

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ
CENTRO DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA

**FORMAÇÃO DO COMPLEXO DE INCLUSÃO ENTRE LINALOL E
CICLODEXTRINAS**

PRISCILA BONETTI

Eng^a Química, UEM, 2006.

Orientadora: Prof^a Dr^a Gisella Maria Zanin

Co-orientadora: Prof^a Dr^a Rita de Cássia Bergamasco

Dissertação de Mestrado submetida à
Universidade Estadual de Maringá,
como parte dos requisitos necessários
à obtenção do Grau de Mestre em
Engenharia Química, área de
Desenvolvimento de Processos.

Maringá – PR – Brasil

Agosto de 2009

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ
CENTRO DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA

Esta é a versão final da dissertação de Mestrado apresentado por Priscila Bonetti perante a Comissão Julgadora do Curso de Mestrado em Engenharia Química em 26 de agosto de 2009.

COMISSÃO JULGADORA

Prof^a Dr^a Gisella Maria Zanin

Orientadora

Prof^a Dr^a Rita de Cássia Bergamasco

Co-orientadora

Prof. Flávio Faria de Moraes, PhD

Membro

Prof^a Dr^a Giane Andrea Linde Colauto

Membro

BONETTI, PRISCILA

Formação do complexo de inclusão
entre linalol e ciclodextrinas [Paraná]
2009

LXXXVII 87 p. 29,7 cm (PEQ/UEM. M.Sc.,
Engenharia Química, 2009)

Dissertação – Universidade Estadual de
Maringá-PEQ

1. Complexo de inclusão

2. Ciclodextrinas

3. Linalol

I. PEQ/UEM II. Título (série)

Agradecimentos

A Deus, por Seu amor e pelas infinitas bênçãos concedidas.

À Prof^{ta} Dr^a Gisella Maria Zanin, pela orientação, incentivo e amizade, recebidos ao longo do trabalho.

À Prof^{ta} Dr^a Rita de Cássia Bergamasco, pela co-orientação, amizade e pelas várias ideias que enriqueceram este trabalho.

Aos meus pais, David Wanderlei Bonetti e Elizabeth de Britto Bonetti, pela educação e apoio que sempre me concederam; e a toda minha família, que sempre me apoiou.

Ao meu namorado, Maurício Dias Kümpel, pelo incentivo e paciência nos momentos difíceis.

A todos os meus amigos, pelo incentivo e companheirismo.

Aos meus colegas de pós-graduação do Departamento de Engenharia Química da UEM, pelo companheirismo e por proporcionarem um bom ambiente de trabalho.

Ao Departamento de Engenharia Química e seus funcionários, especialmente aos Engenheiros Lauro Mitsukji Kambara e Luiza Pedrina Vilçenski Calsavara, pelas ideias, amizade, paciência e suporte técnico na utilização do laboratório.

Aos técnicos Antonio Ernesto Frimmel e Ivânia Terezinha Albrecht Schuquel, do Laboratório de Química da UEM, pela realização de alguns testes na caracterização dos produtos.

Ao Prof Dr. Jurandir Hillmann Rohling, do Departamento de Física da UEM, que me auxiliou na análise dos produtos utilizando o equipamento do ComCAP – Complexo de Centrais de Apoio à Pesquisa.

À Linax – Óleos Essenciais Naturais, que colaborou com a doação do linalol utilizado nos experimentos.

À CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - pela concessão da bolsa de estudo e suporte financeiro para a conclusão deste trabalho.

FORMAÇÃO DO COMPLEXO DE INCLUSÃO ENTRE LINALOL E CICLODEXTRINAS

AUTORA: PRISCILA BONETTI

ORIENTADORA: PROF^a DR^a GISELLA MARIA ZANIN

COORIENTADORA: PROF^a DR^a RITA DE CÁSSIA BERGAMASCO

Dissertação de Mestrado; Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química; Universidade Estadual de Maringá; Av. Colombo, 5790, BL E46 – 09; CEP: 87020-900 – Maringá – PR, Brasil, defendida em 26 de agosto de 2009. 87 p.

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi o estudo da formação do complexo de inclusão da fragrância linalol em ciclodextrinas. O linalol é uma substância empregada como fixador de perfumes, que possui alta volatilidade e é fracamente solúvel em água. As ciclodextrinas utilizadas neste trabalho foram as naturais, α -, β - e γ -ciclodextrina, e uma ciclodextrina modificada, a hidroxipropil- β -ciclodextrina.

Após o estudo da viabilidade teórica da capacidade das ciclodextrinas em formar complexos de inclusão com o linalol, observou-se que apenas a α -CD não apresentava a capacidade de incluir o linalol em sua cavidade.

As constantes de estabilidade, determinadas pelo diagrama de solubilidade de fases, foram $281,96 \text{ M}^{-1}$; $423,61 \text{ M}^{-1}$ e $286,97 \text{ M}^{-1}$, para os sistemas linalol/ β -CD, linalol/ γ -CD e linalol/HP β -CD, respectivamente. Os diagramas de solubilidade de fases também mostraram que a solubilidade do substrato aumentou linearmente com o incremento da concentração de CD, sugerindo a formação de complexo de 1:1 (linalol:CD), para todos os sistemas estudados.

O cálculo da eficiência de formação do complexo de inclusão mostrou que para a β -CD uma em cada quatro moléculas de β -CD em solução forma complexo solúvel em água com linalol. A HP β -CD apresentou maior probabilidade de inclusão que a β -CD (1 em

cada 3 moléculas). A γ -CD foi a que apresentou maior probabilidade de formação de complexo de inclusão com a fragrância (57%), ou seja, 1 em cada 2 ou 3 moléculas formam complexo.

Os complexos de inclusão foram preparados pelo método de co-precipitação, nas proporções molares de 1:1 e 1:2 (linalol:CD), e caracterizados por Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR), Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Prótons (RMN- H^1), Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC), Termogravimetria (TGA) e Termogravimetria Derivativa (DTG). Estas técnicas confirmaram a formação do complexo de inclusão entre linalol e CDs.

A análise de decomposição térmica permitiu presumir que o processo de decomposição da β -CD, da γ -CD, da HP β -CD e de seus respectivos complexos são reações simples de primeira ordem. Concluiu-se também que, comparando os complexos de inclusão realizados com a β -CD, a energia de ativação do suposto complexo de razão molar de preparação de 1:1 é maior que a energia de ativação do complexo de razão molar de preparação de 1:2; já para os complexos de inclusão realizados com a HP β -CD o resultado indicou o inverso. Apesar da γ -CD apresentar melhor eficiência de complexação com o linalol, comparando-se com as outras CDs, o complexo de inclusão preparado com β -CD apresentou melhores resultados na caracterização dos produtos por FT-IR, DSC, TGA e DTG; além disso, do ponto de vista econômico, a β -CD apresenta vantagem sobre as demais, pois é a ciclodextrina com menor valor comercial, isto é menor preço em relação às demais.

FORMATION OF INCLUSION COMPLEX BETWEEN LINALOOL AND CYCLODEXTRINS

AUTHOR: PRISCILA BONETTI

SUPERVISOR: PROF^a DR^a GISELLA MARIA ZANIN

CO-SUPERVISOR: PROF^a DR^a RITA DE CÁSSIA BERGAMASCO

Master Thesis; Chemical Engineering Graduate Program; State University of Maringá; Av. Colombo, 5790, BL E46 – 09; CEP: 87020-900 – Maringá – PR, Brazil, presented on August, 26, 2009. 87 p.

ABSTRACT

The objective of this work was to study the complexation of linalool fragrance in cyclodextrins. The used fragrance was linalool, a substance applied as a fixer perfumes, that has high volatility and is weakly dissolvable in water. The natural cyclodextrins used in this work was α -, β - and γ -cyclodextrin, and the modified cyclodextrin hydroxypropyl- β -cyclodextrin.

After study the theorist viability of the cyclodextrins' capacity to form inclusion complexes with linalool, was observed that only the α -CD doesn't have capacity to include linalool in its cavity.

The stability constants, that was determined using the phase-solubility diagram, were $281,96 \text{ M}^{-1}$; $423,61 \text{ M}^{-1}$ e $286,97 \text{ M}^{-1}$, to the systems linalool/ β -CD, linalool/ γ -CD and linalool/HP β -CD, respectively. The phase-solubility diagrams also showed that the substract's solubility presents a linear increase with the CD concentration's increase, suggesting formation of a 1:1 complex (linalool:CD), to all the systems.

The complexation efficiency showed that to the β -CD one in each four molecules of β -CD in solution form dissolvable complex in water with linalool. The HP β -CD showed bigger probability of complexation than β -CD (1 in each 3 molecules). The γ -CD showed the biggest probability to form inclusion complexes with the fragrance (57%), that is, 1 in each 2 or 3 molecules form complexes.

The inclusion complexes were prepared by co-precipitation method, in molar rates 1:1 and 1:2 (linalool:CD), and characterized by Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FT-IR), Nuclear Magnetic Resonance (RMN- H^1), Differential Scanning Calorimetry (DSC), Thermogravimetric Analysis (TGA) and Derivative Thermogravimetric Analysis (DTA). These techniques confirmed the inclusion complex formation between linalool and cyclodextrins.

The thermal decomposition analysis permitted to presume that the process of decomposition of the β -CD, γ -CD, HP β -CD and their respective complexes are simple first-order reactions. It was concluded also that, comparing the inclusion complexes prepared with β -CD, the activation energy of the supposed complex in molar rate of 1:1 is bigger than the activation energy of the complex in molar rate of 1:2; the results for the inclusion complexes prepared with HP β -CD showed the inverse. Even though the γ -CD showed better complexation efficiency with linalool, compared with the others CDs, the inclusion complex prepared with β -CD showed better results in the characterization of the products by FT-IR, DSC, TGA e DTG; besides, from the economic point of view, β -CD has the advantage of the others, because it is the cyclodextrin with smaller price in the market.

ÍNDICE DE TEXTO

CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
 CAPÍTULO II - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	 3
2.1. CICLODEXTRINAS	3
2.1.1. Aspectos Estruturais das Ciclodextrinas.....	4
2.1.2. Derivados da Ciclodextrina	6
2.1.3. Propriedades Físicas e Químicas das Ciclodextrinas	7
2.1.4. Toxicidade das Ciclodextrinas.....	8
2.1.5. Complexo de Inclusão	10
2.1.6. Equilíbrio.....	11
2.1.7. Pré-requisitos para a Formação do Complexo.....	11
2.1.7.1. Compatibilidade geométrica.....	11
2.1.7.2. Polaridade	12
2.1.7.3. Meio.....	12
2.1.8. Métodos de Formação de Complexo de Inclusão.....	13
2.1.9. Caracterização dos Complexos de Inclusão	14
2.1.10. Aplicações das Ciclodextrinas.....	21
2.1.10.1. Aplicações das ciclodextrinas em cosméticos	24
2.2 LINALOL.....	26
2.2.1. Propriedades do Linalol.....	27
 CAPÍTULO III - MATERIAIS E MÉTODOS	 29
3.1. MATERIAIS	29
3.1.1. Reagentes.....	29
3.1.2. Equipamentos	29
3.2. MÉTODOS.....	30
3.2.1. Determinação do Tempo de Agitação Necessário para Atingir o Equilíbrio de Formação do Complexo de Inclusão entre o Linalol e as Ciclodextrinas	30
3.2.2. Determinação das Constantes de Estabilidade (K_c).....	31
3.2.3. Preparação dos Complexos de Inclusão Linalol/Ciclodextrinas	31
3.2.3.1. Co-precipitação.....	32

3.2.3.2. Mistura física	32
3.2.4. Caracterização dos Complexos de Inclusão Linalol/Ciclodextrina.....	32
3.2.4.1. Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR).....	32
3.2.4.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Prótons (RMN-H ¹)	33
3.2.4.3. Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)	33
3.2.4.4. Análise Termogravimétrica (TGA) e Termogravimetria Derivativa (DTG).....	33
CAPÍTULO IV - RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
4.1. PREDIÇÃO TEÓRICA DA VIABILIDADE DE INCLUSÃO DO LINALOL EM CICLODEXTRINA.....	34
4.2. DETERMINAÇÃO DO TEMPO DE AGITAÇÃO NECESSÁRIO PARA ATINGIR O EQUILÍBRIO DE FORMAÇÃO DO COMPLEXO DE INCLUSÃO ENTRE O LINALOL E AS CICLODEXTRINAS.....	35
4.3. DETERMINAÇÃO DA CONSTANTE DE ESTABILIDADE (K _c).....	37
4.3.1. Eficiência de Formação do Complexo.....	42
4.4. CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DE INCLUSÃO LINALOL/CICLODEXTRINA	43
4.4.1. Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR).....	43
4.4.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Prótons (RMN-H ¹)	47
4.4.3. Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC).....	48
4.4.3.1. Produto linalol/β-CD	48
4.4.3.2. Produto linalol/γ-CD.....	50
4.4.3.3. Produto linalol/HPβ-CD	52
4.4.4. Termogravimetria (TGA) e Termogravimetria Derivativa (DTG).....	53
4.4.4.1. Produto linalol/β-CD	53
4.4.4.2. Produto linalol/γ-CD.....	55
4.4.4.3. Produto linalol/ HPβ-CD	57
4.4.5. Análise da Decomposição Térmica do Complexo por Termogravimetria	58
4.4.5.1. β-CD	59
4.4.5.2. γ-CD.....	64
4.4.5.3. HPβ-CD	68
CAPÍTULO V - CONCLUSÕES	72
5.1. CONCLUSÕES	72

5.2. SUGESTÕES	73
CAPÍTULO VI - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74
CAPÍTULO VII - ANEXOS	82
7.1. ANEXO 1 – CURVA DE CALIBRAÇÃO PARA A DOSAGEM DE LINALOL.....	82
7.2. ANEXO 2 – PICOS PROVENIENTES DAS ANÁLISES POR HPLC DA CURVA DE CALIBRAÇÃO PARA A DOSAGEM DE LINALOL.....	84
7.3. ANEXO 3 – CORRELAÇÕES LINEARES PARA AS REAÇÕES DE DECOMPOSIÇÃO TÉRMICA DA β -CD LIVRE E SEUS SUPOSTOS COMPLEXOS DE INCLUSÃO.....	86

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2.1 – Correlação entre o preço (em US\$) e a quantidade produzida de β -CD entre os anos de 1970 e 2000 (SZEJTLI, 2004).	4
Figura 2.2 – Estrutura da α -, β - e γ -ciclodextrina (SZEJTLI, 1982).	4
Figura 2.3 – Característica estrutural das ciclodextrinas. (1) hidroxilas primárias; (2) hidroxilas secundárias (DAVIS & BREWSTER, 2004).	5
Figura 2.4 – Dimensões geométricas aproximadas das ciclodextrinas (SZEJTLI, 1988)...	6
Figura 2.5 – Estrutura da 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina (SZEJTLI, 2004).	7
Figura 2.6 – Representação esquemática da formação do complexo de inclusão. O linalol é a molécula hóspede e os pequenos círculos representam as moléculas de água.	10
Figura 2.7 – Estrutura da β -ciclodextrina. Posições dos átomos de hidrogênio dentro e fora da cavidade da ciclodextrina (SLAVĚTÍNSKÁ <i>et al.</i> , 2008).	15
Figura 2.8 – Diagrama de solubilidade de fases (HIGUCHI & CONNORS, 1965).	18
Figura 2.9 – Estrutura do linalol.	27
Figura 4.1 – Determinação do tempo de agitação necessário para atingir o equilíbrio de formação do complexo de inclusão entre o linalol e α -CD a 25°C.	35
Figura 4.2 – Determinação do tempo de agitação necessário para atingir o equilíbrio de formação do complexo de inclusão entre o linalol e β -CD a 25°C.	36
Figura 4.3 – Determinação do tempo de agitação necessário para atingir o equilíbrio de formação do complexo de inclusão entre o linalol e γ -CD a 25°C.	36
Figura 4.4 – Determinação do tempo de agitação necessário para atingir o equilíbrio de formação do complexo de inclusão entre o linalol e HP β -CD a 25°C.	37
Figura 4.5 – Diagrama de solubilidade de fases de linalol com α -CD.	39
Figura 4.6 – Diagrama de solubilidade de fases de linalol com β -CD.	39
Figura 4.7 – Diagrama de solubilidade de fases de linalol com γ -CD.	40
Figura 4.8 – Diagrama de solubilidade de fases de linalol com HP β -CD.	40
Figura 4.9 – Espectros de FT-IR dos componentes puros e dos supostos complexos de inclusão preparados nas proporções molares de 1:1 e 1:2 com a β -CD.	43
Figura 4.10 – Espectros de FT-IR dos componentes puros e dos supostos complexos de inclusão preparados nas proporções molares de 1:1 e 1:2 com a γ -CD.	44
Figura 4.11 – Espectros de FT-IR dos componentes puros e dos supostos complexos de inclusão preparados nas proporções molares de 1:1 e 1:2 com a HP β -CD.	44

Figura 4.12 – Espectros de FT-IR dos componentes puros e dos supostos complexos de inclusão preparados nas proporções molares de 1:1 e 1:2 com a β -CD, na região espectral de 1800 – 1700 cm^{-1} .	46
Figura 4.13 – Espectros de FT-IR dos componentes puros e dos supostos complexos de inclusão preparados nas proporções molares de 1:1 e 1:2 com a β -CD, na região espectral de 1600 – 1200 cm^{-1} .	47
Figura 4.14 – Curvas de DSC para a β -CD e para os produtos obtidos a partir dos métodos de co-precipitação (nas proporções molares de preparação de 1:1 e 1:2) e mistura física (na proporção molar de preparação de 1:1).	48
Figura 4.15 – Curvas de DSC para a γ -CD e para os produtos obtidos a partir dos métodos de co-precipitação (nas proporções molares de 1:1 e 1:2) e mistura física (na proporção molar de 1:1).	51
Figura 4.16 – Curvas de DSC para a HP β -CD e para os produtos obtidos a partir dos métodos de co-precipitação (nas proporções molares de 1:1 e 1:2) e mistura física (na proporção molar de 1:1).	52
Figura 4.17 – Termogramas do linalol, da β -CD e dos produtos obtidos a partir dos métodos de co-precipitação (nas proporções molares de 1:1 e 1:2) e mistura física (na proporção molar de 1:1).	54
Figura 4.18 – Termogramas do linalol, da γ -CD e dos produtos obtidos a partir dos métodos de co-precipitação (nas proporções molares de 1:1 e 1:2) e mistura física (na proporção molar de 1:1).	56
Figura 4.19 – Termogramas do linalol, da HP β -CD e dos produtos obtidos a partir dos métodos de co-precipitação (nas proporções molares de 1:1 e 1:2) e mistura física (na proporção molar de 1:1).	57
Figura 4.20 – Análise da decomposição térmica da β -CD livre nas três taxas de aquecimento ($\zeta_1 = 10^\circ\text{C}/\text{min}$, $\zeta_2 = 15^\circ\text{C}/\text{min}$ e $\zeta_3 = 20^\circ\text{C}/\text{min}$).	59
Figura 4.21 – Análise da decomposição térmica do complexo de inclusão linalol/ β -CD (razão molar de preparação de 1:1), nas três taxas de aquecimento ($\zeta_1 = 10^\circ\text{C}/\text{min}$, $\zeta_2 = 15^\circ\text{C}/\text{min}$ e $\zeta_3 = 20^\circ\text{C}/\text{min}$).	60
Figura 4.22 – Análise da decomposição térmica do complexo de inclusão linalol/ β -CD (razão molar de preparação de 1:2), nas três taxas de aquecimento ($\zeta_1 = 10^\circ\text{C}/\text{min}$, $\zeta_2 = 15^\circ\text{C}/\text{min}$ e $\zeta_3 = 20^\circ\text{C}/\text{min}$).	60
Figura 4.23 – Análise da decomposição térmica da γ -CD livre nas três taxas de aquecimento ($\zeta_1 = 10^\circ\text{C}/\text{min}$, $\zeta_2 = 15^\circ\text{C}/\text{min}$ e $\zeta_3 = 20^\circ\text{C}/\text{min}$).	64

Figura 4.24 – Análise da decomposição térmica do complexo de inclusão linalol/ γ -CD (razão molar de preparação de 1:1), nas três taxas de aquecimento ($\zeta_1 = 10^\circ\text{C}/\text{min}$, $\zeta_2 = 15^\circ\text{C}/\text{min}$ e $\zeta_3 = 20^\circ\text{C}/\text{min}$).	65
Figura 4.25 – Análise da decomposição térmica do complexo de inclusão linalol/ γ -CD (razão molar de preparação de 1:2), nas três taxas de aquecimento ($\zeta_1 = 10^\circ\text{C}/\text{min}$, $\zeta_2 = 15^\circ\text{C}/\text{min}$ e $\zeta_3 = 20^\circ\text{C}/\text{min}$).	65
Figura 4.26 – Análise da decomposição térmica da HP β -CD livre nas três taxas de aquecimento ($\zeta_1 = 10^\circ\text{C}/\text{min}$, $\zeta_2 = 15^\circ\text{C}/\text{min}$ e $\zeta_3 = 20^\circ\text{C}/\text{min}$).	68
Figura 4.27 – Análise da decomposição térmica do complexo de inclusão linalol/HP β -CD (razão molar de preparação de 1:1), nas três taxas de aquecimento ($\zeta_1 = 10^\circ\text{C}/\text{min}$, $\zeta_2 = 15^\circ\text{C}/\text{min}$ e $\zeta_3 = 20^\circ\text{C}/\text{min}$).	68
Figura 4.28 – Análise da decomposição térmica do complexo de inclusão linalol/HP β -CD (razão molar de preparação de 1:2), nas três taxas de aquecimento ($\zeta_1 = 10^\circ\text{C}/\text{min}$, $\zeta_2 = 15^\circ\text{C}/\text{min}$ e $\zeta_3 = 20^\circ\text{C}/\text{min}$).	69
Figura 7.1 – Curva padrão para a dosagem de linalol.	83
Figura 7.2 – Gráficos das análises, realizadas em duplicata, de uma solução de etanol 70% com uma concentração de 1 mg/mL de linalol.	84
Figura 7.3 – Gráficos das análises, realizadas em duplicata, de uma solução de etanol 70% com uma concentração de 2 mg/mL de linalol.	84
Figura 7.4 – Gráficos das análises, realizadas em duplicata, de uma solução de etanol 70% com uma concentração de 4 mg/mL de linalol.	84
Figura 7.5 – Gráficos das análises, realizadas em duplicata, de uma solução de etanol 70% com uma concentração de 6 mg/mL de linalol.	85
Figura 7.6 – Gráficos das análises, realizadas em duplicata, de uma solução de etanol 70% com uma concentração de 8 mg/mL de linalol.	85
Figura 7.7 – Gráfico da análise de uma solução de etanol 70% com uma concentração de 10 mg/mL de linalol.	85
Figura 7.8 – Correlação linear entre o log do fator de frequência A (mol/L min) e a energia de ativação (E_a , kJ/mol) para a reação de decomposição térmica da β -CD livre.	86
Figura 7.9 – Correlação linear entre o log do fator de frequência A (A, mol/L min) e a energia de ativação (E_a , kJ/mol) para a reação de decomposição térmica do complexo de inclusão de razão molar 1:1 (linalol: β -CD).	86

Figura 7.10 – Correlação linear entre o log do fator de frequência A (A, mol/L min) e a energia de ativação (E_a , kJ/mol) para a reação de decomposição térmica do complexo de inclusão de razão molar 1:2 (linalol: β -CD). 87

Figura 7.11 – Correlação linear entre o log do fator de frequência A (A, mol/L min) e a energia de ativação (E_a , kJ/mol) para a reação de decomposição térmica dos complexos de inclusão de razão molar 1:1 e 1:2 (linalol: β -CD). 87

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 2.1 – Propriedades físico-químicas das CDs e de alguns derivados (FRÖMMING & SZEJTLI, 1994; SZEJTLI, 1988).....	7
Tabela 2.2 – Efeitos hemolíticos das ciclodextrinas (SZEJTLI, 1988).....	8
Tabela 4.1 – Comprimento equivalente do linalol e as dimensões das ciclodextrinas (LINDNER, 1980; SZEJTLI, 1988).....	34
Tabela 4.2 – Concentração de linalol, obtida por meio da área do pico, presente em soluções de α -CD de diversas concentrações, após 36 h de reação a 25°C.....	37
Tabela 4.3 – Concentração de linalol, obtida por meio da área do pico, presente em soluções de β -CD de diversas concentrações, após 36 h de reação a 25°C.....	38
Tabela 4.4 – Concentração de linalol, obtida por meio da área do pico, presente em soluções de γ -CD de diversas concentrações, após 36 h de reação a 25°C.....	38
Tabela 4.5 – Concentração de linalol, obtida por meio da área do pico, presente em soluções de HP β -CD de diversas concentrações, após 36 h de reação a 25°C.....	38
Tabela 4.6 – Constantes de estabilidade para os complexos de inclusão de linalol com ciclodextrinas, determinadas pela metodologia de HIGUCHI & CONNORS (1965), a 25°C.....	41
Tabela 4.7 – Eficiência de complexação (EC) e razão molar linalol:CD dos complexos de inclusão de linalol e CDs, obtidos a partir do diagrama de solubilidade de fases.....	42
Tabela 4.8 – Bandas de FT-IR do linalol.....	45
Tabela 4.9 – Indicações das bandas mais intensas da β -CD.....	45
Tabela 4.10 – Indicações das bandas mais intensas da γ -CD.....	45
Tabela 4.11 – Indicações das bandas mais intensas da HP β -CD.....	45
Tabela 4.12 – Resultados das curvas de DSC para a β -CD pura e para os produtos resultantes da preparação dos complexos de inclusão.....	50
Tabela 4.13 – Resultados das curvas de DSC para a γ -CD pura e para os produtos resultantes da preparação dos complexos de inclusão.....	51
Tabela 4.14 – Resultados das curvas de DSC para a HP β -CD pura e para os produtos resultantes da preparação dos complexos de inclusão.....	52
Tabela 4.15 – Resultados das curvas termogravimétricas para os componentes puros, os produtos obtidos na preparação dos supostos complexos de inclusão e a mistura física.....	54

Tabela 4.16 – Resultados das curvas termogravimétricas para os componentes puros, os produtos obtidos na preparação dos supostos complexos de inclusão e a mistura física.	56
Tabela 4.17 – Resultados das curvas termogravimétricas para os componentes puros, os produtos obtidos na preparação dos supostos complexos de inclusão e a mistura física.	58
Tabela 4.18 – Energias de ativação (E_a , kJ/mol) e fatores de frequência (A , mol/L min) da reação de decomposição da β -CD e seus supostos complexos de inclusão (CP).	61
Tabela 4.19 – Tempo de aquecimento (t , min), temperatura (T , °C) e constante de dissociação (k , min^{-1}) da β -CD pura e de seus supostos complexos de inclusão (CP) a diferentes perdas de massa (%) e taxas de aquecimento (ζ , °C/ min).	62
Tabela 4.20 – Energias de ativação (E_a , kJ/mol) e fatores de frequência (A , mol/L min) da reação de decomposição da γ -CD e seus supostos complexos de inclusão.	66
Tabela 4.21 – Tempo de aquecimento (t , min), temperatura (T , °C) e constante de dissociação (k , min^{-1}) da γ -CD pura e de seus supostos complexos de inclusão a diferentes perdas de massa (%) e taxas de aquecimento (ζ , °C/ min).	67
Tabela 4.22 – Energias de ativação (E_a , kJ/mol) e fatores de frequência (A , mol/L min) da reação de decomposição da HP β -CD e seus supostos complexos de inclusão.	69
Tabela 4.23 – Tempo de aquecimento (t , min), temperatura (T , °C) e constante de dissociação (k , min^{-1}) da HP β -CD pura e de seus supostos complexos de inclusão a diferentes perdas de massa (%) e taxas de aquecimento (ζ , °C/ min).	71
Tabela 7.1 – Concentração do linalol e suas respectivas áreas médias de pico apresentadas pela análise por CLAE.	84

NOMENCLATURA

$A \rightarrow$ Fator de frequência

$a \rightarrow$ Concentração inicial molar da ciclodextrina

AITC \rightarrow Isotiocianato

$b \rightarrow$ Concentração inicial molar da molécula hóspede

$^{14}\text{C} \rightarrow$ Isótopo radioativo do carbono

CD \rightarrow Ciclodextrina

CDs \rightarrow Ciclodextrinas

$[\text{CD}]_t \rightarrow$ Concentração total de ciclodextrina no sistema

CGTase \rightarrow ciclomaltodextrina-glucano-transferase

CLAE \rightarrow Cromatografia Líquida de Alta Performance

CP \rightarrow Complexo de inclusão

DIMEB \rightarrow Heptakis-2,6-di-O-metil-beta-ciclodextrina

DRX \rightarrow Difração de Raio-X

DSC \rightarrow Calorimetria Diferencial de Varredura

DTG \rightarrow Termogravimetria Diferencial

$E_a \rightarrow$ Energia de ativação

$E_a' \rightarrow$ Energia de ativação aparente

EC \rightarrow Eficiência de Complexação

FT-IR \rightarrow Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier

G \rightarrow Molécula hóspede

$G_0 \rightarrow$ Solubilidade de equilíbrio da molécula hóspede (isto é, na ausência de solvente)

$[\text{G}]_t \rightarrow$ Concentração total da molécula hóspede no sistema

G-CD \rightarrow Complexo de inclusão hóspede-ciclodextrina

HP β -CD \rightarrow 2-hidroxiopropil beta-ciclodextrina

IAC \rightarrow Instituto Agronômico de Campinas

k \rightarrow Constante de velocidade

K_c \rightarrow Constante de estabilidade

K_d \rightarrow Constante de dissociação

KPF \rightarrow Ketoprofeno

m \rightarrow Número molar da ciclodextrina

MM \rightarrow Massa molar

Me-CD \rightarrow Ciclodextrinas metiladas

n \rightarrow Número molar da molécula hóspede

R \rightarrow Constante dos gases

RMN- H^1 \rightarrow Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Prótons

RM β -CD \rightarrow Metil- β -ciclodextrina randomizada

Si- β -CD \rightarrow Heptakis (6-O-terc-butil-dimetil-silil) beta-ciclodextrina

T \rightarrow Temperatura

t \rightarrow Tempo de aquecimento

TGA \rightarrow Análise Termogravimétrica

x \rightarrow Concentração molar do complexo de inclusão

α -CD \rightarrow Alfa ciclodextrina

β -CD \rightarrow Beta ciclodextrina

γ -CD \rightarrow Gama ciclodextrina

ζ \rightarrow Taxa de aquecimento

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

As ciclodextrinas (CDs) são uma série de oligossacarídeos cíclicos que podem ser produzidos enzimaticamente a partir do amido, empregando a enzima ciclomaltodextrina-glicosil-transferase (CGTase). As mais comuns, α -, β - e γ -ciclodextrina, compreendem 6, 7, e 8 unidades de glicose, respectivamente, unidas entre si por ligações glicosídicas do tipo $\alpha,1\rightarrow4$. Cada ciclodextrina tem a forma de um cone truncado, com uma cavidade hidrofóbica, enquanto a superfície externa é hidrofílica. Esta estrutura única possibilita às ciclodextrinas formar complexos de inclusão aprisionando, total ou parcialmente, a molécula hóspede dentro da sua cavidade, principalmente por forças fracas, tais como forças de van der Waals, interações dipolo-dipolo e ligações de hidrogênio (SZEJTLI, 1988).

A inclusão molecular em ciclodextrina exerce um profundo efeito nas propriedades físico-químicas da molécula hóspede, que não são obtidas de outro modo. Estas propriedades são: aumento da solubilidade de hóspedes ligeiramente insolúveis, estabilização de hóspedes lábeis contra efeitos degradativos de oxidação, calor e radiação UV ou visível, controle da volatilidade e sublimação, isolamento físico de compostos incompatíveis, separações cromatográficas, modificação do sabor pelo mascaramento de sabores desagradáveis (*off flavors*), odores indesejáveis e liberação controlada de princípios ativos, fragrâncias e aromas. Portanto, as ciclodextrinas são usadas em alimentos, produtos farmacêuticos, cosméticos, agroquímicos, entre outros. (SINGH, 2002).

A utilização das ciclodextrinas em cosméticos tem sido amplamente investigada para aumentar a solubilidade em água de substâncias lipofílicas; converter líquidos ou substâncias oleosas na forma de pó; aumentar a estabilidade física e química de moléculas hóspedes protegendo-as contra decomposição, oxidação, hidrólise ou perda por evaporação; fornecer liberação controlada de ingredientes ativos; reduzir ou prevenir a irritação da pele; prevenir interações entre vários ingredientes de formulação; aumentar ou diminuir a absorção de vários compostos na pele; estabilizar emulsões e suspensões e reduzir ou eliminar odores indesejáveis (NUMANOĞLU *et al.*, 2007).

O linalol é um monoterpeneo referido como um componente prevalente nos óleos essenciais em várias espécies de plantas aromáticas. É um importante componente químico

aromático largamente usado como fixador de fragrâncias na indústria cosmética mundial. Pode ser encontrado em fragrâncias usadas em cosméticos, fragrâncias finas, xampus, sabonetes, entre outros. É empregado, também em detergentes e produtos de limpeza (LETIZIA *et al.*, 2003).

A inclusão desta fragrância em ciclodextrinas pode aumentar a sua solubilidade e reduzir, ou prevenir, sua evaporação.

Tendo em vista a dificuldade do uso de fragrâncias na indústria cosmética, o objetivo deste trabalho foi complexar o linalol em ciclodextrinas, com o intuito de aumentar a sua solubilidade em água e diminuir a sua volatilidade. As ciclodextrinas utilizadas neste estudo foram as naturais, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina e γ -ciclodextrina, e a ciclodextrina modificada hidroxipropil- β -ciclodextrina.

CAPÍTULO II

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. CICLODEXTRINAS

A degradação enzimática do amido geralmente resulta na produção de glucose, maltose, maltotriose, etc., como por exemplo, uma longa série de cadeia linear ou ramificada de malto-oligômeros, conhecidos como dextrinas.

Dextrinas são substâncias heterogêneas, amorfas, higroscópicas que são produzidas em grandes quantidades por indústrias de alimentos, têxteis, de papel e outras.

Se, porém, o amido é degradado pela enzima ciclomaltodextrina-glicosil-transferase (CGTase), o produto primário da cadeia dividida sofre uma reação intramolecular sem a participação da molécula de água. Os produtos formados são conhecidos como ciclodextrinas (FRÖMMING e SZEJTLI, 1994).

Villiers em 1891, foi o primeiro a descrever a preparação das ciclodextrinas pelo cultivo do *Bacillus amylobacter* no amido, provavelmente um amido impuro. Em 1903 Schardinger descreveu o microrganismo *Bacillus macerans*, que para a época era a mais estudada fonte de enzima CGTase (SZEJTLI, 1988).

Até 1970, a ciclodextrina de Sharding era considerada como uma molécula de escala laboratorial e, embora apresentada sua interessante propriedade físico-química, seu custo de produção era muito elevado para permitir seu aproveitamento industrial (FRÖMMING e SZEJTLI, 1994).

Nos últimos anos, porém, melhoras nos processos de produção e purificação têm sido alcançadas, e as ciclodextrinas se tornaram baratas o suficiente para serem usadas em larga escala nas aplicações industriais. Na Figura 2.1 é apresentada uma correlação entre o preço e a quantidade produzida de β -ciclodextrina (β -CD). Enquanto em 1973 1 kg de β -CD custava cerca de US\$ 2000 e, portanto, era disponível apenas para uso na química fina, 30 anos após, este valor diminuiu para US\$ 5-6 /kg (SZEJTLI, 2004; SZENTE e SZEJTLI, 2004).

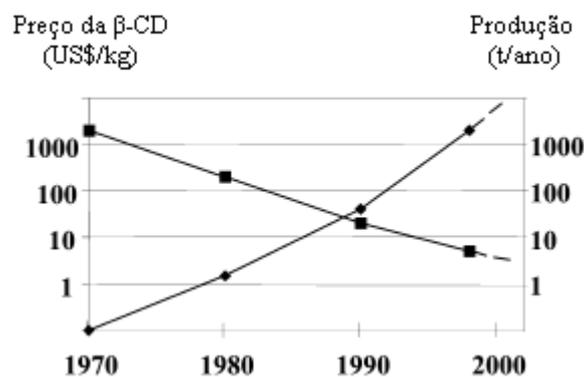


Figura 2.1 – Correlação entre o preço (em US\$) e a quantidade produzida de β-CD entre os anos de 1970 e 2000 (SZEJTLI, 2004).

2.1.1. Aspectos Estruturais das Ciclodextrinas

As ciclodextrinas (CDs) são malto-oligossacarídeos cíclicos formados por diferentes números de unidades de D(+) glucopirranose com ligações α , 1→4. As ciclodextrinas α -, β - e γ -CD são as mais conhecidas, e compreendem 6, 7 e 8 unidades, respectivamente (Figura 2.2). Essas moléculas possuem uma cavidade hidrofóbica, nas bordas das quais encontram-se os grupos hidrofílicos hidroxila (DUCHÊNE, 1987).

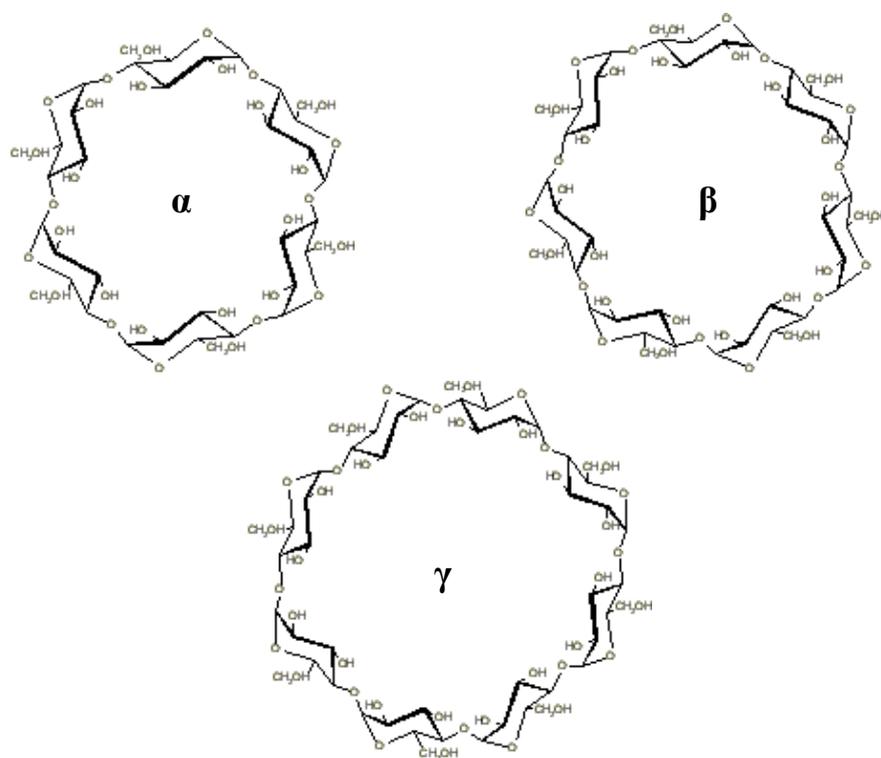


Figura 2.2 – Estrutura da α -, β - e γ -ciclodextrina (SZEJTLI, 1982).

As ciclodextrinas apresentam-se na forma de um cone truncado e a cavidade interna tem caráter hidrofóbico devido ao oxigênio das ligações glicosídicas e aos hidrogênios das unidades de glicopiranosose (BEKERS *et al.*, 1991). Esse interior é relativamente apolar, comparado com a água, e, portanto, forma facilmente complexos de inclusão com substâncias orgânicas (SZEJTLI, 1988).

A forma cônica das ciclodextrinas deve-se à conformação do carbono C₁ das unidades de α -D-glicopiranosil e à ausência de rotação livre ao redor das ligações glicosídicas. Os grupos hidroxilas secundários (nos átomos de carbono C₂ e C₃ das unidades de glicose) estão situados de um lado do anel e todas as hidroxilas primárias (nos átomos de carbono C₆) do outro lado. Isto torna as ciclodextrinas hidrofílicas externamente. O lado das hidroxilas secundárias é mais largo que o lado das hidroxilas primárias (Figura 2.3). A rotação livre das hidroxilas primárias reduz o diâmetro efetivo da cavidade no lado onde elas ocorrem, enquanto o grupo de hidroxilas secundárias apresenta uma cadeia relativamente rígida, sem rotação (BEKERS *et al.*, 1991).

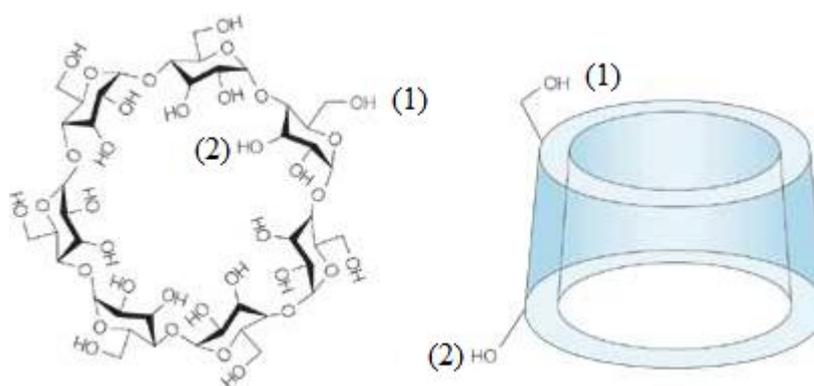


Figura 2.3 – Característica estrutural das ciclodextrinas. (1) hidroxilas primárias; (2) hidroxilas secundárias (DAVIS e BREWSTER, 2004).

As dimensões das ciclodextrinas variam com o número de unidades de glicose. Devido à diferença no diâmetro da cavidade interna, cada ciclodextrina mostra uma cavidade diferente de formação do complexo de inclusão, com diferentes tamanhos de moléculas hóspedes (BEKERS *et al.*, 1991). Na Figura 2.4, são mostradas as dimensões geométricas aproximadas das ciclodextrinas.

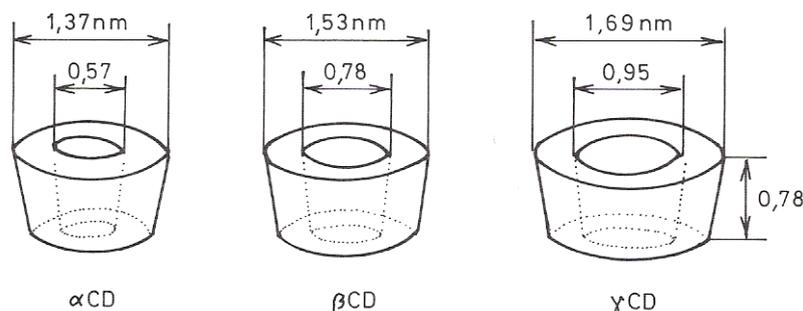


Figura 2.4 – Dimensões geométricas aproximadas das ciclodextrinas (SZEJTLI, 1988).

2.1.2. Derivados das Ciclodextrinas

As ciclodextrinas mais comuns contêm 18 (α -CD), 21 (β -CD) ou 24 (γ -CD) hidroxilas, as quais podem ser modificadas quimicamente. Os grupos C_6 -OH são os mais reativos, e os grupos C_3 -OH, os menos reativos. A diferença da reatividade não é muito alta, mas depende das condições de reação (temperatura, alcalinidade) (FRÖMMING e SZEJTLI, 1994).

Os objetivos destas modificações podem ser (SZEJTLI, 2004):

- melhorar a solubilidade dos derivados de ciclodextrinas (e de seus complexos);
- melhorar a adaptação e/ou a associação entre a ciclodextrina e sua molécula hóspede, com simultânea estabilização desta molécula hóspede, reduzindo sua reatividade e mobilidade;
- ataques de grupos específicos (catalíticos) ao sítio de ligação (por exemplo, modelagem enzimática);
- formar estruturas insolúveis contendo ciclodextrinas imobilizadas, polímeros (por exemplo, para propósitos cromatográficos).

Os grupos hidroxilas das ciclodextrinas são utilizados como pontos iniciadores das modificações estruturais e vários grupos funcionais têm sido incorporados nas moléculas de ciclodextrina. Um exemplo é a ciclodextrina hidroxialquilada 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β -CD) (Figura 2.5), um derivado da β -CD poderoso na solubilização de agentes ativos e não forma precipitado de complexos cristalinos em altas concentrações, fenômeno que frequentemente ocorre quando a ciclodextrina natural é utilizada (BEKERS *et al.*, 1991). A HP β -CD é extremamente solúvel em água e etanol e é comercializada sob a

forma de pó branco, porém os produtos com alto grau de hidroxipropilação são semi-sólidos (HORIKOSHI, 1979).

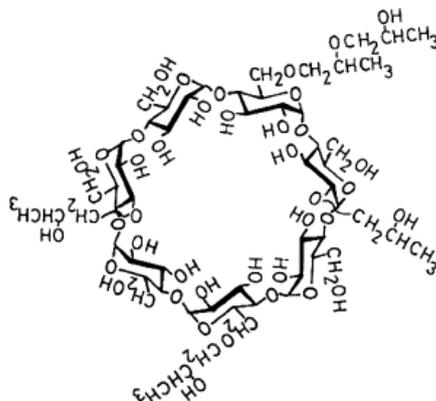


Figura 2.5 – Estrutura da 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina (SZEJTLI, 2004).

2.1.3. Propriedades Físicas e Químicas das Ciclodextrinas

Apresentam-se na Tabela 2.1, importantes propriedades físico-químicas das principais CDs e alguns de seus derivados.

Tabela 2.1 – Propriedades físico-químicas das CDs e de alguns derivados (FRÖMMING e SZEJTLI, 1994; SZEJTLI, 1988).

Propriedades	α	β	γ	DIMEB*	HP β -CD**
Nº de unidades de glicose	6	7	8	7	7
Massa molar	972	1135	1297	1331	1300
Solubilidade em água (g/100 mL), 25°C	14,5	1,85	23,2	57	>50
Solubilidade em água (g/100 mL), 50°C	43,5	5,62	93,8	-	-
Solubilidade em etanol 100% (g/100 mL), 25°C	ins***	ins	>0,1	2	>0,1
Solubilidade em etanol (aq.) 50% (g/100 mL), 25°C	>0,1	1,3	2,1	70	162
Diâmetro interno da cavidade (nm)	47-53	60-65	75-83	60	60
Diâmetro externo da cavidade (nm)	146	154	175	-	-
Volume da cavidade (nm ³)	1740	2620	4720	-	-
Profundidade da cavidade	7,9	7,9	7,9	10	-
pKa**** (25°C)	12,3	12,2	12,1	-	-
Nº de moléculas de água na cavidade	6	11	17	-	-
Ponto de fusão (°C)	275	280	275	295	-

* Heptakis-2,6-di-O-metil-beta-ciclodextrina.

** 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina.

*** ins = insolúvel

**** A dissociação ácida envolve os grupos hidroxilas dos carbonos C₂ e C₃ (hidroxilas secundárias).

O mais notável na Tabela 2.1 é a baixa solubilidade da β -CD em água. A solubilidade das CDs aumenta rapidamente com a elevação da temperatura, o que permite uma recristalização fácil quando se reduz a temperatura. A γ -CD tem uma estrutura não-coplanar mais flexível e é a mais solúvel das três CDs (BEKERS *et al.*, 1991).

2.1.4. Toxicidade das Ciclodextrinas

As primeiras informações publicadas a respeito da toxicologia das ciclodextrinas foram um tanto desencorajadoras (FRENCH, 1957). Segundo o autor, a adição de β -CD em alimento de ratos resultou na morte dos animais. Embora os experimentos ainda não fossem tão conclusivos, levaram a crer que as ciclodextrinas exibiam propriedades extremamente tóxicas ou as amostras de ciclodextrinas usadas, provavelmente, continham substâncias tóxicas, já que estudos toxicológicos posteriores discordam definitivamente desses resultados (SZEJTLI, 1988).

A ciclodextrina é metabolizada, mas provavelmente a flora intestinal é responsável pela sua degradação. Apesar disso, com todos os esforços para detectar a β -CD intacta no sangue, após a administração oral da substância marcada com ^{14}C , quantidades insignificantes foram encontradas. As α - e β -CDs são mais resistentes em relação às amilases do que o amido, contudo essa resistência não é absoluta. A maior parte da microflora do cólon humano produz enzimas que são capazes de romper o anel da CD. Foi concluído que o metabolismo da α -CD é o mais lento, e que o da γ -CD é mais rápido que o da β -CD (SZEJTLI, 1987).

A administração parenteral é restrita por causa dos seus efeitos renais e hemolíticos. Os efeitos hemolíticos de algumas ciclodextrinas naturais está mostrado na Tabela 2.2 (SZEJTLI, 1988).

Tabela 2.2 – Efeitos hemolíticos das ciclodextrinas (SZEJTLI, 1988).

CD	Sem hemólise	50% de hemólise	100% de hemólise
	Concentração da CD (mg/mL)		
α -CD	5,8	11,7	-
β -CD	1,8	7,8	10,0
γ -CD	11,0	32,0	44,0

Os derivados hidroxialquilados das ciclodextrinas apresentam propriedades hemolíticas extremamente reduzidas. Estudos toxicológicos detalhados mostraram que a 2-

hidroxipropil- β -CD (HP β -CD) é muito bem tolerada parentalmente, mesmo em doses extremamente altas (FRÖMMING e SZEJTLI, 1994).

Na presença de moléculas hóspedes, o efeito hemolítico é considerado baixo. O efeito hemolítico alto de muitas substâncias ativas pode ser efetivamente reduzido pela formação de compostos com ciclodextrinas. Este efeito protetor pode ser empregado na administração parental ou cutânea de princípios ativos reduzindo a hemólise ou irritação local (DUCHÊNE, 1987).

Em geral, as ciclodextrinas naturais e seus derivados hidrofílicos são capazes de penetrar somente membranas biológicas lipofílicas, como a córnea do olho, com uma dificuldade considerável. Todos os estudos de toxicidade têm demonstrado que a administração oral de ciclodextrinas é praticamente não-tóxica, devido à falta de absorção pelo trato gastrointestinal (DEL VALLE, 2004).

As ciclodextrinas naturais são consideradas não-irritantes para a pele, os olhos e a mucosa nasal (ROWE *et al.*, 2003). Porém, a α -CD pode causar algumas irritações nos olhos. Entre os derivados de ciclodextrinas, a HP β -CD é considerada segura e não-irritante (FRÖMMING e SZEJTLI, 1994).

A pele humana é um órgão estratificado composto de distintas camadas que são, de fora para dentro, a epiderme exterior (chamada *stratum corneum*), a epiderme interior e a derme (SIMEONI *et al.*, 2005).

A β -CD aplicada sob condições oclusas na superfície da pele humana não provoca irritação ou reação alérgica (ROEW *et al.*, 2003). A compatibilidade da pele com ciclodextrinas, tanto as naturais quanto as derivadas, foi estudada recentemente por PIEL *et al.*, 2004. Todas as ciclodextrinas utilizadas nesse estudo foram bem toleradas pelo *stratum corneum*, com exceção dos derivados dimetilados.

Várias estratégias têm sido investigadas para reduzir a penetração de filtros solares na pele. A utilização de ciclodextrinas para formar compostos de inclusão pode diminuir essa absorção cutânea diminuindo também os riscos toxicológicos (SIMEONI *et al.*, 2005).

Em preparações cosméticas, o uso de surfatantes e solubilizantes às vezes se depara com alguns obstáculos, como a irritação cutânea. A HP β -CD tem uma vantagem significativa sobre os surfatantes no que diz respeito à solubilidade de fragrâncias retendo-as na superfície da pele. Quando comparados com os demais cosméticos, os compostos de HP β -CD mantêm o aroma por um período de tempo mais prolongado e recentemente tomam espaço no mercado, sendo que estudos têm comprovado que a HP β -CD é um material seguro para ser usado em perfumes e cosméticos (IRIE e UEKAMA, 1997).

2.1.5. Complexo de inclusão

Complexos de inclusão são compostos moleculares que têm uma estrutura na qual um composto (molécula hospedeira) inclui um outro. O composto incluído (molécula hóspede) é situado na cavidade do hospedeiro sem afetar significativamente a estrutura do mesmo (SZEJTLI, 1988).

As ciclodextrinas podem ser consideradas como cápsulas vazias de tamanho molecular (FRÖMMING e SZEJTLI, 1994). Portanto, uma das propriedades mais importantes das ciclodextrinas é sua habilidade para formar complexos de inclusão com várias moléculas hóspedes (DUCHÊNE, 1987).

Em solução aquosa, e na ausência da molécula hóspede, a cavidade levemente apolar, que atua como hospedeira, é ocupada por moléculas de água, que são energeticamente desfavoráveis, dada a natureza da interação polar-apolar. Contudo, uma molécula hóspede específica, menos polar que a água, quando adicionada à solução de ciclodextrina, expulsa as moléculas de água e ocupa ela própria esta cavidade, se suas dimensões moleculares corresponderem àquela da cavidade da CD (SZEJTLI, 1998). A Figura 2.6 apresenta um exemplo típico de formação de complexo de inclusão, em que as moléculas de água, internas à cavidade da ciclodextrina no início da reação, são substituídas pela molécula de linalol.

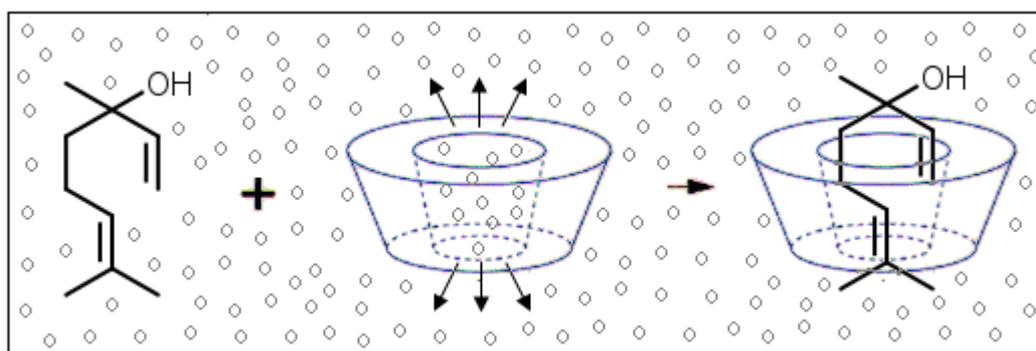


Figura 2.6 – Representação esquemática da formação do complexo de inclusão. O linalol é a molécula hóspede e os pequenos círculos representam as moléculas de água.

Embora a liberação de moléculas de água, ricas em entalpia, da cavidade da CD é provavelmente uma importante força motriz para a formação do complexo de inclusão ciclodextrina-molécula hóspede, outras forças também são importantes. Estas forças incluem interações de van der Waals, ligações de hidrogênio, mudanças nas tensões superfície-solvente, entre outras (DEL VALLE, 2004).

2.1.6. Equilíbrio

O complexo de inclusão com ciclodextrinas em solução é sempre um equilíbrio dinâmico ou cinético com os componentes livres, que pode ser representado pela Equação (2.1):



e,

$$K_c = \frac{[x]}{[a-mx]^m [b-nx]^n} \quad (2.2)$$

Onde: CD , G e $G-CD$ são a ciclodextrina, a molécula hóspede e o complexo de inclusão, respectivamente. O equilíbrio é quantitativamente descrito pela constante de estabilidade (K_c), definida pela Equação (2.2), onde x é a concentração molar do complexo de inclusão, a e b são as concentrações iniciais molares da ciclodextrina e da molécula hóspede, respectivamente, e m e n são os números molares da ciclodextrina e da molécula hóspede, respectivamente no complexo de inclusão (HIRAYAMA e UEKAMA, 1987).

Uma constante de estabilidade baixa significa que em solução, o complexo de inclusão será altamente dissociado. Por outro lado, uma alta constante de estabilidade significa que a inclusão estará presente até mesmo na forma não dissociada, em solução. O conhecimento desta constante é muito útil, porque governa o rendimento da formação de inclusão assim como o comportamento da inclusão em meio líquido. Esta constante depende não somente da natureza da molécula hóspede e da ciclodextrina, mas também da natureza do meio de inclusão (DUCHÊNE *et al.*, 1999).

2.1.7. Pré-requisitos para a Formação do Complexo

2.1.7.1. Compatibilidade geométrica

As ciclodextrinas são capazes de formar complexos de inclusão com compostos que tenham um tamanho compatível com as dimensões da cavidade. Os fatores geométricos são mais decisivos que os fatores químicos na determinação do tipo de molécula hóspede que pode penetrar na cavidade da ciclodextrina (SZEJTLI, 1988).

As α -, β - e γ -ciclodextrinas, com diferentes diâmetros internos, são capazes de acomodar moléculas de tamanhos diferentes. Desta forma, para moléculas pequenas é mais fácil formar complexos com α - e β -CD devido à compatibilidade da molécula hóspede e da CD. Já no caso da γ -CD, se a molécula hóspede for muito pequena o encaixe torna-se desfavorável devido ao tamanho muito maior da cavidade desta CD (SZEJTLI, 1988; VENTURINI *et al.*, 2008).

As moléculas inclusas normalmente são orientadas na molécula hospedeira de forma a alcançar o contato máximo entre a parte hidrofóbica da molécula hóspede e a cavidade apolar da ciclodextrina. A parte hidrofílica da molécula hóspede permanece tão longe quanto possível, na parte exterior da cavidade. Isto garante o máximo contato com o solvente e com os grupos hidroxila do hospedeiro (SZEJTLI, 1988).

Usualmente, são formados os complexos 1:1 (CD:hóspede), mas, quando uma molécula hóspede é muito longa para se acomodar em uma cavidade, a sua outra extremidade também é responsável pela formação do complexo e, assim, podem ser formados os complexos 1:2, 2:1, 2:2, 3:1, 3:2, 4:5 etc (BEKERS *et al.*, 1991). A inserção parcial de alguns grupos ou cadeias laterais da molécula dentro da cavidade da CD também é possível (SZEJTLI, 1988).

2.1.7.2. Polaridade

A formação do complexo também depende da polaridade da molécula hóspede. Moléculas fortemente hidrofílicas, fortemente hidratadas e com a presença de grupos ionizáveis não são, ou são muito fracamente, complexáveis. Apenas moléculas que são menos polares que a água podem ser complexadas por ciclodextrinas (SZEJTLI, 1988).

2.1.7.3. Meio

A presença de um solvente não é condição necessária para a formação de um complexo de inclusão. A mistura de β -CD com ácido salicílico leva à formação de complexos na proporção molar 1:1, após alguns meses, à temperatura ambiente. Este processo pode ser monitorado acompanhando-se o padrão de raio-X (SZEJTLI, 1988).

Com hóspedes não-sublimáveis este processo é impraticável, devido à sua lentidão. A complexação é, portanto, realizada na presença de água. A formação do complexo em solução é um processo muito rápido, contudo, substâncias com boa solubilidade formam,

geralmente, complexos fracos. Os hóspedes que formam complexos mais estáveis são pouco solúveis em água. Para alcançar um equilíbrio em solução aquosa, ou um longo tempo de reação é necessário, ou o hóspede deve ser dissolvido em solventes orgânicos. A seleção do solvente é restrita, exceto para alguns solventes fortemente hidrofílicos e com estrutura molecular pequena, tais como metanol, etilenoglicol, dietilenoglicol, glicerina entre outros. Muitos não podem ser aplicados, pois formam complexos estáveis, tais como piridina e tolueno (SZEJTLI, 1988).

2.1.8. Métodos de Formação de Complexos de Inclusão

Não existe um método universal para a preparação de complexos em ciclodextrina. O método deve ser feito “sob medida” para a molécula hóspede, e de acordo com a finalidade: quer seja para uma pequena escala em laboratório, ou para uma larga escala de produção industrial (SZEJTLI, 1988).

Vários métodos podem ser empregados para formar complexos com ciclodextrinas.

Co-precipitação: Este método é o mais amplamente utilizado em laboratório. A ciclodextrina é dissolvida em água e o hóspede é adicionado lentamente, enquanto a solução de ciclodextrina é agitada. Se for escolhida uma concentração de ciclodextrina suficientemente alta, a solubilidade do complexo CD-hóspede será excedida enquanto a reação de complexação prossegue, ou quando um resfriamento for aplicado (DEL VALLE, 2004).

O precipitado poderá ser coletado por decantação, centrifugação ou filtração, e poderá ser lavado com uma pequena quantidade de água ou outro solvente miscível em água como etanol, metanol ou acetona (DEL VALLE, 2004).

A principal desvantagem deste método está na ampliação da escala. Devido à solubilidade limitada da ciclodextrina, grandes volumes de água devem ser empregados. A capacidade do tanque, tempo e energias de aquecimento e resfriamento podem se tornar importantes fatores de custo. O tratamento e disposição do “licor-mãe” obtido depois da coleta do complexo também pode ser um problema. Isto pode ser reduzido em muitos casos pela reciclagem do “licor-mãe”. Além disso, alguns complexos não precipitam e, portanto, não podem ser separados (BERGAMASCO, 2003).

Suspensão (slurry): Neste método, a ciclodextrina e o hóspede não estão dissolvidos, mas finamente suspensos em água à temperatura ambiente, com intensa agitação. Geralmente, uma parte de ciclodextrina é misturada com duas partes de água,

formando uma suspensão. A molécula hóspede, para ser incluída, ou é dissolvida em um componente adequado ou adicionada diretamente (sem uso de solvente) à suspensão de ciclodextrina (FRÖMMING e SZEJTLI, 1994).

Este método é o mais viável para propósitos industriais, pois a quantidade de água utilizada não é tão grande, o aquecimento exigido é convencional e, raramente necessita de qualquer investimento adicional, sendo que a pasta obtida pode ser facilmente seca em secador por atomização ou liofilizador (MARTINS, 2002).

Amassamento (kneading): Este método é aplicável a ingredientes ativos fracamente solúveis em água. A ciclodextrina é macerada intensamente com uma pequena quantidade de água, formando uma pasta, e o hóspede é adicionado diretamente, sem o uso de qualquer solvente, seguindo-se um amassamento da mistura. O tempo de amassamento depende do hóspede (FRÖMMING e SZEJTLI, 1994).

O complexo resultante pode ser seco diretamente ou lavado com água, ou solvente orgânico, para remover o hóspede livre misturado ao complexo de inclusão. Algumas vezes as pastas secam formando uma massa firme ao invés de um pó fino. Isto depende do hóspede e da quantidade de água (ou solvente) empregado na pasta. Geralmente, a massa firme pode ser seca completamente e triturada para se obter uma forma em pó da mistura contendo o complexo (BERGAMASCO, 2003).

Este método, fácil para aplicações industriais, está longe de ser recomendado para a obtenção de uma inclusão pura. A lavagem com solvente orgânico pode remover uma quantidade variável do hóspede já incluso devido ao seu coeficiente de partição em favor do solvente orgânico (DUCHÊNE, 1988).

Mistura física: Alguns hóspedes podem ser complexados pela simples mistura destes com a ciclodextrina. A mistura física é mais aplicável a óleos ou hóspedes líquidos. O tempo de mistura exigido é variável e depende do hóspede. Geralmente, este método é realizado à temperatura ambiente e é uma variação do método do amassamento (BERGAMASCO, 2003).

A principal vantagem deste método é que não há adição de água, a menos que seja usada na lavagem do complexo. As desvantagens são os riscos de endurecimento em maior escala de processamento, resultando em uma mistura de qualidade insuficiente para a formação do complexo e, com muitos hóspedes, a maior extensão do tempo exigido (BERGAMASCO, 2003).

2.1.9. Caracterização dos Complexos de Inclusão

Não há garantia de que o pó microcristalino obtido pela mistura da ciclodextrina e a solução de um hóspede em potencial, ou em suspensão ou em pasta, seja verdadeiramente um complexo de inclusão homogêneo. Muitos compostos não podem ser complexados (FRÖMMING e SZEJTLI, 1994).

A interação entre a cavidade do hospedeiro e o hóspede causa uma perturbação estrutural do hóspede e conseqüentemente uma modificação de suas propriedades físicas, químicas e biológicas (DUCHÊNE, 1987).

Os complexos podem ser caracterizados empregando-se diferentes técnicas. Algumas destas técnicas são apresentadas a seguir.

Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Prótons (RMN- H^1): Esta técnica representa uma das mais potentes ferramentas usadas para descrever a formação de um complexo de inclusão em ciclodextrinas (SCHNEIDER *et al.*, 1998).

Na molécula de β -ciclodextrina, as unidades de glicose possuem grupos hidroxilas primárias e secundárias nas regiões terminais da estrutura toroidal. Os prótons H(3) e H(5) são direcionados para o interior da cavidade da molécula, enquanto H(1), H(2) e H(4) estão localizados no seu exterior (Figura 2.7). Dessa forma, se a molécula hóspede está acomodada na cavidade, então os prótons localizados no interior da cavidade, H(3) e H(5), ou próximo a ela, H(6), devem estar deslocados. Alternativamente, se a associação ocorrer no exterior da estrutura toroidal, H(1), H(2) e/ou H(4) devem ser afetados (LIMA, 2001; SZEJTLI, 1988).

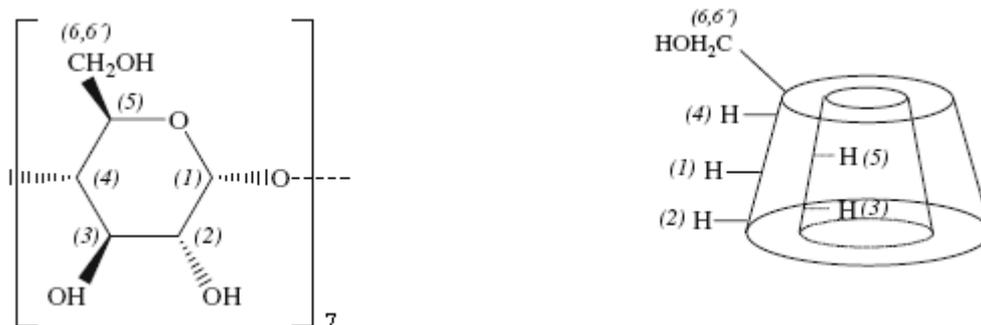


Figura 2.7 – Estrutura da β -ciclodextrina. Posições dos átomos de hidrogênio dentro e fora da cavidade da ciclodextrina (SLAVĚTÍNSKÁ *et al.*, 2008).

A modificação nos sinais da CD é consequência direta das alterações causadas pela associação com o substrato, que altera o microambiente ao redor dos átomos de hidrogênio

no interior da cavidade. Da mesma forma, o substrato incluso sofre alteração na leitura dos sinais correspondentes aos átomos que penetram na cavidade da CD, a qual constitui um microambiente diferente daquele em que ele estava originalmente solvatado (VENTURINI *et al.*, 2008).

Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC): Esta técnica pode ser usada para demonstrar a complexação de alguns hóspedes.

- Hóspede com alto ponto de fusão e ebulição: a DSC revela dois picos para a ciclodextrina livre. A 100°C há um pico para a liberação de água, e a 300°C um pico aparece como a decomposição da ciclodextrina. Muitos complexos não têm pico, ou um pico reduzido a 100°C que resulta do deslocamento das moléculas de água da cavidade pelo hóspede.
- Hóspedes voláteis: a formação do complexo com hóspedes voláteis resulta em um aumento na temperatura de ebulição do hóspede. Assim, a temperatura de ebulição aumentada é uma indicação de complexação.
- Hóspedes com baixo ponto de fusão: similarmente, a ausência de um pico de fusão para alguns hóspedes é uma indicação de complexação. Esta técnica é limitada para aqueles hóspedes que têm ponto de fusão ou ebulição menor que a temperatura de decomposição da ciclodextrina (300°C) ou que é maior ou menor que a da água (100°C) (BERGAMASCO, 2003).

Termogravimetria (TGA) e Termogravimetria Diferencial (DTG): Estas técnicas fornecem dados quantitativos de perda de massa com o aumento da temperatura. A ciclodextrina perde seu teor de água quando a temperatura de aquecimento se aproxima de 100°C e começa a se decompor acima de 250°C. Este método é adequado para determinar se um produto particular é um complexo verdadeiro. Se a substância hóspede não está complexada, então, frequentemente sofre alguma alteração antes da degradação térmica da ciclodextrina (250-300°C). Esta alteração pode ser devido à evaporação, decomposição, oxidação, fusão ou transição polimórfica (SZEJTLI, 1988).

Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR): Esta técnica é de uso limitado na investigação de complexos de inclusão com ciclodextrinas. As bandas características da ciclodextrina são dificilmente influenciadas pela formação do complexo. As bandas devido à parte inclusa da molécula hóspede são geralmente mudadas ou suas intensidades são alteradas, porém, se a massa da molécula hóspede exceder 5-15% da

massa do complexo, estas alterações podem ser ocultadas pelo espectro da molécula hospedeira (SZEJTLI, 1982).

Determinação da constante de estabilidade: As medidas das constantes de estabilidade (K_c) ou de dissociação (K_d) do complexo molécula hóspede-ciclodextrina são muito importantes, uma vez que estes parâmetros caracterizam mudanças nas propriedades físico-químicas da molécula hóspede em função da inclusão. A maioria dos métodos para se determinar os valores de K são baseados em titular-se certas propriedades físicas e químicas da molécula hóspede com ciclodextrina, e analisar suas dependências de concentração. Algumas das propriedades em solução a serem tituladas são: solubilidade aquosa, reatividade química, absorvidade molar, medidas de solubilidade de fases (HIRAYAMA e UEKAMA, 1987; LOFTSSON, 1998).

Diagrama de solubilidade de fases: A teoria desenvolvida por Higuchi e Connors (1965) constitui a aproximação mais utilizada na caracterização de complexos de inclusão em solução. 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. Experimentalmente, a substância (substrato) de interesse é adicionada a diversos frascos numa quantidade excessiva. A estes frascos é adicionada uma solução aquosa de CDs em diferentes concentrações. A suspensão formada é agitada à temperatura constante até que o equilíbrio seja atingido. A solução é então analisada com relação à concentração total do substrato. Um diagrama de solubilidade de fases é construído plotando-se a concentração molar total do substrato em função da concentração molar total de ciclodextrina adicionada.

Um diagrama de solubilidade de fases preparado nestas condições pode resultar em duas categorias, **tipo A** e **tipo B**, conforme Figura 2.8. Segundo esta teoria, se classifica como perfil do **tipo A**, quando a solubilidade do substrato aumenta com o incremento da concentração de CD. Quando o complexo é de primeira ordem com relação à CD, e de primeira ou superior ordem com relação ao substrato, um perfil **tipo A_L** é obtido. Se o complexo formado é de primeira ordem em relação ao hóspede, mas de segunda ou superior ordem em relação à CD, o perfil de solubilidade obtido possui um desvio positivo da linearidade, sendo classificado como diagrama do **tipo A_P**. Perfis do **tipo A_N** possuem interpretação mais complexa devido à multiplicidade de fenômenos que podem ocorrer. 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 inclusão.

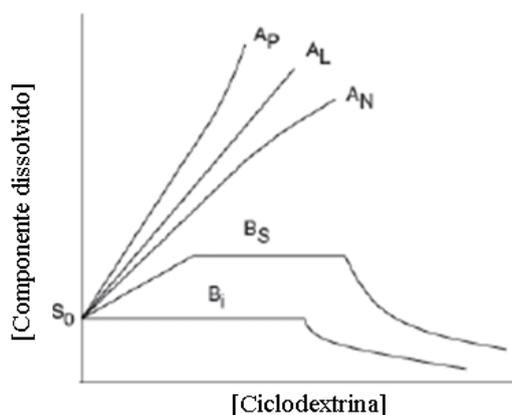


Figura 2.8 – Diagrama de solubilidade de fases.

Este diagrama de solubilidade de fases não fornece apenas avaliações qualitativas dos complexos formados, mas também pode ser usado para estimar a constante de estabilidade do complexo de inclusão. A partir da Equação (2.1), a constante de estabilidade (K) para a formação do complexo de inclusão $[G_n-CD_m]$ pode ser representada pelas Equações (2.3) a (2.6):

$$K = \frac{[G_n - CD_m]}{[G]^n [CD]^m} \quad (2.3)$$

$$[G] = G_0 \quad (2.4)$$

$$[G]_t = G_0 + n [G_n - CD_m] \quad (2.5)$$

$$[CD]_t = [CD] + m [G_n - CD_m] \quad (2.6)$$

Portanto, os valores de $[G_n-CD_m]$, $[G]$ e $[CD]$ podem ser obtidos a partir das Equações (2.5) e (2.6):

$$[G_n - CD_m] = \frac{[G]_t - G_0}{n} \quad (2.7)$$

$$[CD] = [CD]_t - m [G_n - CD_m] \quad (2.8)$$

onde: G_0 é a solubilidade de equilíbrio da molécula hóspede (isto é, na ausência de CD), $[G]_t$ é a concentração total da molécula hóspede no sistema (complexada e não complexada) e $[CD]_t$ é a concentração total de ciclodextrina no sistema. Combinando as Equações (2.3) a (2.7), e considerando um sistema de primeira ordem em relação à ciclodextrina ($m = 1$), tem-se:

$$[G]_t = \frac{nKG_0^n [CD]_t}{1 + KG_0^n} + G_0 \quad (2.9)$$

Um gráfico de $[G]_t$ em função da $[CD]_t$ para a formação do complexo de inclusão G_n - CD_m fornece uma reta com o intercepto em G_0 e coeficiente angular dado por:

$$\text{inclinação} = \frac{nKG_0^n}{1 + KG_0^n} \quad (2.10)$$

Para um complexo de inclusão de proporção molar 1:1 (molécula hóspede:ciclodextrina), $n = 1$ e a Equação (2.10) se torna:

$$K_{1:1} = \frac{\text{inclinação}}{G_0(1 - \text{inclinação})} \quad (2.11)$$

Eficiência de complexação: Um outro método para avaliar as ciclodextrinas e seu potencial de solubilização é a determinação da eficiência de complexação (EC), que é a razão entre o complexo formado e a ciclodextrina dissolvida, e pode ser obtida da inclinação do diagrama de solubilidade de fases (LOFTSSON *et al.*, 2005):

$$EC = G_0 \cdot K_{1:1} = \frac{[G - CD]}{[CD]} = \frac{\text{inclinação}}{1 - \text{inclinação}} \quad (2.12)$$

onde: $[G-CD]$ é a concentração do complexo dissolvido, $[CD]$ é a concentração da ciclodextrina dissolvida.

A razão G:CD é dada, então, pela Equação (2.13):

$$G : CD = 1 : \left(1 + \frac{1}{EC} \right) \quad (2.13)$$

Análise da decomposição térmica do complexo de inclusão: A análise do mecanismo cinético da decomposição térmica e a estabilidade dos complexos de inclusão de ciclodextrinas é muito útil, pois revela a natureza do fenômeno de inclusão, e permite estimar a aplicação potencial prática das CDs em muitas indústrias (SONG *et al.*, 2008).

Ozawa (1965) propôs uma metodologia para avaliar a decomposição térmica de amostras sólidas a partir de análise termogravimétrica não isotérmica. A Equação (2.14) pode representar a cinética de reação de decomposição-fusão da ciclodextrina complexada.

$$\frac{dx}{dt} = k \cdot f(x) = A \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right) f(x) \quad (2.14)$$

onde: x é a fração de perda de massa no tempo de aquecimento t , k é uma constante da taxa de aquecimento, E_a é a energia de ativação aparente, A , R e T são o fator de frequência, constante dos gases e temperatura absoluta, respectivamente. E $f(x)$ depende somente da fração de perda de massa relacionada ao mecanismo de reação.

A taxa de aquecimento é definida por:

$$\zeta = \frac{dT}{dt} \quad (2.15)$$

Substituindo a Equação (2.15) na Equação (2.14):

$$\frac{dx}{dT} = \frac{dx}{dt} \cdot \frac{dt}{dT} = k \cdot f(x) \cdot \frac{1}{\zeta} = \frac{A}{\zeta} \cdot \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right) \cdot f(x) \quad (2.16)$$

Separando as variáveis e integrando obtém-se:

$$\int_0^x \frac{dx}{f(x)} = \frac{A}{\zeta} \cdot \int_{T_0}^T \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right) dT \quad (2.17)$$

ou

$$g(x) = \frac{A \cdot E_a}{\zeta \cdot R} \cdot P\left(\frac{E_a}{RT}\right) \quad (2.18)$$

onde: $P(E_a/RT)$ é uma função (OZAWA, 1965) e pode ser aproximada pela Equação (2.19):

$$\log P\left(\frac{E_a}{RT}\right) = -2,315 - 0,4567 \frac{E_a}{RT} \quad (2.19)$$

Substituindo a Equação (2.19) na Equação (2.18), obtém-se a relação mostrada na Equação (2.20):

$$\log \zeta = \log\left(\frac{A \cdot E_a}{R \cdot f(x)}\right) - 2,315 - 0,4567 \frac{E_a}{RT} \quad (2.20)$$

Como $f(x)$ não varia para a mesma fração de perda de massa, os parâmetros cinéticos da dissociação térmica da ciclodextrina complexada podem ser determinados baseados na inclinação e interação de um ajuste linear de $\log \zeta$ em função $1/T$. E como foi considerada uma reação de dissociação simples, $f(x)$ pode ser descrita pela Equação (2.21):

$$f(x) = (1 - x)^n \quad (2.21)$$

onde: n é a ordem da reação.

Substituindo a Equação (2.21) na Equação (2.17) pode-se integrar e, considerando $n = 1$, obtém-se a Equação (2.22).

$$\ln\{\ln[1/(1-x)]\} = \frac{-E_a}{R} \cdot \frac{1}{T} + C \quad (2.22)$$

onde: C é uma constante.

Se o gráfico de $\ln\{\ln[1/(1-x)]\}$ em função $1/T$ mostrar uma curva linear com uma boa correlação linear pode-se concluir que as considerações feitas estão corretas, ou seja, as reações são simples e de primeira ordem ($n = 1$) (SONG *et al.*, 2008).

2.1.10. Aplicações das Ciclodextrinas

Um grande número de indústrias aplica ciclodextrinas em seus produtos buscando uma melhora da qualidade dos mesmos (DUCHÊNE, 1987).

As ciclodextrinas são usadas em alimentos, fármacos, cosméticos, produtos domésticos, agroquímicos, indústria têxtil, indústria de papel, tecnologia química, química analítica entre outras para: (i) a estabilização: frente à luz, radiação UV, temperatura, oxidação, hidrólise; (ii) a solubilização: aumento da solubilidade em água, substituição de solventes orgânicos, mudanças de propriedades reológicas; (iii) a liberação controlada de ingredientes ativos; (iv) mascarar odores e gostos desagradáveis; (v) aumentar a biodisponibilidade; (vi) a extração seletiva; (vii) efetivar limpezas (MATIOLI *et al.*, 2000).

Os seguintes trabalhos, sobre novas aplicações de ciclodextrinas, foram apresentados no 14th *International Cyclodextrins Symposium*, no Japão, em maio de 2008.

- **Biorremediação de solos contaminados por hidrocarbonetos com ciclodextrinas como aditivos:** A contaminação do solo com substâncias químicas

perigosas e seus associados riscos para o homem e para o ambiente é uma discussão atual. Similarmente aos surfatantes, as ciclodextrinas melhoram a solubilidade aquosa de hidrocarbonetos, hidrocarbonetos clorados, pesticidas, aumentando sua desorção do solo, acelerando seu transporte e aumentando sua viabilidade. O mecanismo, porém, é diferente: os surfatantes formam emulsões enquanto as ciclodextrinas dissolvem os contaminantes por inclusão molecular. Enquanto os surfatantes podem ser tóxicos para os microrganismos, as ciclodextrinas melhoram suas condições de vida, comprovada pelo aumento da concentração de micróbios em solos tratados com ciclodextrinas (FENYVESI *et al.*, 2008).

- **Nova formação do complexo ácido salicílico/ γ -ciclodextrina:** As ciclodextrinas são usadas como aditivos farmacêuticos com o propósito de solubilização e estabilização de princípios ativos. Higashi *et al.* (2008) estudaram a complexação do ácido salicílico e da substância anti-inflamatória ketoprofeno (KPF) em γ -CD, com o intuito de obter um novo complexo em que dois diferentes tipos de princípios ativos são incorporados. O novo complexo pode ser candidato a uma nova formulação.
- **Inclusão do eugenol em β -ciclodextrina e 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina e suas características de liberação:** O eugenol é um óleo essencial extraído do cravo-da-índia, e apresenta atividades biológicas como ação anti-inflamatória, analgésica e bactericida. Porém, este composto é sensível à luz e possui uma baixa solubilidade em água. A inclusão em ciclodextrinas pode melhorar as propriedades físico-químicas do eugenol. Neste estudo foi avaliada a eficiência de inclusão do eugenol nas ciclodextrinas e suas características de liberação. A complexação e a eficiência foram maiores numa razão molar de 1:1 entre a ciclodextrina e o eugenol. No Espectro de FT-IR dos complexos de inclusão foi observado um pico adicional de intensidade a 1500 cm^{-1} do composto aromático de eugenol. Isto indicou a formação do complexo de inclusão entre a ciclodextrina e o eugenol. No estudo da liberação dos complexos de inclusão foi observado o mesmo tempo de liberação total do eugenol tanto para a β -CD quanto para a HP β -CD (3 h, a 32°C). Porém, para um período mais longo, a liberação total de eugenol da HP β -CD foi maior que o da β -CD (NUCHUCHUA *et al.*, 2008).
- **Complexos de inclusão formados entre derivados de ciclodextrinas e compostos aromáticos clorados em meio orgânico apolar:** A habilidade das ciclodextrinas de formar complexos de inclusão com moléculas orgânicas tem sido

aproveitada em diversas áreas. Assim, compostos de inclusão são formados em meio aquoso ou diversos meios orgânicos polares. Por outro lado, pouca atenção tem sido dada à formação de complexos com ciclodextrinas em meios orgânicos apolares. Se for desenvolvido um derivado de ciclodextrina capaz de formar complexos de inclusão em meio orgânico apolar, então, pode-se abrir uma nova área de aplicação para as ciclodextrinas. Neste trabalho, foi examinada a inclusão de diversos compostos aromáticos em meio orgânico apolar. Algumas foram obtidas com sucesso. Os complexos de inclusão formados foram examinados utilizando o método de RMN- H^1 , o qual indicou a inclusão das moléculas hóspedes na cavidade da Si- β -CD. Nos casos dos outros tipos de ciclodextrinas derivadas incluindo Me-CDs, Si- α -CD e Bn-CDs, os complexos de inclusão raramente foram formados (KIDA *et al.*, 2008).

- **Aumento da solubilidade da glabridina pela inclusão em β -ciclodextrina e γ -ciclodextrina:** Glabridina é o principal componente da fração hidrofóbica do extrato de alcaçuz. Ela é conhecida por seus efeitos benéficos na pele devido à sua ação anti-inflamatória e suas propriedades antioxidantes. Como a glabridina é pouco solúvel em água, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da β -CD e da γ -CD na solubilidade deste composto. O estudo de solubilidade de fases (HIGUCHI e CONNORS, 1965) revelou que quanto maior a concentração das ciclodextrinas, maior a solubilidade da glabridina. Este teste também sugeriu uma estequiometria de 1:1 (β -CD:glabridina) com constantes de estabilidade ($K_{1:1}$) de 2082 M^{-1} e 746 M^{-1} para os complexos de glabridina- β -CD e glabridina- γ -CD, respectivamente. O complexo de inclusão glabridina- β -CD apresentou-se mais solúvel comparado ao complexo glabridina- γ -CD e cerca de 60 vezes mais solúvel que a glabridina pura. Estudos de DSC, FT-IR e DRX mostraram que ambos os complexos de inclusão formaram uma mistura entre glabridina complexada e glabridina livre dispersa na superfície das ciclodextrinas (PITAKSAKSAELEE e KAEWNOPPARAT, 2008).
- **Melhoramento das propriedades organolépticas do timol, carvacrol e γ -terpineno usando β -ciclodextrina:** Um importante uso das ciclodextrinas é a inclusão de agentes com fragrâncias desagradáveis que desempenham a função principal em alimentos, cosméticos e fármacos. O timol, o carvacrol e o γ -terpineno em sua forma pura, como óleos essenciais, possuem uma fragrância forte e desagradável e podem causar, quando inalados, irritação respiratória. Devido a estes problemas, estas substâncias foram complexadas em ciclodextrinas para

diminuir seu odor. Do estudo de solubilidade, o timol apresentou um diagrama do tipo A ($K \approx 730 \text{ M}^{-1}$) e o carvacrol apresentou um diagrama do tipo B ($K \approx 105 \text{ M}^{-1}$), mas o γ -terpineno não mostrou nenhum tipo claro de curva em nenhum dos experimentos com diferentes razões de solução aquosa de etanol. Isso mostrou que o γ -terpineno não forma complexos estáveis com a β -CD. Assim, de acordo com estes resultados e com a análise estatística sensorial os autores concluíram que o timol e o carvacrol forneceram os resultados mais promissores e podem ser assunto de outras pesquisas (DALETOS *et al.*, 2008).

- **Cinética da liberação de vários flavorizantes incluídos em ciclodextrinas modificadas:** Quatro diferentes tipos de flavorizantes, d-limoneno, l-mentol, isotiocianato (AITC) e etil n-butirato foram usados como compostos hóspedes e incluídos em dois tipos diferentes de ciclodextrinas modificadas (HP β -CD e RM β -CD). O objetivo deste estudo foi de examinar os efeitos de temperatura e umidade relativa nas características de liberação dos compostos hóspedes. Geralmente, os flavorizantes aromáticos como o d-limoneno e o l-mentol são difíceis de serem liberados. Porém, o AITC foi o que apresentou a interação hóspede-hospedeiro mais instável. As energias cinéticas de liberação do d-limoneno e do l-mentol foram, aproximadamente, o dobro das apresentadas pelo AITC e pelo etil n-butirato. Isto implica que, do ponto de vista termogravimétrico, estes flavorizantes formados são estáveis e de difícil liberação durante o armazenamento (FURUTA *et al.*, 2008).
- **Fixação de ciclodextrinas em papéis de saquinhos de chá e inclusão de aroma:** A fixação de ciclodextrinas e seus derivados em superfícies celulósicas promove aplicações interessantes. Uma vez fixadas num suporte celulósico, as ciclodextrinas, de cavidades vazias, podem ser usadas para prender diferentes tipos de moléculas hidrofóbicas na superfície do material celulósico e liberá-los lentamente. Neste estudo, as ciclodextrinas foram fixas em papéis de saquinhos de chás. Os resultados demonstraram que o agente flavorizante (vanilina) pode ser incluso e liberado das ciclodextrinas fixas nos suportes, e isto forneceu um grande potencial para outras diversas aplicações comerciais (BERGAMASCO *et al.*, 2008).
- **Tretinoína – complexos de ciclodextrina para administração tópica no tratamento da acne:** Substâncias da família dos α - e β -hidroxiácidos possuem atividade terapêutica no tratamento da acne e hiperqueratinização, e são

amplamente usadas em formulações tópicas. Contudo, estas substâncias possuem baixa solubilidade em água e estabilidade reduzida. Este estudo demonstrou que é possível complexar a tretinoína em ciclodextrina modificada DIMEB, melhorando sua solubilidade e estabilidade (ASCENSO e MARQUES, 2008).

2.1.10.1. Aplicações das ciclodextrinas em cosméticos

A cosmetologia é uma área que demanda o uso de ciclodextrinas, principalmente na supressão volátil de perfumes, refrescantes ambientais e detergentes, pela liberação controlada de fragrâncias dos complexos de inclusão (DEL VALLE, 2004).

O maior benefício das ciclodextrinas neste setor são o aumento da solubilidade em água de substâncias lipofílicas; conversão de líquidos, ou substâncias oleosas, na forma de pó; aumento da estabilidade física e química de moléculas hóspedes protegendo-as contra decomposição, oxidação, hidrólise ou perda por evaporação; liberação controlada de ingredientes ativos; redução ou prevenção da irritação da pele; prevenção de interações entre vários ingredientes de formulação; aumento ou diminuição da absorção de vários compostos na pele; estabilização de emulsões e suspensões e redução ou eliminação de odores indesejáveis (NUMANOGLU *et al.*, 2007).

Muitos óleos essenciais são empregados em cosmetologia por apresentarem diferentes atividades. Por exemplo, a essência de camomila, que exibe uma atividade anti-inflamatória, é um óleo altamente instável, quanto à volatilidade e oxidação. A inclusão do extrato de camomila em β -ciclodextrina resulta em uma substância sólida e este método serve para reduzir a perda do perfume por evaporação (DUCHÊNE, 1987).

O ácido ferúlico é um antioxidante altamente efetivo, aprovado no Japão como protetor solar, porém é pouco adequado para aplicações cosméticas devido à sua baixa estabilidade físico-química. Anselmi *et al.* (2008) prepararam um complexo de inclusão do ácido ferúlico com α -ciclodextrina, e os resultados mostraram que a inclusão melhorou a estabilidade química do ácido contra raios UVB, pois nenhum produto da degradação foi formado após a irradiação, e melhorou a biodisponibilidade do ingrediente na pele, diminuindo sua liberação (20% de liberação do complexo quando comparada com 50% de liberação do ácido na forma livre, após 420 minutos de tratamento).

As ciclodextrinas podem ser usadas também para reduzir os maus odores de certos componentes cosméticos. Assim, Shiseido (1982), citado por Duchêne (1987), utilizou as

ciclodextrinas para diminuir o odor da mercaptana, usada em preparações de fixadores de cabelo. Similarmente, por inclusão de iodo em ciclodextrinas, Hirose (1976), citado por Duchêne (1987), mascarou o odor deste antisséptico, e em seguida o aplicou em preparações para a prevenção da deterioração dos dentes.

O uso de fragrâncias complexadas em ciclodextrinas em produtos para a pele, tal como talco em pó, estabiliza a fragrância contra a perda por evaporação e oxidação durante um longo período. A eficácia antimicrobiana do produto é também melhorada (DEL VALLE, 2004).

Uma combinação de β -ciclodextrina com uma fragrância foi adicionada a um xampu convencional (baseada em laurilsulfato de sódio e lauriletorsulfato). Testes de irritação primária nos olhos realizados em coelhos mostraram um decréscimo nesta irritação. A inclusão em ciclodextrina ajudou a estabilizar o perfume diminuindo assim a presença dos produtos irritantes de degradação, e também diminuiu o efeito irritante do próprio perfume (DUCHÊNE, 1987).

Um estudo realizado por Numanoğlu *et al.* (2007) mostraram que o complexo de inclusão de 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina com as fragrâncias linalol e benzil acetato melhorou a solubilidade em água destas substâncias. Também, pelo processo de complexação, as fragrâncias líquidas foram obtidas na forma de pó, e as propriedades de manuseamento de formulações cosméticas foram melhoradas. A liberação controlada de linalol e benzil acetato foi alcançada pela preparação dos complexos, e a estabilidade destes compostos em formulações em gel foi melhorada.

Uma considerável parte das fragrâncias usadas em detergentes em pó é geralmente perdida durante a produção e estocagem do produto. Complexadas com ciclodextrina, estas fragrâncias são estáveis e podem ser deslocadas pelo contato das moléculas de detergente com água (SZEJTLI, 2003).

2.2 LINALOL

O linalol é um monoterpeneo referido como um componente prevalente em mais de 200 óleos de ervas, folhas, flores e madeira.

Uma das maiores fontes de linalol é o pau-rosa, uma árvore nativa da região amazônica. O óleo extraído desta madeira apresenta 80% de linalol na sua composição.

Durante décadas esta árvore teve uma grande exploração para a extração do linalol, e, devido a este fato, atualmente, o pau-rosa consta na lista do IBAMA como uma planta em perigo de extinção (KALIL FILHO, 1998).

Uma outra forma de obtenção do linalol, e que está sendo muito pesquisada atualmente, é a partir do manjeriço. O pesquisador Nilson Borlina Maia, do Instituto Agrônomo de Campinas (IAC) descobriu que o óleo de manjeriço, muito utilizado em indústrias de alimentos e perfumarias, apresenta 30% de linalol na sua composição (MAROTTI *et al.*, 1996; KALIL FILHO, 1998).

Este composto é uma importante fragrância química amplamente usada na indústria cosmética mundial, como fixador de fragrâncias. Pode ser encontrado em fragrâncias usadas em cosméticos, fragrâncias finas, xampus, sabonetes entre outros. É empregado também em detergentes e produtos de limpeza (LETIZIA *et al.*, 2003). De acordo com Sköld *et al.* (2004), o linalol foi detectado em 97% dos desodorantes do mercado da Europa e em 61% dos produtos domésticos e ocupacionais.

2.2.1. Propriedades do Linalol

Há duas formas isoméricas de linalol: R(-)-linalol (licareol) e S(+)-linalol (coriandrol). Os dois estereoisômeros têm diferentes odores e contribuem para o aroma de muitas plantas. O S(+)-linalol, encontrado em tomates e flores de laranjeira, tem um odor associado com flores, enquanto o R(-)-linalol tem um odor de lavanda e é tipicamente encontrado em lavandas e no manjeriço. A distribuição dos dois estereoisômeros varia em diferentes plantas. O S(+)-linalol e o R(-)-linalol são igualmente estáveis, por isso não há distinção entre eles (Figura 2.9) (BÄCKTORP *et al.*, 2006).

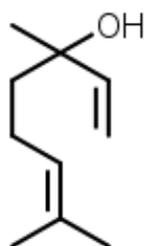


Figura 2.9 – Estrutura do linalol.

O linalol é um líquido incolor e relativamente volátil à temperatura ambiente. Suas principais propriedades são (LETÍZIA *et al.*, 2003):

- Fórmula molecular: $C_{10}H_{18}O$
- Massa molar: 154,25 g/mol
- Densidade: 0,858 – 0,868 g/cm³
- Ponto de fusão: < 20°C
- Ponto de ebulição: 198 – 199°C
- Solubilidade em água a 25°C: 0,16 g/100mL
- Coeficiente de partição: 2,97 (n-octanol/água)
- Solúvel em solventes orgânicos tais como etanol e éter.

Estudos toxicológicos e dermatológicos realizados com o linalol, quando empregado como ingrediente de fragrância, mostrou que esta substância pode ser utilizada com segurança pelas seguintes razões: apresentou toxicidade baixa, não possui um potencial significativo de produzir efeitos genotóxicos, não apresenta significativa irritação cutânea em humanos. A quantidade máxima de linalol estimada para uso em produtos cosméticos é de 0,3 mg/kg/dia (BICKERS *et al.*, 2003).

Estudos realizados por Sköld *et al.* (2002 e 2004) demonstraram que o linalol pode ser oxidado na presença do ar, à temperatura e pressão normal. Uma solução altamente concentrada de linalol (98%), quando exposta ao ar durante 10 semanas sofreu oxidação e teve um decréscimo de 20% do seu teor. Após 30 semanas, 50% do composto original foi consumido, e depois de 80 semanas somente 4% remanesceu. Uma análise cromatográfica das amostras mostrou o aparecimento de um grande número de picos, indicando que muitos compostos foram formados quando o linalol foi oxidado em ar.

CAPÍTULO III

MATERIAIS E MÉTODOS

Neste capítulo são apresentados os principais materiais e equipamentos utilizados, assim como a metodologia empregada no desenvolvimento experimental do trabalho.

3.1. MATERIAIS

3.1.1. Reagentes

O linalol (MM = 154,25 g/mol, lote nº 0702228) foi doado pela Linax – Indústria de Óleos Essenciais Naturais (Votuporanga-SP).

A α -ciclodextrina (MM = 972 g/mol, lote nº 276994-189, teor de umidade de 11,3%) foi adquirida da Fluka.

A β -ciclodextrina (MM = 1135 g/mol, lote nº A0062236001, teor de umidade de 16,3%) foi adquirida da Acros Organics.

A γ -ciclodextrina (MM = 1297 g/mol, lote nº 040504, teor de umidade de 6,8%) foi adquirida da Wacker Chemie AG.

A 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina (MM = 1460 g/mol, lote nº LI06508BI, teor de umidade de 12,3%) foi adquirida da Aldrich Chemical.

O solvente orgânico etanol (lote nº 210117, pureza de 99,5%) foi adquirido da Tedia Company.

Em todos os experimentos foi empregada água deionizada e ultra-filtrada num filtro de purificação com membrana de 0,22 μ m.

3.1.2. Equipamentos

Os principais equipamentos empregados no desenvolvimento do trabalho foram:

- Balança analítica METLER AE200;
- Estufa, marca QUIMIS, com circulação de ar;
- Centrífuga, marca JOUAN, modelo GR 20.22;

- Incubadora refrigerada com agitação, marca TECNAL, modelo TE-422;
- Banho termostático com agitação, tipo Dubnoff, marca TECNAL, modelo TE-053;
- Espectrofotômetro de Ressonância Magnética Nuclear de Prótons (RMN- H^1), marca VARIAN, modelo Mercury Plus BB, 300MHz;
- Termobalança, marca SHIMADZU, modelo TGA-50;
- Calorímetro diferencial de varredura, marca SHIMADZU, modelo DSC-50;
- Espectrofotômetro no infravermelho com transformada de Fourier, marca VARIAN, modelo 7000;
- Cromatógrafo líquido de alta performance (CLAE), marca GILSON, modelo 321, equipado com detector UV/VIS-152. Uso de coluna de fase reversa C18 (marca SGE, 250 x 4,6 mm e tamanho das partículas de 5 μ m). Composição da fase móvel: metanol (80%) e água (20%);
- Filtro de purificação de água, marca MILLIPAK 40 Sterile Millipore com membrana de 0,22 μ m;
- Filtro MILLIPORE, adaptado em seringa de vidro, membrana HV durapore em PVDF, 0,45 μ m de poro, 13 mm de diâmetro, branca e lisa;
- Agitador de tubos PHOENIX, modelo AT-56.

3.2. MÉTODOS

3.2.1. Determinação do Tempo de Agitação Necessário para Atingir o Equilíbrio de Complexação entre o Linalol e as Ciclodextrinas

Foram preparadas quatro soluções aquosas de 50 mL de ciclodextrinas: a primeira com 0,3402 g de α -CD (7 mM), a segunda com 0,4540 g de β -CD (8 mM), a terceira com 0,6485 g de γ -CD (10 mM), e a quarta com 0,7300 g de HP β -CD (10 mM). A cada solução de ciclodextrinas foram adicionados 0,25 g de linalol. Os erlenmeyers foram tampados com filme de PVC e adaptados numa incubadora refrigerada e com agitação. As soluções foram mantidas a 25°C por 48 h.

Ao longo de determinados tempos, foram retiradas alíquotas de 0,6 mL, diluídas em 1,4 mL de etanol, filtradas em filtro de Millipore (0,45 μm de poro) e analisadas em CLAE à temperatura ambiente.

3.2.2. Determinação das Constantes de Estabilidade (K_c)

Para a determinação da constante de equilíbrio (K_c) de complexação entre o linalol e as ciclodextrinas, utilizou-se o método de Higuchi & Connors (1965).

Prepararam-se soluções estoque de 50 mL, contendo ciclodextrinas, nas seguintes condições (massa seca): 1,2150 g de α -CD (25 mM), 0,8513 g de β -CD (15 mM), 1,6213 g de γ -CD (25 mM) e 1,8250 g de HP β -CD (25 mM). As ciclodextrinas apresentavam uma determinada umidade, a qual foi considerada na pesagem..

A partir da solução estoque foram realizadas diluições (10 mL) nas seguintes concentrações:

- α -CD: 0 mM; 3 mM; 5 mM; 10 mM; 15 mM; 20 mM; 25 mM.
- β -CD: 0 mM; 1 mM; 3 mM; 5 mM; 7 mM; 10 mM; 15 mM.
- γ -CD: 0 mM; 3 mM; 5 mM; 10 mM; 15 mM; 20 mM; 25 mM.
- HP β -CD: 0 mM; 3 mM; 5 mM; 10 mM; 15 mM; 20 mM; 25 mM.

Adicionou-se a cada diluição 0,05 g de linalol. Os frascos foram tampados e adaptados numa incubadora refrigerada e com agitação. As soluções foram mantidas a 25°C por 36 h.

Ao final do tempo de agitação, alíquotas de 0,6 mL eram coletadas, diluídas em 1,4 mL de etanol, filtradas em filtro de Millipore (0,45 μm de poro), e analisadas em CLAE à temperatura ambiente.

3.2.3. Preparação dos Complexos de Inclusão Linalol/Ciclodextrinas

Foram preparados complexos de inclusão colocando-se em contato a molécula hóspede (linalol) e a molécula hospedeira (β -CD, γ -CD ou HP β -CD), nas proporções molares de 1:1 e 1:2 (hóspede:hospedeiro), utilizando-se os métodos de co-precipitação e mistura física.

3.2.3.1. Co-precipitação

Prepararam-se três soluções aquosas de ciclodextrinas: dissolveram-se 0,9198 g de β -CD (0,81 mmol); 1,0511 g de γ -CD (0,81 mmol) e 1,1832 g de HP β -CD (0,81 mmol) em 40 mL de água ultra-filtrada.

A cada uma destas soluções adicionou-se, gota a gota, 0,125 g de linalol (0,81 mmol) diluído em 10 mL de etanol. Os frascos foram adaptados num banho termostático, com agitação, a 50°C.

Manteve-se a agitação por 15 minutos, e em seguida, diminuiu-se a temperatura para 25°C. Após as amostras atingirem a temperatura ambiente (aproximadamente 5 horas), os frascos foram levados ao refrigerador a 4°C por, aproximadamente, 16 h.

Após a refrigeração, coletou-se uma alíquota da solução sobrenadante para análise em CLAE. O restante do material foi transferido para placas de Petri e seco em estufa com circulação de ar a 50°C, por 24 h.

A metodologia descrita foi realizada em quantidades equimolares de linalol e ciclodextrinas. Para a proporção molar de 1:2 (linalol:ciclodextrinas), realizou-se o mesmo procedimento, porém utilizando-se 0,0625 g de linalol.

3.2.3.2. Mistura física

A quantidade de linalol empregada foi de 0,01 g para a mistura de cada ciclodextrina. As massas de ciclodextrinas aferidas foram de tal forma que se obtivessem concentrações molares de 1:1. Desta forma, foram usados 0,0736 g de β -CD (massa seca); 0,0841 g de γ -CD (massa seca) e 0,0947 g de HP β -CD (massa seca).

Cada ciclodextrina foi colocada em uma cápsula de porcelana juntamente com o linalol. A mistura foi macerada com um pistilo por, aproximadamente, 15 minutos.

3.2.4. Caracterização dos Complexos de Inclusão Linalol/Ciclodextrina

3.2.4.1. Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)

Os produtos e as substâncias puras foram analisadas por um espectrofotômetro FT-IR VARIAN, modelo 7000, com resolução de 4 cm⁻¹. Os espectros foram registrados na faixa de 4000 cm⁻¹ a 400 cm⁻¹, com amostras preparadas com KBr, na forma de pastilhas.

3.2.4.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Prótons (RMN- H^1)

Os supostos complexos foram analisados em um espectrofotômetro de RMN- H^1 , marca VARIAN, modelo Mercury plus BB, operando a 300 MHz. As amostras foram dissolvidas em dimetilsulfóxido deuterado ($\delta = 2600$ ppm). As condições para as medidas de transformada de Fourier foram: tempo de aquisição de 3,641 s; ângulo de pulso de 45°; tempo de retenção de 1,359 s; número de espectro, 32.

3.2.4.3. Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)

Massas de, aproximadamente, 6 mg das amostras dos produtos obtidos nos procedimentos descritos no item 3.2.3, e das substâncias puras, foram analisados em um calorímetro da marca SHIMADZU, modelo DSC-50, na faixa de temperatura de 25°C a 350°C, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (20 mL/min), razão de aquecimento de 10°C/min, e empregando-se cápsulas de alumínio.

3.2.4.4. Análise Termogravimétrica (TGA) e Termogravimetria Derivativa (DTG)

Os termogramas dos produtos e substâncias puras foram obtidos a partir de uma termobalança da marca SHIMADZU, modelo TGA-50, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (20 mL/min), razão de aquecimento de 10°C/min, utilizando-se um cadinho de platina, contendo massas de, aproximadamente, 6 mg das amostras. A faixa de temperatura foi de 25°C a 500°C.

Para o estudo da decomposição térmica dos complexos de inclusão por termogravimetria, utilizaram-se as mesmas condições descritas anteriormente com as seguintes taxas de aquecimento: 10°C/min, 15°C/min e 20°C/min.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. PREDIÇÃO TEÓRICA DA VIABILIDADE DE INCLUSÃO DO LINALOL EM CICLODEXTRINA

Antes da realização dos experimentos de complexação verificou-se a viabilidade teórica da capacidade das ciclodextrinas (α -, β -, γ - e HP β -CD) em formar complexos de inclusão com o linalol. Essa predição teórica foi feita pela comparação entre o tamanho equivalente do linalol e as dimensões da cavidade das ciclodextrinas obtidas de dados da literatura (LINDNER, 1980; SZEJTLI, 1988).

Na Tabela 4.1 são apresentadas as dimensões das ciclodextrinas e do linalol.

Tabela 4.1 – Comprimento equivalente do linalol e as dimensões das ciclodextrinas (LINDNER, 1980; SZEJTLI, 1988).

Componente	Dimensões (nm)
Linalol	Comprimento: 1,0 Largura: 0,70
α -ciclodextrina	Altura: 0,78 Diâmetro interno: 0,57
β -ciclodextrina	Altura: 0,78 Diâmetro interno: 0,78
γ -ciclodextrina	Altura: 0,78 Diâmetro interno: 0,95
Hidroxipropil- β -ciclodextrina	Altura: 0,78 Diâmetro interno: 0,78

Comparando-se os valores apresentados na Tabela 4.1, pode-se concluir que apenas a α -CD não tem a capacidade de incluir na sua cavidade a porção mais hidrofóbica do linalol.

4.2. DETERMINAÇÃO DO TEMPO DE AGITAÇÃO NECESSÁRIO PARA ATINGIR O EQUILÍBRIO DE FORMAÇÃO DO COMPLEXO DE INCLUSÃO ENTRE O LINALOL E AS CICLODEXTRINAS

O tempo de agitação necessário para atingir o equilíbrio de complexação foi obtido a partir da concentração de linalol em solução, que foi analisada em tempos determinados até a sua estabilização.

Nas Figuras 4.1 a 4.4 são apresentados os dados do tempo de agitação necessário para atingir o equilíbrio de complexação entre o linalol e as α -, β -, γ - e HP β -CD.

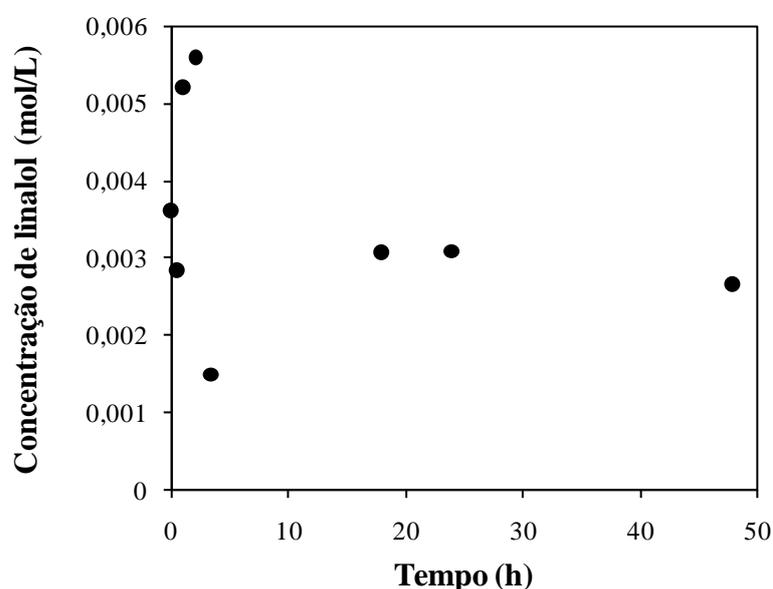


Figura 4.1 – Determinação do tempo de agitação necessário para atingir o equilíbrio de complexação de uma solução contendo linalol e α -CD a 25°C.

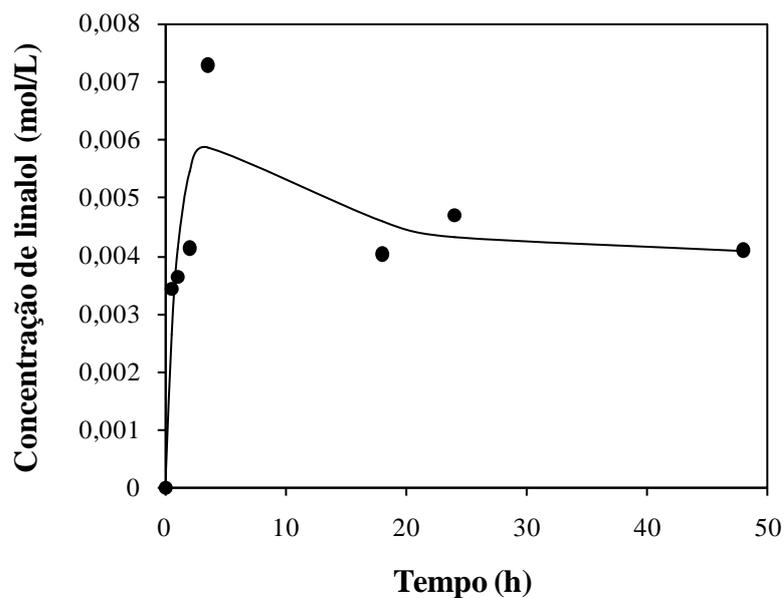


Figura 4.2 – Determinação do tempo de agitação necessário para atingir o equilíbrio de complexação de uma solução contendo linalol e β -CD a 25°C.

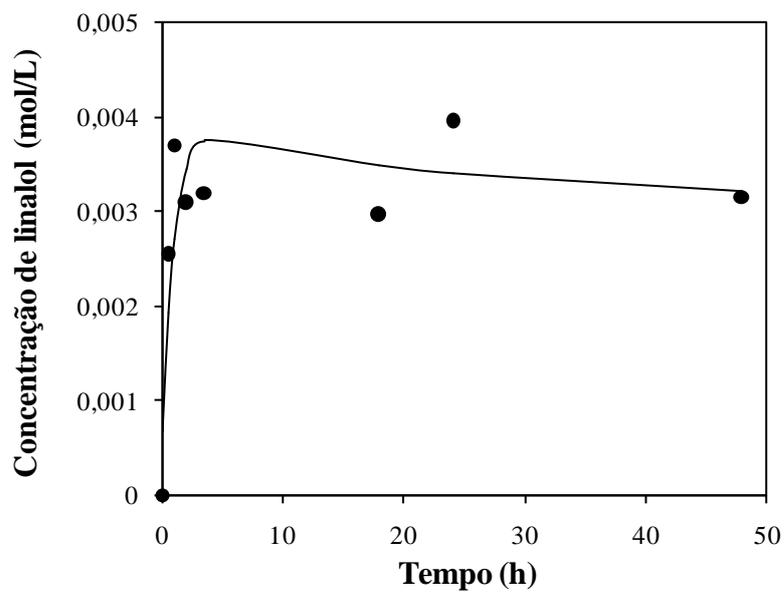


Figura 4.3 – Determinação do tempo de agitação necessário para atingir o equilíbrio de complexação de uma solução contendo linalol e γ -CD a 25°C.

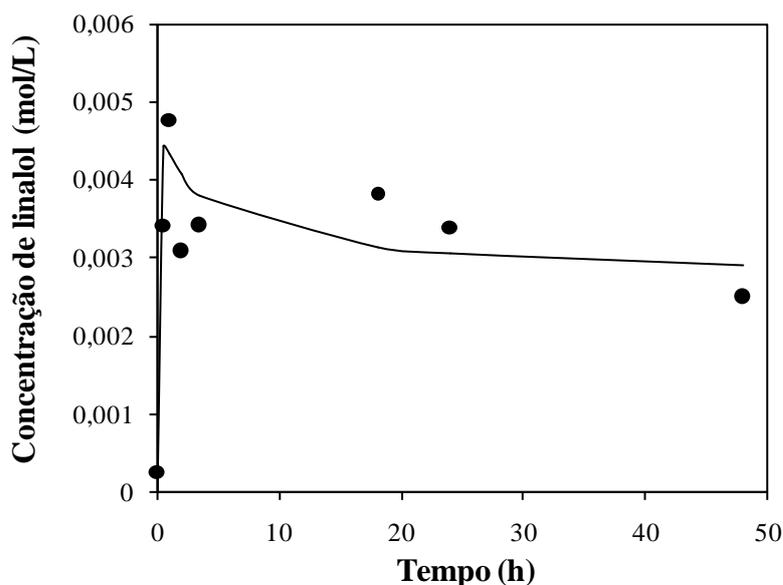


Figura 4.4 – Determinação do tempo de agitação necessário para atingir o equilíbrio de complexação de uma solução contendo linalol e HP β -CD a 25°C.

A análise das Figuras 4.1, 4.2, 4.3 e 4.4 mostra que o equilíbrio de complexação foi alcançado em 18 horas para todas as ciclodextrinas. Para maior segurança, optou-se por um tempo de agitação de 36 h.

4.3. DETERMINAÇÃO DA CONSTANTE DE ESTABILIDADE (K_c)

A constante de estabilidade foi determinada a partir do método de Higuchi e Connors (1965). A concentração de linalol presente nas soluções de ciclodextrinas foi determinada por CLAE, e os valores são apresentados nas Tabelas 4.2 a 4.5.

Tabela 4.2 – Concentração de linalol, obtida por meio da área do pico, presente em soluções de α -CD de diversas concentrações, após 36 h de reação a 25°C.

Concentração da α -CD (mol/L)	Área do pico do linalol (au)	Concentração de linalol (mol/L)
0	717723,75	0,001244
0,003	801332,00	0,001662
0,005	808545,50	0,001698
0,010	1460530,50	0,004958
0,015	1223481,50	0,003772
0,020	894170,75	0,002126
0,025	1435305,50	0,004831

Tabela 4.3 – Concentração de linalol, obtida por meio da área do pico, presente em soluções de β -CD de diversas concentrações, após 36 h de reação a 25°C.

Concentração da β -CD (mol/L)	Área do pico do linalol (au)	Concentração de linalol (mol/L)
0	685180,00	0,001081
0,001	825356,50	0,001782
0,003	865863,00	0,001984
0,005	838390,00	0,001847
0,007	956618,00	0,002438
0,010	1227178,50	0,003791
0,015	1413911,25	0,004725

Tabela 4.4 – Concentração de linalol, obtida por meio da área do pico, presente em soluções de γ -CD de diversas concentrações, após 36 h de reação a 25°C.

Concentração da γ -CD (mol/L)	Área do pico do linalol (au)	Concentração de linalol (mol/L)
0	739815,00	0,001354
0,003	888078,00	0,002095
0,005	1018564,00	0,002748
0,010	1442955,50	0,004870
0,015	1797244,50	0,006641
0,020	1746438,00	0,006387
0,025	1755964,00	0,006435

Tabela 4.5 – Concentração de linalol, obtida por meio da área do pico, presente em soluções de HP β -CD de diversas concentrações, após 36 h de reação a 25°C.

Concentração da HP β -CD (mol/L)	Área do pico do linalol (au)	Concentração de linalol (mol/L)
0	770464,00	0,001507
0,003	1033935,00	0,002825
0,005	1222253,75	0,003766
0,010	1532437,25	0,005317
0,015	1771256,75	0,006511
0,020	2059821,50	0,007954
0,025	2329011,50	0,009300

Os diagramas de solubilidade de fases do linalol com α -, β -, γ - e HP β -CD são apresentados nas Figuras 4.5 a 4.8, respectivamente.

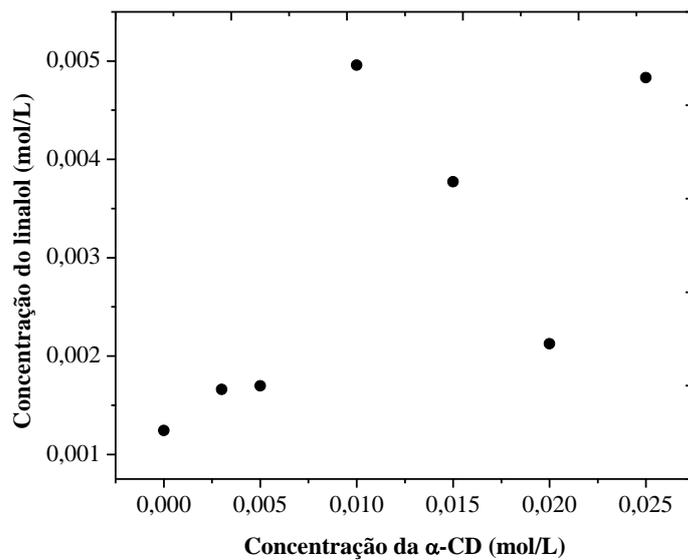


Figura 4.5 – Diagrama de solubilidade de fases de linalol com α -CD.

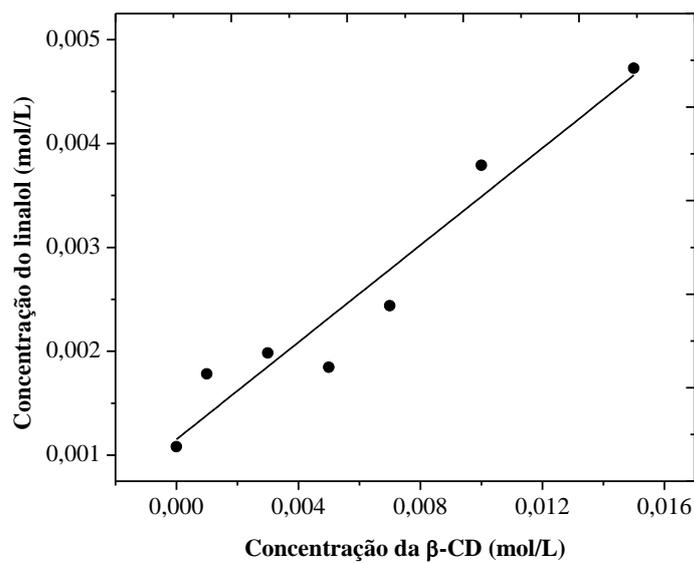


Figura 4.6 – Diagrama de solubilidade de fases de linalol com β -CD.

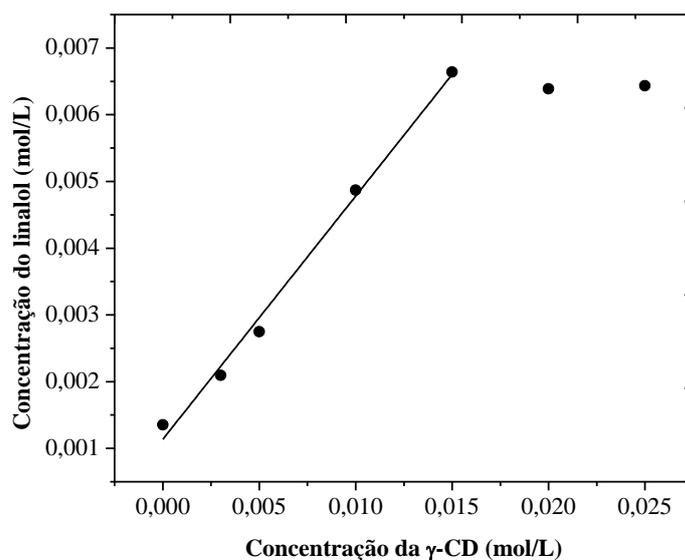


Figura 4.7 – Diagrama de solubilidade de fases de linalol com γ -CD.

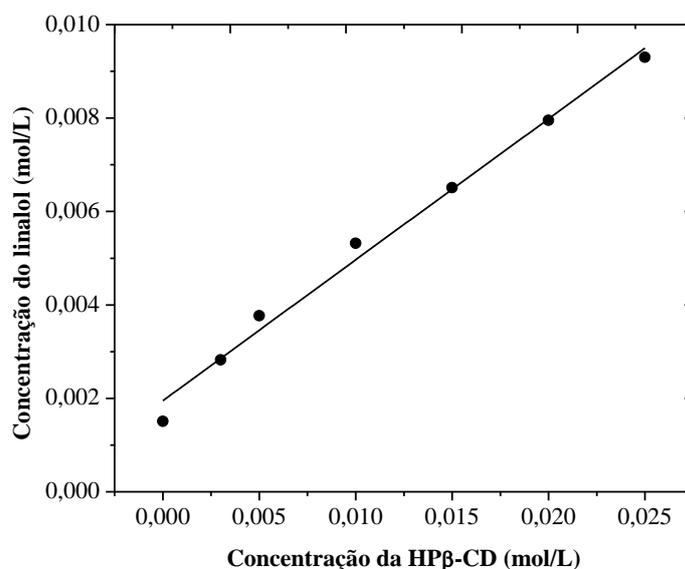


Figura 4.8 – Diagrama de solubilidade de fases de linalol com HP β -CD.

Como previsto teoricamente na seção 4.1, pode-se observar pela irregularidade da curva mostrada na Figura 4.5 que a α -CD não formou complexo de inclusão com o linalol. Portanto, a partir daqui, prosseguiu-se com os experimentos utilizando apenas a β -CD, a γ -CD e a HP β -CD.

Os diagramas de solubilidade de fases para os sistemas linalol/ β -CD e linalol/HP β -CD (Figuras 4.6 e 4.8, respectivamente) são diagramas do **tipo A_L**, segundo a teoria de Higuchi e Connors (1965), onde a solubilidade do substrato aumenta linearmente com o incremento da concentração de CD, sugerindo formação de complexo de 1:1 (linalol:CD).

Numanoğlu *et al.* (2007) obtiveram o diagrama do tipo A_L para o sistema linalol/HP β -CD, e do tipo B para o sistema linalol/ β -CD. Esta diferença no tipo de diagrama obtido para o sistema linalol/ β -CD pode estar relacionada com a técnica experimental utilizada para a obtenção da constante. Segundo Loftsson *et al.* (2004), valores numéricos da constante de estabilidade dependem da concentração da molécula hóspede dissolvida e da metodologia aplicada. Em ambos os trabalhos foi utilizada a técnica de solubilidade de fases, porém os parâmetros cromatográficos para quantificar o linalol foram diferentes.

O sistema linalol/ γ -CD também apresentou um diagrama do **tipo A_L** , porém, com a exibição de um platô, onde quantidades adicionais de ciclodextrina não alteraram a concentração de linalol na solução. De acordo com Higuchi e Connors (1965), este perfil do diagrama de solubilidade de fases é indicativo da formação de complexos com solubilidade limitada em água.

As constantes de estabilidade dos sistemas linalol/CDs foram calculadas por meio da Equação (2.11), e dos diagramas de solubilidade de fases (Figuras 4.6 a 4.8), e os resultados são apresentados na Tabela 4.6.

Tabela 4.6 – Constantes de estabilidade para os complexos de inclusão de linalol com ciclodextrinas, determinadas pela metodologia de Higuchi e Connors (1965), a 25°C.

Complexos de inclusão	Constante de estabilidade (M^{-1})	Inclinação	Intercepto G_0 (M)	Coefficiente de correlação (R^2)
Linalol/ β -CD	281,96	0,2336	0,001081	0,9368
Linalol/ γ -CD	423,61	0,3645	0,001351	0,9937
Linalol/HP β -CD	286,97	0,3019	0,001507	0,9904

Quando obtém-se um valor muito baixo para a constante de estabilidade, da ordem de 10^1 , por exemplo, significa que o complexo formado é extremamente instável. Esta condição não é favorável porque a substância de interesse deve permanecer encapsulada até que se necessite da sua atuação. Ao contrário, se o valor for muito alto, da ordem de 10^4 , por exemplo, significa que o complexo formado é extremamente estável. Esta condição também não é favorável porque chega um momento em que a substância de interesse deve ser liberada para que possa reagir e exercer sua função, seja ela de fragrância ou outra função qualquer. Ambas as condições extremas são desfavoráveis, pelo menos em se tratando da área cosmética. De acordo com os resultados mostrados na Tabela 4.6, observa-se que os valores obtidos para as constantes de estabilidade do sistema

linalol/CDs são intermediários. Isto significa que os complexos formados são estáveis, porém, o linalol poderá ser liberado facilmente sob determinadas condições (temperatura, pressão, atrito).

No trabalho realizado por Numanoglu *et al.* (2007) obtiveram um valor de 720 M^{-1} para a constante de estabilidade do sistema Linalol/HP β -CD. Novamente, esta diferença no valor numérico da constante de estabilidade pode estar relacionada com a metodologia utilizada para a obtenção da mesma.

É importante ressaltar que, segundo a literatura (LOFTSSON *et al.*, 2004), a técnica de solubilidade de fases não indica se uma dada molécula forma complexo de inclusão com ciclodextrinas, mas como as CDs influenciam na solubilidade da molécula.

4.3.1. Eficiência de Complexação

A eficiência de complexação das ciclodextrinas em meio aquoso também é um aspecto importante a ser determinado. Pode ser avaliada pela inclinação da reta do diagrama de solubilidade de fases, que é referida como eficiência de complexação (*EC*) (LOFTSSON *et al.*, 1999). Esta variável foi calculada pela Equação (2.12)

A Tabela 4.7 apresenta os valores da eficiência de complexação para os sistemas linalol/ciclodextrinas.

Tabela 4.7 – Eficiência de complexação (*EC*) e razão molar linalol:CD dos complexos de inclusão de linalol e CDs, obtidos a partir do diagrama de solubilidade de fases.

Complexo de inclusão	<i>EC</i>	Linalol:CD
Linalol/ β -CD	0,30	1:4
Linalol/ γ -CD	0,57	1:2-3
Linalol/HP- β -CD	0,43	1:3

A partir dos dados mostrados na Tabela 4.7, observa-se que, assumindo formação de complexo linalol/CD de 1:1, para a β -CD uma em cada quatro moléculas de β -CD em solução forma complexo solúvel em água com linalol. A HP β -CD apresenta maior probabilidade de complexação que a β -CD (1 em cada 3 moléculas). Isto pode estar relacionado com a solubilidade das CDs, a β -CD modificada apresenta maior solubilidade em água que a natural, como apresentado na Tabela 2.1.

A γ -CD é a que apresenta maior probabilidade de formação de complexo de inclusão com a fragrância (57%), ou seja, uma em cada 2 ou 3 moléculas forma complexo. Isto também pode ser observado na Tabela 4.6, onde a maior constante de estabilidade foi obtida no sistema linalol/ γ -CD, quando comparada com as outras CDs em estudo.

4.4. CARACTERIZAÇÃO DOS COMPLEXOS DE INCLUSÃO LINALOL/CICLODEXTRINA

4.4.1. Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)

O método espectroscópico FT-IR para a investigação de compostos hóspede:hospedeiro, conta com a análise das mudanças espectrais devido às vibrações do grupo de átomos diretamente envolvidos na interação. Espera-se que o monitoramento das mudanças espectrais possa provar a complexação entre o linalol e as ciclodextrinas.

As Figuras 4.9, 4.10 e 4.11 apresentam os espectros do linalol, das ciclodextrinas e dos supostos complexos de inclusão, preparados nas proporções molares de 1:1 e 1:2 de linalol e ciclodextrina.

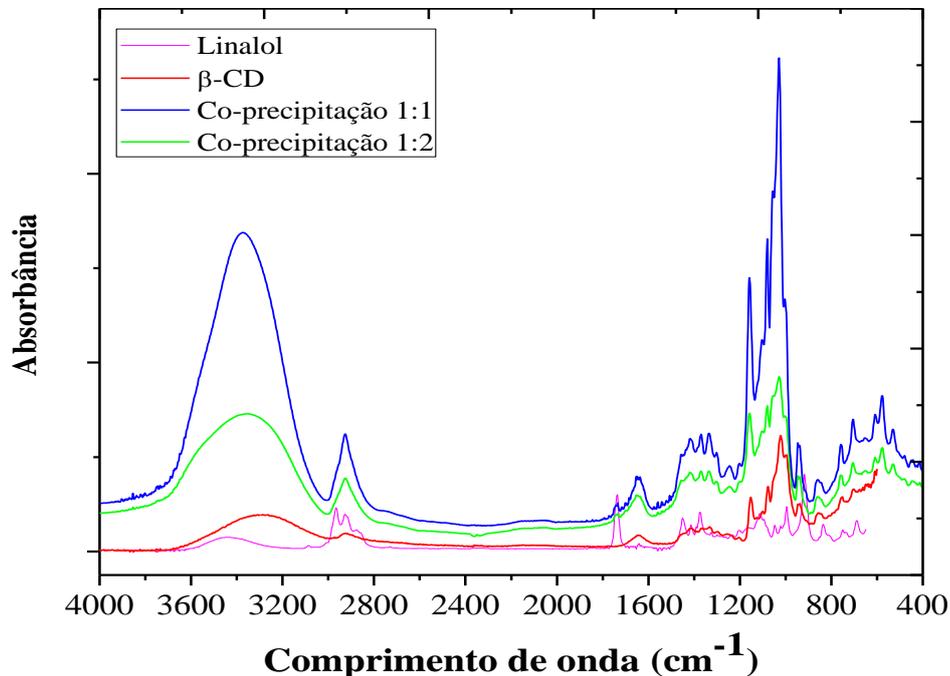


Figura 4.9 – Espectros de FT-IR dos componentes puros e dos supostos complexos de inclusão preparados nas proporções molares de 1:1 e 1:2 com a β -CD.

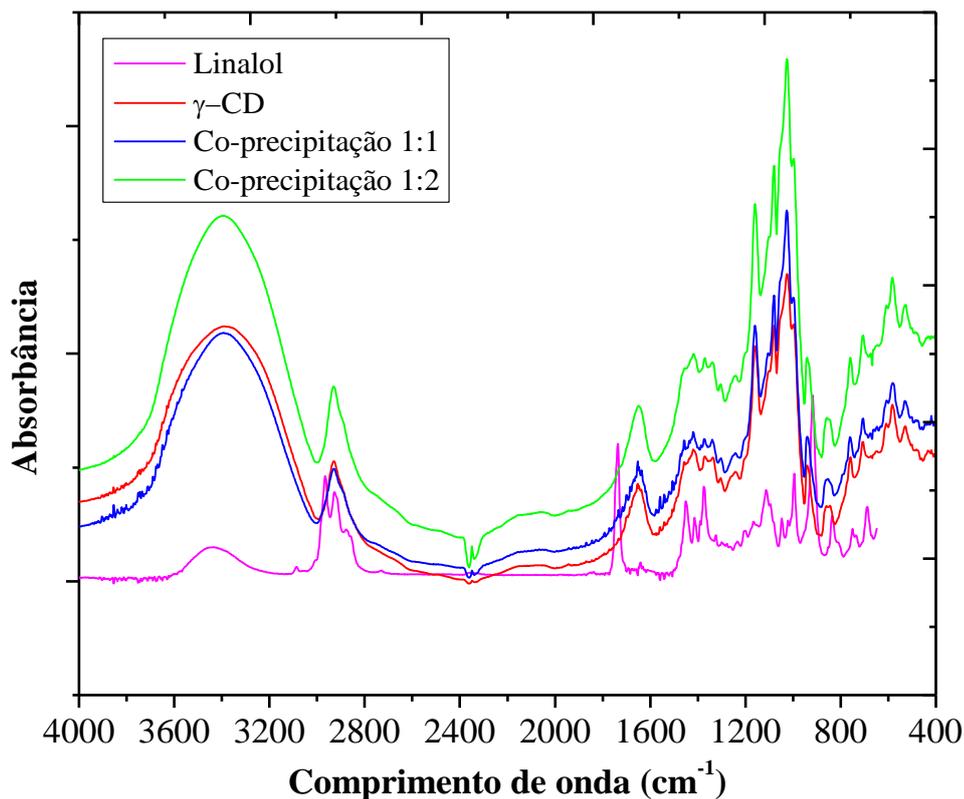


Figura 4.10 – Espectros de FT-IR dos componentes puros e dos supostos complexos de inclusão preparados nas proporções molares de 1:1 e 1:2 com a γ -CD.

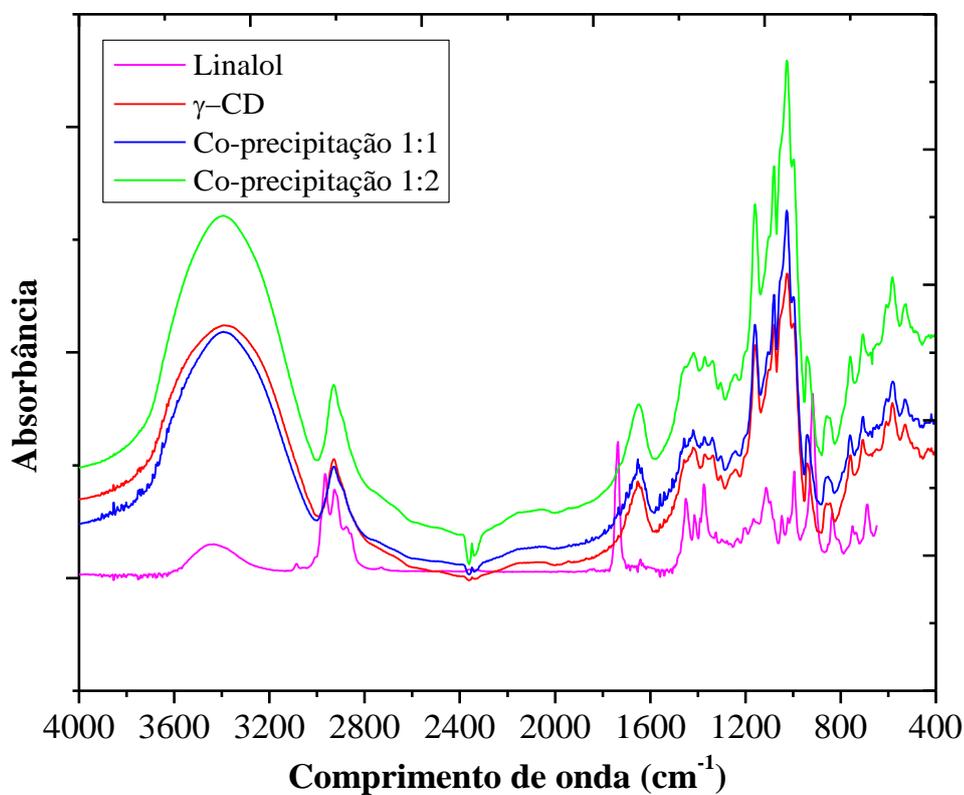


Figura 4.11 – Espectros de FT-IR dos componentes puros e dos supostos complexos de inclusão preparados nas proporções molares de 1:1 e 1:2 com a HPβ-CD.

Nas Tabelas 4.8, 4.9, 4.10 e 4.11 são mostradas as indicações das bandas vibracionais mais intensas do linalol e das ciclodextrinas, de acordo com as Figuras 4.9, 4.10 e 4.11 e com dados da literatura (SILVERSTEIN *et al.*, 2007).

Tabela 4.8 – Bandas de FT-IR do linalol.

Modo de vibração						
Axial O-H (cm ⁻¹)	Axial C-H (cm ⁻¹)	Axial C=C (cm ⁻¹)	Angular O-H (cm ⁻¹)	Angular C-H (cm ⁻¹)	Angular O-H (cm ⁻¹)	Axial C-O (cm ⁻¹)
3429,4	2964,6	1735,9	1450,5	1413,8	1375,2	1112,9

Tabela 4.9 – Indicações das bandas mais intensas da β-CD.

Modo de vibração						
Axial O-H (cm ⁻¹)	Axial C-H (cm ⁻¹)	Angular O-H (cm ⁻¹)	Angular C-H (cm ⁻¹)	Axial C-O (cm ⁻¹)	Axial C-O/C-C (cm ⁻¹)	Anel piranosil (cm ⁻¹)
3325,2	2922,1	1645,2; 1332,8	1411,8	1151,5	1022,2	752,2

Tabela 4.10 – Indicações das bandas mais intensas da γ-CD.

Modo de vibração						
Axial O-H (cm ⁻¹)	Axial C-H (cm ⁻¹)	Angular O-H (cm ⁻¹)	Angular C-H (cm ⁻¹)	Axial C-O (cm ⁻¹)	Axial C-O/C-C (cm ⁻¹)	Anel piranosil (cm ⁻¹)
3392,8	2929,9	1653,0; 1336,7	1419,6	1159,2	1024,2	758,0

Tabela 4.11 – Indicações das bandas mais intensas da HPβ-CD.

Modo de vibração						
Axial O-H (cm ⁻¹)	Axial C-H (cm ⁻¹)	Angular O-H (cm ⁻¹)	Angular C-H (cm ⁻¹)	Axial C-O (cm ⁻¹)	Axial C-O/C-C (cm ⁻¹)	Anel piranosil (cm ⁻¹)
3402,4	2929,9	1653,0; 1375,2	1458,2	1157,3	1033,8	756,1

Analisando as Figuras 4.9 a 4.11 observa-se que há uma sobreposição das bandas espectrais das CDs e dos supostos complexos em, praticamente, toda a faixa espectral. Porém, pode-se notar uma ligeira modificação no espectro do sistema linalol/β-CD (Figura 4.12) na região espectral de 1800-1700 cm⁻¹. Nesta faixa de comprimento de onda a β-CD tem uma absorção fraca enquanto o linalol apresenta uma absorção característica (1735,9 cm⁻¹), referente à banda axial C=C. Os supostos complexos apresentam uma pequena alteração nesta faixa espectral, indicando a presença de linalol no produto.

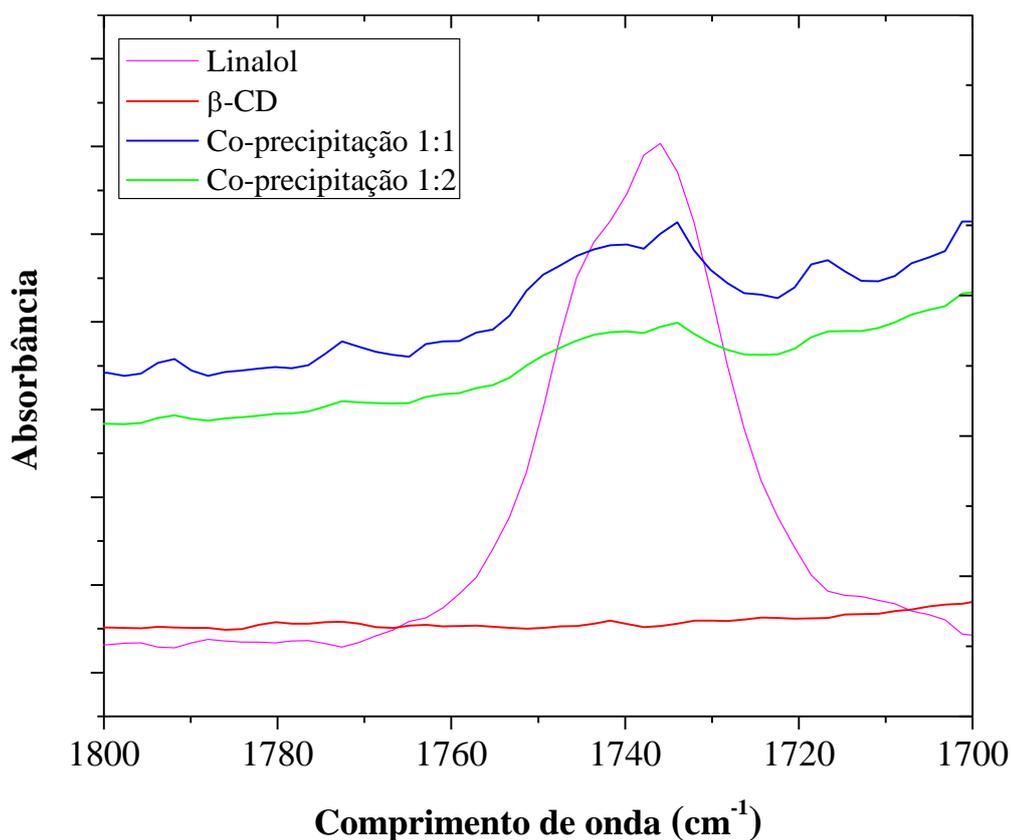


Figura 4.12 – Espectros de FT-IR dos componentes puros e dos supostos complexos de inclusão preparados nas proporções molares de 1:1 e 1:2 com a β -CD, na região espectral de 1800 – 1700 cm^{-1} .

Uma outra região de interesse é a faixa de comprimento de onda de 1600 – 1200 cm^{-1} (Figura 4.13). Nesta região espectral a β -CD também tem uma absorção fraca enquanto o linalol apresenta bandas de absorção características (1450,5 cm^{-1} ; 1413,8 cm^{-1} e 1375,2 cm^{-1}), referentes às bandas angulares O-H, C-H e O-H, respectivamente. E nesta mesma região do espectro observa-se uma absorção mais acentuada dos supostos complexos de inclusão, comparada com o espectro da β -CD. Além disso, para ambos os métodos de co-precipitação (proporções molares de 1:1 e 1:2) estas mesmas bandas mudam para uma frequência menor e têm a intensidade reduzida. Estes fatores demonstram uma possível formação de complexo.

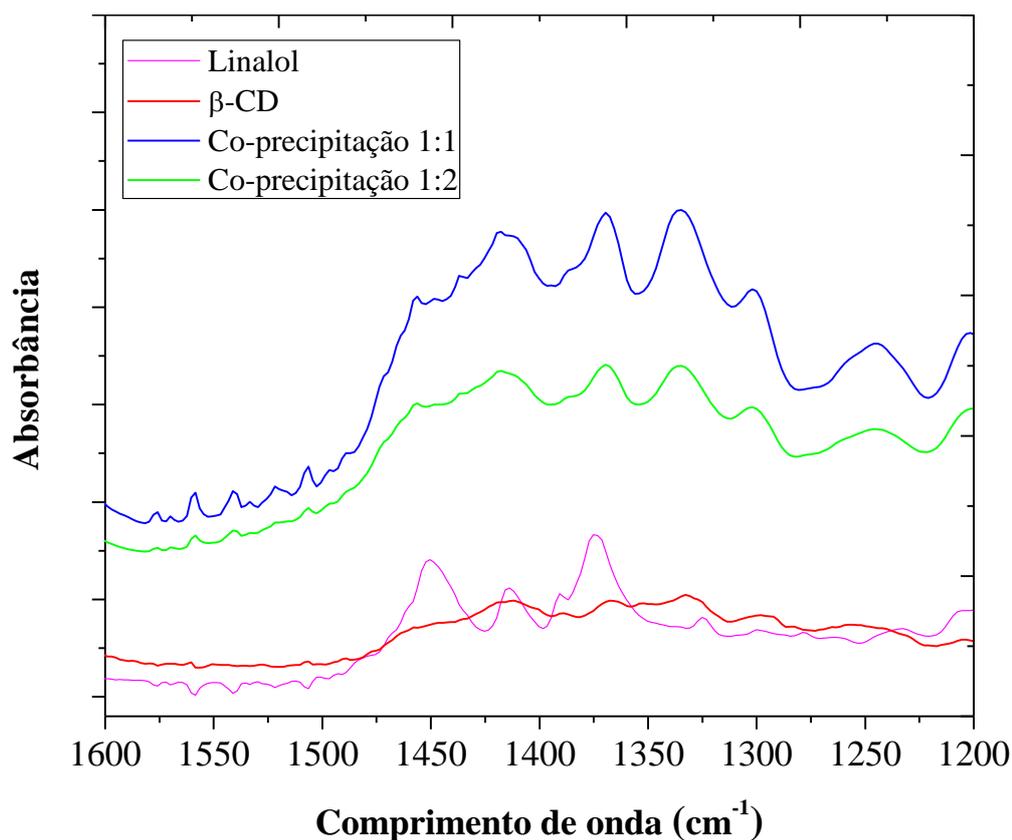


Figura 4.13 – Espectros de FT-IR dos componentes puros e dos supostos complexos de inclusão preparados nas proporções molares de 1:1 e 1:2 com a β -CD, na região espectral de 1600 – 1200 cm^{-1} .

A partir das Figuras 4.10 e 4.11 observa-se que há uma sobreposição das bandas espectrais da γ -CD e da HP β -CD com as bandas dos supostos complexos de inclusão em toda a faixa espectral. Dessa forma, não é possível comprovar a formação de complexo de inclusão, pois certas bandas de absorção, como, por exemplo, as provenientes dos modos de formação axial de C-H, O-H e C=O, permanecem razoavelmente fixas no espectro, independentemente de possíveis alterações (SILVERSTEIN *et al.*, 2007).

4.4.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Prótons (RMN- ^1H)

Na Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Prótons, não foram observadas alterações nos espectros dos produtos quando comparados aos espectros das CDs puras. Portanto, esta técnica não forneceu resultados significativos sobre a formação do complexo de inclusão entre linalol e ciclodextrinas.

4.4.3. Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)

A técnica de DSC foi utilizada para a caracterização e a quantificação preliminar dos complexos de inclusão.

Segundo Szejtli (1988), as ciclodextrinas não apresentam ponto de fusão definido e, acima de 200°C começam a se decompor. As propriedades termoanalíticas observadas dependem de, pelo menos, quatro fatores: teor de água, estrutura cristalina, velocidade de aquecimento e atmosfera gasosa dos ensaios. Os termogramas de DSC representam as medidas de fluxos de calor gerados e absorvidos pela amostra, durante o aquecimento programado.

4.4.3.1. Produto linalol/ β -CD

Os termogramas de DSC da β -CD e dos produtos obtidos a partir dos métodos de co-precipitação, nas proporções molares de preparação de 1:1 e 1:2 (linalol:CD), e mistura física, na proporção molar de preparação de 1:1 (linalol:CD) são apresentados na Figura 4.14. Não foi possível a realização do termograma de DSC do linalol puro, pois é um líquido à temperatura ambiente, dificultando a análise térmica por DSC.

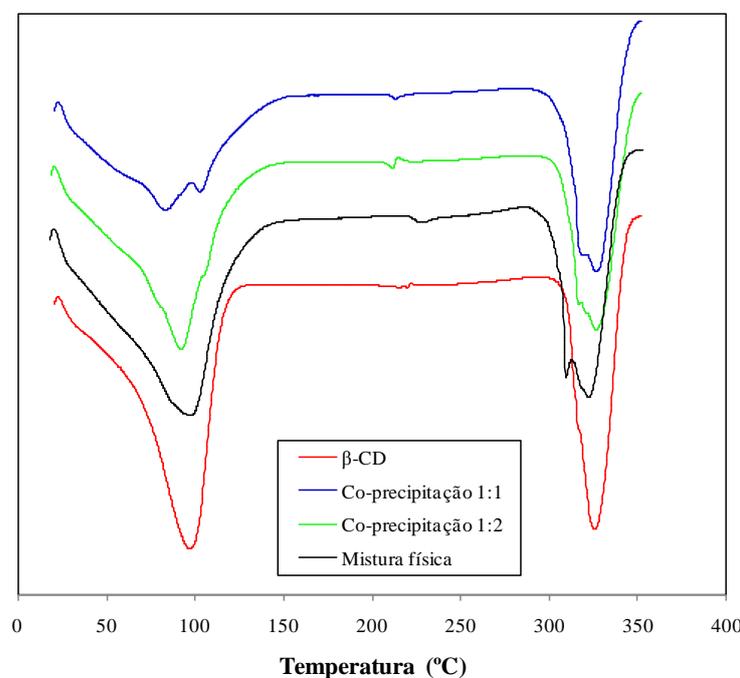


Figura 4.14 – Curvas de DSC para a β -CD e para os produtos obtidos a partir dos métodos de co-precipitação (nas proporções molares de preparação de 1:1 e 1:2) e mistura física (na proporção molar de preparação de 1:1).

A curva de DSC da β -CD (Figura 4.14) exibe um pico endotérmico a 96,98°C, que é devido à evaporação da água presente na amostra. Há um pequeno pico endotérmico a 220,10°C, sem qualquer perda de massa, que, segundo a literatura, pode representar um processo físico e é atribuído a uma transformação reversível da β -CD; contudo, a natureza desta transformação não é conhecida (YILMAZ *et al.*, 1995). O terceiro pico, a 325,73°C, é referente à degradação térmica da β -CD.

Os termogramas de DSC dos complexos obtidos pelos métodos da mistura física e da co-precipitação também apresentam dois picos endotérmicos: o primeiro devido à evaporação da água (variando entre 83 e 97°C) e o segundo referente à degradação da CD (em torno de 320°C).

Pode-se observar na Figura 4.14 que o primeiro pico endotérmico tanto dos complexos quanto da mistura física se estabiliza em temperaturas maiores (150°C) quando comparado ao pico da β -CD pura (129°C), demonstrando a presença de linalol livre na amostra.

A curva de DSC do complexo 1:1 (Figura 4.14) apresenta pequenos picos endotérmicos na faixa de temperatura de 80 a 105°C, sugerindo que as energias para a desidratação das moléculas de água sejam diferentes. É conhecido que algumas das moléculas de água inclusas na cavidade da CD podem ser capazes de formar ligações de hidrogênio com grupos hidroxilas (molécula hóspede), alterando assim a energia de desidratação. Comportamentos similares foram registrados por Li *et al.* (1995) e Meier *et al.* (2001).

Na Tabela 4.12 apresentam-se o calor absorvido, a temperatura de início da transição e o pico endotérmico da β -CD pura e dos produtos obtidos na preparação dos supostos complexos de inclusão.

Na Tabela 4.12 observa-se que as temperaturas e entalpias de desidratação dos supostos complexos são menores que a temperatura e entalpia de desidratação da β -CD pura, indicando que a inclusão do linalol na cavidade da β -CD resulta na redução da força de ligação entre as moléculas de água remanescentes e a ciclodextrina. O complexo preparado na proporção molar de 1:1 (linalol: β -CD) apresentou uma entalpia de desidratação quando comparado ao preparado na proporção molar de 1:2, resultando numa maior quantidade de linalol incluso na cavidade da β -CD. De acordo com a literatura (LUZARDO-ÁLVAREZ *et al.*, 2002), a presença de excesso de ciclodextrina favorece a inclusão da molécula hóspede na cavidade da CD. Este resultado atípico está relacionado com a metodologia de preparação dos complexos de inclusão, onde na produção do

complexo na proporção molar de 1:1 utilizou-se uma maior quantidade de linalol que na proporção molar de 1:2 (item 3.2.3.1).

Tabela 4.12 – Resultados das curvas de DSC para a β -CD pura e para os produtos resultantes da preparação dos complexos de inclusão.

Sistema	Técnica	Pico (°C)	Temperatura de início (°C)	Calor (J/g)
β -CD	-	96,98	23,19	-337,03
		221,93	-	0,28
		325,73	303,06	-171,22
β -CD/Linalol	Co-precipitação (1:1)*	83,37	23,21	-221,81
		213,10	208,53	-0,97
		326,19	293,90	-168,43
β -CD/Linalol	Co-precipitação (1:2)*	92,15	21,40	-290,98
		211,52	205,69	-1,04
		326,45	296,23	-159,04
β -CD/Linalol	Mistura física (1:1)*	97,06	21,00	-333,55
		227,90	220,71	-1,82
		322,51	288,65	-165,14

* Razão molar usada na preparação das amostras.

4.4.3.2. Produto linalol/ γ -CD

Na Figura 4.15 são mostradas as curvas de DSC da γ -CD pura e dos produtos obtidos a partir da mistura de γ -CD e linalol.

O termograma da γ -CD apresenta o pico endotérmico de desidratação próximo a 65,65°C, e o de degradação térmica em torno de 321,63°C.

A curva de DSC da γ -CD (Figura 4.15) exhibe dois picos endotérmicos sobrepostos na faixa de temperatura de 65 a 86°C, sugerindo que as energias para a desidratação das moléculas de água sejam diferentes. Este comportamento também foi observado nos produtos da co-precipitação e mistura física.

A Tabela 4.13 apresenta o calor absorvido, a temperatura de início da transição e o pico endotérmico da γ -CD pura e dos produtos obtidos na preparação dos supostos complexos de inclusão.

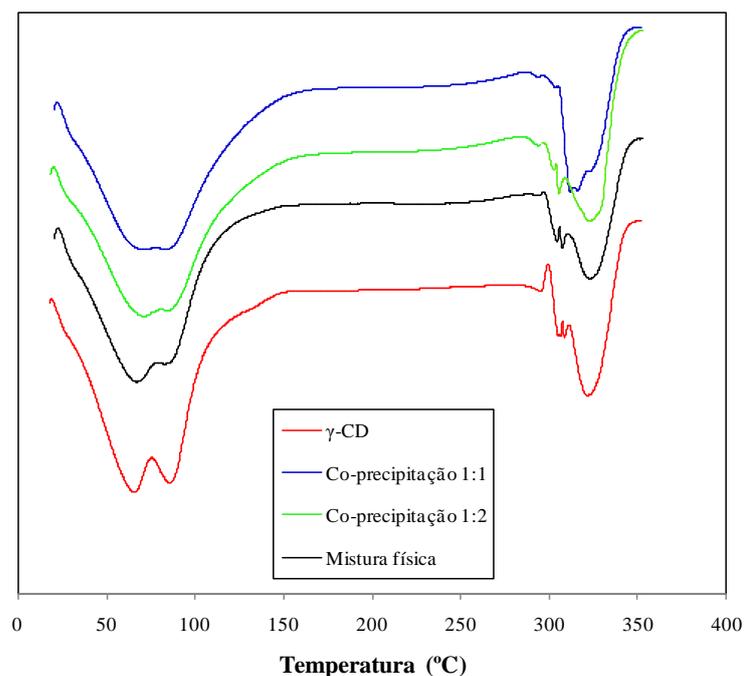


Figura 4.15 – Curvas de DSC para a γ -CD e para os produtos obtidos a partir dos métodos de co-precipitação (nas proporções molares de 1:1 e 1:2) e mistura física (na proporção molar de 1:1).

Tabela 4.13 – Resultados das curvas de DSC para a γ -CD pura e para os produtos resultantes da preparação dos complexos de inclusão.

Sistema	Técnica	Pico (°C)	Temperatura de início (°C)	Calor (J/g)
γ -CD	-	65,65	19,64	-357,19
		321,63	299,31	-112,21
γ -CD/Linalol	Co-precipitação (1:1)*	71,29	23,18	-338,01
		311,67	288,51	-107,70
γ -CD/Linalol	Co-precipitação (1:2)*	70,79	20,67	-322,46
		322,85	286,78	-99,43
γ -CD/Linalol	Mistura física (1:1)*	67,05	23,42	-286,06
		323,23	297,26	-91,74

* Razão molar usada na preparação das amostras.

Como observado na Figura 4.15 e comprovado na Tabela 4.13, a molécula de γ -CD possui dois picos endotérmicos sobrepostos de desidratação, dificultando, assim, a análise da temperatura de desidratação. Porém, pode-se notar na Tabela 4.13 que a entalpia de desidratação dos supostos complexos é menor que a entalpia de desidratação da γ -CD pura, indicando que a inclusão do linalol na cavidade da γ -CD resulta na redução da força de ligação entre as moléculas de água remanescentes e a ciclodextrina.

4.4.3.3. Produto linalol/HP β -CD

As curvas de DSC da HP β -CD pura e dos produtos obtidos a partir da mistura de HP β -CD e linalol são apresentadas na Figura 4.16.

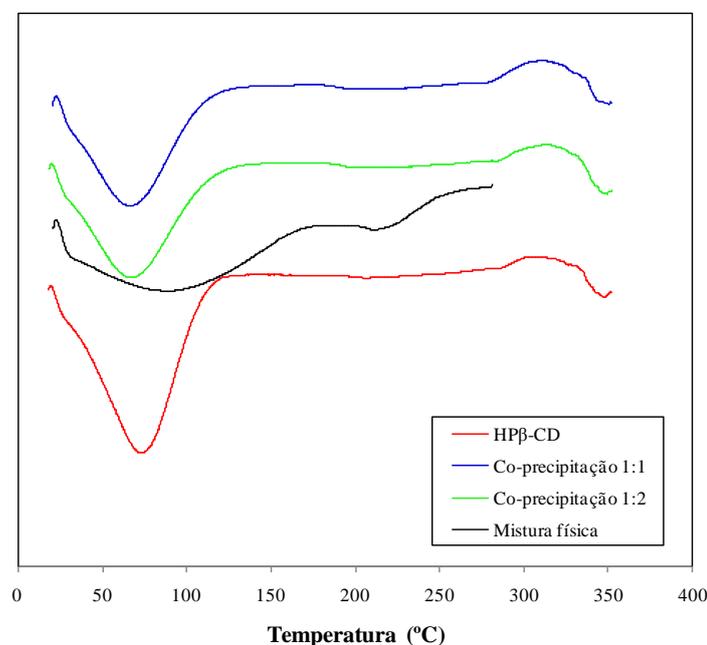


Figura 4.16 – Curvas de DSC para a HP β -CD e para os produtos obtidos a partir dos métodos de co-precipitação (nas proporções molares de 1:1 e 1:2) e mistura física (na proporção molar de 1:1).

A Tabela 4.14 apresenta o calor absorvido, a temperatura de início da transição e o pico endotérmico da HP β -CD pura e dos produtos obtidos na preparação dos supostos complexos de inclusão.

Tabela 4.14 – Resultados das curvas de DSC para a HP β -CD pura e para os produtos resultantes da preparação dos complexos de inclusão.

Sistema	Técnica	Pico (°C)	Temperatura de início (°C)	Calor (J/g)
HP β -CD	-	73,43 347,78	19,97 286,97	-282,25 -
HP β -CD/Linalol	Co-precipitação (1:1)*	66,55 350,31	23,38 277,32	-198,29 -
HP β -CD/Linalol	Co-precipitação (1:2)*	66,93 349,21	20,15 282,99	-215,98 -
HP β -CD/Linalol	Mistura física (1:1)*	89,6 210,89	22,93 199,63	223,95 12,0

* Razão molar usada na preparação das amostras.

Na Tabela 4.14 observa-se que as temperaturas referentes aos picos de desidratação dos supostos complexos são menores que a temperatura de desidratação da HP β -CD pura, indicando a presença de linalol no composto.

Além disso, as entalpias de desidratação dos produtos também são menores que a entalpia de desidratação da HP β -CD pura (Tabela 4.14), indicando que a inclusão do linalol na cavidade da HP β -CD resulta na redução da força de ligação entre as moléculas de água remanescentes e a ciclodextrina; pois as moléculas de água são ricas em entalpia e quando substituídas por um hóspede resulta numa maior estabilidade e estado de menor energia. Nota-se também que, o complexo preparado na proporção molar de 1:1 apresenta uma menor temperatura e entalpia de desidratação em relação ao preparado na proporção molar de 1:2, indicando uma maior quantidade de linalol incluso na cavidade da CD.

4.4.4. Termogravimetria (TGA) e Termogravimetria Derivativa (DTG)

4.4.4.1. Produto linalol/ β -CD

As curvas termogravimétricas do linalol, da β -CD e dos produtos obtidos na preparação dos supostos complexos são apresentados na Figura 4.17.

Na Tabela 4.15 são mostrados os métodos de preparação utilizados, faixa de temperatura, perda de massa dos componentes puros e dos produtos de preparação dos supostos complexos de inclusão e da mistura física.

De acordo com a Figura 4.17 e Tabela 4.15, observa-se que o linalol exibe um único estágio de perda de massa, na faixa de temperatura de 28 a 150°C, relacionado com a sua volatilização. A β -CD e os produtos obtidos da mistura de CD e linalol apresentam dois estágios de perda de massa: o primeiro, na faixa de temperatura de 20-100°C, que corresponde à evaporação de água contida na amostra; e o segundo estágio referente à decomposição da estrutura da β -CD, na faixa de temperatura de 280-350°C.

A partir dos dados de perda de massa da β -CD no primeiro estágio (Tabela 4.15), é possível calcular a quantidade de água associada à molécula da ciclodextrina pura, que foi de 10,3 moles de água/mol de β -CD, incluindo a água complexada e não complexada na cavidade da CD. Segundo a literatura (GIORDANO *et al.*, 2001), a β -CD apresenta de 11 a 12 moléculas de água na sua cavidade, contudo este valor pode mudar, dependendo da umidade.

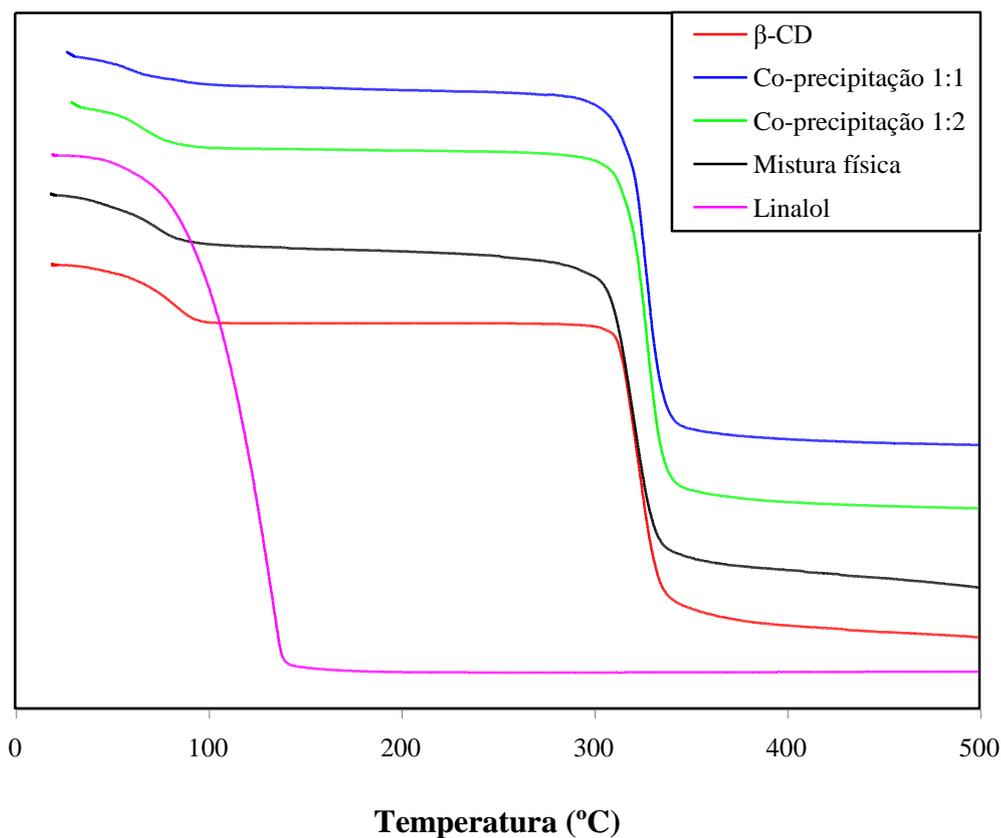


Figura 4.17 – Termogramas do linalol, da β -CD e dos produtos obtidos a partir dos métodos de co-precipitação (nas proporções molares de 1:1 e 1:2) e mistura física (na proporção molar de 1:1).

Tabela 4.15 – Resultados das curvas termogravimétricas para os componentes puros, os produtos obtidos na preparação dos supostos complexos de inclusão e a mistura física.

Produto	Técnica	Estágio	TGA (faixa de temperatura, °C)	DTG (°C)	Perda de massa (%)
Linalol	-	1	28-150	133,18	98,103
β -CD	-	1	20-100	82,54	14,088
		2	282-350	323,35	69,989
β -CD/Linalol	Co-precipitação (1:1)*	1	20-100	58,93	7,606
		2	282-355	326,81	78,902
β -CD/Linalol	Co-precipitação (1:2)*	1	20-100	67,79	10,342
		2	282-350	326,69	76,028
β -CD/Linalol	Mistura física (1:1)*	1	20-100	74,11	11,836
		2	282-350	320,63	70,829

* Razão molar usada na preparação das amostras.

A liberação das moléculas de água em estágios diferentes no complexo 1:1 observado na curva de DSC (Figura 4.14) também pode ser vista na termogravimetria. Pela curva termogravimétrica não é possível visualizar os estágios, porém aplicando uma termogravimetria derivativa dois picos são encontrados (Tabela 4.15).

Na faixa de temperatura de 150 a 282°C (Figura 4.17) observa-se um platô na curva de DSC da β -CD, enquanto para os complexos há uma pequena perda de massa, podendo ser a liberação do linalol preso nos interstícios da β -CD. Já para a mistura física este fenômeno é mais visível.

A β -CD perde 70% da sua massa, na faixa de temperatura de 280 a 350°C, como pode ser visto na Tabela 4.15. Já os supostos complexos perdem 78 e 76% para as proporções molares de 1:1 e 1:2, respectivamente. Esta diferença pode estar relacionada com a liberação do linalol da cavidade da CD. Na curva da mistura física esta perda de massa foi desprezível, visto que não houve formação de complexo de inclusão.

4.4.4.2. Produto linalol/ γ -CD

Na Figura 4.18 são apresentadas as curvas termogravimétricas do linalol, da γ -CD e dos produtos obtidos na preparação dos supostos complexos.

O primeiro estágio da perda de massa da γ -CD e dos produtos obtidos da mistura de linalol com a CD (Figura 4.18), ocorre na faixa de temperatura de 25-100°C, e corresponde à desidratação da amostra. O segundo estágio está relacionado à decomposição da estrutura da γ -CD, na faixa de temperatura de 270-365°C.

Na Tabela 4.16 são apresentados os métodos de preparação utilizados, faixa de temperatura, perda de massa dos componentes puros e dos produtos de preparação dos supostos complexos de inclusão e da mistura física.

A quantidade de água associada à molécula de γ -CD pura foi de 10,8 moles de água/mol de γ -CD, incluindo a água complexada e não complexada na cavidade da CD. Para Giordano *et al.* (2001), a γ -CD apresenta 17 moléculas de água na sua cavidade, contudo este valor pode mudar, dependendo da umidade.

A termogravimetria derivativa, aplicada às curvas de TGA das amostras estudadas apresentou dois picos na faixa de temperatura de 20 a 100°C (Tabela 4.16). Estes picos referem-se à liberação das moléculas de água da cavidade da CD, que ocorre em estágios diferentes. Este comportamento também pode ser visualizado nos termogramas de DSC (Figura 4.15).

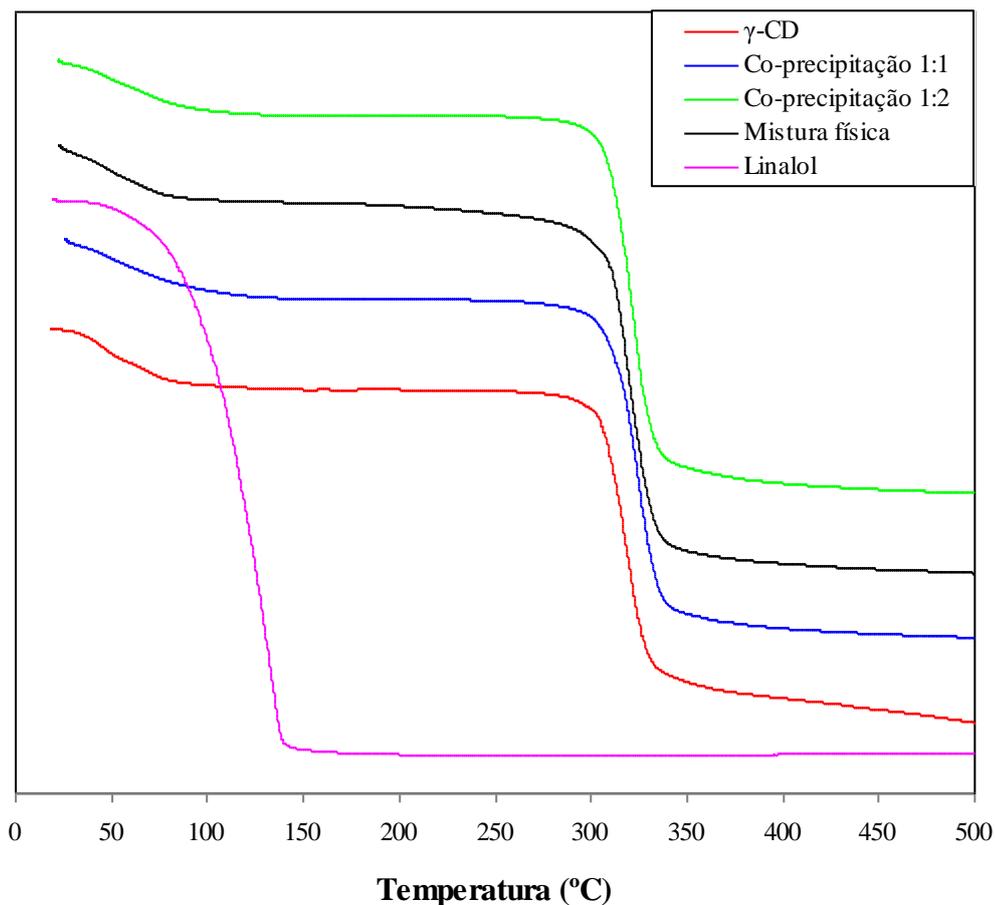


Figura 4.18 – Termogramas do linalol, da γ -CD e dos produtos obtidos a partir dos métodos de co-precipitação (nas proporções molares de 1:1 e 1:2) e mistura física (na proporção molar de 1:1).

Tabela 4.16 – Resultados das curvas termogravimétricas para os componentes puros, os produtos obtidos na preparação dos supostos complexos de inclusão e a mistura física.

Sistema	Técnica	Estágio	TGA (faixa de temperatura, °C)	DTG (°C)	Perda de massa (%)
γ -CD	-	1	20-100	44,27 68,90	13,025
		2	270-365	318,52	69,064
γ -CD/Linalol	Co-precipitação (1:1)*	1	20-100	45,13 65,0	11,649
		2	270-365	325,32	70,801
γ -CD/Linalol	Co-precipitação (1:2)*	1	20-100	44,53 64,58	10,532
		2	270-365	320,48	73,337
γ -CD/Linalol	Mistura física (1:1)*	1	20-100	44,30 64,15	11,602
		2	270-365	319,26	71,836

* Razão molar usada na preparação das amostras.

Na faixa de temperatura de 150-280°C (Figura 4.18) observa-se que tanto a γ -CD pura quanto os produtos obtidos na preparação dos supostos complexos apresentam pouca perda de massa, enquanto para a mistura física esta perda de massa é mais visível, sugerindo a liberação do linalol preso nos interstícios da CD.

4.4.4.3. Produto linalol/ HP β -CD

As curvas termogravimétricas do linalol, da HP β -CD e dos produtos obtidos na preparação dos supostos complexos são apresentados na Figura 4.19.

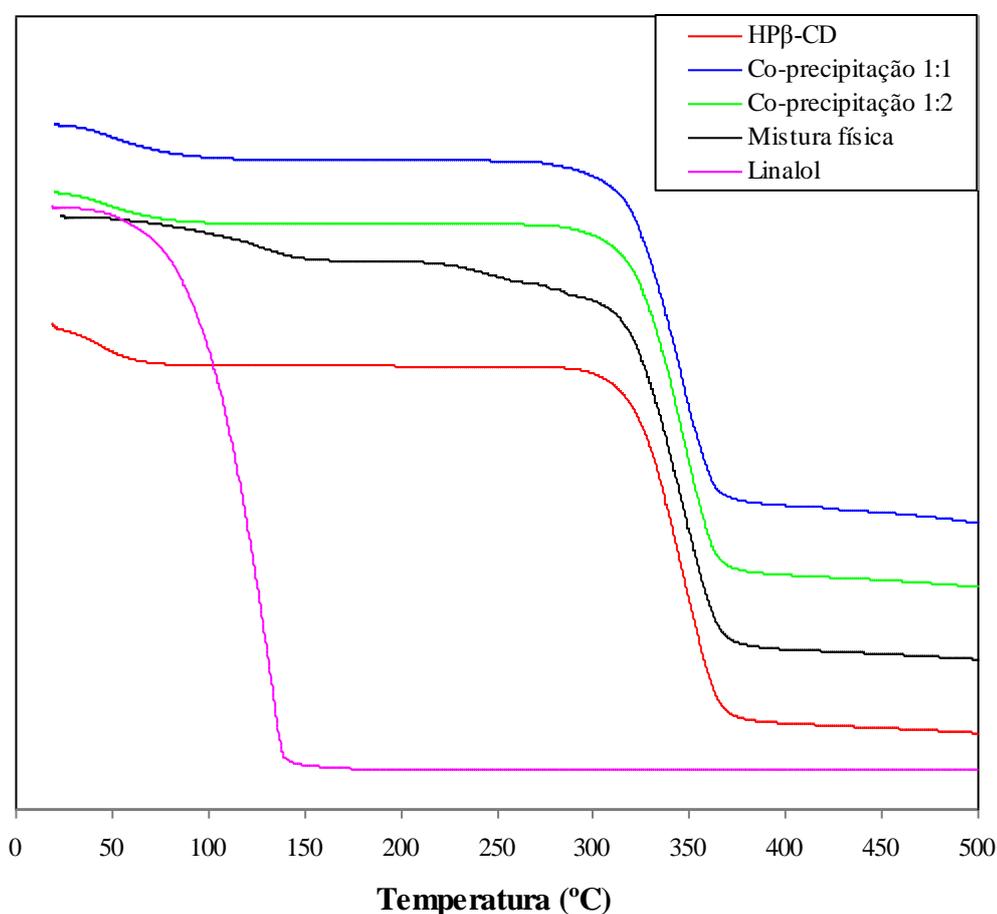


Figura 4.19 – Termogramas do linalol, da HP β -CD e dos produtos obtidos a partir dos métodos de co-precipitação (nas proporções molares de 1:1 e 1:2) e mistura física (na proporção molar de 1:1).

O primeiro estágio da perda de massa da HP β -CD na análise termogravimétrica ocorre na faixa de temperatura de 20-100°C, e corresponde à desidratação da molécula. O

segundo estágio está relacionado à decomposição da estrutura da HP β -CD, na faixa de temperatura de 280-380°C.

Na curva termogravimétrica da mistura física (Figura 4.19) observa-se uma perda de massa após 200°C, podendo ser a liberação do linalol aprisionado nos interstícios da ciclodextrina.

Na Tabela 4.17 são apresentados os métodos de preparação utilizados, faixa de temperatura, perda de massa dos componentes puros e dos produtos de preparação dos supostos complexos de inclusão e da mistura física.

Tabela 4.17 – Resultados das curvas termogravimétricas para os componentes puros, os produtos obtidos na preparação dos supostos complexos de inclusão e a mistura física.

Sistema	Técnica	Estágio	TGA (faixa de temperatura, °C)	DTG (°C)	Perda de massa (%)
HP β -CD	-	1	20-100	40,17	8,409
		2	280-380	346,62	78,316
HP β -CD/ Linalol	Co-precipitação (1:1)*	1	20-100	55,75	7,714
		2	280-380	345,12	77,566
HP β -CD/ Linalol	Co-precipitação (1:2)*	1	20-100	41,70	7,19
		2	280-380	237,18	78,787
HP β -CD/ Linalol	Mistura física (1:1)*	1	20-100		3,535
		2	280-380	275,81	73,433

* Razão molar usada na preparação das amostras.

A quantidade de água associada à molécula de HP β -CD pura foi de 7,44 moles de água/mol de HP β -CD, incluindo a água complexada e não complexada na cavidade da CD. A HP β -CD é uma ciclodextrina derivada da β -CD, e esta modificação é somente na superfície da β -CD, permanecendo a cavidade inalterada. Portanto, esta CD pode apresentar de 11 a 12 moléculas de água na sua cavidade, contudo este valor pode mudar, dependendo da umidade (GIORDANO *et al.*, 2001).

44.5. Análise da Decomposição Térmica do Complexo de Inclusão por Termogravimetria

A cinética de distribuição contínua é geralmente empregada para analisar a decomposição térmica de amostras sólidas de acordo com a metodologia de Ozawa (1965).

4.4.5.1. β -CD

A Equação (2.22) permite determina a ordem da reação de decomposição térmica do complexo formado:

$$\ln\{\ln[1/(1-x)]\} = \frac{-E_a}{R} \cdot \frac{1}{T} + C \quad (2.22)$$

onde x é a fração de perda de massa em uma dada taxa de aquecimento, e C é uma constante. Plotando-se $\ln\{\ln[1/(1-x)]\}$ função $1/T$ da β -CD pura e de seus complexos, nas três taxas de aquecimento $\zeta_1 = 10^\circ\text{C}/\text{min}$, $\zeta_2 = 15^\circ\text{C}/\text{min}$ e $\zeta_3 = 20^\circ\text{C}/\text{min}$, são obtidos os gráficos apresentados nas Figuras 4.20, 4.21 e 4.22.

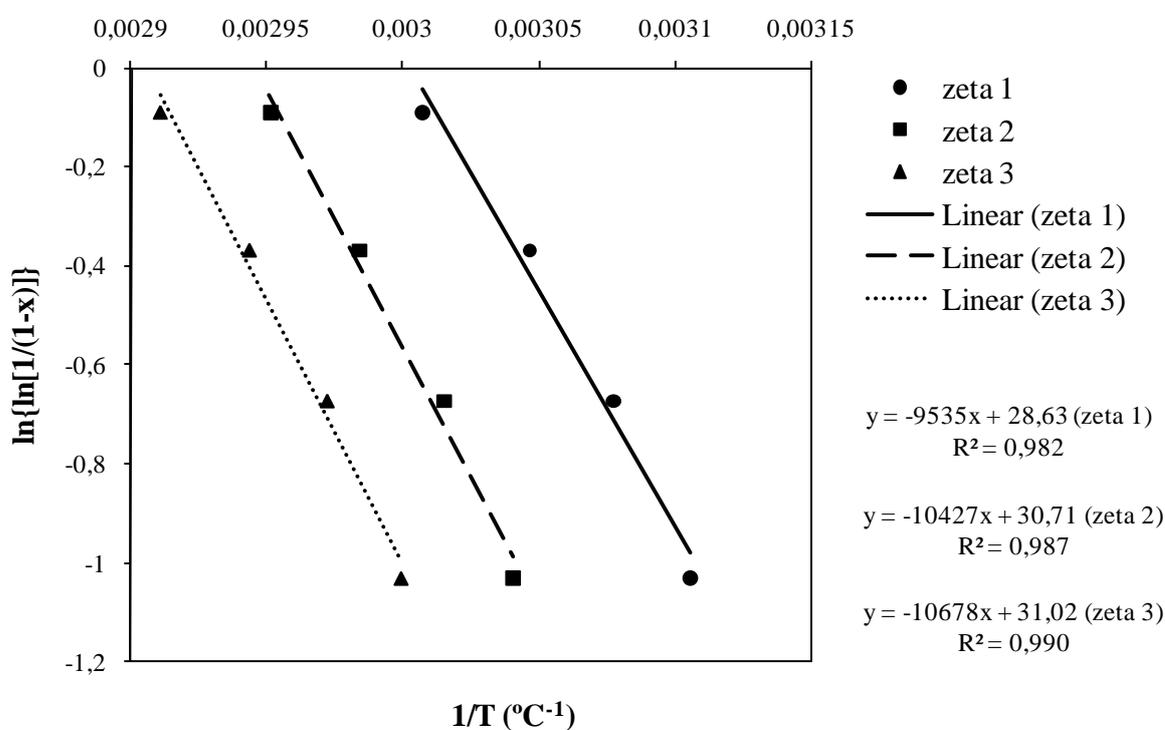


Figura 4.20 – Análise da decomposição térmica da β -CD livre nas três taxas de aquecimento ($\zeta_1 = 10^\circ\text{C}/\text{min}$, $\zeta_2 = 15^\circ\text{C}/\text{min}$ e $\zeta_3 = 20^\circ\text{C}/\text{min}$).

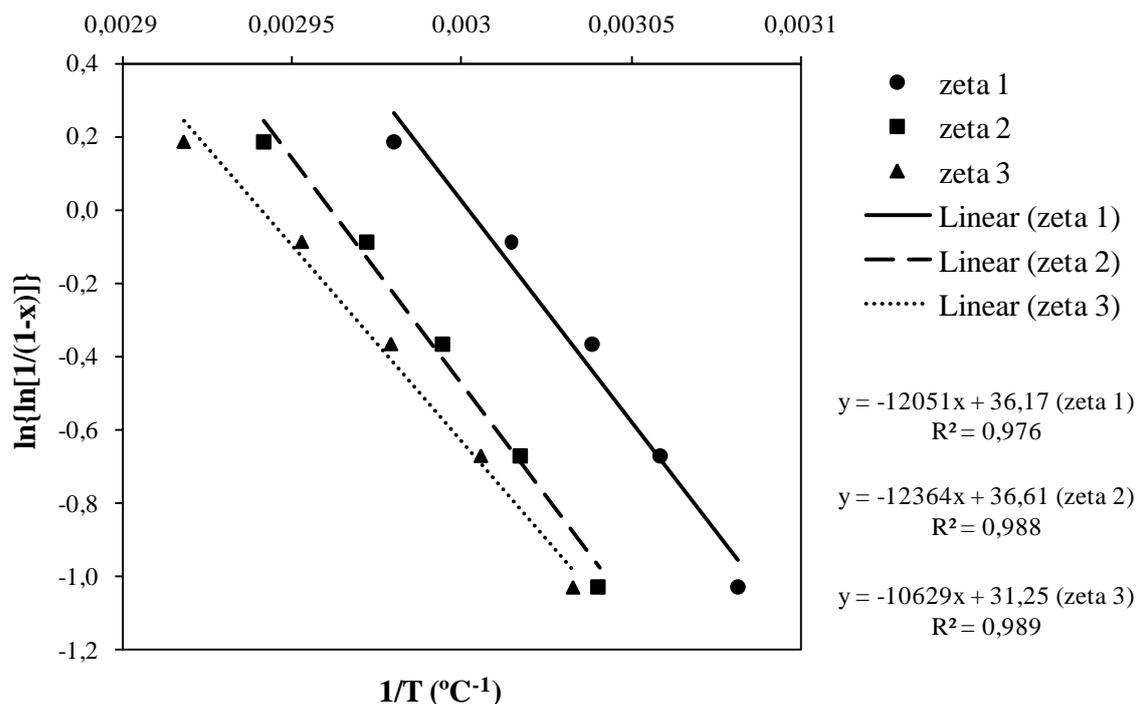


Figura 4.21 – Análise da decomposição térmica do complexo de inclusão linalol/β-CD (razão molar de preparação de 1:1), nas três taxas de aquecimento ($\zeta_1 = 10^{\circ}\text{C}/\text{min}$, $\zeta_2 = 15^{\circ}\text{C}/\text{min}$ e $\zeta_3 = 20^{\circ}\text{C}/\text{min}$).

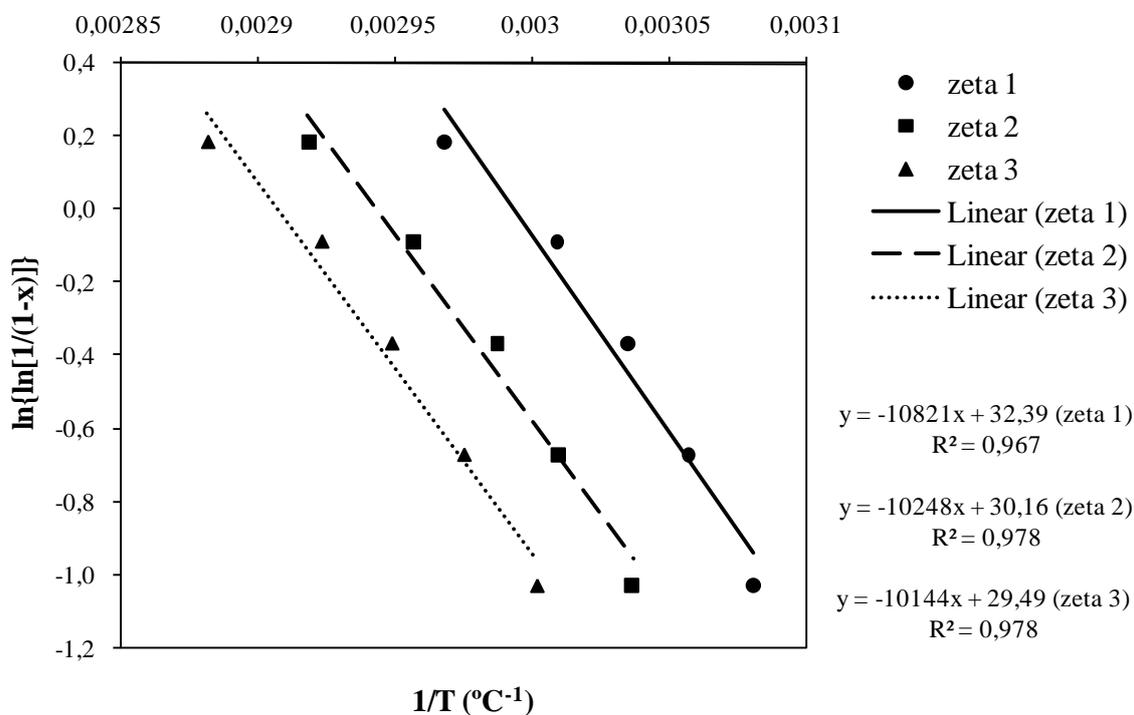


Figura 4.22 – Análise da decomposição térmica do complexo de inclusão linalol/β-CD (razão molar de preparação de 1:2), nas três taxas de aquecimento ($\zeta_1 = 10^{\circ}\text{C}/\text{min}$, $\zeta_2 = 15^{\circ}\text{C}/\text{min}$ e $\zeta_3 = 20^{\circ}\text{C}/\text{min}$).

A partir Figuras 4.20, 4.21 e 4.22 é possível visualizar que existe uma boa correlação linear entre $\ln\{\ln[1/(1-x)]\}$ e $1/T$ tanto para a β -CD livre quanto para seus complexos, pois os valores de R^2 foram muito próximos de 1, nas três taxas de aquecimento. Isto permite presumir que o processo de decomposição da β -CD e de seus complexos são reações simples de primeira ordem, ou seja, $n = 1$.

Os valores da E_a da reação de decomposição da β -CD livre e de seus complexos podem ser calculados pelo método de Ozawa (1965) por meio da Equação (2.20).

$$\log \zeta = \log \frac{A E_a}{R \cdot f(x)} - 2,315 - 0,4567 \frac{E_a}{RT} \quad (2.20)$$

Como $f(x)$ não varia para a mesma fração da perda de massa, os parâmetros cinéticos da dissociação térmica dos complexos de β -CD podem ser determinados a partir dos coeficientes linear e angular de um gráfico de $\log(\zeta)$ em função $1/T$. Para estes cálculos considera-se também a Equação (2.21).

$$f(x) = (1-x)^n \quad (2.21)$$

Os valores calculados para a energia de ativação (E_a) e para o fator de frequência (A) estão mostrados na Tabela 4.18.

Tabela 4.18 – Energias de ativação (E_a , kJ/mol) e fatores de frequência (A , mol/L min) da reação de decomposição da β -CD e seus supostos complexos de inclusão (CP).

Perda de massa (%)	β -CD			CP (1:1)			CP (1:2)		
	E_a	E_a'	A	E_a	E_a'	A	E_a	E_a'	A
30	51,3	52,3	$1,3 \times 10^8$	101,5	101,6	$1,7 \times 10^{16}$	70,1	70,0	$1,3 \times 10^{11}$
40	52,0	51,8	$1,2 \times 10^8$	97,5	97,5	$2,5 \times 10^{15}$	67,4	67,5	$3,1 \times 10^{10}$
50	53,0	51,8	$1,2 \times 10^8$	88,1	89,1	$4,8 \times 10^{13}$	63,9	64,7	$6,1 \times 10^9$
60	57,0	57,4	$3,1 \times 10^8$	86,6	86,9	$1,7 \times 10^{13}$	63,5	63,7	$3,4 \times 10^9$
70	-*	-	-	88,1	86,8	$1,6 \times 10^{13}$	63,4	62,5	$1,7 \times 10^9$
média	53,3	53,3	$1,7 \times 10^8$	92,4	92,4	$3,9 \times 10^{15}$	65,7	65,6	$3,4 \times 10^{10}$

E_a' é a energia de ativação aparente baseada na correlação linear entre $\log A$ e E_a .

* Não foi possível calcular estes valores pois não apresentaram uma boa correlação linear.

Observando-se as médias dos valores apresentados na Tabela 4.18 conclui-se que a energia de ativação do suposto complexo de razão molar de preparação de 1:1 é maior que a energia de ativação do complexo de razão molar de preparação de 1:2, indicando que há

uma barreira de energia relativamente maior a ser transposta para se alcançar a dissociação do complexo 1:1. É possível observar também que a β -CD pura apresentou menor energia de ativação comparada com os supostos complexos.

O fator de frequência (A) também apresentou a mesma ordem decrescente como calculado para os valores da energia de ativação ($CP (1:1) > CP (1:2) > \beta$ -CD).

A partir dos valores mostrados na Tabela 4.18 também é possível concluir que os valores da energia de ativação permaneceram praticamente invariáveis com o aumento da fração de perda de massa, mostrando que a dissociação térmica dos complexos seguiu uma reação simples de primeira ordem.

O tempo e a temperatura de decomposição em diferentes perdas de massa (de 30% a 70%) nas curvas termogravimétricas da β -CD pura e dos supostos complexos de inclusão em três diferentes taxas de aquecimento estão listadas na Tabela 4.19. Os valores da constante de dissociação (k) foram determinados a partir da equação de Arrhenius (Equação 2.14) e também são mostrados na Tabela 4.19.

Tabela 4.19 – Tempo de aquecimento (t , min), temperatura (T , °C) e constante de dissociação (k , min⁻¹) da β -CD pura e de seus supostos complexos de inclusão (CP) em diferentes perdas de massa (%) e taxas de aquecimento (ζ , °C/min).

Perda de massa (%)	ζ_1 (°C/min)			ζ_2 (°C/min)			ζ_3 (°C/min)			
	β -CD	CP (1:1)	CP (1:2)	β -CD	CP (1:1)	CP (1:2)	β -CD	CP (1:1)	CP (1:2)	
t	30	31,31	30,64	30,32	21,21	21,09	21,42	16,62	16,55	16,15
	40	31,61	30,88	30,57	21,42	21,25	21,61	16,77	16,71	16,29
	50	31,93	31,12	30,82	21,64	21,42	21,80	16,93	16,85	16,44
	60	32,36	31,39	31,12	21,90	21,60	22,01	17,12	17,01	16,59
	70	34,53	31,77	31,58	22,65	21,83	22,30	17,59	17,22	16,82
	média	32,35	31,16	30,88	21,76	21,44	21,83	17,01	16,87	16,46
T	30	322,02	324,53	324,59	328,92	328,90	329,27	333,45	329,71	333,06
	40	324,97	326,98	327,10	331,71	331,42	332,21	336,48	332,69	336,05
	50	328,25	329,11	329,46	335,17	333,96	334,71	339,73	335,65	339,06
	60	332,54	331,71	332,28	338,87	336,45	338,21	343,53	338,64	342,04
	70	354,09	335,57	336,87	350,60	339,94	342,63	353,01	342,68	346,99
	média	332,37	329,58	330,06	337,05	334,13	335,41	341,24	335,87	339,44
k	30	0,63	0,81	0,66	0,94	1,34	0,95	1,21	1,46	1,28
	40	0,53	0,66	0,55	0,79	1,07	0,80	1,03	1,22	1,06
	50	0,44	0,50	0,45	0,66	0,80	0,65	0,85	0,94	0,87
	60	0,35	0,40	0,35	0,51	0,62	0,53	0,68	0,75	0,68
	70	-	0,30	0,26	-	0,45	0,38	-	0,57	0,51
	média	0,49	0,53	0,45	0,73	0,86	0,66	0,94	0,99	0,88

A partir de uma regra simples de compensação: $\log A = QE_a' + P$ (onde Q e P são as constantes de compensação), a correlação linear entre $\log A$ e a E_a' para a reação de decomposição térmica da β -CD livre é apresentada no Anexo 3, fornecendo a Equação (4.1) com $R^2 = 0,885$.

$$\log A = 0,0742E_a' + 4,2345 \quad (4.1)$$

As correlações lineares entre $\log A$ e a E_a' para a reação de decomposição térmica dos supostos complexos de inclusão também são apresentadas no Anexo 3. Elas podem ser representadas pela Equação (4.2) com $R^2 = 0,984$ para o suposto complexo de razão molar de preparação de 1:1; e pela Equação (4.3) com $R^2 = 0,959$ para o suposto complexo de razão molar de preparação de 1:2.

$$\log A = 0,2048E_a' - 4,5691 \quad (4.2)$$

$$\log A = 0,2508E_a' - 6,4341 \quad (4.3)$$

Assim, substituindo os valores calculados de A nas Equações (4.1)-(4.3), são obtidos os correspondentes valores da energia de ativação aparente (E_a') (Tabela 4.18).

Na Tabela 4.18 é possível observar que os valores de E_a e E_a' são muito semelhantes. Além disso, os valores das médias de E_a são praticamente os mesmos valores das médias de E_a' , indicando que há uma relação de compensação muito boa entre $\log A$ e a E_a' .

A Equação (4.4) com $R^2 = 0,960$ representa a correlação linear entre $\log A$ e a E_a' para a reação de decomposição térmica de ambos os complexos, razão molar de preparação de 1:1 e de 1:2, nos seus diferentes valores de perda de massa. O gráfico correspondente a esta equação também pode ser observado no Anexo 3.

$$\log A = 0,1672E_a' - 1,0203 \quad (4.4)$$

Todas as correlações lineares apresentadas mostram a tendência do aumento da energia de ativação acompanhado pelo avanço do valor de $\log A$. Assim, uma correlação linear muito boa ($R^2 = 0,986$) entre $\log A$ e a E_a' dos complexos indica uma boa significância estatística da regressão linear relacionando a compensação cinética desses dois fatores.

A análise dos resultados mostrados na Tabela 4.19 permite observar que, para uma mesma fração de perda de massa, a temperatura de decomposição torna-se maior com o

aumento da taxa de aquecimento (de 10°C/min a 20°C/min); enquanto o tempo de decomposição diminui. Além disso, os valores de k diminuem acompanhando o aumento da perda de massa.

4.4.5.2. γ -CD

Os gráficos de $\ln\{\ln[1/(1-x)]\}$ em função $1/T$ para a γ -CD pura e seus complexos, nas três taxas de aquecimento ($\zeta_1 = 10^\circ\text{C}/\text{min}$, $\zeta_2 = 15^\circ\text{C}/\text{min}$ e $\zeta_3 = 20^\circ\text{C}/\text{min}$), são apresentados nas Figuras 4.23, 4.24 e 4.25.

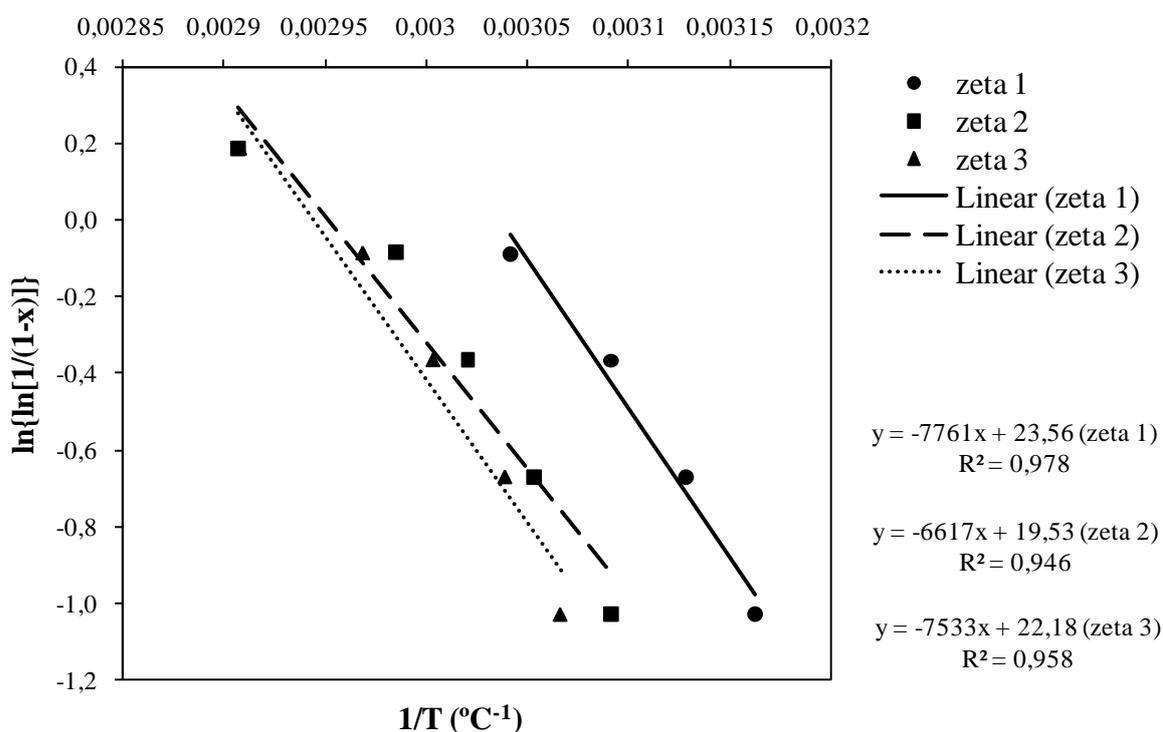


Figura 4.23 – Análise da decomposição térmica da γ -CD livre nas três taxas de aquecimento ($\zeta_1 = 10^\circ\text{C}/\text{min}$, $\zeta_2 = 15^\circ\text{C}/\text{min}$ e $\zeta_3 = 20^\circ\text{C}/\text{min}$).

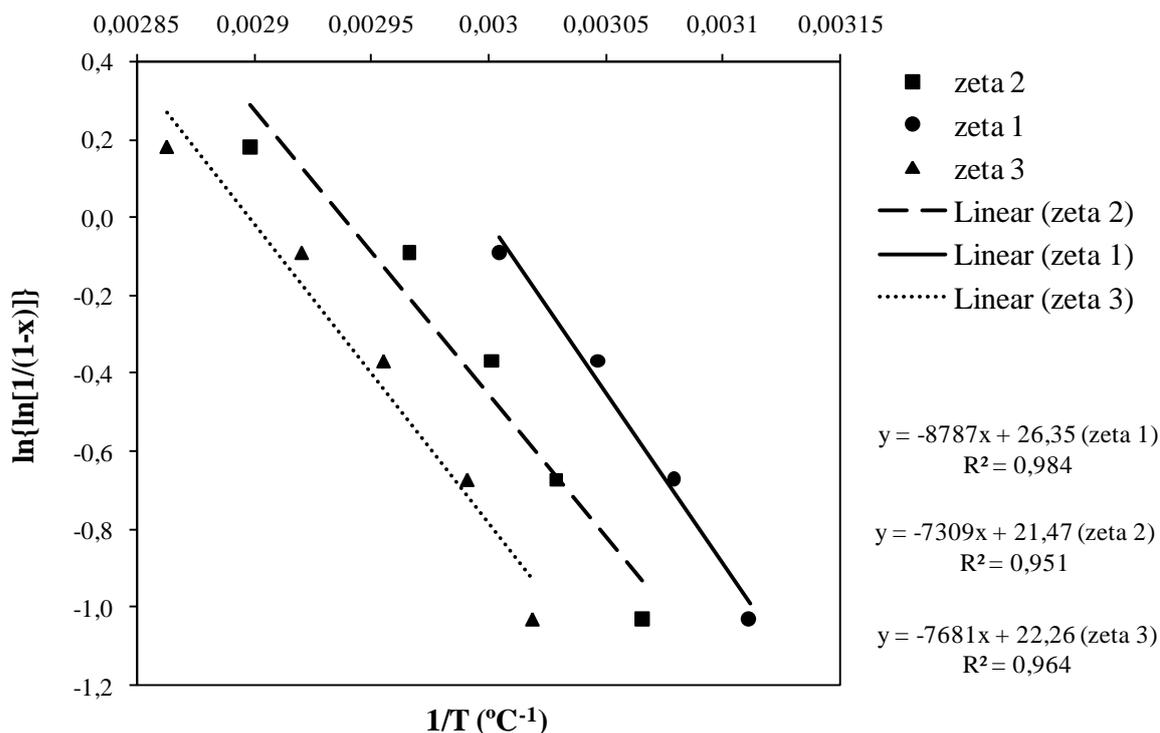


Figura 4.24 – Análise da decomposição térmica do complexo de inclusão linalol/ γ -CD (razão molar de preparação de 1:1), nas três taxas de aquecimento ($\zeta_1 = 10^\circ\text{C}/\text{min}$, $\zeta_2 = 15^\circ\text{C}/\text{min}$ e $\zeta_3 = 20^\circ\text{C}/\text{min}$).

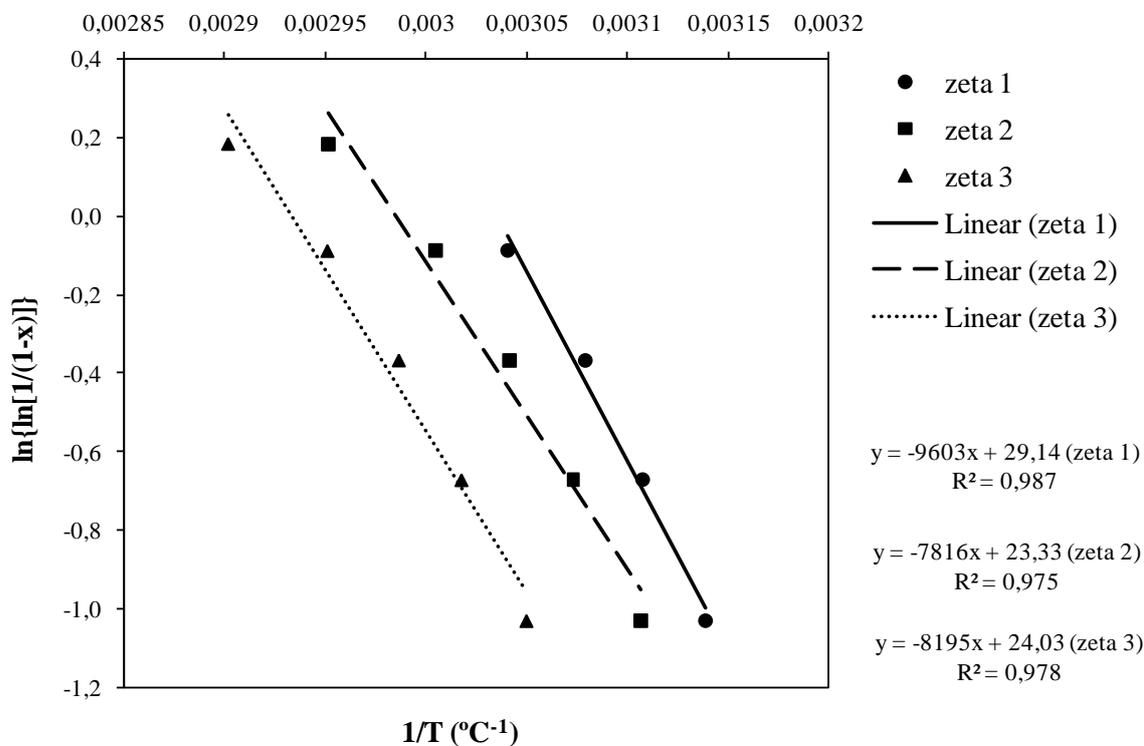


Figura 4.25 – Análise da decomposição térmica do complexo de inclusão linalol/ γ -CD (razão molar de preparação de 1:2), nas três taxas de aquecimento ($\zeta_1 = 10^\circ\text{C}/\text{min}$, $\zeta_2 = 15^\circ\text{C}/\text{min}$ e $\zeta_3 = 20^\circ\text{C}/\text{min}$).

A partir das Figuras 4.23, 4.24 e 4.25 é possível visualizar que existe uma boa correlação linear entre $\ln\{\ln[1/(1-x)]\}$ e $1/T$ tanto para a γ -CD livre quanto para seus complexos, pois seus valores de R^2 foram muito próximos de 1, nas três taxas de aquecimento. Isto permite presumir que o processo de decomposição da γ -CD e de seus complexos são reações simples de primeira ordem, ou seja, $n = 1$.

Os valores das energias de ativação (E_a) e dos fatores de frequência (A) da reação de decomposição da γ -CD livre e de seus complexos de inclusão estão apresentados na Tabela 4.20.

Tabela 4.20 – Energias de ativação (E_a , kJ/mol) e fatores de frequência (A , mol/L min) da reação de decomposição da γ -CD e seus supostos complexos de inclusão.

Perda de massa (%)	γ -CD		CP (1:1)		CP (1:2)	
	E_a	A	E_a	A	E_a	A
30	54,3	$5,9 \times 10^8$	59,3	$2,8 \times 10^9$	59,2	$3,5 \times 10^9$
40	55,1	$5,3 \times 10^8$	62,1	$5,3 \times 10^9$	59,2	$2,3 \times 10^9$
50	57,0	$7,1 \times 10^8$	60,0	$1,6 \times 10^9$	58,2	$1,1 \times 10^9$
60	69,9	$4,6 \times 10^{10}$	64,8	$5,4 \times 10^9$	60,0	$1,2 \times 10^9$
70	-*	-	-	-	-	-
média	59,1	$1,2 \times 10^{10}$	61,6	$3,8 \times 10^9$	59,2	$2,0 \times 10^9$

* Não foi possível calcular estes valores pois não apresentaram uma boa correlação linear.

De acordo com o observado na Tabela 4.20 a energia de ativação do suposto complexo de inclusão de razão molar de preparação de 1:1 não difere significativamente da energia de ativação do suposto complexo de inclusão de razão molar de preparação de 1:2. É possível observar também que a γ -CD pura apresentou menor energia de ativação comparada com os supostos complexos.

O fator de frequência (A) apresentou uma ordem decrescente diferente da energia de ativação (γ -CD > CP (1:1) > CP (1:2)).

A partir dos resultados apresentados na Tabela 4.20 também é possível concluir que os valores da energia de ativação permaneceram praticamente invariáveis com o aumento da fração de perda de massa, mostrando que a dissociação térmica dos complexos foi uma reação simples de primeira ordem.

O tempo e a temperatura de decomposição em diferentes perdas de massa (de 30% a 70%) nas curvas termogravimétricas da γ -CD pura e dos supostos complexos de inclusão nas três taxas de aquecimento estão apresentados na Tabela 4.21. Os valores da constante

de dissociação (k) foram determinados baseados na equação de Arrhenius (Equação 2.14) e também estão listados na Tabela 4.21.

Tabela 4.21 – Tempo de aquecimento (t , min), temperatura (T , °C) e constante de dissociação (k , min⁻¹) da γ -CD pura e de seus supostos complexos de inclusão a diferentes perdas de massa (%) e taxas de aquecimento (ζ , °C/min).

Perda de massa (%)	ζ_1 (°C/min)			ζ_2 (°C/min)			ζ_3 (°C/min)			
	γ -CD	CP (1:1)	CP (1:2)	γ -CD	CP (1:1)	CP (1:2)	γ -CD	CP (1:1)	CP (1:2)	
t	30	30,82	30,53	30,66	20,90	21,26	21,05	16,21	16,15	15,98
	40	31,17	30,89	30,98	21,14	21,50	21,28	16,39	16,34	16,15
	50	31,54	31,25	31,32	21,38	21,73	21,52	16,58	16,51	16,32
	60	32,07	31,69	31,74	21,66	21,99	21,78	16,78	16,70	16,52
	70	36,54	34,00	32,70	22,25	22,50	22,19	17,13	17,05	16,82
	média	32,43	31,67	31,48	21,47	21,80	21,56	16,62	16,55	16,36
T	30	316,22	321,42	318,62	323,53	326,23	321,90	326,13	331,26	327,89
	40	319,68	324,75	321,83	327,58	330,18	325,42	329,07	334,34	331,40
	50	323,46	328,24	324,84	331,10	333,19	328,84	332,97	338,38	334,85
	60	328,77	332,87	328,95	335,06	337,13	332,83	336,88	342,43	338,88
	70	373,42	355,82	338,66	344,01	345,04	338,87	343,95	349,32	344,64
	média	332,31	332,62	326,58	332,26	334,35	329,57	333,80	339,15	335,53
k	30	0,63	0,65	0,69	1,01	0,90	0,86	1,18	1,26	1,29
	40	0,54	0,54	0,58	0,88	0,80	0,74	0,97	1,05	1,09
	50	0,44	0,45	0,47	0,72	0,63	0,61	0,81	0,88	0,90
	60	0,36	0,37	0,37	0,58	0,49	0,48	0,67	0,70	0,71
	70	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	média	0,49	0,50	0,53	0,80	0,71	0,67	0,91	0,97	1,00

Não foi possível aplicar uma regra de compensação do tipo: $\log A = QE_a' + P$, como foi feito para o caso da β -CD e seus complexos, pois suas correlações lineares foram insatisfatórias. Assim, não foi possível calcular a energia de ativação aparente (E_a').

A partir do mostrado na Tabela 4.21 é possível perceber que, para uma mesma fração de perda de massa, a temperatura de decomposição torna-se maior com o aumento da taxa de aquecimento (de 10°C/min a 20°C/min); enquanto o tempo de decomposição diminui. Além disso, os valores de k diminuem acompanhando o aumento da perda de massa.

4.4.5.3. HPβ-CD

Os gráficos de $\ln\{\ln[1/(1-x)]\}$ em função de $1/T$ para a HPβ-CD pura e seus complexos, nas três taxas de aquecimento ($\zeta_1 = 10^\circ\text{C}/\text{min}$, $\zeta_2 = 15^\circ\text{C}/\text{min}$ e $\zeta_3 = 20^\circ\text{C}/\text{min}$) são apresentados nas Figuras 4.26, 4.27 e 4.28.

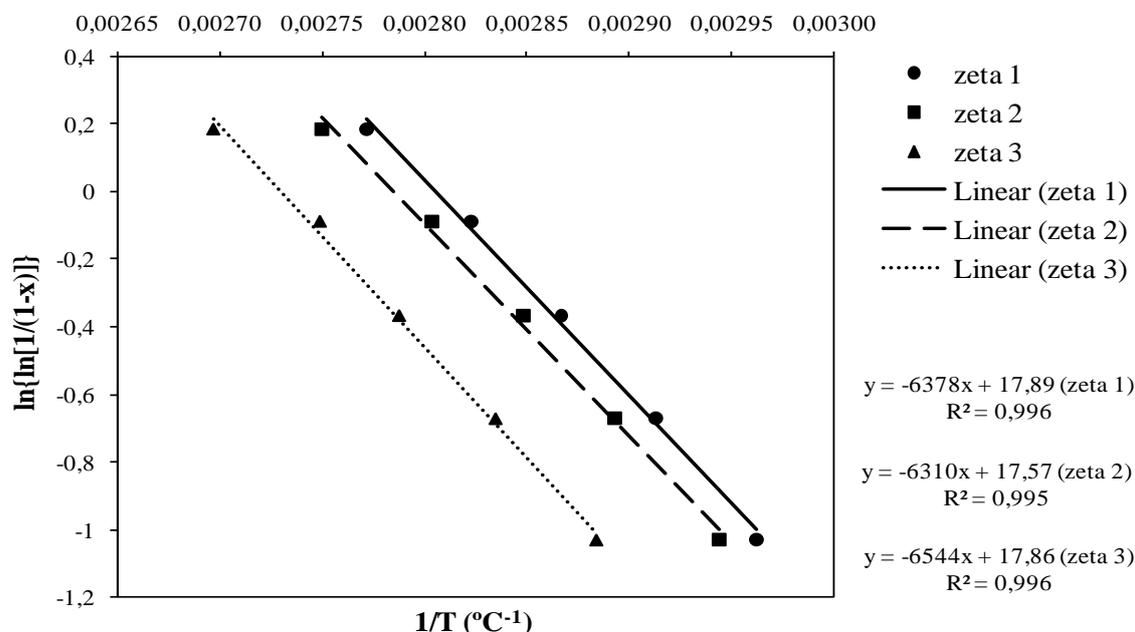


Figura 4.26 – Análise da decomposição térmica da HPβ-CD livre nas três taxas de aquecimento ($\zeta_1 = 10^\circ\text{C}/\text{min}$, $\zeta_2 = 15^\circ\text{C}/\text{min}$ e $\zeta_3 = 20^\circ\text{C}/\text{min}$).

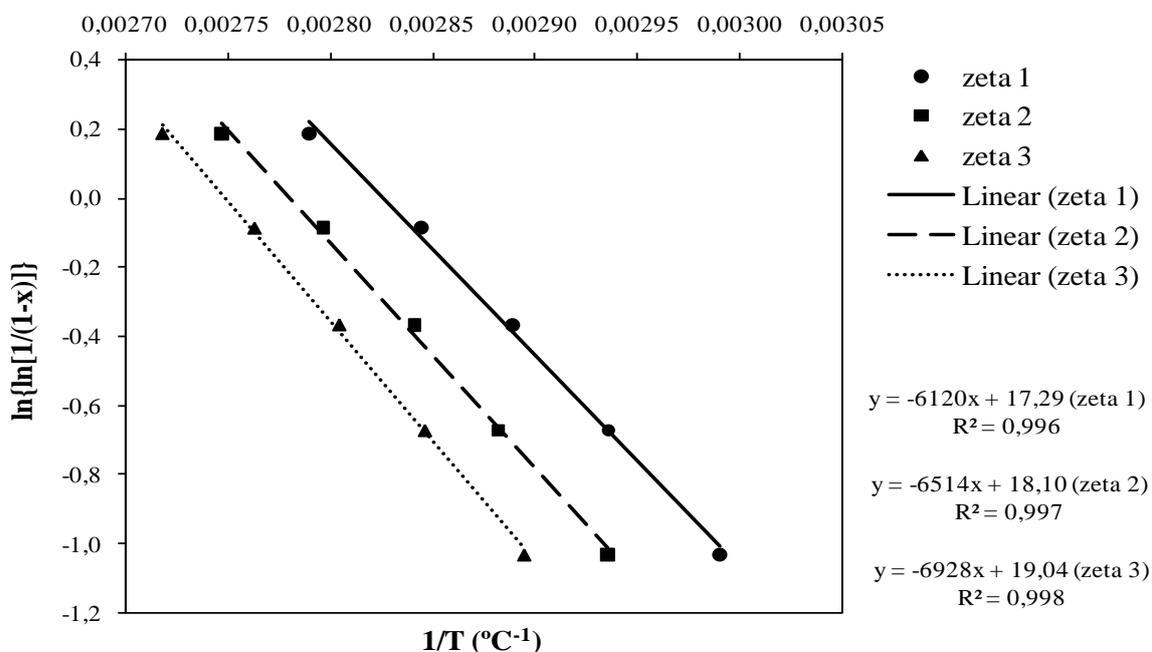


Figura 4.27 – Análise da decomposição térmica do complexo de inclusão linalol/HPβ-CD (razão molar de preparação de 1:1), nas três taxas de aquecimento ($\zeta_1 = 10^\circ\text{C}/\text{min}$, $\zeta_2 = 15^\circ\text{C}/\text{min}$ e $\zeta_3 = 20^\circ\text{C}/\text{min}$).

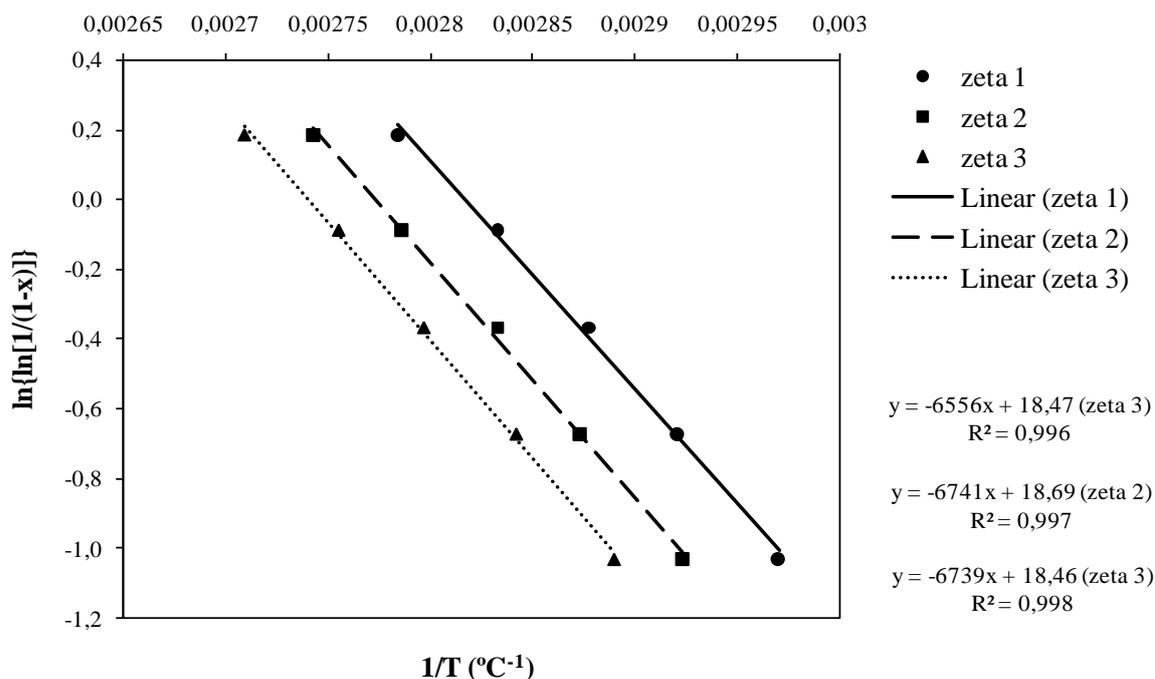


Figura 4.28 – Análise da decomposição térmica do complexo de inclusão linalol/HPβ-CD (razão molar de preparação de 1:2), nas três taxas de aquecimento ($\zeta_1 = 10^\circ\text{C}/\text{min}$, $\zeta_2 = 15^\circ\text{C}/\text{min}$ e $\zeta_3 = 20^\circ\text{C}/\text{min}$).

Pode-se observar nas Figuras 4.26, 4.27 e 4.28 que existe uma boa correlação linear entre $\ln\{\ln[1/(1-x)]\}$ e $1/T$ tanto para a HPβ-CD livre quanto para seus complexos, pois seus valores de R^2 foram muito próximos de 1, nas três taxas de aquecimento. Isto permite presumir que o processo de decomposição da HPβ-CD e de seus complexos são reações simples de primeira ordem, ou seja, $n = 1$.

Os valores das energias de ativação (E_a) e dos fatores de frequência (A) da reação de decomposição da HPβ-CD livre e de seus complexos de inclusão estão listados na Tabela 4.22.

Tabela 4.22 – Energias de ativação (E_a , kJ/mol) e fatores de frequência (A , mol/L min) da reação de decomposição da HPβ-CD e seus supostos complexos de inclusão.

Perda de massa (%)	HPβ-CD		CP (1:1)		CP (1:2)	
	E_a	A	E_a	A	E_a	A
30	61,8	$2,5 \times 10^9$	57,5	$5,8 \times 10^8$	68,0	$2,2 \times 10^{10}$
40	62,7	$2,0 \times 10^9$	61,1	$1,2 \times 10^9$	69,2	$1,9 \times 10^{10}$
50	61,1	$6,6 \times 10^8$	65,3	$3,0 \times 10^9$	68,2	$7,6 \times 10^9$
60	66,6	$2,4 \times 10^9$	67,5	$3,5 \times 10^9$	70,0	$7,5 \times 10^9$
70	67,4	$1,5 \times 10^9$	76,9	$4,1 \times 10^{10}$	73,3	$1,2 \times 10^{10}$
média	63,9	$1,8 \times 10^9$	65,7	$9,9 \times 10^9$	68,0	$1,4 \times 10^{10}$

Observando as médias dos valores apresentados na Tabela 4.22 conclui-se que a energia de ativação do suposto complexo de razão molar 1:2 é maior que a energia de ativação do complexo de razão molar 1:1, indicando que há uma barreira de energia relativamente maior a ser transposta para se alcançar a dissociação do complexo 1:2. É possível observar também que a HP β -CD pura apresentou menor energia de ativação comparada com os supostos complexos.

O fator de frequência (A) também apresentou a mesma ordem decrescente como calculado para os valores da energia de ativação (CP (1:2) > CP (1:1) > HP β -CD).

A partir do mostrado na Tabela 4.22 também é possível concluir que os valores da energia de ativação permaneceram praticamente invariáveis com o aumento da fração de perda de massa, mostrando que a dissociação térmica dos complexos foi uma reação simples de primeira ordem.

O tempo e a temperatura de decomposição em diferentes perdas de massa (de 30% a 70%) nas curvas termogravimétricas da HP β -CD pura e dos supostos complexos de inclusão em três diferentes taxas de aquecimento estão listadas na Tabela 4.23. Os valores da constante de dissociação (k) foram determinados baseados na equação de Arrhenius (Equação 2.14) e também foram listados na Tabela 4.23.

Não foi possível aplicar a regra de compensação do tipo: $\log A = QE_a' + P$, como foi feito para o caso da β -CD e seus complexos, pois suas correlações lineares foram insatisfatórias. Assim, não foi possível calcular a energia de ativação aparente (E_a').

Baseando-se na Tabela 4.23 é possível perceber que, para uma mesma fração de perda de massa, a temperatura de decomposição torna-se maior com o aumento da taxa de aquecimento (de 10°C/min a 20°C/min); enquanto o tempo de decomposição diminui. Além disso, os valores de k diminuem acompanhando o aumento da perda de massa.

Portanto, pode-se concluir que as ciclodextrinas analisadas podem ser utilizadas para a inclusão do linalol, com exceção da α -CD, pois todas as análises realizadas comprovaram a formação dos complexos. Apesar dos estudos a partir do diagrama de solubilidade de fases demonstrarem que a γ -CD apresenta maior probabilidade de complexação com o linalol, a caracterização dos complexos por FT-IR, DSC, TGA e DTG mostraram que o sistema linalol/ β -CD, na proporção molar de preparação de 1:1 (linalol:CD), complexou melhor com o linalol. Além disso, também deve-se levar em consideração que do ponto de vista econômico a β -CD apresenta vantagem sobre as demais pois é a ciclodextrina com menor valor de venda no mercado.

Tabela 4.23 – Tempo de aquecimento (t , min), temperatura (T , °C) e constante de dissociação (k , min⁻¹) da HPβ-CD pura e de seus supostos complexos de inclusão a diferentes perdas de massa (%) e taxas de aquecimento (ζ , °C/ min).

Perda de massa (%)		ζ_1 (°C/min)			ζ_2 (°C/min)			ζ_3 (°C/min)		
		HPβ-CD	CP (1:1)	CP (1:2)	HPβ-CD	CP (1:1)	CP (1:2)	HPβ-CD	CP (1:1)	CP (1:2)
t	30	32,92	32,51	32,68	22,42	22,19	22,26	16,90	16,73	16,89
	40	33,49	33,13	33,26	22,81	22,16	22,64	17,18	17,02	17,18
	50	34,04	33,71	33,79	23,18	22,96	23,00	17,45	17,29	17,45
	60	34,60	34,29	34,32	23,55	23,32	23,37	17,74	17,56	17,73
	70	35,25	34,89	34,93	24,01	23,74	23,76	18,06	17,86	18,04
	média	34,06	33,71	33,80	23,19	22,87	23,01	17,47	17,29	17,46
T	30	337,56	334,45	336,66	339,65	340,66	342,13	346,75	345,48	346,05
	40	343,27	340,64	342,38	345,63	347,00	348,12	352,78	351,35	351,87
	50	348,80	346,20	347,54	351,08	351,97	353,03	358,75	356,58	357,55
	60	354,29	351,58	352,95	356,63	357,59	359,00	363,81	361,91	362,95
	70	360,84	358,51	359,19	363,63	364,07	364,62	370,84	367,89	369,12
	média	348,95	346,28	347,74	351,32	352,26	353,38	358,59	356,64	357,51
k	30	0,68	0,61	0,62	0,78	0,89	0,91	1,22	1,18	1,20
	40	0,57	0,51	0,52	0,66	0,76	0,78	1,03	0,99	1,00
	50	0,47	0,43	0,43	0,54	0,62	0,62	0,84	0,82	0,83
	60	0,37	0,33	0,33	0,43	0,49	0,50	0,67	0,65	0,64
	70	0,27	0,25	0,25	0,32	0,38	0,36	0,49	0,49	0,49
	média	0,47	0,43	0,43	0,55	0,63	0,63	0,85	0,83	0,83

CAPÍTULO V

CONCLUSÕES

As principais conclusões alcançadas com a realização deste trabalho são apresentadas a seguir.

- Por meio do estudo da viabilidade teórica da capacidade das ciclodextrinas estudadas (α -, β -, γ - e HP β -CD) em formar complexos de inclusão com o linalol, a comparação entre o tamanho equivalente do linalol e as dimensões da cavidade das ciclodextrinas revelou que apenas a α -CD não tem a capacidade de incluir na sua cavidade a porção mais hidrofóbica do linalol.
- As constantes de estabilidade foram determinadas a partir do método de solubilidade de fases (HIGUCHI e CONNORS, 1965). Os resultados demonstraram que para os sistemas linalol/ β -CD e linalol/HP β -CD a solubilidade do substrato aumenta linearmente com o incremento da concentração de CD, sugerindo formação de complexo de 1:1 (linalol:CD). O sistema linalol/ γ -CD também sugeriu formação de complexo de 1:1 (linalol:CD), porém, com a exibição de um platô, onde quantidades adicionais de ciclodextrina não alteram a concentração de linalol na solução. É provável que isto seja devido à formação de um complexo de inclusão de solubilidade limitada. Os valores calculados das constantes de estabilidade para os sistemas linalol/ β -CD, linalol/ γ -CD e linalol/HP β -CD foram, respectivamente, 281,96 M⁻¹; 423,61 M⁻¹ e 286,97 M⁻¹. Estes valores indicam que os supostos complexos de inclusão formados são estáveis, porém, poderão ser liberados facilmente sob determinadas condições (temperatura, pressão, atrito).
- O cálculo da eficiência de complexação mostrou que para o sistema linalol/ β -CD uma em cada quatro moléculas de β -CD em solução forma complexo solúvel em água com linalol. A HP β -CD apresenta maior probabilidade de complexação que a β -CD (1 em cada três moléculas). Isto pode estar relacionado com a solubilidade das CDs; a β -CD modificada apresenta maior solubilidade em água que a natural. A γ -CD é a que apresenta maior probabilidade de formação de complexo de inclusão com a fragrância (57%), ou seja, uma em cada duas ou três moléculas forma complexo.
- O supostos complexos de inclusão foram caracterizados por Espectroscopia no

Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR), Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC), Termogravimetria (TGA) e Termogravimetria Derivativa (DTG). Estas técnicas demonstraram a formação de um complexo de inclusão entre linalol e as CDs.

- Com as análises de TGA e DTG foi possível calcular a quantidade de água associada às moléculas de CDs puras, que foram de 10,3 moles de água/mol de β -CD, 10,8 moles de água/mol de γ -CD, e 7,44 moles de água/mol de HP β -CD, incluindo a água complexada e não complexada na cavidade da CD.
- A análise da decomposição térmica permitiu presumir que o processo de decomposição da β -CD, da γ -CD, da HP β -CD e de seus respectivos complexos são reações simples de primeira ordem. Concluiu-se também que, comparando os complexos de inclusão realizados com a β -CD, a energia de ativação do suposto complexo de razão molar de preparação de 1:1 é maior que a energia de ativação do complexo de razão molar de preparação de 1:2, indicando que há uma barreira de energia relativamente maior a ser transposta para se alcançar a dissociação do complexo 1:1. Já para os complexos de inclusão realizados com a HP β -CD o resultado indicou que a dissociação do complexo de razão molar de preparação de 1:1 é mais fácil de ser alcançada. As ciclodextrinas puras apresentaram menor energia de ativação comparadas com seus respectivos complexos.

5.2 SUGESTÕES

A seguir são apresentadas algumas sugestões que poderão ser estudadas dando continuidade a este trabalho.

- Utilizar outras ciclodextrinas e verificar o comportamento do linalol.
- Utilizar outros métodos de preparação dos complexos, como os mencionados na revisão bibliográfica.
- Fazer a adição do linalol puro e complexado em produtos cosméticos e verificar o comportamento relacionado à estabilidade e melhoria na qualidade destes produtos.
- Estudar a inclusão do óleo essencial de manjeriço em ciclodextrinas.

CAPÍTULO VI**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

ANSEMI, C.; CENTINI, M.; MAGGIORI, M.; GAGGELLI, N.; ANDREASSI, M.; BUONOCORE, A.; BERETTA, G.; FACINO, R. M. “Non-covalent inclusion of ferulic acid with α -cyclodextrin improves photo-stability and delivery: NMR and modeling studies”. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 46, pp. 645-652, 2008.

ASCENSO, A.; MARQUES, H. M. C. “Tretinoin – cyclodextrin complexes for topical administration for the treatment of acne”. In: *14th International Cyclodextrin Symposium. Final Program and Abstracts*. Japan, p. 123, 2008.

BÄCKTORP, C.; WASS, J. R. T. J.; PANAS, I.; SKÖLD, M.; BÖRJE, A.; NYMAN, G. “Theoretical investigation of linalool oxidation”. *J. Phys. Chem. A.*, vol. 110, pp. 12204-12212, 2006.

BEKERS, O.; UIJTENDAAL, E.V.; BEIJNEN, J. H.; BULT, A.; UNDERBERG, W. J. M. “Cyclodextrins in the pharmaceutical field”. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, vol.17, pp. 1503-1549, 1991.

BERGAMASCO, R. C. *Complexação de sulfluramida em ciclodextrinas*. Dissertação de Mestrado, Universidade Estadual de Maringá, Maringá-PR, 2003.

BERGAMASCO, R. C.; ZANIN, G. M.; MORAES, F. F. “Grafting of cyclodextrins onto tea bag paper and flavor fixation”. In: *14th International Cyclodextrin Symposium. Final Program and Abstracts*. Japan, p. 121, 2008.

BICKERS, D.; CALOW, P.; GREIM, H.; HANIFIN, J. M.; ROGERS, A. E.; SAURAT, J. H.; SIPES, I. G.; SMITH, R. L.; TAGAMI, H. “A toxicologic and dermatologic assessment of linalool and related esters when used as fragrance ingredients”. *Food and Chemical Toxicology*, vol. 41, pp. 919-942, 2003.

DALETOS, G.; PAPAIOANNOU, G.; MARQUES, H. M. C. “Improvement of organoleptic properties of thymol, carvacrol and γ -terpinene using β -cyclodextrin”. In: *14th International Cyclodextrin Symposium. Final Program and Abstracts*. Japan, p. 119, 2008.

DAVIS, M. E.; BREWSTER, M. E. “Cyclodextrin-based pharmaceuticals: Past, present and future”. *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 3 (12), pp. 1023-1035, 2004.

DEL VALLE, E. M. M. “Cyclodextrins and their uses: a review”. *Process Biochemistry*, vol. 39, pp. 1033-1046, 2004.

DUCHÊNE, D. *Cyclodextrin and Their Industrial Uses*. Paris: Edition de Santé, 1987.

DUCHÊNE, D. “New trends in pharmaceutical applications of cyclodextrin inclusion compounds”. In: *Huber, O. e Szejtli, J (eds). Proceedings of the Fourth International Symposium on Cyclodextrins*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, p. 265-275, 1988.

DUCHÊNE, D.; WOUESSIDJEW, D.; POELMAN, M. C. “Cyclodextrins in cosmetics”. Em: Magdassi, S.; Touitou, e.: *Novel Cosmetic Delivery Systems*, New York: Marcel Dekker Inc, New York, pp. 275-294, 1999.

FENYVESI, E.; MOLNÁR, M.; LEITGIB, L.; BALOGH, K.; GRUIZ, K. “Bioremediation of hydrocarbons-contaminated soils with cyclodextrins as additives”. In: *14th International Cyclodextrin Symposium. Final Program and Abstracts*. Japan, p. 28, 2008.

FRENCH, D. “The Schardinger dextrans”. *Advances in Carbohydrate Chemistry*, vol. 12, pp. 189-260, 1957.

FRÖMMING, K.; SZEJTLI, J. *Cyclodextrins in Pharmacy*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994.

FRÖMMING, K.; SZEJTLI, J. *Topics in Inclusion Science Cyclodextrins in Pharmacy*, vol. 5, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 1994.

FURUTA, T.; KONAKA, T.; NEOH, T. L.; YOSHII, H. “Release kinetics of various flavors encapsulated in modified cyclodextrins”. In: *14th International Cyclodextrin Symposium. Final Program and Abstracts*. Japan, p. 120, 2008.

GIORDANO, F.; NOVAK, C.; MOYANO, J. R. “Thermal analysis of cyclodextrins and their inclusion compounds”. *Thermochimica Acta*, vol. 380 (2), pp. 123-151, 2001.

HIGASHI, K.; IDEURA, S.; MORIBE, K.; YAMAMOTO, K. “Novel complex formation of salicylic acid/(ketoprofen/ γ -cyclodextrin)”. In: *14th International Cyclodextrin Symposium. Final Program and Abstracts*. Japan, p. 33, 2008.

HIGUCHI, T.; CONNORS, K. A. “Phase-solubility techniques”. *Advances in Analytical Chemistry and Instrumentation*, vol. 4, pp. 117-212, 1965.

HIRAYAMA, F.; UEKAMA, K. *Cyclodextrins and their Industrial Uses*. Ed. D. Duchêne. Chap 4. Paris: Editions de Santé, pp. 133-172, 1987.

HORIKOSHI, K. “Production and industrial applications of beta-cyclodextrin”. *Process Biochemistry*, vol. 14 (5), p. 26, 1979.

IRIE, T.; UEKAMA, K. “Pharmaceutical applications of cyclodextrins. III. Toxicological issues and safety evaluation”. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 86 (2), pp. 147-162, 1997.

KALIL FILHO, A. N. “As árvores que produzem perfume”. *Revista Galileu*, São Paulo, vol. 87, p. 13, out. 1998.

KIDA, T.; FUJINO, Y.; KIKUZAWA, A.; MIYAWAKI, K.; KATO, E.; AKASHI, M. “Inclusion complex formation between cyclodextrin derivatives and chlorinated aromatic compounds in nonpolar organic media”. In: *14th International Cyclodextrin Symposium. Final Program and Abstracts*. Japan, p. 77, 2008.

LETIZIA, C. S.; COCCHIARA, J.; LALKO, J.; API, A. M. “Fragrance material review on linalool”. *Food and Chemical Toxicology*, vol. 41, pp. 943-964, 2003.

LI, X. T.; LI, J. H.; ZHANG, G. E.; XI, G. X.; LOU, X. D. “Kinetic studies on the thermal dissociation of β -cyclodextrin-anisaldehyde inclusion complex”. *Thermochimica Acta*, vol. 262, pp. 165-173, 1995.

LIMA, H. O. S. *Estudo da encapsulação de fármacos de primeira linha no tratamento da tuberculose em lipossomas e ciclodextrinas*. Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas, 2001.

LINDNER, K.; SZENTE, L.; SZEJTLI, J. “Food flavouring with β -cyclodextrin complexed flavor substances”. *Acta Alimentaria*, vol. 10 (3), pp. 175-186, 1981.

LOFTSSON, T.; HREINSDÓTTIR, D.; MÁSSON, M. “Evaluation of cyclodextrin solubilization of drugs”. *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 302, pp. 18-28, 2005.

LOFTSSON, T.; MÁSSON, M.; SIGURJÓNSDÓTTIR, J. F. “Methods to enhance the complexation efficiency of cyclodextrins”. *S. T. P. Pharma Sci.*, vol. 9, pp. 237-242, 1999.

LOFTSSON, T.; OLAFSSON, H. “Cyclodextrins: new drug delivery systems in dermatology”. *International Journal of Dermatology*, vol. 37, pp. 241-246, 1998.

LOFTSSON, T.; MÁSSON, M.; BREWSTER, M. E. “Self-association of cyclodextrins and cyclodextrins complexes”. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 93, n. 5, pp 1091-1099, 2004.

LUZARDO-ÁLVAREZ, A.; MARTÍNEZ-MAZAGATOS, T.; SANTAMARINA-FERNÁNDEZ, M. T.; OTERO-ESPINAR, F. J.; BLANCO-MÉNDEZ, J. “Oral pharmacological treatments for ichthyophthiriosis of rainbow trout”. *Aquaculture*, p. 62027, 2002.

MAROTTI, M.; PICCAGLIA, R.; GIOVANELLI, E. “Differences in essential oil composition of basil (*Ocimum basilicum* L.) Italian cultivars related to morphological characteristics”. *J. Agric. Food Chem.*, vol. 44, pp. 3926-3929, 1996.

MARTINS, F. *Estudo do processo de encapsulação do bioaroma de gorgonzola por β -ciclodextrina e por lipossomas*. Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas, Campinas-SP, 2002.

MATIOLI, G.; MORAES, F. F.; ZANIN, G. M. *Ciclodextrinas e suas aplicações em: alimentos, fármacos, cosméticos, agricultura, biotecnologia, química analítica e produtos gerais*. Maringá, Eduem, 2000.

MEIER, M. M.; LUIZ, M. T. B.; SZPOGANICZ, B.; SOLDI, V. “Thermal analysis behavior of beta- and gamma-cyclodextrin inclusion complexes with capric and caprylic acid”. *Thermochimica Acta*, vol. 375 (1-2), pp. 153-160, 2001.

NUCHUCHUA, O.; SOOTTITANTAWAT, A.; SRAMALA, I.; PIMPHA, N.; CHALEAWLERT-UMPON, S.; SAESSO, S.; SURASSMO, S.; RUKTANONCHAI, U.; SAJOMSANG, W. “The encapsulation of eugenol in β -cyclodextrin and 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin and its release characteristics”. In: *14th International Cyclodextrin Symposium. Final Program and Abstracts*. Japan, p. 50, 2008.

NUMANOĞLU, U.; ŞEN, T.; TARIMCI, N.; KARTAL, M.; KOO, O. M. Y.; ÖNYÜKSEL, H. “Use of cyclodextrins as a cosmetic delivery system for fragrance materials: linalool and bezyl acetate”. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, vol. 8 (4), article 85, 2007.

OZAWA, T. “A new method of analyzing thermogravimetric data”. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, vol. 38 (11), pp. 1881-1886, 1965.

PIEL, G.; MOUTARD, S.; UHODA, E.; PILARD, F.; PIERARD, G. E.; PERLY, B.; DELATTRE, L.; EVRARD, B. “Skin compatibility of cyclodextrins and their derivatives: a comparative assessment using a corneoxenometry bioassay”. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 57, pp. 479-482, 2004.

PITAKSAKSAELEEE, P. & KAEWNOPPARAT, N. “Increase glabridin solubility by complexation with β -cyclodextrin and γ -cyclodextrin”. In: *14th International Cyclodextrin Symposium. Final Program and Abstracts*. Japan, p. 93, 2008.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; WELLER, P. J. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 4th ed., Pharmaceutical Press, London, Chicago, pp. 186-189, 2003.

SCHNEIDER, H. J.; HACKET, F.; RÜDIGER, V. “NMR studies of cyclodextrins and cyclodextrin complexes”. *Chemical Reviews*, vol. 98 (5), pp. 1755-1785, 1998.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. “Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos”. 7^a Edição, Rio de Janeiro, LTC – Livros Técnicos e Científicos Editora S. A., 2007.

SIMEONI, S.; SCALIA, S.; TURSILLI, R.; BENSON, H. “Influence of cyclodextrin complexation on the *in vitro* human skin penetration and retention of the sunscreen agent, oxybenzone”. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, vol. 54, pp. 275-282, 2006.

SINGH, M; SHARMA, R.; BANERJEE, U. C. “Biotechnological applications of cyclodextrins: research review paper”. *Biotechnology Advances*, vol. 20, pp. 341-359, 2002.

SKÖLD, M.; BÖRJE, A.; HARAMBASIC, E.; KARLBERG, A. “Contact allergens formed on air exposure of linalool. Identification and quantification of primary and secondary oxidation products and the effect on skin sensitization”. *Chem. Res. Toxicol.*, vol. 17, pp. 1697-1705, 2004.

SKÖLD, M.; BÖRJE, A.; MATURA, M.; KARLBERG, A. “Studies on the autoxidation and sensitizing capacity of the fragrance chemical linalool, identifying a linalool hydroperoxide”. *Contact Dermatitis*, vol. 46, pp. 267-272, 2002.

SLAVĚTÍNSKÁ, L.; MOSINGER, J.; DRAČÍNSKÝ, M.; POŠTA, M. “NMR study of host-guest complexes of disulfonated derivatives of 9,10-diphenylanthracene and

corresponding endoperoxides with cyclodextrins”. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, vol. 61, pp. 241-250, 2008.

SONG, L. X.; TENG, C. F.; XU, P.; WANG, H. M.; ZHANG, Z. Q.; LIU, Q. Q. “Thermal decomposition behaviors of β -cyclodextrin, its inclusion complexes of alkyl amines, and complexed β -cyclodextrin at different heating rates”. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, vol. 60, pp. 223-233, 2008.

SZEJTLI, J. “Cyclodextrin in the textile industry”. *Starch-Starke*, vol. 55 (5), pp. 191-196, 2003.

SZEJTLI, J. “Cyclodextrins and the molecular encapsulation”. *Chimicaoggi*, vol. 3, pp. 17-21, 1987.

SZEJTLI, J. “Cyclodextrins in food, cosmetics and toiletries”. *Starke*, vol. 34 (11), pp. 379-385, 1982.

SZEJTLI, J. *Cyclodextrin Technology*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1988.

SZEJTLI, J. “Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry”. *Chemical Reviews*, vol. 98 (5), pp. 1743-1753, 1998.

SZEJTLI, J. “Past, present and future of cyclodextrin research”. *Pure Appl. Chem.*, vol. 76, n° 10, pp. 1825-1845, 2004.

SZENTE, L.; SZEJTLI, J. “Cyclodextrins as food ingredients”. *Trends in Food Science & Technology*, vol. 15, pp. 137-142, 2004.

VENTURINI, C. D. G.; NICOLI, J.; MACHADO, C.; *et al.* “Properties and recent applications of cyclodextrins”. *Química Nova*, vol. 31 (2), pp. 360-368, 2008.

YILMAZ, V. T.; KARADAG, A.; IÇBUDAK, H. “Thermal decomposition of β -cyclodextrin inclusion complexes of ferrocene and their derivatives”. *Thermochimica Acta*, vol. 261, pp. 107-118, 1995.

CAPÍTULO VII

ANEXOS

7.1. ANEXO 1 – CURVA DE CALIBRAÇÃO PARA A DOSAGEM DE LINALOL

Não apenas para obter o tempo de equilíbrio das reações mas também para as demais análises, foi necessário preparar, antes de tudo, uma curva de calibração relacionando a área do pico apresentada por uma análise de CLAE com a concentração de linalol presente na amostra.

Para isto, foram preparados 50 mL de uma solução contendo 35 mL de etanol e 15 mL de água ultra-filtrada, ou seja, uma solução aquosa com 70% de etanol.

Uma quantidade de 0,5033 g de linalol foi transferida para o balão volumétrico contendo a solução de etanol 70%.

A solução estoque (10 g/L) foi diluída obtendo-se soluções de diversas concentrações: 8 g/L, 6 g/L, 4 g/L, 2 g/L e 1 g/L.

As diluições foram preparadas em béqueres e transferidas para *vials* com o auxílio de uma seringa de vidro com um filtro de Millipore (0,45 µm de poro) adaptado em sua ponta. Todas as diluições foram preparadas em duplicata (exceto a solução estoque).

Uma pequena alíquota foi retirada dos *vials* e analisada em CLAE à temperatura ambiente. A vazão utilizada foi de 1 mL/min. A composição da fase móvel foi metanol:água (8:2 vol/vol). As amostras foram analisadas a 215 nm. Volumes de 20 µL de cada amostra foram injetados, automaticamente, na coluna. O tempo de corrida da cromatografia foi de 10 minutos. As áreas dos picos foram integradas automaticamente pelo software do equipamento (Borwin).

A Tabela 7.1 apresenta os dados da curva padrão utilizada na determinação de linalol por CLAE.

Tabela 7.1 – Concentração do linalol e suas respectivas áreas médias de pico apresentadas pela análise por CLAE.

Concentração (g/L)	Concentração (mol/L)	Área média dos picos (au)
0	0	0
1	0,00648	1994856,750
2	0,01297	3740824,500
4	0,02593	6951773,000
6	0,03890	9909499,000
8	0,05186	12543263,500
10	0,06483	15597474,702

A Equação (7.1) foi usada para a determinação da quantidade de linalol complexado em ciclodextrina.

$$\text{Área do pico} = 2.10^8.C_{lin} + 469007 ; R^2 = 0,9973 \quad (7.1)$$

onde, C_{lin} = concentração de linalol expresso em mol/L.

A Figura 7.1 mostra os dados experimentais da área de pico em função da concentração de linalol ajustados pela Equação (7.1).

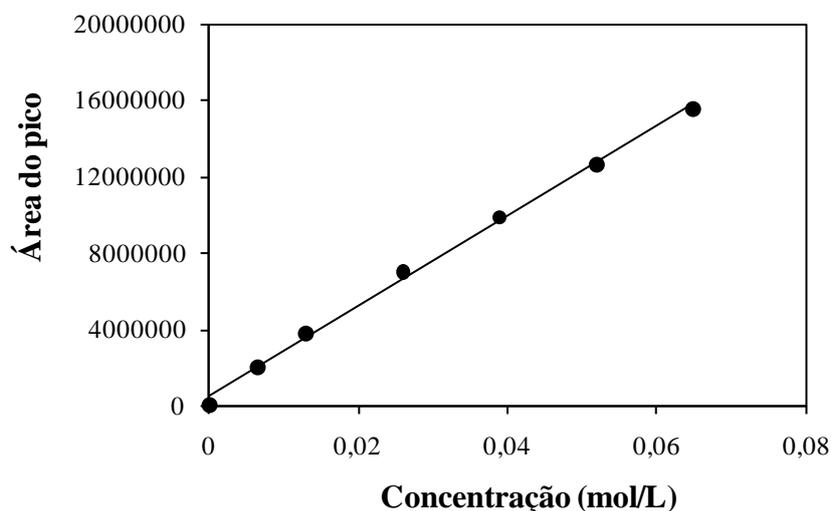


Figura 7.1 – Curva padrão para a dosagem de linalol.

O tempo de retenção do linalol variou entre 6 e 7 minutos, aproximadamente, e os picos provenientes das análises por CLAE estão apresentados no Anexo 2.

7.2. ANEXO 2 – PICOS PROVENIENTES DAS ANÁLISES POR CLAE DA CURVA DE CALIBRAÇÃO PARA A DOSAGEM DE LINALOL

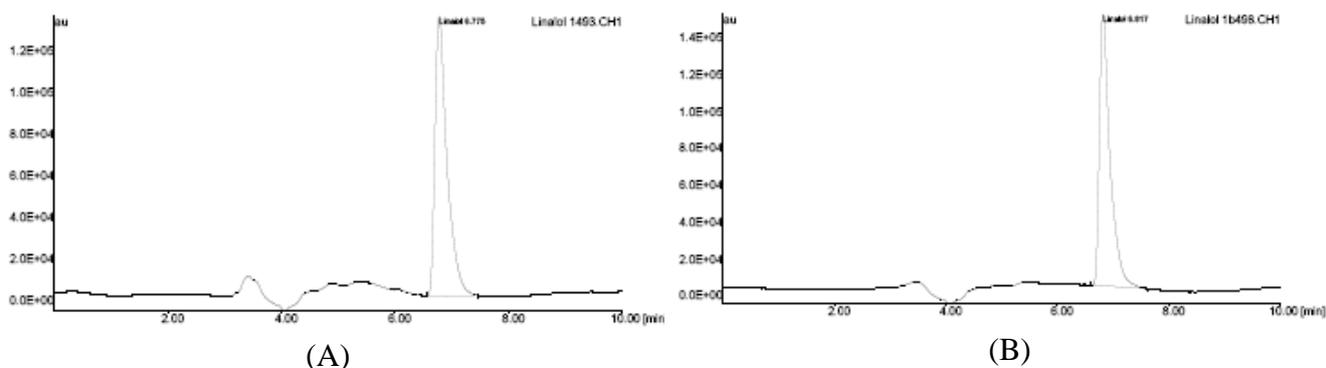


Figura 7.2 – Gráficos das análises, realizadas em duplicata, de uma solução de etanol 70% com uma concentração de 1 mg/mL de linalol.

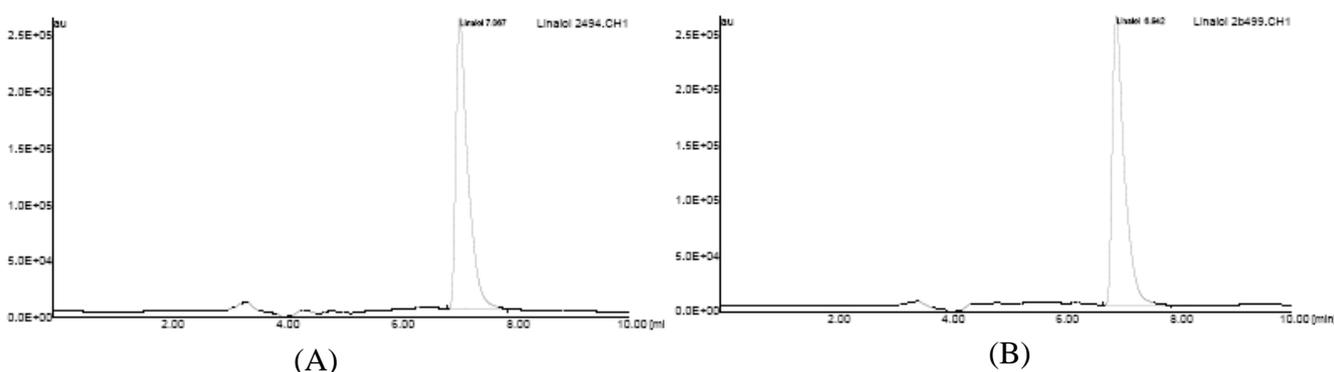


Figura 7.3 – Gráficos das análises, realizadas em duplicata, de uma solução de etanol 70% com uma concentração de 2 mg/mL de linalol.

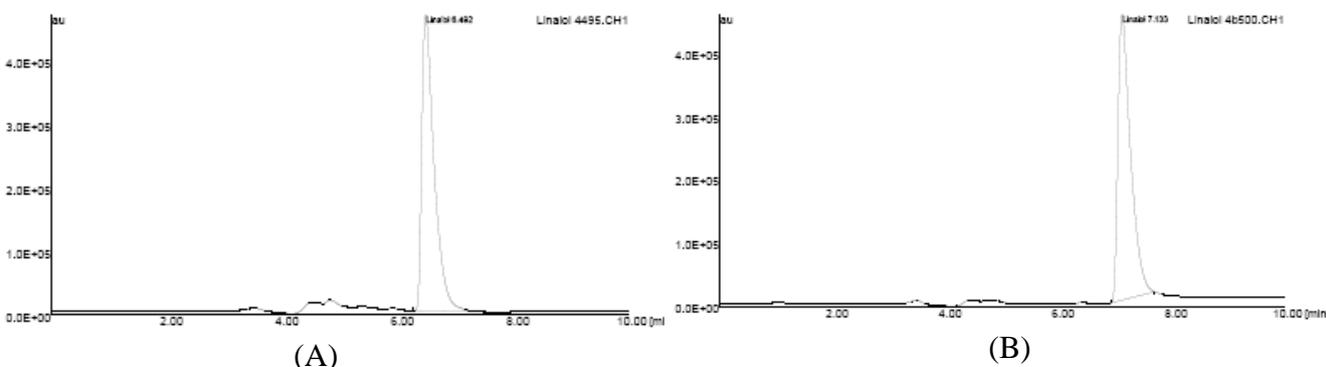


Figura 7.4 – Gráficos das análises, realizadas em duplicata, de uma solução de etanol 70% com uma concentração de 4 mg/mL de linalol.

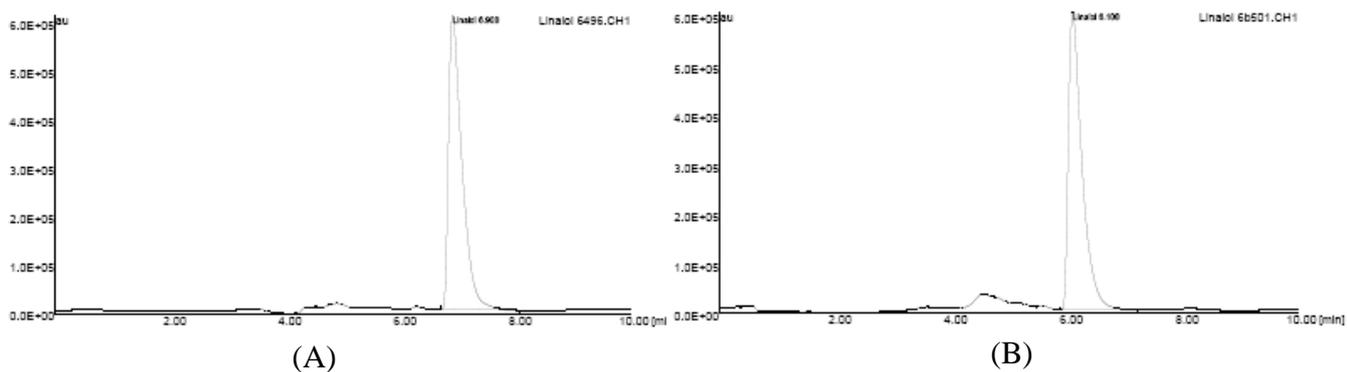


Figura 7.5 – Gráficos das análises, realizadas em duplicata, de uma solução de etanol 70% com uma concentração de 6 mg/mL de linalol.

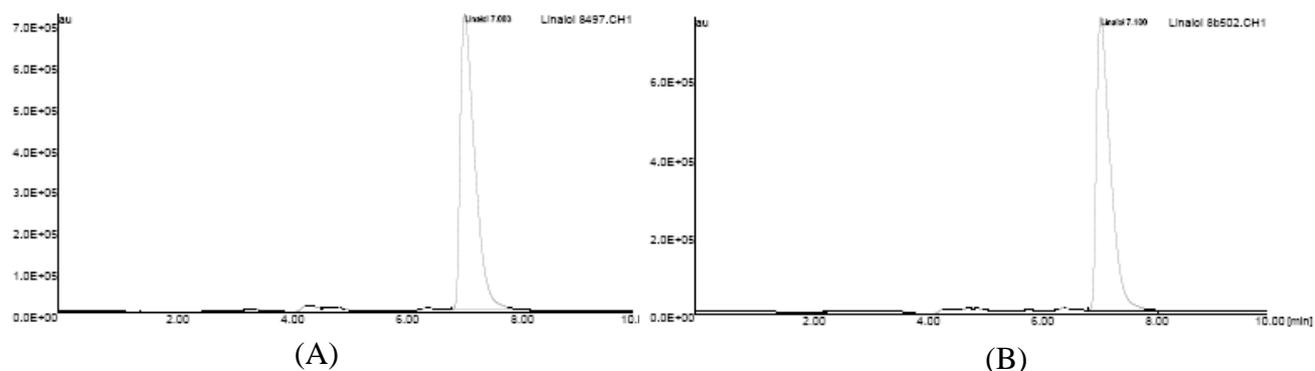


Figura 7.6 – Gráficos das análises, realizadas em duplicata, de uma solução de etanol 70% com uma concentração de 8 mg/mL de linalol.

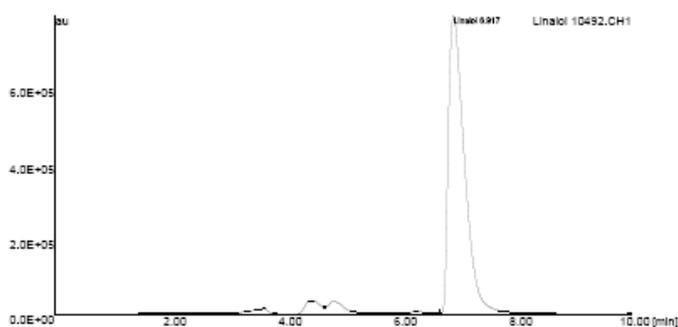


Figura 7.7 – Gráfico da análise de uma solução de etanol 70% com uma concentração de 10 mg/mL de linalol.

7.3. ANEXO 3 – CORRELAÇÕES LINEARES PARA AS REAÇÕES DE DECOMPOSIÇÃO TÉRMICA DA β -CD LIVRE E SEUS SUPOSTOS COMPLEXOS DE INCLUSÃO

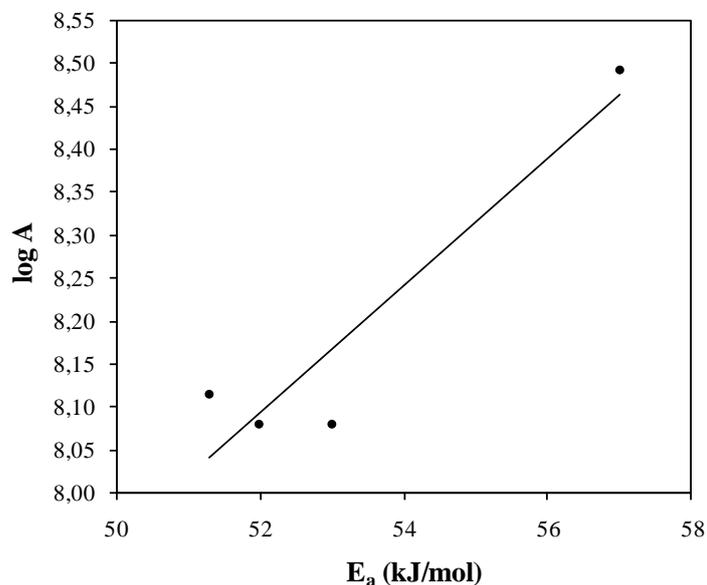


Figura 7.8 – Correlação linear entre o log do fator de frequência A (A , mol/L min) e a energia de ativação aparente (E_a' , kJ/mol) para a reação de decomposição térmica da β -CD livre.

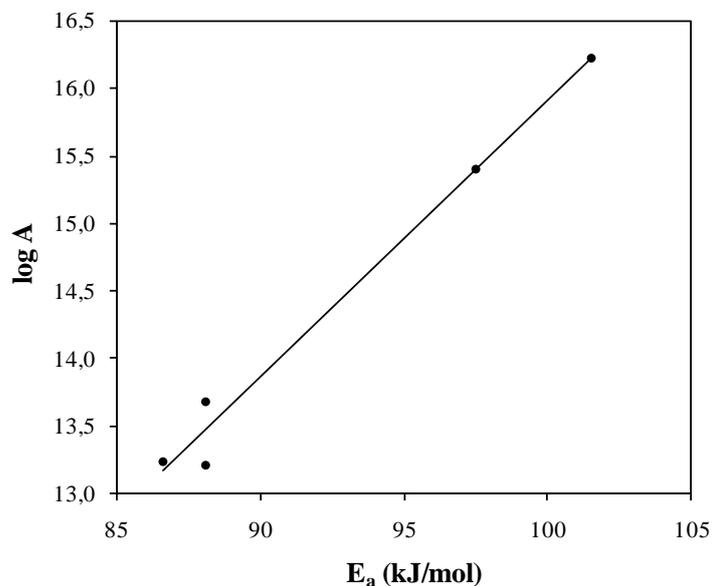


Figura 7.9 – Correlação linear entre o log do fator de frequência A (A , mol/L min) e a energia de ativação aparente (E_a' , kJ/mol) para a reação de decomposição térmica do complexo de inclusão de razão molar 1:1 (linalol: β -CD).

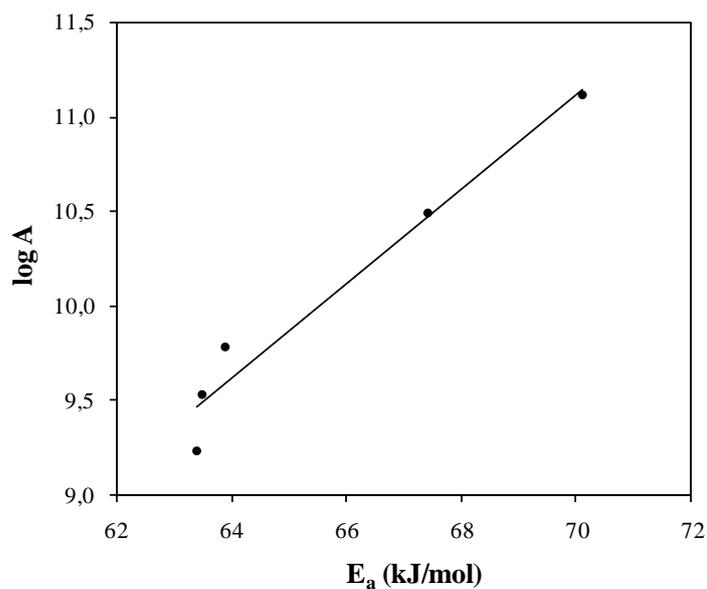


Figura 7.10 – Correlação linear entre o log do fator de frequência A (A , mol/L min) e a energia de ativação aparente (E_a' , kJ/mol) para a reação de decomposição térmica do complexo de inclusão de razão molar 1:2 (linalol: β -CD).

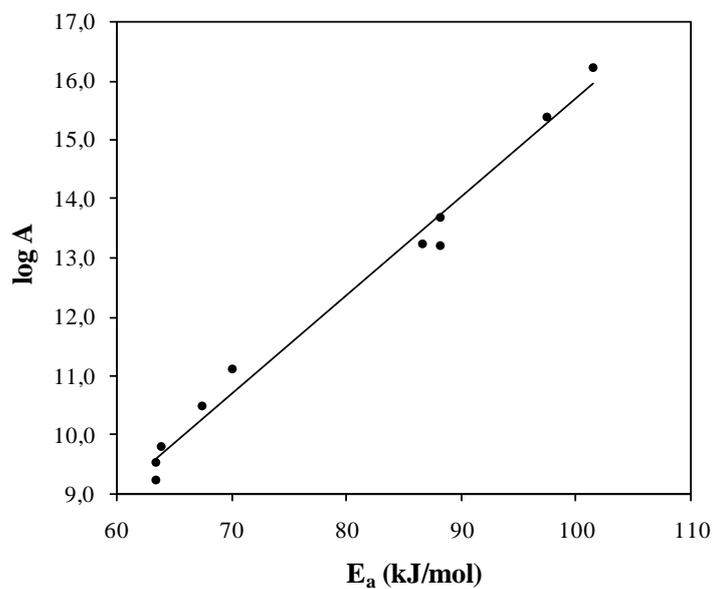


Figura 7.11 – Correlação linear entre o log do fator de frequência A (A , mol/L min) e a energia de ativação aparente (E_a' , kJ/mol) para a reação de decomposição térmica dos complexos de inclusão de razão molar 1:1 e 1:2 (linalol: β -CD).