

POLÍMEROS DE CICLODEXTRINA: CARACTERÍSTICAS, FORMAÇÃO DE COMPLEXOS DE INCLUSÃO E APLICAÇÕES INDUSTRIAIS

DEISY ALESSANDRA DRUNKLER *

ROSEANE FETT **

MARILDE T. BORDIGNON LUIZ **

Apresenta revisão de literatura sobre características e aplicações da ciclodextrina. Discute estudos acerca de sua utilização como agente encapsulante de flavor, sua aplicação nas áreas de alimentos, farmacêutica e química, fornecendo dados a respeito de sua toxicidade.

1 INTRODUÇÃO

Ciclodextrinas (CD), também conhecidas como cicloamiloses, cicloglucanos ou dextrinas de Schardinger, são oligossacarídeos cíclicos. Foram descobertas por Villiers em 1891, no entanto sua descrição, preparação e isolamento deve-se a Schardinger (13, 23, 29, 46).

A enzima ciclodextrina glucanotransferase (CGTase) [1,4-alfa-glucano 4-alfa-D-(1,4-alfa-D-glucano)-transferase], obtida do *B. macerans* (6, 23), apresenta a propriedade de transformar a cadeia linear de amido em moléculas cíclicas. Assim se obtém α , β , e γ -ciclodextrinas e pequenas quantidades de outras dextrinas (6, 13, 16, 23, 29, 38, 46), sendo a β -ciclodextrina a de maior aplicação industrial. As ciclodextrinas α , β e γ podem ser facilmente separadas do conteúdo desta reação por precipitação seletiva, mediante adição de determinados solventes orgânicos. Atualmente é conhecida a existência das formas ϵ , ξ , η e θ , as quais são obtidas mediante purificação por cromatografia em coluna, junto com outros análogos de cadeia aberta (29). Apesar do *B. macerans* ser o principal microrganismo responsável pela síntese de ciclodextrina glucanotransferase, outros microrganismos como *B. megaterium*, *B. circulans*, *B. stearothermophilus* e *Klebsiella pneumonia* também apresentam esta propriedade (46).

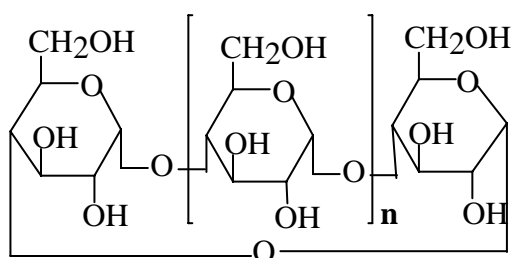
* Aluna de Iniciação Científica (PIBIC/CNPq), Curso de Farmácia - Alimentos (CAL), Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC.

** Professor Adjunto, Departamento de Ciência e Tecnologia de Alimentos, UFSC, Florianópolis, SC.

2 CARACTERÍSTICAS ESTRUTURAIS

Ciclodextrinas α , β , e γ são formadas, respectivamente, por 6, 7 e 8 resíduos de D(+) glicopirranose, unidos pelas ligações α (1-4), conforme Figura 1 (17, 23, 29).

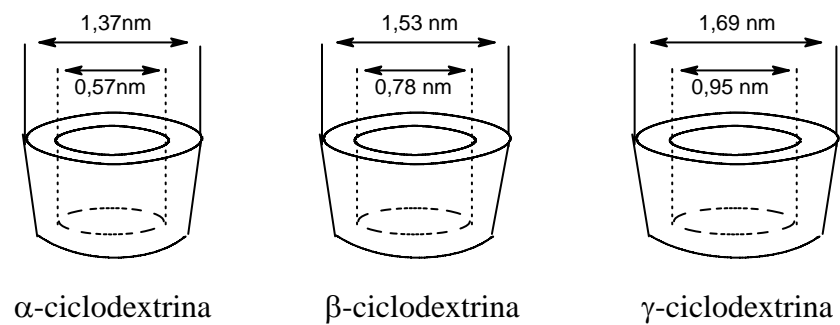
FIGURA 1 - DIAGRAMA ESQUEMÁTICO DAS MOLÉCULAS DE GLICOPIRANOSE UNIDAS PELAS LIGAÇÕES α -(1-4)



Fonte : HAMILTON, R.M., PARK, L.A., HEADY, R.E. (13).

As ciclodextrinas apresentam cavidade hidrofóbica de dimensões médias (1,5 nm x 0,7 nm x 0,8 nm) e superfície hidrofílica, devido a presença de grupos OH. Esta estrutura permite a formação de complexos de inclusão estáveis, com grande diversidade de substâncias orgânicas, sais e halogênios (13, 14, 23, 29, 34, 38), além de formar complexos com substâncias de massa molecular típica de 80 a 250 Daltons (6, 24). Compostos hidrófobos de cadeias longas formam complexos mais fortes do que compostos hidrofílicos de cadeias curtas (16, 24, 29). Segundo os seus respectivos tamanhos, as moléculas complexadas são encapsuladas de maneira total ou parcial, cabendo a ciclodextrina o papel de molécula “hospedeira” ou receptora (23, 24). Em muitos casos, adições são formadas mesmo quando o tamanho molecular do componente a incluir não permite a completa inserção dentro da cavidade central. Estes fenômenos são explicados pela formação de “tampa” para a cavidade da ciclodextrina ou a inserção de alguns grupos funcionais no interior da cavidade (24, 46). Em solução aquosa, a cavidade fracamente apolar da ciclodextrina é ocupada por moléculas de água que podem ser facilmente substituídas por moléculas “hóspedes”, menos polares que a água (24, 29). O número de unidades de glicose determina a dimensão e o tamanho da cavidade (Figura 2).

FIGURA 2 - DIMENSÕES MOLECULARES DA CICLODEXTRINA



Fonte : LI, S. & PURDY, W.C. (22).

A estrutura dos complexos cristalinos de ciclodextrina não é idêntica àquela dos complexos em solução. Em solução, a molécula hospedeira (ou seu grupo correspondente) está localizada dentro da cavidade da ciclodextrina e todo complexo é rodeado por múltipla camada de hidratação. No estado cristalino, as moléculas “hóspedes” estão localizadas não somente no interior da cavidade da ciclodextrina, mas também entre seus anéis, na forma de anéis inclusos entrelaçados. Portanto, os complexos cristalinos praticamente não se encontram numa composição estequiométrica rigorosa e são estáveis quando a cavidade do anel está parcialmente saturada por moléculas “hóspedes” (24). Hóspedes de caráter hidrofóbico alojam-se no interior da cavidade devido às interações hidrofóbicas do tipo Van der Waals. Entretanto, também podem ser estabelecidas interações com hóspedes polares graças a formação de pontes de hidrogênio com as hidroxilas (16, 29). Tais interações permitem solubilizar substâncias hidrofóbicas e melhorar a estabilidade de moléculas “hóspedes”, não somente em solventes aquosos, mas também no ar, assim como frente ao calor e reações de oxidação e hidrólise (8, 23, 29).

3 TOXICIDADE DAS CICLODEXTRINAS

BELLINGER *et al.* (3) realizaram estudos sobre a toxicidade da ciclodextrina em ratos e cachorros, durante 52 semanas. Os resultados indicaram efeito não tóxico ao nível de 12.500 ppm em ratos (equivalente a 654 ou 864 mg/Kg/dia para machos e fêmeas, respectivamente) e 50.000 ppm em cachorros (equivalente a 1831 ou 1967 mg/Kg/dia para machos e fêmeas, respectivamente). O perfil da reprodutividade e desenvolvimento da toxicidade da β-ciclodextrina em roedores foi estudado por BARROW, OLIVIER & MARZIN (1).

TOYODA et al. (45) investigaram a toxicidade da β -ciclodextrina em ratos F344. Altas dosagens foram testadas (2016 mg/Kg/dia para machos e 2344 mg/Kg/dia para fêmeas). Estes valores representam 340-400 vezes a quantidade que uma pessoa ingere como aditivo ou como medicamento diariamente. Nenhum potencial carcinogênico foi observado quando administradas altas doses deste macrocíclico na dieta de ratos F344, durante 104 semanas.

Segundo VON HOESSLIN & PRINGSHEIM, citados por WHISTLER, BEMILLER e PASCHALL (46), pacientes diabéticos que ingeriram 50 g de ciclodextrina não obtiveram incremento no açúcar urinário. Também não se detectou a síntese de glicogênio quando ciclodextrinas foram ministradas para coelhos e porcos em jejum. A beta-ciclodextrina, caracterizada pelo requerimento de qualidade adequada, foi considerada como substância não-tóxica pelo Instituto Nacional de Nutrição de Budapest (24). Assim, administrada oralmente, a ciclodextrina pode ser considerada substância não tóxica (1, 8, 24, 46).

4 APLICAÇÕES DAS CICLODEXTRINAS

A encapsulação e o controle de aromas e fragrâncias têm revolucionado as indústrias de fragrâncias e alimentos. A microencapsulação é o processo pelo qual pequenas quantidades de líquidos, sólidos ou gases são cobertos com material que se constitui em barreira para o ambiente e/ou reações químicas, como aquecimento, oxidações e outras (9, 12).

A lactose, pioneira como matriz encapsulante, posteriormente foi substituída pela goma arábica (exsudado de plantas do gênero *Acacia*, formado por um heterossacarídeo complexo com L-arabinose, L-ramnose, D-galactose e ácido D-galacturônico). O processo de pasteurização necessário para a sua purificação reduz a habilidade emulsificante devido degradação térmica parcial. Este fator, aliado ao alto custo da goma arábica propiciaram a descoberta de substitutos para este composto (6). SMITH & BELL (40), pesquisando o assunto, propuseram sua substituição por amido modificado com grupamento lipófilo (o “capsul”), resultando assim numa substância que proporciona retenção de compostos voláteis.

Além da goma arábica, outros polímeros naturais são utilizados como microencapsulantes, ou seja, goma xantana, ágar, alginato, carragena e amidos (4, 9, 31, 33, 43). Alginatos e gelatinas são utilizados para imobilização de medicamentos, pesticidas e enzimas (36).

De acordo com TUBIANO & LACOURSE, citados por CARDELLO & CELESTINO (6), o bom agente encapsulante deve apresentar as seguintes propriedades: estabilidade em emulsão, boa capacidade de formação de

película, baixa higroscopicidade, baixa viscosidade, gosto suave, ausência de aroma e baixo custo.

As ciclodextrinas apresentam as seguintes vantagens no que diz respeito a encapsulação molecular: podem encapsular grande número de compostos; apresentam modificações vantajosas nas propriedades físicas e químicas das moléculas encapsuladas e o método utilizado é barato e simples (6, 24).

Diversas pesquisas, na área de alimentos, estão sendo realizadas visando a aplicação destes compostos na melhoria de produtos, sob os pontos de vista nutricional e organoléptico.

Alimento é uma mistura de complexos como proteínas, carboidratos, lipídios, água e outros compostos orgânicos e inorgânicos, que interagem com os compostos do flavor. Estas interações com constituintes específicos causam perda considerável do flavor e trocas na qualidade sensorial (7).

Segundo REINECCIUS (30) as razões para encapsular o flavor são:

- reter o flavor no produto alimentício durante a estocagem;
- proteger o flavor de interações indesejáveis com o alimento;
- minimizar interações flavor-flavor;
- proteger o flavor contra reações de oxidação;
- efetuar o controle de liberação de flavor.

Uma das mais promissoras possibilidades de estabilização do flavor é a formação de complexo de inclusão (encapsulação molecular) com β -ciclodextrina (24).

Centenas de componentes aromáticos do café, quimicamente diferentes, têm sido isolados e identificados. São compostos cíclicos, acíclicos e heterocíclicos, sendo a maioria inteiramente volátil e alguns quimicamente instáveis. Durante a preparação do café ocorrem perdas de vários compostos do flavor, o que diminui sensivelmente o valor sensorial do produto. SZENTE & SZEJTLI (42) investigando a estabilização de compostos naturais e sintéticos do café com β -ciclodextrina, e a estabilidade térmica deste carboidrato, observaram a encapsulação molecular deste com os compostos naturais e sintéticos do café. Notaram também que a β -ciclodextrina é termicamente destruída a 260 °C. A retenção de flavor, utilizando β -ciclodextrinas em amidos extrusados, foi objeto de estudo conduzido por KOLLENGODE & HANNA (17).

A encapsulação de óleos essenciais utilizando carboidratos tem sido objeto de várias pesquisas (4, 31, 44). A goma arábica foi utilizada como agente encapsulante de óleos essenciais de cítricos (4, 31). A formação de

compostos de inclusão de β e γ -ciclodextrinas com óleos essenciais de limão, laranja e camomila foram estudados. Os óleos de limão e de laranja resultaram na união com β e γ -ciclodextrina. Com o óleo de camomila, o complexo observado foi apenas com a γ -ciclodextrina. Os complexos de inclusão foram quantificados mediante cromatografia com gás (44). CHANG & REINECCIUS (7) estudaram a interação da β -ciclodextrina com enantiômeros do limoneno e carvone (compostos de aromas). O estudo comprova a possibilidade de encapsular os enantiômeros dos óleos essenciais com β -ciclodextrina, apresentando rendimento de 87%.

A supressão de moléculas indesejáveis utilizando β -ciclodextrina motivou várias pesquisas, destacando-se as responsáveis pela supressão de colesterol em alimentos e do amargor de medicamentos e alimentos. O suco de “grapefruit” apresenta sabor amargo causado pela presença de dois compostos principais: naringina e limolina. Estudos realizados mostraram que a β -ciclodextrina reduz em média 50% do amargor destes sucos clarificados (37).

A pesquisa da correlação do conteúdo de colesterol do plasma com o conteúdo de colesterol da dieta tem contribuído para o estudo das doenças coronarianas. Produtos da oxidação do colesterol são considerados citotóxicos, mutagênicos e carcinogênicos. O consumo de alimentos com baixos teores de colesterol tem sido sugerido como método efetivo na redução do nível de colesterol do soro sanguíneo. Estudos sobre a formação de compostos de inclusão colesterol- β -ciclodextrina vêm sendo realizados (10). CHIN & TSAI (8) em seus estudos visando a remoção de colesterol da mistura água-toucinho com β -ciclodextrina verificaram que, cerca de 90% do colesterol era removido utilizando 5% de β -ciclodextrina. SMITH et al. (41) estudaram a remoção do colesterol em gemas de ovo líquido usando β -ciclodextrina. A remoção de colesterol observada foi de 86,5 a 95,4% para razão molar 4,84 e 4,00 β -ciclodextrina, respectivamente. O complexo insolúvel β -ciclodextrina-colesterol formado era removido por centrifugação e o excesso de sal por eletrodíálise. Outros ácidos graxos foram removidos em pequenas quantidades, sem nenhuma alteração significativa na qualidade do produto.

Frutas e vegetais quando cortados, descascados ou prensados para produzir sucos, freqüentemente sofrem reação de escurecimento enzimático, que se reflete na qualidade do alimento. O uso de sulfito tem causado reações alérgicas, e como resultado, a Food and Drug Administration (FDA) tem limitado a sua utilização. O escurecimento enzimático de sucos como de maçã, pêra e uva branca pode ser inibido com β -ciclodextrina. Estudos realizados por HICKS et al. (15) mostraram que, 1% de β -ciclodextrina e 0,5% de fosfato adicionados ao suco de maçã inibem completamente o escurecimento por 1 dia (na temperatura ambiente) e por 2 a 3 semanas a 4 °C.

A indústria de cosméticos e a indústria farmacêutica utilizam a formação de complexos de ciclodextrinas com o objetivo de melhorar as características do produto final (solubilidade, estabilidade e fotoestabilidade), assim como para facilitar a absorção e liberação dos princípios farmacologicamente ativos (18). O encapsulamento de produtos farmacêuticos com CD, tais como nifedipirina, ciclosporina e tamazepan é realizado com grande sucesso (26, 28). Estudos citam a formação de complexos de inclusão entre dimetil- β -ciclodextrina e dexametasona em colírios (11), 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina com deidroepiandrosterona (DHEA), retinol e ácido retinóico (27), β -ciclodextrina e própolis (35). A resistência à oxidação da vitamina D₃ é notavelmente aumentada ao formar complexo com β -ciclodextrina. O complexo vitamina D₃/ β -ciclodextrina mostra grande estabilidade frente à luz em solução ácida ou neutra. Aumento de estabilidade também foi observado na complexação de β -ciclodextrina com aspirina, nitracepam, metronidazol, certos anti-inflamatórios e antibióticos (29). Ainda na área farmacêutica, as ciclodextrinas atuam como veículo, aumentando a solubilidade de certos anti-inflamatórios, do fenobarbital, e da benzotiazida, o que significa maior biodisponibilidade destes princípios ativos. KRALOVA & MITTERHAUSZEROVA (19) citam a possibilidade de formar complexos cristalinos entre beta-ciclodextrinas e progesterona.

Em *catálise química* a aplicação importante da ciclodextrina é como catalizadora de numerosas reações de oxidação, descarboxilação e eliminação (29).

A cavidade das ciclodextrinas está em função das hidroxilas que, segundo o pH da solução podem estar na forma ácida (OH) ou básica (O), traduzindo-se como catálise ácido-básica, semelhante a das enzimas como ribonuclease e as proteases. As unidades de glicose da ciclodextrina, opticamente ativas, são capazes de fixar de modo regio-seletivo o substrato (21, 23, 29). Outra importante atividade catalítica reside no fato de que as ciclodextrinas são capazes de modificar a fotoreatividade de determinadas moléculas, devido a sua incorporação em meios organizados (micelas). No entanto, estas modificações são imprevisíveis. Em alguns casos, protegem as moléculas complexadas diminuindo a sua fotossensibilidade, tendo-se como exemplo os alcalóides emetina e cefalina. Com outros compostos, as ciclodextrinas catalizam reações fotoquímicas, tais como dimerização e isomerização, tendo-se como exemplo o caso do *cis-trans* estilbeno e a isomerização *cis-trans* do azobenzeno (29).

Na *química analítica* as ciclodextrinas têm encontrado aplicações em diversos campos, tanto em técnicas espectroscópicas como cromatográficas (22). A formação de complexos de inclusão com ciclodextrinas origina aumento na seletividade e sensibilidade do método analítico empregado (29). Em HPLC, a β -ciclodextrina tem sido utilizada para melhorar a resolução e reprodutividade (20). Em colunas de

cromatografia com gás, ciclodextrinas são utilizadas na fase estacionária, para facilitar as análises rápidas e de rotina, no que diz respeito a separação de estereoisômeros e enantiômeros (2, 5, 25, 32, 39).

5 CONCLUSÃO

O uso de ciclodextrina apresenta vantagens nas mais diversas áreas. Na indústria de alimentos sua principal aplicação é no encapsulamento de flavor, enquanto que na indústria de cosméticos e farmacêutica, os complexos formados com ciclodextrinas têm como objetivo melhorar a estabilidade, a solubilidade e a absorção de substâncias ativas. Este macrocíclico tem aplicação significativa também na catálise química e na química analítica, em técnicas espectroscópicas e cromatográficas.

Abstract

It presents a literature review about features and application of cyclodextrin. It discusses studies related to cyclodextrin utilization as flavor-trap as well as its role in the food technology, medicine, and chemistry, bringing up data to the characteristics of toxicity.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 BARROW, P. C., OLIVIER, P., MARZIN, D. The reproductive and developmental toxicity profile of beta-cyclodextrin in rodents. **Reprod. Toxicol.**, v. 9, n. 4, p. 389-398, 1995.
- 2 BARTSCHAT, D., WUST, M., MOSANDL, A., HANSSUM, H. Stereoisomeric flavor compounds. 77. 3-butylhexahydrophthalides-simultaneous enantioselective analysis, structure elucidation and sensorial properties of the stereoisomers. **HRC- Journal of High Resolution Chromatography**, v. 20, n. 5, p. 251-256, May 1997.
- 3 BELLINGER, M.E, SMITH, T.G., READ, R., GOPINATH, C., OLIVIER, P. Beta- cyclodextrin: 52-week toxicity studies in the rat and dog. **Food and Chemical Toxicology**, v. 33, n. 5, p. 367-376, May 1995.
- 4 BERISTAIN, C.I., VERNON-CARTER, E.J. Studies on the interaction of arabic (*Acacia senegal*) and mesquite (*Prosopis juliflora*) gums as emulsion stabilizing agents for spray-dried encapsulated orange peel oil. **Drying Technol.**, v. 13, n. 1/2, p. 455-461, 1995.
- 5 BICCHI, C., DAMATO, A., MANZIN, V., GALLI, A., GALLI, M. Cyclodextrin derivatives in the gas chromatographic separation of racemic mixtures of volatile compounds. 10.2,3-di-o-ethyl-6-o-tert-butyldimethylsilyl-beta-and-gamma cyclodextrins. **Journal of Chromatography**, v. 742, n. 1-2, p. 161-173, Aug. 1996.

- 6 CARDELLO, H.M. A.B, CELESTINO, E.M. Encapsulação de aromas e sabores: utilização de amidos como agentes encapsulantes. **B. SBCTA**, v. 30, n. 2, p. 166-171, jul./dez. 1996.
- 7 CHANG, Y.I, REINECCIUS, G.A. Interaction of β -cyclodextrin with enantiomers of limonene and carvone. **Journal of Food Science**, v. 55, n. 6, p. 1686-1695, 1990.
- 8 CHIN, Y. G., TSAI, L.J. Cholestrol removal from a lard-water mixture with β -cyclodextrin. **Journal of Food Science**, v. 60, n. 3, p. 561-564, 1995.
- 9 FINCH, C.A. Industrial microcapsulation: polymers for microcapsule walls. In: ENCAPSULATION and controlled release. Cambridge : Royal Society of Chemistry, 1993. p. 1-12.
- 10 FROMMING, K.H., FRIDRICH, R., MEHNERT, W. Inclusion compounds of cholesterol and beta-cyclodextrin. **Eur.J.Pharm. Biopharm.**, v. 39, n. 4, p. 148-152, 1993.
- 11 GAVRILIN, M. V., KOMPANTSEVA, YE.V., USHAKOVA, L.S. Dimethyl- β -cyclodextrin for eye drops of dexamethasone. **Khim.- Farm. Zh.**, v. 28, n. 9, p. 44-46, 1994.
- 12 GREEBLATT, H. C., DOMBROSKI, M., KLISHEVICH, W., KIRKPATRIK, I.B., GARRISON, W., REDDING, B.K. Encapsulation and controlled release of flavours and fragrances. In: ENCAPSULATION and controlled release. Cambridge : Royal Society of Chemistry, 1993. p. 148-162.
- 13 HAMILTON, R.M., PARK, L.A, HEADY, R. E. **Eliminating undesirable taste from coffee and tea extracts and products**. US Patent 3,528,819, 1970.
- 14 HEDGES, A. R., SHIEH, W.J., SIKORSKI, C.T. Use of cyclodextrins for encapsulation in the use and treatment for food products. In: ENCAPSULATION and controlled release of food ingredients. Washington : ACS, 1995. p. 60-71.
- 15 HICKS, K.B., HAINES, R.M., IONG, C. B. S, SAPERS, G. M., EL-ATAWY, Y., IRWIN, P.L., SEIB, P.A. Inhibition of enzymatic browning in fresh fruit and vegetable juices by soluble and insoluble forms of β -cyclodextrin alone or in combination with phosphates. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 44, n. 9, p. 2591-2594, 1996.
- 16 ITO, K., KIKUCHI, K., OKAZAKI, N., KOBAYASHI, S. Retention of aroma components in liquors with cyclodextrins. **Agric. Biol. Chem.**, v. 52, n. 11, p. 2763-2769, 1988.
- 17 KOLLENGODE, A.N.R., HANNA, M. A Cyclodextrin complexed flavors retention in extruded starches. **Journal of Food Science**, v. 62, n. 5, p. 1057-1060, 1997.

- 18 KRALOVA, K., MITTERHAUSZEROVA, L. Effect of inclusion complex with beta-cyclodextrin on the solubility and photostability of quinidine. **Farm. Obz.**, v. 62, n. 9, p. 405-409, 1993.
- 19 KRALOVA, K., MITTERHAUSZEROVA, L. Crystalline inclusion complexes of beta-cyclodextrin with progesterone. **Farm. Obz.**, v. 62, n. 2, p. 53-57, 1993.
- 20 LANZA, C.M., TOMASELLI, F., BARBAGALLO, R. N. Employment of cyclodextrine in HPLC determination of gluconic acid. **Industria Alimentari**, v. 34, p. 342, Nov. 1995.
- 21 LEWIS, L.N., SUMPTER, C.A., STEIN, J. Hydrosilylation catalysts derived from cyclodextrin organometallic platinum inclusion compounds and their use in command-cure applications. **Journal of Inorganic & Organometallic Polymers**, v. 6, n. 2, p. 123-144, Jun. 1996.
- 22 LI, S., PURDY, W.C. Cyclodextrins and their applications in analytical chemistry. **Chemical Reviews**, v. 92, n. 6, p. 1457-1469, 1992.
- 23 LINDEN, G., LORIENT, D. **Bioquímica agroindustrial: revalorización alimentaria de la producción agrícola**. Zaragoza (España) : Acribia, 1996. p. 299-302.
- 24 LINDNER, K, SZENTE, L., SZEJTLI, J. Food flavoring with β -cyclodextrin-complex flavor substances. **Acta Alimentaria**, v. 10, n. 3, p. 175-185, 1981.
- 25 LIPKOWITZ, K.B., PEARL, G., CONER, B., PETERSON, M. A. Explanation of where and how enantioselective binding takes place on permethylated beta-cyclodextrin, a chiral stationary phase used in gas chromatography. **Journal of the American Chemical Society**, v. 119, n. 3, p. 600-610, Jan. 22, 1997.
- 26 LOFTSSON, T., GUÖMUNDSDÓTTIR, T.K., FRIÖRIKSDÓTTIR, H. The influence of water-soluble polymers and pH on hydroxypropyl- β -cyclodextrin complexation of drugs. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 22, n. 5, p. 401-405, 1996.
- 27 LOFTSSON, T., KRISTMUNDSDÓTTIR, T. Microcapsules containing water-soluble cyclodextrin inclusion complexes of water-insoluble drugs. In: POLYMERIC delivery systems. Washington : ACS, 1993. p. 168-189.
- 28 McCORMACK, B., GREGORIADIS, G. Drugs-in-cyclodextrins-in liposomes: a novel concept in drug delivery. **Int. J. Pharm.**, v. 112, n. 3, p. 249-258, 1994.
- 29 MUNOZ-BOTELA, S., DEL CASTILLO, B., MARTIN, M.A. Las ciclodextrinas: características y aplicaciones de la formación del complejo de inclusión. **Arsh. Pharm.**, v. 36, n. 2, p. 187-198, 1995.

- 30 REINECCIUS, G. A. Carbohydrates for flavor encapsulation. **Food. Technology**, v. 45, n. 3, p. 144-146, 1991.
- 31 REINECCIUS, G. A., WARD, F. M., WHORTON, C., ANDON, S.A. Developments in gum acacias for encapsulation of flavors. In: ENCAPSULATION and controlled release of food ingredients. Washington : ACS, 1995. p. 161-168.
- 32 REINHARDT, R., STEINBORN, A., ENGEWALD, W., ANHALT, K., SCHULZE, K. Enantiomer separation of alpha-campholeno and fencholene derivatives by capillary gas chromatography on permethylated cyclodextrin phases. 1.Compounds separable with single columns. **Journal of Cromatography**, v. 697, n. 1-2, p. 475-484, Apr. 21, 1995.
- 33 RINAUDO, M. On the structure-properties relation of some polysaccharides used in the food industry. **Food Hydrocolloids**, v. 7, p. 21-34, 1993.
- 34 SANTOS, E. P., DIAS, P.C.M., TSIOMIS, T.C. Estudo comparativo de métodos de inclusão de iodo em alpha e beta cyclodextrina. **Anais de Farmácia e Química de São Paulo**, v. 29, p. 65, 1997.
- 35 SANTOS, E.P., DIAS, P.C.M., TSIOMIS, T.C. Inclusão de própolis em ciclodextrinas. **Anais de Farmácia e Química de São Paulo**, v. 29, p. 66, 1997.
- 36 SCHACHT, E., VANDICHEL, J.V., LEMAHIEU, A., DE ROOZE, N., VANSTEENKISTE, S. The use of gelatin and alginate for the immobilization of bioactive agents. In: ENCAPSULATION and controlled release. Cambridge : Royal Society of Chemistry, 1993. p. 18-34.
- 37 SHAW, P. E., WILSON, C.W. Reduction of bitterness in grapefruit juice with β -cyclodextrin polymer in a continuous flow process. **Journal of Food Science**, v. 50, p. 1205-1207, 1985.
- 38 SHIMADA, K., KAWANO, K., ISHII, J., NAKAMURA, T. Structure of inclusion complexes of cyclodextrins with triglyceride at vegetable oil/water interface. **Journal of Food Science**, v. 57, n. 3, p. 655-656, 1992.
- 39 SMITH, J.R., SCHLAGER, J.J. Gas chromatographic separation of the stereoisomers of organophosphorus chemical warfare agents using cyclodextrin capillary columns. **HRC-Journal of High Resolutions Chromatography**, v. 19, n. 3, p. 151-154, Mar. 1996.
- 40 SMITH, P. S., BELL, H. New starches for food applications. **Cereal Foods World**, v. 31, n. 10, p. 724-726, 1986.
- 41 SMITH, D.M., AWAD, A. C., BENNINK, M.R., GILL, J.L. Cholesterol reduction in liquid egg yolk using β -cyclodextrin. **Journal of Food Science**, v. 60, n. 4, p. 691-694, 1995.

- 42 SZENTE, L., SZEJTLI, J. Molecular encapsulation of natural and synthetic coffee flavor with β -cyclodextrin. **Journal of Food Science**, v. 51, n. 4, p. 1024-1027, 1986.
- 43 THEVENET, F. Acacia gums: natural encapsulation agent for food ingredients. In: **ENCAPSULATION and controlled release of food ingredients**. Washington : ACS, 1995. p. 51-59.
- 44 THOSS, M., SCHAWABE, L., FROMMING, K.H. Cyclodextrin inclusion compounds of lemon oil, orange oil, hop oil and chamomile oil. **PZ-WISS**, v. 138, n. 5-6, p. 144-148, 1993.
- 45 TOYODA, K., SHODA, T., UNEYAMA, C., TAKADA, K. Carcinogenicity study of β -ciclodextrina in F344 rats. **Food and Chemical Toxicology**, v. 35, p. 331-336, 1997.
- 46 WHISTLER, R.L., BEMILLER, J.N., PASCHALL, E.F. **Starch chemistry and technology**. 2.ed. Florida : Academic Press, 1984. p. 143-149.