

# Utilização de ciclodextrinas na formação de complexos de inclusão de interesse farmacêutico

Cunha-Filho, M.S.S.<sup>1\*</sup>; Sá-Barreto, L.C.L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Campus Universitario Sur, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.

Recebido 23/04/07 / Aceito 02/08/07

## RESUMO

**As ciclodextrinas (CDs) constituem uma nova classe de excipientes farmacêuticos com capacidade para formar complexos de inclusão reversíveis com moléculas apolares. A habilidade das CDs em encapsular fármacos tem conseguido melhoras na biodisponibilidade, estabilidade e segurança de inúmeras fórmulas farmacêuticas atualmente comercializadas. Esta revisão bibliográfica compila os principais procedimentos empregados para a obtenção de complexos de inclusão em solução e em estado sólido utilizando CDs, discutindo seus diferentes aspectos. As técnicas utilizadas para caracterização e controle são analisadas criticamente quanto a suas apertações e limitações. Os aspectos relacionados à sua utilização pela indústria farmacêutica também são abordados.**

*Palavras-chave:* ciclodextrinas; excipiente farmacêutico; complexo de inclusão; biodisponibilidade .

## INTRODUÇÃO

As ciclodextrinas (CDs) constituem uma nova classe de excipientes farmacêuticos compostas por unidades de D-glucopiranosose, que unidas originam estruturas cíclicas tronco-cônicas. As CDs obtidas com maior rendimento, conhecidas como naturais, contém seis, sete e oito unidades de glicose, sendo denominadas de  $\alpha$ -ciclodextrina ( $\alpha$ CD),  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ CD) e  $\gamma$ -ciclodextrina ( $\gamma$ CD) respectivamente. A estrutura espacial cônica e a orientação dos grupos hidroxílicos para o exterior conferem a estes açúcares cíclicos propriedades físico-químicas únicas, sendo capazes de solubilizar-se em meio aquoso e ao mesmo tempo encapsular no interior da sua cavidade moléculas hidrofóbicas.

Na área farmacêutica, este excipiente tem sido explorado principalmente no incremento da solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade de medicamentos. Também se pode destacar sua utilização para mascarar odores e sabores desagradáveis de certos fármacos, para reduzir ou eliminar irritações oculares ou gastrointestinais e na prevenção de interações e incompatibilidades (Loftsson &

Brewster, 1996; Rajewski & Stella, 1996; Uekama, 2004).

Um grande esforço tecnológico empreendido nos últimos anos, com um forte investimento em pesquisa, possibilitou importantes reduções nos custos de produção viabilizando sua aplicação farmacêutica. Além das CDs naturais, surgiram promissores derivados semi-sintéticos com elevada capacidade de reconhecimento molecular e solubilidade aquosa, como a hidroxil-propil- $\beta$ -CD (HP $\beta$ CD), a hidroxil-propil- $\gamma$ -CD (HP $\gamma$ CD), a sulfo-butil-éter- $\beta$ -CD (SB $\beta$ CD) e a metil- $\beta$ -CD randomizada (RM $\beta$ CD), ampliando suas possibilidades de utilização.

A incorporação das CDs em sistemas farmacêuticos constitui uma realidade consolidada. Segundo estatística recente, as associações com CDs já foram estudadas com 515 princípios ativos, melhorando sua biodisponibilidade, estabilidade e segurança através da formação de complexos de inclusão reversíveis em água (Szejtli, 2005). Mais de 30 medicamentos comercializados no mercado mundial contam com a presença deste excipiente em suas fórmulas (Davis & Brewster, 2004; Loftsson & Duchene, 2007). A Tabela 1 relaciona a maioria das apresentações comerciais disponíveis, suas aplicações e procedências.

A proposta desta revisão bibliográfica sobre CDs é discutir os aspectos relacionados com a produção de sistemas farmacêuticos contendo estes oligossacarídeos cíclicos em escala laboratorial e industrial, e apresentar as técnicas disponíveis para a sua caracterização e controle. Os requerimentos legais envolvidos na utilização das CDs, assim como sua viabilidade comercial também são abordados.

## MÉTODOS DE PREPARAÇÃO

### Em solução aquosa

A obtenção de complexos fármaco-CD (F-CD) em solução é relativamente simples e rápida. O procedimento de preparação mais habitual consiste na solubilização da CD em água ou solução tampão e posterior adição do composto ativo em excesso. A suspensão resultante permanece a temperatura constante, sob agitação, por um intervalo de

\*Autor correspondente: Marcílio Sérgio Soares da Cunha Filho - Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica - Facultad de Farmacia - Campus Universitario Sur - Universidad de Santiago de Compostela (USC) - 15782 - Santiago de Compostela - España - Telefone: (34) 981-563100 ext 14876 - Fax: (34) 981-549148 - E-mail: marcilio@usc.es

*Ciclodextrinas*

Tabela 1 - Medicamentos atualmente disponíveis no mercado mundial contendo CDs.

	<b>Fármaco</b>	<b>Nome comercial</b>	<b>Indicação</b>	<b>Formulação</b>	<b>Fabricante/País</b>
<b>BCD</b>	Benexate	Ulgut, Ionmiel	Antiulcerogênico	Cápsulas	Teikoku/Japão
	Dexametasona	Glymesason	Analgésico	Creme dérmico	Fujinaga/Japão
	Iodine	Mena-Gargle	Antisséptico	Líquido tópico	Kyushin/ Japão
	Nicotina	Nicorette Nicogum	Redução dos sintomas de abstinência	Comprimido sublingual/ Goma de mascar	Pharmacia Upjohn/Suécia
	Nimesulida	Mesulid/Nimedex	Antiinflamatório	Sachê oral	Novartis/Itália
	Nitroglicerina	Nitropen	Dilatador coronário	Comprimido sublingual	Nippon Kayaku/ Japão
	Omeprazol	Omebeta	Antiulcerogênico	Comprimido	Betapharm/Alemanha
	PGE <sub>2</sub>	Prostarmon E	Indução de parto	Comprimido sublingual	Ono/Japão
	Piroxicam	Cicladol Brexin	Antiinflamatório	Comprimido/Sache/ Supositório	Masterpharma/Itália, Chiesi/Italia
	Ácido tiaprofênico	Surgamyl	Analgésico	Comprimido	Roussel-Maestrelli/Itália
	Óleo de alho	Xund/Tegra/Allide/ Garlessence	Arteriosclerose	Drágea	Bipharm/Alemanha
	Cefalosporina	Meiact	Antibiótico	Comprimido	Meiji Seika/Japão
	Difenildramina	Stada-Travel	Antiemético	Comprimido mastigável	Stada/Alemanha
	Clordiazepóxido	Transsillium	Ansiolítico	Comprimido	Gador/Argentina
	Cisaprida	Coordinax Prepulsid	Estimulante TGI	Supositório	Jassen/Bélgica
Cetirizina	Cetirizin	Antialérgico	Comprimido mastigável	Losan Pharma/Alemanha	
Dextrometorfano	Rynathisol	Antitussivo	Solução oral	Synthelabo/França	
<b>RMBCD</b>	17β-estradiol hemihidratado	Aerodiol	Terapia hormonal	Spray nasal	Servier/França
	Cloranfenicol	Clorocil	Antibiótico	Colírio	Oftalder/Portugal
<b>SBCD</b>	Ziprasidona	Zeldox/Geodon	Antipsicótico	Solução parenteral	Pfizer/EUA
	Voriconazol	VFEND	Antimicótico	Solução parenteral	Pfizer/EUA
<b>HPBCD</b>	Indometacina	Indocid	Antiinflamatório	Colírio	Merk Sharp & Dohme/UE
	Itraconazol	Sporanox Liquid	Antifúngico	Oral	Janssen/Bélgica
	Mitomicina	Mitozytrex/ MitoExtra	Antineoplásico	Solução parenteral	Novartis/Suíça
<b>aCD</b>	PGE <sub>1</sub>	Prastandim/ Edex/Viridal	Vasodilatador	Solução parenteral	Ono/Japão Schwarz Pharma/Alemanha
	Cefotiam-hexatil	Pansporin T	Antibiótico	Comprimido	Takeda/Japão
	3-metoxi Limaprost	Opalmon/ Prorenal	Vasodilatador	Comprimido	Ono/Japão, Dainippon Pharma/Japão
<b>HPγCD</b>	Diclofenaco sódico	Voltaren Ophtha	Antiinflamatório e Analgésico	Colírio	Novartis/ Suíça
	Tc-99 Teboroxime	Cardiotec	Diagnóstico	Solução parenteral	Bracco/EUA

tempo suficiente para atingir o equilíbrio termodinâmico de encapsulação (Rajewski & Stella, 1996). Alguns produtos necessitam vários dias, enquanto que outros requerem apenas algumas horas. Técnicas auxiliares, como a utilização de ultrassom, conseguem acelerar o processo de equilíbrio e são comumente utilizadas.

A formação de complexos é um processo exotérmico e a redução da temperatura normalmente favorece a sua formação (Loftsson & Brewster, 1996). A adição de cosolventes, na maioria das ocasiões, diminui a capacidade

de encapsulação de fármacos devido a uma competição que se estabelece pela cavidade hidrofóbica da CD (Pitha et al., 1992).

**Em estado sólido**

A estrutura sólida de misturas binárias entre fármaco e CD pode ser bastante diferente das encontradas em soluções aquosas. Nestas, há um equilíbrio dinâmico entre as moléculas em um meio polar, enquanto que os sistemas

sólidos são estáticos e sofrem limitada influência do seu conteúdo aquoso residual. A maioria dos métodos de preparação de complexos sólidos inclui diferentes graus de solubilização como etapa intermediária do seu processo de obtenção. A presença da água solubiliza os componentes e favorece a interação hidrofóbica entre a molécula hóspede e a CD. Em alguns casos, a água fomenta a formação de pontes de hidrogênio entre os grupos hidroxílicos e auxilia a captação e manutenção do fármaco na cavidade da CD, fazendo parte da estrutura cristalina do complexo no estado sólido (Hedges, 1998).

Os sistemas farmacêuticos sólidos contendo fármaco e CD são estruturas heterogêneas que podem estar constituídas pelos seus componentes individuais não complexados, e/ou por diferentes tipos de associações entre eles, como na forma de complexos de inclusão de diferentes estequiometrias e níveis de inclusão ou como agregados com variável estado cristalino ou amorfo. Por esta razão, a eficiência de complexação (relação entre fármaco livre e complexado) destes sistemas é completamente dependente do processo de preparação.

Devido às características particulares inerente a cada sistema binário F-CD, não existe uma técnica geral de preparação. As condições devem ser definidas para cada molécula hóspede. Nesta seção serão discutidos os métodos mais comumente utilizados na obtenção de complexos sólidos, avaliando os diferentes aspectos envolvidos.

#### *Mistura física*

Este método baseia-se 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).

#### *Malaxagem*

Consiste em formar uma pasta a partir da adição da mínima quantidade de líquido (água ou misturas etano-aquosas) suficiente para umedecer a mistura em pó de fármaco e CD. Em escala laboratorial, é realizada em um almofariz com auxílio de um pistilo (Fernandes & Veiga, 2002; Cirri et al., 2005b; Cunha-Filho et al., 2007). Industrialmente, a mistura de componentes é efetuada em uma malaxadora. A secagem do material pode ser feita em estufa ou diretamente na malaxadora acompanhada de pulverização para uniformizar o tamanho de partícula. Variações desta técnica utilizando extrusores de calor ou granuladores de leito fluidizado são reportadas (Suzuki et al., 1993; Zema et al., 2001; Mura et al., 2005).

Devido à simplicidade, ao elevado rendimento e à facilidade de transposição de escala, este método é um dos mais utilizados na indústria farmacêutica, ainda que sua

eficiência de complexação seja inferior a conseguida com outras técnicas.

#### *Atomização*

Representa um dos métodos mais empregados para produzir complexos de inclusão a partir de uma solução. A mistura parcial do sistema e a rápida eliminação de água propiciam uma eficiência de complexação elevada. Além disso, esta técnica permite controlar o tamanho de partículas obtido em intervalos bastante estreitos, fundamental, por exemplo, para obtenção de pós de administração pulmonar (Vozzone & Marques, 2003). O baixo rendimento e o estresse térmico são algumas das limitações desta técnica (Fernandes & Veiga, 2002).

#### *Liofilização*

Consiste na eliminação de solvente dos sistemas em solução, através de um prévio congelamento e posterior secagem a pressões reduzidas. Esta técnica permite a obtenção de complexos de inclusão com elevado rendimento e um baixo estresse térmico. Geralmente se obtêm pós secos, amorfos e com elevado grau de interação fármaco-CD (Cao et al., 2005; Ventura et al., 2005; Rodriguez-Perez et al., 2006). Apresenta como desvantagens, o longo tempo de processamento e as más características de fluxo do material obtido.

#### *Coprecipitação*

Esta técnica parte de uma solução de fármaco e CD em condições muito próximas a saturação e através de mudanças bruscas de temperatura ou adição de solventes orgânicos, se obtém a precipitação do material em forma de complexo de inclusão. Os cristais obtidos são coletados por centrifugação ou filtração (Miro et al., 2000).

Este método é bastante utilizado em escala laboratorial, sendo frequentemente empregado na obtenção de complexos de inclusão cristalinos com a  $\beta$ CD. No entanto, o baixo rendimento conseguido em escalas maiores, o risco de formação de complexos de inclusão com solventes orgânicos e o longo tempo do processamento (um a três dias) torna-o pouco atrativo em escala industrial (Hedges, 1998).

#### *Fluidização supercrítica*

Constitui um dos métodos mais inovadores de obtenção de complexos em estado sólido. O desenho de partículas empregando  $\text{CO}_2$  em estado supercrítico confere aos materiais obtidos por esta técnica, características únicas quanto à interação (Palakodaty & York, 1999). Apesar de ser um método atóxico (não utiliza solventes orgânicos), rápido, quimicamente estável (utiliza temperaturas moderadas), de baixo custo de manutenção e com promissores resultados descritos na literatura, ainda é uma técnica experimental e que apresenta um custo inicial bastante elevado (Junco et al., 2002; Al-Marzouqi et al., 2007).

## CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DE INCLUSÃO

As propriedades físico-químicas do fármaco e da CD livre são relativamente diferentes das que possuem estes compostos quando estão complexados. Partindo deste conceito, qualquer metodologia que tenha sensibilidade suficiente para medir estas diferenças pode ser utilizada para caracterizar estes complexos sob diferentes pontos de vista, possibilitando completar este complexo *quebra-cabeça* e permitindo direcionar os fenômenos de inclusão de acordo com as necessidades. A seguir, se descrevem os métodos mais empregados na caracterização dos complexos em estado dinâmico (em solução) e em sua forma estática (estado sólido).

### Caracterização de complexos em solução

#### Diagramas de solubilidade de fases

A teoria desenvolvida por Higuchi e Connors em 1965 constitui a aproximação mais utilizada na caracterização de complexos de inclusão em solução. Baseia-se na medição do efeito de complexação na solubilidade do substrato e permite fazer inferências sobre a estequiometria de inclusão e estimar uma constante relacionada com o grau de estabilidade do complexo formado (Higuchi & Connors, 1965). Segundo esta teoria (Figura 1), se classificam como perfis do *tipo A*, quando a solubilidade do substrato aumenta com o incremento da concentração de CD. Quando o complexo é de primeira ordem com respeito à CD e de primeira ou superior ordem com respeito ao substrato, um perfil *tipo A<sub>L</sub>* é obtido. Se o complexo formado é de primeira ordem em relação ao fármaco, mas de segunda ou superior ordem em relação à CD, o perfil de solubilidade obtido possui um desvio positivo da linearidade, sendo classificado como diagramas do *tipo A<sub>p</sub>*. Perfis do *tipo A<sub>N</sub>* possuem interpretação mais complexa devido à multiplicidade de fenômenos que podem ocorrer. Perfis do *tipo B* são obtidos com a formação de complexos de baixa solubilidade aquosa, em alguns casos, inclusive inferior à da molécula hospedeira e que precipitam à medida que há encapsulação.

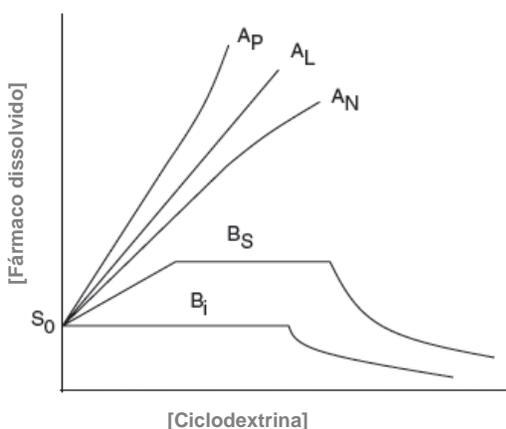


Figura 1. Perfis de solubilidade segundo a teoria de Higuchi e Connors. Sendo  $S_0$  a solubilidade intrínseca do fármaco em ausência de ciclodextrina.

Apesar de sua extensa utilização na caracterização de complexos F-CD, os resultados obtidos por esta técnica, em várias ocasiões, não se confirmam por métodos mais sensíveis quanto aos fenômenos moleculares, como a RMN discutida a seguir. Esta limitação deve estar relacionada à complexidade dos fenômenos que ocorrem entre o fármaco e a CD, como a formação de complexos de não inclusão e agregados moleculares com repercussão na solubilidade do fármaco (Loftsson et al., 2004).

#### Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Representa uma das ferramentas mais poderosas para caracterização de complexos de inclusão em solução (Schneider et al., 1998). Esta técnica fornece informações estruturais únicas sobre estequiometria, constantes de estabilidade e orientação molecular do fármaco dentro da cavidade da CD (Fielding, 2000). A espectroscopia monodimensional de prótons é sem dúvida a mais utilizada para este tipo de estudo, devido à facilidade de interpretação e sensibilidade para os fenômenos de complexação. Os desvios químicos nos prótons diretamente envolvidos na encapsulação fornecem importantes informações sobre a geometria de complexação (Cameron & Fielding, 2001). Os experimentos bidimensionais permitem o detalhamento estrutural de complexas estruturas contendo CDs modificadas com grau de substituição variável (Cobas & Martin-Pastor, 2004).

#### Espectroscopia de fluorescência e de UV-VIS

Os métodos espectrofluorimétricos se caracterizam por conseguir realizar medidas quantitativas com elevada sensibilidade. Esta capacidade converte esta técnica em potencial candidata aos estudos dos fenômenos de inclusão. Correlações lineares têm sido conseguidas a partir das mudanças no sinal de fluorescência de fármacos encapsulados (Manzoori et al., 2005). De forma menos frequente podem-se encontrar mudanças detectáveis também nas medidas de absorvância do espectro UV-VIS para alguns princípios ativos na forma de complexo (Zia et al., 2001).

#### Modelagem molecular

A aplicação da química computacional na simulação molecular ao nível atômico (modelagem molecular) está bastante desenvolvida e possui várias aplicações em química farmacêutica no desenho de fármacos e nos estudos *in silico*. Esta aproximação teórica permite racionalizar e complementar a observação experimental com um enfoque molecular. Sua aplicação no estudo dos fenômenos de inclusão F-CD é relativamente recente e está limitada devido ao tamanho e flexibilidade das moléculas de CD e da multiplicidade de interações em meio aquoso, o que obriga a introduzir um grande número de restrições aos modelos matemáticos utilizados pelos programas de computador (Lipkowitz, 1998). Em geral, uma boa correlação com os

dados experimentais é conseguida, possibilitando a representação da conformação tridimensional mais estável do complexo de inclusão (Pose-Vilarnovo et al., 2001; Cirri et al., 2005a). Como exemplo, mostra-se na Figura 2 o modelo teórico de maior estabilidade do complexo de piroxicam com a  $\beta$ CD.

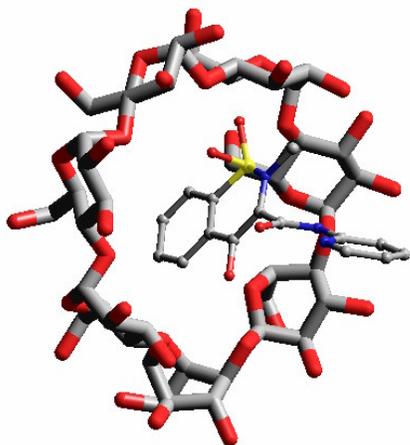


Figura 2. Modelização molecular do complexo piroxicam- $\beta$ CD.

### Caracterização de complexos sólidos

#### *Métodos térmicos*

A análise térmica dos sistemas sólidos contendo CDs é uma das formas mais utilizadas para estudar suas interações com moléculas hóspedes (Cabral Marques et al., 1990). Apesar de algumas limitações e da necessidade de utilizar outras técnicas complementares para uma informação mais precisa, este ensaio consegue, em muitos casos, proporcionar informações quantitativas quanto ao grau de complexação, além de informações valiosas da estabilidade do sistema e de sua cristalinidade. Conforme mostra a literatura (Veiga et al., 1998) e os dados obtidos pelo nosso grupo de pesquisa (Cunha-Filho et al., 2007). Entre os métodos mais utilizados, pode-se citar a termogravimetria (TG), os sistemas termoanalíticos (TAS), a cromatografia pirolítica de gases e destacadamente, a calorimetria diferencial exploratória (DSC).

#### *Técnicas espectroscópicas*

As técnicas de espectroscopia de infravermelho com transformada de Forrier (FTIR) e RAMAN são bastante utilizadas na caracterização de sistemas sólidos com CDs, por serem determinações rápidas e precisas, ainda que a informação conseguida por este ensaio apresente limitações. A débil natureza dos fenômenos envolvidos na complexação torna os desvios e mudanças de intensidade das bandas correspondentes aos grupos químicos do fármaco ou da CD bastante sutis, requerendo uma cuidadosa interpretação dos dados (Hedges, 1998). Melhorias importantes na precisão e sensibilidade dos equipamentos mais recentes e a utilização

de modelos matemáticos, como a integração das bandas por equações lorentzianas, tornam possível obter informações mais confiáveis sobre a conformação espacial dos complexos de inclusão (Iliescu et al., 2004).

#### *Técnicas cristalográficas com Raio X*

Entre as técnicas cristalográficas, a difração de raio 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). Inferências quantitativas sobre o grau de cristalinidade dos sistemas também podem ser realizadas. Outra técnica cristalográfica mais sofisticada, o ensaio de difração de raios X do monocristal, é o único capaz de estabelecer com precisão a estrutura geométrica do cristal formado conforme mostram nossos resultados (Cunha-Filho et al., 2006). No entanto, possui importantes limitações como a dificuldade de obtenção de um cristal isolado com tamanho adequado ao ensaio, a complexa análise dos dados e os elevados custos envolvidos.

#### *Tamanho e morfologia das partículas*

Diversas metodologias estão disponíveis para medir a forma e a distribuição do tamanho de partículas, partindo das 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 (Fernandes et al., 2002; Cirri et al., 2005b).

Estas técnicas fornecem informações sobre o grau de interação entre componentes e permitem relacionar as propriedades morfológicas dos complexos de inclusão com sua conduta de compressão ou seu perfil de dissolução. Para pós de administração pulmonar, o controle do tamanho de partícula assume uma importância ainda maior e medições aerodinâmicas podem ser realizadas com aparatos específicos para este tipo de administração (Vozzone & Marques, 2003; Almeida & Cabral Marques, 2004). Os métodos comentados são úteis no desenvolvimento inicial dos complexos e também constituem uma ferramenta importante no controle da qualidade ao nível industrial de produção.

#### *Molhabilidade*

Os complexos de inclusão, em geral, possuem excelentes características de umectação, por isso os ensaios de molhabilidade são capazes de diferenciar facilmente os complexos de inclusão verdadeiros, de simples mistura mecânicas de fármaco e CD. Um dos métodos mais simples para esta aferição é realizado com tubos capilares contendo amostras colocadas em uma solução aquosa com corante. A

porcentagem de migração do volume de água é registrada em função do tempo (Fromming & Szejtli, 1994). Medidas quantitativas mais precisas podem ser obtidas através da medição do ângulo de contato. Quanto melhor a capacidade de umectação do complexo, menor é o ângulo obtido (Taneri et al., 2003; Gargallo et al., 2006).

#### Propriedades de dissolução

Os estudos de dissolução constituem um dos mais importantes testes *in vitro*, uma vez que fornecem informações que permitem relacionar de forma mais estreita as possíveis melhoras na biodisponibilidade do fármaco na forma de complexo. Este ensaio evidencia não somente os incrementos de solubilidade intrínseca conseguidos pela encapsulação molecular do fármaco, mas também permite o estudo cinético da liberação. O procedimento experimental costuma seguir requerimentos farmacopéicos e obedecem as condições Sink, no entanto, variações deste método são admitidas quando coerentemente justificadas segundo diferentes autores (Fernandes et al., 2002; Mura et al., 2005) e também dados de nossos experimentos (Cunha-Filho et al., 2007).

### ASPECTOS BIOFARMACÊUTICOS

Na administração oral de complexos F-CD, a diluição provocada pelos fluidos gastrointestinais, promove a dissociação do complexo, com o estabelecimento de um equilíbrio dinâmico extremamente rápido. As CDs funcionam como transportadores, carregando as moléculas de fármaco hidrofóbicas em solução até as membranas celulares lipofílicas para sua absorção, e permanecendo nos fluidos aquosos. O elevado tamanho das CDs e de seus complexos de inclusão e sua superfície fortemente hidrofílica, tornam a absorção desta molécula praticamente insignificante (Rajewski & Stella, 1996).

A toxicidade das CDs esta diretamente vinculada à absorção sistêmica e conseqüentemente é dependente da via de administração. Na administração oral de CDs, estudos comprovam sua inocuidade a elevadas doses (American Pharmaceutical Association, 2006). Para a  $\beta$ CD, a administração de preparados por via endovenosa provoca precipitação microcristalina desta CD nos rins devido a sua limitada solubilidade, além da formação de complexos com o colesterol, provocando sérios danos renais (Davis & Brewster, 2004).

### ASPECTOS LEGAIS DE SUA UTILIZAÇÃO

A utilização das CDs em medicamentos é relativamente recente e ainda não existe um consenso quanto ao seu papel nas preparações farmacêuticas. Atualmente está classificado como excipiente, no entanto existem muitas opiniões que lhe situaria como protagonistas da terapêutica (American Pharmaceutical Association, 2006).

A aprovação das CDs naturais como aditivo alimentar seguro já existem há vários anos e é reconhecida pelas principais autoridades sanitárias americanas, européias e japonesas (Loftsson & Duchene, 2007). Monografias de sua utilização como excipiente pode ser encontrada nas principais farmacopéias e compêndios da área (Martindele, 2005; RFE, 2005; USP, 2006). No entanto, para as CDs derivadas, poucas especificações oficiais estão publicadas. A HP $\beta$ CD foi recentemente incorporada a farmacopeia européia e americana e uma monografia sobre a SB $\beta$ CD pode ser encontrada na última edição do *Handbook* de excipientes farmacêuticos (American Pharmaceutical Association, 2006).

As corporações farmacêuticas detentoras das patentes e produtoras de CDs têm investido muitos recursos na elaboração de dossiês técnicos de segurança, com especial enfoque na administração parenteral das CDs modificadas, que já aparecem incorporadas em alguns preparados injetáveis comerciais.

### VIABILIDADE INDUSTRIAL

Vários aspectos são considerados no momento de formular um medicamento contendo CD em escala industrial. A Tabela 2 resume algumas das características de interesse farmacêutico das CDs mais utilizadas.

Os avanços na tecnologia industrial permitem fabricar CDs naturais com elevado grau de pureza, no entanto, as CDs modificadas estão constituídas de uma mistura de numerosos isômeros e homólogos e sua composição pode variar consideravelmente de acordo com o fabricante. Apesar disso, o caráter heterogêneo destas CDs contribui para sua elevada solubilidade aquosa e não constitui um fator que limite sua utilização industrial. Os critérios de segurança estão rigorosamente controlados, por exemplo, para preparações parenterais, o conteúdo de  $\beta$ CD não substituída, tóxica por esta via, está restrita a níveis bastante baixos.

Mais de 1500 derivados de CDs já foram

Tabela 2 - Propriedades de interesse industrial das CDs mais utilizadas ao nível farmacêutico.

Propriedades	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	RMBCD	HP $\gamma$ CD	HPBCD	SBEBCD
<b>Preço</b>	++	+++	+	+	+	+
<b>Pureza</b>	+++	+++	+	+	+	+
<b>Restrições toxicológicas</b>	+++	+	++	+++	+++	+++
<b>Capacidade de inclusão de fármacos</b>	+	+++	+++	+++	+++	+++
<b>Solubilidade aquosa intrínseca</b>	++	+	+++	+++	+++	+++

+++ Excelente; ++ boa; + má.

sintetizados (Szejtli, 1998) apresentando potenciais melhorias nas suas propriedades de solubilização e segurança para diferentes vias de administração. Apesar disso, os elevados custos de pesquisa, produção e regularização envolvidos para as CDs modificadas limitam sua incorporação ao mercado farmacêutico.

A  $\beta$ CD é a mais utilizada nas formulações comerciais atualmente disponíveis, apesar das suas características desfavoráveis (Tabela 2). Os critérios terapêuticos ainda são secundários quando se consideram os custos de produção, portanto não é coincidência que a  $\beta$ CD esteja cotizada em aproximadamente 5 US\$/Kg, enquanto que as CDs modificadas estão situadas entre 300 e 500 US\$/Kg (Biwer et al., 2002; Szejtli, 2004).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Várias técnicas de preparação foram desenvolvidas para formação de complexos de inclusão com CD, permitindo sua elaboração com uma enorme variedade de moléculas hospedeiras. Destacam-se os processos de liofilização e atomização, por possibilitar a obtenção de complexos em estado sólido com elevada eficiência de complexação em escala industrial. A utilização de novas técnicas de desenho de partículas que favoreçam a interação entre seus componentes, como fluído supercrítico, assim como variações nos procedimentos das técnicas mais tradicionais, têm sido pesquisadas tendo como objetivo potencializar o efeito solubilizante das CDs e direcionar o equilíbrio de complexação, de maneira a conseguir o perfil biofarmacêutico desejado.

As ferramentas disponíveis para caracterização destes sistemas complexos vão sendo ampliadas, possibilitando sua compreensão e controle. Neste sentido, técnicas de observação indireta dos fenômenos de encapsulação, como os tradicionais diagramas de solubilidade de fases, são complementadas pela introdução de métodos de RMN e difração de raios X e a termo-análise.

As restrições toxicológicas à utilização das CDs têm sido superadas. A pureza e o preço parecem não ser entraves para sua introdução no mercado farmacêutico, ao menos, para as CDs naturais e seus derivados mais utilizados, principalmente em medicamentos de elevado valor agregado. Apesar disso, os elevados custos de pesquisa pré-clínicas e clínicas, sem a correspondente proteção de patentes, inibi sua incorporação na melhoria farmacocinética das formulações que já estão no mercado.

Apesar da extensa e antiga aplicação das CDs em diferentes campos, seu desenvolvimento farmacêutico é recente e a julgar pela velocidade de evolução e todo o esforço que tem sido empreendido, as dificuldades existentes atualmente não devem representar um obstáculo intransponível para a poderosa indústria farmacêutica e é provável que o número de formulações contendo este adjuvante se amplie consideravelmente nos próximos anos.

## ABSTRACT

*Use of cyclodextrins to form inclusion complexes of pharmaceutical interest*

**Cyclodextrins (CDs) have found application in a new family of pharmaceutical excipients with the ability to form reversible inclusion complexes with non-polar molecules. CDs capable of encapsulating drugs have led to improvements in the bioavailability, stability and safety of several dosage forms on the market. The main procedures employed to produce CD inclusion complexes, both in dissolved and solid forms, are brought together in this review of the literature and several aspects of these methods are examined. The techniques used in research and quality control of CD formulations are analysed critically with respect to their particular features and limitations. Aspects of their use in the drugs industry are also discussed.**

*Keywords:* cyclodextrin; pharmaceutical excipient; inclusion complex; bioavailability

## REFERÊNCIAS

- Al-Marzouqi AH, Jobe B, Dowaidar A, Maestrelli F, Mura P. Evaluation of supercritical fluid technology as preparative technique of benzocaine-cyclodextrin complexes- Comparison with conventional methods. *J Pharm Biomed Anal* 2007; 43(2):566-74.
- Almeida R, Cabral Marques H. Pulmonary administration of beclomethasone:  $\gamma$ -cyclodextrin complex. *Proceedings of the 12<sup>th</sup> International Cyclodextrin Symposium*; 2004 May 16-19; Montpellier. 2004:193-5.
- American Pharmaceutical Association. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 5<sup>th</sup>.ed. London: Pharmaceutical Press; 2006. 918p.
- Biwer A, Antranikian G, Heinzle E. Enzymatic production of cyclodextrins. *Appl Microbiol Biotechnol* 2002; 59:609-17.
- Cabral Marques HM, Hadgraft J, Kellaway IW. Studies of cyclodextrin inclusion complexes. I. The salbutamol-cyclodextrin 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.
- Cirri M, Maestrelli F, Orlandini S, Furlanetto S, Pinzauti S, Mura P. Determination of stability constant values of flurbiprofen-cyclodextrin complexes using different techniques. *J Pharm Biomed Anal* 2005a; 37:995-1002.

- Cirri M, Rangoni C, Maestrelli F, Corti G, Mura P. Development of fast-dissolving tablets of flurbiprofen-cyclodextrin complexes. *Drug Dev Ind Pharm* 2005b; 31(7):697-707.
- Cobas JC, Martin-Pastor M. A homodecoupled diffusion experiment for the analysis of complex mixtures by NMR. *J Magn Reson* 2004; 171(1):20-4.
- Cunha-Filho MSS, Landín M, Martínez-Pacheco R, Dacunha-Marinho B. beta-Lapachone. *Acta Crystallogr C*. 2006; 62(Pt 8):o473-5.
- Cunha-Filho MSS, Dacunha-Marinho B, Torres-Labandeira JJ, Martínez-Pacheco R, Landín M. Characterization of  $\beta$ -Lapachone and Methylated  $\beta$ -Cyclodextrin Solid-state Systems. *AAPS PharmSciTech* [periódico on-line] 2007 8(3). Disponível em URL: <http://www.aapspharmstech.org> [01 ago 2007]
- Davis ME, Brewster ME. Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3(12):1023-5.
- Fernandes CM, Veiga FJB. Effect of the hydrophobic nature of triacetyl- $\beta$ -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.
- Fielding L. Determination of Association Constant ( $K_a$ ) from Solution NMR Data. *Tetrahedron* 2000; 56:6151-70.
- Fromming K, Szejtli, J. *Cyclodextrin in pharmacy*. Dordrecht: Kluwer Academic; 1994. 219p.
- Gargallo L, Vargas D, Leiva A, Radic D. Surface properties of inclusion complexes between  $\alpha$ -cyclodextrin and poly (ethylene oxide). *J Colloid Interface Sci* 2006; 301(2):607-11.
- Hedges AR. Industrial applications of cyclodextrins. *Chem Rev* 1998; 98(5):2035-44.
- Higuchi T, Connors KA. Phase solubility techniques. *Adv Anal Chem Instrum* 1965; 4:117-212.
- Iliescu T, Baia M, Miclaus V. A Raman spectroscopic study of the diclofenac sodium- $\beta$ -cyclodextrin interaction. *Eur J Pharm Sci* 2004; 22(5):487-95.
- Junco S, Casimiro T, Ribeiro N, Da Ponte MN, Marques HC. A comparative study of naproxen - beta cyclodextrin complexes prepared by conventional methods and using supercritical carbon dioxide. *J Incl Phenom Mol Recognit Chem* 2002; 44(1-4):117-21.
- Lipkowitz KB. Applications of computational chemistry to the study of cyclodextrins. *Chem Rev* 1998; 98(5):1829-73.
- Loftsson T, Brewster ME. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 1. Drug solubilization and stabilization. *J Pharm Sci* 1996; 85(10):1017-25.
- Loftsson T, Masson M, Brewster ME. Self-association of cyclodextrins and cyclodextrin complexes. *J Pharm Sci* 2004; 93(5):1091-9.
- Loftsson T, Duchene D. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. *Int J Pharm* 2007; 329(1-2):1-11.
- Manzoori JL, Abdolmohammad-Zadeh H, Amjadi M. Study on the inclusion complex between  $\beta$ -cyclodextrin and celecoxib by spectrofluorimetry and its analytical application. *Farmaco* 2005; 60(6-7):575-81.
- Martindale: The Complete drug reference. 34<sup>th</sup>.ed. London: Pharmaceutical Press; 2005. 2756p.
- Miro A, Quaglia F, Sorrentino R, d'Emmanuele di Villa Bianca, R., Varricchio G, La Rotonda MI. Enhancement of glicudone aqueous solubility by cyclodextrins for the optimization of its pharmacological profile. *Proceedings of the International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials*; 2000 July 11-13; Paris: Controlled Release Society, 2000:1270-1.
- Mura P, Furlanetto S, Cirri M, Maestrelli F, Corti G, Pinzauti S. Interaction of naproxen with ionic cyclodextrins in aqueous solution and in the solid state. *J Pharm Biomed Anal* 2005; 37(5):987-94.
- Palakodaty S, York P. Phase behavioral effects on particle formation processes using supercritical fluids. *Pharm Res* 1999; 16(7):976-85.
- Pitha J, Hoshino T, Torres-Labandeira J, Irie T. Preparation of drug-hydroxypropyl cyclodextrin complexes by a method using ethanol or aqueous ammonium hydroxide as cosolubilizers. *Int J Pharm* 1992; 80(2-3):253-8.
- Pose-Vilarnovo B, Perdomo-Lopez I, Echezarreta-Lopez M, Schroth-Pardo P, Estrada E, Torres-Labandeira JJ. Improvement of water solubility of sulfamethizole through its complexation with  $\beta$ - and hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin. Characterization of the interaction in solution and in solid state. *Eur J Pharm Sci* 2001; 13(3):325-31.
- Rajewski RA, Stella VJ. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 2. In vivo drug delivery. *J Pharm Sci* 1996; 85(11):1142-69.
- RFE. Real Farmacopea Española, 3.ed., Madri: Imprenta Nacional del Boletín oficial del Estado, 2005.
- Rodriguez-Perez AI, Rodriguez-Tenreiro C, Alvarez-Lorenzo C, Concheiro A, Torres-Labandeira JJ. Drug solubilization and delivery from cyclodextrin-pluronic aggregates. *J Nanosci Nanotechnol* 2006; 6(9/10):3179-86.
- Schneider H, Hacket F, Ruediger V, Ikeda H. NMR Studies of cyclodextrins and cyclodextrin complexes. *Chem Rev* 1998; 98(5):1755-85.
- Suzuki Y, Ogura T, Takagishi Y. Bitterness-suppressive formulation of benexate hydrochloride-Betadex prepared by melt granulation. *Pharm Tech Japan* 1993; 9(9):999-1008.
- Szejtli J. Cyclodextrin and general overview of cyclodextrin chemistry. *Chem Rev* 1998; 98:1743-53.
- Szejtli J. Past, present, and future of cyclodextrin. *Pure Appl Chem* 2004; 76 (10):1825-45.

### *Ciclodextrinas*

Szejtli J. Cyclodextrin complexed generic drugs are generally not bio-equivalent with the reference products: therefore the increase in number of marketed drug/cyclodextrin formulations is so slow. *J Incl Phenom Macroc Chem* 2005; 52(1-2):1-11.

Taneri F, Gueneri T, Zoltan Z, Kata M. Influence of cyclodextrin complexation on the physicochemical and biopharmaceutical properties of ketoconazole. *J Incl Phenom Macroc Chem* 2003; 47(1-2):15-23.

Uekama K. Design and evaluation of cyclodextrin-based drug formulation. *Chem Pharm Bull* 2004; 52(8):900-15.

USP. United States Pharmacopoeia, 29<sup>th</sup>.ed., Rockville, United States Pharamacopoeial Convention, 2006.

Veiga MD, Diaz PJ, Ahsan F. Interactions of griseofulvin with cyclodextrins in solid binary systems. *J Pharm Sci* 1998; 87(7):891-900.

Ventura CA, Giannone I, Paolino D, Pistara V, Corsaro A, Puglisi G. Preparation of celecoxib-dimethyl-beta-cyclodextrin inclusion complex: characterization and in vitro permeation study. *Eur J Med Chem* 2005; 40(7):624-31.

Vozzone CM, Marques HMC. Complexation of budesonide in cyclodextrins and particle aerodynamic characterization of the complex solid form for dry powder inhalation. *J Incl Phenom Macroc Chem* 2003; 44(1-4):111-5.

Zema L, et al. Powder pelletization of a b-cyclodextrin / microcrystalline cellulose mixture in a fluid bed rotor granulator: Sequential statistical optimization of the process. *Acta Tech Leg Med* 2001;12(1):1-14.

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