

AVALIAÇÃO DO USO DE TECNOLOGIAS FARMACÊUTICAS DA CLOFAZIMINA NO TRATAMENTO DA HANSENÍASE

Maria Luiza Magalhães Ramos¹, Maria Luiza Cruz²

¹Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Brasil (mramos.malu@gmail.com)

²Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Brasil (ml.cruz@ufma.com.br)

Resumo: A clofazimina, essencial no tratamento da Hanseníase, tem limitações para uso pediátrico (>30Kg). Esta revisão identificou tecnologias farmacêuticas para aprimorar a clofazimina, que permitem o tratamento seguro de pacientes de baixo peso. A busca foi feita em 5 bases de dados diferentes, sendo selecionadas 27 publicações. Os resultados demonstraram aumento na solubilidade, mas persistem limitações: falta de dados sobre custo-benefício e impossibilidade de testar atividade contra *M. leprae*.

Palavras-chave: Hanseníase; Clofazimina; Pediátricos; Tecnologia Farmacêutica

INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma das doenças mais antigas da humanidade, que ainda se mantém como importante endemia em vários lugares do mundo, e representa um problema de saúde pública no Brasil (Jesus *et al.*, 2023). Trata-se de uma doença infecciosa, contagiosa, de evolução crônica, causada pela bactéria *Mycobacterium leprae*. Atinge principalmente a pele, as mucosas e os nervos periféricos, com capacidade de ocasionar lesões neurais, podendo acarretar danos irreversíveis quando não tratada. (Brasil, 2023).

O tratamento padrão determinado pelo Ministério da Saúde é a Poliquimioterapia Única (PQT-U), que combina rifampicina, dapsona e clofazimina, com esquemas de 6-12 meses conforme a classificação operacional. Os medicamentos são disponibilizados exclusivamente para o tratamento da hanseníase, e distribuídos através do Sistema Único de Saúde–SUS (Brasil, 2022).

Para que o tratamento seja feito na posologia correta, é necessário levar em consideração o peso do paciente. Dessa forma, a PQT-U é distribuída em duas apresentações diferentes: um blister destinado para pacientes acima de 50Kg, e outro para aqueles que pesam entre 30 e 50Kg. Quando o tratamento é destinado para pacientes que estão abaixo de 30kg é necessário fazer o ajuste da dose conforme as orientações da Portaria SCTIE/MS nº 67/2022.

Esse ajuste de dose pode ser dificultado no caso da Clofazimina, que está disponível no mercado apenas em forma de cápsulas de 50 e 100 mg. Portanto, nesses casos, recomenda-se calcular a dose semanal e dividir em 2 ou 3 tomadas (Brasil, 2022), seguindo o exemplo exposto na Portaria SCTIE/MS nº 67/2022

(2022, p. 35): “Uma criança com 15 kg deverá receber 105 mg de clofazimina ao longo de 7 dias ($1\text{mg/Kg} \times 15 \text{ Kg} \times 7 \text{ dias} = 105 \text{ mg}$), podendo receber uma cápsula de 50 mg 2 vezes por semana”. Dessa forma, a administração da clofazimina no tratamento da Hanseníase para esses pacientes nem sempre é feita de forma segura, devido à inviabilidade de administração de doses menores que 50 mg.

A baixa solubilidade aquosa da Clofazimina limita o desenvolvimento de formulações alternativas, enquanto os altos custos de tecnologias inovadoras representam um desafio adicional no caso de doenças tropicais negligenciadas, as quais devem ter tratamentos com custo acessível para diversas populações e sistemas de saúde (Fiocruz, 2013).

Diante do baixo investimento em inovações farmacêuticas para o tratamento da Hanseníase, e a vasta disponibilidade de tecnologias - com suas respectivas características e custos variados -, este trabalho tem como objetivo avaliar as tecnologias farmacêuticas disponíveis para o desenvolvimento de novas formulações de clofazimina adequadas para pacientes pediátricos ou de baixo peso com hanseníase, considerando aspectos de eficácia, segurança e viabilidade econômica.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa de Revisão Integrativa da literatura nacional e internacional acerca das tecnologias farmacêuticas existentes que possam aprimorar o fármaco clofazimina. A pesquisa foi feita seguindo a metodologia descrita por Mendes, Silveira e Galvão (2008). Na primeira etapa foi definida a seguinte questão norteadora: Quais as tecnologias farmacêuticas existentes que podem tornar a

administração da clofazimina mais segura para pacientes que estão abaixo de 30 kg, sendo eles pediátricos ou não?. Além disso, o estudo também foi guiado pelas perguntas específicas: Como essa mudança impacta na melhoria do tratamento da Hanseníase? e Qual a viabilidade econômica para a produção dessa possível nova forma farmacêutica?

O levantamento dos estudos foi feito no período de janeiro a março de 2024, nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed, Scopus, Embase e Science Direct. Foram utilizados os operadores booleanos “AND” e “OR” em conjunto com os descritores em português, inglês e espanhol, escolhidos a partir dos vocabulários Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Emtree: “Clofazimina”, “Clofazimine”; Technology”, “Tecnología”, “Tecnologia Farmacêutica”; “Biofarmácia”; Farmacêutica”, “Biofarmácia”, “Pharmaceutical”, “Pharmaceutical”, “Formulação Farmacêutica”, “Drug Formulation”, “Formulación Farmacéutica”; “Hanseníase”, “Leprosy”, “Lepra”; “Pediatria”, “Pediatrics”, “Pediatria”, “Criança”, “Child”, “Niño”. Além disso, acrescentou-se o descritor “Dissolução”, assim como os seus correspondentes em inglês e espanhol (Dissolution, Disolución), na tentativa de encontrar estudos com alternativas para aumentar a solubilidade da clofazimina, uma vez que a sua baixa solubilidade em água é um dos principais desafios para o desenvolvimento de uma nova forma farmacêutica.

Não houve delimitação temporal para a busca, a fim de abranger uma ampla gama de estudos e acompanhar a evolução das pesquisas. Como critérios de inclusão, foram considerados estudos que apresentassem novas formas farmacêuticas e/ou alternativas para o aumento de solubilidade da clofazimina. Como critérios de exclusão: estudos não direcionados para o aprimoramento das propriedades da clofazimina, que não respondessem à pergunta norteadora e nenhuma das questões específicas, e que não apresentassem dados suficientes para a análise das tecnologias farmacêuticas

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante a busca foram encontradas 933 publicações, 792 através da combinação de descritores: “Clofazimine and Leprosy and (“Pharmaceutical Technology” or Pharmaceutical or “Drug Formulation” or Dissolution)” e 141 da combinação “Leprosy and Pediatrics and Treatment and Clofazimine”. Não houve resultado com os descritores em português e espanhol. Do total de publicações encontradas, 402 foram na base de dados Embase, 403 na ScienceDirect, 61 na PubMed, 49 na Scopus e 18 na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Após a leitura de títulos e resumos foram excluídas 130 publicações duplicadas, 722 que não correspondiam ao objetivo do estudo e 9 não disponíveis para a leitura completa. 72 publicações foram lidas na íntegra, das quais 45 foram excluídas por não terem relação com as perguntas da pesquisa, selecionando-se 27 publicações para compor esta revisão, como representado na **Figura 1**.

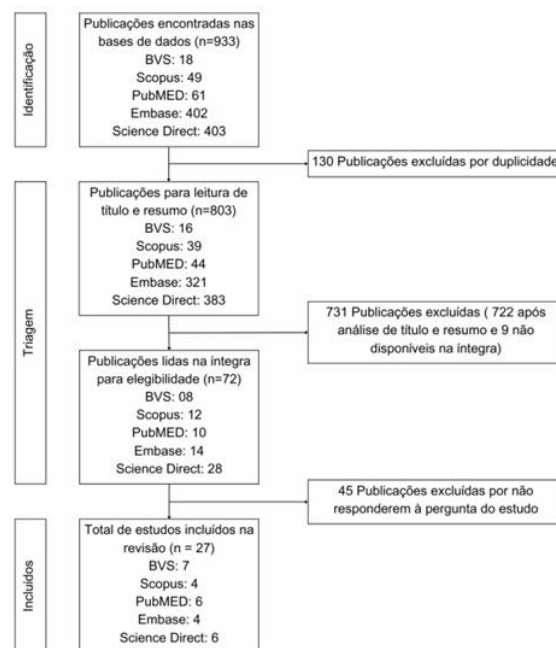


Figura 1 - Fluxograma Prisma

A amostra de publicações selecionadas incluiu 21 estudos experimentais, um deles publicado em forma de resumo, e seis estudos de revisão de literatura, que foram dispostas na **Tabela 1**, evidenciando-se o ano, título, país, autor(es), a revista, o tipo de publicação, a tecnologia farmacêutica, e a base de dados onde foi encontrado.

Tabela 1 - Artigos Selecionados para compor a Revisão

(continua)		
Autor/Ano	Título	Tecnologia Farmacêutica
Patel e Misra, 1999	Encapsulation and stability of clofazimine liposomes	Lipossomas
Hernandez-Valdepeña et al., 2009	Nanoaggregates of a random amphiphilic polyanion to carry water-insoluble clofazimine in neutral aqueous media	Nanopartícula polimérica
Bolla e Nangia, 2012	Clofazimine mesylate: A high solubility stable salt	Sal
Li et al., 2016	Complexation of clofazimine by macrocyclic CB[7] reduced its cardiotoxicity (...)	Complexação com o cucurbit[7]uril



Tabela 1 - Artigos Seleccionados para compor a Revisão

(continua)		
Autor/Ano	Título	Tecnologia Farmacêutica
Stjern <i>et al.</i> , 2017	Cyclodextrin-mesoporous sílica particle composites for controlled antibiotic release. A proof of concept toward colon targeting	Ciclodextrina e Sílica Mesoporosa
Islan <i>et al.</i> , 2017	Nanopharmaceuticals as a solution to neglected diseases: Is it possible? Role of Biorelevant	Nanotecnologias
Bannigan <i>et al.</i> , 2017	Dissolution Media in the selection of Optimal Salts forms of Oral Drugs (...). Overcoming Clofazimine intrinsic toxicity: statistical modeling and characterization of solid lipid nanoparticles	Sal
Chaves <i>et al.</i> , 2017	Development of PLGA nanoparticles loaded with clofazimine for oral delivery (...)	Nanopartícula Lipídica Sólida
Chaves <i>et al.</i> , 2018a	Facile Strategy Enabling Both High Loading and High Release Amounts of the Water-Insoluble Drug Clofazimine Using Mesoporous Silica Nanoparticles	Nanopartícula de PLGA
Chen <i>et al.</i> , 2018	Ionic Liquids as tools to improve the leprosy treatment	Sílica Mesoporosa
Julio <i>et al.</i> , 2018	Nanosystems as modulators of intestinal dapsone and clofazimine delivery	Nanopartícula e Líquidos Iônicos
Chaves <i>et al.</i> , 2018b	Synthesis and characterization of a biomimetic formulation of clofazimine hydrochloride microcrystals for parenteral administration	Sal Biomimético
Murashov <i>et al.</i> , 2018	Single Crystal FLIM Characterization of clofazimine loaded in Silica-Based Mesoporous Materials and Zeolites	Sílica Mesoporosa e Zeólitos
Angiolini e Douhal, 2019	Solid-State Behavior and Solubilization of Flash Nanoprecipitated Clofazimine Particles during the dispersion and digestion of Milk-Based Formulation	Formulações Lácteas

Tabela 1 - Artigos Seleccionados para compor a Revisão

(conclusão)		
Autor/ Ano	Título	Tecnologia Farmacêutica
Dully <i>et al.</i> , 2020	Modulating the release of pharmaceuticals from lipid cubic phases using a lipase inhibitor	Sistemas de Lipídeos Cúbicos
Sousa <i>et al.</i> , 2020	A new salt of clofazimine to improve leprosy treatment	Sal
Chaves <i>et al.</i> , 2020	Drug Delivery Systems on Leprosy Therapy: Moving Towards Eradication	Nanopartícula Polimérica
Joshi e Yadav, 2021	Road Map to the treatment of neglected diseases: Nanocarriers interventions	Nanotecnologias
Rocha, Barbosa e Araújo, 2022	Innovative drug delivery systems for leprosy treatment	Nanotecnologias
Garcia-Prats <i>et al.</i> , 2022	New Drugs and Regiments for Tuberculosis Disease Treatment in Children and Adolescents	Cápsulas Gelatinosas e Comprimidos
Jadhav <i>et al.</i> , 2023	Clofazimine nanoclusters show high efficacy in experimental TB with amelioration in paradoxical lung inflammation	Nanotecnologia para uso inalatório
Thomas <i>et al.</i> , 2023	Evaluating human Milk as a drug delivery vehicle for clofazimine to premature infants	Formulação Láctea
Santos <i>et al.</i> , 2023	Evolution of pediatric pharmaceutical forms for treatment of Hansen's disease (leprosy)	Patentes de novas formas farmacêuticas
Taneja <i>et al.</i> , 2023	Extemporaneously compounded liquid formulation of clofazimine	Suspensão Extemporânea
Yamanouchi <i>et al.</i> , 2023	Improvement and characterization of oral absorption behavior of clofazimine by SNEDDS: Quantitative evaluation of extensive lymphatic transport	SNEDDS
Naranjo, Kumar e Hudson, 2024	Pre-formulation of na additive combination of two antimicrobial agents, clofazimine and nisin A, to boost antimicrobial activity	Combinação da Nisina com nanopartículas de clofazimina

Fonte: Próprias Autoras (2024)



Nanotecnologia

Lipossomas multilamelares foram uma das primeiras abordagens exploradas para a formulação da clofazimina. Patel e Mirsa (1999) demonstraram a viabilidade da produção desses sistemas para o encapsulamento da clofazimina, através do método de hidratação de filme lipídico, descrito por Bangham *et al* (1965), e avaliaram o seu comportamento em formulação em gel e suspensão. No geral, as formulações apresentaram altas porcentagens de encapsulamento em dois dos 14 lotes projetados (71% +/- 0,05 e 61,02% +/- 0,3), e se mantiveram estáveis por 90 dias sob refrigeração (2-8°C) e 30 dias em temperatura ambiente ($\approx 25^{\circ}\text{C}$). A formulação em gel apresentou maior estabilidade que a suspensão

Em 2009, Hernandez-Valdepeña e colaboradores relataram o uso do polímero poli(metil vinil éter-alt-ácido maleico) (PMVEMA) para formar nanoagregados e aumentar a solubilidade da clofazimina através de interações eletrostáticas e hidrofóbicas entre fármaco e polímero. Entretanto, o PMVEMA apresentou forte interação com o fármaco, o que dificulta a sua liberação no sítio de ação, além da baixa degradabilidade biológica, que pode ser um risco para o acúmulo de resíduos poliméricos no organismo humano.

Posteriormente, outros pesquisadores deram continuidade ao estudo de nanopartículas lipídicas e poliméricas para melhorar as características da clofazimina. O estudo de Nie e seus colegas (2015), evidenciado na revisão de Chaves *et al.* (2020), que utilizou dispersões sólidas amorfas para melhorar a solubilidade da clofazimina (CFZ), com diferentes polímeros: ftalato de hipromelose, hipromelose e vinilpirrolidona-acetato de vinila. Os autores propuseram um modelo estrutural para o complexo CFZ-hipromelose ftalato, sugerindo que a CFZ protonada interage com o grupo carboxilato do polímero.

Chaves *et al.* (2017) desenvolveram 15 formulações de nanopartículas lipídicas sólidas, observando a influência de cada fator da formulação no resultado final. Após essas observações, conseguiram desenvolver nanopartículas otimizadas, 46 com 230,0 +/- 8,3 nm de diâmetro, potencial zeta de -34,28 +/- 2,8 mV e índice de polidispersividade de 0,149 +/- 0,01, além de ótimas porcentagem de encapsulação, com uma média de 71 +/- 2%. Os autores ainda avaliaram a toxicidade *in vitro* em células do TGI (das linhagens Caco-2, HT29-MTX e MKN-28), sem alteração significativa, e a estabilidade a 4°C, não apresentando alteração durante todo o período estudado (12 semanas).

O tamanho da partícula está relacionado com a sua permeabilidade, área de superfície e solubilidade (Liu

et al., 2024), enquanto o potencial zeta mede a carga elétrica superficial da partícula, estando associado à estabilidade coloidal e ao reconhecimento biológico (Heurtault *et al.*, 2003).

No ano seguinte, o mesmo grupo de pesquisadores (Chaves *et al.*, 2018a) publicou outros dois estudos, explorando o uso de nanopartículas poliméricas. Avaliaram o uso do poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), polímero biocompatível e classificado como seguro para uso humano, como mecanismo para a liberação controlada da clofazimina

Através de estudos *in vitro*, foi demonstrada uma liberação lenta (após 8h) e parcial (30%) do fármaco em meio gástrico, porém com elevada permeabilidade intestinal (60%) das nanopartículas, o que implica que o restante do fármaco aprisionado tem potencial para ser liberado em meio intestinal.

E avaliaram também o comportamento da combinação dos fármacos clofazimina e dapsona, através de nanossistemas poliméricos (copolímeros à base de polimetacrilato e PLGA), produzidas por meio dos métodos de nanoprecipitação e evaporação de solvente único. A formulação demonstrou capacidade de permeação em células intestinais da linhagem Caco-2, e as nanopartículas de clofazimina produzidas apresentaram 211 nm de diâmetro, um pouco menor que as nanopartículas lipídicas desenvolvidas anteriormente (Chaves *et al.*, 2018b)

Através de uma revisão de literatura, Rocha, Barbosa e Araújo (2022) destacaram outro estudo, realizado em 2017 por Li e colaboradores, que também investigou a administração conjunta de clofazimina e dapsona através de nanossistemas poliméricos aliados ao uso de quitosana, com resultados apontando que as nanopartículas se mostraram mais eficientes que os medicamentos convencionais contra o *M. tuberculosis* pulmonar em testes *in vivo* com camundongos (Li *et al.*, 2017)

Dando continuidade à investigação do uso de nanopartículas para a liberação controlada de fármacos, Dully e colaboradores (2020) exploraram o potencial dos sistemas lipídicos cúbicos, utilizando inibidores da lipase para modular a liberação de fármacos lipofílicos, utilizando a cafeína e o citrato de clofazimina como modelos. Os autores destacaram que, com o uso do inibidor, o citrato de clofazimina continuou sendo liberado em ritmo constante durante um período de teste de 3 semanas.

Para o tratamento da hanseníase, a liberação prolongada pode apresentar uma vantagem com a redução da quantidade de administração durante o tratamento, mas também apresenta risco, como a impossibilidade de retirada do medicamento do organismo em situações de hipersensibilidade,



principalmente para medicamentos com alta meia vida, como é o caso da clofazimina.

É possível observar, também, um crescente interesse na produção de nanopartículas porosas à base de silicatos. Zeólitas e sílica mesoporosa, compostos cristalinos biocompatíveis, formados por aluminossilicatos e sílica, respectivamente, apresentam ótimas propriedades para encapsulamento e liberação controlada de fármacos. Sua estrutura porosa, com alta área superficial, permite a ligação com diversos grupos funcionais e pode ser ajustada para diferentes fármacos (Bahart *et al.*, 2015; Silva, 2017).

Chen *et al.* (2018) produziram nanopartículas de sílica mesoporosa e avaliaram o seu comportamento como veículo hidrotópico. As nanopartículas apresentaram tamanho de 100 nm e potencial zeta de -21,2 mV, e foram capazes de aumentar em cerca de 10 vezes a solubilidade da clofazimina. Além disso, o estudo demonstrou, através de testes *in vitro*, que as moléculas foram capazes de adentrar em macrófagos e também apresentaram atividade antimicrobiana contra *M. tuberculosis*.

Angiolini, Cohen e Douhal (2019) investigaram a interação da clofazimina com diferentes materiais à base de sílica mesoporosa amorfa e zeólitos cristalinos. Os autores descobriram que a clofazimina pode apresentar diferentes formas dentro desses materiais, incluindo agregados, formas neutras e protonadas. Além disso, a distribuição e comportamento do fármaco variaram dependendo do material utilizado: compostos à base de sílica mesoporosa apresentaram menor proporção de agregados em comparação com as zeólitas, e os materiais com maior tamanho de poros apresentaram melhor desempenho de encapsulamento da clofazimina.

O uso de nanossuspensões e nanoemulsões também são recorrentes em estudos de solubilização de fármacos. Joshi, Quadir e Yadav (2021), através de um estudo de revisão, evidenciaram pesquisas de novas formulações promissoras para a clofazimina, dentre elas duas nanoemulsões à base de óleos naturais para uso tópico do medicamento. Joubert (2016) desenvolveu uma nanoemulsão O/A, utilizando o óleo de abacate como fase oleosa, enquanto Burger *et al.* (2018) formularam as nanoemulsões com óleos de oliva e açafrão para a administração conjunta de clofazimina, artemisinina e decoquinato.

Os sistemas autoemulsificantes, do inglês *self emulsifying drug delivery systems* (SEDDS) têm ganhado visibilidade em pesquisas de inovação de fármacos. Trata-se de misturas isotrópicas de óleos, surfactantes, co-surfactantes, e co-solventes que, ao entrar em contato com o meio aquoso, sob agitação

moderada, formam espontaneamente emulsões finas (Salawi, 2022). Essas formulações, que podem ser preparadas em escala micro ou nanométrica, denominadas, respectivamente, *self micro- e self nanoemulsifying drug delivery systems* (SMEDDS e SNEDDS), têm como objetivo melhorar a solubilidade de fármacos lipofílicos, mantendo-os em uma dispersão coloidal (Salawi, 2022; Damasio *et al.*, 2023).

Em um estudo recente, Yamanouchi e colaboradores (2023) avaliaram o uso de SNEDDS para aumentar a solubilidade da clofazimina. Os resultados indicaram que formulações contendo óleo de ricino apresentaram melhor desempenho em termos de cinética de absorção e biodisponibilidade. Essa superioridade pode ser atribuída aos efeitos laxativos do óleo de ricino, que estimulam a secreção de água no intestino e aumentam a motilidade gastrointestinal. Além disso, a escolha de surfactantes com maior equilíbrio hidrofílico-lipofílico e de óleos à base de ácidos graxos de cadeia média favoreceu a solubilização da clofazimina. O estudo demonstrou, ainda, que o uso de SNEDDS facilita o transporte linfático do fármaco.

Durante a pesquisa também foi observado o uso de nanopartículas para aprimorar outras tecnologias farmacêuticas. Júlio e sua equipe (2018) investigaram a eficácia de nanopartículas híbridas compostas por polímero PLGA e líquidos iônicos na melhoria da solubilidade da dapsona e da clofazimina. Entre os quatro líquidos iônicos testados, o (2-hidroxietílico)-trimetilamônio-L-fenilalaninato [Cho][Phe] se mostrou o mais eficiente em aumentar a solubilidade de ambos os fármacos, especialmente da clofazimina, com um aumento de 10 vezes.

As nanopartículas de PLGA foram produzidas por uma técnica de emulsão dupla, incorporando o líquido iônico e o fármaco na fase interna, com eficácia de encapsulamento em torno de 64% e apresentaram um diâmetro de 580 nm para a clofazimina, um pouco maior quando comparado com outros estudos expostos.

Jadhav *et al.* (2023) desenvolveram e caracterizaram nanoaglomerados para uso inalatório, contendo nanocristais de clofazimina (CFZ-NA) para potencial aplicação na terapia da tuberculose, realizando testes *in vitro* de atividade antimicrobiana contra o *M. tuberculosis* e *in vivo* com camundongos infectados. Essa formulação busca superar os desafios associados ao uso de nanocristais isolados, como a exalação das partículas e a baixa fluidez do pó.

O tamanho de partícula é um fator determinante para a administração de medicamentos pela via pulmonar, quando menores que a faixa de 1 a 5 µm são exaladas, e, quando maiores, são depositadas sobre as



vias aéreas superiores (Aulton e Taylor, 2016). Os resultados demonstraram que os CFZ-NA apresentaram maior solubilidade e menor citotoxicidade em macrófagos, comparados ao fármaco puro e aos nanocristais de clofazimina (CFZ-NC). Além disso, a atividade antimicrobiana contra *M. tuberculosis* dos CFZ-NA foi semelhante à dos CFZ-NC. A formulação em nanoaglomerados proporcionou melhorias significativas no comportamento aerodinâmico das partículas, tornando-as mais adequadas para a deposição pulmonar e aumentando a eficácia da terapia.

Recentemente, Naranjo, Kumar e Hudson (2024) desenvolveram uma nanossuspensão inovadora combinando nisina A e o sal de clofazimina-TFA (produzido por meio de ácido trifluoracético). Nisina A é um peptídeo natural, produzido por *Lactococcus lactis* subsp (Arúz, 2011), que apresenta atividade antimicrobiana. Essa formulação visa aproveitar as propriedades antimicrobianas sinérgicas das duas moléculas e, ao mesmo tempo, explorar a natureza catiônica da nisina para estabilizar a nanossuspensão. Essa combinação se mostrou promissora contra *S. aureus*, além de prevenir a dissociação do sal.

Complexos de Inclusão

Complexos de Inclusão são formados por meio da interação não covalente, e reversível, do fármaco com moléculas receptoras que possuem cavidades hidrofóbicas, onde o fármaco lipofílico é encapsulado (Geng, Sessler e Guo, 2020). Macrociclos, como a ciclodextrina (CD) e cucurbiturilas (CBs) são descritos em diversos estudos como hospedeiros eficientes para a inclusão de fármacos pouco solúveis em água (Webber e Langer, 2017).

Schwinte *et al.* (2013) demonstraram que a solubilidade da clofazimina pode ser melhorada de 30 a 50 vezes após a inclusão na ciclodextrina, conforme evidenciado na revisão de Islan e colaboradores (2017).

Li *et al.* (2016) investigaram a influência da complexação supramolecular da clofazimina com o cucurbit[7]uril (CB[7]), um macrolídeo sintético com uma cavidade hidrofóbica que pode formar complexos de inclusão com diversas moléculas orgânicas. No caso da clofazimina, a complexação com CB[7] proporcionou aumento da solubilidade em meio ácido e redução da cardiotoxicidade (observada em ensaios *in vivo* utilizando zebrafish), sem alterar a atividade antimicrobiana testada contra *Mycobacterium smegmatis*.

O estudo de Stjern *et al.* (2017), propôs combinar as propriedades de ciclodextrinas (CDs) e partículas de sílica mesoporosa (MSPs) para desenvolver um sistema de liberação controlada para a clofazimina. A formação de complexos de inclusão CLZ-CD dentro

das MSPs poderia retardar a liberação do fármaco, proporcionando um efeito de liberação sustentada. Os resultados obtidos indicaram que a interação entre a clofazimina e as CDs pode, de fato, influenciar o perfil de liberação. No entanto, o estudo demonstrou que a inclusão do fármaco na CD pode, em alguns casos, inibir completamente a sua liberação, devido à formação de complexos de inclusão muito estáveis.

Sais

A formação de sais é a alternativa mais simples e barata para aumentar a solubilidade aquosa de um fármaco, comumente utilizada na indústria farmacêutica há bastante tempo (Elder, Holm e Diego, 2013; Berry e Steed, 2017). Segundo definições da ANVISA, a classificação farmacêutica de um sal se baseia pela cristalização de um IFA por um ácido ou uma base, onde deve ocorrer uma interação iônica entre o fármaco carregado e o componente de carga oposta (ácido/base) (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2017).

Bolla e Nangia (2012) desenvolveram seis sais diferentes da clofazimina (utilizando os ácidos metanossulfônico, maleico, isonicotínico, nicotínico e malônico). Todos os sais apresentaram melhor solubilidade que a forma comercial da clofazimina, entretanto, foi o mesilato de clofazimina que mais se destacou, sendo 94 vezes mais solúvel que a clofazimina livre em meio de etanol 60%, além de apresentar boa estabilidade em meio aquoso.

Bannigan *et al.* (2017) ampliaram essa investigação, sintetizando e caracterizando outros novos sais de clofazimina (oito no total). Embora todos os sais tenham apresentado maior solubilidade em água, a estabilidade em meio gastrointestinal simulado foi um desafio, com a formação de precipitados de cloridrato de clofazimina. Os sais de melhor desempenho foram respectivamente citrato, fosfato e sulfato, os quais permaneceram conservados durante três semanas, e tiveram a sua atividade antimicrobiana testada para o *S. aureus*, demonstrando boa atividade, embora menor que a atividade da forma livre da clofazimina (solubilizada em dimetilsulfóxido).

Sousa *et al.* (2020) exploraram a formação do sal de clofazimina com ácido 4-aminobenzóico (PABA), obtendo um aumento substancial na solubilidade em meio hidroalcoólico (60% etanol), obtendo uma concentração máxima de solubilização 29 vezes maior e atingindo o equilíbrio de supersaturação 5 vezes mais rapidamente. No entanto, a estabilidade desse sal em meio fisiológico não foi investigada, e pode representar um desafio para a formulação, uma vez que a dissociação e a formação de precipitados podem ocorrer, como observado em estudos anteriores.



Embora a solubilidade da clofazimina seja um ponto chave para a produção de novas formas farmacêuticas, alguns estudos focaram também em outras problemáticas relacionadas ao uso desse medicamento.

A clofazimina é conhecida por sua bioacumulação em macrófagos e tecidos na forma de inclusões cristalinas, denominado em inglês *crystal-like drug inclusions* (CLDI), e alguns autores acreditam que essa bioacumulação possa ser responsável, em parte, pela pigmentação cutânea (Murashov *et al.*, 2017; Willmer *et al.*, 2022). Visando potencializar o tratamento da hanseníase e reduzir os efeitos adversos, Murashov e colaboradores (2018) sintetizaram e avaliaram sais de clofazimina, com propriedades semelhantes aos CLDIs.

Dentre os sais sintetizados, o cloridrato de clofazimina (CFZ-HCl) apresentou as características mais promissoras, mimetizando as propriedades dos CLDIs. Em estudos em camundongos, o CFZ-HCl demonstrou ser bem tolerado pela via intravenosa, não induzindo toxicidade, e proporcionou uma redução significativa da pigmentação cutânea quando comparado à clofazimina convencional. Todavia, a avaliação foi realizada após uma única administração, sendo necessário investigar os efeitos de tratamentos crônicos. Além disso, o estudo se concentrou na administração intravenosa e, portanto, não houve avaliação da biodisponibilidade oral do CFZ-HCl.

Formulações Lácteas

O leite é formado por um conjunto de lipídios, proteínas e carboidratos, atuando como uma emulsão natural, capaz de mascarar sabores, fornecer gastroproteção e solubilizar componentes lipofílicos, sendo um veículo barato e abundante que contém as características desejadas para a administração oral de medicamentos (Soulele e Macheras, 2015; Boyd *et al.*, 2018).

O estudo de Salim *et al.* demonstrou que o leite e fórmulas infantis podem solubilizar fármacos pouco solúveis, apresentando características semelhantes a emulsões, e que as nanopartículas de clofazimina são viáveis e têm o seu potencial melhorado em coformulação com ácidos graxos de cadeia média ou triglicerídeos simples. Isso converge com dados apresentados por Yamanouchi *et al.* (2023), citado anteriormente, que também demonstrou melhor desempenho na solubilização da clofazimina ao interagir com ácidos graxos de cadeia média.

Após as constatações de Salim *et al.* (2019), Ponsonby-Thomas e colegas (2023) propuseram a solubilização da clofazimina associada a nanopartículas em leite humano, para administração em neonatos prematuros. Observou-se que a

quantidade de nutrientes e sais relevantes no leite influencia a capacidade de solubilização, e a clofazimina mostrou-se mais solúvel no leite pré-digerido, provavelmente devido aos ácidos graxos. Os triglicerídeos quando degradados formam estruturas coloidais de monoglicerídeos e ácidos graxos, que proporcionam um ótimo ambiente de solubilização, sobretudo para componentes cristalinos fracamente básicos- como é o caso da clofazimina- devido à interação iônica com os ácidos graxos formados (Boyd *et al.*, 2018).

Formulações Extemporâneas

Taneja e colaboradores (2023) desenvolveram uma suspensão extemporânea utilizando comprimidos de 100mg de clofazimina, com potencial para ser armazenada em temperatura ambiente entre duas a quatro semanas. A estabilidade física foi avaliada por um período de 30 dias, não sendo observadas alterações visuais ou microscópicas, além de ausência de crescimento microbiano.

Os autores destacam a facilidade de preparação da formulação, utilizando excipientes comumente encontrados, e a possibilidade de adaptação para diferentes pacientes. No entanto, é necessário ressaltar a necessidade de uma avaliação cuidadosa da viabilidade econômica dessa abordagem, considerando a necessidade de preparações frequentes ao longo do tratamento da hanseníase, que pode durar no mínimo seis meses.

Outros Estudos

Garcia-Prats e colaboradores (2022) realizaram uma revisão de literatura destacando o progresso no desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de tuberculose de crianças e adolescentes. Apesar de ser um estudo voltando para o tratamento de outra enfermidade, os autores identificaram dois estudos em andamento para formas pediátricas da clofazimina: o estudo Clofazimine PK, iniciado em 2020, que está avaliando o uso de cápsulas gelatinosas, e o estudo CATALYST, iniciado em 2021, que investiga a produção de comprimidos voltados para o público infantil.

Em outro estudo de revisão, Santos *et al.* (2023) destacaram patentes de formulações inovadoras para uso infantil, sendo oito referentes à clofazimina. Foi identificado o uso de emulsões, soluções e cápsulas para administração oral, uso de suspensões para a via intravenosa e o uso de emulsões e partículas micronizadas para administração pulmonar.

Esses achados são promissores para o desenvolvimento de formulações de clofazimina mais eficazes e bem toleradas para uso pediátrico. Ainda assim, são necessárias mais pesquisas para avaliar a estabilidade de longo prazo dessas formulações e explorar a seleção ideal de excipientes.



Diante das dificuldades de modelos experimentais com o *Mycobacterium leprae*, por ainda não haver meios para o seu cultivo *in vitro*, nenhum dos estudos selecionados conseguiu realizar testes que avaliassem se a ação terapêutica da clofazimina para a hanseníase era mantida após as alterações propostas.

Medicamentos Para Doenças Negligenciadas

Recentemente é possível evidenciar avanços no que diz respeito a diagnósticos e tratamentos das doenças negligenciadas, mas o peso dessas enfermidades sobre a saúde pública global continua sendo significativo. A falta de interesse do mercado farmacêutico em investir nesse setor, devido à baixa rentabilidade, retarda o desenvolvimento de novas ferramentas para o controle e eliminação dessas doenças (Vieira, 2023). Diante disso, é notória a necessidade de uma produção de baixo custo para medicamentos voltados para as doenças negligenciadas.

Durante a revisão foi possível observar que o estudo da clofazimina não é tão recente, e muitas abordagens diferentes foram propostas para melhorar as características do fármaco, mas nenhuma chegou a ser produzida industrialmente.

Apesar da grande variedade de tecnologias farmacêuticas encontradas, os estudos não abordam de maneira extensiva os custos de matéria-prima e produção de cada uma, o que limita um dos objetivos específicos deste trabalho: analisar o melhor custo-benefício para a produção de um novo medicamento.

Todos os estudos que exploram a formação de sais citam esse processo como o mais econômico para aumentar a solubilidade de um fármaco. Entretanto, outras tecnologias como SNEDDS e formulações biomiméticas também são apontadas como econômicas no âmbito industrial, e a limitação de informações encontradas na literatura dificulta a comparação econômica entre tecnologias distintas.

Perspectivas Futuras

É evidente que as pesquisas em torno da clofazimina vêm crescendo, sobretudo na área da nanotecnologia. Entretanto, outras técnicas, como a formação de sais e a complexação, também chamam a atenção de pesquisadores no cenário atual. Novos estudos comparativos entre tecnologias diferentes são essenciais para se entender a melhor forma de utilização de cada uma.

Todavia, o custo final de um novo medicamento para a hanseníase não pode ser elevado, tendo em vista que é uma doença de notificação compulsória e o seu tratamento é financiado pelos sistemas de saúde. Dessa forma, há a necessidade de avaliação de custo-benefício das novas tecnologias propostas, para que se possa prever a aplicabilidade no mercado.

Outra temática promissora para a otimização da farmacoterapia da clofazimina é a impressão 3D de medicamentos. Essa tecnologia permite a criação de medicamentos personalizados, com doses e formatos adaptados às necessidades individuais de cada paciente, possibilitando administrações mais seguras e eficazes, sobretudo para medicamentos que apresentam poucas formas farmacêuticas disponíveis no mercado (Zhu *et al.*, 2020).

Além da necessidade de explorar novas tecnologias para a formulação da clofazimina, é fundamental aprofundar o conhecimento sobre seus mecanismos de ação e os fatores que levam aos efeitos adversos, que ainda não são completamente compreendidos. Os meios de precipitação do fármaco e indução da hiperpigmentação cutânea devem continuar a ser explorados. Além disso, é importante entender se a mudança no fármaco impactaria na sua atividade antimicrobiana contra o *M. leprae*, e quais são os meios possíveis para estudar essa interação, em vista da impossibilidade de cultivo *in vitro* da bactéria.

CONCLUSÃO

A clofazimina é um fármaco de extrema importância para o tratamento da hanseníase, mas que, devido à escassez de formas farmacêuticas disponíveis no mercado, apresenta limitações para o tratamento de crianças e outros pacientes abaixo de 30 kg. A alta lipofilicidade foi apontada como um dos principais empecilhos para sua administração e mudança da forma farmacêutica.

Através do presente trabalho, foi possível identificar diversas tecnologias farmacêuticas diferentes. A nanotecnologia foi o meio mais explorado dentre os estudos encontrados, presente em 16 das 27 publicações selecionadas, sendo desenvolvidas através de matrizes lipídicas, poliméricas e inorgânicas. O seu uso foi apontado para fins de redução do tamanho da partícula, proteção do fármaco, desenvolvimento de formulações de liberação prolongada e para aprimoramento de outras tecnologias farmacêuticas, como no caso dos líquidos iônicos e da formulação à base de leite.

A segunda tecnologia mais explorada foi a formação de sais, presente em cinco publicações, evidenciando-se sete novos sais de clofazimina promissores, com significativo aumento de solubilidade, embora alguns desses sais necessitem de estudos biofarmacêuticos mais aprofundados. Em seguida destacam-se emulsões (quatro publicações), seguidas do método de complexação (três publicações), do sistema autoemulsificante e da formulação extemporânea (ambos presentes em apenas uma publicação).

As limitações deste estudo incluem a falta de informação sobre os custos de produção das



tecnologias farmacêuticas desenvolvidas, tornando inviável a comparação de custo benefício entre tecnologias distintas; a baixa quantidade de estudos voltados para a farmacoterapia de pacientes abaixo de 30 kg; e a impossibilidade de avaliar se o uso dessas tecnologias afetaria a atividade antimicrobiana da clofazimina no tratamento da hanseníase, devido à dificuldade de testes com o *M. leprae*.

Este trabalho pode servir como base para pesquisas futuras, e apresentou grande relevância ao evidenciar a existência de diversas tecnologias farmacêuticas distintas passíveis de serem utilizadas para o aprimoramento da clofazimina, comprovando a possibilidade de mudança da forma farmacêutica e aumento da solubilidade aquosa do fármaco

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Guilherme Diniz Tavares, da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), pelas suas contribuições durante a defesa do trabalho de conclusão de curso.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Nota Técnica 2 de 2017: registro de medicamentos novos, genéricos e similares contendo solvatos e cocrístaís como insumo farmacêutico ativo**. Brasília, 3 de fevereiro de 2017. Disponível em: < <https://antigo.anvisa.gov.br/documents/33836/349757/NOTA+T%C3%89CNICA+02+2017+-+Registro+de+medicamentos+novos%2C+gen%C3%A9ricos+e+similares+contendo+solvatos+e+cocrístaís+como+insumo+farmac%C3%AAutico+ativo/0dcff85e5ce9-4639-b312-3d36d5425237> >. Acesso em: 24 de julho de 2024.

ANGIOLINI, L.; COHEN, B.; DOUHAL, A. Single crystal FLIM characterization of clofazimine loaded in silica-based mesoporous materials and zeolites. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 20, n. 12, p. 2859-2876, Jun. 2019. DOI: 10.3390/ijms20122859. Disponível em: < <https://doi.org/10.3390/ijms20122859> >. Acesso em: 24 de março de 2024.

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN, L. V. **Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos**, 9ª Ed., Porto Alegre: Artmed, 2013.

ARAUZ, L. J. **Produção de nisina em leite diluído por *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* ATCC 1154 em biorreator**. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) Universidade de São Paulo. São Paulo, p. 156, 2011.

AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. **Delineamento de formas farmacêuticas**. Tradução: Francisco Sandro Menezes. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

BAHARTI, C.; NAGAICH, U.; PAL, A. K.; GULATI, N. Mesoporous silica nanoparticles in target drug delivery system: a review. **Inet. J. Pharm. Investigation**, v. 5, n. 3, p. 124-133, Jul. 2015. DOI: 10.4103/2230-973X.160844. Disponível em: < <https://jpionline.org/10.4103/2230-973X.160844> >. Acesso em: 5 de agosto de 2024.

BANNIGAN, P.; DURACK, E.; MADDEN, C.; LUSI, M.; HUDSON, S. P. Role of Biorelevant Dissolution Media in the Selection of Optimal Salt Forms of Oral Drugs: Maximizing the Gastrointestinal Solubility and in Vitro Activity of the Antimicrobial Molecule, Clofazimine. **ACS Omega**, v. 2, n. 12, p. 8969-8981, Dez 2017. DOI: 10.1021/acsomega.7b01454. Disponível em: < <https://doi.org/10.1021/acsomega.7b01454> >. Acesso em: 15 de março de 2024.

BERRY, D. J.; STEED, J. W. Pharmaceutical cocrystals, salts and multicomponent systems; intermolecular interactions and property based design. **Advanced Drugs Delivery Reviews**, v. 117, p. 3-24, Ago. 2017. DOI: 10.1016/j.addr.2017.03.003.

BOLLA, G.; NANGIA, A. Clofazimine Mesylate: A High Solubility Stable Salt. Crystal. **Growth & Design**, v. 12, n. 12, p. 6250-6259, Nov. 2012. DOI: 10.1021/cg301463z. Disponível em: < <https://doi.org/10.1021/cg301463z> >. Acesso em: 17 de março de 2024

BOYD, B. J.; SALIM, M.; CLULOW, A. J.; RAMIREZ, G.; PHAM, A. C.; HAWLEY, A. The impact of digestion is essential to the understanding of milk as a drug delivery system for poorly water soluble drugs. **J. Controlled Release**, v. 292, p. 13-17, Dez. 2018. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.10.027. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.10.027> >. Acesso em: 20 de julho de 2024

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Hanseníase**. Disponível em: < <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hanseníase> >. Acesso em: 23 de agosto de 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. **Portaria SCTIE/ MS nº 67, de 7 de julho de 2022**. Torna pública a decisão de aprovar, no âmbito do Sistema Único de Saúde– SUS, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase. Diário Oficial da União, Brasília, 2022.

CHAVES, L. L.; LIMA, S. A. C.; VIEIRA, A. C. C.; BARREIROS, L.; SEGUNDO, M. A.; FERREIRA, D.; SARMENTO, B.; REIS, S. Nanosystems as modulators of intestinal dapsona and clofazimine delivery. **Biomed. Pharmacot.**, v. 103, p. 1392-1396,



Jul. 2018 (b). DOI: 10.1016/j.biopha.2018.04.195. Disponível em: <

<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.195> >.

Acesso em: 01 de abril de 2024

CHAVES, L. L.; LIMA, S.; VIEIRA, A. C. C.; FERREIRA, D.; SARMENTO, B.; REIS, S. Overcoming clofazimine intrinsic toxicity: statistical modelling and characterization of solid lipid nanoparticles. **J. R. Sci. Inter.**, v. 15, n. 139, Fev. 2017. DOI: 10.1098/rsif.2017.0932. Disponível em: < <https://doi.org/10.1098/rsif.2017.0932> >. Acesso em: 22 de março de 2024.

CHAVES, L. L.; PATRIOTA, Y.; SOARES-SOBRINHO, J. L.; VIEIRA, A. C. C.; LIMA, S. A. C.; REIS, S. Drug delivery systems on leprosy therapy: moving towards eradication.

Pharmaceutics, v. 12, n. 12, p. 1202-1221, Dez. 2020. DOI: 10.3390/pharmaceutics12121202.

Disponível em: <

<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121202> >.

Acesso em: 23 de março de 2024.

CHAVES, L.L.; LIMA, S. A. C.; VIEIRA, A. C. C.; BARREIROS, L.; SEGUNDO, M. A.; FERREIRA, D.; SARMENTO, B.; REIS, S. Development of PLGA nanoparticles loaded with clofazimine for oral delivery: assessment of formulation variables and intestinal permeability. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 112, p. 28-37, Jan. 2018(a). DOI:

10.1016/j.ejps.2017.11.004. Disponível em: <

<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.11.004> >. Acesso

em: 29 de março de 2024.

CHEN, W.; CHENG, C. A.; LEE, B. Y.; CLEMENS, D. L.; HUANG, W. Y.; HORWITZ, M. A.; ZINK, J. Facile strategy enabling both high loading and high release amounts of the water-insoluble drug clofazimine using mesoporous silica nanoparticles. **ACS Appl. Mater. Interfaces**, v. 10, n. 38, p. 31870-31881, Ago. 2018. DOI:

10.1021/acsami.8b09069. Disponível em: <

<https://doi.org/10.1021/acsami.8b09069> >. Acesso

em: 01 de abril de 2024.

DAMASIO, D. S. N., *et al.* A new oral self-emulsifying drug delivery system improves the antileishmania efficacy of fexinidazole in vivo. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 631, 2023. Disponível em: <

<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122505> >.

Acesso em: 18 de maio de 2024.

DULLY, M.; BRASNETT, C.; DJEGHADER, A.; SEDDON, A.; NEILAN, J.; MURRAY, D.; BUTLER, J.; SOULIMANE, T.; HUDSON, S. P. Modulating the release of pharmaceuticals from lipid cubic phases using a lipase inhibitor. **J. Colloid Inter. Sci.**, v. 573, p. 176-192, Ago. 2020. DOI: 10.1016/j.jcis.2020.04.015. Disponível em: <

<https://doi.org/10.1016/j.jcis.2020.04.015> >. Acesso em: 29 de março de 2024

ELDER, D. P.; HOLM, R.; DIEGO, H. L. de. Use of pharmaceutical salts and cocrystals to address the issue of poor solubility. **Int. J. Pharm.**, v. 453, n. 1, p. 88-100, Ago. 2013. DOI:

10.1016/j.ijpharm.2012.11.028. Disponível em: <

<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.11.028> >.

Acesso em: 22 de julho de 2024

GARCIA-PRATS, A. J.; STARKER, J. R.; WANING, B.; KAISER, B.; SEDDON, J. A. New drugs and regimens for tuberculosis disease treatment in children and adolescents. **J. Ped. Infect. Dis. Soc.**, v. 11, n. 3, p. 101-109, Out. 2022. DOI:

10.1093/jpids/piac047. Disponível em: <

<https://doi.org/10.1093/jpids/piac047> >. Acesso em:

30 de março de 2024.

GENG, W. C.; SESSLER, J. L.; GUO, D. S. Supramolecular Prodrugs Based on Host-Guest Interactions. **Chem. Soc. Rev.**, v. 49, n. , p. 2303-2315, 2020. DOI: 10.1039/c9cs00622b. Disponível em: <

<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2020/cs/c9cs00622b> >. Acesso em: 05 de agosto de 2024

HERNANDEZ-VALDEPÑA, I.; DOMURADO, M.; COUDANE, J.; BRAUD, C.; BAUSSARD, J. F.; VERT, M.; DOMURADO, D. Nanoaggregate of a random amphiphilic polyanion to carry water-insoluble clofazimine in neutral aqueous media. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 36, n. 2-3, p. 345-351, Fev. 2009. DOI: 10.1016/j.ejps.2008.10.008. Disponível em: <

<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2008.10.008> >. Acesso

em: 21 de março de 2024.

HEURTAULT, B.; SAULNIER, P.; PECH, B.; PROUST, J. E.; BENOIT, N. P. Physico-chemical stability of colloidal lipid particles. **Biomater.**, v. 24, n. 23, p. 4283-4300, Abril 2003. DOI:

10.1016/S0142-9612(03)00331-4. Disponível em: <

[https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(03\)00331-4](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(03)00331-4) >.

Acesso em: 6 de agosto de 2024.

ISLAN, G. A.; DURAN, M.; CACICEDO, M. L., NAKAZATO, G.; KOBAYASHI, R. K. T.; MARTINEZ, D. S. T.; CASTRO, G. R.; DURAN, N. Nanopharmaceuticals as a solution to neglected diseases: is it possible?. **Acta Trop.**, v. 170, p. 16-42, Jun. 2017. DOI: 10.1016/j.actatropica.2017.02.019. Disponível em: <

<https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.02.019> >.

Acesso em: 26 de março de 2024.

JADHAV, K.; JHILTA, A.; SINGH, R.; RAY, E.; SHARMA, N.; SHUKLA, R.; SINGH, A. K.; VERMA, R. K. Clofazimine nanoclusters show high efficacy in experimental TB with amelioration in paradoxical lung inflammation. **Biomater. Adv.**, v. 154, Nov. 2024. DOI:



10.1016/j.bioadv.2023.213594. Disponível em: <
<https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2023.213594>>.
Acesso em: 23 de março de 2024.

JESUS, I. L. R. DE . *et al.*. Hanseníase e vulnerabilidade: uma revisão de escopo. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 28, n. 1, p. 143–154, 2023. DOI: 10.1590/1413-81232023281.09722022. Disponível em: <
<https://doi.org/10.1590/1413-81232023281.09722022>>. Acesso: 22 de agosto de 2023.

JOSHI, G.; QUADIR, S. S.; YADAV, K. S. Road map to the treatment of neglected tropical diseases: nanocarriers interventions. **J. Controlled Release**, v. 339, p. 51-74, Nov. 2021. DOI: 10.1016/j.jconrel.2021.09.020. Disponível em: <
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.09.020>>.
Acesso em: 28 de março de 2024.

JULIO, A.; CAPARICA, R.; LIMA, S. C.; REIS, S.; FONTE, P.; ALMEIDA, T. S. Ionic liquids as tools to improve the leprosy treatment. In: III Scientific Conferences CBIOS, **Biomedical and biopharmaceutical research**, v. 15, n. 2, p. 245-260, Out. 2018, Portugal. Anais. Lisboa: Universidade de Lusófona CBIOS. DOI: 10.19277/bbr.15.2.191. Disponível em: <
<https://doi.org/10.19277/bbr.15.2.191>>. Acesso em: 02 de abril de 2024.

LI, S.; CHAN, J. Y. W.; LI, Y.; BARDELANG, D.; ZHENG, J.; CHAN, D. P. C.; LEE, S. M. Y.; WANG, R. Complexation of clofazimine br macrocyclic cucurbit[7]uril reduced its cardiotoxicity without affecting the antimycobacterial efficacy. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, n. 31, p. 7563-7569, Set. 2016. DOI: 10.1039/c6ob01060a. Disponível em: <
<https://doi.org/10.1039/c6ob01060a>>. Acesso em: 26 de março de 2024

LIU, Y.; LIANG, Y.; YUHONG, J.; XIN, P.; HAN, J. L.; DU, Y.; YU, X.; ZHU, R.; ZHANG, M.; CHEN, W.; MA, Y. Advances in Nanotechnology for Enhancing the Solubility and Bioavailability of Poorly Soluble Drugs. **Drug, Development and Therapy**, v. 18, p. 1469-1495, Maio 2024. DOI: 10.2147/DDDT.S447496

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. DE C. P.; GALVÃO, C. M.. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto- Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758–764, 2008.

MURASHOV, M. D.; DIAZ-ESPINOSA, J.; LALONE, V.; TAN, J. W. Y.; LAZA, R.; WANG, X.; STRINGER, K. A.; ROSANIA, G. R. Synthesis and Characterization of a Biomimetic Formulation of Clofazimine Hydrochloride Microcrystals for Parenteral Administration. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 4, p. 238, Nov 2018. DOI:

10.3390/pharmaceutics10040238. Disponível em: <
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10040238>>.
Acesso em: 20 de março de 2024.

NARANJO, M. F.; KUMAR, A.; HUDSON, S. P. Pre-formulation of an additive combination of two antimicrobial agents, clofazimine and nisin A, to boost antimicrobial activity. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 12, n. 6, p. 1558-1568, Jan 2024. DOI: 10.1039/d3tb01800h. Disponível em: <
<https://doi.org/10.1039/D3TB01800H>>. Acesso em: 15 de março de 2024.

PATEL, V. B.; MIRSA, A. N. Encapsulation and stability of clofazimine liposomes. **Journal of Microencapsulation**, v. 16, n. 3, p. 357-367, Nov 1999. DOI: 10.1080/026520499289077. Disponível em: <
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10340220/>>.
Acesso em: 16 de março de 2024.

PRONSONBY-THOMAS, E.; SALIM, M.; KLEIN, L. D.; CLULOW, A. J.; SEIBT, S.; BOYD, B. J. Evaluating human milk as a drug delivery vehicle for clofazimine to premature infants. **J. Controlled Release**, v. 362, p. 257-267, Out. 2023. DOI: 10.1016/j.jconrel.2023.08.037. Disponível em: <
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.08.037>>.
Acesso em: 23 de março de 2024.

ROCHA, N. P.; BARBOSA, E. J.; ARAUJO, G. L. B.; BOU-CHACRA, N. A. Innovative drug delivery systems for leprosy treatment. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprosy**, v. 88, n. 3, p. 437-442, Jan 2022. DOI: 10.25259/ijdv1_1119_20. Disponível em: <
<https://ijdv1.com/innovative-drug-delivery-systems-for-leprosy-treatment/>>. Acesso em: 18 de março de 2024

SALAWI, A. Self-emulsifying drug delivery systems: a novel approach to deliver drugs. **Drug Delivery**, v. 29, n. 1, p. 1811-1823, 2022. Disponível em: <
<https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2083724>>.
Acesso em: 18 de março de 2024.

SALEM, I. I.; STEFFAN, G.; DÜZGÜNES, N. Efficacy of clofazimine-modified cyclodextrin against Mycobacterium avium complex in human macrophages. **Int. J. Pharm.**, v. 260, n. 1, p. 105-114, Jul. 2003. DOI: 10.1016/S0378-5173(03)00236-9. Disponível em: <
[https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(03\)00236-9](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(03)00236-9)>. Acesso em: 26 de agosto de 2024

SALIM, M.; RAMIREZ, G.; CLULOW, A. J.; ZHANG, Y.; RISTROPH, K. D.; FENG, J.; MCMANUS, S. A.; HAWLEY, A.; PRUD'HOMME, R. K.; BOYD, B. J. Solid-State Behavior and Solubilization of Flash Nanoprecipitated Clofazimine Particles during the Dispersion and Digestion of Milk-Based



Formulations. **Molecular Pharmaceutics**, v. 16, n. 6, p. 2265-2844, Abr. 2019. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.9b00276. Disponível em: < <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b00276> >. Acesso em: 15 de março de 2024

SANTOS, J. S.; ALVES, F. C.; JUNIOR, E. J. S.; SOBRINHO, J. L. S.; SOARES, M. F. R. Evolution of pediatric pharmaceutical forms for treatment of Hansen's disease (leprosy). **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 33, n. 1, p. 1-15, Fev 2023. DOI: 10.1080/13543776.2023.2178301. Disponível em: < <https://doi.org/10.1080/13543776.2023.2178301> >. Acesso em: 16 de março de 2024

SCARIOT, D. B.; STANEVICIUTE, A.; ZHU, J.; LI, X.; SCOTT, E. A.; ENGMAN, D. M. Leishmaniasis and Chagas disease: Is there hope in nanotechnology to fight neglected tropical diseases?. **Front. Cell. Infect. Microbiol.**, v. 12, 2022. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1000972. Disponível em: < <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1000972> >. Acesso em: 25 de agosto de 2023.

SOUSA, M. L.; SARRAGUÇA, M. C.; SANTOS, A. O.; SARRAGUÇA, J. M. G.; LOPES, J.; RIBEIRO, P. R. S. A new salt of clofazimine to improve leprosy treatment. **Journal of Molecular Structure**, v. 1214, Ago 2020. DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.128226. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128226> >. Acesso em: 17 de março de 2024.

STJERN, L.; VOITTONEN, S.; WELDEMICHEL, R.; THURESSON, S.; AGNES, M.; BENKOVICS, G.; FENYVESI, E.; MALANGA, M.; YANNAKOPOULOU, K.; FEILER, A.; VALETTI, S. Cyclodextrin-mesoporous silica particle composites for controlled antibiotic release: a proof of concept toward colon targeting. **Int. J. Pharm.**, v. 531, n. 2, p. 595-605, Out. 2017. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.05.062. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.05.062> >. Acesso em: 28 de março de 2024

TANEJA, R.; NAHATA, M. C.; SCARIM, J.; PANDE, P. G.; SCARIM, A.; HODDINOTT, G.; FOURIE, C. L.; JEW, R. K.; SCHAAF, H. S.; HESSELING, A. C.; GARCIA-PRATS, A. J. Extemporaneously compounded liquid formulations of clofazimine. The International **Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 27, n. 2, p. 106-112, Fev 2023. DOI: 10.5588/ijtld.22.0331. Disponível em: < <https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0331> >. Acesso em: 16 de março de 2024.

VALVERDE, Ricardo. **Doenças Negligenciadas**. Agência Fiocruz de Notícias, 2013. Disponível em: <

<https://agencia.fiocruz.br/doen%C3%A7as-negligenciadas> >. Acesso em 24 de agosto de 2023.

VIEIRA, T. A. Doenças negligenciadas: uma revisão sobre as principais infecções endêmicas em populações de baixa renda, seus avanços e desafios. **Brazilian Journal of Development**, v. 9, n. 5, p. 16858-16978, Mai. 2023. DOI: 10.34117/bjdv9n5-164. Disponível em: < <https://doi.org/10.34117/bjdv9n5-164> >. Acesso em: 6 de agosto de 2024.

WEBBER, M. J.; LANGER, R. Drug Delivery by Supramolecular Design. **Chem. Soc. Rev.**, v. 46, n. 21, p. 6600-6620, Ago. 2017. DOI: 10.1039/c7cs00391a. Disponível em: < <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2017/cs/c7cs00391a> >. Acesso em: 5 de agosto de 2024.

YAMANOUCHI, K.; ISHIMARU, T.; KAKUNO, T.; TAKEMOTO, Y.; KAWATASU, S.; KONDO, K.; MARUYAMA, M.; HIGAKI, K. Improvement and characterization of oral absorption behavior of clofazimine by SNEDDS: Quantitative evaluation of extensive lymphatic transport. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 187, p. 141-155, Jun 2023. DOI: 10.1016/j.ejpb.2023.04.009. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2023.04.009> >. Acesso em: 15 de março de 2024.

ZHU, X.; LI, H.; HUANG, L.; ZHANG, M.; FAN, W.; CUI, L. 3D printing promotes the development of drugs. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 131, Nov. 2020. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110644. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110644> >. Acesso em: 24 de setembro de 2024