de fases	Microesferas e nanoesferas
Polimerização	Polimerização de emulsão	Nanoesferas
	Polimerização de suspensão	Microesferas e nanopartículas
	Polimerização interfacial ou RPI	Microcápsulas e nanocápsulas

Fonte - Adaptado de Silva et al., 2003.

Diante do que foi exposto na Tabela 1, fez-se uma abordagem geral sobre as técnicas de obtenção de sistemas microparticulados baseados no estudo de Silva et al. (2003).

✓ As técnicas de revestimento em microencapsulação incluem revestimento clássico em turbina de drageamento, a centrifugação e a fluidização. No revestimento clássico, utilizam-se turbinas de drageamento aquecidas, em que os fármacos de natureza sólida sofrem rotação, e sobre as quais é nebulizado ou vertido o material de revestimento fundido ou dissolvido. Já no revestimento por centrifugação, utiliza-se uma força centrífuga para lançar as partículas do fármaco contra massas poliméricas presentes nos múltiplos orifícios de uma centrífuga rotativa. A fluidização consiste na suspensão das partículas sólidas de fármaco numa corrente de ar quente ascendente formando um leito fluidizado (SILVA et al., 2003).

✓ Spray drying é uma operação unitária através da qual o fármaco disperso ou dissolvido numa solução orgânica ou aquosa do polímero é pulverizado numa corrente de gás quente para obtenção instantânea de um pó. O gás habitualmente utilizado é o ar ou, mais raramente, um gás inerte como o nitrogênio.

✓ A coacervação ou separação de fases consiste na obtenção, a partir de uma solução contendo uma macromolécula dispersa, de duas fases líquidas imiscíveis, uma fase de coacervado, em que a macromolécula está presente em elevada concentração e uma fase de equilíbrio, em que a mesma está em baixa concentração. Esta pode ser simples (um único polímero) ou complexa (dois ou mais polímeros com cargas opostas).

✓ Extrusão/solidificação o material do núcleo na forma líquida, fundido ou em solução, é lançado através do orifício de um tubo ou seringa para formas microgotas, cujo tamanho é dependente do diâmetro do orifício e da velocidade de saída do material.

✓ Emulsificação/solidificação prepara micropartículas por formação prévia de uma emulsão, cuja fase interna, na forma de microgotas, é solidificada. A solidificação pode ocorrer por diversos meios conforme descritos na Tabela 1.

✓ A técnica de polimerização é diversificada, de maneira que se pode obter micropartículas pelos três métodos descritos anteriormente (Tabela 1). RPI consiste em um processo que ocorre em meio líquido, apresentando basicamente duas

etapas: a produção de uma emulsão e a reticulação do polímero. Para a preparação da emulsão, utilizam-se dois líquidos imiscíveis no qual o polímero encontrar-se-á solubilizado nas gotículas desta emulsão, em que o tamanho das partículas dependerá diretamente do tamanho da gotícula; o passo seguinte é a reticulação, no qual se adiciona um agente reticulante no sistema proporcionando a deposição do polímero na interface da gotícula, formando assim a microcápsula (LEVY e ANDRY, 1990).

2.2.2 Tipos de polímeros

Tanto polímeros sintéticos como naturais tem sido utilizados para a produção de sistemas de liberação prolongada (AFATABROUSHAD e DOELKER, 1994). As vantagens obtidas com o uso das micropartículas poliméricas sintéticas ou naturais são proteção do princípio ativo, mucoadesão, gastrorresistência; reprodutibilidade e o fracionamento da dose apresentando-se como fatores responsáveis para melhorar a biodisponibilidade dos fármacos e conseqüentemente, promovendo maior adesão do paciente ao tratamento (SEVERINO et al., 2011).

Vários polímeros sintéticos e naturais podem ser utilizados na produção de micropartículas e sua escolha depende da aplicação terapêutica requerida. Além disso, os polímeros devem ser biocompatíveis e ter capacidade de liberar completamente o solvente ou outros materiais utilizados durante o processo de encapsulação, além de não apresentar sabor desagradável no caso de consumo pela via oral (SEVERINO et al., 2011).

Dentre os polímeros sintéticos destacam-se o poli (ácido láctico), o poli (ácido glicólico), a policaprolactona, os polianidridos, os poli (orto-ésteres), os pseudo-poli-aminoácidos e os poliuretanos (SEVERINO et al., 2011). Quanto aos polímeros naturais, os mais utilizados são o colágeno, a gelatina, quitosana, xilana e a albumina (PAULA, GOMES e PAULA, 2002; OLIVEIRA et al., 2010; KONG et al., 2011). Apesar do número crescente de pesquisas na área de materiais biodegradáveis, o estudo de polímeros naturais aplicados a esses produtos ainda é incipiente.

2.3 Polissacarídeos

É reconhecido que a maioria dos produtos farmacêuticos foi desenvolvido a partir dos produtos naturais. Este número poderia ser muito maior, pois se estima que não mais do que 15% das mais de 300 mil espécies de plantas no mundo tenham sido submetidas a estudos científicos objetivando investigar o potencial uso de suas moléculas na terapia de enfermidades. Estima-se que 70% das espécies de plantas existentes no planeta ocorrem em apenas onze países dotados de florestas tropicais (NOGUEIRA, CERQUEIRA e SOARES, 2010) destacando-se o Brasil com a Floresta Amazônica, a Floresta Atlântica, o Cerrado e o Semiárido, considerados verdadeiros celeiros de biodiversidade (CONSERVATION INTERNATIONAL, 2010) cujos produtos revelam uma gama quase que inacreditável de diversidade em termos de estrutura e de propriedades físico-químicas e biológicas (WALL e WANI, 1996).

Polímeros naturais tem sido objeto de investigação por pesquisadores em todo o mundo, devido seu grande campo de aplicações, particularmente como substitutos de polímeros sintéticos, por eles apresentarem diversas vantagens, como baixo custo, baixa toxicidade, boa disponibilidade, excelente biocompatibilidade e biodegradabilidade (TANG, DOU e SUN, 2006; PAULA et al., 2011). Estes fatores impulsionam a aplicação dos polímeros naturais (biopolímeros - polissacarídeos) em especial para fins biomédicos como nos NSLF.

Quimicamente, os polissacarídeos podem ser definidos como polímeros de alta massa molecular formados de unidades repetitivas denominadas monossacarídeos ligados por ligações glicosídicas. Nas últimas décadas, polissacarídeos de origem vegetal emergiram como uma importante classe de produtos naturais bioativos (POSER, 2007).

Os polissacarídeos podem ser lineares ou ramificados. Os ramificados podem ser subdivididos em dois tipos, um que possui ramificação curta ou com um só substituinte na cadeia principal e outro altamente ramificado. As estruturas altamente ramificadas são características de polissacarídeos de exsudatos (DANISHEFKY, WHISTLER e BETTELHEIM, 1970).

2.3.1 Polissacarídeo do cajueiro

A planta *Anacardium occidentale* L. pertencente à família Anacardiaceae é conhecida popularmente como cajueiro - Figura 4a. O exsudato do cajueiro - Figura 4b,c,d - pode ser obtido naturalmente ou por incisões no tronco e ramos da árvore apresentando-se como resina de coloração amarelada e solúvel em água (RODRIGUES, PAULA e COSTA, 1993; MENESTRINA et al., 1998). O exsudato também pode ser obtido introduzindo-se no tronco da árvore agentes químicos tais como o óxido de etileno, derivados do ácido benzóico e ácido-2-cloroetilfosfórico. Sabe-se que os polissacarídeos naturais, como o exsudato do cajueiro, possuem frequentemente misturados a sua composição sais inorgânicos e outros materiais de baixa massa molecular e, também, com substâncias como proteínas, ligninas e ácidos nucléicos (KENNEDY e WHITE, 1983). A goma purificada do cajueiro é constituída de unidades de galactose, arabinose, glicose, ácido urônico, manose e xilose, sendo que a porcentagem dos monossacarídeos varia de acordo com a região geográfica e a época de extração (SARUBBO et al., 2007).

Figura 4 - Fotografia da árvore do Cajueiro^a e exsudato do cajueiro^(b, c, d)



O exsudato é sintetizado nas células epiteliais de revestimento da planta e, em seguida, secretado para as cavidades internas. Esta produção geralmente ocorre em todos os órgãos da planta, com diferente composição quantitativa parecendo ser geneticamente controlado (MIRANDA, 2009).

Na literatura há relatos da eficiência do método extrativo da goma do cajueiro por meio de uma comparação entre os métodos de Anderson e o de Rinaudo – Milas (COSTA, RODRIGUES e PAULA, 1996). Sendo o último considerado o melhor método por apresentar maior rapidez de processo, maior rendimento, menor possibilidade de contaminação e maior homogeneidade do material isolado. Rinaudo - Milas (1991) aconselham a utilização de mais dois estágios (primeira e segunda

purificações) para tornar completa a purificação de gomas, transformando-as totalmente em sal de sódio.

Esses polissacarídeos são heteropolissacarídeos complexos, ramificados e polidispersos. Ácidos carboxílicos, como ácido glucurônico e galacturônico, estão sempre presentes. Estruturalmente, eles podem ser divididos em três grupos principais. O primeiro grupo é composto de uma cadeia principal de unidades de β -D-galactose ligada com cadeias laterais de β -D-galactose e ácido glucurônico. O segundo grupo possui uma cadeia principal de β -D-ácido glucurônico ligado à D-manose, com ramificações de arabinose e ácido glucurônico. O terceiro grupo consiste de uma cadeia de α -D-ácido galacturônico ligado à α -L-ramnose com ramificações de ácido glucurônico e β -D-galactose. Goma arábica (*Acacia sp*), Goma ghati (*Anogeissus latifolia*), tragacante (*Astragalus sp*) e caraia (*Sterculia urens*) são as gomas de exsudato comercialmente mais utilizadas (CUNHA, PAULA e FEITOSA, 2009).

De acordo com Budd, Paula e Heatley (1998), a composição do polissacarídeo do caju de quatro localidades distintas, avaliadas por diferentes técnicas apresentam semelhança na composição (Tabela 2).

TABELA 2: Composição do polissacarídeo do *Anacardium occidentale* L.

Monossacarídeo	Composição % do polissacarídeo				
	Brasil ^a	Brasil ^b	Índia ^c	Papua ^c	Venezuela ^d
Galactose	72	73	61	63	49
Glicose	14	11	8	9	-
Arabinose	4,6	5	14	15	31
Ramnose	3,2	4	7	7	7
Manose		1	2	1	4
Xilose			2	-	1
Ác. Glicurônico	4,5		4,3	4,5	
Ác. 4-O- metilglicurônico			1,9	1,2	

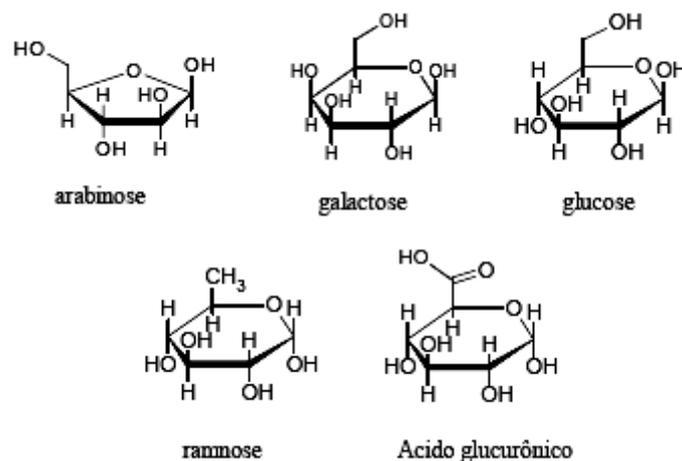
^a 4M TFA por 5 h a 100°C, análise por GLC; ^b 4M TFA por 5 h a 100°C, análise por HPLC; ^c 0,5M H₂SO₄ por 7,5 h a 100°C, analisado por cromatografia de papel; ^d Determinação colorimétrica pelo método fenol/ác. sulfúrico.

Adaptada de Budd, Paula e Heatley (1998).

A composição da goma do cajueiro sofre influência da região em que a planta é cultivada e da época do ano que for extraída (agosto a janeiro maior exsudação) (PESSOA e BANDEIRA, 1993). Mas, em geral, de acordo com Budd, Paula e Heatley (1998) há uma estrutura básica para esta goma (D-galactose, L-arabinose, L-ramnose e ácido glicurônico), independente da localização. A goma do cajueiro pertence ao grupo das arabinogalactanas substituídas.

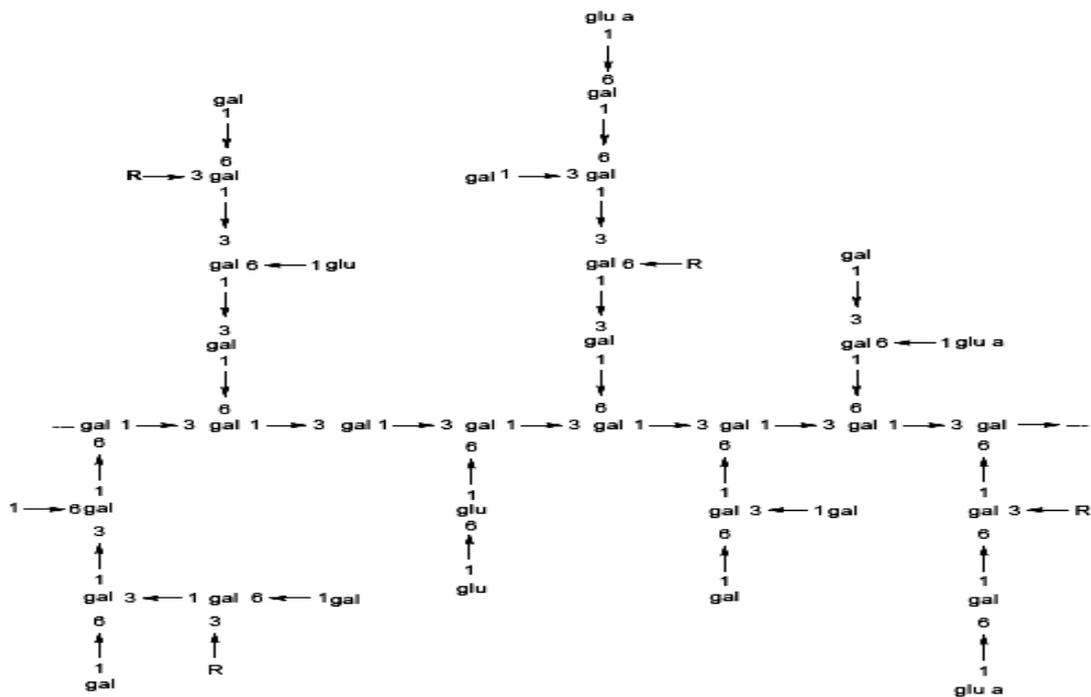
De acordo com os estudos feitos por Lima et al. (2002), a goma produzida pelo tronco do cajueiro é considerado um polissacarídeo complexo, composto por ramnose (7%), arabinose (14%), xilose (1%), galactose (61%), glicose (8%), ácido glucurônico (5%) e 2% de resíduos de açúcar. A cadeia principal possui unidades intercaladas de galactose β -(1 \rightarrow 3) e β -(1 \rightarrow 6) e substituídas por cadeias laterais compostas por α -L-Rha, β -D-Glc, β -D-Gal e α -L-Ara.. O ácido glicurônico predominante na goma do cajueiro é o 6-O-(β -D-glucopiranosilurônicoacid)-D-galactose. As cadeias laterais foram caracterizadas pelo estudo de oligossacarídeos naturais e daqueles produzidos por hidrólise ácida parcial. Cunha et al. (2007) propuseram a seguinte estrutura química da resina em questão - Figura 5A e 5B.

Figura 5A - Unidades monossacarídicas que compõe a goma de cajueiro do nordeste



Fonte - Cunha et al., 2007.

Figura 5B - Representação estrutural da goma do cajueiro (*A. occidentale* L.)



Legenda: R- radical (ramnose, arabinose).

Fonte - Cunha et al., 2007.

2.4 Gomas

A nomenclatura goma, de uma forma geral, é utilizada para definir moléculas hidrofílicas ou hidrofóbicas de alta massa molar (polímeros de cadeia longa) que possuem propriedades coloidais (WHISTLER, 1973; FOOD INGREDIENTS BRASIL, 2011). As gomas são hidrocolóides produto vegetal natural que podem ser classificados como polissacarídeos aniônicos, não iônicos ou como sal de polissacarídeos. São substâncias translúcidas e amorfas, frequentemente, produzidas pelas plantas superiores como proteção depois de uma agressão. Portanto, são produtos patológicos (FOOD INGREDIENTS BRASIL, 2011). Em outros casos a formação de goma parece estar relacionada a um processo de adaptação do vegetal a certas condições climáticas, constituindo a chamada “gomose fisiológica” (POSER, 2007). Quimicamente as gomas são caracterizadas por apresentarem sempre ácidos urônicos, além de açúcares comuns, monossacarídeos, (POSER, 2007), motivo pelo qual são classificadas como heteropolissacarídeos.

De acordo com Costa, Rodrigues e Paula (1996), gomas naturais são polissacarídeos que sofrem hidratação em água fria ou quente, formando dispersões

coloidais, soluções altamente viscosas ou até mesmo géis. Na indústria química, médica e farmacêutica, são chamados de goma os polissacarídeos de origem vegetal como a goma arábica, alginatos, agarose e os de origem microbiana como a xantana e succinoglicana (MOORHOUSE, 1987).

As gomas dissolvem-se ou dispersam-se em água e aumentam a viscosidade, são espessantes e podem ou não ser gelificantes. Apresentam também propriedades secundárias, tais como estabilização de emulsões, suspensão de partículas, controle de cristalização, inibição de sinérese, encapsulação e formação de filmes. Apresentam composição heterogênea, após hidrólise dos polissacarídeos complexos, os componentes mais frequentemente observados são arabinose, galactose, glicose, manose, xilose e vários ácidos urônicos. Estes últimos podem formar sais com cálcio, magnésio e outros cátions; as substituições com éter metílico e éster sulfato modificam ainda mais as propriedades hidrófilas de alguns polissacarídeos naturais (FOOD INGREDIENTS BRASIL, 2011).

As propriedades funcionais das gomas são afetadas pelo tamanho e orientação molecular, ligações iônicas e de hidrogênio, tamanho da partícula, temperatura, concentração dentre outros fatores. A distribuição espacial dos monômeros formadores e a presença ou não de ramificações são muito importantes (FOOD INGREDIENTS BRASIL, 2011).

Apesar dos polissacarídeos serem os componentes mais abundantes nas gomas de exsudatos, foi descrita a presença de oligossacarídeos livres redutores como componentes glicídicos minoritários (DELGOBO et al., 1998; MENESTRINA et al., 1998; TISCHER; GORIN e IACOMINI, 2002). Algumas gomas ainda possuem proteínas (JONES e SMITH, 1949) e enzimas como oxidases (peroxidases e polifenoloxidasas) e quitinases, envolvidas na resposta do vegetal à infecção por patógenos (MARQUES e XAVIER-FILHO, 1991). A presença de compostos fenólicos também foi detectada, sendo estes envolvidos em mecanismos de defesa antioxidantes (JONES e SMITH, 1949).

Além do potencial industrial e econômico, alguns estudos sugerem que os polissacarídeos das gomas poderiam ser utilizados com diversas finalidades, como por exemplo, a atividade anti-hipertensiva e cicatrizante que foi descrita para o polissacarídeo presente na goma do cajueiro (CARVALHO, 2007; MAZZETO et al. 2009). Tal polissacarídeo também mostrou atividade sobre células vegetais, estimulando a embriogênese somática e a conversão de embriões em plântulas em

células de cenoura (PEREIRA NETTO et al., 2007) e outros estudos revelaram sua aplicabilidade como ligante conferindo maior resistência estrutural para o processo de compressão (formação de *binder*) e propriedades de gelificação (GOWTHAMARAJAN et al., 2011).

A caracterização físico-química de uma substância é de fundamental importância, pois dessa forma, se estabelece a carta de identidade do produto, possibilitando sua padronização e avaliação de sua pureza, tornando-o adequado para a realização de estudos de pré-formulação. Para tal utilizam-se técnicas analíticas como a microscopia óptica e de varredura, teor de umidade e cinzas, análise térmica, espectrograma e difratograma.

2.5 Técnicas analíticas

2.5.1 Análise Térmica

A análise térmica é definida como “grupo de técnicas por meio das quais uma propriedade física de uma substância e/ou de seus produtos de reação é medida em função da temperatura e/ou tempo, enquanto essa substância é submetida a um programa controlado de temperatura e sob uma atmosfera específica” (SILVA; PAOLA e MATOS, 2007).

Para que uma técnica térmica seja considerada termoanalítica é necessário, segundo a definição, envolver a medição de uma propriedade física, que essa seja expressa direta ou indiretamente em função da temperatura, e executada sob um programa controlado desta variável (MATOS e MACHADO, 2004).

2.5.1.1 Análise Termogravimétrica (TGA) e Termogravimetria derivada (DTG)

TGA é um sistema capaz de medir continuamente a massa de um material enquanto o mesmo é submetido a uma programação controlada de temperatura em atmosfera inerte. TGA consiste em um método termoanalítico empregado para avaliar mudanças de massa permitindo determinações específicas, bem como analisar a decomposição térmica das amostras (GIRON, 2002). As curvas TGA permitem obter conclusões sobre a estabilidade térmica da amostra, e dentre as técnicas termoanalíticas, é a mais utilizada (IONASHIRO, 2005).

A termogravimetria permite conhecer detalhadamente as alterações que o aquecimento pode causar na massa das substâncias, como modificações da estrutura molecular e ainda estabelecer a faixa de temperatura em que as mesmas sofrem processos de decomposição. É um método basicamente quantitativo, uma vez que a variação de massa pode ser exatamente determinada. Entretanto, o intervalo de temperatura onde essa variação de massa ocorre, é qualitativo, tendo em vista que esse parâmetro depende de fatores instrumentais e características da amostra (IONASHIRO, 2005).

A termogravimetria derivada (DTG) é um recurso matemático que fornece a derivada primeira da curva TG em função do tempo ou da temperatura. O registro é a curva termogravimétrica derivada ou curva DTG.

2.5.1.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A análise calorimétrica permite avaliar as variações entálpicas que ocorrem com uma dada substância em função da temperatura, enquanto essa é submetida a uma programação controlada de temperatura (IONASHIRO, 2005).

A técnica de DSC tem sido bastante utilizada para estudo de transição de fase de polímeros, através desta técnica obtêm-se as temperaturas e entalpias características da transição (BELLO-PÉRE, MONTEALVO e ACEVEDO, 2006). Qualquer fenômeno físico ou químico que por ocasião de sua ocorrência provoque variações de entalpia pode ser detectado através do DSC. Para evento exotérmico, a detecção é representada graficamente em um pico ascendente (CARVALHO FILHO, 2000).

2.5.1.3 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

A espectroscopia na faixa do infravermelho permite identificar diferentes ligações químicas entre átomos pelas deformações rotacionais e vibracionais, as quais absorvem energia em determinada frequência de ressonância, de acordo com as características químicas dos átomos envolvidos (BENITES et al., 1999). Sendo, uma técnica de muita importância no estudo de sistemas moleculares complexos, a espectroscopia por transformada de Fourier (FTIR) representa uma alternativa mais

confiável quando comparado aos métodos tradicionais de análise de espectros moleculares na faixa do infravermelho.

Com o desenvolvimento de novas técnicas, como a (FTIR), obteve-se maior velocidade na leitura dos espectros de infravermelho, permitindo a obtenção de um somatório de muitos espectros, melhorando a definição dos sinais e a exatidão da análise. Paralelamente, com o desenvolvimento da técnica, observou-se a redução no custo do equipamento e, atualmente, a espectroscopia no infravermelho tornou-se relativamente simples e barata, quando comparada a outros métodos espectroscópicos, e ainda capaz de oferecer informações importantes para a análise qualitativa, além de permitir a análise de amostras pequenas (ex.: 2mg) (BENITES et al., 1999).

2.5.1.4 Difração de raios-X (DRX)

A análise de DRX é muito utilizada no estudo da estrutura dos polímeros. Um feixe de raios-X incide no material analisado, parte é absorvido, parte se espalha e o restante é transmitido sem qualquer modificação. O espalhamento dos raios-X ocorre como um resultado da interação do feixe com os elétrons no material. Os raios-X espalhados sofrem interferência entre si e produzem um padrão de difração que varia com o ângulo de espalhamento. A variação da intensidade espalhada e difratada com o ângulo dá informações sobre a distribuição de densidade eletrônica e, portanto, das posições atômicas dentro do material, caracterizando se o mesmo é amorfo ou cristalino (FARAGO et al., 2008; PARIZE, 2009).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Extrair e purificar o polímero a partir da resina do cajueiro, caracterizar físico e quimicamente a resina e o polímero. E desenvolver um sistema microparticulado para a veiculação de fármaco, utilizando a goma de cajueiro como polímero.

3.2 Objetivos específicos

- ✓ Coletar o exsudato (resina) do cajueiro;
- ✓ Extrair e purificar a goma do cajueiro (polímero do cajueiro);
- ✓ Caracterizar a goma do cajueiro observando suas propriedades química, físico-químicas, reológicas e térmicas;
- ✓ Obter o sistema microparticulado a partir da técnica de reticulação interfacial;
- ✓ Otimização da técnica de obtenção de micropartículas;
- ✓ Caracterizar o sistema microparticulado quanto à morfologia, propriedades reológicas e térmicas.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais

4.1.1 *Matérias-primas*

- ✓ Resina caju foi obtida por exsudação natural de árvores de caju, tronco, (*Anacardium occidentale* L.) e o processo de obtenção e purificação da goma do cajueiro foi realizado no Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos (LDCPF) do Programa de Pós Graduação Ciências Farmacêuticas – UEPB, Brasil.
- ✓ Acetona, Fmaia – São Paulo, Brasil;
- ✓ Ácido Clorídrico, Vetec – Rio de Janeiro, Brasil;
- ✓ Ácido Sulfúrico, Neon – São Paulo, Brasil;
- ✓ Ciclohexano, Vetec – Rio de Janeiro, Brasil;
- ✓ Cloridrato de Teraftaloíla, Sigma-Aldrich – Alemanha;
- ✓ Cloreto de Sódio, Vetec – Rio de Janeiro, Brasil;
- ✓ Clorofórmio, Fmaia – São Paulo, Brasil;
- ✓ Etanol, Fmaia – São Paulo, Brasil;
- ✓ Fosfato de Potássio monobásico, Dinâmica Química Contemporânea - São Paulo, Brasil;
- ✓ Fosfato de Potássio Dibásico, Vetec – Rio de Janeiro, Brasil;
- ✓ Hidróxido de Sódio, Dinâmica Química Contemporânea - São Paulo, Brasil;
- ✓ Polissorabato 20, Sol-Tech – São Paulo, Brasil;
- ✓ Polissorbato 80, ViaFarma – São Paulo, Brasil;
- ✓ Triestearato de Sorbitano, Sigma-Aldrich – São Paulo, Brasil.

4.1.2 *Aparelhos e equipamentos*

- ✓ Agitador magnético, IKA, modelo RHb1 – São Paulo, Brasil;
- ✓ Agitador mecânico, Fisatom, modelo 713D – São Paulo, Brasil;
- ✓ Analisador Térmico Simultâneo, TG/DTA, TA Instrument, modelo SDT Q600 – Nova Iorque, Estados Unidos;

- ✓ Balança Analítica, Ohaus corporation, modelo AR 2140 – São Paulo, Brasil;
- ✓ Calorímetro Diferencial Exploratório (DSC), TA Instruments, modelo DSC Q20 – Nova Iorque, Estados Unidos;
- ✓ Centrífuga Excelsa II Fanem, modelo 206 BL - São Paulo, Brasil;
- ✓ Difratorômetro de Raios-X, Shimadzu, modelo XRD- 6000 – Quioto, Japão;
- ✓ Digital Microscope, Hiro X, modelo KH-770, Japão;
- ✓ Dessecador, IGLASS, modelo G 00800210 mm – São Paulo, Brasil;
- ✓ Espectrofotômetro de infravermelho, Perkin Elmer, modelo Spectrum 400 – São Paulo, Brasil;
- ✓ Estufa microprocessada de secagem, Quimis, modelo 0317M-32 – São Paulo, Brasil;
- ✓ Incubadora orbital, Tecnal, modelo TE 420 - Brasil.
- ✓ Liofilizador, modelo Alpha 1-2 LD. Christ – Alemanha.
- ✓ Microscópio eletrônico de varredura, Shimadzu, modelo SSX-550 superscan – Quioto, Japão;
- ✓ Microscópio óptico, Olympus, modelo CX31-Tóquio, Japão;
- ✓ Mufla, Novus, modelo N1200 - São Paulo, Brasil;
- ✓ pHmetro, MSTecnopon, modelo mPA 210 – São Paulo, Brasil;
- ✓ Pipetas automáticas LABMATE Soft, modelo LM 1000 –Warsaw, Polônia;
- ✓ Quick coater, Sanyu Electron, modelo SC-701 – Tóquio, Japão.

4.2 Métodos

4.2.1 Coleta do exsudato do cajueiro

As amostras do exsudato do cajueiro foram coletadas no mês de agosto, em uma plantação de cajueiros na cidade de Jaçanã, Rio Grande do Norte no período da manhã, cujas coordenadas geográficas são 06°25'33"S,36°12'18"W e com altitude 664 metros.

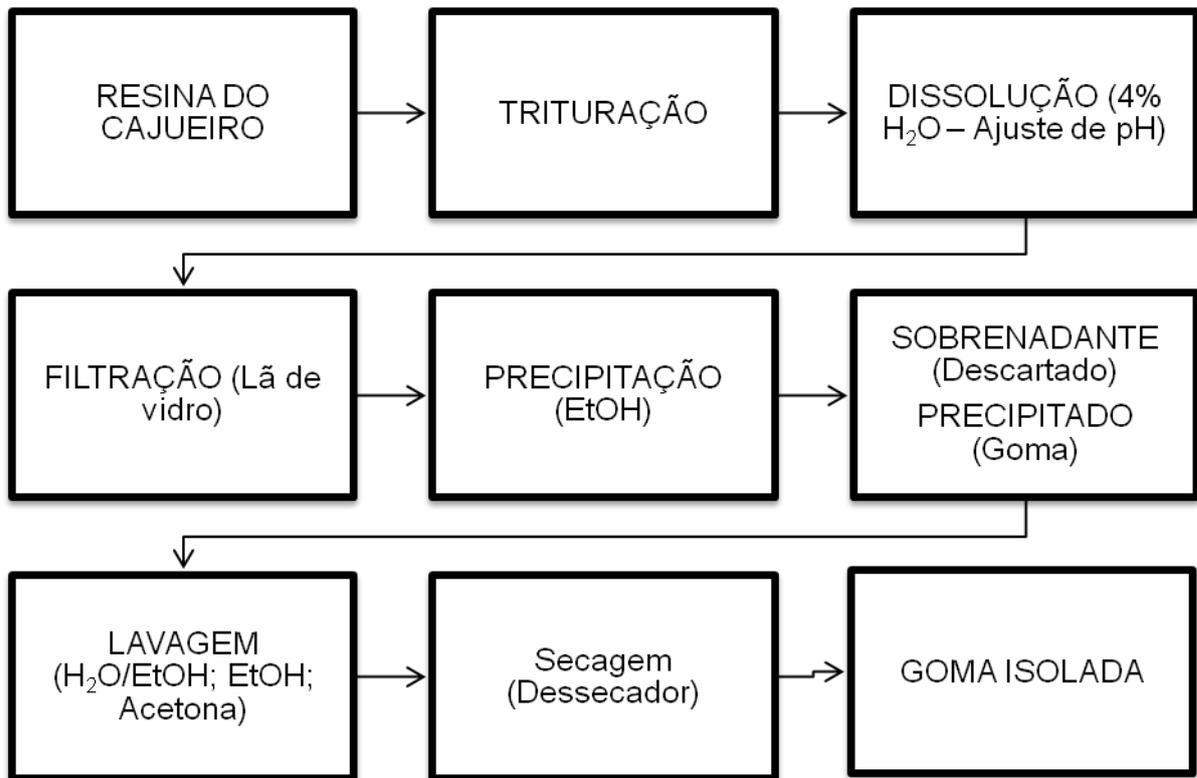
Não se fez necessária aplicação de técnica para estimular o vegetal a produzir a resina, uma vez que a mesma foi coletada no período em que a exsudação da resina era natural.

4.2.2 Extração da goma do cajueiro

A princípio a resina extraída do cajueiro foi triturada e separada dos resíduos da casca. Em seguida, foi realizada a extração aquosa por meio de uma solução a 4% (m/v) em água destilada a temperatura ambiente, sob agitação mecânica contínua (3000rpm) até total dissolução (2h). Após este processo, a solução foi neutralizada (pH 7,0-7,5) com a adição de NaOH a 0,5M e em seguida filtrada com auxílio de lã de vidro e funil.

O volume do filtrado obtido foi aferido e, em seguida, foi adicionado etanol a 96°GL para a obtenção do precipitado, em uma proporção de (1:3) de filtrado/etanol e deixado em repouso por 2h para total precipitação. A etapa seguinte teve início retirando-se o sobrenadante com auxílio de pipetas automáticas para realizar o processo de lavagem com a goma depositada no fundo do frasco. Este procedimento foi realizado em três etapas subsequentes [lavagem com solução de etanol/água (1:3), etanol e acetona] com um intervalo de 20 min. entre as lavagens. Para finalizar o processo de extração da goma o material foi colocado em dessecador por 15 h - Fluxograma 1 – (RODRIGUES, PAULA e COSTA, 1993).

Fluxograma 1 - Etapas do processo de isolamento da goma de cajueiro

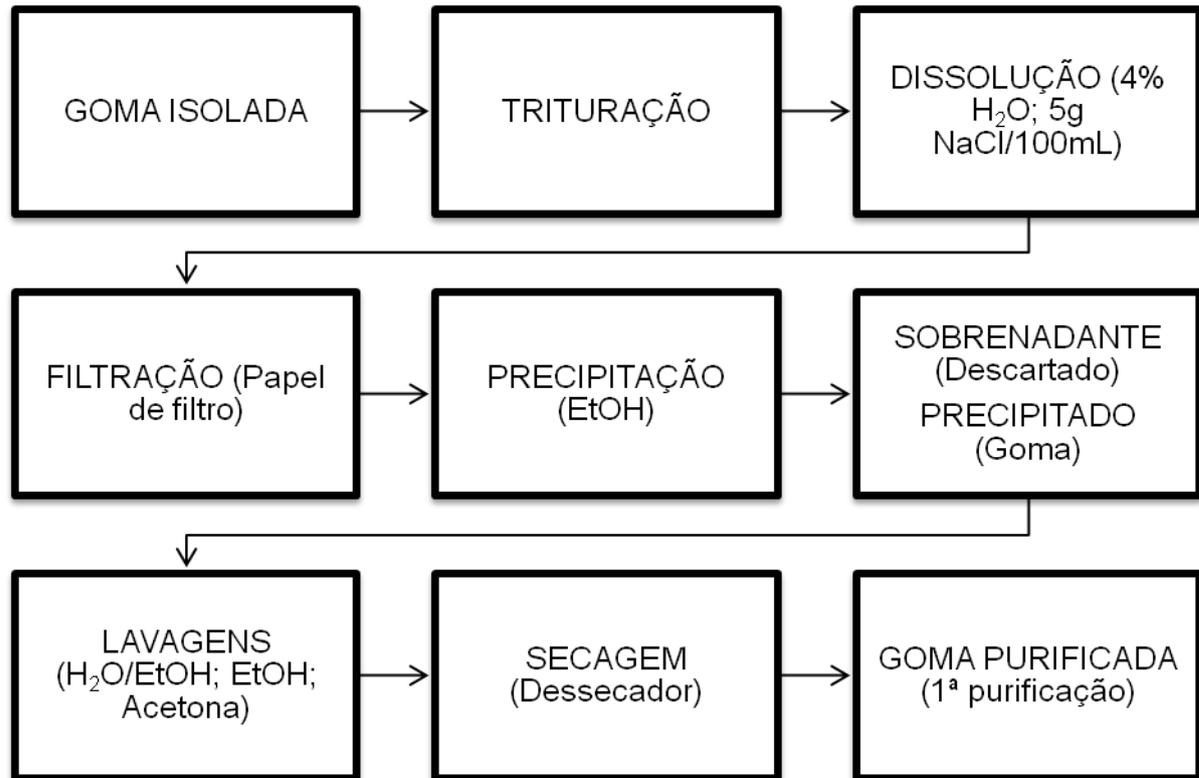


Fonte - Adaptado de Rodrigues, Paula e Costa, 1993.

4.2.3 Purificação da goma de cajueiro

O processo de purificação da goma foi feito em três etapas partindo da goma isolada descrita na etapa anterior utilizando a técnica descrita por Rinaudo-Milas (1991). A primeira etapa consiste em trituração da goma, em almofariz, em seguida fez-se uma solução a 4% (m/v) em água destilada, com adição de 5g de NaCl para cada 100mL da solução, seguida de agitação mecânica contínua por 2h a 3000rpm. Posteriormente a solução foi filtrada e aferido volume da mesma, para se iniciar o processo de precipitação da goma. A formação do precipitado foi feita adicionando-se à solução o etanol (1:3), seguida por um repouso de 30min, retirou-se o sobrenadante com auxílio de pipetas automáticas e o corpo de fundo (goma) seguiu para etapa subsequente, que foi o processo de lavagem. Esta etapa consiste em 3 processos de lavagens consecutivos e com os respectivos solventes: água/etanol (1:3), etanol e, finalmente, acetona, com intervalos de 15min. entre cada etapa para total precipitação da goma. Para finalizar a primeira etapa de purificação da goma, a mesma foi colocada no dessecador por 15h – Fluxograma 2.

Fluxograma 2 - Etapas de purificação da goma de cajueiro

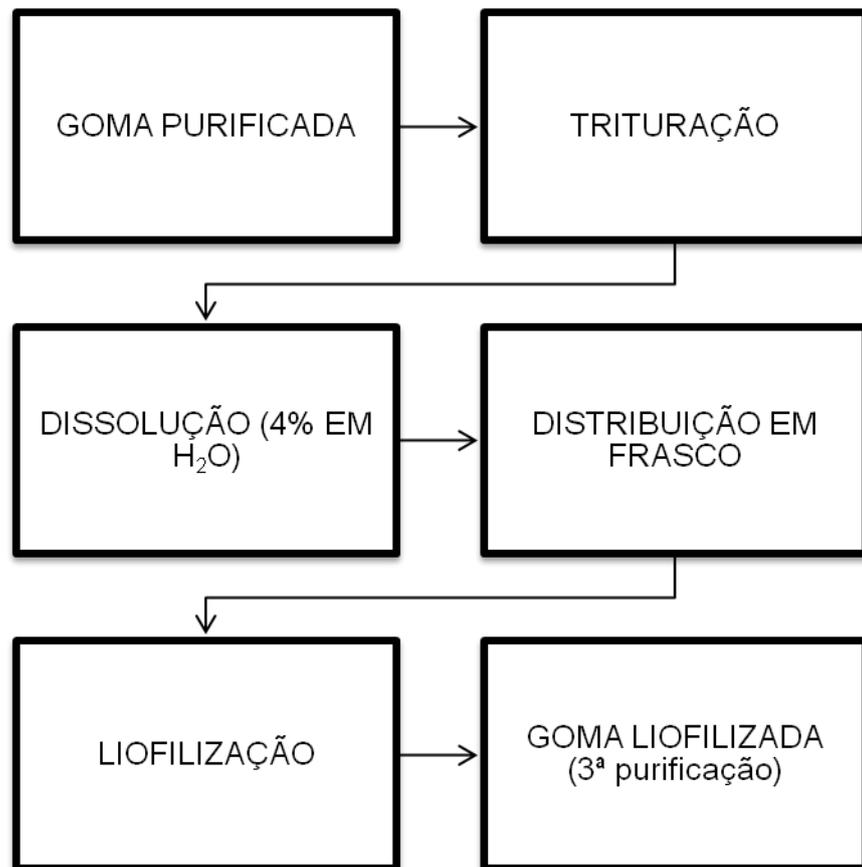


Fonte - Adaptado de Costa, Rodrigues e Paula, 1996.

Após secagem da goma no dessecador descrita na etapa anterior, teve-se início a segunda etapa de purificação que consistiu em um processo de purificação semelhante ao descrito no Fluxograma 2. Diferindo apenas na etapa de dissolução da goma em que foi feita uma solução a 3% em água destilada. As demais etapas da segunda purificação ocorreram conforme descrito anteriormente, Fluxograma 2, resultando em uma goma (pó branco) mais purificada quando comparada a da etapa anterior.

Por fim, a terceira etapa de purificação consistiu na dissolução deste pó branco em água (solução a 4%), com auxílio de agitador mecânico (2h/3000rpm). Em seguida, o volume da solução foi fracionado em volumes menores para o processo de liofilização – Fluxograma 3. A liofilização da amostra ocorreu a uma temperatura de -60°C, sob uma pressão aproximada de 0,011mbar.

Fluxograma 3 - Etapas do estágio de liofilização da goma de cajueiro



Fonte - Adaptado de Costa, Rodrigues e Paula, 1996.

4.2.4 Caracterização da goma do cajueiro

4.2.4.1 Rendimento

O rendimento foi calculado medindo-se a massa o material inicial (resina caju triturada) e o produto final correspondente à goma do cajueiro purificada, seca e pulverizada com auxílio de uma balança analítica (SILVA et al., 2006). De acordo com a equação abaixo:

$$R(\%) = \frac{M_{final}}{M_{inicial}} \times 100 \quad (1)$$

Onde: R(%) = rendimento percentual; M_{final} = Massa final do polímero extraído; $M_{inicial}$ = Massa inicial da resina de cajueiro triturada.

4.2.4.2 Técnicas Analíticas

4.2.4.2.1 Teor de Umidade

A determinação do teor de umidade da amostra foi realizada conforme preconiza a farmacopéia brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010). A princípio mediu-se a massa dos cadinhos, que foram colocados em dessecador por 30 minutos e em seguida aferiu-se a massa dos mesmos. Simultaneamente mediu-se 1g da goma de cajueiro, em duplicata. Em seguida as amostras foram colocadas em estufa com circulação de ar (105°C - ciclos de 2h) até que as amostras não apresentassem variação de massa. O teor de umidade foi calculado conforme a seguinte equação:

$$P(\%) = \frac{M_1 - M_2}{M_a} \times 100 \quad (2)$$

Em que M_1 representa a massa do cadinho contendo a amostra antes da dessecação; M_2 representa a massa do cadinho contendo a amostra após a dessecação em estufa e M_a massa da amostra.

4.2.4.2.2 Cinzas

O teor de cinzas sulfatadas foi determinado conforme a técnica descrita no volume I da Farmacopéia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010). A princípio mediu-se a massa dos cadinhos, que foram calcinados (mufla) e resfriado (dessecador) por 30 minutos e em seguida aferiu-se a massa dos mesmos. Simultaneamente mediu-se 1g da goma de cajueiro, em duplicata. Em seguida as amostras foram colocadas na mufla (600°C - 1h), em seguida foi resfriada e feita a aferição da massa, posteriormente foi colocada na mufla (600°C – 30min.) até que as amostras não apresentassem variação de massa.

O teor de cinzas foi calculado de acordo com a equação 3.

$$Cinzas(\%) = \frac{M_2 - M_1}{M_3} \times 100 \quad (3)$$

Em que: M_1 = Massa do cadinho após a calcinação e esfriamento (tara do cadinho); M_2 = Massa do cadinho com amostra após a calcinação e esfriamento em dessecador; M_3 = Massa da amostra inicial e 100 = Fator de porcentagem.

4.2.4.2.3 Análise Granulométrica

A análise granulométrica da goma foi determinada por meio de microscopia eletrônica de varredura (MEV), equipamento este disponibilizado pelo Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais (CERTBIO) da UFCG campus I. Após posicionamento das fitas adesivas dupla-face de carbono no suporte de aço, a amostra de goma de cajueiro foi previamente preparada para o processo de metalização através de um procedimento de limpeza padrão, ou seja, imersão da amostra em acetona pura (3mL), com o auxílio de uma micropipeta (pipeta de Pasteur). Em seguida a amostra foi disposta no suporte de aço e colocada no metalizador (Quick coater), para que a mesma fosse revestida com uma fina camada de ouro, para observação através da microscopia eletrônica de varredura.

4.2.4.2.4 Análise Termogravimétrica (TGA)

As curvas termogravimétricas foram obtidas em SDT Q600 da TA Instrument, usando cadinho de alumina, utilizando amostra com massa de 8mg, com razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$, em um intervalo de temperatura de $35-900^{\circ}\text{C}$ e com atmosfera de nitrogênio (100mL.min^{-1}).

4.2.4.2.5 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As curvas calorimétricas foram obtidas em aparelho DSC Q20 da TA Instrument. As amostras contendo a resina e goma de cajueiro foram analisadas em atmosfera dinâmica de nitrogênio (50mL.min^{-1}) utilizando amostras de 2mg em panelinha de alumínio prensada, intervalo de $30-300^{\circ}\text{C}$ e razão de aquecimento $10^{\circ}\text{C.min}^{-1}$.

4.2.4.2.6 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de absorção na região de Infravermelho (IF) da resina e goma do cajueiro foram obtidos em equipamento Spectrum 400 da Perkin Elmer, em pastilha de KBr, disponibilizado pelo CERTBIO da UFCG Campus I. Sob as seguintes condições: região de 650 a 4000cm^{-1} , na qual foram feitas dezesseis varreduras.

4.2.4.2.7 Difração de raios-X (DRX)

Os difratogramas foram obtidos por meio do aparelho XRD-6000 Shimadzu, disponibilizado pelo CERTBIO da UFCG Campus I. Utiliza radiação Ka do cobre ($1,5418\text{\AA}$), tensão de 40kV e corrente 30mA . As análises foram conduzidas a temperatura ambiente (27°C) e as amostras (2g) foram examinadas em um intervalo de 10 a 70 graus a uma velocidade de $2^\circ/\text{min}$.

4.2.4.3 Propriedades Reológicas

Os pós apresentam uma propriedade de fluxo Para a análise do fluxo da goma de cajueiro foram utilizados métodos indiretos [Índice de Carr (IC), Fator de Hausner (FH), Compactabilidade (C)] e diretos (ângulo de repouso), com análise em triplicata.

4.2.4.3.1 Densidade bruta e de compactação

Para a determinação das densidades bruta (db) e de compactação (dc) foi feita por meio da medida da massa de 3 alíquotas de goma de cajueiro purificada, 10g cada, e foram colocadas em provetas de 50mL para aferição do volume bruto (V_0). A densidade de compactação foi determinada após submissão de cada amostra, nas provetas, a 1250 quedas, com o auxílio de um volúmetro até que se observasse uma perda, em seu volume aparente, inferior a 2% . Os volumes foram

aferidos antes da compactação (V_0), após 10 (v_{10}), 500 (V_{500}) e 1250 (V_{1250}) quedas. Equação 4 e 5.

$$db = \frac{m}{V_0} \quad (4)$$

$$dc = \frac{m}{V_{1250}} \quad (5)$$

Em que m é a massa da amostra em gramas; dc é a densidade de compactação em g/cm^3 ; db é a densidade bruta em g/cm^3 .

4.2.4.3.2 Fator de Hausner e Índice de Carr

O FH e o IC foram calculados baseados na densidade bruta e de compactação da goma de cajueiro seguindo as equações abaixo.

$$FH = \frac{dc}{db} \quad (6)$$

Em que FH é o fator de Hausner; db : Densidade bruta (g/cm^3); dc : Densidade de compactação (g/cm^3).

$$IC (\%) = \frac{dc - db}{dc} \times 100 \quad (7)$$

Em que IC é Índice de Carr; db : Densidade bruta (g/mL); dc : Densidade de compactação (g/mL).

4.2.4.3.3 Índice de Compactabilidade

O índice de compactabilidade foi calculado por meio da diferença entre V_{10} e V_{500} , em volume de compactação, utilizando uma alíquota de 10g (GUYOT et al., 1995), de acordo com a equação 8.

$$C = V_{10} - V_{500} \quad (8)$$

Em que C é o índice de compactabilidade e V_{10} e V_{500} volumes ocupados após 10 e 500 quedas do volúmetro de compactação, respectivamente.

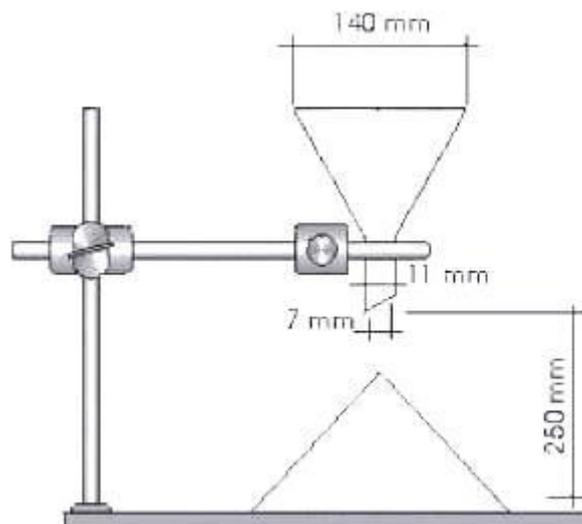
4.2.4.3.4 Ângulo de repouso

O ângulo de repouso foi determinado após escoamento de uma alíquota de 9g de resina purificada, através do método altura fixa de cone, com auxílio de duas réguas uma na horizontal, na base do cone formado, e outra na vertical - Figura 6 - (AULTON, 2005). O ângulo de repouso foi calculado conforme a equação abaixo:

$$\operatorname{tg} \alpha = \frac{h}{r} \quad (9)$$

Em que $\operatorname{tg} \alpha$ é a tangente do ângulo de repouso; h é a altura do cone formado (cm) e r é o raio do cone (cm).

Figura 6 - Aparato para determinação do ângulo de repouso



Fonte – Adaptado de Lamolha e Serra (2007).

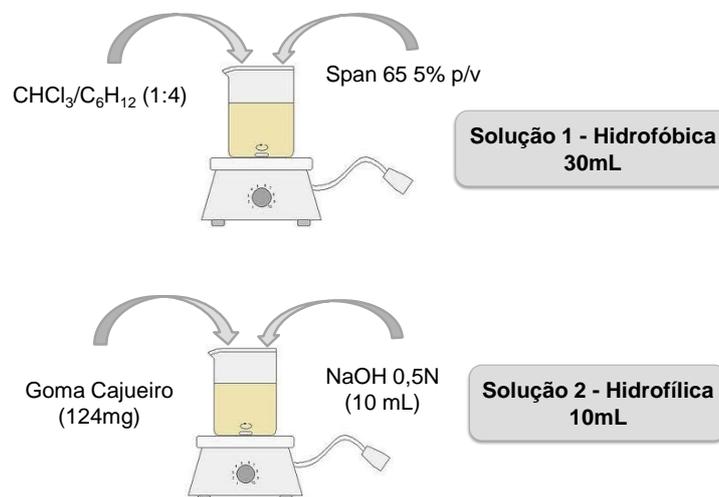
4.3 Obtenção das micropartículas

A preparação das micropartículas pelo método da reticulação interfacial foi realizada inicialmente preparando-se uma solução hidrofóbica (30mL) de clorofórmio/ciclohexano (1:4), contendo 5% (m/v) de triestearato de sorbitano (HLB = 2,1), sob agitação magnética e a mesma foi reservada (Solução1). Simultaneamente

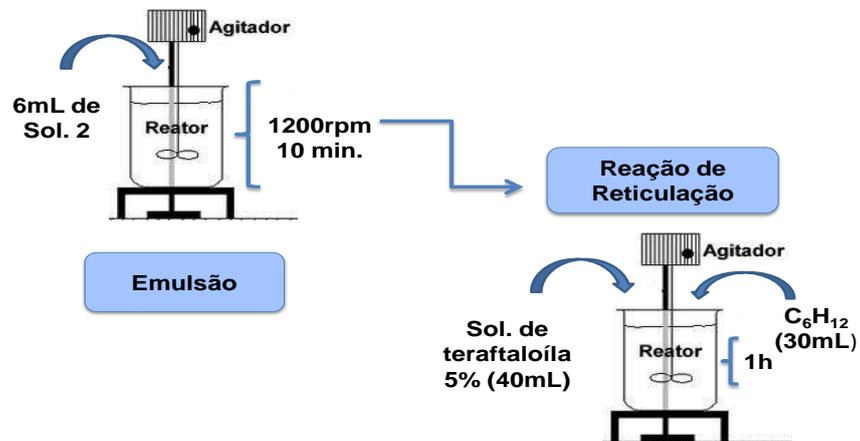
preparou-se uma solução hidrofílica da goma do cajueiro (124mg) em 10mL de NaOH 0,5M (Solução 2) nas mesmas condições da solução anterior (Fluxograma 4A).

Uma alíquota de 6mL da sol. 2, sob agitação mecânica de 1200rpm por 10min., foi emulsionada em 30mL da sol. 1. Posteriormente foi iniciada a reação de reticulação pela adição de 40 mL de uma solução de cloridrato de tereftaloíla 5% (m/v) em clorofórmio/ciclohexano 1:4 (v/v). Após 60 minutos de agitação, a reação de reticulação interfacial foi interrompida com a diluição do sistema com 30mL de ciclohexano puro, permanecendo em agitação por 10min (Fluxograma 4B). As micropartículas foram então separadas por centrifugação e lavadas primeiramente com uma solução alcoólica de polissorbato 20 e 80 1:1 (HLB: 18,85) a 2% (v/v) em etanol 96°, e, posteriormente, com etanol 96°. Para finalizar o processo, foi realizada uma lavagem com água destilada. Após as lavagens as micropartículas foram redispersas em 10mL de água destilada.

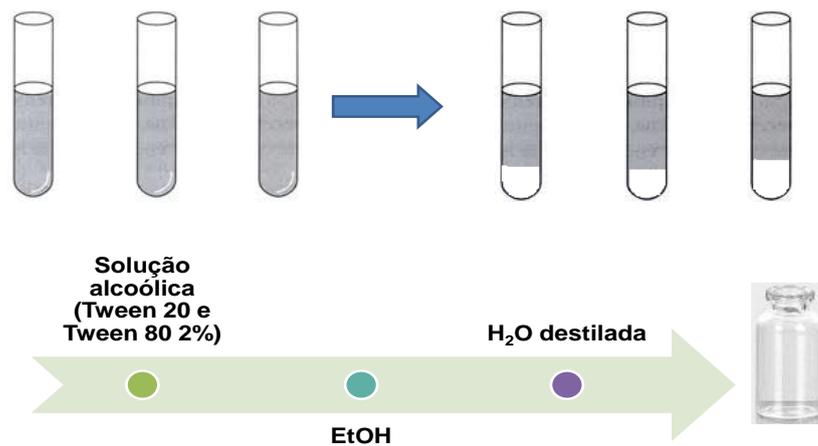
Fluxograma 4A - Obtenção de micropartículas de goma de cajueiro por RPI



Fluxograma 4B – Obtenção de micropartícula de goma de cajueiro por RPI



PROCESSO DE LAVAGEM



4.3.1 Ensaios de caracterização das micropartículas

4.3.1.1 Morfologia

4.3.1.1.1 Microscopia óptica

Colocou-se uma gota de suspensão de micropartículas em uma lâmina e realizou-se a visualização microscópica, sem adição de corante, de modo a verificar a sua forma.

4.3.1.1.2 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A análise granulométrica do sistema microparticulado foi determinada por meio de microscopia eletrônica de varredura (MEV- SHIMADZU), equipamento este disponibilizado pelo CERTBIO da UFCG campus I. Após posicionamento das fitas adesivas dupla-face de carbono no suporte de aço, as amostras de micropartículas (antecipadamente secas ao ar livre) foram previamente preparadas para o processo de metalização através de um procedimento de limpeza padrão, ou seja, imersão da amostra em acetona pura (3mL), com o auxílio de uma micropipeta (pipeta de Pasteur). Em seguida, a amostra foi disposta no suporte de aço e colocada no metalizador (Quick coater), para que a mesma fosse revestida com uma fina camada de ouro, para proporcionar a observação através da microscopia eletrônica de varredura.

4.3.1.2 Testes analíticos

As técnicas de análise térmica e espectroscopia foram aplicadas as micropartículas de acordo com a metodologia descrita nos itens 4.2.4.2.4, 4.2.4.2.5 e 4.2.4.2.6 mantendo as mesmas condições de análise da goma de cajueiro.

4.3.2 Teste de resistência à variação do pH

O teste de resistência a variação do pH consistiu na verificação do local de degradação de substância utilizadas em sistemas de vetorização de fármaco. Neste estudo o teste foi aplicado ao biopolímero, uma vez que se propôs a formação do sistema microparticulado, com a finalidade de caracterizar as micropartículas em estudo.

Para a realização do teste preparou-se duas soluções, com pH distintos, que simulasse as condições fisiológicas do organismo vivo. A primeira simulando o fluido gástrico (SFG - pH 1,2) e a segunda simulando o pH do intestino, pH neutro, com solução tampão fosfato (STP - pH 7,4).

A SGF foi preparada semelhante a técnica descrita por Pasparakis e Bouropoulos (2006), dissolução de 1g de NaCl (Vetec) e 3,5ml de HCl a 1M concentrado em 500mL de água destilada, com posterior aferição do pH.

A solução de simulação do pH intestinal, STP, foi preparada a partir de duas soluções mãe, solução A (13,8mg de fosfato de potássio monobásico – Dinâmica Química Contemporânea - para 500mL de água destilada) e solução B (14,2mg de fosfato de potássio bibásico – Vetec - para 500mL de água destilada). Para preparação de 200mL da STP transferiu-se para um balão volumétrico 8,5mL da solução mãe A e 91,5mL da solução mãe B, com posterior homogeneização e aferição do pH, em medidor de pH MS Tecnocon.

Quantidades rigorosamente medidas de micropartículas (variando de 0,2 a 0,4mg) foram colocadas em tubos de ensaio e imersas em 10ml de solução de SGF e STP. Os tubos de simulação pH ácido foram avaliados nos intervalos de 1h e 2 h, sob agitação constante (65rpm) e controle de temperatura ($37^{\circ}\text{C}\pm 1$), já os tubos de simulação pH básico foram avaliados nos intervalos de tempos de 1, 2, 3 e 4 h.

A avaliação foi feita por análise em microscopia óptica, em que uma alíquota de 10 μL de cada amostra foi recolhida, ao final do tempo de incubação predeterminado, colocada em lâmina e coberta com lamínula para visualização em microscópio óptico do aspecto morfológico e da quantidade de micropartículas de goma de cajueiro distribuídas por campo.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

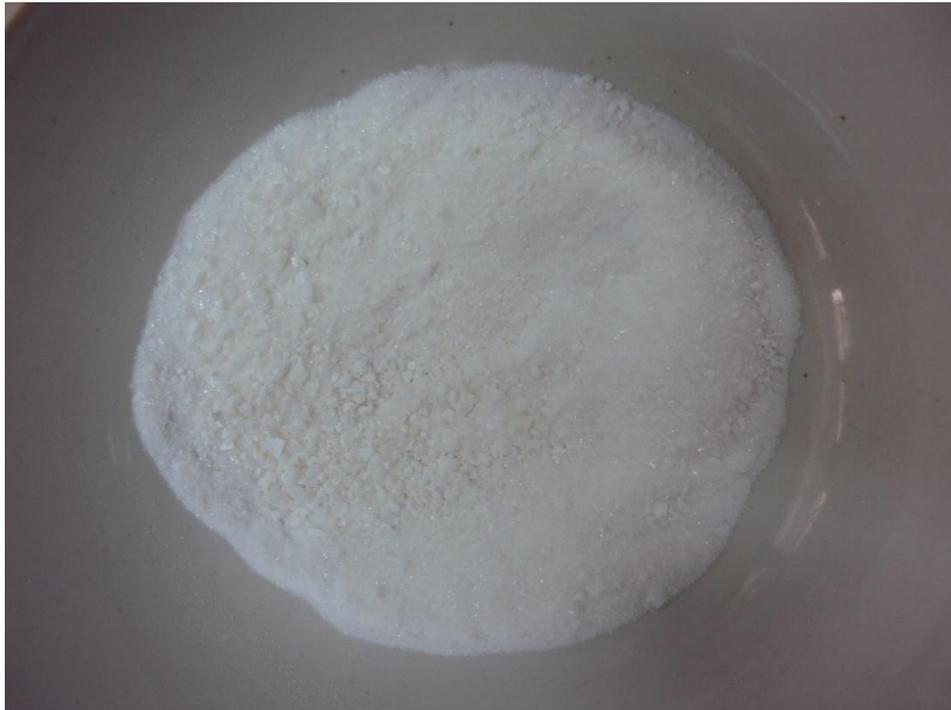
5.1 Extração da goma de cajueiro

A extração da goma de cajueiro foi realizada conforme o processo extrativo descrito por Rinaudo e Milas (1991) modificado (RODRIGUES; PAULA; COSTA, 1993). Para encontrar as condições ideais do processo de extração, foram realizados vários testes mantendo-se a concentração da solução da goma em 4%, pois de acordo com Costa, Rodrigues e Paula (1996) é a condição ideal, porém promovendo variações na proporção etanol/solução aquosa de goma (entre 2:1, 3:1 e 4:1) e variando o tempo para total precipitação da goma (1/2h, 1h, 1h e 1/2 e 2h). Essas condições ideais são aquelas que venham a fornecer um material solúvel (baixa turbidez da solução) e por meio de um processo com bom rendimento. As condições ideais para cada etapa de extração e purificação foram descritas na parte experimental e constam nos Fluxogramas (1, 2 e 3).

A reprodutibilidade apresentada pelo processo foi boa, com rendimento de $59,01\% \pm 7,8\%$ ($n=3$), rendimento este um pouco menor comparado ao referido trabalho (78%). Isto pode ser justificado pelas diferenças regionais e sazonais a qual a planta foi submetida (tipo de solo, oferta de água, dentre outros), como também interferentes da análise como: a presença de fragmentos de caule e partículas não solúveis que foram medidos juntos com o material exsudado do cajueiro. Em adição, as etapas de purificação foi um complicador adicional, pois boa parte do material dissolvido ficou retido na lã de vidro ou no algodão utilizado para auxiliar a filtração e, também, na retirada dos solventes (álcool e acetona) utilizados para promover a precipitação da goma, levando consigo o material suspenso.

A goma obtida tinha aspecto de um pó branco, fino e seco com aspecto semelhante à cânfora – Figura 7.

Figura 7 - Amostra da goma de cajueiro purificada após processo extrativo



Os testes de teor de umidade e cinzas foram realizados de acordo com a farmacopeia brasileira 5ª edição, (BRASIL, 2010), em duplicata e os valores obtidos estão expostos na Tabela 3.

TABELA 3: Caracterização físico-química da goma de cajueiro

Amostra	Teor de umidade (%)	Teor de Cinzas (%)
1	8,6	5,8
2	9,3	5,7
Média ± DP	8,95 ±0,49	5,75 ±0,07

O teor de umidade presente na goma de cajueiro (8,95%) foi superior ao encontrado em estudos anteriores 4,3%; 7,4%, 6,04% (COSTA, RODRIGUES e PAULA, 1996; MIRANDA, 2009 e TAVARES et al., 2010), respectivamente. O alto teor de umidade encontrado no presente estudo pode estar relacionado à água residual ou a absorção de água pela amostra durante o armazenamento da goma após o processo de purificação, esta tendência de absorver água é justificada pelo fato do material em questão ser um polissacarídeo (açúcar), molécula altamente higroscópica (CANO-CHAUCA et al., 2005). Apesar de este resultado ser considerado alto quando comparado a estudos anteriores, o mesmo encontra-se

dentro do padrão para polissacarídeos determinado pela literatura, umidade na faixa de 8-12% (REDESCHI, 2006).

O teor de cinzas encontrado (5,75%) foi inferior ao determinado por Tavares et al. 2010 (12,32%). Este baixo teor de cinzas indica baixo teor de resíduos na amostra, ou seja, pequena presença de impurezas, garantindo que o processo de purificação da goma foi eficaz.

A granulometria da goma de cajueiro feita por meio do MEV mostrou um tamanho médio de partícula de $443\mu\text{m} \pm 42,6\mu\text{m}$ ($n=3$), e aspecto semelhante a um cristal conforme exposto em microscopia óptica eletrônica e na MEV – Figura 8 e 9, respectivamente.

Figura 8: Foto de microscopia óptica digital da goma de cajueiro

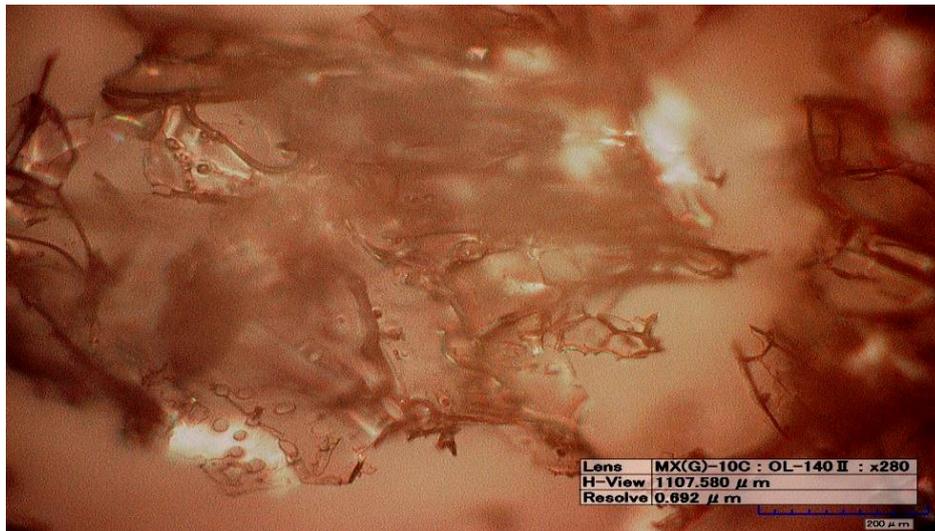
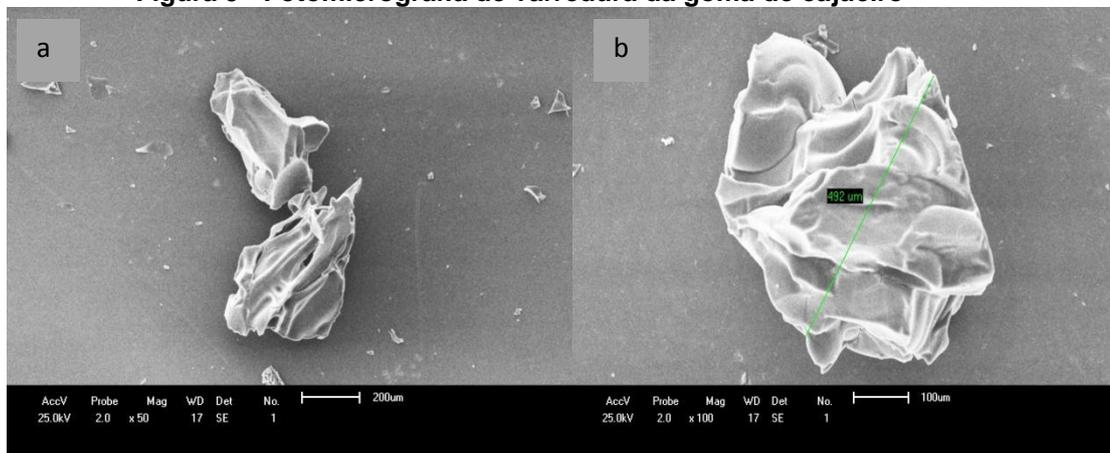


Figura 9 - Fotomicrografia de varredura da goma de cajueiro



Legenda - Aumento de 50^a e 100^b vezes respectivamente.

Por se tratar de um polímero vegetal (polissacarídeo natural) o aspecto que deveria ser encontrado na microscopia era de uma substância amorfa e não de uma substância cristalina. Tal alteração no perfil da amostra pode ser atribuída aos diversos processos de purificação a qual foi submetida à amostra que pode ter transformado-a em um semicristal. Como também pela característica de higroscopicidade dos açúcares, que favorece a formação de aglomerados, e esta tendência a aglomeração acentuada pode causar a mudança do estado amorfo para o estado cristalino (CANO-CHAUCA et al., 2005).

5.2 Caracterização da goma de cajueiro

5.2.1 Análise Térmica

Baseando-se nas curvas termogravimétricas e suas derivadas (TGA- DTG) da resina de cajueiro e da goma de cajueiro em atmosfera de nitrogênio - Figuras 10 e 11, pode-se inferir que resina de cajueiro e a goma purificada apresentam o primeiro estágio de decomposição próximo dos 100°C (125,95°C e 70,73°C) e perda de massa igual a 11,93% e 2,86%, respectivamente. Logo, a primeira etapa de decomposição da resina do cajueiro pode ser atribuída à perda de água, já para a goma de cajueiro a perda pode ser atribuída a perda de água e volatilização de solventes.

Os segundo e terceiro estágios de decomposição, provavelmente é devido a despolimerização com formação de água, CO e CH₄, respectivamente, ocorrendo em 284,64°C e 314,76°C para a resina e 269,29°C e 320,85°C para a goma de cajueiro, respectivamente. Valores de temperatura semelhantes foram encontradas por Silva, Paula e Feitosa (2007) 241°C e 307°C.

O principal estágio de decomposição de ambas as amostras teve início em torno de 269°C, temperatura que pode ser considerada retardada quando comparada às temperaturas encontradas em estudos como o de Silva, Paula e Feitosa (2007). Contudo, esta temperatura encontra-se na faixa de decomposição geral dos polissacarídeos que inicia a decomposição em temperaturas acima de 200°C (SILVA, PAULA e FEITOSA, 2007; SILVA et al., 2009). Esta variação pode ser atribuída à presença de artefatos na resina, uma vez que a mesma se encontra

no estado bruto. Em adição, tais resultados se assemelham aos encontrados nos estudos de Silva et al. 2009, contudo são um pouco superiores aos achados por Silva, Paola e Matos (2007), tal variação pode ser atribuída a metodologia utilizada, ou seja, a razão de aquecimento a que foi submetida as amostras.

Nos intervalos de temperatura de 284,64°C - 314,76°C, para resina, e 269,29°C – 320,85°C para a goma, as amostras tem um perda de massa de 53,65% e 62,56%, respectivamente. Valor da perda de massa da goma de cajueiro muito próximo ao valor encontrado por Freitas, Monthé e Mourão (2010) que foi de 63%.

As curvas de DTG apresentam três estágios de decomposição, sendo a velocidade máxima de decomposição próxima a 310°C, ratificando os dados observados nas curvas de TGA. Resultado semelhante foi obtido por Silva et al. (2006) e Silva, Paula e Feitosa (2007), onde se verificou que o primeiro evento de degradação ocorre acima de 200°C e o segundo e terceiro em torno de 300°C, provavelmente devido à despolimerização com a formação de água, CO e CH₄, respectivamente.

Figura 10 - Curvas de TGA e DTG obtidas em atmosfera de nitrogênio da resina de cajueiro

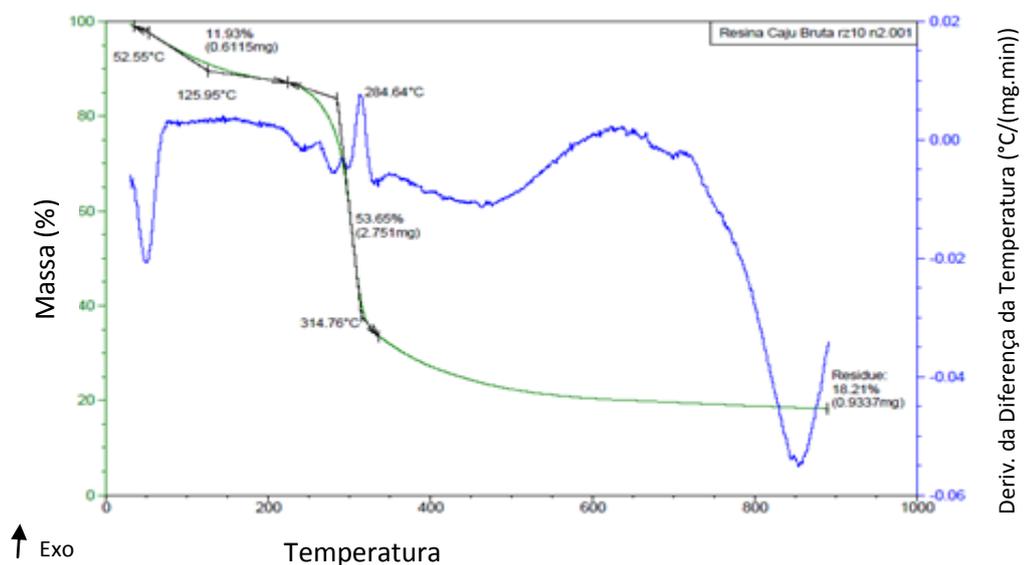
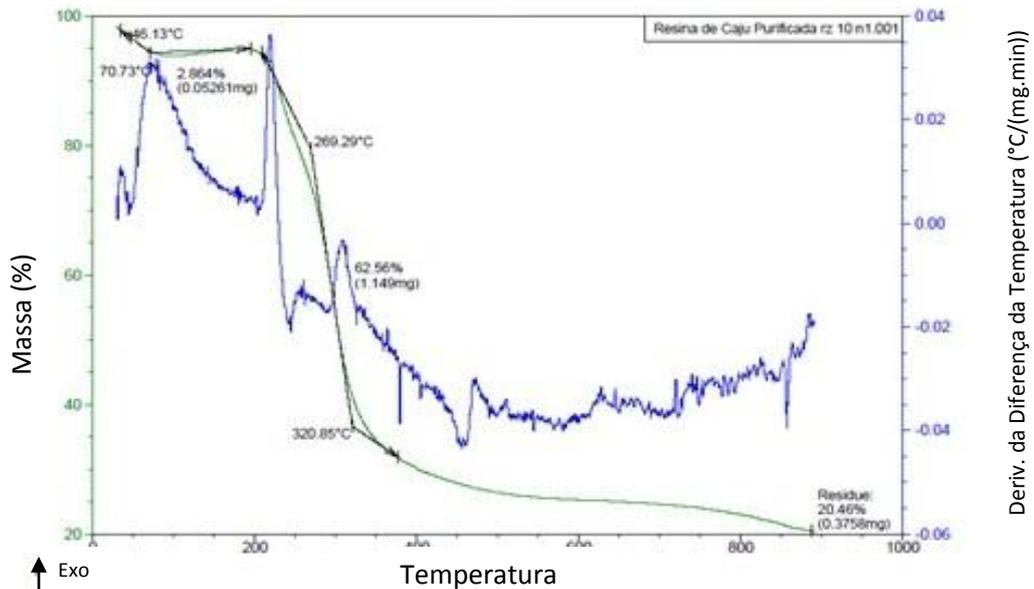


Figura 11 - Curvas de TGA e DTG da goma de cajueiro, obtida sob atmosfera de nitrogênio



5.2.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A temperatura de transição vítrea (T_g) apresentada nas curvas de DSC é aproximadamente igual a 142,63°C e 152,36°C para a resina e a goma respectivamente - Figuras 12 e 13. De acordo com Mainardes e Evangelista (2005), polímeros com valores de T_g maiores do que a temperatura fisiológica de 37°C são vítreos na natureza, semelhante às fotos expostas no item 2.3.1. Dessa maneira, apresentam uma estrutura de cadeias poliméricas rígidas, as quais exibem significativo estiramento mecânico para serem formulados como dispositivos de liberação controlada.

Além disso, segundo Fialho et al. (2003) a temperatura de T_g é fator determinante para a degradação dos polímeros. De maneira que, polímeros que apresente temperatura de T_g superior a temperatura fisiológica se degradam mais lentamente, condições esta ideal para aplicação em sistemas de liberação controlada.

As curvas de DSC das amostras apresentam dois eventos endotérmicos o primeiro próximo a 142,63°C e o segundo 172,31°C para a resina e 152,36°C e 201,52°C para a goma, o primeiro evento pode ser atribuído ao processo de gelificação dos polissacarídeos. Valores estes superiores aos achados por Freitas,

Monthé e Mourão (2010) que encontraram temperatura de gelificação próxima a 100°C. A resina de cajueiro e a goma de cajueiro apresentaram temperatura de picos distintos em torno de 144,59°C e 153,40°C, tal variação pode estar relacionada a uma maior concentração de polissacarídeos presentes na amostra da goma de cajueiro, apresentando com isso uma massa molecular mais homogênea. Já o segundo evento pode está relacionado à liberação de produtos voláteis ou a reação de redução do polissacarídeo. Os picos endotérmicos apresentados pela goma de cajueiro - Figura 13 - são agudos o que nos leva a concluir que o polímero apresenta-se no estado de semicristal (REDESCHI, 2006).

Outro fator importante que acontece na Figura 13 é a presença de um pico exotérmico próximo à temperatura de 238,41°C e esta pode se referir à temperatura inicial de decomposição da goma de cajueiro com a formação de água e CO, semelhante aos eventos mostrados nas curvas de DTG vistas anteriormente. O terceiro pico, correspondente a formação de CH₄ é melhor visualizado na DTG, pois a temperatura da DSC vai apenas até 300°C e este pico ocorre em temperatura posterior. Valores estes muito próximos dos encontrados no estudo de Silva, Paula e Feitosa (2007).

Figura 12 - Curvas de DSC da resina de cajueiro, obtida em equipamento DSC Q20 da TA Instrument

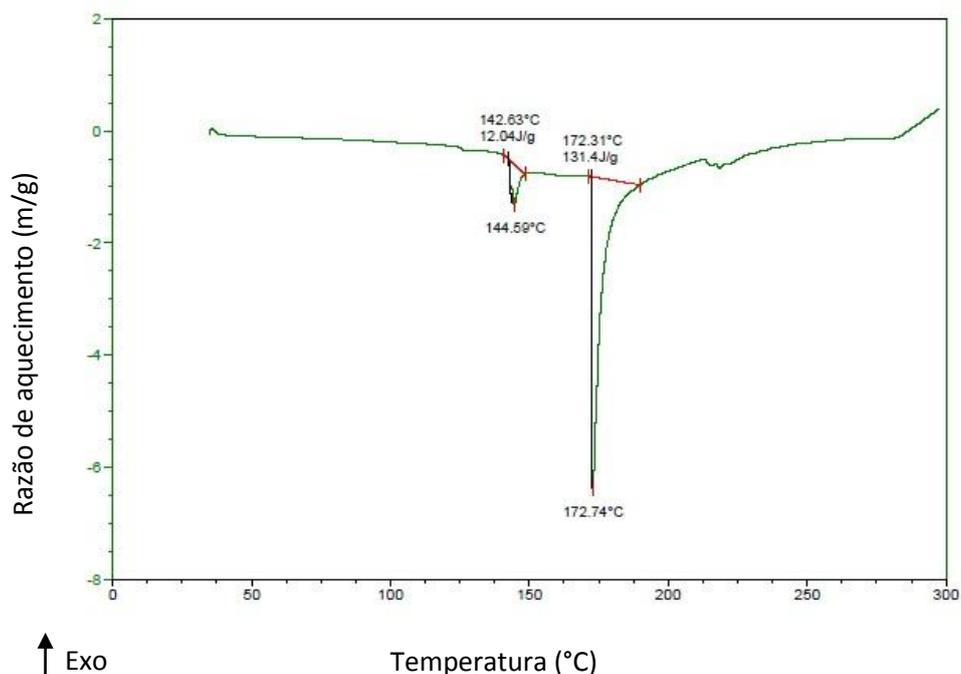
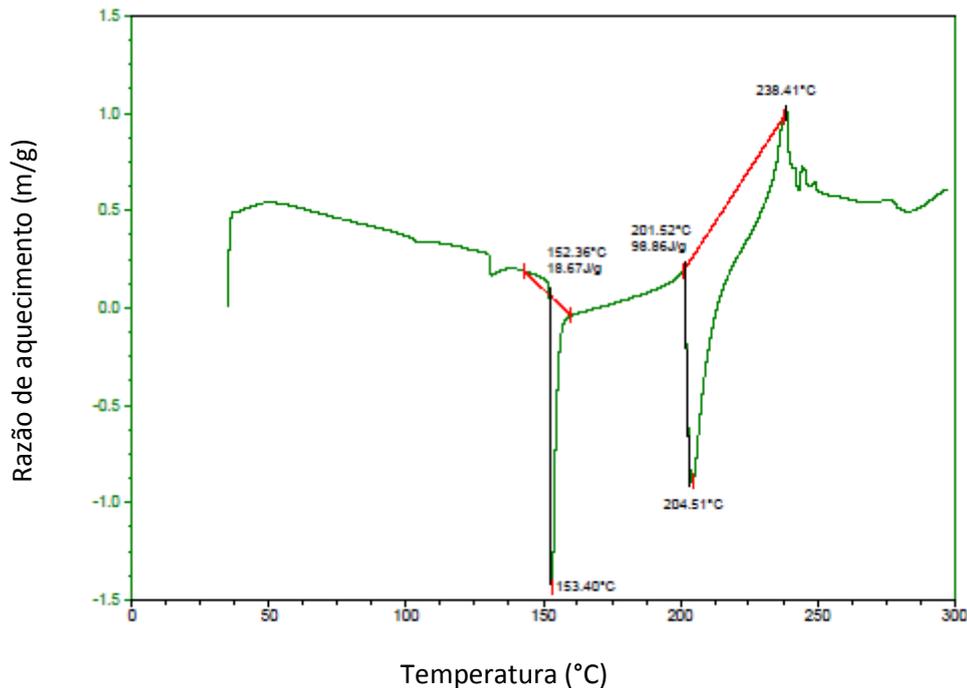


Figura 13: Curva de DSC da goma de cajueiro, obtida em equipamento DSC Q20 da TA Instrument



5.2.3 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier

A técnica FTIR é usada para identificar as bandas características dos grupos funcionais presentes em substâncias químicas e fármacos, podendo utilizar a faixa de varredura de baixo, médio e alto comprimento de onda (REDESCHI, 2006). É uma técnica de grande valor para a análise orgânica qualitativa e compreende a faixa do espectro eletromagnético que vai do limite superior da faixa de microondas até o começo da região visível ($\gamma=14000\text{cm}^{-1} - 20\text{cm}^{-1}$), porém considera que as ligações químicas das substâncias possuam frequências de vibrações específicas, as quais correspondem a níveis vibracionais da molécula.

Os espectros da resina e goma de cajueiro apresentaram bandas de absorção características de estrutura de celulose. As Figuras 14 e 15 mostram os espectros do infravermelho da resina e goma de cajueiro, obtido pela técnica de transmissão em pastilhas de KBr. Os espectrogramas da resina e da goma de cajueiro apresentam bandas de absorção em 3305cm^{-1} e em 2923cm^{-1} , para a resina, e em 3309cm^{-1} e 2921cm^{-1} para a goma. Estas bandas são atribuídas às

vibrações de estiramento O-H e C-H, respectivamente. Resultados estes semelhantes aos achados por Moura (2009) e Paula et al. (2012)

Diferindo apenas, pela variação da faixa de absorção de 1638cm^{-1} (resina cajueiro) para 1633cm^{-1} para a goma de cajueiro, tal variação não indica nenhuma alteração entre as substâncias analisadas, corresponde ao deslocamento do estiramento dos grupos COO^- que é responsável pela absorção neste comprimento de onda (ABREU et al., 2012). Essa variação entre a resina e a goma pode ser atribuída ao processo de purificação aplicado a goma.

O intervalo das bandas entre 1371 a 1473cm^{-1} são encontrados os grupos ácidos presentes na resina e goma. Em adição, as bandas em 1146 e 1069cm^{-1} são referentes ao estiramento de C-O-C e deformação dos grupos O-H das unidades glicosídicas e dos grupos alcoóis, respectivamente. Especificamente das ligações β -(1 \rightarrow 3) e β -(1 \rightarrow 6) galactose, ligações glicosídicas, na banda de 1069cm^{-1} (LIU et al., 2009). Os picos em números de onda inferiores, entre 1150 e 900cm^{-1} são correspondentes as deformações angulares da ligação C-H dos grupos CH_2 e a alongação C-O dos grupos no anel, comportamento visto nas bandas de 1010cm^{-1} , para a goma, e em 1012cm^{-1} , para a resina (SANTOS, 2009).

Figura 14 - Espectro na região do infravermelho da resina de cajueiro em pastilhas de KBr

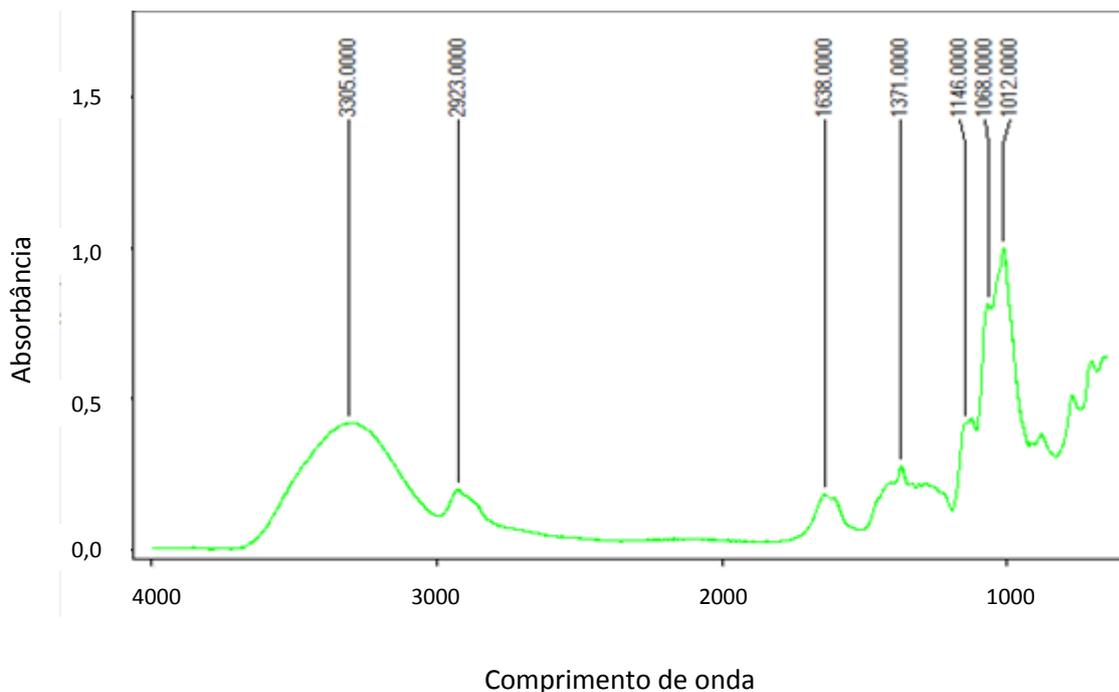
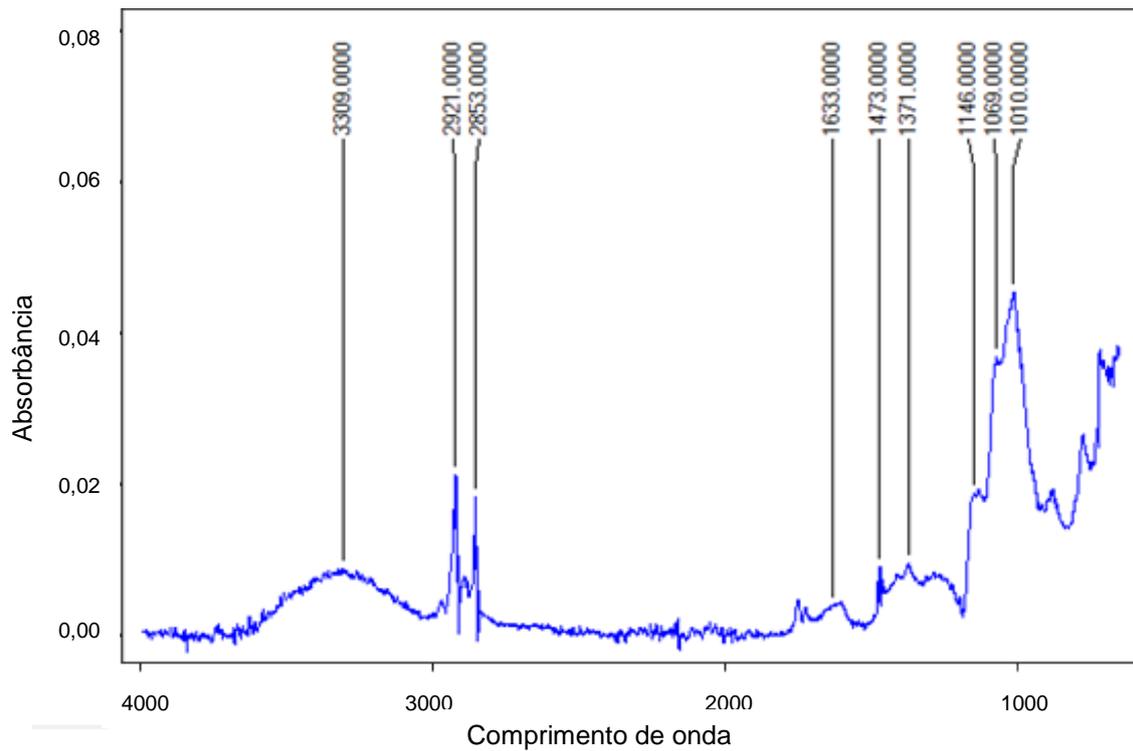


Figura 15 - Espectro na região do infravermelho da goma de cajueiro em pastilhas de KBr

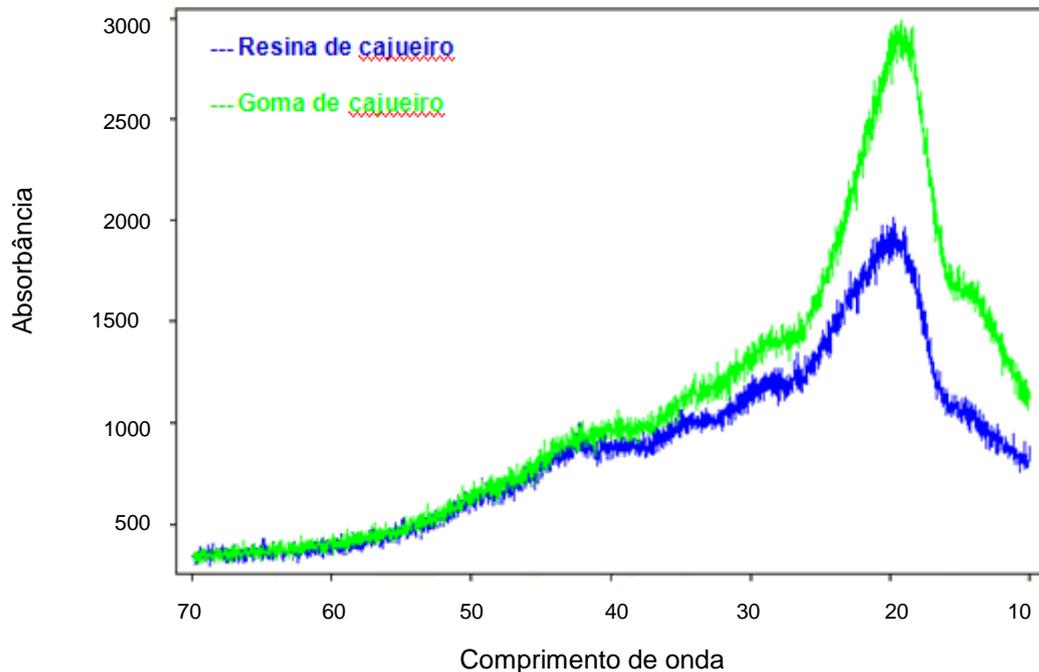


5.2.4 Difração de Raios-x (DRX)

A difratometria de raios X é uma das principais técnicas de caracterização microestrutural de materiais cristalinos, de grande importância na engenharia e ciências de materiais.

De acordo com os difratogramas -Figura 16- da resina do cajueiro e da goma de cajueiro, azul e verde, respectivamente, observam-se halos amorfos em todos os ângulos, o que caracteriza uma substância amorfa contradizendo os resultados encontrados na análise do MEV e da microscopia óptica digital, citadas no item 5.1. Contudo a não visualização dos possíveis picos existentes na amostra pode estar relacionada ao ângulo de difração do raio utilizado.

Figura 16 - Difratoograma da resina de cajueiro e da goma de cajueiro



5.2.5 Propriedades Reológicas

O fluxo é de primária importância quando se manuseia um fármaco em pó (ANSEL, POPOVICH e ALLEN JR, 2007), neste caso um polímero goma do cajueiro. Para verificação destas propriedades de fluxo a literatura dispõe de diversos métodos, podendo estes ser diretos, cinéticos e indiretos (AULTON, 2005).

5.2.5.1 Determinação da densidade bruta e de compactação

A densidade bruta é uma característica intrínseca do pó e não das partículas individuais que o constitui. Essa característica depende da forma como as partículas encontram-se dispostas e também da porosidade do leito do pó. A determinação da densidade de compactação é feita quando o pó atinge um estado de maior equilíbrio, ou seja, um arranjo de empacotamento invariável (AULTON, 2005).

A Tabela 4 apresenta os valores mensurados para determinação posterior das densidades bruta e de compactação.

Baseado nesses valores foi calculado o volume médio bruto e de compactação da goma de cajueiro 33,33mL e 22mL respectivamente. Posteriormente, calculou-se o valor da densidade bruta e de compactação do

polímero de acordo com as equações 4 e 5, e obteve-se a média das densidades aparente ($0,30 \pm 0,03\text{g/mL}$) e de compactação ($0,45 \pm 0,04\text{g/mL}$).

Tabela 4 – Volumes empregados na determinação da densidade bruta e de compactação da goma de cajueiro

	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 3
V₀ (mL)	37	30	33
V₁₀ (mL)	30	22	27
V₅₀₀ (mL)	24	20	22
V₁₂₅₀ (mL)	24	20	22

V₀ = Volume bruto; V₁₀ = Volume após 10 quedas; V₅₀₀ = Volume após 500 quedas; V₁₂₅₀ = Volume após 1250 quedas.

5.2.5.2 Determinação do Fator de Hausner

O FH consiste na razão entre a densidade de compactação e a densidade aparente. Martins, 2006 e Alves et al. (2008) relacionam o número de Hausner com o efeito das forças coesivas de sólido particulado, verificando que materiais que possuem valores para o número de Hausner superiores a 1,5 são classificados como coesivos (fluxo ruim), enquanto que os que apresentam valores inferiores a 1,25 são enquadrados como de fácil escoamento (fluxo bom) e valores entre 1,25 e 1,5 exigem a adição de lubrificantes para melhorar o escoamento. Logo, tal fator pode ser utilizado para prever o potencial de compactação/compressão, e não a facilidade ou velocidade como estas ocorrem. Para este tipo de avaliação temos o ângulo de repouso que será discutido posteriormente.

Isto posto, o FH médio para o pó da goma de cajueiro, conforme a equação 6, foi de 1,5 ($\pm 0,02$), o que caracteriza um pó levemente coesivo, ou seja, pó com propriedade de compressão/compactação intermediária.

5.2.5.3 Índice de Carr

O IC é um parâmetro relacionado à capacidade de compactabilidade e compressibilidade de um pó ou granulado (ALVES et al., 2008). Wells (2005) afirma que índices de compressibilidade entre 5% e 15% indicam que os granulados apresentam excelentes propriedades de fluxo. Aulton (2005) considera este índice

como método indireto para mensurar um pó a partir das densidades brutas. Desta forma, de acordo com a equação 7, o valor médio de IC obtido neste estudo foi de 51,43% \pm 2,36, demonstrando que a goma apresenta baixa tendência à fluidez, em adição a má compressibilidade por apresentar IC superior a 40%, conforme exposto na tabela abaixo.

TABELA 5: Relação entre o IC e as propriedades de fluxo dos pós

Índice de Compressibilidade (%)	Fluxo
5-11	Excelente
12-17	Bom
18-22	Satisfatório
23-32	Pobre
33-39	Muito Pobre
>40	Extremamente pobre

Fonte - Zaroni, 2006.

5.2.5.4 Determinação do Índice de Compactabilidade

O índice de compactabilidade (C) expressa a diferença de volume ocupado por um material particulado antes do alcance da estabilidade do seu sistema de empacotamento. Além disso, este ensaio informa sobre o comportamento do pó, quando em estado frouxo, durante a compressão. Diferenças superiores a 20mL indicam problemas tanto de escoamento quanto para a compactabilidade, pois significam que qualquer movimentação poderá acarretar em mudança do volume do pó, situação que não é desejável no processo de enchimento da câmara de compressão, por isso não são indicados para a manipulação de formas sólidas (GUYOT et al., 1995; ALVES et al.,2008).

Extrapolando os valores para 100g, tem-se o volume em “mL”. Logo, de acordo com a equação 8, o valor médio de compactabilidade encontrado foi de 43 mL \pm 2,08 o que caracteriza o pó como material de difícil compactação.

5.2.5.5 Ângulo de Repouso

Uma propriedade intrínseca dos pós é a resistência ao movimento relativo das suas partículas quando submetidos a forças externas. O ângulo de repouso (α) de um pó é uma das manifestações desta propriedade e o seu conhecimento tem contribuído para avaliar a dificuldade apresentada pelos pós para fluírem livremente através de um orifício para uma superfície livre (ALVES et al., 2008). Este ângulo é uma medida direta de quantificação do fluxo de um pó, em função da sua relação com a coesão entre as partículas. Quando um pó ou material granulado corre livremente através de um orifício sobre uma superfície plana, o material depositado forma uma pilha cônica. O ângulo da base do cone denomina-se ângulo de repouso (AULTON, 2005). O ângulo de repouso depende, essencialmente, da força de fricção entre as partículas de pó ou granulado, interferindo nas características de fluxo e na estabilidade de empacotamento.

Generalizando, pode-se dizer que pós que apresentem ângulo de repouso com valor superior a 40° apresentam propriedades de fluxo ruim, já os pós com ângulo de repouso próximo a 30° apresentam-se com propriedades de fluxo bom (AULTON, 2005). O valor médio encontrado para a goma de cajueiro foi de 23° , caracterizando-o como um pó de boas características de escoamento. Logo, a CG pode ser considerada um pó coesivo com propriedades deficientes de compactação/compressão, mas de fluxo livre. Uma vez que os IC e FH são tidos como determinações pontuais, exprimindo apenas o potencial de compactação/compressão, e não a facilidade ou velocidade com que estas ocorrem. Para este tipo de avaliação temos o ângulo de repouso e o tempo de escoamento (ALVES et al., 2008).

TABELA 6: Propriedades reológicas da amostra da goma de cajueiro em pó

PROPRIEDADES	VALOR MÉDIO ± DP
Densidade bruta (g/cm ³)	0,3022 ± 0,0315
Densidade de compactação (g/cm ³)	0,4571 ± 0,0417
Índice Carr (%)	51,43 ± 2,36
Índice de compactabilidade (mL)	4,3 ± 2,08
Fator de Hausner	1,5 ± 0,02
Ângulo de repouso (°)	23 ± 3,6

DP: Desvio Padrão da média (n=3).

5.3 Preparação e caracterização das micropartículas

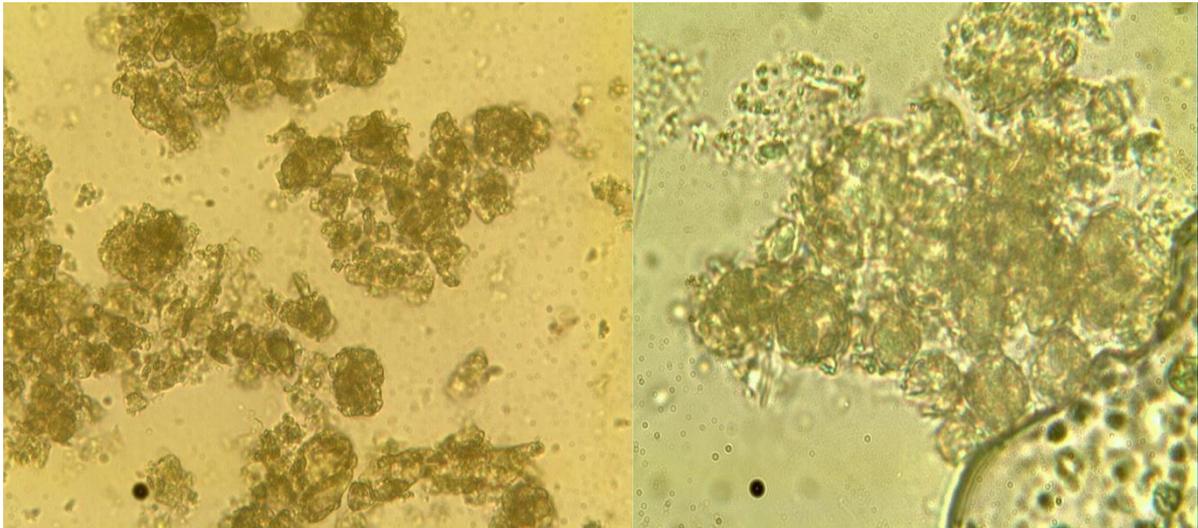
5.3.1 Reticulação Polimérica Interfacial (RPI)

As micropartículas de goma de cajueiro foram obtidas por meio da técnica de RPI. O sistema microparticulado apresentou-se visualmente como uma massa branca insolúveis em água. Demonstrando que esta metodologia alterou as características de solubilidade da goma de cajueiro, por realizar ligações químicas entre as macromoléculas poliméricas fazendo com que a mesma precipite na forma de micropartículas, sem que houvesse a necessidade de aplicar técnicas de copolimerização, formar blendas poliméricas ou até mesmo promover reações químicas no polímero (CG) a fim de alterar sua conformação estrutural objetivando alterar a solubilidade da mesma para que se obtivesse sistemas vetorizados deste polímero. Tais alterações podem ser vistas em estudo anteriores como o Magalhães Jr. et al. (2009) que faz uma reação de carboximetilação na GC e a associa com quitosana para produzir microesferas e o de Abreu et al. (2012) que forma uma blenda polimérica da goma do cajueiro com a quitosana para a obtenção de nanogel, dentre outros.

5.3.2 Caracterização morfológica das micropartículas

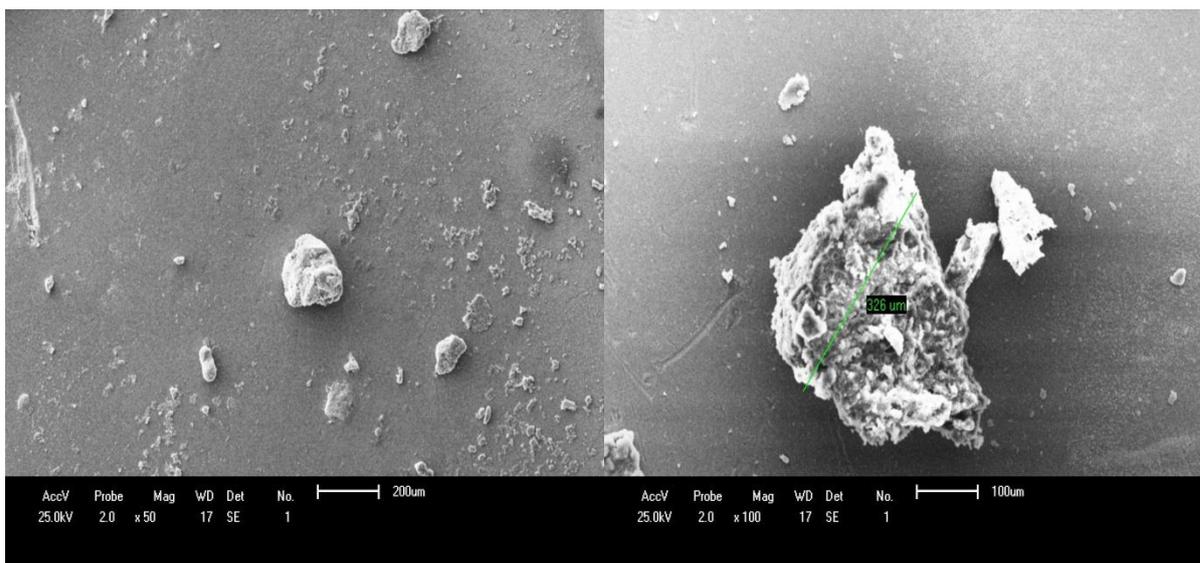
Por meio da análise microscópica (óptica) as micropartículas mostraram-se esféricas, com presença de agregados - Figura 17. O tamanho médio de partícula foi determinado no MEV (132,4 μ m) – Figura 18.

Figura 17 - Microscopia óptica de micropartículas de goma de cajueiro, produzida por RPI



Legenda - Aumento de 40X e 100X respectivamente.

Figura 18 - Fotomicrografia de varredura de micropartículas de goma de cajueiro, produzidas por RPI



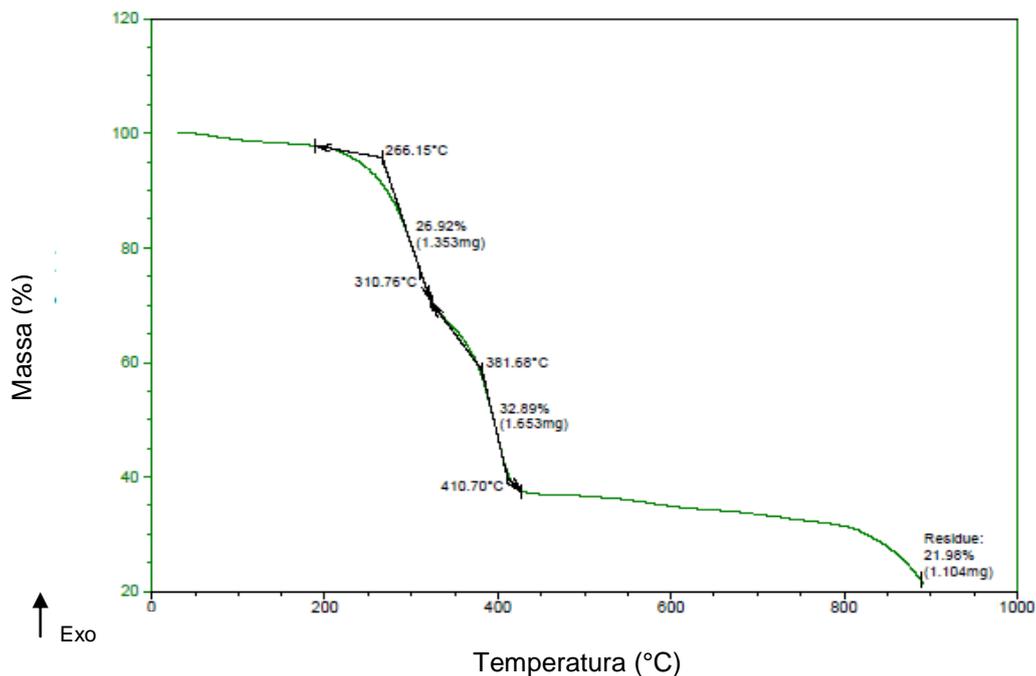
Legenda - Aumento de 50X e 100X.

5.3.3 Análise Térmica do Sistema Microparticulado

5.3.3.1 Análise Termogravimétrica (TGA)

A análise termogravimétrica do sistema microparticulado apresenta o primeiro estágio de decomposição em uma temperatura de 266,15°C, com perda de massa de 26,92%, podendo ser atribuída a desidratação do sistema e descarboximetilação. Seguido por três eventos de perda de massa (decomposição) em 310,76°C, 381,68°C (principal estágio de decomposição – perda de massa de 32,89%) e 410,70°C. Comparando estes resultados com os expostos no item 5.2.1 podemos inferir que houve aumento da estabilidade do sistema uma vez que as temperaturas de decomposição apresentaram-se mais elevadas, este comportamento pode ser atribuído às ligações de reticulação polimérica proporcionadas pela tereftaloíla, Figura 19.

Figura 19 - Curva de TGA das micropartículas da goma de cajueiro obtidas por RPI

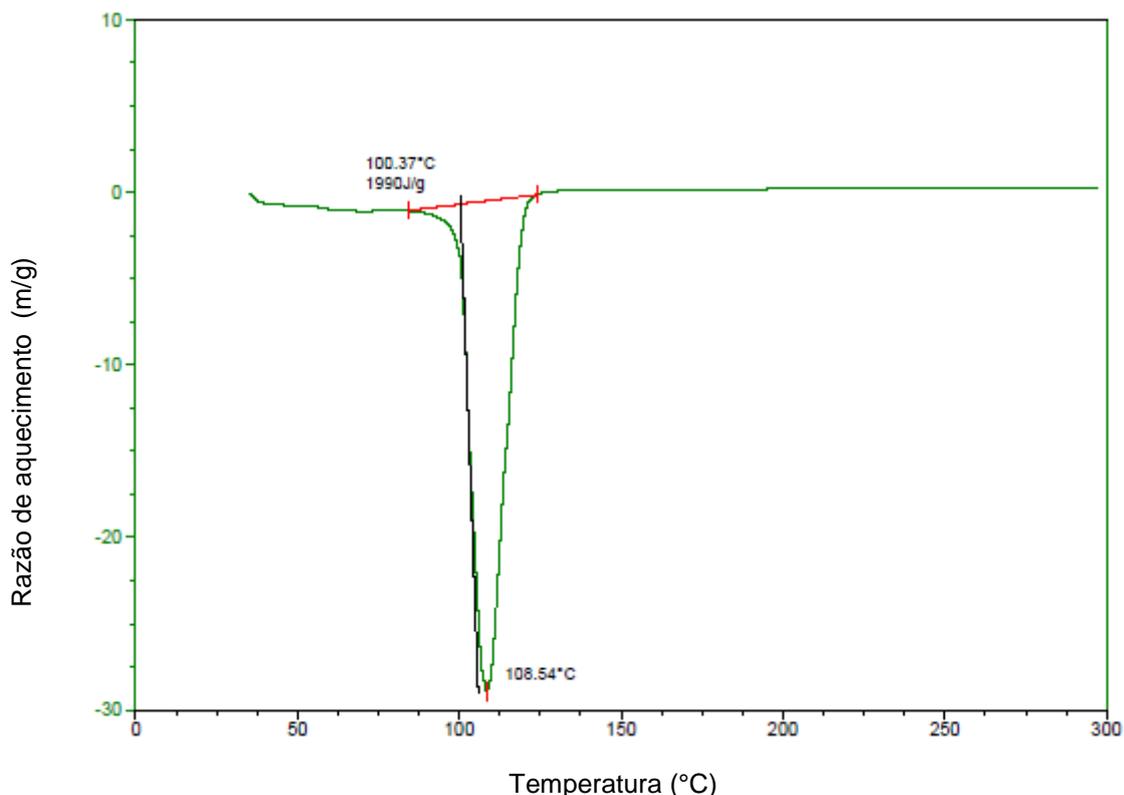


5.3.3.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A curva de DSC – Figura 20 - das micropartículas apresenta uma Tg de 100,37°C, apresentando uma temperatura de pico igual a 108,54°C, valor este antecipado quando comparado ao pico da goma de cajueiro, tal redução da

temperatura pode ser atribuída à perda de água constituinte das micropartículas, não havendo indicativo de interação entre os componentes do sistema, pois não há o surgimento de nenhum evento seja ele endotérmico ou exotérmico, quando comparada a curva de DSC da goma de cajueiro pura. Apesar deste valor de Tg ser menor que o encontrado para a goma de cajueiro, o mesmo ainda é considerado alto quando comparado a temperatura fisiológica (37°C). Logo, a característica de lenta degradação do polímero, mencionada anteriormente, foi mantida. Viabilizando a aplicação dessas micropartículas em sistema de liberação prolongada.

Figura 20 - Curva de DSC de micropartículas da goma de cajueiro obtidas por RPI

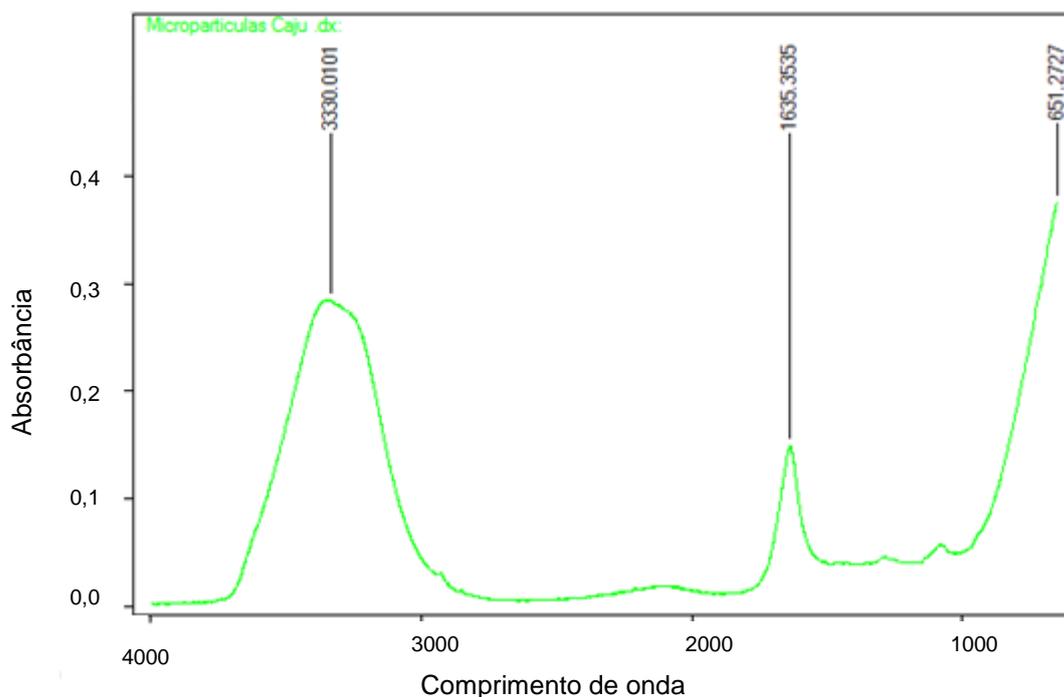


5.3.4 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier

A espectroscopia na região do infravermelho das micropartículas foi empregada com uma finalidade distinta da que foi empregada para goma de cajueiro, em que se identificou as possíveis interações entre as substâncias químicas que compõem o sistema e a goma. Mas, foi empregado para análise de possíveis interações entre o polímero e os demais constituintes do sistema microparticulado.

Muitas são as semelhanças entre os espectrogramas (goma de cajueiro/micropartícula). O desaparecimento das bandas de 1371 a 1069 cm^{-1} pode estar associada à quebra das ligações ácidas β -(1 \rightarrow 3) e β -(1 \rightarrow 6) galactose na banda da micropartícula (LIU et al., 2009). O novo pico que surge no espectro da micropartícula – Figura 21 – é em 1635 cm^{-1} e pode está associado à interação da goma (grupamento OH) com o agente reticulante (cloreto de teraftaloíla) formando ésteres.

Figura 21 - Espectro na região do infravermelho das micropartículas da goma de cajueiro em pastilha de KBr



5.3.5 Teste de resistência à variação do pH

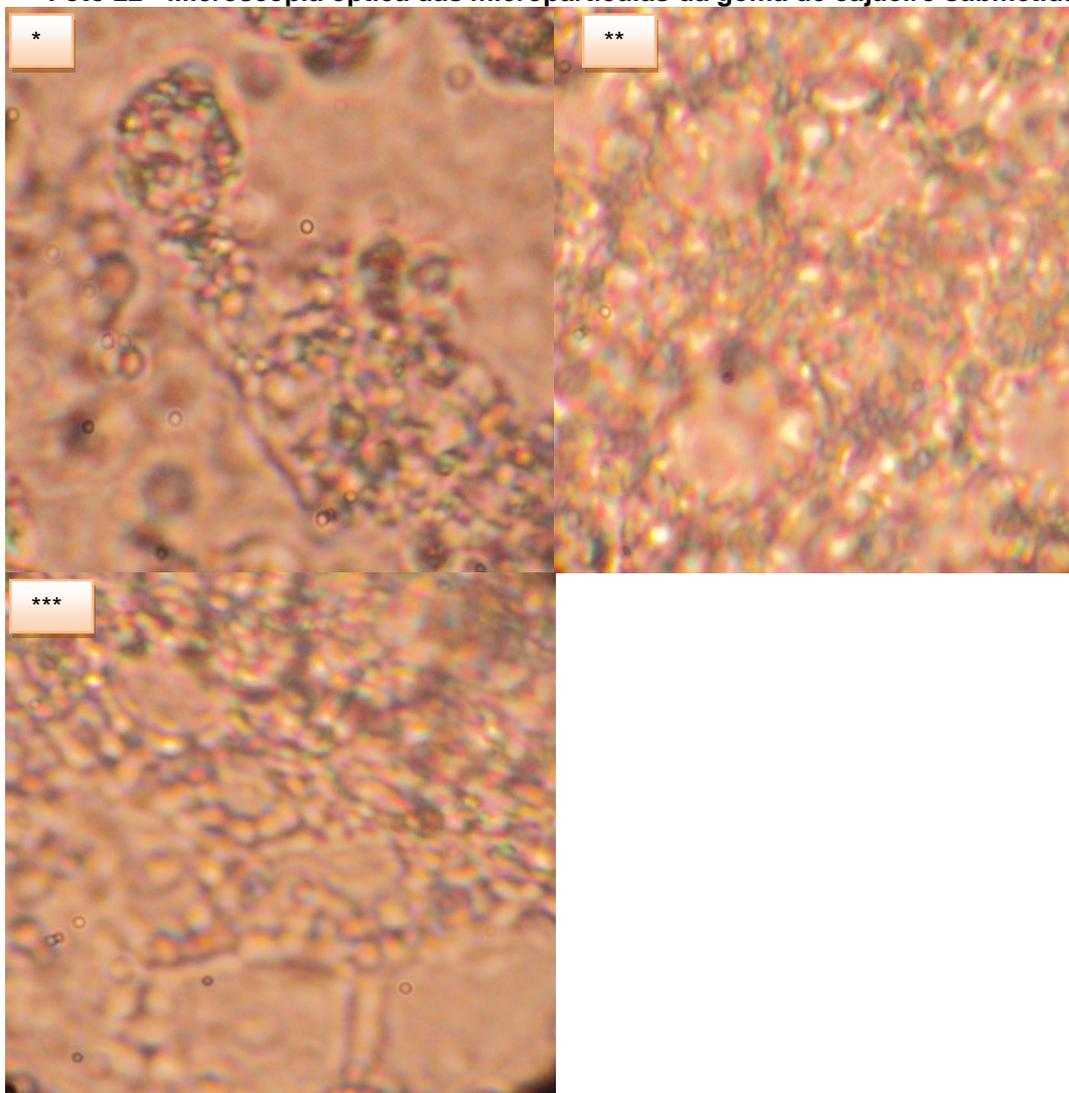
A análise da resistência das micropartículas a variação do pH foi realizada por observação microscópica em objetiva com aumento de 40x, decorrido o tempo de análise pré-estabelecido.

A Figura 22 mostra que as micropartículas apresentam-se integras sem variação de forma e quantidade significativa, por campo, que seja um indicativo de degradação em meio ácido. Já a Figura 23 revela o comportamento das micropartículas em STP, observa-se que conforme o tempo de incubação vai passando (4h processo total) as micropartículas tornam-se menos numerosas por

campo, indicio de degradação, e apresentam-se rompidas com os fragmentos no campo. Esta resistência das micropartículas a degradação pode estar relacionada a temperatura de transição vítrea da goma de cajueiro, ratificando os achados na análise de DSC e corroborando com os achados de Fialho et al. (2003).

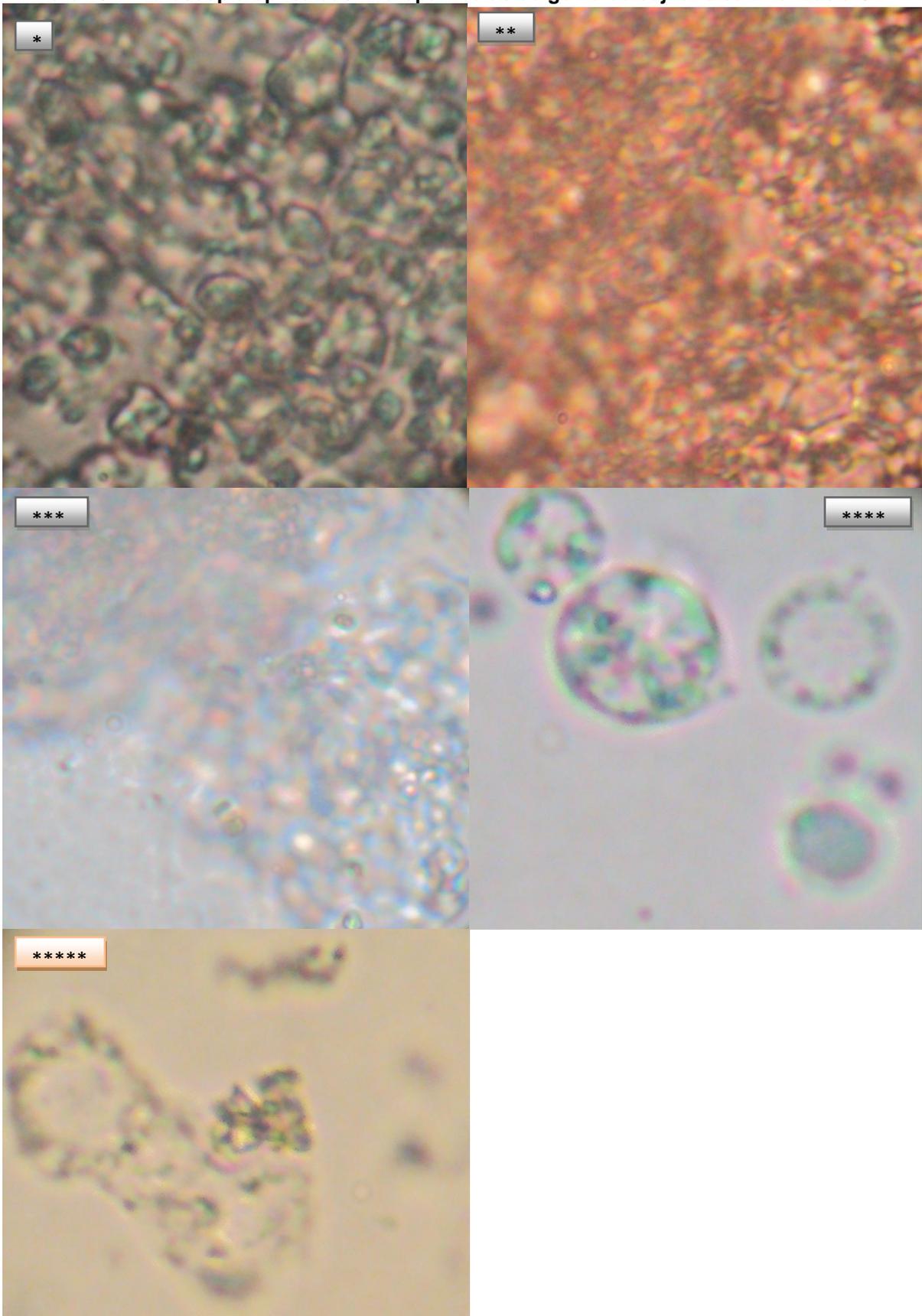
Portanto, as micropartículas de goma de cajueiro apresentaram alto potencial para o desenvolvimento de uma forma farmacêutica de liberação modificada, uma vez que se manteve estável em pH ácido, possibilitando a sua passagem intacta pelo estômago liberando o conteúdo apenas no intestino delgado/grosso, devido o pH e a presença de enzimas para fermentação de carboidratos.

Foto 22 - Microscopia óptica das micropartículas da goma de cajueiro submetidas à SFG



Legenda - Tempo inicial*, após 1h e 2h*** sob agitação e temperatura controlada. Objetiva com aumento de 40x.**

Foto 23 - Microscopia óptica das micropartículas da goma de cajueiro submetidas à STP



Legenda - Tempo inicial*, após 1h**, 2h***, 3h**** e 4h***** sob agitação e temperatura controlada. Objetiva com aumento de 40x.

6 CONCLUSÃO

O processo de extração e purificação da goma de cajueiro mostrou ser reprodutível, de fácil processamento, baixo custo e sem produção de resíduos. Contudo o aprimoramento da técnica faz-se necessário visando um melhor rendimento de obtenção da goma de cajueiro.

Os resultados obtidos pelo estudo das propriedades de fluxo da goma de cajueiro seca permitiram caracterizar o biopolímero como um material de baixa densidade, com dificuldade de compressão/compactação e de fluxo livre. Enquanto o DRX apresentou uma substância de caráter amorfo com leve grau de cristalinidade.

As micropartículas de goma de cajueiro mostraram-se esféricas, homogêneas, termodinamicamente estáveis, sensíveis ao pH alcalino e com boas propriedades físico-químicas. O desenvolvimento de micropartículas a partir da goma de cajueiro é um método promissor devido a sua biodegradabilidade, biocompatibilidade e abundância do biopolímero na caatinga e no semiárido brasileiro.

Desta forma, a goma de cajueiro pode ser uma alternativa para a produção de formas farmacêuticas convencionais, uma vez que suas características farmacotécnicas são comparadas às da goma arábica. Como também na produção de NSLF por ser um biopolímero que se apresenta biodegradável, estável, de baixo custo e de fácil cisalhamento disponível a partir de recursos renováveis agrícolas. Em adição, estudos mais conclusivos devem ser feitos a fim de otimizar e avaliar a viabilidade do sistema para a veiculação de fármacos cólon específicos.

6.1 Propostas futuras

A partir do sistema microparticulado apresentado nesta dissertação, pode-se recomendar uma infinidade de propostas que tomariam proveito deste sistema para a liberação controlada de fármacos.

Sugestivamente a técnica utilizada, novos estudos devem ser realizados com outros agentes reticulantes e técnicas de obtenção de micropartículas diferentes, afim de otimizar o sistema (estabilidade, morfologia e uso de solventes não tóxicos). Em adição, faz-se necessários alguns estudos como toxicológicos, degradação

frente a enzimas do cólon, seleção e encapsulação do fármaco “ideal” para a incorporação neste sistema, podendo ser uma droga para o tratamento de desordem do trato gastro intestinal à nível de cólon, dentre outros.

REFERÊNCIAS

ABREU, F.O.M.S. et al. Chitosan/cashew gum nanogels for essential oil encapsulation. **Carbohydrate Polymers**, v.89,p.1277-1282, 2012.

AFATABROUSHAD, S.; DOELKER, E. Factors influencing the entrapment of a water-soluble model drug using solvent evaporation and phase separation techniques. **European Journal Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. 40, p. 237-242, 1994.

AISNER, J. Overview oh the changing paradigm in cancer treatment: oral chemotherapy. **American Journal Health-system Pharmacy**. v.64, n.9, p.4-7, 2007.

AKINPELU, D. A. Antimicrobial activity of *Anacardium occidentale* bark. **Fitoterapia**, v.72, n.3, p. 286-287, 2001.

ALLOUE, W.A. et al. Storage of *Yarrowia lipolytica* lipase after spray-drying in the presence of additives. **Process Biochemistry**, v.42,n.9,p.1357-1361, 2007.

ALVES, G.M.C. et al. Purificação e caracterização da β -lapachona e estudo de estabilidade dos cristais em diferentes condições de armazenamento. **Química Nova**, v.31, n. 2, p.413-416,2008.

ANSEL, H.C.; ALLEN JR, L.V.; POPOVICH, N.G. **Formas Farmacêuticas Sistemas de Liberação de Fármacos**. 8^a ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.776p.

AULTON, M.E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2^a ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.668p.

BAJPAI, A.K. et al. Responsive polymers in controlled drug delivery. **Progress in Polymer Science**, v.33,n.11,p.1088-1118, 2008.

BAKER, R. Controlled release of biologically active agents. **New York, Willey-Interscience**, p. 279-1987.

BARBOSA-FILHO, J. M. et al. Plants and their active constituents from South, Central, and North America with hypoglycemic activity. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.15, p.392-413, 2005.

BARBOSA FILHO, J. M. et al. Natural products inhibitors of the enzyme acetylcholinesterase. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.16, p.258-285, 2006.

BELLO-PÉREZ, L. A.; MONTEALVO, M. G. M.; ACEVEDO, E. G. Almidón. Definición, estructura y propiedades. In: LAJOLO, F. M.; MENEZES, E. W., **Carboidratos em Alimentos Regionales Iberoamericanos**. São Paulo: Editora da USP, p.646, 2006.

BENITES, V.M et al. Caracterização dos ácidos húmicos extraídos de um latossolo vermelho-amarelo e de um podzol por análise termodiferencial e pela espectroscopia de absorção no infravermelho. **Revista Brasileira de Ciências do Solo**, v. 23, p.543-551, 1999.

BRANDÃO, M. das G. L.; DINIZ, B. C. & MONTE-MÓR, R. L. de M. Uso de espécies nativas na medicina popular em áreas da Amazônia. Plantas medicinais: um saber ameaçado. **Revista Ciências Hoje**, v.35, n.206, p.64 – 66, 2004.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. Volume 2 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010. 546p.

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

BUDD, P.M.; PAULA, R.C.M. & HEATLEY, F. Characterization of *Anacardium occidentale* Exudate Polysaccharide. **Polymer International**, v.45, n.1, p.27-35, 1998.

CARVALHO, F. Substância extraída do cajueiro é eficaz no tratamento da hipertensão. Olhar vital, Rio de Janeiro, edição 075, 12 de abril de 2007. Seção Ciência e Vida. Disponível em:< <http://www.olharvital.ufrj.br> >. Acesso em 10/10/2012.

CARVALHO FILHO, M. A. S. **Preparação e estudo termoanalítico dos cinamatos de terras raras, exceto (escândio), no estado sólido**.2000. 145 f. Tese de Doutorado, Universidade Estadual Paulista. Araraquara, 2000.

CANO-CHAUCA, M. et al. Effect of the carriers on the microstructure of mango powder obtained by spray drying and its functional characterization. **Innovative Food Science and Emerging Technologies**, v. 6, p.420-428, 2005.

CLARK, J.P. Food encapsulation: capturing one substance by another. **Food Technology**, v.56, n.11, p.63-65, 2002.

CONSERVATION INTERNATIONAL. Biodiversity Hotspots. Disponível em: <<http://www.biodiversityhotspots.org/xp/hotspots/Pages/default.aspx>>. Acesso em: 10/11/12.

COSTA, S.M.O; RODRIGUES,J.F; PAULA,R. C.M. Monitorização do Processo de Purificação de Gomas Naturais: Goma do Cajueiro. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v.6, n. 2, p. 49-55, 1996.

CUNHA, P. et al. Oxidation of cashew tree gum exudate polysaccharide with tempo reagent. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v.18, p. 85-92, 2007.

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

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

DAS, N. G.; DAS, S.K. Controlled-release of oral dosage forms. **Pharmaceutical Technology**, v. 27, p. 10-16, 2003.

DELGOBO, C. L. et al. Gum heteropolysaccharide and free reducing monosaccharides and oligosaccharides of *Anadenanthera colubrina*. **Phytochemistry**,v. 47, p. 1-8, 1998.

DEPYPERE, F. et al. Food powder microencapsulation: principles, problems and opportunities. **Applied Biotechnology Food Science and Policy**,v.1,n.2, p.74-94,2003.

EL-REHIM, H. A. A.; HEGAZY, E. A.; EL-MOHDY.; Radiation synthesis of hydrogels to enhance sandy soils water retention and increase plant performance. **Journal of Applied Chemistry**, v.93,p. 1660-1671, 2004.

FATTAL,E. et al. Biodegradable microparticles for the mucosal delivery of antiacetal and dietary antigens. **International Journal of Pharmaceutics**,v.242,n1-2,p.15-24, 2002.

FARAGO, P. V. et al. Physicochemical Characterization of a Hydrophilic Model Drug-Loaded PHBV Microparticles Obtained by the Double Emulsion/Solvent Evaporation Technique. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 19, n. 7, p. 1298-1305, 2008.

FIALHO, S.L. et al., Implantes biodegradáveis destinados à administração intra-ocular. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, v.66, p.:891-896, 2003.

FOOD INGREDIENTS BRASIL. Dossiê das gomas. **Revista- fi.com**.n.17,p. 26-46 2011.

FREITAS, J.S; MOTHÉ, C.G; MOURÃO, P.A de S. Análise térmica e cromatograma de exclusão por tamanho na caracterização da goma de cajueiro e fracionada. **ABRATEC**, p. 1-4. São Paulo, 2010.

GIRON, D. Applications of thermal analysis and coupled techniques in pharmaceutical industry. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, p. 335-357, 2002.

GOWTHAMARAJAN, K. et al. Preliminary study of *Anacardium occidentale* gum as binder in formulation of paracetamol tablets. **Carbohydrate Polymers**, v.83, p.506-511, 2011.

GUOYT, J.C. et al. Commentaires relatives aux methods generals d'analyse des forms orales solides récemment introduits dans les pharmacopées française et européenne. Rapport d'une commission. SFSTP. **STP Pharma Pratiques**, v.5, n.6, p.-482-494, 1995.

HAMIN NETO, Y.A.A. **Fermentação, purificação, caracterização bioquímica e microencapsulação da protease produzida pelo fungo *Eupenicillium javanicum***. 2007. 60 f. Dissertação de Mestrado, Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Ribeirão Preto, 2007.

HANS, M.L.; LOWMAN, A.M. Biodegradable nanoparticles for drug delivery and targeting. **Current Opinion in Solid State & material Science**, v.6, p.319-327, 2002.

HENRIQUE, J.S; FALCARE, R.S; LOPES, P.S. Sistema de liberação controlada. **Pharmacia Brasileira**, p.22, 2006.

IONASHIRO, M. **Fundamentos da Termogravimetria. Análise Térmica Diferencial. Calorimetria Exploratória Diferencial.** São Paulo: Giz, 2004.

JONES, J. K. N.; SMITH, F. Plant gums and mucilages. In: PIGMAN, W. W.; WOLFROM, M. L. (eds.). **Advances in Carbohydrate Chemistry**, v. 4,p. 243-251, 1949.

KENNEDY, J.F.; WHITE, C.A. **Chemistry, Biochemistry and Biology.** London: Ellis Horwood, 1983. cap. 4.

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

KONG, Y. Preparation of gelatin microparticles using water-in-water (w/w) emulsification technique. **Journal of food Engineering**, n.103,p.9-13,2011.

LAMOLHA, M.A; SERRA, C.H.dos R. Avaliação das propriedades de fluxo dos granulados e dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida 50 mg obtidos por granulação úmida. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**,v.43, n.3, 2007.

LANDIM, E.M.C. **Obtenção, caracterização e avaliação da estabilidade de pigmentos naturais microencapsulados.** 2008.89 f. Dissertação de Mestrado. Pós-graduação em Tecnologia de Alimentos, UFC, Ceará, 2008.

LEVY, M. C.; ANDRY, M. C. Microcapsules prepared through interfacial cross-linking of starch derivatives. **International Journal Pharmaceutics**, v. 62. n.1, p. 27-35, 1990.

LI, M.; ROUAUD, O.; PONCELET, D. Microencapsulation by solvent evaporation: state of the art for process engineering approaches. **International Journal Pharmaceutics**, v.363 n.1,p.26-39, 2008.

LIMA, R.S.N. et al. Cashew- tree (*Anacardium occidentale* L.) exsudate gum: a novel bioligand tool. **Biotechnology and Applied Biochemistry**, v.35, p. 47-53, 2002.

LIU, Z. et al. Synthesis and characterization of a novel super-absorbent based on chemically modified pulverized wheat straw and acrylic acid. **Carbohydrate Polymers**, v. 77,p. 131–135, 2009.

LOPES, L.B. et al. Advance directives for hormone administration in replacement therapy and contraception. **Current Topics in Pharmacology**, v.8, n.2, p.335-351, 2004.

LOPES, C.M.; LOBO, J.M.S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.41, n.2, p.143-154, 2005.

LOURENÇO, V.A. **Desenvolvimento e avaliação de micropartículas de quitosana para veiculação de dimetialaminoetanol (DMAE) na pele**. 2006. 118 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2006.

LYRA, M. A.M. et al. Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para Liberação Controlada de Fármaco. **Latin American Journal of Pharmacy**, n.5. p. 784-793. 2007.

MAGALHÃES JR, G. A. et al. Microspheres of chitosan/carboxymethyl cashew gum (CH/CMCG): Effect of chitosan molar mass and CMCG degree of substitution on the swelling and BSA release. **Carbohydrate Polymers**, v. 77, n. 2, p. 217-222, 2009.

MAINARDES, R.M. e EVANGELISTA, R.C. PLGA nanoparticles containing praziquantel: effect of formulation variables on size distribution. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 290. p. 137–144, 2005.

MARQUES, M. R.; XAVIER FILHO, J. Enzymatic and inhibitory activities of cashew tree gum exudate. **Phytochemistry**, v. 30, p. 1431- 1433, 1991.

MARTINS, P. C. **Estudo da influência de uma fase lipídica na aglomeração de pós alimentícios**. 2006. Tese de Doutorado. Campinas/SP, 2006.

MATOS, J.R.; MACHADO, L.D.B. Análise térmica – termogravimetria. In: CANEVAROLO JUNIOR., S.V., (Ed.). **Técnicas de caracterização de polímeros**. São Paulo: Artliber. p.209-228, 2004.

MAZZETTO, S.E.; LOMONACO, D.; MELE, G. Óleo da castanha de caju: oportunidades e desafios no contexto do desenvolvimento e sustentabilidade industrial. **Química Nova**, v.32, p.732-741, 2009.

MENESTRINA, J. M. et al. Similarity of monosaccharide, oligosaccharide and polysaccharide structures in gum exudate of *Anacardium occidentale*. **Phytochemistry**, v. 47, p. 715-721, 1998.

MIRANDA, R.L. Cashew Tree Bark Secretion – Perspectives for its Use in Protein Isolation Strategies. **Open Glycoscience**, v.2,p.16-19, 2009.

MLADENOVSK, K. et al. 5-ASA loaded chitosan-co-alginate microparticles: Preparation and physicochemical characterization. **International Journal of Pharmaceutics**, v.345,n.1-2,p.59-69,2007.

MOORHOUSE, R. Structure / properties relationships of a family of microbial polysaccharides. In: YALPANI, M. (ed.). **Industrial polysaccharides: genetic engineering, structure / properties relations and applications**. Amsterdam: Elsevier, 1987. p. 187-206.

MOREIRA, K. et al. Comprimidos contendo microesferas de cetoprofeno como sistema de liberação bifásica. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, v.33.n1,p.71-76,2012.

MOURA, R.E. de. **Síntese de nanopartículas à base de goma do cajueiro para aplicação em sistemas de liberação de fármacos**. 2009, 79 f. Dissertação. (Pós-Graduação em Química), Universidade Federal do Ceará. 2009.

NAGASHIMA JR, T. et al. Influence of the Lipophilic External Phase Composition on the Preparation and Characterization of Xylan Microcapsules. **AAPS PharmSciTech**, v. 9,n. 3,p. 814-817,2008.

NELSON, G. Application of microencapsulation in textiles. **International Journal of Pharmaceutics**, v.242, p.55-62, 2002.

NOGUEIRA, R.C.; CERQUEIRA, H.F.; SOARES, M.B.P. Patenting bioactive molecules from biodiversity: the Brazilian experience. *Expert Opinion Ther. Patents*, v.20, n.2, p.1-13, 2010.

O'DONNELL, P.; MCGINITY, J. Preparation of microspheres by the solvent evaporation technique. **Advanced Drug Delivery Review**, v.28,p.25-42,1997.

OLAJIDE O. A. Effects of *Anacardium occidentale* stem bark extract on in vivo inflammatory models. **Journal of Ethnopharmacology**, v.95,p.139-142, 2004.

OLIVEIRA, E.E et al. Xylan from corn cobs, a promising polymer for drug delivery: Production and characterization. **Bioresource Technology**, n.101, p. 5402-5406, 2010.

PANYAM, J.; LABHASETWAR, V. Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.55,p. 329-347, 2003.

PASPARAKIS, G. E BOUROPOULOS,N. Swelling studies and in vitro release of verapamil from calcium alginate and calcium alginate–chitosan beads. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 323,p.34–42, 2006.

PAULA, H.C.B.; GOMES, F.J.S.; PAULA,R.C.M. Swelling studies of chitosan/cashew nut gum physical gels. **Carbohydrate Polymers**, n.48,p.313-318, 2002.

PAULA,H.C.B. et al. Preparation and characterization of chitosan/cashew gum beads loaded with Lippia sidoides essential oil. **Materials Science and Engineering: C**, v.31,p.173-178, 2011.

PAULA, H. C. B. et al. Alginate/cashew gum floating bead as a matrix for larvicide release. **Materials Science and Engineering: C**, v. 32, n. 6, p. 1421-1427, 2012.

PARIZE, A. L. **Desenvolvimento de sistemas microparticulados e de filmes a base de quitosana e corante natural cúrcuma**. Tese de doutorado, UFSC. Florianópolis, 2009.

PEREIRA NETTO, A. B. et al. Cashew-nut tree exudate gum: Identification of an arabinogalactan-protein as a constituent of the gum and use on the stimulation of somatic embryogenesis. **Plant Science**, v. 173, p. 468-477, 2007.

PEREIRA, M.R. et al. Micropartículas secas contendo fármaco modelo lipofílico preparadas a partir de suspensão aquosa: estudo de formulação. **Acta Farmacêutica Bonaerense**, v.25, n.2, p.198-205, 2006.

PESSOA,P.F. A.P.; BANDEIRA,C.T. Goma do cajueiro: nova alternativa de renda para a cajucultura nordestina. **Ministério da Agricultura, do Abastecimento e da Reforma Agrária (MARA)**: Embrapa, Brasil. v.6,n.1,1993.

PEZZINI, B.R.; SILVA, M.A. S.; FERRAZ, H.G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n.4. 2007.

PICOS, D. R. et al. Microspheres biodegradables de liberación controlada para administración parenteral. **Revista Cubana de Farmácia**, v.34, 70-76, 2000.

POSER, G.L.V. Polissacarídeos. In: SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6 ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, 2007. p.497-504.

QURRAT-UL-AIN. et al. Alginate based oral drug delivery system for tuberculosis: pharmacokinetics and therapeutic effects. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.51, 931-938, 2003.

REDESCHI, M,C.M. **Preparação e caracterização de filmes a base de xiloglucana extraída de sementes de *Hymenaea courbaril* (jatobá)**.2006. 113 f. Dissertação. (Mestrado de Ciência Farmacêuticas). Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2006.

RINAUDO, M.; MILAS, M. Polieletrólitos. In: GROOTE, R.A.M.C.; CURVELO, A.A.S. (ed.) São Carlos: Editora da USP, 1991.

RODRIGUES, J. F.; PAULA, R. C. M.; COSTA, S. M. O. Métodos de isolamento de gomas naturais: comparação através da goma do cajueiro (*Anacardium occidentale* L.). **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, São Carlos, ano III, n. 1, p. 31- 36, 1993.

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. **Carbohydrate Polymers**, v. 67,p.605-613, 2007.

SÁEZ,V. et al. Liberación controlada de fármacos.: micropartículas. **Revista Iberoamericana de Polímeros**, v.5,n.2,p.87-101,2004.

SANTOS,V.P.M. **Síntese, caracterização e aplicações de materiais híbridos obtidos a partir de celulose microcristalina**. 2009. 64 f. Dissertação. (Mestrado em Materiais Derivados de Recursos Renováveis), Departamento de Química, Universidade Aveiro, Portugal, 2009.

SARUBBO, L.A. et al. A goma do cajueiro (*Anacardium occidentale* L.) como sistema inovador de extração líquido-líquido. **Exacta**, v.5, p.145-54, 2007.

SEVERINO,P. et al. Polímeros sintéticos biodegradáveis: matérias-primas e métodos de produção de micropartículas para uso em *drug delivery* e liberação controlada. **Polímeros**, v.21,n.4,p.286-292,2011.

SCHAFFAZICK,S.S. et al. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, v.26,n.15,p.726-737,2003.

SILVA, C. et al. Administração oral de peptídeos e proteínas: II. Aplicação de métodos de microencapsulação. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 39, p. 1-20, 2003.

SILVA, G.A. Introduction to nanotechnology and its applications to medicine. **Surgical Neurology**, v.61, p.216-220, 2004.

SILVA, D. A. et al. Characterization of crosslinked cashew gum derivatives. **Carbohydrate Polymers**, v. 66, 16-26, 2006.

SILVA. E.C.; PAOLA, M.V.R.V; MATOS,J.R.M. Análise térmica aplicada à cosmetologia. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 43, n. 3, p.347-356, 2007.

SILVA,D.A; PAULA,R.C.M e FEITOSA,J.P.A. Graft copolymerisation of acrylamide onto cashew gum. **European Polymer Journal**, v.43,p.2620–2629,2007.

SILVA, D.A. et al. Synthesis and characterization of cashew gum/ acrylic acid nanoparticles. **Material Science and Engineering C**, v.29,p.437-441,2009.

SOUSA, T. et al. The gastrointestinal microbiota as a site for the biotransformation of drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, n.363,p.1-25,2008.

STORPIRTIS,S. et al. **Biofarmacotécnica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.321p.

TANG, M; DOU,H; SUN,K. One-step synthesis of dextran-based stable nanoparticles assisted by self-assembly. **Polymers**, v. 47.p. 728–734, 2006.

TAVARES,B.G et al. Estudo do potencial da casca de castanha de caju para a obtenção de hidrogênio.**5º Congresso Nacional de Bioenergia**. Curitiba-PR, p.1-5, 2010.

TISCHER, C. A.; GORIN, P. A. J.; IACOMINI, M. The free reducing oligosaccharides of gum arabic: aids for structural assignments in the polysaccharide. **Carbohydrate Polymers**, v. 47, p. 151-158, 2002.

TORCHILIN,V.P. Multifunctional nanocarriers. **Advanced Drug Delivery Reviews**,v.58,n.14,p.1532-1555, 2006.

TOTI, U. S.; AMINACHAVI, T. M. Acrylamide grafted acacia gum polymer matrix tablets as erosion-controlled drug delivery systems. **Journal of Applied Polymer Science**, v.93, 2245-2253, 2004.

VILLANOVA,J.C.O.;ORÉFICE,R.L.;CUNHA, A.S. Aplicações Farmacêuticas de Polímeros.**Polímeros: ciências e tecnologia**, v.20,n.1,p.51-64,2010.

WALL, M.E.; WANI, M.C. Camptothecin and taxol: from discovery to clinic. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 51, p.239-254, 1996.

WELLS, J. Pre-formulação farmacêutica. In: AULTON, M. (Ed.). **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p.125-148.

WHISTLER, R. L. Factors influencing gum costs and applications. In: WHISTLER, R. L.; BeMILLER, J. N. (eds.). **Industrial gums: polysaccharides and their derivatives**. 2nd ed. New York: Academic Press, 1973. p. 5-18.

WON JUN, H. The roles of drug delivery systems in pharmacotherapeutics. **Pharmaceutical Technology**. p.42,1195.

ZARONI,M. **Polissacarídeo no desenvolvimento de péletes de teofilina de liberação colônica**. 2006,118f. Dissertação. (Mestrado de Ciência Farmacêuticas), Universidade Federal do Paraná,Curitiba. 2006.

APÊNDICE

APÊNDICE A - Artigo submetido ao Brazilian Journal of Pharmaceutical Science.**Biopolymer from natural cashew gum (*Anacardium occidentale* L.): extraction and characterization for Drug Delivery Systems.**

Danielle Rocha Silva^a, Ízola Morais de Medeiros Ramalho^b, Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno^{a,b}, José Alexsandro da Silva^{a,b}, Éverton do Nascimento Alencar^c, Eryvaldo Sócrates Tabosa Egito^c, Toshiyuki Nagashima Junior^{a,d*}

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande – PB, Brazil

^b Departamento de Farmácia, UEPB, CCBS, LDCPF, Campina Grande – PB, Brazil.

^c Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCSa), Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal – RN, Brazil.

^d Unidade Acadêmica de Saúde, UAS-CES, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité- PB, Brazil.

* CES Campus Cuité Olho D'Água da Bica S/N Cuité - Paraíba - Brasil CEP: 58175-000. E-mail: nagashima@ufcg.edu.br

ABSTRACT

This paper describes the flow properties of cashew gum (CG) and its potential applications in pharmaceutical industry. The aim of this work was to evaluate cashew gum as a promise raw material for pharmaceutical use. The gum extraction and purification steps were performed in aqueous solution to obtain the sodium salt of the gum which was then freeze-dried. Gum powder samples were characterized regarding their particle size, bulk and tap densities, compressibility index, Hausner ratio, angle of repose, TGA, DSC, FT-IR and X-ray. Thermal and structural analyses show to be able to evaluate the CG temperature of degradation and ashes, glass transition temperature (T_g), structural composition and amorphous aspect of the gum, respectively. Besides, rheological data show that CG is a material with low density, poor properties compression and free flow properties. This result suggests that CG may be characterized as a material with low density and very cohesive and flow properties. Therefore CG can be used as a binder to produce tablets for coating solid dosage forms or for producing microsystems for drug vectorization.

Key-words: Polysaccharide, Flow properties, Natural gum.

Goma de cajueiro (*Anacardium occidentale* L.) biopolímero natural: Extração e caracterização de veículo de entrega, em sistemas de liberação controlada.

Resumo: Este artigo descreve as propriedades de fluxo da goma de cajueiro (CG) e suas possíveis aplicações na indústria farmacêutica. O objetivo deste trabalho foi avaliar a goma de cajueiro como matéria-prima promissora para o uso farmacêutico. As etapas de extração e purificação da goma foram realizadas em solução aquosa até a obtenção de sal de sódio e posteriormente liofilizada. As amostras obtidas foram caracterizadas quanto o tamanho de partículas, densidade bruta e de compactação, índice de compressibilidade, fator de Hausner, ângulo de repouso, TGA, DSC, FTIR e difração de raio-X. As análises térmica e estrutural mostraram a temperatura de degradação do CG e o teor de cinzas, a temperatura de transição vítrea (Tg), a composição estrutural e aspecto amorfo da goma, respectivamente. Além disso, os dados reológicos mostram que CG é um material de baixa densidade, com propriedade deficiente de compactação/compressão e propriedades de fluxo livre. Sugerindo que a CG pode ser usado com o aglutinante para produzir comprimidos, para o revestimento de formas farmacêuticas sólidas ou para a produção de microssistemas para vetorização de fármacos.

Palavras-chave: Polissacarídeo, Propriedade de fluxo, Goma natural.

1 INTRODUCTION

In tropical and subtropical countries a large amount of fruit, vegetable and gum are produced and have attractive features for commercial and industrial applications, a typical example being cashew (Cano-Chauca et al., 2005; Miranda, 2009). The use of natural gums from the exudates and extracts of plants has been given a boost due to the many and lucrative possibilities for industrialization and to the excellent international market. A cashew gum is a yellowish color resin shown in the trunk and branches of cashew tree, is water soluble and which has a great potential for industrialization (Miranda, 2009). The importance of biocompatible and biodegradable carbohydrate polymers has continuously increasing in pharmaceutical applications because of its propensity to form crosslinked three-dimensional network and their capacity biodegrade and be very safe (Magalhães Jr et al., 2009). Several polymers have been used in pharmaceutical industry, and one of them is CG.

The cashew gum is a complex polysaccharide comprising galactose, arabinose, rhamnose, glucose, glucuronic acid and other sugars residues (Gowthamarajan et al., 2011) The concentration of these sugars vary according to the time of year that was performed the

extraction, in addition to seasonal factors to which the cashew tree was submitted. The aim of this work was to evaluate cashew gum as a promise raw material for the delivery vehicle in controlled release systems.

Anacardium occidentale tree, have duly received a great deal of attention from academia, mainly due to its similarity to Arabic gum (regarding their molar masses, uronic acid content and same type of monosaccharides units, besides being exudated gums and have branched chains) as well as to its potential as a by-product of the cashew industry (Paula et al., 2011). Furthermore the cashew gum interacts with water and has emulsifier, adhesive and stabilizer properties, so that it may be suitable as a substitute for gum Arabic (Mothé and Rao, 2000).

The cashew gum has similar properties to arabic gum and may be used as the encapsulating agent delivery systems for active ingredients with varied applications in the food, medical, pharmaceutical, cosmetic industry and agriculture (Miranda, 2009; Paula et al., 2010). Others authors suggesting the cashew gum can be substituted this polysaccharide, because CG has the same properties and is cheaper, than Arabic gum, for Brazilian pharmaceutical industry (Andrade et al., 2013).

2 MATERIAL AND METHODS

2.1 Material

Ethanol, acetone, sodium hydroxide and sodium chloride were purchased from Fmaia, Brazil, Dinâmica Química Contemporânea (Brazil) and Vetec Chemical (Brazil).

2.2 Extraction and purification of cashew gum

The cashew resin were collected from native trees in Jaçanã, Rio Grande do Norte, Brazil. They were extracted and purified as a sodium salt using the methodology described by Rinaudo and Milas with some modifications (Rodrigues, Paula, Costa, 1993) and after the purification step the samples were lyophilized. Crude sample from cashew gum were grinded and dissolved in distilled water to give a 4% (w/v) solution and after total dissolution the pH was adjusted to 7–7.5, approximately, by addition of solution NaOH (0.5N). After that the solution was filtered through glass wool and the polysaccharide precipitated with ethanol and acetone and dried at desiccator for 15h.

The purification was performed in three steps. The first stage was obtaining a 4% (w/v) solution with NaCl addition (5g/100mL) under stirring for 2h at 3000rpm. After the dissolution step the solution was filtered and the CG was precipitated by the addition of a mixture ethanol and acetone (X:Y) and dried at desiccator for 15h. Afterwards, another purification step was performed by preparing a solution at 3% (w/v) following the same procedure of precipitation and drying was realized in previous stage. The last step was consisted in preparation of a 4% aqueous solution (w/v) with powder gum and subsequent freeze-drying.

2.3 Characterization of cashew gum

The CG was characterized by morphology, particle size, thermal behavior, ash, humidity, structural analyses, presence of polymorphism and rheological properties. The morphology analysis was determined by digital microscope (Hiro X, KH-770, Japan) and scanning electron microscopy (SEM, Shimadzu SSX-550, Japan) the last instrument was also used for determination of particle size. The content of humidity and ashes was performed according to brazilian pharmacopoeia (2010) and for ashes assay the measurement was by

conventional and unusual methods thermal analysis (TGA, TA Instrument, SDT Q 600 – USA).

The diffractograms were obtained using the apparatus Shimadzu XRD-6000, using Ka radiation of copper (1.5418Å), voltage 40kV and current 30mA.

2.4 Determination of humidity and ashes content

The determination of humidity content of the samples were performed as recommended by the brazilian pharmacopoeia 5th edition (Brazil, 2010). The humidity content was calculated by relating fresh and dry weight by measuring the sample before drying (P_1) and the weight after drying (P_2) in oven (QUIMIS,0317M32 – Brazil), ratio of the net weight (P_a) as described in equation (1).

$$P(\%) = \frac{W_1 - W_2}{W_a} \times 100 \quad (1)$$

Ashes were measured with conventional and unusual method. The first method is the sulfated ashes content which was determined according to the technique described in Volume I of the brazilian pharmacopoeia 5th edition (Brazil, 2010), as described in equation (2) bellow. And unusual method is determined by thermal analysis.

$$Ashes (\%) = \frac{W_2 - W_1}{W_3} \times 100 \quad (2)$$

In which weight of crucible after calcination and cooling (W_1); weight of crucible and sample after annealing and cooling in desiccator (W_2) and initial sample weight (W_3).

2.5 Thermal Analysis (TGA/DTG) and Differential Scanning Calorimetry (DSC)

The powdered sample analysed by thermogravimetric curves were obtained from TA Instrument Q600 SDT, using an alumina crucible, sample weight of 8mg, a heating rate of $10^\circ\text{C min}^{-1}$ in the temperature range of 35-900°C, nitrogen atmosphere (100mL min^{-1}).

The curves were obtained in unit DSC Q20 TA Instrument and analyzed in a dynamic atmosphere of nitrogen (50mL min^{-1}) using 2mg of samples in pressed aluminum, a range of $30\text{-}300^\circ\text{C}$ and ratio aquecimento $10^\circ\text{C min}^{-1}$.

2.6 Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR)

After extraction, purification and drying process the CG were were analyzed by infrared spectroscopy measured in KBr pellets using a Perkin Elmer, Spectrum 400, Brazil. Under the following conditions: in the wavenumber range of 650 and 4000cm^{-1} , which were made sixteen sweeps.

2.7 Rheological properties

2.7.1 Powder densities

Equal samples ($n=3$) of cashew gum of 10mg were placed into a 50mL glass graduated cylinder and their volumes were measured (V_0). The glass graduated cylinder were positioned in the volumeter apparatus and subject for taps ($10, 500, 1250$). The volumes were measured after these intervals of taps ($V_{10}, V_{500}, V_{1250}$). The bulk density (ρ_{bul}) was calculated as the ratio of the net weight (m) and the initial volume powder (V_0). The tap density (ρ_{tap}) was calculated as the ratio of the net weight (m) and the final volume powder (V_{1250}). Equation (3) and (4) (Foster and Leatherman, 1995).

$$\rho_{bulk} = \frac{w}{V_0} \quad (3)$$

$$\rho_{packing} = \frac{w}{V_{1250}} \quad (4)$$

2.7.2 Compressibility index and Hausner ratio

The compressibility index (CI) and Hausner ratio (HR) were calculated according to the following equation (5) and (6), respectively.

$$CI_{\%} = \frac{W_{packing} - W_{bulk}}{W_{packing}} \times 100 \quad (5)$$

$$HF = \frac{W_{packing}}{W_{bulk}} \quad (6)$$

2.7.3 Angle of repose

Angle of repose was determined by allowing 9g of CG powder to flow through a funnel (with a 8mm orifice diameter) and measuring the angle between the horizontal and the slope of the heap of powder using fixed height cone and with fixed base of 7cm for all analyses (Aulton, 2005). The powder was allowed to flow through the funnel onto the base, forming a cone-shaped powder heap. A graduated ruler was used to measure the height of the powder cone and the diameter of the circle. The angle of repose was measured using the height and the radius of the cone to calculate its tangent (Foster and Leatherman, 1995).

To calculate the average and standard deviation was used the software SPSS statistics 10.0 version (Switzerland).

3 RESULTS AND DISCUSSION

3.1 Extraction and purification process

The process of extraction and purification of the cashew gum polymer was satisfactory. The extraction process was reproducible with average yield of 59.01% \pm 7.8% (n=3). These yields obtained are a little smaller compared with some related papers (78%) and bigger than results of the study by Costa, Rodrigues, Paula (1996) and Gowthamarajan et al. (2011), respectively. This difference about results could be attributable to regional differences and seasonal plant which was submitted (soil type, water supply, among others), as well as assay interferences: the presence of fragments of stem and non-soluble particles that were weighed together with material exuded cashew tree. The obtained sample powder was white, fine and a little dense.

3.2 Characterization of cashew gum

The humidity content showed in the cashew gum (8.95%) was bigger than others published papers found 4.3%, 7.4%, 6.0% (Costa, Rodrigues and Paula, 1996; Miranda, 2009

and Tavares et al., 2010), respectively. The high value of humidity presented in this work can be related with adsorption of water or because the water absorption for CG during the storage after the purification process. This tendency through adsorption of small amounts of water is justified because this material is a polysaccharide (sugar), a highly hygroscopic molecule (Cano-Chauca et al., 2005). Anyway the results were considered good when compared with other related work demonstrating these fall within the standard found in the literature (8-12%) for this kind of polymer (Redeschi, 2006). The humidity and ashes content are listed in Table I.

TABLE I: The physical – chemical characterization of cashew gum.

Sample	Humidity content (%)	Ash content (%)	
		Convventional methods	TGA – unusual methods
1	8,6	5.8	20.46 (0.37mg)
2	9.3	5.7	
Average (SD)*	8.95 (± 0.49)	5.75 (± 0.07)	

*SD: Standard deviation

The ashes content found (5.75%) was smaller than the value determined for Tavares et al. (2010) (12.32%). This low ash content indicates a low amount of residue in the sample and may become an indication of accuracy of the purification process.

The optical and electron microscopy showed a irregular morphology, porous surface, smooth and crystalline as shown in Figure 1 and Figure 2. The particle size was analyzed by SEM and was found the average of $443\mu\text{m} \pm 42.6\mu\text{m}$.

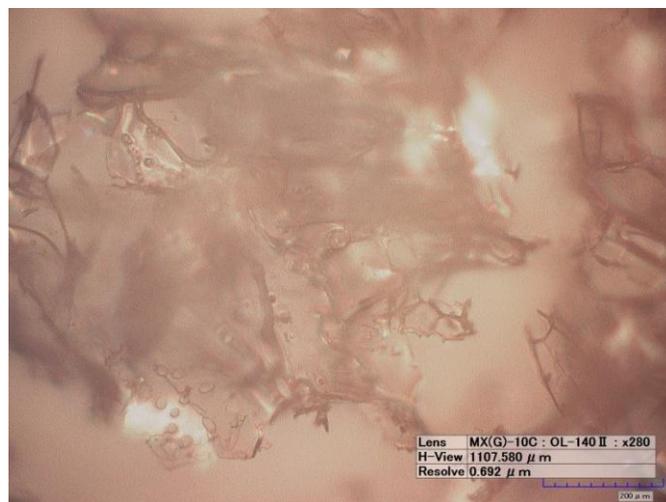


FIGURE 1: Optical microscopy of cashew gum.

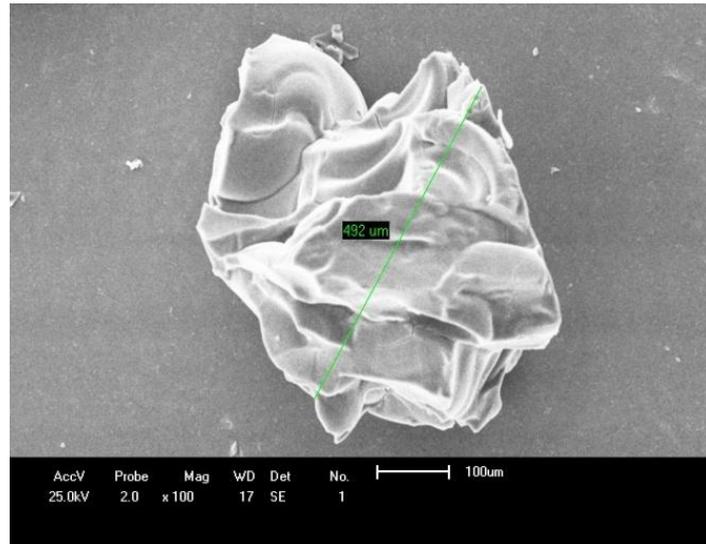


FIGURE 2: Electron microscopy of cashew gum (110x).

The CG X-Ray diffractograms revealed an amorphous structure of polymers due to a low degree of stereoregularity (Fig.3). These results were in opposition of the SEM. This ambiguous behavior can be explained due to the various steps in the process of purifications which may have modified the structural of the gum or because of the CG hygroscopicity that increased the tendency to stickiness and forming large agglomerates. This tendency to agglomeration may become accentuated and the polysaccharide amorphous state transforms into crystalline through adsorption of small amounts of water (Cano-Chauca et al., 2005). Another explanation may be attributed to the analytical method (incidence angle of X-ray diffraction) that was not able to detect signs of crystallinity as shown in Fig.3.

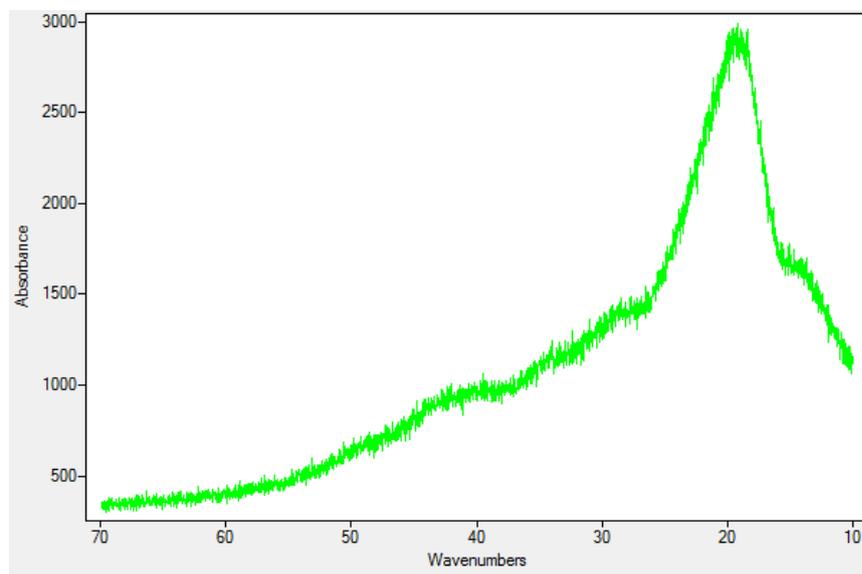


Figure 3: X-Ray diffractogram of raw cashew gum.

3.3 Thermal analysis (TGA/DTG) and Differential Scanning Calorimetry (DSC)

The thermogravimetric and derivative curves of CG in nitrogen atmosphere are shown in Fig.4. In general, the main decomposition of the polysaccharides starts above 200°C. Decomposition of the gum in nitrogen atmosphere took place in three stages similar in the temperature range of 200–370°C as observed by Silva et al., (2009). The first was attributed to desorption of moisture as hydrogen bond water to the polysaccharide structure or volatility solvent. The second and third stages of decomposition, probably due to depolymerization with formation of water, CO and CH₄, occur at 269 and 320°C, the maximum velocity of decomposition was nearly at 310°C (Silva, Paula and Feitosa, 2007). These values are higher than those reported by Silva, Paola and Matos (2007) and this difference may be due to different heating rates. In this temperature interval the sample of CG had weight loss at 62.56%, this value is nearly than these reported by Freitas, Monthé and Mourão (2010).

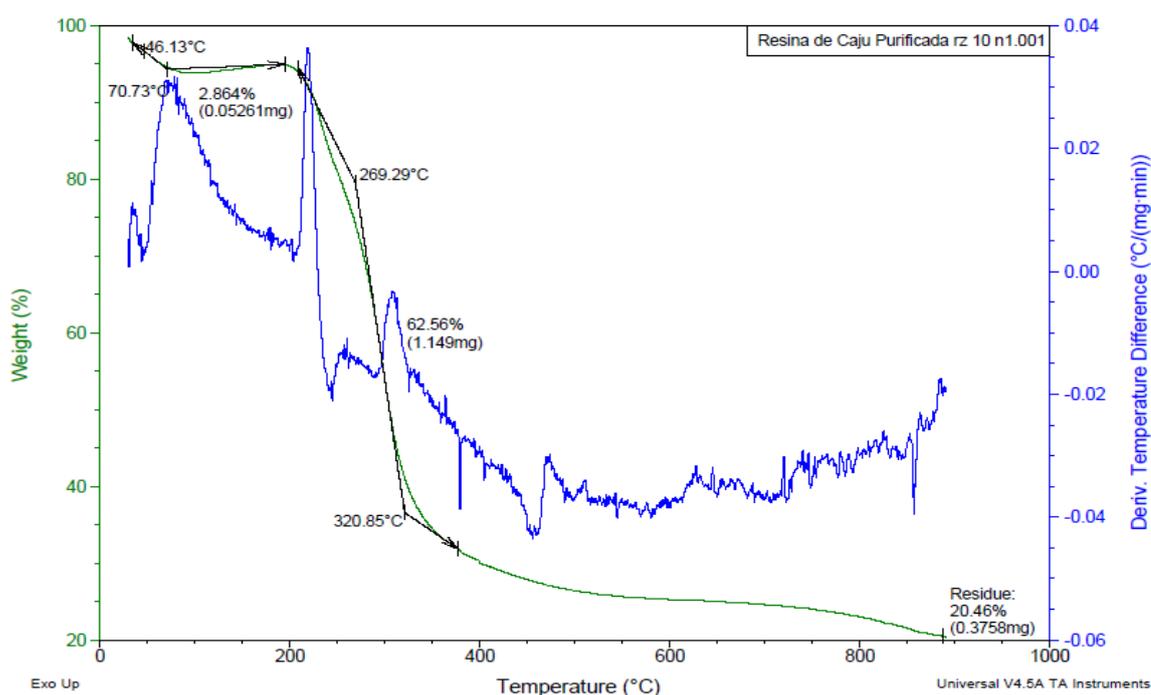


FIGURE 4: TGA and DTG curves of cashew gum, obtained under a nitrogen atmosphere.

The thermogram DSC is show in Fig.5. In this thermogram appear the glass transition temperature (T_g). The T_g of CG is 137.5°C and according to Redeschi (2006) polymers are glass temperature in nature by presenting T_g values higher than the physiological temperature of 37°C, similar the resin gum (result not show), can be degradés more slowly. Furthermore,

this characteristic is also a determinant of degradation rate of the polymers since it is related the degree of crystallinity and the organization of the chains polymer (Fialho et al., 2003; Hill and Brauer, 2011). Therefore, the polymer has higher Tg, generally it degrades more slowly and this feature is ideal for application of CG in controlled release system.

The thermogram revealed two events endothermic, the first in 152.35°C and 201.56°C. This event can be attributed to the gelation process of polysaccharide, values higher than those reported by Freitas, Monthe and Mourão (2010) they founded that gelation temperature close to 100°C. The second event might be related to the release of volatiles or reduction reaction of the polysaccharide. The endothermic peaks presented by CG (Fig.4) are acute, increase in enthalpy, which leads us to conclude that the polymer presents the state similar to crystalline material. Another important factor which happens is the presence of an exothermic peak temperature near 237°C and this can be referred to the initial decomposition temperature of CG.

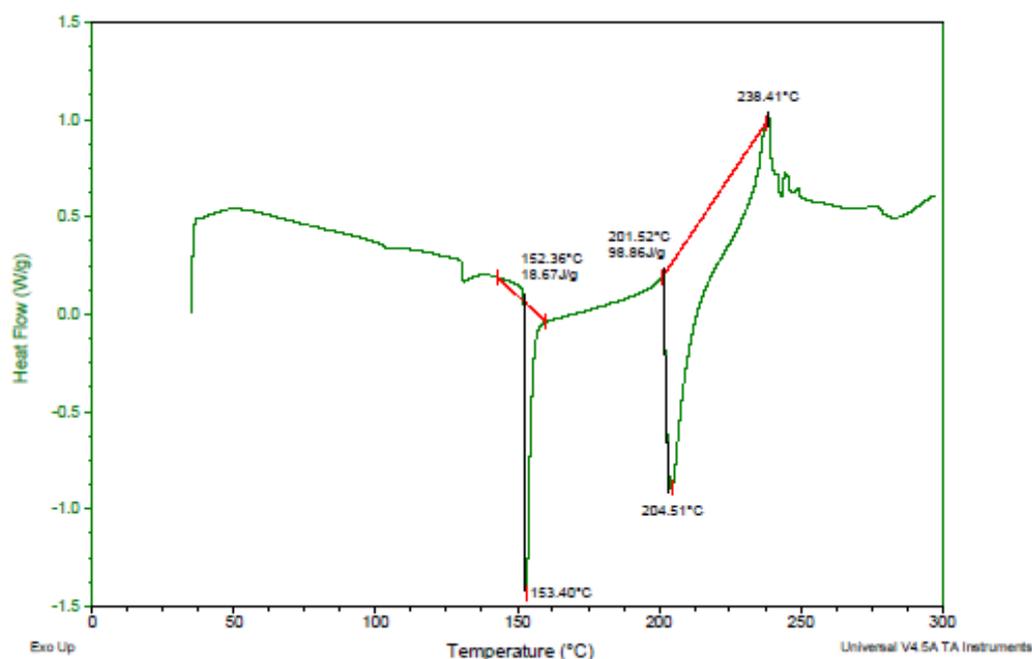


FIGURE 5: DSC curve of cashew gum, obtained in the TA Instrument DSC equipment.

3.4 Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy

The infrared spectra of the CG are shown in Fig.6. The cashew gum infrared spectrum revealed absorption bands cellulose characteristically. The spectrum showed broad absorption band at 3305cm^{-1} and 2923cm^{-1} that can be attributed to the OH of the hydroxyl groups

bounded by hydrogen interactions, and CH stretching respectively (Moura, 2009; Paula et al., 2012). Normally, this band occurs as a result of the association between the polymers and its intensity is influenced by the polymer concentration present in the analyzed sample (Oliveira et al., 2010). Other broad absorption bands can be visualized at 1638cm^{-1} corresponding to COO^- groups and water (Abreu et al., 2012). Acid groups were detected at $1371\text{--}1473\text{cm}^{-1}$.

The stretchings of the saccharide structure of CG appear at 1146cm^{-1} , 1069cm^{-1} and 1034cm^{-1} are due to scissor vibration of C-O-C from glucosidic band and O-H bending of alcohols (Silva et al., 2009; Liu et al., 2009). Lower band peaks between 1150cm^{-1} and 900cm^{-1} attributed to link angle distort C-H of CH_2 groups and ring stretching of C-O (Santos, 2009).

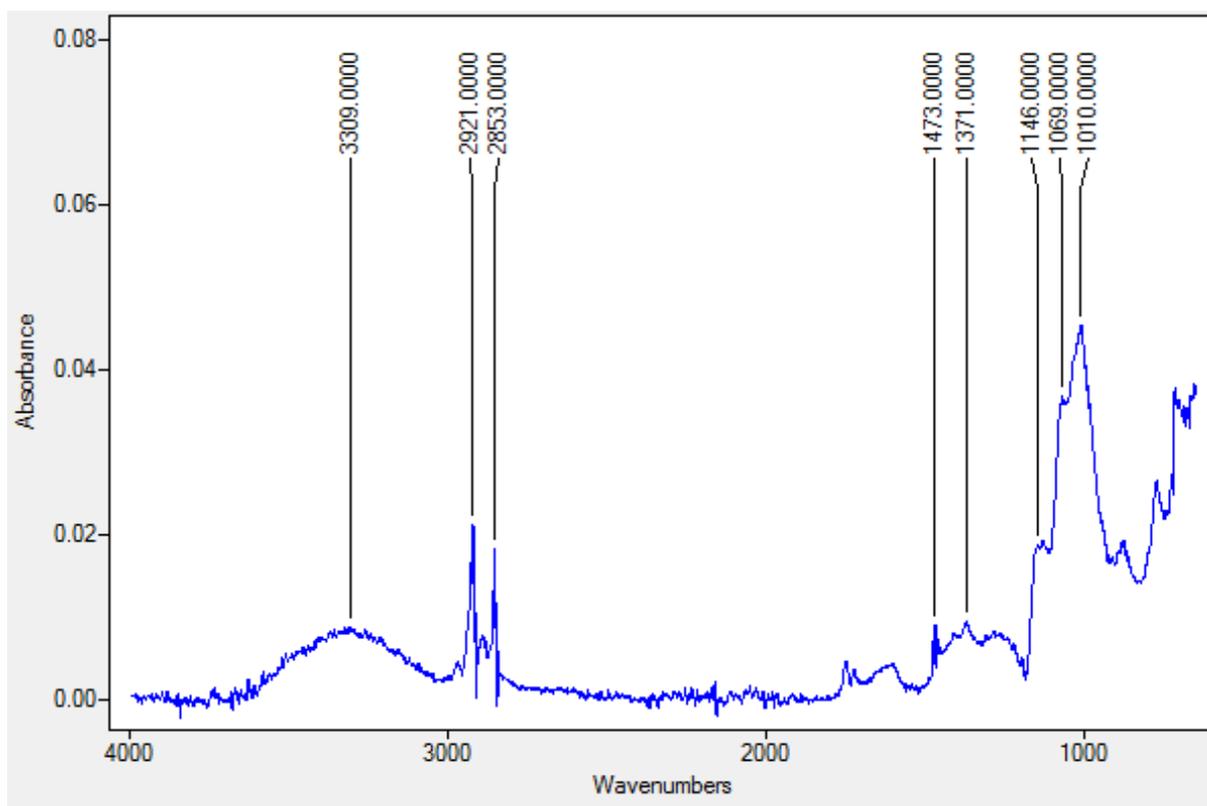


FIGURE 6: Infrared Spectrum in the infrared region of the gum cashew in KBr pellets.

3.5 Rheological properties

The bulk density is an intrinsic characteristic of the powder particles and not the individual that is. This characteristic depends on the way the particles are arranged, also the porosity of the powder bed, size distribution and cohesiveness due to surface forces including moisture. The density determination is made when compacting the powder reaches a higher

state of equilibrium, in others worlds, a packing arrangement invariable (Aulton, 2005). Therefore, the packing density of a material can be used to predict both its flow properties and its compressibility (Oliveira et al., 2010).

The results of these analyses for CG are showed in Table II and suggest that sample of cashew gum is extremely poor for compression and free flow properties. The higher Hausner ratio and the Carr index values of CG were expected because of its irregular and rough structure, which facilitates entanglements between particles, and consequently, displays poor flow properties (Oliveira et al., 2010).

In addition, other methods exist in the literature for the determination of flow properties such as the Hausner ratio and the Carr compressibility index, despite being widely used is an indirect measurement. According to Geldart et al. (1984 cited Martins, 2006) relate to the number of Hausner with the effect of cohesive forces of particulate solid, noticing that materials that have values for the number of Hausner above 1.5 are classified as cohesive, while those with values below to 1.25 are good flowability of the material. Wells (2005) states that the compressibility index between 5% and 15% indicate that the granulates show excellent flow properties values higher than those the powder had poor flow properties. These factors can be used to predict potential compression/compactability and not easily or speed they occur. For such evaluation have the angle of repose (Alves et al., 2008).

The angle of repose was used to avaluate the flowability of the CG powder wich flowed freely through a hole for a flat surface and presented an angle of repose of 23° as shown in table II (Aulton, 2005).

According to Aulton (2005) can be said that after presenting with repose angle value greater than 40° exhibit poor flow properties. The average value found for the cashew gum was 23°, characterizing that it as a powder of good flow characteristics since the powders with angle of repose smaller than 30° present good flow properties.

TABLE II: Rheological properties of cashew gum

PROPERTIES	AVERAGE \pm SD*
Bulk density (g/cm ³)	0,30 \pm 0,03
Packing density (g/cm ³)	0,45 \pm 0,04
Compressibility index (%)	51,43 \pm 2,36
Compactability	43,00 \pm 2,08**
Hausner factor	1,5 \pm 0,02
Angle of repose (°)	23 \pm 3,6

* Standard deviation; ** Extrapolating the values to 100 mL

CONCLUSION

All analyzes used to characterize the CG information are important for application of polymer in medical and pharmaceutical industry, especially for application these polymers in drug delivery system or with binder. The extraction and purification of cashew gum has proven to be easy to procedure, low cost and without waste, a process is reproducible in other countries.

The thermal analyses (TGA/DTG and DSC) were able to show that the CG presents thermal resistance and can be predict that the behavior of this polymer is ideal for application in controlled release system mainly due to the Tg values. Fourier transform infrared spectroscopy and x-ray diffraction were found to be an eligible technique to identify behavior and composition of cashew gum polymer.

The rheology of cashew gum powder is considered resistant to flow, similar to that found in the literature. Measurements of these properties should provide some useful practical information and guidelines for any process wich require the understanding and information of the flowability of a CG powder. Nor does it preclude their use in the production of conventional pharmaceutical forms, since their pharmacotechnical characteristics are compared to those of gum arabic. Therefore, the gum cashew polymer as excipient can be a very important application in conventional solid pharmaceutical forms (binder) as well as new drug delivery systems.

Acknowledgments

We are grateful to the technical support from LDCPF (UEPB), CERTBIO (UFCG), LASID (UFRN) and Laboratory of material characterization (UFCG). This study received financial support from CAPES/CNPq.

REFERENCES

- ABREU, F.O.M.S. et al. Chitosan/cashew gum nanogels for essential oil encapsulation. **Carbohydrate Polymers**, v.89,p.1277-1282, 2012.
- ALVES, G.M.C. et al. Purificação e caracterização da β -lapachona e estudo de estabilidade dos cristais em diferentes condições de armazenamento. **Química Nova**, v.31, n. 2, p.413-416,2008.
- ANDRADE,K.C.S et al. Goma de cajueiro (*Anacardium occidentale*): avaliação das modificações químicas e físicas por extrusão termoplástica. *Polímeros Ciência e Tecnologia* (Internet). Editora Cubo Multimedia, 2013. Disponível em: <dx.doi.org/10.4322/polimeros.2013.004>. Acesso em 12.04.13.
- AULTON, M.E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2^a ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.668p.
- BRAZIL. Farmacopeia Brasileira, volume 2 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010. 546p.
- CANO-CHAUCA, M. et al. Effect of the carriers on the microstructure of mango powder obtained by spray drying and its functional characterization. **Innovative Food Science & Emerging Technologies**, v. 6, n. 4, p. 420-428, 2005.
- COSTA, S.M.O; RODRIGUES,J.F; PAULA,R. C.M. de. Monitorização do Processo de Purificação de Gomas Naturais: Goma do Cajueiro. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v.6, n. 2, p. 49-55, 1996.
- FIALHO,S.L. et al., Implantes biodegradáveis destinados à administração intra-ocular. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, v.66,p.:891-896, 2003.
- FOSTER,T.P.; LEATHERMAN,M.W. Powder Characteristics of Proteins Spray-Dried from Different Spray-Dryers. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.21, n.15, p.1705-23, 1995.
- FREITAS, J.S de; MOTHÉ, C.G; MOURÃO, P.A de S. Análise térmica e cromatograma de exclusão por tamanho na caracterização da goma de cajueiro e fracionada. **ABRATEC**, p. 1-4. São Paulo, 2010.
- GOWTHAMARAJAN,K. et al. Preliminary study of *Anacardium occidentale* gum as binder in formulation of paracetamol tablets. **Carbohydrate Polymers**, v.83,p.506-511, 2011.
- HILL, R. G.; BRAUER, D. S. Predicting the glass transition temperature of bioactive glasses from their molecular chemical composition. **Acta Biomaterialia**, v. 7, n. 10, p. 3601-3605, 2011.
- LIU, Z. et al. Synthesis and characterization of a novel super-absorbent based on chemically modified pulverized wheat straw and acrylic acid. **Carbohydrate Polymers**, v. 77, n. 1, p. 131-135, 2009.

MAGALHÃES JR, G. A. et al. Microspheres of chitosan/carboxymethyl cashew gum (CH/CMCG): Effect of chitosan molar mass and CMCG degree of substitution on the swelling and BSA release. **Carbohydrate Polymers**, v. 77, n. 2, p. 217-222, 2009.

MARTINS, P. C. **Estudo da influência de uma fase lipídica na aglomeração de pós alimentícios**. 2006. Tese de Doutorado. Campinas/SP, 2006.

MIRANDA, R.L. Cashew Tree Bark Secretion – Perspectives for its Use in Protein Isolation Strategies. **Open Glycoscience**, v.2, p.16-19, 2009.

MOTHÉ, C.G; RAO, M.A. Thermal behavior of gum arabic in comparison with cashew gum. **Thermochimica Acta**, v.357, n.358, p. 9-13, 2000.

MOURA, R.E. **Síntese de nanopartículas à base de goma do cajueiro para aplicação em sistemas de liberação de fármacos**. 2009, 79f. Dissertação. (Pós-Graduação em Química), Universidade Federal do Ceará. 2009.

OLIVEIRA, E.E et al. Xylan from corn cobs, a promising polymer for drug delivery: Production and characterization. **Bioresource Technology**, n.101, p. 5402-5406, 2010.

PAULA, H. C. B. D. et al. Esferas (beads) de alginato como agente encapsulante de óleo de croton zehntneri Pax et Hoffm. **Polímeros**, v. 20, p. 112-120, 2010.

PAULA, H.C.B et al. Preparation and characterization of chitosan/cashew gum beads loaded with Lippia sidoides essential oil. **Materials Science and Engineering: C**, v.31, p.173-178, 2011.

PAULA, H. C. B. et al. Alginate/cashew gum floating bead as a matrix for larvicide release. **Materials Science and Engineering: C**, v. 32, n. 6, p. 1421-1427, 2012.

REDESCHI, M,C.M. **Preparação e caracterização de filmes a base de xiloglucana extraída de sementes de *Hymenaea courbaril* (jatobá)**. 2006, 113f. Dissertação. (Mestrado de Ciência Farmacêuticas). Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2006.

RODRIGUES, J. F.; PAULA, R. C. M.; COSTA, S. M. O. Métodos de isolamento de gomas naturais: comparação através da goma do cajueiro (*Anacardium occidentale* L.). **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, São Carlos, ano III, n. 1, p. 31- 36, 1993.

SANTOS, V.P.M. **Síntese, caracterização e aplicações de materiais híbridos obtidos a partir de celulose microcristalina**. 2009, 64f. Dissertação. (Mestrado em Materiais Derivados de Recursos Renováveis), Departamento de Química, Universidade Aveiro, Portugal, 2009.

SILVA. E.C.; PAOLA, M.V.R.V; MATOS, J.R.M. Análise térmica aplicada à cosmetologia. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 43, n. 3, p.347-356, 2007.

SILVA, D.A; PAULA, R.C.M; FEITOSA, J.P.A. Graft copolymerisation of acrylamide onto cashew gum. **European Polymer Journal**, v.43, p.2620–2629, 2007.

SILVA, D.A. et al. Synthesis and characterization of cashew gum/ acrylic acid nanoparticles. **Material Science and Engineering C**, v.29,p.437-441,2009.

TAVARES,B.G et al. Estudo do potencial da casca de castanha de caju para a obtenção de hidrogênio. **5º Congresso Nacional de Bioenergia**. Curitiba-PR, p.1-5, 2010.

WELLS, J. Pre-formulação farmacêutica. In: AULTON, M. (Ed.). **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p.125-148.

CANO-CHAUCA, M. et al. Effect of the carriers on the microstructure of mango powder obtained by spray drying and its functional characterization. **Innovative Food Science & Emerging Technologies**, v. 6, n. 4, p. 420-428, 2005. ISSN 1466-8564. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1466856405000834> >.

MAGALHÃES JR, G. A. et al. Microspheres of chitosan/carboxymethyl cashew gum (CH/CMCG): Effect of chitosan molar mass and CMCG degree of substitution on the swelling and BSA release. **Carbohydrate Polymers**, v. 77, n. 2, p. 217-222, 2009. ISSN 0144-8617. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0144861709000058> >.

SILVA, C. et al. Administração oral de peptídeos e proteínas: II. Aplicação de métodos de microencapsulação. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 39, p. 1-20, 2003. ISSN 1516-9332. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322003000100002&nrm=iso >.