

## **Obtenção E Caracterização De Complexo De Inclusão De B-Ciclodextrina E Eugenol**

### **Preparation And Characterization Of B-Cyclodextrin Inclusion Complex Of Eugenol**

DOI:10.34117/bjdv7n3-838

Recebimento dos originais: 31/02/2021

Aceitação para publicação: 31/03/2021

#### **Camila Auad Beltrão de Freitas**

Doutoranda em Biotecnologia – UFPA

Universidade Federal do Pará - Laboratório de Planejamento e Desenvolvimento de Fármacos, Instituto de Ciências Exatas e Naturais  
Rua Augusto Correia, 01, Guamá, Belém, Pará, Brasil  
E-mail: camila.freitas@icen.ufpa.br

#### **Raíssa Cristine Santos de Araújo**

Mestranda em Engenharia Química - UFPA

Universidade Federal do Pará - Laboratório de Engenharia de Produtos Naturais, Instituto de Tecnologia  
Rua Augusto Correia, 01, Guamá, Belém, Pará, Brasil  
E-mail: raissa\_tyne@hotmail.com

#### **Simone Patrícia Aranha da Paz**

Doutora em Engenharia Mineral - USP

Universidade Federal do Pará - Laboratório de Caracterização Mineral, Instituto de Geociências  
Rua Augusto Correia, 01, Guamá, Belém, Pará, Brasil  
E-mail: paz@ufpa.br

#### **José Rogério de Araújo Silva**

Doutor em Química - UFPA

Universidade Federal do Pará - Laboratório de Planejamento e Desenvolvimento de Fármacos, Instituto de Ciências Exatas e Naturais  
Rua Augusto Correia, 01, Guamá, Belém, Pará, Brasil  
E-mail: rogerio@ufpa.br

#### **Cláudio Nahum Alves**

Doutor em Química - USP

Universidade Federal do Pará - Laboratório de Planejamento e Desenvolvimento de Fármacos, Instituto de Ciências Exatas e Naturais  
Rua Augusto Correia, 01, Guamá, Belém, Pará, Brasil  
E-mail: nahum@ufpa.br

#### **Jerônimo Lameira**

Doutor em Química - UFPA

Universidade Federal do Pará - Laboratório de Planejamento e Desenvolvimento de Fármacos, Instituto de Ciências Exatas e Naturais

Rua Augusto Correia, 01, Guamá, Belém, Pará, Brasil  
E-mail: lameira@ufpa.br

## RESUMO

O eugenol é um fenilpropanóide presente em óleos essenciais de diversas plantas, cabendo destaque ao Cravo-da-Índia. Esta substância possui considerável importância farmacológica devido às suas atividades antioxidantes, porém, sua alta volatilização e instabilidade físico-química a fatores ambientais (luz, oxigênio e calor) têm dificultado seu uso tal qual nas formulações farmacêuticas. Neste contexto, buscou-se no presente trabalho produzir complexos de inclusão de eugenol em  $\beta$ -ciclodextrina a fim de amenizar tais limitações. A complexação foi realizada por meio de coprecipitação e evaporação do solvente, em proporção molar de eugenol: $\beta$ -ciclodextrina (1:1). Os complexos foram caracterizados por Difractometria de Raios-X (DRX); Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR). Os resultados revelaram que é possível caracterizar a interação hóspede/hospedeiro e, portanto, o êxito no processo de complexação, a partir de dados difratométricos (DRX) e espectrais (FTIR), o que torna o uso destas duas técnicas adequado para pesquisas no desenvolvimento de compostos com interesse biológico.

**Palavras-chave:** Eugenol,  $\beta$ -ciclodextrina, Complexo de Inclusão.

## ABSTRACT

Eugenol is a phenylpropanoid present in essential oils of several plants, with emphasis on the Clove. This substance has considerable pharmacological importance due to its antioxidant activities, however, its high volatility and physico-chemical instability to environmental factors (light, oxygen and heat) have hindered its use just as in pharmaceutical formulations. In this context, it was sought in the present work to produce eugenol inclusion complexes in  $\beta$ -cyclodextrin in order to alleviate such limitations. The complexation was carried out by means of coprecipitation and evaporation of the solvent, in a molar ratio of eugenol: $\beta$ -cyclodextrin (1:1). The complexes were characterized by X-ray diffractometry (XRD); Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR). The results revealed that it is possible to characterize the guest/host interaction and, therefore, the success in the complexation process, using diffractometric (XRD) and spectral (FTIR) data, which makes the use of these two techniques suitable for research in development of compounds with biological interest.

**Keywords:** Eugenol,  $\beta$ -cyclodextrin, inclusion complex.

## 1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de novos materiais tem apresentado progressos impressionantes em sistemas de liberação controlada de fármacos (*Controlled Drug Delivery Systems*) para moderar a velocidade de liberação de substâncias químicas com ação terapêutica (SAKATA et al., 2007). Materiais poliméricos (naturais ou sintéticos), sem atividade biológica, têm sido aplicados como adjuvantes neste processo, como exemplo tem-se a  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ -CD), um material encapsulante com grande eficácia,

solúvel em água e capaz de formar complexos de inclusão reversíveis com moléculas apolares (VEIGA et al., 2006).

Novas tecnologias vêm sendo propostas para incrementar o desempenho de muitos ativos naturais, os quais são compostos instáveis a condições ambientais (luz, oxigênio e calor), podendo sofrer reações que levam à diminuição ou perda de eficácia e até mesmo a degradação do princípio ativo (DAUDT et al., 2013). Considerando o encapsulamento, uma técnica de empacotamento, na qual finas camadas poliméricas são aplicáveis a sólidos, gotículas de líquido ou material gasoso, formando partículas denominadas nanocápsulas, que podem liberar seu conteúdo sob velocidade e condições específicas (CHAUDHRY et al., 2008), uma classe de ativos de grande interesse que podem ser encapsulados, são os compostos extraídos de vegetais.

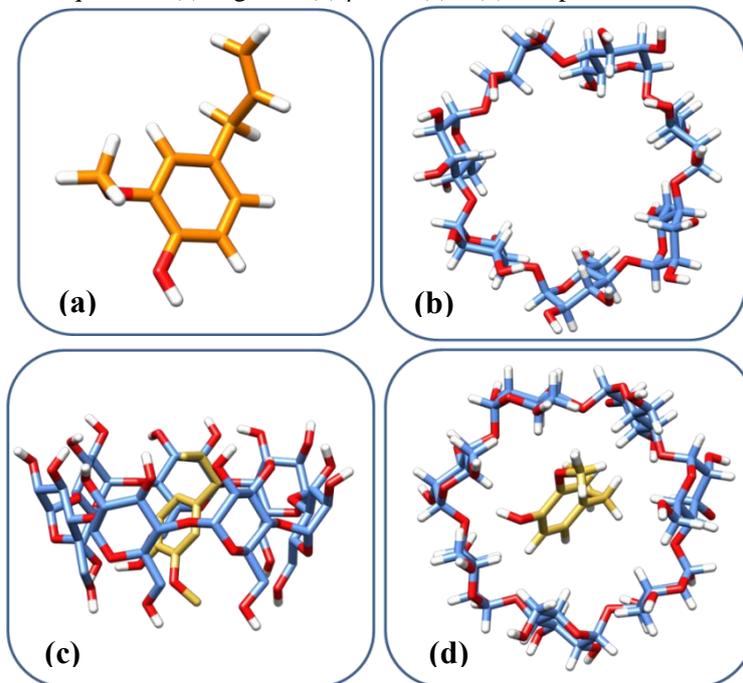
Os extratos vegetais são fontes promissoras de substâncias bioativas, porém em seu estado bruto podem ter a atividade antioxidante comprometida em razão de sua instabilidade físico-química (DAUDT et al., 2013), a qual pode ser solucionada com o encapsulamento dos compostos antioxidantes para aumentar a sua atividade antioxidante e prolongar a liberação dos mesmos, incrementando assim a sua eficácia (KÜLKAMP et al., 2011; DAUDT et al., 2013).

Dentre os extratos naturais, o eugenol tem sido amplamente utilizado por ser um fenilpropanóide presente em óleos essenciais de diversas plantas, incluindo o Cravo-da-Índia (*Syzygium aromaticum*, L.) e possuir considerável importância devido às suas atividades antimicrobiana, antioxidante e analgésica (SHAN et al., 2005; ZAGO, 2009; CHATTERJEE et al., 2015), porém, com limitadas aplicações ocasionadas por sua alta volatilização e instabilidade físico-química a fatores ambientais (luz, oxigênio e calor), os quais dificultam seu uso em formulações farmacêuticas. Atualmente, o eugenol é utilizado para diversos fins, como produtos domésticos, fragrâncias em sabões e cosméticos, produtos antioxidantes para os cuidados da pele, substâncias aromatizantes para alimentos, produtos dentários e farmacêuticos (BURT, 2004; MENDES et al., 2010; HYLDGAARD et al., 2012).

Portanto, para minimizar a degradação do eugenol, emprega-se o composto  $\beta$ -CD como material encapsulante (Figura 1), devido sua capacidade de formar complexos de inclusão reversíveis com moléculas apolares (VEIGA et al., 2006). Segundo estudos de Uekama et al. (1998) e Mura (2014), a formação do complexo de inclusão está condicionada à estrutura e propriedades físico-químicas dos compostos e das moléculas carreadoras, observadas quando ocorre a inclusão da molécula hóspede no interior do

interstício da  $\beta$ -CD. Podendo ser identificadas através de metodologias analíticas, que fornecem dados completos sobre as características específicas das interações hóstede-hospedeiro (VENTURINI et al., 2008).

Figura 1: Estruturas químicas (a) eugenol; (b)  $\beta$ -CD; (c) e (d) complexo de inclusão eugenol/ $\beta$ -CD.



Fonte: Autor.

Visando a aplicação de novas tecnologias que conduza a preparações farmacêuticas contendo produtos naturais, que sejam mais efetivos, apresentem menos efeitos adversos e sejam promissores para aplicações clínicas, o objetivo deste estudo foi obter e caracterizar a formação do complexo de inclusão entre o eugenol e a  $\beta$ -CD pelas técnicas de Difractometria de Raios-X (DRX) e Espectroscopia de absorção na região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), comparando diferentes metodologias, para identificar a formação do complexo de inclusão e a metodologia por FTIR que melhor se aplica a amostra em estudo, por intermédio da expressiva variação nas características estruturais do composto formado, indicando principalmente a posição das bandas de absorção espectral dos grupos funcionais e das ligações presentes no complexo em investigação (MURA, 2014; PERIASAMY et al., 2014).

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1 MATERIAIS

$\beta$ -ciclodextrina (*Sigma-Aldrich*); Eugenol (*Sigma-Aldrich*); Álcool etílico P.A

(*Sigma-Aldrich*), Brometo de Potássio (*Sigma-Aldrich*);

## 2.2 MÉTODOS

### 2.2.1 Obtenção do complexo de inclusão

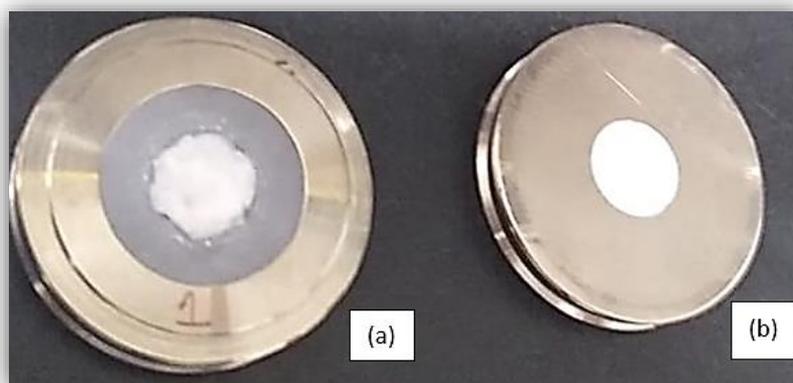
O complexo de inclusão foi formado por meio de coprecipitação e evaporação de solvente seguindo a técnica proposta por Ayala-Zavala et al. (2008), em que a solução hidroalcoólica de  $\beta$ -CD foi incorporada em solução alcoólica de eugenol para obter a razão molar: 1:1 (eugenol: $\beta$ -CD), em triplicata. Para isto, 3 g de  $\beta$ -CD foram dissolvidos em 30 mL de solução hidroalcoólica (2:1) a 55 °C ( $\pm 2$  °C), enquanto uma quantidade predeterminada de eugenol dissolvido em etanol (1:1) foi lentamente adicionada à solução de  $\beta$ -CD, com auxílio do agitador magnético e temperatura a 55 °C. Seguindo agitação por mais 4 h, sem aquecimento, enquanto a temperatura diminuía espontaneamente até 35 °C. A solução final foi refrigerada em *overnight* a temperatura de 4 °C. O material precipitado frio foi recuperado por filtração a vácuo e seco em estufa a 50 °C durante 24 h. Por fim, o complexo obtido foi armazenado em recipientes de vidro herméticos, à temperatura ambiente para análises.

### 2.2.2 Difratomia de Raios-X (DRX)

As medidas foram realizadas em difratômetro de feixe divergente, modelo *Empyrean* da PANalytical, com goniômetro  $\theta$ - $\theta$ , tubo de raios X cerâmico selado com ânodo de cobalto, com radiação monocromática de Co-K $\alpha_1$  ( $\lambda = 1,789$  Å), foco fino longo de 1800W e filtro de  $k\beta$  de Fe. O detector utilizado foi de área, do tipo PIXel<sup>3D</sup> 2x2, com abertura (active length) de 3,3473° ( $2\theta$ ) e 255 canais ativos. As condições instrumentais foram: voltagem de 40 kV e corrente de 40 mA, fendas soller de 0,04 °rad (nos feixes incidente e difratado); faixa de varredura de 2 a 80° ( $2\theta$ ); tamanho do passo de 0,04° em  $2\theta$  com 1s de tempo/passos no modo de varredura contínuo. A identificação de fases foi realizada por meio do *software* HighScore Plus 4.8.0, da PANalytical.

Em função da quantidade de amostra dois modos de preparação foram testados, (a) quando há pouca quantidade de amostra (micropreparação), utiliza-se um porta-amostra de Silício (zero background). Neste caso, uma pequena quantidade de amostra é depositada sobre a superfície, que é espalhada através da adição de uma gota de álcool isopropílico, de modo a formar um filme sobre a superfície do mesmo (Figura 2); (b) modo convencional (preenchimento backload), ~1,0 g de amostra. Neste caso, a amostra é preenchida e compactada por trás de modo a deixar as partículas randômicas (Figura 2).

Figura 2: (a)  $\beta$ -CD livre (micropreparação); (b) Complexo de inclusão (modo convencional).



Fonte: Autor.

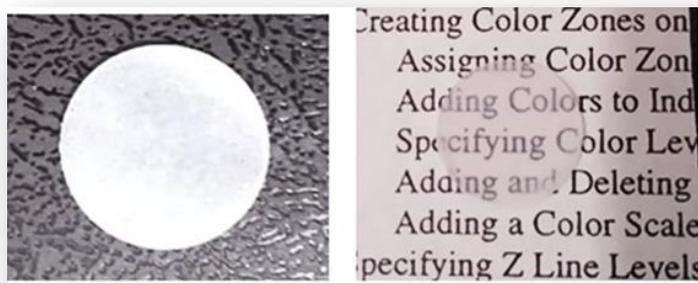
### 2.2.3 Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

As investigações espectroscópicas para identificar os grupos funcionais do complexo eugenol/ $\beta$ -CD foram realizadas na região do infravermelho médio – Middle-IR ( $4.000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ ), em espectrômetro de infravermelho com transformadas de Fourier da Thermo Scientific, Nicolet iS50 FTIR, fonte de IR com beam splitter de KBr (brometo de potássio) e detector de KBr DTGS. As medidas foram obtidas com média de 32 varreduras e resolução de  $4 \text{ cm}^{-1}$ . A coleta de dados e identificação das bandas foram realizadas por meio do *software* OMNIC.

Uma comparação entre os métodos de Transmitância com pastilha de KBr, Reflectância Difusa (DRIFT-*Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform*) e Reflectância Total Atenuada (ATR-*Attenuated Total Reflectance*) foi realizada.

Para a obtenção dos dados pelo método DRIFT, as amostras foram medidas de duas formas: tal qual e misturadas com 10% de KBr em relação a massa amostral, e preenchidas no porta-amostra de forma randômica. No método ATR utilizou-se  $\sim 9 \text{ mg}$  de amostra sem adição de KBr, empregando-se o módulo ATR iS50 com cristal de diamante. Para o método de transmitância, foram preparadas pastilhas prensadas a 10 toneladas por 15 segundos contendo  $150 \text{ mg}$  de KBr e  $\sim 2 \text{ mg}$  de amostra, mistura previamente homogeneizada em grau de Ágata. Veja na Figura 3, quão transparente fica a pastilha.

Figura 3: Pastilha contendo apenas a amostra (esquerda); Pastilha contendo a mistura entre amostra e KBr (direita).



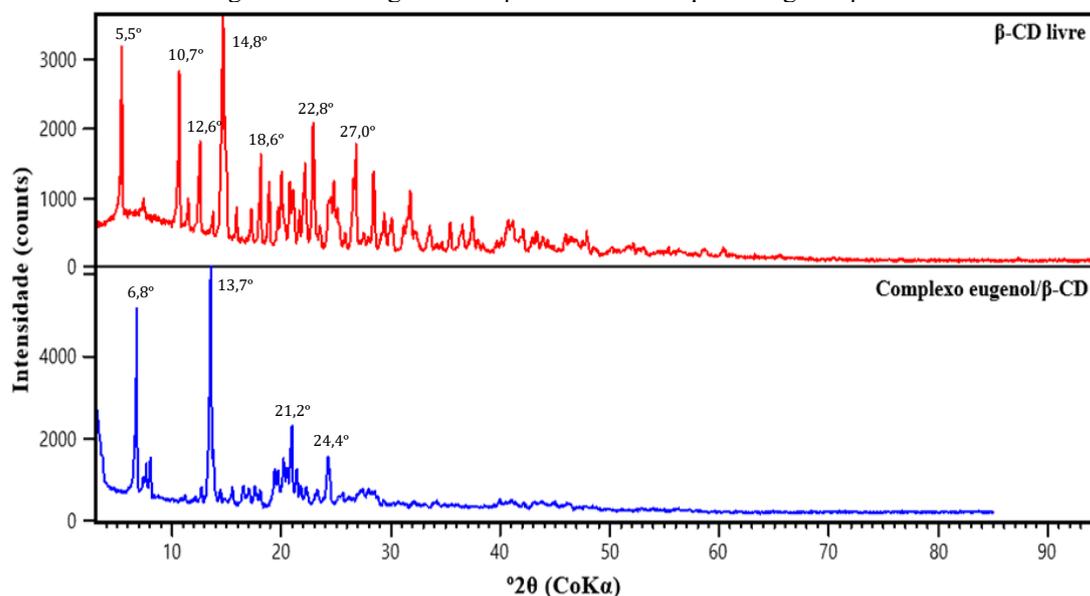
Fonte: Autor.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 DIFRATOMETRIA DE RAIOS-X (DRX)

A técnica de DRX é aplicada apenas a materiais (matéria no estado sólido), sendo assim, esta foi aplicada aos materiais:  $\beta$ -CD livre e complexo eugenol/ $\beta$ -CD, pois o eugenol se apresenta no estado líquido.

Figura 4: Difratogramas de  $\beta$ -CD livre e complexo eugenol/ $\beta$ -CD.



Fonte: Autor.

O padrão difratométrico do complexo eugenol/ $\beta$ -CD apresenta consideráveis diferenças quando comparado ao padrão difratométrico de  $\beta$ -CD livre (Figura 4). O difratograma da  $\beta$ -CD livre apresenta muitas reflexões de Bragg, destacando-se os picos de alta intensidade em  $2\theta$  (CoK $\alpha$ ): 5,5, 10,7, 12,6, 14,8, 18,6, 22,8 e 27, tal como observado em estudos realizados com  $\beta$ -CD e outros hóspedes (WANG et al., 2011;

ZHANG et al., 2015; YANG et al., 2016; JIANG et al., 2019). Há uma clara diferença entre os difratogramas de  $\beta$ -CD livre e do complexo eugenol/ $\beta$ -CD, indicando a complexação e a interação entre eugenol e  $\beta$ -CD, dada uma reordenação na estrutura cristalina, pelo desaparecimento dos picos em 10,7 e 12,6  $^{\circ}2\theta$  (CoK $\alpha$ ) e contração da célula unitária com a diminuição dos  $d_{hkl}$ , isto é, pelo aumento do ângulo, tal como observado para: 6,8, 13,7, 21,2 e 24,4  $^{\circ}2\theta$  (CoK $\alpha$ ), dados que corroboram com os resultados encontrados por Yang e Song (2005), Abarca et al., (2016) e Menezes et al., (2016), podendo estar associado a mudanças na organização molecular da  $\beta$ -CD.

A presença dos deslocamentos de picos indica que o padrão difratométrico da  $\beta$ -CD livre foi alterado quando a molécula de eugenol foi incorporada na cavidade da molécula hospedeira. Em estudos que apresentam o difratograma da mistura física entre eugenol e  $\beta$ -CD, os picos cristalinos de  $\beta$ -CD foram todos detectados, indicando que não houve diferença na forma cristalina da  $\beta$ -CD (ZHANG et al., 2015; ABARCA et al., 2016). Além disto, também é importante observar que as intensidades dos picos no complexo eugenol/ $\beta$ -CD foram atenuadas em relação aos mesmos picos do espectro de  $\beta$ -CD livre, indicando maior desordem estrutural ou perda no grau de cristalinidade para o complexo. Este fato é atribuído à rápida precipitação do complexo durante a preparação, que torna insuficiente o crescimento regular de cristais (YANG e SONG, 2005).

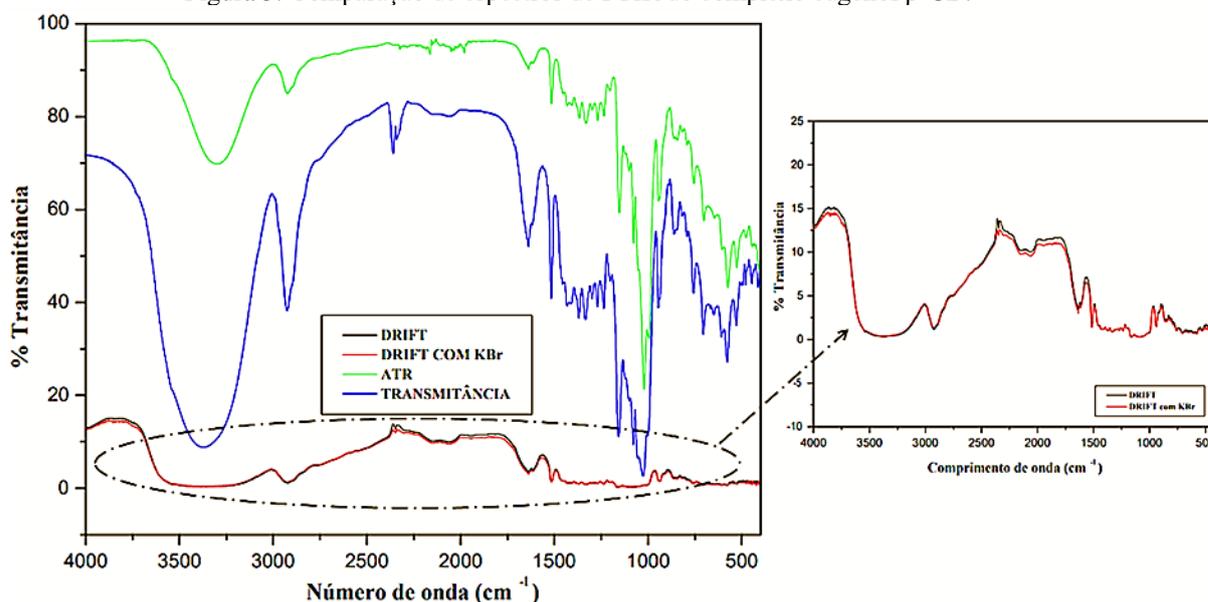
Nesta análise, faz-se a comparação dos difratogramas das espécies puras com o do complexo (CAO et al., 2005), portanto, as diferenças apresentadas, como surgimento ou desaparecimento de picos ou mudanças nas intensidades relativas, constituem indícios de formação do complexo, pois o princípio do fenômeno de complexação é associado ao aumento do grau de amorfização das substâncias envolvidas na formação do complexo no estado sólido (RIBEIRO et al., 2003).

### 3.2 ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

A técnica de FTIR é muito útil para verificar a formação de complexos de inclusão no estado sólido. Os sinais para identificar a complexação com  $\beta$ -CD por esta técnica espectroscópica estão na observação de deslocamento(s) de banda(s) e mudanças nas intensidades - essas refletem mais ou menos absorvância IR - quando comparando compostos isolados e seus complexos. A Figura 5 apresenta os espectros de FTIR-Médio, medidos por três métodos diferentes de análise: DRIFT, ATR e Transmitância. Percebe-se com nitidez que as varreduras seguem o mesmo comportamento, porém, com certa

diferença de intensidade e resolução das bandas.

Figura 5: Comparação de espectros de FTIR do complexo eugenol/ $\beta$ -CD.



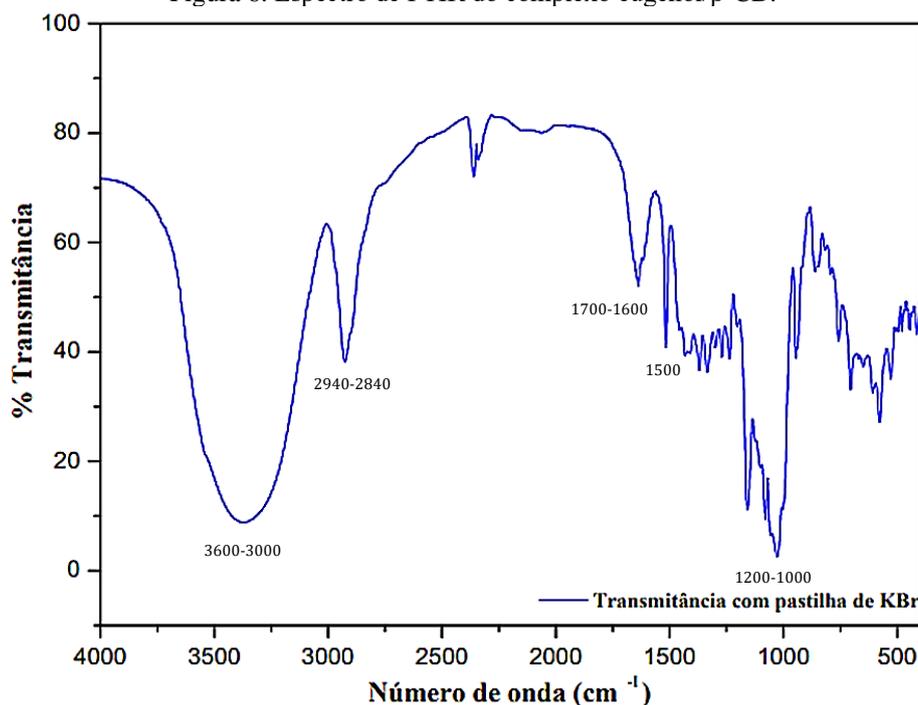
Fonte: Autor.

A utilização de transmitância com pastilha de KBr demonstra o melhor comportamento de absorção espectral gerando bandas mais intensas, de alta qualidade e com ampla faixa espectral. Uma vez que a adição de KBr, material translúcido, estabelece maior homogeneidade para a amostra sem interferir na cristalinidade e possibilita a obtenção de espectro com melhor razão sinal/ruído, como mostram as Figuras 5 e 6, corroborando com a literatura (ABARCA et al., 2016; CELEBIOGLU et al., 2017; GOGNA et al., 2018), como o método mais utilizado para análise de complexo de inclusão pela técnica de FTIR.

Observa-se que ao utilizar o DRIFT, os espectros de absorção se apresentam suavizados, com as menores intensidades de transmitância, evidenciado que uso desse método é melhor para reflectância difusiva em regiões de infravermelho próximas, pois mesmo com o aperfeiçoamento dos equipamentos é necessário acurácia para compreender as limitações de obtenção de espectro de boa qualidade para o material em pesquisa (OLALE et al., 2017; GOGNA et al., 2018). Nesse caso, a adição de KBr, indicado para a metodologia DRIFT para se evitar deslocamento das bandas, faz-se desnecessário, pois observa-se claramente que não houve qualquer deslocamento nos espectros com e sem KBr.

O método ATR exemplificou, satisfatoriamente, a formação do complexo em estudo, atenuando as bandas e ratificando as ligações das moléculas, mesmo com ausência de preparo adicional na amostra, como mostra a Figura 5. Porém, esta técnica possui como desvantagem, a área de contato entre o cristal e amostra, uma vez que o contato influencia na intensidade das bandas espectrais, entretanto, a vantagem da utilização da técnica de ATR em relação aos outros métodos de transmissão são claramente evidenciadas quando a análise é relacionada a amostras líquidas (COLEMAN, 1993; OLALE et al., 2017).

Figura 6: Espectro de FTIR do complexo eugenol/ $\beta$ -CD.



Na Figura 6, observa-se que as bandas dos espectros evidenciam a presença de regiões de absorção características de  $\beta$ -CD associadas aos estiramentos do grupo hidroxila (OH) no intervalo de 3600 – 3000  $\text{cm}^{-1}$ , assim como bandas de C-H do anel da  $\beta$ -CD e dos grupos metila no intervalo de 2940 e 2840  $\text{cm}^{-1}$ , também descritos por Hadian et al., (2018) e Celebioglu et al., (2017), por fim as bandas entre 1700  $\text{cm}^{-1}$  e 1600  $\text{cm}^{-1}$  estão associadas às ligações H-O-H, abundantes no composto (ABARCA et al., 2016).

A presença de eugenol na composição do complexo pode ser evidenciada pela presença regiões de absorção em 1500  $\text{cm}^{-1}$ , relacionadas às ligações C=C do anel aromático do composto e frequências entre 1200  $\text{cm}^{-1}$  e 1000  $\text{cm}^{-1}$ , característicos da presença de estiramentos C-O (YANG e SONG, 2005; SCREMIN et al., 2017). Por se apresentarem em números de onda menores, as interações referentes aos complexos com

a água têm valores maiores de energia e são forte indicativos de que a estrutura original da molécula de  $\beta$ -CD sofreu modificações, que indicam a eficiência do processo de encapsulamento das moléculas de eugenol pela estrutura da  $\beta$ -CD (WANG et al., 2011).

Em estudo que apresentam análises completas comparando as bandas de eugenol e  $\beta$ -CD livre, o espectro da  $\beta$ -CD exibe banda larga com o máximo de absorção em  $3340\text{ cm}^{-1}$ , devido às vibrações do estiramento dos diferentes grupos OH da  $\beta$ -CD (YANG e SONG, 2005; KAYACI et al., 2013; CELEBIOGLU et al., 2017), apresenta também, bandas em  $2926\text{ cm}^{-1}$  (vibrações C-H e de estiramento dos grupos CH e  $\text{CH}_2$ ), e em  $1411\text{-}1246\text{ cm}^{-1}$  devido às vibrações de estiramento C-H e em  $1154\text{-}1027\text{ cm}^{-1}$  atribuídas às vibrações do estiramento C-O (CELEBIOGLU et al., 2017). Para o eugenol, as bandas características se encontram nas faixas de  $3520\text{-}3510\text{ cm}^{-1}$  devido ao estiramento axial do grupo OH e de  $1650\text{-}1250\text{ cm}^{-1}$  correspondentes a vibração dos grupos C=C e flexão de C-H dos grupos alceno/aromáticos do eugenol (YANG e SONG, 2005; KAYACI et al., 2013; CELEBIOGLU et al., 2017). Tendo estas informações, os resultados acima apresentados indicam que o eugenol está inserido no interior da cavidade hidrofóbica da  $\beta$ -CD.

#### 4 CONCLUSÃO

Com a aplicação das técnicas de Difractometria de Raios-X e de Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier foi possível caracterizar de forma prática e rápida, o complexo eugenol/ $\beta$ -CD produzido com sucesso e que com ambas técnicas foi possível estabelecer os padrões difratométrico (DRX) e espectral (FTIR) da interação hóspede-hospedeiro (eugenol/ $\beta$ -CD), confirmando assim, o êxito no processo de complexação. O que torna o uso dessas duas técnicas adequado para pesquisas no desenvolvimento de compostos com interesse biológico. Além disso, certifica-se que a técnica de FTIR pelo método de transmitância com pastilha de KBr apresenta melhor capacidade de estabelecer perfis de interação hóspede-hospedeiro entre eugenol e  $\beta$ -ciclodextrina, pois demonstrou absorção espectral com bandas mais nítidas e ampla região espectral, característico do complexo de inclusão em análise.

#### 5 AGRADECIMENTOS

Ao apoio da Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação (PROPESP/UFPA); Laboratório de Planejamento e Desenvolvimento de Fármacos (LPDF/UFPA); Laboratório de Caracterização Mineral (LCM/UFPA); Coordenação de Aperfeiçoamento

de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

## REFERÊNCIAS

ABARCA, R.L.; RODRÍGUEZ, F.J.; GUARDA, A.; GALOTTO, M.J.; BRUNA, J.E. Characterization of beta-cyclodextrin inclusion complexes containing an essential oil component. *Food Chemistry*, v. 196, p. 968–975, 2016.

AYALA-ZAVALA, J. F., SOTO-VALDEZ, H., GONZÁLEZ-LEÔN, A., ALVAREZ-PARRILLA, E., MARTFNBELLOSO, O., & GONZÁLEZ-AGUILAR, G. A. Microencapsulation of cinnamon leaf (*Cinnamomwn zeylanicwn*) and garlic (*Alliwn sativum*) oils in  $\beta$ -cyclodextrin. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*; 60, 359-368, 2008.

BURT, S.A. Essential Oils: their antibacterial properties and applications in foods – A Review. *International Journal of Food Microbiology*, v.94, p.223-253, 2004.

CAO, F; GUO, J; PING, Q. The physicochemical characteristics of freeze-dried scutellarin-cyclodextrin tetracomponent complexos. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 31, p. 747-756, 2005.

CELEBIOGLU, A.; YILDIZ, Z. I.; UYAR, T. Electrospun crosslinked poly-cyclodextrin nanofibers: Highly efficient molecular filtration thru host-guest inclusion complexation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2017.

CHATTERJEE, D; BHATTACHARJEE, P. Use of eugenol-lean cloveextract as a flavoring agent and natural antioxidant in mayon-naise: product characterization and storage study. *Journal of Food Science and Technology*, vol. 52, no. 8, pp. 4945–4954, 2015.

CHAUDHRY, Q. et al. Applications and implications of nanotechnologies for the food sector. *Food Additives & Contaminants: Part A: Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment*, v. 3 n. 25, p. 241-258, 2008.

COLEMAN, P.B. *Practical sampling techniques for infrared analysis*. London: Editora CRC Press, 1993.

DAUDT, R.M; EMANUELLI, J; KÜLKAMP-GUERREIRO, I.C; POHLMANN, A.R; GUTERRES, S.S. A nanotecnologia como estratégia para o desenvolvimento de cosméticos. *Ciência e Cultura*, 65(3), 28-31, 2013.

GOGNA, M; ROBYN, E. G. Comparison of Three Fourier Transform Infrared Spectroscopy Sampling Techniques for Distinction between Lignocellulose Samples. *BioResources [Online]*, 2018.

HADIAN, Z.; MALEKI, M.; ABDI, K.; ATYABI, F.; MOHAMMADI, A.; KHAKSAR, R. Preparation and characterization of nanoparticle  $\beta$ -cyclodextrin: geraniol inclusion complexes. *Iran. Journal of Pharmacy Research.*, v. 17(1), p. 39-51, 2018.

HYLDGAARD, M.; MYGIND, T.; MEYER, R.L. Essential oils in food preservation: mode of action, synergies, and interactions with food matrix components. *Frontiers in Microbiology*, vol. 3 (article 12), 2012.

JIANG, L; YANG, J; WANG, Q; REN, L; ZHOU, J. Physicochemical properties of catechin/ $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex obtained via co-precipitation, *CyTA - Journal of Food*, 17:1, 544-551, 2019.

KAYACI, F; ERTAS, Y; UYAR, T. Enhanced Thermal Stability of Eugenol by Cyclodextrin Inclusion Complex Encapsulated in Electrospun Polymeric Nanofibers. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(34), 8156–8165, 2013.

KÜLKAMP, I.C; RABELO, B.D; BERLITZ, S.J. Nanoencapsulation improves the in vitro antioxidant activity of lipoic acid. *Journal of Biomedical Nanotechnology*. 2011

MENDES, S. S.; BOMFIM, R. R.; JESUS, H. C.; ALVES, P. B.; BLANK, A. F.; ESTEVAM, C. S.; ANTONIOLLI, A.; THOMAZZI, S. M. – Evaluation of the analgesic and antiinflammatory effects of the essential oil of *Lippia gracilis* leaves. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 129, n. 3, p. 391-397, 2010.

MENEZES, P, P., DOS SANTOS, P. B. P., DÓRIA, G. A. A., DE SOUSA, B. M. H., SERAFINI, M. R., NUNES, P. S; JÚNIOR, F. J. B. M. Molecular modeling and physicochemical properties of supramolecular complexes of limonene with  $\alpha$ - and  $\beta$ -cyclodextrins. *AAPS PharmSciTech*, 18(1), 49-57, 2016.

MURA, P. Analytical techniques for characterization of cyclodextrin complexes in the solid state: A review. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, v. 113, p. 226–38, 2014.

OLALE, K., WALYAMBILLAH, W., MOHAMMED, S.A. Application of DRIFT-FTIR spectroscopy for quantitative prediction of simple sugars in two local and two Floridian mango (*Mangifera indica* L.) cultivars in Kenya. *Journal of Analytical Science and Technology*, 2017.

PERIASAMY, R.; RAJAMOHAN, R.; KOTHAINAYAKI, S.; SIVAKUMAR, K. Spectral investigation and structural characterization of Dibenzalacetone:  $\beta$ -Cyclodextrin inclusion complex. *Journal of Molecular Structure*, 1068, 155-163, 2014.

RIBEIRO, L; LOFTSSON, T; FERREIRA, D et al. Investigation and physicochemical characterization of vinpocetine-sulfobutylether- $\beta$ -CD binary and ternary complexes. *Chem. Pharm. Bulletin*. 51, p. 914-922, 2003.

SAKATA, S.; UCHIDA, K.; KAETSU, I.; KITA, Y. Programming control of intelligent drug releases in response to single and binary environmental stimulation signals using sensor and electroresponsive hydrogel. *Radiat. Phys. Chem.*, Amsterdam, v.76, p.733-737, 2007.

SCREMIN, F. R., VEIGA, R. S., SILVA-BUZANELLO, R. A., BECKER-ALGERI, T. A., CORSO, M. P., TORQUATO, A. S., CANAN, C. Synthesis and characterization of protein microcapsules for eugenol storage. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 2017.

SHAN, B; CAI, Y. Z; SUN, M; CORKE, H. Antioxidant capacity of 26 spice extracts and characterization of their phenolic constituents. *Journal of Agricultural and Food*

Chemistry, 2005.

UEKAMA, K. HIRAYAMA, F. IRIE, T. Cyclodextrin Drug Carrier Systems. *Chem. Rev.*, v. 98, p. 2045-2076, 1998.

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

VENTURINI, C.G. et al. Propriedades e aplicações recentes das ciclodextrinas. *Quim Nova*, v. 31, n. 2, p. 360-368, 2008.

WANG, J.; CAO, Y.; SUN, B.; WANG, C. Physicochemical and release characterization of garlic oil- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes. *Food Chemistry*, 127: 1680–1685, 2011.

YANG, H.; FENG, K.; WEN, P.; ZONG, M.; LOU, W.; WU, H. Host-guest system of hesperetin and  $\beta$ -cyclodextrin or its derivatives: Preparation, characterization, inclusion mode, solubilization and stability. *Mater SciEng C Mater BiolAppl*, v. 59, p. 1016-1024, 2016.

YANG, Y; SONG, L. X. Study on the inclusion compounds of eugenol with  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  and heptakis (2,6-di-O-methyl)-cyclodextrins. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 53, 27–33, 2005.

ZAGO, J. A. A.; USHIMARU, P. I.; BARBOSA L. N.; JUNIOR, A. F. Sinergismo entre óleos essenciais e drogas antimicrobianas sobre linhagens de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* isoladas de casos clínicos humanos. *Revista Brasileira de Farmacognosia Journal of Pharmacognosy, Aimbiré*, v. 19, n. 4, p 828-933, 2009.

ZHANG, S.; ZHANG, H.; XU, Z.; WU, M.; XIA, W.; ZHANG, W. Chimonanthus praecox extract/cyclodextrin inclusion complexes: Selective inclusion, enhancement of antioxidant activity and thermal stability. *Industrial Crops and Products*, v. 95, p. 60-65, 2017.