UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ELLEN CRISTINE PINEZE ALONSO

Desenvolvimento de complexos de inclusão sólidos contendo carvedilol e ciclodextrina pelas técnicas de leito fluidizado e *spray drying*

Goiânia
2016

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: **[X] Dissertação** **[ ] Tese**

2. Identificação da Tese ou Dissertação

Nome completo do autor: Ellen Cristine Pineze Alonso

Título do trabalho: Desenvolvimento de complexos de inclusão sólidos contendo carvedilol e ciclodextrina pelas técnicas de leito fluidizado e *spray drying*

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento [X] SIM [ ] NÃO[1]

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.

Assinatura do (a) autor (a)

Data: 22/03/2017

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

ELLEN CRISTINE PINEZE ALONSO

Desenvolvimento de complexos de inclusão sólidos contendo carvedilol e ciclodextrina pelas técnicas de leito fluidizado e *spray drying*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Goiás, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.
Área de Concentração: Fármacos e Medicamentos

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Neves Marreto

Goiânia
2016

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do
Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Pineze Alonso, Ellen Cristine
Desenvolvimento de complexos de inclusão sólidos contendo carvedilol e ciclodextrina pelas técnicas de leito fluidizado e spray drying [manuscrito] / Ellen Cristine Pineze Alonso. - 2016.
75 f.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Neves Marreto.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade Farmácia (FF), Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Goiânia, 2016.

1. Carvedilol. 2. Ciclodextrina. 3. Spray drying. 4. Leito fluidizado. I. Neves Marreto, Ricardo, orient. II. Título.

CDU 615.1

ATA DA SEÇÃO PÚBLICA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Aluno (a): Ellen Cristine Pineze Alonso

Orientador (a): Prof. Dr. Ricardo Neves Marreto

Título da Dissertação: "Desenvolvimento de complexos sólidos contendo carvedilol e ciclodextrinas pelas técnicas de leito fluidizado e *spray drying*".

Data: 31 de março de 2016

Horário: 08:30 horas

Local: sala de aula do programa/anexo II da Faculdade de Farmácia

Sugestões*:

*Obs: *sugestão de alteração de título da dissertação deve ser acompanhada de justificativa.*

Parecer da Banca Examinadora

Membro	Aprovado/Reprovado	Assinatura
Prof. Dr. Ricardo Neves Marreto (FF/UFG) - *Presidente*	APROVADO	
Prof. Dr. Marcílio Sérgio Soares da Cunha Filho (UnB)	Aprovado	
Prof. Dr. Felipe Terra Martins (IQ/UFG)	APROVADO	
Profa. Dra. Stephânia Fleury Taveira (FF/UFG) - Suplente		

Parecer Final	Aprovado/Reprovado	Aprovado

AGRADECIMENTOS

À Deus, por estar à frente de tudo guiando meus passos, e por me honrar em conhecer e trabalhar com pessoas fantásticas.

Ao Prof. Ricardo Neves Marreto, pela oportunidade, dedicação, paciência, confiança e a todos os aspectos relevantes ao desenvolvimento deste trabalho.

À Ashland do Brasil, em especial a Daniela e Karina pela parceria, dedicação e trabalho em equipe, que foram essenciais para a complementação dos estudos.

À minha querida filha Sophia e extraordinário marido Christian, por todo amor, paciência, companheirismo e compreensão.

A meus pais Paulo e Iorly pelo amor e incentivo incondicionais. Obrigada por serem meus exemplos de vida.

Ao melhor irmão do mundo, Elton, pelo amor, amizade e companheirismo de todas as horas.

A todos os meus familiares que sempre estiveram na torcida, em especial à minha avó Iracema e Tia Landa pelas suas orações diárias.

Aos queridos amigos solidianos, Aline, André, Carolina, Fernanda, Leticia, Luís Antônio, Neemias, Raphael e Thainá. Obrigada por me acolherem nesta grande família, pela discussão e solução dos mais variados problemas, e principalmente pelo companheirismo, palavras de conforto e socorro de todas horas.

Não poderia deixar de fazer um agradecimento especial ao Luís por toda paciência, ajuda, companheirismo ao longo do desenvolvimento de todo o trabalho.

À Fernanda, por estar sempre pronta e disposta a ajudar em tudo o que for necessário, pelo otimismo e palavras de conforto.

Aos amigos do Farmatec, Jeanne, Lorena, Marilisia, Marcilia, e em especial ao Emílio pela ajuda na solução dos mais variados problemas.

As minhas queridas amigas Rosely, Monise, Edna, Darlene e Edagna por todo apoio e preocupação.

Obrigada a todos!

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha querida e amada filha, razão de toda mudança de vida. Faço tudo por você e pela sua felicidade.

Ao meu marido Christian, por tornar estes dias mais leves. Sem você nada faria sentido.

Aos meus pais Paulo e Iorly, e meu irmão Elton, incansáveis incentivadores, pelos quais tenho profunda admiração, amor e respeito.

RESUMO

Introdução: As ciclodextrinas têm sido amplamente utilizadas principalmente na indústria farmacêutica. Esses adjuvantes são usados na complexação de fármacos que apresentam baixa solubilidade aquosa, resultando em produtos com maior biodisponibilidade e portanto, efeito terapêutico superior. O carvedilol (CARV) é um fármaco pouco solúvel utilizado no tratamento da hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva. Esse fármaco tem biodisponibilidade oral de apenas 25%, devido à sua baixa solubilidade aquosa e ao efeito de primeira passagem metabólica, sendo um excelente candidato a complexação com as ciclodextrinas. No entanto, o uso de ciclodextrinas em formas farmacêuticas sólidas é limitado pela necessidade de adicionar elevadas quantidades desses adjuvantes na formulação, o que ocasiona à diluição do fármaco e o aumento indesejado no tamanho da forma farmacêutica. Assim, diversas estratégias têm sido empregadas para aumentar a eficiência de complexação e reduzir a quantidade de ciclodextrina utilizada, como a ionização de fármacos associada a formação de complexos de inclusão. Outra preocupação importante é a seleção do método de complexação, pois é necessário desenvolver técnicas eficientes, econômicas e de fácil escalonamento visando a futura produção industrial dos complexos. O método de *spray drying* tem sido muito investigado para a obtenção de complexos com ciclodextrinas, mas apresenta baixa eficiência energética e custo elevado. Por outro lado, o método de leito fluidizado tem sido extensivamente utilizado na indústria farmacêutica, mas seu emprego como método de complexação durante a granulação de pós ainda não foi descrito na literatura. **Objetivo:** A proposta deste trabalho foi obter e caracterizar complexos de inclusão contendo carvedilol e ciclodextrinas, pelas técnicas de *spray drying* e leito fluidizado, visando melhorar a dissolução do fármaco a partir de formas farmacêuticas sólidas. **Materiais e Métodos:** Estudo de solubilidade de fases com diferentes tipos de ciclodextrinas foram realizados em soluções de pH 1,2 e 6,8, sob temperatura ambiente, durante 48 horas. Complexos sólidos binários foram preparados pelas técnicas de *spray drying* e leito fluidizado. Os complexos de inclusão foram caracterizados por espectroscopia na região do infravermelho (FTIR), calorimetria exploratória diferencial (DSC), morfologia, tamanho de partícula, fluxo e avaliados quanto a dissolução do fármaco. **Resultados e discussão:** A ciclodextrina que apresentou melhor capacidade de solubilização do carvedilol foi a hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD) com maior grau de substituição (Cavitron W7 HP7). Complexos binários CARV: HPβCD, preparados por *spray drying* e leito fluidizado, em pH 2,2, apresentaram os melhores resultados, sendo o aumento na taxa de dissolução de 7 e 6 vezes, respectivamente. No entanto, a dispersão sólida preparada em leito fluidizado apresentou propriedades de fluxo superiores demonstrando que esta técnica é a mais adequada para a produção de formas sólidas em grande escala. Adicionalmente, os complexos contendo HPγCD também apresentaram resultados de dissolução satisfatórios, sendo esta ciclodextrina modificada uma alternativa para a formação de complexos de inclusão contendo CARV.

Palavras chave: carvedilol, ciclodextrina, *spray drying*, leito fluidizado.

ABSTRACT

Introduction: Cyclodextrins have been used in several industries segments, mainly in the pharmaceutical industry. This material has been employed in the complexation of poorly soluble drugs with the aim to increase bioavailability and effect. Carvedilol (CARV) is a poor soluble drug used in the treatment of hypertension and congestive heart failure. Its oral bioavailability is reduced to 25%, due to their low aqueous solubility and first pass effect. Because of this, it is an excellent choice to form inclusion complexes with cyclodextrins. However, the use of cyclodextrins have some limitations, once it is necessary to use a large amount in the formulation and it can cause dilution of the drug and it can result in a solid oral form with inappropriate dimensions. Therefore, different strategies have been used to enhance complexation efficiency and reduce the amount of cyclodextrin, like the combination of the effect of drug ionization and inclusion complexes. In addition, the choice of the technique used to produce inclusion complexes is very important, because it is necessary to develop economic and effective techniques, which have been easily scalable to produce inclusion complexes in the industry. Spray drying technique have been extensively studied in cyclodextrin complexation, but this method is very expensive and presents lower efficiency. On the other hand, fluid-bed granulation has been widely used in the production of solid dosage forms but the use of this technique to produce cyclodextrin inclusion complexes is not described in the literature. **Objective:** The purpose of this study is to produce and characterize inclusion complexes containing carvedilol and cyclodextrin, using spray drying and fluidized bed techniques, with the aim to enhance drug dissolution rate. **Material and methods:** Phase solubility studies were performed using various cyclodextrins, in pH 1,2 and 6,8, at room temperature, during 48 hours. Binary complexes were produced by spray drying and fluidized bed techniques. FTIR spectroscopy, DSC analysis, morphology, particle size, flowability and dissolution studies were performed to characterize the inclusion complexes. **Results and discussion:** Hidroxypropyl-β-cyclodextrin Cavitron W7 HP7 had the better solubility results. Thus, binary complexes CARV: HPβCD prepared by spray drying and fluidized bed techniques in pH 2,2 showed better results and dissolution rate was 7 and 6 folds, respectively. However, solid dispersion prepared by fluid-bed presented better flowability indicating that this technique is the most appropriate for a large-scale production of solid dosage forms. Additionally, complexes containing HPγCD showed good dissolution rate and could be considered as one more option for CARV complexation with great performance of inclusion complex formation in solid state.

Key words: carvedilol, cyclodextrin, spray drying, fluid-bed.

LISTA DE ABREVIÇÕES

CARV	Carvedilol
CD	Ciclodextrina
αCD	α-ciclodextrina
βCD	β-ciclodextrina
γCD	γ-ciclodextrina
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
EC	Eficiência de complexação
FTIR	Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier
HPβCD	Hidroxipropil-β-ciclodextrina
HPγCD	Hidroxipropil -γ-Ciclodextrina
HPβCD HP5	Hidroxipropil-β-ciclodextrina, Cavitron W7 HP5®
HPβCD HP7	Hidroxipropil-β-ciclodextrina, Cavitron W7 HP7®
Kc	Constante de complexação
LAC	Lactose momohidratada, Flowlac 100®
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
LF	Leito fluidizado
MF	Mistura física
RM	Razão molar
SBEβCD	Sulfobutil-éter-β-ciclodextrina
SD	*Spray drying*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Propriedades físico-químicas das ciclodextrinas naturais..... 16
Tabela 2: Principais derivados da βCD 19
Tabela 3: Composição dos complexos sólidos contendo carvedilol 38
Tabela 4: Parâmetros de operação do s*pray drying*..... 39
Tabela 5: Parâmetros de operação do leito fluidizado..... 40
Tabela 6: Valores de Kc (Mol $^{-1}$), EC e RM para as ciclodextrinas naturais em pH 1,2 e 6,8. 45
Tabela 7: Valores de Kc (Mol $^{-1}$), EC e RM para as ciclodextrinas substituídas em pH 1,2 e 6,8. 47
Tabela 8: Parâmetros de dissolução do carvedilol não-processado, das misturas físicas e complexos contendo carvedilol e HPβCD preparados por *spray drying* e leito fluidizado em pH 2,2. 60
Tabela 9: Tamanho de partícula e fluxo dos complexos de inclusão contendo carvedilol HPβCD preparados pelas técnicas de *spray drying* ou leito fluidizado. 62
Tabela 10: Parâmetros de dissolução do carvedilol não-processado, das misturas físicas e complexos contendo carvedilol e HPγCD preparados por *spray drying* e leito fluidizado em pH 2,2. 69
Tabela 11: Tamanho de partícula e fluxo dos complexos de inclusão contendo carvedilol HPγCD preparados pelas técnicas de *spray drying* ou leito fluidizado. 70

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura química e formato tridimensional da α, β, e γ ciclodextrinas 15
Figura 2: Conformação tridimensional tronco-cônica das ciclodextrinas formadas por moléculas de glicose..... 16
Figura 3: Localização dos grupos hidroxilas na βCD..... 18
Figura 4: Representação esquemática da formação de um complexo de inclusão de ciclodextrina..... 21
Figura 5: Diagrama de solubilidade de fases de Higuchi e Connors (1965) 24
Figura 6: Estrutura molecular plana do carvedilol. 30
Figura 7: *Spray dryer* LM MSD 1.0, Labmaq do Brasil 39
Figura 8: Diagrama de solubilidade de fases do carvedilol em soluções de ciclodextrinas naturais em pH 1,2 e 6,8..... 44
Figura 9: Diagrama de solubilidade de fases do carvedilol em soluções de ciclodextrinas substituídas em pH 1,2 e 6,8 46
Figura 10: Espectro de FTIR do carvedilol não-processado e seco por *spray drying.* 50
Figura 11: Curva DSC do carvedilol não-processado e seco por *spray drying.* 51
Figura 12: Fotomicrografias do carvedilol não-processado e seco por *spray drying*. 52
Figura 13: Perfil de dissolução do carvedilol não-processado e seco por *spray drying.* 52
Figura 14: Espectros de FTIR dos complexos binários preparados por *spray drying,* em soluções com diferentes pHs. 53
Figura 15: Curvas DSC dos complexos binários preparados por *spray drying,* em soluções com diferentes pHs. 55
Figura 16: Perfil de dissolução dos complexos binários preparados por *spray drying,* em soluções com diferentes pHs. 56
Figura 17: Espectro de FTIR das misturas físicas e complexos contendo carvedilol e HPβCD preparados por *spray drying* e leito fluidizado em pH 2,2. 57
Figura 18: Curvas DSC das misturas físicas e complexos contendo carvedilol e HPβCD preparados por *spray drying* e leito fluidizado em pH 2,2. 58
Figura 19: Perfil de dissolução das misturas físicas e complexos contendo carvedilol e HPβCD preparados por *spray drying* e leito fluidizado em pH 2,2. 60
Figura 20: Fotomicrografias eletrônicas de varredura (MEV) das misturas físicas e complexos contendo carvedilol e HPβCD preparados por *spray drying* e leito fluidizado em pH 2,2. 63
Figura 21: Perfil de dissolução dos complexos carvedilol e HPβCD obtidos por leito fluidizado antes e após trituração..... 64
Figura 22: Espectros de FTIR das misturas físicas e complexos contendo carvedilol e HPγCD preparados por *spray drying* e leito fluidizado em pH 2,2. 66
Figura 23: Curvas DSC das misturas físicas e complexos contendo carvedilol e HPγCD preparados por *spray drying* e leito fluidizado em pH 2,2. 67
Figura 24: Perfis de dissolução das misturas físicas e complexos contendo carvedilol e HPγCD preparados por *spray drying* e leito fluidizado em pH 2,2. 68
Figura 25: Fotomicrografias eletrônicas de varredura (MEV) dos complexos contendo carvedilol e HPγCD preparados por *spray drying* e leito fluidizado em pH 2,2. 70

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 13
2 REVISÃO DE LITERATURA 15
2.1 Ciclodextrinas 15
2.2 Ciclodextrinas modificadas 17
2.3 Formação de complexos de inclusão 20
2.3.1 Estequiometria de complexação 22
2.3.2 Técnicas usadas para obtenção de complexos de inclusão sólidos 25
2.4 Formas farmacêuticas sólidas contendo CDs e suas limitações 27
2.5 Carvedilol: Propriedades físico-químicas e complexação com ciclodextrinas 29
3 OBJETIVOS 34
3.1 Objetivo Geral 34
3.2 Objetivos Específicos 34
4 MATERIAIS E MÉTODOS 35
4.1 Matérias-primas 35
4.2 Aparelhos e Equipamentos 35
4.3 Métodos 36
4.3.1 Quantificação do carvedilol por espectrofotometria na região do UV-Visível 36
4.3.2 Estudo de solubilidade de fase 36
4.3.3 Preparo das misturas físicas e obtenção dos complexos sólidos por *spray drying* e leito fluidizado 37
4.3.4 Obtenção do complexo pela técnica de *spray drying* 38
4.3.5 Obtenção dos complexos pela técnica de leito fluidizado 40
4.3.6 Caracterização dos complexos por calorimetria exploratória diferencial (DSC) 40
4.3.7 Caracterização dos complexos por espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) 41
4.3.8 Determinação do fluxo 41
4.3.9 Determinação do tamanho de partícula 41
4.3.10 Morfologia 42
4.3.11 Estudo de dissolução 42
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO 43

5.1. Estudos de solubilidade de fases do carvedilol em soluções contendo diferentes tipos de ciclodextrinas 43
5.2. Obtenção dos complexos de inclusão sólidos contendo carvedilol 48
5.3. Caracterização dos complexos de inclusão sólidos contendo carvedilol 48
5.3.1. Caracterização dos complexos contendo carvedilol e HPβCD obtidos por *spray drying* e leito fluidizado. 49
5.3.2. Caracterização dos complexos contendo carvedilol e HPγCD obtidos por *spray drying* e leito fluidizado. 65
5.3.3. Comparação da performance dos complexos de inclusão contendo carvedilol e HPβCD ou HPγCD. 71
6 CONCLUSÃO 72
7 REFERÊNCIAS 73

1 INTRODUÇÃO

Ciclodextrinas (CDs) são oligossacarídeos obtidos a partir da degradação enzimática do amido, possuindo estrutura cíclica formada por unidades de D-glucopiranose ligadas através de ligações *α* (1-4). Estas moléculas possuem conformação tronco-cônica, com superfície externa hidrofílica e cavidade interna hidrofóbica (MURA, 2014). As CDs naturais são denominadas α-, β- e γ- CDs, sendo compostas, respectivamente, por seis, sete e oito unidades monoméricas (LOFTSSON e BREWSTER, 2012). Devido à toxicidade e baixa solubilidade das CDs naturais, surgiu a necessidade de modifica-las, através da incorporação de grupos funcionais aos grupamentos hidroxílicos reativos dando origem a 3 classes de CDs: derivados hidrofílicos, hidrofóbicos e as CDs ionizáveis (UEKAMA et al., 1998).

As CDs têm sido utilizadas em diversos segmentos industriais, sendo uma das principais aplicações na indústria farmacêutica, a complexação de fármacos com o objetivo de aumentar a solubilidade, resultando na mellhora da biodisponibilidade e do efeito farmacológico (DEL VALLE, 2004).

O carvedilol (CARV) é um beta-bloqueador não seletivo utilizado no tratamento de insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão arterial (BEHN et al., 2001). Este fármaco é categorizado como sendo de classe II no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS), sendo um composto básico, com pKa de 7,8, lipofílico, que apresenta logP de 3,8 e baixa solubilidade em água. Possui peso molecular de 406,5 e fórmula molecular $C_{24}H_{26}N_2O_4$ (LOFTSSON et al., 2008). Sua biodisponibilidade oral é de apenas 25% da dose administrada, devido à sua baixa solubilidade aquosa e ao extensivo efeito de primeira passagem metabólica (POKHARKAR et al., 2009). Dessa forma, o CARV é um excelente candidato à complexação com CDs, pois sua administração oral na forma de complexos pode levar a redução da dose, aumento da efetividade e da segurança da terapia medicamentosa.

Apesar das inúmeras vantagens, a utilização das CDs em formas farmacêuticas orais sólidas pode ser limitada pela elevada quantidade de adjuvante, frequentemente necessária para a complexação, o que pode levar à diluição excessiva do fármaco e ao aumento inaceitável nas dimensões da forma farmacêutica. Portanto, faz-se necessária a utilização de outras estratégias com o

objetivo de aumentar a eficiência de complexação fármaco: CD (LOFTSSON e BREWSTER, 2012).

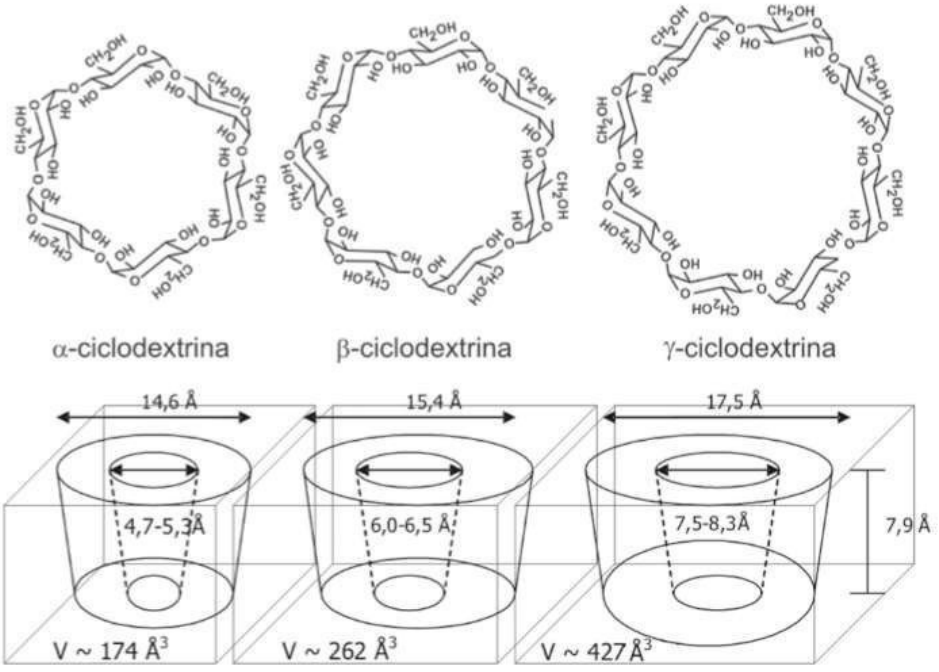
Existem diversas maneiras de se aumentar a eficiência de complexação como a formação de complexos ternários com compostos de naturezas diversas (KURKOV e LOFTSSON, 2013). Outra estratégia baseia-se na ionização de fármaco através do controle de pH do meio reacional (LI et al., 1998; LOFTSSON e BREWSTER, 2012). Além disso, a escolha da técnica para obtenção de complexos de inclusão em estado sólido é de fundamental importância pois também impacta diretamente na eficiência de complexação (CUNHA-FILHO e SÁ BARRETO, 2007). Ademais, cada processo pode dar origem a produtos com diferentes propriedades tecnológicas (fluxo, tamanho de partícula, morfologia). O *spray drying* é um processo comumente estudado e utilizado no preparo de complexos de inclusão com CDs e que tem como vantagem o fato de resultar na obtenção de produtos secos (PAUDEL et al., 2012). Já a técnica de leito fluidizado não é muito explorada com esta finalidade, apesar de ser muito utilizada na indústria farmacêutica por ser um processo rápido, versátil e capaz de produzir insumos com propriedades de fluxo satisfatórias (Parickh, 2005). Assim, o objetivo do presente estudo foi obter complexos de inclusão contendo CARV e diferentes tipos de CDs, incluindo a HPγCD, que ainda não foi testada com este fármaco no estado sólido, avaliando a influência do pH do meio reacional na formação do complexo de inclusão. Adicionalmente, objetivou-se comparar os complexos obtidos por *spray drying* com aqueles preparados em leito fluidizado, no intuito de obter dispersões sólidas com boas propriedades tecnológicas, que resultem no aumento na taxa de dissolução do CARV,

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Ciclodextrinas

Ciclodextrinas (CDs) são oligossacarídeos obtidos a partir da degradação enzimática do amido pela enzima ciclodextrina glicosiltransferase. Esses compostos possuem estrutura cíclica formada por unidades de D-glicopiranose ligadas através de ligações α (1-4) (MURA, 2014). As CDs naturais são denominadas α, β e γCDs, sendo compostas, respectivamente, por seis, sete e oito unidades de glicose (LOFTSSON e BREWSTER, 2012). Conforme apresentado na Figura 1 e na Tabela 1, estes diferentes tipos de CDs (α, β, e γ), possuem características físicas e químicas distintas.

Figura 1: Estrutura química e formato tridimensional da α, β, e γ ciclodextrinas



Fonte: (VENTURINI, 2008)

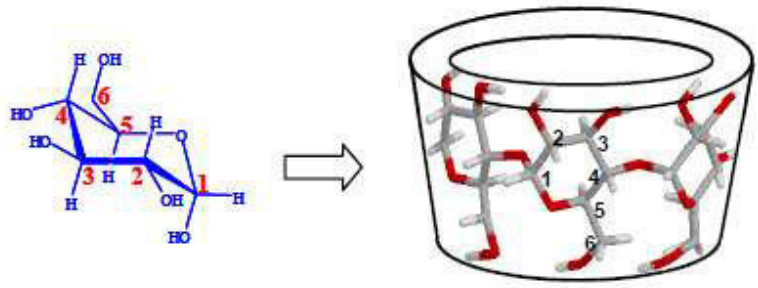
Tabela 1: Propriedades físico-químicas das ciclodextrinas naturais.

	αCD	βCD	γCD
Número de unidades de glicose	6	7	8
Peso molecular (g mol^{-1})	972	1135	1297
Solubilidade em água a 25°C (% m/v)	14,5	1,85	23,2
Diâmetro interno da cavidade (Å)	4,7-5,3	6,0-6,5	7,5-8,3
Diâmetro externo da cavidade (Å)	14,6	15,4	17,5
Altura da cavidade (Å)	7,9	7,9	7,9
Volume da cavidade ($Å^3$)	174	262	427
Conteúdo de água ligada (%, m/m)	10,2	12,2-14,5	8,13-17,7
Moléculas de água na cavidade	6	11	17

Fonte: Adaptado Del Valle, M (2004), Mura, P. (2014), Venturini, C. G., et al. (2008).

As moléculas das CDs possuem conformação tronco-cônica, conforme demonstrado na Figura 2, com grupos hidroxílicos orientados para o exterior do cone, conferindo caráter hidrofílico a sua superfície externa. A cavidade interna da CD é formada pelo esqueleto carbônico dos resíduos de glicose e apresenta ligações do tipo éter, o que confere hidrofobicidade a essa região. A disposição dos grupos hidrofílicos e hidrofóbicos no exterior e interior da cavidade é a responsável pela solubilidade aquosa intrínseca das CDs, e ao mesmo tempo, por sua grande capacidade de encapsular moléculas hidrofóbicas (SÁ BARRETO e CUNHA-FILHO, 2008).

Figura 2: Conformação tridimensional tronco-cônica das ciclodextrinas formadas por moléculas de glicose.



(A) (B)

Fonte: Adaptado Budal (2003). (A) molécula de glicose com a marcação dos carbonos de 1 a 6; (B) representação tridimensional do posicionamento das unidades de glicose na molécula de ciclodextrina.

As CDs têm sido utilizadas nas indústrias alimentícia, cosmética, química e farmacêutica. Seus principais usos são a proteção dos agentes encapsulados contra a luz e oxigênio, modificação da reatividade química de moléculas, fixação de substâncias altamente voláteis, mascaramento de sabor e odor desagradável e, aumento da solubilidade de fármacos pouco solúveis. Na indústria farmacêutica, as CDs vem sendo utilizadas com diferentes propostas, mas principalmente na complexação de fármacos com o objetivo de aumentar a sua solubilidade, resultando em aumento da biodisponibilidade e do efeito farmacológico. Além disso, é possível diminuir a dose de fármaco administrada, levando à redução de seus efeitos colaterais (DEL VALLE, 2004).

Chowdary e Srivinas (2006) ressaltaram que o número de aplicações das CDs em formulações farmacêuticas tem aumentado ao longo dos anos devido à aprovação destas substâncias pelas diversas agências regulatórias, resultado de sua baixa toxicidade. Loftsson e Brewster (2012), ressaltam a baixa toxicidade das CDs quando comparada a outros excipientes como os tensoativos, alguns polímeros solúveis em água e solventes orgânicos. A composição química das CDs não possibilita a difusão destas moléculas pelas membranas biológicas, sendo consideradas praticamente não-toxicas quando administradas pela via oral.

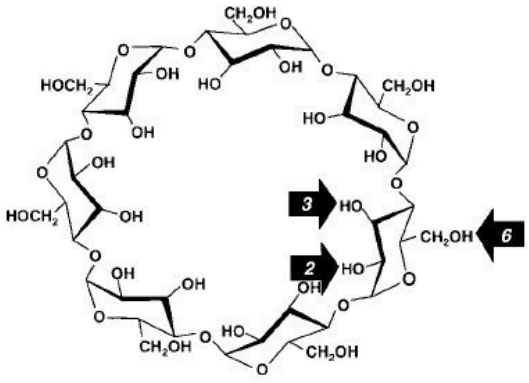
2.2 Ciclodextrinas modificadas

A solubilidade aquosa das CDs naturais é baixa, provavelmente devido a força de ligação das moléculas de CDs no estado cristalino. A βCD, por formar ligações de hidrogênio intramoleculares, apresenta reduzida interação com as moléculas de água da vizinhança e, por isso, é a CDs natural de menor solubilidade aquosa. Apesar disso, βCD é a CD mais empregada na indústria farmacêutica, devido ao seu baixo custo (LOFTSSON e DUCHÊNE, 2007). É importante ressaltar que a reduzida solubilidade em água da βCD aumenta sua tendência a cristalização e limita sua utilização em soluções parenterais. Além disso, a βCD apresenta nefrotoxicidade quando administrada pela via endovenosa, pois não é metabolizada e se acumula na forma de complexos cristalinos insolúveis nos rins. Assim, todos estes fatores apontam para a necessidade de realizar modificação na βCD, no intuito de ampliar sua solubilidade e inserir outras funcionalidades (UEKAMA et al., 1998).

A βCD, assim como as outras CDs naturais, apresenta diversos grupos hidroxílicos que podem ser modificados quimicamente, sendo a hidroxila ligada ao carbono 6 mais reativa que a ligada ao carbono 3. No entanto, o preparo de derivados homogêneos e seletivos não é uma tarefa muito fácil, uma vez que a α, β e γCDs, apresentam 18, 21 e 24 grupos hidroxílicos passíveis de substituição, respectivamente (FRÖMMING e SZEJTLI, 1992).

A Figura 3, representa a localização dos grupamentos –OH reativos presentes na estrutura da βCD (UEKAMA et al., 1998).

Figura 3: Localização dos grupos hidroxilas na βCD.



Fonte: Adaptado Uekama et al., 1998. As setas indicam os grupos hidroxilas situados em C_2, C_3 e C_6;

Na Tabela 2, estão apresentados diferentes derivados da βCD e suas principais características e aplicações (OLIVEIRA et al., 2009).

Devido a disponibilidade destas hidroxilas, é possível incorporar diferentes grupos funcionais à superfície externa da molécula, dando origem a 3 classes de CDs: derivados hidrofílicos, hidrofóbicos e as CDs ionizáveis. Os derivados hidrofílicos possuem maior solubilidade em água, sendo bastante utilizados para aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis. As CDs hidrofóbicas são utilizadas como carreadores de fármacos solúveis visando proporcionar sua liberação prolongada, uma vez que elas reduzem a oferta do fármaco no meio. Já as CDs ionizáveis podem modificar a taxa de liberação do fármaco, dependendo do pH da solução e ligam-se as membranas celulares podendo alterar a função da barreira biológica (UEKAMA et al., 1998).

Tabela 2: Principais derivados da βCD

Ciclodextrina	Características	Aplicação
Derivados hidrófilos		
Ciclodextrinas metiladas		
2,6-di-O-metil-βCD 2,3,6-tri-O-metil-βCD Metil-βCD	Solúveis em água e solventes orgânicos, tensoativos, hemolíticas.	Via oral, dérmica e subcutânea.
Ciclodextrinas hidroxialquiladas		
2-hidroxietil-βCD 2-hidroxipropil-βCD 3-hidroxipropil-βCD 2,3-hidroxipropil-βCD	Mistura amorfa com diferentes graus de substituição, elevada hidrossolubilidade, baixa toxicidade.	Via oral, dérmica, endovenosa, e em mucosas.
Ciclodextrinas ramificadas		
6-O-glicosil-βCD 6-O-maltosil-βCD	Elevada hidrossolubilidade, baixa toxicidade.	Via oral, dérmica, endovenosa, e em mucosas.
Ciclodextrinas etiladas		
2,6-di-O-etil-βCD 2,3,6-tri-O-etil-βCD	Baixa hidrossolubilidade, solúvel em solventes orgânicos, tensoativos	Via oral e subcutânea (liberação retardada).
Ciclodextrinas aciladas		
2,3,6-tri-O-acetil-βCD 2,3,6-tri-O-propanol-βCD 2,3,6-tri-O-butanol-βCD 2,3,6-tri-O-valeril-βCD	Baixa hidrossolubilidade, solúvel em solventes orgânicos; filmogênea e propriedades adesivas.	Via oral e dérmica (liberação retardada).
Derivados ionizáveis		
Ciclodextrinas aniônicas		
6-O-carboximetil-O-etil-βCD	pKa: 3 – 4, solúvel a pH > 4	Via oral, dérmica e em mucosas.
βCDs sulfatadas	pKa > 1, hidrossolúvel	Via oral, em mucosas.
Sulfobutil-éter-βCD	Elevada hidrossolubilidade	Intravenosa.

Fonte: Adaptado de Oliveira et al., 2009.

A encapsulação de moléculas hidrofóbicas no interior da cavidade das CDs (discutida em detalhes abaixo) pode ser afetada pela substituição dos grupos hidroxilas da CD natural. As substituições podem proporcionar maior proteção à molécula hóspede ou, de forma contrária, podem causar impedimento estérico,

dificultando o processo de inclusão. Além disso, é possível observar a formação de novas ligações de hidrogênio, quando o substituinte possui grupamentos capazes de estabelecer tais interações. Normalmente, moléculas ligantes (p.ex., fármacos hidrofóbicos) maiores sofrem maior impedimento estérico, tendo sua constante de ligação (Kc) diminuída na CD modificada. Já para ligantes menores, os efeitos das ligações de hidrogênio e proteção da molécula, superam o impedimento estérico (BUVÁRI-BARCZA e BARCZA, 1999).

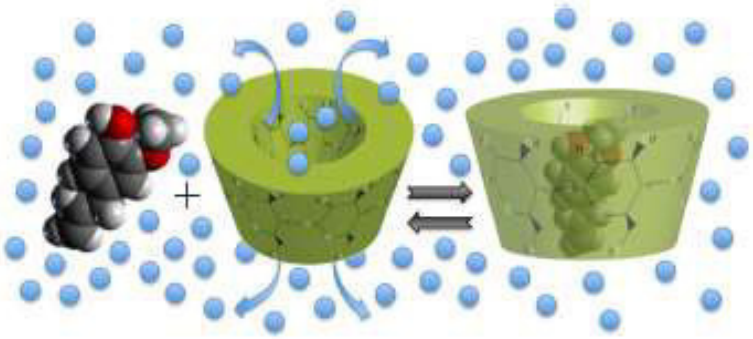
A HPβCD é especialmente popular, sendo produzida a partir da reação da βCD com óxido de propileno, em solução alcalina. Nessa reação, um ou mais grupos hidroxilas da CD se ligam aos radicais hidroxipropil. O grau de substituição depende das condições reacionais como quantidade de reagente, tempo e temperatura. O número de substituições pode ser expresso em diferentes formas: (1) grau de substituição, que denota o número de grupos hidroxila substituídos por unidade de glicose. Pode ser 1, 2 ou 3; (2) grau de substituição médio, que denota o número de grupos hidroxila substituídos por unidade de glicose presentes na molécula de CD. Pode ser 0 a 3; (3) grau de substituição molar médio, que expressa o número de grupos hidroxipropil por unidade de glicose. Pode ser maior que 3, devido a formação de cadeias (FRÖMMING e SZEJTLI, 1992).

2.3 Formação de complexos de inclusão

O emprego farmacêutico das CDs depende da formação de complexos de inclusão entre elas e os fármacos. A complexação é um fenômeno molecular estequiométrico no qual uma molécula de tamanho adequado (dita hóspede, ligante, substrato, *guest*) interage com a cavidade interna da CD (dita molécula hospedeira, *host*). A complexação pode ocorrer pela inclusão total ou parcial do hóspede na cavidade interna da CD (LOFTSSON et al., 1994). Uma variedade de forças não covalentes, como forças de van der Waals, interações hidrofóbicas e outras forças são responsáveis pela formação de um complexo de inclusão estável. Nenhuma ligação covalente é quebrada ou formada durante a complexação, sendo a variação de entalpia resultante da liberação das moléculas de água da cavidade interna da CD a força motriz mais importante desta interação (DEL VALLE, 2004). Conforme representado na Figura 4, o mecanismo completo de inclusão é composto das seguintes etapas: (1) dessolvatação do hóspede e da cavidade interna da CD; (2)

ocorrência de mudanças conformacionais, tanto na CD quanto no hóspede; (3) interação hóspede-hospedeiro; (4) reorganização do solvente ao redor e na cavidade interna da CD, e; (5) relaxamento estrutural do complexo formado (VENTURINI et al., 2008).

Figura 4: Representação esquemática da formação de um complexo de inclusão de ciclodextrina.



Fonte: (MURA, 2014)

Fatores relativos ao hóspede, como o número e posição de grupos funcionais ligados a cadeia alifática e/ou aromática, flexibilidade e quiralidade são determinantes para termodinâmica da complexação (REKHARSKY et al., 1998). Além disso, a termodinâmica de formação do complexo de inclusão depende do meio e das características eletrônicas da molécula hóspede. Como exemplo, tem-se que a afinidade de compostos na forma molecular pela cavidade interna da CD é maior que a afinidade da espécie na forma ionizada. No entanto, é importante ressaltar que o fator preponderante para este fenômeno é o ajuste espacial entre o substrato e a CD (VENTURINI et al., 2008).

Vyas et al. (2008), listaram algumas características que podem favorecer a reação de complexação entre fármacos e CDs: (1) os compostos a serem incluídos devem apresentar mais de cinco átomos compondo sua cadeia molecular; (2) devem possuir ao menos 5 anéis condensados; (3) devem apresentar massa molecular entre 100 e 400; (4) devem possuir ponto de fusão menor que 250 °C e (5) solubilidade em água menor que 10 mg/mL. Portanto, moléculas que possuem tais características podem se ligar ao substrato mais facilmente, favorecendo a formação do complexo de inclusão. Além disso, compostos inorgânicos (com exceção dos halogêneos, ácidos não-dissociados e gases) e moléculas de elevado tamanho (proteínas, peptídeos,

enzimas) geralmente não são capazes de formar o complexo de inclusão (VYAS et al., 2008).

2.3.1 Estequiometria de complexação

A teoria de solubilidade de fases, que será apresentada abaixo, foi descrita conforme estabelecido por Higuchi e Connors (1965).

A complexação é uma reação reversível regida por uma constante de complexação ($k_{m:n}$), conforme apresentado na Equação 1:

$$mF + nCD \underset{K_{m:n}}{\rightleftarrows} FmCDn \qquad \text{Eq (1)}$$

Onde, *m* e *n*: número de moléculas; F: fármaco; CD: ciclodextrina; F*m*CD*n*: complexo; $K_{m:n}$: constante de estabilidade ou constante de complexação.

A constante de estabilidade $K_{m:n}$ pode ser descrita pela Equação 2:

$$K_{m:n} = \frac{[FmCDn]}{[F]^m \, x \, [CD]^n} \qquad \text{Eq (2)}$$

Considerando que a concentração de F na ausência de CD é igual a solubilidade intrínseca do fármaco (S_0) no meio.

De acordo com o método de solubilidade de fases desenvolvido por Higuchi e Connors (1965), a construção de um gráfico com os valores de concentração de fármaco (molécula hóspede) plotados em função da concentração da CD, para a formação de um complexo deve resultar em uma reta quando o coeficiente angular for menor que 1. O valor de intercepto no eixo y é igual a S_0 e o valor da constante pode ser definido de acordo com a Equação 3:

$$K_{1:1} = \frac{coeficient \;\; angular}{S_0 \, x \, (1 - coeficiente \; angular)} \qquad \text{Eq (3)}$$

Assim, a partir do diagrama de fases obtido, é possível calcular o valor da constante de complexação ($K_{1:1}$), e classificar o tipo de curva obtido conforme apresentado na Figura 5.

Durante a complexação pode ocorrer a formação de aglomerados de complexos, e nestas condições o ponto de intercepto da curva no eixo y não reflete o valor de S_0, o que pode gerar valores de Kc errôneos. Assim, um método alternativo para determinação do efeito de solubilização consiste na determinação da eficiência de complexação (EC), conforme a Equação 4:

$$EC = \frac{[F/CDn]}{[CD]} = S_0 \, x \, K_{1:1} = \frac{coeficiente\ angular}{(1 - coeficiente\ angular)} \qquad \text{Eq (4)}$$

A razão molar (RM) fármaco:CD no complexo para um dado meio de complexação, contendo excesso de fármaco, pode ser calculada a partir do valor de EC. Assim, a Equação 5, define a RM como sendo:

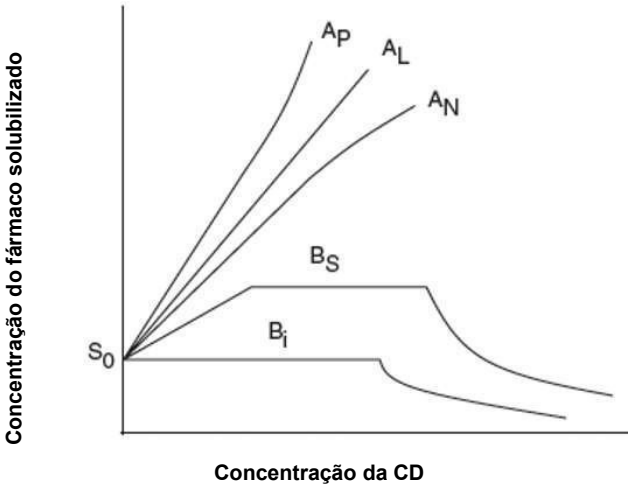
$$RM = 1 : \frac{(EC + 1)}{(EC)} \qquad \text{Eq (5)}$$

Os cálculos da constante de complexação, da eficiência de complexação e da razão molar do complexo permitem selecionar os carreadores com maior potencial para aumentar a solubilidade aquosa de um determinado fármaco. O estudo de solubilidade de fases permite calcular esses parâmetros e foi inicialmente proposto por Higuchi e Connors (1965). Este método consiste no preparo de soluções contendo diferentes concentrações de CD, seguida da adição de excesso do fármaco. O estudo deve ser conduzido sob temperatura e agitação constantes, até que o equilíbrio seja alcançado. O diagrama de solubilidade de fases é construído plotando a concentração molar do fármaco solubilizado em função da concentração molar de CD. O diagrama obtido pode ser classificado como sendo do tipo A, que indica a formação de complexos solúveis e do tipo B, o qual sugere a formação de complexos insolúveis, conforme apresentado na Figura 5.

As curvas do tipo A são divididas em 3 subclasses. As curvas A_L representam as situações nas quais a solubilidade aumenta linearmente com o aumento da concentração de CD, ou seja, quando o complexo é de primeira ordem com relação a CD e primeira ordem ou superior para o substrato. As curvas A_P, estão relacionadas a ocorrência de desvio positivo na solubilidade do fármaco, ou seja, quando o complexo é de primeira ordem para o fármacoe de segunda ordem ou superior para a

ciclodextrina. Por fim, as curvas A_N representam as situações em que a solubilidade do fármaco apresenta desvio negativo. A explicação para este desvio negativo de solubilidade não está completamente elucidada. As duas prováveis hipóteses sugerem que grandes concentrações de CDs podem alterar a constante dielétrica do meio ou, pode ocorrer de auto-associação entre as moléculas de CDs; ambos fenômenos alterando a constante de complexação (HIGUCHI e CONNORS, 1965).

Figura 5: Diagrama de solubilidade de fases de Higuchi e Connors (1965)



Fonte: Adaptado Cunha-Filho e Sá Barreto (2007). Curvas do tipo (A): solubilidade do fármaco aumenta linearmente em função do aumento na concentração de CD; (B): formação de complexos insolúveis.

As curvas do tipo B são divididas em 2 subclasses. As curvas B_S mostram um aumento da solubilidade em função do aumento da concentração de CD, até que o limite de solubilidade do complexo é atingido. Assim, o aumento da quantidade de CD no meio não altera a solubilidade do fármaco e a quantidade de CD não complexada vai aumentando até levar a formação de complexos insolúveis que começam a precipitar. No caso das curvas B_I, o complexo formado é tão insolúvel que a quantidade de CD adicionada inicialmente não altera a solubilidade do fármaco e, com o aumento da concentração, ocorre o mesmo fenômeno descrito para B_S (HIGUCHI e CONNORS, 1965).

A escolha da melhor CD para a complexação de um determinado fármaco, assim como o entendimento do impacto das variáveis do meio sobre os valores de Kc e EC é um passo fundamental para o desenvolvimento de formulações baseadas em

CDs. No entanto, a técnica empregada na obtenção do complexo também pode determinar as características do produto final. As diferentes técnicas empregadas para esse fim estão descritas na seção a seguir.

2.3.2 Técnicas usadas para obtenção de complexos de inclusão sólidos

O uso de CDs em formulações sólidas pode ter diferentes objetivos. As CDs podem ser usadas como aglutinantes, podem ser empregadas para a melhora das propriedades organolépticas da formulação, assim como para a melhora da estabilidade, solubilidade e biodisponibilidade do fármaco.. Alterações mais significativas nas propriedades das formulações, como o aumento da solubilidade e dissolução do fármaco, são favorecidas quando complexos pré-formados são adicionados à formulação (Miller et al. 2007). Para tanto, diferentes métodos podem ser utilizados , sendo os mais comuns a malaxagem e co-precipitação.

A técnica de malaxagem (*kneading*), é semelhante ao processo de granulação úmida convencional, no entanto, a malaxagem envolve a adição de maior quantidade de solvente. O processo consiste na mistura da CD com água, até a obtenção de uma suspensão ou pasta, na qual o fármaco será adicionado. O material resultante deve ser submetido à secagem (MILLER et al., 2007). No processo de co-precipitação, a CD e o fármaco são dissolvidos pela aplicação de agitação, diluição e/ou temperatura e a precipitação do complexo ocorre através de resfriamento ou adição de antisolvente. O precipitado é então submetido à lavagem e secagem (MILLER et al., 2007).

Outro método passível de uso é a moagem conjunta (*co-grinding*). Nesse caso não há adição de solvente e a inclusão deve ocorrer durante a aplicação do estresse mecânico, via formação de ligações de hidrogênio entre o fármaco e a CD. A umidade residual presente na CD pode favorecer a interação entre as espécies (MILLER et al., 2007). Já o método que utiliza fluido supercrítico é uma técnica inovadora, na qual o CO_2 em estado supercrítico é utilizado para a formação do complexo (CUNHA-FILHO e SÁ BARRETO, 2007).

A etapa de secagem é necessária na maior parte dos métodos acima descritos. Os métodos de secagem comumente empregados são, por vezes, considerados como métodos de preparo de complexos de inclusão que apresentam a

vantagem de apresentar como produto final uma formulação sólida (MILLER et al., 2007). Os métodos mais empregados são o *spray drying* (secagem por atomização) e o *freezing drying* (liofilização).

A técnica de *spray drying* (SD) é viável industrial e economicamente. A obtenção dos complexos ocorre pela atomização (divisão do líquido em pequenas gotículas) da solução ou suspensão contendo fármaco, CD e outros adjuvantes, por ação de um dispositivo adequado (atomizador). O líquido atomizado é então lançado em uma câmara aquecida, o que resulta na secagem rápida do material. Assim, ocorre a evaporação e separação do líquido das partículas sólidas (McCABE et al., 2005; KESHANI et al., 2014).

Porkharkar et al. (2009), utilizaram a técnica de *spray drying* na secagem do complexo contendo CARV e βCD. A aplicação dessa técnica resultou em aumento expressivo de solubilidade do fármaco, quando comparado a outas técnicas de complexação utilizadas como a mistura física e malaxagem. Por sua vez, Lin e Kao (1989), utilizaram a técnica de *spray drying* para a formação do complexo de diferentes fármacos com CD. Neste estudo, complexos contendo paracetamol, varfarina, indometacina e piroxicam foram preparados na proporção molar de 1:1, com βCD. Para tanto, soluções foram preparadas e secas por *spray drying*. Os produtos obtidos foram analisados por diversas técnicas, comprovando a formação do complexo fármaco-βCD. No entanto, o material particulado obtido apresentou reduzida fluidez e compressibilidade, devido ao seu pequeno tamanho das partículas.

Alguns métodos de uso menos frequente, como é o caso do leito fluidizado (LF), dão mais facilmente origem a pós com propriedades físicas adequadas para o processamento posterior na indústria farmacêutica (fluxo e compressibilidade adequados). A fluidização de sólidos é uma das operações unitárias mais comuns na indústria farmacêutica e se baseia na inserção de um fluido em uma câmara de processamento, sendo esse fluido capaz de suspender totalmente as partículas sólidas contidas no recipiente. Os princípios da fluidização podem ser aplicados para a obtenção de grânulos, revestimento de comprimidos, cápsulas e sistemas multiparticulados, secagem de dispersões, entre outras aplicações (Parickh, 2005).

Poucos trabalhos têm investigado a produção de complexos de inclusão com CDs pela técnica de leito fluidizado. Zhang et al. (2009) revestiram pellets com solução etanólica do fármaco piroxicam e HPβCD (1:1, razão molar). Os autores sugeriram a

ocorrência de inclusão do fármaco no carreador e sua aplicação com sucesso na superfície dos pellets. A dissolução do piroxicam a partir desses sistemas se mostrou bastante rápida. Lu e colaboradores (2009), também revestiram pellets em leito fluidizado, com solução hidroetanólica contendo meloxicam, βCD nas proporções 1:1, 1:2 e 2:1 e PVP na concentração de 1/3 do total de sólidos do complexo meloxicam: βCD. A dissolução do meloxicam, limitada a 15% em 45 min. aumentou para 90% em 15 min chegando a 100% em 45 min nos complexos 1:1 e 1:2.

Tendo em vista a potencialidade das diferentes técnicas e as diferenças entre elas, a comparação do desempenho e das propriedades tecnológicas dos complexos de inclusão CD:CARV, obtidos pelas técnicas de *spray drying* (SD) e leito fluidizado (LF) é de extrema relevância.

2.4 Formas farmacêuticas sólidas contendo CDs e suas limitações.

Além da escolha do método de obtenção das formas farmacêuticas sólidas, existem outras questões relativas à formulação que merecem ser discutidas. Uma delas é que o uso de CDs em formas farmacêuticas sólidas é limitado a fármacos de baixa dosagem, devido à diluição ocasionada pela inclusão e à limitação no tamanho das formas orais de administração. Portanto, o aumento da eficiência de complexação é de grande importância para formulações farmacêuticas. A biodisponibilidade ótima do fármaco é frequentemente conseguida com uma quantidade mínima de CD, isto é, através da inclusão de material suficiente para produzir o efeito desejado, porém evitando a adição em excesso de CDs, o que possibilita a produção de formas sólidas de tamanho adequado. Assim, diversas estratégias podem ser usadas para a aumentar sua eficiência de complexação, como inclusão de um terceiro composto ao complexo fármaco–CD, ionização do fármaco, dentre outras (LOFTSSON e BREWSTER, 2012).

Complexos ternários envolvem a adição de compostos de natureza diversa, tais como, íons metálicos, íons orgânicos, polímeros, uma segunda molécula de fármaco ou de CDs ou lipossomas (KURKOV e LOFTSSON, 2013). Os polímeros têm sido os componentes mais utilizados na formação de complexos ternários. Tanto os polímeros quanto as CDs podem formar complexos solúveis em água com fármacos, mas, quando utilizados em combinação, efeito sinérgico de solubilização pode ser observado, ou seja, a solubilidade aparente do fármaco é maior que a soma da

solubilização proporcionada pelo polímero e pela CD individualmente (LOFTSSON e BREWSTER, 2012).

Como exemplo do acima discutido, Loftsson et al. (1994) investigaram os efeitos de vários polímeros solúveis em água (carboximetilcelulose sódica, polivinilpirrolidona e hodroxipropilmetilcelulose) sobre a eficiência de complexação de fármacos com CDs. Segundo os autores, os polímeros aumentaram as constantes de estabilidade dos complexos e a adição de polivinilpirrolidona (PVP) se mostrou especialmente benéfica para aumentar a eficiência de complexação, pois ocasionou redução da cristalinidade e melhorou a solubilidade e dissolução de fármacos pouco solúveis.

Além dos polímeros hidrofílicos, os ácidos orgânicos vêm sendo utilizados com o mesmo objetivo, ou seja, aumentar a eficiência de complexação. Fenyvesi e colaboradores (1999), estudaram o efeito de diversos ácidos orgânicos na solubilidade da βCD, constatando que o ácido cítrico, ácido tartárico e ácido ascórbico aumentam a solubilidade da βCD. Eles atribuem este ganho de solubilidade à capacidade dos ácidos orgânicos em modificar as ligações de hidrogênio intra e intermoleculares. Mura et al. (2001), concluíram em seus estudos, realizados com diferentes CDs e ácidos orgânicos, que o aumento da solubilidade do econazol nos complexos ternários foram muito maiores quando comparados aos complexos binários. Desta forma, sugeriram que este ganho de solubilidade é consequência de um efeito sinérgico resultante da presença simultânea de CDs e ácidos orgânicos.

Outra técnica utilizada é a ionização de fármacos através do controle de pH do meio reacional aliado a formação de complexos de inclusão com CDs. Li et al. (1998), demonstraram através de estudos teóricos que o efeito combinado entre o pH e complexação na solubilidade de fármacos alcança melhores resultados do que quando estas técnicas são utilizadas separadamente. Além disso, estes autores ressaltam a importância das espécies ionizadas na complexação de fármacos. De acordo com os estudos realizados, espécies não-ionizadas são inicialmente responsáveis pelo pela formação do complexo com consequente ganho de solubilidade, mas a ionização do fármaco também pode resultar no aumento da complexação e a solubilidade do complexo ionizado pode exceder a do complexo não-ionizado. Loftsson e Brewster (2012), também propõe que a ionização de fármacos que apresentam baixa solubilidade aquosa pode aumentar a eficiência de complexação (EC) através do aumento da solubilidade intrínseca do fármaco (S_0),

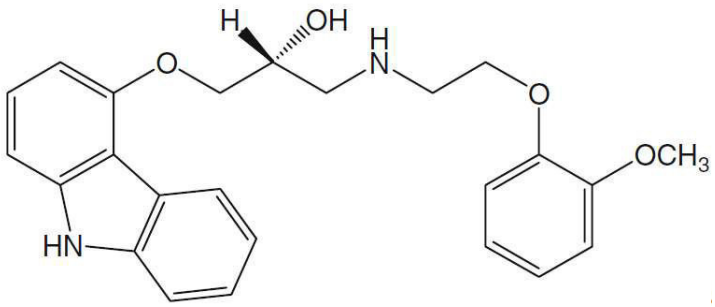
pois de acordo com a Equação (4), quando este aumento de S_0 é maior que a redução do valor da constante de complexação (Kc), tem-se um aumento na EC. Muankaew et al. (2014), estudaram a influência do pH na complexação da irbesartana com a γ-CD, e concluíram que a solubilidade do complexo ionizado resultou em um aumento de solubilidade três vezes maior que a do complexo não ionizado. Yuvaraja e Khanam (2014), realizaram estudos de solubilidade comparando complexos contendo CARV na forma ionizada e não-ionizada, sendo os melhores ganhos de solubilidade para a forma ionizada. Da mesma maneira os complexos de inclusão que contendo CARV na forma ionizada apresentaram taxas de dissolução superiores aos demais complexos.

Em vista a estes achados na literatura, será realizada a investigação da influência do pH na formação do complexo de inclusão do CARV pelas técnicas de *spray drying* e leito fluidizado.

2.5 Carvedilol: Propriedades físico-químicas e complexação com ciclodextrinas

O carvedilol (CARV), é um fármaco beta-bloqueador não seletivo utilizado no tratamento de insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão arterial (BEHN et al., 2001). É um composto básico, com pKa de 7,8, lipofílico, que apresenta logP de 3,8, massa molecular de 406,5 g mol $^{-1}$ e fórmula molecular $C_{24}H_{26}N_2O_4$ (LOFTSSON et al., 2008). A estrutura molecular do CARV está apresentada na Figura 6. Possui solubilidade pH dependente e quanto maior o pH do meio, menor é a sua solubilidade. Em pH maior que 9 a solubilidade é menor que 1 µg/ mL; em pH 7, a solubilidade é de aproximadamente 23 µg/ mL; em pH 5, 100 µg/ mL. Em meio tamponado com pH na faixa de 1 a 4, a solubilidade é relacionada à sua forma protonada ou ao sal formado *in situ* (BROOK et al., 2007). Este fármaco é categorizado como sendo de classe II pelo Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS). Sua biodisponibilidade oral é de apenas 25% da dose administrada, devido à sua baixa solubilidade aquosa e ao extensivo efeito de primeira passagem metabólica (POKHARKAR et al., 2009). Dessa forma, o CARV é um excelente candidato à complexação com CDs, pois sua administração oral na forma de complexos pode levar a redução da dose, ao aumento na efetividade e na segurança da terapia medicamentosa.

Figura 6: Estrutura molecular plana do carvedilol.



Fonte: Adaptada Loftsson, et al. (2008).

Diversos autores estudaram a formação de complexos de inclusão entre o CARV e as CDs pelo uso de diferentes técnicas. Wen et al. (2004), investigaram a formação do complexo CARV: βCD pela técnica de irradiação por micro-ondas e sugeriram que existe a formação de complexo de inclusão. As técnicas de caracterização sugeriram a formação de um complexo CARV: βCD na razão molar 1:2.

Loftsson et al. (2008), investigaram o efeito da ionização e da formação de sal nas propriedades do complexo CARV: CD. Estudo de solubilidade de fases foram realizados com vários tipos de CDs, como a α, β, γ , HPβCD, HPγCD e sulfobutil-eter-βCD (SBEβCD). Os resultados demonstraram que a eficiência de complexação foi maior na mistura preparada com HPβCD. Os valores de eficiência de complexação diminuíram na seguinte ordem: foi HPβCD > βCD > γCD > αCD. Além disso, os autores observaram que a solubilidade aquosa do CARV foi cinco vezes maior em pH ácido (pH< 4). Adicionalmente, verificou-se que os valores de solubilidade são superiores quando a complexação foi realizada em soluções contendo ácido acético, quando comparado às soluções contendo ácido fosfórico. A eficiência de complexação com HPβCD foi de 0,05 em solução de ácido fosfórico e de 1,62 em solução de ácido acético. Este aumento é resultante da formação do sal de acetato de CARV que possui maior solubilidade que o sal fosfato de CARV (LOFTSSON et al., 2008).

Bhutany et al. (2007) investigaram a influência da complexação do CARV com a HPβCD sobre a dissolução do fármaco. Neste trabalho, os complexos foram preparados pelos métodos de mistura física e malaxagem, nas razões molares 1:1 e

1:2. Os estudos de dissolução (Aparato II, solução de 0,1 N HCl) demonstraram um aumento em 10 vezes na dissolução do CARV preparado pelo método de malaxagem (1:2). Cerca 75% do fármaco foi dissolvido em 4 minutos, enquanto que para o fármaco puro, a dissolução foi de apenas 7,2% no mesmo tempo.

Já Hirlekar e Kadam (2009), avaliaram o efeito da metilβCD na solubilidade e dissolução do CARV. O complexo binário foi preparado pelos métodos de moagem (co-grinding), malaxagem e co-evaporação, na proporção molar de 1:1. No preparo do complexo pela técnica de moagem, a metilβCD e o CARV foram triturados em gral de vidro por 30 minutos. Pelo método de malaxagem, os mesmos materiais foram inicialmente triturados em gral de vidro por 20 minutos e posteriormente foi adicionada alíquota de solução hidroetanólica a 66% (v/v), seguido de mistura por mais 45 minutos. A massa obtida foi seca a 60°C e tamisada. Na co-evaporação, solução contendo metilβCD, CARV e etanol 66% (v/v) foi obtida sob agitação magnética a 60°C, até obtenção de uma massa pastosa. Em seguida, a massa foi seca a 60°C e tamisada. As curvas de dissolução (aparato II USP, tampão fosfato pH 6,8) mostraram que os complexos preparados pelo método de malaxagem liberaram 100% do CARV em 60 minutos, enquanto que, no mesmo tempo, apenas 60% do fármaco foi liberado a partir dos complexos obtidos pelo método de co-evaporação, 50% pelo método de moagem e 30% do fármaco não complexado.

Posteriormente, Murthy e Sowjanya (2011), testaram a formação de complexos de inclusão entre CARV e HPβCD, preparando os complexos pelas técnicas de mistura física, malaxagem e evaporação de solvente, nas razões molares 1:1, 1:2 e 1:3. Os estudos de dissolução (aparato II USP, solução de ácido clorídrico a 0,1 M, pH 1,2), demonstraram que os complexos preparados pela técnica de evaporação de solvente apresentaram resultados inferiores aos complexos preparados por mistura física. A eficiência de complexação do complexo obtido por malaxagem foi maior que as demais e os testes de dissolução mostraram 100% do fármaco liberado em apenas 4 minutos.

Testes semelhantes aos de Murthy e Sowjanya (2011), foram realizados por Pamudji et al. (2014), que também estudou a influência das diferentes técnicas na formação de complexos de inclusão com o CARV, nas proporções 1:1, 1:2 e 1:3, porém utilizando a βCD. As análises de caracterização dos complexos obtidos pelos métodos de malaxagem, co-precipitação e liofilização, comprovaram a formação do

complexo fármaco-CD e os estudos de dissolução (aparato II, pH 1,2), demonstraram um aumento do percentual dissolvido de CARV (em 120 minutos) de 27% (fármaco não-complexado) para 87% (complexo obtido na razão molar de 1:3, obtido pela técnica de liofilização). Dentre os métodos avaliados, a liofilização se mostrou como sendo o melhor para a obtenção do complexo.

Aljimaee et al. (2015), desenvolveram comprimidos orodispersíveis contendo complexo CARV: HPβCD, razão molar 1:2 (malaxagem) gerando um aumento na solubilidade do fármaco em mais de três vezes. Na composição dos comprimidos foram utilizados os seguintes excipientes: Explotab® (amido glicolato de sódio), canfora, Avicel® PH 101 (celulose microcristalina). Testes iniciais de solubilidade foram realizados com diversos tipos de carreadores tais como o PVP K30 e K90, a α, β, e γCD e a HPβCD nas proporções de 1:1, 1:2 e 1:3. Os complexos binários foram preparados pela técnica de malaxagem, líquido umectante metanol: água (1:1, v/v), por 45 minutos e secos em estufa a 55 °C. O complexo binário seco foi misturado aos demais excipientes da formulação e comprimidos, por compressão direta, em punção circular, plano de 7mm. A incorporação do complexo na formulação de comprimido orodispersível resultou em aumento da liberação do CARV em 60 minutos. Além disso, estudos farmacocinéticos realizados em coelhos, comparando as formas farmacêuticas disponíveis no mercado com o desenvolvido pelos referidos autores, mostraram uma melhora significativa no início da ação do CARV após a administração oral da forma farmacêutica orodispersível. Os autores atribuíram este resultado ao aumento da solubilidade e a rápida absorção do fármaco.

Pokharkar et al. (2009), estudaram o aumento da solubilidade do CARV através da formação de um complexo ternário com CARV, βCD e ácido cítrico na razão molar de 1: 2: 2. Esses autores empregaram três métodos de complexação, a mistura física, o malaxagem e o *spray drying* visando obter um comprimido orodispersível. No preparo da amostra pelo método de mistura física, CARV, βCD e ácido cítrico foram triturados em gral e, posteriormente tamisados em peneira de abertura de malha de 0,25 mm. Pelo método de malaxagem, os mesmos materiais foram adicionados a uma pequena quantidade de solução água/ etanol (15/85, v/v) até a obtenção de uma pasta que foi seca à vácuo sob temperatura ambiente e posteriormente tamisada. Já para o preparo do material por *spray drying*, uma solução de etanol/água (15/85, v/v) contendo CARV, βCD e ácido cítrico foi mantida sob agitação magnética por 48 horas

à temperatura ambiente e, posteriormente, foi seca em *spray dryer*. O complexo obtido pela técnica de *spray drying* apresentou elevada eficiência de complexação e aumentou 110 vezes a solubilidade aquosa do CARV.

Yuvaraja e Khanam (2014), avaliaram o aumento da solubilidade do CARV através da combinação da HPβCD ou βCD, com ácido tartárico, PVP-K30 e poloxamer-407, em pH 1,2, 6,8 e 7,2. As amostras foram preparadas pelo método de malaxagem, no qual uma pequena quantidade da solução etanol / água (15:85, v/v) foi adicionada às diferentes combinações de material. Os materiais foram triturados em gral, por 45 minutos, até a obtenção de uma massa que foi seca em temperatura ambiente e tamisada. Os resultados obtidos demonstraram que, em todos os casos, a solubilidade do fármaco a partir do complexo foi maior quando o mesmo foi obtido em pH 1,2 e na maior razão molar testada para cada complexo (1:3 para CDs, e 1:5 para os polímeros). Adicionalmente, o melhor ganho de solubilidade aconteceu com o CARV ionizado na formação do complexo CARV ionizado: HPβCD: ácido tartárico (1:3:0,75), apresentando solubilidade de 8,75mg/mL, seguido do complexo CARV: HPβCD: ácido tartárico: PVP K-30 (1:3:0,75:0,03), com solubilidade de 7,71mg/mL. A solubilidade do CARV puro, nas mesmas condições, foi 0,88 mg/mL. Além disso, o complexo CARV ionizado: HPβCD: ácido tartárico (1:3:0,75), apresentou a maior dissolução no tempo de 30 minutos, sendo 99,6% do fármaco dissolvidos em pH 6,8 e 91,62% em pH 7,2.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Obter e caracterizar complexos de inclusão contendo carvedilol e diferentes tipos de ciclodextrinas pelas técnicas de *spray drying* e leito fluidizado, visando obter formulações com boas propriedades tecnológicas, que sejam capazes de melhorar a dissolução do fármaco a partir de formas farmacêuticas sólidas.

3.2 Objetivos Específicos

- ✓ Realizar estudo de solubilidade de fases com complexos binários contendo carvedilol e diferentes tipos de ciclodextrinas naturais (α, β, γ-CD) ou modificadas (HPβCD ou HPγCD).
- ✓ Obter complexos de inclusão de carvedilol no estado sólido pelas técnicas de *spray drying* e leito fluidizado;
- ✓ Caracterizar os complexos obtidos por espectroscopia na região do infravermelho e por calorimetria exploratória diferencial.
- ✓ Avaliar as características de fluxo, morfologia, granulometria e dissolução dos complexos obtidos.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Matérias-primas

- ✓ Ácido cítrico monohidratado P.A. (Sigma-Aldrich);
- ✓ Ácido fosfórico P.A. (Qhemis);
- ✓ Carvedilol (Shenyang Chengtai Fine Chemicals Factory, China);
- ✓ α-ciclodextrina (Cavamax W6®, Ashland Inc.);
- ✓ β-ciclodextrina (Cavamax W7®, Ashland Inc.);
- ✓ γ-ciclodextrina (Cavamax W8®, Ashland Inc.);
- ✓ Hidroxipropil-β-ciclodextrina, grau de substituição 4,1 – 5,1 (Cavitron W7 HP5®, Ashland Inc.)
- ✓ Hidroxipropil-β-ciclodextrina, grau de substituição 6,0 – 8,0 (Cavitron W7 HP7®, Ashland Inc.)
- ✓ Hidroxipropil-γ-ciclodextrina grau de substituição 3,5 – 4,9 (Cavasol W8 HP®, Ashland Inc.)
- ✓ Lactose monohidratada (Flowlac 100®, Meggle Pharma)

4.2 Aparelhos e Equipamentos

- ✓ Agitador magnético, IKA C-MAG HS 7;
- ✓ Balança analítica Ohaus, Adventurer;
- ✓ Balança analítica Tecnal, Mark 1300;
- ✓ Bomba peristáltica, Watson Marlow 323;
- ✓ Difratômetro a laser LS13320, Beckman Coulter;
- ✓ Dissolutor Vankel VK 7000, Varian;
- ✓ DSC, DSC 60-A Shimadzu;
- ✓ Espectrofotômetro Spectrum 400 FT-IR/FT-NIR, PerkinElmer;
- ✓ Espectrômetro de Infravermelho 640-IR, Varian;
- ✓ *Granulate Flow Tester* (GTB), Erweka;
- ✓ Leito Fluidizado FL-Multi-1, Freund-Vector Corporation;
- ✓ Microscópio eletrônico de varredura JSM – 6610, Jeol;
- ✓ Mini-incubadora KS 4000 Control, IKA;
- ✓ PHmetro digital Gehaka, PG1800;
- ✓ Spray Dryer LM MSD 1.0, LABMAq do Brasil LTDA.

4.3 Métodos

4.3.1 Quantificação do carvedilol por espectrofotometria na região do UV-Visível

O CARV foi quantificado a partir das diferentes amostras em espectrofotômetro UV-Visível, com detecção em comprimento de onda de 241 nm. Curvas analíticas foram construídas com soluções de CARV em ácido clorídrico pH 1,2, tampão fosfato pH 6,8 e metanol. As curvas foram linearizadas e a equação da reta e o valor de coeficiente de correlação linear (r^2) foram determinados. Avaliação da seletividade do método foi realizada pela análise de soluções contendo os componentes dos complexos e com os complexos CARV: CD obtidos pelas diversas técnicas, na faixa do UV-Vis, mostrando que nenhum dos componentes absorveu no comprimento de onda de absorção máxima do CARV.

4.3.2 Estudo de solubilidade de fase

O diagrama de solubilidade de fase foi preparado de acordo com o método de Higuchi e Connors (1965). Para as ciclodextrinas naturais foram preparadas soluções nas concentrações de 0,1 a 1,0 %, devido a limitação da solubilidade da β-ciclodextrina (1,85%, m/v), e para as ciclodextrinas substituídas a concentração do carreador variou de 1 a 10 %. O estudo foi realizado em pH 1,2 (HCl 0,1 M) e pH 6,8 (solução tampão fosfato 0,2 M), sendo estes meios preparados de acordo com o método descrito na Farmacopeia Norte-Americana XXXVII (2014). CARV foi adicionado em excesso à estas soluções, as quais foram mantidas sob agitação em agitador orbital por 48 horas, a temperatura de 25°C. O estudo de solubilidade do CARV puro foi realizado nas mesmas condições descritas acima, porém na ausência de ciclodextrinas. Após o período de incubação, as amostras foram centrifugadas e os sobrenadantes foram diluídos apropriadamente para quantificação do fármaco por espectrofotometria, conforme descrito anteriormente. O estudo foi realizado em triplicata (n=3).

Após a realização dos testes de solubilidade o diagrama de solubilidade de fases foi construído. Para tanto, foram plotadas a concentração molar do fármaco solubilizado em função da concentração molar de ciclodextrina. Através dos gráficos

obtidos, a equação da reta foi determinada, e os valores da constante de complexação (Kc), eficiência de complexação (EC) e razão molar (RM) dos complexos foram calculados através das equações (3), (4) e (5), respectivamente, sendo S_0 a solubilidade do CARV no meio sem ciclodextrinas.

4.3.3 Preparo das misturas físicas e obtenção dos complexos sólidos por *spray drying* e leito fluidizado

A composição dos complexos sólidos obtidos pelos processos de *spray drying* e leito fluidizado é apresentada na Tabela 3. As dispersões líquidas contendo fármaco e ciclodextrina (HPβCD ou HPγCD) foram preparadas em tampão fosfato 0,2 M (pH 6,8). Em alguns casos, o pH foi ajustado com ácido fosfórico em 4,5 ou 2,2 antes da secagem por *spray drying*. Os complexos obtidos por leito fluidizado foram preparados apenas a partir de dispersões com pH 2,2. O processo de leito fluidizado exige a aplicação da dispersão sobre um substrato sólido e, por isso, a lactose está presente na composição dos complexos (Tabela 3).

Na Tabela 3 também é apresentada a composição das misturas físicas preparadas por trituração em gral e pistilo. Nas misturas físicas preparadas para posterior comparação com os complexos obtidos por leito fluidizado, foi acrescentada quantidade adequada de lactose.

Tabela 3: Composição dos complexos sólidos contendo carvedilol

Formulação	Carvedilol (% m/m)	Ciclodextrina (% m/m)	Lactose (% m/m)	Sais tampão fosfato (% m/m)
CARV SD pH 6,8	81,1	---	---	18,9
CARV: HPβCD MF	21,1	78,9	---	---
CARV: HPβCD SD pH 6,8	19,9	74,4	---	5,7
CARV: HPβCD SD pH 4,5	19,9	74,4	---	5,7
CARV: HPβCD SD pH 2,2	19,9	74,4	---	5,7
CARV: HPβCD LAC MF	6,3	23,4	70,4	---
CARV: HPβCD LF pH 2,2	6,3	23,2	69,8	0,7
CARV: HPγCD MF	20,5	79,5	---	---
CARV: HPγCD SD pH 2,2	19,3	75,0	---	5,7
CARV: HPγCD + LAC MF	6,3	24,2	69,5	---
CARV: HPγCD LF pH 2,2	6,3	23,4	69,6	0,7

CARV: carvedilol; HPβCD: hidroxipropil-β-ciclodextrina; HPγCD: hidroxipropil-γ-ciclodextrina;LAC: lactose; SD: *spray drying;* LF: leito fluidizado; MF: mistura física.

Para o preparo dos complexos optou-se pela utilização da HPβCD com maior grau de substituição (Cavitron W7 HP7®) uma vez que esta ciclodextrina apresentou melhor resultado na solubilização do CARV no estudo de solubilidade de fases. Adicionalmente, complexos contendo CARV e HPγCD também foram preparados, uma vez que não existe relato na literatura da formação de complexos de inclusão no estado sólido contendo CARV e este tipo de ciclodextrina. Os complexos foram preparados sob a razão molar de 1:1 (CARV: ciclodextrina), mantendo as dispersões líquidas sob agitação magnética constante por 1 hora, em temperatura ambiente. Essas dispersões foram então submetidas aos processos de secagem / granulação, respectivamente, por *spray drying* e leito fluidizado (seções 4.3.4 e 4.3.5).

4.3.4 Obtenção do complexo pela técnica de *spray drying*

As suspensões contendo os materiais foram secas em mini S*pray dryer* (Labmaq do Brasil LTDA) (Figura 7), constituído por um bico tipo duplo fluido, com orifício de saída de 1,2mm. Esse equipamento opera em modo co-corrente, possui capacidade nominal de secagem de 1 litro/h e vazão do ar de secagem de 1m^3/minuto, a 25°C. A suspensão ficou sob agitação magnética constante durante todo o processo

e foi inserida no sistema pela ação de bomba peristáltica. Os pós foram separados do ar e coletados a partir de um sistema ciclone.

Figura 7: *Spray dryer* LM MSD 1.0, Labmaq do Brasil

Fonte: Labmaq do Brasil (http://www.labmaqdobrasil.com.br/home/produto.php?id=92)

Os parâmetros de operação utilizados na etapa de secagem estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Parâmetros de operação do s*pray drying*

Parâmetro	Nível
Temperatura do ar de entrada	130 °C
Temperatura do ar de saída	58 – 60 °C
Vazão do ar de atomização	30 L/ min
Pressão do ar de atomização	3,0 bar
Fluxo de alimentação da suspensão	3,0 mL/min

4.3.5 Obtenção dos complexos pela técnica de leito fluidizado

A obtenção dos complexos pela técnica de leito fluidizado foi realizada nas dependências da empresa Ashland do Brasil (São Paulo, SP) e os complexos obtidos foram caracterizados no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFG. Para a obtenção dos complexos por leito fluidizado foi utilizada suspensão contendo CARV e ciclodextrina preparada em tampão fosfato pH 6,8, ajustado com ácido fosfórico (AF) até pH 2,2. Essa dispersão líquida ficou sob agitação por 1 hora antes da aplicação.

Lactose Flowlac 100 foi então granulada com as suspensões supracitadas em leito fluidizado (FL-Multi-1, Freund-Vector Corporation), operando em modo *top spray,* nas condições descritas na Tabela 5.

Tabela 5: Parâmetros de operação do leito fluidizado

Parâmetro	Nível
Temperatura do ar de fluidização / entrada	58 - 70 °C
Temperatura do produto	40 - 45 °C
Vazão do ar de fluidização	45 - 57 L/min
Pressão do ar de atomização	1,0 bar
Velocidade de alimentação	5,5 g/ min
Limpeza dos filtros	10s

4.3.6 Caracterização dos complexos por calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As análises de DSC foram realizadas utilizando um calorímetro Shimadzu DSC 60-A. Amostras (aproximadamente 5 mg) foram adicionadas em cadinhos de alumínio e submetidas à aquecimento (10 °C/min.), sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL/min), no intervalo de temperatura de 25 até 150 °C. O CARV foi analisado na forma de não processada e após secagem por *spray drying*. Misturas binárias, processadas ou não por *spray drying e* por leito fluidizado, foram analisadas sob as mesmas

condições. As curvas DSC foram exportadas, plotadas e tratadas em software Origin® Pro8.

4.3.7 Caracterização dos complexos por espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros no infravermelho das matérias-primas, bem como suas misturas físicas e complexos obtidos por *spray drying* ou leito fluidizado foram realizados em espectrômetro na região do infravermelho com transformada de Fourier (Spectrum 400 FT-IR/FT-NIR, PerkinElmer, USA), na faixa espectral entre 4000 e 400 cm^{-1}. A mistura das amostras com brometo de potássio (KBr) foi realizada em gral e pistilo utilizando 1% (m/m) da dispersão sólida. Os discos de KBr foram preparados através da compressão dos pós em prensa hidráulica (Shimadzu, Japan).

4.3.8 Determinação do fluxo

A determinação do fluxo foi realizada em analisador de fluxo *Granulate Flow Tester* (GTB) (Erweka, Alemanha). O método de fluxo de pó da Farmacopéia Européia (*Flowability*) foi seguido para a realização do teste. Neste método, determina-se o tempo gasto para que uma determinada massa de material escoe por um cone com abertura conhecida, sendo o resultado expresso em s/100g. O teste foi realizado em triplicata utilizando 100 g de material e cone com abertura de orifício de 6 mm ou 10 mm.

4.3.9 Determinação do tamanho de partícula

A distribuição de tamanho e o tamanho médio das partículas dos complexos foram determinados utilizando a técnica de difração a laser em equipamento LS13320 (Beckman Coulter, EUA). Aproximadamente 15 gramas de material foram inseridos no módulo para amostras sólidas do equipamento. A análise foi realizada com nível de obscurecimento de 5% e modelo óptico de Fraunhofer (para amostras maiores e opacas). Os parâmetros d90, d50 e d10, os quais representam, respectivamente, o diâmetro das partículas a 90%, 50% e 10% de volume cumulativo da amostra, foram

utilizados para expressar a distribuição de tamanho. O *span* (distribuição do tamanho de partícula), foi calculado pelo uso da Equação 6.

$$Span = \frac{(\mathrm{d90} - \mathrm{d10})}{(\mathrm{d50})} \qquad \text{Eq (6)}$$

4.3.10 Morfologia

As fotomicrografias eletrônicas foram obtidas utilizando microscópio eletrônico de varredura (Jeol, JSM – 6610). Para a realização das imagens, as amostras foram posicionadas em fitas de dupla face colocadas sobre *stubs* metálicos e revestidas com ouro metálico sob vácuo (Leica EM SCD 050), e analisadas em aumento de 500 x. As análises foram realizadas no Laboratório Multiusuário de Microscopia de Alta Resolução do Instituto de Física da Universidade Federal de Goiás (Labmic – UFG).

4.3.11 Estudo de dissolução

O estudo de dissolução foi realizado utilizando o aparato II da Farmacopéia Norte-Americana, sendo utilizado 900 mL de solução tampão fosfato 0,2 M pH 6,8. As análises foram realizadas com velocidade de rotação de 50 rpm, à temperatura de 37 °C. Quantidade de complexo equivalente a 10 mg de CARV foi encapsulado, em cápsulas de gelatina dura transparentes, tamanho 01 ou 02, as quais foram adicionadas as cubas do dissolutor (Dissolutor Varian, VK 7000). Amostras de 5 mL foram coletadas a cada 10 minutos, filtradas em filtro com abertura de poro de 0,45 µm, diluídas apropriadamente e a concentração do fármaco foi determinada em espectrofotômetro UV-Visível, em comprimento de onda de 241 nm, conforme descrito no item 4.3.1.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Estudos de solubilidade de fases do carvedilol em soluções contendo diferentes tipos de ciclodextrinas

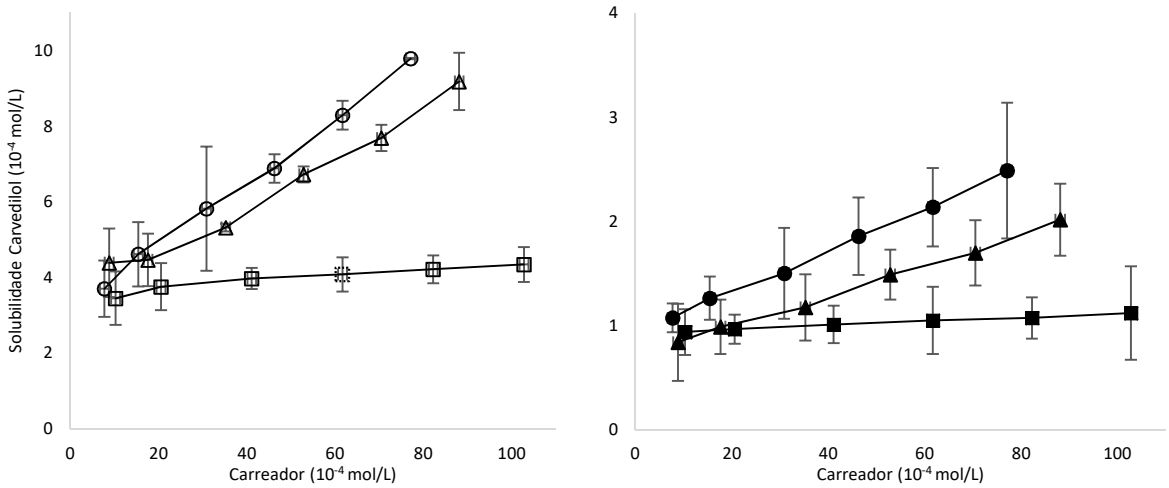
Para a quantificação do CARV, no estudo de solubilidade de fases, foram construídas curvas analíticas em soluções com pH 1,2 e 6,8 (λ=241 nm), com valores de coeficiente de correlação linear (r^2) de 0,9994 e 0,9995, respectivamente.

Um dos parâmetros de maior importância no estudo dos complexos de inclusão é a constante de complexação (Kc), que define o grau de afinidade entre a ciclodextrina e a molécula hóspede (MILLER et al., 2007). O valor da constante de complexação (Kc), bem como os valores de eficiência de complexação (EC) e razão molar fármaco: ciclodextrina (RM), podem ser calculados a partir do diagrama de solubilidade de fases, pelas equações (3), (4) e (5), descritas anteriormente.

A Figura 8 apresenta o diagrama de solubilidade de fases do CARV nas soluções contendo diferentes ciclodextrinas naturais, dissolvidas em meios com pH 1,2 ou 6,8. As curvas obtidas foram classificadas como A_L, de acordo com Higuchi e Connors (1965).

A análise das curvas na Figura 8, permite observar que a solubilidade do CARV nos meios contendo βCD ou γCD foi maior do que no meio preparado com αCD. Tendência similar foi verificada para os valores de Kc apresentados na Tabela 6, sendo os maiores valores encontrados para γCD, seguido da βCD e αCD. Os valores de RM seguiram esta mesma sequência.

Figura 8: Diagrama de solubilidade de fases do carvedilol em soluções de ciclodextrinas naturais em pH 1,2 e 6,8.



(A) (B)

Fonte: Próprio autor. Curvas de solubilidade em; (A) pH 1,2: (□) αCD; (△) βCD; (○) γCD; (B) pH 6,8: (■) αCD; (▲) βCD; (●) γCD

A explicação para os comportamentos observados na Figura 8, reside no fato de que a reação de complexação é fortemente influenciada por questões estéricas entre o hóspede e o hospedeiro. O tamanho e formato das moléculas envolvidas são determinantes para a ocorrência da complexação (BUVÁRI-BARCZA e BARCZA, 1999) e, portanto, pode-se assumir que a menor solubilização do fármaco quando na presença da αCD, é resultado da menor afinidade espacial entre esse carreador e o CARV, ocasionada pela menor dimensão da cavidade da αCD.

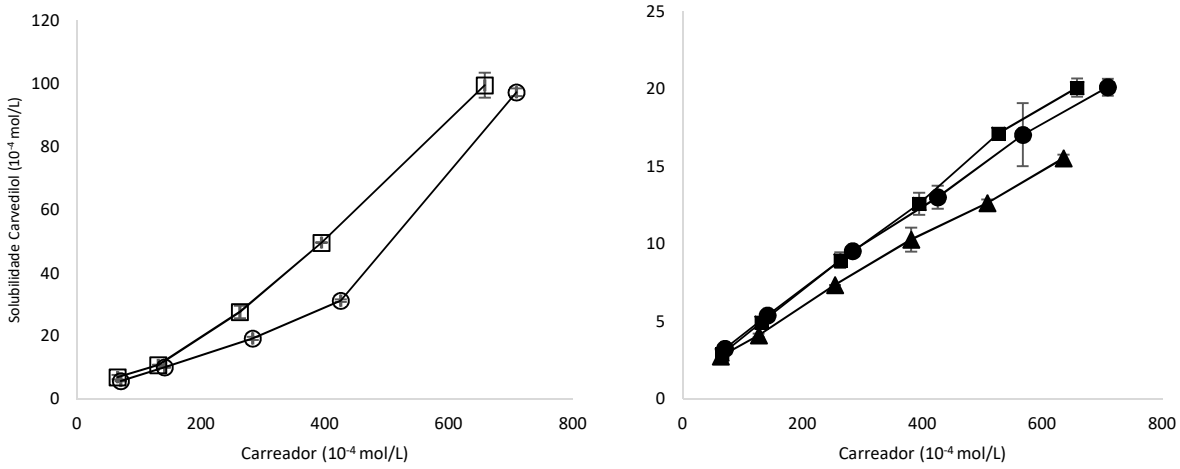
Tabela 6: Valores de Kc (Mol $^{-1}$) e RM para as ciclodextrinas naturais em pH 1,2 e 6,8.

Meio	Carreadores	Kc	RM (CARV:CD)
pH 1,2	αCD	22	1:97
	βCD	219	1:17
	γCD	286	1:12
pH 6,8	αCD	21	1:527
	βCD	210	1:69
	γCD	277	1:50

Outros autores estudaram a solubilidade do CARV quando complexado com diferentes tipos de ciclodextrinas naturais. Os estudos de solubilidade de fases do complexo binário CARV: βCD, realizados por Wen et al. (2004), Pokharkar et al. (2009) e Yuvaraja e Khanam (2014), apresentaram curvas do tipo A_N. Loftsson et al. (2008), estudaram a influência do carreador e do meio de complexação na solubilidade do CARV, testando diferentes ciclodextrinas. A solubilidade do CARV em solução aquosa foi maior em meio contendo a γCD, seguida da βCD e αCD, respectivamente, o que corrobora os dados obtidos no presente trabalho.

Adicionalmente, estudo de solubilidade de fases do CARV com ciclodextrinas substituídas foi realizado no presente trabalho. Nesse caso, foram preparadas soluções com concentração na faixa de 1 a 10% (m/v). Na Figura 9 estão apresentadas as curvas de solubilidade do CARV, em meios contendo HPβCD HP5, HPβCD HP7, e HPγCD. As ciclodextrinas foram dissolvidas em solução pH 1,2 (somente HPβCD) ou em solução tampão fosfato pH 6,8. As curvas, para todas as ciclodextrinas substituídas, foram classificadas como sendo do tipo A_P em pH 1,2 e A_L em pH 6,8. Além disso, é válido ressaltar que a solubilidade do CARV quando complexado com as ciclodextrinas substituídas foi cerca de dez vezes superior ao valor observado para as ciclodextrinas naturais.

Figura 9: Diagrama de solubilidade de fases do carvedilol em soluções de ciclodextrinas substituídas em pH 1,2 e 6,8



(A) (B)

Fonte: Próprio autor. Curvas de solubilidade em (A) pH 1,2: (□)HPβCD HP7; (○)HPβCD HP5; (B) pH 6,8: (■)HPβCD HP7; (●)HPβCD HP5; (▲) HPγCD.

O ganho considerável de solubilidade do CARV em meio contendo HPβCD, quando comparado ao estudo realizado com a βCD, provavelmente está relacionado a maior concentração da ciclodextrina substituída na solução, resultado da sua maior solubilidade aquosa (DEL VALLE, 2004). Ademais, a adição de grupos substituintes pode contribuir para a maior inclusão do fármaco (BUVÁRI-BARCZA e BARCZA, 1999). Portanto, a diferença observada entre a HPβCD HP7 e a HPβCD HP5 está relacionada ao grau de substituição dessas ciclodextrinas, uma vez que HP7 apresenta maior grau de substituição (6,0 – 8,0) do que HPβCD HP5 (4,1 – 5,1), favorecendo desta maneira a formação de complexo mais estável.

Tabela 7: Valores de Kc (Mol $^{-1}$) e RM para as ciclodextrinas substituídas em pH 1,2 e 6,8.

Meio	Carreadores	Kc	RM (CARV:CD)
pH 1,2	HPβCD HP5	126	1:6
	HPβCD HP7	204	1:6
pH 6,8	HPβCD HP5	137	1:38
	HPβCD HP7	304	1:34
	HPγCD	229	1:45

De acordo com Buvári-Barcza e Barcza (1999), a característica dos substituintes e o grau de substituição podem contribuir para o aumento ou diminuição da reatividade das ciclodextrinas. No caso do CARV, estudos de solubilidade realizados por diversos autores com as ciclodextrinas substituídas (descritos abaixo), demonstraram maior ganho de solubilidade quando comparado às ciclodextrinas naturais, em concordância com os dados obtidos no presente estudo. Bhutani et al. (2007) avaliaram a solubilidade do CARV em solução aquosa contendo a HPβCD, e obtiveram curva do tipo A_L, com valor de Kc de 583 Mol $^{-1}$. O estudo de solubilidade do complexo binário CARV: HPβCD realizado por Murthy e Sowjanya (2011), em solução aquosa e sob temperatura ambiente, resultou na formação de curva do tipo A_N com Kc de 191 Mol $^{-1}$. A formação de complexos CARV: HPβCD descrita por Yuvaraja e Khanam (2014) em água a 25 °C, apresentou curva do tipo A_N e valor de Kc de 240 Mol $^{-1}$. É possível sugerir que as diferenças observadas entre o presente trabalho e os trabalhos supracitados estão relacionadas com as diferenças na concentração dos carreadores, grau de substituição das ciclodextrinas e / ou na composição do meio de complexação.

Diante dos resultados dos testes de solubilidade, os quais demostraram que a mistura de CARV com HPβCD HP7, apresentou os melhores valores de Kc, esse carreador foi selecionado para o preparo dos complexos binários pelas técnicas de *spray drying* e leito fluidizado. Adicionalmente, complexos de inclusão também foram preparados com HPγCD, uma vez que não existem estudos do complexo de inclusão entre o CARV e este tipo de ciclodextrina modificada em estado sólido.

É possível observar nas Tabelas 6 e 7 que a razão molar CARV: CV nas soluções com diferentes carreadores foi menor em pH 1,2 do que em pH 6,8, sugerindo maior eficiência de complexação do fármaco em pH ácido. Tal fato pode ser explicado pela elevada solubilidade do CARV em meio ácido, uma vez que esse fármaco é uma base fraca com pKa 7,8 e, portanto, sua solubilidade aumenta com a diminuição do pH (LOFTSSON et al*.,* 2008). Dessa forma, considerando os dados do estudo de solubilidade de fases e o perfil de solubilidade pH-dependente do CARV optou-se, no presente trabalho, por também avaliar a complexação do CARV em meios ácidos. A escolha inicial do pH do meio reacional foi baseada nos estudos realizados por Brook et al. (2007) e Shewale et al. (2008), que demonstraram que a solubilidade do CARV é maior em pH inferior a 4,0. Posteriormente optou-se por reduzir o pH do meio para 2,2.

5.2. Obtenção dos complexos de inclusão sólidos contendo carvedilol

Os complexos sólidos foram preparados pelas técnicas de mistura física (MF), *spray drying* (SD) e leito fluidizado (LF) (Tabela 3). Técnicas frequentemente usadas para secagem ou granulação de materiais tem como principal vantagem a obtenção direta de complexos sólidos fármaco: ciclodextrina. A secagem por *spray drying* e a granulação por leito fluidizado são técnicas de grande apelo industrial que, além de possibilitarem a formação de complexos, podem resultar em materiais secos com propriedades tecnológicas adequadas para a produção posterior de cápsulas e comprimidos.

5.3. Caracterização dos complexos de inclusão sólidos contendo carvedilol

A caraterização analítica de sistemas sólidos contendo fármaco- ciclodextrina não é uma tarefa simples e envolve o uso combinado de diversas técnicas que devem ser avaliadas concomitantemente (MURA, 2015).

As misturas físicas (MFs) e complexos sólidos preparados por *spray drying* (SD) e leito fluidizado (LF), bem como os materiais de partida utilizados na obtenção, foram caracterizados pelas técnicas de espectroscopia na região do infravermelho,

análise térmica, microscopia eletrônica de varredura, e tiveram seu fluxo e tamanho de partícula avaliados. Por fim, foi realizada a avaliação da dissolução do fármaco.

Os espectros de FTIR possibilitam identificar as alterações vibracionais das moléculas ocasionadas pela sua inserção na cavidade das ciclodextrinas ou por sua interação com grupamentos externos. Mudanças em suas bandas características, tais como deslocamento, desaparecimento ou surgimento de novas bandas são indicativos da formação do complexo fármaco- ciclodextrina (MURA, 2015).

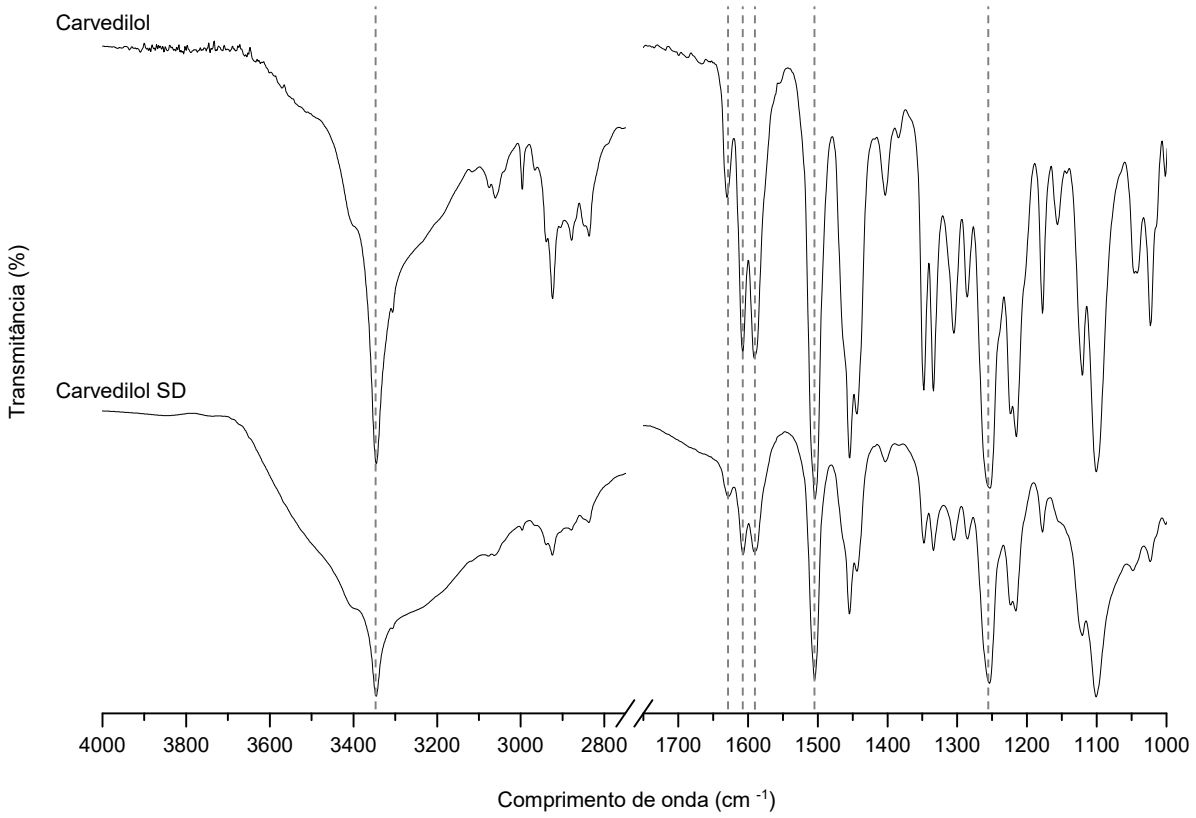
As análises térmicas, como o DSC, têm sido bastante utilizadas na caracterização de complexos de inclusão, pois são técnicas capazes de fornecer informações sobre as propriedades físicas e energéticas dos materiais analisados. As comparações das curvas térmicas de um composto isolado, da mistura física e dos complexos obtidos, podem sugerir alterações no estado sólido ou interações entre os componentes. Tais alterações podem ser consequência do processo de fabricação utilizado ou pode resultar da formação do complexo de inclusão (MURA, 2015).

Por fim, os estudos de dissolução são realizados com o objetivo de avaliar a taxa de solubilização de fármacos, que é um pré-requisito para a absorção dos mesmos (RAMA et al., 2006).

5.3.1. Caracterização dos complexos contendo carvedilol e HPβCD obtidos por *spray drying* e leito fluidizado.

Na Figura 10 estão apresentados os espectros de FTIR do CARV não-processado ou seco por *spray drying* em tampão fosfato pH 6,8. A comparação dos espectros obtidos foi realizada por meio da análise das bandas características do CARV nos comprimentos de onda 3343 cm^{-1} referente ao estiramento das ligações O-H e N-H; 1502, 1608 e 1631 cm^{-1} relacionadas ao estiramento das ligações C=C do anel aromático; 1592 cm^{-1} relativa a banda de flexão do N-H; e por fim em 1256 cm^{-1} para as vibrações de estiramento C-N. É possível observar a partir da Figura 10, que todas as bandas características do CARV seco por *spray drying* estão presentes, porém atenuadas. Essa atenuação pode ser resultado na diluição do CARV com os sais que compõe a solução tampão fosfato (hidróxido de sódio e fosfato de potássio monobásico).

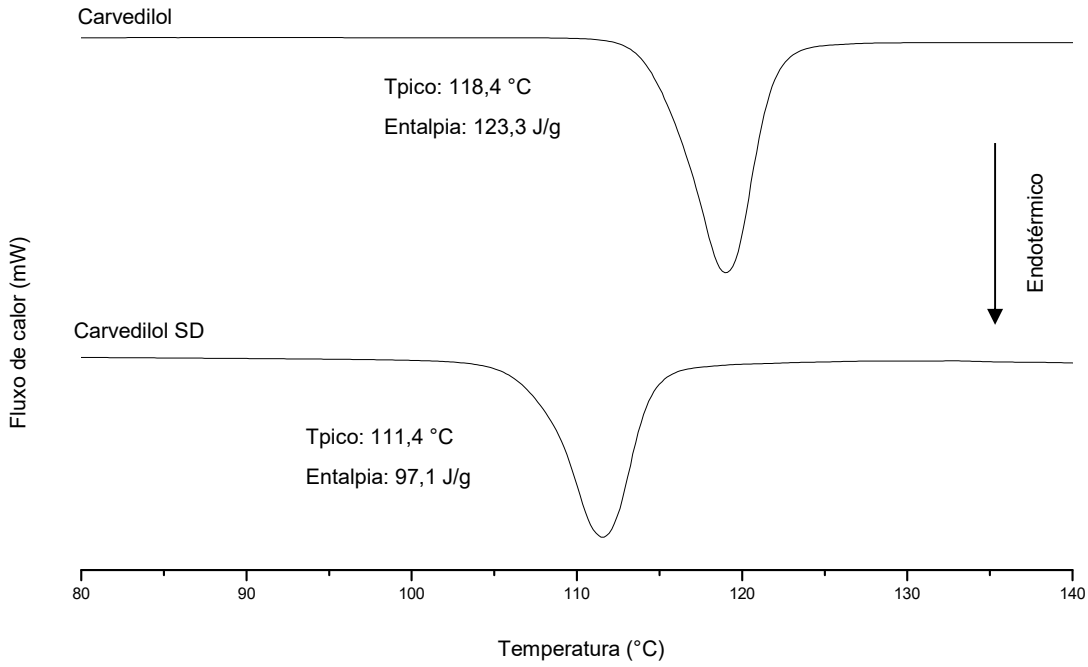
Figura 10: Espectro de FTIR do carvedilol não-processado e seco por *spray drying.*



Fonte: Próprio autor.

A Figura 11 mostra as curvas DSC do CARV não-processado ou seco por *spray drying*.

Figura 11: Curva DSC do carvedilol não-processado e seco por *spray drying.*

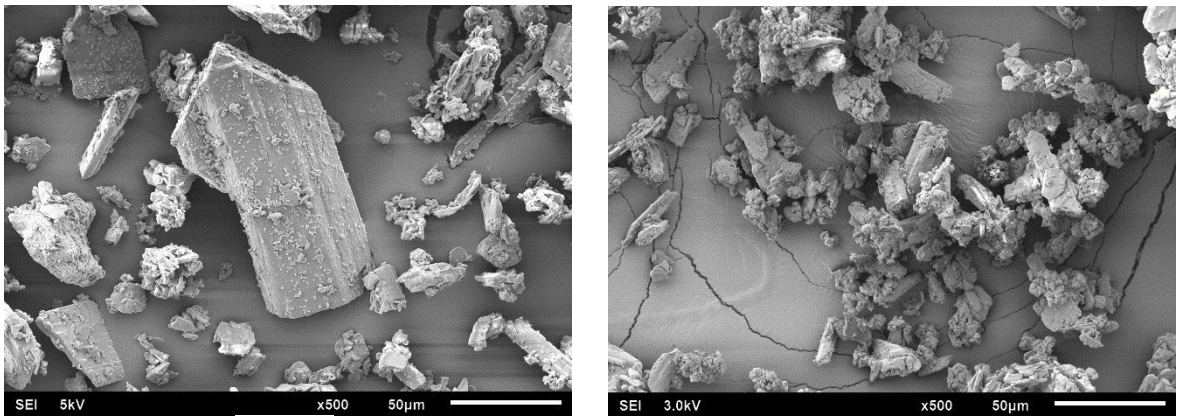


Fonte: Próprio autor.

Na Figura 11, a curva do CARV não-processado apresentou pico endotérmico em 118,4 °C. Nas análises de DSC do CARV realizadas por Borba et al. (2014) e Talvani et al. (2014), os valores do pico endotérmico de fusão foram 116,7 °C e 118,0 °C, respectivamente. Quando este fármaco foi processado pela técnica de *spray drying*, ocorreram alterações em seu pico de fusão, como a diminuição de intensidade e o deslocamento para uma temperatura inferior, que podem estar relacionadas a mudanças na cristalinidade do fármaco ou presença dos sais utilizados no preparo da solução tampão fosfato (TALVANI et al, 2014). No entanto, pode-se afirmar que nenhuma alteração química ocorreu no CARV seco por *spray drying*, pois o espectro de FTIR não apresentou desaparecimento das bandas características ou aparecimento de novas bandas espectrais.

A Figura 12 mostra a morfologia desses materiais determinada por microscopia eletrônica de varredura (MEV). As imagens apresentadas na Figura 12 (a), mostram que o CARV puro se apresenta na forma de cristais, enquanto que na Figura 12 (b), ainda é possível verificar pequenos cristais misturados a um material com aspecto amorfo, corroborando com a hipótese anterior da alteração da cristalinidade do material.

Figura 12: Fotomicrografias do carvedilol não-processado e seco por *spray drying*.

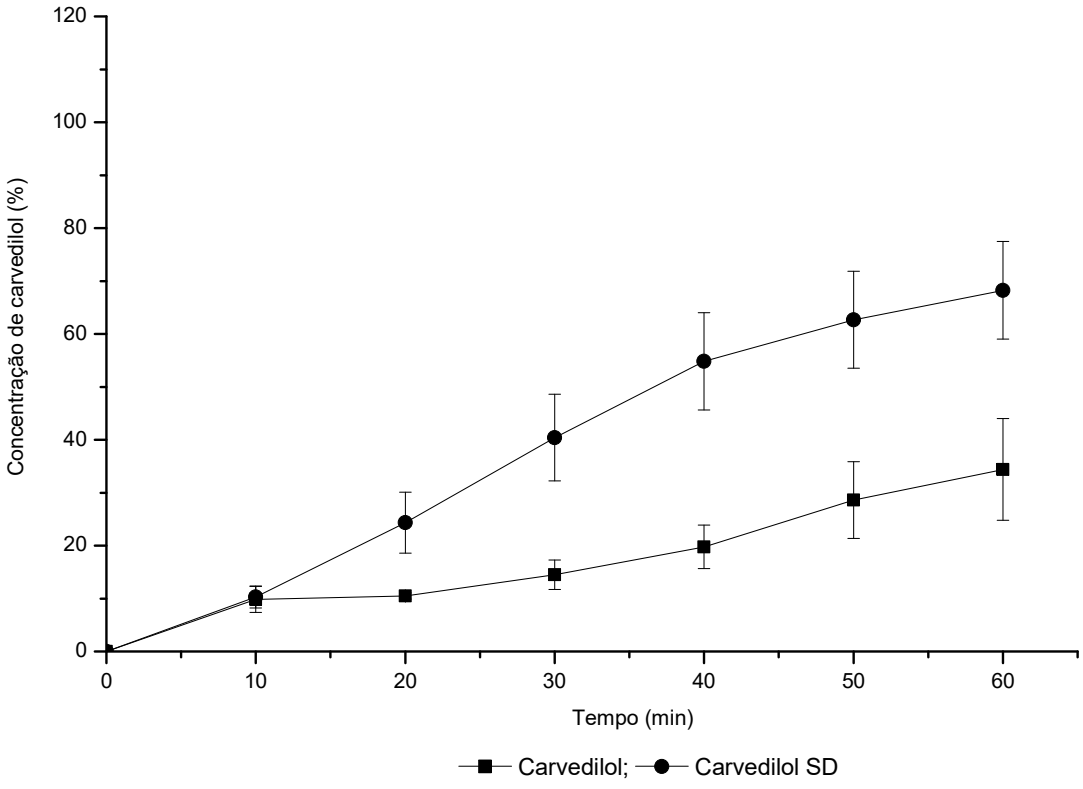


(a) (b)

Fonte: Próprio autor.

A Figura 13, apresenta as curvas de dissolução do CARV não-processado e seco por *spray drying* a partir de solução tampão fosfato pH 6,8.

Figura 13: Perfil de dissolução do carvedilol não-processado e seco por *spray drying.*

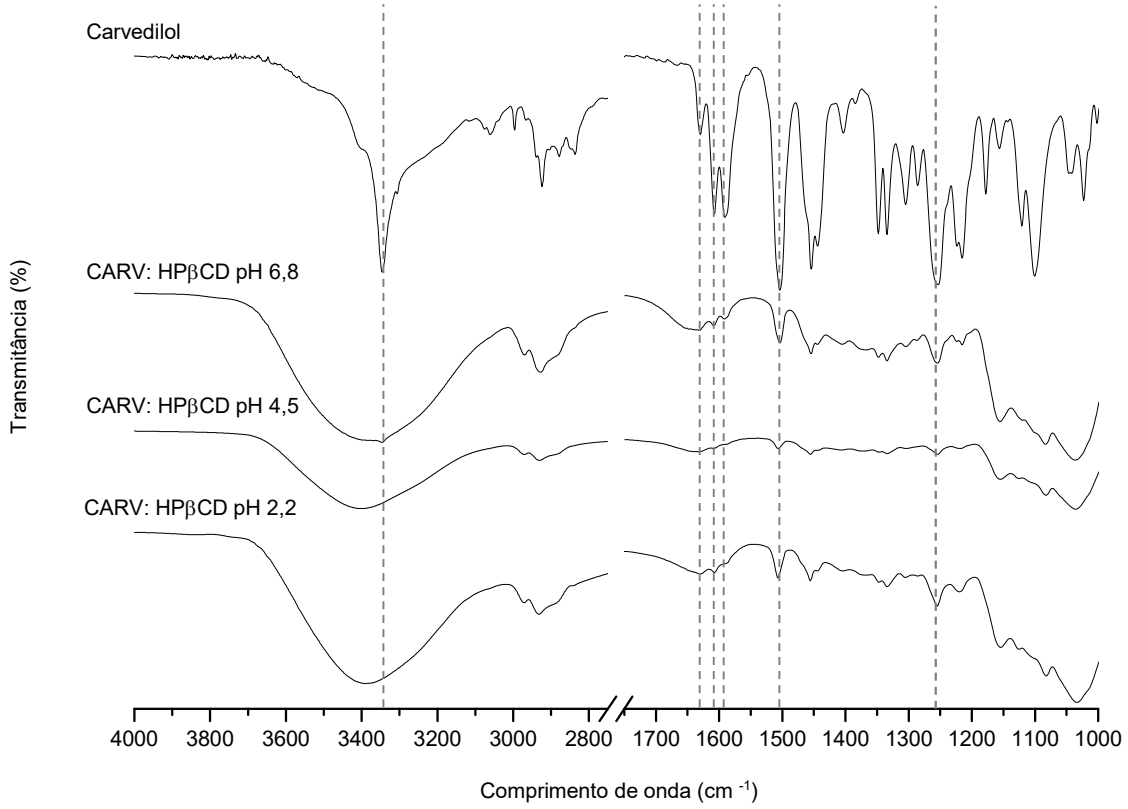


Fonte: Próprio autor.

É possível observar nas curvas apresentadas na Figura 13 que apenas 34% da massa de CARV não-processado foram dissolvidos ao longo de 60 minutos de ensaio. Um aumento expressivo da dissolução foi observado para o CARV seco em *spray drying*, sendo o percentual dissolvido de cerca de 70% ao final do ensaio. O aumento na taxa e extensão da dissolução podem estar relacionados a amorfização do material pela técnica de *spray drying* aliado a redução do tamanho de partícula (Figura 12 (b)).

Na Figura 14, é possível observar os espectros de FTIR dos sistemas binários CARV: HPβCD, produzidos por mistura física ou *spray drying.* A secagem por *spray drying* foi realizada após a dispersão dos materiais em tampão fosfato pH 6,8, ou nesse mesmo tampão com pH ajustado para 4,5 ou 2,2, com ácido fosfórico. A obtenção dos complexos em diferentes meios objetivou avaliar a influência do pH no aumento da taxa de dissolução do CARV.

Figura 14: Espectros de FTIR dos complexos binários preparados por *spray drying,* em soluções com diferentes pHs.



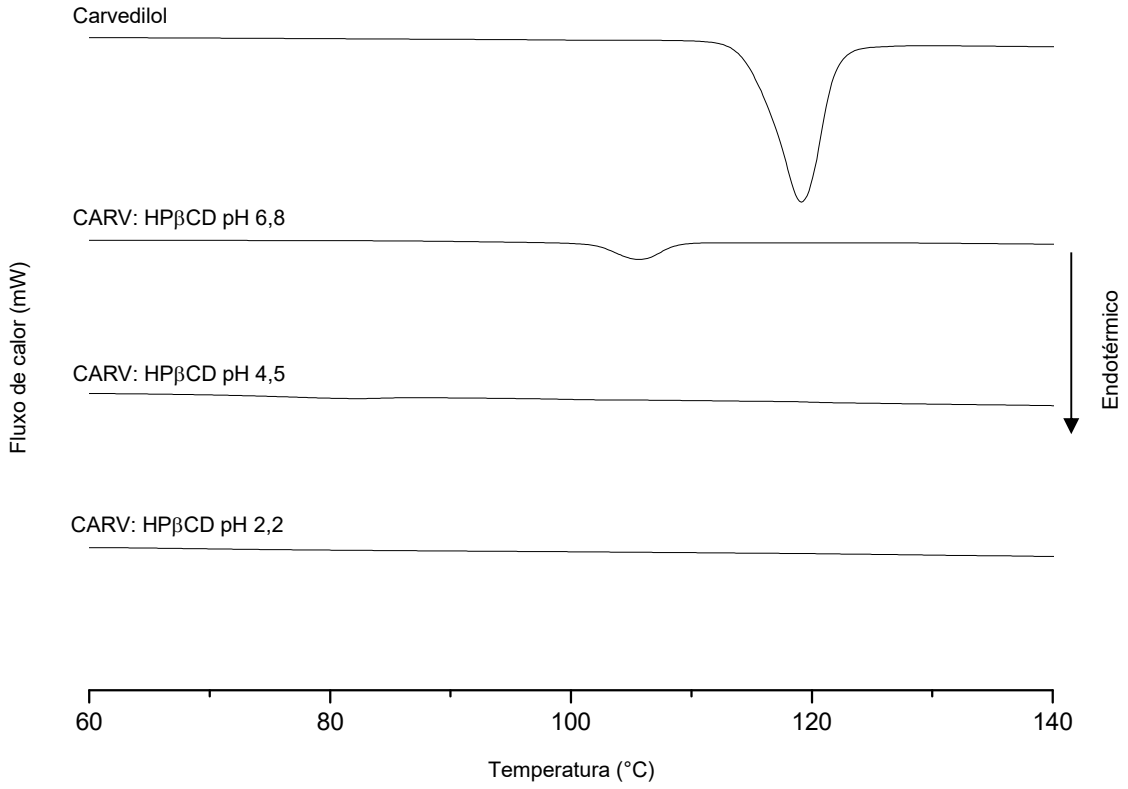
Fonte: Próprio autor.

No espectro do complexo binário obtido por *spray drying* em pH 6,8 (Figura 14), é possível observar a banda localizada na região de 3343 cm^{-1}, enquanto que para os complexos preparados em pH 4,5 e 2,2 ela está ausente. As demais bandas localizadas nas outras regiões estão atenuadas para os três complexos.

Wen e colaboradores (2004), analisaram os complexos CARV: βCD obtidos por irradiação por microondas. Os espectros do complexo de inclusão apresentaram diferenças na intensidade e formato das bandas 2950 – 3050 cm^{-1} (C-H do anel aromático), na região de 1480 – 1600 cm^{-1} (C=C do anel aromático), e na banda localizada em 1250 cm^{-1} (C-N do anel aromático). Alterações na banda 3343 cm^{-1} também foram observadas. A supressão destas bandas sugeriu a inclusão dos anéis aromáticos do CARV na cavidade interna da βCD. Adicionalmente, estudos de espectroscopia de fluorescência e ressonância magnética nuclear (RMN), sugeriram a formação de um complexo estável de estequiometria 1:2 entre o CARV e βCD.

A Figura 15 mostra as curvas de DSC dos complexos binários produzidos por *spray drying*, a partir de dispersões preparadas em diferentes pHs. As curvas apresentadas mostraram que o complexo preparado em pH 6,8 apresentou um pico de fusão do CARV com menor intensidade (ΔH -21,8 J/g) e deslocado para uma temperatura inferior (Tpico 106,7 °C) quando comparado ao CARV não-processado. Não foi possível observar o evento de fusão em nenhum dos complexos preparados em meio ácido (pH 4,5 e 2,2). Estes dados estão em concordância com os achados espectroscópicos (Figura 14). Dessa forma, a somatória das evidências sugere que em pH ácido ocorre a formação do complexo de inclusão, assim como a ionização do fármaco ou ainda uma mistura desses dois fenômenos.

Figura 15: Curvas DSC dos complexos binários preparados por *spray drying,* em soluções com diferentes pHs.



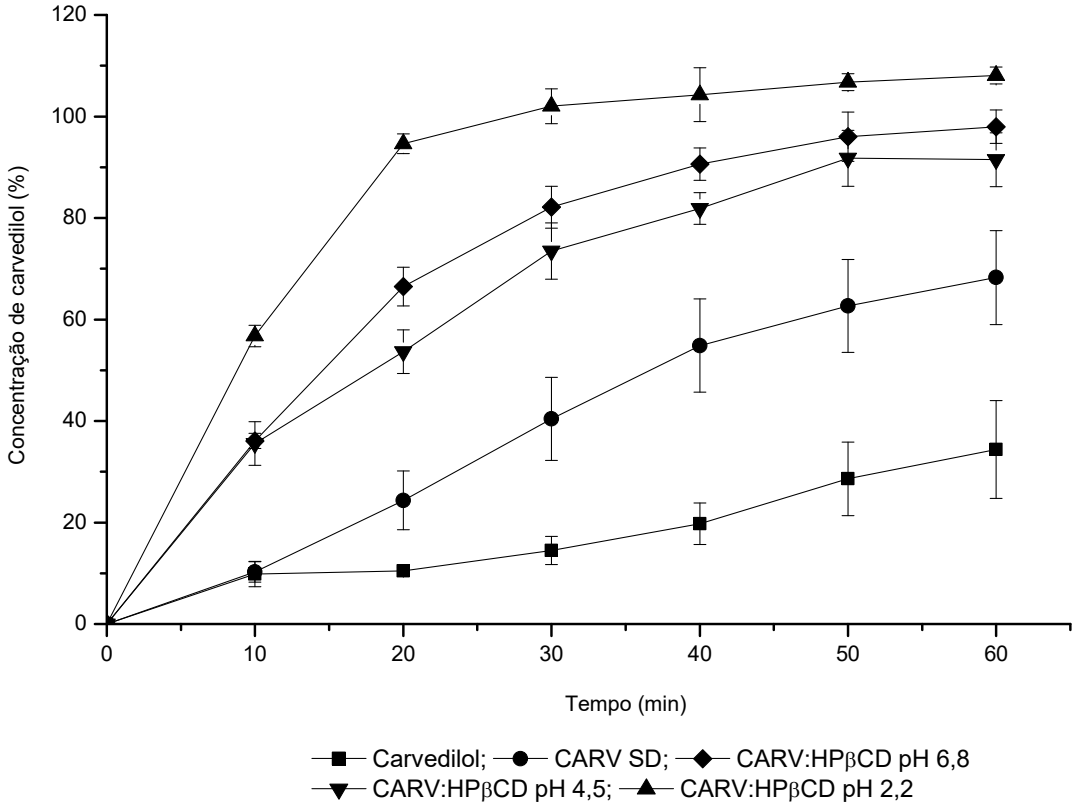
Fonte: Próprio autor.

Na Figura 16, estão apresentadas as curvas de dissolução do CARV não-processado, CARV seco por *spray drying* e dos complexos binários CARV: HPβCD, produzidos por *spray drying* em pH 6,8, 4,5 e 2,2. É possível observar que todos os complexos binários, apresentam resultados de dissolução superiores aos do CARV não-processado e seco por *spray drying*. Esses achados demonstraram que a presença da ciclodextrina resulta em um ganho substancial na taxa de dissolução, possivelmente devido a formação de complexos de inclusão.

O efeito do pH do meio sobre a dissolução do fármaco pode ser melhor observado pela comparação dos complexos preparados em pH 6,8 e 4,5 com aquele obtido em pH 2,2. O complexo CARV: HPβCD preparado em pH 2,2 apresentou a mais alta taxa de dissolução, sendo 95% do fármaco dissolvido em apenas 20 minutos, enquanto que os complexos preparados em pH 4,5 e 6,8 não apresentaram diferenças relevantes entre si. Assim, conforme discutido por Li e colaboradores (1998), é possível inferir que o ganho expressivo na taxa de dissolução pode estar

relacionado não apenas a formação do complexo de inclusão, mas à ionização do CARV, sugerindo a importância do efeito combinado entre a ionização e a complexação sobre a dissolução de fármacos poucos solúveis.

Figura 16: Perfil de dissolução dos complexos binários preparados por *spray drying,* em soluções com diferentes pHs.



Fonte: Próprio autor.

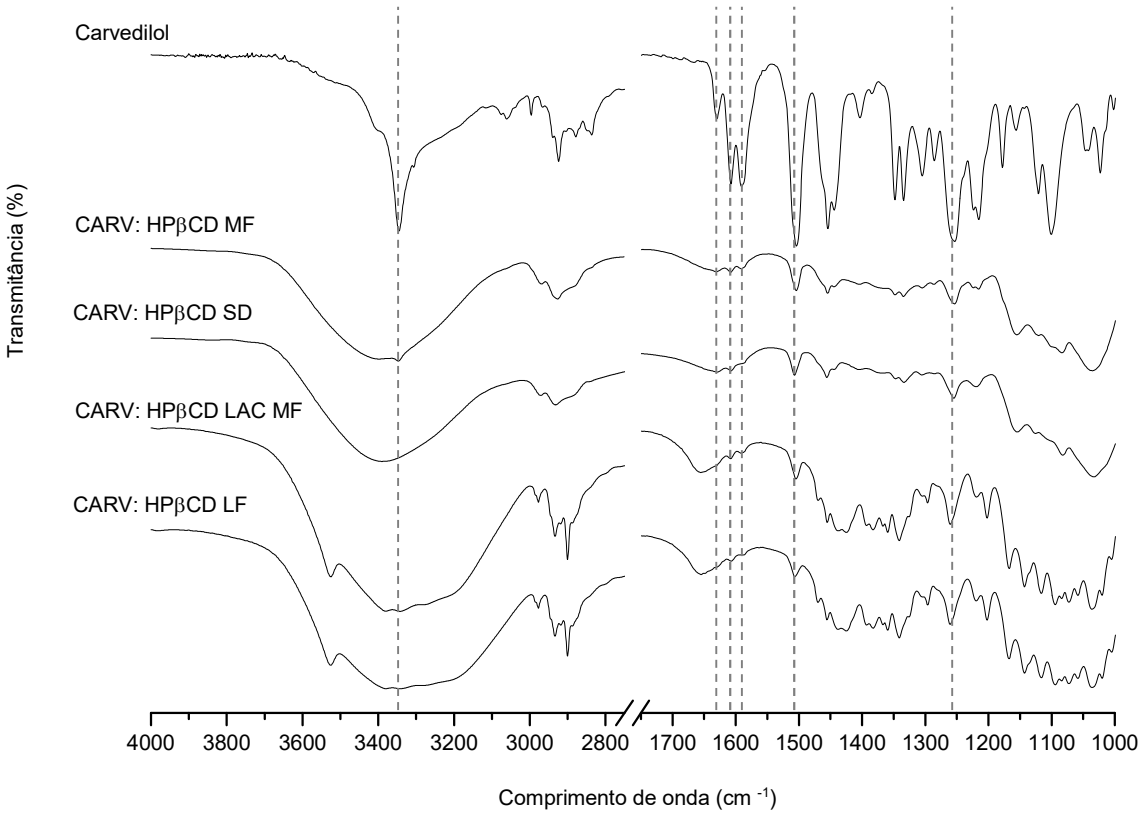
Diante dos dados apresentados, optou-se por obter complexos CARV: HPβCD e CARV: HPγCD utilizando meio pH 2,2.

O preparo dos complexos binários pela técnica de leito fluidizado ocorreu simultaneamente ao processo de granulação da lactose. Esse adjuvante foi aglutinado pela aplicação de suspensões contendo o complexo CARV: HPβCD, em pH 2,2. É importante ressaltar que, conforme apresentado na Tabela 3, a porcentagem de CARV nas formulações processadas por leito fluidizado é menor que a presente nos complexos obtidos por *spray drying* (aproximadamente 3 vezes menor), devido ao efeito de diluição causado pela adição de lactose na formulação.

Na Figura 17, estão apresentados os espectros de FTIR dos materiais preparados pela técnica de leito fluidizado e da mistura física correspondente. Os dados dos complexos binários produzidos por *spray drying* estão mais uma vez apresentados afim de facilitar a comparação dos espectros dos materiais obtidos pelas diferentes técnicas estudadas.

É possível verificar o desaparecimento da banda localizada em 3343 cm^{-1} (Figura 17) para todos os sistemas binários. Ademais, pode-se notar a atenuação ou alargamento das demais bandas características do CARV em todos os espectros.

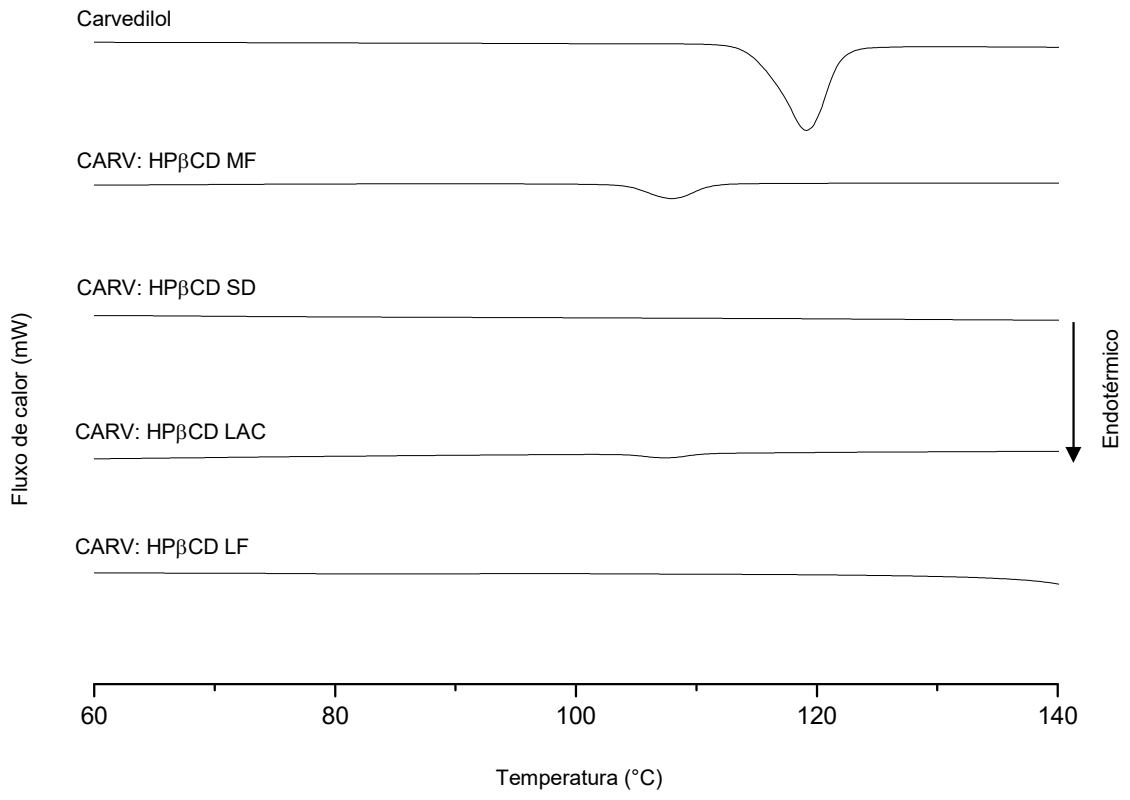
Figura 17: Espectro de FTIR das misturas físicas e complexos contendo carvedilol e HPβCD preparados por *spray drying* e leito fluidizado em pH 2,2.



Fonte: Próprio autor.

As curvas de DSC apresentadas na Figura 18 mostraram que somente as misturas físicas apresentam o evento endotérmico de fusão do CARV, deslocado para uma temperatura mais baixa (Tpico ~ 106,0 °C para ambas amostras). Esse evento também apresentou menor intensidade nas misturas físicas (∆H -17,6 J/g para CARV: HPβCD e ∆H -4,6 J/g para CARV: HPBβCD LAC). De acordo com estudos realizados por Silva-Alves et al. (2014), alterações térmicas nas misturas físicas podem ser atribuídas a ocorrência de uma reação de complexação *in situ* durante a realização da análise térmica. No caso da mistura física contendo lactose, a redução mais acentuada na intensidade do pico também pode estar relacionada a diluição do ativo. Para os demais complexos preparados pelas técnicas de *spray drying* e leito fluidizado, nenhum evento térmico foi verificado, sugerindo de forma mais clara, a formação do complexo de inclusão. Estes resultados estão coerentes com os dados de FTIR apresentados na Figura 17.

Figura 18: Curvas DSC das misturas físicas e complexos contendo carvedilol e HPβCD preparados por *spray drying* e leito fluidizado em pH 2,2.



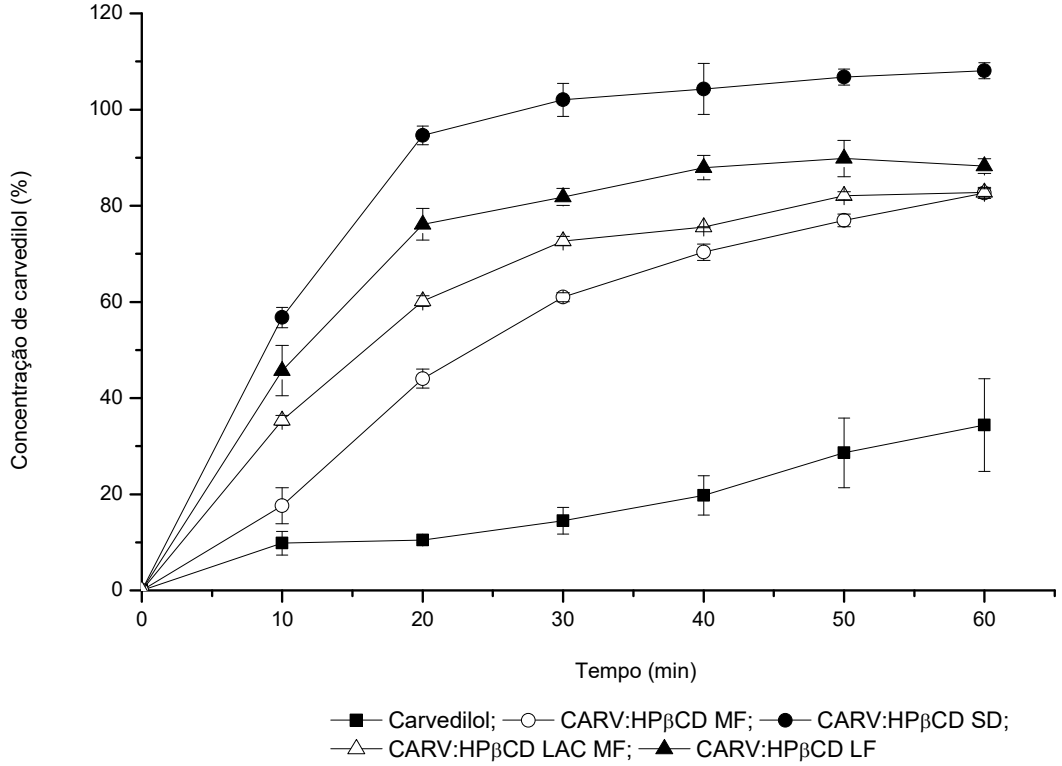
Fonte: Próprio autor.

Os dados do estudo de dissolução dos sistemas binários preparados por mistura física, *spray* drying e leito fluidizado estão apresentados na Figura 19. O perfil de dissolução do CARV não-processado, seguiu a cinética de ordem-zero ($r > 0,9630$), assim como os complexos sólidos ($r > 0,7014$), embora os complexos de inclusão também atendam os critérios para cinética de liberação de primeira ordem ($r > 0,6154$). Esta mudança de comportamento no perfil de liberação do fármaco, pode ser considerada uma evidência adicional para a comprovação do fenômeno de inclusão CARV: CD. Os valores das constantes (k), apresentados na Tabela 8.

As constantes de dissolução das misturas físicas CARV: HPβCD e CARV: HPβCD LAC apresentaram um aumento de 3,01 e 2,74 vezes, respectivamente, quando comparado ao CARV não-processado. Este resultado pode estar relacionado às interações de superfície do CARV com a ciclodextrina, bem como pela formação do complexo de inclusão durante o processo de dissolução e / ou aumento da molhabilidade dos pós (PAMUDJI et al., 2014).

Um aumento mais expressivo na taxa de dissolução pôde ser observado para os complexos preparados pelas técnicas de *spray drying* e leito fluidizado, sendo o aumento de 7,39 vezes e 4,55 vezes, respectivamente.

Figura 19: Perfil de dissolução das misturas físicas e complexos contendo carvedilol e HPβCD preparados por *spray drying* e leito fluidizado em pH 2,2.



Fonte: Próprio autor.

Tabela 8: Parâmetros de dissolução do carvedilol não-processado, das misturas físicas e complexos contendo carvedilol e HPβCD preparados por *spray drying* e leito fluidizado em pH 2,2.

Formulação	**% dissolvido em 10 min**	**% dissolvido em 30 min**	**K (min. $^{-1}$)**	**Aumento em K (vezes)**
CARV	9,8 ± 2,4	13,9 ± 2,8	0,46	----
CARV SD	10,3 ± 2,0	40,4 ± 8,2	1,56	2,55
CARV: HPβCD MF	17,6 ± 3,7	61,0 ± 1,0	1,40	3,01
CARV: HPβCD SD	56,8 ± 2,1	102,0 ± 3,4	3,44	7,39
CARV: HPβCD LAC MF	35,3 ± 1,0	72,7 ± 0,9	1,27	2,74
CARV: HPβCD LF	45,7 ± 5,2	81,8 ± 1,8	2,12	4,55

CARV: carvedilol; HPβCD: hidroxipropil-β-ciclodextrina; LAC: lactose; SD: *spray drying;* LF: leito fluidizado; MF: mistura física.

O mesmo comportamento foi observado nos estudos realizados por Yuvaraja e Khanam (2014) que prepararam, pelo método de malaxagem, complexos ternários e quaternários contendo CARV e HPβCD (razão molar 1:3, m/m), juntamente com PVP e/ ou ácido tartárico. Os melhores resultados foram obtidos para os complexos contendo CARV ionizado: HPβCD: ácido tartárico (1:3:0,75, m/m) e CARV: HPβCD: ácido tartárico: PVP (1:3:0,75:0,03, m/m), os quais apresentaram percentuais de dissolução ≥ 95%, em 30 min, em tampão fosfato pH 6,8. De acordo com os autores, o processo de ionização por si só aumenta a solubilidade do CARV e os polímeros hidrofílicos aumentam a eficiência de complexação das ciclodextrinas. Assim, todos esses fatores combinados foram responsáveis pelo aumento da taxa de dissolução do CARV nos complexos ternários e quaternários. No presente trabalho, o complexo CARV: HPβCD preparado por *spray drying* em pH 2,2, apresentou taxa de dissolução de 102% em 30 min. É importante ressaltar que este complexo foi preparado utilizando uma menor quantidade de ciclodextrina (razão molar 1:1, m/m), dispensando a necessidade da utilização de um terceiro componente na formulação.

Com o objetivo de avaliar as propriedades tecnológicas dos complexos binários produzidos por *spray drying* e leito fluidizado foi determinada a distribuição de tamanho de partícula e foi realizada a análise de fluxo dos materiais sólidos. Os resultados estão descritos na Tabela 9. Adicionalmente, a análise da morfologia dos materiais foi realizada em microscópio eletrônico de varredura (MEV), e as fotomicrografias estão apresentadas na Figura 20.

Na Tabela 9 é possível verificar que o complexo preparado pela técnica leito fluidizado apresentou uma distribuição no tamanho de partícula mais uniforme (*span* de 0,99), com tamanho (d_{50}) aproximadamente 15 vezes maior que o complexo obtido por *spray drying.* Esta diferença no tamanho de partícula impactou diretamente nas propriedades de fluxo dos materiais. Enquanto o complexo preparado pela técnica de *spray drying* não fluiu através dos orifícios do GTB, o complexo preparado em leito escoou rapidamente em ambos (Tabela 9).

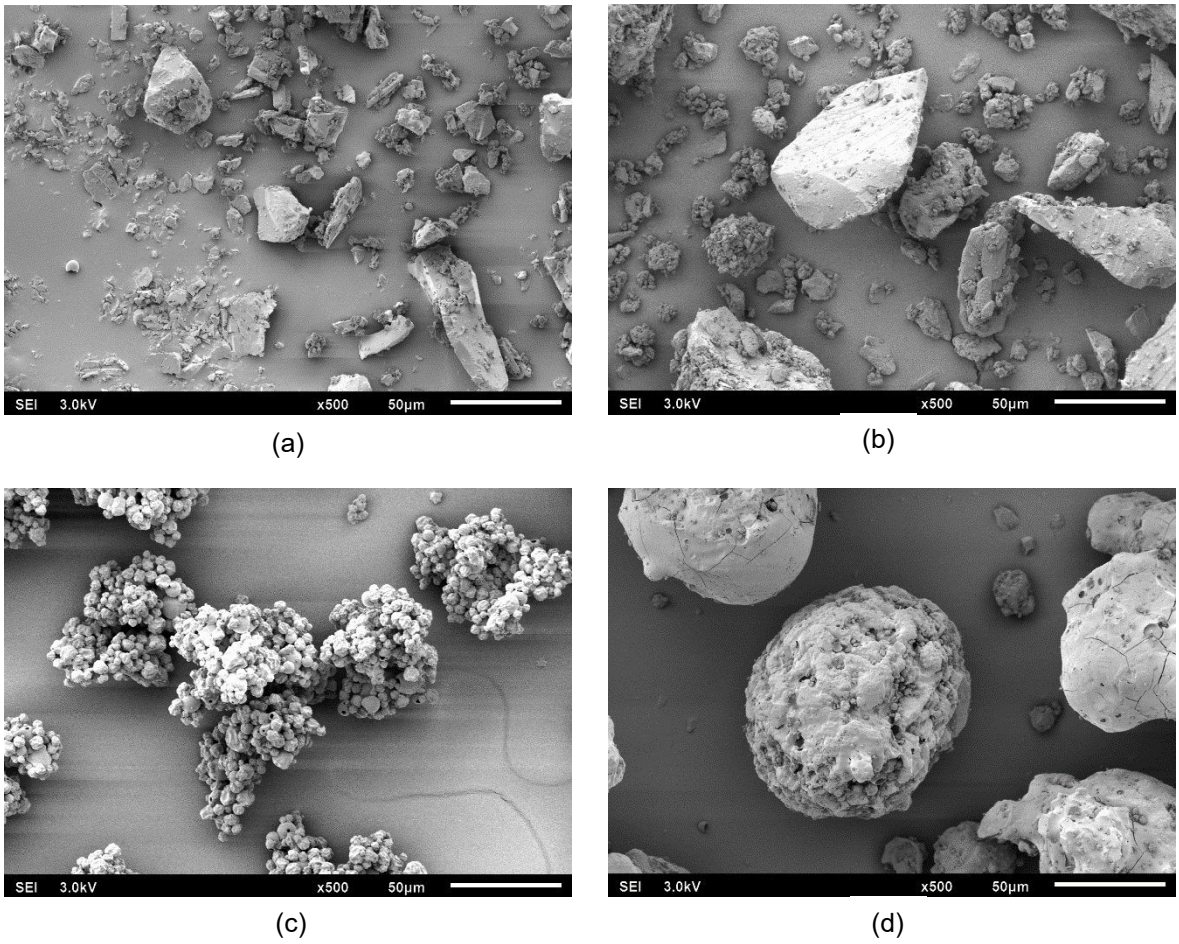
Tabela 9: Tamanho de partícula e fluxo dos complexos de inclusão contendo carvedilol HPβCD preparados pelas técnicas de *spray drying* ou leito fluidizado.

Complexo de inclusão	**Tamanho de partícula**				**Fluxo**	
	d_{10} (µm)	d_{50} (µm)	d_{90} (µm)	Span	6 mm (s/ 100 g)	10 mm (s/ 100 g)
CARV: HPβCD SD (2,2)	3,99	10,31	20,99	1,64	---	---
CARV: HPβCD LF (2,2)	83,87	159,4	241,4	0,99	42,4 ± 0,24	10,4 ± 1,11

CARV: carvedilol; HPβCD: hidroxipropil-β-ciclodextrina; SD: *spray drying;* LF: leito fluidizado.

A Figura 20 (a) e (b) mostra a presença dos cristais de CARV nas misturas físicas. Em contrapartida, os complexos de inclusão obtidos pelas técnicas de *spray drying* e leito fluidizado apresentam diferenças expressivas no formato e tamanho das partículas. As partículas obtidas pela técnica de *spray drying,* possuem formato esférico e tamanho reduzido, enquanto as partículas dos complexos obtidos por leito fluidizado apresentam-se como aglomerados de maior dimensão e formato arredondado. Também é possível observar que enquanto as partículas produzidas por leito fluidizado estão separadas, as pequenas partículas produzidas por *spray drying* apresentam-se muito coesas.

Figura 20: Fotomicrografias eletrônicas de varredura (MEV) das misturas físicas e complexos contendo carvedilol e HPβCD preparados por *spray drying* e leito fluidizado em pH 2,2.



(a) (b)

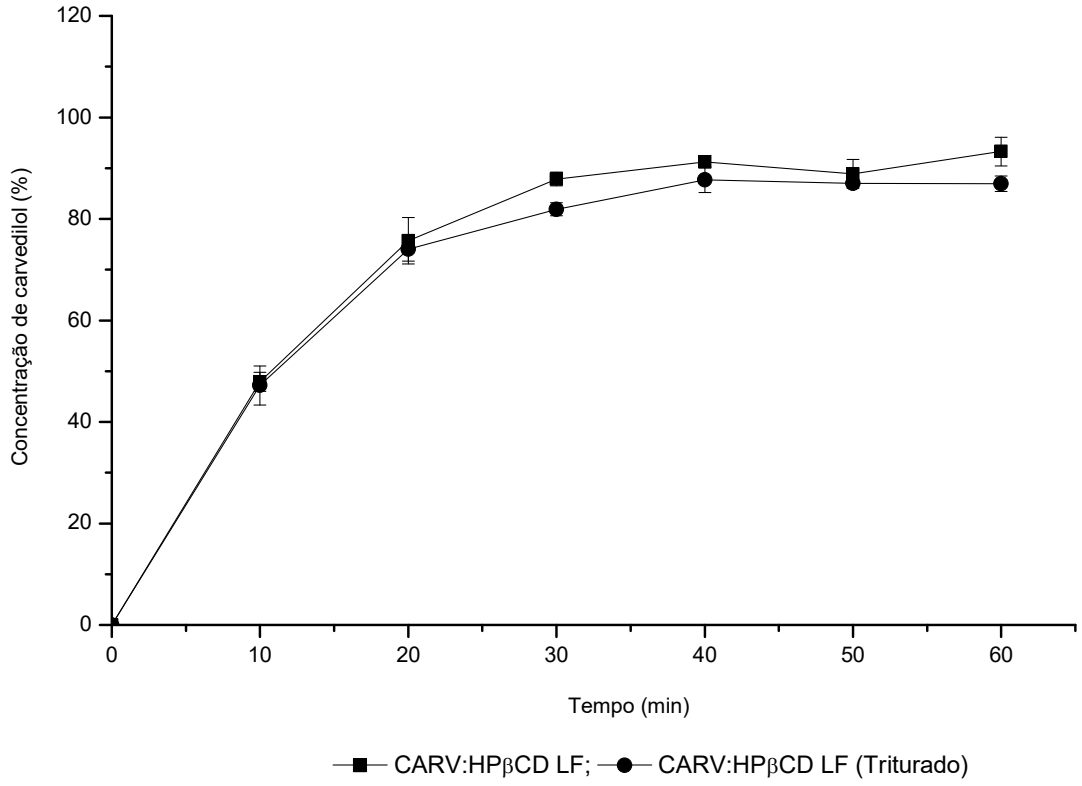
(c) (d)

Fonte: Próprio autor. (a) CARV: HPβCD MF; (b) CARV: HPβCD LAC MF; (c) CARV: HPβCD SD pH 2.2; (d) CARV: HPβCD LF pH 2.2.

Diante das diferenças pronunciadas no tamanho de partícula dos complexos produzidos por *spray drying* e leito fluidizado, levantou-se a hipótese de que as diferenças nas taxas de dissolução pudessem estar relacionadas a granulometria dos materiais. Dessa forma, foi realizado um ensaio de dissolução utilizando o complexo CARV: HPβCD preparado em leito fluidizado (pH 2,2) e os dados foram comparados com aqueles obtidos pela análise deste mesmo complexo submetido à trituração em gral e pistilo, separados em tamises com tamanho de partícula > 38 µm e < 53 µm. Conforme apresentado na Figura 21, as curvas apresentaram-se praticamente sobrepostas com valores de k muito próximos (CARV: HPβCD LF: 2,12 e CARV: HPβCD LF triturado: 2,10), comprovando que o maior aumento na taxa de dissolução

do CARV a partir do complexo produzido por *spray drying,* não está relacionado às diferenças granulométricas entre os materiais.

Figura 21: Perfil de dissolução dos complexos carvedilol e HPβCD obtidos por leito fluidizado antes e após trituração.



Fonte: Próprio autor.

De acordo com o anteriormente apresentado, é possível afirmar que o complexo CARV: HPβCD preparado pela técnica de *spray drying* em meio pH 2,2, apresentou a maior taxa de dissolução dentre todas os complexos obtidos. No entanto, as propriedades tecnológicas do material são de extrema importância para a obtenção de formas farmacêuticas em escala industrial. O fluxo de materiais é um dos parâmetros mais importantes na produção de formas farmacêuticas sólidas, possuindo impacto direto na produtividade e qualidade do produto final (NAGANE et al., 2015). O complexo CARV: HPβCD, preparado pela técnica de leito fluidizado, apresentou fluxo adequado e dissolução dentro das especificações do FDA para formas de liberação imediata, ou seja > 80% em 30 min (FDA, 1997). Dessa forma,

esta formulação é a que apresenta maior potencial para produção industrial de formas farmacêuticas sólidas contendo CARV e HPβCD.

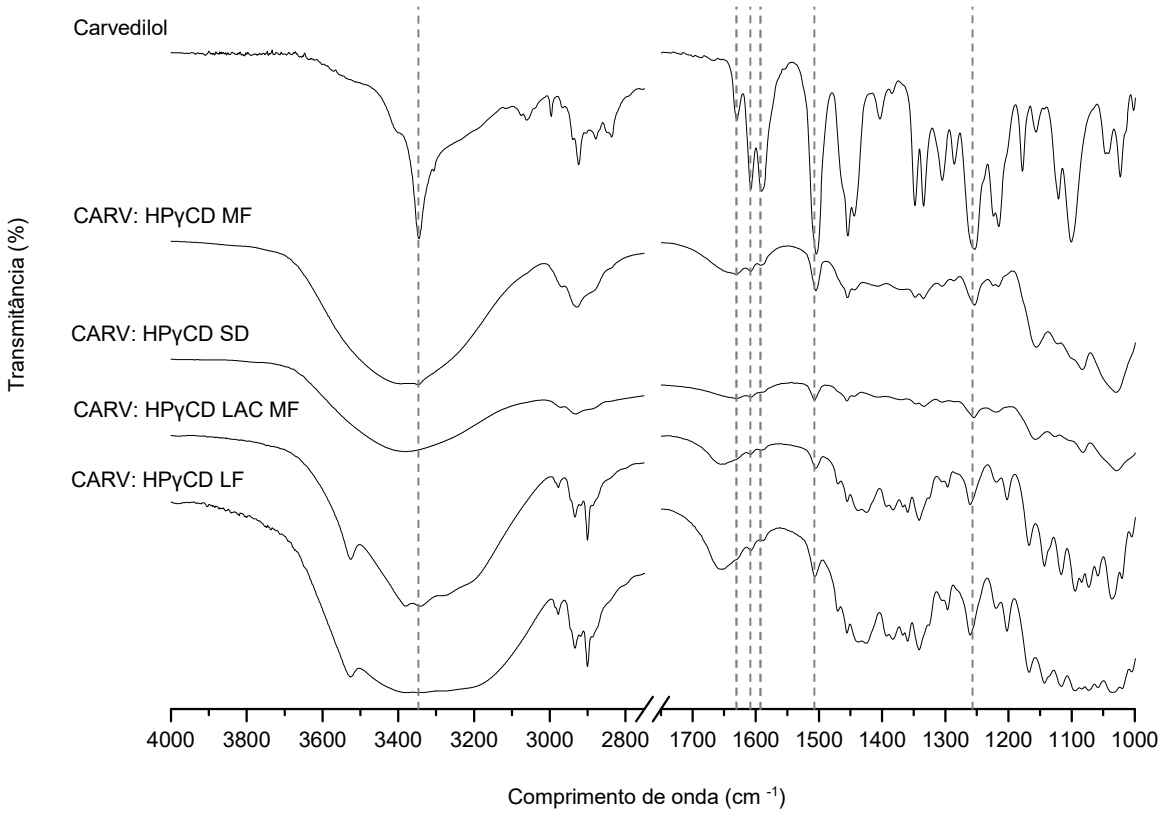
5.3.2. Caracterização dos complexos contendo carvedilol e HPγCD obtidos por *spray drying* e leito fluidizado.

Tendo em vista o excelente resultado da HPγCD no estudo de solubilidade de fases, decidiu-se testar esta ciclodextrina substituída na formação de complexos de inclusão contendo CARV. Além disso, é interessante ressaltar que não se têm descrito na literatura a formação de complexos de inclusão no estado sólido contendo CARV: HPγCD.

Complexos binários contendo CARV: HPγCD foram preparados pelas técnicas de *spray drying* e leito fluidizado, em meio pH 2,2. Misturas físicas foram preparadas em gral e pistilo mimetizando a composição de cada técnica para efeito de comparação.

Na Figura 22 estão apresentados os espectros de FTIR dos complexos CARV: HPγCD preparados por *spray drying* e leito fluidizado. É possível observar o desaparecimento da banda localizada na região 3343 cm^{-1}, para todos os sistemas binários, exceto para as misturas físicas, para as quais é possível observá-la de forma atenuada. Em todos os espectros apresentados pode-se notar a atenuação ou alargamento das outras bandas características do CARV.

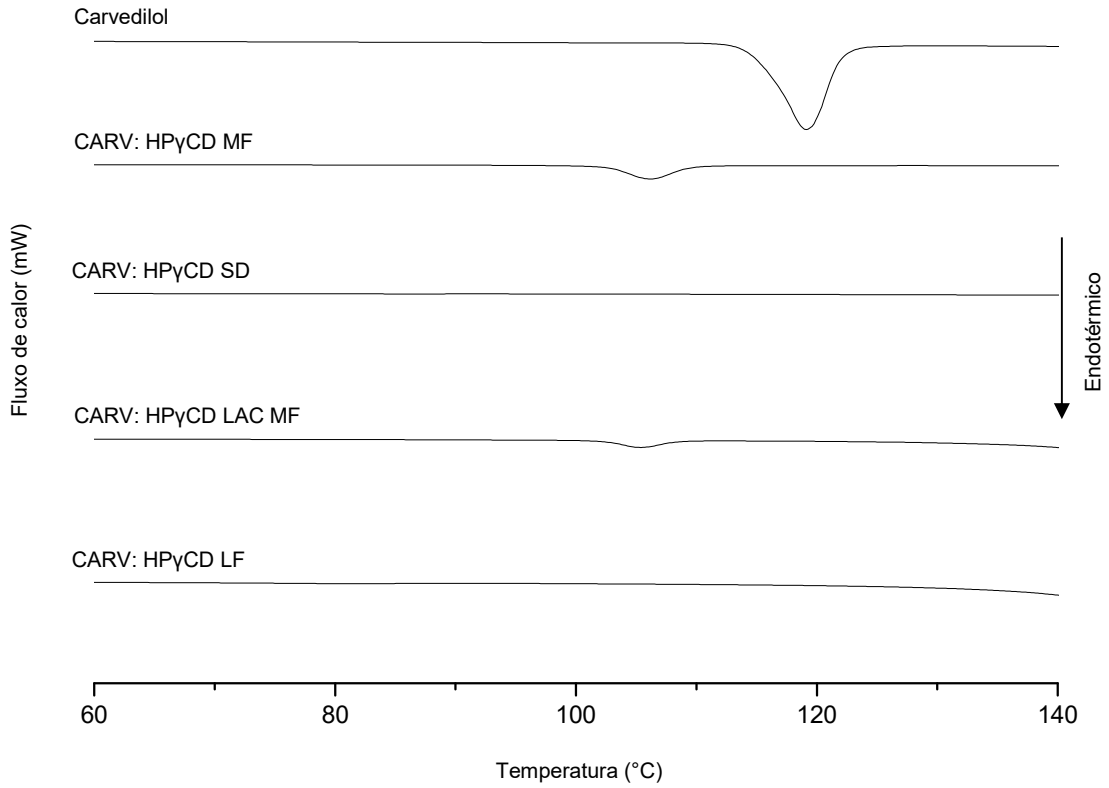
Figura 22: Espectros de FTIR das misturas físicas e complexos contendo carvedilol e HPγCD preparados por *spray drying* e leito fluidizado em pH 2,2.



Fonte: Próprio autor.

As curvas DSC apresentadas na Figura 23, mostram a presença do pico de fusão do CARV com menor intensidade e em temperatura mais baixa para a mistura física CARV: HPγCD (T_{pico} 103,7 °C e ∆H -18,7 J/g). No caso da mistura física contendo lactose há uma queda adicional na entalpia de fusão (∆H -5,08 J/g), provavelmente resultado da maior diluição do fármaco na formulação. Assim como discutido anteriormente, as alterações descritas nas misturas físicas podem estar relacionadas a ocorrência de complexação *in situ* durante a realização da análise térmica (SILVA-ALVES et al., 2014). Para os complexos CARV: HPγCD preparados por *spray drying* e leito fluidizado, nenhum evento endotérmico relativo à fusão pôde ser observado, sugerindo a formação de complexo durante as operações de secagem / granulação.

Figura 23: Curvas DSC das misturas físicas e complexos contendo carvedilol e HPγCD preparados por *spray drying* e leito fluidizado em pH 2,2.



Fonte: Próprio autor.

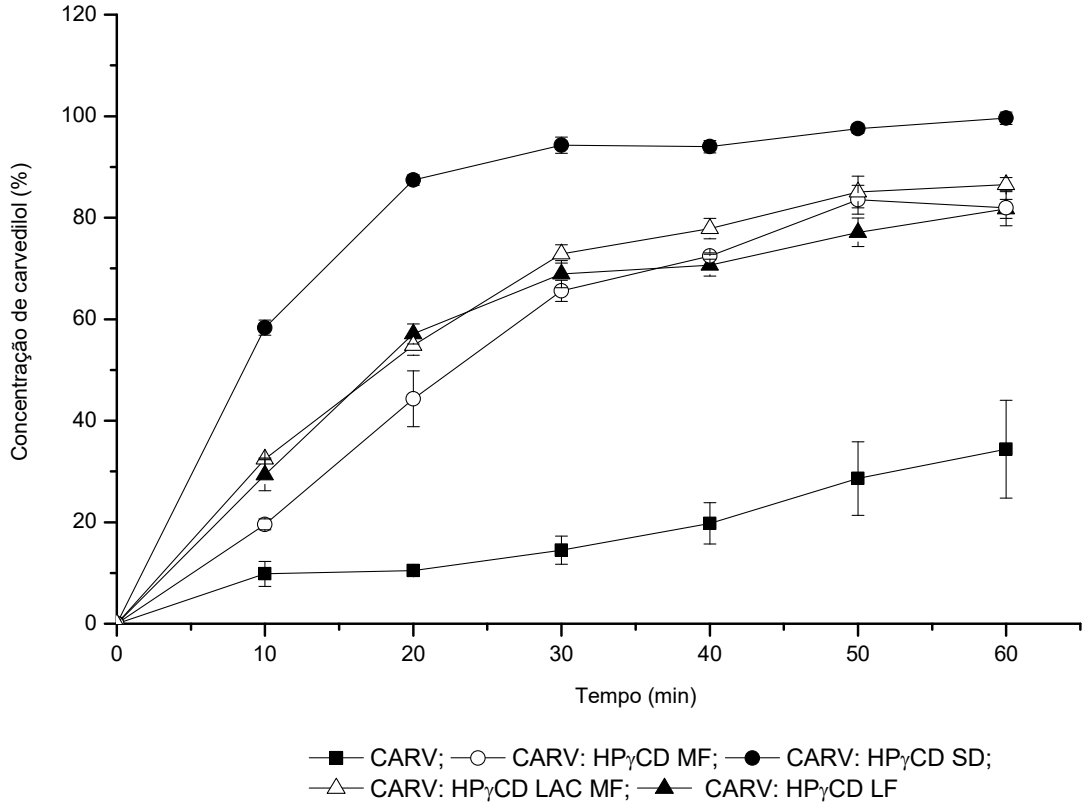
Os dados obtidos nos espectros de FTIR e nas curvas DSC reforçam a hipótese da ocorrência de complexação nas formulações sólidas contendo HPγCD. Esses dados se apresentaram bastante similares aos obtidos na caracterização dos sistemas binários contendo HPβCD (Figuras 17 e 18).

O perfil de dissolução dos complexos contendo HPγCD estão apresentados na Figura 24. É possível observar que a dissolução do CARV nas misturas físicas foi semelhante àquela observada a partir do complexo obtido por leito fluidizado. Essa similaridade pode ser observada nos dados de percentual dissolvido em 30 min e nos valores de k (Tabela 10). Esse comportamento denota a menor eficiência do método de leito fluidizado no preparo dos complexos de inclusão contendo HPγCD. Em contrapartida, o complexo preparado pela técnica de *spray drying* apresentou um ganho expressivo na velocidade e extensão da dissolução.

Os complexos de inclusão também apresentaram cinética de liberação de ordem zero ($r > 0,8413$), apesar de cumprirem com os critérios para cinética de

liberação de primeira ordem (r > 0,5542), sendo considerada uma evidência adicional para a comprovação do fenômeno de inclusão fármaco: CD.

Figura 24: Perfis de dissolução das misturas físicas e complexos contendo carvedilol e HPγCD preparados por *spray drying* e leito fluidizado em pH 2,2.



Fonte: Próprio autor.

Tabela 10: Parâmetros de dissolução do carvedilol não-processado, das misturas físicas e complexos contendo carvedilol e HPγCD preparados por *spray drying* e leito fluidizado em pH 2,2.

Formulação	**% dissolvida em 10 min**	**% dissolvida em 30 min**	**K (min. $^{-1}$)**	**Aumento em K (vezes)**
CARV	9,8 ± 2,4	13,9 ± 2,8	18,48 ± 0,46	----
CARV: HPγCD MF	19,6 ± 1,1	65,6 ± 2,1	79,35 ± 1,70	3.67
CARV: HPγCD SD	58,3 ± 1,5	94,3 ± 1,6	129,57 ± 3,12	6,70
CARV: HPγCD LAC MF	32,5 ± 0,2	72,9 ± 1,8	92,14 ± 1,65	3,56
CARV: HPγCD FB	29,3 ± 3,1	68,9 ± 2,7	89,85 ± 1,49	3,26

CARV: carvedilol; HPγCD: hidroxipropil-γ-ciclodextrina; LAC: lactose; SD: *spray drying;* LF: leito fluidizado; MF: mistura física.

Determinação do tamanho de partícula e análise de fluxo foram realizados afim de avaliar as propriedades tecnológicas dos complexos de inclusão com HPγCD. Na Tabela 11 estão descritos os dados de tamanho e distribuição de partículas e taxa de fluxo em orifícios com abertura de 6 mm e 10 mm. A distribuição do tamanho de partícula para o complexo preparado em leito fluidizado se mostrou mais uniforme, com *span* de 1,26, sendo o tamanho destas partículas (d_{50}) aproximadamente 16 vezes maior que as partículas do complexo produzido por *spray drying*. Esta diferença do tamanho de partículas impactou diretamente no fluxo dos materiais, uma vez que o complexo produzido pela técnica de *spray drying* não apresentou fluidez nem mesmo no orifício de maior tamanho. Ao contrário, o complexo obtido em leito fluidizado, apresentou escoamento adequado em ambos orifícios.

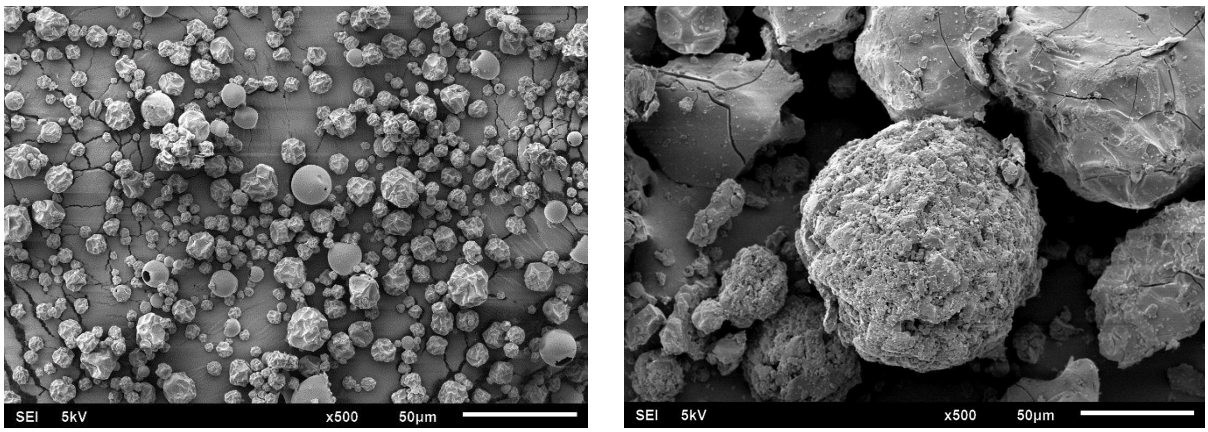
Tabela 11: Tamanho de partícula e fluxo dos complexos de inclusão contendo carvedilol HPγCD preparados pelas técnicas de *spray drying* ou leito fluidizado.

Complexo de inclusão	**Tamanho de partícula**				**Fluxo**	
	d_{10} (µm)	d_{50} (µm)	d_{90} (µm)	Span	6 mm (s/ 100 g)	10 mm (s/ 100 g)
CARV: HPγCD SD (2,2)	3,99	10,73	22,58	1,73	---	---
CARV: HPγCD LF (2,2)	85,17	166,2	295,7	1,26	44,8 ± 1,06	32,1 ± 1,47

CARV: carvedilol; HPγCD: hidroxipropil-γ-ciclodextrina; SD: *spray drying;* LF: leito fluidizado.

As fotomicrografias eletrônicas de varredura apresentadas na Figura 25 reafirmam as diferenças no tamanho e formato das partículas obtidas pelas diferentes técnicas. As partículas do complexo CARV: HPγCD obtidas por *spray drying* (Figura 25 (a)) apresentaram forma arredondada e tamanho inferior. Já as partículas do complexo preparado em leito fluidizado (Figura 25 (b)) apresentam-se maiores e com formato mais arredondado.

Figura 25: Fotomicrografias eletrônicas de varredura (MEV) dos complexos contendo carvedilol e HPγCD preparados por *spray drying* e leito fluidizado em pH 2,2.



(a) (b)

Fonte: Próprio autor. (a) CARV: HPγCD SD; (b) CARV: HPγCD LF.

5.3.3. Comparação da performance dos complexos de inclusão contendo carvedilol e HPβCD ou HPγCD.

Diante dos dados apresentados para os complexos de inclusão preparados com a HPβCD e com a HPγCD, pode-se concluir que a primeira apresentou resultados superiores para os complexos preparados pelas duas diferentes técnicas. Este resultado está em concordância com o estudo de solubilidade de fases que demonstra que os valores de Kc para a HPγCD são inferiores aos apresentados para a HPβCD. No entanto, é muito importante ressaltar que o desempenho de qualquer um destes materiais foi superior ao esperado para formas farmacêuticas de liberação imediata, segundo a *Food and Drug Administration* (FDA, 1997). Dessa forma, pode-se afirmar que a HPγCD é mais uma opção para o preparo de complexos de inclusão com CARV.

Com relação ao método de preparo dos complexos de inclusão, está evidente a superioridade da técnica de *spray drying* quando se considera apenas o ganho na taxa de dissolução do CARV. Porém, os complexos obtidos por esta técnica apresentam-se como materiais bastante coesos e de escoamento pobre, o que dificulta sua utilização nos processos industriais. Por outro lado, os complexos de inclusão obtidos pela técnica de leito fluidizado apresentaram propriedades tecnológicas adequadas para a obtenção de formas farmacêuticas, associado a aumentos expressivos nas taxas de dissolução.

6 CONCLUSÃO

O esforço experimental realizado levou a obtenção de complexos de inclusão sólidos contendo CARV e duas diferentes ciclodextrinas (HPβCD ou HPγCD), os quais apresentaram elevado ganho de dissolução quando comparado ao fármaco não-processado. Além disso, verificou-se que o processo de leito fluidizado é uma alternativa viável, industrial e economicamente atrativa para a obtenção de complexos de inclusão contendo CARV.

Mais especificamente, pode-se concluir que:

- ✓ Os estudos de solubilidade de fases mostraram que os complexos formados por CARV e as diferentes ciclodextrinas naturais resultaram em menor solubilização do fármaco quando comparado aos complexos formados pelas ciclodextrinas substituídas. A HPβCD com maior grau de substituição (HP7) foi a ciclodextrina que apresentou os melhores resultados na solubilização do fármaco.
- ✓ O preparo de complexos em meio ácido (pH 2,2), resultou em um maior aumento na taxa de dissolução do fármaco, sendo provavelmente resultado do efeito conjunto entre complexação e ionização do fármaco.
- ✓ Os complexos de inclusão contendo HPβCD apresentaram melhores taxas de dissolução quando comparados aos complexos preparados com HPγCD.
- ✓ Com relação as técnicas de preparo, os complexos obtidos por *spray drying* apresentaram melhores resultados na dissolução do fármaco em relação aqueles obtidos pela técnica de leito fluidizado. No entanto, os complexos obtidos por *spray drying* não apresentam propriedades tecnológicas apropriadas para a produção industrial em grande escala;
- ✓ Os complexos preparados por leito fluidizado apresentaram propriedades tecnológicas adequadas e resultados satisfatórios nas taxas de dissolução do CARV, sendo a melhor alternativa para a produção industrial.

7 REFERÊNCIAS

ALJIMAEE, Y. H. M.; EL-HELW, A. R. M.; AHMED, O. A. A.; EL-SAY, K. M. Developmente and optimization of carvedilol orodispersible tablets: enhancement of pharmacokinetic parameters in rabbits. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 9, p. 1379-1392, 2015.

BEHN, F.; MICHELS, S.; LAER, S.; BLASCHKE, G. Separation of carvedilol enantiomers in very small volumes of human plasma by capillary electrophoresis with laser-induced fluorescence. **Journal of Chromatography B**, v. 755, p. 111-117, 2001.

BHUTANI, S.; HIREMATH, S. N.; SWAMY, P. V.; RAJU, S. A. Preparation and evaluation of inclusion complexes of carvedilol. **Journal of Scientific & Industrial Research**, v. 66, p. 830-834, 2007.

BORBA, P.; VECCHIA, D.; RIEKES, M.; PEREIRA, R.; TAGLIARI, M.; SILVA, M.; CUFFINI, S.; DE CAMPOS, C.; STULZER, H. Pharmaceutical approaches involving carvedilol characterization, compatibility with different excipients and kinetic studies. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 115, p. 2507-2515, 2014.

BROOK, C.S.; CHEN, W.; SPOORS, P.G. Carvedilol phosphate salts and/or solvates thereof, corresponding compositions and/or methods of treatment. **US Patent 7,268,156 B2**, 2007.

BUVÁRI-BARCZA; Á.; BARCZA, L. Influence of the guest, the type and degree of substitution on inclusion complex formation of substituted β- cyclodextrins. **Talanta**, v. 49, p. 577-585, 1999.

BUDAL, R. M. Estudos de formação de complexo de inclusão em ciclodextrinas. 2003. Tese de doutorado. Instituto de Química. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2003.

CHOWDARY, K. P. R. e SRINIVAS, S. V. Influence of hydrophilic polymers on celecoxib complexation with hydroxypropyl β-cyclodextrin". **AAPS PharmSciTech**, v.7, no. 3 Article 79, 2006.

CUNHA-FILHO, M. S. S. e SÁ BARRETO, L. C. L. Utilização de CDs na formação de complexos de inclusão de interesse farmacêutico. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Science**, v. 28, no. 1, p. 1-9, 2007.

DEL VALLE, E. M. M. Ciclodextrins and their uses: a rewiew. **Process Biochemistry**, v. 39, p. 1033-1046, 2004.

FENYVESI, E.; VIKMON, M.; SZEMAN, J.; REDENTI, E.; DELCANALE, M.; VENTURA, P.; SZEJTLI, J. Interaction of hydroxy acids with β-cyclodextrin". **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry,** v. 33, p. 339-344, 1999.

FDA guidance for industry. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms (1997).

FRÖMMING, K. H.; SZEJTLI, J. Cyclodextrins in pharmacy. **Kluwer Academic Publishers,** London, v. 5, cap. 2, p. 19-32, 1992.

HIGUCHI, T.; CONNORS, A.K. Phase-solubility techniques, **Advanced. Analytical Chemistry Instrumentation**, v. 4, p. 117-212, 1965.

HIRLEKAR, R.; KADAM, V. Preparation and characterization of inclusion complexes of carvedilol with methyl-β-cyclodextrin. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 63, p. 219-224, 2009.

KURKOV, S. V.; LOFTSSON, T. Cyclodextrins. **International Journal of Pharmaceutics**, 453, p. 167-180, 2013.

LI, P.; TABIBI, E.; YALKOWSKY, S. H. "Combined effect of complexation and pH on solubilization." **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 87, p. 1535-1537, 1998.

LOFTSSON, T.; BREWSTER, M. E. Cyclodextrins as functional excipients: methods to enhance complexation efficiency. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 101, no. 9, p. 3019-3032, 2012.

LOFTSSON, T.; DUCHÊNE D. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 329, p. 1-11, 2006.

LOFTSSON, T.; FRIKDRIKSDÓTTIR, H.; SIGURKDARDÓTTIR, A. M.; UEDA, H. The effect of water-soluble polymers on drug-cyclodextrin complexation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 110, no. 2, p. 169-177, 1994.

LOFTSSON, T.; VOGENSEN, S. B.; DESBOS, C.; JANSOOK, P. Carvedilol: Solubilization and Cyclodextrin Complexation: A Technical Note. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 9, p. 425-430, 2008.

McCABE, W. L.; SMITH, J. C.; HARRIOTT, P. Unit Operations of Chemical Engineering, 7ª Edition, **McGraw-Hill Companies, Inc.**, New York, cap. 24, p. 824-826, 2005.

MILLER, L. A.; CARRIER, R. L.; AHMED, I. "Practical considerations in development of solid dosage forms that contain cyclodextrin". **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 96, no. 7, p. 1691-1707, 2007.

MUANKAEW, C.; JANSOOK, P.; STEFÁNSSON, E.; LOFTSSON T. Effect of γ-cyclodextrin on solubilization and complexation of irbesartan: Influence of pH and excipients. **International Journal of Pharmaceutics,** v. 474, p. 80-90, 2014.

MURA, P. Analytical techniques for characterization of cyclodextrin complexes in aqueous solution: A review. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis,** v. 101, p. 238-250, 2014.

MURA, P. Analytical techniques for characterization of cyclodextrin complexes in the solid state: A review". **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis,** v. 113, p. 226-238, 2015.

MURA, P.; FAUCCI, M. T.; MANDERIOLI, A.; BRAMANTI, G. Multicomponent systems of econazole with hydroxyacids and cyclodextrins. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry,** v. 39, p. 131-138, 2001

MURTHY, T. E. G. K.; SOWJANYA, G. Evaluation of some methods for preparing carvedilol - hydroxypropil-β-cyclodextrin inclusion complexes. **Asian Journal of Biochemical Researche**, v. 1, p. 676-683, 2011.

NAGANE, K.; KIMURA S.; UKAI, K; OGAWA, N.; YAMAMOTO, H. Practical approach to prepare solid dispersion drug product using spherical silicate. **International Journal of Pharmaceutical,** v. 475, p. 364-371.

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

POKHARKAR, V.; KHANNA, A.; VENKATPURWAR, V.; DHAR, S.; MANDPE, L. Ternary complexation of carvedilol, β-cyclodextrin and citric acid for mouth-dissolving tablet formulation. **Acta Pharmaceutica**, v. 59, p. 121-132, 2009.

RAMA, A. C. R.; VEIGA, F.; FIGUEIREDO, I. V.; SOUSA, M.; CARAMONA, M. Complexos de inclusão de indometacina com hidroxipropil-β-ciclodextrina. Estudos de dissolução e coeficiente de partição. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 42, p. 59-68, 2006.

REKHARSKY, M. V.; INOUE, Y. Complexation thermodinamics of cyclodextrins. **Chemical reviews**, v. 98, p. 1875-1917, 1998.

SÁ BARRETO, L. C. L.; CUNHA-FILHO, M. S. S. Ciclodextrinas: Importante excipiente farmacêutico funcional. **Latin America Journal of Pharmacy**, v. 27, no. 4, p. 629-636, 2008.

SHEWALE, B.D.; SAPKAL, N. P.; RAUT, N. A.; GAIKWAD, N. J.; FURSULE, R.A. Effect of hydroxylpropyl-β-cyclodextrin on solubility of carvedilol. **Induan Journal of Pharmaceutical Science**, v. 70, p. 255-257, 2008.

SILVA-ALVES, L.; SÁ-BARRETO, L. C. L.; LIMA, E.M.; CUNHA-FILHO, M. S. S. Preformulation studies of itraconazole associated with benznidazole and pharmaceutical excipients. **Termochim Acta**, v. 575, p. 29-33, 2014.

UEKAMA K.; HIRAYAMA, F.; IRIE, T. Cyclodextrin drug carrier system. **Chemical Reviews**, v. 98, p. 2045-2076, 1998.

VENTURINI, C. G.; NICOLINI, J.; MACHADO, C.; MACHADO, V. G. Propriedades e aplicações recentes das cyclodextrins. **Química Nova**, v. 31, p. 360-368, 2008.

VYAS, A; SARAF, S.; SARAF, S. Cyclodextrin based novel drug ivery systems. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 62, p. 23-42, 2008.

WEN, X.; TAM, F.; JING, Z.; LIU, Z. Preparation and study the 1:2 inclusion complex of carvedilol with β-cyclodextrin. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 34, p. 517-523, 2004

YUVARAJA, K.; KHANAM, J. Enhancement of carvedilol solubility by solid dispersion technique using cyclodextrins, water-soluble polymers and hydoxil acid. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 96, p. 10-20, 2014.

ZHANG, X.; WU, D.; LAI, J.; LU, Y.; YIN, Z.; WU, W. Piroxicam 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin inclusion complex prepared by a new fluid-bed coating technique. **Journal of Pharmaceutical Sciences,** v. 98, p. 665-675, 2009.