

Ciclodextrinas: como adjuvante tecnológico para melhorar a biodisponibilidade de fármacos

Cyclodextrins: as a technological adjuvant to improve drugs' bioavailability

Francimary de Lima Guedes, Geisiane Maria Cavalcante Alves, Fabiana Lícia Araújo dos Santos, Larissa Fantini de Lima, Larissa Araújo Rolim & Pedro José Rolim Neto

RESUMO – O uso de ciclodextrinas (CDs) em aplicações farmacêuticas envolvendo solubilização, tem se expandido exponencialmente a cada década. Isto se deve ao fato das ciclodextrinas possuírem propriedades complexantes capazes de promoverem o aumento da solubilidade, dissolução e biodisponibilidade de fármacos poucos solúveis. Derivados estruturais das ciclodextrinas naturais, com maior capacidade de inclusão, têm despertado o interesse farmacêutico, estando presentes na composição dos medicamentos hoje comercializados na Europa, Japão e Estados Unidos. As vantagens de aplicação das ciclodextrinas justificam o seu uso atual nas diferentes formas farmacêuticas. A formação dos complexos de inclusão está condicionada a diversos fatores limitantes, como forma, tamanho e polaridade das moléculas hóspedes. É necessário ter condições ideais para se obter a efetiva encapsulação molecular. Isso significa dizer que, nem toda molécula, com limitações de solubilidade, seja complexada. Entretanto, artifícios mais recentes de complexação envolvendo sistemas ternários ou quaternários, conhecidos como multicomponentes, têm obtido sucesso na eficiência da complexação, onde a aplicação dos sistemas binários (Fármaco-CD), não era efetiva ou vantajosa.

PALAVRAS-CHAVE – Ciclodextrinas; complexos de inclusão; solubilidade aquosa; biodisponibilidade; complexos multicomponentes.

SUMMARY – The cyclodextrins use in pharmaceutical applications involving solubilization has exponentially expanded at every decade. This happens because cyclodextrins possesses complexing properties which are capable as providing an increase in solubility, dissolution and bioavailability of low soluble drugs. Structural natural cyclodextrins derivatives with higher inclusion capability have stimulated pharmaceutical interest, being present in the drugs composition which are actually sale in Europe, Japan and in the United States. The cyclodextrins advantages and application justify its actual use in different pharmaceutical forms. The formation in inclusion complexes is subject to various limited factors, as form, size, and host molecules polarity. Ideal conditions are necessary to obtain an effective molecular encapsulation. This means that not all molecules with limited solubility will be complexed. However, recent complexing mechanisms involving ternary and quaternary systems, known as multiple components, have obtained successful results in the complexation efficiency, where the binary system application was neither nor effective advantageous.

KEYWORDS – Cyclodextrins; inclusion complexes; water solubility; bioavailability; multicomponent complexes.

INTRODUÇÃO

Aproximadamente há 117 anos, foram descobertas as primeiras ciclodextrinas (CDs), isoladas por A. Villiers, em 1891, a partir de produtos de degradação de amido. Entretanto, uma abordagem mais detalhada desses oligossacarídeos cíclicos, envolvendo sua preparação, isolamento e caracterização, foram realizados, posteriormente, por Franz Schardinger, em 1903 e 1911 (DOUCHÊNE & *et al.*, 1986).

A estrutura química das ciclodextrinas, suas propriedades físico-químicas e suas habilidades em formar complexos de inclusão, foram confirmadas no período entre 1935 a 1955, por Freudenberg, French, Cramer e colaboradores (UEKAMA, 1999). Freudenberg, em

1939, propôs o mecanismo de formação das CDs por ação da enzima ciclodextrina- α -glicosiltransferase (CG-Tase) sobre o amido (CLARKE, & *et al.*, 1988). Porém, as pesquisas sobre CDs chamaram atenção a partir de 1950, particularmente, com os estudos de Cramer, que descobriu sua atividade catalítica em algumas reações (NAKAMURA & HORIKOSHI, 1977).

Devido ao baixo grau de pureza, elevados custos de produção, as CDs eram produzidas em quantidades muito pequenas até 1970, inviabilizando sua aplicação industrial. Avanços biotecnológicos na descoberta da seqüência e clonagem da maioria dos genes das CGTase ocorridos após esta data, disponibilizaram essas enzimas a reduzido custo, promovendo um dramático aumento na produção das ciclodextrinas naturais

Recebido em 08/02/2008

Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos/LTM/UFPE

(α CD, β CD e γ CD) contribuindo, decididamente, para a produção de CDs em larga escala, com alta pureza e, conseqüentemente, para a expansão das suas aplicações a nível farmacêutico (LOFTSSON & MÁSSON, 2001).

Na indústria farmacêutica, as CDs têm sido particularmente usadas devido às suas propriedades complexantes, por aumentar: a solubilidade e dissolução dos fármacos pouco solúveis, sua biodisponibilidade e estabilidade, diminuir a irritação gástrica, dérmica ou ocular causada por determinados fármacos, diminuir ou eliminar odores ou sabores desagradáveis, prevenir interações entre diferentes fármacos ou entre fármacos e excipientes (SZEJTLI, 1994).

Esta revisão se propõe a relatar de forma geral, as atualidades que envolvem o uso de ciclodextrinas como excipientes farmacêuticos, fazendo uma abordagem sobre seus principais derivados químicos, o mecanismo da complexação, suas implicações biofarmacêuticas e toxicológicas. Aplicações em sistemas multicomponentes também foram abordadas.

Evolução científica e tecnológica em ciclodextrinas

Todos os anos, as CDs originam a publicação de aproximadamente 1.000 artigos e resumos científicos, com aplicações farmacêuticas (SZEJTLI, 2004). Mais de 30% das 200 novas patentes relacionadas à CDs, publicadas anualmente no *Chemical Abstracts*, destinam-se a aplicações farmacêuticas (ZHANG & REES, 1999).

O número de publicações e patentes tem se expandido exponencialmente a cada década. Das 39.679 publicações, até março de 2007, uma parte significativa está dedicada ao uso farmacêutico das CDs como solubilizantes (BREWSTER & LOFTSSON, 2007). (Figura 1).

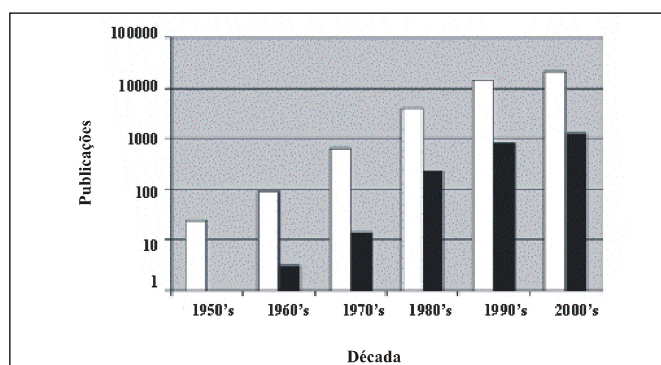


FIG. 1 - Log do número de publicações relacionadas com ciclodextrinas (barras brancas) e aplicações farmacêuticas envolvendo solubilização (barras Pretas) por ciclodextrinas, como indicado no SciFinder (ACS, COLUMBUS, OH) em Março, 2007.

Derivação química das ciclodextrinas

O uso farmacêutico das ciclodextrinas naturais (α CD, β CD e γ CD) vem sendo gradativamente substituído, ao longo dos anos, pelos seus derivados semi-sintéticos que oferecem maior capacidade de inclusão, solubilidade aquosa, estabilidade e menor toxicidade, devido às alterações das suas propriedades físico-químicas originais.

Embora a β CD tenha aplicação muito freqüente nas formulações comerciais disponíveis atualmente, ela apresenta uma solubilidade aquosa muito limitada (1,85% m/v a 25°C) devido à estrutura rígida resultante da formação de pontes de hidrogênio intramolecula-

res entre seus grupos hidroxílicos secundários C₂OH e C₃OH das unidades de glicose (FROMMING & SZEJTLI, 1994). (Figura 2).

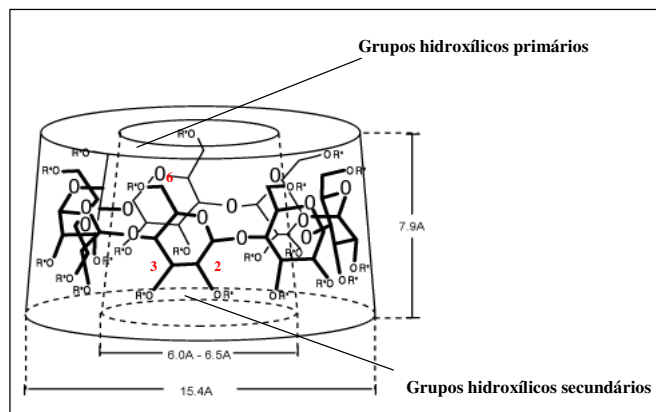


FIG. 2 - Representação da β -ciclodextrina e seus grupos hidroxílicos assinalados.

As modificações químicas das CDs localizam-se, basicamente, nos grupos hidroxílico primário e/ou secundário por ligações de diferentes grupos funcionais (Tabela I). A derivatização dos grupos hidroxílicos ligados aos átomos de carbono C₂, C₃ e C₆ das unidades de glicose, torna impossível o estabelecimento de ligações de hidrogênio intramoleculares, alterando assim, as propriedades físico-químicas das CDs naturais (LOFTSSON & BREWSTER, 1997). A introdução de diferentes substituintes ao nível dos grupos hidroxílicos da β CD, têm resultado num aumento significativo da sua solubilidade aquosa (SZEJTLI, 1991).

TABELA I
Medicamentos contendo as principais ciclodextrinas derivadas

Fármaco/CDs	Nome Comercial	Forma Farmacêutica	Companhia (País)
2-Hidroxi-propil-β-ciclodextrina (HPβCD) $R = CH_2CHOHCH_3$			
Cisapride	Propulsid	Supositório	Janssen (Europa)
Hidrocortisona	Dexocort	Solução	Actavis (Europa)
Indometacina	Indocid	Solução oftálmica	Chauvin (Europa)
Itraconazol	Sporanox	Solução oral e i.v.	Janssen (Europa)
Mitomicina	Mitozytrex	Infusão i.v.	Norvatis (Europa)
Sulfobutil-éter β-ciclodextrina sal sódico (SBEβCD) $R = -(CH_2)_4SO_3^- Na^+$			
Anipirprazol	Abilify	Solução	Otsuka Pharm. (USA)
Voriconazole	V fend	Solução i.v.	Pfizer (USA, Europa, Japan)
Randômica metilada β-ciclodextrina (RMβCD) $R = -CH_3$			
17 β -Estradiol	Aerodiol	Spray nasal	Servier (Europa)
Cloranfenicol	Clorocil	Solução oftálmica	Oftalder (Europa)
Insulina		Spray nasal	Spain
2-Hidroxi-propil-γ-ciclodextrina (HPγCD) $R = CH_2CHOHCH_3$			
Diclofenaco sal sódico	Voltaren	Solução oftálmica	Novartis (Europa)
Tc-99 Teoboroxime	Cardio Tec	Solução i.v.	Bracco (USA)

Atualmente, existem centenas de derivados, mas apenas alguns são de maior interesse farmacêutico. Entre eles, os derivados hidroxialquilados, isto é, os derivados hidroxipropil da β CD e γ CD (HP β CD e HP γ CD), que derivam da substituição dos grupos hidroxílicos em C₂, C₃ e C₆ por substituintes 2-hidroxipropil; os metilados da β CD, como, por exemplo, 2,3,6-metil- β CD, derivado metilado aleatório na posição C₂, C₃ ou C₆, cuja designação anglo-saxônica é *randomly methylate β -cyclodextrin* (RM β CD) e as sulfobutil-éter β CD

(SBE β CD), poli-aniônica, cuja substituição em R= -(CH₂)₄SO₃⁻Na⁺ poderá complexar moléculas neutras, não somente pela inclusão na cavidade das CDs, mas também, por interação com as cadeias alquila dos substituintes (OKIMOTO, 1996; THOMPSON, 1997; ZIA, & *et al.*, 2001; MOSHER & THOMPSON, 2002).

Esses derivados destacam-se pela maior aplicação em tecnologia farmacêutica como excipientes (Tabela I) e pela sua produção em larga escala. A derivatização das ciclodextrinas naturais oferece eficiências de complexação, geralmente superiores, devido ao prolongamento do espaço hidrofóbico da cavidade das CDs, promovido pela introdução dos substituintes (MOSHER & THOMPSON, 2002; VEIGA, & *et al.*, 2006).

A HP β CD foi recentemente incorporada à farmacopéia européia e americana, além de ser citada na lista de excipientes farmacêuticos considerados inativos pelo FDA e, uma monografia sobre a SBE β CD, pode ser encontrada na última edição do *Handbook* de excipientes farmacêuticos (AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, 2006).

Esses dois mais importantes derivados das CDs estão presentes na maioria das patentes publicadas na última década. (Figura 3) (UEKAMA, & *et al.*, 2006).

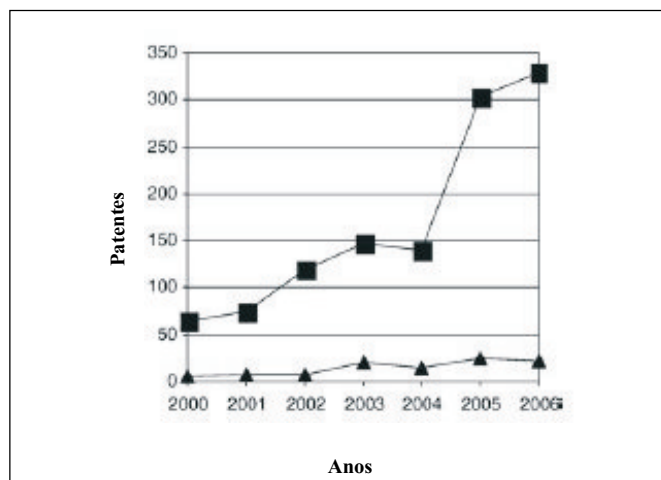


FIG. 3 - Edições de patentes associadas com HP- β -ciclodextrina (■) e SBE- β -ciclodextrina (▲) usadas entre os anos 2000 e 2006 (SCIFINDER, COLUMBUS, OH).

Mecanismo da complexação e sua dissociação

• Fatores que influenciam a formação do complexo de inclusão

O ambiente lipofílico da cavidade interna das ciclodextrinas propicia condições favoráveis para a formação de complexos de inclusão (fármaco-CD) com compostos hidrofóbicos quando se encontram numa solução aquosa, pela formação de uma matriz micro-heterogênea nesse solvente polar (FROMMING & SZEJTLI, 1994).

Ligações não covalentes são formadas e quebradas durante a formação dos complexos, e em solução aquosa, esses complexos são rapidamente dissociados. A taxa de formação e dissociação dos complexos é muito próxima, sendo sua semi-vida de apenas alguns milésimos de segundo, o que significa que os complexos fármaco-CD estão continuamente sendo formados e dissociados (STELLA, & *et al.*, 1999).

Fatores estereoquímicos relacionados com a forma e tamanho das moléculas hóspedes, sua compatibili-

dade geométrica com a cavidade da CD hospedeira e, também sua polaridade, condicionam o processo de inclusão (VEIGA & *et al.*, 2006).

A encapsulação molecular consiste na substituição das moléculas de água, que possuem elevada entalpia, por moléculas hóspedes adequadas. Trata-se de um processo energeticamente viável por promover uma alteração favorável de entalpia, aumento de entropia e redução da energia total do sistema, fatores que contribuem para o aumento da estabilidade do complexo formado (SAENGER, 1980; SZEJTLI, 1998). Interações eletrostáticas de Van der Waals, interações hidrofóbicas, ligações de hidrogênio, também contribuem para formação e estabilização dos complexos de inclusão.

Esse equilíbrio termodinâmico estabelecido entre o complexo formado e os respectivos componentes no estado livre, pode ser quantitativamente descrito, através da constante de estabilidade ou constante de dissociação (Kc) (LOFTSSON & *et al.*, 1999).

Os valores de Kc são freqüentemente encontrados entre 50 a 2000M⁻¹ com valores médios de 130, 490 e 350M⁻¹ para as α CD, β CD e γ CD, respectivamente (RAO & STELLA, 2003).

A determinação da constante de dissociação (Kc) pode ser extraída por diferentes métodos, entre eles, estão o diagrama de solubilidade de fases, métodos espectroscópicos e espectrofotométricos, valores de pKa e tempo de retenção em HPLC (CHADHA, & *et al.*, 2004).

• Diagrama de solubilidade de fases

O método de solubilidade de fases desenvolvido pioneiramente por HIGUCHI & CONNORS, em 1965, é habitualmente utilizado na determinação da constante de estabilidade ou constante de dissociação (Kc), assim como, também na determinação da estequiometria de equilíbrio da complexação.

Segundo essa teoria, existem dois tipos de perfis: A e B (Figura 4).

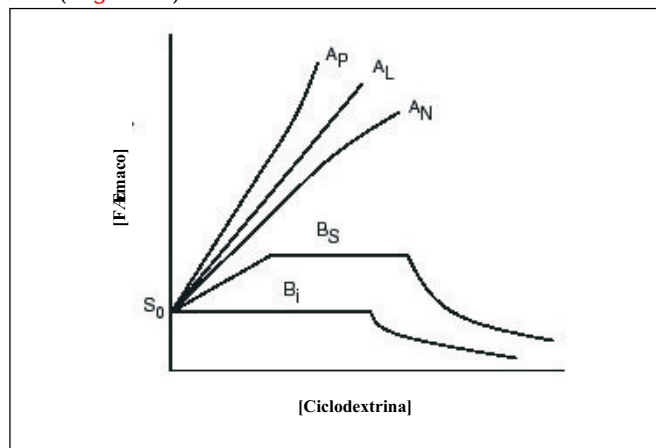


FIG. 4 - Diagrama de solubilidade de fases para fármaco e ciclodextrina (HIGUCHI & CONNORS, 1965).

Três subtipos de A:

Perfil A_L, onde há um aumento linear da solubilidade do fármaco em função do aumento da concentração de ciclodextrina;

O perfil A_P, quando a solubilidade obtida possui um desvio positivo da linearidade, isto é, a solubilização é mais efetiva proporcionalmente em altas concentrações e

A_N, onde há o desvio negativo da linearidade, indi-

cando que a CD é proporcionalmente menos efetiva em altas concentrações (BREWSTER & LOFTSSON, 2007).

Os perfis do tipo B (B_s e B_p) indicam a formação de complexos com limitada solubilidade aquosa, tradicionalmente observada nas ciclodextrinas naturais, especialmente na β CD e, em alguns casos, a solubilidade chega a ser inferior à da molécula hóspede, precipitando à medida que ocorre a encapsulação (CUNHA-FILHO & SÁ-BARRETO, 2007).

O efeito biofarmacêutico da complexação

• Biodisposição

O aumento da biodisponibilidade de fármacos através da complexação com CDs é obtido devido ao incremento de solubilidade, dissolução, molhabilidade e permeabilidade que estes complexos promovem indiretamente ao fármaco hóspede, uma vez que, a presença das hidroxilas livres na parte externa das CD's confere a essas moléculas, um caráter hidrofílico, permitindo a "dissolução" em meio aquoso de compostos (hóspedes) de baixa solubilidade (BRITO & *et al.*, 2004).

Em outras palavras, as CDs funcionam como transportadores moleculares, carregando as moléculas hidrofóbicas hóspedes em solução até as membranas celulares lipofílicas (para qual apresentam maior afinidade), facilitando sua absorção (Figura 5).

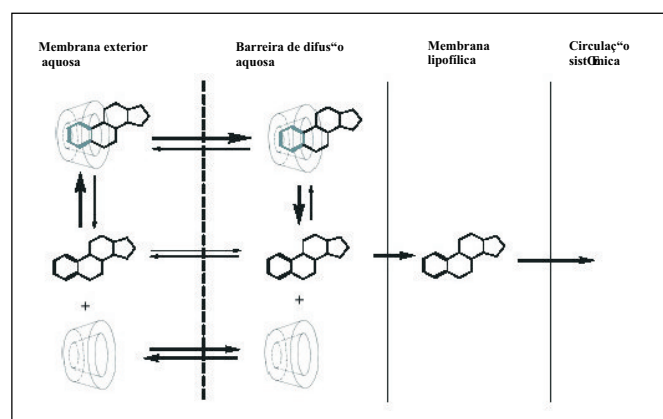


FIG. 5 - Efeito da complexação fármaco-ciclodextrina sobre a biodisponibilidade após a administração não parenteral. (Adaptado de LOFTSSON & *et al.*, 2005).

A absorção das CDs pelas membranas celulares é insignificante, devido ao seu elevado tamanho (massa molecular de quase 1000 para mais de 2000) e superfície hidrofílica (RAJEWSKI & STELLA, 1996; LOFTSSON & MÁSSON, 2001; LOFTSSON & *et al.*, 2003).

A metabolização das CDs ocorre no cólon e os produtos da degradação, especialmente as CDs naturais, são absorvidos tais como os produtos resultantes da degradação do amido e excretados sob forma de dióxido de carbono e água (GERLOCZY & *et al.*, 1986).

As CDs quimicamente modificadas (derivadas) possuem maior resistência à hidrólise enzimática, sendo excretadas nas fezes, principalmente, na sua forma intacta, não metabolizada (IRIE & UEKAMA, 1997).

• Toxicidade oral e parenteral

Estudos de toxicidade demonstram que a administração oral das CDs não oferece risco de intoxicação, sendo praticamente atóxicas, mesmo em elevadas do-

ses, devido à limitada absorção gastrointestinal (IRIE & UEKAMA, 1997; THOMPSON, 1997; HIRAYAMA & UEKAMA, 1999; AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, 2006).

As ciclodextrinas naturais α CD e β CD, juntamente com um grande número de derivados alquilados, apresentam nefrotoxicidade e atividade hemolítica, por remoção de colesterol, fosfolípidios e proteínas após administração parenteral. Isto acontece devido à precipitação das CDs nos rins (pela sua solubilidade limitada) e formação de complexos com o colesterol (IRIE & UEKAMA, 1997; STELLA & RAJESWSKI, 1997; DAVIS & BREWSTER, 2004). Por essa razão, a utilização dessas duas ciclodextrinas em formulações injetáveis é muito restrita.

Por outro lado, estudos toxicológicos comprovam a segurança na administração, ainda que por via parenteral, das CDs HP β CD, SBE β CD, G₂ β CD, γ CD e β CD sulfatadas (IRIE & UEKAMA, 1997; HIRAYAMA & UEKAMA, 1999).

Aplicações das ciclodextrinas em formas farmacêuticas

• Formas farmacêuticas sólidas

A aplicação das CDs em formas farmacêuticas sólidas promove o aumento da velocidade e extensão de dissolução dos fármacos, por conseqüência, do aumento da solubilidade, molhabilidade e alteração no estado cristalino (VEIGA, & *et al.*, 2006). A complexação diminui a irritação local proveniente de alguns fármacos e modifica o tempo de liberação durante o trânsito gastrointestinal (STELLA & RAJESWSKI, 1997).

• Formas farmacêuticas líquidas

A complexação promove o controle da natureza tixotrópica das suspensões, atenua sabores e odores desagradáveis, melhora a estabilidade química e solubilidade. Entretanto, existem casos onde a complexação potencializa a degradação, por promover reações de hidrólise nos fármacos complexados por ataque nucleofílico dos grupos hidroxílicos da CD (LOFTSSON & BREWSTER, 1996).

• Formas farmacêuticas semi-sólidas

Aplicações de CDs nesses sistemas favorecem o aumento da liberação do fármaco, sua permeação, além de promover sua estabilização na formulação e diminuição da irritação tópica (MATSUDA & ARIMA, 1999).

• Formas farmacêuticas parentéricas

Redução da irritação muscular induzida por alguns fármacos no sítio de aplicação, estabilização de fármacos instáveis em ambiente aquoso, preparação de suspensões para utilização parentérica, com redução do tamanho de partícula dos fármacos nos complexos de inclusão, especialmente, pela utilização de técnicas de preparação, tais como, a secagem por pulverização (VEIGA & *et al.*, 2006).

Estratégias atuais no aumento da eficácia da complexação

A indústria farmacêutica que investe milhões de euros em pesquisas, e é parceira da química fina na busca de novos ativos farmacológicos, depara-se hoje, com o fato das novas entidades químicas que surgem como potenciais fármacos, apresentarem, cada vez mais, problemas de solubilidade. Um problema que, por vezes, não é solucionado com a complexação em sistemas binários (fármaco-CDs).

Diante desse fato, a tecnologia farmacêutica atual lança mão de novas estratégias de complexação que suplantam os sistemas binários, dando lugar à formação de complexos multicomponentes.

• Complexos multicomponentes com polímeros

Em determinadas situações, a eficiência da complexação com CDs é baixa, exigindo quantidades inviáveis (para o uso nas formas farmacêuticas sólidas ou líquidas) do agente complexante. A eficiência da complexação das CDs é aumentada por adição mínima de polímeros hidrossolúveis. O aumento da solubilidade se dá por um efeito sinérgico, onde a CD é considerada como agente complexante e, o polímero, como co-complexante (LOFTSSON & FRIARIKSDÓTTIR, 1998).

Polímeros hidrossolúveis têm vasta aplicação como excipientes farmacêuticos e são capazes de interagir com os fármacos, com as CDs (HLÁDON & CWITERNIA, 1994) e também com os complexos binários fármaco-CD (VALERO & *et al.*, 2003).

Vários autores tem demonstrado a possibilidade do uso dos polímeros na formação de complexos multicomponentes (RIBEIRO & *et al.*, 2003; LOFTSSON & MÁSSON, 2004).

Segundo LOFTSSON, existem três categorias de polímeros usados para obtenção de sistemas ternários de complexação, a saber: polímeros semi-sintéticos derivados da celulose; polissacarídeos naturais ou polipeptídeos e os polímeros sintéticos, tipo polivinilo ou co-polímeros de ácido acrílico (LOFTSSON, 1995).

Complexos quaternários são também descritos na literatura, envolvendo o fármaco, a CD, o polímero e um quarto componente, que pode ser ácido tartárico (RIBEIRO & *et al.*, 2005) ou íons magnésio (YAMAKAWA & NISHIMURA, 2003).

• Complexos multicomponentes com hidróxi-ácidos

Geralmente são formados a partir de um fármaco de caráter básico, a CD e um hidróxi-ácido. Aqui, o aumento da eficiência da complexação resulta da formação de um sal do fármaco básico com um hidróxi-ácido complexados pela CD. O superior incremento da solubilidade alcançado nesses complexos, evidencia o aumento da eficiência da complexação (PIEL & *et al.*, 1999).

Os sais de fármaco formados com contra-íons, com potencial tensoativo, que estão complexados pelas CD e a capacidade de formar micelas, explicam o aumento sinérgico da solubilidade dos fármacos em sistemas multicomponentes deste tipo. Tais informações foram elucidadas por ressonância magnética nuclear dos complexos nos trabalhos de FAUCCI & REDENTI (FAUCCI & *et al.*, 2000; REDENTI & *et al.*, 2000).

• Complexos multicomponentes com aminoácidos

Fármacos com caráter ácido podem ser complexados num sistema multicomponentes com aminoácidos que possuem caráter básico. Estes interagem com as CDs por ligações de hidrogênio e com os fármacos por formações de sais, resultando num aumento de solubilidade sinérgico, devido à formação de um complexo multicomponente (MORA & *et al.*, 2003; MURA & *et al.*, 2003).

CONCLUSÃO

A grande maioria das novas entidades químicas, candidatas a fármacos, apresenta limitações de solubi-

lidade e, conseqüentemente, de dissolução. Isso se agrava quando se sabe que muitos dos fármacos existentes no mercado farmacológico e farmacêutico, necessitam de novas formulações visando melhorias.

Dentro desse contexto, o emprego das ciclodextrinas assume um impacto significativamente benéfico no sentido de ser uma opção viável para contornar tais problemas de solubilidade dos fármacos, sua respectiva dissolução, absorção e biodisponibilidade desejada.

Muito se sabe hoje das peculiaridades desses compostos. Entretanto, desafios freqüentes impostos pela acelerada tecnologia contemporânea, sinalizam um caminho vasto à investigação onde talvez a aplicação das ciclodextrinas atuais seja apenas o topo de um "iceberg" tecnológico que, ainda está por vir, na pesquisa e desenvolvimento de medicamentos, a partir de fármacos, seus processos otimizados e formas farmacêuticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION. *Handbook of pharmaceutical excipients*. Pharmaceutical Press. 2006 (5): 918p
2. BREWSTER, E.M & LOFTSSON, T. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2007.
3. BRITO, M.A.F.O.; JÚNIOR, C.S.N & SANTOS, H.F. Análise estrutural de ciclodextrinas: um estudo comparativo entre métodos teóricos clássicos e quânticos. *Química. Nova*. 2004. (6):882-888.
4. CHADHA, R.; KASHID, N & SAINI, A. Account of analytical techniques employed for the determination of thermodynamics of inclusion complexation of drugs with cyclodextrins. *J. Sci. Ind. Res.* 2004. 211-229.
5. CLARKE, R.; TIPSON, R & HORTON, D. *Inclusion complexes of the cyclomalto-oligosaccharides (cyclodextrins)*. In *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*. 1988. 205-249.
6. CUNHA-FILHO, M.S.S & SÁ-BARRETO, L.C.L. Utilização de ciclodextrinas na formação de complexos de inclusão de interesse farmacêutico. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.* 2007. (1):1-9.
7. DAVIS, M.E & BREWSTER, M.E. Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2004. 1023-35.
8. DOUCHÊNE, D.; GLOMOT, F & VAUTHION, C. *Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins. Cyclodextrins and their Industrial uses*. 1986. 211-257.
9. FAUCCI, M.T.; MELANI, F & MURA, P. H-NMR and molecular modelling techniques for the investigation of the inclusion complexes of econazole with α -cyclodextrin in the presence of malic acid. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2000. 25-31.
10. FROMMING, K.H & SZEJTLI, J. *Cyclodextrins in Pharmacy*. Kluwer Academic Publishers. Dordrecht. 1994.
11. GERLOCZY, A.; FONAGY, A.; KERESZTES, P.; PERLAKY, L & SZEJTLI, J. Absorption, distribution, excretion and metabolism of universally labelled 14C- β -cyclodextrin in rat after per os administration. *Gums and Stabilisers for the Food Industry*. London: Elsevier Applied Science Publishers. 1986. 503-510.
12. HIGUCHI, T & CONNORS, K. *Phase-solubility techniques*. In: *Advances in analytical chemistry and instrumentation*. 1965. p.134-140.
13. HIRAYAMA, F & UEKAMA, K. Cyclodextrin-based controlled drug release system. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1999. 125-141.
14. HLÁDON, T & CWITERNIA, B. Physical and chemical interactions between cellulose ethers and β -cyclodextrins. *Pharmazie*. 1994. 497-500.
15. IRIE, T & UEKAMA, K. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 3 Toxicological issues and safety evaluation. *J. Pharm. Sci.* 1997. 147-162.
16. LOFTSSON, T. *Cyclodextrins complexation*. United States Patent. 1995. 5,472,954.
17. LOFTSSON, T & BREWSTER, M.E. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 1. Drug solubilization and stabilization. *J. Pharm. Sci.* 1996. 1017-1025.
18. LOFTSSON, T & BREWSTER, M.E. Cyclodextrins as pharmaceutical excipients. *Pharm. Tech. Eur.* 1997. 26-34.
19. LOFTSSON, T & FRIARIKSDÓTTIR, H. The effect of water-soluble polymers on the aqueous solubility and complexing abilities of β -cyclodextrin. *Int. J. Pharm.* 1998. 115-121.
20. LOFTSSON, T.; MÁSSON, M & SIGURJÓNSDÓTTIR, J.F. Methods to enhance the complexation efficiency of cyclodextrins. *S.T.P. Pharma Sci.* 1999. 237-242.
21. LOFTSSON, T & MÁSSON, M. Cyclodextrins in topical drug formulations: theory and practice. *Int. J. Pharm.* 2001. 15-30.

22. LOFTSSON, T.; SIGFÚSSON, S.D.; SIGURSSON, H.H & MÁSSON, M. The effects of cyclodextrins on topical delivery of hydrocortisone: The aqueous diffusion layer. *STP Pharma Sci.* 2003. 125-131.
23. LOFTSSON, T & MÁSSON, M. The effects of water-soluble polymers on cyclodextrins and cyclodextrin solubilization of drugs. *J. Drug Del. Sci. Tech.* 2004. 35-43.
24. LOFTSSON, T.; HREINSDÓTTIR, D & MÁSSON, M. Evaluation of cyclodextrin solubilization of drugs. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam 2005; 302: 18-28.
25. MATSUDA, H & ARIMA, H. Cyclodextrins in transdermal and rectal delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1999. 81-99.
26. MORA, C.P.; CIRRI, M.; ALLOLIO, B.; CARLI, F & MURA, P. Enhancement of dehydroepiandrosterone solubility and bioavailability by ternary complexation with α -cyclodextrin and glycine. *J. Pharm. Sci.* 2003. 2177-2184.
27. MOSHER, G & THOMPSON, D.O. Complexation and cyclodextrins. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.* 2002. 531-558.
28. MURA, P.; MAESTRELLI, F & CIRRI, M. Ternary systems of naproxen with hydroxypropyl- β -cyclodextrin and aminoacids. *Int. J. Pharm.* 2003. 293-302.
29. NAKAMURA, N & HORIKOSHI, K. Production of Schardinger beta-dextrin by soluble and immobilized cyclodextrin glycosyltransferase of an alkalophilic *Bacillus* sp. *Biotechnology and Bioengineering.* 1977. (New York): 87-99.
30. OKIMOTO, K. The interaction of charged and uncharged drugs with neutral hydroxypropyl- β -cyclodextrin and anionically charged sulfobutylether- β -cyclodextrins. *Pharm. Res.* 1996. 256-264.
31. PIEL, G.; EVRARD, B.; VAN HEES, T.; LLABRES, G & DELATTRE, L. Development of a parenteral and of an oral formulation of albendazole with cyclodextrins. *S. T. P. Pharma Sci.* 1999. 257-260.
32. RAJEWSKI, R.A & STELLA, V.J. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 2. In vivo drug delivery. *J. Pharm. Sci.* 1996. 1142-69.
33. RAO, V.M & STELLA, V.J. When can cyclodextrins be considered for solubilizing purposes? *J. Pharm. Sci.* 2003. 927-932.
34. REDENTI, E., SZENTE, L & SZEJTLI, J. Drug/Cyclodextrin/Hydroxy Acid Multi-component Systems. Properties and Pharmaceutical Applications. *J. Pharm. Sci.* 2000. 1-8.
35. RIBEIRO, L.; LOFTSSON, T.; FERREIRA, D & VEIGA, F. Investigation and physicochemical characterization of vinpocetine-sulfobutyl ether β -cyclodextrin binary and ternary complexes. *Chem. Pharm. Bull.* 2003. 914-922.
36. RIBEIRO, L.; CARVALHO, R.; FERREIRA, D & VEIGA, F. Multicomponentes complexes formation between vinpocetine, cyclodextrins, tartaric acid and water-soluble polymers monitored by NMR and solubility studies. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2005. 1-13.
37. SAENGER, W. Cyclodextrin inclusion compounds in research and laboratory. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1980. 344-362.
38. STELLA, V.J & RAJESWSKI, R.A. Cyclodextrins: their future in drug formulation and delivery. *Pharm. Res.* 1997. 556-567.
39. STELLA, V.; RAO, V.; ZANNOU, E & ZIA, V. Mechanisms of drug release from cyclodextrin complexes. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1999. 3-16.
40. SZEJTLI, J. Cyclodextrins in drug formulations: Part I. *Pharm. Tech. Int.* 1991. 15-22.
41. SZEJTLI, J. Medicinal application of cyclodextrins. *Med. Res. Rev.* 1994. 353-386.
42. SZEJTLI, J. Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. *Chem. Rev.* 1998. 1743-1753.
43. SZEJTLI, J. Why is the increase in number of marketed drug/CD formulations so slow? *Cyclodextrin News.* 2004. 99-103.
44. THOMPSON, D.O. Cyclodextrins-Enabling excipients: Their present and future use in pharmaceuticals. *Crit. Rev. Therap. Drug Carr. Syst.* 1997. 1-104.
45. UEKAMA, K. Cyclodextrins in drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1999.
46. UEKAMA, K.; HIRAYAMA, F & ARIMA, H. Recent aspects of cyclodextrin based drug delivery systems. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2006. 3-8.
47. VALERO, M.; PÉREZ-REVUELTA, B.I & RODRIGUEZ, L.J. Effect of PVP K-25 on the formation of the naproxen: β -cyclodextrin complex. *Int. J. Pharm.* 2003. 97-110.
48. VEIGA, F.J.B.; PECORELLI, C.C.M.F & RIBEIRO, S.S.L. *As ciclodextrinas em tecnologia farmacêutica.* 2006. p.21-26, 140-143
49. YAMAKAWA, T & NISHIMURA, S. Liquid formulation of a novel non-fluorinated topical quinolone, T-3912, utilizing the synergic solubilizing effect of the combined use of magnesium ions and hydroxypropil- β -cyclodextrin. *J. Control. Release.* 2003. 101-113.
50. ZHANG, M & REES, D.C. A review of recent applications of cyclodextrins for drug discovery. *Exp. Opin. Ther. Patents.* 1999. 1697-1717.
51. ZIA, V.; RAJEWSKI, R.A & STELLA, V.J. Effect of cyclodextrin charge on complexation of neutral and charged substrates: Comparison of sulfobutylether- β -cyclodextrin to hydroxypropil- β -cyclodextrin.