

## **Tecnologia farmacêutica na melhoria da solubilidade de medicamentos para hipertensão pulmonar**

### **Pharmaceutical technology in the improvement of the solubility of pulmonar hypertension drugs**

DOI:10.34117/bjdv7n8-176

Recebimento dos originais: 07/07/2021

Aceitação para publicação: 09/08/2021

**Emanuelle Menegazzo Webler**

Mestre em Ciências Farmacêuticas

Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE

Rua Universitária, 2069 - Sala 88 - 3º Piso –

Jardim Universitário 85819-110 - Cascavel/PR - Brasil

E-mail: manumenegazzo@hotmail.com

**Maurício Ferreira da Rosa**

Doutor em Química Orgânica

Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE

Rua da Faculdade, nº 645 - Jardim Santa Maria - Campus Toledo –

Caixa Postal 520 - CEP:85903-000 – Toledo-PR - Brasil

E-mail: mauricio\_rosa@ymail.com

#### **RESUMO**

Entre as patologias que acometem o sistema respiratório, a hipertensão pulmonar afeta diretamente a qualidade de vida dos pacientes, tornando-os intolerantes ao esforço devido à fadiga, cansaço extremo e falta de ar. Atualmente existem poucas opções efetivas para o tratamento farmacológico, o que torna o prognóstico preocupante pois, além de ser uma doença incurável, sua evolução é rápida. A necessidade de medicamentos para tratamento desta patologia e o interesse crescente da classe médica pelo conhecimento desta doença instigou o estudo nesta área, visando à busca da potencialização terapêutica dos medicamentos existentes atualmente para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar. Uma das técnicas disponíveis para melhorar a biodisponibilidade e solubilidade de medicamentos é a complexação com ciclodextrinas, utilizada com sucesso em fármacos de baixa solubilidade aquosa. Deste modo, a intenção de desenvolver complexos de inclusão com ciclodextrinas é aumentar a solubilidade de fármacos utilizados no tratamento da hipertensão pulmonar, promovendo melhor aproveitamento terapêutico e aumentando a eficácia do tratamento farmacológico dos pacientes.

**Palavras-chave:** hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, hipertensão pulmonar, complexação, solubilidade.

#### **ABSTRACT**

Among the pathologies that affect the respiratory system, pulmonary hypertension directly affects the quality of life of patients, making them intolerant to exertion due to fatigue, extreme tiredness and shortness of breath. Currently, there are few effective options for pharmacological treatment, which makes the prognosis worrying because, in addition to being an incurable disease, its evolution is fast. The need for drugs to treat this

disease and the growing interest of the medical class the knowledge of this disease prompted the study in this area, in order to search for therapeutic enhancement of currently available drugs for the treatment of pulmonary arterial hypertension. One of the available techniques to improve the bioavailability and solubility of drugs is complexation with cyclodextrins, successfully used in drugs with low aqueous solubility. Thus, the intention of developing inclusion complexes with cyclodextrins is to increase the solubility of drugs used in the treatment of pulmonary hypertension, promoting better therapeutic use and increasing the effectiveness of the pharmacological treatment of patients.

**Key-words:** hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin, pulmonary hypertension, complexation, solubility.

## 1 INTRODUÇÃO

A hipertensão pulmonar (HP) é uma patologia que acomete o sistema respiratório, causando fadiga e intolerância ao esforço. Além de ser uma doença incurável, sua evolução é rápida, e existem poucas opções efetivas para o tratamento.

O tratamento farmacológico para doenças como a HP tem sido constantemente estudado a fim de possibilitar maior conforto e qualidade de vida ao paciente, visando a redução dos efeitos colaterais e a potencialização do efeito terapêutico dos fármacos existentes.

A necessidade de medicamentos para tratamento desta patologia e o interesse crescente da classe médica pelo conhecimento desta doença instigou o estudo nesta área, visando à busca da potencialização terapêutica dos medicamentos existentes atualmente para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar.

De acordo com a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME, 2020), que compreende a seleção e padronização dos medicamentos indicados para o atendimento de doenças ou de agravos disponíveis para uso no Sistema Único de Saúde (SUS), apenas três medicamentos são oferecidos pelo governo para o tratamento da HP por via oral: bosentana, ambrisentana e sildenafil.

A administração de fármacos por via oral requer que o medicamento apresente alta biodisponibilidade para atingir nível desejáveis de eficácia e efetividade terapêutica, porém, este é um grande desafio para os profissionais que atuam na área de tecnologia farmacêutica, uma vez que grande parte das moléculas disponíveis apresentam biodisponibilidade limitada, que entre outros fatores, pode ser ocasionada devido à baixa solubilidade das moléculas em água e meios de dissolução biocompatíveis.

Assim, considerando os medicamentos em comercialização atualmente para uso por via oral, observa-se que as moléculas para tratamento da hipertensão pulmonar apresentam solubilidade limitada, o que impacta diretamente na biodisponibilidade destes fármacos.

Principalmente no caso da bosentana e sildenafil, que são fármacos de baixa solubilidade e biodisponibilidade, é interessante que sejam desenvolvidos métodos farmacotécnicos que proporcionem a melhoria da biodisponibilidade destes medicamentos, para assim, potencializar a atividade farmacológica da dose terapêutica aprovada para uso. O fato de ser um medicamento de administração oral, e não injetável ou inalatória como outros fármacos desta classe, oferece facilidade ao tratamento e o intervalo posológico é maior do que outros medicamentos, sem contar as vantagens em relação aos efeitos colaterais, que são menos críticos quando comparados a outros tratamentos.

Uma das técnicas disponíveis para melhorar a biodisponibilidade e solubilidade de medicamentos é a complexação com ciclodextrinas (CD), utilizada com sucesso em fármacos de baixa solubilidade aquosa. Deste modo, o desenvolvimento de complexos de inclusão de fármacos para tratamento da HP com ciclodextrinas pode promover melhor aproveitamento terapêutico, aumentando a eficácia do tratamento farmacológico dos pacientes.

Além destes benefícios, a complexação de fármacos com ciclodextrinas apresenta vantagens já evidenciadas no âmbito farmacêutico, como a estabilização de medicamentos, mascaramento de odor e sabor, e redução da irritação local de alguns fármacos.

Esta pesquisa apresenta o objetivo de demonstrar alternativas através da tecnologia farmacêutica para a formação de complexos de inclusão de fármacos e CD para aumentar a solubilidade e melhorar a biodisponibilidade dos medicamentos, oferecendo uma possibilidade diferenciada para potencializar o tratamento da HP, podendo favorecer a absorção do fármaco, otimizando o efeito terapêutico e melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

## **2 MATERIAIS E MÉTODOS**

Foi realizado um estudo de revisão bibliográfica sobre os medicamentos utilizados no tratamento da hipertensão pulmonar e a utilização das ciclodextrinas como recursos farmacotécnicos para melhoria da solubilidade de fármacos. Esta pesquisa foi realizada

utilizando-se literaturas de caráter confiável, através de artigos científicos, periódicos, livros e websites, ordenando-se os trabalhos relevantes de forma a contribuir com o conhecimento científico sobre o assunto.

A pesquisa bibliográfica foi desenvolvida utilizando-se bases de dados conhecidas no meio científico. Foram selecionados nesse estudo os artigos sobre os temas hipertensão pulmonar e ciclodextrinas, publicados de 2001 a 2020. Optou-se pela pesquisa por termos livres relacionados aos assuntos descritos, sem o uso de vocabulário controlado (descritores), considerando-se critérios de inclusão e exclusão baseados na relevância científica.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

#### **3.1 HIPERTENSÃO PULMONAR**

A hipertensão pulmonar (HP) caracteriza-se como uma condição patológica presente quando a pressão sistólica pulmonar e pressão média excedem 30 e 25 mmHg respectivamente, em repouso, ou quando a pressão sistólica pulmonar excede 35 mmHg e a pressão média pulmonar é superior a 30 mmHg durante o esforço. O sintoma mais comum é a intolerância ao esforço (dispneia de esforço) e a fadiga, pelo baixo débito cardíaco, de caráter progressivo, indicativo de disfunção ventricular direita secundária (LOPES, 2005).

Esta doença pode se instalar silenciosamente em consequência de doenças cardíacas, doenças sistêmicas, ou de doenças do parênquima pulmonar ou da vasculatura pulmonar. A hipertensão pulmonar primária é uma doença incurável, cujo tempo médio de sobrevida após o diagnóstico é de aproximadamente 2,5 anos, sendo que os preditores de pior prognóstico são a intensidade da hipertensão pulmonar, o grau de disfunção ventricular direita, o baixo débito cardíaco, o grau de insaturação periférica e a baixa tolerância ao esforço. Segundo Lopes (2005), a maioria dos pacientes morre em decorrência da falência ventricular direita (choque cardiogênico) e, aproximadamente 10%, subitamente. O autor ainda destaca que “é uma síndrome complexa para a qual não existem esquemas simples de avaliação diagnóstica e orientação terapêutica”.

Isto indica a importância do acompanhamento terapêutico adequado durante o tratamento da doença, com intenso monitoramento da evolução do quadro clínico do paciente, sendo imprescindível o ajuste posológico e a adequação da terapia farmacológica caso o paciente não demonstre a melhora esperada com o tratamento indicado.

A OMS classifica a HP de acordo com os sintomas e limitações físicas da doença, estabelecendo assim as classes funcionais I, II, III e IV, conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1 - Classificação funcional da HP conforme a OMS

Classe funcional da OMS	Perfil dos sintomas
I	Pacientes com hipertensão pulmonar, mas sem limitação da atividade física. Atividades físicas habituais não causam dispneia ou fadiga, dor torácica ou síncope.
II	Pacientes com hipertensão pulmonar que apresentam discreta limitação da atividade física. Apresentam-se confortáveis em repouso. Atividades físicas moderadas causam dispneia e fadiga, dor torácica ou quase síncope.
III	Pacientes com hipertensão pulmonar que apresentam marcada limitação da atividade física. Apresentam-se confortáveis em repouso. Qualquer atividade física causa dispneia ou fadiga, dor torácica ou quase síncope.
IV	Pacientes com hipertensão pulmonar incapazes de realizar qualquer atividade física sem sintomas. Estes pacientes manifestam sinais de falência ventricular direita. Dispneia e/ou fadiga podem estar presentes durante o repouso.

Fonte: Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, 2013.

De acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2005), no final do século XX e início deste novo século, os conhecimentos em hipertensão arterial pulmonar evoluíram de maneira espantosamente rápida, notadamente em genética e terapêutica. Neste âmbito, Lopes (2005) ressalta que a perspectiva de disponibilização de novas drogas para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar contrasta com a quase total ausência de recursos farmacológicos até a bem pouco tempo.

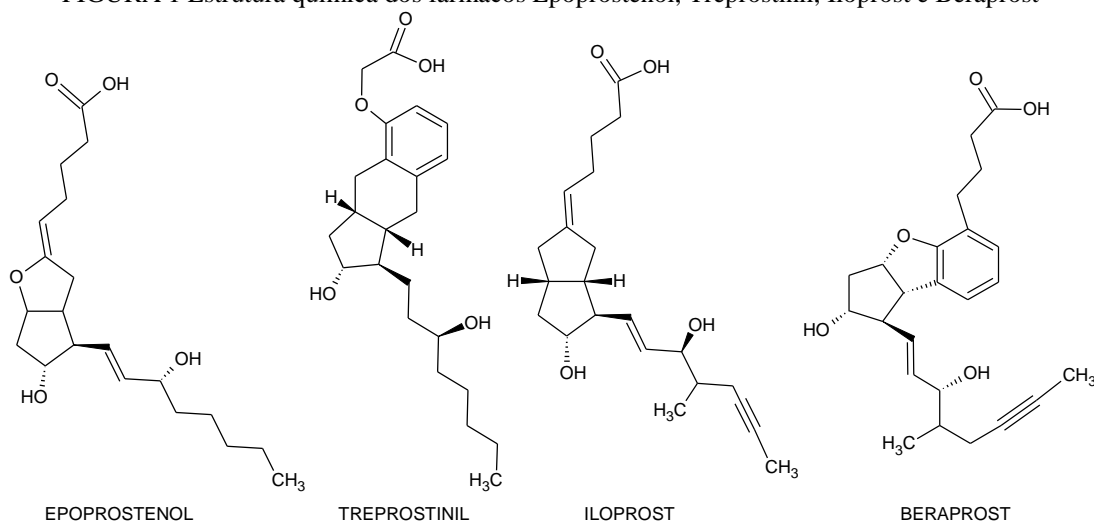
Segundo Hoette, Jardim e Souza (2010), pacientes com queixa de dispneia aos esforços, dor precordial, tontura e/ou síncope e sinais de insuficiência cardíaca direita sem causa evidente devem ser avaliados para HP. Deste modo, o diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar são baseados em evidências apresentadas por diversos exames clínicos e na anamnese do paciente, que podem ser utilizados para a avaliação inicial dos pacientes com suspeita de HP, com grande espectro de sensibilidade e especificidade. Os mesmos autores indicam que a observação dos resultados dos exames complementares de eletrocardiograma, radiografia do tórax, ecocardiograma, angiotomografia computadorizada de tórax, ressonância magnética cardíaca, entre outros, auxiliam na obtenção do diagnóstico de hipertensão pulmonar, que geralmente é confirmado por cateterismo cardíaco direito.

### 3.2 FÁRMACOS PARA TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO PULMONAR

Estudos de Lopes (2005) indicam que as classes de medicamentos específicos aprovados para uso no tratamento farmacológico desta patologia são os análogos da prostaciclina, inibidores da fosfodiesterase 5 e os inibidores dos receptores de endotelina.

A classe dos análogos da prostaciclina foi a primeira a ser aprovada para o tratamento da HP, como relataram Hoette, Jardim e Souza (2010), e inclui os fármacos Epoprostenol, Treprostinil, Iloprost e Beraprost, conforme estruturas demonstradas na Figura 1. De acordo com os mesmos autores, o Epoprostenol deve ser administrado por via endovenosa, por cateter tunelizado, e de forma contínua por uma bomba de infusão portátil, devido à sua curta meia-vida. O Treprostinil é um análogo da prostaciclina com meia-vida mais longa do que a do Epoprostenol, permitindo sua administração por via subcutânea. O Iloprost é de administração inalatória, tendo a vantagem de agir nas artérias pulmonares que estão em contato com regiões ventiladas, mas deve ser inalado cerca de 6 a 9 vezes ao dia, estando associado ao desenvolvimento de tosse seca (HOETTE; JARDIM; SOUZA, 2010).

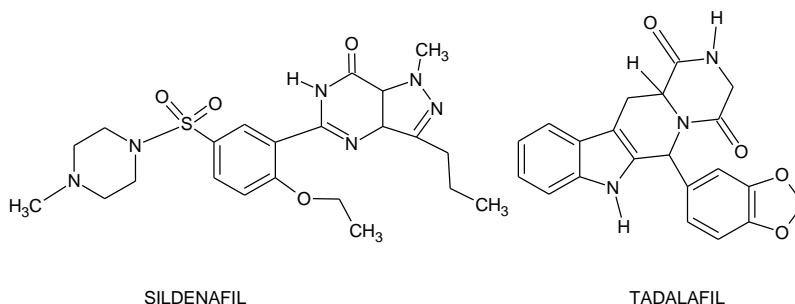
FIGURA 1 Estrutura química dos fármacos Epoprostenol, Treprostinil, Iloprost e Beraprost



Fonte: Adaptado de Nadler e Edelman (2010), pelo programa ACD/ChemSketch 2015 2.5.

Entre os inibidores da fosfodiesterase 5, pode-se considerar o Sildenafil e Tadalafil, com suas estruturas químicas exibidas na Figura 2, sendo relativamente seguros e bem tolerados, indicando melhora nos marcadores de qualidade de vida (HOETTE; JARDIM; SOUZA, 2010).

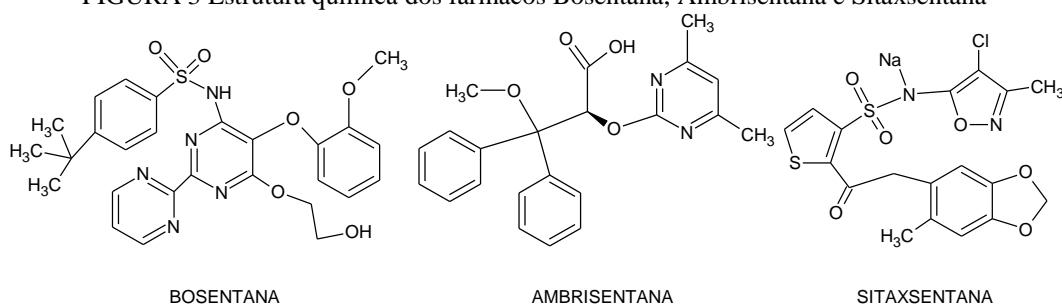
FIGURA 2 Estrutura química dos fármacos Sildenafil e Tadalafil



Fonte: Adaptado de Ortiz, Antunes e Linden (2010), pelo programa ACD/ChemSketch 2015 2.5.

Os medicamentos inibidores dos receptores de endotelina são a Bosentana, Ambrisentana e Sitaxsentana (Figura 3). Estudos ainda mostram melhora hemodinâmica e funcional, e redução na mortalidade associada ao uso de inibidores do receptor de endotelina, medicação que é, em geral, bem tolerada (HOETTE; JARDIM; SOUZA, 2010).

FIGURA 3 Estrutura química dos fármacos Bosentana, Ambrisentana e Sitaxsentana



Fonte: Adaptado de Selej *et al* (2015), pelo programa ACD/ChemSketch 2015 2.5.

No Brasil, o governo disponibiliza apenas três medicamentos de uso oral para o tratamento da HP, conforme descrito na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (2014): Bosentana, Ambrisentana e Sildenafil. Por questões de custo, o acesso ao Sildenafil é mais viável, mas, muitos pacientes não respondem satisfatoriamente ao tratamento, o que exige uma terapia combinada envolvendo a associação com medicamentos de outra classe terapêutica, como evidenciado por Hoette, Jardim e Souza (2010), sendo que também pode ser necessária a substituição do tratamento por outro medicamento.

O uso de terapia combinada no tratamento da HP mostrou-se seguro e eficaz. Portanto, em casos de resposta clínica não adequada ou deterioração em vigência de monoterapia, é indicada a associação de outra classe de medicamentos, o que também

pode ocorrer desde o início do tratamento em casos de maior gravidade (HOETTE, JARDIM E SOUZA, 2010).

### 3.3 POTENCIALIDADES E FRAGILIDADES DOS FÁRMACOS PARA HIPERTENSÃO PULMONAR

A absorção oral de um fármaco é fundamentalmente dependente da solubilidade aquosa e da permeabilidade gastrintestinal. Estes são fatores determinantes da biodisponibilidade e, conseqüentemente, da eficácia clínica de um medicamento (BONAMICI, 2009).

O Sistema de Classificação Biofarmacêutica, fundamentado nas propriedades de solubilidade e permeabilidade, consolidou-se nos últimos anos como ferramenta de auxílio na predição da biodisponibilidade de fármacos e tem sido empregado no desenvolvimento de formas farmacêuticas, contendo novos fármacos ou não, bem como no registro de medicamentos genéricos (BONAMICI, 2009).

Este sistema indica as características de solubilidade e permeabilidade dos fármacos como demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2 – Sistema de Classificação Biofarmacêutica

Classificação biofarmacêutica	Solubilidade	Permeabilidade
Classe I	Alta	Alta
Classe II	Baixa	Alta
Classe III	Alta	Baixa
Classe IV	Baixa	Baixa

Fonte: Adaptado de Bonamici (2009).

A baixa solubilidade é um fator impactante que pode limitar sua absorção no organismo, o que interfere nas características farmacocinéticas do medicamento, afetando negativamente sua biodisponibilidade. Como exemplo pode-se citar a baixa biodisponibilidade do Sildenafil, pertencente à classe dos inibidores da fosfodiesterase 5, a qual apresenta-se em torno de 40%, e a Bosentana, da classe dos inibidores dos receptores de endotelina, a qual possui biodisponibilidade de cerca de 50% (REVATIO, 2020; TRACLEER, 2015).

Neste sentido, fatores inerentes tanto à composição da formulação, quanto ao processo produtivo e às características peculiares da molécula devem ser avaliados a fim de disponibilizar um medicamento que favoreça a absorção pelo organismo,

proporcionando seu máximo efeito farmacológico e efetividade da dosagem da formulação.

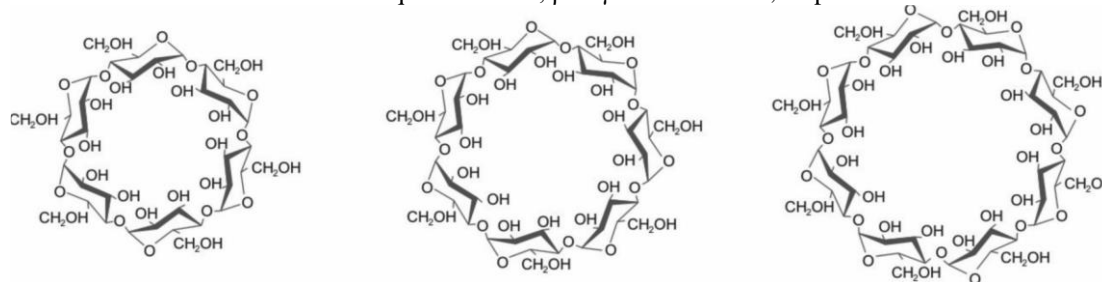
### 3.4 TECNOLOGIA FARMACÊUTICA

Entre as diversas áreas da ciência que estudam estratégias para melhorar as alternativas terapêuticas de diversos medicamentos, a tecnologia farmacêutica merece destaque por apresentar alternativas que proporcionam alterações nas características físico-químicas dos medicamentos, com a finalidade de solucionar desafios inerentes da característica molecular dos fármacos, seja através de excipientes e coadjuvantes na formulação ou também por meio de processos produtivos diferenciados.

Entre os diversos excipientes disponíveis para uso farmacêutico, ainda são pouco explorados os adjuvantes de solubilidade, como as ciclodextrinas (CD's), que podem aumentar a taxa de dissolução do fármaco (GUEDES *et al*, 2008).

Conforme descreve Miranda *et al* (2011), as CD's são oligossacarídeos cíclicos compostos por unidades D-glucopiranosídicas (glicose) ligadas por pontes  $\alpha$  1,4-glicosídicas. São obtidas a partir de processos biotecnológicos envolvendo a degradação enzimática do amido de milho e oferecem maior rendimento com 6, 7 e 8 unidades de glicose, conhecidas como  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina e  $\gamma$ -ciclodextrina, respectivamente, como pode ser observado na Figura 4.

FIGURA 4 Estrutura química da  $\alpha$ -,  $\beta$ - e  $\gamma$ -ciclodextrinas, respectivamente



Fonte: Adaptado de Miranda *et al* (2011).

De acordo com Miranda *et al* (2011), as moléculas do fármaco são acomodadas na cavidade interna das ciclodextrinas, e por isso são consideradas complexos de inclusão. Os autores enfatizam que as formulações contendo complexos de inclusão apresentam taxas de dissolução mais rápida e menor tempo de liberação do fármaco, proporcionando uma absorção mais eficiente. Estes fatores promovem maior biodisponibilidade oral com

aumento da atividade biológica, o que pode significar uma redução na dosagem terapêutica do fármaco.

Os usos e benefícios da complexação com ciclodextrinas são reconhecidos pela indústria farmacêutica e foram comprovados por várias avaliações nos últimos anos, como afirmam Das *et al* (2013), incluindo vantagens como o aprimoramento da biodisponibilidade, redução de efeitos colaterais, estabilização, mascaramento de odor e sabor, além da diminuição da irritação local.

Segundo Miranda *et al* (2011), a propriedade mais importante das CD's é a habilidade de modificar as características físico-químicas e biológicas das drogas. Os autores enfatizam que as CD's apresentam estabilidade semelhante à do amido, formando hidratos estáveis, podendo ser armazenadas durante anos sem sofrer degradação. Isto é confirmado por Das *et al* (2013) que informam que uma variedade de forças não covalentes, forças de Van der Waals, interações hidrofóbicas e outras forças são responsáveis pela formação de complexos estáveis que protegem o fármaco contra ataques por diversas moléculas reativas, reduzindo a taxa de hidrólise, oxidação, rearranjo estérico, racemização e decomposição enzimática.

Algumas modificações podem ser feitas nas CD's nativas a fim de melhorar a solubilidade e aumentar a capacidade de inclusão, já que a solubilidade aquosa das ciclodextrinas naturais é baixa devido à forte ligação de hidrogênio intramolecular na rede cristalina. Assim, as modificações químicas dos grupos hidroxila melhoram a solubilidade e a capacidade de inclusão dos compostos (DAS *et al*, 2013).

Derivados com a substituição dos grupos hidroxila por grupos metil, etil, carboximetil, hidroxietil, hidroxipropil, sulfobutil entre outros são conhecidos. Estão sendo estudados, principalmente, os grupos metil, hidroxipropil e sulfobutil como novos excipientes farmacêuticos (MIRANDA *et al*, 2011).

Na Tabela 3 estão descritos alguns medicamentos disponíveis no mercado mundial contendo CDs, suas respectivas indicações terapêuticas e formas farmacêuticas.

Tabela 3 - Medicamentos disponíveis no mercado mundial contendo CDs

	<b>Fármaco</b>	<b>Nome comercial</b>	<b>Indicação</b>	<b>Formulação</b>
BCD	Benexate	Ulgut, Ionmiel	Antiulcerogênico	Cápsulas
	Dexametasona	Glymesason	Analgésico	Creme dérmico
	Iodine	Mena-Gargle	Antisséptico	Líquido tópico
	Nicotina	Nicorette Nicogum	Redução dos sintomas da abstinência	Comprimido sublingual/ goma de mascar
	Nimesulida	Mesulid/Nimedex	Anti-inflamatório	Sachê oral

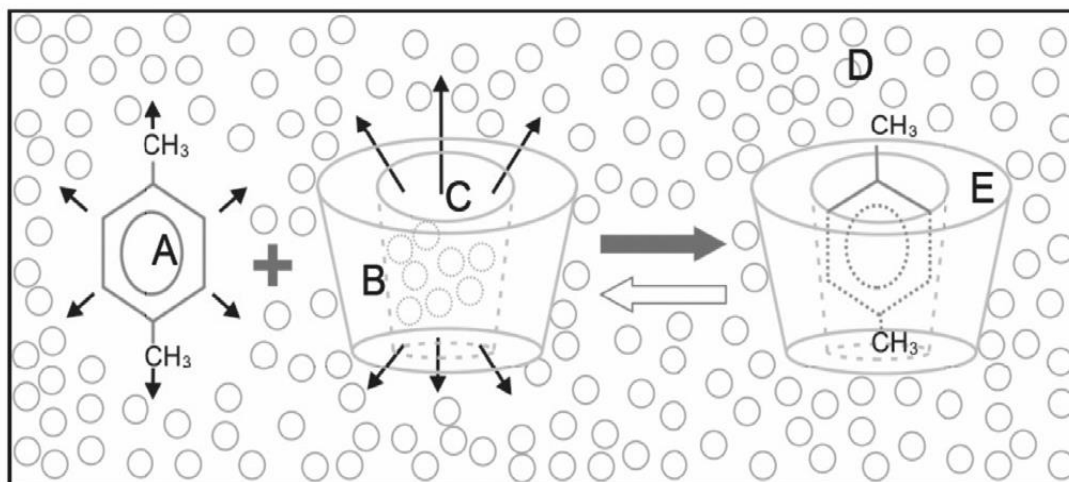
HPβCD	Nitroglicerina	Nitropen	Dilatador coronário	Comprimido sublingual
	Omeprazol	Omebeta	Antiulcerogênico	Comprimido
	PGE <sub>2</sub>	Prostarmon E	Indução de parto	Comprimido sublingual
	Piroxicam	Cicladol Brexin	Anti-inflamatório	Comprimido/sachê/ supositório
	Ácido tiaprofênico	Surgamyl	Analgésico	Comprimido
	Óleo de alho	Xund/Tegra/Allide/ Garlessence	Arteriosclerose	Drágea
	Cefalosporina	Meiact	Antibiótico	Comprimido
	Difenildramina	Stada-Travel	Antiemético	Comprimido mastigável
	Clordiazepóxido	Transsillium	Ansiolítico	Comprimido
	Cisaprida	Coordinax Prepulsid	Estimulante TGI	Supositório
	Cetirizina	Cetirizin	Antialérgico	Comprimido mastigável
	Dextrometorfan	Rynathisol	Antitussivo	Solução oral
	Indometacina	Indocid	Anti-inflamatório	Colírio
	Itraconazol	Sporanox liquid	Antifúngico	Oral
	Mitomicina	Mitozytrex/ MitoExtra	Antineoplásico	Solução parenteral

Fonte: Adaptado de Cunha-Filho e Sá-Barreto (2007).

Sá-Barreto e Cunha-Filho (2008) evidenciaram que, entre os derivados hidrofílicos de CD's modificadas, os mais estudados e de maior utilização são os oriundos da βCD, que possui uma cavidade de diâmetro apropriado para acomodar grupos aromáticos presentes na maioria dos fármacos.

A estrutura de cone truncado das CD's, aberto em ambas as extremidades, permite a inclusão de uma grande variedade de moléculas orgânicas (drogas apolares) no centro das cavidades, como é demonstrado na Figura 5 (MIRANDA *et al*, 2011).

FIGURA 5 Representação gráfica da formação de complexos de inclusão. A: molécula da droga; B: molécula da ciclodextrina; C: cavidade da ciclodextrina; D: moléculas de água; E: complexo droga-ciclodextrina



Fonte: Adaptado de Miranda et al (2011).

A formação de um complexo em um meio aquoso (solução) ocorre quando as moléculas de água são removidas da cavidade apolar das CD's e substituídas por uma molécula ou grupo lipofílico com polaridade, tamanho e forma compatível com a da estrutura das CD's. Deste modo, os complexos formados são mais solúveis em água do que os ingredientes ativos e também mais estáveis em solução, enquanto podem se dissociar facilmente para liberar a molécula do fármaco (MIRANDA *et al*, 2011).

No caso da administração oral de fármacos, os complexos podem ser dissociados rapidamente por diluição no estômago e no conteúdo intestinal, acreditando-se que apenas a droga é absorvida, e não o complexo (DAS *et al*, 2013).

As CD's são resistentes às enzimas humanas que usualmente hidrolisam 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 as enzimas bacterianas do cólon conseguem fermentar estes açúcares cíclicos a dissacarídeos absorvíveis, que posteriormente são excretados na forma de gás carbônico e água (SÁ-BARRETO; CUNHA-FILHO, 2008).

Assim, as CD's funcionam como transportadores, carregando moléculas hidrofóbicas em solução até as membranas celulares lipofílicas para sua absorção, e permanecendo nos fluidos aquosos (CUNHA-FILHO; SÁ-BARRETO, 2007).

Os métodos de obtenção dos complexos de inclusão com CD's podem ocorrer em fase líquida, semissólida ou sólida, como citam Miranda *et al* (2011).

Na fase líquida são conhecidos os métodos de co-precipitação, co-evaporação, neutralização, liofilização e secagem por pulverização. Na fase semi-sólida o método mais comum é a malaxagem. Na fase sólida são comuns os métodos de moagem, mistura seca e tecnologia de fluido supercrítico (MIRANDA *et al*, 2011).

Como enfatizam Cunha Filho e Sá-Barreto (2007), os métodos de preparação em fase líquida são mais habituais, consistindo na solubilização da CD em água e posterior adição do princípio ativo. A suspensão resultante permanece em agitação, podendo-se utilizar técnicas auxiliares como o ultrassom. Já no estado sólido, o preparo sofre limitada influência do conteúdo aquoso residual presente na mistura binária, formando basicamente sistemas sólidos estáticos, constituídos de misturas heterogêneas de diferentes níveis de inclusão, afirmam os mesmos autores, que descrevem abaixo algumas características dos métodos de preparação dos complexos:

- O método de mistura física baseia-se na simples mistura dos componentes, sem adição de água, sendo considerado pouco eficiente.

- Na malaxagem, forma-se uma pasta a partir da adição da mínima quantidade de líquido, suficiente para umedecer a mistura de pós (fármaco e CD).
- A atomização é uma das técnicas mais empregadas para produzir complexos de inclusão a partir de uma solução, visto que, a rápida eliminação de água propicia uma eficiência de complexação elevada.
- Na liofilização, a eliminação do solvente ocorre através do prévio congelamento e posterior secagem a pressões reduzidas, oferecendo um elevado rendimento na obtenção dos complexos.
- A técnica de coprecipitação consiste em promover a precipitação da solução saturada de fármaco e CD, obtendo os complexos de inclusão por centrifugação ou filtração.
- O método por fluidização supercrítica é um dos mais inovadores, sendo ainda uma técnica experimental, mas apresenta muitas vantagens promissoras como a estabilidade química, rapidez e atoxicidade. Apesar dos benefícios, apresenta um custo inicial elevado.

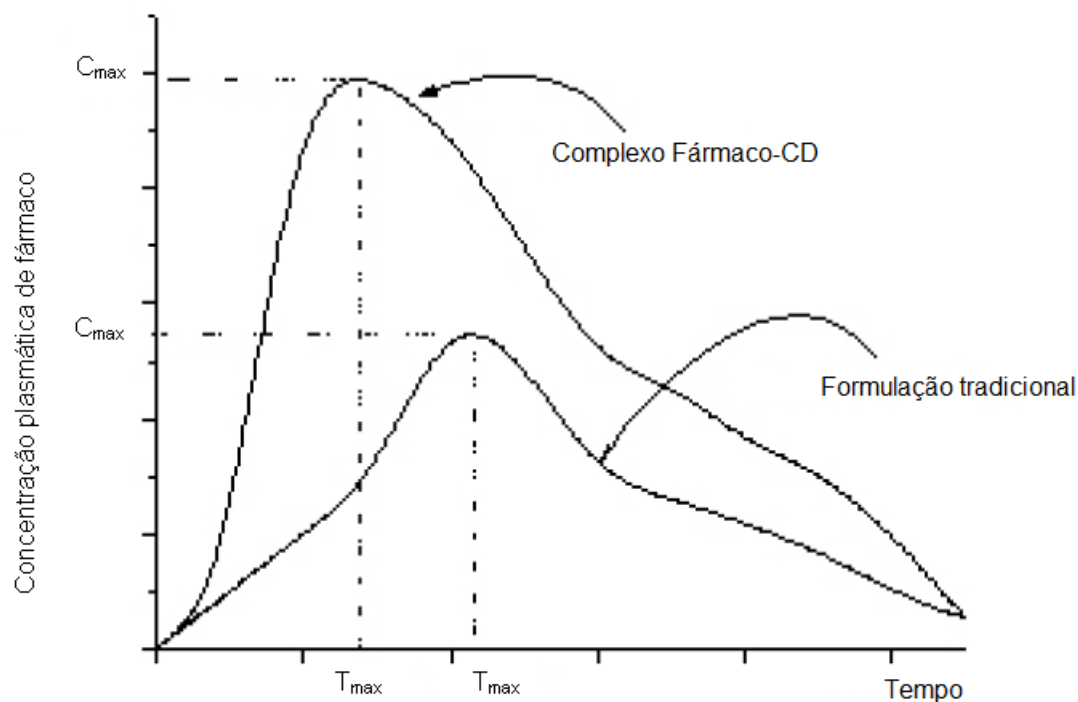
Devido às características particulares e inerentes a cada sistema binário fármaco-CD, não existe uma técnica geral de preparação, portanto, as condições devem ser definidas para cada molécula (CUNHA FILHO; SÁ-BARRETO, 2007).

Os complexos podem ser formados em solução ou no estado cristalino, e de modo geral, os complexos fármaco-ciclodextrina têm uma razão molar de 1:1, podendo ter proporções diferentes dependendo do tamanho da molécula e da ciclodextrina (DAS *et al*, 2013).

A encapsulação molecular de fármacos pelas CD's apresenta-se muito vantajosa sob o ponto de vista tecnológico e biológico, na medida em que modifica as propriedades físicas, químicas e biofarmacêuticas dos fármacos (PESSANHA *et al*, 2012).

Como pode ser observado na Figura 6, Sá-Barreto e Cunha-Filho (2008) demonstram que o incremento da biodisponibilidade por via oral, especialmente para fármacos pouco solúveis em água, é bastante significativo, principalmente quando comparado com as formulações tradicionais, apresentando concentração plasmática máxima maior e obtida na metade do tempo de uma formulação clássica.

Figura 6 Perfil plasmático teórico de uma formulação convencional e um complexo de inclusão com ciclodextrina



Fonte: Adaptado de Sá-Barreto e Cunha-Filho (2008).

O efeito biofarmacêutico da complexação é obtido pelo aumento da biodisponibilidade de fármacos através da complexação com CD's, devido ao incremento da solubilidade, dissolução, molhabilidade e permeabilidade que estes complexos promovem ao fármaco (GUEDES *et al*, 2008).

Deste modo, a presença de uma cavidade hidrofóbica, e de grupos hidroxila livres na parte externa da molécula, permite a dissolução de compostos de baixa solubilidade em meio aquoso. Esse aspecto molecular possibilita a aplicação de CD's na indústria farmacêutica, gerando a possibilidade de obtenção de novos medicamentos com propriedades físicas e químicas diferentes e o mesmo princípio ativo (BRITO, NASCIMENTO JR.; SANTOS, 2004).

#### 4 CONCLUSÃO

A versatilidade do uso das CD's permite que os complexos formados sejam aplicados em diferentes formas farmacêuticas como as formulações sólidas, líquidas, semissólidas e parenterais, possibilitando o uso por diversas vias de aplicação, seja oral, sublingual, dérmica, ocular, nasal, pulmonar ou injetável.

Devido às limitações de solubilidade que muitos fármacos apresentam, há uma dificuldade em atingir os níveis de dissolução desejados, consequentemente, esse fato faz

com que muitos fármacos existentes no mercado farmacêutico necessitem de novas formulações, visando melhorias nesse aspecto. A aplicação das CD's assume um impacto significativamente benéfico para contornar estes problemas de solubilidade de fármacos, sendo que a aplicação destes complexos é um vasto campo para investigação tecnológica na pesquisa e desenvolvimento de medicamentos, para otimização de formas farmacêuticas, especialmente no caso do tratamento da hipertensão pulmonar com medicamentos de uso por via oral.

## REFERÊNCIAS

ALLEN JUNIOR, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos. 9 ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

ALVES, L. D. S.; LYRA, M. A. M.; ROLIM, L. A.; PRESMICH, G. M. A.; ROLIM-NETO, P. J. Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v. 33, n. 1, p. 17-25, 2012.

ANDRADE, T. C. Estudo da Granulação por Solidificação de Materiais Fundidos em Leito Fluidizado Utilizando Dispersão Sólida de Indometacina. São Paulo: 2009, 121 p. (Mestrado em Medicamentos e Cosméticos). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

ANNAPURNA, M. M.; BISHT, S. P. S.; RAVI KUMAR, B. V. V.; RAJA KUMAR, V.; NARENDRA, A. Spectrophotometric determination of bosentan and its application in pharmaceutical analysis. Pharmacie Globale International Journal of Comprehensive Pharmacy, v. 2, n. 2, 2011.

ARAÚJO, M. V. G. Polímeros derivados de ciclodextrinas: síntese, caracterização e aplicação farmacêutica. Curitiba: 2011, 121 p. (Doutorado em Química). Setor de Ciências Exatas, Universidade Federal do Paraná.

AULTON, M. E.; ORTEGA, G. G. Delineamento de formas farmacêuticas. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

BALKRISHANA, D. T.; OMKAR, N. S.; AMRUTA, M. S. Bioequivalence study: overview. Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation, v. 3, n. 5, set./out., 2014.

BALVINDER, D.; NARENDRA, K. G.; PRAMOD, K. S. Formulation and evaluation of glibenclamide solid dispersion using different methods. Global Journal of Pharmacology, v. 8, n. 4, p. 551-556, 2014.

BIKIARIS, D.N. Solid dispersions, part II: new strategies in manufacturing methods for dissolution rate enhancement of poorly water-soluble drugs. Expert Opinion on Drug Delivery, v.8, p. 1663-1680, 2011.

BONAMICI, D. Sistema de Classificação Biofarmacêutica e Bioisencões. São Paulo: 2009, 159 p. (Mestrado em Fármacos e Medicamentos). Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 5 ed, v. 1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. Brasília, 2020.

BREWSTER, M. E.; LOFTSSON, T. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 59, p. 645-666, 2007.

BRITISH PHARMACOPOEIA. 2014. Disponível em:<  
<https://www.pharmacopoeia.com/Account/Login>>. Acesso em: 14 abr. 2015.

BRITTO, M. A. F. O.; NASCIMENTO JR., C. S.; SANTOS, H. F. Análise estrutural de ciclodextrinas: um estudo comparativo entre métodos teóricos clássicos e quânticos. *Química Nova*, v. 27, n. 6, p. 882-888, 2004.

CUNHA-FILHO, M. S. S.; SÁ-BARRETO, L. C. L. Utilização de ciclodextrinas na formação de complexos de inclusão de interesse farmacêutico. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 28, n 1, p. 1-9, 2007.

DAS, S. K.; RAJABALAYA, R.; DAVID, S.; GANI, N.; KHANAM, J.; NANDA, A. Cyclodextrins-The Molecular Container. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, v. 4, n. 2, p. 1694-1720, abr./jun., 2013.

DAS, S.; NARENDRA, A.; KUMAR, V. R.; ANNAPURNA, M. M. Validated new spectrophotometric methods for the estimation of bosentan in bulk and pharmaceutical dosage forms. *Journal of Pharmaceutical Education and Research*, v. 1, n. 2, 2010.

FRACETO, L. F.; Caracterização do complexo de inclusão Ropivacaína:β-ciclodextrina. *Química Nova*, v. 30, n. 5, p. 1203-1207, 2007.

GABBAY, E.; FRASER, J.; McNEIL, K.. Review of bosentan in the management of pulmonary arterial hypertension. *Vascular Health and Risk Management*, v. 6, n. 3, p. 887-900, 2007.

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

HOETTE, S.; JARDIM, C.; SOUZA, R. de. Diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar: uma atualização. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 36, n. 6, p. 795-811, 2010.

KUMAR, A. A.; KUMAR, A. A.; SANKAR, D. G. Development, estimation and validation of bosentan in bulk and in its pharmaceutical formulation by UV-VIS spectroscopic method. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, v. 2, n. 2, p. 225-230, abr./jun. 2011.

LOFTSSON, T.; DUCHÊNE, D. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 329, p. 1-11, 2007.

LOPES, A. A. Diagnóstico, Avaliação e Terapêutica da Hipertensão Pulmonar: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia. São Paulo: Unidade Clínica de Cardiologia Pediátrica e Cardiopatias Congênitas do Adulto Instituto do Coração (InCor) – HC-FMUSP, 2005.

LOUKAS, Y. L.; VRAKA, V.; GREGORIADIS, G. Drugs, in cyclodextrins, in liposomes: a novel approach to the chemical stability of drugs sensitive to hydrolysis. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 162, p. 137-142, 1998.

LYRA, M. A. M.; ALVES, L. D. S.; FONTES, D. A. F.; SOARES-SOBRINHO, J. L.; ROLIM-NETO, P. J. Ferramentas analíticas aplicadas à caracterização de complexos de inclusão fármaco-ciclodextrina. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 31, n. 2, p. 117-124, 2010.

MANNHEIMER, W. A. *Microscopia dos Materiais: Uma Introdução*. Rio de Janeiro: E-papers Serviços Editoriais, 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Ambrisentana e Bosentana para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, 2013.

MIRANDA, J. C. de.; MARTINS, T. E. A.; VEIGA, F.; FERRAZ, H. G. Cyclodextrins and ternary complexes: technology to improve solubility of poorly soluble drugs. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 47, n. 4, p. 665-681, out./dez., 2011.

MIRANDA, J. C. Obtenção e caracterização de complexos binários e ternários de benznidazol com ciclodextrinas e polímeros hidrossolúveis. São Paulo: 2008, 88 p. (Mestrado em Fármacos e Medicamentos). Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.

NADLER, S. T.; EDELMAN, J. D. Inhaled treprostinil and pulmonary arterial hypertension. *Vascular Health and Risk Management*, v. 6, p.1115-1124, 2010.

OLIVEIRA, R.; SANTOS, D.; COELHO, P. Ciclodextrinas: formação de complexos e sua aplicação farmacêutica. *Revista da Faculdade de Ciências da Saúde*, p.70-83, 2009.

ORTIZ, R. S.; ANTUNES, M. V.; LINDEN, R. Determinação de citrato de sildenafila e tadalafila por cromatografia líquida de ultraeficiência com detecção por arranjo de diodos (CLUE-DAD). *Química Nova*, v. 33, n. 2, p. 389-393, 2010.

PASQUINI, N. C.; PASQUINI, N. L. S. Biodisponibilidade da azitromicina livre e complexada em  $\beta$ -ciclodextrinas. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v. 1, p. 46-51, 2008.

PAUDEL, A.; WORKU, Z. A.; MEEUS, J.; GUNS, S.; VAN DEN MOOTER, G. Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: Formulation and process considerations. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 453, p. 253-284, 2012.

PESSANHA, A. F. V.; ROLIM, L. A.; PEIXOTO, M. S.; SILVA, R. M. F.; ROLIM-NETO, P. J. Influência dos excipientes multifuncionais no desempenho dos fármacos em formas farmacêuticas. *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 93, n. 2, p. 136-145, 2012.

RAMA, A. C. R.; VEIGA, F.; FIGUEIREDO, I. V.; SOUSA, A.; CARAMONA, M. Aspectos biofarmacêuticos da formulação de medicamentos para neonatos. *Fundamentos*

da complexação de indometacina com hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina para tratamento oral do fechamento do canal arterial. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 41, n. 3, jul/set, 2005.

REDDY, B. S.; JYOTHI, S. A.; NAVATHA, A. Enhancing the solubility of Candesartan cilexetil-Inclusion Complexation using  $\beta$ -CD. *International Journal of Drug Delivery*, v. 6, p. 170-185, 2014.

REVATIO: Citrato de Sildenafil comprimidos revestidos. Responsável técnico: Adriana L. N. Heloany. Itapevi: Laboratórios Pfizer Ltda, 2020. Bula de remédio.

RIEKES, M. K. Nimodipino: do polimorfismo à obtenção de dispersões sólidas amorfas destinadas ao tratamento da hipertensão arterial. Florianópolis: 2013. 285 p. (Mestrado em Farmácia). Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina.

ROSA, M. F.; SAVARIZ, F. C. Síntese e estudo da fotoestabilidade de derivados azalactônicos encapsulados em  $\beta$ -ciclodextrina. *Eclética Química*, v. 30, n. 4, p. 75-81, 2005.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUIN, M. E. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6 ed. London:Pharmaceutical Press, 2009.

SÁ-BARRETO, L. C. L.; CUNHA-FILHO, M. S. S. Ciclodextrina: Importante Excipiente Farmacêutico Funcional. *Latin American Journal of Pharmacy*, v. 27, n 4, p. 629-636, 2008.

SALTÃO, R.; VEIGA, F. Ciclodextrinas em novos sistemas terapêuticos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 37, n. 1, jan./abr. 2001.

SELEJ, M.; ROMERO, A. J.; CHANNICK, R. N.; CLOZEL, M. Development of Macitentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Annals of the New York Academy of Sciences*, p. 68-81, 2015.

SILVA, A. M. S. Efeito da incorporação de dantrolene e azumolene em  $\beta$ -ciclodextrina na regulação da contratilidade muscular. Rio de Janeiro: 2014, 77 p. (Mestrado em Farmacologia e Química Medicinal). Instituto de Ciências Biomédicas. Universidade Federal do Rio de Janeiro.

SILVA, K. E. R.; ALVES, L. D. S.; SOARES, M. F. R.; PASSOS, R. C. S.; FARIA, A. R.; ROLIM NETO, P. J. Modelos de avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos para a indústria farmacêutica. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 30, n. 2, p. 129-135, 2009.

TAKAHASHI, A. I. Obtenção e caracterização de complexos binários e ternários de sinvastatina e ciclodextrinas. São Paulo: 2009, 99 p. (Mestrado em Fármacos e Medicamentos). Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.

TRACLEER: Bosentana comprimidos revestidos. Responsável técnico: Fernanda Mendes. Rio de Janeiro: Actelion Pharmaceuticals do Brasil, 2015. Bula de remédio.

UNITED STATES PHARMACOPEIA 2015. Disponível em:<  
<http://www.uspnf.com/uspnf/login>>. Acesso em: 20 mai. 2015.

VIEIRA, R. P.; ROCHA L. T. S.; TEIXEIRA, L. R.; SINISTERRA, R. D.; COELHO, M. M.; BERALDO, H. Benzaldeído Semicarbazona: Um Candidato a Fármaco que Alia Simplicidade Estrutural a um Amplo Perfil de Atividades. *Revista Virtual de Química*, v. 2, n. 1, p. 2-9, 2010.

YANG, W.; CHOW, K. T.; LANG, B.; WIEDERHOLD, N. P.; JOHNSTON, K. P.; WILLIAMS III, R. O. In vitro characterization and pharmacokinetics in mice following pulmonary delivery of itraconazole as cyclodextrin solubilized solution. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 39, p. 336-347, 2010.