

Caracterização Eletroquímica e Avaliação do Coeficiente de Difusão de Compostos de Inclusão Formados entre Ciclodextrinas e Ferroceno

Electrochemical Characterization and Evaluation of the Diffusion Coefficient of Inclusion Compounds formed between Cyclodextrins and Ferrocene

Fernando Rodrigues de Carvalho*^a; Rafael da Silva^b

^aUniversidade Estadual de Maringá, Departamento de Tecnologia. PR, Brasil.

^bUniversidade Estadual de Maringá, Departamento de Química. PR, Brasil.

*E-mail: frcarvalho@uem.br

Resumo

Ciclodextrinas (CDs) são macromoléculas cíclicas com formato de cone, cujo interior hidrofóbico e exterior hidrofílico permite a formação de compostos de inclusão com espécies pouco solúveis em água, como por exemplo o ferroceno (Fc). Como o Fc tem potencial redox bem definido, este atua como sonda para avaliar as propriedades eletroquímicas e o coeficiente de difusão dos compostos de inclusão. Este trabalho tem o intuito de realizar uma caracterização eletroquímica dos compostos de inclusão β -CD/Fc e γ -CD/Fc e avaliar seus coeficientes de difusão, empregando método eletroquímico, a fim de atestar que técnicas eletroquímicas são capazes de monitorar o crescimento de autoagregados moleculares. Os resultados mostram que há formação dos compostos de inclusão e que estes, assim como o Fc, apresentam processo redox reversível e controlado por difusão na superfície do eletrodo em uma ampla faixa de velocidade de varredura. Apesar de serem formadas pelas mesmas unidades de glicose, o interior das CDs aparenta ter ambientes químicos diferentes. Não houve variação significativa do coeficiente de difusão dos compostos de inclusão à medida que suas concentrações aumentam. Este fato sustenta a proposta de que técnicas eletroquímicas, como voltametria de pulso diferencial, são viáveis no monitoramento de processo de autoagregação molecular em meio aquoso de moléculas eletroativas.

Palavras-chave: Eletroquímica. Coeficiente de Difusão. Compostos de Inclusão.

Abstract

Cyclodextrins (CDs) are cyclic cone-shaped macromolecules, whose hydrophobic interior and hydrophilic exterior allow the inclusion compounds formation with species that are poorly soluble in water, such as ferrocene (Fc). As the Fc molecule has well-defined redox potential, it acts as probe to evaluate the electrochemical properties and the inclusion compounds diffusion coefficient. This work aims to perform an electrochemical characterization of the inclusion compounds β -CD/Fc and γ -CD/Fc and to evaluate their diffusion coefficients, applying an electrochemical method, in order to attest that electrochemical techniques are capable of monitoring the molecular self-aggregation process. The results show that the inclusion compounds are formed and that these compounds, such as the Fc, have a reversible redox process controlled by diffusion on the electrode surface over a wide sweeping speed range. Despite being formed by the same glucose units, the CDs interior seems to have different chemical environments. There was no significant variation in the inclusion compounds diffusion coefficient as their concentrations increased. This fact supports the proposal that electrochemical techniques, such as differential pulse voltammetry, are feasible in monitoring the self-aggregation process of small electroactive molecules in aqueous medium.

Keywords: *Electrochemistry. Diffusion Coefficient. Inclusion Compounds.*

1 Introdução

Ciclodextrinas (CDs) são uma classe de moléculas hospedeiras naturais, obtidas a partir da degradação enzimática do amido (SINGH et al., 2010). São constituídos por unidades de D-glucopiranoose, que unidas originam estruturas cíclicas em formato de cone. As CDs mais comuns contém seis, sete e oito unidades de glicose, sendo denominadas de α -ciclodextrina (α -CD), β -ciclodextrina (β -CD) e γ -ciclodextrina (γ -CD), respectivamente (BUSCHMANN; SCHOLLMEYER, 2002; SHINGH et al., 2010).

A estrutura espacial cônica e a orientação dos grupos hidroxílicos para o exterior conferem a estes açúcares cíclicos propriedades físico-químicas únicas, sendo capazes de se solubilizar em meio aquoso e, ao mesmo tempo, encapsular,

no interior da sua cavidade, moléculas hidrofóbicas. Estas características tornam as CDs carreadores em potencial de fármacos. Sendo assim, a formação de compostos de inclusão com várias moléculas hospede orgânica ou inorgânica é uma das características mais importantes das CDs. Como as CDs não são eletroativas, para medir seu coeficiente de difusão, via método eletroquímico, deve-se introduzir, em sua cavidade hidrofóbica, uma molécula eletroativa (sonda eletroquímica). Considerando que a sonda eletroquímica tem potencial redox bem definido, as propriedades eletroquímicas e o coeficiente de difusão das CDs podem ser investigados.

O ferroceno (Fc) é um composto organometálico, cuja fórmula é $\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2$. O átomo de ferro no Fc é normalmente apresentado com Nox +2, comprovado por espectroscopia

Mössbauer. Em cada anel ciclopentadienil (Cp) é alocada uma única carga negativa, levando a seis o números de elétrons π em cada anel, e assim, tornando-os aromáticos. Estes doze elétrons (seis de cada anel) são então compartilhados com o metal, por meio de ligação covalente háptica, que quando combinada aos seis elétrons d no Fe^{2+} resulta no complexo com configuração de 18 elétrons (SEILER, DINITZ, 1982). O Fc tem potencial redox bem definido e reversível. Adicionalmente, o número de elétrons que participam do processo redox é conhecido (BARRADO et al., 2014). Tais características tornam o Fc uma excelente sonda eletroquímica. O Fc forma complexo de inclusão 1:1 com a β -CD e a γ -CD, com excelente estabilidade em meio aquoso (PENG et al., 2014).

Visando mostrar que o coeficiente de difusão estimado por métodos eletroquímicos depende do tamanho da espécie no meio e, no caso de moléculas eletroativas com baixa solubilidade em meio aquoso, este tamanho depende da concentração, em função do processo de autoagregação, foram realizados estudos com as CDs. Sabendo que as CDs possuem elevada solubilidade em água, portanto, não sofrem processo de autoagregação em larga faixa de concentração, conseqüentemente, não se observaria uma variação no coeficiente de difusão com o aumento da concentração das CDs. Este fato contribui para validar o método de monitoramento do empilhamento molecular pela análise do coeficiente de difusão e raio hidrodinâmico, via método eletroquímico, proposto por Carvalho (2017).

Neste trabalho foi realizada uma caracterização eletroquímica e se determinaram os coeficientes de difusão dos compostos de inclusão (β -CD/Fc e γ -CD/Fc) em meio aquoso. Adicionalmente, avaliou-se o efeito da concentração sobre o coeficiente de difusão e se comparou com os resultados encontrados para os fenotiazínicos, moléculas que se autoagregam em meio aquoso, a partir de uma determinada concentração. Tal comparação propiciou evidências para sustentar a proposta de monitoramento de autoagregados via voltametria de pulso diferencial (CARVALHO et al., 2017).

2 Material e Métodos

2.1 Materiais

O cloreto de potássio (KCl) foi obtido da Merck com grau de pureza acima de 98%. As CDs (β -CD e γ -CD) e o Fc foram obtidos da Aldrich, com grau de pureza acima de 99%. A água empregada para o preparo de todas as soluções de trabalho foi água Milli-Q. O etanol empregado para o preparo dos compostos de inclusão e solução de Fc foi de grau PA.

2.2 Preparo das Soluções e Composto de Inclusão

A solução estoque de Fc foi preparada com a introdução de KCl fornecendo uma concentração de $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ de Fc e 0,1 mol L⁻¹ para o KCl. A solução estoque de Fc é a própria solução de trabalho e foi preparada dissolvendo-se

o Fc em uma mistura de água/etanol, sendo 40% de etanol (v/v). As soluções estoques foram guardadas ao abrigo da luz. Para o processo de encapsulamento, formação dos compostos de inclusão, foi empregado o método da dispersão sólida (VAN, 2004; ZHANG; JACKSON; BURT, 1996), sendo que a agitação, na etapa de hidratação, foi realizada a temperatura ambiente. Assim, as soluções dos compostos de inclusão apresentaram concentração de $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ para as ciclodextrinas e $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ para o Fc.

2.3 Caracterização Eletroquímica e Estimativa do Coeficiente de Difusão

Foi empregada a Voltametria Cíclica (VC) como técnicas de caracterização eletroquímica. A célula eletroquímica constituiu de um eletrodo de trabalho (ET) de carbono vítreo, um eletrodo de referência de calomelano Hg/Hg₂Cl₂ saturado e um contra eletrodo de platina. Os voltamogramas foram obtidos empregando-se KCl na concentração de 0,1 mol/L como eletrólito suporte. Antes de realizar as medidas borbulhou-se N₂ por 15 minutos na solução para remover O₂ do meio aquoso. O eletrodo de trabalho foi limpo por polimento empregando-se alumina.

Através dos voltamogramas foram extraídos os parâmetros de potencial catódico (E_{pc}), potencial anódico (E_{pa}), corrente de pico catódico (i_{pc}), corrente de pico anódico (i_{pa}) e potencial de meia onda ($E_{1/2}$). Por meio dos voltamogramas foram analisadas as linearidades entre concentração e corrente do Fc e dos compostos de inclusão (Fc/ β -CD e Fc/ γ -CD). A reversibilidade foi verificada variando a velocidade de varredura, avaliando o perfil do voltamograma e plotando um gráfico de corrente de pico (i_p) versus a raiz quadrada da velocidade de varredura ($v^{1/2}$), em uma concentração constante dos Fc e CDs.

A reversibilidade foi avaliada empregando a Equação de Randles-Sevcik, Equação 1, (BARD; LARRY, 1980) fazendo i_p versus $v^{1/2}$.

$$i_{pc} = 0,4463 \cdot \left(\frac{F^3}{RT} \right)^{1/2} n^{3/2} A D_{ap}^{1/2} C v^{1/2} \quad (1)$$

sendo i_{pc} a corrente de pico catódica (A), F é a constante de Faraday ($96.485 \text{ C mol}^{-1}$), R é a constante dos gases ideais ($8,314 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$), T é a temperatura (em Kelvin), A é a área do eletrodo ($0,785 \text{ cm}^2$), n é o número de elétrons envolvido ($n = 2$) no processo redox, D é o coeficiente de difusão ($\text{cm}^2 \text{ s}^{-1}$), C é a concentração (mol cm^{-3}) e v é a velocidade de varredura (V s^{-1}). Também, por meio da Equação 1 foram estimados os coeficientes de difusão aparente (D_{ap}).

Os valores de D_{ap} também foram estimados pela técnica de Voltametria de Pulso Diferencial (VPD). Para isso, variou-se o tempo de modulação (t_m) para a obtenção dos voltamogramas, em que se plotou um gráfico de i_p versus $(t_m)^{-1/2}$ e através da reta se pode extrair o coeficiente angular e utilizar na Equação 2 (BARD; LARRY, 1980; BRETT; BRETT, 1996) para a obtenção dos valores de D_{ap} .

$$i_{pc} = \frac{nFAD_{ap}^{1/2}C}{(\pi t_m)^{1/2}} \left(\frac{1-\sigma}{1+\sigma} \right) \quad (2)$$

sendo $\pi = 3,14$, t_m é o tempo entre a segunda e a primeira leitura de corrente (0,1 s), F é a constante de Faraday (96.485 C mol⁻¹), A é a área do eletrodo (0,785 cm²), n é o número de elétrons envolvido ($n = 2$) no processo redox, D_{ap} é o coeficiente de difusão aparente (cm² s⁻¹) e σ é dado pela Equação 3.

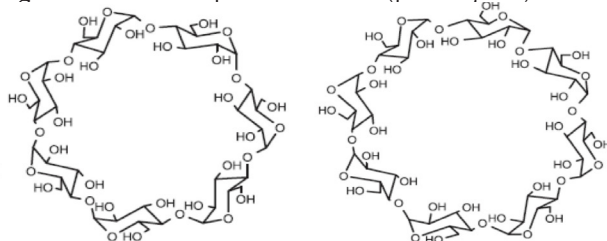
$$\sigma = e^{\left(\frac{nF\Delta E}{RT \cdot 2} \right)} \quad (3)$$

sendo ΔE a amplitude do pulso (V).

3 Resultados e Discussão

As estruturas das CDs empregadas são apresentadas na Figura 1. Parâmetros como solubilidade e dimensões das mesmas são apresentados do Quadro 1.

Figura 1 - Estruturas químicas das CDs (β -CD e γ -CD)



β -CD

γ -CD

Fonte: Adaptado de BUSCHMANN e SCHOLLMEYER (2002).

Quadro 1 - Solubilidade e dimensões das três CDs mais comuns

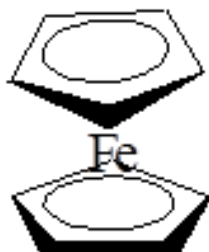
Tipo de CD	Diâmetro interno (10 ⁻¹⁰ m)	Diâmetro externo (10 ⁻¹⁰ m)	Solubilidade em água (g/100 mL)
β -CD	6,0 – 6,5	15,3	1,85
γ -CD	7,5 – 8,3	16,9	23,2

Fonte: Adaptado de MIRANDA et al. (2011).

Compostos de inclusão 1:1 estáveis são formados com moléculas cujo diâmetro é menor que o diâmetro da cavidade. Como o Fc tem diâmetro inferior ao diâmetro das cavidades da β -CD e γ -CD, este pode formar compostos de inclusão 1:1 estáveis com tais CDs (POPESCU; GRIGORIU, 2012).

A estrutura do Fc consiste de dois anéis ciclopentadienil presos a lados opostos de um átomo central de metal, formando uma estrutura do tipo sanduíche, como ilustra a Figura 2.

Figura 2 - Estrutura molecular do Fc ([Fe(η^5 -C₅H₅)₂]) – composto sanduíche



Fonte: os autores.

Os dois anéis Cp tornam o complexo como um todo relativamente hidrofóbico. Assim, como a cavidade das CDs é hidrofóbica, o Fc tende a migrar espontaneamente para o interior das CDs em meio aquoso, interagindo fortemente com sua cavidade e, conseqüentemente, formando compostos de inclusão relativamente estáveis do tipo 1:1 com a β -CD e γ -CD, Figura 3 (PENG et al., 2014; ZHANG; CHENM DIAO, 2011).

Figura 3 - Representação dos compostos de inclusão entre Fc e a β -CD e γ -CD



β -CD

γ -CD

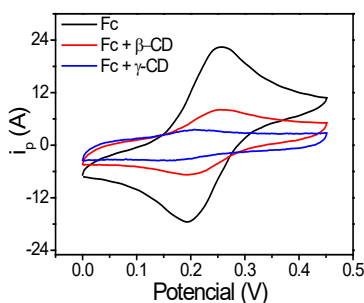
Fonte: os autores.

Os compostos de inclusão, ilustrados na Figura 3, foram formados empregando o método de dispersão sólida (VAN, 2004; ZHANG; JACKSON; BURT, 1996).

3.1 Caracterização Eletroquímica e Reversibilidade

Os sistemas foram caracterizados empregando-se a VC, Figura 4. Verifica-se uma drástica redução na corrente de pico do Fc em comparação aos sistemas Fc/CDs. Esta redução indica a formação de compostos de inclusão 1:1 de β -CD/Fc e γ -CD/Fc. Avaliando detalhadamente a redução das correntes de pico, sabe-se que tem origem em dois fatores: *i*) diminuição da transferência de massa, relacionado à difusão da espécie no meio e *ii*) diminuição da transferência de carga, relacionado à velocidade de transferência de elétrons entre o ET e a molécula eletroativa, Fc, (BARD; LARRY, 1980). Com relação ao fator *i*, o encapsulamento do Fc diminui a velocidade com que a sonda eletroquímica se difundiu do seio da solução para a região eletroativa do ET, em função do maior volume e raio hidrodinâmico do composto de inclusão. Dessa forma, tem-se uma redução da concentração de Fc na superfície do ET, o que reduz as correntes de pico do mesmo. De fato, pode-se observar que entre os compostos de inclusão, o sistema γ -CD/Fc se difunde mais lentamente em decorrência de seu maior volume e raio, fornecendo menores correntes de pico em relação ao sistema β -CD/Fc. O fator *ii* está relacionado com a mudança do potencial de pico (E_p). Observa-se uma mudança no E_p para o sistema γ -CD/Fc, indicando que o encapsulamento do Fc na γ -CD altera a velocidade de transferência de elétrons (k_s) entre o Fc e a superfície do ET.

Figura 4 - VC do Fc (1,0 mmol L⁻¹) na mistura água/etanol (40%) e em meio aquoso encapsulado no β-CD e γ-CD, KCl (0,1 mol L⁻¹), v = 50 mV s⁻¹ e T = 30,0 °C



Fonte: Dados da pesquisa.

Os parâmetros eletroquímicos foram extraídos dos voltamogramas, apresentados na Figura 4, e se encontram na Quadro 2.

Quadro 2 - Parâmetros eletroquímicos (E_p , $E_{1/2}$, $n\Delta E_p$ e i_{pa}/i_{pc}) do Fc (1,0 mmol L⁻¹) na mistura água/etanol (40%) e em meio aquoso encapsulado no β-CD e γ-CD, KCl (0,1 mol L⁻¹), v = 50 mV s⁻¹ e T = 30,0 °C

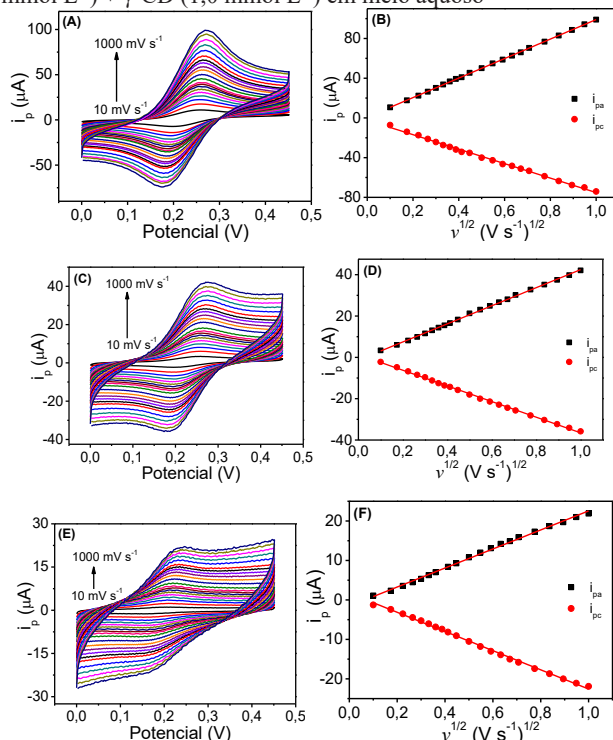
Sistemas	E_{pa} (mV)	E_{pc} (mV)	$E_{1/2}$ (mV)	$n\Delta E_p$ (mV)	$ i_{pa}/i_{pc} $
Fc	250	200	225	50	1,32
β-CD/Fc	250	200	225	50	1,20
γ-CD/Fc	220	170	195	50	1,04

Fonte: dados da pesquisa.

Os termos $n\Delta E_p$ e i_{pa}/i_{pc} mostram a reversibilidade do processo redox. No Quadro 2 se verifica que nos três sistemas se têm uma reversibilidade redox e de carga relativamente boa, pois os valores de $n\Delta E_p \sim 59$ mV e $|i_{pa}/i_{pc}| \sim 1,0$, respectivamente (BRETT; BRETT, 1996). Os valores de $E_{1/2}$ indicam se houve mudança no ambiente químico da sonda. Quando se comparam os sistemas Fc e Fc/β-CD, se verifica que o Fc está no mesmo ambiente químico, pois o $E_{1/2}$ é o mesmo. Este resultado sugere que o Fc, além de interagir com a cavidade hidrofóbica da β-CD, pode também estar interagindo com moléculas de água. Avaliando o sistema γ-CD/Fc, observa-se um deslocamento do $E_{1/2}$ para região de maior facilidade de ocorrer o processo redox, indicando mudança de ambiente químico da molécula sonda. Este resultado é particularmente interessante, pois indica que o ambiente químico na cavidade da γ-CD é diferente em relação ao Fc na cavidade da β-CD, mesmo que as cavidades internas sejam constituídas pelas mesmas unidades de D-glucopiranosose. O fato do ambiente químico do Fc ser diferente na β-CD e γ-CD, mostra que a quantidade de moléculas de água na cavidade de cada um pode ser diferente. Como o valor de $E_{1/2}$ para os sistemas Fc e Fc/β-CD é o mesmo, Figura 4, espera-se que a cavidade da γ-CD tenha menos moléculas de água, tornando um ambiente mais hidrofóbico, o que justifica o deslocamento do $E_{1/2}$.

Aplicando-se a Equação de Randles-Sevcik, Equação 2 (BARD; LARRY, 1980), pode-se observar uma excelente linearidade para todos os sistemas na ampla faixa de velocidade de varredura estudado, Figura 5.

Figura 5 - VC dos sistemas em KCl (0,1 mol L⁻¹), variando a velocidade de varredura (10 - 1000 mV s⁻¹). A) e B) Fc (1,0 mmol L⁻¹) em meio de água com 40% de etanol. C) e D) Fc (1,0 mmol L⁻¹) + β-CD (1,0 mmol L⁻¹) em meio aquoso. E) e F) Fc (1,0 mmol L⁻¹) + γ-CD (1,0 mmol L⁻¹) em meio aquoso



Fonte: Dados da pesquisa.

Este resultado mostra que o processo redox do Fc é reversível e controlado por difusão em todas as velocidades de varredura para o Fc livre e encapsulado.

3.2 Estimativa do Coeficiente de Difusão Aparente

Em medidas eletroquímicas, a literatura relata que o coeficiente de difusão aparente de compostos eletroativos encapsulados em macromoléculas transportadoras, geralmente, é dado pela soma de duas parcelas, Equação 4. Sendo uma referente ao coeficiente de difusão da espécie não encapsulada, e outra referente ao coeficiente de difusão da espécie encapsulada CHARLTON; DOHERTYD, 2000; FERREIRA; EL SEOUD; BERTOTTI, 2004; HAQUE; RAHMAN; SUSAN, 2011; MACKAY, 1994; MAHMUD et al., 2011; RUSLING, 1997). Sendo assim, o coeficiente de difusão observado é denominado de coeficiente de difusão aparente (D_{ap}).

$$D_{ap} = aD_{Fc} + bD_{CD} \quad (4)$$

Em que D_{Fc} e D_{CD} são os coeficientes de difusão do Fc livre e Fc encapsulado na CD, respectivamente. Os termos a e b representam a fração de espécies de Fc nestas diferentes formas, cuja soma é igual a 1. Contudo, como a estabilidade energética do Fc é maior na forma de composto de inclusão, então, se considera que todo o Fc no meio está encapsulado, ou seja, $b \gg a$. Assim, o coeficiente de difusão aparente do Fc passa a ser predominantemente determinado pelo coeficiente

de difusão do composto de inclusão ($D_{ap} = D_{CD}$).

Empregando-se a técnica de VC os valores de D_{ap} foram estimados aplicando a Equação 1 nos gráficos B, D e F da Figura 5. Os Valores estão apresentados no Quadro 3.

Quadro 3 - Valores D_{ap} , empregando a técnica de VC, do Fc na mistura água/etanol (40%) e encapsulado na β -CD e γ -CD, KCl, 0,1 mol L⁻¹, T = 30,0 °C.

Sistemas	(D_{ap} , 10 ⁻⁶ , cm ² s ⁻¹)
Fc	0,17
β -CD/Fc	0,075
γ -CD/Fc	0,013

Fonte: dados da pesquisa.

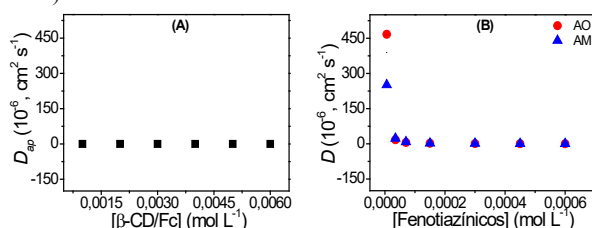
Como era de se esperar pelos voltamogramas já apresentados, verifica-se uma redução no coeficiente de difusão do Fc no composto de inclusão, de aproximadamente 2 vezes para β -CD/Fc e 10 vezes para γ -CD/Fc. Este resultado também confirma a formação dos compostos de inclusão. A redução do coeficiente de difusão está em harmonia com o previsto pela Equação de Stokes-Einstein, que mostra uma relação inversamente proporcional entre o raio hidrodinâmico e o coeficiente de difusão da espécie no meio. Assim, à medida que o raio hidrodinâmico da espécie aumenta, seu coeficiente de difusão tende a diminuir, como observado no Quadro 3.

3.3 Efeito da Concentração sobre o Coeficiente de Difusão Aparente

Carvalho et al. (2017) monitoraram a autoagregação de fenotiazínicos via VPD. A autoagregação dos fenotiazínicos alteraram seus raios hidrodinâmicos e, conseqüentemente, o coeficiente de difusão aparente. A fim de apoiar a proposta de Carvalho et al. (2017), monitorou-se o efeito da concentração das CDs, com a sonda eletroquímica, sobre o D_{ap} . As CDs são muito solúveis em meio aquoso (Quadro 1), o que significa que o aumento da concentração das mesmas não vai promover a autoagregação e, portanto, a mudança do coeficiente de difusão aparente.

Para ser mais preciso nos valores de D_{ap} , empregou-se a técnica de VPD, que aplica a Equação 2, fazendo i_{pc} versus $t_m^{-1/2}$, para várias concentrações. Os valores de D_{ap} foram plotados em função da concentração, Figura 6A.

Figura 6 - Valores de D_{ap} , estimado por VPD, em função da concentração. **A)** Para o complexo de inclusão β -CD/Fc. **B)** Para os fenotiazínicos (Azul de ortotoluidina – AO e Azul de metileno – AM)



Fonte: Dados da pesquisa.

Na Figura 6A não se verifica uma variação significativa do coeficiente de difusão do composto de inclusão β -CD/Fc

com o aumento da concentração. Por outro lado, verifica-se na Figura 6B uma drástica redução do D_{ap} com o aumento da concentração dos fenotiazínicos, até uma região em que a concentração não influencia significativamente. Este comportamento é típico do processo de empilhamento molecular, ou seja, autoagregação visualizado por Carvalho et al. (2017). Este resultado indica que a formação de autoagregados de fenotiazínicos, formando estruturas com maior raio hidrodinâmico e, conseqüentemente, menores D_{ap} é nitidamente possível. Dessa forma, confirma-se que a mudança do D_{ap} de uma espécie eletroativa, com o aumento da concentração, está relacionada com o fenômeno de empilhamento molecular via processo de autoagregação.

4 Conclusão

Compostos de inclusão β -CD/Fc e γ -CD/Fc, em meio aquoso, foram formados pelo método de dispersão sólida. A cavidade da γ -CD aparentemente é menos hidratada. O processo redox do Fc e dos compostos de inclusão são reversíveis e controlados por difusão em uma ampla faixa de velocidade de varredura nas condições experimentais estudadas. O sistema γ -CD/Fc não apresenta o mesmo valor de velocidade de transferência de elétrons (k_s). Os compostos de inclusão estudados, por apresentarem maior raio hidrodinâmico, têm menores coeficientes de difusão em relação ao Fc sozinho. O coeficiente de difusão do Fc encapsulado é dado pelo coeficiente de difusão do composto de inclusão. O aumento da concentração das CDs não altera significativamente o coeficiente de difusão dos compostos de inclusão. O empilhamento molecular, via autoagregação, é um processo que pode ser monitorado empregando-se a técnica eletroquímica de VPD, avaliando a variação do coeficiente de difusão em função da concentração.

Referências

- BARD, A.J.; LARRY, R.F. *Electrochemical methods: fundamentals and applications*. New York: Wiley, 1980.
- BARRADO, E. R. et al. Electrochemical behaviour of ferrocene in the ionic liquid 1-ethyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate, EMIMBF 4, at 298K. *J. Electr. Chem.*, v.720, p.139-146, 2014.
- BRETT, M. A.; BRETT, A. M. O. *Eletroquímica, Princípios, Métodos Aplicações*. New York: Oxford University, 1996.
- BUSCHMANN, H. J.; SCHOLLMAYER, E. Applications of cyclodextrins in cosmetic products: a review. *Journal of cosmetic science*, v. 53, p. 185-192, 2002.
- CARVALHO, F. R. et al. Unveiling One-Dimensional Supramolecular Structures Formed through p-p Stacking of Phenothiazines by Differential Pulse Voltammetry. *Chem. Phys. Chem.*, v. 18, p. 1224-1228, 2017.
- CHARLTON, I. D.; DOHERTY, A. P. Voltammetry as a tool for monitoring micellar structural evolution? *Analytical chemistry*, v. 72, p. 687-695, 2000.
- FERREIRA, T.L.; EL SEOUD, O.A.; BERTOTTI, M. A microelectrode voltammetric study of the diffusion of CTAB aggregates in aqueous solutions. *Electrochimica acta*, v.50,

p.1065-1070, 2004.

HAQUE, M.A.; RAHMAN, M.M.; SUSAN, M.A.B.H. Aqueous electrochemistry of anthraquinone and its correlation with the dissolved states of a cationic surfactant. *J. Solution Chem.*, v. 40, p. 861-875, 2011.

MACKAY, R.A. Electrochemistry in association colloids. *Colloids Surfaces A: Phys. Eng. Aspects*, v. 82, p. 1-28, 1994.

MAHMUD, I.A. et al. Electrochemical behavior of anthraquinone in aqueous solution in presence of a non-ionic surfactant. *J. Saudi Chem. Soc.*, v. 15, p. 203-208, 2011.

MIRANDA, J.C.D. et al. Cyclodextrins and ternary complexes: technology to improve solubility of poorly soluble drugs. *Braz. J. Pharm. Sci.*, v. 47, p. 665-681, 2011.

PENG, L.A. et al. Ferrocene-based supramolecular structures and their applications in electrochemical responsive systems. *Chem. Commun.*, v. 50, p. 13005-13014, 2014.

POPESCU, O.; GRIGORIU, A. Inclusion complexes of promethazine with monochlorotriazinyl- β -cyclodextrin. *Cell. Chem. Technol.*, v. 46, p. 295, 2012.

RAJ, C.R.; RAMARAJ, R.. Electrochemistry and photoelectrochemistry of phenothiazine dye— β -cyclodextrin inclusion complexes. *J. Electr. Chem.*, v. 405, p. 141-147, 1996.

RUSLING, J. F. Molecular aspects of electron transfer at electrodes in micellar solutions. *Colloids Surfaces A: Phys. Eng. Aspects*, v. 123, p. 81-88, 1997.

SEILER, P.; DUNITZ, J. Low-temperature crystallization of orthorhombic ferrocene: structure analysis at 98 K. *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallogr. Crystal Chemistry*, v. 38, p. 1741-1745, 1982.

SINGH, R.N. et al. Characterization of cyclodextrin inclusion complexes: a review. *J. Pharm. Sci. Technol.*, v. 2, p. 171-183, 2010.

VAN N. C. F. Polymeric micelles to deliver photosensitizers for photodynamic therapy. *Adv. Delivery Rev.*, v. 56, p. 9-16, 2004.

ZHANG, G. S. et al. Study on the interaction of methylene blue with cyclodextrin derivatives by absorption and fluorescence spectroscopy. *Spectrochimica Acta*, v. 59, p. 2935-2941, 2003.

ZHANG, W.M.; CHEN, M.; DIAO, G. Preparation and electrochemical behavior of water-soluble inclusion complex of ferrocene with β -cyclodextrin polymer. *Electrochimica Acta*, v.56, p. 5129-5136, 2011.

ZHANG, X.J.K.; JACKSON, J.K.; BURT, H.M. Development of amphiphilic diblock copolymers as micellar carriers of taxol. *Int. J. Pharm.*, v.132, p.195-206, 1996.