UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Complexos de dendrímeros e ciclodextrinas com
aplicação farmacêutica: síntese e caracterização**

Wagner de Faria Couto

**Ribeirão Preto
2010**

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Complexos de dendrímeros e ciclodextrinas com aplicação
farmacêutica: síntese e caracterização**

Wagner de Faria Couto

Ribeirão Preto
2010

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Complexos de dendrímeros e ciclodextrinas com aplicação
farmacêutica: síntese e caracterização**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas para obtenção do Título de
Mestre em Ciências

Área de Concentração: Medicamentos e
Cosméticos

Orientado: Wagner de Faria Couto

Orientadora: Prof^a Dr^a Juliana Maldonado
Marchetti

Ribeirão Preto
2010

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Couto, Wagner de Faria.

Complexos de dendrímeros e ciclodextrinas com aplicação farmacêutica: síntese e caracterização. Ribeirão Preto, 2010. 111 p.; 30cm.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Medicamentos e Cosméticos.

Orientador: Marchetti, Juliana Maldonado.

1. Dendrímeros. 2. Ciclodextrinas. 3. Cubebina. 4. Complexos.

AGRADECIMENTOS

A Deus que sempre esteve ao meu lado, guiando-me em todos os momentos e iluminando meu caminho.

Aos meus pais pelo amor, companheirismo e apoio incondicional em todos os meus projetos.

À estimada profa. Dra. Juliana Maldonado Marchetti pela sua orientação, incentivo e preciosa contribuição para o desenvolvimento deste projeto, pela compreensão da minha mudança de objetivos e por ter dado condições para a conclusão deste trabalho em tão pouco tempo. Mais que um exemplo de orientadora tornou-se uma grande amiga.

À Andiará, minha futura esposa, pelo amor e carinho, por ter compreendido minhas ausências especialmente nos fins de semana passados no laboratório e por ter sido uma grande companheira durante todo esse tempo.

A todos os estudantes do laboratório em especial às queridas Samantha Marotta e Marina Claro pela amizade, pelos ensinamentos e incontáveis auxílios.

Aos funcionários do laboratório de Tecnologia Farmacêutica José Orestes, Henrique Diniz e Fabíola Garcia pelo companheirismo e trabalho dedicado.

À Dra. Juliana Saraiva e ao grupo de pesquisa do prof. Dr. Jairo Kenupp Bastos pelo fornecimento da cubebina.

Ao prof. Dr. Carlos Tomich pelos preciosos ensinamentos em modelagem molecular e dedicação dada a este projeto.

À prof. Dionéia Oliveira por ter disponibilizado as análises de ^1H RMN e por sua gentil ajuda na interpretação dos espectros.

Aos amigos Fernando Armani e Djalma Lima pelo apoio e amizade especialmente na minha chegada em Ribeirão Preto.

À CAPES, CNPq e USP pelo suporte e financiamento desta pesquisa.

*Se vi mais longe foi por estar de pé
sobre ombros de gigantes”*

(Isaac Newton)

RESUMO

COUTO, W.F. **Complexos de dendrímeros e ciclodextrinas com aplicação farmacêutica: síntese e caracterização**. 2010. 111f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

A Cubebina (CB) é uma lignana da classe das dibenzilbutirolactonas presente em uma ampla variedade de espécies vegetais espalhadas pelo mundo. Nos últimos anos, vários estudos têm demonstrado seu potencial para o tratamento de doenças como Leishmaniose e Doença de Chagas, além de possuir ação antiinflamatória e analgésica. Entretanto, apesar da CB apresentar diversas potencialidades terapêuticas, sua utilização ainda é limitada devido à sua baixa solubilidade em água, que compromete sua biodisponibilidade. Os dendrímeros são estruturas quase esféricas, de dimensão nanométrica, com grande número de subgrupos funcionais reativos e espaços interiores protegidos. São capazes de complexar com moléculas e, dessa forma, aumentar a solubilidade do fármaco. De forma semelhante, as ciclodextrinas (CDs) são oligossacarídeos cíclicos que possuem a capacidade de interagir com moléculas hidrofóbicas através de sua cavidade que também é hidrofóbica. Isso as torna capazes de aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis aumentando sua biodisponibilidade. Nesse trabalho foram obtidos complexos dessas macromoléculas com a CB por diferentes métodos. Metodologias de quantificação da CB, nas formas livre e complexada, foram desenvolvidas utilizando técnicas de espectrofotometria e de cromatografia líquida de alta eficiência. Esses sistemas foram caracterizados utilizando técnicas apropriadas como estudos de solubilidade de fase, espectroscopia no IV, difração de raios X, RMN H^1 e simulações de modelagem e dinâmica molecular. Os resultados demonstraram que tanto os dendrímeros quanto as ciclodextrinas são capazes de gerar complexos solúveis com a CB sendo os melhores resultados obtidos com a HP- β -CD. Os resultados desse trabalho permitiram concluir que tanto dendrímeros quanto CDs são estruturas adequadas e promissoras para a veiculação da CB, aumentando assim o seu potencial para aplicações biológicas, visando o tratamento de diversas patologias.

Palavras-chave: dendrímeros; ciclodextrinas; cubebina; complexos.

ABSTRACT

COUTO, W.F. **Complexes of dendrimers and cyclodextrins with pharmaceutical application: synthesis and characterization.** 2010. 90f. Dissertation (Master). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

Cubebin (CB) is a lignan from the class of dibenzylbutyrolactones present in a wide variety of plant species around the world. It's known for its anti-inflammatory and analgesic effects. In recent years, several studies have demonstrated its potential to treat diseases such as leishmaniasis and Chagas. Although the CB shows several potential therapeutics, its use is still limited due to its low water solubility which compromises its bioavailability. The dendrimers are nearly spherical structures, nanometer-sized, with large number of reactive functional groups and protected inner. They are capable of complexing with molecules and thereby increase the solubility of the drug. Similarly, cyclodextrins (CDs) are cyclic oligosaccharides that have the ability to interact with hydrophobic molecules through the cavity which is also hydrophobic. This makes them capable of increasing the solubility of poorly soluble drugs by increasing their bioavailability. In this work, complexes of macromolecules with CB were obtained by different processes. Methodologies for quantification of free and complexed CB were developed by spectrophotometry and high performance liquid chromatography. Moreover, these systems were characterized by techniques such Phase Solubility Studies, IR spectroscopy, X-ray diffraction, NMRH¹, modeling and molecular dynamics simulation. The results showed that both dendrimers and cyclodextrins are capable to form soluble complexes with CB. Best results were obtained with HP- β -CD. The findings of this study indicate that both dendrimers and CDs are appropriated structures to release the CB and also increase its potential for biological applications, focusing on the treatment of various diseases.

Keywords: dendrimers; cyclodextrins; cubebin; complexes.

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Cubebina

As Lignanas constituem um importante grupo de metabólitos secundários encontrados em diversos vegetais. O termo lignana foi introduzido por Haworth (1936) para uma classe de produtos naturais constituídos de dois grupos de fenilpropano unidos aos átomos de carbono central de uma cadeia propil. O esqueleto de carbono define as três principais classes de lignanas chamadas de: dibenzilbutana, feniltetralina e dibenzociclooctana.

A Cubebina (CB) (Figura 1) é uma lignana da classe das dibenzilbutirolactonas presente em uma ampla variedade de espécies vegetais espalhadas pelo mundo (RAO, 1978).

Figura 1. Estrutura química da (-)-cubebina.

Nos últimos anos vários estudos têm demonstrado seu potencial terapêutico no tratamento de diversas patologias. A sua potente atividade contra os parasitos causadores da Doença de Chagas e da Leishmaniose já foi descrita, (BODIWALA et al., 2007). Em um estudo realizado por Souza et al. (2004), a CB e seus derivados apresentaram uma atividade analgésica e antiinflamatória significativa em ratos e camundongos. O trabalho de Silva et al. (2007), confirmou a atividade bacteriostática da CB contra *Streptococcus mitis* e *Enterococcus faecalis* assim como sua ação fungicida para *Candida albicans*. A CB também apresentou efeito inseticida (NASCIMENTO et al., 2003) por ter sido capaz de reduzir a viabilidade das larvas de *Anticarsia gemmatilis* gerando insetos adultos com problemas de má formação. A atividade inibitória da CB frente à enzima 5 α -redutase foi primeiramente descrita por Hirata et al. (2007), sugerindo seu potencial para tratamento da alopecia

androgênica. O mesmo grupo demonstrou seu potencial em estimular a melanogênese sem desencadear estímulo para a multiplicação celular (MATSUDA et al., 2005).

1.2 Sistemas de liberação de fármacos

A tecnologia de liberação de fármacos representa uma das fronteiras da ciência, envolvendo diferentes aspectos multidisciplinares e pode contribuir muito para o avanço da saúde humana. Os sistemas de liberação oferecem inúmeras vantagens quando comparados às formas farmacêuticas convencionais.

Grandes esforços têm sido feitos na busca de sistemas de liberação mais eficientes. Idealmente, um sistema de liberação deve propiciar a liberação do fármaco exclusivamente no seu sítio de ação biológica, minimizando, deste modo, a quantidade necessária para a obtenção do efeito terapêutico desejado e minimizando os efeitos adversos. Ele também deve ser capaz de aumentar o intervalo de administração, bem como modular a velocidade de liberação aumentando a duração do efeito, de acordo com os diferentes estágios da patologia. Além disso, esses sistemas de liberação idealmente devem melhorar certas características indesejáveis intrínsecas do fármaco como a baixa solubilidade, a baixa biodisponibilidade e a instabilidade (JUN, 1995).

A cada ano aproximadamente \$65 bilhões de dólares são gastos na descoberta de princípios ativos que apresentam baixa biodisponibilidade quando administrados no organismo. O mercado de medicamentos para administração oral que gira em torno de \$35 bilhões de dólares, constitui o maior segmento da indústria de medicamentos e deverá apresentar um crescimento de mais de 10% por ano. O mercado de medicamentos administrados pela via pulmonar alcançou \$25 bilhões em 2006 e espera-se um elevado crescimento desse setor nos próximos cinco anos. Já para o mercado de injetáveis/implantáveis estima-se um crescimento de aproximadamente \$5 bilhões para mais de \$12 bilhões até 2010. Entretanto, aproximadamente 40% dos novos princípios ativos são rejeitados pela indústria farmacêutica e dificilmente irão beneficiar um paciente devido a sua baixa disponibilidade biológica ocasionada pela baixa solubilidade em água e/ou permeabilidade inadequada (SVENSON, 2009).

Os sistemas de liberação de fármacos são desenvolvidos para melhorar a farmacocinética e a biodistribuição do fármaco e/ou fornecer uma cinética de liberação modificada e direcionada para o alvo (ALLEN, 2004).

A tecnologia associada a esses sistemas de liberação sofreu um incremento notório nas últimas décadas na tentativa de maximizar as vantagens inerentes às formas farmacêuticas de liberação modificada. Isso vem ocorrendo devido aos menores custos de desenvolvimento e ao menor tempo necessário para a introdução de um novo sistema de liberação no mercado (\$20-50 milhões e 3 a 4 anos respectivamente), quando comparado ao desenvolvimento de novas moléculas (aproximadamente \$500 milhões e 10-12 anos, respectivamente). Veiculado em um novo sistema de liberação o medicamento é aprimorado aumentando o seu valor de mercado, sua competitividade e seu tempo de patente (FREITAS, 2007).

Nesse contexto uma ampla variedade de sistemas, visando modular a velocidade e direcionar o local de liberação dos fármacos, tem sido objeto de investigação na área de Tecnologia Farmacêutica (LOPES; LOBO; COSTA, 2005). Dentre os sistemas mais estudados estão incluídos os lipossomas, as bombas osmóticas, os revestimentos entéricos, os sistemas transdérmicos, as ciclodextrinas, os dendrímeros, entre outros.

A maioria desses sistemas caracteriza-se pelo tamanho reduzido das partículas e compartimentalização de fármacos em ambientes restritos, podendo, com isso, direcionar o fármaco para regiões específicas favorecendo a interação com sistemas biológicos (FORMARIZ et al., 2005).

Os dendrímeros, as ciclodextrinas e os sistemas micro/nanoparticulados vêm se destacando nos últimos anos como estruturas promissoras para a veiculação de diversos tipos de moléculas hospedeiras e já é uma realidade como sistemas com características e vantagens únicas a serem exploradas na área biomédica.

1.3 Dendrímeros

O termo dendrímero refere-se à aparência característica de sua estrutura. São macromoléculas monodispersas com uma estrutura tridimensional altamente ramificada e regular ao redor de um núcleo de onde iniciam ramificações. É derivado das palavras gregas *dendron* (árvore) e *meros* (porção) (VOGTLE et al., 2000). Eles

são usualmente sintetizados por uma das duas seguintes estratégias: o dendrímero pode crescer para fora de um núcleo central, um processo conhecido como método divergente desenvolvido por Tomalia (TOMALIA et al., 1986) e Newkome (NEWKOME et al., 1985), ou pode ser preparado pelo método convergente de Fréchet (HAWKER; FRECHET, 1990), no qual o dendrímero é sintetizado da periferia para o interior, terminando no núcleo.

Nos últimos anos os dendrímeros têm sido extensivamente estudados por se mostrarem sistemas promissores para aplicações biomédicas. Algumas das características ideais de um sistema de liberação encontradas são:

- possibilidade de controle estrutural sobre o tamanho e a forma do dendrímero;
- biocompatibilidade e baixa toxicidade;
- alta capacidade de incorporação de substâncias em seu interior ou superfície;
- capacidade de promover liberação controlada de fármacos;
- as diferentes estruturas funcionais de sua superfície são passíveis de modificação para marcação com moléculas célula-específica;
- baixa imunogenicidade;
- adesão celular, endocitose e tráfico celular apropriado dependendo dos grupamentos de sua superfície;
- capacidade de promover o isolamento do fármaco, em nível molecular, durante o trânsito para células alvo e dessa forma protegê-la contra inativação (ESFAND; TOMALIA, 2001);
- alta solubilidade em um grande número de solventes orgânicos favorecendo o processamento e a rápida dissolução (AULENTA; HAYES; RANNARD, 2003).

O estudo dos dendrímeros é recente. Na década de 70 foram iniciadas as primeiras estratégias para produzir macromoléculas dendríticas monodispersas de forma controlada em laboratórios (TOMALIA, 1995). A primeira família de dendrímeros a ser sintetizada, caracterizada e comercializada foram os dendrímeros de poliamidoamina (PAMAM) (TOMALIA et al., 1985), sintetizados pelo método divergente. Nesse método, uma seqüência de reações interativas de duas etapas produz gerações concêntricas de estruturas dendríticas com unidades de alanina ao redor do núcleo iniciador central. Essa arquitetura cresce linearmente em diâmetro em função das estruturas adicionadas (gerações) e assumem uma forma mais

globular. Enquanto isso grupos da superfície amplificam exponencialmente a cada geração de acordo com a ramificação dendrítica.

Atualmente, encontra-se disponível comercialmente toda a família de dendrímeros PAMAM (gerações 0 a 10), apresentando um grande número de grupos periféricos (4 a 4096) e diferentes grupos funcionais terminais como amina, ácido carboxílico e hidroxila.

A precisão de sua estrutura permite que fármacos e outros solutos sejam protegidos no interior de suas cavidades quimicamente muito bem definidas, e os múltiplos grupos da superfície podem ser seletivamente construídos e modificados para promover um preciso espaçamento na superfície das moléculas, o que muitas vezes não é possível com nanopartículas convencionais (FLORENCE, 2005).

Diversas formas de interação entre a arquitetura dendrímica e moléculas hospedeiras tem sido propostas. Pode ocorrer o aprisionamento de fármacos no centro do dendrímero (envolvendo interações eletrostáticas, hidrofóbicas e ligações de hidrogênio) e a interação entre o fármaco com a superfície dendrítica (interações eletrostáticas e covalentes). As aplicações deste tipo de sistema resultam em aumento da solubilidade e da biodisponibilidade da molécula, atuando como modificadores de liberação e no direcionamento da ação de fármacos (D'EMANUELLE; ATTWOOD, 2005).

O número de publicações sobre a utilização de dendrímeros como sistemas para veiculação de fármacos é crescente a cada ano. Além disso, há um aumento concomitante com relação ao número de patentes sendo registradas (RUTT, 2002): 02 entre 1981-85, 51 entre 1991-95 e 1022 de 2001-05. A empresa Starpharma já desenvolveu o produto VivaGelk® de aplicação intravaginal contra HIV e outras doenças sexualmente transmissíveis. Nesse caso o dendrímero está sendo usado como uma substância ativa intrínseca (BOURNE, et al., 2000).

Nos sistemas de liberação baseados em dendrímeros um fármaco pode ser encapsulado no interior de um dendrímero ou conjugado covalentemente (JESSE; GRINSTAFF, 2008) para formar um pró-fármaco macromolecular. Além disso, outras moléculas como anticorpos monoclonais, açúcares, e aminoácidos podem ser covalentemente ligados a alguns grupos terminais livres (TEKADE; KUMAR; JAIN, 2006) permitindo a vetorização das estruturas dendriméricas.

A utilização de dendrímeros visando promover a solubilização de fármacos insolúveis ou pouco solúveis tem sido muito explorada. Já foi demonstrada a

habilidade de alguns dendrímeros PAMAM com grupamentos aminoterminais se ligarem a pequenas moléculas hidrofóbicas ácidas tornando-as infinitamente solúveis em água (BEEZER et al., 2003). Dimetoxicurcumina, um fármaco conhecido por sua significativa atividade contra várias linhagens celulares de câncer, possui uso limitado devido a sua baixa solubilidade em água. A utilização de dendrímeros PAMAM foi capaz de aumentar significativamente essa solubilidade permitindo uma utilização mais ampla dessa substância (MARKATOU et al., 2007).

Diversos fármacos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) como cetoprofeno, ibuprofeno, diflunisal e naproxeno apresentaram um aumento significativo na sua solubilidade quando encapsulados por dendrímeros PAMAM. Os resultados mostraram que a solubilidade dos AINEs foi aproximadamente proporcional a concentração e geração dos dendrímeros utilizados (YIYUN; TONGWEN, 2005).

Estudos realizados com o fármaco nifedipina demonstraram que dendrímeros PAMAM aumentaram significativamente sua solubilidade e isso foi capaz de promover um aumento na taxa de liberação do fármaco suspenso em um gel aquoso. Foi observado que o aumento na liberação foi proporcional à concentração e geração do dendrímero utilizado. Além disso, notou-se que os dendrímeros foram capazes de prevenir a recristalização do fármaco em suspensão (DEVARAKONDA; LI; VILLIERS, 2005).

No caso do flurbiprofeno, o dendrímero PAMAM promoveu aumento da retenção do fármaco e uma biodistribuição cinco vezes maior em comparação com o fármaco livre. Demonstrou-se que, além do aumento na solubilidade, o dendrímero foi capaz de controlar sua liberação promovendo uma ação localizada no sítio inflamatório (ASTHANA et al., 2005). Outro estudo utilizando o ibuprofeno mostrou a capacidade de formação de interação iônica e de complexação com os grupamentos aminoterminais de dendrímeros PAMAM. Os autores observaram que cada dendrímero de quarta geração foi capaz de incorporar cerca de 80 moléculas do fármaco e que a liberação *in vitro* foi mais lenta, quando comparada ao fármaco na ausência do dendrímero. Observou-se também que o complexo é capaz de atravessar mais rapidamente a membrana de células A594, sugerindo que os dendrímeros carregam o complexo de fármacos para o interior das células de forma eficiente (KOLHE et al., 2003).

Em um trabalho utilizando dendrímeros PAMAM de terceira geração obteve-se um aumento de quarenta vezes na solubilidade do sulfametoxazol em água além de uma liberação mais lenta do fármaco em estudos realizados *in vitro*. Estudos microbiológicos também demonstraram que os dendrímeros foram capazes de potencializar a atividade antibacteriana em até oito vezes (MA et al., 2007).

Outros antibacterianos também foram estudados na tentativa de aumentar sua solubilidade na presença de dendrímeros de poliamidoamina. Nadifloxacina e prulifloxacina, dois potentes antibióticos da classe das quinolonas foram complexados com dendrímeros PAMAM. Os resultados demonstraram que o aumento da solubilidade não alterou a atividade dos dois fármacos e, além disso, observou-se que eles podem ser apropriados para a preparação de formas farmacêuticas líquidas e não apenas para aplicação tópica (XU et al., 2007).

Dendrímeros PAMAM já demonstraram potencializar o fluxo transdérmico de algumas moléculas. Em trabalhos utilizando os fármacos indometacina (ABHAY et al., 2003) e 5-fluorouracila (VENUGANTI; PERUMAL, 2008) encapsulados em dendrímeros PAMAM, verificou-se que a presença do polímero promoveu um aumento na solubilidade dessas moléculas em água e elevou o seu fluxo de permeação.

Face às propriedades únicas e ao controle preciso que podemos ter sobre a estrutura dos dendrímeros, podemos presumir que estas moléculas ainda têm muito a oferecer na área das Ciências Farmacêuticas como ferramentas importantes para o desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos mais seguros e eficazes.

1.4 Ciclodextrinas

As ciclodextrinas (CDs) são um grupo de moléculas naturais cíclicas constituídas por unidades de glicopirranose unidas por ligações α (1,4). Estes oligossacarídeos são obtidos por degradação enzimática do amido sob ação da enzima glicosiltransferase produzida por alguns microrganismos. Foram descobertas em 1891 por Villiers e os primeiros detalhes de sua preparação foram descritos por Schardinger em 1903 (SZEJTLI, 1988). As CDs naturais são macromoléculas contendo 6, 7 ou 8 unidades de glicose, denominando-se respectivamente, α -, β - e γ -CD (Figura 2).

Figura 2. Representação das ciclodextrinas naturais.

Hoje, também está disponível no mercado uma série de CDs quimicamente modificadas com o intuito de alterar ou melhorar as suas características de aplicação. Um exemplo disso é a hidroxipropil- β -ciclodextrina, que possui solubilidade aquosa muito superior a β -CD com o único inconveniente de possuir preço mais elevado que as CDs naturais.

Nos últimos anos, a indústria farmacêutica, tem aumentado a busca pelo desenvolvimento e utilização de complexos fármaco-ciclodextrinas devido às grandes vantagens proporcionadas por esses sistemas em diferentes aspectos farmacotécnicos da formulação:

- transformação de compostos líquidos em formas cristalinas sólidas;
- prevenção da interação entre diferentes fármacos ou entre fármacos e excipientes;
- estabilidade química e/ou física;
- aumento da solubilidade e biodisponibilidade;
- redução da irritabilidade gástrica, dérmica ou ocular causada por determinados fármacos;
- eliminação de maus odores e sabores desagradáveis;
- redução da volatilidade de certas substâncias.

A interação entre CD e molécula hospedeira em solução aquosa ocorre quando a molécula, sendo menos polar que a água e possuindo forma e dimensão compatíveis com o interior da CD, é capaz de penetrá-la. Esse mecanismo ocorre devido à busca de um estado energeticamente mais favorável para o sistema. Durante esse processo, as moléculas de água presentes no interior da CD com elevada entalpia são substituídas pela nova molécula que passa a ocupar a cavidade. Todo esse processo torna-se energeticamente favorável por ajustar a

entalpia, aumentar a entropia e reduzir a energia global do sistema e assim aumentar a estabilidade do complexo formado (SZEJTLI, 1988).

A natureza das interações, que ocorrem entre as duas moléculas para formar o complexo, pode ser de diferentes tipos: pontes de hidrogênio, força de Van der Waals e interações hidrofóbicas (SZEJTLI, 1988; BENDER; KOMIYAMA, 1978).

Fatores estereoquímicos também possuem importância na interação dos sistemas. O tamanho da molécula hóspede e da cavidade da ciclodextrina, além da polaridade das estruturas, pode condicionar o processo de inclusão (FIGUEIRAS et al., 2007). O estabelecimento desse equilíbrio termodinâmico entre as substâncias isoladas e o complexo formado pode ser quantificado através da constante de dissociação ou constante de estabilidade K_c (LOFTSSON; MÁSSON; SIGURJÓNSDÓTTIR, 1999). Segundo Chadha, Kashid e Saini (2004), o valor de K_c pode ser obtido por diferentes métodos tais como diagrama de solubilidade de fases, métodos espectroscópicos e espectrofotométricos, valores de pKa e tempo de retenção em HPLC.

Dois tipos principais de diagramas de solubilidade foram definidos por Higuchi e Connors (1965). O tipo A é o mais comum entre as CDs modificadas, onde a solubilidade da molécula hóspede é elevada com o aumento da concentração de CD. Ele pode ser subdividido em três subtipos: A_N , A_L e A_P . Em A_N há um desvio negativo da solubilidade indicando que a CD possui menor capacidade de formar complexos solúveis em altas concentrações. A_L representa um aumento linear da solubilidade em relação à concentração de CD, e A_P demonstra um desvio positivo da solubilidade onde a solubilidade é proporcionalmente mais efetiva em altas concentrações. O tipo B é característico de CDs naturais que podem proporcionar a formação de complexos com solubilidade limitada em meio aquoso. B_S representa os sistemas cuja redução da solubilidade ocorre devido a formação de complexos pouco solúveis, enquanto em B_I ocorre redução da solubilidade pela formação de complexos insolúveis (Figura 3).

Figura 3. Diagrama de solubilidade de fases: A_P- aumento da solubilidade com desvio positivo; A_L- aumento de solubilidade linear; A_N- aumento de solubilidade com desvio negativo; B_S- formação de complexo pouco solúvel; B_I- redução de solubilidade com complexo insolúvel. (Adaptado de Higuchi e Connors, 1965).

As CDs funcionam como transportadores moleculares carregando as moléculas hidrofóbicas hóspedes em solução até as membranas celulares lipofílicas, para qual apresentam maior afinidade, facilitando sua absorção (GUEDES, 2008). Isso promove um aumento na biodisponibilidade de fármacos através da melhora no perfil de solubilidade, dissolução, molhabilidade e permeabilidade do complexo em relação ao fármaco livre.

Estudos de toxicidade mostram que as CDs são moléculas seguras, quando administradas por via oral. O valor de DL₅₀ em mg.Kg⁻¹ quando administradas por via oral em ratos é maior que 5.000 e 10.000 para β-CD e α-CD respectivamente (LOFTSSON, 1998).

As ciclodextrinas naturais, e alguns derivados como a HP-β-CD, são metabolizadas ao nível do cólon e do ceco pelas bactérias da flora intestinal, originando água e dióxido de carbono (SALTÃO; VEIGA, 2001).

No trabalho desenvolvido por Yang et al. (2009), a HP-β-CD foi utilizada para a formação de complexos de inclusão com o artemeter. Essa substância, obtida por derivação da artemisinina, mostrou-se promissora para o tratamento da malária contra linhagens resistentes aos medicamentos convencionais. Entretanto, sua

estrutura hidrofóbica confere uma baixa biodisponibilidade e rápida eliminação pelo organismo comprometendo a administração do fármaco. A complexação promoveu um aumento na solubilidade do fármaco que resultou na elevação de 181 % na biodisponibilidade da substância quando administrada por via oral.

Os curcuminóides são os principais componentes biológicos ativos presentes na turmerica. Essas substâncias naturais vêm demonstrado um vasto potencial de aplicação terapêutica por apresentar atividades potenciais no combate à inflamação, artrite, tumores, cânceres e vírus. Entretanto, possuem baixa solubilidade em água dificultando assim sua absorção pelo organismo. Haiyee (2009) demonstrou que as β e γ -CDs foram capazes de promover a solubilização do óleo do rizoma da turmerica, rico em curcuminóides e óleos voláteis, promovendo assim um sistema capaz de aumentar a biodisponibilidade dessas substâncias para o organismo.

A pirimetamina, fármaco inibidor da enzima dihidrofolato redutase, é amplamente utilizada no tratamento toxoplasmose. No entanto, devido à sua baixa solubilidade, são requeridas administrações de doses em altas concentrações dessa substância, procedimento que geralmente está associado ao aparecimento de efeitos adversos graves. Araújo (2009) conseguiu aumentar significativamente a solubilidade da pirimetamina em água através de sua complexação com α -CD. Os resultados sugeriram que, com o aumento da solubilidade, menores quantidades de pirimetamina poderiam ser necessárias para a terapia diminuindo o risco de aparecimento de efeitos adversos mais graves.

2. CONCLUSÕES

- Este trabalho demonstrou que a α -CD, β -CD, HP- β -CD e o dendrímero PAMAM podem ser considerados sistemas promissores para a veiculação da CB, podendo potencializar suas aplicações biológicas no tratamento de diversas patologias.
- Os métodos analíticos para quantificação da CB por espectrofotometria e CLAE mostraram-se adequados para as análises das formas livre e complexada;
- Os estudos de solubilidade de fase, espectroscopia no IV, difração de raios-X, ^1H RMN e simulações de modelagem e dinâmica molecular permitiram a caracterização dos sistemas;
- Foi proposto um mecanismo de interconversão dos epímeros da CB e demonstrado que a proporção dos isômeros pode ser influenciada pelo tipo de solvente presente no meio.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABHAY, S. C.; MISRA, E.; KANNAN, R. M. K.; KANNAN, S.; LIEH-LAI, M. Dendrimer-mediated transdermal delivery: enhanced bioavailability of indomethacin. **Journal of Controlled Release**. v. 90, p. 335-343, 2003.

ALLEN, T.M.; **CULLIS, P. R.** Drug delivery systems: entering the mainstream. **Science**. v. 303, p.1818-1822, 2004.

AL-MARZOUQI, A. H.; ELWY, H. M.; SHEHADI, I.; ADEM, A. Physicochemical properties of antifungal drug–cyclodextrin complexes prepared by supercritical carbon dioxide and by conventional techniques. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 49, p. 227–233, 2009.

ANDREA FEDURCOVÁ, A.; VANCOVA, M.; MYDLOVÁ, J.; LEHOTAY, J.; KRUPCIK, J. Interconversion of oxazepam enantiomers during hplc separation. Determination of thermodynamic parameters. **Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies**. v. 29, p. 2889-2900, 2006.

ARAUJO, M. V. G.; MACEDO, O. F. L.; NASCIMENTO, C. C.; CONEGERO, L. S.; BARRETO, L. S.; ALMEIDA, L. E.; COSTA JR., N. B.; GIMENEZ, I. F. Characterization, phase solubility and molecular modeling of α -cyclodextrin/pyrimethamine inclusion complex. **Spectrochimica Acta Part A**. v. 72, p. 165–170, 2009.

ASTHANA, A. CHAUHAN, A. S.; DIWAN, P. V.; JAIN, N. K. Poly(amidoamine) (PAMAM) Dendritic Nanostructures for Controlled Sitespecific Delivery of Acidic Anti-inflammatory Active Ingredient. **AAPS PharmSciTech**. v. 6 article 67, 2005.

AULENTA, F., HAYES, W.; RANNARD, S. Dendrimers: a new class of nanoscopic containers and delivery devices. **European Polymer Journal**. v. 39, p.1741-1771, 2003.

BEEZER, A. E., KING, A. S. H.; MARTIN, I. K.; MITCHEL, J. C.; TWYMAN, A. L. J.; WAIN, C. F. Dendrimers as potential drug carriers; encapsulation of acidic

hydrophobes within water soluble PAMAM derivatives. **Tetrahedron**. v. 59, p. 3873-3880, 2003.

BEEZER, E.; KING, A. S. H.; MARTIN, I. K.; MITCHEL, J. C.; TWYMAN, L. J.; WAIN, C. F. Dendrimers as potential drug carriers; encapsulation of acidic hydrophobes within water soluble PAMAM derivatives. **Tetrahedron**. v. 59, p. 3873–3880, 2003.

BENDER, M. L.; KOMIYAMA, M. Cyclodextrin Chemistry. **Springer- Verlag**, Berlin, Heidelberg, New York, p.110, 1978.

BODIWALA, H. S.; SINGH, G.; SINGH, R.; DEY, C. S.; SHARMA, S. S.; BHUTANI, K. K.; SINGH, I. P. Antileishmanial amides and lignans from *Piper cubeba* and *Piper retrofractum*. **Journal of Natural Medicines**. v. 61, p. 418, 2007.

BOONKERD, S.; DETAEVERNIER, M.R.; MICHOTTE, Y.; VINDEVOGEL, J. Suppression of chiral recognition of 3-hydroxy-1,4-benzodiazepines during micellar electrokinetic capillary chromatography with bicine salts. **Journal of Chromatography A**. v. 704, p. 238-241, 1995.

BOURNE, N. ; STANBERRY, L. R.; KERN, E. R.; HOLAN, G.; MATTHEWS, B.; BERNSTEIN, D. I. Dendrimers, a new class of candidate topical microbiocides with activity against herpes simplex virus infection, **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 44, p. 2471-2474, 2000.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Determina a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos"; fica revogada a Resolução RE nº 475, de 19 de março de 2002. Resolução RE n. 899, 29 de maio de 2003. **Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos**. Brasília, jun. 2003. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/899_03re.htm>. Acesso em 15 jun. 2009.

BRUNO-COLMENAREZ, J.; USUBILLAGA, A.; KHOURI, N.; DELGADO, G. D. **Acta Crystallographica**. v. 63, p. 2046, 2007.

CHADHA, R.; KASHID, N.; SAINI, A. Account of analytical techniques employed for the determination of thermodynamics of inclusion complexation of drugs with cyclodextrins. **Journal of Scientific & Industrial Research**. p. 211-229, 2004.

CHOUDHURY, S.; NELSON, K. F. Improvement of oral bioavailability of carbamazepine by inclusion in 2-hydroxypropyl- α -cyclodextrin. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 85, p. 175-180, 1992.

D'EMANUELE, A.; ATTWOOD, D. Dendrimer–drug interactions. **Advanced Drug Delivery Reviews**. v. 57, p. 2147– 2162, 2005.

DEVARAKONDA, B.; LI, N.; VILLIERS, M. M. Effect of Polyamidoamine (PAMAM) Dendrimers on the In Vitro Release of Water-Insoluble Nifedipine From Aqueous Gels. **AAPS PharmSciTech**. v. 6, article 63, 2005.

DEVARAKONDA, B.; OTTO, D. P.; JUDEFEIND, A.; HILL, R. A.; VILLIERS, M. M. Effect of pH on the solubility and release of furosemide from polyamidoamine (PAMAM) dendrimer complexes. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 345, p. 142–153, 2007.

ESFAND, R.; TOMALIA, D. A. Poly(amidoamine) (PAMAM) dendrimers: from biomimicry to drug delivery and biomedical applications. **Research Focus Reviews**. v. 6, n. 8, p. 427-436, 2001.

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: ICH Q2(R1). **Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology**. Disponível em: <<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA417.pdf>>. Acesso em 15 jun. 2009.

FIGUEIRAS, A.; RIBEIRO, L.; VIEIRA, T. M.; VEIGA, F. Preparation and physicochemical characterization of omeprazole:methyl- β -cyclodextrin inclusion complex in solid state. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**. v. 57, p. 531-535, 2007.

FLORENCE, A. T. Dendrimers: a versatile targeting platform. **Advanced Drug Delivery Reviews**. v. 57, p. 2104– 2105, 2005.

FORMARIZ, T. P.; URBAN, M. C. C.; SILVA JUNIOR, A. A.; GREMIÃO, M. P. D.; OLIVEIRA, A. G. Microemulsões e fases líquidos cristalinas como sistemas de liberação de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. v. 14, n. 3, p. 301-313, 2005.

FREITAS, M. N.; ALVES, R.; MATOS, J. R.; MARCHETTI, J. M. Thermal analysis applied in the osmotic tablets-pre-formulation studies. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v. 87, n. 3, p. 905-911, 2007.

GANZA-GONZALEZ, A.; VILA-JATO, J. L.; ANGUIANO-IGEA, S.; OTERO-ESPINAR, F.J.; BLANCO-MENDEZ, J. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 106, p.179, 1994.

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

HAIYEE, Z. O.; SAIM, N.; SAID, M.; ILLIAS, R. M.; W. A. A. MUSTAPHA; HASSAN, O. Characterization of cyclodextrin complexes with turmeric oleoresin. **Food Chemistry**. v. 114, p. 459-465, 2009.

HARATA, K.; RAO, C.T.; PITHA, J. Crystal structure of 6-O-[(R)-Z-hydroxypropyl]cyclomaltoheptaose and 6-O-[(S)-2-hydroxypropyl] cyclomaltoheptaose. **Carbohydrate Research**. v.247, p.83, 1993.

HAWKER, C. J. ; FRECHET, J. M. J. Preparation of polymers with controlled molecular architecture. A new convergent approach to dendritic macromolecules. **Journal of the American Chemical Society**. v. 112, p. 7638–7647, 1990.

HAWORTH, R.D. **Annual Reports on the Progress of Chemistry**. v. 33, p. 266, 1936.

HIGUCHI, T.; CONNORS K. A. Phase-Solubility techniques. **Advances in analytical chemistry and instrumentation**. v. 4, p. 117-212, 1965.

HIRATA, N.; TOKUNAGA, M.; NARUTO, S.; IINUMA, M.; MATSUDA, H. Testosterone 5 α -Reductase Inhibitory Active Constituents of *Piper nigrum* Leaf. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**. v.30, n.12, p.2402-2405, 2007.

JESSE, B.; GRINSTAFF, M. W. Therapeutic and diagnostic applications of dendrimers for cancer treatment. **Advanced Drug Delivery Reviews**. v. 60, p.1037-1055, 2008.

JUN, H.W. The roles of drug delivery systems in pharmacotherapeutics. **Pharmaceutical Technology**. p. 42, 1995.

KLAR, B.; HINGERTY, B.; SAENGER, W. Acta Crystallogr. Topography of cyclodextrin inclusion complexes. XII. Hydrogen bonding in the crystal structure of α -cyclodextrin hexahydrate: the use of a multicounter detector in neutron diffraction. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**. v. 6, p. 1154-1165, 1980.

KOLHE, P.; MISRA, E.; KANNAN, R. M.; KANNAN, S.; LIEH-LAI, M. Drug complexation, in vitro release and cellular entry of dendrimers and hyperbranched polymers. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 259, p. 143-160, 2003.

KOUL, S.K., TANEJA, S.C., DHAR, K.L., ATAL, C.K. Lignans of *Piper clusii*. **Phytochemistry**. v. 22, p. 999-1000, 1983.

LEE, H.; LARSON, R. G. Multiscale Modeling of Dendrimers and Their Interactions with Bilayers and Polyelectrolytes. **Molecules**. v. 14, p. 423-438, 2009.

LEE, P. S.; HAN, J. Y.; SONG, T. W.; SUNG, J. H.; KWON, O.; SONG, S.; CHUNG, Y. B. Physicochemical characteristics and bioavailability of a novel intestinal metabolite of ginseng saponin (IH901) complexed with β -cyclodextrin. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 316, p. 29-36, 2006.

LIU, Y.; BRYANTSEV, V. S.; DIALLO, M. S.; GODDARD, W. A. PAMAM Dendrimers Undergo pH Responsive Conformational Changes without Swelling. **Journal of the American Chemical Society**. v. 131, n. 8, p. 2799, 2009.

LOFTSSON, T. Increasing the cyclodextrin complexation of drugs and drug bioavailability through addition of water-soluble polymers. **Pharmazie**. v. 53, p. 733-740, 1998.

LOFTSSON, T.; MÁSSON, M.; SIGURJÓNSDÓTTIR, J. F. Methods to enhance the complexation efficiency of cyclodextrins. **STP Pharma Sciences**. p. 237-242, 1999.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. v. 41, n. 2, p. 143-154, 2005.

MA, M.; CHENG, Y.; XU, Z.; XU, P.; QU, H.; FANG, Y.; XU, T.; WEN, L. Evaluation of polyamidoamine (PAMAM) dendrimers as drug carriers of anti-bacterial drugs using sulfamethoxazole (SMZ) as a model drug. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 42, p. 93-98, 2007.

MARKATOU, E.; GIONIS, V.; CHRYSSIKOS, G. D.; HATZIANTONIOU, S.; GEORGOPOULOS, A.; DEMETZOS, C. Molecular interactions between dimethoxycurcumin and Pamam dendrimer carriers. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 339, p. 231-236, 2007.

MATSUDA, H.; KAWAGUCHI, Y.; YAMAZAKI, M.; HIRATA, N.; NARUTO, S.; ASANUMA, S.; KAIHATSU, T.; KUBO, M.; **Biological & Pharmaceutical Bulletin**. v. 28, n.7, p. 1229-1233, 2005.

NA, M.; YIYUN, C.; TONGWEN, X.; YANG, D.; XIAOMIN, W.; ZHENWEI, L.; ZHICHAO, C.; GUANYI, H.; YUNYU, S.; LONGPING, W. Dendrimers as potential drug carriers. Part II. Prolonged delivery of ketoprofen by in vitro and in vivo studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 41, p. 670–674, 2006.

NASCIMENTO, I.R.; T MURATA, A. T.; BORTOLI, S. A.; LOPES, L. M. X. Insecticidal activity of chemical constituents from *Aristolochia pubescens* against *Anticarsia gemmatilis* larvae. **Pest Management Science**. v.60, p.413-416, 2003.

NEWKOME, G. R.; YAO, Z.; BAKER, G. R.; GUPTA, V. K. Cascade molecules: a new approach to micelles. **Journal of Organic Chemistry**. v. 50, p. 2003, 1985.

NICOLIS, I.; CLEMAN, A.W.; CHARPIN, P.; DE RANG, C. First sphere coordination of divalent metal cations by cyclodextrin: structure of the β -cyclodextrin-calcium chloride-water (1/2/11.25) compound. **Acta Crystallographica**. v. 52, p.122, 1996.

NUCHUCHUA, O.; SAESOO, S.; SRAMALA, I.; PUTTIPIATKHACHORN, S.; SOOTTITANTAWAT, A., RUKTANONCHAI, U. Physicochemical investigation and molecular modeling of cyclodextrin complexation mechanism with eugenol; **Food Research International**. v.42, p.1178–1185, 2009.

OSWALD, P.; DESMET, K.; SANDRA, P.; KRUPCIK, J.; MÁJEK, P.; ARMSTRONG, D.W. Determination of the enantiomerization energy barrier of some 3-hydroxy-1,4-benzodiazepines by supercritical fluid chromatography. **Journal of Chromatography A**. v. 779, p. 283-295, 2002.

PRABHU, A.M.; SANKARANARAYANAN, R.K.; SIVA, S.; RAJENDIRAN, N. Unusual spectral shifts on fast violet-B and benzanilide: Effect of solvents, pH and β -cyclodextrin. **Spectrochimica Acta**. v. 74, p. 484–497, 2009.

RAO, C.B.S.; Chemistry of Lignans, **University Press, Andhra Pradesh**. India, 1978. 213 p.

RAO, V. M; STELLA, V. J. When can cyclodextrins be considered for solubilizing purposes? **Journal of Pharmaceutical Sciences**. p.927-932, 2003

RUTT, J. S. Dendrimers and nanotechnology: a patent explosion. Paper Presented at the **National Nanotechnology Initiative Conference**. Washington DC, April 29, 2002. Disponível em http://www.foley.com/FILES/tbl_s31Publications%5CFileUpload137%5C840%5Crutt_dendrimer.pdf. Acesso em: 13 set. 2009.

SALTÃO,R.; VEIGA, F. Ciclodextrinas em novos sistemas terapêuticos. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. v.37, n1, 2001.

SALÚSTIO, P.J.; FEIO, G.; FIGUEIRINHAS, PINTO, J. F.; CABRAL MARQUES, H. M. The influence of the preparation methods on the inclusion of model drugs in a β -

cyclodextrin cavity. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. v. 71, p. 377–386, 2009.

SARAIVA, J.; LIRA, A. A. M.; BASTOS, J. K.; GAITANI, C. M.; MARCHETTI, J. M.; ALBUQUERQUE, S.; Development and validation of analytical methodology for quantification of cubebin obtained from the seeds of *Piper cubeba*. Resumo do 2º Simpósio Internacional de Pós-Graduação e Pesquisa – **SINPOSPq**. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP, Ribeirão Preto, Brasil, 2008. Disponível em <http://sinpospq.org/2006/node/109>. Acesso em: 06 abr. 2009.

SCHURIG, V.; BURKLE, W. Extending the scope of enantiomer resolution by complexation gas chromatography. **Journal of the American Chemical Society**. v. 104, p. 7573, 1982.

SILVA, M.L.A.; COÍMBRA, H. S.; PEREIRA, A. C.; ALMEIDA, V. A.; LIMA, T. C.; COSTA, E. S.; VINHÓLIS, A. H. C.; ROYO, V. A.; SILVA, R.; FILHO, A. A. S.; CUNHA, W. R.; FURTADO, N. A. J. C.; MARTINS, C. H. G., CARVALHO, T. C., BASTOS J. K. Evaluation of Piper cubeba Extract, (-)-Cubebin and its Semi-synthetic Derivatives against Oral Pathogens. **Phytotherapy Research**. v. 21, p. 420-422, 2007.

SILVA, V. B. **Estudos de modelagem molecular e relação de estrutura atividade da oncoproteína hnRNP K e ligantes**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), 2007 – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

SMITH, D.M.; AWAD, A. C.; BENNINK, M.R.; GILL, J.L. Cholesterol reduction in liquid egg yolk using β -cyclodextrin. **Journal of Food Science**. v. 60, n. 4, p. 691-694, 1995.

SOUZA, G. H. B.; DA SILVA FILHO, A. A.; DE SOUZA, V. A.; PEREIRA, A. C.; ROYO, V. D. E. A.; SILVA, M. L. A.; DA SILVA, R.; C, DONATE, P. M.; CARVALHO, J. C. T.; BASTOS, J. K.; Trypanocidal activity of (-)-cubebin derivatives against free amastigote forms of *Trypanosoma cruzi*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. EUA. v. 59, p. 65, 2004.

STANCANELLI, R.; FICARRA, R.; CANNAVA, C.; GUARDO, M.; CALABRO, M. L.; FICARRA, P.; OTTAN`A, R.; MACCARI R.; CRUPI, V.; MAJOLINO, D.; VENUTI, D. UV-vis and FTIR-ATR characterization of 9-fluorenon-2-carboxyester/ (2-hydroxypropyl)- β -cyclodextrin inclusion complex. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 47, p. 704-709, 2008.

SVENSON, S. Dendrimers as versatile platform in drug delivery applications. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. v. 71, p. 445–462, 2009.

SZEJTLI, J. Cyclodextrin Technology. **Netherland: Kluwer**. p. 1-170, 1988.

SZEJTLI, J. Industrial Applications of Cyclodextrins. In: Inclusion Compounds, London: **Academic Press**. v. 3, 1984.

TEKADE, R. K. ; KUMAR, P. V.; JAIN, N. K. Dendrimers in Oncology: An Expanding Horizon. **Chemical Reviews**. v. 109, p. 49-87, 2006.

TOMALIA, D. A. Dendrimer molecules. **Scientific American**. v. 272, p. 62-66, 1995.

TOMALIA, D. A. ; BAKER, H.; DEWALD, J.; HALL, M.; KALLOS, G.; MARTIN, S.; ROECK, J.; RYDER, J.; SMITH, P. A new class of polymers: starburst dendritic macromolecules. **Polymer Journal**. v. 17, p. 117-132, 1985.

TOMALIA, D. A., BAKER, H.; DEWALD, J.; HALL, M.; KALLOS, G.; MARTIN, S.; ROECK, J.; RYDER, J.; SMITH, P. Dendritic macromolecules: synthesis of starburst dendrimers. **Macromolecules**. v.19, p. 2466–2468, 1986.

VEIGA, F. J. B.; PECORELLI, C. C. M. F.; RIBEIRO, S. S. L. **As ciclodextrinas em tecnologia farmacêutica**. Ed. Minerva Coimbra. p. 21-26, 140-143, 2006.

VENUGANTI, V. V.; PERUMAL, O. P. Effect of poly(amidoamine) (PAMAM) dendrimer on skin permeation of 5-fluorouracil. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 361, p. 230-238, 2008.

VOGTLE, F.; GESTERMANN, S.; HESSE, R.; SCHWIERZ, H.; WINDISCH, B. Functional dendrimers. **Progress in Polymer Science**. v. 25, p. 987-1041, 2000.

XU, P.; CHENG, Y.; XU, Z.; XU, P.; QU, H.; FANG, Y.; XU, T.; WEN, L. Polyamidoamine (PAMAM) dendrimers as biocompatible carriers of quinolone antimicrobials: An in vitro study. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 42, p. 1032-1038, 2007.

YANG, B.; LIN, J.; CHEN, Y.; LIU, Y. Artemether/hydroxypropyl- β -cyclodextrin host-guest system: Characterization, phase-solubility and inclusion mode. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. v.17, p. 6311-6317, 2009.

YIYUN, C.; TONGWEN, X. Dendrimers as Potential Drug Carriers- Part I. Solubilization of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in the Presence of Polyamidoamine Dendrimers. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 40, p. 1188-1192, 2005.