



## Complexos de inclusão como estratégia para veiculação de óleos essenciais

### Complex as a strategy for inclusion serving oils

Recebido em 10/08/2012

Aceito em 26/09/2012

Januária Rodrigues de Lima\*, Lariza Darlene Santos Alves & Davi Pereira de Santana

Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco UFPE, Recife, PE, Brasil

#### RESUMO

Os óleos essenciais (OE) têm importantes aplicações comerciais e terapêuticas como conservantes e aromatizantes e mais recentemente como agentes antimicrobianos, antifúngicos, repelentes, entre outros. São materiais sensíveis que podem facilmente sofrer degradação sob a ação da luz, oxigênio e temperaturas moderadas. Diante de suas aplicações, o presente trabalho visou o levantamento da estratégia de complexação na veiculação de OE, a fim de garantir a sua estabilidade e aplicação pela indústria farmacêutica. Realizou-se um levantamento nas bases de dados (PUBMED, Science Direct, Periódicos CAPES e Google acadêmico), sendo selecionados artigos publicados entre 2002 a 2012, utilizando com critério escolha, os trabalhos que utilizaram a técnica de complexação de OE utilizando CDs. Para complexação, as ciclodextrinas (CD) naturais e modificadas, proporcionam proteção contra a volatilização e maior estabilidade aos OE. Dentre elas destaca-se a utilização da  $\beta$ CD. As técnicas de obtenção utilizadas interferem na eficiência da complexação, que pode ser avaliada através dos diferentes métodos de caracterização (análise térmica, IV-TF, MEV, CG-MS, determinação de água e isoterma de adsorção, etc.), que devem ser utilizadas em conjunto.

**Palavras-chave:** Ciclodextrinas, técnicas de obtenção, caracterização, estabilidade

#### ABSTRACT

The essential oils (OE) have important commercial and therapeutic applications as preservatives and flavorants, and more recently as antimicrobial agents, antifungal agents, repellents and others. They are sensitive materials that can easily undergo degradation under the action of light, oxygen and moderate temperatures. Faced with their applications, this paper aims to survey the complexation strategy in serving OE in order to ensure its stability and application by the pharmaceutical industry. We conducted a survey in databases (PubMed, Science Direct, Google scholar and periodicals CAPES), and selected articles published between 2002 and 2012, using criteria with choice, the inclusion of studies that used the technique of complexation using OE CDs. To complexation, cyclodextrins (CD) natural and modified to provide protection against volatilization and higher stability to OE. Among them stands out the use of  $\beta$ CD. The techniques used to obtain interfere with the complexation efficiency which can be evaluated by the different characterization methods (thermal analysis, FT-IR, SEM, GC-MS, and determination of water adsorption isotherm, etc.), which must be used together.

**Keywords:** Cyclodextrins, techniques of production, characterization, stability

#### INTRODUÇÃO

O uso de plantas medicinais pelo ser humano é tão antigo quanto à origem das civilizações, sendo encontrado em todas as populações e em todos os grupos étnicos conhecidos. A partir dessas são obtidos, os óleos essenciais (OE) (Martins, 2003), misturas complexas de substâncias lipofílica, geralmente odoríferas e líquidas, apresentando como principal características a volatilidade. São materiais sensíveis que podem sofrer degradação sob a ação da luz, oxigênio e temperaturas moderadas. Além disso, são

insolúveis na água, e para certas aplicações uma liberação controlada é exigida (Marques, 2010).

Portanto para a obtenção de uma formulação estável, utilizando óleos essenciais, deve-se ser necessário considerar todos essas características. Neste contexto, observa-se que objetivos comuns no desenvolvimento de formulações com OE são de proteção do OE de possíveis degradações, como citado acima ou de perdas por evaporação, para facilitar a evaporação (Marques, 2010).

\* Contato: Januária Rodrigues de Lima - Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosméticos, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco - UFPE - Av. Prof. Arthur de Sá, s/n - Cidade Universitária CEP 50740-520 - Recife - PE - Brasil - telefone/fax: (81) 3302-6594 e-mail: januaria\_lima@yahoo.com

Logo, como estratégia, vem-se lançando mão do uso das ciclodextrinas (CDs), excipientes que tem sido utilizado desde 1891. No entanto, as suas dificuldades tecnológicas de sua produção em escala não laboratorial, com elevados custos e insuficiente pureza impossibilitaram sua utilização em nível industrial até aproximadamente 1970 (Uekama, 2004). Contudo, avanços biotecnológicos na descoberta da sequência e clonagem da maioria dos genes das CGTase ocorridos após esta data, disponibilizaram essas enzimas a reduzido custo, promovendo um dramático aumento na produção das ciclodextrinas naturais contribuindo, decididamente, para a produção de CDs em larga escala, com alta pureza e, conseqüentemente, para a expansão das suas aplicação a nível farmacêutico (Guedes et al., 2008). As CDs são conhecidas por permitirem a encapsulação molecular de fármacos com características hidrofóbicas, alterando-lhes a solubilidade, aumentando a estabilidade e, em alguns casos, melhorando a biodisponibilidade (Astray et al., 2009).

A principal força motriz que favorece a encapsulação molecular consiste na substituição das moléculas de água que possuem elevada entalpia por moléculas hóspedes de menor entalpia. Trata-se de um processo energeticamente viável por promover uma alteração favorável de entalpia, aumento de entropia e redução da energia total do sistema, fatores que contribuem para o aumento da estabilidade do complexo formado. Interações eletrostáticas de *Van der Waals*, interações hidrofóbicas, ligações de hidrogênio, também contribuem para formação e estabilização dos complexos de inclusão (CIs) (Lyra et al., 2010).

O uso farmacêutico das ciclodextrinas naturais ( $\alpha$ CD,  $\beta$ CD e  $\gamma$ CD) vem sendo gradativamente substituído, ao longo dos anos, pelos seus derivados semi-sintéticos [hidroxi-propil- $\beta$ -CD (HP $\beta$ CD), sulfo-butyl-éter- $\beta$ -CD (SB $\beta$ CD) e metil- $\beta$ -CD randomizada (RM $\beta$ CD)], que oferecem maior capacidade de inclusão, solubilidade aquosa, estabilidade e menor toxicidade, devido às alterações das suas propriedades físico-químicas originais. Contudo, o requisito mínimo para que se forme o complexo é a compatibilidade de tamanhos e geometrias entre a cavidade da ciclodextrina e a molécula hóspede. Esta compatibilidade de tamanhos pode não corresponder ao tamanho da molécula a ser complexada. Há casos em que apenas uma parte da estrutura do hóspede fica incluída na cavidade. A polaridade desse segmento é um fator condicionante da formação do complexo. Temos, ainda, de considerar o caráter hidrofóbico do hóspede (Guedes et al., 2008).

Em relação às vantagens da utilização da complexação de biomoléculas lábeis (vitaminas, OE, corantes), é possível evitar a exposição de umidade e condições de temperatura, luz e oxidação, além da proteção da degradação por micro-organismos que podem levar a degradação das mesmas (Szente; Szejtli, 2004). Do ponto de vista industrial, a tecnologia de encapsulação foi notavelmente desenvolvida nos últimos anos para a concepção e de formulação visando a estabilização de solubilização, e entrega dos componentes ativos em que são adicionados, sendo aplicada na indústria farmacêutica, cosmética e de alimentos para aumentar a estabilidade e retenção destes componente (Cevallos et al., 2010).

Diante do exposto, o presente trabalho teve como objetivo realizar um levantamento do uso de CDs naturais e modificadas na complexação de OE, visando uma futura aplicação pelas indústrias farmacêuticas, cosmética e alimentícia.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram realizadas pesquisas bibliográficas nas bases de dado PUBMED, *Science Direct*, Periódicos CAPES e Google Acadêmico, utilizando as seguintes palavras-chave isoladas e em associação nos idiomas em português e inglês: complexo de inclusão, ciclodextrinas, óleos essenciais. Foram selecionados artigos de 2002 a 2012, em que foram relacionados à utilização da técnica de complexação de OE utilizando CDs naturais ou sintéticas. Foi usado como critério de inclusão os artigos referentes à associação das palavras óleo essenciais e ciclodextrinas. A margem de tempo foi escolhida mediante a necessidade de uma maior atualização na etapa de obtenção dos complexos e dos estudos de caracterização dos mesmos. Como critério de exclusão foram eliminados artigos que não relacionaram a aplicação das ciclodextrinas com óleos essenciais e os artigos datados fora da faixa cronológica adotada.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados um total de 43 artigos científicos relacionados ao tema proposto nas bases de dados. Entre os artigos científicos encontrados, foram selecionados 19 artigos que atendiam aos objetivos e critérios de inclusão do presente estudo.

### Obtenção e Caracterização de complexos de inclusão (CIs) com óleos essenciais

Cevallos e colaboradores (2010) obtiveram dois CIs entre a  $\beta$ CD e OEs que continham as substâncias timol e cinamaldeído, os quais possuem atividade antimicrobiana, antioxidante e antisséptica; utilizando a técnica de co-precipitação seguido de liofilização. O objetivo do trabalho foi analisar a influência da adsorção de água pelas CDs e CIs na liberação dos compostos encapsulados. Para tal, realizou-se análise por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), determinação e modelagem da isoterma de adsorção de água. Essas análises se fazem de extrema relevância, pois uma vez que o complexo é formado, a adição de água pode causar o colapso do sistema. Assim, as interações com a água determinam não apenas a capacidade de formar complexos, mas também a sua estabilidade. Dessa forma, a propriedade de absorção de água é fundamental para definir a liberação da molécula hospede.

Os resultados mostraram que  $\beta$ -CD encapsula eficientemente ambos os OE contendo essas substâncias, em uma razão molar de 1:1. A formação de complexos, observado através do desaparecimento do pico de fusão dos compostos por DSC, envolveu o deslocamento das moléculas de água a partir da cavidade de  $\beta$ -CD pelo composto complexado. Os estudos de estabilidade mostra-

ram que a  $\beta$ -CD associada aos OEs contendo timol e cinamaldeído permanecem estáveis até 75% de umidade relativa (UR) durante tempos de armazenamento longos. De fato, as substâncias complexadas foram detectáveis na região da água isotérmica de adsorção em que um aumento acentuado do teor de água ocorreu (84% UR). A liberação das moléculas hóspedes foi assim regulada pela forma da sorção de água isotérmica. Estes resultados mostram a importância de selecionar as condições de armazenamento adequadas para óleos composto de moléculas hidrofóbicas encapsuladas em  $\beta$ -CD e para prever a vida útil de produtos funcionais formulados (Cevallos et al., 2010).

Análises térmicas são amplamente utilizadas nas caracterizações das CDs e dos seus complexos no estado sólido, principalmente pela rapidez das análises. Dentre os mais utilizados, tem-se a DSC, que permite a detecção quantitativa de todos os processos que requerem energia. A formação do CI pode ser identificada nos perfis de DSC, pelo desaparecimento de picos endotérmicos ou exotérmicos e variações relevantes na entalpia do fármaco puro ou complexado. Apesar disso, essa técnica deve ser utilizada em complemento com outras técnicas (Lyra et al., 2010). A análise por Termogravimetria (TG) também pode ser utilizada como técnica de caracterização, contudo, deve-se ter cautela no resultado das análises, uma vez que a observação da perda de massa pode ser relativa à evaporação da água ou do OE. Logo, a determinação de água pelo método volumétrico por titulação de Karl Fischer (TKF), pode ser utilizada como técnica aplicável para essa avaliação.

Nesse contexto, Hădărugă et al. (2012), realizaram uma comparação entre a TG e a TKF, para determinação de água nas CDs naturais ( $\alpha$ -CD e  $\beta$ -CD) e nos CI obtidos com OE complexos das famílias Apiaceae, Liliaceae e Cupressaceae. Também foram utilizados nesse estudo DSC e Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV). Através desse estudo, comprovou-se que TKF continua sendo uma boa ferramenta para avaliar o teor de água, por ser mais preciso que o TG uma vez que além de avaliar a concentração da água pode também avaliar as questões de relação da ligação da água e a superfície das CDs. Comprovou-se também diferenças com relação à hidrofobicidade dos solventes utilizados na obtenção dos CI, necessitando de mais investigações.

Por sua vez, Marreto et al. (2008) utilizou a HP- $\beta$ -CD para complexar com o OE de *Lippia gracilis*, potente larvicida contra o *Aedys aegypti*. Nesse estudo, foram comparados dois métodos de obtenção: co-precipitação e malaxagem, ambos na proporção de 1:1 (mol), em relação ao peso molecular do carvenol, componente majoritário do OE. Visto a diferença da quantidade de água utilizada para as distintas preparações, foram observadas diferenças significativas entre os resultados obtidos.

Dentre as técnicas utilizadas na caracterização, o TG acoplado a análise térmica diferencial (DTA), adicionado da técnica de determinação de água por TKF foram utilizados. Confirmando mais uma vez que a determinação correta do teor de água é muito importante, porque revela a qualidade do encapsulamento molecular de moléculas hidrofóbicas, por meio da substituição de moléculas de água. De acordo com os resultados obtidos, observou-se

um forte indicativo de complexação no processo de malaxagem. As diferenças das curvas de DTA da MF e dos CI, indicaram claramente a formação do complexo entre os componentes (Marreto et al., 2008).

No processo de co-precipitação, há indícios de que o CI apresenta baixa retenção do óleo, sendo este de apenas cerca de 63% do valor teórico, enquanto que o malaxado a retenção do óleo foi quase que completa (99,8%). Esse fato pode ser explicado pela diferença que o processo de aquecimento proporciona durante o procedimento de obtenção da suspensão na co-precipitação, bem como o tempo mais prolongado utilizado no processo de complexação e das etapas de secagem, que pode conduzir a uma relevante evaporação dos componentes voláteis do OE.

Contudo, de acordo com a análise de Cromatografia Gasosa acoplada a massas (CG-MS), as condições utilizadas no procedimento de co-precipitação são mais vantajosas para atingir uma eficiência mais elevada uma vez que o carvacrol, timol e  $\gamma$ -terpineno, compostos larvicidas encontrados no OE em estudo, não foram totalmente complexados pelo método de malaxagem. Enquanto que o composto majoritário, o p-cimeno, foi apenas parcialmente complexado. Sesquiterpenos não oxigenados são complexados completamente sob condições de malaxagem, provavelmente devido a uma menor solubilidade aquosa destes compostos, quando comparado com monoterpenos. Assim, a complexação de componentes larvicidas ativos foi muito superior sob temperaturas mais elevadas (70° C/2 h) e maiores quantidades de água, bem como sob agitação magnética durante um tempo mais prolongado. Contudo, indica-se a necessidade de modificações no procedimento de obtenção, a fim de assegurar uma melhor retenção dos componentes dos CI (Marreto et al., 2008).

A técnica de raios-X utilizada indicou apenas que os CI e a MF obtida apresentaram espectros típicos de substâncias amorfas, semelhante ao observado com o padrão de difração da HP $\beta$ CD (Marreto et al., 2008). Mais uma vez, observa-se que a técnica de obtenção dos complexos possui influência significativa nos resultados obtidos, principalmente em relação à quantidade de água utilizada no preparo (Marreto et al., 2008).

Nesse sentido, nota-se que a técnica de liofilização é a mais eficiente para obtenção de CI usando CDs e OE, pois não envolve o uso de grandes temperaturas, que como citado anteriormente, o que poderia levar a degradação e volatilização dos OEs.

Santos et al. (2012), avaliou as propriedades físicas e a absorção de água em liofilizados de  $\beta$ -CD e HP- $\beta$ -CD em associação com  $\alpha$ -terpinol, um monoterpeno usado como agente antifúngico e descongestionante e atividade antitumoral e o ácido mirístico, um ácido graxo obtido do óleo de palma. Para o  $\alpha$ -terpinol foram obtidos dois CI para cada CDs utilizada de razões diferentes, 1:1 e 1:3 (molécula hospede:CD); e para o ácido mirístico foram obtidos três complexos para cada CD utilizada 1:1, 1:2 e 1:3, respectivamente. A estabilidade destas foi investigada em função do tempo e do armazenamento dos sistemas. Foram utilizadas as técnicas de DSC, MEV, determinação do conteúdo de água por diferença de peso e da isoterma

de sorção de água.

Observou-se que a HP- $\beta$ -CD além de aumentar a solubilidade intrínseca em relação a  $\beta$ -CD, conta com a presença do grupamento hidroxipropil que confere amorficidade para as matrizes desidratadas, de acordo com o MEV, e modifica a propriedades de sorção e sua capacidade de formar hidratos. Adicionalmente, observou-se que apesar das CD utilizadas apresentarem cavidades internas de tamanhos semelhantes, as modificações da HP $\beta$ CD, a torna mais polar, podendo dificultar o encapsulamento das moléculas. Esse fato pode ser observado, uma vez que  $\alpha$ -terpinol por ser uma substância não polar e de estrutura cíclica obteve encapsulamento completo, por sua vez o ácido mirístico por apresentar uma cadeia de hidrocarboneto linear apresentou impedimento estereoquímico para inclusão total, sendo os CI obtidos com HP $\beta$ CD mais prejudicado por ser menos hidrofóbico. Adicionalmente, os CI apresentaram uma diminuição da adsorção de água quando comparada as CD puras. Os resultados de adsorção de água e os valores de transição vítrea obtidos são consistentes com o deslocamento das moléculas de água a partir da cavidade interna do CDs quando há a ligação da molécula hospede. A encapsulação de ligantes não polares a cadeia de hidrocarboneto linear, como o ácido mirístico, foi inicialmente incompleta, pois depende na proporção presente de ligante e CD, aumentando com o tempo de armazenamento (Santos et al., 2012).

Um aspecto importante a ser considerado é que Santos et al. (2012) utilizou diferentes proporções entre as CDs e as substâncias de estudo. A literatura relata que compostos que contem terpenos e flavonoides a proporção ideal é de 1:1 (Choi et al. 2009; Tommasini et al., 2004), já para ácidos graxos o ideal é de 1:3 (Regiert, 2007).

Petrović et al. (2010) utilizaram diferentes proporções de  $\beta$ CD e OE de *Cinnamon verum*, sendo estes de 5:95, 10:90, 15:85 e 20:80 (OE:  $\beta$ CD). Os complexos foram preparados em uma solução de água/etanol pelo método de precipitação da mistura submetida à agitação numa temperatura de 55°C, seguida de agitação sem aquecimento, e posteriormente refrigeração na temperatura de 7°C. Os resultados demonstram que nas razões de 15:85 e 20:80 foi notado que antes da filtração havia gotas do óleo indicando a não inclusão total do óleo na  $\beta$ CD. Outro fato observado foi a recuperação final do produto que, apresentou-se bem menor que as quantidades de  $\beta$ CD e OE utilizadas inicialmente. Provavelmente essa perda aconteceu pelo longo processo de obtenção dos CI que utiliza várias etapas e o uso de aquecimento onde todo esse processo pode ter contribuído para a volatilização do OE de *Cinnamon verum*. Mais uma vez se confirma o uso da liofilização como uma técnica mais segura, sendo seu uso mais restrito pelo fato do processo ainda ser considerado de alto custo.

Com relação à formação dos complexos com o OE de *Cinnamon verum* faltou ser realizada uma análise para quantificar a fração não complexada existente na solução, que poderia ser conseguida usando uma substância que se ligasse ao óleo e que analisada por um cromatograma gasoso acoplado ao espectro de massas (GC-MS), possibilitasse quantificar o OE não complexado. Esse me-

todo foi utilizado por Waleczek et al. (2002), que usou o n-Hexano para dissolver a fração do OE não complexada. Adicionalmente, nesse estudo foi avaliada a complexação do (-)- $\alpha$ -bisabolol, um sesquiterpeno monocíclico com alto poder anti-inflamatório presente no óleo essencial de *Chamimilla recutita*, com a  $\beta$ CD em solução, através do diagrama de solubilidade de fases e, posteriormente, no estado sólido através de CI obtidos nas proporções 1:2, 1:1 e 2:1 ( $\beta$ CD:(-)- $\alpha$ -bisabolol). Confirmado através da modelagem molecular e microscopia acoplada a aquecimento, conclui-se que o excesso de  $\beta$ CD, na proporção 2:1, aumenta a taxa de complexação e a estabilidade dos complexos.

O diagrama de solubilidade de fases realizado nesse estudo proporciona o conhecimento do equilíbrio de fases de um sistema, sendo uma ferramenta no planejamento na obtenção de CI, visto que ajuda na definição das quantidades ideais de CDs utilizadas na complexação (Waleczek et al., 2002). Esse aspecto é de extrema relevância visto que o maior desafio em formar complexos corresponde na proporção adequada a ser utilizada entre o óleo essencial e a CDs.

Outra questão a ser levantada é a escolha do CD, uma vez que o tamanho da cavidade e a solubilidade intrínseca da molécula podem influenciar na complexação. Sabe-se que a  $\beta$ -CD é a menos solúvel dentre as CDs, mas mesmo assim ainda é muito utilizada no ramo farmacêutico, dentre a principal razão o seu menor custo e maior facilidade na obtenção. A sua cavidade é apropriada para sua interação com moléculas de massa molar entre 200 e 800 g/mol (Egídio, 2005). Em relação às ciclodextrinas naturais a utilização da  $\gamma$ CD e seus derivados também são muito atrativos por duas razões: proporcionam maior solubilidade em água comparada com  $\beta$ CD e derivados solúveis; e por possuir cavidade superior ao da  $\beta$ CD, podendo ser utilizadas para moléculas maiores que não encontram espaço nas cavidades das  $\beta$ CD e derivados.

Paralelamente, o uso das CDs modificadas é útil principalmente para melhoria da solubilidade. Derivados de ciclodextrinas hidrofílicos são particularmente utilizados para melhorar a solubilidade e/ou taxa de dissolução de fármacos pouco solúveis em água, caso dos óleos essenciais. Já os derivados hidrofóbicos podem ser mais úteis no controle da liberação de drogas solúveis em água (Marques, 2010).

Outra técnica utilizada para a avaliação de CI no estado sólido é a de espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), sendo suas determinações rápidas e precisas, ainda que a informação conseguida por este ensaio apresente limitações (Lyra et al., 2010). A formação dos CIs pode ser avaliada pela comparação de espectros de infravermelho do fármaco puro e dos complexos sólidos obtidos por diferentes métodos de preparação (Spricigo et al., 2008). A técnica se baseia principalmente nos deslocamentos que ocorrem nas bandas de absorção da CD, devido a interações entre grupos de átomos da molécula da substância hospede e da CD. Observa-se deslocamento das bandas de absorção ou variação na sobreposição das bandas. No entanto, essa técnica não se mostra como a mais adequada nos distintos estudos de complexação necessitando da análise de mais

técnicas para a obtenção de um resultado seguro.

Como exemplo da utilização dessa técnica na caracterização de CI com OE, pode-se citar Songkro et al. (2012) complexou a  $\beta$ -CD com o óleo de citronella e citronellol, ambas substâncias com alto poder repelente contra o vetor do *Aedes aegypti* e utilizou essa técnica como um dos métodos para confirmação da formação dos complexos de inclusão. Nesse artigo essa técnica indicou a formação do complexo sendo o mesmo confirmado por MEV, GC-MS e DSC.

Outro trabalho que utilizou o FTIR em suas análise de confirmação foi o de Wang et al. (2009). Nesse artigo foram obtidos CI com OE de *Litsea cubeba*, agente antimicrobiano e inseticida com a  $\beta$ CD, DM $\beta$ CD (2,6-dimetil- $\beta$ CD), HP $\beta$ CD e a HE $\beta$ CD (hidroxietil- $\beta$ CD). A comparação entre as CDs utilizadas confirmou que a constituição e o tamanho das moléculas que consta no OE são de grande influência na obtenção dos CI. Nesse estudo a CD que proporcionou melhor complexação foi a HP $\beta$ CD. Isto é porque a ordem de solubilidade em água das CDs é HP $\beta$ CD > HE $\beta$ CD > DM $\beta$ CD >  $\beta$ CD. A maior solubilidade em água provoca mais colisões das moléculas do óleo fazendo que haja maior complexação com as  $\beta$ CD derivadas, comparada a  $\beta$ CD. A técnica de IV junto às outras técnicas utilizadas nesse projeto (GC-MS, UV, análise termodinâmica), mostrou que houve a complexação.

Adicionalmente, o estudo da termodinâmica, também utilizado nesse trabalho, pode ser usado para analisar as interações entre CDs e OE. Encontra-se na literatura que as principais forças motrizes na complexação são ligações de hidrogênio entre os grupos hidroxila dos OE e as CDs; de *Van der Waals* para interações de força entre as CDs e o OE e interações hidrofóbicas entre as cavidades das CDs e a moléculas de água de “alta energia”. As interações hidrofóbicas envolvem essencialmente a entropia positiva favorecendo um conjunto com pouca variação energética, de entalpia positiva, enquanto que as outras forças envolvem  $\Delta H$  e  $\Delta S$  negativos (Xang et al., 2008).

Os valores negativos da variação de entalpia indicam que os processos de interação das CDs com o OE de *Litsea cubeba* foram exotérmicas. A entalpia do sistema foi largamente diminuída, o que implica que as principais forças motrizes da reação inclusão foram *Van der Waals*. As variações de entropia são negativas nos processos de inclusão de  $\beta$ CD, DM $\beta$ CD e HE $\beta$ CD. Este comportamento pode ser explicado considerando que a complexação provoca uma diminuição em graus de translação e de rotação de liberdade das moléculas complexadas em comparação com as livres ordenando o sistema. Paralelamente, para a HP $\beta$ CD, a mudança da entropia foi positiva ao que indica mais liberdade das moléculas. Os resultados indicam que a complexação do OE com CDs ocorreu. Através de cálculos da mudança de energia livre de Gibbs obteve-se que as interações no processo de obtenção foram espontâneas.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto pode-se observar a gama de estudos que visam a obtenção de complexos com OE utilizando

CDs, assim como os principais métodos de caracterização que podem ser aplicados para a análise desses sistemas. Observou-se também que a  $\beta$ -CD apesar de ser a de menor solubilidade, continua sendo a mais utilizada por se apresentar menor custo e maior facilidade de obtenção. A cerca do processo de obtenção, a liofilização proporciona resultados positivos em relação a outras técnicas, contudo, seu alto custo ainda inviabiliza em parte a ampla utilização desse processo. As técnicas utilizadas na caracterização dos complexos devem ser utilizadas em conjunto, a fim de proporcionar um resultado confiável dos sistemas obtidos.

## REFERÊNCIAS

- Astray G, Gonzalez-Barreiro C, Mejuto JC, Rial-Otero R., Simal-Gandara J. A review on the use of cyclodextrins in foods. *Food Hydrocolloids*, 23(7): 1631–1640, 2009.
- Cevallos PAP, Buera MP, Elizalde BE Encapsulation of cinnamon and thyme essential oils components (cinnamaldehyde and thymol) in  $\beta$ -cyclodextrin: Effect of interactions with water on complex stability. *Journal of Food Engineering*, 99: 70–75, 2010.
- Choi M J, Soonttitantawat A, Nuchuchua O, Min SG. Physical and light oxidative properties of eugenol encapsulated by molecular inclusion and emulsion-diffusion method. *Food Research International*, 42: 148–156, 2010.
- Egídio FC. Estudo sobre a solvatação de ciclodextrinas por RMN através da relaxação das moléculas de água. 2005. Campinas, 95 p. Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química, São Paulo.
- Guedes FL, Alves GMC, Santos FLA, Lima F L, Rolim LA, Rolim Neto PJ. Ciclodextrinas: como adjuvante tecnológico para melhorar a biodisponibilidade de fármacos. *Revista Brasileira de Farmácia*, (89)3: 220-225, 2008.
- Hădărugă NG, Hădărugă DI, Isengard HD. Water content of natural cyclodextrins and their essential oil complexes: A comparative study between Karl Fischer titration and thermal methods. *Food Chemistry*. 132:1741–1748, 2012.
- Instituto Adolfo Lutz. Normas Analíticas do Instituto Adolfo Lutz: Métodos químicos e físicos para análise de alimentos, Cap. 4 .1. ed. Digital. São Paulo: IMESP, p. 83-160, 2008.
- Kant A, Linforth RST, Hort J, Taylor AJ. Effect of  $\alpha$ -Cyclodextrin on Aroma Release and Flavor Perception. *J. Agric. Food Chem.* 52: 2028-2035, 2004.
- Lyra MAM, Alves LDS, Fontes DAF, Soares-Sobrinho JL, Rolim-Neto PJ. Ferramentas analíticas aplicadas à caracterização de complexos de inclusão fármaco-ciclodextrina. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada.*, 31(2):117-124, 2010.
- Liu L & Guo QX. The driving forces in the inclusion complexation of cyclodextrins. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 42: 1–14, 2002.
- Marques HMC. A review on cyclodextrin encapsulation of essential oils and volatiles. *Flavour and Fragrance Journal*.

25: 313-326, 2010.

Martins F. Estudo do processo de encapsulação do bioma de gorgonzola em  $\beta$ -ciclodextrina em lipossomas. 2003. Campinas. 189p. Tese de doutorado, Faculdade de Engenharia Química, UNICAMP. São Paulo.

Marreto RN, Almeida ECV, Alves PB, Niculau ES, Nunes RS, Matos CRS, Araújo AAS. Thermal analysis and gas chromatography coupled mass spectrometry analyses of hydroxypropil- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex containing *Lippia gracilis* essential oil. *Thermochimica Acta*. 475: 53-58, 2008.

Mourtzinis I, Karathanos V, Yannakopoulou K, Andrikopoulos N. Study of the solubility, antioxidant activity and structure of inclusion complex of vanillin with  $\beta$ -cyclodextrin. *Food Chemistry*. 101: 652-658, 2007.

Petrović GM, Stojanović GS, Radulović NS. Encapsulation of cinnamon oil in  $\beta$ -cyclodextrin. *Journal of Medicinal Plants Research*. 4(14): 1382-1390, 2010.

Regiert M. Oxidation-stable linoleic acid by inclusion in  $\alpha$ -cyclodextrin. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 57: 471-474, 2007.

Reineccius TA, Reineccius GA, Peppard TL. Encapsulation of flavors using cyclodextrins: comparison of flavor retention in alpha, beta, and gamma types. *Journal of Food Science*. 67(9): 3271-3279, 2002.

Santos C, Buera MP, Mazzobre MF. Influence of ligand structure and water interactions on the physical properties of  $\beta$ -cyclodextrins complexes. *Food Chemistry*. 132: 2030-2036, 2012.

Songkro S, Hayook N, Jaisawang J, Maneenuan D, Chuchome T, Kaewnopparat N. Investigation of inclusion complexes of citronella oil, citronellal and citronellol with  $\beta$ -cyclodextrin for mosquito repellent. *J Incl Phenom Macrocycl Chem*. 72: 339-355, 2012.

Spricigo R, Botelho KCA, Consiglieri VO, Serra CHR. Obtenção e Avaliação de Complexos de Inclusão de Furosemida com  $\beta$ -ciclodextrina e hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina: Efeitos sobre as Propriedades de Dissolução do Fármaco. *Lat Am J Pharm*. 27(5): 645-53 2008.

Szente L, Szejtli J. Cyclodextrins as food ingredients. *Trends in Food Science & Technology*. 15: 137-142, 2004.

Tommasini S, Raneri D, Ficarra R, Calabró ML, Stancanelli R, Ficarra P. Improvement in solubility and dissolution rate of flavonoids by complexation with  $\beta$ -cyclodextrin. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 35: 379-387, 2004.

Uekama K. Design and Evaluation of Cyclodextrin-Based Drug Formulation. *Chem. Pharm. Bull*. 52(8): 900-915, 2004.

Wang Y, Jiang ZT, Li R. Complexation and molecular microcapsules of *Litsea cubeba* essential oil with  $\beta$ -cyclodextrin and its derivatives. *Eur Food Res Technol*. 228:865-873, 2008.

Waleczek KJ, Marques HMC, Hempel B, Schmidt PC. Phase solubility studies of pure (2)- $\alpha$ -bisabolol and camomile essential oil with  $\beta$ -cyclodextrin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 55: 247-251, 2003.

Xiang NT, Zi-Tao J, Rong L. Inclusion interactions and molecular microcapsule of *Salvia sclarea* L. essential oil with  $\beta$ -cyclodextrin derivatives. *Eur Food Res Technol*. 227: 1001-1007, 2008.