

ESTUDO TEÓRICO A EFICIÊNCIA E VANTAGENS DA ENCAPSULAÇÃO DE FÁRMACOS EM CICLODEXTRINAS.

Fernando Luiz Pirino Zanetti¹, Fernanda Malagutti Tomé²

^{1,2} Universidade Paulista, Rod. Presidente Dutra, Km 157,5 – Pista Sul – São José dos Campos – S.P. – Brasil CEP: 12300-000, Telefone 55 (12)39310475, e-mail: ffmtome@ig.com.br

Resumo- As ciclodextrinas, são moléculas proveniente da degradação do amido pela enzima ciclodextrina glicosiltransferase (CGTase), é um anel composto por moléculas de glicose, devido a suas dimensões ela acomoda moléculas simples com fármacos em sua cavidade. Para esta técnica, usa-se a tecnologia de microencapsulação, que consiste na aplicação de revestimentos diversos em partículas, sólidas ou líquidas; esta técnica encontra-se em rápida expansão e diferencia-se de outras técnicas de revestimento de partículas com diâmetro de até 5000 microns. Os complexos de inclusão envolvendo ciclodextrinas são considerados pela comunidade científica especializada como um dos sistemas de liberação controlada de maior eficiência, devido ao ajuste molecular entre o princípio ativo e as ciclodextrinas. Vários trabalhos na literatura descrevem aplicações de diferentes técnicas de análise ao estudo do efeito de formação dos compostos de inclusão entre ciclodextrinas e outros tantos solutos de interesse industrial e/ou farmacêutico.

Palavras-chave: Ciclodextrinas, encapsulação, fármacos, liberação.

Área do Conhecimento: Físico-química

Introdução

Desenvolvimento de sistemas de liberação controlada tem sido alvo de pesquisas há pelo menos quatro décadas. A tecnologia na obtenção molecular de carreadores e o estudo de suas interações com as drogas passíveis de encapsulamento têm proporcionado vantagens em contornar as limitações de propriedades físico-químicas (solubilidade), farmacodinâmicas (potencialização do efeito terapêutico), farmacocinéticas (controle da absorção e distribuição tecidual), além de possibilitar redução da toxicidade local e sistêmica. Entre os principais carreadores destacam-se os lipossomas e as ciclodextrinas, que vêm trazendo inúmeras vantagens no desenvolvimento de formulações de liberação controlada contendo anestésicos e outras drogas [1].

A degradação enzimática do amido, geralmente resulta na produção de dextrinas. Contudo, se o amido é degradado por uma enzima ciclodextrina glicosiltransferase (CGTase) são formados produtos cíclicos de ligação α -1-4, cujas moléculas apresentam a forma semelhante à de um cone truncado, estabilizado por ligações de hidrogênio intramoleculares, mantendo uma cavidade com propriedades hidrofóbicas. As hidroxilas primárias e secundárias, orientadas para as extremidades do cone, são responsáveis pela facilidade de solubilização na água e em outros solventes polares. O ambiente relativamente apolar do interior da cavidade confere a propriedade de abrigar compostos lipossolúveis, com interações hospedeiro-convidado não-

covalentes. As propriedades das ciclodextrinas são uma motivação crescente para a descoberta de novas aplicações, somadas às diversas utilizações já desenvolvidas nas indústrias farmacêuticas, químicas, de alimentos, cosméticos, dentre outras [2].

A ciclodextrina é um anel de moléculas de glicose responsável por estabilizar o medicamento e aumentar sua absorção, resultando assim em maiores níveis séricos e teciduais do fármaco.

A tecnologia da microencapsulação é uma tecnologia que está em rápida expansão. Como processo consiste num meio de aplicar revestimentos finos a partículas sólidas pequenas, ou a gotas de líquidos e dispersões. Microencapsulação diferencia-se de outras técnicas de revestimento por permitir o revestimento de partículas que variam de décimas de micron em diâmetro até 5000 microns [3].

A microencapsulação permite converter líquidos em sólidos, modificando as propriedades do colóide de superfície dos materiais, contribuindo para proteção ambiental, o controle de liberação de fármacos e a sua biodisponibilidade.

Devido à reduzida dimensão das partículas, na microencapsulação, estas podem ser distribuídas por todo trato gastrointestinal melhorando potencialmente a absorção do fármaco [4].

Materiais e Métodos

Este trabalho foi realizado a partir de dados literários, através de teses, publicações e livros. E estes dados foram compilados.

Revisão da literatura e discussão:

Atualmente, as propriedades já confirmadas com relação ao efeito das Ciclodextrinas sobre a farmacocinética de princípios ativos, são: [2]

- Solubilização de drogas apolares para o manuseio destas em formulações parenterais;

- Inibição de efeitos colaterais relacionadas com a toxicidade da droga, com a diminuição da rejeição pelo organismo e aumento do efeito desta;

- Proteção e estabilização da droga frente a reações de hidrólise e oxidação;

- Liberação controlada da droga, mantendo a concentração constante da mesma no organismo, aumentando o seu efeito ao longo do tempo.

As microcapsulas podem servir para modificar a liberação do fármaco, além de mascarar o sabor desagradável de alguns fármacos em comprimidos, pós ou suspensões, ou permitir que num único comprimido se encontrem ingredientes quimicamente incompatíveis, princípio que pode ser utilizado na preparação de cremes, pomadas, aerossóis, supositórios, injetáveis ou emplastos.

Por outro lado, esta técnica apresenta algumas limitações. Não existe, por exemplo, um único processo de microencapsulação universal que possa ser aplicado a qualquer tipo de material ou produto [5].

Para se entender o potencial desta tecnologia é necessário antes entender as propriedades das microcapsulas, tais como, a natureza do núcleo e dos materiais de revestimento, estabilidade e a liberação dos materiais revestidos, bem como os processos de microencapsulação. Deve-se, no entanto perceber que o método usado na produção de microcapsulas pode resultar em produtos de composição variada, qualidade e utilidade [5].

As propriedades de liberação dos materiais microencapsulados necessitam de considerações detalhadas, uma vez que o material de revestimento deve ser liberado de uma forma previsível e reprodutível. Uma grande variedade de mecanismos de liberação do material do núcleo encapsulado pode ser considerada. A ruptura do revestimento pode ocorrer por pressão, fricção, ou força de abrasão, cada qual sendo responsável por um mecanismo de liberação. Outros mecanismos incluem as mudanças de permeabilidade devidas à ação enzimática. Também a liberação pode ser conseguida a partir de revestimentos inertes por difusão ou liberação

do líquido que atravessa o revestimento. A velocidade de liberação depende da permeabilidade do revestimento ao líquido, à permeabilidade seletiva do revestimento ao material do núcleo, à espessura do revestimento e ao gradiente de concentração através da membrana de revestimento [8].

Os complexos de inclusão envolvendo as ciclodextrinas são considerados pela comunidade científica especializada como um dos sistemas de liberação controlada de maior eficiência devido ao ajuste molecular entre o princípio ativo e as ciclodextrinas [7].

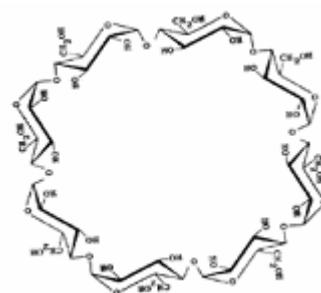


Fig. 1 – Ciclodextrina (geometria básica)

O uso de técnicas cada vez mais sofisticado para o estudo da formação dos complexos de inclusão faz parte de um estudo considerado como a fronteira da química atualmente. A química supramolecular consiste em um salto da escala macroscópica para a microscópica. Neste ponto de vista acreditamos que as diferenças nas propriedades físico-químicas macroscópicas ocorram devido a particularidades de interpretação teórica de resultados experimentais [5].

A química das ciclodextrinas é uma ferramenta neste sentido, pois a sua geometria concede a forma propícia para um ajuste molecular. São conhecidos, atualmente, vários tipos diferentes e derivados da geometria básica das ciclodextrinas (figura 1). Após estudos toxicológicos adequados foram comprovadas que nenhuma toxicidade poderia ser atribuída as ciclodextrinas; o número de artigos publicados aumentou de forma espantosa demonstrando um interesse crescente [7]. Atualmente acredita-se que a toxicidade das ciclodextrinas é baixa ou inexistente, pois não é conhecido qualquer mecanismo bioquímico que pudesse inviabilizar o seu uso em seres humanos. Estas interações dependem do reconhecimento molecular entre proteínas e enzimas existentes no organismo e as ciclodextrinas. O que é inviabilizado devido a sua diferença de tamanho, sendo que as Ciclodextrinas menores poderiam ajustar-se a fragmentos destas moléculas, porém, não são suficientemente grandes para afetar seu mecanismo biológico [1].

Conclusão

As ciclodextrinas têm se tornado alvo de pesquisas cada vez mais utilizadas, sendo hoje de grande importância para diversas áreas, principalmente Médicas e Farmacológicas, em busca de novas soluções para antigas formulações, bem como e novas formulações, que sejam mais eficazes e que tragam menores perdas de fármacos e efeitos colaterais para seus usuários. Por essa grande eficiência que apresenta, atualmente companhias especializadas em Ciclodextrinas, produzem, vendem e buscam associações com grupos de pesquisas para a elaboração de formulações específicas para aplicações medicamentosas.

Referências

[1] Cyclodextrins on Pharmacy, Szejtli, J., Kluwer Academic, 1992.

[2] DUCHENE, D. Proc. of 5th *International Symposium on Cyclodextrins*, Paris, 1990, Kluwer Academic.

[3] Cyclodextrins and their Inclusion Compounds, J. Szejtli, Akademiai Kiadó, Budapest, 1982.

[4] Food and Drug Administration, EUA, Internet site address: <http://www.fda.gov> – acessado em 01/05/2005.

[5] Chemical Reviews, 98(5) 1754, 1998.

[6] MedLine, revista on-line, Internet site address: <http://www.medLine.com> – acessado em 06/06/2005.

[7] LINO, A. C. S. – Estudo sobre o encapsulamento molecular de fármacos em ciclodextrinas. Tese de doutorado, Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química, Campinas, 2002.

[8] Inclusion Compounds, vol. 1, 2 and 3, Academic Press, London, 1994.