

ARTIGO**Desenvolvimento de um medicamento brasileiro nanoencapsulado para o tratamento da esquistossomose****Development of a brazilian nanoencapsulated drug for schistosomiasis treatment****Laís Bastos da Fonseca**

Vice Presidência de Produção e Inovação em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz (VPPIS/Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Email: laisbfonseca@gmail.com

Alessandra Lifstitch Viçosa

Instituto de Tecnologia em Fármaco, Fundação Oswaldo Cruz (Farmanguinhos/Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Ana Carolina Alves Mattos

Centro de Pesquisa René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz (CPqRR/Fiocruz), Belo Horizonte, MG, Brasil.

Paulo Marcos Zech Coelho

Centro de Pesquisa René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz (CPqRR/Fiocruz), Belo Horizonte, MG, Brasil.

Neusa Araújo

Centro de Pesquisa René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz (CPqRR/Fiocruz), Belo Horizonte, MG, Brasil.

Helena Pereira da Silva**Zamith**

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz (INCQS/Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Nadia Maria Volpato

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (FF/UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.

Márcio Nele

Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro (EQ/UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

José Carlos Costa da Silva**Pinto**

Engenharia Química / COPPE, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

RESUMO

A esquistossomose é uma doença parasitária que, segundo a Organização Mundial da Saúde, é um dos principais problemas de saúde pública associados à morbidade severa, sendo boa parte crianças. A administração de medicamentos em crianças constitui uma tarefa difícil, principalmente quando não há formulações pediátricas, quando altas doses de fármaco são requeridas e o fármaco apresenta um sabor amargo, como é o caso do praziquantel. Nanopartículas poliméricas são sistemas promissores para o desenvolvimento de fármacos com baixa hidrossolubilidade e gosto ruim, apresentam estabilidade físico-química, biocompatibilidade e fáceis processos de produção. Podem ainda proporcionar o aumento da biodisponibilidade e redução da variabilidade do tratamento entre pacientes. O polímero poli (metacrilato de metila) com o praziquantel encapsulado foi sintetizado pelo processo de polimerização em miniemulsão para compor uma suspensão farmacêutica pediátrica. As nanopartículas foram caracterizadas em termos das propriedades físico-químicas, toxicológicas e da atividade biológica em camundongos. Os resultados encontrados foram satisfatórios, taxa de encapsulamento de 90%, ausência de interação química fármaco-polímero e presença de atividade biológica. Uma abordagem colaborativa foi utilizada para esse desenvolvimento, envolvendo parcerias nacionais e mecanismos de financiamento independentes, uma maneira nova e poderosa de desenvolver medicamentos para doenças negligenciadas.

PALAVRAS-CHAVE: Nanopartículas; praziquantel; polimerização em miniemulsão; parcerias de desenvolvimento; esquistossomose

ABSTRACT

Schistosomiasis is a parasitic disease that, according to the World Health Organization, constitutes a major public health problem associated with severe morbidity, mostly children in preschool age. The administration of drugs in children always constitutes a difficult task, especially when formulations are not developed specifically for pediatric use, when high doses of drug are required and the drug has a bitter taste, as in the case of praziquantel. Polymer nanoparticles are promising systems for development of encapsulated drugs with low water solubility and bitter taste, due to the good physical and chemical stability, adequate biocompatibility and simple manufacturing processes. Moreover, they can enhance the bioavailability and reduce variability of treatment among patients. Poly (methyl methacrylate) doped with praziquantel was produced through a miniemulsion polymerization process to compose a pediatric pharmaceutical suspension. Nanoparticles were characterized in terms of physico-chemical properties, toxicological properties and biological activity in mice, being concluded that obtained results were satisfactory. The results were encapsulation rate around 90%, absence of chemical interaction drug - polymer and the presence of biological activity. A collaborative approach was used for this development, involving national partnerships and independent funding mechanisms, a powerful pathway for development of drugs for neglected diseases.

KEYWORDS: Nanoparticles; praziquantel; miniemulsion polymerization; development partnerships; schistosomiasis



Introdução

O desenvolvimento de medicamentos em países como o Brasil vem crescendo continuamente e ganhando cada vez mais espaço na agenda governamental. Esse aumento é justificado, dentre outros fatores, pelo incremento do desenvolvimento tecnológico no País¹.

Atualmente as dez maiores indústrias farmacêuticas do mundo respondem por aproximadamente 40,4% do mercado mundial. Cerca de 75% dessa produção é direcionada aos Estados Unidos, Japão, Alemanha, França, Itália e Reino Unido. Dessa forma, os gastos com pesquisa e desenvolvimento (P&D) são direcionados prioritariamente a doenças crônico-degenerativas, depressão e outras doenças comuns nessas populações^{1,2,3}. Assim, medicamentos adequados para o tratamento das doenças denominadas negligenciadas não são desenvolvidos (ou são desenvolvidos muito lentamente) por causa da falta de interesse das grandes indústrias farmacêuticas por esses produtos⁴.

A esquistossomose é uma doença negligenciada parasitária e um dos principais problemas de saúde pública que acometem os países subdesenvolvidos, sendo o Brasil o país mais afetado no continente americano^{5,6,7,8}. Segundo o Sistema Único de Saúde (SUS), em 2011 foram registrados 64.811 novos casos de esquistossomose no País, com 524 mortes⁹. Essa doença está presente em 74 países da África, Ásia e América do Sul, com milhões de pessoas infectadas todo ano^{8,10,11,12}. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), nas áreas tropicais e subtropicais a esquistossomose é a segunda doença mais importante em termos socioeconômicos e de saúde pública, superada apenas pela malária. Para implantação de um método de controle de transmissão eficiente, além de medidas sanitárias adequadas, é necessário também o uso da quimioterapia¹⁰.

O praziquantel (PZQ) é um anti-helmíntico de amplo espectro utilizado no tratamento oral da esquistossomose, recomendado pela OMS¹⁰. Esse fármaco possui baixa solubilidade em água e gosto muito amargo¹². O tratamento atual consiste em aplicações orais de doses diárias de 40 a 60 mg/kg de massa corpórea¹³. Atualmente só há no mercado a forma farmacêutica de comprimidos, nas dosagens de 150, 500 e 600 mg. O público alvo principal para tratamento da doença é formado por crianças, que são especialmente vulneráveis à esquistossomose. Quando infectadas na idade escolar, as crianças são frequentemente comprometidas psicológica e intelectualmente¹⁴. Assim, a administração pediátrica tem sido adaptada a partir da formulação adulta. Por isso, pode-se dizer que suspensões sem as características organolépticas apropriadas e que aplicações de doses inadequadas (em função da quebra dos comprimidos) vêm sendo utilizadas em pediatria nos dias de hoje¹⁵. Quando o público alvo principal de um medicamento é constituído por crianças, é importante que o medicamento tenha palatabilidade, para que seja possível obter maior adesão ao tratamento¹⁶.

A única formulação líquida específica para uso pediátrico e citada na literatura (Epiquantel 120 mg/mL suspensão) é produzida por uma indústria farmacêutica egípcia chamada Eipico

(*Egyptian International Pharmaceutical Industries Co.*)¹⁷. A formulação é comercializada em embalagens de 15 mL com validade de três anos à temperatura ambiente, mas não é distribuída pelo SUS no Brasil nem pela OMS no mundo^{18,19}. Em relação ao gosto dessa formulação, não parece haver qualquer relato científico disponível na literatura, por motivos não explicitados. Não se conhece, portanto, formulação pediátrica de praziquantel de boa aceitação e adequada estabilidade, talvez, em virtude da dificuldade de se conseguir um eficaz mascaramento de sabor do fármaco, que é extremamente amargo.

O desenvolvimento de um medicamento envolve várias etapas: (i) pesquisa de moléculas ativas; (ii) desenvolvimento da formulação; (iii) testes de segurança e eficácia; e, (iv) por fim, o registro. Entretanto, estima-se que cerca de 40% dos novos fármacos falhem durante o processo de desenvolvimento por apresentarem pobre biodisponibilidade, geralmente associada à baixa solubilidade em água^{20,21}. Esse é um dos maiores desafios que a indústria farmacêutica tem enfrentado nos últimos tempos, no que diz respeito à etapa de formulação. Por essa razão, diversas alternativas vêm sendo avaliadas, quando há necessidade de trabalhar com fármacos pouco hidrossolúveis. As alternativas mais relatadas na literatura são a preparação de microemulsões, o encapsulamento por lipossomas, a formação de sais, a redução do tamanho das partículas sólidas, a formação de dispersões sólidas, a complexação e o encapsulamento em nanopartículas poliméricas.

A área de nanotecnologia tem recebido ultimamente investimentos pronunciados por parte das indústrias farmacêuticas por ser promissora para o desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos para diferentes usos, como: estabilização de fármacos, proteínas e DNA recombinante perante agentes como pH e luz; prevenção da toxicidade; aumento da absorção no organismo e, conseqüentemente, da biodisponibilidade; mascaramento de sabor e outras características organolépticas; e como ferramenta para modulação da liberação de formas farmacêuticas^{22,23,24,25,26,27}.

O trabalho em esquema de redes de colaboração, envolvendo universidades, instituições governamentais e organizações não governamentais (ONG), tem tido importante papel nas pesquisas que envolvem equipes multidisciplinares com foco no desenvolvimento de novos produtos para doenças negligenciadas²⁸. A estrutura de redes permite, pelo menos em princípio, a utilização das melhores capacitações disponíveis no ambiente de P&D para a solução de um problema particular. Por isso, o trabalho em rede vem sendo desenvolvido pelos autores e instituições que apresentam este trabalho, para fins do desenvolvimento de soluções para o tratamento de doenças negligenciadas.

Diante desse cenário o objetivo principal do presente trabalho é apresentar os resultados, discutir as dificuldades e a importância da interdisciplinaridade das etapas envolvidas no processo de desenvolvimento de um medicamento nanoencapsulado para o tratamento da esquistossomose, com foco no registro desse novo produto no Brasil.



Metodologia

Produção das nanopartículas

O polímero poli(metacrilato de metila) (PMMA), dopado com PZQ encapsulado, foi produzido pelo processo de polimerização em miniemulsão em única etapa (*in situ*)²². Essa técnica vem sendo amplamente difundida na área de P&D de novos medicamentos, pois é de baixo custo, permite adequado controle da distribuição de tamanhos de partícula e torna possível o aumento de escala, ponto importante e muitas vezes negligenciado por alguns grupos de pesquisa, que podem ter seus projetos inviabilizados por dificuldades na industrialização^{29,30}.

As etapas de produção foram otimizadas de acordo com a disponibilidade dos equipamentos e envolveram as instalações do Laboratório de Engenharia de Polímeros (EngePol), no Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-graduação e Pesquisa de Engenharia (COPPE) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), dos laboratórios da área de P&D do Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), todos localizados no Rio de Janeiro.

A miniemulsão foi preparada pela mistura de uma fase orgânica composta por monômero, óleo mineral, praziquantel, Eudragit E100® e agente reticulante dimetacrilato de etilenoglicol (EGDMA) e uma fase aquosa composta por água, lauril sulfato de sódio e bicarbonato de sódio. Ambas as fases foram misturadas no homogeneizador de alta pressão. Após o preparo da miniemulsão, esta foi adicionada ao reator encamisado onde se iniciou a reação de polimerização pela adição do iniciador conforme descrito por Fonseca e colaboradores (2013)²². Após acertar as condições do meio reacional, três reações foram propostas com variações apenas na fase orgânica; NP_a composta por monômero, óleo mineral, Eudragit E100® e agente reticulante; NP_b composta por monômero, Eudragit E100® e agente reticulante e NP_c composta por monômero, óleo mineral e agente reticulante.

O polímero PMMA se destaca por apresentar bom desempenho térmico, ser resistente física e quimicamente a fatores externos (como luz e umidade), ser transparente e apresentar excelente estabilidade dimensional. Além disso, o PMMA foi o primeiro polímero acrílico a ser utilizado como biomaterial, tendo sido já usado com sucesso em uma ampla gama de aplicações médicas e farmacêuticas. O PMMA não é biodegradável, mas é biocompatível, sendo empregado em cimento dental, em próteses ósseas e no revestimento de fármacos para administração oral³¹.

Caracterização das nanopartículas

As nanopartículas foram caracterizadas em termos das distribuições de tamanhos de partícula por difração a laser, da morfologia por microscopia eletrônica de varredura e do teor residual de monômero por cromatografia gasosa (e, de forma correlacionada, da conversão do monômero a polímero). A eficiência de encapsulamento, ou seja, o teor de PZQ nas nanopartículas foi determinado por cromatografia líquida

de alta eficiência. Além disso, verificou-se a ausência de interação química entre o fármaco e a matriz de polímero pelas técnicas de infravermelho e análise térmica. Por fim foi realizado o perfil de liberação / dissolução do PZQ a partir da matriz polimérica. O perfil de dissolução foi realizado para as nanopartículas em duas condições, meio gástrico simulado, pH 1,2 e meio entérico simulado, pH 6,8. O objetivo foi avaliar a liberação do praziquantel nos dois extremos da faixa de pH do trato gastrointestinal.

As etapas analíticas foram otimizadas, de acordo com a disponibilidade dos equipamentos, e envolveu as mesmas instalações de produção das nanopartículas. Em função da demanda instrumental específica para a caracterização de materiais nanoparticulados, outros departamentos da UFRJ também foram envolvidos em algumas tarefas de caracterização, tais como a Escola de Química (EQ) e o Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano (IMA).

Estudos de atividade *in vitro* e *in vivo*

Todo trabalho cujo alvo é o desenvolvimento de um medicamento precisa submeter o produto a testes de eficácia e segurança. Esses estudos foram realizados no Centro de Pesquisa René Rachou (CPqRR) da Fiocruz, em Belo Horizonte, no Laboratório de Esquistossomose, com aprovação prévia no Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) - Licença L0118/09.

O ensaio de atividade *in vitro* foi realizado por meio de ensaio direto em vermes, após a retirada dos vermes de camundongos com 45 dias de infecção.

Os estudos *in vivo* foram realizados em camundongos após 45 dias de infecção com 100 cercárias de *S. mansoni*. O comprimido, assim como o material nanoencapsulado com e sem PZQ, foram administrados por gavagem. Após o tratamento de 78 animais, o grupo controle foi imediatamente sacrificado. Os demais grupos foram sacrificados somente após 30 dias do início do tratamento.

Estudos de toxicidade

Os estudos de toxicidade foram os de citotoxicidade e genotoxicidade (ensaio cometa), ambos realizados pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) da Fiocruz no Rio de Janeiro, empregando células sanguíneas.

Desenvolvimento da formulação

A forma farmacêutica de escolha no estudo preliminar de formulação foi a suspensão extemporânea, muito utilizada na pediatria em virtude da facilidade de administração e ajuste de dose como função da massa corpórea. Além disso, suspensões extemporâneas encontram ampla utilização na área farmacêutica, sendo que o acondicionamento do produto em sachês, por exemplo, pode favorecer a logística de distribuição do medicamento em áreas de difícil acesso.

O processo de produção por mistura direta com excipientes adequados e de grau farmacêutico aconteceu no Labora-



tório de Tecnologia Farmacêutica e demais laboratórios de pesquisa de Farmanguinhos no Rio de Janeiro. Ensaio físico e físico-químicos foram realizados para avaliação da qualidade do produto obtido. A análise sensorial foi realizada com equipe treinada composta pelas próprias pessoas envolvidas neste trabalho em dois momentos: imediatamente após a reconstituição do produto e após 10 minutos de reconstituição. As amostras não foram deglutidas, tendo sido expectoradas em recipiente específico, e o líquido de lavagem da boca utilizado entre as amostras foi a água potável.

Resultados e discussão

Aspectos técnicos

Diversas reações foram realizadas, seguindo um plano experimental estatístico apropriado. A faixa de tamanhos de partícula obtida foi de 60 a 105 nm, com distribuição unimodal e estreita (índice de polidispersão menor que 1.1). As conversões de monômero a polímero foram superiores a 96%, com teores residuais de monômero desprezíveis (menores que 1 ppm) após a liofilização. A eficiência do encapsulamento foi de aproximadamente 90%. Análises de Calorimetria Diferencial de Varredura e Infravermelho mostraram que o PZQ forma uma solução com a matriz polimérica, não ocorrendo interação química entre o fármaco e polímero²².

Como pode ser observado na Figura 1, o PZQ pode ser rapidamente liberado das nanopartículas em pH 1,2 (como no estômago) e em pH 6,8 (como no intestino), atingindo concentrações comparáveis às obtidas com comprimidos de praziquantel 600 mg de fabricante nacional. Observa-se também que não houve diferença significativa entre as composições testadas da nanopartícula (NPa, NPb e NPc). Os resultados foram considerados satisfatórios, uma vez que o medicamento se destina ao uso oral.

Nos ensaios de atividade *in vitro* (Figura 2), foi observada a contratura dos vermes após uma hora em contato com

as nanopartículas dopadas com PZQ. Esse resultado também foi observado com os vermes que receberam PZQ na forma de comprimidos. Os vermes que receberam apenas o meio de cultura se mantiveram ativos e com deposição de ovos.

O estudo se estendeu por sete dias de observação, ficando evidente que os vermes submetidos a amostras contendo o PZQ não recuperaram a estrutura e motilidade, estando a maior parte morta. Em relação aos vermes que receberam a amostra NP sem PZQ, foi observado que a ovoposição foi diminuída, quando comparada ao controle, o que também é um bom sinal. Mesmo não levando à morte do parasita, a presença das NP sem PZQ leva à redução na formação de novos vermes. Esses resultados demonstram a atividade do PZQ, mesmo encapsulado em nanopartículas de PMMA.

No ensaio de atividade *in vivo*, a taxa de mortalidade foi extremamente alta e a média dos vermes recuperada no grupo controle esteve bem acima do normal, de 10% a 30%, mostrando que a infecção foi muito forte^{32,33,34}. Além disso, a administração da dose do PZQ nas nanopartículas também não foi muito simples, em virtude do alto teor de sólidos para atingir a dose similar à do comprimido. A agulha de gavage entupiu diversas vezes, o que pode ter ocasionado flutuações na dose administrada. Esse procedimento será revisto em ensaio futuro.

A toxicidade dos materiais nanoencapsulados depende de uma série de fatores, como tamanho, concentração de fármaco e de nanopartículas, tempo de exposição, estado de saúde e características individuais do organismo em exposição. Sabe-se que os mecanismos de toxicidade de materiais nanoparticulados não são plenamente conhecidos, o que torna os potenciais efeitos sobre a saúde e sobre o meio ambiente pouco previsíveis hoje. Por isso, é muito relevante a realização dos estudos de toxicidade nos novos materiais nanotecnológicos³⁵.

No caso analisado, as nanopartículas não induziram decréscimo de viabilidade celular, quando comparados ao controle. Portanto, pode-se afirmar que as nanopartículas não apresentaram potencial citotóxico. O ensaio cometa demonstrou também a ausência de dano ao DNA. Esses resultados foram considerados

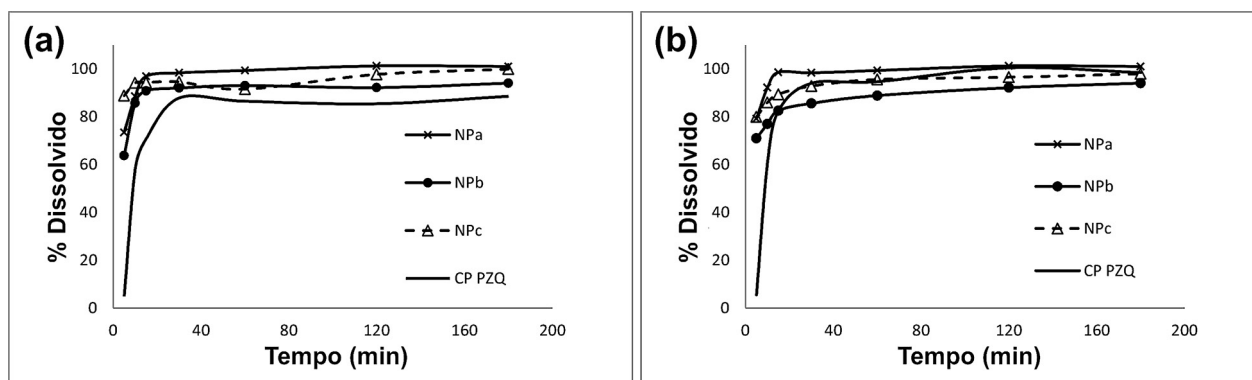


Figura 1. Resultados da liberação do PZQ a partir das nanopartículas em pH 1,2 (a) e pH 6,8 (b) versus CP PZQ - comprimido de praziquantel 600 mg comercial. Composição das nanopartículas: fase orgânica NPa (monômero, PZQ, óleo mineral, Eudragit E100® e EGDMA), NPb (monômero, PZQ, Eudragit E100® e EGDMA) e NPc (monômero, PZQ, óleo mineral e EGDMA) e fase aquosa água contendo lauril sulfato de sódio e bicarbonato de sódio, comum às três reações.

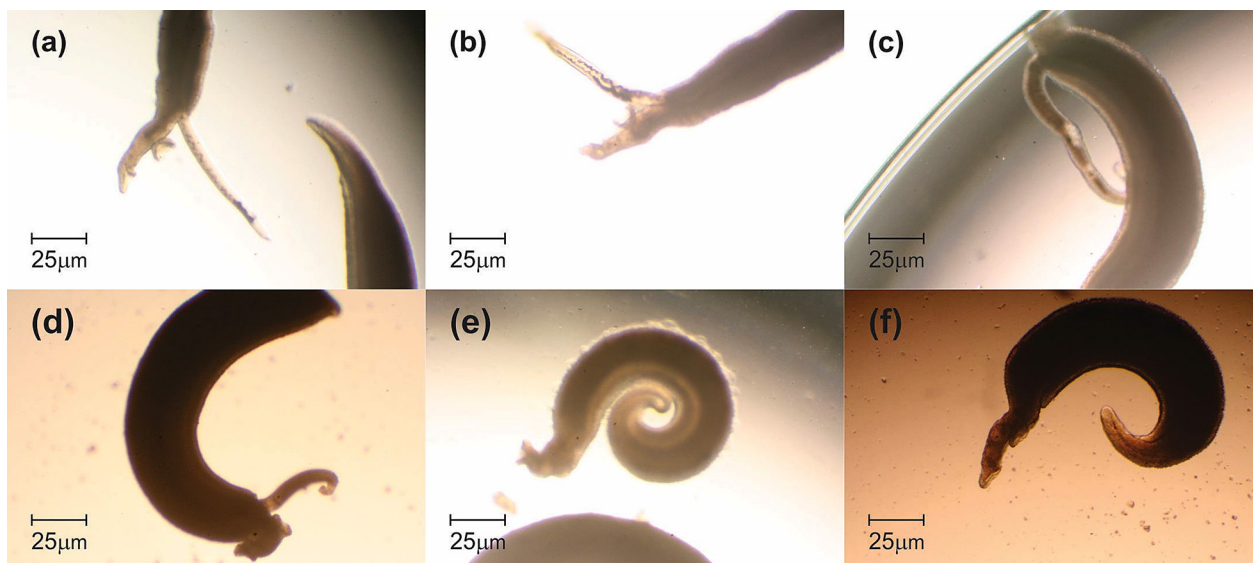


Figura 2. Vermes uma hora após receberem ou não o tratamento em meio de cultura de tecido celular específico. (a) Controle; (b) Nanopartículas (NP) sem PZQ 2 µg/mL; (c) Comprimidos de PZQ 600 mg - 1 µg/mL; (d) NPc 0,5 µg/mL; (e) NPc 1,0 µg/mL; e (f) NPc 2,0 µg/mL.

satisfatórios; entretanto, outros ensaios devem ser realizados para garantir a ausência de citotoxicidade e genotoxicidade.

Quanto à formulação, não foi sentido o gosto amargo imediato característico do PZQ após avaliação sensorial, já que o PZQ estava encapsulado e a formulação apresentava conteúdo apreciável de edulcorantes, mostrando em princípio o sucesso do trabalho. Durante a prova ocorreu uma sensação de areiosidade na língua, possivelmente em função do teor de sólidos presentes na formulação (25%). Esse aspecto foi associado à aglomeração de partículas durante o processo de liofilização e será mais explorado no futuro próximo. Após 10 minutos de preparo da dispersão do sólido liofilizado na água, o gosto amargo já podia ser percebido, indicando a rápida liberação do PZQ. Esse dado é compatível com os dados apresentados na Figura 1, que mostra que o tempo de liberação do fármaco é rápido e, portanto, deve ser alterado de forma a modular por tempo mais prolongado o desenvolvimento de sabor na boca após exposição ao medicamento.

O desenvolvimento do medicamento alvo do trabalho requer a realização de algumas etapas adicionais para efetivamente virar um produto farmacêutico e chegar ao mercado nacional. Dessa forma, após a construção da Planta Piloto de Polímeros do Engepol, foi necessária a iniciação do processo de obtenção da certificação de Boas Práticas de Fabricação (BPF). O objetivo da BPF, além de implantar a concepção da garantia da qualidade no âmbito industrial, é viabilizar a produção de lotes de PZQ encapsulado de acordo com as normas da ANVISA, para a realização dos testes toxicológicos e dos testes *in vivo* em animais e em seres humanos.

A Figura 3 ilustra as etapas em desenvolvimento para a produção do novo medicamento nanoencapsulado para o tratamento da esquistossomose (fundo branco), assim como as

etapas que ainda serão realizadas (fundo cinza), com o intuito de prospectar e planejar as etapas necessárias para composição do dossiê técnico para registro do novo produto pediátrico para o tratamento da esquistossomose.

Conclusões

A incorporação *in situ* do fármaco praziquantel em nanopartículas de poli(metacrilato de metila) pelo método de polimerização em miniemulsão foi bem-sucedida, ficando atestada a ausência de interação química do fármaco com o polímero e adequado controle do tamanho de partícula. Mostrou-se também que as nanopartículas dopadas com praziquantel encapsulado apresentam atividade *in vivo* comparável ao tratamento oral usual, não apresentando potencial citotóxico nem genotóxico. Portanto, as nanopartículas produzidas são promissoras para o desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos.

Pode-se concluir que as nanopartículas desenvolvidas apresentam grande potencial para resolver as principais deficiências associadas ao produto disponível atualmente no mercado para o tratamento da esquistossomose, uma vez que permite modular a liberação do fármaco com maior taxa de absorção pelo organismo, possibilitando o mascaramento do sabor desagradável do medicamento. Essas são etapas muito importantes para aumentar a eficiência do tratamento junto às crianças.

Agradecimentos

Os autores e instituições signatárias agradecem sinceramente o apoio técnico recebido do Laboratório de Engenharia de Polímeros (EngePol/COPPE/UFRJ), da Escola de Química/UFRJ, do Instituto de Macromoléculas/UFRJ, do Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos), do Instituto de Con-

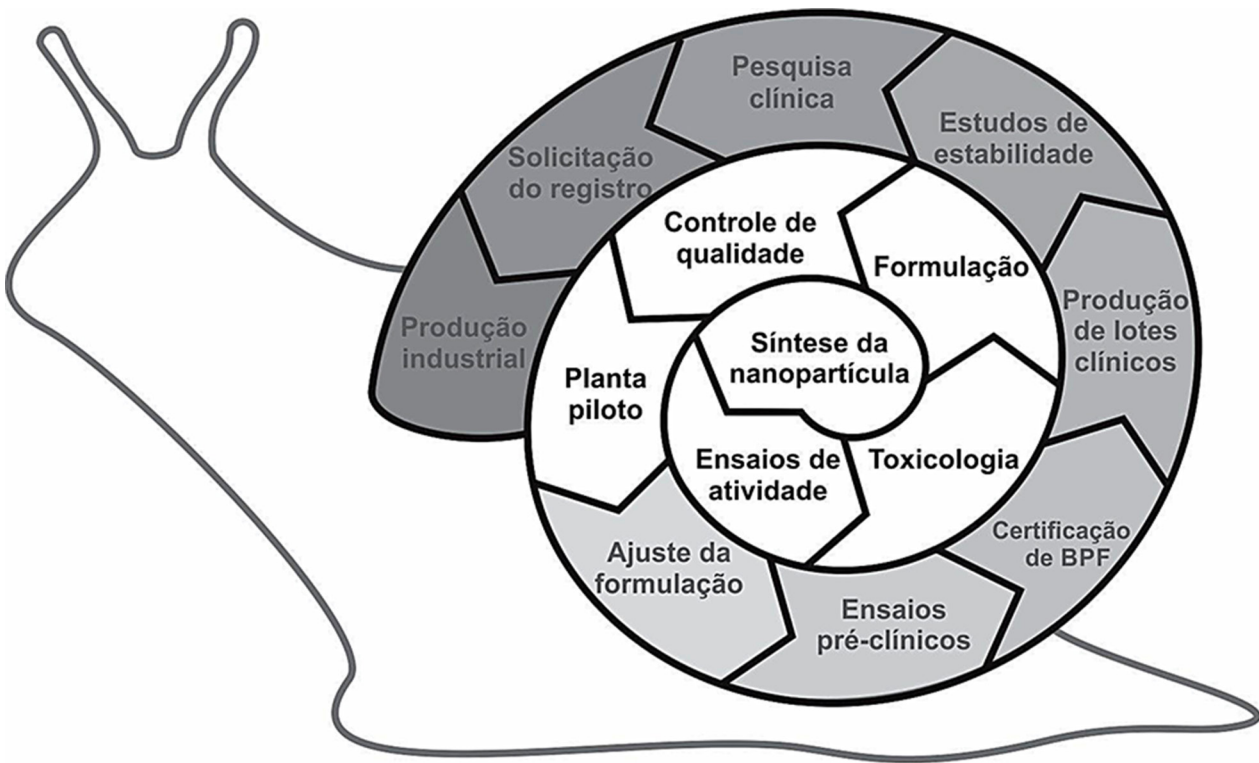


Figura 3. Etapas de desenvolvimento do novo medicamento nanoencapsulado para o tratamento da esquistossomose. Etapas em desenvolvimento (fundo branco). Etapas a serem realizadas (fundo cinza).

trole de Qualidade em Saúde (INCQS) e do Centro de Pesquisa René Rachou - Fiocruz. Os autores e instituições signatárias agradecem também o apoio financeiro e técnico recebido da FINEP e do BNDES, sem o qual esse trabalho não seria possível.

Referências

- Oliveira EA, Labra ME, Bermudez JÁ. Produção pública de medicamentos no Brasil: uma visão geral. *Cad Saude Publica*. 2006; 22(11):1-15.
- Médicos Sem Fronteiras. Desequilíbrio fatal: a crise em pesquisa e desenvolvimento de drogas para doenças negligenciadas. Geneva: Grupo de Trabalho de Drogas para Doenças Negligenciadas, Médicos Sem Fronteiras; 2001.
- Bermudez JAZ. Indústria farmacêutica, estado e sociedade crítica da política de medicamentos no Brasil. São Paulo: Editora Hucitec/Rio de Janeiro: ABRASCO; 1995.
- Reich MR, Govindaraj R. Dilemmas in drug development for tropical diseases. Experience with praziquantel. *Health Policy* 1998;44(1):1-18.
- World Health Organization. Schistosomiasis. 2011. [acesso em 03 abr. 2013]. Disponível em: <http://www.who.int/schistosomiasis/en/>.
- World Health Organization. Report of an informal consultation on schistosomiasis control. Geneva: WHO; 2011. 82 p. [acesso em 04 abr. 2013]. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78066/1/9789241505017_eng.pdf.
- Barry MA, Simon GG, Mistry N, Hotez PJ. Global trends in neglected tropical disease control and elimination: impact on child health. *Arch Dis Child*. 2013;98(8):635-41.
- Chitsulo L, Engels D, Montresor A, Savioli L. The global status of schistosomiasis and its control. *Acta Trop*. 2000;77(1):41-51.
- Brasil, Ministério da Saúde. Esquistossomose: gráficos [Internet]. Brasília: MS; 2013 [acesso em 04 maio 2013]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/serie_historica_esquistossomose_25_03_2013.pdf.
- World Health Organization. Preventive chemotherapy in human helminthiasis: coordinated use of anthelmintic drugs in control interventions: a manual for health professionals and programme managers. Geneva: WHO; 2006.
- Taylor M. Global trends in schistosomiasis control. *Bull World Health Organ*. 2008;86(10):738.
- Lindenberg M, Kopp S, Dressman JB. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system. *Eur J Pharm Biopharm*. 2004;58(2):265-78.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. 6. ed. Brasília: MS; 2005. 816 p. [acesso em 05 ago. 2013]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/esquistossomose_gve.pdf.



14. Organização Mundial da Saúde. O controle da esquistossomose: segundo relatório do comitê de especialistas da OMS. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 1994.
15. Keiser J, Ingram K, Utzinger J. Antiparasitic drugs for paediatrics: systematic review, formulations, pharmacokinetics, safety, efficacy and implications for control. *Parasitology*. 2011;138(12):1620-32.
16. Woelfle M, Seerden JP, Gooijer J, Pouwer K, Olliaro P, Todd MH. Resolution of Praziquantel. *PLOS Negl Trop Dis*. 2011;5(9):1-7.
17. Botros S, El-Lakkany N, Seif el-Din SH, Sabra AN, Ibrahim M. Comparative efficacy and bioavailability of different praziquantel brands. *Exp Parasitol*. 2011;127(2):515-21.
18. Coulibaly JT, N'gbesso YK, Knopp S, Keiser J, N'Goran EK, Utzinger J. Efficacy and safety of praziquantel in preschool-aged children in an area co-endemic for *Schistosoma mansoni* and *S. haematobium*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(12):e1917.
19. Olds GR, Dasarathy S. Schistosomiasis. *Curr Treat Opt Infect Dis*. 2000; 2:88-99.
20. Kocbek P, Baumgartner S, Kristl J. Preparation and evaluation of nanosuspensions for enhancing the dissolution of poorly soluble drugs. *Int J Pharm*. 2006;312(1-2):179-86.
21. Quan P, Xia D, Piao H, Shi, K, Jia Y, Cui F. Nitrendipine nanocrystals: Its preparation, characterization, and in vitro - in vivo evaluation. *AAPS PharmSciTech*. 2011;12(4):1136-43.
22. Fonseca LB, Nele M, Volpato NM, Pinto JC. Production of PMMA Nanoparticles Loaded with Praziquantel Through "In Situ" Miniemulsion Polymerization. *Macromol React Eng*. 2013;7:54-63.
23. Landfester K, Musyanovych A, Mailander V. From polymeric particles to multifunctional nanocapsules for biomedical applications using the miniemulsion process. *J Polym Sci Part A: Polym Chem*. 2010; 48(3):493-515.
24. Muller RH, Jacobs C, Kayser O. Nanosuspensions as particulate drug formulations in therapy. Rationale for development and what we can expect for the future. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001;47(1):3-19.
25. Oliveira FA, Vieira-Júnior GM, Chaves MH, Almeida FR, Florêncio MG, Lima RC Jr, Silva RM, Santos FA, Rao VS. Gastroprotective and anti-inflammatory effects of resin from *Protium heptaphyllum* in mice and rats. *Pharmacol Res*. 2004;49(2):105-11.
26. Yamagata Y, Misaki M, Kurokawa T, Taira K, Takada S. Preparation of a copoly(dl-lactic/glicolic acid)-zinc oxide complex and its utilization to microcapsules containing recombinant human growth hormone. *Int J Pharm*. 2003;251(1-2):133-41.
27. Ngwuluka N. Application of in situ polymerization for design and development of oral drug delivery systems. *AAPS PharmSciTech*. 2010;11(4):1603-11.
28. Wells S, Diap G, Kiechel JR. The story of artesunate-mefloquine (ASMQ), innovative partnerships in drug development: case study. *Malaria Journal*. 2013;12:68.
29. Lopez A, Chemtob A, Milton JL, Manea M, Paulis M, Barandiaran MJ, et al. Miniemulsification of monomer-resin hybrid systems. *Ind Eng Chem Res*. 2008;47(16):6289-97.
30. Manea M, Chemtob A, Paulis M, De La Cal JC, Barandiaran MJ, Asua JM. Miniemulsification in high-pressure homogenizers. *AIChE Journal* 2007; 54(1):289-97.
31. Chen F, Lou D, Yang J, Zhong M. Mechanical and thermal properties of attapulgite clay reinforced polymethylmethacrylate nanocomposites. *Polym Adv Technol*. 2011;22(12):1912-8.
32. Araujo N, Mattos AC, Coelho PM, Katz N. Association of oxamniquine praziquantel and clonazepam in experimental Schistosomiasis mansoni. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2008;103(8):781-5.
33. Araújo N, Mattos AC, Sarvel AK, Coelho PM, Katz N. Oxamniquine, praziquantel and lovastatin association in the experimental Schistosomiasis mansoni. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2008;103(5):450-4.
34. William S, Sabra A, Ramzy F, Mousa M, Demerdash Z, Bennett JL, Day TA, Botros S. Stability and reproductive fitness of *Schistosoma mansoni* isolates with decreased sensitivity to praziquantel. *Int J Parasitol*. 2001;31(10):1093-100.
35. Pyrrho M, Schramm FR. A moralidade da nanotecnologia. *Cad Saude Publica*. 2012;28(11):2023-33.

Recebido em 10/09/2013

Aprovado em 27/11/2013