

## **Mapeamento científico e tecnológico da goma do cajueiro carboximetilada para o desenvolvimento de nanopartículas poliméricas com aplicação antileishmania**

Scientific and technological mapping of carboxymethylated cashew gum for the polymeric nanoparticles development to anti-leishmania application

Mapeo científico y tecnológico de la goma de anacardo carboximetilada para el desarrollo de nanopartículas poliméricas con aplicación antileishmania

Recebido: 06/04/2022 | Revisado: 13/04/2022 | Aceito: 22/04/2022 | Publicado: 26/04/2022

### **Paulo Sérgio de Araujo Sousa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8764-4455>  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [psergio.araujosousa@gmail.com](mailto:psergio.araujosousa@gmail.com)

### **Karen Neisman Rodriguez Ayala**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1697-8903>  
Universidade Federal do Piauí, Brasil  
E-mail: [karenneis701rodrizyala@gmail.com](mailto:karenneis701rodrizyala@gmail.com)

### **Priscila Costa Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3605-2139>  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [prycosta0309@gmail.com](mailto:prycosta0309@gmail.com)

### **Esley da Silva Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4272-0543>  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [esleeyesantos@hotmail.com](mailto:esleeyesantos@hotmail.com)

### **Luma Brisa Pereira dos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1912-6554>  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [lumabrisa3@gmail.com](mailto:lumabrisa3@gmail.com)

### **Cleiane Dias Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9514-9216>  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [cleianedias080@gmail.com](mailto:cleianedias080@gmail.com)

### **José Roberto da Cunha Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2654-5757>  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [jrcunhalima@gmail.com](mailto:jrcunhalima@gmail.com)

### **Klinger Antonio da Franca Rodrigues**

ORCID: <httpS://orcid.org/0000-0003-3904-3529>  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [klinger.antonio@gmail.com](mailto:klinger.antonio@gmail.com)

### **Leiz Maria Costa Vêras**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3422-2878>  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [leiz.veras@gmail.com](mailto:leiz.veras@gmail.com)

### **Jefferson Almeida Rocha**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6619-2293>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [jeffersonbiotec@gmail.com](mailto:jeffersonbiotec@gmail.com)

### **Resumo**

As leishmanioses são doenças parasitárias que atingem as populações do mundo inteiro, sendo que pesquisas têm indicado o uso de nanopartículas poliméricas para o tratamento desta patologia. Desse modo, este trabalho objetivou a realização de uma prospecção científica e tecnológica da atividade antileishmania de nanopartículas poliméricas produzidas com goma do cajueiro carboximetilada. Para isso, realizou-se uma busca em bases de publicação de artigos e patentes com palavras-chave e critérios específicos, levando em consideração apenas os que apresentavam correlações com o tema de pesquisa. Os resultados obtidos com a busca dos artigos e patentes revelam que a goma do cajueiro carboximetilada possui poucos estudos e nenhuma tecnologia patenteada voltada para a nanotecnologia, sendo que nenhum trabalho/documento elucidou o potencial destes materiais para o combate da leishmaniose. Dessa forma, conclui-se que são poucas as investigações desenvolvidas com base na goma do cajueiro carboximetilada,

principalmente quando relacionados a nanotecnologia, oportunizando que novas pesquisas e produtos com este biomaterial sejam explorados.

**Palavras-chave:** Cajueiro; Polímero natural; Nanomaterial; Atividade antileishmania.

#### Abstract

Leishmaniasis is a parasitic disease that affects worldwide populations, research has indicated the use of polymeric nanoparticles for the treatment of that pathology. Thus, this work aimed to carry out a scientific and technological prospection of the antileishmanial activity of polymeric nanoparticles produced with carboxymethylated cashew gum. For this, a search was carried out in databases of publication of articles and patents with keywords and specific criteria, taking into account only those that presented correlations with the research topic. The results obtained from the search for articles and patents reveal that carboxymethylated cashew gum has few studies and no patented technology focused on nanotechnology, and no work/document has elucidated the potential of these materials to combat leishmaniasis. Thus, it is concluded that there are few investigations developed based on carboxymethylated cashew gum, especially when related to nanotechnology, providing opportunities for new research and products with this biomaterial to be explored.

**Keywords:** Cashew tree; Natural Polymer; Nanomaterial; Antileishmania activity.

#### Resumen

Las leishmaniasis son enfermedades parasitarias que afectan poblaciones en todo el mundo, investigaciones indicaron el uso de nanopartículas poliméricas para el tratamiento de esta enfermedad. De este modo, el presente trabajo tiene por objetivo realizar una prospección científica y tecnológica de la actividad antileishmania de las nanopartículas poliméricas producidas con goma de anacardo carboximetilada. Para lo cual, se realizó una búsqueda en bases de publicación de artículos y patentes con palabras-clave y criterios específicos, teniendo en consideración solamente los que presentaron correlación con el tema de investigación. Los resultados obtenidos con la búsqueda de artículos y patentes mostraron que la goma de anacardo carboximetilada posee pocos estudios y ninguna tecnología patentada direccionada para la nanotecnología, siendo que ningún trabajo/documento elucidó el potencial de estos materiales para combatir la leishmaniasis. De este modo, se concluyó que son pocas las investigaciones desarrolladas con base en la goma de anacardo carboximetilada, principalmente cuando son relacionados a la nanotecnología, dando la oportunidad a nuevas investigaciones y productos para ser explorados con este biomaterial.

**Palabras clave:** Anacardo; Polímero natural; Nanomaterial; Actividad antileishmania.

## 1. Introdução

As doenças infecciosas compreendem um amplo espectro de enfermidades que podem ser causadas por diversos microrganismos patógenos, como os parasitas, podendo gerar sérios danos ao sistema biológico dos indivíduos infectados (Asfaw et al., 2019; Lai; Lim, 2020; Streicher, 2021).

Além destas doenças, pode-se destacar as leishmanioses como patologias infecciosas de alta prevalência em países em desenvolvimento, atingindo principalmente as populações mais pobres que vivem em situação de vulnerabilidade social (Nunes et al., 2021; Sousa et al., 2021). Anualmente, cerca de 700.000 a 1.000.000 de novos casos da doença são registrados em todo o mundo, acabando por desencadear entre 20.000 a 30.000 mortes anualmente (Nunes et al., 2021; Evans et al., 2001).

Dentre os tipos de leishmanioses, a leishmaniose cutânea é a mais prevalente nos pacientes infectados, tendo como um dos agentes etiológicos o parasita *Leishmania amazonensis*, que apresenta um espectro de incidência na América do Sul de 8-12% por esta espécie (Peralta et al., 2021; Silva et al., 2021). As manifestações clínicas causam lesões na pele, caracterizadas primeiramente como nódulos que podem evoluir, principalmente, para a forma de úlceras (Peralta et al., 2021; Silva et al., 2021). As alterações epiteliais causadas são respostas do sistema imune a infecção, gerando hiperplasia, espessamento epidérmico e forte inflamação com destruição da epiderme em locais específicos (Peralta et al., 2021; Silva et al., 2021).

Em relação a terapia medicamentosa utilizada para tratamento das leishmanioses, destacam-se o estibogluconato de sódio e antimoniato de meglumina, que são fármacos antimoniais pentavalentes, primeira linha utilizada no tratamento clínico. No entanto, uma série de problemas como elevada toxicidade, alto custo, administração por via parenteral ou intralésional, cardiotoxicidade, pancreatite, hepatotoxicidade, dores de cabeça e dentre outros efeitos adversos são rotineiros em pacientes que fazem o uso destes medicamentos (Stefanello et al., 2014; Nunes et al., 2021).

Atualmente, o uso de sistemas nanoestruturados produzidos através de gomas naturais modificadas tem ganhado destaque no desenvolvimento de novas estratégias para o combate de doenças, sendo crescente o uso de nanopartículas poliméricas para esta finalidade (Date; Joshi; Patravale, 2007; Nafari et al., 2020; Sivasankarapillai et al., 2021). As nanopartículas poliméricas tem se destacado devido à facilidade no processo de síntese, alta biocompatibilidade, absorvidade na mucosa, boa retenção e liberação controlada de fármacos incorporados (Jin et al., 2019; Sur et al., 2019).

A *Anacardium occidentale* Linn, popularmente conhecida como cajueiro, é uma planta nativa do nordeste brasileiro, que possui potencial econômico e medicinal (Silva et al., 2018; Barros et al., 2020). As células epiteliais do cajueiro podem produzir um exsudato que é utilizado pela planta como um mecanismo de defesa contra injúrias físicas e ataques microbianos. O polissacarídeo exsudado pelo cajueiro é a matéria-prima para a produção da goma do cajueiro, que pode ser facilmente manipulada e modificada quimicamente (Andrade et al., 2013; Furtado et al., 2013; Barros et al., 2020).

Uma das modificações químicas que pode ser empregada na goma do cajueiro é a carboximetilação. A carboximetilação da goma do cajueiro promove a formação de grupos polieletrólitos que podem ser amplamente explorados em diversos campos científicos e industriais, como, por exemplo, na indústria química e farmacêutica (Silva et al., 2004; Furtado et al., 2013). Estudos já apontam que polissacarídeos carboximetilados, incluindo a goma do cajueiro, podem ser utilizados para o desenvolvimento de novos nanomateriais com potenciais usos na nanomedicina (Reis, 2018; Araruna et al., 2020; Souza et al. 2020).

Nessa perspectiva, o mapeamento científico e tecnológico sobre as aplicações biotecnológicas e nanotecnológicas envolvendo a goma do cajueiro carboximetilada é uma ferramenta útil para prospectar e analisar os estudos e aplicações tecnológicas que estão sendo realizados com este produto natural, possibilitando sistematizar, de maneira clara e direta, as principais informações deste biopolímero voltadas para determinadas áreas (Lima et al., 2015; Sousa; Rodrigues; Alvarenga, 2020; Sousa et al., 2021).

Assim, o presente artigo objetivou realizar uma prospecção científica e tecnológica do uso da goma do cajueiro carboximetilada para o desenvolvimento de nanopartículas poliméricas com potencial aplicação antileishmania, em bases de publicações de artigos e patentes.

## 2. Metodologia

O mapeamento envolvendo as nanopartículas ocorreu por pesquisas em sites nacionais e internacionais de publicação de artigos e patentes, a saber: Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed, Scopus e ScienceDirect, para artigos, e Instituto Nacional de Propriedade Industrial do Brasil (INPI), European Patent Office (EPO), World Intellectual Property Organization (WIPO) e United States Patent and Trademark Office (USPTO), para as patentes. Para as buscas, realizadas durante o período de 01/11/2020 a 08/03/2021, foram utilizados todos os registros encontrados nas bases até a data da realização da prospecção, em que consideraram-se os documentos que apresentaram no título e/ou no resumo as seguintes palavras-chave: “carboxymethylated cashew gum”, “nanoparticles and carboxymethylated cashew gum” “carboxymethylated cashew gum and *Leishmania amazonensis*” e “nanoparticles and carboxymethylated cashew gum and *Leishmania amazonensis*” (Lima et al., 2015; Sousa; Rodrigues; Alvarenga, 2020; Sousa et al., 2021). Para as buscas das palavras-chave na base do INPI, as mesmas foram traduzidas para o português durante as buscas (Sousa et al., 2021).

Como critério de inserção dos artigos e patentes no trabalho, foram considerados apenas aqueles que apresentavam correlações com o tema de pesquisa e/ou que elucidavam algum mecanismo de ação biológico da goma do cajueiro carboximetilada e de nanopartículas desenvolvidas com este material. Além disso, para a prospecção científica dos artigos considerou-se a temática e ano de publicação do trabalho acadêmico, enquanto para as patentes avaliou-se Classificação

Internacional de Patentes (CIP), ano e país/organização de depósito (Lima et al., 2015; Sousa; Rodrigues; Alvarenga, 2020; Sousa et al., 2021).

### 3. Resultados e Discussão

Os resultados da prospecção científica e tecnológica, em bases nacionais e internacionais de publicação de artigos e de depósitos de patentes, elucidam as tecnologias e estudos desenvolvidos que possuem relação com as palavras-chave inseridas nas buscas, em que estes resultados são analisados e discutidos nos subtópicos a seguir.

#### 3.1 Prospecção Científica

As buscas para as bases de publicações de artigos do SciELO, PubMed, Scopus e ScienceDirect reportaram poucos artigos envolvendo as palavras-chave utilizadas nas pesquisas. Os dados relativos às quantidades de artigos para cada base encontram-se sumarizados a seguir, na Tabela 1.

**Tabela 1** – Quantidades de artigos identificados nas buscas com as palavras-chave nas bases de publicações de artigos.

Palavras-chave e combinações	SciELO		PubMed		Scopus		ScienceDirect	
	QT <sup>+</sup>	%	QT	%	QT	%	QT	%
Carboxymethylated cashew gum	2	100	5	71	10	77	57	61
Nanoparticles and carboxymethylated cashew gum	–	–	2	29	3	23	35	37
Carboxymethylated cashew gum and <i>Leishmania amazonensis</i>	–	–	–	–	–	–	1	1
Nanoparticles and carboxymethylated cashew gum and <i>Leishmania amazonensis</i>	–	–	–	–	–	–	1	1

Nota: <sup>+</sup>QT é utilizado na tabela como a abreviação da palavra “Quantidade”. \*– é utilizado nesta tabela como um indicativo de que não houve nenhum resultado retornado para a busca. Fonte: Acervo dos autores (2022).

Os resultados da busca científica na base do SciELO, para a palavra-chave “Carboxymethylated cashew gum”, identificaram dois artigos publicados nos anos de 2011 (50%) e 2015 (50%) (Tabela 1). Um dos artigos encontrados elucidada como o efeito da modificação química por reacetilação da quitosana e por reticulação com epiclóridrina, glutaraldeído e genipina pode afetar a solubilidade e o intumescimento de esferas de goma do cajueiro carboximetilada e quitosana, aos quais os autores puderam comprovar que estas esferas reticuladas com genipina podem ser aplicadas em sistemas de liberação controlada de drogas por via oral (Monteiro et al., 2015). O segundo estudo reportado avalia o efeito da sulfatação em goma do cajueiro, ao qual os autores utilizam a goma do cajueiro sulfatada como comparativo em relação à goma carboximetilada na preparação de complexos polieletrólitos (Moura Neto, 2011). No entanto, nenhum destes possui aplicações da goma do cajueiro modificada destinada ao tratamento de leishmanioses.

Para as demais palavras-chave, ainda na base do SciELO, nenhum resultado foi retornado com as buscas (Tabela 1), elucidando, principalmente, que a goma do cajueiro carboximetilada tem sido timidamente explorada na nanobiotecnologia como matéria-prima para o desenvolvimento de nanopartículas poliméricas.

Na base do PubMed, utilizando o descritor “Carboxymethylated cashew gum”, obteve-se um retorno de cinco artigos (Tabela 1) publicados nos anos de 2014 (20%), 2017 (40%) e 2020 (40%). Dentre estes artigos, três trabalhos examinam as potencialidades da goma do cajueiro carboximetilada como bloco de construção para a produção de filmes nanoestruturados do tipo layer-by-layer (Leite et al., 2017), desenvolvimento de uma plataforma de imobilização de anticorpo para aplicação como biossensor na detecção de bactérias (Melo et al., 2020) e sistema de liberação prolongada de medicamento com aprimoramento da eficiência de encapsulação e liberação de fármaco (Das et al., 2014).

Os filmes nanoestruturados desenvolvidos por Leite et al. (2017) indicam o potencial do biopolímero modificado como matéria-prima para o desenvolvimento de novos materiais, em que a funcionalização do material pode promover a formação de películas com maior espessura, com grau de oxidação reduzido e com ligações covalentes, formadas por bases de Schiff, entre a estrutura do polímero, sendo esta última um fator interessante para o desenvolvimento de filmes com menor quantidade de massa por camada e com maior rigidez para serem aplicados em usos biomédicos, ambientais, farmacológicos ou alimentícios.

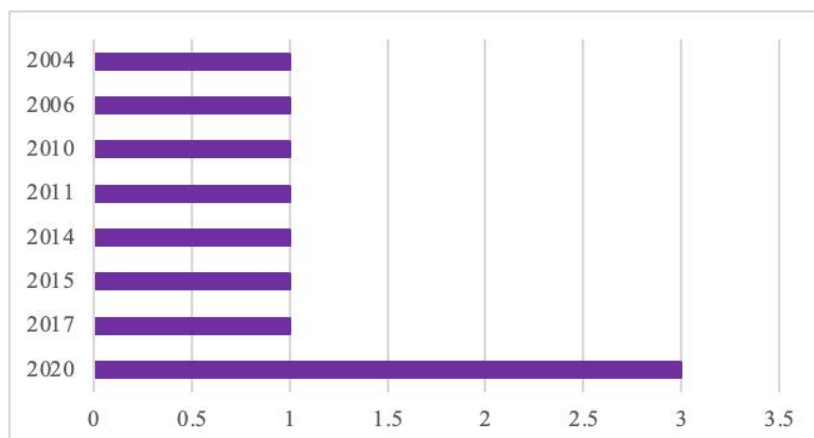
Com o uso do termo “Nanoparticles and carboxymethylated cashew gum” na base do PubMed, encontrou-se dois artigos (Tabela 1) publicados nos anos de 2017 (50%) e 2020 (50%). Apenas um desses estudos avalia a aplicação da goma do cajueiro natural e carboximetilada como rota de síntese verde na produção de nanopartículas de prata, estabilizadas por estes polímeros, para aplicação biotecnológica contra bactérias *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*, Gram-positivo) e *Escherichia coli* (*E. coli*, Gram-negativo) (Araruna et al., 2020).

Araruna et al. (2020) aponta que o potencial antibacteriano das nanopartículas desenvolvidas com goma do cajueiro carboximetilada está direcionado principalmente para as bactérias Gram-negativas, em que o efeito causado contra *E. coli* pode estar relacionado com a fina parede celular da bactéria, que acaba proporcionando que as nanopartículas causem danos significativos a membrana deste microrganismo. Além disso, sugere-se que estas nanopartículas podem também causar danos as bactérias através da adesão e penetração em células microbianas, produção de radicais livres de oxigênio e modulação de vias de transdução de sinal microbiano celular (Dakal et al., 2016; Araruna et al., 2020).

No entanto, nenhum artigo foi retornado com as buscas das demais palavras-chave nesta base de publicações de artigos.

As buscas na base do Scopus, com a palavra-chave “Carboxymethylated cashew gum”, reportaram dez artigos (Tabela 1) publicados entre os anos de 2004 e 2020, em que o ano de 2020 (30%) obteve a maior quantidade de artigos publicados (Figura 1).

**Figura 1** – Distribuição de publicações de artigos, por ano, envolvendo a palavra-chave “Carboxymethylated cashew gum” na base Scopus.



Fonte: Acervo dos autores (2022).

Dentre estes artigos, um publicado em 2004 trata sobre o processo de obtenção da goma do cajueiro carboximetilada, aos qual os autores destacam o princípio a ser utilizado e a influência de diferentes condições de temperatura e volumes de NaOH durante a reação de carboximetilação e em como estes fatores influenciaram no grau de substituição (DS) do polímero quimicamente modificado (Silva et al., 2004). Um dos artigos encontrados usou a goma do cajueiro e da quitosana carboximetiladas para a obtenção de nanopartículas por complexação polieletrólítica (Silva et al., 2010), em que o tamanho das nanopartículas dependiam do grau de substituição da goma carboximetilada e das concentrações dos reagentes utilizados, sendo que o aumento da concentração da goma do cajueiro carboximetilada acabou por promover a formação de nanopartículas com maior tamanho ( $\leq 800$  nm) e a diminuição do grau de substituição do polímero induziu a formação de nanopartículas menores ( $> 200$  nm).

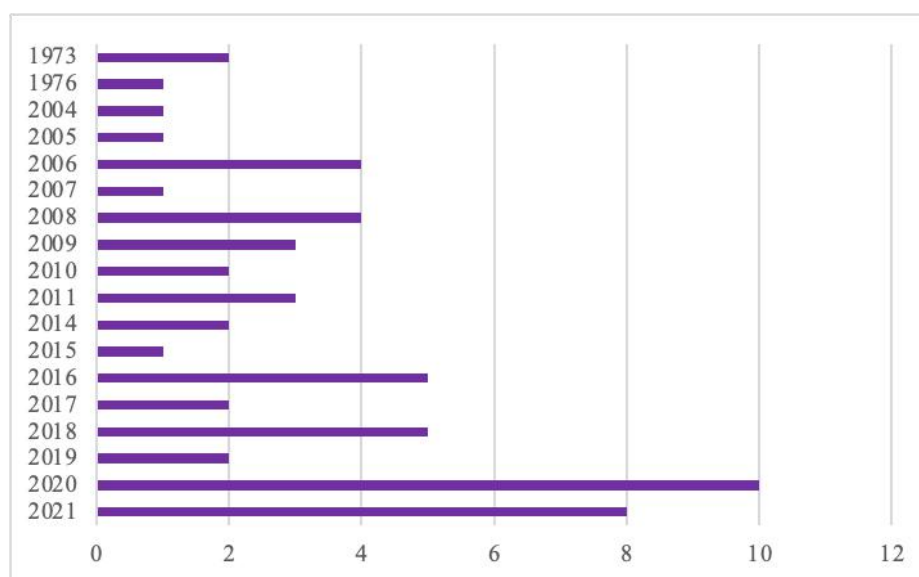
No entanto, nenhum dos artigos reportados indicou o uso da goma do cajueiro carboximetilada, e de seus materiais desenvolvidos, aplicados ao tratamento das leishmanioses.

Já para o termo “Nanoparticles and carboxymethylated cashew gum”, ainda na base do Scopus, identificou-se 3 artigos (Tabela 1) publicados entre nos anos de 2010 (33%) e 2020 (67%). Dois dos artigos identificados apresentavam aplicações diretas da goma do cajueiro carboximetilada para produção de nanopartículas de prata por síntese verde (Araruna et al., 2020) e formação de nanopartículas de goma do cajueiro modificada por complexação (Silva et al., 2010), sendo estes resultados já identificados em outras buscas na mesma base.

No entanto, nenhum artigo foi encontrado para as demais palavras-chave na base de dados do Scopus quando se aplicaram os termos nas pesquisas (Tabela 1).

Na busca envolvendo a base de dados do ScienceDirect, com o termo “Carboxymethylated cashew gum” foram encontrados 57 artigos (Tabela 1) publicados entre os anos de 1973 e 2021, sendo que os anos que receberam as maiores quantidades de publicações foram 2020 (18%) e 2021 (14%) (Figura 2).

**Figura 2** – Distribuição de publicações de artigos, por ano, envolvendo a palavra-chave “Carboxymethylated cashew gum” na base ScienceDirect.



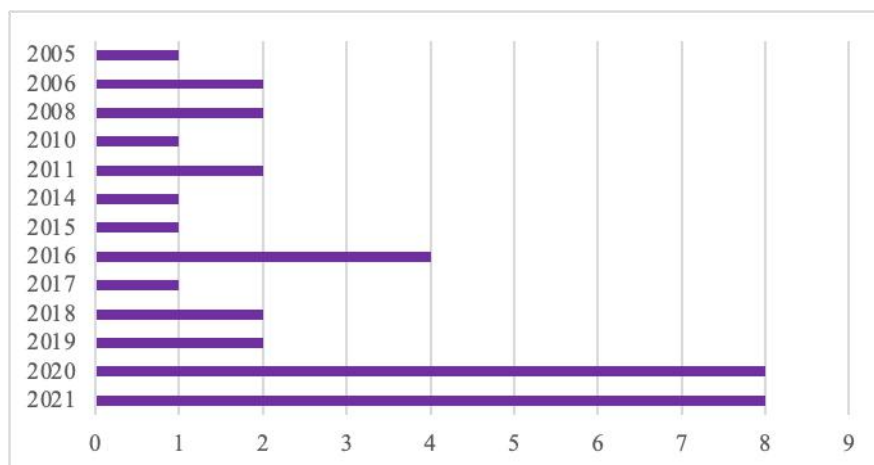
Fonte: Acervo dos autores (2022).

Dentre os artigos que foram reportados, percebeu-se que a maioria dos trabalhos acadêmicos estão voltados para o uso da goma do cajueiro carboximetilada para o desenvolvimento de novos materiais e compreensão de atividades biológicas do polímero modificado (Das et al., 2014; Leite et al., 2017; Melo et al., 2020; Souza et al., 2020).

Nenhum dos artigos encontrados nesta busca reportou o uso da goma do cajueiro carboximetilada e nanoestruturada para o tratamento de leishmanioses, mas um artigo publicado por Souza et al. (2020) evidencia a aplicação da goma do cajueiro natural e carboximetilada como agentes estabilizantes na produção de nanopartículas de óxido de zinco. A utilização dos polímeros possibilitou a formação de nanopartículas esféricas com tamanhos variando entre 35 nm e 129 nm e com atividade biológica frente a leveduras do gênero *Candida*, principalmente contra *Candida parapsilosis*. Além de serem um material biocompatível e atóxico, as nanopartículas desenvolvidas com uso da goma do cajueiro carboximetilada causaram danos ao fungo através da nanoestruturação do óxido de zinco, diminuição da formação de biofilmes, aumento da rugosidade superficial, distúrbios da membrana e parede celular, vazamento do conteúdo intracelular, liberação de radicais livres de oxigênio e, possivelmente, lise das células de *C. parapsilosis* (Souza et al., 2020).

Com a palavra-chave “Nanoparticles and carboxymethylated cashew gum” na base do ScienceDirect, foram identificados a presença de 35 artigos (Tabela 1), publicados entre os anos de 2005 e 2021, aos quais os anos que receberam as maiores quantidades de publicações foram 2020 (23%) e 2021 (23%) (Figura 3).

**Figura 3** – Distribuição de publicações de artigos, por ano, envolvendo a palavra-chave “Nanoparticles and carboxymethylated cashew gum” na base ScienceDirect.



Fonte: Acervo dos autores (2022).

Alguns dos artigos encontrados elucidam o uso da goma carboximetilada para o desenvolvimento de nanomateriais (Araruna et al., 2020; Souza et al., 2020), sendo que a atividade antimicrobiana é a principal atividade biológica investigada nesses estudos. Além disso, a goma do cajueiro carboximetilada foi utilizada para o desenvolvimento de uma plataforma para de imobilização de anticorpo, em que o sensor desenvolvido foi capaz de imobilizar bactéria do gênero *Salmonella Typhimurium* (Melo et al., 2020). Este trabalho evidencia que a goma do cajueiro carboximetilada pode atuar como um material biocompatível que pode ser amplamente utilizado no campo da medicina (Melo et al., 2020).

Para a combinação “Carboxymethylated cashew gum and *Leishmania amazonensis*” e para a combinação “Nanoparticles and carboxymethylated cashew gum and *Leishmania amazonensis*”, encontrou-se apenas um artigo em ambas as buscas, publicado no ano de 2020, ao qual o mesmo se trata sobre uma revisão de literatura do uso amplo dos carboidratos já conhecidos e recém-descobertos em diferentes áreas (Albuquerque et al., 2020).

### 3.2 Prospecção Tecnológica

Para as buscas das patentes nas bases nacionais e internacionais, as pesquisas identificaram a presença de algumas tecnologias e/ou processos relacionados indiretamente a goma do cajueiro carboximetilada, em que as quantidades de patentes identificadas para cada base estão sumarizadas na Tabela 2.

**Tabela 2** – Quantidades de patentes identificadas nas buscas com as palavras-chave nas bases de publicações de patentes.

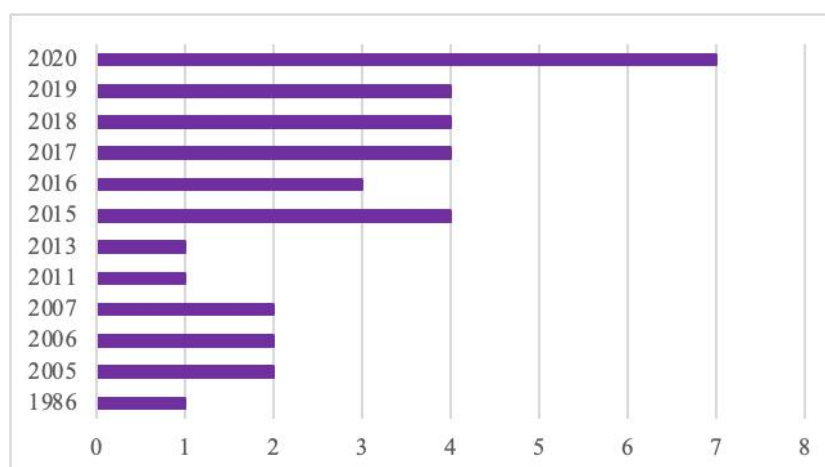
Palavras-chave e combinações	INPI		EPO		WIPO		USPTO	
	QT <sup>+</sup>	%	QT	%	QT	%	QT	%
Carboxymethylated cashew gum	–	–	35	73	–	–	–	–
Nanoparticles and carboxymethylated cashew gum	–	–	13	27	–	–	–	–
Carboxymethylated cashew gum and <i>Leishmania amazonensis</i>	–	–	–	–	–	–	–	–
Nanoparticles e carboxymethylated cashew gum e <i>Leishmania amazonenses</i>	–	–	–	–	–	–	–	–

Nota: \*– é utilizado nesta tabela como um indicativo de que não houve nenhum resultado retornado para a busca. <sup>+</sup>QT é utilizado para abreviar a palavra quantidade nesta tabela. Fonte: Acervo dos autores (2022).

Nas bases de depósitos do INPI, WIPO e USPTO, nenhuma patente foi encontrada com as pesquisas das palavras-chave (Tabela 2). Apesar de o cajueiro ser uma árvore de múltiplo uso e a goma natural e carboximetilada desta planta possuírem alto valor econômico, industrial e diversas aplicabilidades no desenvolvimento de novos materiais biotecnológicos (Sarubbo et al., 2007; Mothé et al., 2017), a inexistência de patentes reportadas para estas bases indica que a goma do cajueiro e, principalmente, a goma do cajueiro carboximetilada, mesmo com os benefícios oferecidos com a modificação das propriedades físico-químicas do material, não tem apresentado grande destaque como matéria-prima para o desenvolvimento de novos produtos com potencial biotecnológico para as indústrias química e farmacêutica.

Nas pesquisas para a base de depósitos de patentes do EPO, utilizando o termo “Carboxymethylated cashew gum”, foram reportadas 35 patentes, publicadas entre os anos de 1986 e 2020, em que os anos que obtiveram as maiores quantidades de depósitos foram 2015 (11%), 2017 (11%), 2018 (11%), 2019 (11%) e 2020 (20%). A distribuição da quantidade de patentes por ano pode ser visualizada na Figura 4.

**Figura 4** – Distribuição de publicações de patentes, por ano, envolvendo a palavra-chave “Carboxymethylated cashew gum” na base EPO.



Fonte: Acervo dos autores (2022).



Apesar da pequena quantidade de patentes depositadas com o polissacarídeo modificado, pode-se perceber que ao longo dos anos o número de patentes depositadas foram aumentando, indicando a preocupação dos pesquisadores em explorarem as novas aplicabilidades deste biopolímero e em produzirem aplicações tecnológicas para o mesmo (Silva et al., 2013; Barretto et al., 2014).

Dentre estas patentes, apenas um documento, com número de registro (JP2017095611A B2), elucida o desenvolvimento de uma nova borracha com reforço suficiente para suportar grandes tensões com composição de nanofibras de celulose carboximetilada (Tomohiro & Kotaro, 2017). Os autores sugerem que a carboximetilação da celulose pode formar novas interações com componentes de borracha e com o polímero, criando novas ligações químicas que podem contribuir para melhorias nas características de adesão do material (Tomohiro & Kotaro, 2017).

Santos Junior e Wada (2007) já descrevem que para uma boa interação polímero-célula seja realizada é essencial que o material possua uma boa adesão celular a substratos específicos. Para as espécies de *Leishmania*, a infecção causada pelos parasitas pode diminuir a adesão celular de monócitos humanos, macrófagos de linhagem J774 e macrófagos ao tecido conjuntivo, dificultando a migração e endereçamento dos leucócitos e, conseqüentemente, afetando o quadro clínico do paciente (Carvalho, 2016). Assim, devido ao melhoramento das características de adesão, a carboximetilação torna-se uma modificação química viável para o desenvolvimento de novos materiais poliméricos com aplicações para o tratamento de leishmanioses.

Além disso, os principais países e organizações depositantes para estas tecnologias foram os Estados Unidos (28%), Japão (26%) e a WIPO (17%). A distribuição de tecnologias por país depositante envolvendo a palavra-chave “Carboxymethylated cashew gum” pode ser visualizada na Figura 5.

**Figura 5** – Distribuição de publicações de patentes, por país, envolvendo a palavra-chave “Carboxymethylated cashew gum” na base EPO.

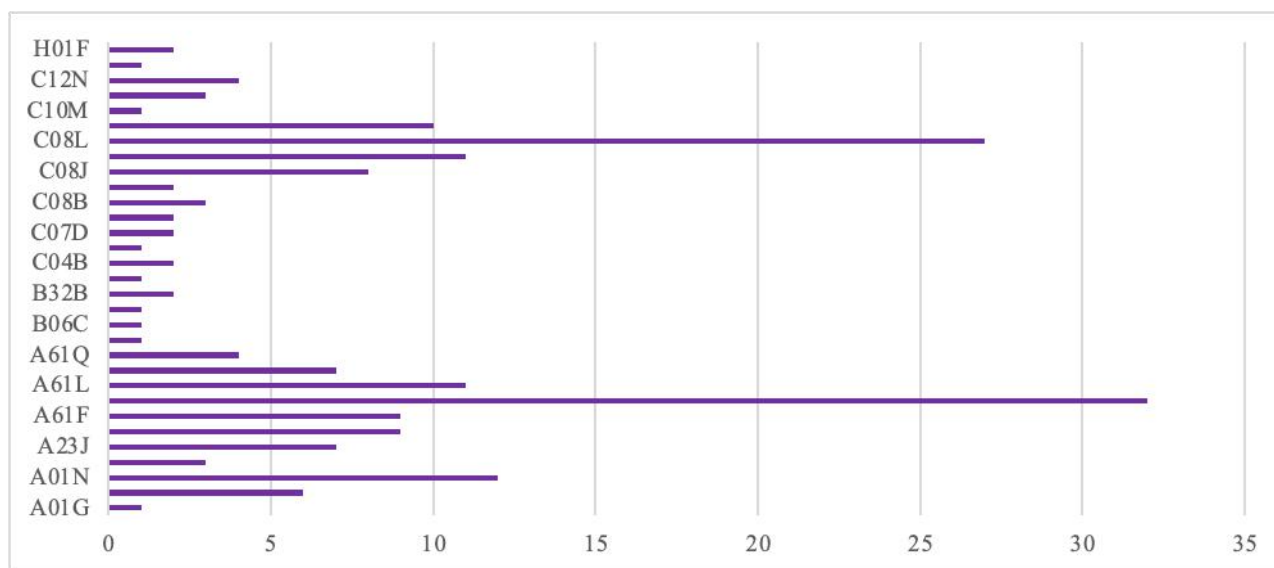


Fonte: Acervo dos autores (2022).

Apesar de o cajueiro não ser uma espécie nativa nos territórios dos Estados Unidos e Japão, estudos realizados por Silva et al. (2013) e Barretto et al. (2014) também comprovam que estes países estão entre os principais depositantes de patentes envolvendo a goma do cajueiro, demonstrando o interesse do país pela *A. occidentale* e em proteger as inovações tecnológicas desenvolvidas com esta espécie vegetal.

Para a CIP destas patentes, as buscas revelaram que os documentos encontram-se inseridos principalmente nas classificações A61K (17%) e C08L (15%), indicando que os pesquisadores estão focando em produzir novas tecnologias que envolvem formulações e produtos químicos para fins farmacêuticos com compostos macromoleculares (Wipo, 2021). A distribuição das CIP das patentes identificadas nas buscas encontra-se sumarizada na Figura 6.

**Figura 6** – Distribuição da CIP das patentes, envolvendo a palavra-chave “Carboxymethylated cashew gum” na base EPO.

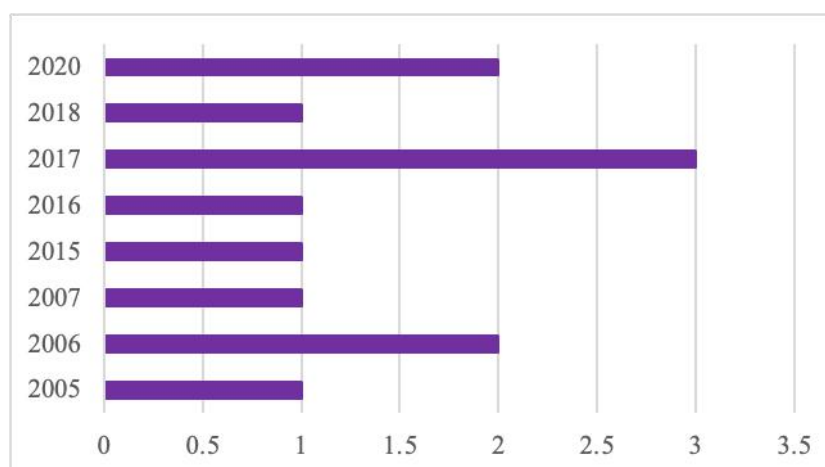


Fonte: Acervo dos autores (2022).

Entre essas tecnologias encontradas na EPO com o buscador “Carboxymethylated cashew gum”, a maioria dos documentos utiliza polímeros naturais e sintéticos para o desenvolvimento de preparações de novos materiais agroquímicos, lubrificantes, borrachas e transportadores de nanopartículas, no entanto, nenhuma das patentes utiliza a goma do cajueiro carboximetilada para a preparação de novos produtos (Epo, 2021). No entanto, nenhuma das patentes reportadas apontam o uso da goma do cajueiro carboximetilada para o tratamento de doenças infecciosas ou desenvolve algum aporte teórico sobre o benefício da carboximetilação da GC para o desenvolvimento de novos materiais.

A busca do termo “Nanoparticles and carboxymethylated cashew gum” na base do EPO, evidenciou 13 patentes publicadas até o momento. Estas patentes foram depositadas entre os anos de 2005 e 2020, aos quais os anos que receberam os maiores depósitos foram 2006 (17%), 2017 (25%) e 2020 (17%) (Figura 7).

**Figura 7** – Distribuição de publicações de patentes, por ano, envolvendo a palavra-chave “Nanoparticles and carboxymethylated cashew gum” na base EPO.



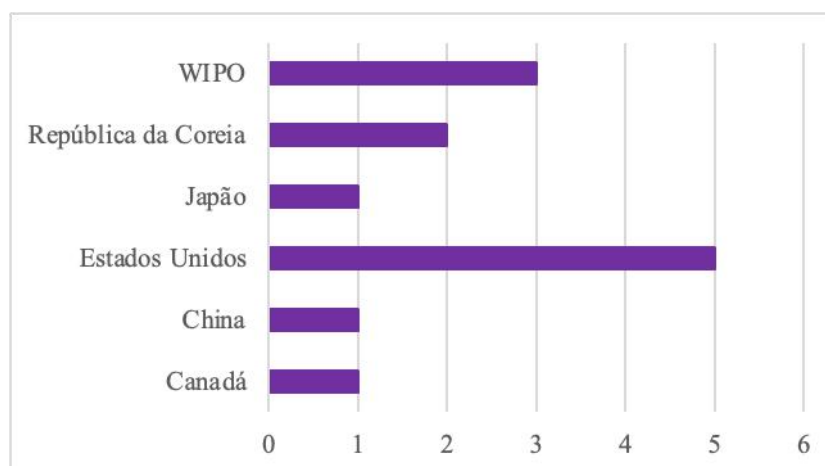
Fonte: Acervo dos autores (2022).

Conforme a Figura 7, percebe-se que os depósitos de patentes aumentam a partir do ano de 2015, ocorrendo o maior número de depósitos 2017. Silva et al. (2013) e Barretto et al. (2014) também evidenciam que resultados semelhantes, em que o aumento do número de patentes envolvendo a goma do cajueiro e a goma do cajueiro carboximetilada estão associados ao

potencial mercadológico das nanopartículas, ao baixo custo de produção destes materiais, em comparação com substâncias sintéticas, e a baixa toxicidade dos produtos gerados (Gerônimo Neto et al., 2021).

Em relação aos países e organizações depositantes, identificou-se que os países e organizações que realizaram as maiores quantidades de depósitos foram os Estados Unidos (38%) e a WIPO (23%). A distribuição destas tecnologias por país pode ser visualizada na Figura 8.

**Figura 8** – Distribuição de publicações de patentes, por país, envolvendo a palavra-chave “Nanoparticles and carboxymethylated cashew gum” na base EPO.



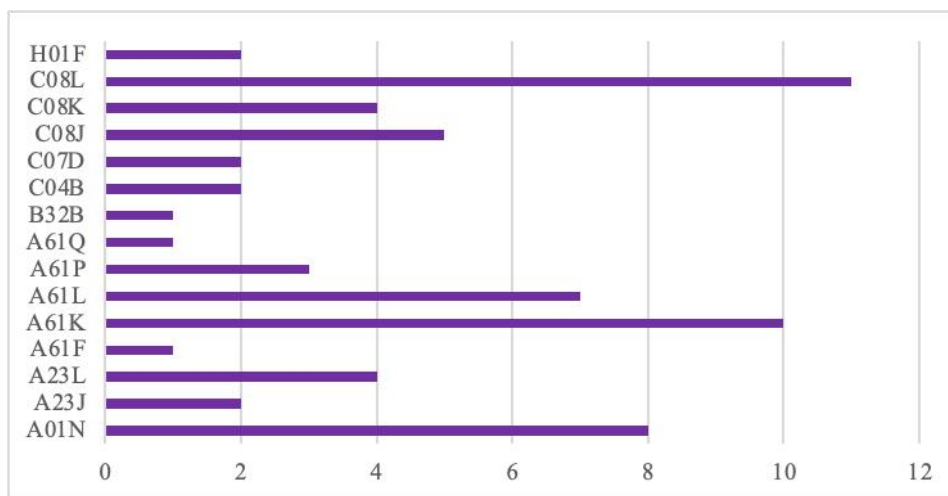
Fonte: Acervo dos autores (2022).

Os Estados Unidos lideram novamente a classificação de patentes encontrados com o termo. O maior número de depósitos efetuados também está associado ao elevado investimento na área de nanotecnologia realizado pelo país, em que mais de 2 bilhões de dólares, por ano, são investidos em materiais e dispositivos em escala nanométrica para diversas aplicações nas áreas das ciências (Sant’anna et al., 2013).

As tecnologias encontradas com a busca do termo “Nanoparticles and carboxymethylated cashew gum” na EPO não descrevem o uso da goma do cajueiro carboximetilada para o desenvolvimento nanomateriais com aplicações voltadas para a atividade antileishmania, mas descrevem aplicações de nanopartículas para o carregamento de compostos agroquímicos e métodos de desenvolvimento de novos nanocompósitos com matrizes poliméricas.

Com as buscas para a CIP, pode-se observar novamente que as classificações em que as patentes estão mais inseridas são a C08L (17%) e A61K (16%) (Figura 9), comprovando o direcionamento destes produtos, principalmente, para o desenvolvimento de formulações farmacêuticas produzidas a partir de compostos macromoleculares (Wipo, 2021).

**Figura 9** – Distribuição da CIP de patentes, envolvendo a palavra-chave “Nanoparticles and carboxymethylated cashew gum” na base EPO.



Fonte: Acervo dos autores (2022).

Estudos semelhantes envolvendo a goma do cajueiro já reportam que a mesma tem sido amplamente utilizada para o desenvolvimento de novos materiais relacionados as necessidades humanas e a química de macromoléculas, bem como as aplicações destes produtos com aplicações médicas, corroborando com os resultados encontrados com as CIP deste estudo (Silva et al., 2013; Barretto et al., 2014; Wipo, 2021).

Para as demais palavras-chave, nenhum resultado de publicação de patente foi reportado para todos os termos aplicados nas buscas, elucidando o pouco interesse das indústrias em desenvolver tecnologias com nanomateriais produzidos com a goma do cajueiro, tanto em sua forma natural quanto modificada por reação de carboximetilação.

#### 4. Considerações Finais

Com a realização da prospecção científica e tecnológica, pode-se identificar que os artigos e patentes envolvendo o polímero carboximetilado do cajueiro não estão voltados para a produção de novos materiais com atividade antileishmania, no entanto, algumas aplicações biológicas são exploradas para este material em artigos.

Especificamente para as patentes, os resultados demonstram que os documentos analisados estão inseridos principalmente nas CIP A61K e C08L, indicando que as inovações envolvendo produtos semelhantes à goma do cajueiro carboximetilada e as nanopartículas estão voltados para o desenvolvimento de novos materiais e formulações farmacêuticas com compostos macromoleculares sintéticos e/ou orgânicos.

Portanto, pode-se concluir que os poucos estudos e tecnologias relacionados a goma do cajueiro carboximetilada acabam se tornando uma fonte de oportunidade para o desenvolvimento de novas pesquisas e produtos voltados para a nanotecnologia e medicina, com potenciais aplicações para o tratamento de leishmanioses.

Desse modo, novos estudos que elucidem aplicações da goma do cajueiro natural e carboximetilada com outras doenças causadas por parasitas também são válidos de serem realizados.

#### Agradecimentos

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Piauí (FAPEPI), pelas bolsas de estudo.

## Referências

- Albuquerque, P. B. S., Oliveira, W. F., Silva, P. M. S., Correia, M. T. S., Kennedy, J. & Coelho, L. C. B. B. (2020). Epiphanies Of Well-Known And Newly Discovered Macromolecular Carbohydrates – A Review. *International Journal Of Biological Macromolecules*, 156, 51-66.
- Andrade, K. C. S., Carvalho, C. W. P., Takeiti, C. Y., Azeredo, H. M. C., Corrêa, J. S. & Caldas, C. M. (2013). Goma De Cajueiro (*Anacardium Occidentale*): Avaliação Das Modificações Químicas E Físicas Por Extrusão Termoplástica. *Polímeros*, 23 (5), 667-671.
- Araruna, F. B., Oliveira, T. M., Quelemes, P. V., Nobre, A. R. A., Plácido, A., Vasconcelos, A. G., Paula, R. C. M., Mafud, A. C., Almeida, M. P., Delerue-Matos, C., Mascarenhas, Y. P., Eaton, P., Leite, J. R. S. A. & Silva, D. A. (2020). Antibacterial Application Of Natural And Carboxymethylated Cashew Gum-Based Silver Nanoparticles Produced By Microwave-Assisted Synthesis. *Carbohydrate Polymers*, 241.
- Afaw, Y., Ameni, G., Medhin, G., Alemayehu, G. & Wieland, B. (2019). Infectious And Parasitic Diseases Of Poultry In Ethiopia: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Poultry Science*, 98 (12), 6452-6462.
- Barreto, L. C. O., Freitas, S. P., Silva, G. F. & Brito, L. B. (2014). *Anacardium Occidentale* L: Prospecção Tecnológica Aplicada À Tecnologia De Compostos Bioativos Em Produtos Alimentícios. *Revista Geintec*, 4 (4), 1356-1366.
- Barros, A. B., Moura, A. F., Silva, D. A., Oliveira, T. M., Barreto, F. S., Ribeiro, W. L. C., Alves, A. P. N. N., Araújo, A. J., Moraes Filho, M. O., Iles, B., Medeiros, J. V. R. & Marinho-Filho, J. D. B. (2020). Evaluation Of Antitumor Potential Of Cashew Gum Extracted From *Anacardium Occidentale* Linn. *International Journal Of Biological Macromolecules*, 154, 319-328.
- Carvalho, D. G. F. (2016). *Infecção Por Leishmania Modula A Ativação De Beta-1 Integrinas E Altera A Cinética Do Espalhamento Celular De Monócitos Sobre Fibronectina*. Tese (Pós-Graduação Em Patologia Humana) – Universidade Federal Da Bahia, UFBA, Salvador, Bahia.
- Dakal, T. C., Kumar, A., Majumdar, R. S. & Yadav, V. (2016). Mechanistic Basis Of Antimicrobial Actions Of Silver Nanoparticles. *Frontiers In Microbiology*, 7, 1831.
- Das, B., Dutta, S., Nayak, A. K. & Nanda, U. (2014). Zinc Alginate-Carboxymethyl Cashew Gum Microbeads For Prolonged Drug Release: Development And Optimization. *International Journal of Biological Macromolecules*, 70, 506-515.
- Date, A. A., Joshi, M. D. & Patravale, V. B. (2007). Parasitic Diseases: Liposomes And Polymeric Nanoparticles Versus Lipid Nanoparticles. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59, 505-521.
- Epo – European Patent Office. *Carboxymethylated Cashew Gum*. 2021. Retrieved From <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/058816804/publication/jp2017095611a?Q=Carboxymethylated%20cashew%20gum>
- Evans, S. M., Casartelli, A., Herreros, E., Minnick, D. T., Day, C., George, E. & Westmoreland, C. (2001). Development Of A High Throughput *In Vitro* Toxicity Screen Predictive Of High Acute *In Vivo* Toxic Potential. *Toxicology In Vitro*, 15 (4-5), 579-584.
- Furtado, R. F., Ribeiro, F. W. M., Mendes, L. G., Mariano, A. C. M., Alves, C. R., Bastos, M. S. R. & Costa, J. M. C. (2013). *Modificação Química De Goma De Cajueiro: Novas Características E Potencialidades De Aplicações*. Fortaleza: Embrapa Agroindústria Tropical.
- Gerônimo Neto, P. S., Ferreira, J. M. S., Monteiro, P. M., Bandeira, M. G. A. & Nascimento, G. A. (2021). Praziquantel Associado A Alcaloide No Tratamento Da Esquistossomose: Prospecção Tecnológica Em Uma Perspectiva Inovadora. *Cadernos De Prospecção*, 14 (2), 489-501.
- Jin, Z., Gao, S., Cui, X., Sun, D. & Zhao, K. (2019). Adjuvants And Delivery Systems Based On Polymeric Nanoparticles For Mucosal Vaccines. *International Journal Of Pharmaceutics*, 572 (15).
- Khalili, S., Ebrahimzade, E., Mohebbali, M., Shayan, P., Mohammadi-Yeganeh, S., Moghaddam, M. M., Elikae, S., Akhoundi, B. & Sharifi-Yazdi, M. K. (2019). Investigation Of The Antimicrobial Activity Of A Short Cationic Peptide Against Promastigote And Amastigote Forms Of *Leishmania Major* (Mhro/Ir/75/Er): An *In Vitro* Study. *Experimental Parasitology*, 196, 48-54.
- Lai, J. Y. & Lim, T. S. (2020). Infectious Disease Antibodies For Biomedical Applications: A Mini Review Of Immune Antibody Phage Library Repertoire. *International Journal Of Biological Macromolecules*, 163, 640-648.
- Leite, Á. J., Costa, R. R., Costa, A. M. S., Maciel, J. S., Costa, J. F. G., Paula, R. C. M. & Mano, J. F. (2017). The Potential Of Cashew Gum Functionalization As Building Blocks For Layer-By-Layer Films. *Carbohydr Polymers*, 174, 849-857.
- Lima, D. F., Silva, R. A. O., Marques, L. G. A., Vêras, L. M. C., Simões, E. R. B., Leite, J. R. S. A., Santos, M. R. M. C. & Pessoa, C. (2015). Prospecção Tecnológica Do Jaborandi (*Pilocarpus Microphyllus*): Espécie Economicamente Importante No Norte E Nordeste Do Brasil. *Revista Geintec-Gestão, Inovação e Tecnologias*, 5 (1), 1626-1638.
- Melo, A. M. A., Oliveira, M. R. F., Furtado, R. F., Borges, M. F., Biswas, A., Cheng, H. N. & Alves, C. R. (2020). Preparation And Characterization Of Carboxymethyl Cashew Gum Grafted With Immobilized Antibody For Potential Biosensor Application. *Carbohydrate Polymers*, v. 228.
- Monteiro, A. A. S., Richter, A. R., Maciel, J. S., Feitosa, J. P. A., Paula, H. C. B. & Paula, R. C. M. (2015). Efeito Da Modificação Química Na Solubilidade E Intumescimento De Microesferas À Base De Goma Do Cajueiro Carboximetilada E Quitosana. *Polímeros*, 25, 31-39.
- Mothé, C. G., Oliveira, N. N., Freitas, J. S. & Mothé, M. G. (2017). Cashew Tree Gum: A Scientific And Technological Review. *International Journal Of Environment, Agriculture And Biotechnology (Ijeab)*, 2, 681-688.
- Moura Neto, E., Maciel, J. S., Cunha, P. L. R., Paula, R. C. M. & Feitosa, J. P. A. (2011). Preparation And Characterization Of A Chemically Sulfated Cashew Gum Polysaccharide. *J. Braz. Chem. Soc.*, 22 (10), 1953-1960.
- Nafari, A., Cheraghipour, K., Sepahvand, M., Shahrokhi, G., Gabal, E. & Mahmoudvand, H. (2020). Nanoparticles: New Agents Toward Treatment Of Leishmaniasis. *Parasite Epidemiology And Control*, 10, E00156.

Nunes, T. A. L., Costa, L. H., Sousa, J. M. S., Souza, V. M. R., Rodrigues, R. R. L., Val, M. C. A., Pereira, A. C. T. C., Ferreira, G. P., Silva, M. V., Costa, J. M. A. R., Vêras, L. M. C., Diniz, R. C. & Rodrigues, K. A. F. (2021). Eugenia Piauiensis Vellaff. Essential Oil And  $\Gamma$ -Elemene Its Major Constituent Exhibit Antileishmanial Activity, Promoting Cell Membrane Damage And In Vitro Immunomodulation. *Chemico-Biological Interactions*, 339, 109429.

Reis, R. L. R. (2018). *Avaliação Da Atividade Antileishmania Do Alcaloide Epiisopiloturina Nanoestruturado Em Goma Do Cajueiro Carboximetilada*. (2018). Dissertação (Mestrado Em Biotecnologia) – Universidade Federal Do Piauí, UFPI, Parnaíba, 2018.

Rodrigues, J. A., Araújo, A. R., Pitombeira, N. A., Plácido, A., Almeida, M. P., Veras, L. M. C., Delerue-Matos, C., Lima, F. C. D. A., Batagin Neto, A., Paula, R. C. M., Feitosa, J. P. A., Eaton, P., Leite, J. R. S. A. & Silva, D. A. (2019). Acetylated Cashew Gum-Based Nanoparticles For The Incorporation Of Alkaloid Epiisopiloturine. *Int J Biol Macromol*, 128, 965-972.

Sant'anna, L. S., Alencar, M. S. M. & Ferreira, A. P. (2013). Patenteamento Em Nanotecnologia No Brasil: Desenvolvimento, Potencialidades E Reflexões Para O Meio Ambiente E A Saúde Humana. *Quim. Nova*, 36 (2), 348-353.

Santos Junior, A. R. & Wada, M. L. F. (2007). Polímeros Biorreabsorvíveis Como Substrato Para Cultura De Células E Engenharia Tecidual. *Polímeros*, 17 (4), 308-317.

Sarubbo, L. A., Campos-Takaki, G. M., Porto, A. L. F., Tambourgi, E. B. & Oliveira, L. A. (2007). A Goma Do Cajueiro (*Anacardium Occidentale* L.) Como Sistema Inovador De Extração Líquido-Líquido. *Exacta*, 5 (1), 145-154.

Silva, D. A., Maciel, J. S., Feitosa, J. P. A., Paula, H. C. B. & Paula, R. C. M. (2010). Polysaccharide-Based Nanoparticles Formation By Polyelectrolyte Complexation Of Carboxymethylated Cashew Gum And Chitosan. *J Mater Sci*, 45, 5605-5610.

Silva, D. A., Paula, R. C. M., Feitosa, J. P. A., Brito, A. C. F., Maciel, J. S. & Paula, H. C. B. (2004). Carboxymethylation Of Cashew Tree Exudate Polysaccharide. *Carbohydrate Polymers*, 58 (2), 163-171.

Silva, D. P. B., Florentino, I. F., Moreira, L. K. S., Brito, A. F., Carvalho, V. V., Rodrigues, M. F., Vaconcelos, G. A., Vaz, B. G., Pereira-Junior, M. A., Fernandes, K. F. & Costa, E. A. (2018). Chemical Characterization And Pharmacological Assessment Of Polysaccharide Free, Standardized Cashew Gum Extract (*Anacardium Occidentale* L.). *Journal Of Ethnopharmacology*, 213, 395-402.

Silva, R. A. O., Marques, L. G. A., Freitas, R. M., Santos, M. D. S. F., Silva Filho, E. C., Pessoa, C. & Ó Santos, M. R. D. M. C. (2013). Prospecção Tecnológica: Aplicação Da Goma Do Cajueiro (*Anacardium Occidentale*) Em Nanotecnologia. *Revista Geintec-Gestao Inovacao e Tecnologias*, 3 (4), 055-069.

Sivasankarapillai, V. S., Das, S. S., Sabir, F., Sundaramahalingam, M. A., Colmenares, J. C., Prasannakumar, S., Rajan, M., Rahdar, A. & Kyzas, G. Z. (2021). Progress In Natural Polymer Engineered Biomaterials For Transdermal Drug Delivery Systems. *Materials Today Chemistry*, 19, 100382.

Sousa, P. S. A., Rodrigues, M. G. & Alvarenga, E. M. (2020). Prospecção Tecnológica, Com Ênfase Nas Atividades Biológicas Nematicida E Larvicida, Do Óleo Essencial Do Cravo-Da-Índia E Do Eugenol. *Cadernos De Prospecção*, 13 (1), 154-170.

Sousa, P. S. A., Nogueira, S. S., Ayala, K. N. R., Silva, P. C., Santos, E. S., Sá, R. E., Lima Neto, F. E. M., Lima, J. R. C., Rodrigues, K. A. F., Rocha, J. A. & Vêras, L. M. C. (2021). Prospecção Científica E Tecnológica De *Pilocarpus Microphyllus* E Do Alcaloide Epiisopiloturina Com Ênfase Na Atividade Antileishmania. *Research, Society And Development*, 10 (7), E59810716984-E59810716984.

Souza, J. M. T., Araújo, A. R., Carvalho, A. M. A., Amorim, A. G. N., Daboit, T. C., Leite, J. R. S. A., Silva, D. A. & Eaton, P. (2020). Sustainably Produced Cashew Gum-Capped Zinc Oxide Nanoparticles Show Antifungal Activity Against *Candida Parapsilosis*. *Journal Of Cleaner Production*, 247.

Stefanello, T. F., Panice, M. R., Ueda-Nakamura, T., Sarragiotto, M. H., Auzély-Velty, R. & Nakamura, C. V. (2014). N-Butyl-[1-(4-Methoxy)Phenyl-9h-B-Carboline]-3-Carboxamide Prevents Cytokinesis In *Leishmania Amazonensis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 58 (12), 7112-20.

Streicher, L. (2021). Exploring The Future Of Infectious Disease Treatment In A Post-Antibiotic Era: A Comparative Review Of Alternative Therapeutics. *Journal Of Global Antimicrobial Resistance*, 24, 285-295.

Sur, S., Rathore, A., Dave, V., Reddy, K. R., Chouhan, R. S. & Sadhu, V. (2019). Recent Developments In Functionalized Polymer Nanoparticles For Efficient Drug Delivery System. *Nano-Structures & Nano-Objects*, V. 20, P. 1-21.

Tomohiro, H. & Kotaro, I. (2017). *Rubber Composition*. Retrieved From [https://Register.Epo.Org/Documentview?Number=Jp.2015229921.A&Documentid=Description\\_51502355916](https://Register.Epo.Org/Documentview?Number=Jp.2015229921.A&Documentid=Description_51502355916)

World Intellectual Property Organization – Wipo. (2021). *Ipc Publication*. <https://www.wipo.int/classifications/ipc/ipcpub/?Notion=Scheme&Version=20210101&Symbol=None&Menulang=En&Lang=En&Viewmode=F&Fipcp=No&Showdeleted=Yes&Indexes=No&Headings=Yes&Notes=Yes&Direction=O2n&Initial=A&Cwid=None&Tree=No&Searchmode=Smart>

World Health Organization – Who. (2019). *Leishmaniasis*. Retrieved From <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>