

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE MICROPARTÍCULAS DA GOMA DO CAJUEIRO PELA TÉCNICA DE RETICULAÇÃO POLIMÉRICA INTERFACIAL COM TRIMETAFOSFATO DE SÓDIO.

Jair Rodrigues de Sousa Junior (1); Jefferson Ferreira Alves Araújo (1); Isack Fernandes Pinto (2);
Toshiyuki Nagashima Junior (3).

Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Centro de Educação e Saúde-Campus Cuité/PB¹.

Universidade Estadual da Paraíba, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas-Campina Grande/PB^{2,3}

jair_rsj@hotmail.com¹

jeferson_30_11@hotmail.com¹

isackfpinto@gmail.com²

nagashima@ufcg.edu.br³

Resumo: O desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos vem crescendo concomitantemente com o avanço da tecnologia e são de suma importância para obter um efeito terapêutico de uma maneira eficiente. Entre estes sistemas encontram-se as micropartículas que apresentam granulometria micrométrica (1-1000 μm). A microencapsulação compreende conjunto de técnicas a qual possibilita que o fármaco seja encapsulado com diversos tipos de polímeros e dessa forma ofereçam uma série de vantagens tais como: proteção do material encapsulado frente à presença de umidade e oxigênio, capacidade de minimizar efeitos adversos, possibilidade de mascarar características organolépticas desagradáveis e capacidade de modular as taxas de liberação do fármaco. A goma de cajueiro é um heteropolissacarídeo complexo exsudado de árvores de cajueiro (*Anacardium occidentale L.*), o nordeste, mais precisamente o estado da Paraíba, apresenta grande potencial em plantação do cajueiro e desta forma apresenta-se como uma potencial alternativa de renda para pequenos agricultores em períodos de entre safra. A goma de cajueiro apresenta características físico-químicas que podem ser úteis na obtenção de novos insumos farmacêuticos e formas farmacêuticas. Dessa forma, esse trabalho teve como objetivo desenvolver micropartículas a base da goma de cajueiro através do método de reticulação polimérica interfacial usando o trimetafosfato de sódio como agente reticulante. Através desse método foram produzidas micropartículas com a forma predominantemente esféricas e bem distribuídas individualmente. Na caracterização dessas micropartículas foram utilizados parâmetros como pH, granulometria, estabilidade e velocidade de agitação. Este trabalho comprovou que é possível produzir micropartículas da goma de cajueiro através do método descrito.

Palavras-chave: Micropartículas, sistema de liberação controlada, goma do cajueiro, trimetafosfato de sódio, reticulação.

INTRODUÇÃO

A via de administração oral de uma forma farmacêutica é a mais usual, confortável e conveniente para liberação de uma substância ativa no organismo (SANTOS et al., 2004). Porém, na administração oral existe a possibilidade de acontecer perda de atividade do fármaco, o que é consequência da destruição total ou parcial do princípio ativo através do trato gastrointestinal (por variações de pH ou devido a degradação enzimática) ou de má absorção (SALTÃO et al., 2001). Com avanço da tecnologia, conseqüentemente há uma maior busca por novas alternativas terapêuticas mais eficientes. Neste quesito destacam-se os novos sistemas de liberação de fármacos que tem por objetivo atingir um efeito terapêutico prolongado através da liberação continuada do princípio ativo por um período prolongado o qual proporciona uma maior segurança e eficácia após a administração do medicamento. As formas farmacêuticas de liberação controlada possibilitam a administração menos frequente do medicamento com relação às formas farmacêuticas convencionais (LYRA et al., 2007). Além disso, esses sistemas de liberação, comparada as formas farmacêuticas convencionais, oferecem uma maior eficácia,

toxicidade reduzida, maior aceitação do paciente e conveniência (KUMAR, 2000).

A microencapsulação compreende um conjunto de técnicas através dos quais o fármaco é aprisionado em um agente encapsulante, permitindo a obtenção de sistemas multiparticulados, que ofereçam uma série de vantagens como proteção do material encapsulado frente à presença de umidade e oxigênio, capacidade de minimizar efeitos adversos, possibilidade de mascarar características organolépticas desagradáveis e a capacidade de modular as taxas de liberação do fármaco (BRASILEIRO, 2011). As substâncias encapsuladas são total ou parcialmente envolvidas em um material polimérico de revestimento, sendo este incorporado em uma matriz homogênea ou heterogênea, a fim de formar partículas com diâmetros compreendidos entre alguns micrômetros ou milímetros (ESTEVINHO, 2009). O método de encapsulação deve ser simples, reprodutível, rápido, seguro e fácil de transpor para escala industrial (LEVY, 1990).

A microencapsulação por reticulação interfacial é um processo que ocorre em meio líquido, consistindo, basicamente, em duas etapas: a produção de uma emulsão e a reticulação do polímero que se encontra na interface. Para a preparação da emulsão, utilizam-se dois líquidos imiscíveis, no qual o polímero encontra-se dissolvido nas gotículas

desta emulsão, onde o tamanho das partículas dependerá diretamente do tamanho da gotícula obtida na etapa de emulsificação. O passo seguinte é a reticulação, induzida por um agente reticulante no sistema, proporcionando a deposição do polímero na interface da gotícula, formando assim a microcápsula (NAGASHIMA JUNIOR, 2009).

As gomas (hidrocolóides) são polissacarídeos pertencentes à classe dos carboidratos. Designa-se goma, de uma forma geral, para definir produtos de origem polissacarídica encontrados nos exsudatos vegetais, que geralmente ocorrem através de traumatismos na superfície da planta (YEO et al., 2001). As gomas dissolvem-se ou dispersam-se em água conferindo um aumento na viscosidade. Desta forma, 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, composição heterogênea, após hidrólise dos polissacarídeos complexos. Os componentes mais frequentemente observados são arabinose, galactose, glicose, manose, xilose e vários ácidos urônicos (BOTELHO, 1999).

A goma de cajueiro é um heteropolissacarídeo complexo, exsudado de

árvores de cajueiro (*Anacardium occidentale* L.), sendo constituída por unidades de galactose, arabinose, glicose, ácido urônico, manose e xilose (FOOD INGREDIENTS BRASIL, 2001). A goma de cajueiro apresenta características físico-químicas semelhantes à de goma guar e xantana, demonstrando potencial para utilização pela indústria farmacêutica. A região nordeste do Brasil mais precisamente o Estado da Paraíba apresenta um grande potencial para o cultivo do cajueiro, tendo dessa forma uma alternativa de geração de renda para a comunidade carente que habita esta região.

Figura 01 – (a) Fotografia do cajueiro (*Anacardium occidentale* L.)
(b) exsudato do cajueiro.



Fonte: DANTAS JUNIOR, M. A, 2015.

Esse trabalho teve como objetivo extrair a goma de cajueiro pela técnica de rinaudo e milas e obter as micropartículas a base da goma do cajueiro através do método

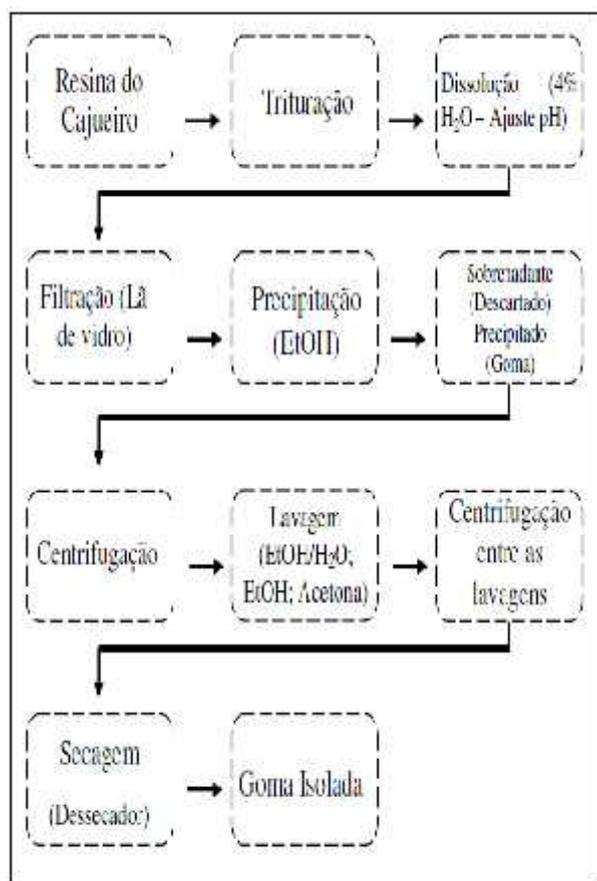
de reticulação polimérica interfacial usando o trimetafosfato de sódio como agente reticulante.

METODOLOGIA

EXTRAÇÃO DA GOMA DO CAJUEIRO

Para o procedimento de extração e purificação da goma do cajueiro, seguimos a metodologia descrita por Rinaudo e Millas (1991) modificado por Rodrigues; de Paula e Costa (1993) (Fluxograma 1).

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

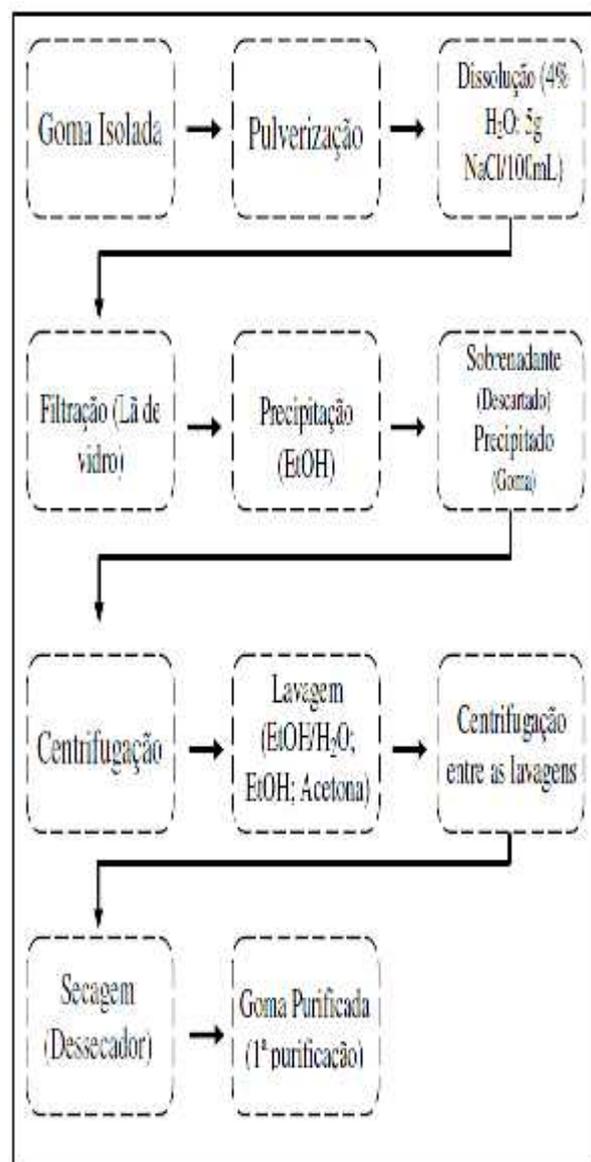


Fonte: Adaptado de Rodrigues; de Paula e Costa, 1993.

PURIFICAÇÃO DA GOMA DO CAJUEIRO

O processo de purificação da goma ocorreu em três etapas partindo da goma isolada descrita na etapa anterior e realizada de acordo com o Fluxograma 2.

Fluxograma 2 – Primeira e segunda etapa de purificação da goma de cajueiro.

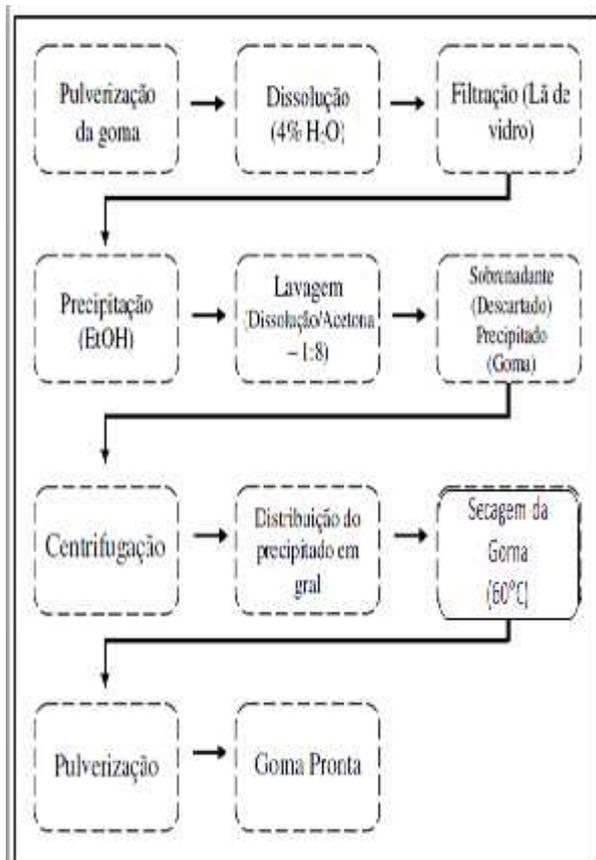


Fonte: Adaptado de Rodrigues; de Paula e Costa, 1993.

A segunda etapa de purificação da goma do cajueiro desenvolveu semelhante à etapa anterior, o mesmo diferiu apenas na etapa de dissolução da goma em que foi feita uma solução a 3% em água deionizada. As demais etapas foram realizadas conforme descrito anteriormente, Fluxograma 2, onde obtivemos uma goma mais purificada quando comparada a etapa anterior.

Por fim, houve a terceira e última etapa de purificação, obtendo dessa forma a goma pronta (Fluxograma 3).

Fluxograma 3 – Terceira etapa de purificação da goma de cajueiro.



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

OBTENÇÃO DAS MICROPARTICULAS DA GOMA DO CAJUEIRO.

Reticulação polimérica interfacial com o trimetafosfato de sódio foi o método utilizado para a produção das micropartículas da goma do cajueiro. Esse procedimento foi realizado em três etapas: Preparação da fase aquosa, preparação da fase oleosa e mistura de ambas as fases para obtenção da emulsão com posterior lavagem das micropartículas.

Para obtenção da fase aquosa 200mg de goma do cajueiro foram solubilizadas em 5mL de água deionizada sob agitação magnética a temperatura ambiente até a mesma ser totalmente solubilizada. Logo após a completa dissolução adicionou-se 200mg de trimetafosfato de sódio sob agitação a temperatura ambiente, por 2 minutos.

Para a preparação da fase oleosa foram adicionados a uma mistura 1mL de Tween 20 e Tween 80 (1:1) HLB=15,85 em 15mL de uma solução de cicloexano e clorofórmio (1:3). Essa mistura foi mantida a uma agitação mecânica de 3500rpm a temperatura ambiente. A emulsão que precede a obtenção das micropartículas foi obtida através da adição de 1,5mL da fase aquosa gota a gota na fase oleosa, obtendo dessa forma a emulsão H/L. O processo de reticulação ocorreu por 24 horas sob agitação magnética a temperatura ambiente, logo após a emulsão foi

centrifugada durante 10 minutos a uma velocidade de 3600rpm para separar as micropartículas da fase oleosa. Em seguida o sobrenadante foi desprezado e as micropartículas foram lavadas com acetona, éter etílico, solução de Tween 1% em álcool, álcool absoluto e água destilada respectivamente. Por fim as micropartículas obtidas foram armazenadas em meio aquoso.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A goma do cajueiro obtida apresentou características físico-químicas semelhantes às descritas na literatura, apresentando-se como pó fino, branco, solúvel em água (DANTAS JUNIOR, 2015).

Figura 02 – Goma de Cajueiro



Fonte: arquivo pessoal.

As micropartículas da goma do cajueiro foram produzidas com sucesso a

partir da metodologia descrita anteriormente como pode ser vista na Figura 2 obtida do Motic Imagens Advanced 3.2.

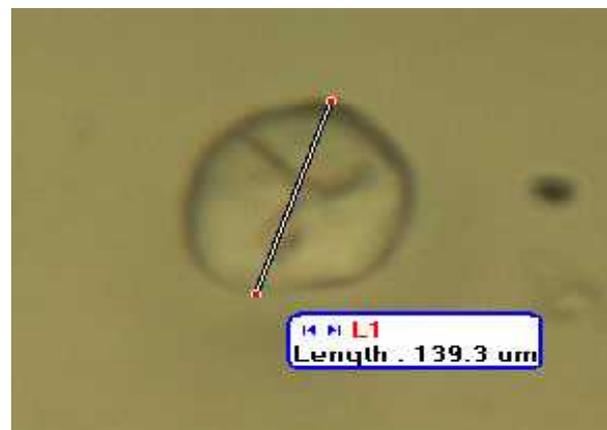
Figura 02 - Microscopia óptica da micropartícula da goma do Cajueiro



Fonte: arquivo pessoal.

As micropartículas apresentaram forma esférica, com diâmetro variando entre 10 a 140µm, possuindo leve invaginações na superfície como demonstrado na Figura 3.

Figura 03 – Microscopia óptica da micropartícula da goma do Cajueiro.



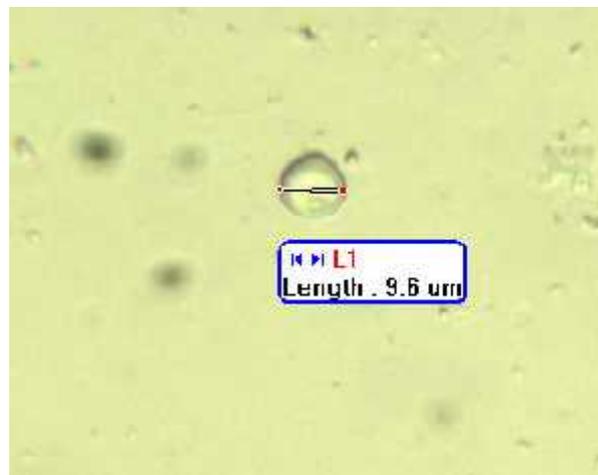
Fonte: arquivo pessoal.

Na caracterização dessas micropartículas foram utilizados parâmetros como pH e estabilidade onde observaram-se que as micropartículas mantiveram uma estabilidade em manter sua forma em meio aquoso por 15 dias, variando seu pH entre 6.0 e 6,5.

A maior alteração observada nas estruturas das micropartículas aconteceu quando a velocidade de agitação foi modificada que de acordo com Li et al. (2008), é um dos mais importantes parâmetros que controlam o tamanho da micropartícula depois das propriedades físico-química dos materiais.

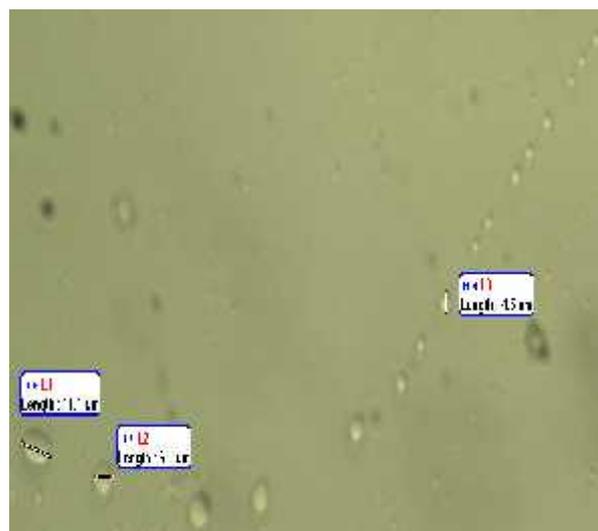
Aumentando a velocidade de agitação proporciona maior energia para dispersar as duas fases imiscíveis e formar a emulsão, produzindo gotículas menores da fase dispersa, reduzindo assim o diâmetro das micropartículas. (Figura 04). Esses resultados corroboram com os obtidos por (Balmayoret et al., 2009) no qual foi observado que o diâmetro das micropartículas reduzia drasticamente com o aumento da velocidade. (Figura 05).

Figura 04 – Microscopia óptica da micropartícula da goma do Cajueiro sob velocidade de agitação de 3000 rpm.



Fonte: arquivo pessoal.

Figura 05 – Microscopia óptica da micropartícula da goma do Cajueiro sob velocidade de agitação de 3500 rpm.



Fonte: arquivo pessoal.

CONCLUSÃO

Mediante o que foi exposto, percebeu-se que a obtenção da goma do cajueiro foi realizada com sucesso a partir da metodologia descrita por Rinaudo e Millas (1991) modificado por Rodrigues; de Paula e Costa, (1993). Apresentando-se como pó fino, branco, solúvel em água.

Da mesma maneira as micropartículas a base da goma do cajueiro foram produzidas eficientemente pela técnica de reticulação polimérica interfacial com trimetafosfato de sódio, apresentando-se na forma esférica.

Podemos concluir também que a velocidade de agitação é um fator importante a ser considerado na produção das micropartículas, pois foi possível observar que quanto mais rápida é a velocidade de agitação menor o diâmetro das micropartículas.

REFERÊNCIAS

- AZEEZ, O. S. Production of gum from cashew tree latex. **Journal of Practices and Technologies**, v. 7, p. 17-22, 2005.
- BALMAYOR, E. R.; TUZLAKOGLU, K.; AZEVEDO, H. S.; REIS, R. L. Preparation and characterization of starch-poly-ε-caprolactonemicroparticles incorporating bioactive agents for drug delivery and tissue engineering applications. **Acta Biomaterialia**, v. 5, p. 1035-1045, 2009.
- BOTELHO M.L. **Propriedades físico-químicas do exsudato de *Anacardium occidentale* L. para a indústria de alimentos.** 1999. 113f. Dissertação (Mestrado) – Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, p. 113, 1999.
- BRASILEIRO, J. S. L. **Microencapsulação dos compostos bioativos: inovação em diferentes áreas.** 2011. 96f. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde, Porto, 2012.
- COSTA, S. C. **Desenvolvimento e caracterização de micropartículas de Xilana pela técnica de reticulação polimérica interfacial usando trimetafosfato de sódio.** 2011. 47f. Trabalho de Conclusão do Curso (Graduação em Bacharelado em Ciências Biológicas) – Universidade Estadual da Paraíba, João Pessoa, 2011.
- DANTAS JUNIOR, M. A. **Obtenção da goma de cajueiro (*anacardium occidentale* l.) e caracterização das propriedades**

farmacotécnicas de fluxo. 2015. 42f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Bacharelado em Farmácia) - Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2015.

ESTEVINHO, B. N.; ROCHA, F.; SANTOS, L.; ALVES, A. Microencapsulation with chitosan by spray drying for industry applications – A review. **Trends in Food Science**, 2009.

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

KUMAR, M. N. V. R. Nano and Microparticles as controlled Drug Delivery Devices. **J Pharm PharmaceutSci**, v. 3, p. 234-258, 2000.

LEVY MC, ANDRY MC. Microcapsules prepared through interfacial cross-linking of starch derivatives. **Int J Pharm. Jul 15**; 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 of Pharmaceutics**, v. 363. p. 26-39, 2008.

LYRA, M. A. M.; SPARES-SOBRINHO, J. L.; BRASILEIRO, M. T.; LA TOCA, M. F.; BARRAZA, J. A.; VIANA, O. S.; ROLIM-

NETO, P. J. Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para Liberação Controla de Farmácos. **Lat. Am. J. Pham.** v. 26, n. 5, p. 784-93, 2007.

NAGASHIMA JUNIOR, T. **Desenvolvimento de uma formulação cólon específica visando o tratamento da colite ulcerativa.** 2009. 90f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2009.

SALTÃO & VEIGA, F. Ciclodextrinas em novos sistemas terapêuticos. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 37, n. 1, Jan, 2001.

SANTOS, H. M. M; VEIGA, F. J. B.; PINA, M. E. T. SOUSA, J. J.M.S. Obtenção de pellets por extrusão e esferoização farmacêutica. Parte I. Avaliação das variáveis tecnológicas e de formulação. **Rev. Bras. Cienc. Farm.** v. 40, n. 4. 2004.

YEO, Y.; BAEK, N.; PARK, K. Microencapsulation methods for delivery of protein drugs. **Biotechnology and Bioprocess Engineering**, v. 6, n. 4, p. 213-230, 2001.