



FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE

TONY RICARDO FIGUEIREDO LIMA

**CICLODEXTRINA: SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE
FÁRMACOS**

ARIQUEMES-RO
2011

Tony Ricardo Figueiredo Lima

**CICLODEXTRINA: SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE
FÁRMACOS**

Monografia apresentada ao curso de
Graduação em Farmácia da Faculdade
de Educação e Meio Ambiente –
FAEMA, como requisito parcial a
obtenção de Grau de Bacharel.

Profº. Orientador: Ms. Nelson Pereira
da Silva Júnior

Ariquemes - RO
2011

Tony Ricardo Figueiredo Lima

CICLODEXTRINA: SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia, da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial à obtenção de Grau de Bacharel em Farmácia.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof^o. Orientador Ms. Nelson Pereira da Silva Júnior
FAEMA - Faculdade de Educação e Meio Ambiente

Prof^a. Ms. Filomena Maria Minetto Brondani
FAEMA - Faculdade de Educação e Meio Ambiente

Prof^a. Esp. Viviane Guimarães Silva
FAEMA - Faculdade de Educação e Meio Ambiente

Ariquemes-RO, 16 de Dezembro de 2011

Dedico em primeiro lugar a meus pais Manoel e Maria Aparecida que me deram apoio e estrutura para concretização deste sonho; a minha irmã Cristhiane e meus sobrinhos Juliana e Gustavo que estiveram sempre presente nas etapas de minha vida; meus avôs Juvenal e Elisa que sempre me deram força.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por ter me iluminado e proporcionado saúde e força para a concretização de mais uma etapa de minha vida;

Aos familiares e amigos que nos momentos de angústia me deram coragem para não desistir;

Prof. Orientador Ms. Nelson Pereira da Silva Júnior, pela dedicação em todas as etapas deste trabalho;

A todos os professores e colegas de curso, que juntos passamos por uma etapa importante de nossas vidas;

A todas as pessoas que, direta ou indiretamente colaboraram para a concretização deste trabalho.

“Quando somos capazes de reconhecer e perdoar os atos de ignorância cometidos no passado, nós nos fortificamos e nos colocamos à altura de resolver de maneira construtiva os problemas do presente.”

Dalai Lama

RESUMO

As ciclodextrinas (CD's) desempenham um importante papel na tecnologia de liberação controlada de fármacos, descritos como "drug delivery systems" e oferecem inúmeras vantagens quando comparados a outros de dosagem convencional. O objetivo desta revisão é discorrer sobre as CD's, como carreadores de fármacos. A metodologia aplicada foi baseada em pesquisas bibliográficas realizadas em livros, dissertações e papers retirados de bibliotecas virtuais. O aumento da solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade devido a formação de complexos com fármacos pouco solúveis, as CD's como um sistema promissor na tecnologia farmacêutica assim como os lipossomas, microesferas, microcápsulas e nanopartículas.

Palavras-chaves: Ciclodextrina, Complexos de Inclusão, Drug Delivery Systems.

ABSTRACT

The cyclodextrins (CD's) play an important role in the controlled release of drugs technology, described as "drug delivery systems" and offer numerous advantages when compared to other conventional dose. The methodology applied in the research was based on bibliographical research was carried through in books, removed dissertações and papers of virtual libraries. It was concluded that the increased solubility, stability and bioavailability due to complex formation with poorly soluble drugs, the CD's as a promising system for pharmaceutical technology as well as liposomes, microspheres, microcapsules and nanoparticles.

KEYWORDS: Cyclodextrin, Inclusion complexes, Drug Delivery Systems.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura da α -CD, β -CD, γ -CD.....	16
Figura 2 - Dimensões moleculares da ciclodextrina	17
Figura 3 - Encapsulação molecular com ciclodextrina	20
Figura 4 - Tipos de isotermas de solubilidade	23
Figura 5 - Modelagem Molecular	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- CD's e solubilidade em água.....	18
Tabela 2- Fatores que influenciam a formação de complexo de inclusão.....	18
Tabela 3- Medicamentos atualmente disponíveis no mercado mundial contendo CD's	26

LISTA DE ABREVIATURAS

CD's	Ciclodextrinas
CGTase	Ciclodextrina Glicosil Transferase
α -CD	Alfa-Ciclodextrina
β -CD	Beta-Ciclodextrina
γ -CD	Gama-Ciclodextrina
HP β CD	hidroxi-propil- β -CD
HP γ CD	hidroxi-propil- γ -CD
SB β CD	sulfo-butil-éter- β -CD
RM β CD	metil- β -CD randomizada

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	13
2.1 OBJETIVO GERAL	13
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3 METODOLOGIA	14
4 REVISÃO DE LITERATURA	15
4.1 CICLODEXTRINAS (CD's).....	15
4.2 FATORES QUE INFLUENCIAM A FORMAÇÃO DO COMPLEXO DE INCLUSÃO	18
4.3 MÉTODO DE PREPARAÇÃO DOS COMPLEXOS DE INCLUSÃO EM SOLUÇÃO.....	19
4.4 MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DOS COMPLEXOS DE INCLUSÃO NO ESTADO SÓLIDO.....	20
4.5 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DE INCLUSÃO NO ESTADO LÍQUIDO	22
4.5.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN).....	23
4.5.3 Espectroscopia de fluorescência no ultravioleta-visível (UV-VIS)	23
4.5.4 Modelagem molecular.....	24
4.6 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DE INCLUSÃO NO ESTADO SÓLIDO.....	25
4.6.1 Métodos térmicos.....	25
4.6.2 Técnicas espectroscópicas.....	25
4.6.3 Técnicas cristalográficas com raios X	25
4.6.4 Forma e a distribuição do tamanho de partículas.....	25
4.7 Aplicações das CD's na indústria farmacêutica.....	26
CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
REFERÊNCIAS	29

INTRODUÇÃO

Ciclodextrinas (CD's) são oligossacarídeos cíclicos resultantes da degradação do amido. As CD's naturais mais conhecidas são as α , β e γ -CD's constituídas por 6 (seis), 7 (sete) e 8 (oito) unidades de glicose. A molécula de CD é um pequeno cilindro com uma superfície externa hidrofílica e uma cavidade central de tamanhos definidos hidrofóbica. A presença da cavidade hidrofóbica permite a formação de complexos com substâncias hidrofóbicas e as hidroxilas livres na parte externa permitem a dissolução em meio aquoso de compostos hóspedes de baixa solubilidade. As CD's são de origem natural e podem ser administradas por via oral e tópica. São utilizadas há vários anos na indústria farmacêutica, de alimentos e cosmética. (BRITO [online], 2004)

As indústrias farmacêuticas e cosméticas utilizam as CD's com o objetivo de melhorar as características do produto final (solubilidade e estabilidade) assim como facilitar a absorção e biodisponibilidade dos de princípios farmacologicamente ativos. (KRALOVA, p. 405-409, 1993).

As CD's são importantes sistemas de liberação de fármacos como os lipossomas, microesferas, microcápsulas e nanopartículas. (CHALLA, 2005).

Os sistemas de liberação de fármacos, conhecidos como "*drug delivery systems*", oferecem vantagens quando comparados com fármacos de administração convencional, tais como, maior eficácia terapêutica com liberação progressiva e controlada do fármaco; maior tempo de permanência na circulação; administração segura (sem reações inflamatórias locais) e conveniente (menor número de dose); direcionamento a alvos específicos; tanto substâncias hidrofílicas quanto lipofílicas podem ser incorporadas (AZEVEDO, 2002, p1).

Esta revisão se justifica, pois segundo Funasaki et al. (2008), as CD's são sistemas de liberação de fármacos que atraem muita atenção em aplicações industriais e pesquisas acadêmicas.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Discorrer sobre o uso das CD's como sistema de liberação de fármacos.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Estudar os mecanismos envolvidos na formação do complexo de inclusão das CD's e fármacos;
- ✓ Descrever os principais métodos de preparação e caracterização dos complexos de inclusão;
- ✓ Listar os medicamentos produzidos pela indústria farmacêutica que utilizam a CD's.

3 METODOLOGIA

A investigação foi pautada primeiramente em pesquisas literárias em banco de dados eletrônicos.

Sendo utilizados também livros, periódicos, teses, dissertações.

As palavras-chave que se utilizou ficaram pautadas em: Ciclodextrina, Complexos de inclusão, *Drug Delivery Systems*.

Foram utilizados materiais literários, artigos datados entre 1990 até 2008, em língua portuguesa, inglesa.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 CICLODEXTRINAS (CD's)

Para a indústria farmacêutica a aplicação da nanotecnologia para o desenvolvimento de sistemas de carreamento de fármacos representa uma ferramenta estratégica para expansão da terapêutica (SAHOO & LABHASETWAR 2003 apud JESUS, 2006, p. 16) e movimentou um mercado multibilionário (PANNIER & SHEA, 2004 apud JESUS, 2006, p. 16). A demanda de sistemas de liberação de fármaco (drug delivery), nos Estados Unidos, teve um crescimento anual de cerca de 9 % e movimentou mais de US\$ 82 bilhões em 2007 (SAHOO & LABHASETWAR 2003 apud JESUS, 2006, p. 16).

Os carreadores de fármacos proporcionam diversas vantagens em relação a administração do fármaco livre, como: manutenção de níveis plasmáticos mais duradouros, o direcionamento ao tecido ou à célula, diminuição significativa de efeitos colaterais, diminuição da dose necessária para desempenhar um determinado efeito e manutenção da estabilidade de fármacos lábeis ou de metabolização rápida (PANNIER & SHEA, 2004 apud JESUS, 2006, p. 16). Além disso, novas formulações de fármacos clássicos podem reduzir seus efeitos colaterais e aumentar sua aceitabilidade pelos pacientes, economizando-se, assim, grandes investimentos em relação ao desenvolvimento de novas moléculas (HUGHES, 2005 apud JESUS, 2006, p. 16).

Na área farmacêutica, as CD's têm sido exploradas principalmente no incremento da solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade de medicamentos (CUNHA-FILHO; SÁ-BARRETO, 2007).

Proteção contra oxidação, contra degradação pela luz e pelo calor, contra perdas por volatilidade, redução ou eliminação de gostos ou odores desagradáveis, estabilização de drogas, de cores, de vitaminas, de aromas, ou de emulsões, aumento de solubilidade de fármacos e alteração de características químicas são alguns dos efeitos resultantes da encapsulação de compostos por CD's (BERTOLINI, et al., 1998 apud JESUS, 2006, p. 16).

Schardinger identificou as CD's, em 1903, como produtos resultantes da degradação do amido pela ação da enzima amilase Ciclodextrina Glicosil

Transferase (CGTase), produzida pelo microorganismo *Bacillus macerans*, capaz de romper um segmento da hélice do amido e unir as duas porções terminais deste fragmento numa única molécula cíclica. As CD's são oligossacarídeos cíclicos cujas unidades de α -D-glicose se unem em ligações glicosídicas (α 1 \rightarrow 4). A α , β e γ -CD, contêm 6 (seis), 7 (sete) e 8 (oito) unidades de glicose, como mostra a Figura1. (SILVA, on line, 2011).

A enzima CGTase produzida pelo *Bacillus macerans* e *Klebsiella pneumoniae* produz preferencialmente a α -CD, enquanto que, a proveniente do *Bacillus alcalofílico* produz principalmente β -CD. Quando a conversão enzimática do amido se processa na presença de tolueno e em determinadas condições de pH, temperatura e o tempo de reação, o principal produto obtido é a γ -CD (SILVA JÚNIOR, 2006).

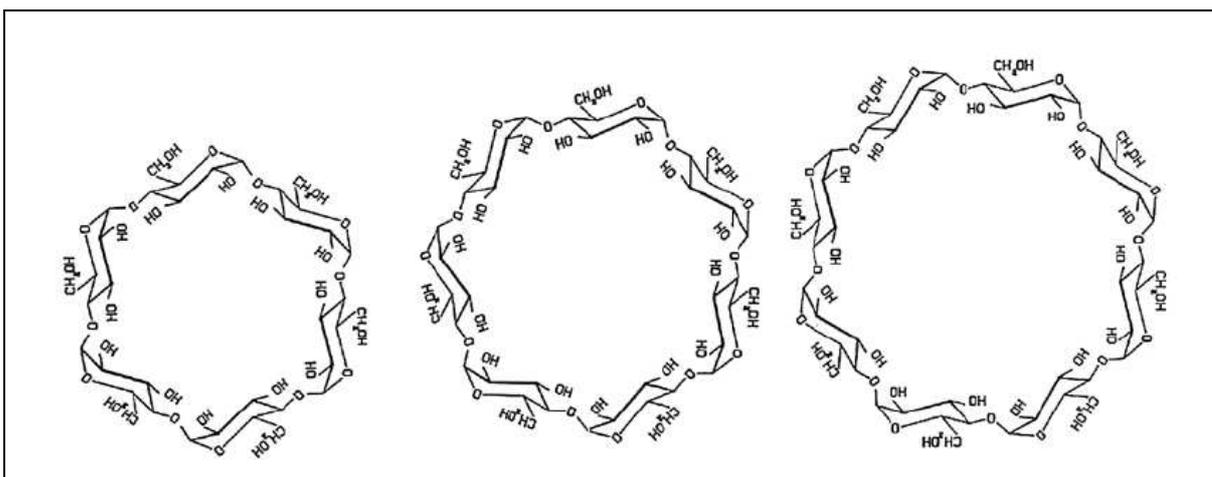


Figura 1 - Estrutura da α -CD, β -CD, γ -CD
Fonte: VENTURINI et al., (2008).

O número de unidades de glicose determina a dimensão e o tamanho da cavidade. A Figura 2 apresenta as dimensões da α -CD, β -CD, γ -CD (DRUNKLER et al., 1999).

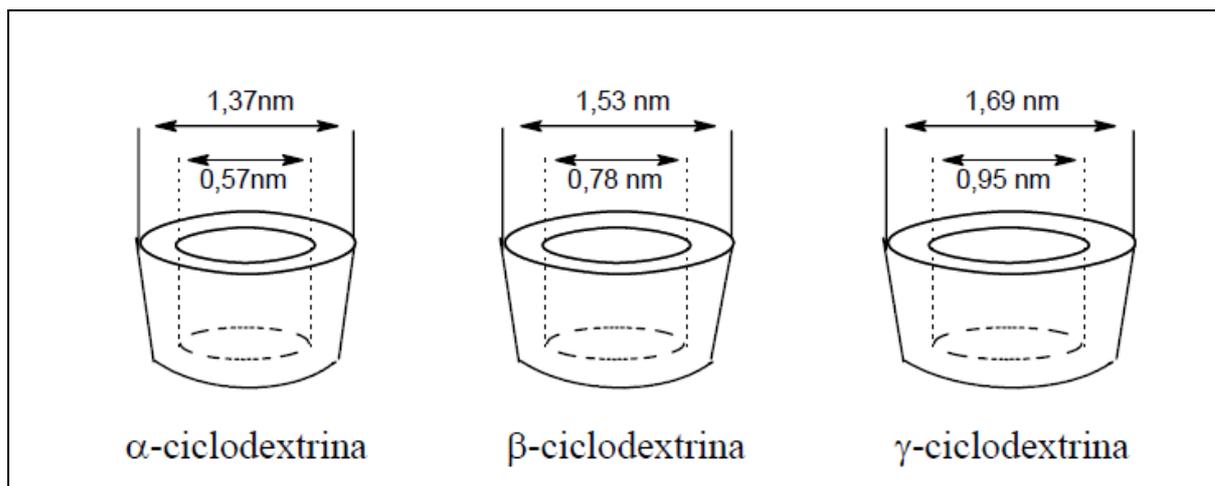


Figura 2 - Dimensões moleculares da cilodextrina

Fonte: DRUNKLER et al., (1999).

A presença das hidroxilas livres na parte externa das CD's confere a essas moléculas um caráter hidrofílico. Esse arranjo estrutural das moléculas de glicose nas CD's possibilita a utilização desses compostos como hospedeiros na formação de complexos de inclusão. A presença de uma cavidade hidrofóbica e de grupos hidroxilas livres na parte externa da molécula permite a “dissolução” em meio aquoso de compostos (hóspedes) de baixa solubilidade (BRITO et al., 2004).

Das CD's naturais, a β-CD é a mais utilizada, pois, apesar da reduzida solubilidade aquosa que limita a sua aplicação farmacêutica, apresenta uma capacidade de complexação de um significativo número de fármacos hidrofóbicos, está disponível em elevadas quantidades e a baixo custo, e o seu uso está aprovado como excipiente para preparações farmacêuticas. Na verdade, a β-CD é a CD presente na maior parte das formulações existentes no mercado (OLIVEIRA et al., 2009).

Além das CD's naturais, surgiram promissores derivados semi-sintéticos com elevada capacidade de solubilidade aquosa, como a hidroxil-propil-β-CD (HPβCD), a hidroxil-propil-γ-CD (HPγCD), a sulfo-butil-éter-β-CD (SBβCD) e a metil-β-CD randomizada (RMβCD), ampliando suas possibilidades de utilização (Tabela 1).

Tabela 1- CD's e solubilidade em água

Ciclodextrina	Solubilidade em água g/100mL
α -Ciclodextrina	14.5
β -Ciclodextrina	18.5
2-Hidroxiopropil- β -ciclodextrina	>600
Aleatoriamente metilado β -ciclodextrina	>500
β -Ciclodextrina sulfobutílicos sal de sódio éter	>500
γ -Ciclodextrina	232
2-Hidroxiopropil- γ -ciclodextrina	>500

Fonte: LOFTSSON T.; O' FEE, R. (2003).

4.2 FATORES QUE INFLUENCIAM A FORMAÇÃO DO COMPLEXO DE INCLUSÃO

A formação dos complexos de inclusão está condicionada a diversos fatores limitantes, como forma, tamanho e polaridade das moléculas hóspedes. É necessário ter condições ideais para se obter a efetiva encapsulação molecular. Isso significa dizer que, nem toda molécula, com limitações de solubilidade, seja complexada. Tabela 2 mostra os fatores que influenciam a formação dos complexos, o fármaco complexado e o tipo de CD utilizada (GUEDES et al., 2008).

Tabela 2- Fatores que influenciam a formação do complexo de inclusão

FATOR	FÁRMACO/DROGA	TIPO DE CD	OBSERVAÇÃO
Tipo de CD	Albendazol, Mebendazol	β -; HP- β -; M- β -CD	Melhoria na solubilização com CD's substituídas
	Cocaína	α -; β -; γ -CD	Razoável ligação somente com a β -CD em solução aquosa
Tamanho da cavidade	Digoxina	γ -CD	Melhoria na solubilidade devido a inclusão parcial da molécula na cavidade da CD

	Glicazida	α -; β -CD	Tamanho da cavidade da β -CD adequado para a complexação enquanto a α -CD foi insuficiente para acomodar a molécula
pH	Piroxicam	β -CD	Efetiva complexação em pH baixo
Ionização	Mebendazol	HP- β -CD	Melhor complexação com a forma ionizada
Temperatura	Fenolftaleína	β -CD	Aumento na temperatura diminui a complexação

Fonte: CHALLA, R.; AHUJA, A.; (2005).

4.3 MÉTODO DE PREPARAÇÃO DOS COMPLEXOS DE INCLUSÃO EM SOLUÇÃO

A molécula-hóspede é adicionada lentamente a uma solução aquosa de CD's, sob agitação intensa durante várias horas ou mesmo dias, até que se alcance o equilíbrio e precipite espontaneamente o complexo formado, como apresentado na Figura 3 (FERNANDES; VEIGA, 1999).

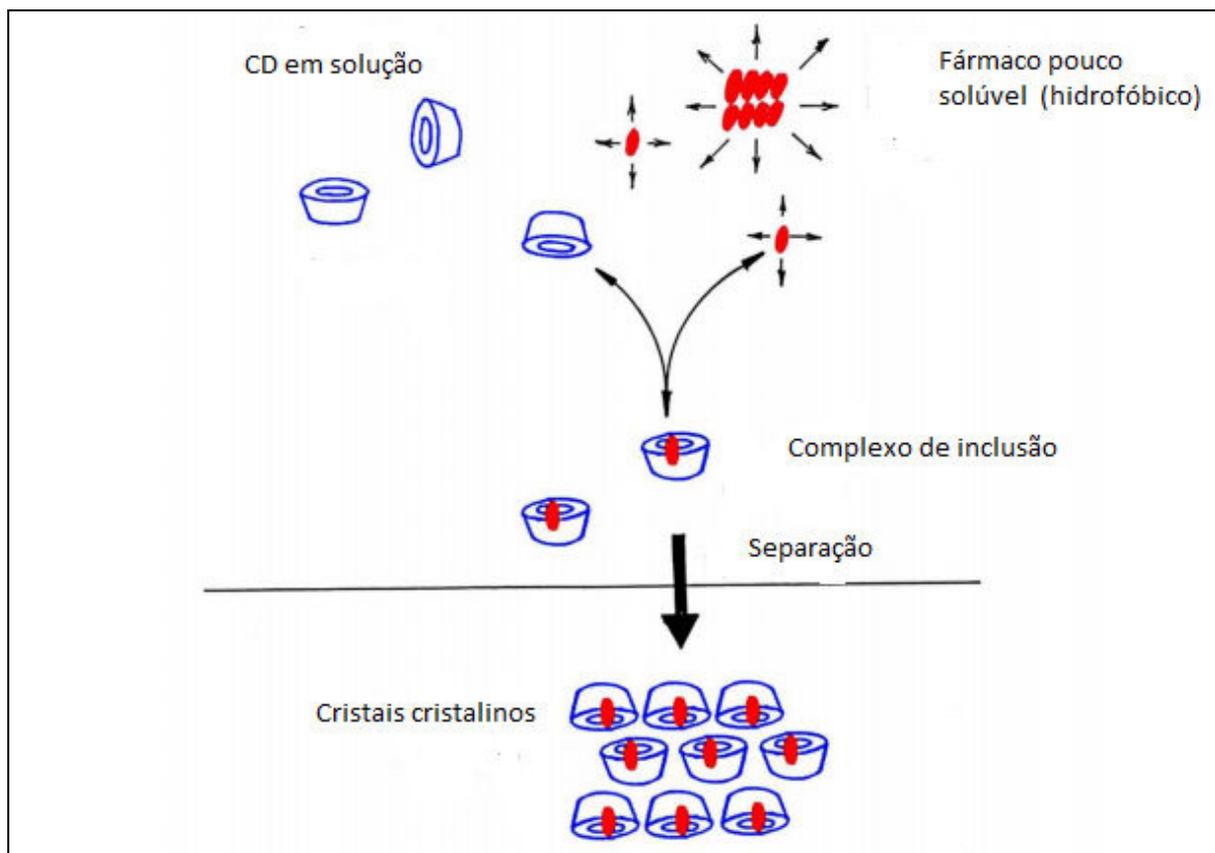


Figura 3 - Encapsulação molecular com ciclodextrina

Fonte: SZEJTLI, J. (1997)

4.4 MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DOS COMPLEXOS DE INCLUSÃO NO ESTADO SÓLIDO

Segundo Fernandes; Veiga (1999), dentre os métodos de preparação dos complexos de inclusão no estado sólido pode-se citar a co-precipitação, neutralização, malaxagem, mistura física, *spray dryer* e liofilização. A Co-precipitação ocorre quando a molécula-hóspede é insolúvel na água, a substância é dissolvida num solvente orgânico e adicionada, sob agitação, a uma solução aquosa de CD previamente aquecida. O complexo de inclusão aquosa é obtido espontaneamente por precipitação ou por evaporação. A neutralização é o método utilizado na preparação de complexos de moléculas-hóspede que tenha um grupo funcional ácido ou básico. Inicialmente a substância-hóspede é dissolvida como sal numa solução ácida ou básica de CD, a qual é posteriormente neutralizada, obtendo-se assim o complexo de inclusão sólido.

A liofilização é um processo de secagem constituído de três etapas: congelamento, secagem primária e secagem secundária. A finalidade do congelamento dentro do processo de liofilização consiste na imobilização do produto a ser liofilizado, interrompendo reações químicas e atividades biológicas. O material, previamente congelado, é desidratado por sublimação seguida pela dessorção, utilizando-se baixas temperaturas de secagem a pressões reduzidas. A estrutura e forma do produto, assim como a taxa de sublimação, são determinadas pelo processo de congelamento (TATTINI, et al., 2006).

A secagem por nebulização ou *spray dryer* é a transformação de líquidos de baixa ou alta viscosidade, mesmo aqueles que são quase pastosos, em produto seco e pulverizado em uma única operação. O líquido ou pasta são atomizados usando-se um sistema centrífugo ou de alta pressão, onde as gotículas atomizadas imediatamente entram em contato com um fluxo de ar quente. A rápida evaporação permite manter baixa a temperatura do produto. A transferência de calor e de massa são realizados pelo contato direto entre o gás quente e as gotículas dispersas (LANNES; MEDEIROS, 2003).

Mistura Física é o método que se baseia na simples mistura dos componentes sem adição de água. Em alguns casos são necessários vários dias para detectar-se a formação de complexos de inclusão. “Em geral é um método de complexação pouco eficiente, restrito a princípios ativos líquidos, como a essência de limão, que atua como solvente, propiciando a encapsulação dos óleos essenciais em escassos minutos” (HEDGES, 1998 apud CUNHA-FILHO et al., 2007).

Malaxagem consiste em formar uma pasta a partir da adição da mínima quantidade de líquido (água ou misturas etanoaquosas) suficiente para umedecer a mistura em pós de fármaco e CD. Em escala laboratorial, é realizada em um almofariz com auxílio de um pistilo (FERANDES & VEIGA, 2002; CIRRI et al., 2005b; CUNHA-FILHO et al., 2007 apud CUNHA-FILHO, M.S.S.; SÁ-BARRETO, L.C.L. 2007).

É importante salientar que não existe um método universal de preparação de complexos de inclusão. Cada molécula a complexar é um caso particular, sendo a metodologia de preparação selecionada em função de vários parâmetros: o tamanho, a geometria e a solubilidade da substância-hóspede conforme informado na Tabela 2.

4.5 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DE INCLUSÃO NO ESTADO LÍQUIDO

4.5.1 Isotermas de solubilidade

As isotermas de solubilidade podem ser classificadas em dois tipos básicos, do tipo A, quando o complexo formado é solúvel e tipo B, quando o complexo formado possui uma solubilidade limitada e torna-se insolúvel a partir de determinadas concentrações de L, como mostra a Figura 4. O tipo A pode ser ainda subdividido em outros três tipos: A_L , onde a solubilidade do soluto aumenta linearmente com a concentração de CD's e A_P e A_N , onde há um desvio negativo e um positivo, respectivamente. Quando o complexo de inclusão é solúvel é formado na estequiometria 1:1 será caracterizado por uma isoterma do tipo A_L , porém quando mais de uma molécula de CD's está envolvida na formação do complexo solúvel temos um complexo do tipo A_P . O mecanismo de interação do tipo A_N é um pouco mais complicado, porque há uma contribuição significativa da interação soluto-solvente no processo de formação do complexo de inclusão. O subtipo B_S , onde inicialmente há um aumento da solubilidade do soluto, seguido de um platô e posterior diminuição da solubilidade em altas concentrações de CD's, geralmente é causado por uma precipitação microcristalina do complexo. O subtipo B_1 é característico de complexos de inclusão insolúveis em água (HIGUCHI & CONNORS, 1965; FROMMING & SZEJTLI, 1994; UEKAMA et al., 1998 apud CUNHA-FILHO et al., 2007).

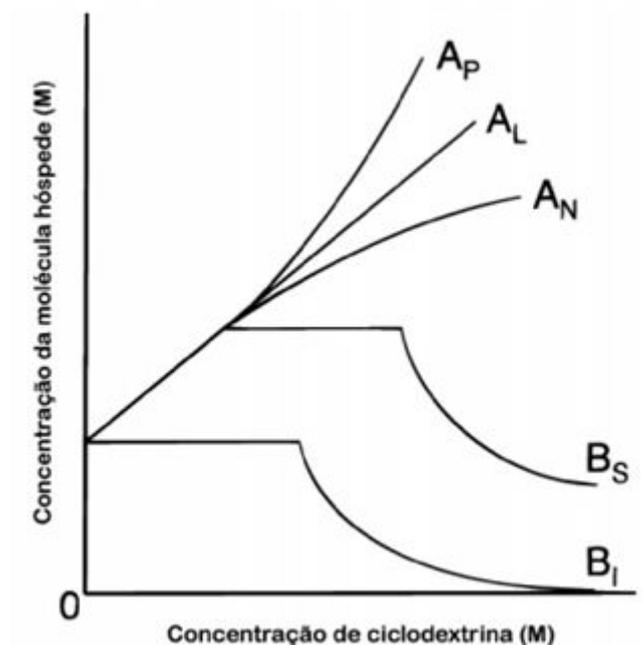


Figura 4 – Tipos de isotermas de solubilidade
 Fonte: FRÖMMING & SZEJTLI, (1994).

4.5.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

É sem dúvida a mais utilizada para este tipo de estudo, devido à facilidade de interpretação e sensibilidade para os fenômenos de complexação. Fornecem importantes informações sobre a geometria de complexação (CAMERON & FIELDING, 2001).

4.5.3 Espectroscopia de fluorescência no ultravioleta-visível (UV-VIS)

Os métodos espectrofluorimétricos se caracterizam por conseguir realizar medidas quantitativas com elevada sensibilidade. (MANZOORI et al., 2005).

Mudanças detectáveis nas medidas de absorvância do espectro UV-VIS para alguns princípios ativos na forma de complexo de forma menos freqüente (ZIA et al., 2001).

4.5.4 Modelagem molecular

A modelagem molecular é uma técnica computacional desenvolvida para a visualização da estrutura química. (BARREIRO, 1997). O planejamento de fármacos auxiliado por computador (CADD "Computer-Assisted Drug Design") é descrito em diversas páginas da Internet e auxilia, com tutoriais, a investigação das interações químicas de um ligante com o seu receptor e exploração dos fatores estruturais relacionados ao efeito biológico. Como consequência, a elucidação dos mecanismos envolvidos nas ações moleculares dos fármacos pode ser compreendida pela integração de conhecimentos fundamentais de Química Orgânica, Bioquímica, Biologia Molecular e Farmacologia (DE CARVALHO et al, 2003). A Figura 5 mostra uma molécula de piroxicam complexada na CD.

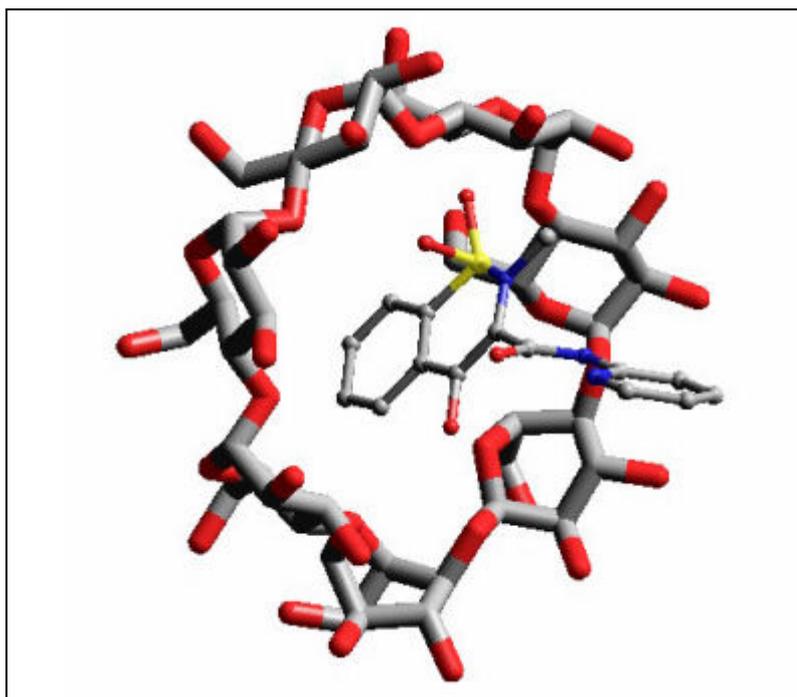


Figura 5 – Modelagem Molecular
Fonte: Barreiro et al., 1997.

4.6 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DE INCLUSÃO NO ESTADO SÓLIDO

Os complexos no estado sólidos são caracterizados por métodos térmicos, técnicas espectroscópicas, técnicas cristalográficas com Raios X, tamanho e morfologia das partículas.

4.6.1 Métodos térmicos

A análise térmica dos sistemas sólidos contendo CD's é uma das formas mais utilizadas para estudar suas interações com moléculas hóspedes. Entre os métodos mais utilizados, pode-se citar a termogravimetria (TG) e destacadamente, a calorimetria diferencial exploratória (DSC) (CABRAL MARQUES et al., 1990).

4.6.2 Técnicas espectroscópicas

As técnicas de espectroscopia de infravermelho com transformada de Forrier (FTIR) e RAMAN são bastante utilizadas na caracterização de sistemas sólidos com CD's, por serem determinações rápidas e precisas, ainda que a informação conseguida por este ensaio apresente limitações (HEDGES, 1998).

4.6.3 Técnicas cristalográficas com raios X

Entre as técnicas cristalográficas, a difração de raios X do pó (XRPD) é a mais empregada devido a sua simplicidade e rapidez. Uma comparação dos difratogramas do sistema tratado com o perfil difratométrico dos seus componentes separados e em mistura física é realizada. Diferenças nas amostras tratadas, como surgimento ou desaparecimento de picos ou mudanças nas intensidades relativas, constituem indícios de formação de complexos (CAO et al., 2005).

4.6.4 Forma e a distribuição do tamanho de partículas

Técnicas mais simples, como a tamização e os métodos de sedimentação, ou utilizando métodos mais complexos, como a microscopia ótica ou eletrônica de

varredura e os métodos de difração de laser permitem verificar a forma e o tamanho das partículas (FERNANDES; VEIGA., 2002).

4.7 Aplicações das CD's na indústria farmacêutica

A incorporação das CDs em sistemas farmacêuticos constitui uma realidade consolidada. Segundo estatísticas recentes, as associações com CD's já foram estudadas com 515 princípios ativos, melhorando sua biodisponibilidade, estabilidade e segurança através da formação de complexos de inclusão reversíveis em água. Mais de 30 medicamentos comercializados no mercado mundial contam com a presença deste excipiente em suas fórmulas (CUNHA-FILHO; SÁ-BARRETO, 2007). A Tabela 3 apresenta algumas formulações farmacêuticas comercializadas atualmente.

Tabela 3 - Medicamentos atualmente disponíveis no mercado mundial contendo CD's

FÁRMACO	NOME COMERCIAL	INDICAÇÃO	FORMULAÇÃO	FABRICANTE/PAIS
Benexate	Ulgut, Ionmiel	Antiulcerogênico	Cápsula	Teikoku/Japão
Dexametasona	Glymesason	Analgésico	Creme dérmico	Fujinaga/Japão
Iodine	Mena-Gargle	Antiséptico	Líquido tópico	Kyushin/Japão
Nicotina	Nicorette Nicogum	Redução dos sintomas de abstinência	Comprimido sublingual/ goma de mascar	Pharmacia Upjohn/Suécia
Nimesulida	Mesulid/Nimedex	Antiinflamatório	Saché oral	Novartis/Itália
Nitroglicerina	Nitropen	Dilatador coronário	Comprimido sublingual	Nipon Kayaku/ Japão
Omeprazol	Omebeta	Antiulcerogênico	Comprimido	Betapharm/ Alemanha
PGE2	Prostarmon E	Indução de parto	Comprimido sublingual	Ono/Japão
Piroxicam	Cicladol Brexin	Antiinflamatório	Comprimido Sache Supositório	Masterpharma/ Itália, Chiesi/Itália
Ácido tiaprofênico	Surgamyl	Analgésico	Comprimido	Roussel-

Óleo de alho	Xund/Tegra/Alide/ Garlessence	Arteriosclerose	Drágea	Maestrelli/Itália Bipharm/ Alemanha
Cefalosporina	Meiact	Antibiótico	Comprimido	Meiji Seika/Japão
Difenildramina	Stada-Travel	Antiemético	Comprimido mastigável	Stada/ Alemanha
Clordiazepóxido	Transsillium	Ansiolítico	Comprimido	Gador/ Alemanha
Cisaprida	Coordinax Prepulsid	Estimulante TGI	Supositório	Jassen/ Bélgica
Cetirizina	Cetirizin	Antialérgico	Comprimido mastigável	Losan Pharma/ Alemanha
Dextrometorfano	Rynathisol	Antitussivo	Solução oral	Synthelabo/ França
17β-estradiol hemihidratado	Aerodiol	Terapia hormonal	Spray nasal	Servier/ França
Cloranfenicol	Clorocil	Antibiótico	Colírio	Oftalder/ Portugal
Ziprasidona	Zeldox/Geodon	Antipsicótico	Solução parenteral	Pfizer/EUA
Voriconazol	VFEND	Antimicótico	Solução parenteral	Pfizer/EUA
Indometacina	Indocid	Antiinflamatório	Colírio	Merk Sharp & Dohme/ EU
Itraconazol	Sporanox Liquid	Antifúngico	Oral	Janssen/Bélgica
Mitomomicina	Mitozytrex/ MitoExtra	Antineoplásico	Solução parenteral	Novartis/Suíça
PGE1	Prastandim/Edex/Vi ridal	Vasodilatador	Solução parenteral	Ono/Japão Scharz Pharma/ Alemanha
Cefotiam-hexatil 3-metoxi	Pansporin T Opalmon/ Prorenal	Antibiótico Vasodilatador	Comprimido Comprimido	Takeda/Japão Ono/Japão
Limaprost				
Diclofenaco sódico	Voltaren Ophtha	Antiinflamatório e Analgésico	Colírio	Novartis/Suíça
Tc-99	Cardiotec	Diagnóstico	Solução	Bracco/EUA
Teboroxime			Solução parenteral	

Fonte: CUNHA-FILHO; SÁ-BARRETO, (2007)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente as CD's representam um sistema de importância crescente no campo da tecnologia farmacêutica, pois fármacos pouco solúveis em água formam complexos de inclusão com as CD's por penetrarem na cavidade hidrofóbica, aumentando, desse modo sua solubilidade.

Os complexos de inclusão de CD's com fármacos têm sido obtidos em solução ou no estado sólido e existem técnicas para a detecção destes complexos.

A partir da revisão sobre as características e aplicações das CD's no campo da tecnologia farmacêutica, constatou-se que medicamentos de liberação convencional, atualmente são complexados com as CD's e provavelmente o número de formulações se amplie consideravelmente nos próximos anos. Cabe ressaltar que o conhecimento destes sistemas de liberação "drug delivery systems" é importante tanto para os acadêmicos como para os profissionais farmacêuticos.

REFERÊNCIAS

AZEVEDO, Marcelo Mantovani Martiniano de. **Nanoesferas e a liberação controlada de fármacos**. Monografia. Instituto de Química da UNICAMP, primeiro Workshop do Curso, dezembro de 2002.

BARREIRO, Eliezer J. et al . **Modelagem Molecular: Uma Ferramenta para o Planejamento Racional de Fármacos em Química Medicinal**. Quím. Nova, São Paulo, v. 20, n. 3, June 1997 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40421997000300011&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 21 Nov. 2011.

BRITTO, Marta A. F. O.; JUNIOR, Clebio S. Nascimento .; SANTOS hélio F. dos. **Análise estrutural de ciclodextrinas: um estudo comparativo entre métodos teóricos clássicos e quânticos**. Quím. Nova vol.27 n.6 São Paulo Nov./Dec. 2004.

CABRAL, Marques HM, Hadgraft J, Kellaway IW. **Studies of cyclodextrin inclusion complexes. I. The salbutamolcyclodextrin complex as studied by phase solubility and DSC**. Int J Pharm 1990; 63(3):259-66

CAMERON, KS; FIELDING L. NMR. **Diffusion spectroscopy as a measure of host-guest complex association constants and as a probe of complex size**. J Org Chem 2001; 66(21):6891-5.

CAO F, Guo J, Ping Q. **The physicochemical characteristics of freeze-dried scutellarin-cyclodextrin tetracomponent complexes**. Drug Dev Ind Pharm 2005; 31(8):747-56.

CHALLA, R.; AHUJA, A.; ALI, J.; KHAR, R.K. Cyclodextrins in Drug Delivery: An Updated Review. **AAPS PharmSciTech**, v.6, n.2, 2005.

CUNHA-FILHO, M.S.S; SÁ-BARRETO, L.C.L. Utilização das ciclodextrinas na formação de complexos de inclusão de interesse farmacêutico. **Revista de ciências farmacêuticas básica e aplicada**. v. 28, n.1, p. 1-9, 2007.

DE CARVALHO, M.C.; BARCA, F.N.; AGNEZ-LIMA, L.F.; et al.; Evaluation of mutagenic activity in na extract of pepper tree stem bark (Schinus terebinthifolius Raddi). Environ. Mol. Mutagem; 42 (3): 185-92, 2003.

DRUNKLER D. A., FETT R., LUIZ M. T. B. Polímeros de ciclodextrina: carcaterísticas, formação de complexo de inclusão e aplicações industriais. **B. CEPPA**, Curitiba, v. 17, n. 1, p. 21-32, jan./jun,1999.

FERNANDES, C.M.; VEIGA, F.J.B. As Ciclodextrinas na Tecnologia Farmacêutica. III Preparação e Caracterização dos Complexos de Inclusão no Estado Sólido. **Rev. Ciênc. Farm.**, v.20, n.2, p.375-387, 1999.

_____, **Effect of the hydrophobic nature of triacetyl- β -cyclodextrin on the complexation with nicardipine hydrochloride**: physicochemical and dissolution properties of the kneaded and spray-dried complexes. *Chem Pharm Bull* 2002; 50 (12):1597-602.

FUNASAKI, Noriaki. **Advances in physical chemistry and pharmaceutical applications of cyclodextrins**. *Pure Appl. Chem.*, vol. 80, No. 7, pp. 1511–1524, 2008.

GUEDES, F. L.; ALVES, G. M. C.; SANTOS, F. L. A.; LIMA, L. F.; ROLIM, L. A.; NETO, P. J. R. Ciclodextrinas: como adjuvante tecnológico para melhorar a biodisponibilidade de fármacos. **Rev. Bras. Farm.**, v. 89, n. 3, p. 220-225, 2008.

HEDGES Ar. **Industrial applications of cyclodextrins**. *ChemRev* 1998; 98(5):2035-44.

JESUS, Marcelo Bispo de. **Preparação, caracterização e avaliação da formulação antihelmíntica de praziquantel em beta-ciclodextrina**. Dissertação (mestrado) Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Biologia, Campinas, SP: [s.n.], 2006.

KRALOVA, K., MITTERHAUSZEROVA, L. **Effect of inclusion complex with beta-cyclodextrin on the solubility and phostostability of quinidine**. *Farma Obz. V.* 62, n. 9, p, 405-409, 1993.

LANNES, S. C. S.; MEDEIROS, M. L. Processamento de achocolatado de cupuaçu por spray-dryer. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 39, n. 1, 2003.

LOFTSSON, T. **Cyclodextrins and the biopharmaceutics classification system of drugs**. *J. Incl. Phenom. Macroc. Chem.*, 44 (2003), in print.

MANZOORI JL, ABDOLMOHAMMAD-Zadeh H, AMJADI M. **Study on the inclusion complex between β -cyclodextrin and celecoxib by spectrofluorimetry and its analytical application**. *Farmaco* 2005; 60(6-7):575-81.

OLIVEIRA, R.; SANTOS, D.; COELHO, P.; Ciclodextrinas: formação de complexos e sua aplicação farmacêutica. **Revista da Faculdade de Ciências da Saúde**. 2009. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/dspace/bitstream/10284/1271/3/70-83_FCS_06_-15.pdf Acesso em: 03 mar. 2011.

PEREZ, Maria Mendez. **Agregados coloidales: autoasociacion en presencia de ciclodextrina e inuencia sobre la reactividad**. Monografia. Departamento de

Química da Universidade de Santiago de Compostela Faculdade de Química. Sabtiago de Compostela, maio de 2010.

SILVA JÚNIOR, N. P. da. **Avaliação de processos para obtenção de comprimidos de β -ciclodextrina/paracetamol** - Nelson Pereira da Silva Júnior. – Araraquara, 2006. 77 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista. “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas.

SILVA, Fernando de Carvalho da **Ciclodextrinas como veículos para a administração de fármacos**. Disponível em: <http://www.portaldosfarmacos.ccs.ufrj.br/resenhas_ciclodextrinas.html#citacos>. Acesso em 15 de Nov. 2011.

STELLA, V.J. e RAJEWSKI R. A. **Cyclodextrin Future Formulation and Delivery**. Pharmaceutical Research. n. 5, v. 14, p. 555-567, 1997.

TATTINI JR, V.; PARRA, D. F.; PITOMBO, R. N. de M. Influência da taxa de congelamento no comportamento físico-químico e estrutural durante a liofilização da albumina bovina. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo, v. 42, n. 1, Mar. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322006000100014&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 18 nov. 2011.

ZIA V, RAJEWSKI RA, STELLA VJ. **Effect of cyclodextrin charge on complexation of neutral and charged substrates: comparison of sulfobutyl ether- β -cyclodextrin to hydroxypropyl β -cyclodextrin**. Pharm Res 2001; 18(5):667-73.