

PRODUTOS NATURAIS E CICLODEXTRINAS: EXPLORANDO ÓLEOS ESSENCIAIS E COMPLEXOS DE INCLUSÃO NA PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES FARMACÊUTICA

Data de aceite: 01/11/2023

Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina – PI

Antonia Amanda Cardoso de Almeida

Universidade Federal do Piauí (UFPI),
Teresina - PI

Maria das Graças Freire de Medeiros

Docente curso de graduação em Farmácia e do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF) da Universidade Federal do Piauí (UFPI),
Teresina - PI

Lívio César Cunha Nunes

Docente curso de graduação em Farmácia e do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF) da Universidade Federal do Piauí (UFPI),
Teresina - PI

RESUMO: Produtos naturais têm sido tradicionalmente usados na medicina, e o Brasil tem uma rica tradição de uso de plantas medicinais. Nesse sentido, óleos essenciais têm ganhado destaque em pesquisas relacionadas a produtos naturais devido à sua natureza biodegradável e à ampla distribuição em diversas plantas

e partes delas. Essas características os tornam alvos promissores de estudo e investigação acadêmica. No entanto, é importante destacar que muitos desses compostos apresentam características que podem dificultar sua incorporação em formulações farmacêuticas e sua aplicação tecnológica. Nesse sentido, é imperativo explorar e desenvolver tecnologias inovadoras para melhorar a estabilidade e aumentar a solubilidade dessas substâncias. As ciclodextrinas, por meio de complexos de inclusão, melhoram a solubilidade e estabilidade de compostos naturais, como óleos essenciais, facilitando sua aplicação em produtos farmacêuticos e tecnológicos. Isso protege as substâncias sensíveis, permite a liberação controlada e melhora suas propriedades, tornando-os mais versáteis em várias aplicações. Nesse contexto, o objetivo deste capítulo é fornecer uma visão abrangente sobre a utilização de ciclodextrinas na formulação de produtos farmacêuticos, explorando o potencial dos óleos essenciais e dos complexos de inclusão.

PALAVRAS-CHAVE: Plantas medicinais. Natureza biodegradável. Formulações farmacêuticas. Tecnologias inovadoras. Liberação controlada.

NATURAL PRODUCTS AND CYCLODEXTRINS: EXPLORING ESSENTIAL OILS AND INCLUSION COMPLEXES IN PHARMACEUTICAL RESEARCH AND DEVELOPMENT

ABSTRACT: Natural products have traditionally been used in medicine, and Brazil has a rich tradition of using medicinal plants. In this regard, essential oils have gained prominence in research related to natural products due to their biodegradable nature and widespread distribution in various plants and their parts. These characteristics make them promising subjects for study and academic investigation. However, it is important to note that many of these compounds possess characteristics that can hinder their incorporation into pharmaceutical formulations and their technological application. In this sense, it is imperative to explore and develop innovative technologies to enhance the stability and increase the solubility of these substances. Cyclodextrins, through inclusion complexes, improve the solubility and stability of natural compounds such as essential oils, facilitating their application in pharmaceutical and technological products. This protects sensitive substances, allows controlled release, and enhances their properties, making them more versatile in various applications. In this context, the objective of this chapter is to provide a comprehensive overview of the use of cyclodextrins in the formulation of pharmaceutical products, exploring the potential of essential oils and inclusion complexes.

KEYWORDS: Medicinal plants. Biodegradable nature. Pharmaceutical formulations. Innovative Technologies. Controlled release.

1 | INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde caracteriza uma planta medicinal como aquela que contém em um ou vários de seus órgãos substâncias que possam ser empregadas para fins terapêuticos ou que sirvam como precursores de fármacos semi-sintéticos (Who, 1988). Outros conceitos associados a diversas ramificações das plantas medicinais inclui o termo produto natural, que por definição é toda e qualquer substância produzida pelo vegetal durante o seu metabolismo secundário, tais como lignina, hemicelulose, antraquinonas, flavonóides, terpenóides, esteróides, alcalóides, entre outros (Pasqua, 2009).

Nesse contexto, os óleos essenciais são exemplos notáveis de produtos naturais, pois são obtidos a partir de plantas, carregando estas em si a essência pura e concentrada dos compostos bioativos, proporcionando uma ampla variedade de benefícios terapêuticos e farmacológicos. Sua composição exibe uma notável complexidade, tipicamente composta por monoterpenos, sesquiterpenos e fenilpropanóides, os quais são produtos do metabolismo secundário das plantas (Branco *et al.*, 2023). Entretanto, estes compostos em sua maioria possuem características que dificultam o desenvolvimento de uma formulação farmacêutica e sua aplicabilidade tecnológica, fazendo-se necessário o incremento de tecnologias para aumentar a estabilidade e melhorar a solubilidade (Bankova; Christov; Tejera, 1988; Lapczynski *et al.*, 2008).

Assim, a fim de mitigar esses desafios, recorre-se ao emprego de ciclodextrinas como um agente encapsulante, devido à sua capacidade de formar complexos de inclusão reversíveis com moléculas apolares. A formação desses complexos de inclusão depende das características estruturais e físico-químicas dos compostos e das moléculas transportadoras, que se tornam evidentes quando ocorre a inclusão da molécula hóspede na cavidade da ciclodextrinas (Freitas *et al.*, 2021).

Os fenômenos de complexação molecular desempenham um papel significativo em diversos produtos e tecnologias industriais, com destaque para a indústria farmacêutica. Isso se deve à capacidade das ciclodextrinas de apresentar efeitos citotóxicos praticamente inexistentes, o que as torna adequadas para uma ampla gama de aplicações (Marques, 2010; Devil *et al.*, 2010).

Nesse contexto, o presente capítulo tem como objetivo fornecer uma visão abrangente sobre a utilização de ciclodextrinas na formulação de produtos farmacêuticos, explorando o potencial dos óleos essenciais e dos complexos de inclusão.

2 | PRODUTOS NATURAIS

Por milênios, a natureza tem servido como uma rica fonte de compostos medicinais, de onde foram isoladas inúmeras substâncias químicas ativas. Essas substâncias têm sido empregadas na medicina tradicional ao longo da história para aliviar, tratar e até mesmo curar diversas enfermidades (Carvalho *et al.*, 2013; Patridge *et al.*, 2015; Carvalho; Almeida, 2023).

No Brasil, a tradição de usar plantas para fins medicinais tem raízes na sabedoria indígena que desenvolveram um acervo de conhecimentos acerca do uso de espécies vegetais para a cura das várias enfermidades (Strachulski *et al.*, 2023). Com o passar dos séculos, essa prática foi enriquecida por influências de diversos grupos étnicos, cada um trazendo contribuições valiosas para o avanço da pesquisa em produtos naturais. Essa jornada também levou ao aprofundamento do entendimento da relação intrínseca entre a estrutura química de um composto específico e suas propriedades biológicas, bem como a complexa interação entre animais, insetos e plantas (Santos, 2000; Viegas Junior; Bolzani; Carvalho; Almeida, 2023).

O reino vegetal tem desempenhado um papel significativo e inspirador para a descoberta de novas drogas com potencial terapêutico (Nunes *et al.*, 2015; Marques *et al.*, 2022). Muitas dessas descobertas possuem um alto valor agregado devido às suas amplas aplicações. Estimativas indicam que pelo menos um quarto de todos os medicamentos existentes têm alguma relação, direta ou indireta, com plantas medicinais, principalmente por meio da aplicação de tecnologias modernas ao conhecimento tradicional (Brasil, 2012).

Nesse contexto, compostos extraídos de produtos naturais têm uma ampla gama de aplicações, especialmente nas indústrias farmacêutica e alimentícia. Estudos têm

destacado a relevância de extratos e óleos essenciais na criação de novos antibióticos e na luta contra várias doenças (Guimarães, 2017; Teles *et al.*, 2022).

3 | ÓLEOS ESSENCIAIS

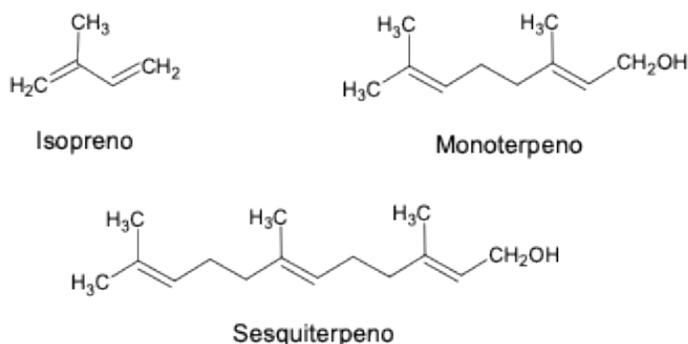
Os Óleos essenciais (OEs) vêm assumindo um papel relevante nas pesquisas em produtos naturais, devido as suas características, biodegradáveis, sua presença em diversas plantas e em partes delas, como, flores, raízes, cascas, folhas, sementes, cascas, frutas e madeira (Hyltdgaard; Mygind; Meyer, 2012), facilidade de extração e por serem economicamente viáveis, além de possuir potencial farmacológico comprovado em diversos estudos científicos (Aguiar *et al.*, 2014; Melo *et al.*, 2021; Rocha; Ferreira; Gonçalves, 2022).

Estes são compostos naturais, voláteis e complexos, podendo ser extraídos por diversas técnicas, como, pressão a frio, a extração com outros óleos essenciais, destilação a vapor, extração por solvente, extração com fluido supercrítico e extração em fase sólida (Nakatsu *et al.*, 2000; Burt, 2004; Raut; Karuppaiyl, 2014). Sua composição é notavelmente complexa, frequentemente composta por monoterpenos, sesquiterpenos e fenilpropanóides, que resultam do metabolismo secundário das plantas. Estes diferentes compostos desempenham uma série de funções orgânicas, incluindo fenóis, éteres, álcoois, ésteres, aldeídos e cetonas, os quais são responsáveis por diversas atividades associadas aos óleos essenciais (Branco *et al.*, 2023).

Fenilpropanóides e terpenóides formam os principais constituintes dos óleos essenciais, preponderando o último (Raut; Karuppaiyl, 2014). Os terpenóides constituem uma grande diversidade de substâncias vegetais e a maior classe de produtos naturais (> 55.000), sendo esse termo empregado para designar todas as substâncias cuja origem biossintética origina-se de unidades do isopreno (Chang *et al.*, 2010; Singh; Sharma, 2015; Borges; Amorim, 2020).

Os terpenóides possuem estrutura típica, esqueleto carbônico representado por $(C_5)_n$ e podem ser classificados de acordo com o número de carbonos da seguinte forma: monoterpenos (C_{10}); sesquiterpenos (C_{15}); diterpenos (C_{20}); sesterpenos (C_{25}); triterpenos (C_{30}); tetraterpenos (C_{40}) e a partir daí são considerados como polímeros (Dewick, 2009). Os Monoterpenos e sesquiterpenos (Figura 1) são compostos terpênicos mais frequentes encontrados nos óleos voláteis (Simões; Spitzer, 2003).

Figura 1 - Representação da estrutura molecular de um isopreno, monoterpeneo e sesquiterpeneo



Fonte: Elaborada pelos autores.

Diversas propriedades terapêuticas e farmacológicas são descritas na literatura com o uso de terpenóides, tais como, anticonvulsivante (Costa *et al.*, 2012), ansiolítico (Costa *et al.*, 2014), antioxidante (Oliveira *et al.*, 2015), anti-helmíntico (Moraes *et al.*, 2014), anti-inflamatória (Ribeiro *et al.*, 2020), antimicrobiana (Macedo *et al.*, 2020), como um agente flavorizante utilizado em alimentos (Arruda *et al.*, 2005), antinociceptiva (Silva *et al.*, 2014), anticancerígeno (Piaz *et al.*, 2013), antidepressivo (Okoye *et al.*, 2013), antifúngica (Barros *et al.*, 2023), entre outras.

Entretanto, estes compostos em sua maioria possuem alguns inconvenientes, como, baixa estabilidade quando exposto a luz e calor, baixa solubilidade em água e elevada volatilidade (Bankova; Christov; Tejera, 1988; Lapczynski *et al.*, 2008), surgindo assim dificuldades para o desenvolvimento de uma formulação e conseqüentemente, aplicações tecnológicas. Entretanto, moléculas que apresentam dificuldades semelhantes, se tornam viáveis, ampliando a aplicabilidade quando passaram a ser complexados com ciclodextrinas (Cunha-Filho; Sá-Barreto, 2007).

4 | CICLODEXTRINAS E COMPLEXOS DE INCLUSÃO

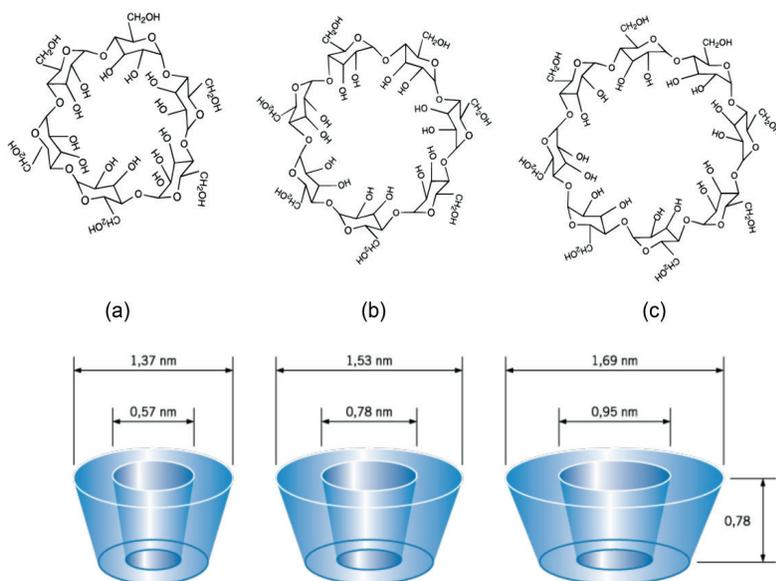
As ciclodextrinas (CDs) são moléculas conhecidas a datar do final do século XIX, sendo Villiers o primeiro a identificá-las em 1891. Entretanto, Schardinger no início do século XX, caracterizou este composto como sendo uma mistura de oligossacarídeos cíclicos, tendo também relatado processos para a sua obtenção e purificação. Nos anos seguintes, Freudenberg e French desenvolveram e ampliaram conhecimento quanto à produção enzimática, fracionamento e a caracterização das propriedades das CDs (Del Valle, 2004; Loftsson; Duchêne, 2007; Popr; Hybelbauerová; Jindřich, 2014).

Estas são formadas a partir da degradação do amido pela enzima ciclodextrina-glicosiltransferase (CGTase), são oligossacarídeos cíclicos, compostos por um número variável de unidades de glicose ligadas α -1-4-glicosídicas. As CDs naturais mais comuns,

denominadas α -, β - e γ -CDs, são compostas, respectivamente, de seis, sete e oito unidades de D-glucopiranosose e possuem diferentes tamanhos de cavidade (Figura 2) (Mura, 2014; Bhargav, 2021; Liu *et al.*, 2021).

As CDs são moléculas cristalinas, homogêneas, não hidrosscópicas e apresentam conformação espacial tronco-cônica com grupos hidroxilas orientadas para o exterior da cavidade, com grupos hidroxilas secundárias, situados na extremidade mais larga, e os primários sobre a borda estreita. Devido à conformação em cadeira das unidades de glicose e à ausência de rotação livre das ligações glicosídicas, a estrutura das CDs não representa um cilindro perfeito (Oliveira; Santos; Coelho, 2009; Mura, 2014; Aguiar *et al.*, 2014; Silva; Lima, 2020).

Figura 2 - Estruturas e propriedades de diferentes ciclodextrinas.



Fonte: Adaptado de Silva e Lima, 2019. Legenda: α -CD (a), β -CD (b) e γ -CD (c)

A estrutura tridimensional das moléculas CDs, caracterizada por uma superfície exterior hidrofílica, e uma cavidade interna relativamente hidrofóbica ou de natureza apolar está relacionada à distribuição dos seus grupos funcionais. Tal cavidade permite às CDs complexarem moléculas que apresentem dimensões compatíveis e alterarem suas propriedades físico-químicas, como solubilidade em água, estabilidade e biodisponibilidade (Fraceto *et al.*, 2007; Mura, 2014; Pereira; Oliveira; Denadai, 2022). A Tabela 1 resume as propriedades físico-químicas mais importantes das CDs naturais.

Tabela 1 - Principais propriedades físico-químicas das CDs naturais

Propriedade	Ciclodextrina		
	α	β	γ
Número de unidades de glicose	6	7	8
Fórmula Molecular	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Massa molecular (g/mol)	972,85	1134,99	1297,14
Solubilidade em água (g/100mL a 25°C)	14,5	1,85	23,2
Diâmetro de cavidade (Å)	4,7-5,3	6,0-6,5	7,5-8,3
Diâmetro exterior (Å)	14,6	15,4	17,5
Comprimento da cavidade (Å)	8	8	8
Volume da cavidade (Å ³)	174	262	427
pKa	12,332	12,202	12,081
Ponto de fusão (°C)	275	280	275
Tensão superficial (nM/m)	73	73	73
Velocidade de Hidrólise ácida (h ⁻¹)	0,11	0,13	0,23

Fonte: Elaborada pelos autores.

Além das CDs naturais, é possível encontrar estudos com derivados, esses surgem como promissores semi-sintéticos com elevada capacidade de reconhecimento molecular e solubilidade aquosa. Seus diversos derivados têm sido desenvolvidos, principalmente com base na β -CD, devido seu elevado número de grupos hidroxila, sete primários e quatorze secundários, com potenciais pontos de reação o que permite produzir modificações estruturais funcionalizando o anel macrocíclico (Loftsson; Duchene, 2007; Loftsson; Brewster, 2012). Os principais derivados da β -CD e algumas características desses compostos são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Características de alguns dos principais derivados da β -CD.

CD	Substituinte	Características
CDs metiladas		
metil- β CD (M β CD)	$R_1=R_2=R_3=H$ ou CH_3	Solúveis em água e solventes orgânicos, tensoativos e hemolíticas.
2,6-di-O-metil- β CD (DM β CD)	$R_1=R_3=CH_3$ $R_2=H$	
2,3,6-tri-O-metil- β CD (TM β CD)	$R_1=R_2=R_3=CH_3$	
CDs hidroxialquiladas		
2-hidroxi-etil- β CD (HE β CD)	$R_1=R_2=R_3=H$ ou CH_2CH_2OH	Mistura amorfa com diferentes graus de substituição, elevada hidrossolubilidade e baixa toxicidade.
2-hidroxi-propil- β CD (HP β CD)	$R_1=R_2=R_3=H$ ou $CH_2CH(OH)CH_3$	
3-hidroxi-propil- β CD (3-HP β CD)	$R_1=R_2=R_3=H$ ou $CH_2CH_2CH_2OH$	
2,3-dihidroxi-propil- β CD (DHP β CD)	$R_1=R_2=R_3=H$ ou $CH_2CH(OH)CH_2OH$	

CDs ramificadas		
6-O-glicosil-βCD (G1βCD)	R ₁ =R ₂ =H R ₃ =H ou glicose	Baixa toxicidade e elevada Hidrossolubilidade
6-O-maltosil-βCD (G2βCD)	R ₁ =R ₂ =H R ₃ =H ou maltose	
CDs etiladas		
2,6-di-O-etil-βCD (DEβCD)	R ₁ =R ₃ =C ₂ H ₅ R ₂ =H	Baixa hidrossolubilidade, solúvel em solventes orgânicos
2,3,6-tri-O-etil-βCD (TeβCD)	R ₁ =R ₂ =R ₃ =C ₂ H ₅	
CDs aciladas		
2,3,6-tri-O-acetil-βCD (TAβCD)	R ₁ =R ₂ =R ₃ =COCH ₃	Baixa hidrossolubilidade, solúvel em solventes orgânicos; filmogénea e propriedades adesivas
2,3,6-tri-O-propanoil-βCD (TPβCD)	R ₁ =R ₂ =R ₃ =COC ₂ H ₅	
2,3,6-tri-O-butanoil-βCD (TBβCD)	R ₁ =R ₂ =R ₃ =COC ₃ H ₇	
2,3,6-tri-O-valeril-βCD (TVβCD)	R ₁ =R ₂ =R ₃ =COC ₄ H ₉	
CDs aniônicas		
6-O-carboximetil-O-etil-βCD (CMEβCD)	R ₁ =R ₂ =C ₂ H ₅ R ₃ =H, C ₂ H ₅ ou CH ₂ COONa	pK=3 a 4, solúvel a pH>4
βCD sulfatadas (SβCD)	R ₁ =R ₂ =R ₃ =H ou SO ₃ Na	pKa>1, hidrossolúvel
Sulfobutil-éter-βCD (SBEβCD)	R ₁ =R ₂ =R ₃ =H ou (CH ₂) ₄ SO ₃ Na	Elevada hidrossolubilidade

Fonte: Uekama *et al.*, 1998; Rasheed, Kumar; Sravanthi, 2008; Oliveira *et al.*, 2009.

De acordo com Loftsson e Brewster (2012), devido ao tamanho da cavidade, a α-CD está limitada a complexar moléculas de pequenas ou com cadeias laterais abertas, enquanto que a β-CD é indicada para complexar anéis aromáticos. A γ-CD por possuir uma cavidade maior e adequada para complexar de moléculas maiores, como é o caso de esteróides ou antibióticos macrolídeos.

A formação do complexo de inclusão proporciona uma melhoria na estabilidade, maior hidrossolubilidade e maior disponibilidade do composto usado como princípio ativo e sua obtenção podem realizar-se por diferentes métodos (Loftsson; Duchêne, 2007; Kfoury *et al.*, 2019).

Um passo importante no desenvolvimento desses sistemas é a busca da opção mais adequada para cada caso. Entretanto, não se pode indicar um método específico como o mais adequado, pois devido às características particulares inerentes a cada sistema, não existe uma técnica geral de preparação e as condições devem ser definidas para cada molécula hóspede (Ferraz, 2009; Cunha-Filho; Sá-Barreto, 2007). É válido ressaltar que a seleção do método a ser utilizado na formulação do complexo de inclusão com CDs tem um impacto direto tanto no resultado do complexo quanto no rendimento do produto final.

Os diversos métodos de preparação dos complexos de inclusão, bem como suas características, vantagens e desvantagens são descritos na Tabela 3.

Tabela 3 - Principais características, vantagens e desvantagens atribuídas aos métodos mais utilizados no preparo de complexo de inclusão.

Métodos de preparação	Caraterísticas	Vantagens	Desvantagens
Malaxagem	Essa técnica consiste na adição da quantidade mínima de líquido, podendo ser água ou mistura etano-aquosa, necessária para umedecer a mistura do fármaco e CD com objetivo de formar uma pasta. A secagem do material pode ser realizada em estufa ou diretamente na malaxadora acompanhada de pulverizadora para dar uniformidade ao tamanho das partículas. Este método é particularmente útil para moléculas pouco solúveis em água, uma vez que o hospede se dissolve lentamente com a formação de compostos de inclusão. Essa técnica é umas das mais utilizadas nas indústrias farmacêuticas devido à simplicidade, ao elevado rendimento e à facilidade de transposição de escala (Cunha-Filho; Sá-Barreto, 2007; Ferraz, 2009; Marques, 2010; Menzies <i>et al.</i> , 2014).	Simplicidade; Elevado rendimento; Aplicável a fármacos insolúveis em água; Facilidade na transposição de escala (scale-up); Não emprega aquecimento.	Baixa eficiência.
Coprecipitação	Este método baseia-se na adição de excesso de substância hospede a uma solução saturada de CD. Em alguns casos, somente esse procedimento pode levar à formação do complexo de inclusão, porém alguns estudos descritos na literatura recorrem a métodos adicionais como agitação, ultrassom ou aquecimento da solução para precipitação do produto final. O precipitado pode ser recolhido por decantação, centrifugação e filtração. Este método é bastante utilizado em escala laboratorial, sendo frequentemente empregado na obtenção de complexos de inclusão cristalinos com a CD (Del Valle, 2004; Cunha-Filho; Sá-Barreto, 2007; Marques, 2010).	Baixo custo; Eficiência.	Baixo rendimento em grandes escalas; Tempo requerido pelo processo; Utilização de solventes orgânicos; Formação de resíduos.
Atomização por spray-drying	Nesse processo a substância hospede costuma ser dissolvida em pequenas quantidades de solvente (hidróxido de amônio ou etanol ou outros co-solventes) e a CD em água, sendo as duas soluções misturadas por agitação e seca por pulverização do material no equipamento spray-drying. Esse método representa um dos mais empregados para produção de complexo de inclusão a partir de soluções, porém não deve ser aplicado a fármacos termolábeis. O método produz partículas amorfas e com tamanho reduzidos, com alta taxa de dissolução e pouco resíduo de solvente nos sistemas, além da possibilidade de transposição industrial (Chanuani; Shimpi; Paradkar, 2005; Ferraz, 2009; Patil <i>et al.</i> , 2010; Aves <i>et al.</i> , 2012).	Tempo requerido; Produção de partículas de qualidade consistente; Facilidade em relação ao uso contínuo; Aplicabilidade da técnica tanto em materiais sensíveis quanto resistentes ao aquecimento; Produção de sistemas de liberação prolongada.	Baixo rendimento; Estresse térmico. Não indicado para termolábeis. Elevados investimentos (equipamentos, instalações, operações)
Liofilização	Consiste no método em solução, onde se submete ao processo de liofilização, a solução na qual substrato e CD se encontram em concentrações estequiométricas. Pode-se empregar algum solvente, com a finalidade de obter ambas as substâncias totalmente dissolvidas. Esta técnica permite obter complexos de inclusão com alto rendimento e um baixo estresse térmico. Como resultado se obtém pós secos, amorfos e com elevado grau de interação fármaco-CD (Ribeiro <i>et al.</i> , 2003; Budal <i>et al.</i> , 2004; Cunha-Filho; Sá-Barreto, 2007; Patil <i>et al.</i> , 2010; Alfonsi <i>et al.</i> , 2013).	Elevado rendimento; Facilidade na transposição de escala (scale-up);	Custo elevado; Tempo requerido pelo processo; Obtenção de complexos amorfos (dificuldade na caracterização).
Líquido supercrítico	A obtenção de complexos por este processo se dá pela utilização de partículas de dióxido de carbono (CO ₂) em estado supercrítico que ao fim do processo é fácil e prontamente eliminado do sistema por simples despressurização. Esse método constitui um dos mais inovadores de obtenção de complexos de inclusão em estado sólido devido a eficiência de complexação (Al-Marzouqi <i>et al.</i> , 2009; Ferraz, 2009; Patil <i>et al.</i> , 2010; Marques, 2010).	Não emprega solventes orgânicos; Tempo requerido; Facilidade na transposição de escala (scale-up); Utiliza temperaturas moderadas; Baixo custo de manutenção.	Custos envolvidos (equipamentos).

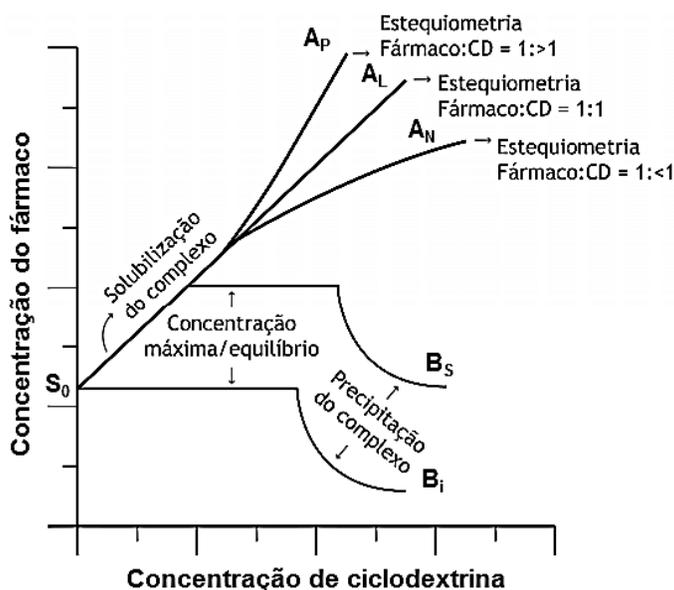
Fonte: Elaborada pelos autores.

Uma das principais características das CDs é a possibilidade de formação de CI quer em solução, quer em estado sólido, nos quais cada molécula hospede se encontra envolvida pelo ambiente hidrofóbico da cavidade da CD (Veiga; Pecorelli; Ribeiro, 2006; Vadlamudi; Dhanaraj, 2016). De modo a confirmar a formação de complexos, a interação entre uma molécula hospede e CD pode ser estudada por diversos números de métodos. É valido ressaltar que as propriedades físico-químicas da molécula hospede e da CD livre são diferenciadas dos compostos complexados (Cunha-Filho; Sá-Barreto, 2007; Singh *et al.*, 2010).

Entre todas as propriedades das moléculas hóspedes que se pretende alterar com CDs, a solubilidade é a de maior interesse em termos de aplicação farmacêutica. Consequentemente, o método de solubilidade de fases descrito inicialmente por Higuchi e Connors em 1965, é habitualmente utilizado como primeira verificação da formação de CI em solução (Higuchi; Connors, 1965; Veiga; Pecorelli; Ribeiro, 2006; Jacob; Nair, 2018).

O diagrama de solubilidade de fases baseia-se na medição do efeito de complexação na solubilidade do substrato e permite fazer inferências sobre a estequiometria de inclusão e estimar uma constante relacionada com o grau de estabilidade do complexo formado, estando classificados em dois tipos, A e B, que apresentam por vez diferentes subtipos, tal como apresentado na Figura 4 (Higuchi; Connors, 1965; Cunha-Filho; Sá-Barreto, 2007; Mohammed; Singh; Swain, 2020).

Figura 4 - Representação do diagrama de solubilidade de fases.



Fonte: Adaptada de Cunha-Filho e Sá-Barreto, 2007.

Legenda: S_0 representa a solubilidade intrínseca do fármaco em ausência de ciclodextrina.

Os diagramas do tipo A correspondem a formação de complexos solúveis e, portanto, um aumento de solubilidade da molécula hospede em função do aumento da concentração de CD. Perfis do tipo B são obtidos com a formação de complexos de baixa solubilidade aquosa, em alguns casos, inclusive inferior à da molécula hospedeira e que precipitam à medida que há encapsulação (Veiga, Pecorelli, Ribeiro, 2006; Conceição *et al.*, 2018; Mohammed; Singh; Swain, 2020). Outras técnicas também são utilizadas na caracterização dos complexos em solução, podemos destacar: espectrometria de ressonância magnética nuclear (RMN), espectroscopia de fluorescência e no Ultravioleta e Visível (UV-Vis), e modelagem molecular.

Na caracterização de complexos em forma estática (estado sólido) podemos destacar como métodos térmicos, termogravimetria (TG), cromatografia pirolítica de gases e a calorimetria diferencial exploratória (DSC), como técnica espectroscópicas, espectroscopia de infravermelho com transformada de Forrier (IV-TF) e RAMAN, como técnicas cristalográficas com raio X destaca-se a difração de raio X, já com relação a tamanho e morfologia das partículas as mais utilizadas são tamização, métodos de sedimentação, microscopia eletrônica de varredura e difração de laser, e por fim podemos citar a molhabilidade e propriedades de dissolução (Cunha-Filho; Sá-Barreto, 2007; Singh *et al.*, 2010).

5 | PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS

No contexto brasileiro, os aportes em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) destinados à indústria farmacêutica ainda se encontram em estágio inicial e limitados a um grupo reduzido de empresas, o que é um dos maiores desafios no Brasil. Isso ocorre porque, assim como os demais países da América Latina e do Caribe, o país tem como característica baixos investimentos em inovação, uso incipiente de sistemas de Propriedade Intelectual e desconexão entre os setores público e privado na priorização de atividades de P&D e da inovação (Fernandes; Gadelha; Maldonado, 2023).

No entanto, é fundamental destacar que a construção de autonomia tecnológica requer a formação, a médio e longo prazo, de profissionais altamente capacitados, incluindo cientistas, engenheiros, técnicos e outros especialistas. Esses profissionais desempenharão um papel essencial na capacitação das empresas privadas para conduzir iniciativas de P&D em todas as suas facetas, abrangendo planejamento, supervisão, controle e avaliação, entre outros aspectos (Canchumani, 2008; Klein *et al.*, 2009).

O processo de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos é geralmente dividido em duas fases distintas: (I) a fase de descoberta, também conhecida como pesquisa básica ou pré-clínica, e (II) a fase de desenvolvimento clínico. O objetivo principal reside em aprimorar e maximizar a ótima sinergia de características farmacodinâmicas (englobando potência, afinidade e seletividade), juntamente com aquelas de natureza farmacocinética

(abrangendo aspectos de ADME: administração, distribuição, metabolismo e excreção) e considerações toxicológicas. Esse esforço visa garantir duas qualidades cruciais para um novo medicamento: sua segurança e eficácia (Dowden; Munro, 2019; Ferreira *et al.*, 2020).

É crucial validar o alvo molecular escolhido durante essa fase por várias razões, que abrangem desde a necessidade de estabelecer sua relevância no contexto fisiopatológico em estudo até a compreensão do impacto da modulação seletiva desse alvo no tratamento ou na cura de doenças e disfunções em seres humanos (Guido; Andricopulo; Oliva, 2010).

Assim, o percurso que precede a disponibilização e o acesso da sociedade aos medicamentos é bastante extenso. Em linhas gerais, esse processo começa com a necessidade de abordar uma determinada doença, seguido pela pesquisa e experimentos em laboratório *in vitro*. Em seguida, avança para as fases de estudos pré-clínicos e clínicos, destinados a comprovar a segurança e eficácia do medicamento. Finalmente, conclui-se com a submissão de um pedido de registro, que passará por análise e aprovação por parte de uma agência reguladora de saúde. Nesse sentido, o processo de P&D de medicamentos, que abrange desde a fase pré-clínica até o registro sanitário, requer, em média, aproximadamente 14 anos para ser concluído, com um custo estimado variando entre US\$ 1,3 bilhão e US\$ 1,8 bilhão por medicamento (Hanney *et al.*, 2015; Schuhmacher *et al.*, 2019; Lupatini *et al.*, 2019).

Nesse contexto, as plantas medicinais e seus derivados são importantes fontes de moléculas com propriedades terapêuticas e farmacológicas, e constituem um berço de novos compostos biologicamente ativos (Raut; Karuppayil, 2014). Assim, inúmeros fármacos que estão em uso clínico no mercado têm sido gerados a partir de produtos naturais (metabólitos secundários), ou desenvolvidos por síntese química planejada a partir destes. Frequentemente são realizadas modificações moleculares empregadas em estruturas de produtos naturais, com o objetivo de introduzir modificações nas propriedades relacionadas às fases farmacodinâmica e farmacocinética das substâncias (Barreiro; Bolzani, 2009).

6 | UTILIZAÇÃO DAS CICLODEXTRINAS EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS

Fenômenos de complexação molecular são amplamente utilizados em muitos produtos e tecnologias industriais, principalmente na indústria farmacêutica, e devido aos insignificantes efeitos citotóxicos das CDs são lhe atribuídas diversas aplicações, tais como, carreadores de fármacos, alimentos e sabores, cosméticos, higiene pessoal e produtos de higiene pessoal, embalagens, têxteis, agricultura, processos de separação, proteção do meio ambiente, fermentação e catálise (Marques, 2010; Devil *et al.*, 2010).

As CDs desempenham um papel essencial no desenvolvimento de sistemas de liberação de medicamentos. Elas têm a capacidade de modificar as propriedades físico-químicas e biológicas das moléculas de fármacos, criando complexos de inclusão tanto no

estado líquido quanto no estado sólido. Além de melhorar a solubilidade e a estabilidade dos medicamentos, a formação desses complexos também potencializa a eficácia do fármaco e reduz os efeitos colaterais. Além disso, as CDs são empregadas como coadjuvantes para diluir ou solubilizar comprimidos (Oliveira, Santos; Coelho, 2009).

Na indústria farmacêutica, a incorporação das CDs em sistemas farmacêuticos constitui uma realidade consolidada, sendo essas usadas para suprimir volatilidade, transformar compostos líquidos em forma cristalina, mascarar o cheiro e sabor desagradáveis de algumas drogas, evitar incompatibilidades indesejáveis, aumentar e/ou melhorar a biodisponibilidade, aumentar a estabilidade de uma droga na presença de condições de luz, calor e oxidantes, diminuir efeitos secundários, inibir ou aumentar a degradação, entre outros (Del Valle, 2004; Devil *et al.*, 2010; Marques, 2010).

Nas formulações farmacêuticas, as ciclodextrinas desempenham duas funções distintas: atuam como complexos de inclusão com o princípio ativo e como excipientes. Quando utilizadas na forma de complexo de inclusão com o princípio ativo, o objetivo é acelerar o início da ação farmacológica em comparação com o fármaco isolado. Por outro lado, nas formulações onde as ciclodextrinas atuam como excipientes, elas servem como veículos que melhoram a eficiência do transporte do fármaco para o local de ação, especialmente em formulações parenterais, e também aumentam a solubilidade e biodisponibilidade do fármaco em formulações orais, facilitando sua permeação através das membranas biológicas (Cunha-Filho; Sá-Barreto, 2007; Barros, 2021).

Nesse sentido, diversos medicamentos comercializados no mercado farmacêutico mundial contam com a presença de CDs e derivados em suas formulações (Szejtli, 1997; Loftsson; Duchene, 2007; Kurkov; Loftsson, 2013). Na tabela 6 são relacionados alguns produtos farmacêuticos contendo CDs aprovados e comercializados, bem como, suas aplicações e procedências.

Tabela 6 - Alguns produtos farmacêuticos contendo CD disponíveis no mercado mundial

CD	Fármaco	Nome comercial	Indicação	País/Fabricante	
α-CD	PGE ₁	Prastandim/ Edex/Viridal	Vasodilatador	Japão/Ono Schwarz/Alemanha	
	Cefotiam-hexatil	Pansporin T	Antibiótico	Japão/Takeda	
	3-metoxi Limaprost	Opalmon/Prorenal	Vasodilatador	Japão/Ono	
Ciclodextrinas Naturais	Benexate	Ulgut/Lonmiel	Antiulcerogênico	Japão/Teikoku	
	Dexametasona	Glymesason	Analgésico	Japão/Fujinaga	
	Iodine	Mena-Gargle	Antisséptico	Japão/Kyushin	
	Nicotina	Nicorette/Nicogum	Redução dos sintomas de abstinência	Suécia/ Upjohn	
	Nimesulida	Mesulid/Nimedex	Antiinflamatório	Itália/ Novartis	
	Nitroglicerina	Nitropen	Dilatador coronário	Japão/Nippon Kayaku	
	Omeprazol	Omebeta	Antiulcerogênico	Betapharm/Alemanha	
	β-CD	Piroxicam	Cicladol/Brexin	Antiinflamatório	Masterpharma/Itália Chiesi/Itália
		Ácido tiaprofênico	Surgamyl	Analgésico	Roussel-aestrelli/Itália
	Óleo de alho	Xund/Tegra/Allide/ Garlessence	Arteriosclerose	Bipharm/Alemanha	
	Cefalosporina	Meiact	Antibiótico	Meiji Seika/Japão	
	Difenildramina	Stada-Travel	Antiemético	Stada/Alemanha	
	Clordiazepóxido	Transsillium	Ansiolítico	Gador/Argentina	
	Cisaprida	Coordinax Prepulsid	Estimulante TGI	Jassen/Bélgica	
	Cetirizina	Cetirizin	Antialérgico	Losan/Alemanha	
Dextrometorfano	Rynathisol	Antitussivo	Synthelabo/França		
Derivados	Indometacina	Indocid	Antiinflamatório	Merk Sharp & Dohme/ UE	
	HPβCD	Itraconazol	Sporanox Liquid	Antifúngico	Janssen/Bélgica
		Mitomicina	Mitozytrex/ MitoExtra	Antineoplásico	Novartis/Suíça
		Hidrocortisona	Dexacort	Antiinflamatório	Actavis/
	Diclofenaco sódico	Voltaren	Antiinflamatório	J. Pharm./ Europa	
	SBβCD	Ziprasidona	Zeldox/Geodon	Antipsicótico	Pfizer/EUA
		Voriconazol	VFEND	Antimicótico	Pfizer/EUA
	RMβCD	R17β-estradiol hemihidratado	Aerodiol	Terapia hormonal	Servier/França
Cloranfenicol		Clorocil	Antibiótico	Oftalder/Portugal	

Fonte: Cunha-Filho; Sá-Barreto, 2007; Loftsson; Duchêne, 2007; Kurkov; Loftsson, 2013.

Conforme apresentado na Tabela 6, a β -CD se destaca como a ciclodextrina mais prevalente em uso. Sua aplicação primordial ocorre por via oral, sendo empregada tanto na forma de complexos de inclusão com princípios ativos quanto como um excipiente. É válido ressaltar que a administração oral das ciclodextrinas naturais não demonstra a indução de toxicidade aguda e, mesmo quando administradas em doses substancialmente elevadas a animais, não resulta em mortalidade. Em testes com ratos, o DL50 (dose letal para 50% dos animais) para administração oral é relatado como superior a 12,5 g/kg para a α -CD, 18,8 g/kg para a β -CD e 8 g/kg para a γ -CD (Rama *et al.*, 2005).

No âmbito da pesquisa farmacêutica, existe uma crescente expectativa de aprovação no mercado global de novos medicamentos, abrangendo uma variedade de atividades farmacológicas, todos eles em fase de desenvolvimento clínico e fazendo uso significativo de ciclodextrinas. Além desse cenário, merece destaque o desenvolvimento clínico de vacinas contra o SARS-CoV-2, que incorporam ciclodextrinas, como por exemplo a Janssen que se utiliza da HP- β CD. Também é relevante mencionar os avanços na utilização de polímeros à base de ciclodextrinas, assim como a formação de complexos de inclusão entre ciclodextrinas e fármacos antivirais (Oliveira; Silveira, 2021; Braga, 2021).

A HP- β CD tem sido objeto de intensa investigação para potencial aplicação no tratamento de doenças complexas, tais como Aterosclerose, Alzheimer e Niemann-Pick Tipo C (Lichtenhan *et al.*, 2021). Esta última é uma doença de depósito lisossomal neurovisceral, que pode afetar vísceras e cérebro. É causada por um defeito no transporte intracelular de colesterol e glicoesfingolípideos, apresentando graves manifestações neurológicas e hepáticas que podem ser fatais (Brasil, 2020). Mas uma consequência é que o HP- β CD pode causar perda auditiva, bem como descobriu-se que o HP- β CD é tóxico para as células ciliadas externas ao longo do órgão de Corti (Salt *et al.*, 2009).

No cenário brasileiro, a pesquisa concentra-se na exploração da HP- β CD para o desenvolvimento de complexos de inclusão com candidatos a medicamentos destinados ao tratamento de doenças negligenciadas, bem como agentes antimicrobianos e antitumorais (Braga, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, este capítulo proporcionou uma exploração aprofundada do uso das ciclodextrinas como ferramenta na formulação de produtos farmacêuticos contendo óleos essenciais, destacando sua importância no contexto da pesquisa e desenvolvimento no Brasil e em âmbito global. Essa abordagem foi adotada para enfrentar desafios tecnológicos que envolvem a estabilidade e a solubilidade desses compostos naturais. As ciclodextrinas, notáveis por sua baixa toxicidade, desempenham um papel crucial na indústria farmacêutica, tornando-as altamente relevantes para diversas aplicações.

O capítulo buscou oferecer uma visão completa e detalhada dessas estratégias, destacando o potencial promissor das ciclodextrinas na pesquisa e desenvolvimento de formulações farmacêuticas inovadoras. Essas formulações têm o intuito de otimizar a eficácia terapêutica e a segurança dos produtos, capitalizando os benefícios intrínsecos dos óleos essenciais. Portanto, essa investigação representa um avanço significativo na exploração das sinergias entre produtos naturais e tecnologias farmacêuticas modernas.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, U. N.; LIMA, S. G.; ROCHA, M. S.; FREITAS, R. M.; OLIVEIRA, T. M.; SILVA, R. M.; MOURA, L. C. B.; ALMEIDA, L. T. G. Preparação e caracterização do complexo de inclusão do óleo essencial de *Croton zehntneri* com β -ciclodextrina. **Química Nova**, v. 37, n. 1, p. 50-55, 2014.
- ALFONSI, R.; ATTIVI, D.; ASTIER, M.; SOCHA, M.; MORICE, S.; GIBAUD, S. Characterization of mitotane (o,p'-DDD) – cyclodextrin inclusion complexes: Phase-solubility method and NMR. **Annales Pharmaceutiques Françaises**, v. 71, n.3, p. 186-192, 2013.
- 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.
- ALVES, L. D. S. A.; LYRA, M. A. M.; ROLIM, L. A.; PRESMICH, G. M. A.; ROLIM-NETO, P. J. Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 1, p. 17-25, 2012.
- ARRUDA, D. C.; D'ALEXANDRI, F. L.; KATZIN, A. M.; ULIANA, S. R. Antileishmanial activity of the terpene nerolidol. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 49, n. 5, p. 1679-87, 2005.
- BANKOVA, V. S.; CHRISTOV, R.; TEJERA, A. D. Lignans and other constituents of propolis from the Canary Islands. **Phytochemistry**, v. 49, n. 5, p. 1411–1415, 1998.
- BARREIRO, E. J.; BOLZANI, V. S. Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 679-688, 2009.
- BARROS, M. C. **Desafios no desenvolvimento de fármacos no emprego de complexos de inclusão com ciclodextrinas**. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas a Produtos Para Saúde) - Universidade Federal Fluminense, 2021.
- BORGES, L. P.; AMORIM, V. A. Metabólitos secundários de plantas. **Revista Agrotecnologia**, v. 11, p. 54-67, 2020.
- BRAGA, S. S.; BARBOSA, J. S.; SANTOS, N. E.; HYUN, S. M.; EL-SALEH, F.; PAZ, F. A. A. Cyclodextrins in Antiviral Therapeutics and Vaccines. **Pharmaceutics**, v. 13, n.3, p. 409, 2021.
- BRANCO, L. A.; LAGINESTRA, B. DE F. A.; GAZIM, Z. C.; DA SILVA, G. R.; MACHADO, M. DE A.; SIMÕES, J. V. M.; GONÇALVES, D. D.; PIAU JUNIOR, R. Atividades biológicas do óleo essencial de *Psidium spp*. **Peer Review**, v. 5, n. 8, p. 335–345, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica/** Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. **Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Doença de Niemann-Pick Tipo C.** Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

BUDAL, M. R.; NASCIMENTO, M. R.; DAL MAGRO, J., TATO, J. V.; YUNES R. Studies on the inclusion complex of diloxanide furoate- β -cyclodextrin. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 50, p. 151-155, 2004.

BURT, A. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods - a review. **International Journal of Food Microbiology**, v. 94, n. 3, p. 223–253, 2004.

CANCHUMANI, R. M. L. A indústria farmacêutica no Brasil e na Índia: um estudo comparativo de desenvolvimento industrial. **Revista Espacios**, v. 29, n. 2, 2008.

CARVALHO, R. B. F.; ALMEIDA, A. A. C. **Potencial neurofarmacológico de produtos naturais derivados de plantas como estratégia terapêutica na ansiedade.** In: George Layson da Silva Oliveira; Ana Paula dos Santos Correia Lima da Silva. (Org.). *Produtos naturais com implicações na farmacologia.* 1ed. Ponta Grossa/Paraná: Atena, 2023, v. 1, p. 1-85.

CARVALHO, R. B. F.; FREITAS, R. M.; LIMA, L. S.; DAVID, J. P.; FEITOSA, C. M. Chemical composition and anticholinesterase activity of an active fraction of extract of Citrus limon (L.) Burm leaves. **Química Nova**, v. 36, n. 9, p. 1375-1379, 2013.

CHANG, T.; HSIEH, F.; KO, T.; TENG, K.; LIANG, P.; WANG, A. H. Structure of a Heterotetrameric Geranyl Pyrophosphate Synthase from Mint (*Mentha piperita*) Reveals Intersubunit Regulation. **The Plant Cell Online**, v. 22, n. 2, p. 454–467, 2010.

CHAUHAN, B.; SHIMPI, S.; PARADKAR, A. Preparation and evaluation of glibenclamide-polyglycolized glycerides solid dispersions with silicon dioxide by spray drying technique. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 26, n. 2, p. 219–230, 2005.

CONCEIÇÃO, J.; ADEOYE, O.; CABRAL-MARQUES, H. M.; LOBO, J. M. S. Cyclodextrins as Drug Carriers in Pharmaceutical Technology: The State of the Art. **Current Pharmaceutical Design**, v. 24, p. 1405-1433, 2018.

COSTA, A. R.; CORRÊA, P. C.; PARTATA, A. K. Epilepsia e os fármacos mais utilizados no seu tratamento. **Revista Científica do ITPAC**, v. 5, n. 3, 2012.

COSTA, J. P.; DE OLIVEIRA, G. A.; DE ALMEIDA, A. A.; ISLAM, M. T.; DE SOUSA, D. P.; DE FREITAS, R. M. Anxiolytic-like effects of phytol: possible involvement of GABAergic transmission. **Brain Research**, v. 14, n. 1547, p. 34-42, 2014.

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

DEL VALLE, E. M. M. Cyclodextrins and their uses: a review. **Process Biochemistry**, v. 39, n. 9, p. 1033–1046, 2004.

DEVIL, N. K.; RANI, A. P.; JAVED, M.; KUMAR, K. S.; KAUSHIK, J.; SOWJANYA, V. Cyclodextrins in pharmacy-an overview. **Pharmacophore**, v. 1, n. 3, p. 155-165, 2010.

DOWDEN, H.; MUNRO J. Trends in clinical success rates and therapeutic focus. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 18, n. 7, p. 495-6, 2019.

FERNANDES, D. R. A.; GADELHA, C. A.; MALDONADO, J. M. S. V. Estratégias de inovação em medicamentos e vacinas no âmbito do Ceis – modelos, mecanismos e expectativas. **Saúde Em Debate**, v. 47, p. 377-392, 2023.

FERRAZ, H. G. **Novas ferramentas farmacotécnicas para modular a biodisponibilidade de medicamentos**. In: Biofarmacotécnica - Ciências Farmacêuticas. Storpiritis, S.; Gonçalves, J. E.; Chiann, C.; Gai, M. N. (Org.). São Paulo: Guanabara Koogan, 2009.

FERREIRA, L. L. G.; ANDRICOPULO, A. D. Medicamentos e tratamentos para a Covid-19. **Estudos Avançados**, v. 34, p. 7-27, 2020.

FRACETO, L. F.; GONÇALVES, M. M.; MORAES, C. M.; ARAÚJO, D. R.; ZANELLA, L.; DE PAULA, E.; PERTINHE, T. A. Caracterização do complexo de inclusão ropivacaína: β -ciclodextrina. **Química Nova**, v. 30, n. 5, 2007.

FREITAS, C. A. B.; DE ARAÚJO, R. C. S.; DA PAZ, S. P. A.; SILVA, J. R. A.; ALVES, C. N.; LAMEIRA, J. Preparation and characterization of β -cyclodextrin inclusion complex of eugenol. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 3, p. 33056–33070, 2021.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos Avançados**, v. 24, n. 70, p. 81-98, 2010.

GUIMARÃES, C. C. Atividade antimicrobiana in vitro do extrato aquoso e do óleo essencial do alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.) e do cravo-da-índia (*Caryophyllus aromaticus* L.) frente a cepas de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. **Revista Brasileira de Biociências**, v. 15, n. 2, 2017.

Hanney SR, Castle-Clarke S, Grant J, et al. How long does biomedical research take? Studying the time taken between biomedical and health research and its translation into products, policy, and practice. **Health Research Policy and Systems**, v. 13, p. 1-18, 2015.

Higuchi T., Connors K. A. Phase solubility techniques. **Advances in Analytical Chemistry and Instrumentation**, v. 4, p. 117–212, 1965.

HYLDGAARD, M.; MYGIND, T.; MEYER, R. L. Essential oils in food preservation: mode of action, synergies, and interactions with food matrix components. **Frontiers in Microbiology**, v. 25, n. 3, 2012.

JACOB, S.; NAIR, A. B. Cyclodextrin complexes: Perspective from drug delivery and formulation. **Drug Development Research**, v. 79, p. 201-217, 2018.

KFOURY, M.; AUEZOVA, L.; GREIGE-GERGES, H.; FOURMENTIN, S. Encapsulation in cyclodextrins to widen the applications of essential oils. **Environmental Chemistry Letters**, v. 17, p. 129-143, 2019.

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

LAPCZYNSKI, A.; BHATIA, S. P.; LETIZIA, C. S.; API, A. M. Fragrance material review on nerolidol (isomer unspecified). **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, n. 11, p. S247-50, 2008.

LICHTENHAN, J. T.; HIROSE, K.; BUCHMAN, C. A.; DUNCAN, R. K.; SALT, A. N. Direct administration of 2-Hydroxypropyl-Beta-Cyclodextrin into guinea pig cochleae: Effects on physiological and histological measurements. **PLoS ONE**, v. 12, n. 4, p. e0175236, 2017.

LIU, Z.; YE, L.; XI, J.; WANG, J.; FENG, Z. G. Cyclodextrin polymers: Structure, synthesis, and use as drug carriers. **Progress in Polymer Science**, v. 118, p. 101408, 2021.

LOFTSSON, T.; BREWSTER, M. E. Cyclodextrins as functional excipients: methods to enhance complexation efficiency. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 101, n. 9, p. 3019-32, 2012.

LOFTSSON, T.; DUCHÊNE, D. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 329, n. 1-2, p. 1–11, 2007.

LUPATINI, E. O.; BARRETO, J. O. M.; ZIMMERMANN, I.; SILVA, E. N.; SILVA, E. N. Medicamentos e pesquisa translacional: etapas, atores e políticas de saúde no contexto brasileiro. **Saúde em Debate**, v. 43, p. 181-199, 2019.

MACEDO, G. F.; ALMEIDA-BEZERRA, J. W.; DA SILVA, V. B.; LIMA, E. E.; DE MENEZES, S. A.; PORTELA, B. Y. M.; BRAGA, B. L. P.; BEZERRA, J. S.; OLIVEIRA, M. G.; ALENCAR, D. R.; COSTA, A. R.; SOUZA, M. A.; CRUZ NETO, J.; PEREIRA, T. C.; SILVA, F. S. H., 2020. *Eremanthus arboreus* (Gardner) *MacLeish* (Candeeiro): natural source of α -Bisabolol. **Research, Social Development**, vol. 9, no. 10, pp. e9599109270.

MARQUES, H. M. C. A review on cyclodextrin encapsulation of essential oils and volatiles. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 25, n. 5, p. 313–326, 2010.

MARQUES, L. G. A.; VIEIRA NETO, J. B.; SALES, S. L. A.; COSTA, P. M. S.; GUIMARÃES, C. J.; MANSO, M. P.; PEREIRA, J. V. M.; PESSOA, C. O. O impacto da bioprospecção para o descobrimento de novas moléculas terapêuticas. **Revista Fitos**, v. 16, Supl. 2, p. 293-314, mar. 2022.

MELO, E. M.; MELO, E. M.; SILVA, D. V. N.; MARTINS, J. G.; VEIGA, D. P.; PEREIRA, P. M.; CRUZ, R. C. R.; JUNIOR, S. A. **Mini Revisão sobre óleos essenciais utilizados na aromaterapia e sua ação farmacológica**. In: Silvio Almeida Junior. (Org.). *Produtos naturais e suas aplicações: da comunidade para o laboratório*. 1ed. Guarujá: Científica Digital, 2021, v. 1, p. 143-150.

MENEZES, P. P.; SERAFINI, M. R.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; SILVA, G. F.; OLIVEIRA, J. F.; CARVALHO, F. M. S.; SOUZA, J. C. C.; MATOS, J. R.; ALVES, P. B.; MATOS, I. L.; HĀDĀRUGĀ, D. I.; ARAÚJO, A. A. S. Inclusion complex of (–)-linalool and β -cyclodextrin. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 115, n. 3, p. 2429-2437, 2014.

MOHAMMED, A.; SINGH, S.; SWAIN, S. Cyclodextrins: Concept to applications, regulatory issues and challenges. **Nanomedicine Research Journal**, v. 5, n. 3, p. 202-214, 2020.

MORAES, J.; OLIVEIRA, R. N.; COSTA, J. P.; GOMES JUNIOR, A. L.; SOUSA, D. P.; FREITAS, R. M.; ALLEGRETTI, S. M.; PINTO, P. L. S. Phytol, a Diterpene Alcohol from Chlorophyll, as a Drug against Neglected Tropical Disease Schistosomiasis Mansoni. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 1, 2014.

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

NAKATSU, T.; LUPO JUNIOR, A. T.; CHINN JUNIOR, J. W.; KANG, R. K. L. Biological activity of essential oils and their constituents. **Studies in Natural Products Chemistry**, v. 21, Part B, p. 571–631, 2000.

NUNES, G. B.; COSTA, L. M.; GUTIERREZ, S. J.; SATYAL, P.; FREITAS, R. M. Behavioral tests and oxidative stress evaluation in mitochondria isolated from the brain and liver of mice treated with riparian A. **Life Sciences**, v. 15; n. 121, p. 57-64, 2015.

OKOYE, T.C.; AKAH, P.A.; OMEJE, E.O.; OKOYE, F.B.C.; NWORU, C.S. Anticonvulsant effect of kaurenoic acid isolated from the root bark of *Annona senegalensis*. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 109, p. 38-43, 2013.

OLIVEIRA, A. G.; SILVEIRA, D. Vacinas contra a COVID-19: tecnologias e análise técnica de composição e implicações na imunização. **Infarma**, v. 33, p. 103-105, 2021.

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

OLIVEIRA, T. M.; CARVALHO, R. B.; COSTA, I. H.; OLIVEIRA, G. A.; SOUZA, A. A.; LIMA, S. G.; FREITAS, R. M. Evaluation of p-cymene, a natural antioxidant. **Pharmaceutical Biology**, v. 53, n. 3, p. 423-428, 2015.

PASQUA, I. C. Água na horticultura: Plantas hortícolas não convencionais: seus potenciais nutracêuticos e medicinais. **Horticultura Brasileira**, v. 27, p. S4061-S4073, 2009.

PATIL, J. S.; KADAM, D. V.; MARAPUR, S. C.; KAMALAPUR, M. V. Inclusion complex system: a novel technique to improve the solubility and bioavailability of poorly soluble drugs: a review. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 2, n. 2, p. 29-34, 2010.

PATRIDGE, E.; GAREISS, P.; KINCH, M. S.; HOYER, D. An analysis of FDA-approved drugs: natural products and their derivatives. **Drug Discovery Today**, 2015.

PEREIRA, D. T. D.; OLIVEIRA, T. M.; DENADAI, Â. M. L. Uma visão geral dos sistemas de liberação controlada de fármacos. **Journal of Exact Sciences**, v. 35, n. 1, pp. 11-16, 2022.

PIAZ, F. D.; COTUGNO, R.; LEPORÉ, L.; VASSALLO, A.; MALAFRONTÉ, N.; LAURO, G.; BIFULCO, G.; BELISARIO, M. A.; TOMMASI, N. Chemical proteomics reveals HSP70 1A as a target for the anticancer diterpene oridonin in Jurkat cells. **Journal of Proteomics**, v. 82, p. 14-26, 2013.

POPR, M.; HYBELBAUEROVÁ, S.; JINDŘICH, J. A complete series of 6-deoxy-monosubstituted tetraalkylammonium derivatives of α -, β -, and γ -cyclodextrin with 1, 2, and 3 permanent positive charges. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 10, p. 1390–1396, 2014.

- RAMA, A. C. R.; VEIGA, F.; FIGUEIREDO, I. V.; SOUSA, A.; CARAMONA, M. Aspectos biofarmacêuticos da formulação de medicamentos para neonatos: fundamentos da complexação de indometacina com hidroxipropil-beta-ciclodextrina para tratamento oral do fechamento do canal arterial. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 3, p. 281–299, 2005.
- RASHEED, A.; KUMAR, A.; SRAVANTHI, V. V. N. S. S. Cyclodextrins as Drug Carrier Molecule: A Review. **Scientia Pharmaceutica**, v. 76, p. 567–598, 2008.
- RAUT, J. K.; KARUPPAYIL, S. M. A status review on the medicinal properties of essential oils. **Industrial Crops and Products**, v. 62, p. 250–264, 2014.
- RIBEIRO, A. B. B. G.; FERNANDES, V. D. G.; SOUZA, L. D. G.; ALENCAR, J. A. S.; MEDEIROS, J. P.; BEZERRA, V. G. L.; FERREIRA, A. L.; SOUSA, A. P.; OLIVEIRA FILHO, A. A. In silico evaluation of the anti-inflammatory activity of Ascaridol monoterpene. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 7, p. e590974517, 2020.
- RIBEIRO, L.; LOFTSSON, T.; FERREIRA, D.; VEIGA, F. Investigation and physicochemical characterization of vinpocetine sulfobutyl ether β -cyclodextrin binary and ternary complexes. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 51, n. 8, p. 914-922, 2003.
- ROCHA, R. R. R.; FERREIRA, W. M.; GONÇALVES, K. A. M. Benefícios proporcionados pelo uso de óleos essenciais sobre o sistema nervoso central e sua atividade antimicrobiana: uma revisão literária. **Brazilian Journal of Development**, 8(1), 229–236, 2022.
- SANTOS, F. S. D. Tradições populares de uso de plantas medicinais na Amazônia. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. VI, p. 919-939, 2000.
- SCHUHMACHER, A.; GASSMANN, O.; HINDER, M. **A Review of the Pharmaceutical R&D Efficiency: Costs, Timelines, and Probabilities**. In: Value Creation in the Pharmaceutical Industry [internet]. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2016. p. 60-79.
- SILVA, I. S.; DE LIMA, S. G. **Abordagem física de compostos orgânicos**. 1. ed. Curitiba: Appris Editora, 2020. v. 1. 119p.
- SILVA, M. P.; OLIVEIRA, G. L.; DE CARVALHO, R. B.; DE SOUSA, D. P.; FREITAS, R. M.; PINTO, P. L.; DE MORAES, J. Antischistosomal activity of the terpene nerolidol. **Molecules**, v. 19, n. 3, p. 3793-3803, 2014.
- SIMÕES, C. M. O.; SPITZER, V. **Óleos Voláteis**. In: SIMÕES, C. M. O.; SHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. Farmacognosia: da planta ao medicamento. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/Editora da UFSC, p. 387-415, 2003.
- SINGH, B.; SHARMA, R. A. Plant terpenes: defense responses, phylogenetic analysis, regulation and clinical applications. **3 Biotech**, v. 5, n. 2, p. 129–151, 2015.
- SINGH, R.; BHARTI, N.; MADAN, J.; HIREMATHA, S. N. Characterization of Cyclodextrin Inclusion Complexes – A Review. **Journal of Pharmaceutical Science and Technology**, v. 2, n. 3, p. 171-183, 2010.

STRACHULSKI, J.; FLORIANI, N.; ALMEIDA SILVA, A. de; MARETTO, L. C.; PARINTINTIN, S. **O conhecimento sobre os remédios da floresta, as plantas medicinais e suas utilizações na saúde pelos Parintintin.** In: MUÑOZ, N. V.; FLORIANI, D.; FLORIANI, N. (Org.). *Imaginaros de la salud e interculturalidad*. 1ed. Rio de Janeiro: e-Publicar. v. 1, p. 39-61, 2023.

SZEJTLI, J. Utilization of cyclodextrins in industrial products and processes. **Journal of Materials Chemistry**, v. 7, n. 4, p. 575-587, 1997.

TELES, Y. C. A.; VIEIRA, A. L. L.; ALCANTARA, K. A.; SARAIVA, C. R. N. Caracterização química do óleo essencial de *Cinnamomum verum* (canela). **Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia**, v. 10, n. 2, 1332–1335, 2022.

UEKAMA, K.; HIRAYAMA, F.; IRIE, T. Cyclodextrin Drug Carrier Systems. **Chemical Reviews**, v. 98, n. 5, p. 2045–2076, 1998.

VADLAMUDI, M. K.; DHANARAJ, S. Disparate practical way of doing solubility enhancement study to improve the bioavailability of poorly soluble drugs. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 8, n. 1, p. 208-235, 2016.

VEIGA, F.; PECORELLI, C.; RIBEIRO, L. **As ciclodextrinas em tecnologia farmacêutica**. Minerva Coimbra: Coimbra, 2006.

VIEGAS JUNIOR, C.; BOLZANI, V. S.; BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, v. 29, n. 2, p. 326-337, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Bulletin of the World Health Organization*. **Regulatory situation of herbal medicines: A worldwide review**. Geneva, 1998.