



## Ciclodextrina: Importante Excipiente Farmacêutico Funcional

Lívia C.L. SÁ BARRETO <sup>1</sup> & Marcílio S.S. CUNHA-FILHO <sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia,  
Campus Universitario Sur, Universidad de Santiago de Compostela,  
Santiago de Compostela, 15782, España.

<sup>2</sup> Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP),  
Rua Costa Sena, Nº 171, Centro, 35400-000, Ouro Preto/MG, Brasil.

**RESUMO.** As ciclodextrinas (CDs) são oligossacarídeos cíclicos solúveis em água que possuem a capacidade de formar complexos de inclusão reversíveis com moléculas apolares, incrementando de forma exponencial sua solubilidade aquosa. A capacidade de encapsular fármacos proporciona importantes incrementos na biodisponibilidade e estabilidade de inúmeras formas farmacêuticas atualmente comercializadas, ao mesmo tempo em que novas possibilidades de utilização estão sendo pesquisadas, como sua aplicação na terapia gênica ou no combate ao vírus HIV. O objetivo desta revisão de literatura é apresentar uma visão atualizada deste excipiente e sua potencial utilização no âmbito farmacêutico, passando pelos empregos mais comuns até as aplicações mais inovadoras.

**SUMMARY.** "Cyclodextrin: Important Pharmaceutical Functional Excipient". Cyclodextrins (CDs) are cyclic oligosaccharides highly water soluble able to form reversible inclusion complex with apolar molecules and increase enormously their aqueous solubility. The CDs capability of encapsulating drugs improves the bioavailability and stability of several dosage forms on the market. At the same time, new uses have been investigated, like its employment in gene therapy or against HIV virus. The aim of this review is to present an updated view of this excipient and its potential pharmaceutical use including the common use as well as the novel applications reported in the literature.

### INTRODUÇÃO

As ciclodextrinas (CDs) se tornaram nos últimos anos um coibido alvo de pesquisa em diferentes áreas de aplicação, com especial interesse no âmbito farmacêutico, onde se publicaram mais de 20.000 trabalhos científicos e cerca de 8.000 patentes foram registradas, segundo a base de dados Scifinder Scholar (versão 2006, American Chemical Society). Apesar de serem consideradas como uma nova classe de excipientes farmacêuticos, as CDs já desde 1891 eram conhecidas <sup>1</sup>. Schardinger, em 1903, foi o responsável pela primeira descrição detalhada da preparação e isolamento destes oligossacarídeos cíclicos <sup>2</sup>. A primeira patente com CDs foi registrada em 1953 por Freudenberg *et al.*, e já inferia sobre sua possível utilização em medica-

mentos baseada na sua capacidade de incrementar a solubilidade e estabilidade de fármacos <sup>3</sup>. As dificuldades tecnológicas para produção em escala não laboratorial, com elevados custos e insuficiente pureza impossibilitaram sua utilização em nível industrial até pouco tempo atrás. Nas últimas décadas, os vultosos investimentos em pesquisa superaram estes primeiros entraves e tornaram viável a incorporação das CDs no mercado farmacêutico como excipiente de nobre utilização <sup>4</sup>.

Devido a sua versatilidade e vantajosas propriedades, esta classe de açúcares possui aplicações nas mais distintas áreas. Na indústria agroquímica, a incorporação de CD a fungicidas e pesticidas melhora sua efetividade e reduz a quantidade e a frequência de aplicação <sup>5</sup>. Na

**PALAVRAS CHAVE:** Biodisponibilidade; Ciclodextrinas; Complexos de inclusão; Estabilidade; Solubilidade.  
**KEY WORDS:** Bioavailability; Cyclodextrin; Inclusion complex; Solubility; Stability.

\* Autor a quem correspondência deve ser enviada. E-mail: marcilio@ef.ufop.br

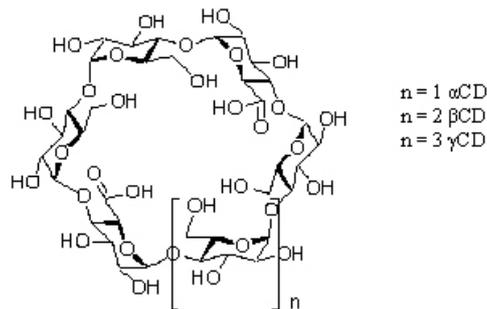
empresa cosmética é usado na estabilização e na diminuição da irritação tóxica de perfumes, xampus e outras preparações dérmicas <sup>6</sup>. Variadas aplicações são descritas para a área química, em catálises, sínteses ou com fins analíticos <sup>7,8</sup>. Na indústria alimentar é explorada na encapsulação de óleos, vitaminas e flavorizantes reduzindo sua oxidação e volatilização, ou em processos de separação, como na extração da cafeína de bebidas ou na remoção do colesterol de produtos lácteos <sup>9</sup>. O mesmo princípio está sendo estudado em sistemas de purificação de ar e água <sup>10</sup>. A medida que avançam as pesquisas as contribuições destes açúcares cíclicos parecem ser ilimitadas.

Na área farmacêutica, este excipiente funcional tem sido explorado principalmente no incremento da biodisponibilidade e estabilidade de medicamentos e na redução de seus efeitos colaterais. Também se pode destacar sua utilização para mascarar odores e sabores desagradáveis de certos fármacos, para reduzir ou eliminar irritações oculares ou gastro-intestinais, na prevenção de interações e incompatibilidades e na converção de fármacos líquidos em produtos sólidos <sup>11-13</sup>.

O objetivo desta revisão de literatura é fornecer uma visão global e atualizada do uso farmacêutico das CDs focando-se em seus aspectos físico-químicos, nos fenômenos envolvidos na interação com fármacos e suas aplicações.

### Estrutura e propriedades de complexação

As CDs são oligossacarídeos cíclicos, compostas por unidades de D-glicopiranosose unidas por ligações glicosídicas  $\alpha$ -1,4 sendo por isso, também conhecidas como cicloamilases <sup>13</sup>. Estas estruturas são obtidas a partir da degradação enzimática do amido por ação da glicosil-transferase de origem bacteriana. Apesar da aparente simplicidade de produção, vários passos de sín-



**Figura 1.** Representação esquemática da  $\alpha$ CD,  $\beta$ CD e  $\gamma$ CD.

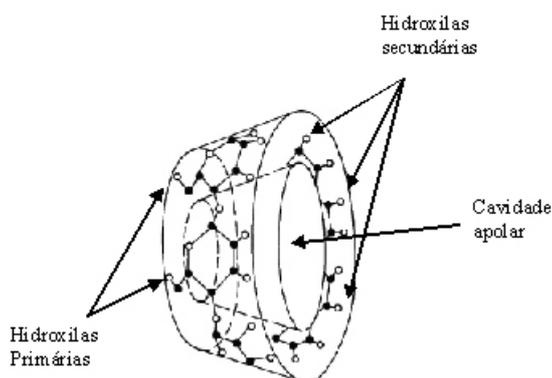
tese são segredos industriais que limitam sua produção a poucas empresas.

As CDs obtidas com maior rendimento são comumente conhecidas como CDs naturais e contêm seis, sete ou oito unidades de glicose, sendo denominadas de  $\alpha$ -ciclodextrina ( $\alpha$ CD),  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ CD) e  $\gamma$ -ciclodextrina ( $\gamma$ CD), respectivamente (Fig. 1). Algumas das propriedades de maior interesse farmacêutico das CDs naturais encontram-se resumidas na Tabela 1. As CDs contendo menos de seis unidades de glicose são estereoquimicamente impossíveis de obter-se, enquanto que as CDs com mais de oito unidades glicosídicas são conseguidas com baixo rendimento e possuem pouco interesse industrial, devido a sua baixa capacidade de formação de complexos de inclusão <sup>11,12</sup>.

Vários estudos cristalográficos utilizando técnicas de raio X foram publicados, descrevendo a estrutura geométrica destas moléculas <sup>15</sup>. Devido à ausência de livre rotação das ligações glicosídicas e da conformação em cadeira apresentada pelas unidades de glicose, sua conformação espacial é tronco-cônica, no lugar de ser um cilindro perfeito <sup>16</sup>. Os grupos hidroxílicos orientam-se para o exterior do cone conferindo um caráter externo hidrofílico. As hidroxilas primárias estão posicionadas na cavidade estreita

	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD
Unidades de glicose	6	7	8
Peso molecular	972 daltons	1135 daltons	1297 daltons
Solubilidade aquosa (25 °C)	14,5%	1,85%	23,2%
Diâmetro da cavidade	4,7-5,3 Å	6,0-6,5Å	7,5-8,3Å
Volume da cavidade	174 Å <sup>3</sup>	262 Å <sup>3</sup>	427 Å <sup>3</sup>
Forma cristalina	hexagonal	monoclínica	quadrada
Temperatura de fusão	250-260 °C	255-265 °C	240-245 °C
Toxicidade	Não existem restrições de uso	Tóxica por via parenteral	Não existem restrições de uso

**Tabela 1.** Propriedades físico-químicas e toxicológicas das ciclodextrinas naturais.



**Figura 2.** Representação esquemática da estrutura tronco-cônica das ciclodextrinas.

do cone enquanto que os grupos hidroxílicos secundários estão localizados na parte larga (Fig. 2). A cavidade interna da CD é estruturada por esqueletos de carbono e pelas ligações éteres dos resíduos de glicose conferindo uma elevada densidade eletrônica a sua superfície interna, que se apresenta fortemente hidrofóbica. Esta conformação é a responsável pela solubilidade aquosa intrínseca das CDs, e ao mesmo tempo, grande capacidade de encapsular moléculas hidrofóbicas no interior da sua cavidade, constituindo a principal base de sua utilização farmacêutica.

As CDs podem ser consideradas como cápsulas cilíndricas vazias de tamanho molecular, abertas em ambas as extremidades e com capacidade de inclusão na sua cavidade central hidrofóbica de uma enorme variedade de moléculas orgânicas. A dinâmica de equilíbrio estabelecida entre as CDs livres (hospedeiro), a molécula de fármaco livre (hóspede) e seus correspondentes complexos de inclusão é determinada em função de suas características físico-químicas. A condição *sinequanon* para a formação de complexos de inclusão é a compatibilidade geométrica da molécula encapsulada com o tamanho da cavidade da CD. Além disso, fatores como polaridade, solubilidade aquosa intrínseca e capacidade de ionização do fármaco são características relevantes.

A formação de complexos de inclusão é possível com a incorporação completa ou parcial da molécula hóspede em distintas estequiometrias. Em solução aquosa, a cavidade apolar das CDs está ocupada por moléculas de água, constituindo um sistema energeticamente desfavorável. Na formação dos complexos de inclusão, as moléculas de água são substituídas por moléculas apolares através de um processo exotérmico. A estabilização dos complexos de inclusão fár-

maco-ciclodextrina (F-CD) é explicada pela ação conjunta de inúmeras forças de caráter reversível, como interações de Van der Waals, ligações de hidrogênio, interações hidrofóbicas e efeitos estéricos<sup>17</sup>.

Recentemente, os principais pesquisadores do tema, assumiram que, em muitos casos, o efeito solubilizante das CDs não consegue ser explicado somente pela formação de complexos de inclusão dinâmicos e não covalentes. Evidências experimentais apontam a uma importante contribuição de agregados moleculares e de efeitos surfactantes. Complexos F-CD podem associar-se entre si formando agregados que conseguem solubilizar o fármaco por uma complexação sem inclusão, denominados de complexos ternários<sup>18,19</sup>.

### **Ciclodextrinas modificadas**

Várias das propriedades físico-químicas das CDs naturais podem ser moduladas com sua derivação molecular através da introdução de grupos químicos em substituição a grupos hidroxílicos. O número de grupos funcionais substituíveis oferece ilimitadas combinações semi-sintéticas, expandindo consideravelmente as possibilidades de utilização das CDs, permitindo sua modelagem a grupos particulares de moléculas. O grau de substituição de uma CD modificada indica o número total de grupos OH substituídos por unidade de açúcar<sup>20</sup>. Didaticamente, podem-se dividir as CDs derivadas em hidrofílicas, hidrofóbicas, anfífilas e derivados iônicos.

Entre os derivados hidrofílicos, os mais estudados e de maior utilização farmacêutica são os oriundos da  $\beta$ CD. Esta CD natural possui uma cavidade de diâmetro bastante apropriado para acomodar grupos aromáticos encontrados na maioria dos fármacos, entretanto, possui uma solubilidade aquosa bastante limitada (Tabela 1). A formação intramolecular de pontes de hidrogênio entre as hidroxilas secundárias da  $\beta$ CD dificulta sua interação com as moléculas de água que a rodeiam, resultando em entalpias de hidratação pouco favoráveis<sup>11</sup>. A semisíntese de derivados de  $\beta$ CD pela substituição de OH secundários por outros grupos funcionais, permite potencializar a solubilidade aquosa destes derivados e ao mesmo tempo suplantam sua toxicidade por via parenteral<sup>12</sup>. Entre os derivados  $\beta$ CD prioritários pode-se citar os derivados metilados, em que se destacam a metil- $\beta$ -CD randomizada (RM $\beta$ CD) e os derivados hidroxipropílicos, em especial a hidroxipropil- $\beta$ -CD (HP $\beta$ CD).

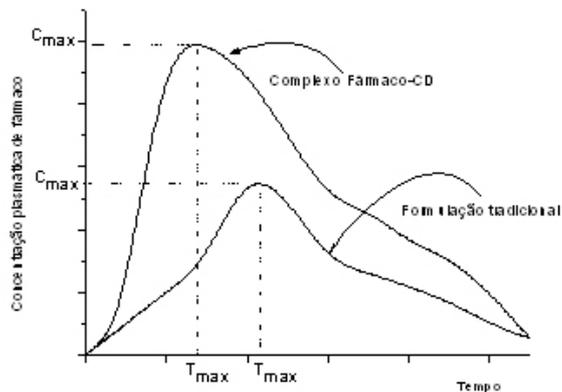
A aplicação farmacêutica das CDs hidrofóbicas, como derivados acetilados ou etilados, está menos explorada. Alguns estudos revelam sua utilidade como matrizes de liberação controlada de fármacos com meia-vida biológica curta, como conseguido para a nicardipina, importante fármaco utilizado no tratamento da hipertensão, porém de limitada biodisponibilidade (15-40%) e de rápida eliminação (tempo de meia-vida inferior a 1 h) <sup>21</sup>.

Ciclodextrinas anfifílicas são planejadas a partir da incorporação de substituintes alquila hidrofóbicos e também pela introdução de grupos hidrofílicos como sulfonatos ou polietilenoglicol. A presença destes substituintes modifica a geometria destas CDs conferindo-lhes um formato de “saia”. Estas CDs formam estruturas supramoleculares como micelas, vesículas e nanopartículas, capazes de carregarem-se tanto com moléculas hidrofílicas como com hidrofóbicas, proporcionando uma liberação vetorizada de fármacos de diferentes características, como antimicrobianos, antimicóticos e quimioterápicos com melhorias em sua biodisponibilidade <sup>22</sup>.

Entre os derivados iônicos, destaca-se a sulfo-butil-éter- $\beta$ -CD (SB $\beta$ CD). Este derivado aniônico possui grupos sulfonados que se encontram completamente ionizados no intervalo de pH do trato gastro-intestinal. A utilização deste grupo de CD pode ser de especial interesse para fármacos ionizáveis, com melhorias na capacidade complexante comparado com derivados neutros, devido a interação com a cauda hidrofóbica dos substituintes. Fármacos como a warfarina, o naproxeno e a prednisolona são exemplos disso <sup>23</sup>.

### Farmacocinética

As CDs são resistentes às enzimas humanas que usualmente hidrolizam o amido, como a  $\beta$ -amilase, uma vez que sua forma cíclica deixa indisponíveis os grupos terminais que seriam suscetíveis à hidrólise enzimática salivar e pancreática. Somente no cólon, trecho intestinal final, enzimas bacterianas conseguem fermentar estes açúcares cíclicos a dissacarídeos absorvíveis, que posteriormente são excretados na forma de CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O <sup>17</sup>. Na administração oral de complexos F-CD, a diluição provocada pelos fluidos gastro-intestinais, 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



**Figura 3.** Perfil plasmático teórico de uma formulação convencional e um complexo de inclusão com ciclodextrina.

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 <sup>24</sup>.

Os incrementos da biodisponibilidade por via oral, especialmente para fármacos pouco solúveis em água, são bastante significativos (Fig. 3). Segundo estudos *in vivo*, 35 fármacos administrados na forma de complexo tiveram um incremento nos valores de área sob a curva (ASC) de mais de 80%, comparados com as formulações tradicionais, apresentando uma concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) 70% maior e obtido na metade do tempo de uma formulação clássica. Fármacos de utilização tradicional, porém com importantes problemas de biodisponibilidade e toxicidade, como os anti-inflamatórios piroxicam e nimesulide, os antifúngicos cetoconazol e o albendazol, e o hipoglicemiante glibenclamida são algumas das moléculas avaliadas <sup>25</sup>.

### Aplicações farmacêuticas

A capacidade de formar complexos de inclusão não covalentes, assim como outros tipos de associações, confere aos complexos F-CD propriedades físicas, químicas e biológicas completamente diferentes de seus produtos de origem, conferindo grandes vantagens como sistemas únicos de liberação de fármacos. A seguir, se descrevem as aplicações mais comuns destes excipientes, assim como outras utilizações de caráter inovador.

#### Incrementos de solubilidade/biodisponibilidade

Segundo o sistema de classificação biofarmacêutica adotado pelo FDA, os fármacos são distribuídos em quatro grupos baseados em

suas características de solubilidade e permeabilidade <sup>26</sup>. Atualmente, mais de 40% dos princípios ativos descobertos pertencem a classe tipo II <sup>27</sup>, apresentando baixa solubilidade e elevada permeabilidade, o que propicia uma errática biodisponibilidade. O incremento aparente de solubilidade aquosa desta classe de fármacos quando formulados com CD, sem prejuízo a permeabilidade nas membranas gastrointestinais, tem conseguido converter estas moléculas a classe tipo I (elevada solubilidade e elevada permeabilidade), com adequada biodisponibilidade oral <sup>28</sup>.

Esta é a principal aplicação destes excipientes e centenas de trabalhos podem ser encontrados com este objetivo, para as distintas vias de administração. Moléculas terapêuticas importantes como o antiinflamatório piroxicam <sup>29</sup>, o antifúngico itraconazol <sup>30</sup>, o protetor gástrico omeprazol <sup>31</sup> e o antibiótico cloranfenicol <sup>32</sup> tiveram sua biodisponibilidade melhorada com a complexação com CDs e já estão sendo comercializadas.

A extensão do incremento de solubilidade conseguido com as CDs depende de vários fatores que vem sendo estudados ao longo dos anos, como o tipo de CD, o seu grau de substituição, o procedimento de encapsulação e principalmente, as características físico-químicas da molécula hóspede. Fármacos com solubilidades aquosas bastante reduzidas demonstram maior capacidade de melhora da solubilidade, por exemplo, o taxol, experimenta um incremento na sua solubilidade aquosa de até 100.000 vezes quando encapsulados com derivados metilados de  $\beta$ CD <sup>11</sup>.

#### *Melhorias na estabilidade*

A utilização das CDs para incrementar a estabilidade de fármacos é um dos empregos mais explorados ao nível farmacêutico. Vários estudos comprovam a capacidade protetora das CDs contra reações de oxidação, hidrólise e fotólise de fármacos tanto em dissolução como também em estado sólido <sup>16</sup>. O efeito estabilizante está diretamente relacionado com a inclusão na cavidade da CD dos grupos químicos do fármaco suscetíveis a reagir.

As CDs também têm sido usadas para melhorar a estabilidade física de medicamentos. A evaporação de compostos voláteis pode ser reduzida pela encapsulação com CD <sup>33</sup>. A agregação e desnaturação de proteínas também têm sido evitadas em formulações contendo CD <sup>34</sup>. CDs amorfas, como a HP $\beta$ CD, tem sido utilizadas para inibir o crescimento cristalino durante

o período de armazenamento e na estabilização polimórfica de fármacos <sup>13</sup>.

As CDs podem, em alguns casos, acelerar a catálise de princípios ativos, normalmente associada a uma desprotonização de grupos hidroxílicos localizados nos bordos da cavidade da CD <sup>35,36</sup>. Dependendo do processo majoritário de degradação, as CDs podem atuar como catalisadores ou protetores de um mesmo princípio ativo <sup>37</sup>.

#### *Formação de agregados poliméricos*

Vários são os casos em que o aporte de CDs necessária para solubilizar uma quantidade satisfatória de fármaco torna inviável a preparação de uma forma farmacêutica, seja por razões de isotonicidade em preparados parenterais, seja pelo excessivo volume para uma forma farmacêutica sólida unitária. Uma das estratégias mais utilizadas para aumentar a eficiência de complexação entre o fármaco e a CD permitindo assim sua utilização racional é através da adição ao meio de complexação de um polímero hidrossolúvel, seguido, em geral, de um tratamento térmico que promova a formação de complexos poliméricos, também denominados de co-complexos ou complexos multi-componentes. Este tipo de associação provoca um efeito sinérgico na solubilidade, estabilidade e capacidade de complexação do princípio ativo, o que permitem diminuir as quantidades de CDs presentes na formulação <sup>18</sup>. As principais classes de polímeros hidrossolúveis empregados neste tipo de associação são: polímeros semi-sintéticos derivados da celulose (metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose); polímeros sintéticos (polivinilpirrolidona, álcool polivinílico); e polissacarídeos naturais ou polipeptídeos (pectina, gelatina, agar, mucina) <sup>38-40</sup>. A vincocetina, é um exemplo de fármaco utilizado para estimular as funções cognitivas que teve sua biodisponibilidade aumentada de forma significativa quando formulado em sistemas multi-componentes <sup>41</sup>.

#### *Liberação controlada de fármacos*

Aumentar a eficiência terapêutica das formas farmacêuticas existentes tem sido um objetivo de grande interesse e as aproximações para liberação controlada de fármacos constituem uma das opções mais recomendadas.

Os sistemas formados por matrizes de hidrogéis carregadas de medicamento consistem em uma das alternativas mais promissoras de liberação prolongada de fármacos devido a suas

maleáveis características físico-químicas. A presença de CD nestes sistemas consegue alterar a difusão do fármaco através de modificações na sua solubilidade <sup>42</sup>. Variações na concentração e variedade da CD torna possível modular a liberação matricial do fármaco de forma a adequá-lo as necessidades de cada sistema terapêutico <sup>43</sup>.

O desenvolvimento de nanopartículas também tem conseguido importantes melhoras na biodisponibilidade de fármacos, devido à atuação vetorizada e prolongada destes sistemas na superfície das membranas biológicas, com redução dos efeitos colaterais e das doses administradas. A utilização das CDs em nanosistemas permite ampliar as opções de fármacos aptos a esta abordagem <sup>44</sup>, além de serem peças chaves na elaboração de biosensores protéicos capazes de reconhecimento tecidual ou celular que permite ativar os mecanismos de liberação do fármaco somente no sítio de ação <sup>45</sup>.

#### *Outras aplicações*

Novas aplicações para as CDs existentes assim como o desenvolvimento de novos derivados tem sido intensamente investigados.

Praticamente a totalidade das formas farmacêuticas atualmente disponíveis no mercado utiliza fármacos de baixo peso molecular. A utilização das CD como veículos de peptídeos, proteínas e oligonucleotídeos têm apresentado resultados animadores e que em breve podem viabilizar sua administração em medicamentos <sup>46</sup>.

Na terapia gênica, um dos maiores desafios constitui encontrar um sistema de liberação capaz de transportar um gene de forma eficiente e segura até o DNA das células desejadas. Existem atualmente duas aproximações para a transferência de material genético - viral e não viral. A abordagem viral utiliza retrovírus e adenovírus como transportadores e possui eficiente sistema de liberação, no entanto, apresenta elevada toxicidade e imunogenicidade. Sistemas de transferência genética não viral tem sido investigados, utilizando polímeros catiônicos conjugados com CDs, obtendo-se elevados graus de transferência genética de plasmídeos. Estes sistemas atuam facilitando a incorporação ao DNA celular devido a um efeito de ruptura dos endossomas membranares, com reduzida citotoxicidade <sup>47</sup>.

Aplicações destas moléculas, desta vez como protagonistas da terapia também vêm sendo estudadas. Estudos preliminares, recentemente publicados, relacionam a capacidade extrativa das CDs na redução da transmissão do vírus HIV. A

capacidade de infecção do vírus HIV é fortemente dependente da integridade de sua membrana viral, composta por uma elevada proporção de colesterol, componente estrutural importante para estas estruturas. Dados bioquímicos e de microscopia eletrônica comprovam que a utilização de HP\_CD consegue desestabilizar as membranas virais através de sua associação com o colesterol, reduzindo sua capacidade de infecção <sup>48</sup>.

Novos derivados de CDs contendo aminas quaternárias vêm sendo estudados para uso em formulações oftálmicas, devido ao efeito antibacteriano conseguido pela CD atuando sinergicamente com outros antibióticos.

Para algumas aplicações, o equilíbrio dinâmico de associação-dissociação dos complexos de inclusão F-CD não são desejáveis, quando se necessita vetorizar ao máximo a liberação do princípio ativo em uma região ou tecido específico. Uma das formas de prevenir uma dissociação precoce do complexo é através da formação de ligações covalentes F-CD. Estes pró-fármacos de CD têm sido pesquisados para a liberação colônica. A fermentação sofrida pelas CDs pela microflora colônica, torna este tipo de conjugado bastante eficaz na liberação de fármacos nesta secção intestinal, reduzindo os efeitos colaterais de anti-inflamatórios não esteroidais <sup>49</sup>.

A utilização das CDs em produtos fitoterápicos está contemplada em várias patentes <sup>50,51</sup>. No entanto, a níveis experimentais, constitui um campo praticamente sem explorar, com poucos trabalhos escritos em idiomas orientais. A possibilidade que este excipiente oferece em melhorar a biodisponibilidade e estabilidade de fitocomplexos e fitofármacos, parâmetros críticos para este tipo de preparado, abre perspectivas bastante animadoras, de especial interesse para países em que a fitoterapia tem tradição e possuem relevante utilização popular, como Brasil, China, Índia e Japão.

#### **CONCLUSÕES**

O conhecimento do potencial farmacêutico das ciclodextrinas é antigo, mas somente nos últimos anos sua aplicação tem sido explorada na melhoria das propriedades terapêuticas de medicamentos. Sua habilidade em encapsular fármacos tem conseguido melhoras na biodisponibilidade, estabilidade e segurança de inúmeras formas farmacêuticas atualmente comercializadas, ao mesmo tempo, novas possibilidades de utilização estão sendo pesquisadas, como sua

aplicação na terapia gênica, no combate ao vírus HIV ou na liberação colônica de fármacos. O potencial das CDs na melhoria da biodisponibilidade de extratos vegetais também revela perspectivas animadoras. Estas aplicações, ainda que estejam nas etapas iniciais de desenvolvimento, vislumbra o surgimento de uma nova geração de medicamentos contendo ciclodextrinas com propriedades terapêuticas potencializadas.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Villiers, A.C.R. (1891) *Hebd. Seances. Acad. Sci.* **112**: 536-8.
- Schardinger, F.Z. (1903) *Unters. Nabf. Genusm.* **6**: 865-80.
- Cramer, F.K.F., H. Plieninger, inventors. (1953) Inclusion compounds of physiologically active organic compounds. *German Patent.* **895**: 769.
- Stella V.J. & Q. He (2008) *Toxicol. Pathol.* **36**: 30-42.
- Nair, R.K. & M.R. Sawant (2005) *Pestology* **29**: 38-43.
- Regiert, M. (2006) *Cosmet. Toiletries* **121**: 43-50.
- Berkecz, R., R. Torok, I. Ilisz, E. Forro, F. Fulop & D.W. Armstrong (2006) *Chromatographia* **63**: S37-S43.
- Fleck, M.C., T. Yang, Y. Wada & T. Bach (2007) *Chem. commun.* **8**: 822-4.
- Cravotto, G., A. Binello, E. Baranelli, P. Carraro & F. Trotta (2006) *Curr. Nut. Food. Sci.* **2**: 343-50.
- Terao, K., Y. Uekaji & D. Nakata (2005) *Eco. Industry* **10**: 61-72.
- Loftsson, T. & M.E. Brewster (1996) *J. Pharm. Sci.* **85**: 1017-25.
- Rajewski, R.A. & V.J. Stella (1996) *J. Pharm. Sci.* **85**: 1142-69.
- Uekama, K. (2004) *Chem. Pharm. Bull.* **52**: 900-15.
- Saenger, W., J. Jacob, K. Gessler, T. Steiner, D. Hoffmann & H. Sanbe (1998) *Chem. Rev.* **98**: 1787-802.
- Saenger, W. & T. Steiner (1998) *Acta. Crystallogr. Sec A* **54**: 798-805.
- Loftsson, T., P. Jarho, M. Masson & T. Jaervinen (2005) *Expert. Opin. Drug Deliv.* **2**: 335-51.
- Fromming, K. & J. Szejtli (1994) "Cyclodextrin in Pharmacy" Kluwer Academic, Dordrecht.
- Loftsson, T., M. Masson & M.E. Brewster (2004) *J. Pharm. Sci.* **93**: 1091-9.
- Loftsson, T & D. Duchene (2007) *Int. J. Pharm.* **329**: 1-11.
- Blanchard, J. & S. Proniuk (1999) *Pharm. Res.* **16**: 1796-8.
- Fernandes, C.M. & F.J.B. Veiga (2002) *Chem. Pharm. Bull.* **50**: 1597-602.
- Roux, M.; Perly, B. & F. Djedaini-Pilard (2007) *Eur. Biophys. J.* **36**: 861-7.
- Zia, V.; Rajewski, R.A. & V.J. Stella. (2001) *Pharm. Res.* **18**: 667-73.
- Brewster, M. & T. Loftsson (2007) *Adv. Drug Deliv. Rev.* **59**: 645-666.
- Szejtli, J. (2005) *J. Incl. Phenom. Macroc. Chem.* **52**: 1-11.
- Amidon, G.L., H. Lennernas, V.P. Shah & J.R. Crison (1995) *Pharm. Res.* **12**: 413-20.
- Wang, J. & L. Urban (2004) *Drug. Discov. World.* 73-86.
- Cunha-Filho, M., B. Dacunha-Marinho, J.J. Torres-Labandeira, R. Martínez-Pacheco & M. Landín (2007) *AAPS Pharm. Sci. Tech.* **8**: art.60.
- Charumane, S., P. Weiss-greiler, P. Wolschann, H. Viernstein, A. Titwan & J. Sirithunyalug (2005) *Sci. Pharm.* **73**: 147-61.
- Barone, J.A., B.L. Moskovitz, J. Guarnieri, A.E. Hassell, J.L. Colaizzi & R.H. Bierman (1998) *Antimicrobial Agents Chemother.* **42**: 1862-5.
- Figueiras, A., J.M.G. Sarraguca, R.A. Carvalho, A.A.C.C. Pais & F.J.B. Veiga (2007) *Pharm. Res.* **24**: 377-89.
- Abdel Rahman, A.A., S.H. Khidr, S.M. Ahmed & A.E. Aboutaleb (1991) *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **37**: 34-7.
- Hedges, A.R. (1998) *Chem. Rev.* **98**: 2035-44.
- Branchu, S., R.T. Forbes, P. York, S. Petren, H. Nyqvist & O. Camber (1999) *J. Pharm. Sci.* **88**: 905-11.
- Loftsson, T. & H.R. Johannesson (1994) *Pharmazie* **49**: 292-3.
- Jarho, P., D. Vander Velde & V.J. Stella (2000) *J. Pharm. Sci.* **89**: 241-9.
- Iaconinoto, A., M. Chicca, S. Pinamonti, A. Casolari, A. Bianchi & S. Scalia (2004) *Pharmazie* **59**: 30-3.
- Cappello, B., C. Carmignani, M. Iervolino, L.A. Immacolata, M. Rotonda & M. Fabrizio Saetone (2001) *Int. J. Pharm.* **213**: 75-81.
- Ribeiro, L., D.C. Ferreira & F.J.B. Veiga (2005) *J. Control Release* **103**: 325-39.
- Ammar, H.O., H.A. Salama, M. Ghorab & A.A. Mahmoud (2006) *Int. J. Pharm.* **320**: 53-7.
- Ribeiro, L.S., Falcão, A.C., Patrício, J.A., Ferreira, D.C. & F.J. Veiga (2007) *J. Pharm. Sci.* **96**: 2018-28.
- Rodriguez-Perez, A.I., C. Rodriguez-Tenreiro, C. Alvarez-Lorenzo, A. Concheiro & J.J. Torres-Labandeira (2006) *J. Nanosc. Nanotech.* **6**: 3179-86.

43. Siemoneit, U., C. Schmitt, C. Alvarez-Lorenzo, A. Luzardo, F. Otero-Espinar & A. Concheiro (2006) *Int. J. Pharm.* **312**: 66-74.
44. Duchene, D. & G. Ponchel (2002) *J. Incl. Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **44**: 15-6.
45. Cao, F., J. Guo & Q. Ping (2005) *Drug Dev. Ind. Pharm.* **31**: 747-56.
46. Redenti, E., C. Pietra, A. Gerloczy & L. Szente (2001) *Adv. Drug Deliv. Rev.* **53**: 235-44.
47. Pietersz, G.A., C. Tang & V. Apostolopoulos (2006) *Med. Chem.* **6**: 1285-98.
48. Graham, D.R.M., E. Chertova, J.M. Hilburn, L.O. Arthur & J.E.K. Hildreth (2003) *J. Virol.* **77**: 8237-48.
49. Minami, K., F. Hirayama, & K. Uekama (1998) *J. Pharm. Sci.* **87**: 715-20.
50. Pauly, G. & C. Jeanmaire, inventors. Cognis France S.A., Fr., assignee (2002) "*Method for protecting and modulating the dermal-epidermal junction with plant extracts and application in cosmetic preparations*". Designated States R: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL, SE, MC, PT, IE, SI, LT, LV, FI, RO, MK, CY, AL, TR, BG, CZ, EE, SK.; patent 1398019. 2004 0317.
51. Zhang, C. & M. Meng, inventors. Beijing Boerda Biotechnology Development Co., Ltd., Peop. Rep. China, assignee (2003) "*Manufacture of quick-dissolving medicine containing Ginkgo biloba leaf extract*". Patent Application Country: Application: CN; Patent Country: CN patent 1623593. 2005 0608.