



FARMÁCIA HOSPITALAR E CLÍNICA E PRESCRIÇÃO FARMACÊUTICA 2

DÉBORA LUANA RIBEIRO PESSOA
(ORGANIZADORA)





FARMÁCIA HOSPITALAR E CLÍNICA E PRESCRIÇÃO FARMACÊUTICA 2

DÉBORA LUANA RIBEIRO PESSOA
(ORGANIZADORA)

G Medicamento
Genérico

**VENDA SOB
PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Contém: 30 comprimidos

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Bruno Oliveira

Camila Alves de Cremona

Luiza Alves Batista

Natália Sandrini de Azevedo

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2022 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2022 Os autores

Copyright da edição © 2022 Atena

Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena

Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial

Ciências Biológicas e da Saúde

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto
 Prof^o Dr^a Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
 Prof^o Dr^a Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
 Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
 Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
 Prof^o Dr^a Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
 Prof^o Dr^a Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
 Prof^o Dr^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
 Prof^o Dr^a Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
 Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
 Prof^o Dr^a Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
 Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
 Prof^o Dr^a Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
 Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
 Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
 Prof^o Dr^a Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
 Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
 Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
 Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
 Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
 Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe
 Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
 Prof^o Dr^a Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
 Prof^o Dr^a Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
 Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
 Prof^o Dr^a Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
 Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
 Prof^o Dr^a Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
 Prof. Dr. Maurílio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins
 Prof^o Dr^a Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
 Prof^o Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
 Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
 Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
 Prof^o Dr^a Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
 Prof^o Dr^a Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
 Prof^o Dr^a Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará
 Prof^o Dr^a Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense
 Prof^o Dr^a Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
 Prof^o Dr^a Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
 Prof^o Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
 Prof^o Dr^a Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Farmácia hospitalar e clínica e prescrição farmacêutica 2

Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Maiara Ferreira
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizadora: Débora Luana Ribeiro Pessoa

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)	
F233	Farmácia hospitalar e clínica e prescrição farmacêutica 2 / Organizadora Débora Luana Ribeiro Pessoa. - Ponta Grossa - PR: Atena, 2022. Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-258-0714-0 DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.140221611 1. Farmácia. 2. Medicamentos. I. Pessoa, Débora Luana Ribeiro (Organizadora). II. Título. CDD 615
Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166	

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

A obra “Farmácia hospitalar e clínica e prescrição farmacêutica 2” que tem como foco principal a apresentação de trabalhos científicos diversos que compõe seus 15 capítulos, relacionados às Ciências Farmacêuticas e Ciências da Saúde. A obra abordará de forma interdisciplinar trabalhos originais, relatos de caso ou de experiência e revisões com temáticas nas diversas áreas de atuação do profissional Farmacêutico nos diferentes níveis de atenção à saúde.

O objetivo central foi apresentar de forma sistematizada e objetivo estudos desenvolvidos em diversas instituições de ensino e pesquisa do país. Em todos esses trabalhos a linha condutora foi o aspecto relacionado à atenção e assistência farmacêutica, plantas medicinais, farmacologia, toxicologia, entre outras áreas. Estudos com este perfil podem nortear novas pesquisas na grande área das Ciências Farmacêuticas.

Temas diversos e interessantes são, deste modo, discutidos aqui com a proposta de fundamentar o conhecimento de acadêmicos, mestres e todos aqueles que de alguma forma se interessam pelas Ciências Farmacêuticas, apresentando artigos que apresentam estratégias, abordagens e experiências com dados de regiões específicas do país, o que é muito relevante, assim como abordar temas atuais e de interesse direto da sociedade.

Deste modo a obra “Farmácia hospitalar e clínica e prescrição farmacêutica 2” apresenta resultados obtidos pelos pesquisadores que, de forma qualificada desenvolveram seus trabalhos que aqui serão apresentados de maneira concisa e didática. Sabemos o quão importante é a divulgação científica, por isso evidenciamos também a estrutura da Atena Editora capaz de oferecer uma plataforma consolidada e confiável para estes pesquisadores exporem e divulguem seus resultados. Boa leitura!

Débora Luana Ribeiro Pessoa

CAPÍTULO 1 1**CUIDADO FARMACÊUTICO NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE**

Alessandra Cardoso Jusvick
Andressa Rodrigues Pagno
Tiago Bittencourt de Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1402216111>

CAPÍTULO 2 11**ATIVIDADES DE PRECEPTORIA APLICADAS A PACIENTES SOB CUIDADOS PALIATIVOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO MARIA APARECIDA PEDROSSIAN: DESAFIOS E EXPECTATIVAS**

Daniela Mendonça do Amaral Araujo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1402216112>

CAPÍTULO 3 18**ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NA ATENÇÃO BÁSICA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS): UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Andrena Maria da Silva
Aristóteles Veloso da Silva Muniz

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1402216113>

CAPÍTULO 423**ANÁLISE DA DISPENSAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDIAIS DISPENSADOS EM UMA DROGARIA DO BAIRRO SANTA ROSA EM CARUARU-PE COMO DIRECIONADOR PARA ATENÇÃO FARMACÊUTICA**

Maria Fernanda Silva Batista
Ana Beatriz da Silva de Carvalho
Tibério Cesar Lima de Vasconcelos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1402216114>

CAPÍTULO 538**EVENTOS COM MEDICAMENTOS DE ALTA VIGILÂNCIA ENVOLVENDO QUIMIOTERÁPICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Adelita Noro
Aline Tigre
Vanessa Belo Reyes
Bibiana Fernandes Trevisan
Nanci Felix Mesquita
Patrícia Santos da Silva
Ana Paula Wunder Fernandes
Cristiane Tavares Borges
Yanka Eslabão Garcia
Paula de Cezaro
Vitória Rodrigues Ilha
Ana Maria Vieira Lorenzoni

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1402216115>

CAPÍTULO 649**DISPENSAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS EM UMA DROGARIA DE SANTA CRUZ DO CAPIBARIBE-PE NO ANO DE 2021**

Marcelo Augusto da Silva

Tibério Cesar Lima de Vasconcelos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1402216116>**CAPÍTULO 758****O USO DA CANNABIS SATIVA PARA FINS TERAPÊUTICOS: UMA ANÁLISE DOS RISCOS E BENEFÍCIOS**

José Luís da Silva Gonçalves

Jaciane Eloísa Cordeiro Bezerra

João Paulo de Melo Guedes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1402216117>**CAPÍTULO 873****ESTRATÉGIAS FARMACOTÉCNICAS E TECNOLÓGICAS PARA O MELHORAMENTO DA BIODISPONIBILIDADE DA DAPSONA**

Hanna Cabral Barbosa

Karine Beatriz Mendonça Fonseca

Lidiany da Paixão Siqueira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1402216118>**CAPÍTULO 990*****CINNAMOMUM VERUM* J. PRESL (CANELA): ASPECTOS BOTÂNICOS, AGROECOLÓGICOS, TERAPÊUTICOS E ETNOBOTÂNICOS**

Angela Erna Rossato

Beatriz de Souza Anselmo

Elicio Jorge Vieira Santos

Sílvia Dal Bó

Herick dos Santos

Jhenifer de Oliveira Bellettini

Marília Schutz Borges

Jadna Silveira Rosso-Coral

Ronaldo Remor

Vanilde Citadini-Zanette

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1402216119>**CAPÍTULO 10..... 105****OCORRÊNCIA DE INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA EM PACIENTES HIPERTENSOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Aline Monteiro Amaro

Márcia Dayane de Freitas da Silva

Cícero Romão Batista Bezerra

Márcia Virgínia Pereira

Marcelo Mendonça de Oliveira

Paula Eloíse de Sousa Campos
Gyllyandeson de Araújo Delmondes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.14022161110>

CAPÍTULO 11 118

POTENCIAL MEDICINAL DO ROSMARINUS OFFICINALIS L.

Maria Mylena Moreira Ferreira Fernandes
Lidiany da Paixão Siqueira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.14022161111>

CAPÍTULO 12..... 128

USO DE PLANTAS MEDICINAIS PARA DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Beatriz Pontes Dias
Mateus Bezerra da Silva
Jose Edson de Souza Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.14022161112>

CAPÍTULO 13..... 137

TOXICODEPENDÊNCIA EM GESTANTES

Jéssica Jesus Gouveia da Silva
Danielle Cristiane Correa de Paula

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.14022161113>

CAPÍTULO 14..... 150

RESISTÊNCIA BACTERIANA: CAUSAS ANTRÓPICAS E ALTERNATIVAS DE MINIMIZAÇÃO

Gabriele Baum de Oliveira
Zenaide Paulo Silveira
Adriana Maria Alexandre Henriques
Ana Paula Narcizo Carcuchinski
Isadora Marinsaldi da Silva
Lisiane Madalena Treptow
Maria Margarete Paulo
Elisa Justo Martins
Fabiane Bregalda Costa
Ester Izabel Soster Prates

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.14022161114>

CAPÍTULO 15..... 158

ATENÇÃO FARMACÊUTICA NA PREVENÇÃO DO PÉ DIABÉTICO

Isabela Ferreira Vasconcelos Lopes
Isabela Alves De Paula
Júlio Nansil
Flávia Gonçalves Vasconcelos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.14022161115>

SOBRE A ORGANIZADORA171
ÍNDICE REMISSIVO..... 172

ESTRATÉGIAS FARMACOTÉCNICAS E TECNOLÓGICAS PARA O MELHORAMENTO DA BIODISPONIBILIDADE DA DAPSONA

Data de submissão: 06/10/2022

Data de aceite: 01/11/2022

Hanna Cabral Barbosa

Centro Universitário Unifavip – Wyden
Caruaru - PE
<https://lattes.cnpq.br/0458838335771615>

Karine Beatriz Mendonça Fonseca

Centro Universitário Unifavip – Wyden
Caruaru - PE
<https://lattes.cnpq.br/3298573012417851>

Lidiany da Paixão Siqueira

Centro Universitário Unifavip – Wyden
Caruaru – PE
<http://lattes.cnpq.br/5278145794151805>

RESUMO: A dapsona (DAP) é um antibiótico e anti-inflamatório utilizado para o tratamento e prevenção da pneumonia por *Pneumocytis*, hanseníase, malária e actinomicetoma. A DAP é classificada como droga classe II de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica e possui alta permeabilidade e baixa solubilidade em água. Ademais, essa droga possui uma distribuição não seletiva e alta ligação às proteínas plasmáticas, consequentemente ela apresenta baixo efeito no local de ação e permanece por mais tempo no organismo, além de gerar efeitos indesejados. Portanto, o objetivo deste estudo foi identificar e

descrever os tipos de inovações aplicadas no melhoramento físico-químico da dapsona, visto que há relação com seus efeitos terapêuticos. Foram selecionados 20 artigos que obtiveram resultado promissores a partir da nanotecnologia e outras tecnologias farmacotécnicas com o uso de cocristais, carboidratos, metabólitos fitoquímicos e ácidos que foram utilizados como adjuvantes para produção de novas formas e contribuição no tratamento não apenas da hanseníase, como também de outras patologias. Entretanto, já que os testes descritos foram principiantes, se faz necessário mais sondagens, investimentos e comprovações em grande escala através das indústrias farmacêuticas para garantir maior segurança da eficácia desse fármaco.

PALAVRAS-CHAVE: Dapsona, biodisponibilidade, inovações, nanotecnologia.

PHARMACOTECHNICAL AND TECHNOLOGICAL STRATEGIES FOR IMPROVING DAPSON BIOAVAILABILITY

ABSTRACT: Dapsone (DAP) is an antibiotic and anti-inflammatory drug used for the treatment and prevention of *Pneumocytis*

pneumonia, leprosy, malaria and actinomycetoma. DAP is classified as a class II drug according to the Biopharmaceutical Classification System and has high permeability and low water solubility. In addition, this drug has a non-selective distribution and high binding to plasma proteins, consequently it has a low effect on the site of action and remains longer in the body, in addition to generating unwanted effects. Therefore, the objective of this study was to identify and describe the types of innovations applied in the physicochemical improvement of dapsone, as they are related to its therapeutic effects. Twenty articles were selected that obtained promising results from nanotechnology and other pharmacotechnical technologies with the use of cocrystals, carbohydrates, phytochemical metabolites and acids that were used as adjuvants to produce new forms and contribution to the treatment not only of leprosy, but also of other pathologies. However, since the tests described were incipient, more surveys, investments and evidence on a large scale through the pharmaceutical industries are necessary to ensure greater safety of the effectiveness of this drug.

KEYWORDS: Dapsone, bioavailability, nanotechnology, pharmacotechnology.

1 | INTRODUÇÃO

A dapsona (4,4'-diamino-difenilsulfona, DDS) é uma amina aromática que pertence à família das sulfonas, que abrange diadifenil sulfona, sulfonil dianilina, e dissulfona. É um pó cristalino branco e inodoro que escurece após ser exposto à luz, mas continua quimicamente puro (OLIVEIRA et al., 2014).

A dapsona é um antibiótico e age contra bactérias e protozoários, impedindo a formação do ácido dihidrofóbico ao competir com o para-aminobenzoato com o sítio de ação do dihidropteroato sintase (DHPS). Concomitante a isso, a DDS também age como um anti-inflamatório, devido à intervenção na migração quimiotática de neutrófilos, a aderência mediada por $\beta 2$ - integrina (CD11b / CD18) de neutrófilos humanos *in vitro* e com a ativação ou função da proteína G, ocasionando na cascata de transdução de sinal comum aos estímulos quimiotáticos (VIEIRA et al., 2010). Ela é utilizada para o tratamento e prevenção da pneumonia por *Pneumocytis*, hanseníase, malária e actinomicetoma (ROJO et al., 2015). Apesar dos índices limitados, as recomendações adequadas para o uso sistemático da dapsona foram determinadas. Estes incluem especialmente manifestações por neutrófilos (vasculite leucocitoclástica cutânea), como também processos inflamatórios por eosinófilos (penfigoide bolhoso) (WOHLRAB; MICHAEL, 2017).

De acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SBC), esse fármaco pertence à classe II de medicamentos com baixa solubilidade (0,16 mg/ml em água) e alta permeabilidade (CHAVES et al., 2019). Ademais, a DPS é quimicamente semelhante as sulfonamidas e a existência do grupo sulfonil é fundamental para sua ação farmacológica, mas também pode ser a causa da sua toxicidade (OLIVEIRA et al., 2014). Além disso, a dapsona apresenta distribui-se por todos os órgãos, o que resulta em baixa biodisponibilidade (70 a 80% após administração oral e concentrações máximas em 2-8 horas). Junto a isso, cerca de 70% da dapsona é ligada às proteínas plasmáticas e seu tempo meia-vida varia

de 24-36 horas podendo ser encontrada no organismo após 35 dias seguintes ao término do tratamento (OLIVEIRA et al., 2014). Ela também ultrapassa a placenta e a barreira hematoencefálica, além de estar presente no leite materno (ROJO et al., 2015; BARROS et al., 2020; MONTEIRO et al., 2012; MOLINELLI et al., 2019).

Concomitantemente, a DPS pode estar presente em quatro formas polimórficas (formas I a IV). Sendo que as formas I, II e IV possuem pontos de fusão de 179; 177 e 170 °C, respectivamente. Já a forma III é mais estável à temperatura ambiente, contudo, em temperatura de 80°C, ela sofre transição de fase sólido-sólido e passa para a forma II. Junto a isso, há influência no tipo de solvente e no método de recristalização utilizados, pois os mesmos podem afetar na formação de moléculas polimórficas e intervir na sua ação terapêutica (SANTOS, 2020).

Portanto, é notório o quanto as características físico-químicas influenciam na atividade terapêutica da dapsona. Por isso, é essencial estratégias de análises físico-químicas com intuito de otimizar o efeito terapêutico deste medicamento.

Com base em artigos, esse estudo tem como objetivo identificar os tipos de inovações aplicadas no melhoramento da biodisponibilidade da dapsona e especificá-las. A fim de contornar o seu uso apenas em comprimido, analisando outros tipos de formas farmacêuticas viáveis para uma terapia efetiva.

2 | METODOLOGIA

Foram pesquisados artigos científicos nos bancos de dados da Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Pubmed, Elsevier, Springer, Wiley Library Online, revistas, periódicos e anais eletrônicos. A coleta de dados foi realizada no período de setembro de 2021, tendo como critérios de inclusão os anos de 2010 a 2021, utilizando os descritores: Dapsone permeability; dapsona solubility; dapsona technology strategies; dapsona dosage forms, tanto nos idiomas inglês e português. Conforme descrito na Figura 1, foram escolhidos 38 artigos científicos, onde destes foram selecionados 20, levando em consideração os critérios de inclusão que abordassem maior relação às mudanças na estrutura da dapsona que possibilitaram uma melhora em sua biodisponibilidade, a fim de contribuir para diminuição de seus efeitos adversos. Como critérios de exclusão foram levados em consideração temas sobre artigos que não abordaram sobre essas estratégias farmacotécnicas e tecnológicas e artigos publicados antes de 2010.

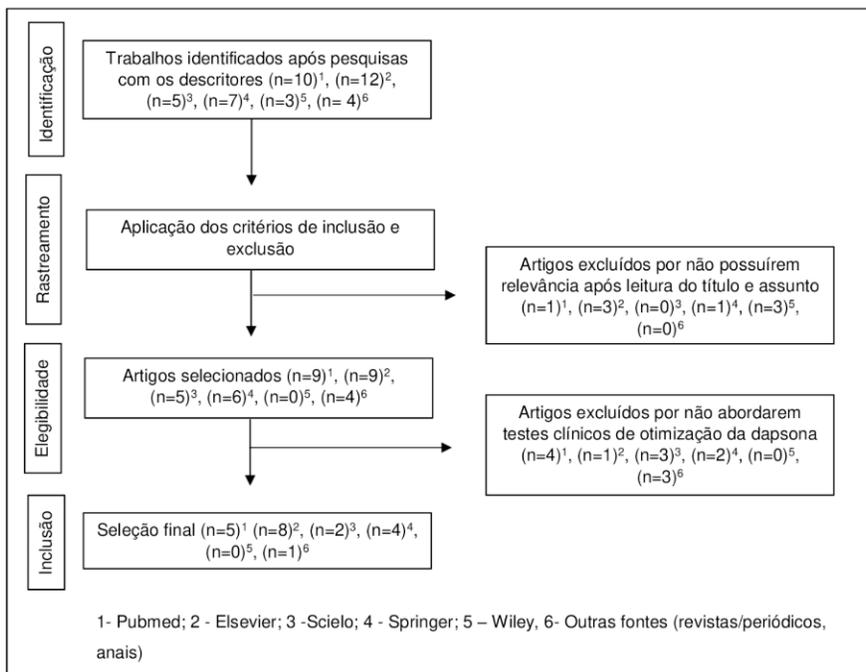


Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos sobre inovações com dapsona

Fonte: Autoral (2022).

3 I RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com o Quadro 1, dos artigos considerados pertinentes para o estudo, foi notório que a utilização da nanotecnologia e outros tipos de inovações podem trazer grandes benefícios para melhoria da biodisponibilidade e diminuição dos efeitos adversos da dapsona.

3.1 A nanotecnologia medicinal

Ultimamente, estão sendo feitos estudos com uso da nanotecnologia em doenças negligenciadas que proporcionam uma terapia mais eficiente e minimiza os efeitos adversos dos fármacos. De tal forma que os nanocarreadores auxiliam no aprimoramento da biodisponibilidade dos medicamentos, proteção contra a degradação extracelular, desenvolve melhor seletividade em relação ao alvo, reduzem a dose, o uso frequente de administração e o problema da não-adesão ao tratamento estabelecido (INÁCIO et al., 2019; SANTOS-MAGALHÃES et al., 2010).

Em relação a nanofarmacologia, os nanocarreadores podem ser lipídicos e/ou poliméricos, bem como pode haver combinações de nanocarreadores no mesmo sistema de liberação. A Figura 2 apresenta cada tipo de nanocarreador conforme seu surgimento na literatura, em ordem cronológica (APOLINÁRIO et al., 2020).

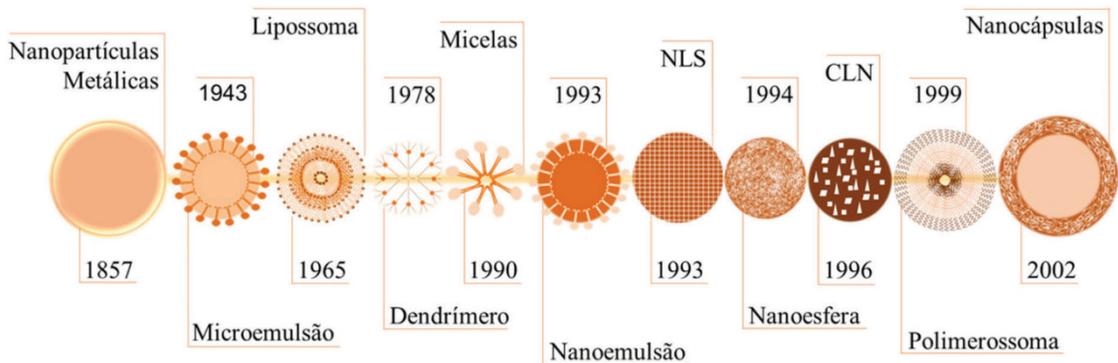


Figura 2 - Principais nanocarreadores dispostos em ordem cronológica

NLS = nanocarreador lipídico sólido; CLN = carreador lipídico nanoestruturado

Fonte: Apolinário et al. (2020).

Santos et al. (2012) elaboraram um estudo para reduzir os efeitos colaterais da dapsona, administrando o fármaco diretamente na área afetada. Visto que, a aplicação cutânea pode permitir concentrações eficientes da dapsona no tecido alvo e diminuir a exposição sistêmica ao fármaco, reduzindo a gravidade dos efeitos colaterais. Com base nisso, foram desenvolvidas teosferas, que são nanopartículas lipídicas inovadoras atribuídas à aplicação tópica, apresentando como principais componentes a manteiga de cupuaçu (*Theobroma grandiflorum*) e o óleo de castanha do Brasil (*Bertholletia excelsa*), duas substâncias que comprovaram ser eficientes na aplicação tópica. Uma vez que, as nanopartículas lipídicas concedem proteção a compostos lábeis contra degradação química e permitem a liberação controlada do composto encapsulado. Como resultados obtiveram eficiência de encapsulação da dapsona nas teosferas de 91,4%, o que era esperado já que esse fármaco possui característica lipofílica. Os ensaios de liberação *in vitro* demonstraram que a difusão da dapsona através da membrana de diálise, após sua liberação a partir das teosferas, ocorreu de forma equilibrada, possuindo uma taxa de liberação/difusão de $52,7 \pm 1,6\%$ em 12 h. Sendo a menor taxa de liberação da dapsona presente nas teosferas quando comparada à dapsona livre. Nesse sentido, a encapsulação da dapsona está inteiramente relacionada com sua liberação, pois o fato dela ter forte interação com a matriz lipídica, permite que seja liberada moderadamente da teosfera. Contudo, a administração tópica não é ideal para o tratamento da hanseníase ou como terapia única para a dermatite herpetiforme, mas outras patologias de pele que respondem ao tratamento com dapsona, como a vasculite leucocitoclástica, artrite reumatoide e lúpus eritematoso, poderiam ser tratadas por aplicação tópica deste fármaco.

Outro estudo à base de nanopartículas lipídicas foi realizado por Nithya et al. (2018) para produção de cubossomos, estruturas cúbicas bicontínuas estabilizadas por lipídios, formadas por dispersão, emulsificação e homogeneização de fases cúbicas de

géis em meio aquoso. Esse estudo foi bastante promissor, pois apesar de existir diversos nanocarreadores à base de lipídios, os cubossomos nunca haviam sido utilizados para aumentar a permeabilidade através da pele, até agora. O objetivo principal do experimento foi observar se os cubossomos garantem uma melhor permeação da dapsona na pele. Para isso, foi realizada uma tentativa de distribuir em pele de orelha de porco, a dapsona encapsulada por cubossomos. Como resultado, obtiveram sucesso na permeabilidade devido ao Poloxâmero 407 e Monooleato de glicerila (GMO), dois potenciadores que nas quantidades certas contribuíram no tamanho de partícula adequado (<100nm), o aprisionamento da dapsona nos cubossomos e podem ter interagido com os lipídios da pele garantindo a penetração da droga.

Deshkar et al. (2018) formularam nanocarreador de lipídios sólidos (NLSs) à base de gel de dapsona (DPS) para melhorar a permeabilidade cutânea desse fármaco. A partir disso, foram utilizadas as técnicas de microemulsão seguida de sonicação da sonda para construção das formulações. Em suma, foram realizados testes e comparações com o gel de DPS NLS e o gel DPS convencional. Após 8h de estudos *in vitro* e *ex vivo*, o gel de DPS NLS promoveu uma liberação sustentada do fármaco e de permeabilidade aproximadamente 2 vezes maior do que o gel convencional. Os fatores contribuintes foram a adição do fármaco e de Gelucire na fase lipídica, garantindo uma taxa de aprisionamento maior e liberação equilibrada da dapsona, além do fato do NLS formar uma camada oclusiva devido um tamanho menor de partícula. No fim, esse experimento demonstrou ser uma alternativa possível para o tratamento da acne.

Em contrapartida, Elmowafy et al. (2019) realizaram experimentos para explorar os benefícios do carreador lipídico nanoestruturado (NLCs) para promover a entrega da dapsona em aplicações tópica, visto que esses nanocarreadores apresentam um tamanho pequeno de partícula e garantem liberação prolongada do fármaco na epiderme, diferente das nanopartículas lipídicas sólidas (NLSs). Com isso, foram preparados 9 tipos por emulsificação de dispersões com NLCs, carregados com 1% de dapsona e categorizados com diferentes concentrações de lipídios sólidos/líquidos e surfactantes. No fim, a dispersão inicial da dapsona na superfície da NLC seguida de sua distribuição na fase lipídica justifica sua liberação bifásica, onde primeiro houve uma liberação de carga grande e posteriori uma contínua. Em relação a permeabilidade da dapsona na epiderme, por meio das células de difusão de Franz, notaram que após 6h apenas NLCs catiônicos exibiram uma deposição promissora do fármaco. A hipótese em relação a isso, é de que há uma atração eletrostática entre a carga positiva na superfície do sistema e os lipídios carregados negativamente no estrato córneo, o que assegura uma eficiência na deposição do fármaco e melhora significativa no tratamento. Em paralelo com as nanopartículas de lipídios sólidos (NLSs), os NLCs demonstraram ser mais efetivos em menos tempo na permeabilidade, porém na liberação foi menos eficaz, já que falhou inicialmente perdendo grande quantidade do fármaco.

Pereira et al. (2016) desenvolveram nanocápsulas poliméricas com núcleo lipídico contendo adapaleno e dapsona, incorporados em hidrogel. Como também, foi desenvolvida uma nanoemulsão, sem polímero poli(ϵ -caprolactona), para avaliar o efeito do polímero. O objetivo do estudo foi comparar os dois nanocarreadores diferentes, incorporados em uma formulação semissólida, e avaliar o perfil de liberação, potencial de irritação e permeação cutânea. Os resultados do teste de liberação da dapsona mostrou quantidade similar de droga liberada para nanoemulsão com dapsona e adapaleno incorporado no hidrogel Carbopol 940 (AD-NE HG) e nanocápsulas poliméricas de núcleo lipídico com adapaleno e dapsona incorporados em Carbopol 940 (AD-LCNC HG). Diante disso, o polímero não mostrou divergência no teste de liberação. Porém, por meio do estudo de permeação foi possível observar que a concentração de fármaco retido em cada camada da pele foi significativamente diferente, mostrando que a presença do polímero pode influenciar na retenção do fármaco em uma matriz biológica. Além disso, a quantidade de permeação do adapaleno em AD-NE HG foi maior tanto na derme quanto epiderme se comparada com a AD-LCNC HG. Já a dapsona teve uma absorção maior na derme e epiderme com o uso das AD-LCNC HG. Por fim, há necessidade de estudos clínicos para avaliar a eficácia de cada sistema de entrega para tratamento de acne e definir qual formulação seria melhor. Tendo em vista que, os resultados revelam que ambas as formulações são capazes de transportar os fármacos para as camadas externas da pele, sem absorção sistêmica e podem ser alternativas promissoras no tratamento de acne vulgaris e outras doenças crônicas inflamatórias de pele.

Monteiro et al. (2012) produziram uma nanoemulsão da dapsona (DPS) incorporada em cápsulas gelatinosas duras com enfoque na sua permeabilidade. As nanoemulsões são sistemas homogêneos com alta capacidade de solubilização, estabilidade termodinâmica ao longo de uma ampla faixa de pH e ambientes iônicos, menor viscosidade e pode ser construído pela combinação de vários elementos. Uma formulação de nanoemulsão de dapsona melhoraria sua estabilidade, biodisponibilidade, diminuiria a dosagem necessária e os efeitos adversos deste medicamento. Sendo assim, foi utilizado um sistema intensificador de permeação intestinal que mantinha a DPS em estado solúvel após administração. A nanoemulsão da dapsona foi definida por distribuição de tamanho através de gotículas, índice de refração, condutividade e material da droga. Desses fatores, o tamanho das gotículas proporcionou uma melhor aderência à mucosa intestinal, melhorando a absorção e permeação do fármaco no epitélio e os surfactantes e cossolventes contribuíram na formação de poros na membrana celular do epitélio intestinal e aumentaram a taxa de dissolução gástrica. Tanto que, ao ser incorporada em uma nanoemulsão passou a agir como um fármaco de Classe I (com alta solubilidade e alta permeabilidade).

Até agora, o projeto de formulações de polímero para entrega controlada de dapsona foi limitado ao encapsulamento dentro de sistemas poliméricos, para onde principalmente polissacarídeos têm sido usados. Chaves et al. (2015), elaboraram um sistema de dispersão

sólida para aprimorar a solubilidade aquosa de fármacos pouco solúveis, especialmente para formas sólidas orais, utilizando carreadores poliméricos. Essa formulação assegura que a taxa de dissolução do fármaco pode ser melhorada, por diminuir o tamanho das partículas a quase um nível molecular e alterar a cristalinidade dele para causar um estado total ou parcialmente amorfo, aumentando sua solubilidade de saturação em fluidos gastrointestinais. Para construção da dispersão polimérica da dapsona (DPS PDs) o método de liofilização foi o mais eficaz, onde garantiu melhor dissolução e confirmou uma conversão parcial da forma cristalina em forma amorfa, por meio do carreador polimérico PVP K30 que por ser amorfo garantiu também um aumento da solubilidade da DPS não apenas na liofilização, como nas outras técnicas testadas.

Um estudo apresenta a formação de conjugados de polímero-dapsona ligados covalentemente a cadeias macromoleculares para a síntese de novas formas poliméricas bioativas com efeitos anti-inflamatórios. A dapsona metacrilamida foi utilizada para homo e copolimerização com metacrilato de 2-hidroxi-etil (HEMA). Inicialmente houve a ligação entre a porção acrílica acrilamida com um dos anéis aromáticos da dapsona, formando a estrutura dapsona metacrilamida (DapMA) assimétrica. Em seguida, ocorreu a polimerização de radical livre e copolimerização com o HEMA com formação de polímeros de macromoléculas de hidrocarbonetos com unidades de dapsona pendentas (Dap-co-HEMA). Por meio dos testes realizados, observaram que os conjugados de polímero apresentaram alta estabilidade com baixa liberação de dapsona da estrutura polimérica devido à hidrólise. Junto a isso, foi notado atividade anti-inflamatória em um ensaio de inibição do óxido nítrico (NO). No entanto, esta propriedade é apenas uma consequência da composição macromolecular e não tem nada a ver com a liberação de compostos de baixo peso molecular. Portanto, embora o HEMA sozinho tenha efeitos anti-inflamatórios, sua presença em macromoléculas é benéfica para aumentar a atividade anti-inflamatória geral da dapsona, principalmente relacionada ao seu mecanismo de liberação. Além disso, a adição de HEMA ao copolímero reduziu a citotoxicidade. Esta abordagem irá permitir a exploração de aplicações clínicas da dapsona e tem um grande potencial no desenvolvimento de terapias anti-inflamatórias avançadas (ROJO et al., 2015).

Um estudo teve como objetivo desenvolver e otimizar nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) funcionalizadas na superfície para melhorar o índice terapêutico (DAP) da dapsona e aplicar delineamento experimental. A formulação é projetada para atingir microdobras intestinais (células M) como uma estratégia para aumentar a absorção de drogas por macrófagos infectados. Após estudos de pré-formulação usando diferentes lipídios, esses nanocarreadores foram desenvolvidos com sucesso por termossonicação usando um design Box-Behnken de três níveis e três fatores. Todas as formulações foram sistematicamente caracterizadas quanto ao seu diâmetro, índice de polidispersidade (PDI), potencial zeta (ZP), eficiência de aprisionamento e capacidade de carga, também foram investigados morfologicamente por microscopia eletrônica de transmissão, estudos de liberação in vitro,

análise de infravermelho, estudos calorimétricos e estudos de estabilidade. A mudança no ZP entre as formulações não revestidas e manossiladas também confirmou o sucesso do processo de revestimento. Espera-se que as formulações sejam estáveis em prateleira por pelo menos 8 semanas, pois retêm as propriedades originais de diâmetro, PDI e ZP. Esses resultados representam um forte argumento de que as formulações desenvolvidas podem ser exploradas como um carreador promissor para o tratamento da hanseníase com uma abordagem inovadora para direcionar o DAP diretamente às células M. (VIEIRA et al., 2016).

Ranjbar et al. (2019), elaboraram nanofibras esféricas de núcleo/casca de poliacrílamida/ ácido polilático (PAM/PLA) para encapsulamento de nanoemulsão de dapsona, garantindo uma liberação controlada desse fármaco. As nanofibras PAM/PLA core/shell foram preparadas pelo método de eletrofiação. Inicialmente, 5,0 g de pó de PAM foram dissolvidos em 25 ml de água deionizada e agitada a 50°C por 30 min. Em seguida, 5 ml de nanoemulsão de dapsona foram adicionados à solução de PAM e o pH foi ajustado entre 6 e 7. Para fabricar a camada de casca, uma quantidade estequiométrica (10% em peso) de PLA foi dissolvido em clorofórmio e agitado durante 60 min a 45 °C. Depois, ambas as soluções da mistura foram sonicadas por 10 min em frequência de 60 watts. Por fim, o dispositivo de eletrofiação foi montado com uma fonte de alimentação de alta tensão para formação das nanofibras. Para os estudos de liberação *in vitro* foi utilizado o espectrômetro UV S-3100 SCINCO. Os resultados comprovaram que a taxa de liberação de dapsona de nanofibras de núcleo/casca tem mais tempo em relação à nanoemulsão; isso se deve à criação de uma camada protetora de poliacrílamida. Visto que, após 400 min, 80,61% de dapsona foi liberada das estruturas de nanoemulsões, já a quantidade de dapsona liberada para nanofibras de PAM/PLA modificadas com nanoemulsão foi de 77,71% ao mesmo tempo.

3.2 Aprimoramento e novas formas farmacêuticas

Ortiz et al. (2015) realizaram um experimento para produzir microcápsulas de quitosana de dapsona na forma farmacêutica aerossol para o tratamento de *pneumonia por Pneumocystis carinii* (PCP). Tendo como resultados uma distribuição adequada e uma alta fração de partículas finas (FPF = 50%) do aerossol que foi comprovado com o auxílio do impactador em cascata Andersen, o uso da microscopia por varredura eletrônica (SEM) demonstrou que as microcápsulas alcançam a parte mais profunda do pulmão e a análise da toxicidade *in vivo* com fluido de lavagem broncoalveolar (BALF) identificou que o fármaco encapsulado tem baixa citotoxicidade nos tecidos pulmonares.

Nos últimos anos, a triagem de cocristais farmacêuticos foram construídos rapidamente em um método geral para alterar as propriedades físico-químicas dos fármacos, englobando a solubilidade, taxa de dissolução, estabilidade quanto ao estresse térmico e úmido, e aspectos de compressibilidade. Além disso, os cocristais de droga-

droga podem não só levar à mudança das propriedades físico-químicas, como também abordar novos caminhos para a construção de terapias combinadas. Sendo assim, Jiang et al. (2014) desenvolveram seis cocristais em estado sólido de dapsona (DAP) com base nas propriedades físico-químicas dela, onde foi levado em consideração as interações do grupo sulfonil e carbonil entre grupos amino aromáticos para escolha dos compostos. Utilizaram como co-formadores a sulfanilamida, flavonoides, luteolina, 2-(3H)-benzotiazolinona e os análogos da cafeína: teofilina e teobromina. Com base nos testes, observaram que os cocristais formados garantiam uma melhora na estabilidade física da droga, permitindo que a forma farmacêutica permanecesse inalterada, sem sofrer absorção de água. Além disso, cada co-formador possuía efeitos terapêuticos específicos que combinados com a dapsona favoreciam uma ação terapêutica maior e/ou diversificada.

Outro estudo utilizou das técnicas de secagem por pulverização (spray drying) e moagem assistida por líquido (LAG) possibilitaram a produção de cocristais de cafeína com dapsona (CAF/DAP) que apresentam características promissoras para entrega pulmonar, como distribuição de tamanho de partícula (para os pós spray-dried), baixa ou nenhuma citotoxicidade em uma célula epitelial brônquica (Calu-3) e permeabilidade melhorada, em relação ao DAP sozinho. Além disso, o uso de ambas as técnicas apresenta opções para a fabricação de cocristais escalonáveis. O trabalho futuro deve se concentrar na avaliação da aerossolização e na melhoria da morfologia e tamanho de partícula do pó seco por pulverização CAF/DAP para confirmar seu uso para aplicação pulmonar por meio de um inalador de pó seco (AMARAL et al., 2018).

Ferreira et al. (2016) realizaram um estudo com fármacos de propriedades distintas, dentre eles a dapsona para formação de suspensões. Para isso, cada princípio ativo foi diluído em SyrSpend SF PH4®, um líquido livre de álcool e sorbitol, e com grande concentração de água em sua fórmula, com o objetivo de analisar a viabilidade de cada composto na forma farmacêutica. Os pesquisadores concluíram que a suspensão se torna viável através do percentual de recuperação de cada droga presente nela, obtendo um prazo de validade de 90 dias após a preparação, quando armazenado em refrigeração (2-8 °C) e em temperatura ambiente controladas (20-25 °C), além de contribuir para aplicação clínica de medicamentos líquidos orais por farmacêuticos ou empresas farmacêuticas, visto que o SF PH4 mascara o sabor desagradável do medicamento e é formulado com amido.

O encapsulamento de dapsona (DPS) em ciclodextrinas pode desenvolver uma melhora na sua solubilidade em água, biodisponibilidade e diminuir os efeitos colaterais. Isso descreve a construção do complexo de inclusão desta droga com β -ciclodextrina (β CD) por ações de co-precipitação/liofilização. Além da comparação dos aspectos físico-químicos do complexo com as substâncias isoladas, através dos processos de espectroscopia infravermelha, difração de raios X e calorimetria de varredura diferencial. Os resultados foram bons possibilitando a formação de um pó branco com aumento linear da solubilidade aquosa da DPS aliada a β CD, por causa da relação forte entre essas

substâncias, assegurando estabilidade para o complexo (Martins et al., 2011). Shamma et al. (2019) efetuaram testes em camundongos com o propósito de analisar a ação da dapsona (DPS) na forma de gel por sua inclusão em um anel de ciclodextrina. A princípio houve uma pesquisa da interação entre DPS e metil β -ciclodextrina (Kleptose® Crysemb) no estado de solução utilizando a técnica de solubilidade de fase. A solubilidade aquosa de DPS aumentou linearmente em função da Kleptose® Crysemb. Além do mais, a interação entre a droga e a molécula de ciclodextrina foi apurada através da calorimetria de varredura diferencial e difração de raios-X. A inclusão do fármaco no núcleo da molécula de ciclodextrina ocasionou uma forma cristalina de maior solubilidade. O complexo depois de feito foi adicionado em um gel termossensível Pluronic F127, para ajudar a administração na pele. Para a avaliação da atividade do gel anti-acne preparado, foram feitos testes *in vivo* em camundongo com inflamação devido à acne. O gel de DPS mostrou ação anti-inflamatória e cicatrizante maiores em comparação ao antibiótico anti-acne de referência, Aknemicina®.

Grebogi et al. (2011) realizaram sistemas sólidos com interações entre a DAP e as ciclodextrinas, 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina (HP β CD) e β -ciclodextrina (β CD), na presença e ausência de polímeros hidrossolúveis, polivinilpirrolidona (PVP K30) ou hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), a fim de melhorar sua solubilidade e biodisponibilidade. No final, concluíram que a adição de polímeros (PVP K30 e HPMC) não teve influência na solubilidade da DAP ou na estabilidade dos complexos DAP/CDs. Contudo, através da análise de estabilidade e complexação, os complexos DAP/CDs, principalmente o HP β CD, obtiveram uma melhora na biodisponibilidade e solubilidade da DAP. As propriedades terapêuticas dessa droga permaneceram desconhecidas até 1943, quando os primeiros estudos *in vivo* mostrando o efeito antimicrobiano da dapsona em infecções estreptocócicas foram relatados por Buttle e outros estudiosos (OLIVEIRA et al, 2014).

El-Nabarawi et al. (2018) desenvolveram uma aplicação tópica da dapsona com invasomas. Espera-se que a aplicação tópica de DPS seja eficaz no tratamento de condições de acne leves a moderadas. Invasomas são vesículas novas compostas de fosfatidilcolina, etanol e um ou uma mistura de terpenos de permeação percutânea aumentada. Neste estudo, os invasomas carregados com DPS foram preparados usando a técnica de hidratação de filme fino. O efeito de diferentes terpenos (limoneno, cineol, fenchone e citral) em diferentes concentrações nas propriedades dos invasomas carregados com DPS preparados foi investigado usando um planejamento experimental fatorial completo, a saber, o tamanho da partícula, aprisionamento da droga e eficiência de liberação. A formulação otimizada foi selecionada para avaliação morfológica que apresentou vesículas de formato esférico. A caracterização adicional do estado sólido usando calorimetria de varredura diferencial e difratometria de raios X revelou que o fármaco foi disperso em um estado amorfo dentro dos invasomas preparados. Finalmente, a capacidade dos invasomas carregados de DPS e solução alcoólica do fármaco preparados para entregar DPS através

da pele foi investigada *in vivo* usando ratos wistar. Esses resultados revelam que a retenção cutânea de DPS pode ser aumentada usando invasomas. As concentrações de terpenos também tiveram uma resposta significativa, exceto no caso do limoneno, uma vez que o aumento da concentração resultou na redução da porcentagem de dapsona liberadas no invasomas após 2 e 24 horas em grande medida em comparação a outros terpenos.

Li et al. (2020), construíram sólidos multicomponentes de dapsona (DAP) com coformadores de ácido, incluindo ácido salicílico (SAL), ácido 3-hidroxibenzoico (3HBA), ácido 4-hidroxibenzoico (4HBA), ácido 2,5-dihidroxibenzoico (25DHBA), e ácido 2,6-dihidroxibenzoico (26DHBA) foram investigados, com o objetivo de melhorar a dissolução e a solubilidade da DAP. Para construção dos sólidos, foi utilizado o método de potencial eletrostático molecular (MEP) e verificou-se que a DAP forma um sal 1:1 com 26DHBA, em contrapartida produz eutéticos DAP-SAL, DAP-3HBA, DAP-4HBA e DAP-25DHBA de 1:1, 2:1, 2:1, 3:2, respectivamente. A explicação disso é devido ao potencial eletrostático apresentado na superfície do MEP. A partir da interação entre duas moléculas, aquelas que produzem um potencial mais positivo levam a formação de sais, enquanto as de potencial mais baixo resultam na formação de eutéticos. A detecção da concentração de DAP durante o método de dissolução foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e um analisador de teste de dissolução RC-6 em diferentes pHs, concluindo que os sais e eutéticos apresentam maior e mais rápida taxa de dissolução em comparação com a dapsona pura. Dentre estes, o sal DAP-26DHBA exibiu a taxa de dissolução mais rápida e maior concentração de DAP sob qualquer pH. Junto a isso, foi notado que solubilidade é dependente do pH, ou seja, quanto maior a acidez, maior será sua solubilidade.

Recentemente, novas abordagens foram usadas para aumentar a solubilidade da DAP. Em particular, Chaves et al. (2019) desenvolveram hidrogéis de polímeros interpenetrantes (IPN) à base de quitosana (CS) com intuito de diminuir a dose administrada e liberação controlada de DAP e, portanto, limitar seus efeitos colaterais. Para isso sintetizaram e caracterizaram fisicoquimicamente hidrogéis de quitosana/polímero responsivos ao pH enxertando-os em diferentes combinações de polímeros sintéticos (PEG 6000, PVP K30 e HPMC) e concentrações de agentes de reticulação (glutaraldeído) para misturá-los a CS em uma estrutura de hidrogel de IPN. Os hidrogéis resultantes foram analisados quanto à morfologia por microscopia eletrônica de varredura e caracterizados físico-quimicamente em relação ao grau de intumescimento, reologia, perfil cinético de liberação *in vitro* de DAP em diferentes pHs, e espectroscopia de infravermelho transformado de Fourier (FT-IR). Os hidrogéis de IPN responsivos ao pH resultantes mostraram uma eficiência de carregamento e propriedades de liberação controlada satisfatórias do medicamento. Visto que, a carga de DAP dentro dos hidrogéis aumentou a cinética de liberação *in vitro*. As propriedades biofísicas dos hidrogéis de IPN podem permitir o desenvolvimento de um sistema controlado de administração oral e demonstrar ser promissor para o tratamento da hanseníase.

Hoje a partir da construção de estudos, sabe-se que a dapsona vai além de um antibiótico, podendo agir também como anti-inflamatório. Entretanto, essa droga possui uma distribuição não seletiva, baixa solubilidade em água e alta ligação às proteínas plasmáticas o que impede muitas vezes que ela tenha ação local mais potente e sua excreção seja mais rápida, além de gerar efeitos indesejados. Contudo, a partir dos estudos, foram comprovadas técnicas para o melhoramento físico-químico com respostas significativas. Como mostra no Quadro 1, a maioria das técnicas foram baseadas em nanocarreadores, cocristais, polímeros, veículos à base de amido, coadjuvantes à base de quitosana, ácidos e compostos cíclicos, onde contribuíram para entrega controlada, maior solubilidade e expansão da forma farmacêutica deste medicamento.

REFERÊNCIA	MÉTODO	RESULTADO
Santos et al., 2012	Técnicas de homogeneização à alta pressão, ultrafiltração-centrifugação, espectroscopia de correlação de fótons (PCS), difratometria de laser (LD), método da bolsa de diálise.	Teosferas de nanopartículas lipídicas para aplicação tópica.
Pereira et al., 2016	Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), método da bolsa de diálise, células de difusão de Franz.	Hidrogéis tópicos de nanocápsulas poliméricas, nanoemulsão sem polímeros.
Monteiro et al., 2012	Software Statistica 7; cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC); teste de dissolução; cultura em células intestinais caco-2 humanas; teste com solução salina tamponada com fosfato.	Cápsulas gelatinosas duras de nanoemulsão para administração oral.
Chaves et al., 2015	Métodos de amassamento e liofilização; design de experimentos (DoE) e metodologia de superfície de resposta (RSM); microscopia eletrônica de varredura; método com solução salina tamponada com fosfato.	Alta solubilidade e dissolução em formas sólidas de dispersão polimérica de PVP K30 para administração oral.
El-Nabarawi et al., 2018	Técnica convencional de hidratação em camada fina; difusão em bolsa de diálise; microscopia eletrônica de transmissão; liofilização por congelamento; técnica com compartimento receptor com solução salina tamponada com fosfato; cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC).	Invasomas (vesículas de fosfatidilcolina, etanol e terpenos) para aplicação tópica.
Deshkar et al., 2018	Técnica de microemulsão e sonicação de sonda; liofilização por congelamento; método da bolsa de diálise; membrana de diálise e teste com solução tamponada de fosfato; cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC); células de difusão de Franz.	Gel tópico de nanopartículas lipídicas sólidas.
Martins et al., 2011	Co-precipitação e liofilização; espectrofotometria ultravioleta/visível (UV/vis); diagrama de solubilidade de fases.	Complexo sólido encapsulado com β -ciclodextrina.
Elmowafy et al., 2019	Técnica de emulsificação e sonicação de sonda; método indireto; cromatografia líquida de ultra-alta eficiência (UHPLC); células de difusão de Franz e técnica com câmera receptora com solução salina tamponada com fosfato e metanol.	Carreadores lipídicos nanoestruturados para aplicação tópica.

Shamma et al., 2019	Diagrama de solubilidade de fases e espectrofotometria ultravioleta (UV); método de amassamento; teste com solução tamponada de fosfato.	Gel tópico de complexo encapsulado com metil γ -ciclodextrina (Kleptose® Crysemb).
Grebogi et al., 2011	Diagrama de solubilidade de fases e espectrofotometria UV/vis; ressonância magnética nuclear (RMN); calorimetria exploratória diferencial (DSC), difratometria de raios X em pó (DRX) e microscopia eletrônica de varredura (MEV).	Alta solubilidade a partir do complexo sólido encapsulado com ciclodextrinas, sem influência na presença de polímeros.
Vieira et al.; 2016	Calorimetria exploratória diferencial (DSC); ultrassom quente; termossonicação; bolsa de diálise	Nanocarreadores com ação diretamente nas células M para administração
Chaves et al., 2019	Microscopia eletrônica de varredura, grau de inchaço, análise reológica, análise infravermelha transformada de Fourier (FT-IR), solução tampão em pH diferentes.	Hidrogéis de polímeros interpenetrantes à base de quitosana para administração oral.
Ortiz et al.; 2015	Pré-emulsificação com misturador e homogeneizador de alta pressão; secagem por pulverização; impactador em cascata Andersen de 8 estágios, cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC).	Microcápsulas de quitosana de dapsona (aerossol) para inaladores de pó seco.
Jiang et al.; 2014	Evaporação lenta do solvente; microscopia de luz polarizada; difração de raio-X e espectroscopia.	Seis cocristais em estado sólido de dapsona.
Amaral et al.; 2018	Evaporação lenta; moagem assistida por líquido (LAG) secagem por pulverização (spray dryer); spray dryer de acetona.	Cocristais para inaladores de pó seco.
Ferreira et al.; 2016	Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC).	Suspensões orais.
Nithya et al.; 2018	Membrana de diálise; espectroscopia ultravioleta.	Cubossomos para aplicação tópica.
Rojo et al.; 2015	Ligação entre a porção acrílica acrilamida com um dos anéis aromáticos da dapsona; polimerização de radical livre e copolimerização com o metacrilato de 2- hidroxietil (HEMA); espectroscopia UV; meios de cultura de tecidos, aditivos, tripsina e brometo de 3- (4,5 dimetiliazol-2-il) -2,5 difeniltetrazólio (MTT).	Conjugados de polímeros de entrega controlada
Li et al., 2020	Moagem assistida por líquido (LAG); cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC); superfície de potencial eletrostático molecular (MEP); medidor de pH do microambiente; teste de dissolução RC-6.	Sólidos multicomponentes de sais e eutéticos com ácidos hidroxibenzóicos para melhorar a dissolução e solubilidade.
Ranjbar et al., 2019	Microfotografia do microscópio eletrônico de varredura (SEM), método de eletrofição, microscopia eletrônica de transmissão (TEM), espectrofotômetro UV/vis, espectrômetro UV S-3100 SCINCO.	Nanofibras de poli(acrilamida/ácido polilático core/shell para aplicação tópica.

Quadro 1 – Principais métodos para construção de inovações da dapsona

Fonte: Autoral (2022).

4 | CONCLUSÃO

Na última década, diferentes formulações farmacêuticas foram desenvolvidas para melhorar as características físico-químicas da dapsona com auxílio da nanotecnologia que garante melhor biodisponibilidade e conseqüentemente contribui para uma eficácia farmacológica e diminuição dos efeitos adversos. Ademais, outras tecnologias farmacotécnicas foram aplicadas, como cocrystalis, carboidratos, metabólitos fitoquímicos, ácidos e o excipiente SyrSpend SF PH4® (à base de amido) que foram utilizados como veículos para produção de novas formas e eficácia no tratamento não apenas da hanseníase, como também de outras patologias.

É notório que este fármaco apresentou alto desempenho em inovações tecnológicas. Entretanto, por estar ainda em desenvolvimento e para garantir maior capacidade, há necessidade de mais sondagens, investimentos e comprovações em grande escala por intermédio das indústrias farmacêuticas.

REFERÊNCIAS

AMARAL, L. H. DO; CARMO, F. A. DO; AMARO, M. I. et al. **Development and characterization of dapsone cocrystal prepared by scalable production methods**. PharmSciTech, v. 19, n. 6, p. 2687-2699, 2018.

APOLINÁRIO, A. C.; SALATA, G. C.; BIANCO, A. F. R. et al. **Abrindo a caixa de pandora dos nanomedicamentos: há realmente muito mais ‘espaço lá embaixo’**. Quim. Nova, 2020.

BARROS, P. D.; DIAS, I. F. T.; ZANIN, G. D.; BUNHAK, É. J. **Development and evaluation of dapsone tablets coated for specific colon release**. Drug Development and Industrial Pharmacy, p. 1-24, 2020.

CHAVES, L. L.; VIEIRA, A. C. C.; DOMINGOS, F. et al. **Rational and precise development of amorphous polymeric systems with dapsone by 2 response surface methodology**. International Journal of Biological Macromolecules, v. 81, p. 662-671, 2015.

CHAVES, L. L.; SILVERI, A.; VIEIRA, A. C. C. et al. **pH-responsive chitosan based hydrogels affect the release of dapsone: design, set-up, and physicochemical characterization**. International Journal of Biological Macromolecules, 2019.

DESHKAR, S. S.; BHALERAO, S. G.; JADHAV, M. S. et al. **Formulation and optimization of topical solid lipid nanoparticles based gel of dapsone using design of experiment**. Pharmaceutical Nanotechnology, v. 6, p. 1-11, 2018.

ELMOWAFY, M.; SHALABY, K.; ALI, H. M. et al. **Impact of nanostructured lipid carriers on dapsone delivery to the skin; in vitro and in vivo studies**. International Journal of Pharmaceutics, 2019.

EI-NABARAWI, M.; SHAMMA, N.; FAROUK, F.; NASRALLA, M. **Dapsone-loaded invasomes as a potential treatment of acne: preparation, characterization, and in vivo skin deposition assay**. AAPS PharmSciTech, 2018, v. 19, n.5, p. 2174-2184.

FERREIRA, A. O.; POLININI, H. C.; SILVA, S. L. et al. **Feasibility of amlodipine besylate, chloroquine phosphate, dapsone, phenytoin, pyridoxine hydrochloride, sulfadiazine, sulfasalazine, tetracycline hydrochloride, trimethoprim and zonisamide in SyrSpend® SF PH4 oral suspensions.** *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 118, p. 105-112, 2016.

GREBOGI, I. H.; TIBOLA, A. P. O. V.; BARISON, A. ET AL. **Binary and ternary inclusion complexes of dapsone in cyclodextrins and polymers:** preparation, characterization and evaluation. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, v. 73, n. 1-4, p. 467-474, 2011.

INÁCIO, M.; INVERNIZZI, N. **Nanotecnologias para doenças negligenciadas no Brasil:** trajetórias de pesquisa, incentivos e perspectivas. *Acta Scientiarum. Human and Social Sciences*, v. 41, n. 1, 2019.

JIANG, L., HUANG, Y., ZHANG, Q. et al. **Preparation and solid-state characterization of dapsone drug–drug co-crystals.** *Crystal Growth & Design*, v. 14, n. 9, p. 4562–4573, 2014.

LI, W.; SHI, P.; JIA, L. et al. **Eutectics and salt of dapsone with hydroxybenzoic acids:** binary phase diagrams, characterization and evaluation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2020.

NITHYA, R.; JEROLD, P.; SIRAM, K. **Cubosomes of dapsone enhanced permeation across the skin.** *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 48, p. 75–81, 2018.

MARTINS, M. H.; CALDERINI, A.; PESSINE, F. B. T. **Host–guest interactions between dapsone and b-cyclodextrin (Part II):** thermal analysis, spectroscopic characterization, and solubility studies. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, v. 74, n. 1-4, p. 109-116, 2011.

MONTEIRO, L. M.; LIONE, V. F.; CARMO, F.A. DO et al. **Development and characterization of a new oral dapsone nanoemulsion system:** permeability and in silico bioavailability studies. *International Journal of Nanomedicine*, v. 2, n. 7, p. 5175–5182, 2012.

MOLINELLI, E., PAOLINELLI, M., CAMPANATI, A. et al. **Metabolic, pharmacokinetic, and toxicological issues surrounding dapsone.** *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2019.

OLIVEIRA, F. R.; PESSOA, M. C.; ALBUQUERQUE, R. F. V. et al. **Clinical applications and methemoglobinemia induced by dapsone.** *J. Braz. Chem. Soc.*, v. 25, n. 10, p. 1770-1779, 2014.

ORTIZ, M.; JORNADA, D. S.; POHLMANN, A. R. et al. **Development of novel chitosan microcapsules for pulmonary delivery of dapsone:** characterization, aerosol performance, and in vivo toxicity evaluation. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, v. 16, n. 5, p. 1033-1040, 2015.

PEREIRA, R. L.; LEITES, F. I.; PAESE, K. et al. **Hydrogel containing adapalene and dapsone lipid-core loaded nanocapsules for cutaneous application:** development, characterization, in vitro irritation and permeation studies. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 43, n. 12, 2016.

RANJBAR, M.; KHAZAELI, P.; PARDAKHTY, A. et al. **Preparation of polyacrylamide/poly(lactic acid) co-assembled core/shell nanofibers as designed beads for dapsone in vitro efficient delivery.** *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, v. 47, n. 1, p. 917–926, 2019.

ROJO, L.; FERNANDEZ-GUTIERREZ, M.; DEB, S. et al. **Designing dapsone polymer conjugates for controlled drug delivery**. Acta Biomaterialia, v. 27, p. 32–41, 2015.

SANTOS, G. S. DOS; PEREIRA, G. G.; BENDER, E. A. et al. **Desenvolvimento e caracterização de nanopartículas lipídicas destinadas à aplicação tópica de dapsona**. Quim. Nova, v. 35, n. 7, p. 1388-1394, 2012.

SANTOS-MAGALHÃES, N. S.; MOSQUEIRA, V. C. F. **Nanotechnology applied to the treatment of malaria**. Advanced Drug Delivery Reviews, 2010.

SANTOS, W. A. P. DOS; QUEIROZ, L. H. S.; RIBEIRO, P. R. DA S. **Estudo do polimorfismo do hansenostático dapsona**. 72ª Reunião Anual da SBPC, 2020.

SHAMMA, R. N.; AD-DIN, I. S.; ABDELTAWAB, N. F. **Dapsone-gel as a novel platform for acne treatment**: In vitro evaluation and In vivo performance and histopathological studies in acne infected mice. Journal of Drug Delivery Science and Technology, v. 54, 2019.

VIEIRA, J. L. F.; RIVEIRA, J. G. B.; MARTINS, A. DE N. S. et al. **Methemoglobinemia and dapsone levels in patients with leprosy**. Braz. J. Infect. Dis., v. 14, n. 3, p. 319-321, 2010.

VIEIRA, A. C.; CHAVES, L. L.; PINHEIRO, M. et al. **Design and statistical modeling of mannose-decorated dapsone-containing nanoparticles as a strategy of targeting intestinal M-cells**. Int J Nanomedicine, 2016.

WOHLRAB, J.; MICHAEL, J. **Dapsone for topical use in extemporaneous preparations**. Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, v. 16, n. 1, p. 34-40, 2017

A

Abuso de drogas 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 145, 148

AINE's 24

Ansiedade 2, 5, 7, 8, 10, 65, 67, 68, 127, 135, 146, 148

Anti-inflamatórios 23, 24, 25, 28, 30, 34, 35, 36, 80, 98

Antimicrobianos 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 150, 151, 152, 153, 155, 156, 157

Antineoplásicos 39, 43, 44, 45, 46

Assistência farmacêutica 10, 18, 19, 20, 22, 24, 36, 91, 92, 106, 107, 108, 110, 122

Atenção básica 3, 10, 18, 20, 22, 36, 50, 126, 168

Atenção farmacêutica 11, 12, 13, 16, 23, 111, 115, 125, 127, 134, 135, 136, 158, 160, 162, 163, 164, 165, 168, 169, 170

Atenção primária à saúde 22, 56, 91, 122, 127

Automedicação 3, 9, 23, 24, 27, 34, 36, 57, 106, 107, 108

B

Biodisponibilidade 73, 74, 75, 76, 79, 82, 83, 87

Botânica 93, 119, 121, 123, 125

C

Cannabis sativa 58, 59, 60, 61, 62, 63, 71, 72

CBD 58, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 70

Covid-19 6, 28, 35, 49, 50, 54, 55, 56, 57

Cuidados paliativos 11, 12, 13, 14, 15, 16

D

Dapsona 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 89

Diabetes mellitus 4, 10, 106, 128, 129, 130, 131, 132, 134, 135, 136, 158, 159, 160, 161, 168, 169, 170

E

Equipe multidisciplinar 11, 12, 13, 14, 15, 18, 113

Espondilite Anquilosante 1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10

F

Farmácia 1, 5, 17, 21, 22, 31, 32, 34, 35, 36, 45, 47, 49, 51, 52, 53, 54, 56, 57,

90, 105, 116, 118, 122, 125, 127, 128, 130, 135, 136, 137, 157, 169, 171
Farmacologia 35, 36, 64, 70, 105, 116, 119, 121, 157, 167, 169, 171
Fitoterapia 91, 92, 93, 95, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 122, 126, 128, 130

G

Gestação 14, 91, 99, 101, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146,
148, 149
Gravidez 138, 139, 140, 141, 142, 145, 148, 149

H

Hipertensão arterial 105, 106, 108, 110, 113, 114, 116, 117

I

Inovações 73, 75, 76, 86, 87, 122

M

Medicamentos de alta vigilância 38, 39, 40

N

Nanotecnologia 73, 76, 87

P

Plantas medicinais 91, 93, 98, 103, 104, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126,
127, 128, 130, 132, 133, 134, 135, 136
Polimedicação 2, 109

R

Reações adversas 2, 8, 14, 24, 25, 34, 35, 51, 99, 109, 116, 124, 125, 133, 134
Resistência a antibióticos 150, 153, 156, 157
Resistência bacteriana a antibióticos 150, 153
Resistência bacteriana a fármacos 150, 153
Rosmarinus 118, 119, 121, 123, 124, 126, 127

S

SARS-CoV-2 49, 50, 51, 53
Segurança do paciente 38, 39, 40, 42, 43, 46, 47, 48, 111
Síndrome de abstinência neonatal 137, 139, 142, 143, 148, 149
Sistema Único de Saúde (SUS) 14, 18, 21, 22, 36, 91, 92, 120, 122

T

Tabagismo 2, 7, 9, 10, 147

THC 58, 59, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70

Toxicodependência 137, 138, 139, 140, 142, 143, 144, 147, 148, 149



FARMÁCIA HOSPITALAR E CLÍNICA E PRESCRIÇÃO FARMACÊUTICA 2

- 🌐 www.atenaeditora.com.br
- ✉ contato@atenaeditora.com.br
- 📷 @atenaeditora
- 📘 www.facebook.com/atenaeditora.com.br

G Medicamento
Genérico

**VENDA SOB
PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Contém: 30 comprimidos



FARMÁCIA HOSPITALAR E CLÍNICA E PRESCRIÇÃO FARMACÊUTICA 2

- 🌐 www.atenaeditora.com.br
- ✉ contato@atenaeditora.com.br
- 📷 @atenaeditora
- 📘 www.facebook.com/atenaeditora.com.br

G Medicamento
Genérico

**VENDA SOB
PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Contém: 30 comprimidos