

DESENVOLVIMENTO DE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS CONTENDO PRAZIQUANTEL E REVESTIDAS COM POLISSORBATO 80

Adriano Reis José da Silva (IC) e Marcelo Guimarães (Orientador)

Apoio: PIBIC Mackenzie

RESUMO

Fármacos apresentam importantes propriedades responsáveis pela escolha de medicamentos adequados para determinados tratamentos. Dessas propriedades, a biodisponibilidade tem significativa importância, indicando a velocidade de dissolução e absorção do fármaco pelo órgão alvo. Fármacos com baixa biodisponibilidade apresentam perda de potência do seu efeito, necessitando aplicar maiores dosagens de medicamento para se obter resultado eficaz no tratamento. O praziquantel é um fármaco amplamente empregado no tratamento de parasitoses, mas apresenta baixa solubilidade e, conseqüentemente, baixa biodisponibilidade, necessitando de altas dosagens de medicamento ao longo do tratamento do paciente. Logo, a sua incorporação à nanopartículas pode promover um aumento da sua solubilidade, de forma semelhante à da sua biodisponibilidade. As nanopartículas são estruturas muito empregadas para veicular agentes terapêuticos, tendo sido alvo de estudos na sua atuação como liberadores de fármacos em sistemas variados. Este trabalho apresenta o desenvolvimento de nanopartículas poliméricas revestidas com polissorbato 80, contendo o praziquantel. A pesquisa procurou fornecer subsídios para futuras aplicações, promovendo uma melhoria na estabilidade do fármaco, bem como de sua biodisponibilidade. As nanopartículas são sintetizadas por polimerização em emulsão, onde o monômero *n*-butil cianoacrilato, juntamente com Dextran® foram adicionados em meio ácido, sendo o fármaco incorporado posteriormente. O material obtido foi avaliado em relação à sua estabilidade física por diferentes métodos de caracterização, como Espectroscopia de Infravermelho (IR), Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial (DTA). Os resultados das análises apresentam indicativos satisfatórios da incorporação do fármaco às nanopartículas, bem como a eficácia do revestimento de polissorbato 80, considerando o objetivo proposto.

Palavras-chave: Praziquantel. Nanopartículas poliméricas. Polissorbato 80.

ABSTRACT

Drugs have important properties responsible for choosing appropriate drugs for certain treatments. Of these properties, bioavailability is important, indicating the rate of drug dissolution and absorption by the target organ. Drugs with low bioavailability have loss of potency of their effect, requiring higher dosages of medication to obtain effective treatment results. Praziquantel is a drug widely used in the treatment of parasitic diseases, but it has low solubility and, consequently, low bioavailability, requiring high drug dosages throughout the patient's treatment. Thus, their incorporation into nanoparticles may promote an increase in their solubility, like their bioavailability. Nanoparticles are structures that are widely used to carry therapeutic agents and have been the subject of studies in their role as drug release agents in various systems. This paper presents the development of polymeric nanoparticles coated with polysorbate 80 containing praziquantel. The research sought to provide subsidies for future applications, promoting an improvement in the stability of the drug, as well as its bioavailability. The nanoparticles are synthesized by emulsion polymerization, where the n-butyl cyanoacrylate monomer, together with Dextran® were added in acid medium, and the drug was incorporated later. The obtained material was evaluated regarding its physical stability by different characterization methods, such as Infrared Spectroscopy (IR), Scanning Electron Microscopy (SEM), Thermogravimetry and Differential Thermal Analysis (DTA). The results of the analyzes present satisfactory indications of the incorporation of the drug to the nanoparticles, as well as the effectiveness of the polysorbate 80 coating, considering the proposed objective.

Keywords: Praziquantel. Polymeric nanoparticles. Polysorbate 80.

1. INTRODUÇÃO

A biodisponibilidade dos fármacos é uma propriedade biofarmacêutica muito importante na escolha de um medicamento. Ela indica a velocidade e a extensão de absorção de um fármaco em determinada forma farmacêutica, por meio de sua curva de concentração/tempo no seu sítio de ação (ANVISA, 1999). Fármacos que possuem baixa biodisponibilidade apresentam velocidade de dissolução reduzida, devido ao grau de permeabilidade e solubilidade do princípio ativo no organismo, ocasionando a perda de potência do seu efeito (EMAMI, *et al.*, 2018).

O praziquantel é um dos principais fármacos com ação antiparasitária empregado na terapêutica humana e veterinária, para o tratamento da esquistossomose. Os antiparasitários são fármacos utilizados no combate de parasitas que podem acometer animais e humanos. Esses antiparasitários, de modo geral, atuam no metabolismo do parasita fazendo com que ele não possa mais interagir com o hospedeiro, podendo ser então eliminado pelo organismo.

Segundo a *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), o praziquantel é classificado como um fármaco altamente permeável e pouco solúvel sendo, portanto, diminutamente biodisponível. Além da sua alta permeabilidade, o praziquantel é um fármaco altamente lipofílico, tendo boa absorção pelo trato gastrintestinal, porém com baixa solubilidade aquosa (0,04 g/100 mL H₂O) (TORRE, *et al.*, 1999; MARAGOS, *et al.*, 2009).

Em razão dessa baixa solubilidade, o praziquantel tem sua administração por via oral restringida, fazendo-se necessário altas doses para garantir que o tecido alvo receba concentrações suficientes do fármaco (CHAUD, *et al.*, 2010).

Nanopartículas são materiais produzidos a partir de polímeros que se diferenciam em relação à sua matriz. Na área farmacêutica as nanopartículas atuam como transportadores de fármacos, promovendo melhoria, principalmente na biodisponibilidade de fármacos. A incorporação do praziquantel em nanovetores, visa melhorar sua solubilidade e, conseqüentemente, a sua biodisponibilidade, fazendo esse tipo de sistema atuar como nanocarreador de fármacos.

Esse trabalho tem como finalidade desenvolver e sintetizar nanopartículas poliméricas constituídas de PBCA (poli *n*-butil-cianoacrilato) contendo praziquantel e revestidas com polissorbato 80, além de caracterizar o sistema com relação as suas propriedades físico-químicas e morfológicas, sendo que esse nanossistema desenvolvido poderá ser empregado para futuras aplicações nas áreas farmacêutica e veterinária.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

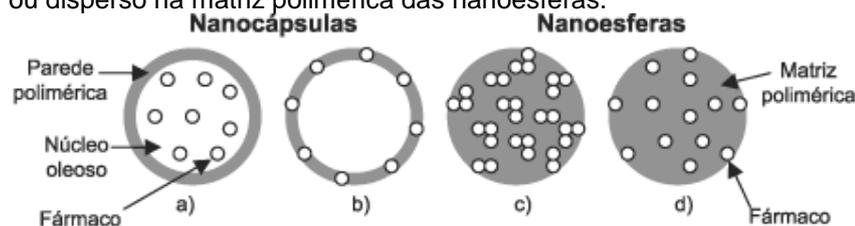
Nos últimos anos as nanopartículas têm sido amplamente estudadas pela indústria farmacêutica, bem como pela indústria de medicamentos veterinários. Esses estudos resultaram no avanço do desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos. Com isso, devido à sua incorporação de fármacos as nanopartículas tem progredido, uma vez que apresentam tamanho subcelular, direcionando o fármaco de modo controlado e terem boa biocompatibilidade com tecidos e células.

As nanopartículas podem ser produzidas a partir de polímeros biodegradáveis, sintéticos ou naturais (BOLHASSANI, *et al.*, 2013). Elas também podem ser classificadas de acordo com o material empregado durante seu preparo, tais como nanopartículas poliméricas, micelas ou dendrímeros (polímeros), lipossomas (lipídios), nanopartículas virais (vírus), nanotubos, entre outros nanossistemas desenvolvidos (CHO, *et al.*, 2008).

Na área farmacêutica é mais comum encontrar nanopartículas poliméricas, as quais podem ser preparadas de várias formas, conforme a literatura. Os métodos utilizados normalmente são classificados baseando-se na polimerização *in situ* de monômeros dispersos, como o cianoacrilato de alquila, na precipitação de polímeros pré-formados, por exemplo o poli(ácido lático), o poli(ácido lático-co-ácido glicólico), poli(ϵ -caprolactona), ou os copolímeros do ácido metacrílico e um éster acrílico ou metacrílico (SCHAFFAZICK, *et al.*, 2003).

As nanopartículas poliméricas são carreadoras de fármacos e podem se apresentar na forma de nanocápsulas ou nanoesferas (Figura 1). As nanocápsulas são constituídas por uma cobertura polimérica em volta de um núcleo oleoso, no qual o fármaco pode estar dissolvido e/ou absorvido pela parede polimérica. As nanoesferas não contêm óleo, mas são constituídas por uma matriz polimérica, onde o fármaco pode ficar retido ou absorvido (SOUTO, *et al.*, 2012).

Figura 1 – Representação de nanocápsulas e nanoesferas poliméricas. a) fármaco dissolvido no núcleo oleoso das nanocápsulas; b) fármaco adsorvido à parede polimérica das nanocápsulas; c) fármaco retido na matriz polimérica das nanoesferas; d) fármaco adsorvido ou disperso na matriz polimérica das nanoesferas.



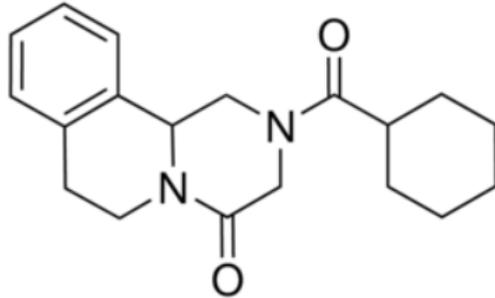
Fonte: Adaptado de: SHAFFAZICK, 2003.

Os principais objetivos dos estudos de fármacos incorporados a nanopartículas são melhorar a forma como estes medicamentos são absorvidos pelas células e órgãos alvos, além de reduzir a toxicidade do fármaco livre para órgãos não alvos. Porém, para que uma nanopartícula possa ter essa finalidade ela deve atender a requisitos como baixa toxicidade, vida longa e se degradar facilmente pelo sistema biológico (JONG, BORM, 2008).

O PBCA é um polímero biodegradável, biocompatível, bioabsorvível e bioadesivo. As nanopartículas desse polímero tem sido amplamente investigado para o fornecimento controlada e direcionado de medicamentos (JOSHI, *et al.*, 2010). A facilidade de síntese das nanopartículas de PBCA foi primeiramente demonstrada em 1979 por Couvreur, mostrando que partículas do tamanho de submicrons poderiam ser produzidas pela dispersão do monômero de alquil cianoacrilato em uma solução aquosa de HCl em pH baixo contendo um emulsificador (BEHAN, *et al.*, 2000).

O praziquantel (PZQ) (Figura 2) é um fármaco com propriedades anti-helmínticas utilizado no tratamento da esquistossomose, agindo de forma eficaz também contra outros trematódeos e alguns cestóides. O PZQ inicialmente começou a ser estudado em animais, em 1975, mostrando-se eficaz no tratamento de infestações de várias espécies de cestóides e trematódeos, como *S. mansoni*, *S. japonicum*, *Taenia solium*, *Taenia saginata*, *Hymenopelis nana*, entre outros, agindo contra os vermes maduros, imaturos e na fase larval dos cestóides (NOVAES, *et al.*, 1999).

Figura 2 – Fórmula estrutural do praziquantel.



Fonte: Sigma-Aldrich, 2019 (adaptada).

A atividade anti-helmíntica do PZQ é obtida, devido ao princípio ativo inibir a bomba de sódio e potássio dos esquistossomos, aumentando a permeabilidade da membrana do helminto a certos cátions monovalentes e bivalentes, por exemplo o cálcio, levando a intensificação da atividade muscular, seguido por contrações e paralisia, fazendo os parasitas perderem a fixação nos tecidos do hospedeiro (NOVAES, *et al.*, 1999).

Os polissorbatos são uma classe de tensoativos não-iônicos, sendo excipientes amplamente utilizados em diversas formulações farmacêuticas e cosméticas. Os polissorbatos aumentam a solubilidade de fármacos em suspensões com baixa ou nenhuma solubilidade, para obter dispersões ou soluções aquosas (DAMICO, *et al.*, 2017).

O polissorbato 80, também chamando de mono-oleato de polioxietileno sorbitano-80 e Tween 80[®], é um agente solubilizante largamente amplamente usado em produtos alimentícios, cremes, unguentos, loções e outras formulações farmacêuticas (óleos vitamínicos, vacinas e agentes anticâncer) e cosméticas (COORS, *et al.*, 2005).

3. METODOLOGIA

3.1. Preparo das Nanopartículas de PBCA

3.1.1. Polimerização

No preparo das nanopartículas brancas (nano PBCA), constituídas apenas pelo polímero, e das nanopartículas contendo o praziquantel (nano PBCA-PZQ) foram pipetados 10 mL de solução de HCl 0,1M em um erlenmeyer de 125 mL. Junto a esse erlenmeyer foi adicionado uma barra magnética revestida de vidro, colocando-o no agitador magnético. Foi ainda adicionado 0,1000 g de Dextran[®], que atuará como emulsionante/estabilizante para a polimerização. Após a completa dissolução do Dextran[®], foram adicionados 100 µL do monômero Histoacryl[®] (*n*-butil cianoacrilato) ao meio reacional.

Passado o período de 1 hora, foi retirado 1 mL da dispersão polimérica do erlenmeyer e adicionado 1 mL de uma solução de praziquantel/EtOH:H₂O (8:2), mantendo a dispersão sob agitação por mais 3 horas.

Após o período total de 4 horas de agitação a polimerização foi finalizada por meio da adição da solução de NaOH 0,1 M até a dispersão de nanopartículas ser neutralizada (pH = 7,0 ± 0,3). Posteriormente à neutralização, a dispersão contendo o nanomaterial foi filtrada em papel de filtro, para a remoção de aglomerados de monômero não polimerizados.

3.1.2. Revestimento das nanopartículas poliméricas com polissorbato 80

A aplicação do revestimento baseou-se no trabalho de HE *et al.* (2009). Para o emprego do revestimento de polissorbato 80, foram pipetados 4 mL da dispersão filtrada de nanopartículas em um erlenmeyer de 125 mL com uma barra magnética,

submetendo a solução sob agitação por 1 hora. Durante esse processo, foi adicionado 1 mL de solução de polissorbato 80 ao meio reacional.

3.2. Caracterização das nanopartículas desenvolvidas

3.2.1. Análises por espectroscopia de infravermelho (FTIR)

As amostras de nanopartículas, bem como o monômero e o revestimento foram submetidos a análises de espectroscopia de absorção na região do infravermelho. Para isso as amostras foram aplicadas sobre o acessório de refletância total atenuada horizontal (ATR) do aparelho de Espectrometro Vibracional. Os espectros de absorção na região do infravermelho das amostras foram realizados na região de $4000-500\text{cm}^{-1}$, à temperatura ambiente.

Para analisar o praziquantel, necessitou-se transformá-lo em pastilha de KBr, usando 200 mg de amostra.

3.2.2. Análises por Termogravimetria (TG) e Análise Térmica Diferencial (DTA)

As análises de TG e DTA foram feitas em um Netzsch STA 449F3, no intervalo de 25 a 900°C , com utilização de cadinhos de alumínio com massa variada para cada amostra. No equipamento, as amostras são colocadas em um dos cadinhos de alumínio presentes no equipamento e aquecidas até sua total degradação, tendo sua massa comparada em uma balança termogravimétrica presente no equipamento. Para tal comparação é feita a diferença de massa entre um cadinho vazio e o cadinho contendo o analito.

3.2.3. Análises por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

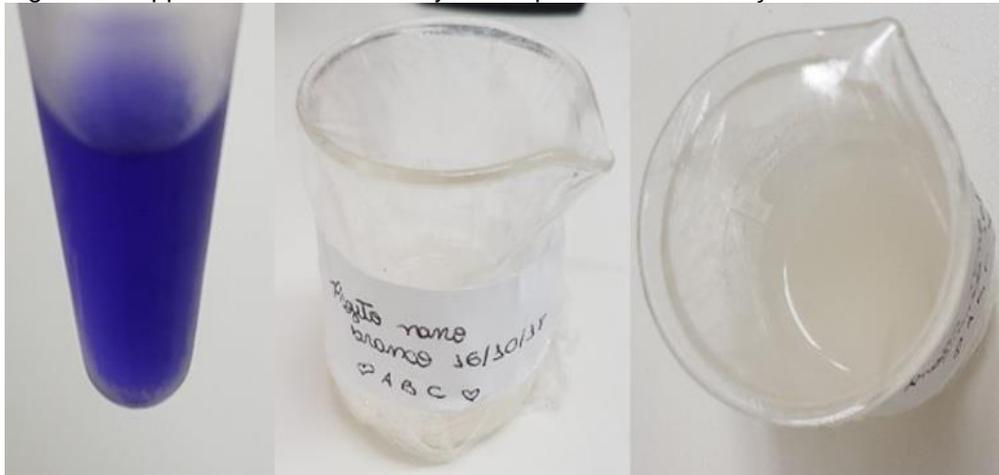
As amostras submetidas a MEV foram aplicadas em um suporte por meio de uma fita de carbono. Para a leitura das amostras no equipamento, foi feito o recobrimento com uma fina camada de ouro. As amostras então foram analisadas empregando aumentos de 100x a 7000x para a seleção das imagens. O equipamento utilizado nas análises foi o microscópio JEOL, modelo JSM, série 6510LV.

4. RESULTADO E DISCUSSÃO

O monômero empregado na polimerização, *Histoacryl*[®] (Figura 3), apresenta coloração azulada. Durante o processo de polimerização, parte do monômero não reagirá uma vez que esse é adicionado em excesso ao meio reacional. Ainda que o monômero seja adicionado por gotejamento lento, uma pequena quantidade formará grânulos na solução.

As dispersões de nanopartícula apresentam coloração esbranquiçada e aspecto levemente leitoso. Por ser uma dispersão contendo nanopartículas, após um período de tempo ocorre a formação de corpo de fundo, devido a decantação do material.

Figura 3 – Eppendorf® com Histoacryl® e béquer contendo solução de nano PBCA



Fonte: O autor.

Um dos problemas que a incorporação do fármaco apresentou, esta relaciona a adição direta do fármaco na solução de nanopartículas, resultando em um líquido com parte do fármaco livre em dispersão, mas que não é encapsulado pelas nanopartículas.

Por conta da baixa solubilidade em meio aquoso que o PZQ apresenta (0,04g/mL H₂O), foi necessário a realização de um teste de solubilidade (Figura 4) utilizando etanol como cossolvente, devido ao fármaco apresentar maior solubilidade em meio alcoólico e para identificar a melhor proporção volumétrica para a solubilização do fármaco.

Esse teste mostra que uma baixa adição de etanol não melhora a solubilidade do fármaco, sendo necessário o fármaco estar em um meio majoritariamente alcoólico para ser completamente solubilizado.

Figura 4 – Bateria de tubos de ensaio contendo 0,0100 g de PZQ em solução etanol/água nas proporções de 1:9; 2:8; 3:7; 4:6; 6:4 e 8:2., respectivamente.

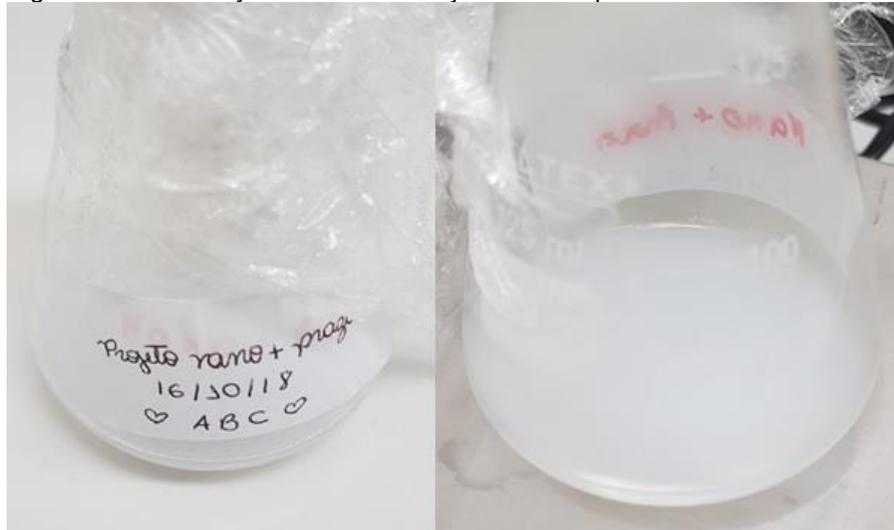


Fonte: o autor.

A solubilização do fármaco diretamente em etanol também não é ideal, pois a quantidade de álcool pode influenciar no congelamento das amostras, inviabilizando a realização do processo de liofilização necessário para alguns dos testes de caracterização morfológica e físico-química.

Após a adição da solução de PZQ na dispersão de nanopartículas, o sistema mantém sua homogeneidade e coloração esbranquiçada, conforme demonstrado na Figura 5.

Figura 5 – Erlenmeyer contendo solução de nanopartículas de PBCA-PZQ.



Fonte: O autor.

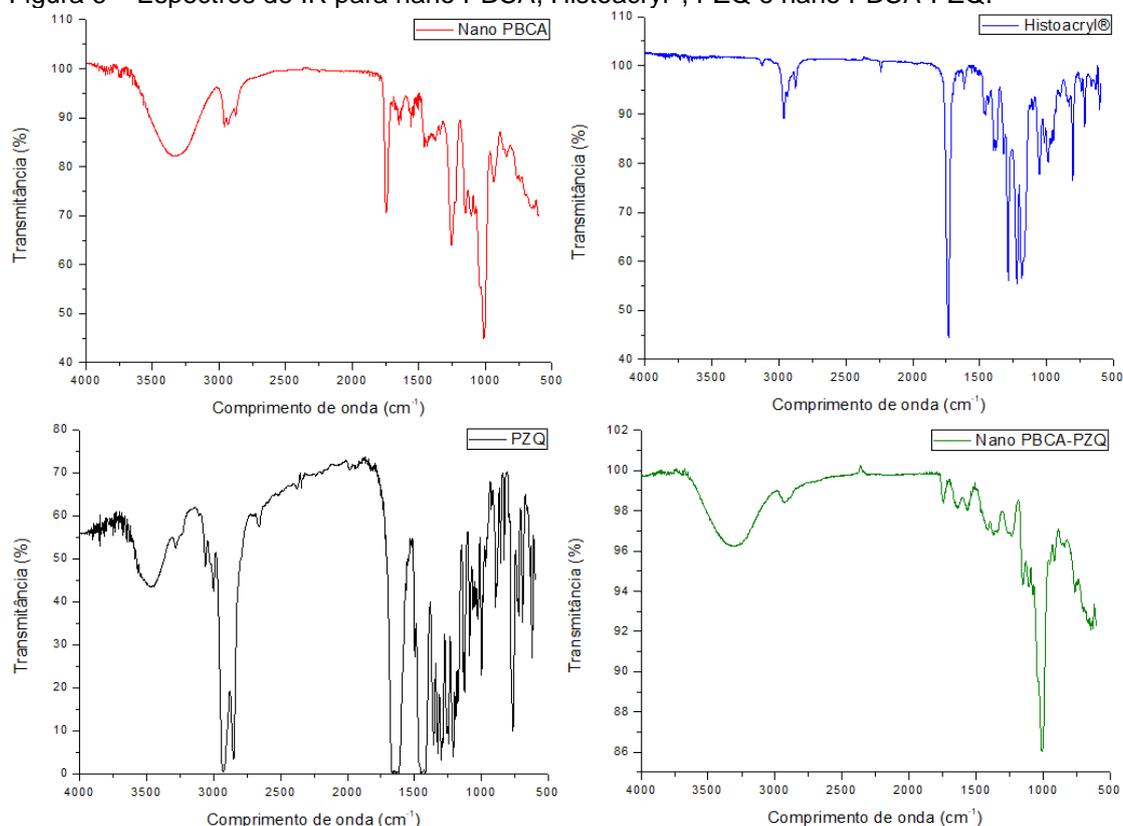
Ao término da preparação das nanopartículas foi preciso preparar uma solução de polissorbato 80 (PS-80) em H₂O, devido à sua alta viscosidade. Além disso, o volume adicionado dessa solução à dispersão de nanopartículas deve ser baixo, uma vez que também pode influenciar no congelamento das amostras, além possivelmente ser prejudicial ao processo de revestimento das nanopartículas.

Se o polissorbato 80 for adicionado diretamente à dispersão de nanopartículas, ocorrerá a gelificação do material, impossibilitando a agitação do meio e o término do processo. Após a adição do revestimento, a nanopartícula está completa, porém apenas observando o material obtido, não é possível notar mudanças significativas nas soluções.

As dispersões de nanopartículas precisam ser congeladas para à posterior realização do processo de liofilização, por conta dos equipamentos utilizados para análise de TG e MEV necessitarem de material sólido.

As primeiras análises realizadas foram de IR e a partir dos resultados pode-se realizar duas comparações. Na primeira comparação relaciona-se o fármaco e monômero com as nanopartículas PBCA e nano PBCA-PZQ (Figura 6).

Figura 6 – Espectros de IR para nano PBCA, Histoacryl®, PZQ e nano PBCA-PZQ.



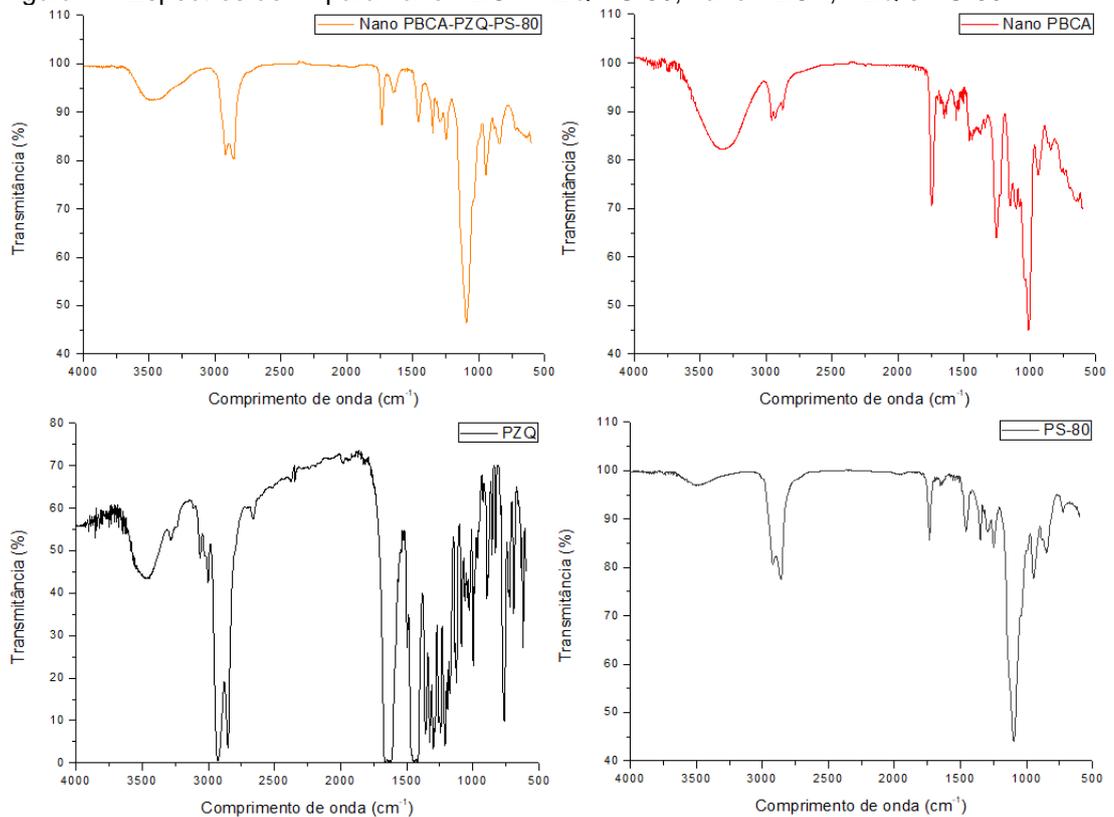
Fonte: O autor.

Analisando os espectros de IR, nota-se a presença de bandas características dos diferentes materiais na região com comprimento de onda de 3500 a 3000 cm^{-1} , mas que só se apresentam nos espectros das nanopartículas ou do fármaco. Também se percebe a redução da intensidade de uma banda na região de 1750 cm^{-1} do espectro do Histoacryl[®] após a sua polimerização.

Além disso, quando o PZQ é incorporado às nanopartículas ocorre a supressão do seu espectro, permanecendo apenas o espectro referente à nano com algumas bandas ausentes.

Na segunda comparação relaciona-se as nanopartículas PBCA-PZQ-PS-80 e nanopartícula PBCA com o fármaco e o revestimento das nanopartículas (Figura 7).

Figura 7 – Espectros de IR para nano PBCA-PZQ-PS-80, nano PBCA, PZQ e PS-80



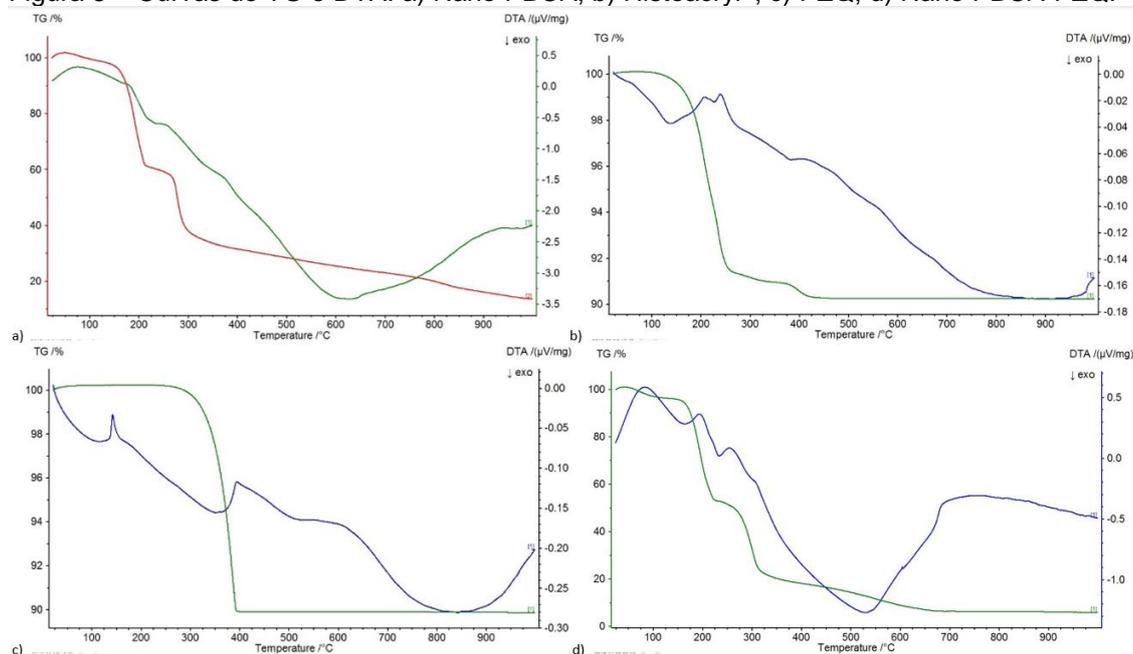
Fonte: O autor.

Conforme mostrado nos espectros, nota-se a presença de duas bandas características na região de 3500 a 2750 cm^{-1} manifestadas em todos os espectros com diferença apenas em suas intensidades. Outro ponto a se considerar é a supressão do espectro da nanopartícula PBCA e da nanopartícula PBCA-PZQ quando aplicado o revestimento de PS-80.

Em seguida, foram realizadas as análises térmicas de TG e DTA para observar a estabilidade que o material apresentava. A análise das curvas de TG e DTA está separada em duas partes, onde a primeira representa o comportamento da

nanopartícula PBCA, do *Histoacryl*[®], do PZQ e da nanopartícula PBCA-PZQ (Figura 8), enquanto a segunda representa o comportamento da nanopartícula PBCA-PZQ-PS-80 e do PS-80 (Figura 9).

Figura 8 – Curvas de TG e DTA: a) Nano PBCA; b) *Histoacryl*[®]; c) PZQ; d) Nano PBCA-PZQ.



Fonte: O autor.

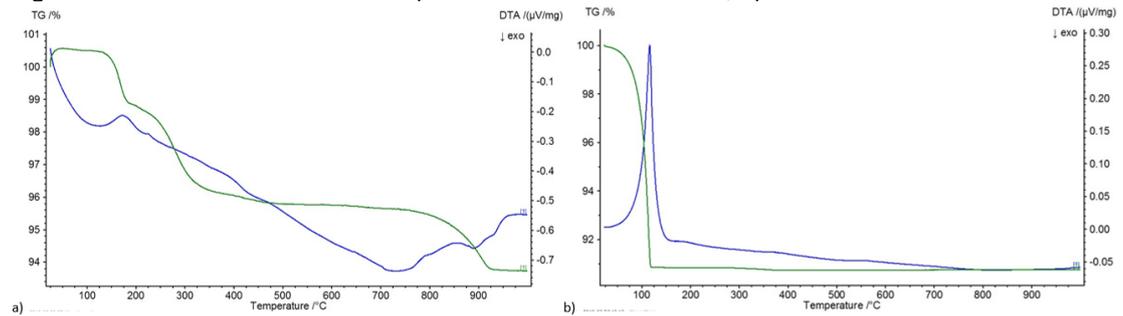
A curva de TG da nanopartícula de PBCA (curva vermelha) mostra que a nanopartícula apresenta mais de uma etapa de perda de massa, tendo sua completa degradação acima de 900°C. A curva de DTA dessa nanopartícula (curva verde) não apresentou picos bem definidos para indicar as perdas de massa.

A curva de TG do *Histoacryl*[®] (curva verde) mostras que o monômero permanece estável ate uma temperatura de 175°C, contudo sua perda massa ocorre em duas etapas, onde a primeira perda é entre 175 e 250°C, e a segunda perda é entre 375 e 400°C. a curva de DTA do monômero (curva azul) apresenta picos exotérmicos e endotérmicos de perdas de massa.

A curva de TG do PZQ (curva verde) mostra que o fármaco se mantém termicamente estável até 275°C, apresentado perda total de massa entre 275 e 395°C. A curva de DTA do fármaco (curva azul) apresenta picos endotérmicos bem definidos para indicar a perda de massa.

A curva de TG da nanopartícula PBCA-PZQ (curva verde) mostra semelhança com a curva da nano PBCA, porém a temperatura em que ocorre a perda total de massa diminui de 900 para 670°C. Diferente da curva de DTA da nano PBCA, a curva da nanopartícula PBCA-PZQ (curva azul) apresenta picos endotérmicos para indicar a perda de massa.

Figura 9 – Curvas de TG e DTA: a) Nano PBCA-PZQ-PS-80; b) PS-80.



Fonte: O autor.

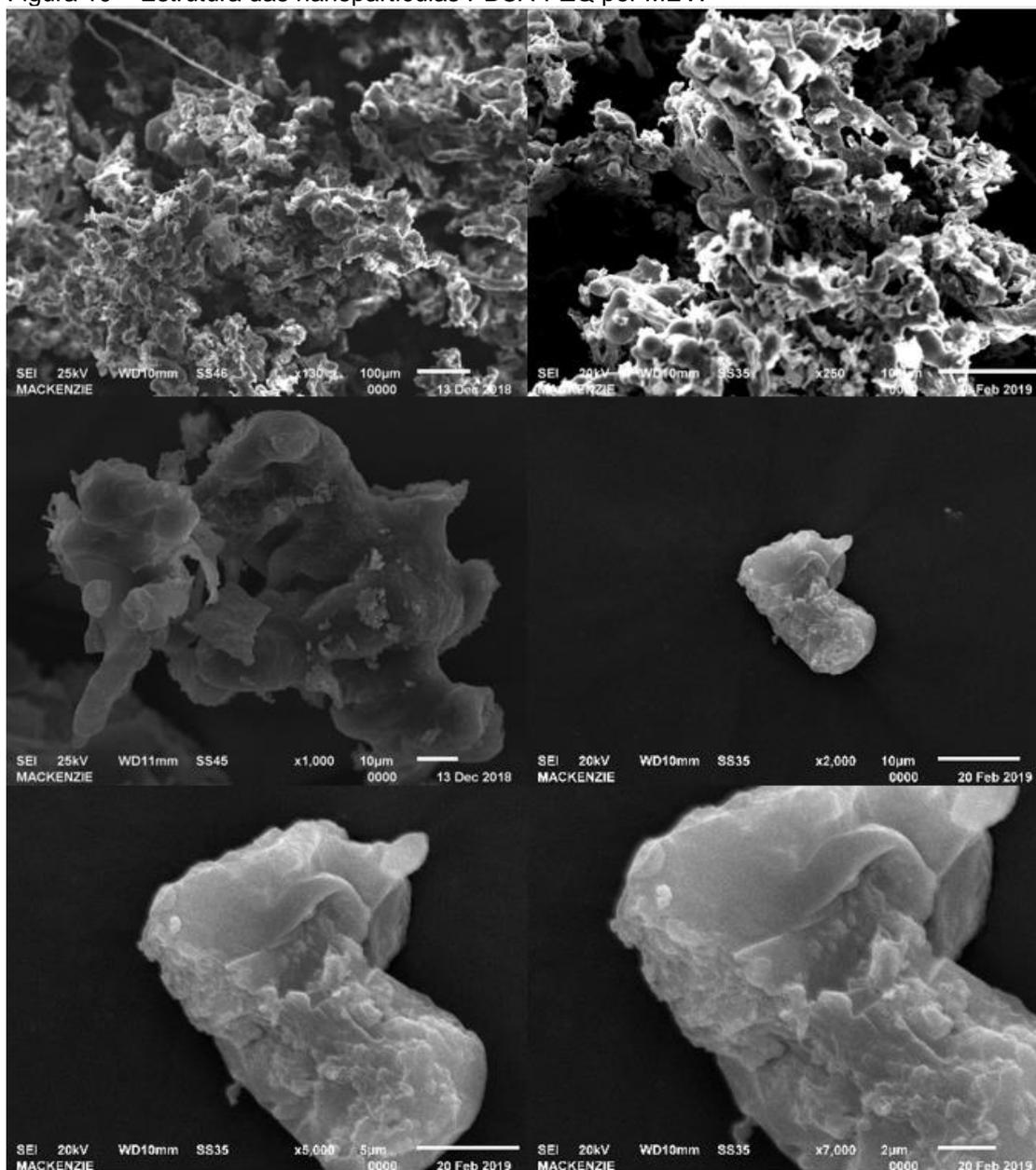
A curva de TG da nano PBCA-PZQ-PS-80 (curva verde) mostra que ao aplicar o revestimento nas nanopartículas resulta em uma maior proteção térmica visto que a um aumento na temperatura necessária para a total degradação do material. A curva de DTA dessa nanopartícula (curva azul) um único pico endotérmico para a perda de massa.

A curva de TG do PS-80 (curva verde) apresenta uma única perda de massa entre 50 e 125°C, mostrando ser pouco estável termicamente quando em solução aquosa. A curva de DTA do revestimento apresenta um pico endotérmico bem intenso para caracterizar a sua degradação em uma única etapa.

As análises de MEV foram realizadas para observar os aspectos morfológicos da estrutura da nanopartícula. Conforme a Figura 10 apresenta, a nanopartícula se apresenta como uma estrutura de aglomerados de partículas, indicando que durante o processo de congelamento as nanopartículas se agrupam, permanecendo dessa forma após liofilizadas. O equipamento de MEV não permite a ampliação das amostras em escala nanométrica, permanecendo em escala micrométrica. Assim, ao se ampliar algumas estruturas, nota-se formas irregulares ou sem muita definição, como o conjunto de aglomerados partículas.

Além disso, as estruturas apresentadas não são idênticas, apesar de serem da mesma amostra, mostrando que o estado das nanopartículas é variável.

Figura 10 – Estrutura das nanopartículas PBCA-PZQ por MEV.



Fonte: O autor.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando os objetivos deste trabalho e os resultados apresentados nas análises de Infravermelho, Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial, existem indícios que o desenvolvimento das nanopartículas de poli (*n*-butil cianoacrilato) incorporaram o praziquantel de forma satisfatória, bem como a eficácia na utilização do polissorbato 80 como material de revestimento. No entanto, as análises feitas apresentam aspectos qualitativos da eficiência da incorporação do fármaco ao nanossistema.

Em relação a dispersão de nanopartículas obtida em procedimento laboratorial controlado, foi possível demonstrar sua estabilidade quanto às suas características físico-químicas morfológicas. Além disso, pode-se analisar a estabilidade dos materiais empregados para a síntese das nanopartículas, permitindo considerar que esse material polimérico pode atuar como um protetor para o fármaco.

Nos aspectos qualitativos da pesquisa, os quais visavam o melhoramento da estabilidade físico-química do praziquantel a partir da sua incorporação a um nanossistema, obteve-se resultados que indicam uma efetividade do material em relação ao que fora proposto no objeto, podendo ser evidenciado nos resultados obtidos por Espectroscopia de Infravermelho, TG e DTA.

Devido a fatores de limitação de condição de rotina e técnica do espaço laboratorial utilizado para a realização deste trabalho, não foi possível realizar a determinação do diâmetro hidrodinâmico médio e distribuição de tamanhos das nanopartículas pelo método de espalhamento de luz dinâmica. da mesma forma, não foi possível determinar o Potencial Zeta, responsável por medir a estabilidade das nanopartículas, através da medida indireta da carga superficial da partícula.

6. REFERÊNCIAS

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Conceitos técnicos**. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/conceito.htm#2.8>>. Acesso em: 23 de mar. 2018.

BEHAN, N. BIRKINSHAW, C. NUAKA, CLARKE. Poly *n*-butyl cyanoacrylate nanoparticles: a mechanistic study of polymerization and particle formation. **Biomaterials**, v. 22, n. 11, p. 1335-1344, 2001.

BOLHASSANI, A.; JAVANZAD, S.; SALEH, T.; HASHEMI, M.; AGHASADEGHI, M. R.; SADAT, S. M. Polymeric nanoparticles: Potent vectors for vaccine delivery targeting cancer and infectious diseases. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 10, p. 321-332, 2014.

CHAUD, M. V.; TAMASCIA, P.; LIMA, A. C.; PAGANELLI, M. O.; GREMIÃO, M. P. D.; FREITAS, O. Solid dispersions with hydrogenated castor oil increase solubility, dissolution rate and intestinal absorption of praziquantel. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 46, p. 473-481, 2010.

CHO, K.; WANG, X., NIE, S.; CHE, Z; SHIN, D. M. Therapeutic Nanoparticle for Drug Delivery in Cancer. **American Association for Cancer Research**, v. 14, n. 5, p. 1310-1316, 2008.

COORS, E. A.; SEYBOLD, H.; MERK, H. F.; MAHLER, V. Polysorbate 80 in medical products and nonimmunologic anaphylactoid reactions. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 95, n. 6, p. 593-599, 2005.

DAMICO, F. M.; GASPARIN, F.; IOSHIMOTO, G. L.; IGAMI, T. Z.; JUNIOR, A. S. C.; FIALHO, S. L.; LIBER, A. M.; YOUNG, L. H.; VENTURA, D. F. Injeção intravitrea de polissorbato 80: estudo funcional e morfológico. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 44, n. 6, 2017.

EMAMI, S.; SIAHI-SHADBAD, M.; ADIBKIA, K.; BARZEGAR-JALALI, M. Recent advances in improving oral drug bioavailability by cocrystals. **BiolImpacts**, v. 8, n. 4, p. 305-320, 2018.

HE, M.; ZHAO, Z.; YIN, L.; TANG, C.; YIN, C. Hyaluronic acid coated poly(butylcyanoacrylate) nanoparticles as anticancer drug carriers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 373, p. 165-173, 2009.

JONG, W. H. D.; BORM, P. J. Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazards. **International Journal of Nanomedicine**, v. 3, p. 133-149, 2008.

JOSHI, S. A.; CHAVHAN, S. S.; SAWANT, K. K. Rivastigmine-loaded PLGA and PBCA nanoparticles: Preparation, optimization, characterization, *in vitro* and pharmacodynamic studies. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 76, p. 189-199, 2010.

MARAGOS, S.; ARCHONTAKI, H.; MACHERAS, P.; VALSAMI, G. Effect of Cyclodextrin Complexation on the Aqueous Solubility and Solubility/Dose Ration of Praziquantel. **AAPS PharmSci Tech**, v. 10, p. 1444, 2009.

NOVAES, M. R. C. G.; SOUZA, J. P.; ARAÚJO, H. C. Síntese do anti-helmíntico praziquantel a partir da glicina. **Química Nova**, v. 22, p. 5- 10, 1999.

SCHAFFAZICK, S. R.; STANISÇUASKI, S. G.; FREITAS, L. L.; POHLMANN, A. R. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, v. 26, p. 726, 2003.

SIGMA-ALDRICH. Materiais de laboratório. **Praziquantel**. Disponível em: <<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/p4668?lang=pt®ion=BR>>. Acesso em: 15 de ago. 2019.

SOUTO, E. B.; SEVERINO, P.; SANTANA, M. H. A. Preparação de nanoparticular poliméricas a partir da polimerização de monômeros – parte I. **Polímeros**, v. 22, p. 96-100, 2012.

SOUTO, E. B.; SEVERINO, P.; SANTANA, M. H. A. Preparação de nanoparticular poliméricas a partir da polimerização de monômeros – parte II. **Polímeros**, v. 22, p. 101-106, 2012.

TORRE, P.; TORRADO, S.; TORRADO, S. Preparation, dissolution and characterization of praziquantel solid dispersion. **Chem. Pharm. Bull.**, v.47, p.1629-1633. 1999.

Contatos: reisadriano79@gmail.com e marcelo.guimaraes@mackenzie.br