



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA

CAMILA VITÓRIO MENEZES NOVAES

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE FILMES POLIMÉRICOS DE QUITOSANA
COM MONTMORILONITA E DAPSONA PARA ADMINISTRAÇÃO CUTÂNEA**

Recife
2018

CAMILA VITÓRIO MENEZES NOVAES

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE FILMES POLIMÉRICOS DE QUITOSANA
COM MONTMORILONITA E DAPSONA PARA ADMINISTRAÇÃO CUTÂNEA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica do Centro de Biociências da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos parciais para obtenção do título de mestre em Inovação Terapêutica.

Área de concentração: Farmácia.

Orientadora: Prof^ª.Dr^ª. Mônica Felts De La Roca Soares

Recife

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD

Novaes, Camila Vitório Menezes

Obtenção e caracterização de filmes poliméricos de quitosana com montmorilonita e dapsona para administração cutânea / Camila Vitório Menezes Novaes - 2018.

72 folhas: il., fig., tab.

Orientadora: Mônica Felts De La Roca Soares

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica. Recife, 2018.

Inclui referências

1. Dapsona 2. Quitosana 3. Montmorilonita I. Soares, Mônica Felts De La Roca (orient.) II. Título

615.19

CDD (22.ed.)

UFPE/CB-2018-467

CAMILA VITÓRIO MENEZES NOVAES

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE FILMES POLIMÉRICOS DE QUITOSANA
COM MONTMORILONITA E DAPSONA PARA ADMINISTRAÇÃO CUTÂNEA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica do Centro de Biociências da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos parciais para obtenção do título de mestre em Inovação Terapêutica.

Aprovada em: 30/10/2018

BANCA EXAMINADORA

Profª Drª. Monica Felts de La Roca Soares
Universidade Federal de Pernambuco (Orientadora)

Profª Drª. Luíse Lopes Chaves
Faculdade Pernambucana de Saúde

Profª Drª. Daniela Nadvorny
Instituto Pernambucano de Ensino Superior

À minha mãe Zivaneide e ao meu pai Antonio Carlos pelo amor, compreensão e por nunca medirem esforços para que eu pudesse alcançar os meus sonhos.

À minha irmã /Carolina pelo amor e apoio nos momentos de dúvidas.

Ao meu namorado Bruno por seu amor, companheirismo, compreensão e por cada palavra de incentivo,
Dedico

AGRADECIMENTOS

Aos colegas do Núcleo de Controle de Qualidade de Medicamentos e Correlatos ó NCQMC, em especial a Edson Alves, a Ana Cristina, a Thaisa Cardoso, a Carla e Taisa Passos pela a ajuda e empenho em diversas etapas deste trabalho.

À minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Mônica Felts, pela oportunidade e orientação.

Ao professor José Lamartine por ter me acolhido no NCQMC, por ter acreditado em mim e me guiado durante este trabalho.

Aos professores e funcionários do PPGIT-UFPE.

RESUMO

A pele é uma importante via de administração de medicamentos quando se deseja obter um efeito sistêmico ou tópico. Nas últimas décadas, vários pesquisadores têm discutido a aplicação de sistemas formadores de filmes como uma estratégia promissora para a liberação de fármacos na pele. Polímeros e materiais inorgânicos, como argilomineral, podem ser utilizados no desenvolvimento desses sistemas tendo em vista que eles são capazes de controlar a liberação de fármacos. O desenvolvimento de filmes poliméricos contendo dapsona (DAP) é uma alternativa capaz de melhorar efeitos adversos como a metemoglobinemia e a hemólise decorrentes da sua administração oral. Por isso, neste trabalho, desenvolveu-se filmes poliméricos de quitosana com montmorilonita e dapsona para administração cutânea que foram avaliados quanto às características visuais, sensoriais, físicas e à atividade antimicrobiana. Anterior a esta etapa, obteve-se um sistema resultante da intercalação da dapsona na montmorilonita, cuja formação foi confirmada através dos resultados das análises de difração de raios-X (DR-X), análise elementar (AE), infravermelho, termogravimetria (TGA) e calorimetria diferencial de varredura (DSC). Os resultados do estudo de liberação *in vitro* dos filmes mostrou que a dapsona foi liberada de forma controlada e sob influência de difusão fickiana. O teste de atividade antimicrobiana demonstrou que a presença de quitosana nos filmes proporcionou um melhor desempenho da formulação quando testado contra *Pseudomonas aeruginosa*. A influência da dapsona intercalada foi mais pronunciada quando avaliou a atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*.

Palavras-chaves: Dapsona. Quitosana. Montmorilonita. Sistemas formadores de filmes. Sistema de liberação controlada de fármacos. Pele.

ABSTRACT

The skin is an important route of administration of drugs when it is desired to obtain a systemic or topical effect. In the last decades, several researchers have discussed the application of film-forming systems as a promising strategy for the release of drugs into the skin. Polymers and inorganic materials, such as clay mineral, may be used in the development of these systems due to the capacity of controlling the release of drugs. The development of polymer films containing dapsone (DAP) is an alternative able to improve adverse effects such as methemoglobinemia and hemolysis resulting from its oral administration. Therefore, in this work, polymeric films of chitosan with montmorillonite and dapsone for cutaneous administration were developed and they were evaluated for the visual, sensorial and physical characteristics and for antimicrobial activity. Before this step, a system was obtained resulting from the intercalation of dapsone in montmorillonite, which was confirmed by X-ray powder diffraction (XRPD), elemental analysis (EA), infrared, thermogravimetry (TGA) and differential scanning calorimetry (DSC). The results of the *in vitro* release study of the films showed that dapsone was released in a controlled manner and under the influence of Fickian diffusion. The antimicrobial activity test demonstrated that the presence of chitosan in the films provided a better performance of the formulation when tested against *Pseudomonas aeruginosa*. The influence of intercalated dapsone was more pronounced when it evaluated the antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus*.

Keywords: Dapsone. Chitosan. Montmorillonite. Film forming system. Drug delivery system. Skin.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 ó Estrutura Química da Dapsona	18
FIGURA 2 - Hanseníase Indeterminada: máculas hipopigmentadas	21
FIGURA 3 - Hanseníase tuberculóide: máculas hipocrômicas e eritematosas	21
FIGURA 4 - Hanseníase virchowiana: máculas com bordas mal definidas eritematosas.....	22
FIGURA 5 - Hanseníase virchowiana: face infiltrada, presença de hansenomas (pápulas) e madrose parcial.....	22
FIGURA 6 - Hanseníase dimorfa.....	23
FIGURA 7 - Dermatite herpetiforme: erupções papulovesiculares.....	24
FIGURA 8 - Representação esquemática da estrutura da pele.....	25
FIGURA 9 - Mecanismo de permeação de substâncias na pele.....	27
FIGURA 10 - Polimerização por adição.....	32
FIGURA 11 - Polimerização por condensação.....	32
FIGURA 12 - Representação esquemática da estrutura molecular.....	33
FIGURA 13 - Representação esquemática de região cristalina e região amorfa de polímero semicristalino.....	33
FIGURA 14 - Estrutura molecular da quitosana.....	36
FIGURA 15 - Estrutura das lamelas dos filossilicatos.....	37
FIGURA 16 - Curva de calibração da DAP.....	40
FIGURA 17 - Células de difusão de Franz automatizada.....	45
FIGURA 18 - DR-X da MMT, DAP e MMT-DAP.....	49
FIGURA 19 - Espectros de infravermelho da MMT-DAP, DAP E MMT.....	51
FIGURA 20 - TGA da DAP, MMT e MMT-DAP.....	52
FIGURA 21 - Curvas de DSC da DAP, MMT E MMT-DAP.....	53
FIGURA 22 - Filmes poliméricos de quitosana com montmorilonita e dapsona.....	54
FIGURA 23 - Liberação <i>in vitro</i> da DAP nos filmes 1, 2 e 3.....	57
FIGURA 24 - Liberação <i>in vitro</i> da DAP nos filmes 4, 5 e 6.....	58
FIGURA 25 - Atividade antimicrobiana da DAP (1), do filme sem fármaco (2) e do filme 6 (3) contra <i>Staphylococcus aureus</i>	60
FIGURA 26 - Atividade antimicrobiana da DAP (1), do filme sem fármaco (2) e do filme 6 (3) contra <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	61

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Polímeros biodegradáveis	35
TABELA 2 ó Composição dos filmes	43
TABELA 3 - Escala utilizada para análise visual e sensorial dos filmes	44
TABELA 4 ó Análise elementar do sistema MMT-DAP	49
TABELA 5 ó Valores da análise visual e sensorial dos filmes	53
TABELA 6 ó Resultados das análises de espessura, sólidos totais e percentual de massa solubilizada.....	56
TABELA 7 ó Quantidades cumulativas de DAP liberada em cada tempo	57
TABELA 8 ó Valores do R ² obtidos a partir do ajuste a modelos cinéticos.....	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

MMT	Montmorilonita sódica
DAP	Dapsona
DR-X	Difração de raios-X
IF	Espectroscopia de absorção no infravermelho
AE	Análise elementar
TGA	Termogravimetria
UV	Ultravioleta
VIS	Visível
CNHS	Carbono, nitrogênio, hidrogênio e enxofre
SFF	Sistemas formadores de films
aprox.	Aproximadamente
MMT-DAP	Sistema resultante da intercalação de dapsona na montmorilonita
DH	Dermatite herpetiforme
DC	Doença celíaca
TSA	Ágar trípico de soja

LISTA DE SÍMBOLOS

mg	Miligramas
µg	Microgramas
cm	Centímetros
mm	Milímetros
%	porcentagem
°	Grau
°C	grau Celsius
nm	Nanômetro
rpm	rotação por minute
θ	medida do ângulo theta
mL	Mililitro
R ²	coeficiente de determinação
h	Hora

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	17
2.1 OBJETIVO GERAL	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3 REVISÃO DA LITERATURA	18
3.1 DAPSONA	18
3.1.1 Características físico-químicas	18
3.1.2 Propriedades farmacocinéticas	18
3.1.3 Propriedades farmacodinâmicas	19
3.1.4 Aplicações clínicas	19
3.1.5 Uso tópico da dapsona	19
3.2 HANSENÍASE.....	20
3.2.1 A doença	20
3.2.2 Classificação das formas clínicas	20
3.2.3 Manifestações Clínicas	20
3.3 DERMATITE HERPETIFORME	23
3.3.1 A doença	23
3.3.2 Manifestações clínicas	24
3.3.3 Epidemiologia	24
3.3.4 Tratamento	25
3.4 PELE	25
3.4.1 Definição	25
3.4.2 Camadas da pele	26
3.4.2.1 Epiderme	26
3.4.2.2 Derme	26
3.4.2.3 Hipoderme	26
3.4.3 Vias para administração de fármacos na pele	27
3.4.3.1 Via tópica.....	28
3.4.3.2 Via transdérmica	28
3.5 SISTEMAS FORMADORES DE FILMES	29
3.5.1 Formulações formadoras de filmes	29
3.5.2 Caracterização de filmes	30

3.5.3 Componentes dos SFF	31
4 MATERIAIS E MÉTODOS	39
4.1 MATERIAIS.....	39
4.2 TÉCNICAS EXPERIMENTAIS	39
4.3 PARTE EXPERIMENTAL I.....	39
4.3.1 Obtenção do sistema montmorilonita-dapsona	39
4.3.2 Caracterização do sistema montmorilonita-dapsona	41
4.3.2.1 Difração de raios-X	41
4.3.2.2 Análise elementar	41
4.3.2.3 Espectroscopia de absorção no infravermelho.....	41
4.3.2.4 Termogravimetria.....	42
4.3.2.5 Calorimetria diferencial de varredura.....	42
4.4 PARTE EXPERIMENTAL II	42
4.4.1 Preparação de filmes poliméricos de quitosana com montmorilonita e dapsona ...	42
4.4.2 Caracterização dos filmes	43
4.4.2.1 Análise visual e sensorial dos filmes.....	43
4.4.2.2 Espessura	44
4.4.2.3 Sólidos totais	44
4.4.2.4 Percentual de massa solubilizada em água	44
4.4.2.5 Estudo de liberação <i>in vitro</i> da dapsona dos filmes	45
4.4.2.5.1 <i>Seleção do meio receptor</i>	45
4.4.2.5.2 <i>Preparo da membrana sintética</i>	46
4.4.2.5.3 <i>Montagem das células de Franz</i>	46
4.4.2.5.4 <i>Coleta e quantificação das amostras</i>	46
4.4.2.6 Análise da cinética de liberação <i>in vitro</i>	47
4.4.2.7 Análise da atividade antimicrobiana.....	47
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	49
5.1 DIFRAÇÃO DE RAIOS-X	49
5.2 ANÁLISE ELEMENTAR.....	49
5.3 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NO INFRAVERMELHO	50
5.4 TERMOGRAVIMETRIA	51
5.5 CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE VARREDURA	52
5.6 ANÁLISE VISUAL E SENSORIAL DOS FILMES	53
5.7 ESPESSURA	54

5.8 SÓLIDOS TOTAIS.....	55
5.9 PERCENTUAL DE MASSA SOLUBILIZADA EM ÁGUA	55
5.10 ESTUDO DE LIBERAÇÃO <i>IN VITRO</i> DA DAPSONA DOS FILMES.....	56
5.11 CINÉTICA DE LIBERAÇÃO.....	58
5.12 ANÁLISE DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA.....	59
6 CONCLUSÃO.....	62
7 PERSPECTIVAS	63
REFERÊNCIAS.....	64

1 INTRODUÇÃO

Muitos fármacos descobertos são ligeiramente solúveis ou praticamente insolúveis em água. Essas características comprometem a biodisponibilidade deles quando administrados por via oral e, por isso, parte significativa desses fármacos não apresenta pleno desenvolvimento (CERDEIRA; MAZZOTTI; GANDER, 2010).

A dapsona (DAP), droga de escolha para o tratamento da hanseníase e doenças inflamatórias crônicas especialmente na área da dermatologia (HARDMAN; LIMBIRD; GILMAN, 2007), pertence à classe biofarmacêutica II segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica. Isso significa que ela apresenta alta permeabilidade nas membranas biológicas e baixa solubilidade em água prejudicando sua biodisponibilidade e o seu efeito terapêutico (LINDENBERG; KOPP; DRESSMAN, 2004).

Outra limitação da DAP é que, quando administrada oralmente, ela é metabolizada originando hidroxilaminas responsáveis por efeitos adversos importantes como hemólise e metemoglobinemia. (NASCIMENTO et al., 2008). Outros efeitos, no entanto, podem ocorrer como anorexia, náuseas, vômitos, agranulocitose, dermatite alérgica, neuropatia periférica, entre outros (PANIKER; LEVINE, 2001; SAGO; HALL, 2002; HARDMAN; LIMBIRD; GILMAN, 2007).

A utilização da pele para administração de medicamentos é uma alternativa capaz de melhorar inconvenientes como: baixa absorção, baixa concentração plasmática e toxicidade do fármaco. Além disso, é possível também reduzir a frequência de doses administradas contribuindo para o aumento da adesão do paciente ao tratamento (CHORILLI et al., 1996). Pomadas, emulsões, géis e cremes são as formas farmacêuticas convencionais mais empregadas para veicular fármacos por esta via.

Como alternativa às formas convencionais, materiais formadores de filmes surgem como uma estratégia importante para o tratamento de lesões cutâneas, tornando-o mais confortável e funcional, já que podem ser removidos mais facilmente se comparado com os adesivos transdérmicos. Além disso, são transparentes, permitindo a visualização da ferida, e são capazes de liberar de forma controlada ou prolongada o fármaco utilizado no tratamento (SOUZA et al., 2013; SCHOEDER et al., 2006).

A quitosana, polímero obtido da desacetilação da quitina, apresenta propriedades como biodegradabilidade, biocompatibilidade e pode ser utilizada no tratamento de feridas. Por esta razão, é uma molécula de grande interesse farmacêutico na obtenção de filmes,

microesferas, nanoesferas, esponjas, fios ou hidrogéis (SOUZA et al., 2013; SCHOEDER et al., 2006).

Os argilominerais também podem ser utilizados na obtenção de formas farmacêuticas devido a sua capacidade de aumentar a solubilidade, a estabilidade e de modificar a liberação de fármacos (COSNIER et al., 2006; CHOY, 2006; CUNHA et al., 2010). É um material abundante, de baixo custo e ambientalmente compatível. (CANTRELL et. al., 2005).

Diante disso, este trabalho tem como objetivo principal obter e caracterizar filmes poliméricos de quitosana com montmorilonita (MMT) e DAP para administração cutânea.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Obter e caracterizar filmes poliméricos de quitosana com MMT e DAP para administração cutânea.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obter um sistema MMT-DAP a partir da intercalação da DAP na região interlamelar da MMT;
- Realizar estudo de caracterização físico-química do sistema intercalado obtido;
- Obter filmes de quitosana contendo MMT-DAP e MMT e DAP não intercalada;
- Realizar estudo de caracterização dos filmes obtidos;
- Realizar estudo de liberação *in vitro* da DAP dos filmes através de células de difusão de Franz e avaliar a influência da intercalação nesse processo;
- Realizar o estudo da cinética da liberação *in vitro* utilizando os seguintes modelos cinéticos: zero ordem, primeira ordem, Higuchi e Peppas-Sahlin;
- Avaliar a atividade antimicrobiana da DAP dos filmes contra *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*.

3 REVISÃO DA LITERATURA

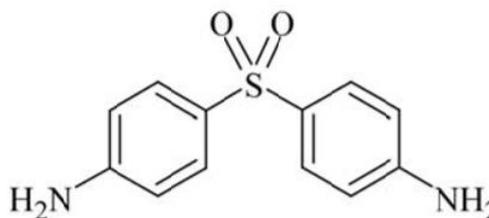
3.1 DAPSONA

3.1.1 Características físico-químicas

A DAP é uma sulfona de grande utilidade clínica (SANTOS et al., 2012). Foi sintetizada, em 1908, por Fromm e Whittmann (FROMM; WHITTMANN, 1908). Inicialmente, foi usada como antibiótico em humanos em doses equivalentes às sulfonamidas (FORD, 2000).

A DAP (Figura 1) possui fórmula molecular $C_{12}H_{12}N_2O_2S$ e peso molecular de 248,3 g/mol. Sua nomenclatura química é 4,4'-diaminodifenilsulfona e se apresenta na forma de pó cristalino, branco ou levemente amarelado, inodoro e com leve sabor amargo (F. BRAS, 2010). Possui alta permeabilidade nas membranas biológicas e baixa solubilidade em água, portanto, pertence à classe biofarmacêutica II (LINDENBERG; KOPP; DRESSMAN, 2004).

Figura 1 ó Estrutura química da Dapsona



Fonte: FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010

3.1.2 Propriedades farmacocinéticas

Quando administrada por via oral, a DAP é quase completamente absorvida pelo trato gastrointestinal. Os níveis séricos máximos são atingidos dentro de 6 horas. Todavia, um nível sérico estável ocorre entre 8 a 10 dias de terapia (DEGOWIN et al., 1966).

É excretada pelos rins, com circulação entero-hepática significativa, resultando em uma meia-vida efetiva de, aproximadamente, 24 a 36 horas que permite uma única dose diária (SAGO; HALL, 2002).

A sua metabolização ocorre por n-acetilação e n-hidroxilação (GILL; TINGLE; PARK, 1995). A n-hidroxilação da dapsona acontece no fígado, mediada por várias enzimas do citocromo P-450, e dá origem a hidroxilaminas responsáveis por efeitos adversos hematológicos como hemólise e metemoglobinemia (NASCIMENTO et al., 2008).

3.1.3 Propriedades farmacodinâmicas

Seu mecanismo de ação contra bactérias e protozoários se dá por meio da inibição competitiva da enzima dihidropteroatosintase. Assim, a síntese do ácido fólico dos organismos suscetíveis é inibida (WOZEL, 2010).

Os efeitos anti-inflamatórios da DAP, por sua vez, exigiram muito mais investigações. Acredita-se que essa substância inibe a quimiotaxia de neutrófilos devido ao bloqueio da função de aderência de leucócitos mediada por integrina (HARVATH; YANCY; KATZ, 1986). Outra sugestão é que a DAP apresenta uma ação protetora contra o inibidor da proteinase alfa 1 ou pode inibir a ciclo-oxigenase, enzimas lisossomais e proteinases teciduais (WOZEL; BARTH, 1988).

3.1.4 Aplicações clínicas

Em 1940, mostrou-se eficaz para o tratamento da tuberculose e, posteriormente, da hanseníase. Além disso, pode ser utilizada também no tratamento da malária causada por cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes à cloroquina e à quinacrina (WOZEL, 1989).

Durante a década seguinte, pesquisadores evidenciaram a atividade anti-inflamatória das sulfonas para doenças como a dermatite herpetiforme e a dermatose pustular subcórnea (síndrome de Sneddon-Wilkinson). Por esta razão, a DAP passou a ser utilizada no tratamento de uma variedade de distúrbios dermatológicos (FORD, 2000).

Contudo, de acordo com a bula vigente no Brasil, a DAP deve ser utilizada para o tratamento de todas as formas de hanseníase e dermatite herpetiforme (DAPSONA, 2015).

3.1.5 Uso tópico da dapsona

De acordo com o estudo realizado por PIETTE et al. (2008), o uso tópico de DAP reduz a ocorrências de eventos adversos decorrentes do metabolismo hepático do fármaco. Segundo ele, a anemia hemolítica não ocorre em pacientes com deficiência de G6PD (doença genética associada ao cromossomo X, cujos principais sintomas são icterícia neonatal e anemia hemolítica aguda) com acne tratados com dapsona tópica (PIETTE et al., 2008).

Apesar disso, não existe registro de medicamentos de aplicação tópica contendo DAP no Brasil. É possível encontrar apenas no mercado internacional na apresentação de géis

contendo 5% ou 7,5% de fármaco. Seu uso, no entanto, é limitado ao tratamento da acne (PIETTE et al., 2008).

3.2 HANSENÍASE

3.2.1 A doença

A hanseníase é uma doença infecciosa-crônica, causada pelo bacilo *Mycobacterium leprae*, que afeta a pele e os nervos periféricos, mas pode afetar também olhos, nariz e testículos (JACOBSON; KRAHENBUHL, 1999). Apresenta sinais e sintomas dermatológicos e neurológicos, como deficiências sensoriais e incapacidades neuromotoras (DE FREITAS, 2007).

3.2.2 Classificação das formas clínicas

Existem três tipos de classificação para as formas clínicas da hanseníase (RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011). A classificação de Madri (1953) considera características clínicas e baciloscópicas e, deste modo, divide a hanseníase em dois tipos instáveis ó indeterminado e dimorfo - e dois tipos estáveis ó tuberculoide e virchowiano polares (RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011).

A classificação de Ridley & Jopling (1966) adota o conceito espectral e obedece a critérios clínicos, bacteriológicos, imunológicos e histopatológicos. Sendo assim, considera as formas polares tuberculoide-tuberculoide e virchowiana-virchowiana e subdivide a dimorfa em dimorfa-tuberculoide, dimorfa-virchowiana e dimorfa-dimorfa (GOULART; GOULART, 2008).

Em 1982, para fins terapêuticos, a Organização Mundial da Saúde classificou a hanseníase, conforme o índice baciloscópico, em paucibacilar (índice baciloscópico menor que 2+) e multibacilar (índice baciloscópico maior ou igual a 2+). Dessa forma, passou a considerar casos com até cinco lesões cutâneas e/ou um tronco nervoso acometido como paucibacilares e casos com mais de cinco lesões cutâneas e/ou mais de um tronco nervoso acometido como multibacilares. Contudo, pacientes com resultado positivo do exame baciloscópico são considerados multibacilares independentemente do número de lesões (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1982).

3.2.3 Manifestações clínicas

Na hanseníase indeterminada (Figura 2), a lesão inicial se expressa com perda ou diminuição da sensibilidade definida ou não por uma lesão visível. Pode aparecer uma ou algumas máculas, de poucos centímetros de diâmetro, de hipopigmentadas a discretamente eritematosas e mais secas que a pele ao redor. É considerada um estágio inicial e transitório da hanseníase que pode se manifestar em indivíduos de resposta imune não definida diante do bacilo (RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011).

Figura 2. Hanseníase indeterminada: máculas hipopigmentadas



Fonte: LASTÓRIA; ABREU, 2012

A hanseníase tuberculóide é considerada a forma clínica a qual o paciente apresenta boa resposta imunocelular. As lesões cutâneas são hipocrômicas e eritematosas com bordas pronunciadas (Figura 3). Geralmente, são isoladas e assimétricas. Observa-se diminuição ou ausência de pelos e pele seca devido ao comprometimento dos anexos cutâneos. Nesta forma clínica, há alteração importante da sensibilidade resultante de danos em ramos neurais. Na maioria dos casos, a baciloscopia é negativa. Porém, pode-se encontrar raros bacilos na histopatologia de cortes de pele (RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011).

Figura 3. Hanseníase tuberculóide: máculas hipocrômicas e eritematosas



Fonte: FUAM (Fundação Alfredo da Matta)

Na forma virchowiana, não há resposta imunocelular do hospedeiro. Por esta razão, ocorre multiplicação e disseminação da doença. Inicialmente, observam-se máculas com bordas mal definidas, hipocrômicas, eritematosas e simetricamente distribuídas pela pele

(Figura 4). Afeta a região frontal, centromedial da face e lóbulos da orelha bem como áreas maiores da pele com exceção das regiões mais quentes (axilas, linha média do dorso, períneo e virilha). Há comprometimento também das superfícies extensoras (antebraços, dorso das mãos e extremidades) e de membros superiores e inferiores resultando em articulações e dígitos edemaciados (RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011).

FIGURA 4. Hanseníase virchowiana: máculas com bordas mal definidas eritematosas



Fonte: LASTÓRIA; ABREU, 2012

Com a progressão da doença, há a formação de nódulos e há fácies leoninas, com infiltração e queda dos supercílios (madarose) (Figura 5). Os troncos nervosos são comprometidos simetricamente e, progressivamente, ocorre a perda da sensibilidade e da capacidade motora. Na forma virchowiana avançada, o trato respiratório superior é frequentemente afetado tendo como consequência a perfuração septal e desabamento nasal. Além disso, outros órgãos e sistemas são atingidos como olhos, testículos e ossos. Nesta hanseníase, a baciloscopia é positiva (RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011).

Figura 5. Hanseníase virchowiana: face infiltrada, presença de hansenomas (pápulas) e madrose parcial



Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017

A hanseníase dimorfa apresenta características clínico-dermatológicas que se aproximam das formas tuberculóide e virchowiana e é caracterizada por instabilidade imunológica. Manifesta-se clinicamente por numerosas lesões de aspecto anular, que

apresentam bordas mais delimitadas; ou foveolar, cujas bordas externas são mal definidas, apresenta eritema que se esmaece e infiltrações (Figura 6). Ambas, porém, possuem um certo grau de anestesia na região central (RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011).

Figura 6. Hanseníase dimorfa



Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017

As lesões cutâneas dos dimorfo-tuberculóides se assemelham às da hanseníase tuberculóide sendo, portanto, hipocrômicas e definidas. Suas bordas podem ser bem pronunciadas ou vagamente delimitadas. Pacientes, geralmente, apresentam mais de 10 ou 20 lesões grandes e sofrem lesões neurais significativas com consequências graves (GOULART; GOULART, 2008).

Na forma clínica dimorfo-virchowiana, as lesões são numerosas, pouco simétricas, anestésicas (RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011) e podem, posteriormente, progredir para uma infiltração difusa. Observa-se também pápulas e nódulos em pacientes desse grupo (GOULART; GOULART, 2008).

A dimorfo-dimorfo, por sua vez, é a forma clínica mais instável dentre as demais. É caracterizada por numerosas lesões cutâneas simétricas ou de diversos tipos e dimensões. Suas bordas podem ser bem definidas ou pobremente demarcada revelando o aspecto geográfico ou o aspecto polimórfico das lesões. Pacientes desse grupo apresentam máculas, pápulas e placas de tamanhos variados (RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011).

3.3 DERMATITE HERPETIFORME

3.3.1 A doença

A dermatite herpetiforme (DH), também conhecida como dermatite de Duhring-Brocq, é uma doença crônica e recorrente (WOJNAROWSKA; VENNING, 2010). A exposição ao glúten é considerada o fator ambiental preponderante para os períodos de agravamento desta dermatose.

Porém, mais tarde, evidenciou-se a associação entre DH e a presença de antígenos HLA DQ2 e DQ83 que estão presentes também em pacientes com doença celíaca (DC) (BONCIANI et al, 2012). Por esta razão, a DH está presente em 12% dos casos de DC (HERVONEN et al, 2012).

3.3.2 Manifestações clínicas

Sua principal manifestação clínica é a ocorrência de uma erupção pruriginosa papulovesicular (WOJNAROWSKA; VENNING, 2010) caracterizada pela presença de depósitos de IgA (Figura 7). Afeta, principalmente, a superfície extensora dos membros, nádegas e área da escápula (JACQUES, 2009). Ocasionalmente, crianças podem apresentar lesões petequiais ou purpúricas acrais (CRIADO; CHIACCHIO; SANTOS, 2013).

Figura 7. Dermatite herpetiforme: erupções papulovesiculares



Fonte: <https://saude.umcomo.com.br/artigo/como-tratar-a-dermatite-herpetiforme-20040.html> acessado em 23/09/2018

Apesar de não manifestarem com frequência sintomas gastrointestinais, a maioria dos portadores de DH apresenta atrofia das vilosidades intestinais e a minoria possui alterações das mucosas compatíveis com enteropatia por sensibilidade ao glúten (COUTINHO et al., 2014).

3.3.3 Epidemiologia

Essa dermatose pode aparecer em todas as idades, porém é mais comum em adultos jovens, entre 15 e 40 anos (CLARINDO et al., 2014).

Na incidência de gênero, os homens predominam em uma proporção de 3:2 em relação às mulheres. Quando em indivíduos mais jovens, o sexo feminino é mais afetado (JACQUES, 2009).

Geograficamente falando, essa doença é mais prevalente nos países escandinavos e no Reino Unido. Além disso, afeta predominantemente caucasianos em comparação com afroamericanos ou asiáticos (BONCIANI et al., 2012).

3.3.4 Tratamento

O tratamento dessa doença consiste na adoção de uma dieta sem glúten a qual promove a melhora das lesões cutâneas e da enteropatia (CAPRONI et al., 2009), pois diminui a infiltração dos linfócitos na papila dérmica, a produção de interleucina-8 e os depósitos de IgA (CLARINDO et al., 2014).

A DAP continua sendo a principal droga para o tratamento, podendo levar à resolução clínica em até 48-72h, mas requer monitoramento de possíveis efeitos colaterais (CAPRONI et al., 2009).

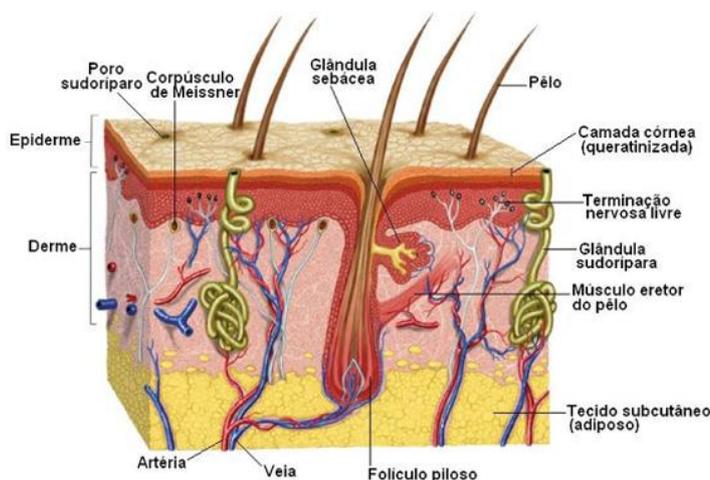
A doença apresenta baixa taxa de remissão, em torno de 10-15%, mesmo a longo prazo. Apesar da associação com doenças autoimunes e linfomas, não foi detectado aumento da mortalidade nesse grupo (CLARINDO et al., 2014).

3.4 PELE

3.4.1 Definição

A pele (Figura 8) é um grande órgão que recobre o exterior do corpo. Além disso, apresenta várias funções, como: proteção contra agentes externos; termorregulação; sensação (tato, calor, pressão, dor); secreção de lipídios protetores e outras (REICHLING et al., 2006).

Figura 8. Representação esquemática da estrutura da pele



3.4.2 Camadas da pele

3.4.2.1 Epiderme

A epiderme é a camada mais externa da pele. Ela é composta por várias camadas de tecidos. São elas: estrato basal (camada mais interna), seguido do estrato espinhoso, estrato granuloso, estrato lúcido e, por último, o estrato córneo (camada mais externa) que consiste em uma camada de células mortas e queratinosas (GILL et al., 2009).

As células de langerhans são as maiores produtoras de antígeno que existe ao nível da pele. Elas migram da epiderme para a derme e, nos nódulos linfáticos, sintetizam as células T para gerarem respostas imunes. Os melanócitos produzem a melanina responsável por pigmentar a pele, cabelos e olhos e proteger a pele da absorção da radiação ultravioleta prejudicial. As células de Merkel são as principais responsáveis pela sensibilidade cutânea e os queratinócitos são as únicas células da epiderme que são divisíveis (BENSON; WATKINSON, 2012).

Sendo assim, o estrato córneo é o responsável pela seleção de compostos a permear, pela regulação da perda de água e pela prevenção da entrada de substâncias prejudiciais e de micro-organismos na superfície da pele. Há estudos que demonstram que são os lipídios polares presentes nesta camada têm um papel essencial na integridade do estrato córneo (BENSON; WATKINSON, 2012).

3.4.2.2 Derme

A derme é a camada intermediária da pele. Possui fibras de colágeno responsáveis por dar suporte, elasticidade e flexibilidade aos tecidos (BENSON; WATKINSON, 2012).

É constituída também por anexos cutâneos (glândulas sebáceas e sudoríparas), vasos sanguíneos, nervos e terminações nervosas (BENSON; WATKINSON, 2012).

Esta camada serve de barreira à permeação de fármacos muito lipofílicos, diminuindo assim a permeação destes para os tecidos mais profundos (BENSON; WATKINSON, 2012).

3.4.2.3 Hipoderme

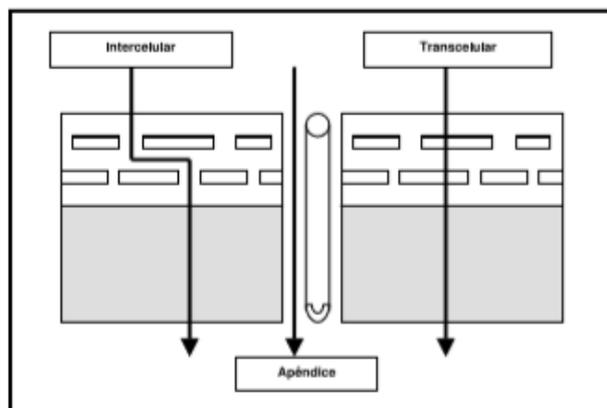
A hipoderme, também chamada de tecido subcutâneo, é a camada mais profunda. Varia em tamanho e em conteúdo sendo, em geral, composta principalmente de tecido adiposo (BENSON; WATKINSON, 2012).

Esta camada cria um isolamento térmico, protege contra o choque físico e permite o armazenamento de energia que é utilizada quando necessária. A este nível podem visualizar-se células específicas, além das células de gordura, os fibroblastos e macrófagos (BENSON; WATKINSON, 2012).

3.4.3 Vias para administração de fármacos na pele

Existem alguns mecanismos de permeação de um fármaco pela pele (Figura 9). O transcelular, o intercelular e o transpendicular acontecem, respectivamente, quando o fármaco passa ENTRE os lipídios do estrato córneo, PELOS lipídios do estrato córneo e através de glândulas e folículos (HADGRAFT, 2001).

Figura 9. Mecanismo de permeação de substâncias na pele



FONTE: CHORILLI et al., 2007

Contudo, em condições normais, a permeação de substâncias na pele é muito difícil. Ela depende das propriedades físico-químicas do fármaco, do seu comportamento quando colocado em um veículo farmacêutico e da afecção da pele (SHISHU, 2006).

A absorção de fármacos na pele é afetada por vários fatores, como: espessura, temperatura, grau de hidratação, limpeza da pele, fluxo sanguíneo, concentração de lipídios, número de folículos pilosos, função das glândulas sudoríparas, raça, pH na superfície da pele e integridade do estrato córneo (WOKOVICH et al., 2006). Outros aspectos a serem levados em consideração são os inerentes à formulação, pois a natureza do fármaco e o tipo de forma farmacêutica interferem demasiadamente na absorção percutânea (SWART et al., 2005).

Apesar dessas questões, a administração de fármacos através da pele é uma opção quando a via de administração mais comum (via oral) não pode ser utilizada devido à sensibilidade de determinados fármacos às transformações metabólicas ocorridas no trato gastrointestinal ou no fígado (KIREJEV; ERICSON, 2013).

A pele também é uma escolha quando há a necessidade de tratamentos locais como no caso das doenças de pele. Por isso, deve-se considerar duas vias para administração de fármacos na pele: a tópica e a transdérmica (BENSON; WATKINSON, 2012).

3.4.3.1 Via tópica

A via tópica tem o objetivo principal de obter uma ação terapêutica local, ou seja, ação do fármaco na pele. Dessa forma, necessita de menor quantidade de substância ativa, a qual resulta em menos efeitos secundários (BENSON; WATKINSON, 2012).

Suas principais vantagens são (BENSON; WATKINSON, 2012):

- 1) o efeito de primeira passagem é evitado;
- 2) fármacos com tempo de meia-vida curto e com janela terapêutica estreita podem ser utilizados;
- 3) é possível cessar a terapia quando necessário;
- 4) melhora a adesão do paciente à terapia;
- 5) permite a autoadministração;
- 6) é de fácil aplicação;
- 7) apresenta menor flutuação plasmática;
- 8) é mais eficaz com menos dosagem;
- 9) há menos riscos associados em comparação à administração oral ou intravenosa (interações ou infecções).

Por outro lado, a escolha desta via pode contribuir para a ocorrência de irritações e reações alérgicas na pele. Além disso, pode haver restrições das propriedades físico-químicas dos fármacos (SINGLA et al., 2012).

As formas farmacêuticas mais comuns para administração tópica incluem pomadas, cremes, géis e pastas como formulações semissólidas e as soluções e suspensões, como formulações líquidas (KULKARNI, 2010).

3.4.3.2 Via transdérmica

Na via transdérmica, a pele não é o órgão alvo. Ela se dá através da via percutânea de modo a ocorrer uma liberação sistêmica do fármaco. Para isto, é necessária uma absorção adequada a fim de manter os níveis terapêuticos uniformes, durante todo o tempo de utilização (MARTINS; VEIGA, 2002).

Para administração de fármacos por esta via, utiliza-se os sistemas terapêuticos transdérmicos que se apresentam na forma de sistemas adesivos para aplicação sobre a pele (PAPARELLA; VALLEY, 2005). Eles são classificados da seguinte forma:

- sistema reservatório, cuja liberação acontece através de uma membrana existente que controla a velocidade de liberação do fármaco contido no reservatório para a pele;
- sistema de matriz, o qual incorpora o fármaco numa matriz de polímero, liberando-o continuamente para a pele; e
- sistema adesivo onde o princípio ativo se encontra disperso nos polímeros adesivos que permitem uma maior adesão à pele, serve de armazenamento do fármaco e ainda permite o controle da partição do medicamento no estrato córneo (MARGETTS; SAWYER, 2007).

Vale salientar, ainda, que é possível encontrar obstáculos durante a utilização desses sistemas. Uma delas é a possibilidade de irritação da pele (MARTINS; VEIGA, 2002).

3.5 SISTEMAS FORMADORES DE FILMES (SFF)

Como alternativa às formas farmacêuticas convencionais, surgem os sistemas formadores de filmes. Os SFF consistem em uma forma farmacêutica não sólida que produz um filme in situ quando aplicado na pele ou em uma forma farmacêutica sólida utilizada para a liberação sustentada de fármaco na pele ou como filme residual rapidamente absorvido no estrato córneo (MCAULEY; CASERTA; HOBOKEN, 2015).

Esses sistemas, inicialmente, eram muito utilizados na área cirúrgica para o fechamento de feridas pós-operatórias e eram compostos, principalmente, por fibrina ou cianoacrilatos sintéticos (BAJAJ; KUMAR; SINGH, 2016). Atualmente, porém, já são utilizados com outras finalidades como para a liberação de ingredientes ativos contidos em produtos de beleza; para preparar cremes e pomadas cosméticas (KLYKKEN; SERVINSKI; THOMAS, 2009); como tecnologias transparentes para promoção de hidratação da pele e tratamento da acne (TECH NATURE, 2016); e como barreira de proteção usada na indústria para proteger os trabalhadores de detergentes, ácidos, bases e outros produtos químicos perigosos e da exposição aos raios ultravioleta (KURPIEWSKA; LIWKOWICZ, 2012). Além disso, alguns polímeros formadores de filme podem ser pulverizados no solo a fim de melhorar sua integridade e proteger os cultivos (REDDY, 2013).

3.5.1 Formulações formadoras de filmes

As formulações formadoras de filmes podem ser encontradas na forma de soluções, sprays, géis e emulsões (KATHE; KATHPALIA, 2017).

- **Soluções e sprays**

As soluções e os sprays formadores de filmes são constituídos, principalmente, por fármaco, solventes voláteis e não voláteis, polímeros e promotores de permeação (ALGIN; INAL, 2014; LU; LUO; WU, 2013). Sendo assim, quando aplicados na pele, formam, por evaporação do solvente, um filme quase transparente que deposita o fármaco no estrato córneo onde pode ser lentamente absorvido para circulação sistêmica (ZURDO et al., 2007).

- **Géis**

Os géis são formulações semi-sólidas que, quando administrados nos braços, ombros, partes internas das coxas ou abdômen, também formam um filme fino bioadesivo (GUO et al., 2011) com capacidade de limitar o suprimento do fármaco à pele controlando, assim, a sua liberação (VIJ; SAUDAGAR, 2014). São obtidos a partir da junção de agentes gelificantes, agentes formadores de filmes e plastificantes (KIM et al., 2015).

Os hidrogéis, por sua vez, são géis aquosos que contêm polímeros hidrofílicos que formam uma rede tridimensional em água (NERKAR et al., 2013). São utilizados, principalmente, na cicatrização de feridas, já que fornece um filme resistente ao estresse fisiológico causado pelo movimento da pele (KATHE; KATHPALIA, 2017).

- **Emulsões**

As emulsões formadoras de filme, como toda emulsão, possuem uma fase oleosa e uma fase aquosa. Porém, para formação de filme, adiciona-se polímero (KATHE; KATHPALIA, 2017) como agente emulsionante e, conseqüentemente, para controlar permeação de uma substância ativa tendo em vista que a taxa de permeação é determinada pela difusão do fármaco através da matriz polimérica na qual as gotículas foram incorporadas (LUNTER; DANIELS, 2013). Diante disso, sua vantagem frente às formulações semi-sólidas tradicionais é que podem ser utilizadas no tratamento de áreas maiores da pele afetada por tempo prolongado permitindo uma absorção adequada e, portanto, uma terapia dérmica sustentada para doenças crônicas (LUNTER; DANIELS, 2013). A absorção do fármaco pelo estrato córneo ocorre também pela evaporação dos componentes voláteis da formulação (NIELLOUD; MARTI-MESTRES, 2000).

3.5.2 Caracterização de filmes

Os filmes formados podem ser avaliados quanto à flexibilidade, tempo de secagem, espessura, propriedades mecânicas, permeabilidade ao vapor de água, homogeneidade, topografia (KATHE; KATHPALIA, 2017).

Além disso, podem ser submetidos a estudos de swab para avaliar o tempo de permanência na pele; e a estudos de permeação *in vitro* e *ex vivo* para avaliar, respectivamente, o perfil de liberação do fármaco *in vivo* e a influência da pele como barreira para penetração de substâncias ativas (KATHE; KATHPALIA, 2017).

3.5.3 Componentes dos SFF

Os SFF são obtidos a partir da combinação de vários componentes. Entre eles:

3.5.3.1 Fármaco

De forma geral, os fármacos a serem incorporados em sistemas formadores de filmes precisam ser altamente potentes, com alta permeabilidade na pele, não irritante, estáveis às enzimas presentes na epiderme e devem apresentar peso molecular inferior a 500 daltons (KATHE; KATHPALIA, 2017).

3.5.3.2 Plastificantes

Os plastificantes são utilizados para promover flexibilidade ao filme e melhorar sua resistência à tração. Os mais usados são: glicerina, polietilenoglicol, sorbitol, dibutilftalato, propilenoglicol, citrato de trietilo (GÜNGÖR; ERDAL; ÖZSOY, 2012).

3.5.3.3 Solventes

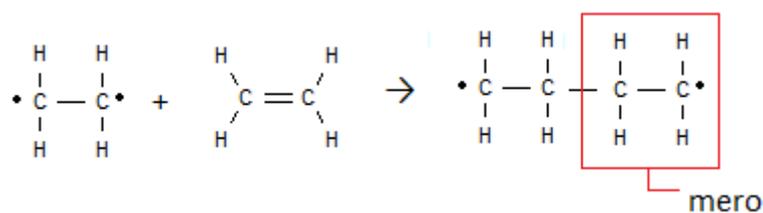
Os solventes são utilizados para solubilizar os demais componentes. Além disso, contribuem para uma boa permeação do fármaco (WILLIAMS; WALTERS, 2007).

3.5.3.4 Polímeros

Os polímeros são macromoléculas formadas a partir de ligações de vários monômeros (unidades de moléculas menores). A maioria consiste em material orgânico, isto é, apresenta carbono e hidrogênio na sua estrutura molecular (MOORE; KLINE, 1984).

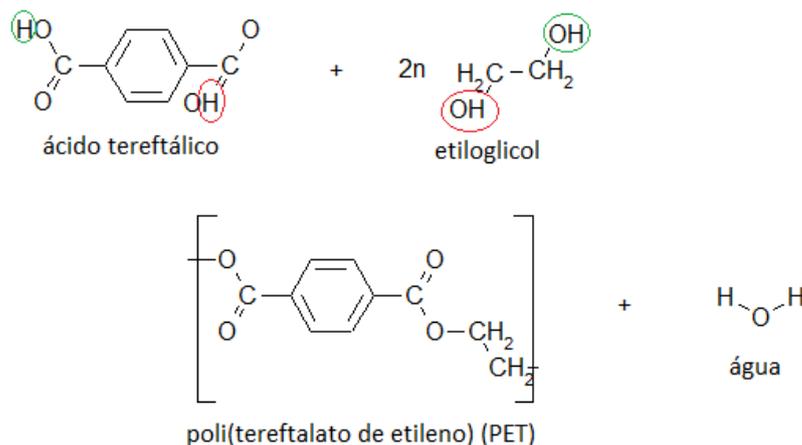
São classificados como naturais, derivados de plantas e animais, ou sintéticos, obtidos de forma barata através do processo de polimerização. A polimerização por adição (Figura 10) acontece quando unidades monoméricas se unem uma de cada vez para formar uma macromolécula linear. A polimerização por condensação (Figura 11), no entanto, origina polímeros a partir de reações químicas intermoleculares envolvendo monômeros diferentes as quais resultam na eliminação de água (ROSEN, 1993).

Figura 10. Polimerização por adição



Fonte: <http://vitrinedepolimero.blogspot.com/2013/> acessado em 23/10/2018

Figura 11. Polimerização por condensação

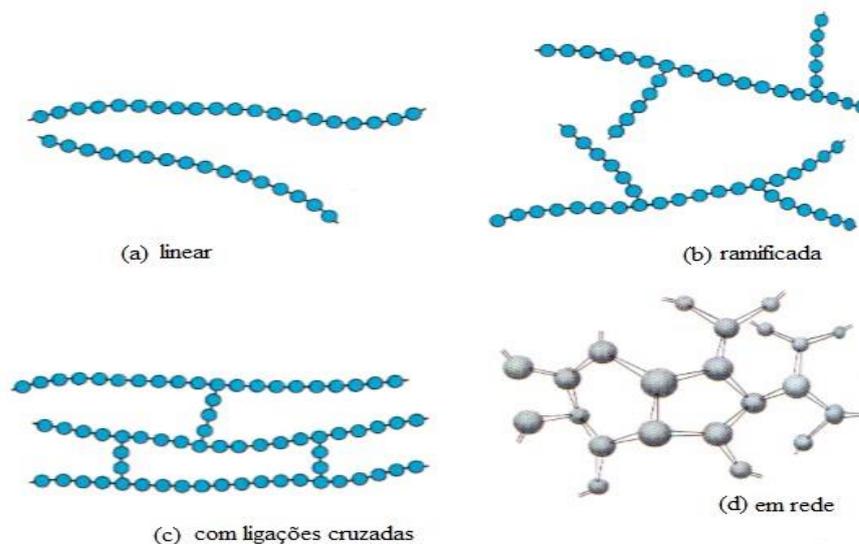


Fonte: <http://vitrinedepolimero.blogspot.com/2013/> acessado em 23/10/2018

O peso molecular de polímeros de cadeias muito curtas é da ordem de 100g/mol e, em temperatura ambiente, apresentam-se na forma líquida. Aqueles com pesos moleculares de 1.000g/mol são semissólidos. Já os polímeros de pesos moleculares superiores a 10.000g/mol, encontram-se no estado sólido e, algumas vezes, são chamados de polímeros de alto peso molecular (TOBOLSKY, 1960).

Em relação à estrutura molecular, os polímeros podem ser: lineares, quando os meros estão unidos em cadeias únicas; ramificados, quando há ramificações conectadas às cadeias principais; com ligações cruzadas, ou seja, as cadeias lineares adjacentes estão ligadas umas às outras através de ligações covalentes; e em rede, isto é, meros trifuncionais, que possuem três ligações covalentes ativas, formam uma rede tridimensional (CALLISTER, 2002). (Figura 12).

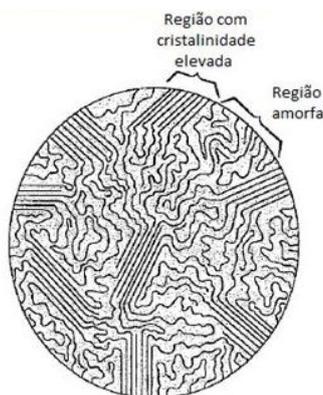
Figura 12. Representações esquemáticas das estruturas moleculares



Fonte: <http://www.pmt.usp.br/pmt5783/Polímeros.pdf> acessado em 23/09/2018

Quando há o empacotamento das cadeias moleculares formando um arranjo atômico ordenado (Figura 13), fala-se que existe uma condição de cristalinidade. Essa característica é facilitada quando o polímero é simples e possui estruturas de cadeia regulares e simétricas. O grau de cristalinidade, portanto, é um fator que influencia as propriedades físicas dos materiais poliméricos. Sendo assim, polímeros cristalinos são geralmente mais fortes e resistentes à dissolução e ao amolecimento pelo calor que polímeros amorfos (CALLISTER, 2002).

Figura 13. Representação esquemática de região cristalina e região amorfa de polímero semicristalino



Fonte: CALLISTER, 2002

Existem vários tipos diferentes de materiais poliméricos. São eles: os plásticos, os elastômeros (borracha), as fibras, os revestimentos, os adesivos, as espumas e as películas (CALLISTER, 2002).

Os **plásticos** compõem o grupo de materiais poliméricos mais utilizado. Incluem o polietileno, o polipropileno, o cloreto de polivinila, o poliestireno etc. São usados como revestimentos não aderentes em utensílios de cozinha e eletrônicos que funcionam a temperaturas elevadas (CALLISTER, 2002).

Os **elastômeros** apresentam estrutura molecular levemente provida de ligações cruzadas obtidas através do processo de vulcanização o qual melhora as propriedades de elasticidade, de resistência à tração e à degradação das borrachas. Os elastômeros de estireno butadieno (SBR), utilizados em pneus de automóveis, e de acrilonitrila-butadieno, usados em mangueiras para gasolina, são os mais comuns. No entanto, deve-se destacar também as borrachas de silicone as quais podem ser aplicadas para isolamento térmico, em vedações e para fins medicinais (CALLISTER, 2002).

A maioria dos polímeros em **fibra** é usada na indústria têxtil como tecido ou costurado em panos e tecidos. Já os **revestimentos** (tintas, vernizes, esmaltes etc) são empregados para proteger um material contra as reações corrosivas ou de deterioração e proporcionar um isolamento elétrico (CALLISTER, 2002).

Os **adesivos** poliméricos podem ser empregados para colar uma variedade de combinações de materiais. Em contrapartida, as **películas** são usadas largamente como sacos para embalagem de produtos alimentícios e para uma gama de outras finalidades enquanto as **espumas** são, geralmente, adotadas como almofadas em automóveis e móveis, bem como embalagens e como isolante térmico (CALLISTER, 2002).

Os polímeros empregados nas preparações de medicamentos e cosméticos convencionais fornecem estabilidade física, química e microbiológica ao produto. Podem ser usados, também, para melhorar a disponibilidade do ativo no organismo, garantir a aceitabilidade do paciente e melhorar ou promover qualquer outro atributo relacionado à segurança e efetividade (VILLANOVA; SÁ, 2009).

Nos medicamentos inovadores, entretanto, os polímeros exercem ação direta na liberação dos fármacos (LIU; MAHESHWARI; KIICK, 2009) devido as suas características de biodegradação e biadesividade. Além disso, são utilizados para mascarar odor e sabor desagradáveis, proteger o fármaco de condições agressivas do meio ambiente e do microambiente fisiológico (AULTON, 2005).

A biodegradabilidade consiste na capacidade de o polímero se degradar no organismo após cumprir sua função. Não há, assim, a necessidade de intervenções para sua retirada (BARBANTI; ZAVAGLIA; DUEK, 2005). Os polímeros biodegradáveis utilizados em sistemas de liberação de fármacos estão listados na tabela 1.

Tabela 1 ó Polímeros biodegradáveis

TIPOS	Exemplos
SINTÉTICOS	poliésteres alifáticos, poliamidas, poliuretanos, poliortoésteres, polianidridos, polifosfoéteres, polifosfazonas, metacrilatos (BARBANTI; ZAVAGLIA; DUEK, 2005).
NATURAIS	polihidroxicanoatos, polihidroxitiratos, copolímero poli(3hidroxibutirato-co-3-hidroxicvalerato), pectina, quitosana, goma guar, amilose, inulina, galactomanana, glucomanana, xilana, goma gelana. (CARMIGAN; BIDONE; LEMOS-SENN, 2008)

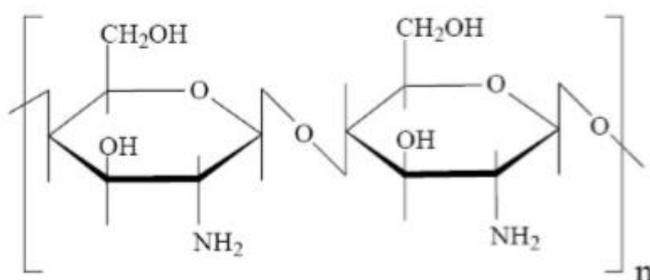
A bioadesividade, por sua vez, contribui para que o medicamento permaneça por mais tempo no organismo e, como consequência, o fármaco fica mais disponível na circulação sanguínea contribuindo para que o número de doses administradas, diariamente, possa ser reduzido (ASANE et al., 2008). Os principais exemplos de polímeros mucoadesivos são o poli(ácido acrílico) (PAA) e a quitosana. Outros são: poli(óxido de etileno) (PEO), polietilenoglicol (PEG), polivinil pirrolidona (PVP), ésteres de poliglicerol de ácidos graxos (PEGF), poli(lisina), carbômeros, alginato de sódio, goma carragena, sulfato de condroitina, pectina, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e a carboximetilcelulose (CMC) (ISSA; KÖPKING-HÖGGARD; ARTURSSON, 2005).

Nos SFF, os polímeros empregados consistem na base desses sistemas. Eles devem ser atóxicos, não irritantes e conferir transparência, elasticidade, resistência ao filme e uma boa aderência à pele (KARKI et al., 2016).

Os principais polímeros empregados nesses sistemas são: quitosana, hidroxipropil metilcelulose (HPMC), etilcelulose, hidroxipropilcelulose, polivinil pirrolidina (PVP), álcool polivinil, eudragit, silicones e acrilatos (KATHE; KATHPALIA, 2017).

A **quitosana** (Figura 14) é um biopolímero funcional obtido a partir da desacetilação da quitina, polímero natural extraído do exoesqueleto de crustáceos, insetos etc, em meio alcalino. Possui uma estrutura cristalina organizada, por isso é insolúvel em água e na maioria dos solventes orgânicos (SOUZA et al., 2013).

Figura 14. Estrutura molecular da quitosana



Fonte: SANTOS, 2004

Apesar disso, este polímero é facilmente solúvel em soluções de ácidos fracos diluídos devido à protonação de seus grupos amino. O ácido acético, por exemplo, é o solvente mais empregado para solubilizar a quitosana (CUI et al., 2008).

A massa molar média da quitina nativa é geralmente maior do que 10^6 Daltons, enquanto a quitosana comercial tem uma massa molar média na faixa de $1,0 \times 10^5$ a $1,2 \times 10^6$ Daltons. Esta variação da massa molar e a determinação do grau de desacetilação da quitosana estão relacionadas à utilização de variadas fontes naturais de matéria-prima e dos métodos de preparação (ROBERTS, 1992).

Outra característica da quitosana é a sua alta hidrofiliabilidade relacionada com o grande número de grupos hidroxila e grupos amino presentes na cadeia polimérica (TONHI; PEPLIS, 2002). Os grupos amino permitem também que o polímero sofra várias modificações químicas como quelação, carboxilação etc (COELHO et al., 2008). Por ser solúvel em soluções ácidas, é preparada facilmente em diferentes formas de interesse tecnológico, dependendo da aplicação, como filmes, microesferas, nanoesferas, esponjas, fibras ou hidrogéis (ARANAZ et al., 2009).

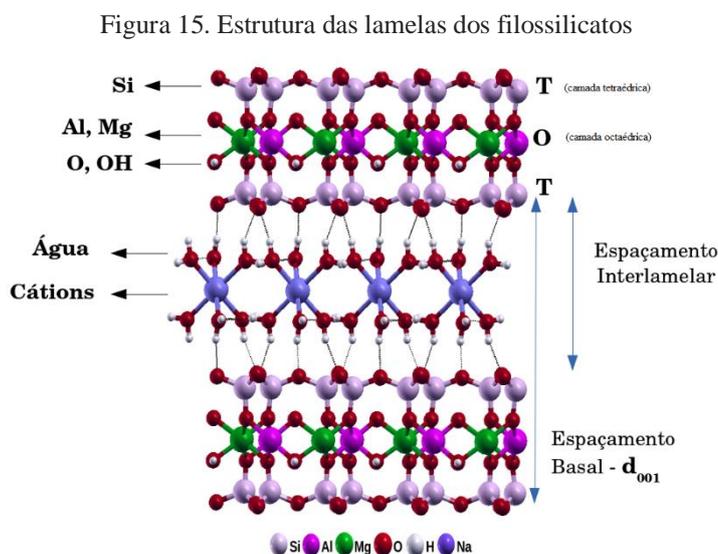
Apesar de ter sido descoberta no século XIX, a importância deste polímero só começou a ser discutida nas duas últimas décadas (AJUN et al., 2009). Hoje, porém, já se sabe que a quitosana pode ser utilizada em muitos campos, tais como alimentos e nutrição,

biomedicina, biotecnologia, agricultura, veterinária e proteção ambiental (PRABAHARAN, 2008).

No campo farmacêutico, as propriedades de biodegradabilidade, biocompatibilidade e cicatrização de feridas da quitosana, fazem deste polímero uma molécula de grande interesse. Sendo assim, recentemente, foi adicionada à lista de excipientes da USP (United States Pharmacopeia 2011) (ARANAZ et al., 2009).

3.5.3.5 Argilominerais

Os argilominerais pertencem à classe dos filossilicatos que geralmente se formam como resultado do intemperismo químico de outros silicatos na superfície da terra. Apresentam camadas tetraédricas constituídas por um átomo de silício circundado por quatro átomos de oxigênio e camadas octaédricas onde alumínio ou magnésio estão circundados por oito átomos de oxigênio (AGUZZI et al., 2007) (FIGURA 15).



Fonte: <http://www.ufjf.br/gfqi/linhas-de-pesquisa/materiais-amelares/montmorillonitas/> acessado em 23/09/2018

Os argilominerais são classificados em sete grupos (MARTIN et al., 1991): 1) caulim-serpentina, 2) pirofilita-talco, 3) esmectita, 4) vermiculita, 5) mica, 6) clorita e 7) argilominerais interestratificados. Esta classificação se baseia no tipo de lamela (1:1 ou 2:1), carga da lamela e tipo de espécie interlamelar (YARIV; CROOS, 2002).

Estes materiais apresentam uma grande variedade de aplicações na catálise e adsorção, na descontaminação dos solos, na formação de compósito polimérico, em eletrônica e em células de combustível (LIN et al., 2009).

Na indústria farmacêutica, os argilominerais são usados como excipientes ou substâncias ativas. Além disso, devido à sua capacidade de interagir com moléculas carregadas positivamente, os argilominerais podem ser empregados em sistema de liberação de fármaco (AGUZZI et al., 2007).

De forma geral, podem atuar também como nanomateriais naturais ou como nanorreatores para a fabricação de nanoespécies, nanopartículas ou nanodispositivos (ZHOU et al., 2006). Filmes e nanotubos de argilominerais também podem ser produzidos (KOSHIBA et al., 2009). Os argilominerais do grupo esmectita são os mais utilizados no campo dos nanocompósitos (BORDES et al., 2009) e os principais representantes dessa classe são: a MMT e a saponita.

Na MMT, a substituição isomórfica dos átomos de Al^{+3} e Mg^{+2} nas posições octaédricas provoca uma deficiência de carga na estrutura cristalina tornando-a carregada negativamente. Assim, suas camadas são, naturalmente, encontradas empilhadas umas sobre as outras, com íons carregados positivamente (Na^+ , Ca^{+2} etc) intercalados entre as camadas (AMBROGI, 2012).

Esses cátions são intercambiáveis com outros de tamanhos maiores, que podem também ser intercalados e liberados sob condições adequadas. Essas propriedades fazem da MMT uma matriz muito interessante para aplicações farmacêuticas (AMBROGI, 2012).

A utilização de argilomineral no preparo de filmes tem sido objeto de pesquisas intensivas nos últimos 20 anos (ZHOU et al., 2011). Eles podem atuar sozinhos ou em formulações contendo polímeros formando materiais compósitos.

Sendo assim, é capaz de aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis e controlar a liberação deles (RODRIGUES et al., 2013). A presença de argilomineral também pode contribuir para o aumento da espessura e, conseqüentemente, torna os filmes mais resistentes à tração (NAKASHIMA; CHEVALIER; CORTEZ-VEGA, 2016).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Os materiais utilizados durante os experimentos estão descritos abaixo bem como as técnicas aplicadas para caracterização.

4.1 MATERIAIS

- Montmorilonita sódica (Veegum® - Vanderbilt Minerals)
- Dapsona (Fundação para o Remédio Popular - FURP)
- Quitosana padrão (Polymar Indústria Comércio Importação e Exportação LTDA)
- Glicerol aprox. 87% (MERCK)
- Água deionizada
- Ácido acético glacial (Alphatec)
- Ácido clorídrico (Alphatec)
- Hidróxido de sódio (Química Moderna)
- Álcool etílico absoluto (Alphatec)

4.2 TÉCNICAS EXPERIMENTAIS

- Difração de raios-X (DR-X)
- Análise elementar (AE)
- Espectroscopia de absorção no infravermelho (IF)
- Termogravimetria (TGA)
- Calorimetria Diferencial De Varredura (DSC)
- Células de difusão vertical tipo Franz

4.3 PARTE EXPERIMENTAL I

4.3.1 Obtenção do sistema montmorilonita-dapsona

A obtenção do sistema MMT-DAP foi conseguida através das etapas a seguir:

1º) Intumescimento do argilomineral:

Essa etapa consistiu na adição de 100 mg de MMT a 40 mL de água MiliQ resultando em uma dispersão que foi mantida sob agitação mecânica por 12 horas a fim de provocar um

inchamento das lamelas do argilomineral pelo solvente. Este processo, portanto, facilita a intercalação da molécula do fármaco no espaço interlamelar.

2º) Adição da dapsona à MMT pré-intumescida:

A DAP (200 mg) só foi adicionada à MMT pré-intumescida após ter sido completamente solubilizada em 20 mL de etanol em banho de ultrassom por 1 hora. A solução obtida, então, foi totalmente vertida no béquer que continha o argilomineral.

3º) Ajuste do pH, agitação e filtração:

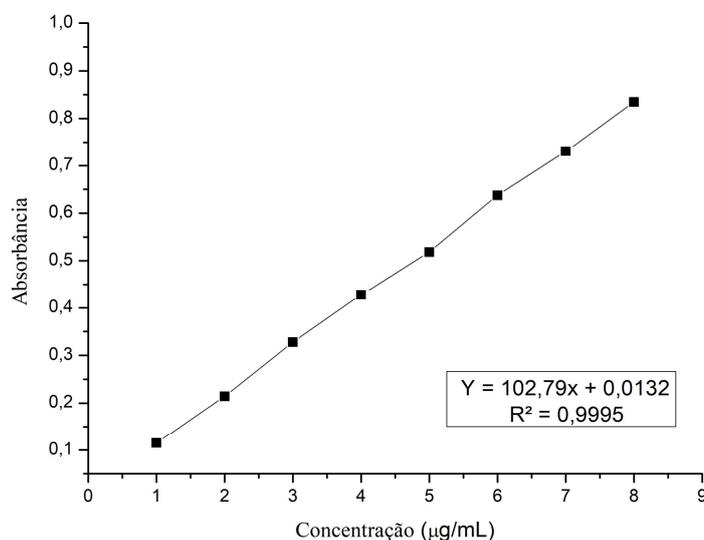
Após a adição da DAP ao argilomineral pré-intumescido, ajustou-se o pH da solução final para 2, tendo em vista que essa condição favorece o predomínio da isoforma molecular da DAP com carga positiva, e colocou-a no shaker para agitação a 200 rpm, a uma temperatura de 37°C por 3 horas. Em seguida, a dispersão foi submetida à filtração lenta com papel de filtro quantitativo. O sólido retido no papel de filtro foi lavado 3 vezes com água, colocado para secar em temperatura ambiente e triturado para análise.

4º) Determinação da concentração de Dapsona:

A concentração do fármaco no líquido filtrado foi determinada por espectrofotometria de absorção na região do UV-Vis, baseando-se nos valores da curva de calibração elaborada com dapsona em solução hidroalcoólica (2:1) pH 2 no comprimento de onda de 293 nm.

A curva de calibração foi elaborada a partir dos valores de absorbância de amostras nas concentrações de 1µg/mL, 2µg/mL, 3µg/mL, 4µg/mL, 5µg/mL, 6µg/mL, 7µg/mL e 8µg/mL submetidas à leitura por espectrofotometria de UV-Vis. Os dados obtidos mostraram a adequação da reta para o estudo realizado (Figura 16).

Figura 16. Curva de calibração da DAP



4.3.2 Caracterização do sistema montmorilonita-dapsona

O sistema obtido foi caracterizado por difração de raios-X, análise elementar, espectroscopia de absorção no infravermelho, termogravimetria e calorimetria exploratória diferencial.

4.3.2.1 Difração de raios-X

As análises de difração de raios-X foram realizadas em um difratômetro Shimadzu, modelo XRD-6000, utilizando radiação Cu(K α) ($\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). As amostras foram analisadas no intervalo de ângulo 2θ de 5-75 a uma velocidade de varredura de 2 graus/min. As amostras foram preparadas em suportes de vidro com uma fina camada de material do pó sem solvente (SOARES-SOBRINHO et al., 2011a).

Para calcular a distância interlamelar da MMT do sistema MMT-DAP e, portanto, confirmar que houve a intercalação do fármaco, utilizou-se a equação da Lei de Bragg:

$$n\lambda = 2d\sin\theta$$

onde: n é a ordem de reflexão do pico, λ é o comprimento de onda da radiação de raios-X, d é a distância basal em ângstrons e θ é o ângulo de Bragg.

4.3.2.2 Análise elementar

Para determinar os percentuais de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre contidos no sistema e, assim, poder determinar a quantidade de DAP que foi intercalada; uma alíquota de 2,6mg do sistema MMT-DAP foi submetida ao analisador elementar CHNS/O 2400 Series II ó PerkinElmer.

4.3.2.3 Espectroscopia de absorção no infravermelho

As amostras foram analisadas utilizando espectrômetro FT-IR PerkinElmer® (Spectrum 400). Os espectros de infravermelho foram obtidos utilizando uma média de varreduras e resolução de 4 cm^{-1} em comprimento de onda na faixa de $550 \text{ a } 4000 \text{ cm}^{-1}$ (SOARES-SOBRINHO et al., 2012; FREITAS et al., 2012).

As posições das bandas nos espectros são apresentadas em número de ondas () em cm^{-1} e as intensidades das bandas estão expressas como transmitância (T). A radiação infravermelha corresponde à parte do espectro situada entre as regiões do visível e das micro-ondas (SILVERSTEIN; BASSLER; MORRIL, 1994).

4.3.2.4 Termogravimetria

A caracterização termoanalítica foi realizada por meio de equipamento Mettler Toledo Star, modelo SW 12.10, sob atmosfera de nitrogênio com fluxo de 30 mL/min, na faixa de temperatura de 25 a 700°C e taxa de aquecimento de 10°C/min.

4.3.2.5 Calorimetria diferencial de varredura

A Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) foi realizada por meio de equipamento Mettler Toledo Star, modelo SW 12.10, sob atmosfera de nitrogênio com fluxo de 30 mL/min, na faixa de temperatura de 25 a 700°C e taxa de aquecimento de 10°C/min.

4.4 PARTE EXPERIMENTAL II

4.4.1 Preparação de filmes poliméricos de quitosana com montmorilonita e dapsona

Os filmes de quitosana foram preparados seguindo o método de obtenção de filmes descrito por Ambrogi et al. (2017). Contudo, algumas adaptações foram importantes durante o experimento.

A base do filme é a quitosana. Por isso, ela foi colocada em ácido acético a 1% (v/v) e mantida sob agitação por 12 horas até a formação de solução acética de quitosana a 1% (p/v).

Os filmes contendo MMT e DAP não intercalada foram preparados através do intumescimento da MMT em água por 6 horas em agitador magnético e, posterior, adição de 4 mL da solução de quitosana a 1%. O pH foi ajustado para 4,5 e manteve-se a agitação por mais 5 horas. A DAP, então, previamente solubilizada em etanol, foi adicionada junto com glicerol à solução acima a qual permaneceu por mais 1 hora agitando. A solução formadora de filme foi distribuída em formas de silicone de diâmetro de 2,3 cm e colocado para secar em estufa à seco a 40°C.

Os filmes contendo MMT-DAP foram obtidos a partir da dispersão do sistema intercalado em solução hidroalcolica (2:1) que foi submetida à banho de ultrassom por 1

hora. Em seguida, adicionou-se 4mL da solução de quitosana a 1% e colocou em agitação mecânica. Após 5 horas, o glicerol foi acrescentado e manteve-se a solução agitando por mais 1 hora. A solução formadora de filme foi distribuída em formas de silicone de diâmetro de 2,3 cm e colocado para secar em estufa à seco a 40°C.

A composição dos filmes, de forma detalhada, está descrita na Tabela 2. Utilizou-se 10%, 15% e 20% de MMT em relação à massa de quitosana nos filmes 1, 2 e 3 respectivamente. Os mesmos percentuais foram adotados para MMT-DAP nos filmes 4, 5 e 6. Essas quantidades foram definidas a partir de resultados obtidos de experimentos previamente executados que forneceram as melhores condições para obtenção dos filmes. Nos filmes 1, 2 e 3, os percentuais de DAP variaram de 5% a 10% da massa de quitosana. Essa variação foi feita considerando as concentrações de DAP nos géis para uso tópico disponíveis no mercado internacional. As quantidades de DAP nos filmes 4, 5 e 6 estão atreladas à massa usada do sistema e podem ser obtidas a partir dos resultados da análise elementar.

Tabela 2. Composição dos filmes

	QUITOSANA	GLICEROL	MMT	DAP	MMT-DAP
	(mg)	(mL)	(mg)	(mg)	(mg)
FILME 1	40	0,12	4	2	-
FILME 2	40	0,12	6	3	-
FILME 3	40	0,12	8	4	-
FILME 4	40	0,12	-	-	4
FILME 5	40	0,12	-	-	6
FILME 6	40	0,12	-	-	8

4.4.2 Caracterização dos filmes

4.4.2.1 Análise visual e sensorial dos filmes

Os filmes foram submetidos à análise visual e sensorial da autora do trabalho. Avaliou-se, portanto, os aspectos de brilho, maleabilidade, aderência à pele e transparência de forma pessoal. Para todos os critérios, adotou-se uma escala que varia de 1 a 4 (Tabela 3).

Tabela 3. Escala utilizada para análise visual e sensorial dos filmes

ESCALA	BRILHO	MALEABILIDADE	ADERÊNCIA À PELE	TRANSPARÊNCIA
1	MUITO BRILHOSO	MUITO MALEÁVEL	MUITO ADERENTE	MUITO TRANSPARENTES
2	BRILHOSO	MALEÁVEL	ADERE	TRANSPARENTES
3	POUCO BRILHOSO	POUCO MALEÁVEL	POUCO ADERENTE	POUCO TRANSPARENTES
4	NÃO BRILHOSO	NÃO MALEÁVEL	NÃO ADERE	NÃO TRANSPARENTES

Fonte: adaptada de Winter, 2014

4.4.2.2 Espessura

Dados de espessura foram obtidos a partir da média das medidas de 10 pontos distintos de cada filme (Schroeder et al., 2007). Para isto, foi utilizado um paquímetro digital eletrônico.

4.4.2.3 Sólidos totais

Os filmes produzidos foram cortados em tamanhos conhecidos e pesados em balança analítica Eletrônica Balance FA2104N Bioprecisa. As massas obtidas para cada filme foram divididas, pelas suas respectivas áreas, obtendo-se os teores de sólidos totais em mg/cm² (OLIVEIRA; OLIVEIRA, 2016).

4.4.2.4 Percentual de massa solubilizada em água

A determinação do percentual de massa solubilizada em água foi realizada em triplicata e seguindo metodologia adaptada de Casariego et al., (2009). Os filmes foram colocados em estufa a 80°C por 24 horas. Após esse tempo, foram pesados (massa inicial) e imersos em recipientes contendo 50 mL de água destilada e agitados lentamente por 24 horas a temperatura ambiente. Após este período, as amostras foram removidas e secas novamente nas mesmas condições. A partir disso, foi possível determinar a massa final de cada filme e,

consequentemente, o percentual da massa que foi solubilizada em água (FAKHOURI, 2007). Essa técnica foi executada a fim de avaliar a influência da MMT na solubilidade de filmes de quitosana em água e, assim, estimar seu comportamento na pele em termos de oclusão e remoção.

4.4.2.5 Estudo de liberação *in vitro* da dapsona dos filmes

A liberação da DAP dos filmes foi avaliada por 24 horas através da utilização das células de difusão de Franz automatizada (Vision®Microette) (Figura 17). Contudo, para a realização dessa técnica, alguns parâmetros foram previamente definidos e estão descritos nos próximos tópicos.

Figura 17. Células de difusão de Franz automatizada



Fonte: acervo pessoal

4.4.2.5.1 Seleção do meio receptor

A seleção do meio receptor foi feita através de um estudo de solubilidade da dapsona em tampão fosfato pH 7.4, tampão fosfato pH 6.8 e tampão fosfato pH 4.5. Para isso, foram preparadas dispersões contendo excesso do fármaco e 10 mL de meio receptor, as quais foram mantidas sob agitação à temperatura ambiente, por 24 horas.

Após esse tempo, foram centrifugadas (3600 rpm) durante 10 minutos. Uma alíquota do sobrenadante foi retirada e lida por espectrofotometria de absorção na região do UV-Vis (293nm). Para determinar a concentração da DAP, utilizou-se a curva de calibração adequada para cada meio testado.

Os três apresentaram bons resultados para a solubilidade da DAP. Porém, o tampão fosfato pH 7.4 foi o escolhido por possuir pH próximo da neutralidade e ser uma solução amplamente utilizada para este fim (BOLZINGER et al., 2008).

4.4.2.5.2 *Preparo da membrana sintética*

Para avaliar a liberação da DAP dos filmes, utilizou-se membrana sintética de ésteres (acetato) de celulose (Millipore®) com porosidade de 0,45 μ m. A membrana foi previamente hidratada com tampão fosfato pH 7,4 por 24 horas.

4.4.2.5.3 *Montagem das células de Franz*

O compartimento receptor das células de Franz foi completamente preenchido com solução receptora. As membranas sintéticas foram colocadas em cada célula de modo que ficassem em contato com a solução receptora sem a formação de bolhas.

Acima da membrana, foi adicionado o compartimento doador constituído por anel de teflon com orifício interno de área de 1,77 cm². Cada filme foi colocado nos orifícios de cada célula, foi isolado pelo disco de acrílico, fechado por um anel de alumínio e fixado por uma garra metálica.

O compartimento receptor foi mantido sob agitação de 350 rpm e as células foram mantidas em banho circulante a $37 \pm 0,5$ °C.

4.4.2.5.4 *Coleta e Quantificação das amostras*

Alíquotas de 1 mL foram coletadas nos tempos de 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10, 12 e 24 horas. O volume retirado durante as coletas foi repostado com solução receptora imediatamente e de forma automática. As amostras coletadas lidas por espectrofotometria de absorção na região do UV-Vis.

Para determinar as concentrações de DAP, utilizou-se a curva de calibração feita a partir dos valores de absorbância de amostras nas concentrações de 2 μ g/mL, 3 μ g/mL, 4 μ g/mL, 5 μ g/mL, 6 μ g/mL, 7 μ g/mL, 8 μ g/mL, 9 μ g/mL e 10 μ g/mL contendo DAP e tampão fosfato pH 7.4.

Diante disso, as concentrações obtidas de DAP foram utilizadas nos cálculos da quantidade real liberada. Vale salientar que, a quantidade conhecida de fármaco contida em cada filme (Tabela 2) pela área do orifício da célula de Franz (1,77cm²) corresponde ao 100% de fármaco para a determinação dos percentuais das quantidades liberadas em cada tempo.

As análises foram realizadas em duplicatas para cada filme.

4.4.2.6 Análise da cinética de liberação *in vitro*

Os resultados da liberação *in vitro* foram analisados quanto ao ajuste a modelos cinéticos. Os modelos usados na avaliação foram:

ÉOrdem zero: quantidade liberada por área ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) versus tempo (h);

ÉHiguchi: quantidade liberada por área ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) versus raiz do tempo (h);

ÉPrimeira ordem: log da quantidade liberada por área ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) versus tempo (h).

ÉPeppas-sahlin: quantidade de fármaco liberada no tempo (h) pela quantidade total de fármaco liberada quando a forma farmacêutica se desintegra por completo versus tempo

A partir da análise de regressão linear, determinou-se o coeficiente linear (r) para cada modelo de cinética. O modelo que apresentou maior valor de r foi o selecionado (COSTA; LOBO, 2001). Os cálculos foram realizados utilizando o software Microsoft Excel® 2007 e o add-in DDSolver® (ZHANG et al., 2010).

4.4.2.7 Análise da atividade antimicrobiana

Essa análise foi feita apenas para o filme 6. Esta decisão foi baseada na importância de comprovar se a DAP do filme tinha atividade antimicrobiana mesmo estando intercalada na MMT. Além disso, o filme 6 tinha uma quantidade maior de fármaco se comparado com os filmes 4 e 5.

Para avaliar a atividade antimicrobiana, aplicou-se o método de disco-difusão em ágar já bastante utilizado em laboratórios de microbiologia para testar patógenos comuns de crescimento rápido e certas bactérias fastidiosas (NCCLS, 2003). O teste foi realizado em triplicata.

Muitos pacientes que recebem DAP para tratamento de doenças não infecciosas, inflamatórias e doenças bolhosas têm uma infecção bacteriana concomitante ou uma superinfecção de sua doença de pele e frequentemente necessitam de antimicrobianos sistêmicos, seja como profilaxia ou para o tratamento de infecções ativas da pele ou de outros órgãos (WOLF; ORNI-WASSERLAUF, 2000). Por esta razão, as cepas microbianas usadas neste estudo foram de uma bactéria Gram-positiva: *Staphylococcus aureus* (INCQS 00039) e de uma gram-negativa: *Pseudomonas aeruginosa* (INCQS 00230) comuns em infecções de pele. Elas foram inoculadas em ágar tríptico de soja (TSA) e incubadas por 24 h a 37°C.

Em seguida, três a cinco colônias, bem isoladas, do mesmo tipo morfológico, foram selecionadas da placa de TSA e diluídas em solução salina de modo a obter uma turbidez

óptica comparável a da solução padrão de McFarland a 0,5. Para realizar esta etapa corretamente, utilizou-se espectrofotômetro de UV-Vis no comprimento de onda de 625nm.

Após o ajuste da concentração das suspensões de bactérias, realizou-se o esfregaço, com swab de algodão estéril previamente molhado na suspensão, na superfície seca da placa de ágar Müeller-Hinton assegurando a distribuição uniforme do inóculo.

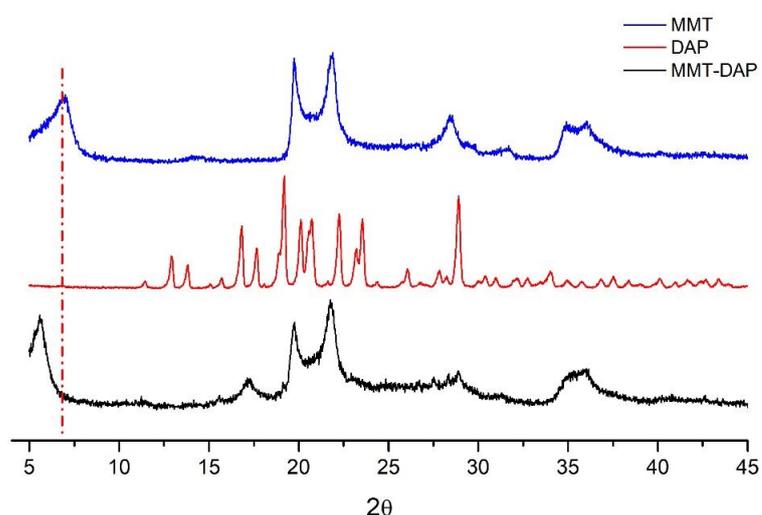
Na sequência, aplicou-se nestas placas de ágar Müeller-Hinton um disco contendo 708,4µg de DAP, uma amostra do filme 6, que continha a mesma quantidade do disco de DAP, e uma amostra de filme sem fármaco. Essa quantidade foi definida após realização de um teste o qual comprovou que a DAP tinha atividade nessa quantidade contra os microorganismos adotados. Depois, as placas foram incubadas a 37°C e, após 24 h, o resultado foi analisado a olho nú.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 DIFRAÇÃO DE RAIOS-X

De acordo com os resultados dessa análise, é possível observar que houve um deslocamento do pico característico da MMT e uma amorfização da estrutura cristalina do fármaco no difratograma do sistema MMT-DAP (Figura 18).

Figura 18. DR-X da MMT, DAP e MMT-DAP



A intercalação do fármaco foi sugerida pelo aumento da distância interlamelar calculada através da equação de Bragg. A distância, portanto, aumentou de 1,2 nm, típico da MMT-Na (Ambroggi et al., 2012), para 1,6 nm no sistema MMT-DAP. Resultados semelhantes foram encontrados por BELO et al. (2015).

5.2 ANÁLISE ELEMENTAR

Os resultados da análise elementar (CNHS) de uma amostra de 2,6 mg do sistema MMT-DAP estão apresentados na tabela 4.

Tabela 4. Análise elementar do sistema MMT-DAP

CARBONO	HIDROGÊNIO	NITROGÊNIO	ENXOFRE
13,33%	1,38%	2,5%	2,65%
0,35mg	0,04mg	0,07mg	0,07mg

Tendo em vista que os filossilicatos, de forma geral, não apresentam átomos de carbono, nitrogênio e enxofre na sua estrutura química (AGUZZI et al., 2007); pode-se inferir que esses percentuais obtidos correspondem aos átomos da molécula do fármaco.

Porém, em uma molécula de DAP, as quantidades de carbono e hidrogênio presentes correspondem a 58% e 4,8% da sua massa molecular. Diante dos resultados, é possível observar que 0,35 mg de carbono correspondem à 67% da soma das quantidades de cada átomo (0,53 mg) da tabela 4. Esse percentual maior pode estar atrelado à presença de dióxido de carbono na amostra proveniente do ambiente. É possível observar um aumento também do percentual de hidrogênio para 7,7%. Nesse caso, pode estar relacionado à presença de água na amostra e aos átomos de hidrogênio da estrutura molecular da MMT.

A quantidade de DAP no sistema foi, finalmente, calculada a partir do percentual do átomo de enxofre. O valor encontrado foi 62,3 mg que corresponde a 20,7% de MMT-DAP.

5.3 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NO INFRAVERMELHO

O espectro do sistema revelou bandas em 1.140 cm^{-1} e 1.274 cm^{-1} que correspondem, respectivamente, à presença dos grupos funcionais SO_2 e NH_2 característicos da estrutura química da DAP e bandas características do argilomineral também podem ser observadas no espectro de MMT-DAP.

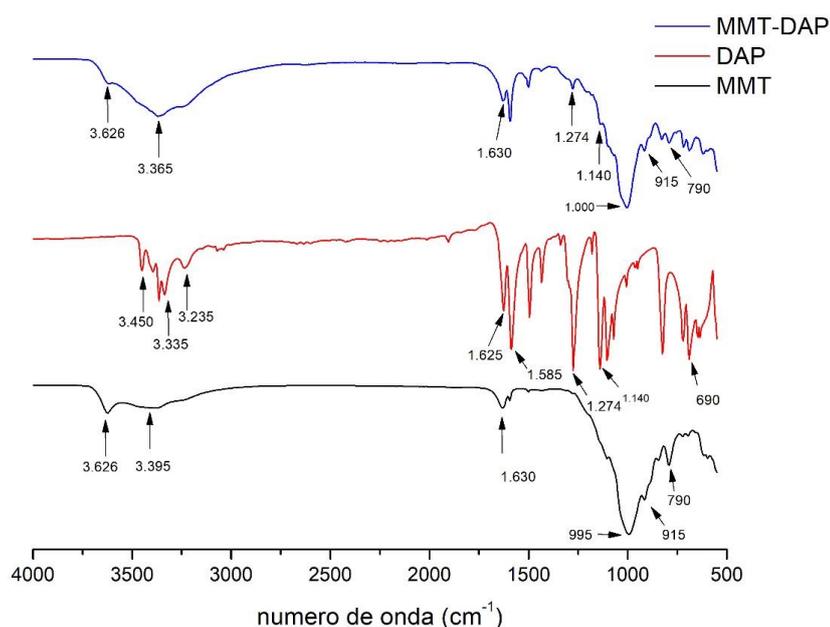
Analisando os espectros de infravermelho (Figura 19) da DAP, MMT e MMT-DAP, foi possível observar que os três apresentaram bandas de absorção na região de 3.626 a 3.200 cm^{-1} . Isto corresponde às vibrações de deformação axial nos átomos de hidrogênio ligados a carbono, oxigênio e nitrogênio (C-H, O-H e N-H). De forma mais específica, o pico em 3.626 cm^{-1} , nos espectros da MMT e MMT-DAP, refere-se aos estiramentos das hidroxilas da folha octaédrica da argila (WU et al., 2009).

No espectro da MMT aparecem duas bandas em 995 e 915 cm^{-1} características de estiramentos de Si-O das folhas tetraédricas da montmorilonita (MADEJOVÁ; KOMADEL, 2001). A banda em 790 cm^{-1} pode ser evidência de quartzo e sílica (FARMER; PALMIERI, 1975). As bandas na região de 1.630 cm^{-1} são atribuídas à vibração angular das moléculas de água ligadas à rede inorgânica (GONÇALVES, 2014).

No espectro da dapsona, o pico em 690 cm^{-1} corresponde as vibrações de deformação axial atribuídas à ligação C-S (MONTEIRO, 2011). O grupo SO_2 , característico da classe das sulfonas, apresenta banda de absorção intensa entre 1.160 e 1.120 cm^{-1} , originada da deformação axial simétrica (MONTEIRO, 2011). No espectro, ele está representado em 1.140

cm^{-1} . O grupamento amino foi identificado pela presença da banda em 1.274 cm^{-1} , referente à deformação axial de C-N que deve ocorrer entre $1.342\text{-}1.266 \text{ cm}^{-1}$. As deformações axiais das ligações C-C do anel aromático estão representadas em 1.585 cm^{-1} corroborando com a literatura que cita vibrações de núcleo aromático em $1.600\text{-}1.585 \text{ cm}^{-1}$ e em $1.500\text{-}1.400 \text{ cm}^{-1}$ (MOFFAT et al., 1986; SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2007).

Figura 19. Espectros de infravermelho da MMT-DAP, DAP e MMT-Na



5.4. TERMOGRAVIMETRIA

Os resultados da análise termogravimétrica da DAP, MMT e MMT-DAP estão apresentados na figura 20. Como pode ser visto, a TGA da MMT revelou duas perdas de massa. A primeira acontece desde o início da análise até 86°C e corresponde à saída da água adsorvida e intercalada. A segunda perda ocorre acima de 600°C e pode ser atribuída à condensação dos grupos silanóis livres que são convertidos a grupos siloxanos (Si-O-Si) resultante da desidroxilação das lamelas (GONÇALVES, 2014).

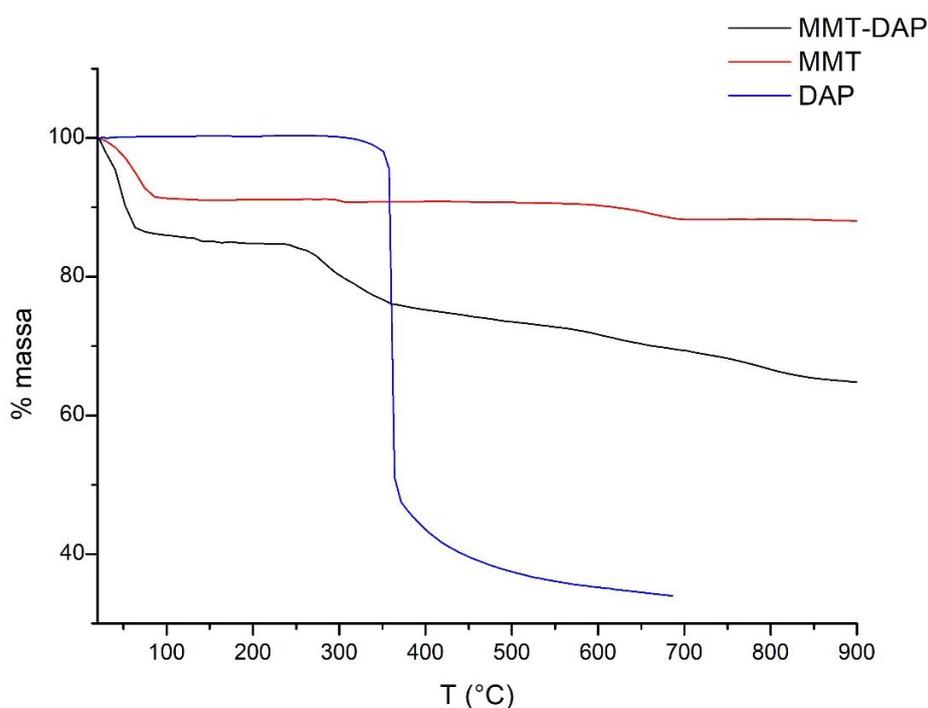
A análise da dapsona no TGA mostrou que há uma perda grande de massa (aproximadamente 55%) na faixa de 320°C a 380°C . Dados semelhantes foram encontrados por SOARES et al. (2010). Segundo os autores, essa perda de massa é devida, provavelmente, à evaporação da amostra.

A TGA de MMT-DAP apresentou três perdas de massa. A primeira é devido à perda de água. A segunda aconteceu entre 250°C e 350°C e está relacionada, portanto, à degradação

térmica da DAP fisicamente adsorvida. A terceira perda ocorreu após 700°C e corresponde à decomposição da DAP intercalada e à desidroxilação das lamelas. Resultados semelhantes foram apresentados por AMBROGI et al. (2017). Ainda no TGA do sistema, a DAP fisicamente adsorvida resultou em 8% da amostra analisada. Considerando este percentual de perda de massa e o resultado da análise elementar, foi possível estabelecer que a DAP intercalada corresponde a 12,7%.

Além disso, pode-se dizer que a intercalação da DAP no argilomineral contribuiu para o aumento da sua estabilidade térmica tendo em vista que a degradação ocorreu a uma temperatura superior a temperatura do fármaco quando foi avaliado isoladamente.

Figura 20. TGA da DAP, MMT e MMT-DAP



5.5 CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE VARREDURA (DSC)

As curvas resultantes da análise calorimétrica diferencial de varredura das amostras de DAP, MMT e MMT-DAP estão representadas na figura 21.

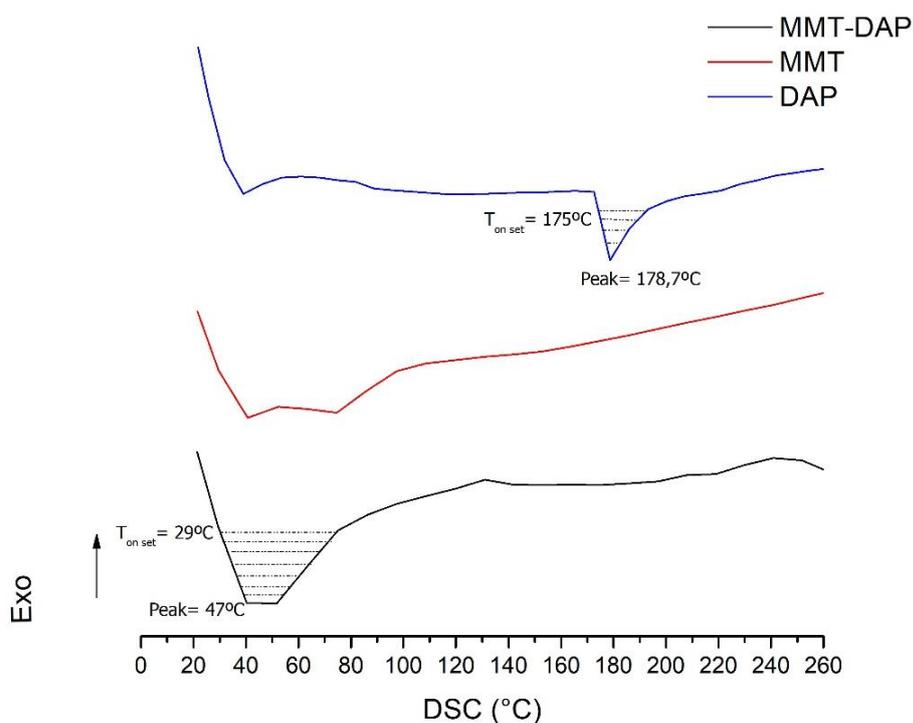
A curva de DSC da DAP mostrou o evento endotérmico que ocorre de 175°C a 193°C e apresentou pico em 178,7°C característico do ponto de fusão, cujo referencial especificado pelo fabricante é de 175-181°C. Dados semelhantes foram encontrados por Grebogi (2009).

A curva de DSC da MMT apresentou-se termodinamicamente estável durante toda a faixa de temperatura estudada. Contudo, é possível observar um evento endotérmico entre

29°C até, aproximadamente, 100°C relacionado com a perda de água presente na sua estrutura lamelar.

As análises de DSC do sistema MMT-DAP mostrou a ocorrência de um evento endotérmico entre 29°C e 75°C associado à perda de água e à amorfização da DAP.

Figura 21. Curvas de DSC da DAP, MMT e MMT-DAP



5.6 ANÁLISE VISUAL E SENSORIAL DOS FILMES

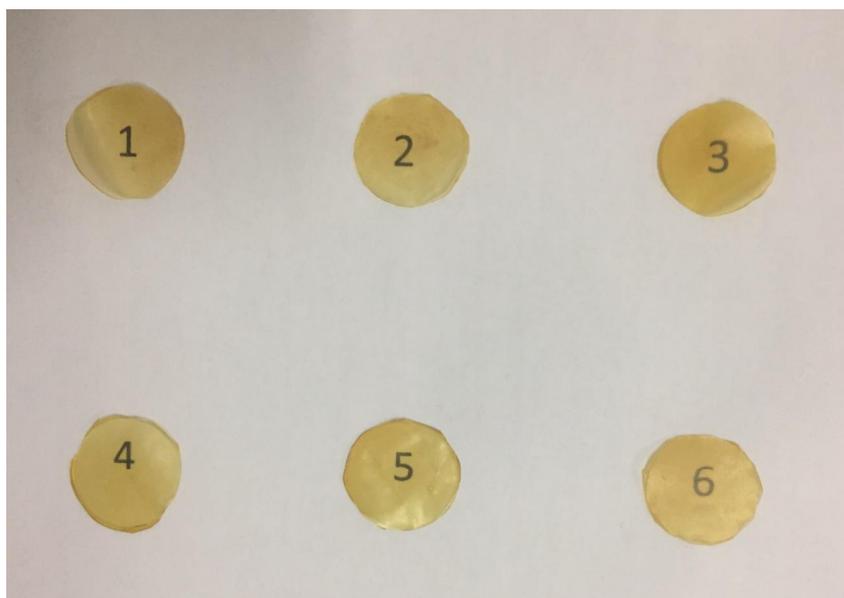
Os valores atribuídos a cada um dos critérios analisados (brilho, maleabilidade, aderência à pele e transparência) estão apresentados na tabela 5.

Tabela 5. Valores da análise visual e sensorial dos filmes

	Brilho	Maleabilidade	Aderência à pele	Transparência
Filme 1	3	1	2	2
Filme 2	3	1	2	2
Filme 3	3	1	2	2
Filme 4	3	1	2	2
Filme 5	3	1	2	2
Filme 6	3	1	2	3

Diante dos resultados, conclui-se que os filmes são muito parecidos entre si apesar das diferenças na composição. Todos eles eram levemente brilhosos, muito maleáveis tendo em vista que eram facilmente dobráveis e aderiam à pele. Contudo, no aspecto transparência, apenas o filme 6 não foi classificado como transparente. A decisão da autora de caracterizá-lo como levemente transparente se deu ao fato de o filme 6 não mostrar nitidamente o número que foi colocado por trás dele (Figura 22).

Figura 22. Filmes poliméricos de quitosana com montmorilonita e dapsona



Fonte: acervo pessoal

Quanto à transparência e ao brilho, era esperado que a utilização da MMT deixasse os filmes turvos e opacos (NAKASHIMA; CHEVALIER; CORTEZ-VEJA, 2016). Contudo, já que a transparência é uma característica apreciável em filmes poliméricos por influenciar grandemente a aceitação do paciente, é possível que a quantidade de argilomineral empregada não tenha sido suficiente para alterar essas características.

De acordo com Kathe & Kathalia (2017), os plastificantes são usados nos sistemas de formação de filmes para conferir flexibilidade ao filme e melhorar a resistência à tração. Além disso, o plastificante é decisivo para as propriedades adesivas do filme (SCHOEDER et al., 2006). Sendo assim, a maleabilidade e a aderência à pele podem ser atribuídas à utilização do glicerol como plastificante no filme.

5.7 ESPESSURA

A espessura dos filmes variou de 0,156mm a 0,234mm mesmo havendo uma padronização de 7 mL de solução filmogênica nas formas de silicone. De acordo com NAKASHIMA, CHEVALIER & CORTEZ-VEJA (2016), o aumento das quantidades de MMT aumenta a espessura dos filmes. Essa relação pode ser observada nos resultados da tabela 6.

Por outro lado, filmes contendo MMT e DAP não intercalada eram mais espessos quando comparados aos filmes que utilizou o sistema intercalado MMT-DAP. Nesse caso, os resultados da análise de sólidos totais de cada filme foram levados em consideração para justificar a diferença.

5.8 SÓLIDOS TOTAIS

Como já era esperado, os filmes contendo MMT e DAP não intercalada apresentaram valores de sólidos totais superiores aos resultados obtidos para os filmes que possuíam o sistema MMT-DAP (Tabela 6). Isso se deve ao fato de a soma dos componentes dos filmes 1, 2 e 3 ser maior.

5.9 PERCENTUAL DE MASSA SOLUBILIZADA EM ÁGUA

Neste estudo, foi observado que a solubilidade dos filmes reduziu com o aumento das quantidades de MMT. Esses resultados corroboram com o que já havia sido postulado por William et al., (2015). Segundo esses autores, a incorporação de argila em filmes poliméricos diminui a solubilidade e a permeabilidade a vapor de água. Isso acontece porque a MMT já é, conhecidamente, insolúvel em água. Tavares (2010) observou também o decréscimo da solubilidade com a adição de argilas específicas.

Tabela 6. Resultados das análises de espessura, sólidos totais e percentual de massa solubilizada

	ESPESSURA	SÓLIDOS TOTAIS	PERCENTUAL DE MASSA SOLUBILIZADA
Filme 1	0,166mm	30,9 mg/cm ²	52,2%
Filme 2	0,19mm	31,3 mg/cm ²	45,8%
Filme 3	0,234 mm	33,6 mg/cm ²	41,7%
Filme 4	0,156mm	26,1 mg/cm ²	29,2%
Filme 5	0,161mm	26,7 mg/cm ²	23,5%
Filme 6	0,178mm	28,3 mg/cm ²	19,8%

5.10 ESTUDO DE LIBERAÇÃO *in vitro* DA DAPSONA DOS FILMES

Os estudos de liberação *in vitro* visam a avaliação da liberação do fármaco a partir da formulação desenvolvida, podendo refletir o efeito combinado de vários parâmetros físicos e químicos do sistema (SILVA et al., 2010b).

A membrana de acetato de celulose utilizada não apresenta função barreira como a pele. Portanto, a avaliação da taxa de liberação ficou restrita a interações fármaco/veículo que afetam as características de liberação para o meio receptor (BORGES, 2011).

Os resultados dos estudos de liberação *in vitro* dos filmes 1, 2, 3, 4, 5 e 6 estão apresentados na tabela 8. Foi observado que, após 24 horas de estudo, os filmes 1, 2 e 3 mostraram uma liberação acumulada de DAP maior que os filmes 4, 5 e 6. Isso pode ter acontecido em detrimento da não intercalação prévia do fármaco na MMT nos filmes 1, 2 e 3.

Apesar disso, de acordo com as figuras 23 e 24, é possível observar que os filmes apresentaram perfis de liberação semelhantes nos quais o fármaco vai sendo liberado aos poucos no decorrer do tempo. Nenhum dos filmes liberou completamente o fármaco em 24 horas.

Tabela 7. Quantidades cumulativas de DAP liberada em cada tempo

TEMPO (h)	Quantidade de DAP liberada ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)					
	FILME 1	FILME 2	FILME 3	FILME 4	FILME 5	FILME 6
0,25	53,14 \pm 5,8	83,37 \pm 20	31,15 \pm 0,16	1,9 \pm 0,001	11,36 \pm 0,06	31,13 \pm 6,28
0,5	102,5 \pm 10,6	152,21 \pm 16,8	90,98 \pm 0,01	11,52 \pm 0,8	27,71 \pm 2,56	59,2 \pm 5,4
1,0	148,57 \pm 14,9	236,96 \pm 56,3	145,12 \pm 4,6	20,17 \pm 0,7	45,24 \pm 5,02	82,69 \pm 1,6
2,0	198,77 \pm 15,5	325,84 \pm 79,9	198,33 \pm 13,1	28,71 \pm 0,5	64,8 \pm 7,33	99,51 \pm 2,02
3,0	243,69 \pm 18,2	397,28 \pm 90,3	246,58 \pm 23,2	38,34 \pm 2,7	79,4 \pm 8,9	111,78 \pm 6,42
4,0	281,54 \pm 17,3	474,17 \pm 81,8	284,98 \pm 32,17	45,67 \pm 4,2	90,9 \pm 9,7	124,64 \pm 12,3
6,0	306,9 \pm 19,1	509,11 \pm 64,4	320,14 \pm 38,94	51,28 \pm 5,2	99,33 \pm 10,1	132,05 \pm 13,1
8,0	326,76 \pm 19,3	533 \pm 41,51	350,25 \pm 44,93	55,3 \pm 5,8	104,9 \pm 10,3	138,27 \pm 12,9
10	340,61 \pm 19,32	557,52 \pm 50,7	373,57 \pm 49,13	58,27 \pm 6,1	111 \pm 10,3	143,2 \pm 12,2
12	350,23 \pm 17,8	585,24 \pm 43,5	396,08 \pm 54,68	60,23 \pm 6,5	116,78 \pm 10,3	147,35 \pm 11,4
24	367,68 \pm 18,3	608,81 \pm 38,2	437,82 \pm 63,3	64,24 \pm 6,9	122,21 \pm 10,1	152,83 \pm 9,5

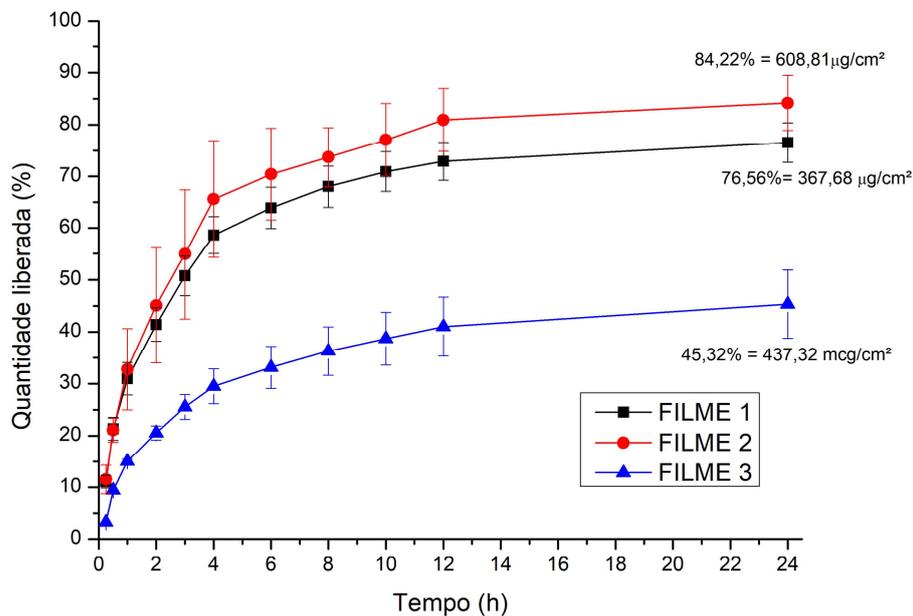
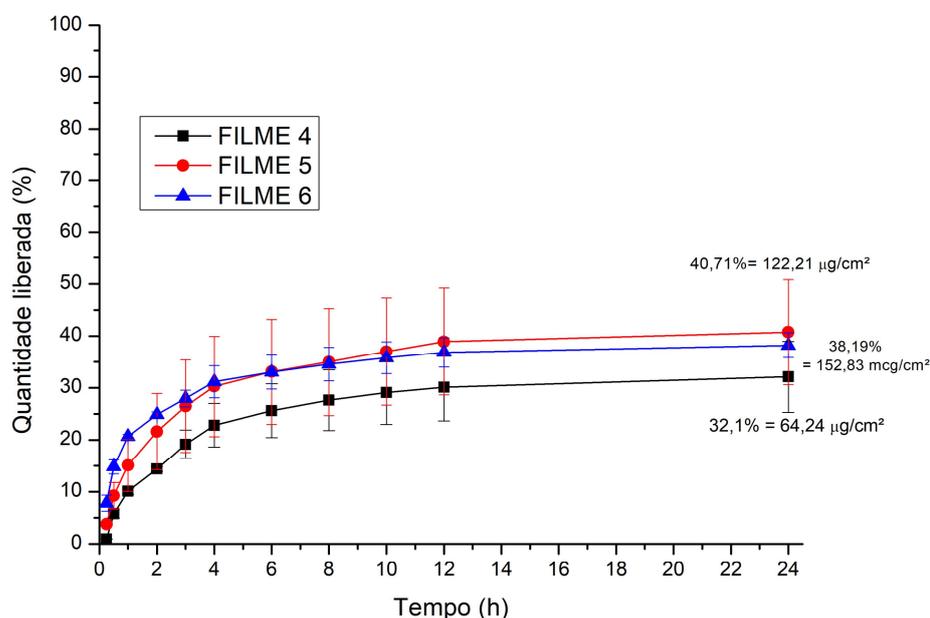
Figura 23. Liberação *in vitro* da DAP nos filmes 1, 2 e 3

Figura 24. Liberação *in vitro* da DAP nos filmes 4, 5 e 6

Onnainty et al., (2016) sugerem que, em filmes semelhantes aos 1, 2 e 3, a quitosana intercala na MMT e o fármaco interage com a superfície da matriz inorgânica. Essa interação, portanto, é suficiente para que a DAP dos filmes em questão apresente uma liberação mais lenta se comparada com formulações convencionais contendo dapsona.

A liberação mais lenta dos filmes 4, 5 e 6 comparada aos demais se deve ao fato da carga positiva da DAP estar bem ligada às camadas aniônicas da MMT (AMBROGI, 2017). Então, para que a dapsona saia das lamelas do argilomineral e se difunda em direção ao meio de dissolução através do filme é necessário que ocorra uma troca iônica do fármaco carregado positivamente pelos cátions do meio de dissolução.

5.11 CINÉTICA DE LIBERAÇÃO

A interpretação quantitativa dos valores obtidos num estudo de liberação *in vitro* de fármacos é realizada pela determinação do modelo de cinética de liberação de fármacos, que relaciona o mecanismo de liberação dos fármacos em função das características da formulação (COSTA; LOBO, 2001).

Avaliando as taxas de liberação apresentadas por cada filme, obteve-se que os perfis cinéticos dos filmes 1, 2 e 3 foram classificados pelo modelo cinético de Higuchi e os filmes

4, 5 e 6 pelo modelo cinético Peppas-sahlin. A definição dos modelos se deu pelo valor de R² (Tabela 8).

Tabela 8. Valores do R² obtidos a partir do ajuste a modelos cinéticos

	Filme 1	Filme 2	Filme 3	Filme 4	Filme 5	Filme 6
Modelos	R ²					
Ordem zero	-0,854	-0,734	-0,17	-0,132	-0,53	-2,1
Primeira ordem	0,592	0,741	0,29	0,149	-0,003	-1,22
Higuchi	0,99	0,983	0,996	0,819	0,74	0,22
Korsmeyer-peppas	0,83	0,839	0,848	0,706	0,85	0,82
Peppas-sahlin	0,978	0,97	0,97	0,937	0,96	0,98

O modelo de Higuchi descreve que a quantidade de fármaco a ser liberado pelo veículo é diretamente proporcional à raiz quadrada do tempo. Este tipo de modelo é aplicado para formas farmacêuticas de liberação modificada (COSTA; LOBO, 2001). Além disso, o modelo de Higuchi demonstra que a liberação ocorreu sobre forte influência de difusão fickiana, ou seja, respeitando o gradiente de concentração.

Em relação ao modelo Peppas-Sahlin (modelo da equação: $Mt/M\hat{O} = K_1.t^m + K_2.t^{2m}$), as constantes K₁ e K₂ representam, respectivamente, a influência da difusão e do relaxamento polimérico. O valor maior de K₂ significaria a maior influência do relaxamento polimérico na dissolução que a própria difusão (PEPPAS; SAHLIN, 1989). Contudo, os filmes 4, 5 e 6 apresentaram um valor menor de K₂ reiterando o predomínio do processo de difusão fickiana.

5.12 ANÁLISE DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

De acordo com os resultados do teste de atividade antimicrobiana, é possível observar que a DAP (disco 1 da figura 25 e 26) inibiu de forma intermediária tanto *Staphylococcus aureus* como *Pseudomonas aeruginosa*. Essa categoria de inibição implica que a DAP pode ser usada para tratar infecções causadas por esses micro-organismos, porém requer uma dosagem mais alta que a habitual (NCCLS, 2003) o que pode levar a ocorrência de efeitos adversos graves. Por esta razão, Wolf e Orni-Wasserlauf (2000) concluíram que a utilização da DAP como uma droga antimicrobiana deve ser voltada à profilaxia de infecções ou de superinfecções por bactérias.

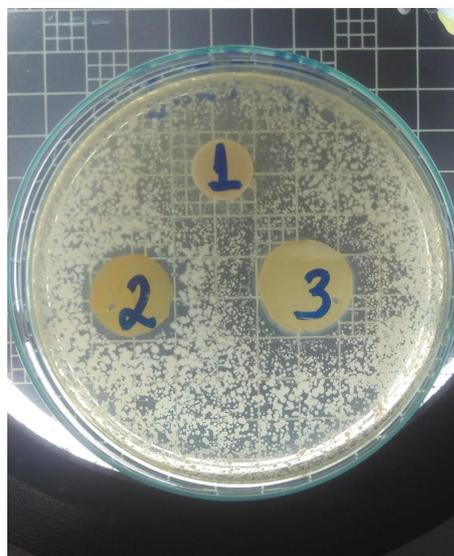
A análise do disco 2 (Figura 25 e 26), referente ao filme sem fármaco contendo apenas quitosana, MMT e glicerol, mostra que os micro-organismos são sensíveis à ação de algum

componente desta formulação. De acordo com a literatura, a quitosana possui atividade antimicrobiana contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas (CÉ et al., 2016). Sendo assim, a inibição do crescimento bacteriano pode ser atribuída ao efeito da quitosana como já relatado.

O disco 3 em ambas as figuras 25 e 26, refere-se ao filme 6. Na figura 25, o filme apresentou um halo de inibição, para *Staphylococcus aureus*, com características tanto do halo de inibição do filme de quitosana sem fármaco, bem como do disco de DAP. Por esta razão, pode-se inferir que o efeito combinatório da DAP com a quitosana proporciona um melhor desempenho da formulação. Apesar disso, o filme 6 apresentou um halo de inibição, para *Pseudomonas aeruginosa*, característico apenas da atividade antimicrobiana da quitosana.

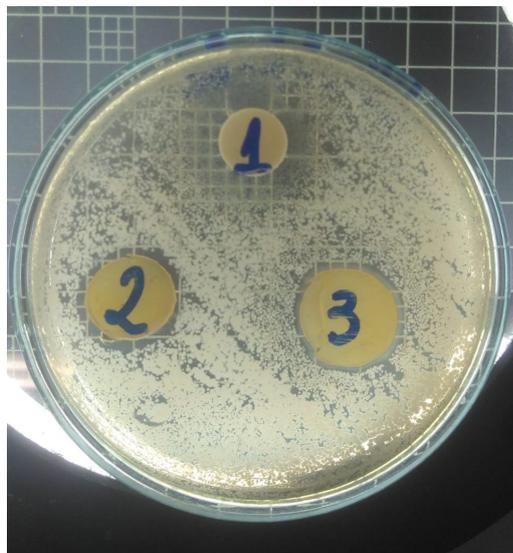
Diante disso, pode-se afirmar que a presença de quitosana no filme 6 proporcionou um melhor desempenho da formulação quando testado contra *Pseudomonas aeruginosa*. A influência da DAP intercalada, por sua vez, foi mais pronunciada na atividade contra *Staphylococcus aureus*. Resultados semelhantes foram encontrados por CÉ et al. (2016).

Figura 25. Atividade antimicrobiana da DAP (1), do filme sem fármaco (2) e do filme 6 (3) contra *Staphylococcus aureus*



Fonte: acervo pessoal

Figura 26. Atividade antimicrobiana da DAP (1), do filme sem fármaco (2) e do filme 6 (3) contra *Pseudomonas aeruginosa*



Fonte: acervo pessoal

6 CONCLUSÃO

- O processo de obtenção do sistema intercalado MMT-DAP foi efetivo de acordo com os resultados das análises de DR-X, AE, IF, TGA e DSC.
- Os filmes poliméricos de quitosana com MMT e DAP apresentaram características apreciáveis de transparência, maleabilidade e aderência à pele fundamentais para influenciar grandemente a aceitação por pacientes.
- O estudo de liberação da DAP dos filmes demonstrou que a intercalação prévia do fármaco na MMT e a sua utilização na obtenção de filmes de quitosana contribuiu para uma liberação mais lenta quando comparada aos filmes com MMT e DAP não intercalada.
- Os filmes 1, 2 e 3 foram classificados pelo modelo cinético de Higuchi. Sendo assim, a liberação ocorreu sob forte influência de difusão fickiana.
- Os filmes 4, 5 e 6 foram classificados pelo modelo cinético Peppas-Sahlin e, devido ao k_1 maior, a liberação aconteceu com o predomínio do processo de difusão fickiana.
- A presença de quitosana no filme 6 proporcionou um melhor desempenho da formulação quando testado contra *Pseudomonas aeruginosa*.
- A influência da DAP intercalada foi mais pronunciada quando avaliou a atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*.

7 PERSPECTIVAS

- Publicar artículo científico.

REFERÊNCIAS

- AGUZZI, C. et al. Use of clays as drug delivery systems: possibilities and limitations, **Appl. Clay Science**, v. 36, p. 22-366, 2007.
- AJUN, W. et al. Carbohydr. **Polym**, v. 75, p. 566, 2009.
- ALGIN, Y.E.; INAL, Ö. Transdermal spray in hormone delivery. **Trop J Pharm Res**, v. 13, n. 3, p. 469-474, 2014.
- AMBROGI, V. et al. Montmorillonite as an agente for drug photostability. **J. Mater. Chem**, v. 22, p. 22743- 22749, 2012.
- AMBROGI, V. et al. Montmorillonite-chitosan-chlorhexidine composite films with antibiofilm activity and improved cytotoxicity for wound dressing. **Jornal of colloid and interface Science**, v. 91, p. 265-272, 2017.
- ARANAZ, I. et al. Controlled formation of the anhydrous polymorph of ciprofloxacin crystals embedded within chitosan scaffolds: study of kinetic release dependence on Crystal size. **Journal of materuak chemistry**, v. 19, p. 1576-1582, 2009.
- ASSOCIATION, American Pharmaceutical- **Handbook Pharmaceutical Excipients**, Washington, 2006.
- ASANE, G.S. et al. Drug Dev. **Ind. Pharm.**, v. 34, p. 1246, 2008.
- AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**, Artmed, Porto Alegre, 2005.
- AZEVEDO, M. M. **Nanoesferas e a liberação controlada de fármacos**. 2002. 20 p. MONOGRAFIA (LQES - Laboratório de Química do Estado Sólido - Instituto de Química) - UNICAMP, São Paulo, 2002. Disponível em: <http://lqes.iqm.unicamp.br/images/vivencia_lqes_monografias_marcelo_nanoesferas.pdf>. Acesso em: 23 set. 2018.
- BAJAJ, H.; KUMAR, T.; SINGH, V. Film forming gels: a review. **Res J Pharm Biol Chem Sci**, v. 7, n. 4, p. 2085-2091, 2016.
- BARBANTI, S.H.; ZAVAGLIA, C.A. C.; DUEK, E.A.R. Polímeros bioreabsorvíveis na engenharia de tecidos. **Polímeros: Ciênc Tecnol.**, v. 15, n. 1, 2005.
- BENSON, H.A.E.; WATKINSON, A.H. Transdermal and Topical Drug delivery, Principles and Practice. **Jojn Wiley & Sons**, 2012.
- BONCIANI, D. et al. Dermatitis herpetiformis: from the genetics to the development of skin lesions. **Clin Dev Immunol.**, 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Guia Prático Sobre a Hanseníase. Brasília ó DF, 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia para o controle de hanseníase, 2002.

BORGES, V.R.A. Desenvolvimento de novas microemulsões de dapsona para o tratamento tópico da hanseníase. Dissertação de Mestrado ó Universidade Federal do Rio de Janeiro ó UFRJ, Rio de Janeiro, 2011.

BUNHAK, E.J. et al. Influência do sulfato de condroitina na formação de filmes isolados de polimetacrilato: avaliação do índice de intumescimento e permeabilidade ao vapor d'água. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 312-317, 2007.

CALLISTER, W.D.JR. **Ciência e Engenharia de Materiais**. LTC- Livros técnicos e científicos editora, Rio de Janeiro, 2002.

CAPRONI, M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 23, n. 6, p. 633-638, jun. 2009.

CÉ, R. et al. Chitosan-coated dapsone-loaded lipid-core nanocapsules: growth inhibition of clinical isolates, multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* and *Aspergillus* spp. **Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects**, v.511, p. 153-161, 2016.

CHORILLI, M. et al. Aspectos gerais em sistemas transdérmicos de liberação de fármacos. **Rev Bras Farm**, v. 88, n. 1, p. 1-7, 2007.

CARMIGAN, F.; BIDONE, J.; LEMOS-SENNA, E. Aplicações Farmacêuticas de Polímeros. **Lat. Am. J. Pharm.**, v. 27, p. 131, 2008.

CLARINDO, M.V. et al. Dermatitis herpetiformis: pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. **An Bras Dermatol**. v. 89, n. 6, p. 865-877, 2014.

CORPO, Conhecendo Seu. **Sistema tegumentar** . Disponível em: <<http://anatomiaefisio.blogspot.com/2013/02/sistema-tegumentar.html>>. Acesso em: 23 set. 2018.

COUTINHO, I. et al. Dermatite herpetiforme em idade pediátrica. **Revista da SPDV**. v. 72, n. 3, 2014.

CRIADO, P.R.; CHIACCHIO, N.G.; SANTOS, L.D.N. Dermoscopy examination of petechial lesions in a patient with Dermatitis Herpetiformis. **An Bras Dermatol**, v. 88, p. 817-819, 2013.

COSTA, P.; LOBO, J.M.S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.13, p.123-133, 2001.

CUI, Z. et al. Carbohyd. **Polymer**, v. 73, p. 111, 2008.

DAPSONA: dapsona. Responsável técnico Gidel Soares. São Paulo: Fundação para o Remédio Popular, 2015. Bula de remédio.

DE FREITAS, M.R.G. Infectious neuropathy. **Current Opinion in Neurology**, v. 20, p. 548-552, 2007.

DEGOWIN, R.L. et al. The haemolytic effects of diaphenylsulfone (DDS) in normal subjects and in those with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. **Bull World Health Organ**, v. 35, p. 165-179, 1966.

DEMARQUETE, N.R. **Estrutura e propriedades de polímeros**. Disponível em: <<http://www.pmt.usp.br/pmt5783/Polímeros.pdf>>. Acesso em: 23 set. 2018.

FAKHOURI, F.M. et al. Filmes e coberturas comestíveis composta à base de amidos nativos e gelatina na conservação e aceitação sensorial de uvas Crimson. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 27, n. 2, 2007.

Farmacopeia Brasileira. Parte I. 5. ed. São Paulo: Atheneu; 2010.

FARMER, V.C.; PALMIERI, F. **The characterization of soil minerals by infrared spectroscopy**. In: GIESEKING, J.E., ed. Soil components. New York, Springer-Verlag, 1975. p.573-670.

FORD, P. G. Dapsone. **Curr Probl Dermatol**, Set./Out. 2000.

FREITAS, M.R. et al. Inclusion complex of methylcyclodextrin and olanzapine as potential drug delivery system for schizophrenia. **Carbohydrate Polymers**, v. 89, p. 1095-1100, 2012.

FROMM, E.; WITMANN, J. Derivate des p-nitrophenols. **Ber deutsch Cem Ges.**, v. 41, p. 2264-2273, 1908.

FRY, L. Dermatitis herpetiformis: problems, progress and prospects. **Eur J Dermatol**. v. 12, n. 6, p. 523-531, 2002.

GFQSI, Grupo de Físico-Química de Sólidos e Interfaces. **Esmectitas**. Disponível em: <<http://www.ufjf.br/gfqsi/linhas-de-pesquisa/materiais-lamelares/montmorillonitas/>>. Acesso em: 23 set. 2018.

GILL, H.J.; TINGLES, M.D.; PARK, B.K. N-hydroxylation of dapsone by multiple enzymes of cytochrome P450: implications for inhibition of haemotoxicity. **Br J Clin Pharmacol**, v. 40, p. 531-538, 1995.

GILL, H.S. et al. Selective removal of stratum corneum by microdermabrasion to increase skin permeability. **Eur J Pharm Sci**, v. 38, n. 2, p. 95-103, 2009.

GONÇALVES, M.L.C.M. Obtenção de novos carreadores argilominerais para sistemas de liberação de fármacos. Dissertação de mestrado. Universidade Federal de Pernambuco ó UFPE, Recife, 2014.

GOULART, I.M.; GOULARTM L.R. Leprosy: diagnostic and control challenges for a worldwide disease. **Arch Dermatol Res**. v. 300, n. 6, p. 269-290, 2008.

GÜNGÖR, S.; ERDAL, S. M.; ÖZSOY, Y. Plasticizers in transdermal drug delivery systems. In: LUQMAN, M. **Recent advances in plasticizers**. . [S.l.]: InTech, 2012. p. 92-99.

GUO, R. et al. Bioadhesive EIm formed from a novel organic/inorganic hybrid gel for transdermal drug delivery system. **Eur J Pharm Biopharm**, v. 79, n. 3, p. 574-583, 2011.

HADGRAFT, J. Skin, the final frontier. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 224, p. 1-18, aug. 2001.

HARDAM, J.G.; LIMBIRD, L.E.; GILMAN, A.G. **Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 11 ed., 2007.

HARVATH, L.; YANCY, K.B.; KATZ, S.T.L. Selective inhibition of human neutrophil chemotaxis to N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine by sulfones. **J Immunol**, v. 137, p. 1305-11, 1986.

HERVONEN, K. et al. Reduced mortality in dermatitis herpetiformis: a population-based study of 476 patients. **Br J Dermatol**, v. 167, p. 1331-1337, 2012.

ISSA, M.M.; KÖPKING-HÖGGARD, M.; ARTURSSON, P. Chitosan and the mucosal delivery of biotechnological drugs. **Drug Deliv. Technol.**, v. 2, p. 1, 2005.

JACOBSON, R. R.; KRAHENBUHL, J. L. Leprosy. **The lancet**, v. 353, p. 653-660, 1999.

JACQUES, C. M. C. Dermatite herpetiforme e dermatose por IgA Linear. In: E-SILVA, M.R.; CASTRO, M.C.R. **Fundamentos de Dermatologia**. . Rio de Janeiro: Atheneu, 2009. p. 653-658.

KARKI, S. et al. Thin Films as an emerging platform for drug delivery. **Asian J Pharm Sci**, v. 11, n. 5, p. 559-574, 2016.

KATHE, K.; KATHPALIA, H. Film forming systems for topical and transdermal drug delivery. **Asian journal of pharmaceutical sciences**, v. 12, p. 484-497, 2017.

KLYKKEN, P.; SERVINSKI, M.; THOMAS, X. Silicone Film-forming technologies for health care applications, **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, p. 2-8, 2009.

KIM, D.W. et al. Novel sodium fusidate-loaded Film-forming hydrogel with easy application and excellent wound healing. **Int J Pharm**, v. 495, n. 1, p. 67-74, 2015.

KIM, S.K. et al. Quitosana: biopolímero funcional com potencial industrial biomédico. **Drug Res**, v. 51, p. 769, 2001.

KIREJEV, V.; ERICSON, M.B. **Topical Drug Delivery** . 2013.

KOSHIBA, Y. et al. Photo-induced alignment behavior of azobenzene compound in thin film. **Thin Solid Films**, v. 518, p. 805-809, 2009.

KULKARNI, S.V. **Handbook of Non-invasive Drug delivery Systems**. USA: Elsevier Inc., 2010.

KURPIEWSKA, J.; LIWKOWICZ, J. The composition of waterproof barrier creams ingredients and their barrier properties. **CHEMIK**, v. 66, n. 9, p. 991-996, 2012.

LASTÓRIA, J.C.; DE ABREU, M.A.M.M. Hanseníase: diagnóstico e tratamento. **Diagn Tratamento**, v. 17, n. 4, p. 173-179, 2012.

LINDENBERG, M.; KOPP, S.; DRESSMAN, J.B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization model list of essential medicines according to the Biopharmaceutics Classification System. *Eur. J. Pharm. Biopharm*, v. 58, n. 2, p. 265-278, 2004.

LIU, S.; MAHESHWARI, R.; KIICK, K.L. **Macromolecules**. 2009. 3 p. v. 42.

LU, W.; LUO, H.; WU, Y. Preparation and characterization of a metered dose transdermal spray for testosterone. **Acta Pharm Sin B**, v. 3, n. 6, p. 392-399, 2013.

LUNTER, D.; DANIELS, R. In vitro skin permeation and penetration of nonivamide from novel Elm-forming emulsions. **Skin Pharmacol Physiol**, v. 26, n. 3, p. 139-146, 2013.

LYRA, M.A.S. Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para Liberação Controlada de Fármacos. **Latin American Journal of Pharmacy**, p. 784-793, Jul. 2007.

MADEJOVÁ, J.; KOMADEL, P. baseline studies of the clay minerals society source clays: infrared methods. **Clays Clay Miner**, v. 49, p. 410, 2001.

MARGETTS, L.; SAWYER, R. Transdermal drug delivery: principles and opioid therapy. **British Journal of Anaesthesia**, v. 7, n. 5, 2007.

MARTINS, M.R.F.M.; VEIGA, F. Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: uma nova aplicação para as ciclodextrinas. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 38, 2002.

MATTA, Fundação Alfredo. **Fundação Alfredo Matta** . Disponível em: <<http://www.fuam.am.gov.br>>. Acesso em: 23 set. 2018.

MCAULEY, W. J.; CASERTA, F.; HOBOKEN, N. J. Film-forming and heated systems. In: Donnelly RF, Singh TRR, editors. Novel delivery systems for transdermal and intradermal drug delivery. United States: **JohnWiley & Sons**, p. 976 107, 2015.

MONTEIRO, Lidiane Mota. **Preparo e Avaliação de Sistemas Microemulsionados Biologicamente Ativos de Dapsona**. Dissertação de Mestrado ó Universidade Federal do Rio de Janeiro ó UFRJ, Rio de Janeiro, 2011.

MOORE, G. R.; KLINE, D. E. **Properties and Processinf of polymers for engineers**. Prentice-hall. Inc., Englewood Cliffs, NJ, 1984.

MOSCHELLA, S. L. An update on the diagnosis and treatment of leprosy. **J Am Acad Dermatol**. v. 51, n. 3, p. 417-426, 2004.

NAKASHIMA, A.Y.; CHEVALIER, R.C.; CORTEZ-VEJA, W.R. Development and characterization of collagen films with added essential oil of clove india. **J. Bioen Food Sci**, v. 3, n. 1, p. 50-57, 2016.

NASCIMENTO, T.S. et al. **Rev. Bras. Anesthesiol**, v.58, p.651, 2008.

NATURE, Tech. **Peel-off masks, second skin effect**. Disponível em: <<https://www.tech-nature.com>>. Acesso em: 21 nov. 2016.

NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard Eighth Edition. NCCLS document M2-A8 (ISBN 1-56238-485-6). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2003.

NERKAR, T.S. et al. In-situ gel: novel approach in sustained and controlled drug delivery system. **Pharma Sci Monitor An Int J Pharm Sci**, v. 4, n. 4, p. 1-18, 2013.

NIELLOUD, F.; MARTI-MESTRES, G. Pharmaceutical emulsions and suspensions. New York: **Marcel Dekker**, 2000.

OLIVEIRA, C.S.; JUNIOR, E.N.O. **Produção e caracterização de filmes de quitosana utilizando diferentes ácidos orgânicos**. 2016. Dissertação (mestrado)- Universidade Federal de São João Del Rei - UFSJ/CAP, São João Del Rei, 2016.

PAPARELLA, S.; VALLEY, H. Transdermal patches: an unseen risk for harm. **Journal of Emergency Nursing**, v. 31, n. 3, p. 278-281, 2005.

PEPPAS, N. A.; SAHLIN, J. J. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 57, p. 169-172, 1989.

PFALTZGRAFF, R. E.; BRYCESON, A. Clinical leprosy. In: HASTING, R. C. **Leprosy**, Churchill Livingstone, New York: p.134-176, 1985.

PIETTE, W. W. et al. Hematologic safety of dapsone gel, 5%, for topical treatment of acne vulgaris. **Arch Dermatol**, v. 144, n. 12, p. 1564-1570, 2008.

PRABAHARAN, M. Chitosan derivatives as promising materials for controlled drug delivery. **J Biomater Appl**, v. 23, p. 5-36, 2008.

REDDY, P. P. Disguising the leaf surface. In: Recent advances in crop protection. **Springer India**, v. 95, p. 91-95, 2013.

REICHLING, J. et al. In vitro studies on release and human skin permeation of Australian tea tree oil (TTO) from topical formulations. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 64, n. 2, p. 222-228, oct. 2006.

REUNALA, T. Incidence of familial dermatitis herpetiformis. **Br J Dermatol**, v. 134, p. 394-398, 1996.

ROBERTS, G.A.F. **Chitin Chemistry**, London: Mac Millan Press Ltd, p. 1-350, 1992.

RODRIGUES, L.A.S. et al. The systems containing clays and clay minerals from modified drug release: a review. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 103, p. 642-651, 2013.

RODRIGUES, L.C.; LOCKWOOD, D.N.J. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. **Lancet Infect Dis**, v. 11, n. 6, p. 464-470, 2011.

ROSEN, S.L. **Fundamental Principles of Polymeric Materials**, 2nd edition, John Wiley & Sons, New York, 1993.

SAGO, J.; HALL, R.P. Dapsone. **Dermatologic Therapy**, v. 15, p. 340-351, 2002.

SANTOS, G. S. et al. Desenvolvimento e caracterização de nanopartículas lipídicas destinadas à aplicação tópica de dapsona. **Quim. Nova**, v. 35, p. 1388-1394, jan. 2012.

SANTOS, J. E. **Preparação, caracterização e estudos termooanalíticos de bases de shiff biopoliméricas e seus complexos de cobre**. 2004. 124 f. tese (doutorado em ciências - Área Química Analítica)- Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2016. Disponível em: <<https://repositorio.ufscar.br/bitstream/handle/ufscar/6227/TeseJES.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 11 set. 2018.

SANTOS, N. **Como tratar a dermatite herpetiforme**. 2017. Disponível em: <<https://saude.umcomo.com.br/artigo/como-tratar-a-dermatite-herpetiforme-20040.html>>. Acesso em: 23 set. 2018.

SCHOEDER, I.Z. et al. Development and characterization of film forming polymeric solutions for skin drug delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 65, p. 111-121, Apr. 2006.

SCHROEDER, I. Z. et al. Development and characterization of film forming polymeric solutions for skin drug delivery. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics**, v. 65, p. 111-121, 2007.

SHISHU, N. A. Preparation of hydrogels of griseofulvin for dermal application. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 326, p. 20-24, Jul. 2006.

SILVA, J.A.; APOLINÁRIO, A.C.; SOUZA, M.S.R.; DAMASCENO, B.P.G.L.; MEDEIROS, A.C.D. Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 31, n. 3, p.125-134, 2010.

SILVERSTEIN, R.M.; BASSLER, C.G.; MORRIL, T.C. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. Cap.3: Espectrometria no Infravermelho. p. 85 - 152.

SINGH, R.S.; SAINI, G.K.; KENNEDY, J.F. Pullulan: microbial sources, production and applications. **Carbohydrate Polymers**, v. 73, n. 4, p. 515-531, 2008.

SINGLA, V. et al. Emulgel: A new platform for topical drug delivery. **International Journal of Pharma and Bio Sciences**, v. 3, 2012.

SOARES, M.R. **Estudo da compatibilidade da dapsona com excipientes por análise térmica**. Dissertação de mestrado. Universidade Federal do Piauí ó UFPI, 2010.

SOARES-SOBRINHO, J.L. et al. Benzimidazole drug delivery by binary and multicomponent inclusion complexes using cyclodextrins and polymers. **Carbohydrate Polymers**, v. 89, p. 323-330, 2012.

SOARES SOBRINHO, J.L. et al. Improving the solubility of the antichagasic drug benzimidazole through formation of inclusion complex. **Química Nova**, v. 34, p. 1534-1538, 2011.

SOUZA, L.K. et al. Ureasilópolyether hybrid film-forming materials. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 101, p. 156-161, Jan. 2013.

STEVENS, A.; LOWE, J. **Histologia Humana**. 2.ed. São Paulo: Manole, 2001.

SWART, H. et al. Synthesis and transdermal penetration of NSAID glycoside esters. **Int J Pharm**, v. 301, p. 71-79, 2005.

TAVARES, L.L. Efeito da adição de argilas modificadas na estrutura e propriedades funcionais de biofilmes produzidos a base de zeína. 2010. 75 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas. São José do Rio Preto ó SP.

TOBOLSKY, A. V. Properties and Structures of polymers. **John Wiley & Sons** , New York, 1960.

TONHI, E.; PEPLIS, A.M.G. Obtenção e caracterização de blendas colágeno-quitosana. **Quim. Nova**, v. 25, n. 6, p. 943-948, 2002.

VIJ, N.N.; SAUDAGAR, R.B. Formulation, development and evaluation of ELM-forming gel for prolonged dermal delivery of terbinaEne hydrochloride. **Int J Pharm Sci Res**, v. 5, n. 9, p. 537-554, 2014.

VILLANOVA, J.C.O.; SÁ, V.R. Excipientes: guia prático para padronização? São Paulo (2009).. **Pharmabooks** , São Paulo, 2009.

WHEATER, P. R. **Histologia Funcional**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994.

WHEATER, P. R. **Histologia Funcional**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2001.

WILLIAM, R.C.V., DANIELA, C. B., SANDRIANE, P.; CARLOS, P. Preparation and characterization of nanocomposite film from Whitemouth croaker (*Micropogonias furnieri*) protein isolate modified with montmorillonite. **International Food Research Journal**, v.22, n.3, p.1053-1058, 2015.

WILLIAMS, A.C.; WALTERS, K.A. Chemical penetration enhancement: possibilities and problems. In: WALTERS, K.A.; ROBERTS, M.S. **Dermatologic, cosmeceutic, and cosmetic development: therapeutic and novel approaches**. . New York: Informa Helthcare, 2007. p. 502.

WINTER, C. **Caracterização de filmes poliméricos utilizados em acabamento de couros**. . 2014. 151 p. Dissertação de mestrado - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRS,

Porto Alegre, 2014. Disponível em:
<<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/109182/000949595.pdf?sequence=1>>.
Acesso em: 23 set. 2018.

WOJNAROWSKA, F.; VENNING, V.A. Immunobullous Diseases. 2010. p. 58-62.: In: Burns T, Breathnach S,1. Cox N, Griffiths C, editors. Rook's Textbook of Dermatology. **WileyBlackwell**, p. 58-62, jan. 2010.

WOKOVICH, A. M. et. al. Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 64, p. 1-8, 2006.

WOLF, R.; ORNI-WASSERLAUF, R. Dapsone: its anti-infective capacity. Pharmacology and therapeutics. **International Journal Dermatology**, v. 39, p. 779-783, 2000.

WORLD HEALTH ORGAN. Chemotherapy of leprosy for control programmes. **World Health Organ Tech Rep Ser**. v. 675, p. 1-33, 1982.

WOZEL, V.E.G. Innovative use of dapsone. **Dermatolclin**, v. 28, p. 599-610, 2010.

WOZEL, G.; BARTH, J. Current aspects of modes of action of dapsone. **Int J Dermatol**, v. 27, p. 547-52, 1988.

WOZEL, G. The story of sulfones in tropical medicine and dermatology. **Int J Dermatol**, v. 28, p. 17-21, 1989.

WU, P. et al. Removal of Cd²⁺ from aqueous solution by adsorption using Fe-montmorillonite. **J. Hazard. Mater.** v. 169, n. 1-3, p. 824, 2009.

ZHANG, Y. et al. DDSolver: an add-in program for modeling and comparison of drug dissolution profiles. **The AAPS journal**, v. 12, n. 3, p. 2636271, 2010.

ZURDO, I. S. et al. Development and characterization of λ lm forming polymeric solutions for skin drug delivery. **Eur J Pharm Biopharm**, v. 65, n. 1, p. 111-121, 2007.