

CICLODEXTRINAS: FORMAÇÃO DE COMPLEXOS E SUA APLICAÇÃO FARMACÊUTICA

Rita Oliveira

Professora Auxiliar
Faculdade de Ciências da Saúde – UFP
ritao@ufp.edu.pt

Delfim Santos

Professor Associado
Faculdade de Farmácia – UP
dsantos@ff.up.pt

Pedro Coelho

Professor Auxiliar
Faculdade de Ciências da Saúde – UFP
pbarata@ufp.edu.pt

RESUMO

O número de moléculas com problemas de solubilidade, biodisponibilidade e permeabilidade tem vindo a aumentar. As ciclodextrinas são oligossacarídeos cíclicos com uma cavidade central hidrófoba, cuja estrutura permite formar complexos de inclusão estáveis com diversos fármacos. A complexação com ciclodextrinas permite otimizar os diversos sistemas transportadores constituídos por este tipo de fármacos, assim como solucionar problemas devidos a propriedades indesejáveis como instabilidade, más características organolépticas ou potencial irritação.

PALAVRAS-CHAVE:

Ciclodextrinas; Complexação; Solubilidade; Biodisponibilidade; Transporte de fármacos.

ABSTRACT

The number of molecules with problems of solubility, bioavailability and permeability is increasing. Cyclodextrins are cyclic oligosaccharides with a hydrophobic central cavity, whose structure can form stable inclusion complexes with various drugs. Complexation allows the optimization of drug delivery of such drugs, and to solve problems due to undesirable properties such as instability, poor organoleptic characteristics or irritation.

KEYWORDS:

Cyclodextrins; Complexation; Solubility; Bioavailability; Drug delivery.

1. INTRODUÇÃO

As ciclodextrinas (CDs) foram isoladas pela primeira vez em 1891 por Villiers, que descobriu um oligossacarídeo cíclico, produto da degradação enzimática bacteriana do amido. Mais tarde, Schardinger isolou o *Bacillus macerans* produtor de CDs pela acção da enzima ciclodextrina-glicosil-transferase (CGTase). Até 1970 as CDs eram produzidas em quantidades reduzidas e a um elevado custo, o que dificultou a sua utilização generalizada na formação de complexos de inclusão de compostos (Loftsson e Duchene 2007).

Existem inúmeras bactérias produtoras de CGTase como *Bacillus macerans*, *Bacillus alcalophilico* ou *Klebsiella pneumoniae* entre outros, que convertem o amido em dextrinas cíclicas e acíclicas através da hidrólise das ligações glicosídicas. Dependendo do tipo de microrganismo que produz a enzima e das condições de reacção, são produzidos diferentes tipos de CDs (Veiga, Pecorelli et al. 2006). Hoje em dia, as CDs são obtidas por processos biotecnológicos em larga escala e a preços acessíveis, o que tem permitido o aumento significativo de estudos de investigação científica, assim como a sua aplicação a nível industrial.

Actualmente, as CDs são utilizadas em inúmeras áreas, incluindo a indústria agroquímica, indústria farmacêutica e cosmética, indústria alimentar, entre outras. A utilização das CDs em formulações farmacêuticas deve-se sobretudo às suas propriedades de complexação permitindo aumentar a solubilidade e estabilidade aquosa de fármacos lipófilos, a percentagem e extensão de dissolução dos complexos formados, assim como a sua biodisponibilidade quando a dissolução e solubilidade são os factores limitantes na libertação do fármaco (Mosher e Thompson 2002).

2. ESTRUTURA DAS CICLODEXTRINAS

As CDs são polímeros de estrutura cíclica de unidades de D-glucopiranosose estabelecendo ligações do tipo α -(1,4). As CDs naturais obtidas com maior rendimento são as α CD, β CD e γ CD com, respectivamente, 6, 7, e 8 unidades de glicose (figura 1).

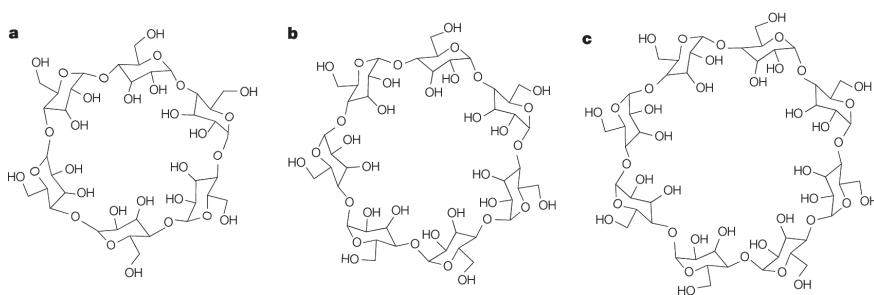


Figura 1. Representação esquemática da α CD (a), β CD (b) e γ CD (c.) (adaptado de Davis e Brewster 2004).

Devido à conformação em cadeira das unidades de glicose e à ausência de rotação livre das ligações glicosídicas, a estrutura das CDs apresenta uma forma tronco-cónica e não representa um cilindro perfeito (Loftsson e Brewster 1996). O cone é formado pelo esqueleto de carbonos das unidades de glicose e pelos átomos de oxigénio glicosídicos (figura 2).

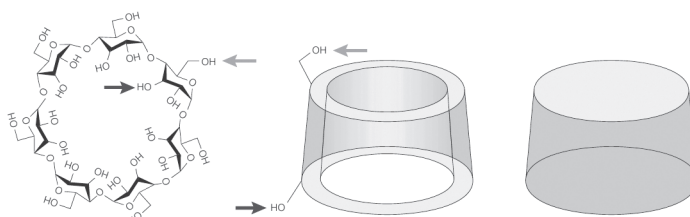


Figura 2. Estrutura da β -CD (adaptado de Uekama, Hirayama *et al.*, 1998).

Os grupos hidroxilo posicionados externamente conferem características hidrófilas às CDs tornando-as solúveis na água e insolúveis na maioria dos solventes orgânicos. O interior da cavidade é constituído por dois anéis de grupos C-H e por um anel de átomos de oxigênio glicosídicos conferindo ao seu interior características hidrófobas. A tabela 1 resume as propriedades físico-químicas mais importantes das CDs naturais.

Tabela 1. Propriedades físico-químicas das CDs naturais (adaptado de Uekama, 2004).

CD	Nº de unidades de glicose	Peso molecular	Diâmetro interno da cavidade (Å)	Volume da cavidade (Å ³)	Solubilidade aquosa a 25°C (% m/v)
α CD	6	972	4,7-5,3	174	14,5
β CD	7	1135	6,0-6,5	262	1,85
γ CD	8	1297	7,5-8,3	427	23,2

As CDs naturais são largamente utilizadas como agentes complexantes uma vez que apresentam numerosas vantagens (Uekama, Hirayama *et al.* 1998): possuem uma estrutura química bem definida com possibilidade de serem modificadas quimicamente; existem CDs com diferentes tamanhos de cavidade permitindo a inclusão de moléculas com diferentes dimensões; apresentam reduzida actividade farmacológica e toxicológica.

Das CDs 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 elevado número de fármacos hidrófobos, está disponível em elevadas quantidades e a baixo custo, e o seu uso está aprovado como excipiente para preparações farmacêuticas. Na realidade, a β CD é a CD presente na maior parte das formulações existentes no mercado (Veiga, Pecorelli *et al.* 2006).

3. DERIVADOS QUÍMICOS DAS CICLODEXTRINAS

Têm sido desenvolvidos vários derivados químicos das CDs no sentido de alargar as propriedades físico-químicas e capacidades de complexação das CDs naturais. Através da introdução de grupos funcionais ao nível dos grupos hidroxilo das CDs, poderá alterar-se a sua capacidade de complexação assim como aumentar consideravelmente a sua solubilidade. A derivatização química pode transformar as CDs cristalinas em estruturas amorfas de diferentes derivados isoméricos, o que incrementa também a solubilidade destas moléculas (Uekama 2004).

Devido à diversidade de derivados existentes e aos diferentes posicionamentos que os substituintes podem adoptar, torna-se necessário classificar as CDs modificadas, que são na sua

grande maioria resultantes da β CD natural. Os principais derivados da β CD são os derivados hidrófilos, derivados hidrófobos e derivados ionizáveis, e estão apresentados na tabela 2.

Tabela 2. Principais derivados da β CD (adaptado de Uekama, Hirayama *et al.* 1998 e Uekama *et al.* 2004).

CD	ABREVIATURA	SUBSTITUÍNTES	CARACTERÍSTICAS	APLICAÇÃO
Derivados hidrófilos				
CDs metiladas				
2,6-di-O-metil- β CD	DM β CD	R ₁ =R ₃ =CH ₃ R ₂ =H	Solúveis em água e solventes orgânicos, tensoactivos, hemolíticas	Oral, dérmica e em mucosas
2,3,6-tri-O-metil- β CD	TM β CD	R ₁ =R ₂ =R ₃ =CH ₃		
metil- β CD	M β CD	R ₁ =R ₂ =R ₃ =H ou CH ₃		
CDs hidroxialquiladas				
2-hidroxi-etil- β CD	HE β CD	R ₁ =R ₂ =R ₃ =H ou CH ₂ CH ₂ OH	Mistura amorfa com diferentes graus de substituição, elevada hidrossolubilidade, baixa toxicidade	Oral, dérmica, em mucosas e intravenosa
2-hidroxi-propil- β CD	HP β CD	R ₁ =R ₂ =R ₃ =H ou CH ₂ CH(OH)CH ₃		
3-hidroxi-propil- β CD	3-HP β CD	R ₁ =R ₂ =R ₃ =H ou CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH		
2,3-dihidroxi-propil- β CD	DHP β CD	R ₁ =R ₂ =R ₃ =H ou CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH		
CDs ramificadas				
6-O-glicosil- β CD	G ₁ β CD	R ₁ =R ₂ =H R ₃ =H ou glicose	Elevada hidrossolubilidade, baixa toxicidade	Oral, dérmica, em mucosas e intravenosa
6-O-maltosil- β CD	G ₂ β CD	R ₁ =R ₂ =H R ₃ =H ou maltose		
CDs etiladas				
2,6-di-O-etil- β CD	DE β CD	R ₁ =R ₃ =C ₂ H ₅ R ₂ =H	Baixa hidrossolubilidade, solúvel em solventes orgânicos, tensoactivos	Oral, subcutânea (libertação retardada)
2,3,6-tri-O-etil- β CD	TE β CD	R ₁ =R ₂ =R ₃ =C ₂ H ₅		
CDs aciladas				
2,3,6-tri-O-acetil- β CD	TA β CD	R ₁ =R ₂ =R ₃ =COCH ₃	Baixa hidrossolubilidade, solúvel em solventes orgânicos; Filmogênea e propriedades adesivas	Oral, dérmica (libertação retardada)
2,3,6-tri-O-propanoil- β CD	TP β CD	R ₁ =R ₂ =R ₃ =COC ₃ H ₇		
2,3,6-tri-O-butanoil- β CD	TB β CD	R ₁ =R ₂ =R ₃ =COC ₄ H ₉		
2,3,6-tri-O-valeril- β CD	TV β CD	R ₁ =R ₂ =R ₃ =COC ₅ H ₁₁		
Derivados ionizáveis				
CDs aniônicas				
6-O-carboximetil-O-etil- β CD	CME β CD	R ₁ =R ₂ =C ₂ H ₅ R ₃ =H, C ₂ H ₅ ou CH ₂ COONa	pK _a =3 a 4, solúvel a pH>4	Oral, dérmica, em mucosas
β CD sulfatadas	S β CD	R ₁ =R ₂ =R ₃ =H ou SO ₃ Na	pK _a >1, hidrossolúvel	Oral, em mucosas
Sulfobutil-éter- β CD	SBE β CD	R ₁ =R ₂ =R ₃ =H ou (CH ₂) ₂ SO ₃ Na	Elevada hidrossolubilidade	Intravenosa

As CDs hidrófilas podem modificar a taxa de libertação de fármacos pouco solúveis em água, melhorando a sua absorção através das membranas biológicas, formando sistemas de libertação imediata de fármacos (Uekama, Hirayama *et al.* 1998). CDs amorfas como a HP β CD são utilizadas para inibir o polimorfismo e taxa de cristalização de fármacos pouco hidrossolúveis durante o seu armazenamento, mantendo as suas características de dissolução e biodisponibilidade oral (Uekama 2004).

A capacidade de controlar a taxa e o perfil de libertação é um atributo das CDs hidrófobas, pois conseguem controlar a libertação de fármacos hidrossolúveis, incluindo péptidos e proteínas em variadas vias de administração (Irie e Uekama 1999). Por outro lado, as CDs ionizáveis podem modificar o perfil de libertação de um fármaco e ligarem-se à superfície das membranas celulares funcionando como promotores de absorção através das barreiras biológicas. Este grupo de CDs apresenta uma hidrofilia e capacidade de complexação de-

pendentes do pH, sendo úteis em formulações de libertação retardada para a promoção da libertação do fármaco ao nível do intestino (Jain e Adeyeye 2001).

4. FORMAÇÃO DE COMPLEXOS

Cada CD apresenta capacidades próprias para formar complexos de inclusão com moléculas específicas, capacidades essas que dependem do ajuste adequado da molécula hóspede na cavidade hidrófoba da CD. A formação dos complexos de inclusão é determinada pelas características das moléculas hóspede, como a polaridade, o tamanho e a geometria, e devem ser adequadas às características hidrófobas e ao tamanho da cavidade da CD. A figura 3 representa o equilíbrio dinâmico para complexos fármaco-CD com estequiometria 1:1 e 1:2. A formação de complexos é possível com toda a molécula de fármaco ou apenas com parte dela.

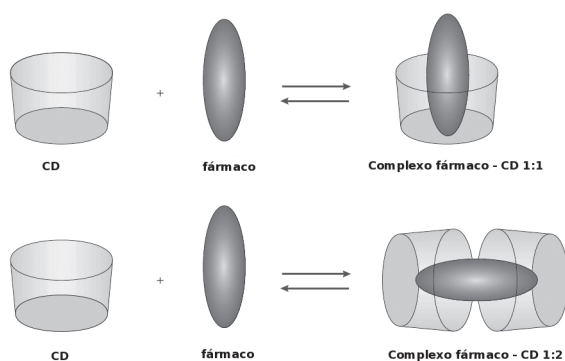


Figura 3. Formação de complexos fármaco-CD com estequiometria 1:1 e 1:2. (adaptado de Davis e Brewster 2004).

Devido ao tamanho da cavidade, a α CD está limitada a complexar moléculas de pequeno tamanho ou com cadeias laterais alifáticas, enquanto que a β CD é apropriada para complexar anéis aromáticos. A γ CD com uma cavidade maior adequa-se à complexação de moléculas grandes como esteróides ou antibióticos macrólidos (Loftsson e Brewster 1997).

Durante a formação do complexo fármaco-CD não há estabelecimento ou quebra de ligações covalentes e, em solução aquosa, os complexos dissociam-se e as moléculas de fármaco livres permanecem em equilíbrio dinâmico com as moléculas de fármaco complexadas.

As forças que contribuem para a formação e estabilização dos complexos são, nomeadamente, as interações electrostáticas, forças de van der Waals, interações hidrófobas e ligações de hidrogénio (Liu e Guo 2002). Por outro lado, em solução aquosa, as moléculas de água que preenchem a cavidade central das CDs encontram-se numa situação energética desfavorável devido à interação polar-apolar. Na formação do complexo, as moléculas de água são substituídas pelas moléculas de fármaco de carácter menos polar, processo que é energeticamente favorável em termos de entalpia e entropia, diminuindo a energia total do sistema (Brewster e Loftsson 2007).

Contudo, nem todas as moléculas apresentam características adequadas para serem complexadas. Apenas moléculas apolares (ou grupos funcionais de moléculas), cujas dimensões sejam inferiores às da cavidade da CD, podem ser incluídas nessa cavidade. A inclusão de

moléculas na cavidade das CDs é influenciada por diversos factores como tamanho da cavidade, substituição molar dos derivados, solubilidade intrínseca e ionização do fármaco, entre outros (Veiga, Pecorelli et al. 2006).

O equilíbrio dinâmico existente entre as moléculas de fármaco livre e as moléculas de fármaco complexadas é quantitativamente descrito pela constante de estabilidade ou associação, K_c (equação 1), onde $[\text{Fármaco-CD}]$, $[\text{Fármaco}]$ e $[\text{CD}]$ representam respectivamente fármaco complexado, fármaco livre e CD livre, e encontra-se esquematizado na figura 4. A magnitude da constante de estabilidade pode ser usada para comparar a eficácia de ligação de várias CDs.

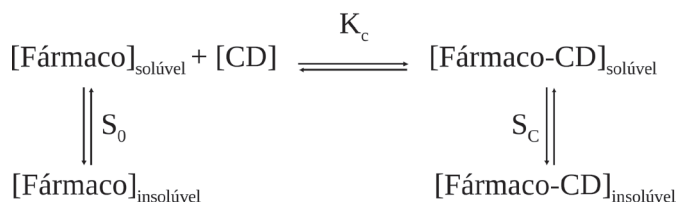


Figura 4. Representação do equilíbrio de associação e dissociação na formação dos complexos de inclusão. S_0 representa a solubilidade intrínseca do fármaco e S_c a solubilidade do complexo formado (adaptado de Mosher e Thompson 2002).

A associação e dissociação das moléculas de fármaco e das CDs são processos dinâmicos que ocorrem muito rapidamente num espaço de tempo da ordem dos milissegundos, mesmo para complexos com constantes de estabilidade mais elevadas. Sendo assim, a cinética de libertação do fármaco a partir das CDs não é um factor limitante na absorção. O complexo fármaco-CD é formado fora do organismo e depois da administração dissocia-se, eliminando-se rápida e uniformemente.

O principal factor responsável pela dissociação do complexo de inclusão é o efeito de diluição, significativo na administração parenteral e oral. O efeito de diluição é bastante mais reduzido em outras vias de administração como a via oftálmica ou transdérmica. Nestes casos, o complexo pode ser dissociado sob o efeito de outros fenómenos como ligação a entidades competitivas com a CD como moléculas lipófilas (triglicérides, colesterol, sais biliares) ou proteínas plasmáticas e tecidulares. O fármaco é assim transferido para matrizes com que apresenta maior afinidade (Loftsson e Masson 2001).

Outros mecanismos podem ainda ser responsáveis pela libertação do fármaco do complexo de inclusão, como o efeito de pH em fármacos e CDs ionizáveis. A alteração do pH do meio pode alterar o estado de ionização do fármaco ou CD e levar a uma dissociação do complexo por diminuição da sua K_c . O modo como todos estes factores referidos vão influenciar a dissociação do complexo depende da via de administração, do volume de distribuição do fármaco, da K_c do complexo, e das concentrações de fármaco, CD, entidades competitivas e proteínas (Stella, Rao et al. 1999).

5. APLICAÇÕES DAS CICLODEXTRINAS EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS

As CDs são utilizadas no desenvolvimento de sistemas de libertação de fármacos, uma vez que apresentam a capacidade de alterar as propriedades físico-químicas e biológicas das moléculas hóspede através da formação de complexos de inclusão no estado líquido e no

estado sólido. De facto, a principal aplicação farmacêutica das CDs é aumentar a solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade das moléculas, mas a formação de complexos também promove a actividade do fármaco e a redução de efeitos secundários. As CDs são também utilizadas como agentes auxiliares com funções diluentes ou solubilizantes de comprimidos.

5.1. SOLUBILIZAÇÃO DE FÁRMACOS

Tradicionalmente, os fármacos pouco hidrossolúveis são formulados com o auxílio de processos como co-solventes, ajuste de pH para electrólitos fracos, tensoactivos, emulsões, lipossomas, entre outros. As CDs aumentam a solubilidade aquosa de fármacos lipófilos através da formação de complexos de inclusão. Estes complexos ocultam total ou parcialmente a funcionalidade hidrófoba da molécula de fármaco, enquanto que os grupos hidroxilo ou substituintes da superfície externa da CD permanecem expostos. Como resultado, obtêm-se complexos fármaco-CD hidrossolúveis.

O estado de ionização dos fármacos ionizáveis é também outro factor que influencia as propriedades do complexo resultante. Apesar de muitos fármacos conseguirem formar complexos com CDs, a sua constante de estabilidade é superior para um fármaco na forma não dissociada do que na forma dissociada, o que pode ser conseguido com o ajuste do pH no momento da complexação (Brewster e Loftsson 2007).

Das várias CDs disponíveis comercialmente, as CDs metiladas de baixo grau de substituição molar parecem ser os solubilizantes mais poderosos (Arima, Yunomae et al. 2001). A redução da forma cristalina intrínseca do fármaco pela complexação e preparação dos complexos no estado sólido contribui também para o aumento da solubilidade e, consequentemente, da taxa de dissolução do fármaco. Devido à sua capacidade de formação de complexos *in situ* no meio de dissolução, as CDs podem aumentar a solubilidade de fármacos mesmo sem formarem complexos no estado sólido (Becket, Schep et al. 1999).

5.2. ESTABILIDADE

A complexação com CDs promove a estabilidade dos fármacos contra hidrólise, oxidação e fotodecomposição (Loftsson e Brewster 1996). Para que uma molécula se degrade com a exposição ao oxigénio, água, radiação ou calor, é necessário ocorrerem reacções químicas. Se a molécula está encapsulada na cavidade da CD, os reagentes têm difícil acesso ao fármaco. Os componentes voláteis podem ser estabilizados reduzindo a sua volatilidade no caso dos líquidos ou reduzindo a sublimação no caso dos sólidos. Instabilidades físicas como sedimentação, *caking* ou recristalização de substâncias podem também ser prevenidas ou reduzidas através da complexação com CDs.

Apesar das CDs poderem retardar a degradação dos fármacos, podem também acelerá-la ou não exercer nenhum efeito (Loftsson e Brewster 1996). A degradação da espironolactona é catalisada por diversas CDs que promovem a sua desacetilação (Jarho, Vander Velde et al. 2000).

As CDs podem também promover a estabilidade de compostos no estado sólido, apesar de poderem ter o efeito contrário nos compostos sensíveis à humidade, uma vez que são higroscópicas. Os compostos sólidos podem existir em muitos estados (cristalino, amorfo,

hidratado) afectando a sua solubilidade, percentagem de dissolução, biodisponibilidade e estabilidade. Para uso farmacêutico, o estado amorfo apresenta interesse na medida em que é o mais solúvel e portanto mais biodisponível.

5.3. BIODISPONIBILIDADE E PROMOÇÃO DA ABSORÇÃO ATRAVÉS DAS MEMBRANAS BIOLÓGICAS

De acordo com o sistema de classificação biofarmacêutica da Food and Drug Administration (FDA), a solubilidade aquosa e a permeabilidade são os parâmetros mais importantes que afectam a biodisponibilidade de um fármaco (Amidon, Lennernas et al. 1995). Os fármacos são divididos em quatro categorias de acordo com estes dois parâmetros (tabela 3).

Tabela 3. Sistema de classificação biofarmacêutica dos fármacos (www.fda.gov/cder/OPS/BCS_guidance).

Classe I	Classe II
Elevada solubilidade	Baixa solubilidade
Elevada permeabilidade	Elevada permeabilidade
Classe III	Classe IV
Elevada solubilidade	Baixa solubilidade
Baixa permeabilidade	Baixa permeabilidade

Para promover a biodisponibilidade, as CDs são ideais para fármacos de classe II que possuam elevada potência e que sejam complexáveis. Neste tipo de fármacos, a dissolução é o factor limitante na absorção, e aumentando a sua solubilidade aquosa transforma-se um fármaco de classe II num de classe I sem que este perca a sua capacidade intrínseca de permear as membranas biológicas. Por vezes, as CDs podem também ser eficazes na melhoria da biodisponibilidade dos fármacos de classe IV, mas não são adequadas para fármacos de classe III e podem mesmo diminuir a biodisponibilidade dos fármacos de classe I (Loftsson 2002).

Devido ao seu tamanho e hidrofília, as CDs e os complexos fármaco-CD têm uma penetração insignificante através das membranas biológicas lipófilas e apenas o fármaco na sua forma livre é absorvido. No entanto, as CDs aumentam o gradiente de concentração à superfície da membrana incrementando a sua biodisponibilidade e o fluxo de absorção de fármacos (Loftsson e Masson 2001). A promoção máxima da absorção é conseguida quando se adiciona quantidade de CD suficiente para solubilizar todo o fármaco. Um excesso de CD na formulação diminui a fracção de fármaco livre reduzindo a sua biodisponibilidade (Loftsson 2002).

As preparações farmacêuticas contêm elevadas quantidades de outros excipientes os quais podem também competir para a cavidade da CD. Por outro lado, existem substâncias endógenas no local de absorção que podem ter o mesmo efeito. A dissociação do complexo por estas substâncias é também responsável pela aceleração do processo de absorção (Uekama, Hirayama et al. 1998). A figura 5 representa a absorção sistémica de um fármaco através de uma membrana biológica.

A pele é uma membrana biológica muito menos permeável do que um epitélio devido ao estrato córneo e apresenta também uma camada aquosa externa muito menor, o que dificulta a dissolução do fármaco. Para que um fármaco administrado topicamente atinja o seu local de acção é necessário atravessar o estrato córneo, o que muitas vezes não é consegui-

do, limitando a eficácia clínica de muitas moléculas. Os promotores de absorção químicos como Azona®, etanol ou tensoactivos, aumentam a permeação do fármaco penetrando nas membranas e diminuindo as suas propriedades barreira, através de um aumento da hidratação, alterando o seu poder solvente ou modificando a estrutura lipídica. Estes promotores de absorção são inespecíficos, actuando sobre fármacos hidrossolúveis e lipossolúveis, mas também sobre outros produtos potencialmente tóxicos. A desestabilização lipídica geralmente confere-lhes propriedades irritantes da pele (Williams e Barry 2004).

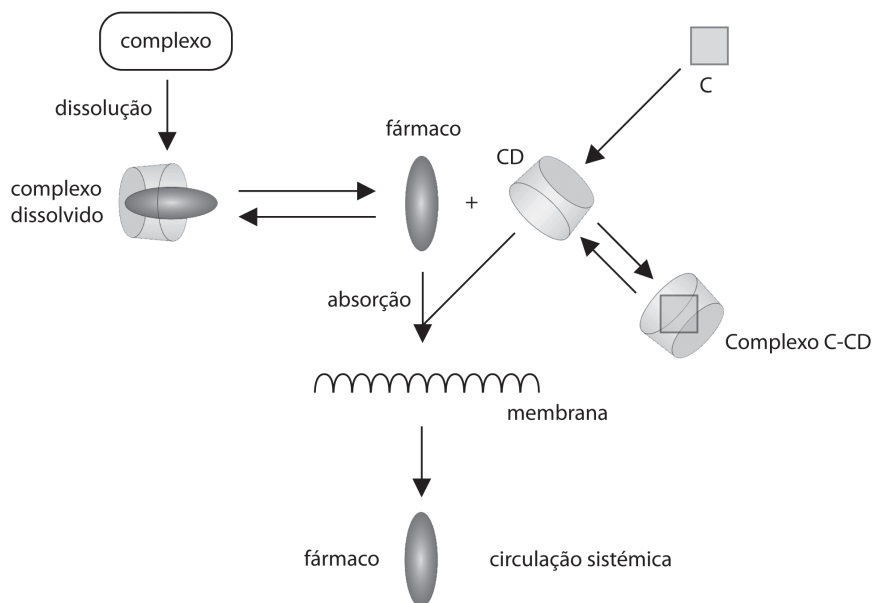


Figura 5. Representação esquemática da absorção sistémica de um fármaco a partir do seu complexo com CD na presença de uma entidade competitiva (C) (adaptado de Uekama, Hirayama et al. 1998).

As CDs são moléculas relativamente grandes cujo exterior é hidrófilo e, tal como já foi referido, praticamente não atravessam a pele pois não apresentam afinidade para a membrana lipófila. O seu papel no incremento da penetração de fármacos através da pele não está ainda verdadeiramente elucidado.

Alguns autores sugeriram que as CDs actuam directamente nas membranas complexando e solubilizando os seus componentes, como colesterol e fosfolípidos. Este fenómeno torna as membranas menos resistentes, modificando as suas propriedades de transporte e facilitando a absorção dos fármacos (Uekama, Hirayama et al. 1998). Um outro mecanismo de actuação das CDs como promotores de absorção de fármacos complexados em veículos aquosos é provavelmente através do aumento da quantidade total de fármaco dissolvido, aumentando assim o gradiente de concentração na camada aquosa externa à membrana. Isto conduz a um aumento do fluxo de fármaco livre disponível à superfície da membrana, promovendo a sua penetração (Loftsson, Vogensen et al. 2007). As CDs, ao aumentarem a hidrossolubilidade de fármacos lipófilos, aumentam também a sua actividade termodinâmica em determinados veículos, promovendo assim a sua libertação e consequentemente a sua biodisponibilidade à superfície da pele (Loftsson e Masson 2001).

5.4. DIMINUIÇÃO DE EFEITOS ADVERSOS

O aumento da solubilidade e biodisponibilidade dos fármacos induzido pelas CDs origina também um aumento na eficácia e potência da sua actividade terapêutica. Isto leva a uma redução da dose terapêutica com uma consequente diminuição dos efeitos adversos locais e sistémicos (Rajewski e Stella 1996).

As substâncias irritantes para o estômago, pele ou mucosas, encapsuladas com CDs, evitam o seu contacto directo com as membranas biológicas. Os complexos de inclusão reduzem a concentração local de fármaco livre abaixo do limite de concentração irritante. À medida que ocorre a dissociação do complexo, o fármaco vai sendo absorvido pelo organismo, mantendo sempre a concentração de fármaco livre dentro dos limites desejáveis. As CDs podem diminuir o dano muscular após a administração intramuscular de fármacos, talvez devido à baixa afinidade dos complexos para com as membranas das fibras musculares (Blanchard, Ugwu et al. 2000). A β CD melhorou a actividade antivírica do ganciclovir, aumentando a sua potência e reduzindo a sua toxicidade (Nicolazzi, Venard et al. 2002).

5.5. MELHORIA DE CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

Odores e sabores desagradáveis podem ser mascarados pela complexação dos compostos com CDs. As moléculas ou grupos funcionais responsáveis pelos caracteres organolépticos desagradáveis podem ser afastadas dos receptores sensoriais ao serem encapsuladas no interior da cavidade das CDs. O complexo resultante apresenta ausência ou redução de odor e sabor, tornando-se mais aceitável para o doente (Mosher e Thompson 2002).

6. CONCLUSÃO

As CDs são conhecidas há cerca de 100 anos. Mais de um século depois da sua descoberta apresentam um futuro bastante promissor, uma vez que possuem propriedades únicas de formação de complexos de inclusão com vários fármacos.

Um sistema de transporte de fármacos deverá apresentar determinadas propriedades como a libertação controlada da substância que veicula, a promoção da absorção, a vectorização do fármaco e bioadaptabilidade. As características multifuncionais das CDs permitem que estas sejam utilizadas em praticamente todos os sistemas de transporte de fármacos com diversos tipos de administração.

Existem inúmeras especialidades farmacêuticas contendo CDs nos mercados da Europa, Japão e EUA. A tabela 4 resume algumas formulações farmacêuticas comercializadas.

Tabela 4. Formulações farmacêuticas comercializadas contendo CDs (adaptado de Veiga, Pecorelli et al. 2006).

Fármaco	Nome comercial	Forma farmacêutica	Laboratório/Pais
αCD			
Alprostadil	Rigidur®	Solução I.V.	Ferring/Dinamarca
Cefotrima-hexetil	Pansporin T®	Comprimido	Takeda/Japão
PGE ₁	Prostavastin®	Solução I.V.	Ono/Japão
βCD			
Ácido tiaprofênico	Surgamil®	Comprimido	Roussel-Maestrelli/Itália
Benexate	Ulgut®	Cápsula	Teikoky/Japão
Cefalosporina	Meiact®	Comprimido	Meiji Seika/Japão
Cetirizina	Cetirizin®	Comprimido	LosanPharma/Alemanha
Clordiazepóxido	Transillium®	Comprimido	Gador/Argentina
Dexametasona	Glymesason®	Pomada	Fulinaga/Japão
Dextrometorfano	Rynathisol	Xarope	Synthelabo/Itália
Difenidramina	Stada-Travel®	Comprimido	Stada/Alemanha
Iodo	Mena-Gargle®	Solução tópica	Teikoky/Japão
Nicotina	Nicorette®	Comprimido sublingual	Pharmacia&Upjohn/Suécia
Nimesulide	Mesulid Fast®, Aulin®, Beta®	Supositório, granulado, comprimido	Vários
Nitroglicerina	Nitropen®	Comprimido sublingual	Nihon Kayaku/Japão
Óleo gátrico	Xund®, Tegra®	Drageias	Biphax, Hermes/Alemanha
Omeprazol	Ormebeta®	Comprimido	Betapharm/Alemanha
PGE ₂	Prostamon E®	Comprimido sublingual	Ono/Japão
Piroxicam	Brexin®, Flogene®, Cicladon®	Comprimido, solução, granulado, supositório	Vários
γCD			
OP-1206	Opalmon®	Comprimido	Schwartz/Alemanha
HPβCD			
Cisapride	Prepulsid®	Supositório	Janssen/Bélgica
Hidrocortisona	Dexocort®	Solução	Delta/Islandia
Indometacina	Indocollyre®	Solução oftálmica	Chauvin/França
Itraconazol	Sporanox®	Solução	Janssen/Bélgica
Mitomicina	MitoExtra®	Solução I.V.	Novartis/Suíça
HPγCD			
Diclofenac	Voltaren Ophthalmic®	Solução oftálmica	Ciba Vision/Suíça
RMβCD			
Cloranfenicol	Clorocil®	Solução oftálmica	Oftalder/Portugal
17 β -estradiol	Aerodiol®	Spray nasal	Servier/França
SBEβCD			
Voriconazol	VFend®	Solução I.V.	Pfizer/EUA
Ziprasidona	Geodon®	Solução I.M.	Pfizer/EUA

AGRADECIMENTOS

Agradece-se ao aluno Antônio Pascoal o trabalho de tratamento de imagem da figura 5.

BIBLIOGRAFIA

- AMIDON, G. L., LENNERNAS, H. ET AL. (1995). A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *In: Pharm Res*, 12(3): 413-20.
- ARIMA, H., YUNOMAE, K. ET AL. (2001). Comparative studies of the enhancing effects of cyclodextrins on the solubility and oral bioavailability of tacrolimus in rats. *In: J Pharm Sci*, 90(6): 690-701.
- BECKET, G., SCHEP, L. J. ET AL. (1999). Improvement of the in vitro dissolution of praziquantel by complexation with alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins. *In: Int J Pharm* 179(1): 65-71.
- BLANCHARD, J., UGWU, S. O. ET AL. (2000). Development and testing of an improved parenteral formulation of phenytoin using 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin. *In: Pharmaceut Dev Tech*, 5(3): 333-338.
- BREWSTER, M. E. E LOFTSSON, T. (2007). Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *In: Adv Drug Deliv Rev*, 59(7): 645-666.
- DAVIS, M.E. E BREWSTER, M.E. (2004). Cyclodextrin-based pharmaceuticals: Past, present and future. *In: Nature Rev Drug Discov*, 3(12):1023-1035.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Biopharmaceutical classification system (BCS) guidance. [em linha]. Disponível em www.fda.gov/cder/OPS/BCS_guidance. [Consultado em 13/06/08].
- HEDGES, A. R. (1998). Industrial applications of cyclodextrins. *Chem Rev*, 98(5): 2035-2044.
- IRIE, T. E UEKAMA, K. (1999). Cyclodextrins in peptide and protein delivery. *In: Adv Drug Deliv Rev*, 36(1): 101-123.
- JAIN, A. C. E ADEYEYE, M. C. (2001). Hygroscopicity, phase solubility and dissolution of various substituted sulfobutylether beta-cyclodextrins (SBE) and danazol-SBE inclusion complexes. *In: Int J Pharm*, 212(2): 177-86.
- JARHO, P., VANDER VELDE, D. ET AL. (2000). Cyclodextrin-catalyzed deacetylation of spiro-nolactone is pH and cyclodextrin dependent. *In: J Pharm Sci*, 89(2): 241-249.
- LIU, L. E GUO, Q.-X. (2002). The driving forces in the inclusion complexation of cyclodextrins. *In: J Incl Phenom Macroc Chem*, 42: 1-14.
- LOFTSSON, T. (2002). Cyclodextrins and the Biopharmaceuticals classification system of drugs. *In: J Incl Phenom Macroc Chem*, 44(1-4): 63-67.
- LOFTSSON, T. E BREWSTER, M. E. (1996). Pharmaceutical applications of cyclodextrins .1. Drug solubilization and stabilization. *In: J Pharm Sci*, 85(10): 1017-1025.
- LOFTSSON, T. E BREWSTER, M. E. (1997). Cyclodextrins as pharmaceutical excipients. *In: Pharm Technol Eur*, 5: 26-34.
- LOFTSSON, T. E DUCHENE, D. (2007). Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. *In: Int J Pharm*, 329(1-2): 1-11.
- LOFTSSON, T. E. MASSON, M (2001). Cyclodextrins in topical drug formulations: theory and practice. *In: Int J Pharm*, 225(1-2): 15-30.
- LOFTSSON, T., VOGENSEN, S. B. ET AL. (2007). Effects of cyclodextrins on drug delivery through biological membranes. *In: J Pharm Sci*, 96(10): 2532-2546.
- MOSHER, G. E THOMPSON, D. O. (2002). Complexation and cyclodextrins. *In: Swarbrick, J. B. (Ed.). Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. New York, Marcel Dekker, pp 531-558.
- NICOLAZZI, C., VENARD, W. ET AL. (2002). In vitro antiviral efficacy of the ganciclovir complexed with beta-cyclodextrin on human cytomegalovirus clinical strains. *In: Antiviral Res*, 54(2): 121-127.
- RAJEWSKI, R. A. E STELLA, V. J. (1996). Pharmaceutical applications of cyclodextrins .2. In vivo drug delivery. *In: J Pharm Sci*, 85(11): 1142-1169.

- STELLA, V. J., RAO, V. M. ET AL. (1999). Mechanisms of drug release from cyclodextrin complexes. *In: Adv Drug Deliv Rev*, 36(1): 3-16.
- UEKAMA, K. (2004). Design and evaluation of cyclodextrin-based drug formulation. *In: Chem Pharm Bull* 52(8): 900-915.
- UEKAMA, K., HIRAYAMA, F. ET AL. (1998). Cyclodextrin drug carrier systems. *In: Chem Rev* 98(5): 2045-2076.
- VEIGA, F., PECORELLI, C. ET AL. (2006). *As ciclodextrinas em Tecnologia Farmacêutica*. Coimbra, MinervaCoimbra.
- WILLIAMS, A. C. E BARRY, B. W. (2004). Penetration enhancers. *In: Adv Drug Deliv Rev*, 56(5): 603-18.