

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**DESENVOLVIMENTO DE ELETRODOS MODIFICADOS COM
POLI-1-AMINONAFTALENO E POLI-1,5-
DIAMINONAFTALENO E APLICAÇÃO NA DETERMINAÇÃO
DE ANALITOS DE INTERESSE FARMACÊUTICO**

Quésia Guedes da Silva*

Tese apresentada como parte dos requisitos
para obtenção do título de DOUTOR EM
CIÊNCIAS, área de concentração: QUÍMICA
ANALÍTICA.

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Censi Faria

***bolsista FAPEMA**

**São Carlos - SP
2010**

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da
Biblioteca Comunitária/UFSCar**

S586de

Silva, Quésia Guedes da.

Desenvolvimento de eletrodos modificados com Poli-1-aminonaftaleno e Poli-1,5-diaminonaftaleno e aplicação na determinação de analitos de interesse farmacêutico / Quésia Guedes da Silva. -- São Carlos : UFSCar, 2010.
123 f.

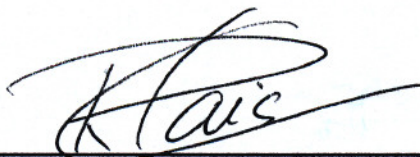
Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2010.

1. Química analítica. 2. Polímeros condutores. 3. Poli-1-aminonaftaleno. 4. Poli-1,5-diaminonaftaleno. 5. Dopamina.
I. Título.

CDD: 543 (20^a)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Departamento de Química
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Curso de Doutorado

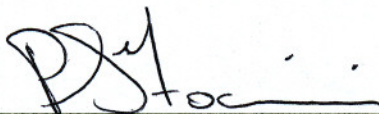
Assinaturas dos membros da banca examinadora que avaliaram e aprovaram a defesa de tese de doutorado da candidata Quésia Guedes da Silva, realizada em 18 de novembro de 2010:



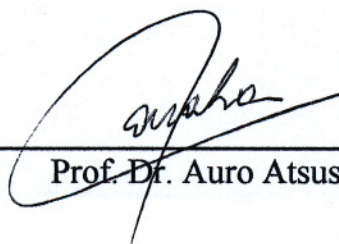
Prof. Dr. Ronaldo Censi Faria



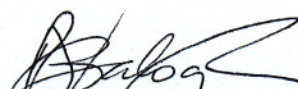
Profa. Dra. Ivani Aparecida Carlos



Prof. Dr. Pedro Sergio Fadini



Prof. Dr. Auro Atsushi Tanaka



Dra. Debora Terezia Balogh

ILHA MAGNÉTICA

*À que horizonte belo
De se refletir
Outro dia me disseram
Que o amor nasceu aqui
Saio de trás do sol com o jeito de gurí
Tanto novo como leve o amor nasceu aqui
Ponta da areia, olho d'água e araçagi
mesmo estando na Raposa
eu sempre vou ouvir
a natureza me falando que o amor nasceu aqui.
Ah que ilha inexata quando toca o coração,
eu te toco e tu me tocas
cai nas cordas do violão
e se um dia eu for embora
para bem longe deste chão
eu jamais te esquecerei
São Luís do Maranhão!*

Carol e Ana Tereza

*Aos meus queridos pais João e Nésia
pelo amor incontestado e por não medirem
esforços em todo meu processo de formação.*

*Aos meus irmãos Nara e Diogo,
pela amizade e respeito.*

*Ao Ridvan e família pelo apoio e incentivo,
além do amor e cumplicidade.*

Agradeço,

A DEUS.

Ao professor Dr. Ronaldo Censi Faria pela dedicada e valiosa orientação.

Ao Prof. Dr. Orlando Fatibello Filho por ceder gentilmente seus equipamentos para a realização deste experimento, pela atenção e sugestões.

A Estela Pieri Troiani pela ajuda e disposição nas discussões ao longo do trabalho, como também pela amizade e carinho que teve comigo.

A Nathália Vieira Barbosa pelo apoio e suporte na realização do trabalho como também pela amizade e companheirismo.

Aos colegas dos grupos LaBiE e LABBES, pela amizade, convivência e auxílio na realização deste trabalho.

Aos amigos Alessandra, Amália, Ana Vasconcelos, Andyrla, André, Andréa, Benedito, Dea, Edjane, Edvan, Eliene, Érica, Francisco, Jairo Borges, Jaldyr, Joana, Karen, Maicon, Manuel Santiago, Marcio, Messias, Nara, Odilon, Osmundo, Regina, Thiago Guerreiro, Tuane, Ulisses, Vinícios, Wilney e Walquiria pelo apoio, carinho e pelos muitos momentos de felicidade e diversão.

Às funcionárias da secretaria do Programa de Pós-graduação em Química.

A FAPEMA pela bolsa de estudo.

LISTA DE ABREVIATURAS

1-PAN – Poli-1-aminonaftaleno

1,5-PDAN – Poli-1,5-diaminonaftaleno

AA – Ácido ascórbico

AD – Adrenalina

AQ – Adrenalinaquinona

DA – Dopamina

DHA – Dehidroascorbato

DPV – Voltametria de pulso diferencial

DQ – Dopaminoquinona

FIA – Análise por injeção em fluxo

FTIR – Espectroscopia de Infravermelho com transformada de Fourier

HPLC – Cromatografia Líquida de alta eficiência

HDQ – Hidroquinona

DPR – Desvio padrão relativo

LD – Limite de detecção

LQ – Limite de quantificação

j – Densidade de corrente

MEV – Microscopia eletrônica de varredura

NA – Noradrenalina

NQ – Noradrenalinaquinona

Q – Carga elétrica

t – Tempo

V – Volt

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1.1 – Estrutura dos polímeros condutores mais estudados	3
FIGURA 1.2 – Estrutura esquemática do 1-aminonaftaleno.....	5
FIGURA 1.3 – Mecanismo de formação dos cátions radicais na oxidação do 1-aminonaftaleno.....	5
FIGURA 1.4 – Estrutura esquemática do poli-1-amininaftaleno.....	5
FIGURA 1.5 – Estrutura esquemática do 1,5-diaminonaftaleno.....	7
FIGURA 1.6 – Possibilidades de estrutura molecular para o 1,5-PDAN.....	8
FIGURA 1.7 – Mecanismo de formação dos cátions radicais na oxidação do 1,5-diaminonaftaleno.....	9
FIGURA 1.8 – Estrutura esquemática do poli-1,5-diaminonaftaleno.....	9
FIGURA 1.9 – Fórmula estrutural da dopamina.....	11
FIGURA 1.10 – Etapas de biossíntese da dopamina, noradrenalina e adrenalina.....	12
FIGURA 1.11 – Reação de oxidação da dopamina.....	13
FIGURA 1.12 – Fórmula estrutural da noradrenalina.....	16
FIGURA 1.13 – Reação de oxidação da noradrenalina.....	17
FIGURA 1.14 – Fórmula estrutural da adrenalina.....	19
FIGURA 1.15 – Reação de oxidação da adrenalina.....	20

FIGURA 1.16 – Fórmula estrutural da hidroquinona.....	22
FIGURA 1.17 – Reação de oxidação da hidroquinona.....	23
FIGURA 2.1: Representação esquemática da célula eletroquímica utilizada nas medidas voltamétricas.....	29
FIGURA 3.1 – Voltamograma cíclico do crescimento do filme de 1-PAN, sobre eletrodo de platina. Solução de 1-aminonaftaleno $0,01 \text{ mol L}^{-1}$ em HClO_4 $1,0 \text{ mol L}^{-1}$	37
FIGURA 3.2 – Voltamograma cíclico do crescimento do filme de 1,5-PDAN, sobre eletrodo de platina. Solução de 1,5-diaminonaftaleno $0,01 \text{ mol L}^{-1}$ em HClO_4 $1,0 \text{ mol L}^{-1}$	38
FIGURA 3.3 - Voltamogramas de pulso diferencial obtidos com eletrodo de 1-PAN eletropolimerizado em diferentes números de ciclos: 10, 35, 70 e 100. Na presença de DA $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em meio de tampão fosfato pH 6,5; ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$).....	40
FIGURA 3.4 - Voltamogramas de pulso diferencial obtidos com eletrodo de 1,5-PDAN eletropolimerizado em diferentes números de ciclos: 10, 35, 70 e 100. Na presença de DA $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em meio de solução fosfato pH 5,0; ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$).....	41
FIGURA 3.5 - (a) Voltamogramas de pulso diferencial obtidos com o eletrodo de 1-PAN eletropolimerizado em diferentes concentrações do monômero: $1,0 \times 10^{-3}$, $5,0 \times 10^{-3}$ e $1,0 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$. Na presença de DA $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em meio de tampão fosfato pH 6,5; ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$). (b) Variação da corrente de pico em função da concentração de 1-aminonaftaleno.....	42
FIGURA 3.6 - (a) Voltamogramas de pulso diferencial obtidos com eletrodo de 1,5-PDAN eletropolimerizado em diferentes concentrações do monômero: $1,0 \times 10^{-3}$,	

$5,0 \times 10^{-3}$ e $1,0 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹. Na presença de DA $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ em meio de solução fosfato pH 5,0; ($a = 2$ mV, $t_p = 40$ ms e $v = 0,01$ V s⁻¹). (b) Relação de corrente de pico em função da concentração de 1,5-diaminonaftaleno..... 43

FIGURA 3.7 - Voltamogramas de pulso diferencial obtidos com eletrodo de 1-PAN eletropolimerizado em diferentes concentrações de HClO₄: 0,1, 1 e 2 mol L⁻¹. Na presença de DA $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ em meio de tampão fosfato pH 6,5; ($a = 2$ mV, $t_p = 40$ ms e $v = 0,01$ V s⁻¹)..... 44

FIGURA 3.8 - Voltamogramas de pulso diferencial obtidos com eletrodo de 1,5-PDAN eletropolimerizado em diferentes concentrações de HClO₄: 0,1, 1 e 2 mol L⁻¹. Na presença de DA $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ em meio de solução fosfato pH 5,0; ($a = 2$ mV, $t_p = 40$ ms e $v = 0,01$ V s⁻¹)..... 45

FIGURA 3.9 – Imagens de MEV da superfície do filme de 1-PAN sobre o eletrodo de platina obtidas do filme recém polimerizado, em escalas de 10 μm (a) e 1 μm (b); (Condições de síntese: 70 ciclos, 0,01 mol L⁻¹ do monômero e 1 mol L⁻¹ de HClO₄)..... 46

FIGURA 3.10 – Imagens de MEV da superfície do filme de 1,5-PDAN sobre o eletrodo de platina obtidas do filme recém polimerizado, em escalas de 10 μm (a) e 1 μm (b); (Condições de síntese: 70 ciclos, 0,01 mol L⁻¹ do monômero e 1 mol L⁻¹ de HClO₄)..... 47

FIGURA 3.11 – Voltamogramas cíclicos com eletrodo de platina sem modificação, na ausência (a) e na presença de DA $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ (b), em meio de tampão fosfato pH 6,5..... 49

FIGURA 3.12 – Voltamograma cíclico com eletrodo de 1,5-PDAN, na ausência (a) e na presença de DA $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ (b), em meio de solução fosfato pH 5,0, $v = 0,1$ V s⁻¹..... 50

- FIGURA 3.13** – Voltamograma cíclico do eletrodo de 1-PAN na ausência (a) e na presença de DA $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ (b), em meio de tampão fosfato pH 6,5, $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$ 51
- FIGURA 3.14** – Voltamogramas cíclico do eletrodo de 1-PAN, na ausência (a) e na presença de DA $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ (b), após o pré-tratamento catódico, aplicando-se -0,7 V por 3 s, em meio de tampão fosfato pH 6,5, $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$ 52
- FIGURA 3.15** – Voltamogramas cíclico do eletrodo de 1,5-PDAN para DA $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em meio de solução fosfato pH 5,0 sem (a) e com (b) o pré-tratamento catódico, aplicando-se -0,7 V por 3 s, $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$ 53
- FIGURA 3.16** – Voltamogramas cíclicos com o eletrodo de 1-PAN para DA $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em meio de tampão fosfato pH 6,5 sem (A) e com (B) o pré-tratamento catódico, aplicando-se -0,7 V por 3 s, ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$) 54
- FIGURA 3.17** – Voltamogramas de pulso diferencial com o eletrodo de 1,5-PDAN para DA $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em meio de solução fosfato pH 5,0 sem (A) e com (B) o pré-tratamento catódico, aplicando-se -0,7 V por 3 s, ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$) 55
- FIGURA 3.18** – Voltamogramas cíclicos sobre eletrodo de 1-PAN para DA $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em diferentes eletrólitos suporte: (A) tampão fosfato pH 6,5, (B) tampão acetato pH 5,0 e (C) tampão BR pH 6,5, $v = 0,05 \text{ V s}^{-1}$ 56
- FIGURA 3.19** – Voltamogramas cíclicos do eletrodo de 1,5-PDAN para DA $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em diferentes eletrólitos suporte: (A) solução fosfato pH 5,0, (B) tampão acetato pH 5,0 e (C) tampão BR pH 5,0, $v = 0,05 \text{ V s}^{-1}$ 57
- FIGURA 3.20** – Voltamogramas de pulso diferencial do eletrodo platina, na ausência (a) e na presença de DA $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ (b), em meio de tampão fosfato pH 6,5, ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$) 58

FIGURA 3.21 – Voltamogramas de pulso diferencial do eletrodo platina e eletrodo 1-PAN para DA $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ em meio de tampão fosfato pH 6,5, ($a = 2$ mV, $t_p = 40$ ms e $v = 0,01$ V s⁻¹)..... 58

FIGURA 3.22 – Voltamogramas de pulso diferencial sobre eletrodo platina sem modificação e 1,5-PDAN para DA $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ em meio de solução fosfato pH 5,0, ($a = 2$ mV, $t_p = 40$ ms e $v = 0,01$ V s⁻¹)..... 59

FIGURA 3.23 – Voltamogramas de pulso diferencial em solução de DA $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ para valores de velocidade de 0,003, 0,005, 0,01 e 0,02 V s⁻¹. (A) Eletrodo de 1-PAN e (B) 1,5-PDAN. Condições: $a = 2$ mV e $t_p = 40$ ms..... 60

FIGURA 3.24 – Corrente de pico em função da velocidade de varredura. (A) Eletrodo de 1-PAN e (B) 1,5-PDAN..... 61

FIGURA 3.25 – Voltamogramas de pulso diferencial em solução de DA $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ para valores de tempo de duração de pulso de 20, 40, 60, 80 e 100 ms. (A) Eletrodo de 1-PAN e (B) 1,5-PDAN. Condições: $v = 0,01$ V s⁻¹ e $a = 2$ mV..... 62

FIGURA 3.26 – Corrente de pico em função da variação do tempo de duração de pulso. (A) Eletrodo de 1-PAN e (B) 1,5-PDAN..... 62

FIGURA 3.27 – Voltamogramas de pulso diferencial em solução de DA $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ para valores de amplitude de pulso de 0,001, 0,002, 0,004, 0,006, 0,008 e 0,01 V. (A) Eletrodo de 1-PAN e (B) 1,5-PDAN. Condições: $v = 0,01$ V s⁻¹ e $t_p = 40$ ms..... 63

FIGURA 3.28 – Corrente de pico em função da variação da amplitude de pulso. (A) Eletrodo de 1-PAN e (B) 1,5-PDAN..... 63

FIGURA 3.29 – Voltamogramas de pulso diferencial em solução de DA 1×10^{-3} mol L⁻¹ em meio de solução fosfato $0,1$ mol L⁻¹ em diferentes valores de pH, ($a = 2$ mV, $t_p = 40$ ms e $v = 0,01$ V s⁻¹). (A) Eletrodo de 1-PAN e (B) 1,5-PDAN..... 64

FIGURA 3.30 – Potencial de pico em função do valor do pH do meio para os eletrodos (A) 1-PAN e (B) 1,5-PDAN. (Dados extraídos da Figura 3.29)..... 65

FIGURA 3.31 – Voltamogramas de pulso diferencial em solução de DA $1,6 \times 10^{-4}$ mol L^{-1} em meio de tampão fosfato $0,1$ mol L^{-1} , em 10 medidas consecutivas. (A) Eletrodo de 1-PAN e (B) 1,5-PDAN, ($a = 2$ mV, $t_p = 40$ ms e $v = 0,01$ V s^{-1})..... 66

FIGURA 3.32 – Curvas analíticas para dopamina nas concentrações: 4,5, 8,9, 13, 17, 22, 26 e 30×10^{-5} mol L^{-1} , no eletrodo de 1-PAN, na ausência (\blacktriangle) e na presença (\blacksquare) de ácido ascórbico $1,0 \times 10^{-3}$ mol L^{-1} 67

FIGURA 3.33 - Voltamogramas de pulso diferencial para o eletrodo de 1-PAN em dopamina $3,0 \times 10^{-4}$ mol L^{-1} , na ausência e na presença de ácido ascórbico $1,0 \times 10^{-3}$ mol L^{-1} ($a = 2$ mV, $t_p = 40$ ms e $v = 0,01$ V s^{-1})..... 68

FIGURA 3.34 – Curva analítica para dopamina nas concentrações: 4,5, 8,9, 13, 17, 22, 26 e 30×10^{-5} mol L^{-1} , no eletrodo de 1,5-PDAN, na ausência (\blacktriangle) e na presença (\blacksquare) de ácido ascórbico $1,0 \times 10^{-3}$ mol L^{-1} 69

FIGURA 3.35 - Voltamogramas de pulso diferencial com o eletrodo de 1,5-PDAN em dopamina $3,0 \times 10^{-4}$ mol L^{-1} , na ausência e na presença de ácido ascórbico $1,0 \times 10^{-3}$ mol L^{-1} ($a = 2$ mV, $t_p = 40$ ms e $v = 0,01$ V s^{-1})..... 69

FIGURA 3.36 – (A) Voltamogramas de pulso diferencial obtidos com eletrodo de 1-PAN em diferentes concentrações de DA: (a) 0, (b) 0,99, (c) 1,96, (d) 2,91, (e) 3,84, (f) 4,76, (g) 5,66, (h) 6,54, (i) 7,40, (j) 8,25, (l) 9,09, (m) 9,90, (n) 10,7, (o) 11,5, (p) $12,2 \times 10^{-5}$ mol L^{-1} , ($a = 2$ mV, $t_p = 40$ ms e $v = 0,01$ V s^{-1}). (B) Curva analítica..... 70

FIGURA 3.37 – (A) Voltamogramas de pulso diferencial obtidos com eletrodo de 1,5-PDAN em diferentes concentrações de DA: (a) 0, (b) 1,96, (c) 2,91, (d) 3,84, (e) 4,76, (f) 5,66, (g) 6,54, (h) 7,40, (i) 8,25, (j) 9,09, (l) 9,90 e (m) $10,7 \times 10^{-5}$ mol L^{-1} , ($a = 2$ mV, $t_p = 40$ ms e $v = 10$ mV s^{-1}). (B) Curva Analítica..... 71

FIGURA 3.38 – (A) Espectros de UV em diferentes concentrações de DA: (a) Branco, (b) 1,0, (c) 3,0, (d) 5,0, (e) 7,0, (f) 9,0, (g) 11,0, (h) 13,0 e (i) 15,0 x 10⁻⁵ mol L⁻¹. (B) Curva analítica para as respectivas concentrações..... 73

FIGURA 3.39 – Voltamograma cíclico obtido com o eletrodo de 1-PAN, na ausência (a) e na presença (b) de NA 1,0x10⁻³ mol L⁻¹, em meio de tampão fosfato pH 6,5, $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$ 77

FIGURA 3.40 – Voltamograma cíclico obtido com o eletrodo de 1,5-PDAN, na ausência (a) e na presença (b) de NA 1,0x10⁻³ mol L⁻¹, em meio de solução fosfato pH 5,0, $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$ 78

FIGURA 3.41 – Voltamograma de pulso diferencial obtido com o eletrodo de 1-PAN, na ausência (a) e na presença (b) de NA 1,0x10⁻³ mol L⁻¹, em meio de tampão fosfato pH 6,5, $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$. ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$)..... 79

FIGURA 3.42 – Voltamograma de pulso diferencial obtido com o eletrodo de 1,5-PDAN, na ausência (a) e na presença (b) de NA 1,0x10⁻³ mol L⁻¹, em meio de solução fosfato pH 5,0, $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$. ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$)..... 79

FIGURA 3.43 – Curvas analíticas para noradrenalina nas concentrações: 4,5, 8,9, 13, 17, 22, 26 e 30 x 10⁻⁵ mol L⁻¹, no eletrodo de 1-PAN, na ausência (▲) e na presença (■) de ácido ascórbico 1,0x10⁻³ mol L⁻¹..... 81

FIGURA 3.44 - Voltamogramas de pulso diferencial com o eletrodo de 1-PAN em noradrenalina 3,0 x 10⁻⁴ mol L⁻¹, na ausência e na presença de ácido ascórbico 1,0x10⁻³ mol L⁻¹, ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$)..... 81

FIGURA 3.45 – Curva analítica para noradrenalina nas concentrações: 4,5, 8,9, 13, 17, 22, 26 e 30 x 10⁻⁵ mol L⁻¹, no eletrodo de 1,5-PDAN, na ausência (▲) e na presença (■) de ácido ascórbico 1,0x10⁻³ mol L⁻¹..... 82

FIGURA 3.46 - Voltamogramas de pulso diferencial com o eletrodo de 1,5-PDAN em noradrenalina $3,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, na ausência e na presença de ácido ascórbico $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$)..... 83

FIGURA 3.47 – (A) Voltamogramas de pulso diferencial obtidos com eletrodo de 1-PAN em diferentes concentrações de NA: (a) 0, (b) 0,99, (c) 1,96, (d) 2,91, (e) 3,84, (f) 4,76, (g) 6,54, (h) 7,40 e (i) $8,25 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$). (B) Curva analítica..... 84

FIGURA 3.48 – (A) Voltamogramas de pulso diferencial obtidos com eletrodo de 1,5-PDAN em diferentes concentrações de NA: (a) 0, (b) 0,99, (c) 1,96, (d) 2,91, (e) 3,84, (f) 4,76, (g) 5,66, (h) 6,54, (i) 7,40, (j) 8,25 e (l) $9,09 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$). (B) Curva analítica..... 85

FIGURA 3.49 – Voltamograma cíclico do eletrodo de 1-PAN, na ausência (a) e na presença (b) de AD $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, em meio de tampão fosfato pH 6,5, $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$ 89

FIGURA 3.50 – Voltamograma cíclico do eletrodo de 1,5-PDAN, na ausência (a) e na presença (b) de AD $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, em meio de solução fosfato pH 5,0, $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$ 90

FIGURA 3.51 – Voltamograma de pulso diferencial do eletrodo de 1-PAN, na ausência (a) e na presença (b) de AD $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, em meio de tampão fosfato pH 6,5, $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$. ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$)..... 91

FIGURA 3.52 – Voltamograma de pulso diferencial do eletrodo de 1,5-PDAN, na ausência (a) e na presença (b) de AD $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, em meio de solução fosfato pH 5,0, $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$. ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$)..... 91

FIGURA 3.53 – Curva analítica obtida para adrenalina nas concentrações: 4,5, 8,9, 13, 17, 22, 26 e $30 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, no eletrodo de 1-PAN, na ausência (\blacktriangle) e na presença (\blacksquare) de ácido ascórbico $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ 93

FIGURA 3.54 - Voltamogramas de pulso diferencial para o eletrodo de 1-PAN em adrenalina $3,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, na ausência e na presença de ácido ascórbico $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$)..... 93

FIGURA 3.55 – Curva analítica obtida para adrenalina nas concentrações: 4,5, 8,9, 13, 17, 22, 26 e $30 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, no eletrodo de 1,5-PDAN, na ausência (▲) e na presença (■) de ácido ascórbico $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$)..... 94

FIGURA 3.56 - Voltamogramas de pulso diferencial para o eletrodo de 1,5-PDAN em adrenalina $3,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, na ausência e na presença de ácido ascórbico $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$)..... 95

FIGURA 3.57 – (A) Voltamogramas de pulso diferencial obtidos com eletrodo de 1-PAN em diferentes concentrações de AD: (a) 0, (b) 2,91, (c) 3,84, (d) 4,76, (e) 5,66, (f) 6,54, (g) 7,40, (h) 8,25, (i) 9,09, (j) 9,90, (l) 10,7, (m) 11,5, (n) 12,3, (o) 13,0, (p) 13,8 e (q) $14,5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 10 \text{ mV s}^{-1}$). (B) Curva analítica..... 96

FIGURA 3.58 – (A) Voltamogramas de pulso diferencial obtidos com eletrodo de 1,5-PDAN em diferentes concentrações de AD: (a) 0, (b) 3,84, (c) 4,76, (d) 5,66, (e) 6,54, (f) 7,40, (g) 8,25, (h) 9,09, (i) 11,5, (j) 13,0, (l) 14,5 e (m) $16,6 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 10 \text{ mV s}^{-1}$). (B) Curva analítica..... 97

FIGURA 3.59 – Voltamogramas cíclicos sobre eletrodo de 1,5-PDAN em solução fosfato pH 5,0 na ausência (a) e na presença de HDQ $7,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, sem (b) e com (c) o pré-tratamento catódico, aplicando-se $-0,7 \text{ V}$ por 3 s, $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$ 101

FIGURA 3.60 – Voltamogramas de pulso diferencial no eletrodo de 1,5-PDAN em solução fosfato pH 5,0 na ausência (a) e na presença de HDQ $7,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, sem (b) e com (c) o pré-tratamento catódico, aplicando-se $-0,7 \text{ V}$ por 3 s, $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$ 102

FIGURA 3.61 – (A) Voltamogramas de pulso diferencial obtidos com eletrodo de 1,5-PDAN em diferentes concentrações de HDQ: (a) Branco, (b) 0,74, (c) 1,47, (d) 2,20, (e) 2,91, (f) 3,61, (g) 4,30, (h) 4,98, (i) 5,66, (j) 6,32 e (l) $6,90 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 10 \text{ mV s}^{-1}$). (B) Curva analítica 104

FIGURA 3.62 – Voltamogramas de pulso diferencial obtidos com eletrodo de 1,5-PDAN para determinação de HDQ em amostra industrializada 4%. (a) amostra; (b) amostra + $7,4 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$; (c) amostra + $1,5 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$; (d) amostra + $2,2 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$; (e) amostra + $2,9 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$. ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$). A figura inserida corresponde à curva analítica..... 106

FIGURA 3.63 – Voltamogramas de pulso diferencial obtidos com eletrodo de 1,5-PDAN para determinação de HDQ em amostra manipulada 2%. (a) amostra; (b) amostra + $8,8 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$; (c) amostra + $1,7 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$; (d) amostra + $2,6 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$; (e) amostra + $3,4 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$. ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$). A figura inserida corresponde à curva analítica..... 106

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1.1 - Oxidação da dopamina na presença de ácido ascórbico. (DA) – Dopamina; (DQ) – Dopaminoquinona; (AA) – Ácido ascórbico e (DHA) – Dehidroascorbato.....	13
---	----

LISTA DE TABELAS

- TABELA 3.1** – Variação da densidade de corrente de pico e da carga anódica em função do número de ciclos utilizados na eletropolimerização do filme de 1-PAN..... 40
- TABELA 3.2** – Variação de densidade de corrente e da carga anódica em função do número de ciclos utilizados na eletropolimerização do filme de 1,5-PDAN..... 41
- TABELA 3.3** - Valores de corrente e potencial de pico extraídos dos voltamogramas de pulso diferencial utilizando eletrodo de 1-PAN e 1,5-PDAN em solução de DA $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹, em diferentes pH..... 65
- TABELA 3.4** – Parâmetros obtidos das curvas analíticas para determinação de dopamina utilizando os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN..... 72
- TABELA 3.5** – Estudo de adição e recuperação de dopamina em amostras de formulações farmacêuticas empregando o eletrodo de 1-PAN em voltametria de pulso diferencial..... 74
- TABELA 3.6** – Estudo de adição e recuperação de dopamina em amostras de formulações farmacêuticas empregando o eletrodo de 1,5-PDAN em voltametria de pulso diferencial..... 74
- TABELA 3.7** – Resultados da determinação de dopamina em amostras de formulação farmacêutica obtidos utilizando o método voltamétrico (eletrodo de 1-PAN) e o método espectrofotométrico..... 75
- TABELA 3.8** – Resultados da determinação de dopamina em amostras de formulação farmacêutica obtidos utilizando o método voltamétrico (eletrodo de 1,5-PAN) e o método espectrofotométrico..... 76
- TABELA 3.9** – Parâmetros otimizados da Voltametria de pulso diferencial utilizando os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN em noradrenalina..... 80

TABELA 3.10 – Parâmetros obtidos das curvas analíticas para determinação de noradrenalina utilizando os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN.....	85
TABELA 3.11 – Estudo de adição e recuperação de noradrenalina em amostras de formulações farmacêuticas empregando o eletrodo de 1-PAN em voltametria de pulso diferencial.....	86
TABELA 3.12 – Estudo de adição e recuperação de noradrenalina em amostras de formulações farmacêuticas empregando o eletrodo de 1,5-PDAN em voltametria de pulso diferencial.....	87
TABELA 3.13 – Resultados da determinação de noradrenalina em amostras de formulação farmacêutica obtidos utilizando o método voltamétrico (eletrodo de 1-PAN) e o método espectrofotométrico.....	88
TABELA 3.14 – Resultados da determinação de adrenalina em amostras de formulação farmacêutica obtidos utilizando o método voltamétrico (eletrodo de 1,5-PDAN) e o método espectrofotométrico.....	88
TABELA 3.15 – Parâmetros otimizados da Voltametria de pulso diferencial utilizando os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN em adrenalina.....	92
TABELA 3.16 – Parâmetros obtidos para adrenalina utilizando os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN.....	97
TABELA 3.17 – Estudo de adição e recuperação de adrenalina em amostras de formulações farmacêuticas empregando o eletrodo de 1-PAN em voltametria de pulso diferencial.....	98
TABELA 3.18 – Estudo de adição e recuperação de adrenalina em amostras de formulações farmacêuticas empregando o eletrodo de 1,5-PDAN em voltametria de pulso diferencial.....	99

TABELA 3.19 – Resultados da determinação de adrenalina em amostras de formulação farmacêutica, obtidos utilizando o método voltamétrico (eletrodo de 1-PAN) e o método espectrofotométrico..... 100

TABELA 3.20 – Resultados da determinação de adrenalina em amostras de formulação farmacêutica, obtidos utilizando o método voltamétrico (eletrodo de 1,5-PDAN) e o método espectrofotométrico..... 100

TABELA 3.21 – Estudo de adição e recuperação de hidroquinona em formulações farmacêuticas empregando o eletrodo de 1,5-PDAN em voltametria de pulso diferencial..... 105

TABELA 3.22 – Resultados da determinação de hidroquinona presente em formulação farmacêutica, obtidos utilizando o método voltamétrico (eletrodo de 1,5-PDAN) e o método espectrofotométrico..... 107

RESUMO

DESENVOLVIMENTO DE ELETRODOS MODIFICADOS COM POLI-1-AMINONAFTALENO E POLI-1,5-DIAMINONAFTALENO E APLICAÇÃO NA DETERMINAÇÃO DE ANALITOS DE INTERESSE FARMACÊUTICO. Neste trabalho estudou-se a resposta eletroquímica dos eletrodos modificados com poli-1-aminonaftaleno (1-PAN) e poli-1,5-diaminonaftaleno (1,5-PDAN) para determinação de dopamina (DA), noradrenalina (NA), adrenalina (AD) e hidroquinona (HDQ) em formulações farmacêuticas por meio de medidas de voltametria cíclica e de pulso diferencial (VPD). Os filmes de 1-PAN e 1,5-PDAN foram eletropolimerizados sobre o eletrodo de platina por voltametria cíclica. A superfície dos filmes de 1-PAN e 1,5-PDAN foi caracterizada por meio da técnica de MEV. Os melhores resultados para DA foram obtidos com eletrodos preparados em soluções com 1-aminonaftaleno e 1,5-diaminonaftaleno, $0,01 \text{ mol L}^{-1}$ em meio de ácido perclórico $1,0 \text{ mol L}^{-1}$, e 70 ciclos. O eletrodo de 1-PAN apresentou resposta voltamétrica somente após o pré-tratamento catódico de $-0,7 \text{ V}$ por 3 s, sendo que para o eletrodo de 1,5-PDAN este pré-tratamento resultou em melhor definição de pico e maior densidade de corrente. No primeiro procedimento desenvolvido determinou-se DA por VPD empregando-se os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN, as curvas analíticas foram lineares nos intervalos de concentração de $9,90$ e $122 \mu\text{mol L}^{-1}$, com limite de detecção de $4,22 \mu\text{mol L}^{-1}$ e $19,6$ e $99,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ com limite de detecção de $4,25 \mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente. Na sequência, foi estudada a determinação de NA por VPD utilizando os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN, apresentando uma resposta linear entre $9,90$ e $82,5 \mu\text{mol L}^{-1}$, com limite de detecção de $0,85 \mu\text{mol L}^{-1}$ e $9,90$ e $90,9 \mu\text{mol L}^{-1}$ com limite de detecção de $1,81 \mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente. Para determinação de AD empregando-se os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN por VPD, a curva analítica foi linear no intervalo de concentração entre $29,1$ e $145 \mu\text{mol L}^{-1}$, com limite de detecção de $8,35 \mu\text{mol L}^{-1}$ e $38,4$ e $166 \mu\text{mol L}^{-1}$ com limite de detecção de $15,8 \mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente. Finalmente foi desenvolvido um procedimento para determinação de HDQ utilizando o eletrodo de 1,5-PDAN por VPD. A curva analítica foi linear no intervalo de concentração HDQ entre $74,0$ e $690 \mu\text{mol L}^{-1}$, com limite de detecção de $24,1 \mu\text{mol L}^{-1}$. Estes resultados foram concordantes com o método comparativo, o espectrofotométrico, com um erro relativo aceitável, o que sugere a aplicabilidade dos métodos eletroquímicos propostos em amostras de formulações farmacêuticas.

ABSTRACT

DEVELOPMENT OF ELECTRODES MODIFIED WITH POLY-1-AMINONAPHTHALENE AND POLY-1,5-DIAMINONAPHTHALENE AND APPLICATION IN THE DETERMINATION OF ANALYTES OF PHARMACEUTICAL INTEREST. The aim of this work was to study the electrochemical response of the electrode modified with poly-1-aminonaphthalene (1-PAN) and poly-1,5-diaminonaphthalene (1,5-PDAN) for dopamine (DA), noradrenaline (NA) adrenaline (AD) and hydroquinone (HDQ) determination in pharmaceutical preparations by means cyclic voltammetry and differential pulse (DPV). The films of a 1-PAN and 1,5-PDAN were electropolymerized on the platinum electrode by cyclic voltammetry. The surface of the films of a 1-PAN and 1,5-PDAN was characterized by SEM technique. The best results were obtained for DA with electrodes prepared in solutions with 1-aminonaphthalene and 1,5-diaminonaphthalene 0.01 mol L^{-1} in the perchloric acid 1.0 mol L^{-1} , and 70 cycles. The electrode of 1-PAN showed voltammetric response only after the cathodic pre-treatment of -0.7 V for 3 s, and for the electrode of 1,5-PDAN this pretreatment resulted in better definition of peak and higher density current. The first procedure developed was determination to the DA using the electrodes of a 1-PAN and 1,5-PDAN by technique DPV, the analytical curve was linear in the dopamine concentration ranges of 9.90 and $122 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$, with a detection limit of $4.22 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ and 19.6 and $99.0 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ with a detection limit of $4.25 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$, respectively. Further, we studied the determination of NA using electrodes of 1-PAN and 1,5-PDAN by technique DPV, presenting a linear response between 9.90 and $82.5 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$, with a detection limit of $0.85 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ and 9.90 and $90.9 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ with a detection limit of $1.81 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$, respectively. For determination of AD employing electrodes of 1-PAN and 1,5-PDAN by technique DPV, the calibration curve was linear over the concentration range between 29.1 and $145 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$, with a detection limit of $8.35 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ and 38.4 and $166 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ with a detection limit of $15.8 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$, respectively. Finally, a procedure for the determination of HDQ using the electrode of 1,5-PDAN by technique DPV was developed. The analytical curve was linear in the HDQ concentration range between 74.0 and $690 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$, with a detection limit of $24.1 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$. These results were concordant with the comparative method, the spectrophotometric, with an acceptable relative error, which suggests the applicability of electrochemical methods proposed in samples of pharmaceutical formulations.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	2
1.1. Polímeros Condutores	2
1.1.1. Poli-1-aminonaftaleno (1-PAN)	4
1.1.2. Poli-1,5-diaminonaftaleno (1,5-PDAN)	7
1.2. Dopamina	10
1.3. Noradrenalina	15
1.4. Adrenalina	19
1.5. Hidroquinona	22
1.6. Objetivos	25
2. PARTE EXPERIMENTAL	27
2.1. Reagentes e soluções	27
2.2. Preparo das amostras	28
2.3. Instrumentação	28
2.4. Eletrodos	30
2.4.1. Eletrodo de Trabalho	30
2.4.2. Eletrodo de Referência	30
2.4.3. Eletrodo de Auxiliar	30
2.5. Procedimentos Experimentais	31
2.5.1. Condições de Polimerização dos filmes de 1-PAN e 1,5-PDAN	31
2.5.2. Caracterização morfológica dos filmes poliméricos	31
2.5.3. Voltametria Cíclica e de Pulso diferencial	31
2.5.4. Determinação de dopamina em amostras de formulações farmacêuticas	32

2.5.5. Determinação de noradrenalina em amostras de formulações farmacêuticas	32
2.5.6. Determinação de adrenalina em amostras de formulações farmacêuticas	33
2.5.7. Determinação de hidroquinona em amostras de formulações farmacêuticas.....	33
2.5.8. Estudo de interferentes e teste de recuperação	34
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
3.1. Obtenção do 1-PAN e do 1,5-PDAN	36
3.1.1. Purificação dos monômeros	36
3.1.2. Síntese eletroquímica dos filmes de 1-PAN e 1,5-PDAN	36
3.1.3. Influência das condições de síntese dos filmes de 1-PAN E 1,5-PDAN na resposta eletroquímica para dopamina	39
3.1.3.1. Efeito do número de ciclos	39
3.1.3.2. Efeito da concentração do monômero	42
3.1.3.3. Efeito da concentração do eletrólito de suporte	43
3.1.4. Caracterização morfológica dos filmes poliméricos	45
3.2. Avaliação dos eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN para a dopamina	48
3.2.1. Voltametria Cíclica	48
3.2.2 Pré-tratamento eletroquímico dos eletrodos	51
3.2.3. Estudo do efeito do eletrólito de suporte	53
3.2.4. Voltametria de Pulso Diferencial	57
3.2.4.1. Otimização dos parâmetros da voltametria de pulso diferencial	59
3.2.4.2. Estudo do efeito do valor do pH do meio	63
3.2.4.3. Estudo de Repetibilidade	66
3.2.4.4. Estudo da oxidação da Dopamina na presença do Ácido Ascórbico	66

3.2.4.5. Curva Analítica	70
3.2.4.6. Estudo de adição e recuperação	73
3.2.4.7. Determinação de Dopamina em amostras de formulações farmacêuticas.....	74
3.3. Determinação de Noradrenalina	77
3.3.1. Voltametria Cíclica	77
3.3.2. Voltametria de pulso diferencial	78
3.3.2.1. Otimização dos parâmetros da voltametria de pulso diferencial	79
3.3.2.2. Estudo de Repetibilidade	80
3.3.2.3. Estudo da oxidação da Noradrenalina na presença do Ácido Ascórbico	80
3.3.2.4. Curva Analítica	83
3.3.2.5. Estudo de adição e recuperação	85
3.3.2.6. Determinação de Noradrenalina em amostras de formulações farmacêuticas.....	87
3.4. Determinação de Adrenalina	89
3.4.1. Voltametria Cíclica	89
3.4.2. Voltametria de pulso diferencial	90
3.4.2.1. Otimização dos parâmetros da voltametria de pulso diferencial	92
3.4.2.2. Estudo de Repetibilidade	92
3.4.2.3. Estudo da oxidação da Adrenalina na presença do Ácido Ascórbico	92
3.4.2.4. Curva Analítica	95
3.4.2.5. Teste de adição e recuperação	97
3.4.2.6. Determinação de Adrenalina em amostras de formulações farmacêuticas.....	99
3.5. Determinação de Hidroquinona utilizando o eletrodo de 1,5-PDAN	101
3.5.1. Voltametria Cíclica	101

3.5.2. Voltametria de pulso diferencial	102
3.5.2.1. Otimização dos parâmetros da voltametria de pulso diferencial	102
3.5.2.2. Estudo de Repetibilidade	103
3.5.2.3. Curva Analítica	103
3.5.2.4. Estudo de adição e recuperação	104
3.4.2.5. Determinação de Hidroquinona em amostras de formulações farmacêuticas.....	105
4. CONCLUSÃO	109
5. ATIVIDADES FUTURAS	112
6. REFERÊNCIAS	114

1. Introdução



1. INTRODUÇÃO

1.1. Polímeros Condutores

A constatação científica da existência de uma classe de materiais poliméricos condutores de corrente, sem a incorporação de cargas condutoras, tem registro a partir da década de 70 com a descoberta acidental no laboratório do professor Hideki Shirakawa (Instituto de Tecnologia de Tóquio, Japão)¹. O acidente se deve ao fato de que na tentativa de sintetizar o poliacetileno (um pó preto), o estudante de Shirakawa produziu um lustroso filme prateado, parecido com uma folha de alumínio.

Em 1977, Shirakawa, trabalhando em colaboração com MacDiarmid e Heeger na Universidade da Pensilvânia, EUA, verificou que após a dopagem do poliacetileno com iodo, o filme prateado flexível tornou-se uma folha metálica dourada, cuja condutividade elétrica foi sensivelmente aumentada². Com estes estudos surgiram os primeiros artigos científicos neste campo de conhecimento e também deu-se início a uma nova linha de pesquisa que, de tão importante, possibilitou que no ano de 2000 Shirakawa, MacDiarmid e Heeger fossem contemplados com o Prêmio Nobel de Química³.

A descoberta do poliacetileno condutor, cuja condutividade elétrica pode igualar do cobre (10^5 S cm^{-1}), comprovou que um polímero orgânico poderia ser um bom condutor de eletricidade. Desta forma, outros polímeros foram descobertos com a finalidade de superar as limitações do ponto de vista químico e de instabilidade térmica encontradas no poliacetileno. Assim, polímeros como o polipirrol, politiofeno, polianilina e seus derivados, cujas estruturas estão apresentadas na Figura 1.1, passaram a ser estudados^{4,5}.

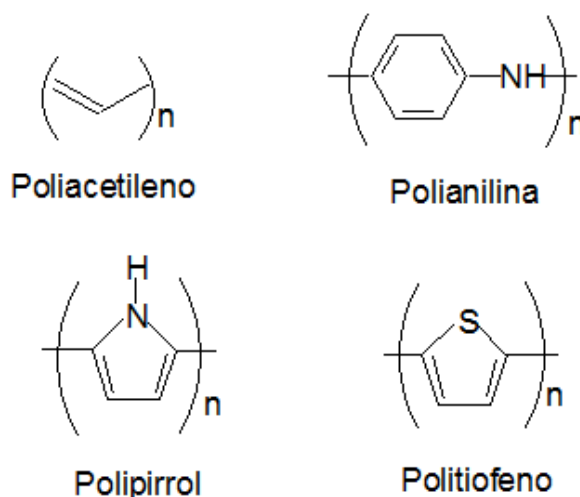


FIGURA 1.1- Estrutura dos polímeros condutores mais estudados.

As estruturas dos polímeros condutores caracterizam-se por serem formadas de cadeias contendo duplas ligações conjugadas. Esta conjugação permite que seja criado um fluxo de elétrons π das duplas ligações, e estes são facilmente removidos ou adicionados para formar íons. Estes elétrons, por sua vez, são responsáveis pelas propriedades dos polímeros condutores, como: alta condutividade, alta afinidade eletrônica e baixo potencial de ionização^{6,7}.

A transformação de um polímero isolante para sua forma condutora consiste na oxidação/redução da cadeia polimérica efetuada por agentes de transferência de carga (receptores / doadores de elétrons) por um processo chamado de dopagem, em analogia ao termo utilizado para dopagem de semicondutores inorgânicos cristalinos. A dopagem pode ser realizada, por métodos químicos de exposição direta do polímero a agentes de transferência de carga em fase gasosa ou solução, ou ainda por oxidação ou redução eletroquímica e protonação⁶.

Quanto à síntese dos polímeros condutores, esta pode ser realizada principalmente por dois métodos de polimerização, a química e a eletroquímica. O método químico é muito utilizado na indústria por apresentar a possibilidade de produção de grandes quantidades. Já o método eletroquímico apresenta a vantagem de ser um método simples e reproduzível podendo ser realizado amperometricamente ou potenciometricamente, em um intervalo de tempo pequeno⁴. Este método consiste na aplicação de uma corrente elétrica ou potencial ao eletrodo de trabalho, numa solução contendo o monômero e o eletrólito de

suporte. Nestas condições a molécula do monômero é oxidada, formando por acoplamentos dímeros que são oxidados, ocorrendo assim várias etapas, dando origem ao polímero⁴. Para a construção de eletrodos modificados, a eletropolimerização é altamente desejável, uma vez que permite que o processo de crescimento e dopagem dos filmes ocorra simultaneamente sobre o eletrodo de trabalho. Este fato faz com que a utilização de filmes de polímeros condutores na modificação de superfícies de eletrodos se apresente como uma área que vêm apresentando notável crescimento nas últimas décadas. Deste modo, aspectos como métodos de preparação de superfície sólidas quimicamente modificadas, suas aplicações e o desenvolvimento desses eletrodos em eletroquímica e eletroanalítica têm sido extensivamente revisados^{4,6, 7-9}. Por outro lado, a motivação para estudos desta natureza deriva da possibilidade de diversas aplicações desses dispositivos no campo da química analítica e aplicações tecnológicas que incluem o desenvolvimento de sensores ao pH^{10,11} sensores a gases^{12,13}, eletrodos íon-seletivo^{14,15}, biossensores^{16,17,28}, para construção de baterias recarregáveis^{18,19}, dispositivos eletrocromáticos^{20,21}, músculos artificiais^{22,23}, entre outros.

Do ponto de vista de aplicações no campo da química analítica a modificação dos eletrodos com filmes de polímeros condutores vêm sendo muito empregada devido principalmente à facilidade de se obter filmes estáveis e reproduzíveis sobre a superfície eletródica²⁴. Filmes de polipirrol e polianilina, têm tido interesse considerável para a construção de aparelhos sensores para compostos orgânicos voláteis. Estes sensores podem se tornar instrumentos essenciais para o controle de qualidade de bebidas, produtos alimentícios^{25,26} e para o monitoramento ambiental^{12, 27}.

1.1.1. Poli-1-aminonaftaleno (1-PAN)

Uma categoria de polímero condutor com grande potencialidade refere-se àqueles obtidos a partir de naftilaminas substituídas, dentre estes o poli-1-aminonaftaleno (1-PAN) (Figura 1.2), contendo um grupamento amina, embora ainda pouco conhecido na literatura, têm se mostrado como um interessante sistema para modificação de eletrodos.

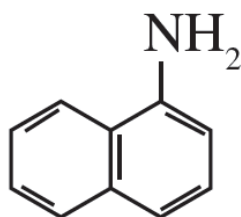


FIGURA 1.2 – Estrutura esquemática do 1-aminonaftaleno.

O primeiro artigo descrevendo a síntese do 1-PAN foi publicado em 1981 por SERENO et al.²⁸, no qual os autores estudaram a oxidação do 1-aminonaftaleno em meio de acetonitrila sobre eletrodo de platina por meio das técnicas de voltametria cíclica e cronopotenciometria. Anos depois, em 1990, este mesmo autor e colaboradores²⁹ apresentaram o mecanismo de eletropolimerização do 1-PAN. O filme foi preparado eletroquimicamente em meio aquoso ácido sobre substrato de platina, entre potenciais de 0,0 e 0,6 V. O mecanismo proposto é de uma ligação de dois cátions radicais provenientes da oxidação do monômero, os quais sofrem reação de acoplamento formando oligômeros conforme mostram as Figuras 1.3 e 1.4.

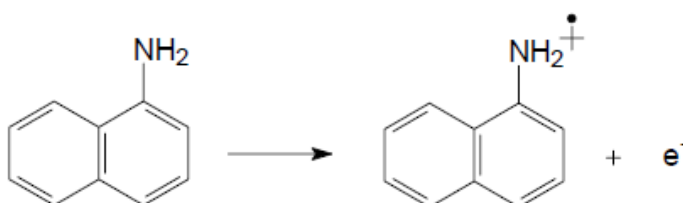


FIGURA 1.3 – Mecanismo de formação dos cátions radicais na oxidação do 1-aminonaftaleno.

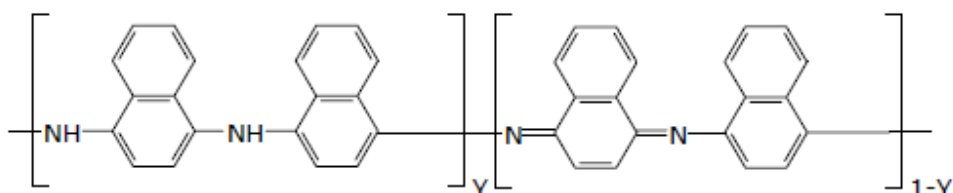


FIGURA 1.4 – Estrutura esquemática do poli-1-aminonaftaleno.

HUANG et al.³⁰ estudaram a eletropolimerização do 1-aminonaftaleno em solução de acetonitrila e identificaram a estrutura do 1-PAN por espectroscopia de infravermelho (FTIR). Neste trabalho os autores propõem diferentes possibilidades de acoplamentos de dímeros para formação do 1-PAN e discutem algumas destas possibilidades em função dos resultados obtidos pela técnica espectroscópica utilizada. Após estes trabalhos outros foram publicados descrevendo diferentes rotas de síntese do 1-PAN. Com relação à aplicação deste material, existem ainda poucos trabalhos encontrados na literatura. Em 1992, Huang et al.³¹ construíram um eletrodo de 1-PAN com íons de Ni²⁺ e Co²⁺ incorporados na matriz polimérica para estudo da oxidação do ácido ascórbico por voltametria cíclica. A aplicabilidade do eletrodo foi assegurada na determinação de ácido ascórbico em amostras de medicamentos.

ARÉVALO et al.³² desenvolveram um eletrodo modificado com filme de 1-PAN em substrato de carbono vítreo e íons cobre disperso na superfície do filme polimérico. Os autores investigaram a resposta deste eletrodo como um detector amperométrico para análise de diferentes carboidratos separados por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Os resultados obtidos com este novo sensor foram comparados àqueles obtidos com um eletrodo modificado com base no mesmo polímero, mas com íons cobre incorporado em potencial de circuito aberto. Neste novo eletrodo modificado as micropartículas de cobre foram eletroquimicamente depositadas na matriz polimérica por cronoamperometria em potencial fixo. Um mecanismo de nucleação e crescimento foi proposto para explicar os transientes de corrente de eletrodeposição de cobre. Experimentos de voltametria cíclica mostraram que as micropartículas de cobre eletrodepositadas na superfície do filme catalisavam a oxidação de glicose e de alguns carboidratos. A sensibilidade do eletrodo foi influenciada pela quantidade de cobre eletrodepositado, que por sua vez, dependia do sobrepotencial aplicado na deposição deste metal. Experimentos cromatográficos foram realizados para testar o desempenho analítico dos eletrodos para a determinação de diferentes carboidratos.

OJANI et al.³³ prepararam um eletrodo de pasta de carbono modificado com o 1-PAN e íons níquel. Para formação da pasta de carbono, 0,44% em massa do monômero 1-aminonaftaleno foram misturados ao pó de grafite juntamente com o aglutinante. A eletropolimerização do 1-PAN foi realizada em uma solução de 0,2 mol L⁻¹ de HClO₄ em 0,65 V por 200 s. Em seguida íons níquel foram incorporados

pela imersão do eletrodo modificado em uma solução de NiCl_2 $0,1 \text{ mol L}^{-1}$. Os experimentos de cronoamperometria e voltametria cíclica mostraram que o eletrodo construído respondeu de forma satisfatória na oxidação eletrocatalítica de vários carboidratos.

1.1.2. Poli-1,5-diaminonaftaleno (1,5-PDAN)

O 1,5-diaminonaftaleno, derivado do naftaleno, contém dois grupamentos funcionais $-\text{NH}_2$, conforme Figura 1.5, sendo candidato interessante para a polimerização. Quando este monômero é submetido à síntese eletroquímica sobre eletrodos inertes em meio aquoso ácido, é obtido o poli-1,5-diaminonaftaleno na forma de filme condutor, compacto, homogêneo e bastante aderente à superfície dos eletrodos ^{34,35}.

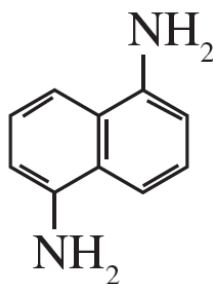


FIGURA 1.5 – Estrutura esquemática do 1,5-diaminonaftaleno.

PIERRE et al.³⁴ publicaram um dos primeiros artigos descrevendo a síntese do 1,5-PDAN. Os autores estudaram a eletropolimerização do 1,5-diaminonaftaleno em solução aquosa ácida sobre eletrodo de platina por voltametria cíclica. O filme obtido apresentou eletroatividade em solução aquosa ácida.

JACKOWSKA et al.³⁵ investigaram a eletropolimerização do 1,5-diaminonaftaleno em solução de acetonitrila usando a técnica de voltametria cíclica em eletrodos de ouro e de disco rotatório. A eletroatividade do eletrodo de 1,5-PDAN foi estudada em solução de acetonitrila e soluções aquosas com valores de pH menores do que 4. Para identificar a estrutura molecular do polímero depositado na superfície do eletrodo de ouro foram feitas medidas de espectroscopia Raman in situ e espectros de infravermelho do polímero na forma de pó. Com base nos dados

espectroscópicos, os autores propuseram diversas estruturas possíveis para o 1,5-PDAN, ilustradas na Figura 1.6.

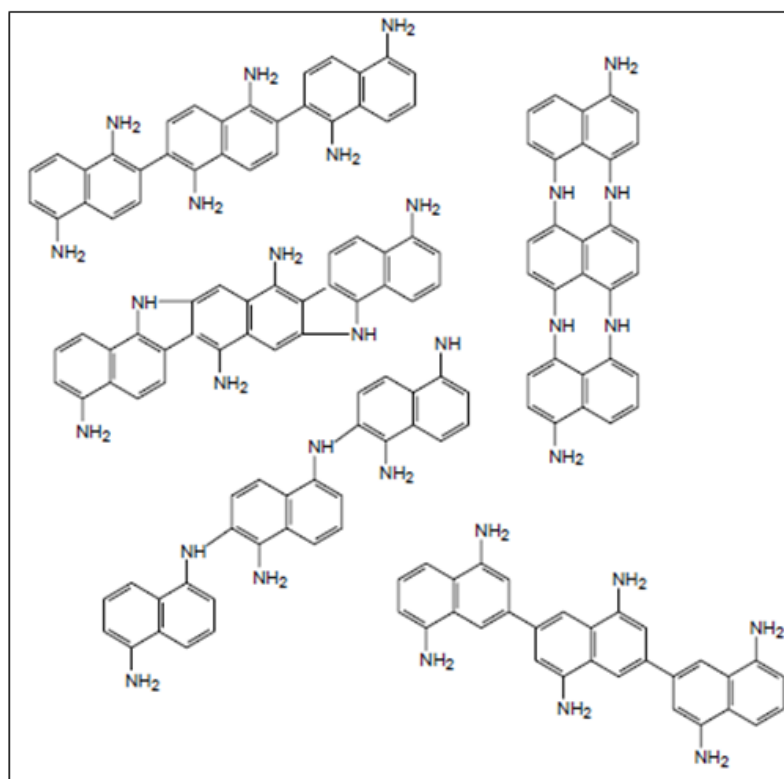


FIGURA 1.6 – Representação das diferentes estruturas moleculares possíveis para o 1,5-PDAN.

A técnica de espectroscopia de infravermelho é a mais utilizada na identificação da possível estrutura dos polímeros formados. Com o propósito de melhoria das análises destes materiais, alguns pesquisadores aplicaram diferentes técnicas baseadas em FTIR. PHAN et al.^{36,37} obtiveram os espectros de espectroscopia de infravermelho de múltiplas reflexão interna (MIR-FTIRS) *in situ* para o 1,5-PDAN. Por meio da análise dos dados espectroscópicos, os autores puderam propor que a estrutura do 1,5-PDAN é formada através da oxidação do monômero com a ligação de dois cátions radicais (Figura 1.7), ocorrendo via grupamento $-NH_2$, ficando o outro grupamento $-NH_2$ preservado, conforme apresentado na Figura 1.8.

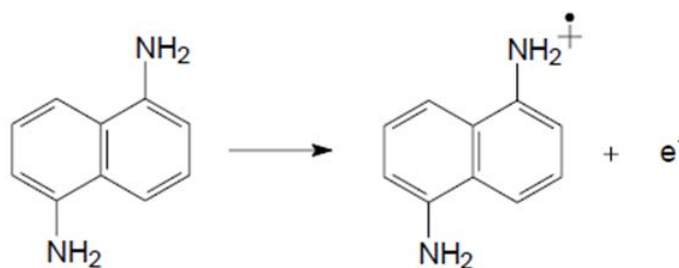


FIGURA 1.7 – Mecanismo de formação dos cátions radicais na oxidação do 1,5-diaminonaftaleno.

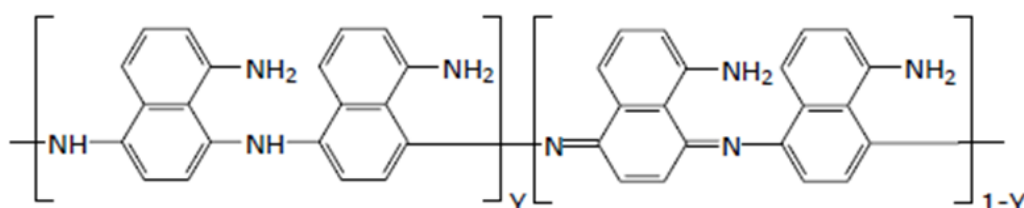


FIGURA 1.8 – Estrutura esquemática do poli-1,5-diaminonaftaleno.

OJANI et al.³⁸ eletropolimerizaram um filme de 1,5-PDAN em meio ácido na superfície de um eletrodo de pasta de carbono (EPC) com a incorporação de íon níquel na superfície do filme recém polimerizado. A eletropolimerização em EPC foi realizada pela técnica de voltametria cíclica e os íons de níquel foram dispersos pela imersão da superfície do eletrodo em solução de NiCl₂ 1 mol L⁻¹ em circuito aberto. O eletrodo mostrou ser um bom catalisador para oxidação de metanol.

ABDELWAHAB et al.³⁹ desenvolveram um método para detecção seletiva de dopamina (DA) utilizando um eletrodo com filme de 1,5-PDAN com o cibacon blue (F3GA) incorporado. Para caracterização do eletrodo foram empregadas técnicas de microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectroscopia fotoeletrônica de raios (XPS) e voltametria cíclica. O eletrodo de F3GA/1,5-PDAN apresentou resposta seletiva para dopamina, não apresentando resposta para os interferentes no caso as espécies negativamente carregadas. Este método permitiu a determinação da DA, na presença de vários interferentes, incluindo o ácido ascórbico (AA), em solução tampão fosfato (pH 7,4). O eletrodo modificado demonstrou bom desempenho na detecção de DA em um intervalo de concentração

de 5,0 a 100 μM , com um limite de detecção de $0,10 \pm 0,01 \mu\text{M}$. O eletrodo foi utilizado para a determinação da DA em uma amostra de urina humana, apresentando resultados satisfatórios.

Neste sentido os eletrodos construídos utilizando polímeros condutores de poli-1-aminonaftaleno e poli-1,5-diaminonaftaleno apresentaram várias características, dentre elas, facilidade na construção de filmes compactos, homogêneos e aderentes à superfície dos eletrodos, boa reprodutibilidade dos filmes, além de boa interação com diversos compostos orgânicos. Tendo em vista estas características, surge o interesse de se desenvolver procedimentos analíticos, e neste caso, para determinação de analitos de interesse farmacêuticos como dopamina, adrenalina, noradrenalina e hidroquinona. No entanto, é importante ressaltar que com relação à aplicação eletroanalítica não existem trabalhos publicados na literatura com o uso destes polímeros na modificação de eletrodos sem a inserção de outros materiais, como por exemplo, íons metálicos ou mediadores de elétrons para melhoria da atividade eletrocatalítica.

1.2. Dopamina

O desenvolvimento de pesquisas que envolvam os neurotransmissores têm se destacado nas áreas médicas, farmacêutica e química. Este interesse é justificado pelo fato de que estas substâncias são importantes tanto para o sistema nervoso central como para o sistema nervoso periférico. Por meio dos neurotransmissores são enviadas informações a outras células, estimulando a continuidade de impulsos garantindo assim um bom funcionamento dos órgãos e músculos.

A dopamina (1,2-dihidroxibenzeno-5-etanoamina), cuja fórmula estrutural é mostrada na Figura 1.9, é um importante neurotransmissor, pertencente a famílias das catecolaminas (apresenta os grupos catecol e amina) e é o precursor metabólico de outras catecolaminas como noradrenalina e adrenalina.

A dopamina encontra-se disponível na forma de cloridrato de dopamina em ampolas de injeção de uso exclusivamente intravenoso, e é comumente utilizada em unidades hospitalares em casos de choques circulatórios e age estimulando as artérias a se contraírem, aumentando assim a pressão arterial. Este medicamento deve ser utilizado sempre diluído em soro fisiológico e a dose deve ser administrada

de acordo com o efeito desejado e individualizado para cada paciente. Portanto, é de grande importância o controle rigoroso da qualidade e dosagem dessas formulações injetáveis⁴⁰.

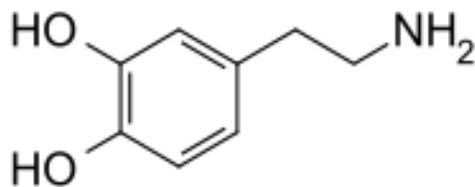


FIGURA 1.9 – Fórmula estrutural da dopamina.

A síntese da dopamina se inicia quando o aminoácido tirosina é levado por um transportador acoplado ao Na⁺, para dentro do neurônio, onde é hidroxilada para dihidroxifenilalanina (L-dopa) pela tirosina hidroxilase. A L-dopa é descarboxilada para formar a dopamina. A dopamina é hidroxilada para formar a noradrenalina pela enzima dopamina β-hidroxilase. E, por fim, é adicionado um radical metil à noradrenalina para produzir o hormônio adrenalina, etapa chamada de via adrenérgica⁴¹. Na Figura 1.10 estão resumidas as etapas de biossíntese da dopamina, noradrenalina e adrenalina.

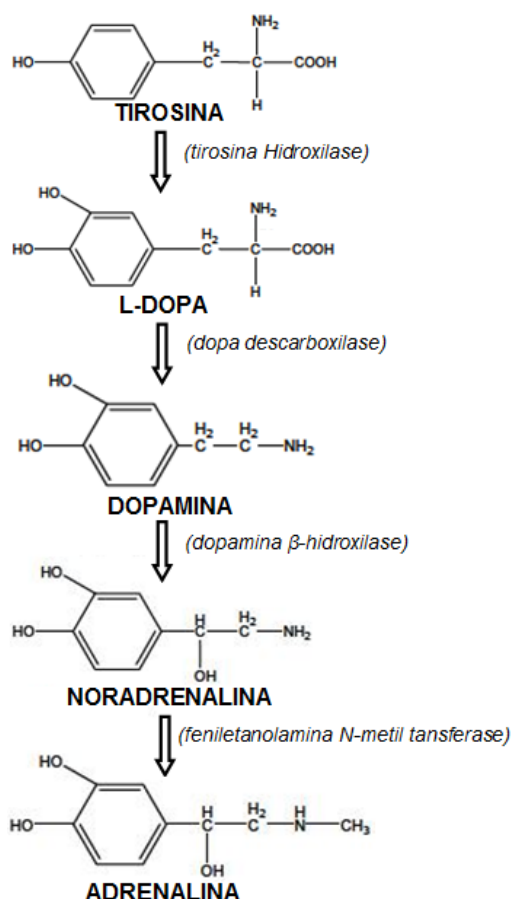


FIGURA 1.10 – Etapas de biossíntese da dopamina, noradrenalina e adrenalina.

Vários procedimentos têm sido desenvolvidos para determinação de dopamina, em virtude do fato de muitas doenças estarem relacionadas com a escassez ou excesso de dopamina no cérebro, dentre elas, a Esquizofrenia⁴² e mal de Parkinson⁴³. A determinação de dopamina pode ser realizada por meio de diferentes técnicas como cromatografia⁴⁴, espectrometria⁴⁵, potenciometria⁴⁶, voltametria⁴⁷, etc. Uma vez que a dopamina é um importante neurotransmissor, com comportamento voltamétrico conhecido, as técnicas eletroquímicas vêm sendo amplamente utilizadas na sua determinação. As técnicas citadas apesar de serem muito sensíveis requerem controle de temperatura, o uso de elevada quantidade de reagentes, morosidade no preparo das amostras, além da possível interferência de espécies indesejáveis. As técnicas eletroquímicas demonstram boa seletividade e sensibilidade, amplo intervalo de detecção e rápida resposta, além disso, podem ser utilizadas em amostras turvas ou que possua coloração.

No eletrodo a dopamina (DA) pode ser oxidada a dopaminaquinona (DQ) e à redução do produto dopaminaquinona à dopamina num processo

reversível, este processo já é bem conhecido na literatura e é caracterizado por envolver dois elétrons e dois prótons na reação, como representado na Figura 1.11:

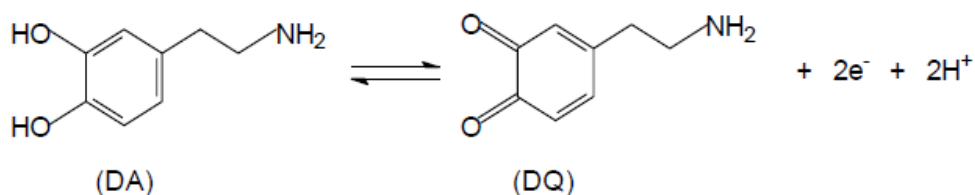
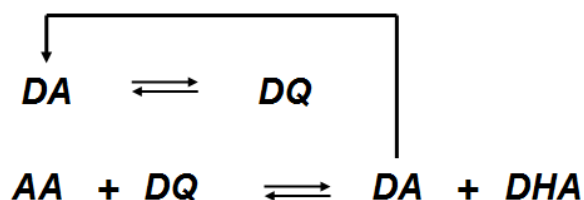


FIGURA 1.11 – Reação de oxidação eletroquímica da dopamina.

Um dos grandes problemas para detecção eletroquímica de dopamina é a interferência do ácido ascórbico, que pode estar presente em grande quantidade em fluidos biológicos, reduzindo assim a sensibilidade e seletividade da dopamina nas detecções eletroquímicas, devido à sobreposição do potencial de oxidação⁴⁸. Na oxidação da dopamina na presença de ácido ascórbico (AA), a dopaminoquinona (produto de oxidação da dopamina) oxida o ácido ascórbico para dehidroascorbato (DHA), ao mesmo tempo em que é reduzida a dopamina^{49,50}, conforme mostra o Esquema 1.1.



ESQUEMA 1.1 - Oxidação da dopamina na presença de ácido ascórbico. (DA) – Dopamina; (DQ) – Dopaminoquinona; (AA) – Ácido ascórbico e (DHA) – Dehidroascorbato.

Neste sentido, existem diversos trabalhos publicados na literatura⁵¹⁻⁵³ envolvendo as técnicas eletroquímicas para determinação de dopamina. No entanto alguns artigos descrevem o uso de polímeros condutores na modificação de eletrodos para aplicá-los na determinação de dopamina.

GAO et al.⁵⁴ estudaram a determinação de dopamina (DA) e ácido ascórbico (AA) utilizando um eletrodo de carbono vítreo modificado com polipirrol

(dodecil sulfato) superoxidado. Com este eletrodo os autores obtiveram alta seletividade para DA enquanto que a interferência do AA pôde ser eliminada pela interação eletrostática não favorável entre o ácido ascórbico e o filme polimérico superoxidado, ambos carregados negativamente. O eletrodo apresentou para dopamina resposta linear de corrente na faixa de concentração de $1,0 \times 10^{-7}$ a $1,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ e limite de detecção de $4,0 \times 10^{-8}$ mol L⁻¹ com a aplicação de pré-concentração.

SUN et al.⁵⁵ avaliaram o desempenho de um eletrodo de carbono vítreo modificado pela eletrodeposição de um filme de poli(vermelho neutro) para determinação simultânea de dopamina e ácido ascórbico. A modificação catalisou a reação de oxidação de DA e AA nos potenciais de pico de 186 mV e 265 mV, respectivamente. A metodologia foi aplicada na determinação de DA em amostras farmacêuticas de cloridrato de dopamina com recuperações entre 95,3% e 106,4%.

ZHAO et al.⁵⁶ desenvolveram um eletrodo de carbono vítreo modificado com poli(ácido sulfosalicílico) por eletropolimerização em tampão fosfato por voltametria cíclica. O eletrodo modificado apresentou um excelente efeito sobre a oxidação eletrocatalítica da dopamina. Foi obtida uma curva analítica com duas regiões lineares de concentração, uma correspondente a maior sensibilidade, onde o intervalo linear foi de $5,5 \times 10^{-7}$ a $2,2 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹, e a outra correspondente a menor sensibilidade, associados à saturação da superfície do eletrodo, cujo intervalo linear obtido foi $2,2 \times 10^{-5}$ a $1,1 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹. O limite de detecção obtido por voltametria de pulso diferencial (DPV) foi de $5,0 \times 10^{-9}$ mol L⁻¹. Não houve interferência do AA na determinação de DA. A metodologia desenvolvida foi aplicada para a quantificação de DA em amostras de cloridrato de dopamina injetável, e a recuperação ficou entre 97% e 108%.

OSAKA et al.⁵⁷ descreveram um procedimento para detecção eletroquímica de dopamina na presença de ácido ascórbico usando um eletrodo de carbono vítreo modificado pela polimerização da N,N-dimetilanilina (DMA). Por meio de medidas de voltametria de onda quadrada os autores observaram que com o eletrodo de poli(N,N-dimetilanilina) foi possível separar os potenciais de oxidação da DA e AA em cerca de 300 mV e baixas concentrações de DA foram determinadas na presença de altas concentrações de AA.

Um método para detecção seletiva de dopamina foi desenvolvido por ABDELWAHAB et al.³⁹ com a utilização de um eletrodo de carbono vítreo modificado

pela eletropolimerização do poli 1,5-diaminonaftaleno (PDAN) e azul cibracon (F3GA) incorporado eletroquimicamente na superfície deste eletrodo. Os autores observaram que o eletrodo de F3GA/PDAN apresentou resposta seletiva a DA facilitando, segundo os autores, a transferência de elétrons e evitando a interferência de espécies com cargas negativas devido aos grupos sulfonatos presentes no filme, permitindo a determinação de dopamina na presença de várias espécies interferentes incluindo o AA. O intervalo de concentração obtido foi de 5×10^{-6} a 1×10^{-4} mol L⁻¹, com limite de detecção de 1×10^{-7} mol L⁻¹. As análises também foram realizadas em amostras de urina humana e os resultados mostraram-se satisfatórios.

Recentemente, SONG et al.⁵⁸ propuseram um método para análise de dopamina utilizando um eletrodo com MIP (Molecularly Imprinted Polymers). O eletrodo foi obtido por eletropolimerização de o-fenilenodiamina e resorcinol na presença da dopamina como modelo molecular. De acordo com os autores o eletrodo de MIP exibiu uma maior sensibilidade em comparação com um eletrodo não impresso. A resposta do sensor foi linearmente proporcional a sua concentração no intervalo de 5×10^{-7} a 4×10^{-5} mol L⁻¹. O limite de detecção obtido foi de $1,3 \times 10^{-7}$ mol L⁻¹. O método foi aplicado na determinação de cloridrato de dopamina presente em amostras de formulações farmacêuticas.

1.3. Noradrenalina

A noradrenalina ou norepinefrina (4-(1,2-amino-1-hidroxietil)benzeno-1,2-diol) cuja fórmula estrutural é mostrada na Figura 1.12, é um neurotransmissor, do sistema nervoso simpático e sistema nervoso central. Pertencente a família das catecolaminas, a noradrenalina é sintetizada no cérebro, sistema límbico e nos órgão de reprodução. Esta molécula está relacionada com o raciocínio e emoções, e uma de suas funções no corpo é manter a tonicidade muscular nos vasos sanguíneos, controlando a pressão sanguínea.

A noradrenalina encontra-se disponível sob a forma de bitartarato de noradrenalina em ampolas de injeção de uso exclusivamente intravenoso, e é comumente utilizada em unidades hospitalares com a finalidade de elevar a pressão arterial em pacientes hipotensos e durante as manobras da ressuscitações cardiopulmonar. Este medicamento é geralmente utilizado diluído em soro fisiológico e a dose deve ser administrada de acordo com o efeito desejado e individualizado

para cada paciente. O uso da noradrenalina em altas doses e por tempo prolongado, pode provocar graves lesões renais, cutâneas e mesmo cardíacas devido à vasoconstrição excessiva. No entanto é de grande importância o controle rigoroso da qualidade e dosagem dessas formulações injetáveis.

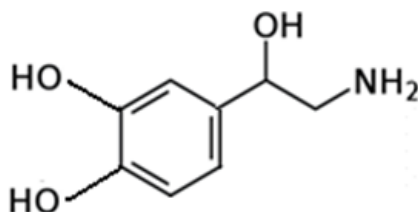


FIGURA 1.12 – Fórmula estrutural da noradrenalina.

A noradrenalina interfere no ritmo sono/vigília, emoção, aprendizagem, regulação da temperatura, etc^{59,60}. A faixa de concentração normal no plasma sanguíneo em adultos é de 0,3 nmol L⁻¹ a 1,7 nmol L⁻¹. Alterações neste nível de concentração levam a diversos distúrbios, entre elas a depressão. Portanto a determinação quantitativa de níveis de noradrenalina em fluidos biológicos fornece informações importantes sobre as funções fisiológicas e no diagnóstico de doenças.

Neste sentido, várias técnicas têm sido utilizadas para determinação de noradrenalina, dentre elas, a cromatografia⁶¹⁻⁶⁴, fluorimetria⁶⁵ e espectrofotometria^{66,67}. Entretanto a maioria destes métodos têm suas deficiências, tais como, sensibilidade, limite de detecção relativamente alto, consumo alto de reagentes e morosidade no processo de análise. Devido à importância da noradrenalina no cérebro e por ser composto eletroativo, seu comportamento eletroquímico tem sido grande foco de estudo. O método eletroquímico⁶⁸⁻⁷¹ tem atraído muita atenção por ser um método de análise rápido, com sensibilidade relativamente alta, além da capacidade da utilização de dispositivos sensores miniaturizados.

No eletrodo a noradrenalina (NA) pode ser oxidada a noradrenalinaquinona (NQ) e este composto pode ser posteriormente reduzido à noradrenalina, este processo é caracterizado por envolver dois prótons e dois elétrons, como representados na Figura 1.13.

JEONG et al.⁷⁴ desenvolveram um método para determinação de noradrenalina na presença de ácido ascórbico utilizando um eletrodo de carbono vítro modificado pela eletropolimerização do tetrakis-(2-aminofenil) porfirinas (TAPP) em meio de acetonitrila por voltametria cíclica. O comportamento voltamétrico da noradrenalina na presença de altas concentrações de ácido ascórbico foi investigado no eletrodo contendo TAPP por voltametria cíclica e voltametria de onda quadrada em tampão fosfato pH 7,4. Com estes resultados os autores obtiveram alta seletividade para oxidação de NA na presença de AA e adrenalina. O eletrodo apresentou para NE resposta linear de corrente na faixa de concentração de $1,0 \times 10^{-6}$ a $5,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹.

BIAN et al.⁷⁵ construíram um eletrodo modificado com nanopartículas magnéticas de carbono e níquel sobre superfície de carbono vítreo (C-Ni/GCE) para determinação de noradrenalina. O comportamento eletroquímico de NA foi investigado com o eletrodo de C-Ni/GCE por voltametria cíclica e voltametria de pulso diferencial. O eletrodo demonstrou boa atividade eletrocatalítica para oxidação de NA, apresentando dois pares de picos bem definidos. A resposta para NA foi linear no intervalo de concentração de $2,0 \times 10^{-7}$ a $8,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹, com limite de detecção de $6,0 \times 10^{-8}$ mol L⁻¹. O método desenvolvido apresentou boa sensibilidade, seletividade e estabilidade para determinação de noradrenalina em amostras farmacêuticas.

Recentemente, SEOL et al.⁷⁶ desenvolveram uma metodologia para determinação de noradrenalina utilizando um eletrodo de carbono vítreo modificado com o poli(etilenodioxipirrol-2,5 ácido dicarboxílico). O eletrodo modificado demonstrou uma boa sensibilidade e seletividade para determinação eletroquímica de noradrenalina com separação dos picos referente ao ácido ascórbico e ácido úrico. Pela técnica de voltametria de pulso diferencial foi construída uma curva analítica com resposta linear de concentração para NA de $3,0 \times 10^{-7}$ a $1,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹, e limite de detecção de $5,0 \times 10^{-8}$ mol L⁻¹. Os autores concluíram que o eletrodo modificado com o poli(etilenodioxipirrol-2,5 ácido dicarboxílico) pode ser usado para determinação seletiva de NA sem a interferência do ácido ascórbico e do ácido úrico.

1.4. Adrenalina

A adrenalina ou epinefrina (4-(1-hidroxi-2-(metilamino)etil)benzeno-1,2-diol) cuja fórmula estrutural é mostrada na Figura 1.14, além de ser um hormônio é um neurotransmissor pertencente à família das catecolaminas sendo liberada pela medula supra-renal. Na sua síntese (Figura 1.9) a enzima feniletanolamina-N-metiltransferase catalisa a N-metilação da noradrenalina formando a adrenalina. Em resposta ao estresse as medulas supra-renais secretam grandes quantidades deste hormônio causando um grande aumento, tanto na glicemia quanto na concentração de ácidos graxos no sangue. Por conseguinte, a adrenalina prepara o organismo para grandes esforços físicos e tem como propriedade aumentar a atividade cardíaca e causar ligeira constrição dos vasos sanguíneos principalmente nos músculos. Porém, como os vasos musculares representam uma parte considerável de todos os vasos do corpo, a adrenalina eleva a pressão arterial, mas eleva muito mais o débito cardíaco, pela ação que exerce sobre o coração e as veias⁷⁷.

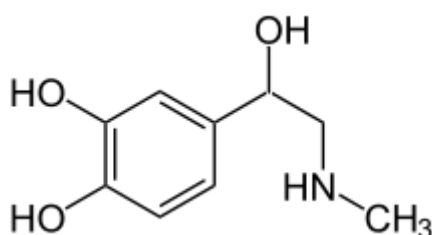


FIGURA 1.14 – Fórmula estrutural da adrenalina.

A adrenalina encontra-se disponível numa variedade de formulações para diferentes indicações clínicas e vias de administração. A droga é instável em solução alcalina, e é oxidada, quando exposta ao ar ou à luz. A sua apresentação mais comumente encontrada são ampolas de 1 mL, com 1 mg de adrenalina. As principais indicações da adrenalina incluem estados de choque circulatório que não respondem a outras catecolaminas menos potentes, em particular no choque cardiogênico, no tratamento de broncoespamos severos, em casos de anafilaxia e durante as manobras de ressuscitação cardiopulmonar, sendo o agente farmacológico de efeito vasoconstritor mais eficiente. Em virtude da importância deste medicamento no tratamento de várias doenças, torna-se necessário o desenvolvimento de métodos quantitativos para a determinação da adrenalina em

formulações farmacêuticas, a fim de não comprometer a eficácia do medicamento e para garantir que a quantidade que está sendo administrada seja a recomendada, garantindo o sucesso do tratamento.

Os métodos cromatográficos⁷⁸, fluorimétricos⁷⁹ e espectrofotométricos⁸⁰⁻⁸² são os principais métodos utilizados para determinação de adrenalina. Por ser uma molécula eletroativa, o comportamento eletroquímico da adrenalina têm sido largamente estudados⁸³⁻⁸⁶.

No eletrodo a adrenalina (AD) pode ser oxidada a adrenalinaquinona (AQ) e este composto pode ser eletroquimicamente reduzido à adrenalina, este processo é caracterizado por envolver dois elétrons e dois prótons, como representados na Figura 1.15.

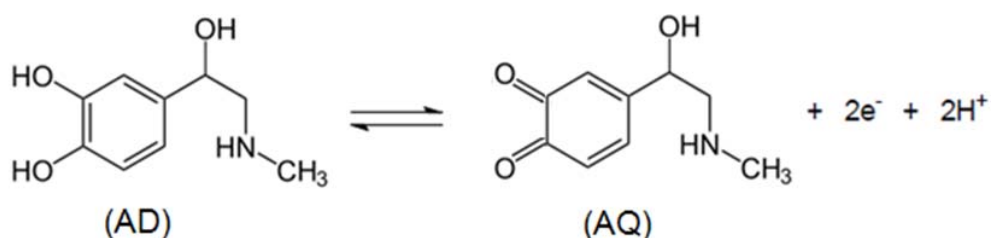


FIGURA 1.15 – Reação de oxidação eletroquímica da adrenalina.

Alguns procedimentos eletroquímicos deste composto relatados na literatura são discutidos a seguir.

NI et al.⁸⁷ desenvolveram um procedimento para determinação de adrenalina utilizando um eletrodo de carbono vítreo modificado com o polímero [Os(bpy)₂(PVP)₁₀Cl]Cl e Nafion por detecção amperométrica. Este eletrodo apresentou boa atividade eletrocatalítica para oxidação de adrenalina. A curva analítica foi linear nos intervalos de concentração de 4,0x10⁻⁹ a 5,4x10⁻⁶ mol L⁻¹ e 5,4x10⁻⁶ a 3,1x10⁻⁴ mol L⁻¹ com coeficientes de correlação de 0,995 e 0,996, respectivamente. Segundo os autores o eletrodo construído pode eliminar a interferência do ácido ascórbico, da glicose e do ácido úrico na determinação de adrenalina.

No método desenvolvido por ERDOGDU⁸⁸ um eletrodo de ouro foi modificado pela eletropolimerização do 4-metoxifenol em meio alcalino por voltametria cíclica, para sua utilização na determinação de adrenalina na presença de altas concentrações de ácido ascórbico por voltametria de pulso diferencial. Em

uma solução tampão fosfato pH 7,2 os potenciais de picos para oxidação de adrenalina e ácido ascórbico foram de 312 e 516 mV vs Ag/AgCl, respectivamente. O limite de detecção obtido foi de $1,0 \times 10^{-7}$ mol L⁻¹.

A determinação simultânea de adrenalina e ácido ascórbico foi estudada por SALIMI et al.⁸⁹ utilizando um eletrodo de grafite pirolítico de plano basal modificado com nanotubos de carbono. Os resultados obtidos por voltametria cíclica mostrou que no eletrodo modificado houve um aumento na corrente de pico em torno de 4 vezes em comparação ao observado com eletrodo sem modificação. A curva analítica foi construída por amperometria no intervalo de concentração de $5,0 \times 10^{-7}$ a $6,5 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹ com coeficiente de correlação de 0,999 e limite de detecção de $2,0 \times 10^{-8}$ mol L⁻¹. Os autores relataram que o eletrodo construído neste trabalho apresentou maior estabilidade em comparação com a maioria dos eletrodos modificados com nanotubos de carbono preparados por outros métodos alternativos.

Um biossensor de tecido vegetal associado com a análise por injeção em fluxo foi proposto por FELIX et al.⁹⁰ para determinação de adrenalina em amostras farmacêuticas. O biossensor foi construído por uma mistura de pasta de carbono e tecido vegetal. A enzima polifenol oxidase presente nas fibras de uma palmeira (*Livistona chinensis*), catalisa a oxidação de adrenalina para adrenalinaquinona. Este produto é, então, eletroquimicamente reduzido (em -0.10V vs Ag/AgCl_{sat}) na superfície do biossensor e a corrente obtida é utilizada para a quantificação da adrenalina. O biossensor apresentou uma resposta linear para a adrenalina no intervalo de concentração de $5,0 \times 10^{-5}$ a $3,5 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹. O limite de detecção foi de $1,5 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ e o coeficiente de correlação foi de 0,998. Os resultados obtidos pelo método proposto foram comparados com o espectrofotométrico, também utilizando um reator de tecidos vegetais. Os resultados obtidos foram concordantes com o método proposto, porém os valores obtidos pelo método espectrofotométrico foi fortemente afetado pelo ácido benzóico, presente na formulação do produto farmacêutico utilizado para inalação. Segundo os autores o biossensor de pasta de carbono foi de fácil preparação e mostrou-se viável para determinação de adrenalina em formulações farmacêuticas.

LI et al.⁹¹ estudaram a determinação voltamétrica de adrenalina, utilizando um eletrodo de carbono vítreo modificado com poli(valina). De acordo com os resultados, a modificação do eletrodo resultou em picos bem definidos, obtidos por voltametria cíclica, para os processos de oxidação e redução da adrenalina. Em

solução tampão fosfato pH 7,0 por voltametria cíclica, a corrente de pico anódica mostrou uma relação linear com a concentração de adrenalina no intervalo de $4,5 \times 10^{-6}$ a $1,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ e $1,0 \times 10^{-5}$ a $1,4 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, com coeficiente de correlação de 0,9997 e 0,9942, respectivamente. O limite de detecção obtido foi de $7,6 \times 10^{-7}$ mol L⁻¹. Segundo os autores o eletrodo modificado com poli(valina) apresentou resposta seletiva para adrenalina na presença de ácido ascorbico e dopamina, com resultados satisfatórios na determinação de adrenalina em amostras de formulações farmacêuticas e preparações clínicas.

1.5. Hidroquinona

A hidroquinona (1,4-benzenodiol) cuja fórmula estrutural é mostrada na Figura 1.16, é um agente despigmentante da pele, utilizada no tratamento de manchas dermatológicas como melasmas, sardas, lentigos, hiperpigmentação pós-inflamatória dentre outras. Este composto age diretamente nos melanócitos (células responsáveis por produzir a melanina) impedindo a síntese de melanina, bloqueando a ação da enzima tirosinase, que tem participação na formação da melanina e promove a coloração das áreas da pele. Atua aumentando a degradação dos melanossomas, os corpúsculos intra-celulares que armazenam a melanina. Apresenta-se na forma de cristais acidulares que se oxidam com muita facilidade pela exposição ao ar ou ainda em soluções neutras, e o processo acelera-se em soluções alcalinas. A hidroquinona (HDQ) é oxidada a quinona (Q) e à redução da quinona reverte à reação levando a formação novamente de hidroquinona, este processo é caracterizado por envolver dois elétrons. A reação é representada na Figura 1.17.

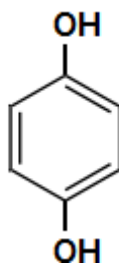


FIGURA 1.16 – Fórmula estrutural da hidroquinona.

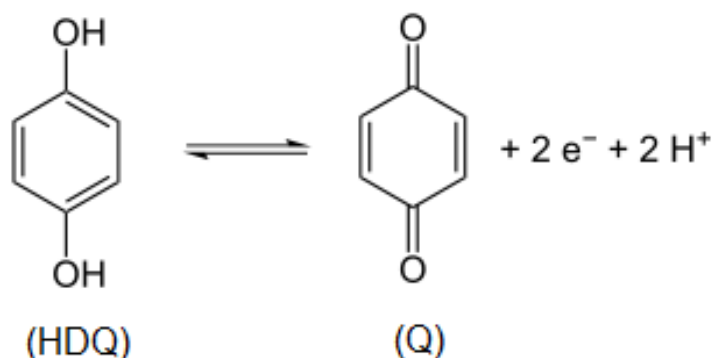


FIGURA 1.17 – Reação de oxidação eletroquímica da hidroquinona.

A hidroquinona foi introduzida para o uso clínico em 1961⁹² sendo um dos agentes branqueadores mais eficazes e utilizados na terapêutica dermatológica, nas mais diversas formas farmacêuticas de uso tópicos tais como, loções, cremes e géis. A concentração usual da hidroquinona varia de 2 a 10%. De modo geral, para a aplicação facial a concentração normalmente utilizada é de 2 a 5% e para aplicação no tronco e extremidades de 6 a 10%. Recomenda-se a utilização de hidroquinona apenas sob prescrição médica, pois em concentrações elevadas podem causar sensibilidade e severos efeitos colaterais incluindo dermatites, eridema, leucodema, queimadura e hiperpigmentação⁹³. Considerando a segurança do consumidor e o controle de qualidade dos produtos comercializados no mercado, é necessário estabelecer métodos para determinação de hidroquinona em diversas formas farmacêuticas.

Diferentes métodos analíticos têm sido desenvolvidos para determinação de hidroquinona em formulações farmacêuticas, tais como, cromatografia líquida de alta eficiência⁹⁴⁻⁹⁶, eletroforese capilar^{97,98} e quimioluminescência⁹⁹.

FIRTH e RIX⁹⁴ quantificaram a hidroquinona em cremes com a utilização da técnica de cromatografia líquida de alta eficiência. Os autores utilizaram uma coluna Spherisorb[®] S5-ODS 5 µm, 250 mm x 4,6mm, detecção UV a 226 nm, fase móvel constituída por metanol:água (10:90 v/v), vazão de 1,5 mL por minuto, tendo um tempo de retenção para a hidroquinona de aproximadamente de 5 minutos.

GAGLIARDI et al.⁹⁵ descreveram um método para identificar e quantificar a hidroquinona e alguns de seus éteres em produtos cosméticos utilizado

a técnica de HPLC. Uma coluna C₁₈ com detecção na região do UV, em 294 nm foi utilizada. A fase móvel foi constituída por acetoneitrina:água (5:95 v/v). O método se mostrou bastante seletivo para a separação e identificação de hidroquinona e seus éteres.

LIN et al.⁹⁶ desenvolveram uma método baseado em microdialise combinada com a técnica de HPLC para determinação de hidroquinona em emulsão cosmética. A recuperação obtida foi de 89 e 112%. A curva analítica foi linear na faixa de concentração de hidroquinona entre $2,0 \times 10^{-6}$ e $2,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹, com limite de detecção de $2,0 \times 10^{-7}$ mol L⁻¹. De acordo com o método proposto o conteúdo de hidroquinona encontrado nas amostras analisadas foi de 3,85 e 5,36%, em contraste aos percentuais indicados pelo fabricante de 4 e 5%, respectivamente.

SAKODINSKAYA et al.⁹⁷ determinaram o teor de hidroquinona e alguns de seus éteres em cremes cosméticos, utilizando a cromatografia capilar eletrocínética micelar, esta é uma técnica eletroforética na qual a separação do soluto é dependente da distribuição entre as fases aquosa e micelar. Para a separação, os autores utilizaram um tubo capilar de sílica fundida de 50 cm x 75 µm a 38 cm do detector. A detecção foi a 254 nm, com solução constituída por tampão borato 0,01 mol L⁻¹ (pH 9,5) e 0,075 mol L⁻¹ de dodecil sulfato de sódio com 10% de metanol (v/v).

COROMINAS et al.⁹⁹ desenvolveram um procedimento quimiluminescente para determinação de hidroquinona combinada com análise por injeção em fluxo. O sistema foi baseado em um conjunto de três canais e três válvulas solenóides e a determinação foi realizada a 60°C e a vazão de 7,5 mL por minuto. O ciclo completo durou 35 minutos. A curva analítica foi linear no intervalo de concentração de hidroquinona de 0,1 a 15,0 mg L⁻¹ e o limite de detecção foi de 30,0 µg L⁻¹. O método foi aplicado na determinação de hidroquinona em amostras de formulações farmacêuticas e soluções de reveladores fotográficos.

Algumas técnicas eletroquímicas¹⁰⁰⁻¹⁰² também foram utilizadas para a determinação e quantificação de hidroquinona em produtos cosméticos e farmacêuticos. Os procedimentos eletroquímicos são bastante atrativos devido principalmente a simplicidade no preparo de amostras, bem como a necessidade de mínima manipulação das amostras, baixo custo de instrumentação, além da facilidade de miniaturização do sistema.

VIEIRA e FATIBELLO-FILHO¹⁰⁰ determinaram o teor de hidroquinona em cremes cosméticos utilizando um biossensor modificado com extrato bruto de batata doce (*Ipomoëa batatas* (L.) Lam.). O biossensor foi construído pela mistura de pó de grafite, parafilme e extrato bruto de batata doce como fonte da enzima peroxidase. Esta enzima na presença de peróxido de hidrogênio catalisa a oxidação de hidroquinona a quinona, a qual se reduz eletroquimicamente a hidroquinona em um potencial de pico de -0,22 V. A recuperação de hidroquinona nas amostras analisadas variaram de 99,1 a 104,1%. O biossensor apresentou uma resposta linear para hidroquinona no intervalo de concentração de $7,5 \times 10^{-5}$ a $1,6 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ e o limite de detecção obtido foi de $8,1 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹.

Um procedimento para determinação de hidroquinona em cremes de clareamento foi proposto por RUEDA et al.¹⁰¹ utilizando um sistema de injeção em fluxo (FIA) com detecção eletroquímica. O sistema FIA otimizado foi capaz de determinar hidroquinona em uma concentração mínima de 10 mg L⁻¹. A recuperação de hidroquinona em amostras de cremes de clareamento foi de 102,2 % com desvio padrão relativo de 4,4 % e um erro relativo de 6,2 %.

1.6. Objetivos

Esta tese de doutorado tem como objetivo desenvolver eletrodos modificados com filmes dos polímeros condutores de poli-1-aminonaftaleno e poli-1,5-diaminonaftaleno sintetizados em diferentes condições, e avaliar a resposta eletroanalítica destes eletrodos utilizando a dopamina como analito modelo. Estudar a aplicabilidade dos eletrodos de poli-1-aminonaftaleno e poli-1,5-diaminonaftaleno na determinação voltamétrica de dopamina, noradrenalina, adrenalina e hidroquinona em formulações farmacêuticas.

2. Parte Experimental

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1. Reagentes e soluções

Os monômeros 1-aminonaftaleno e 1,5-diaminonaftaleno (Aldrich) foram previamente purificados por recristalização usando um sistema de sublimação, onde foram submetidos a temperaturas correspondentes a seus pontos de fusão de 40 °C e 180° C, respectivamente, em sistema a vácuo, sendo coletados após a recristalização. Os monômeros purificados foram armazenados em dessecador em frascos de vidro protegidos de luz.

Para a limpeza eletroquímica dos eletrodos de trabalho de platina, uma solução de H₂SO₄ (Dinâmica) 0,5 mol L⁻¹ que foi preparada diluindo-se 2,66 mL deste ácido em água em balão volumétrico de 100 mL.

Como eletrólito de suporte para a síntese dos filmes poliméricos foi utilizada uma solução de HClO₄ (Dinâmica) 1,0 mol L⁻¹ preparada diluindo-se 3,025 mL deste ácido em água em um balão volumétrico de 50 mL.

Para síntese eletroquímica dos filmes poliméricos preparou-se as soluções de 0,01 mol L⁻¹ dos monômeros 1-aminonaftaleno e 1,5-diaminonaftaleno (Aldrich) pesando-se 0,0072 g e 0,008 g respectivamente e dissolvendo-os em HClO₄ 1,0 mol L⁻¹ utilizando um balão volumétrico de 5 mL.

A solução tampão fosfato 0,1 mol L⁻¹ foi preparada dissolvendo-se quantidades adequadas de Na₂HPO₄ (J. T. Baker) e NaH₂PO₄ (Mallinckrodt) em água. Foram preparadas soluções fosfato com valores de pH entre 4,0 - 7,5.

A solução tampão acetato 0,1 mol L⁻¹ foi preparada com a mistura de soluções de CH₃COOH (Synth) e CH₃COONa (Synth) 0,1 mol L⁻¹, o pH foi ajustado com NaOH (Synth) 0,1 mol L⁻¹. Foram preparadas soluções de acetato de sódio e ácido acético com valores de pH no intervalo de 4,0 a 7,5.

A solução tampão Britton-Robinson (BR) 0,1 mol L⁻¹ foi preparada com a mistura de soluções de H₃PO₄ (Dinâmica), H₃BO₃ (Dinâmica) e CH₃COOH 0,1 mol L⁻¹, sendo o pH ajustado com NaOH 0,1 mol L⁻¹. Foram preparados tampões BR com valores de pH entre 4,0 e 7,5.

A solução estoque de ácido ascórbico foi preparada imediatamente antes das medidas com concentração de 0,01 mol L⁻¹, adicionando-se 0,009 g em balão volumétrico de 5 mL e completando-se o volume.

As soluções estoques de cloridrato de dopamina (Sigma), epinefrina (Sigma) e bitartarato de norepinefrina (Aldrich) foram preparadas diariamente pela dissolução de 0,0038 g, 0,0044 g e 0,0064 g, respectivamente, destes compostos em meio de solução fosfato, completando-se o volume em balão de 2 mL, resultando numa solução padrão de 0,01 mol L⁻¹. A partir destas soluções, com diluições adequadas, foram preparadas as demais soluções empregadas neste trabalho.

A solução de hidroquinona (Sigma) 0,01 mol L⁻¹ foi preparada diariamente dissolvendo-se 0,0055 g deste composto em meio de solução fosfato, completando-se o volume para 5 mL em balão volumétrico. A partir destas soluções, com diluições adequadas, foram preparadas as demais soluções empregadas neste trabalho.

Todos os reagentes utilizados nos experimentos foram de grau analítico. A água utilizada para a preparação das soluções foi destilada e purificada em sistema Milli-Q da Millipore®.

2.2. Preparo das amostras

As amostras em forma de ampolas de injeção contendo dopamina, adrenalina e noradrenalina foram adquiridas no comércio local. Para cada amostra foram tomadas três ampolas e uma quantidade adequada de cada amostra foi dissolvida em eletrólito suporte para as análises.

As amostras em forma de acquagel de hidroquinona foram adquiridas em drogaria e em farmácia de manipulação de São Carlos-SP. Sem tratamento prévio, uma quantidade adequada de cada amostra foi transferida para balões volumétricos, dissolvidas em tampão e sonicadas por 10 min em banho de ultrassom para completa dissolução do gel contendo hidroquinona.

2.3. Instrumentação

Foi utilizado um potenciostato/galvanostato AUTOLAB modelo 128N interfaciado a um microcomputador gerenciado por um programa computacional GPES 4.0 para síntese eletroquímica dos filmes poliméricos e para as medidas voltamétricas, empregadas nas determinações dos analitos dopamina, adrenalina, noradrenalina e hidroquinona.

Para os experimentos voltamétricos foi utilizada uma célula eletroquímica confeccionada em vidro de borossilicato. A célula tinha capacidade para 5,0 mL, e era equipada com uma tampa de politetrafluoretileno, contendo orifícios para o posicionamento dos eletrodos de trabalho, referência e auxiliar e entrada e saída para o borbulhamento de gases conforme Figura 2.1.

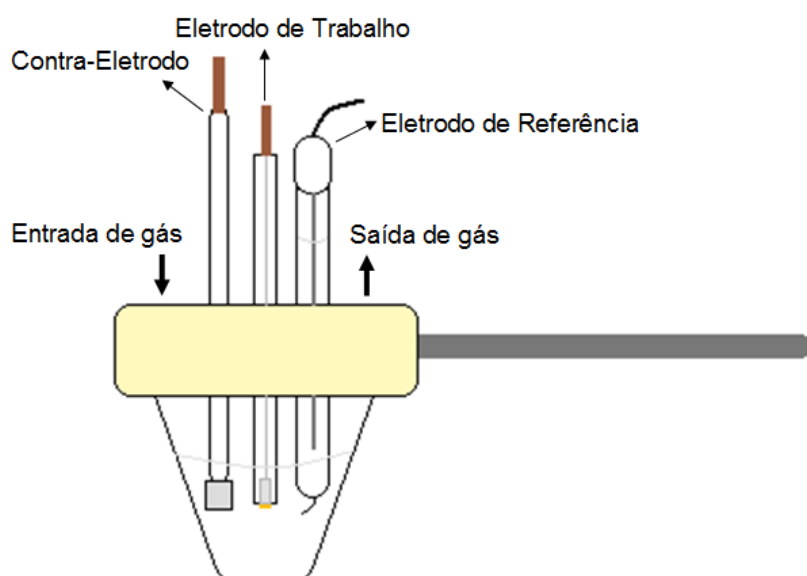


Figura 2.1: Representação esquemática da célula eletroquímica utilizada nas medidas voltamétricas.

As medidas de pH das soluções preparadas foram realizadas utilizando-se um eletrodo de vidro combinado e um pHmetro Digimed, modelo DM 20.

Os filmes de 1-PAN e 1,5-PDAN obtidos foram caracterizados utilizando um microscópio eletrônico de varredura da Zeiss, modelo DSM-940A.

Além do método voltamétrico, a determinação dos analitos estudados foi realizada utilizando-se um espectrofotômetro Hewlett Packard, modelo HP 8452A, provido de uma cubeta de quartzo de caminho óptico de 1,00 cm, acoplado a um microcomputador.

As pesagens foram feitas utilizando-se uma balança analítica BEL[®], modelo 210A, com precisão de $\pm 0,1$ mg.

2.4. Eletrodos

2.4.1. Eletrodo de Trabalho

Os eletrodos de trabalho utilizados como substrato para as eletropolimerizações do 1-PAN e 1,5-PDAN foram discos de platina embutidos em um corpo de vidro conectados a tarugos de cobre para manter contato elétrico, tendo área exposta de $0,0314 \text{ cm}^2$. O tratamento da superfície destes eletrodos foram feitos primeiramente com lixas d'água com granulações 600 e 1200, seguido de polimento com alumina $1,0 \mu\text{m}$ e $0,3 \mu\text{m}$ até se obter uma superfície espelhada. Depois de lavados e colocados em banho ultrassônico para dispersar possíveis partículas de alumina da superfície do eletrodo, estes foram submetidos à limpeza eletroquímica em meio de H_2SO_4 $0,5 \text{ mol L}^{-1}$ por meio da técnica de voltametria cíclica, utilizando velocidade de varredura de $0,1 \text{ V s}^{-1}$ entre os intervalos de potenciais de $-0,2 \text{ V}$ a $+1,2 \text{ V}$ vs Ag/AgCl , até se obter o perfil voltamétrico característico da platina. Após este procedimento a síntese eletroquímica dos filmes de 1-PAN e 1,5-PDAN foi realizada.

2.4.2. Eletrodo de Referência

O eletrodo de referência utilizado nas medidas voltamétricas foi o de Ag/AgCl ($\text{KCl } 3,0 \text{ mol L}^{-1}$), construído imbutindo-se um fio de prata recoberto com $\text{AgCl}_{(s)}$ em um tubo de vidro contendo solução de $\text{KCl } 3,0 \text{ mol L}^{-1}$ e um fio de platina em uma das extremidades para o contato elétrico. Para evitar a evaporação da solução interna do eletrodo, este era mantido imerso em solução de $\text{KCl } 3,0 \text{ mol L}^{-1}$.

2.4.3. Eletrodo Auxiliar

Como eletrodo auxiliar foi utilizado uma placa de platina com área de $0,25 \text{ cm}^2$.

2.5. Procedimentos Experimentais

2.5.1. Condições de Polimerização dos filmes de 1-PAN e 1,5-PDAN

Os filmes poliméricos foram obtidos eletroquimicamente sobre eletrodos de platina, utilizando-se uma solução contendo $0,01 \text{ mol L}^{-1}$ de cada monômero dissolvidos em HClO_4 $1,0 \text{ mol L}^{-1}$. A eletropolimerização foi realizada por meio de voltametria cíclica em um intervalo de potencial entre $-0,1$ a $0,9 \text{ V}$ e velocidade de varredura de $0,1 \text{ V s}^{-1}$. Antes do crescimento dos filmes, borbulhou-se nitrogênio na solução por cerca de 10 minutos. E pela técnica de voltametria de pulso diferencial, foram estudados os parâmetros de condições de síntese: concentração do monômero, concentração do eletrólito de suporte e o número de ciclos voltamétricos, através da melhor resposta para oxidação de dopamina. Após o crescimento dos filmes poliméricos os eletrodos foram lavados com água e secos ao ar.

2.5.2. Caracterização morfológica dos filmes poliméricos

As análises de microscopia eletrônica de varredura foram realizadas com os filmes de 1-PAN e 1,5-PDAN obtidos sobre substratos compostos de uma placa de silício recoberta com platina, sendo que a eletropolimerização dos filmes foi realizada nas mesmas condições citadas anteriormente. Estes substratos, em formas de placas, com áreas de $0,45$ e $0,50 \text{ cm}^2$, foram limpas com acetona e água destilada, imediatamente antes das eletropolimerizações, e secas em fluxo de gás nitrogênio. As medidas de MEV foram realizadas utilizando filmes recém eletropolimerizados.

2.5.3. Voltametria Cíclica e de Pulso diferencial

A técnica de voltametria cíclica foi empregada para o estudo preliminar dos perfis voltamétricos dos analitos, dopamina, adrenalina, noradrenalina e hidroquinona, nos eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN e também para indicação do melhor eletrólito suporte. Na voltametria de pulso diferencial, inicialmente, os experimentos consistiram em testes com os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN

construídos em diferentes condições de síntese. Foram estudados também os parâmetros da técnica: amplitude de pulso, velocidade de varredura e tempo de duração de pulso. Após a otimização do sistema as curvas analíticas foram obtidas pela adição de alíquotas da solução padrão na célula eletroquímica. Além disso, esta técnica foi utilizada para propor um procedimento eletroanalítico para determinação de cada um dos analitos em formulações farmacêuticas utilizando os eletrodos desenvolvidos.

2.5.4. Determinação de dopamina em amostras de formulações farmacêuticas

Uma alíquota de 8,6 μL de cada amostra de dopamina foi diretamente transferida para a célula eletroquímica contendo 4 mL de eletrólito suporte e os voltamogramas de pulso diferencial foram obtidos. A concentração de cada ampola foi determinada diretamente utilizando a curva analítica previamente obtida com soluções de dopamina $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. As medidas foram feitas em triplicata para cada amostra.

Como método comparativo para a determinação de dopamina utilizou-se a técnica de espectrofotometria de absorção na região do ultravioleta, indicada pela Farmacopéia Brasileira¹¹⁷. Embora o método descrito na Farmacopéia não exija, construiu-se uma curva de calibração. A curva analítica foi construída variando-se a concentração de dopamina de 1,0 a $15,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ em solução tampão fosfato pH 6,5, medindo-se a absorbância com comprimento de onda de 240 a 320 nm.

2.5.5. Determinação de noradrenalina em amostras de formulações farmacêuticas

Uma alíquota de 64 μL de cada amostra de noradrenalina foi diretamente transferida para a célula eletroquímica contendo 4 mL de eletrólito suporte e em seguida, os voltamogramas de pulso diferencial foram obtidos. A concentração de cada ampola foi determinada diretamente utilizando a curva analítica previamente obtida com soluções de noradrenalina $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. As medidas foram feitas em triplicata para cada amostra.

Como método comparativo para a determinação de noradrenalina utilizou-se a técnica de espectrofotometria de absorção na região do ultravioleta, indicada pela Farmacopéia Espanhola¹¹⁹, a qual determina a absorbância diretamente em 280 nm. Construiu-se uma curva de calibração variando-se a concentração de noradrenalina de 1,0 a 15,0 x 10⁻⁵ mol L⁻¹ em solução tampão fosfato pH 6,5, lendo-se a absorbância da solução em 280 nm.

2.5.6. Determinação de adrenalina em amostras de formulações farmacêuticas

Uma alíquota de 49 µL de cada amostra de adrenalina foi diretamente transferida para a célula eletroquímica contendo 4 mL de eletrólito suporte e os voltamogramas de pulso diferencial foram obtidos. A concentração de cada ampola foi determinada diretamente utilizando a curva analítica previamente obtida com soluções de adrenalina 1,0 x 10⁻³ mol L⁻¹. As medidas foram feitas em triplicata para cada amostra.

Como método comparativo para a determinação de adrenalina utilizou-se a técnica de espectrofotometria de absorção na região do ultravioleta, indicada pela Farmacopéia Brasileira¹²⁰, a qual determina a absorbância de adrenalina diretamente em 280 nm. Uma curva de calibração foi construída variando-se a concentração de adrenalina de 1,0 a 15,0 x 10⁻⁵ mol L⁻¹ em solução tampão fosfato pH 6,5, lendo-se a absorbância da solução em 280 nm.

2.5.7. Determinação de hidroquinona em amostras de formulações farmacêuticas

Uma alíquota de 30 µL da solução de cada amostra de hidroquinona foi diretamente transferida para a célula eletroquímica contendo 4 mL de eletrólito suporte e os voltamogramas de pulso diferencial foram obtidos. A concentração de cada amostra foi determinada pelo método da adição de padrão com soluções de referência de hidroquinona 1,0 x 10⁻² mol L⁻¹. As medidas foram feitas em triplicata para cada amostra.

Como método comparativo para a determinação de hidroquinona utilizou-se a técnica de espectrofotometria de absorção na região do ultravioleta¹²¹, a qual determina a absorbância de hidroquinona em 290 nm. Uma curva de calibração

foi construída variando-se a concentração de hidroquinona de $3,9$ a $38,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ em solução tampão fosfato pH 5,0. A determinação de hidroquinona foi realizada pelo método de adição de padrão, lendo-se a absorbância da solução em 290 nm.

2.5.8. Estudo de interferentes e teste de recuperação

O ácido ascórbico é o principal interferente para determinação das catecolaminas, portanto, embora as amostras analisadas não contivessem ácido ascórbico, verificou-se o comportamento dos eletrodos na presença de altas concentrações de ácido ascórbico para determinação de dopamina, adrenalina e noradrenalina. Para tanto, curvas analíticas foram, no intervalo de concentração de $4,5 \times 10^{-5}$ a $3,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ de cada analito na ausência e presença de ácido ascórbico $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹.

Para o teste de recuperação, adicionou-se às soluções das amostras, quantidades conhecidas de analito. Subtraiu-se dos resultados finais de cada adição, o valor presente originalmente na amostra, de modo a obter o valor de recuperação frente ao padrão adicionado.

3. Resultados e Discussão

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste item serão apresentados os resultados obtidos com os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN polimerizados eletroquimicamente sobre substrato de platina. Os resultados envolvem as diferentes condições de síntese dos filmes poliméricos, e a avaliação analítica destes eletrodos frente à dopamina, noradrenalina, adrenalina e hidroquinona utilizando as técnicas de voltametria cíclica e de pulso diferencial.

3.1. Obtenção do 1-PAN e do 1,5-PDAN

3.1.1. Purificação dos monômeros

Na purificação dos monômeros por recristalização usando um sublimador, o rendimento obtido foi em torno de 50% para o 1-aminonaftaleno e 70% para o 1,5-diaminonaftaleno. Depois de purificados os monômeros apresentaram-se na forma de cristais esbranquiçados.

3.1.2. Síntese eletroquímica dos filmes de 1-PAN e 1,5-PDAN

Em estudos anteriores¹⁰³⁻¹⁰⁶, objetivando a obtenção de filmes poliméricos a partir de naftilaminas substituídas, através de oxidação eletroquímica, vários ácidos foram avaliados, dentre eles o HCl, HClO₄, H₂SO₄ e H₂C₂O₄. Destes, o ácido perclórico apresentou os melhores resultados do ponto de vista das propriedades necessárias para formação do filme como boa condutividade, solubilidade e homogeneidade. A síntese eletroquímica destes filmes poliméricos também pôde ser conduzida em meio de acetonitrila, porém há relatos na literatura que filmes obtidos em meio aquoso ácido apresentam-se mais homogêneos, aderentes e compactos, além de não gerarem resíduos tóxicos como acontece com a acetonitrila. Desta forma, no presente estudo a síntese eletroquímica foi conduzida em solução aquosa de HClO₄. O voltamograma cíclico apresentado na Figura 3.1 refere-se ao processo de formação do filme do 1-PAN para as quatro primeiras e a última varredura, no intervalo de potencial de -0,1 a 0,9 V (vs Ag/AgCl) em uma solução contendo 0,01 mol L⁻¹ do monômero em meio de HClO₄ 1,0 mol L⁻¹ sobre eletrodo de platina.

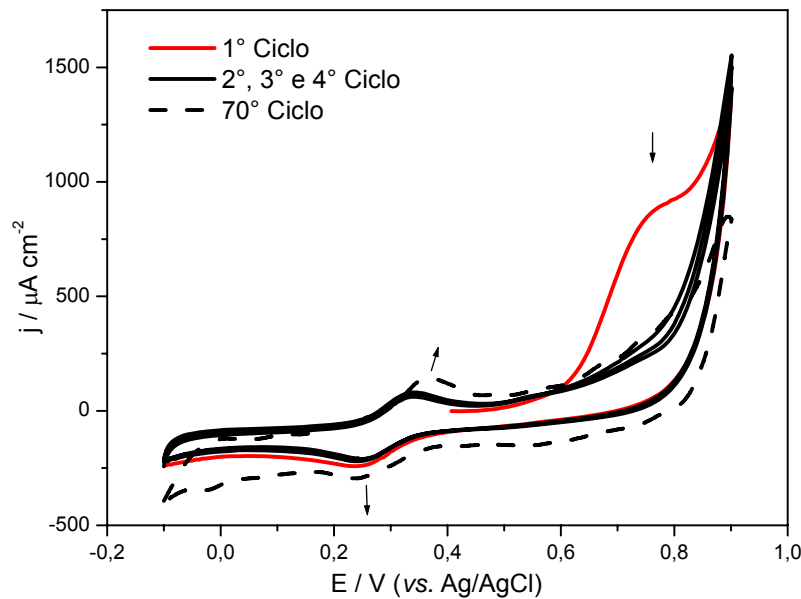


FIGURA 3.1 – Voltamograma cíclico do crescimento do filme de 1-PAN, sobre eletrodo de platina. Solução de 1-aminonaftaleno $0,01 \text{ mol L}^{-1}$ em HClO_4 $1,0 \text{ mol L}^{-1}$.

Na primeira varredura de potencial entre $+0,4$ a $+0,9 \text{ V}$ foi observada uma intensa corrente anódica com a presença de um ombro obtido próximo à $+0,75 \text{ V}$ indicando a oxidação eletroquímica do monômero 1-aminonaftaleno neste meio. Para os ciclos sucessivos realizados entre $-0,1$ e $+0,9 \text{ V}$ a corrente de pico de oxidação do monômero decresce e a potenciais mais negativos é possível visualizar a presença de um bem definido par redox em $+0,35$ e $+0,25 \text{ V}$ para processos anódicos e catódicos, respectivamente. Verificou-se no final da síntese a formação de um filme uniforme de coloração marrom escuro aderente a superfície do eletrodo de platina.

A Figura 3.2 mostra a eletropolimerização do filme de 1,5-PDAN em uma solução contendo $0,01 \text{ mol L}^{-1}$ do monômero em meio de HClO_4 $1,0 \text{ mol L}^{-1}$ sobre substrato de platina por voltametria cíclica no intervalo de potencial de $-0,1$ a $+0,9 \text{ V}$ vs Ag/AgCl . São apresentados os voltamogramas característicos para as quatro primeiras varreduras e a última varredura referente ao septuagésimo ciclo.

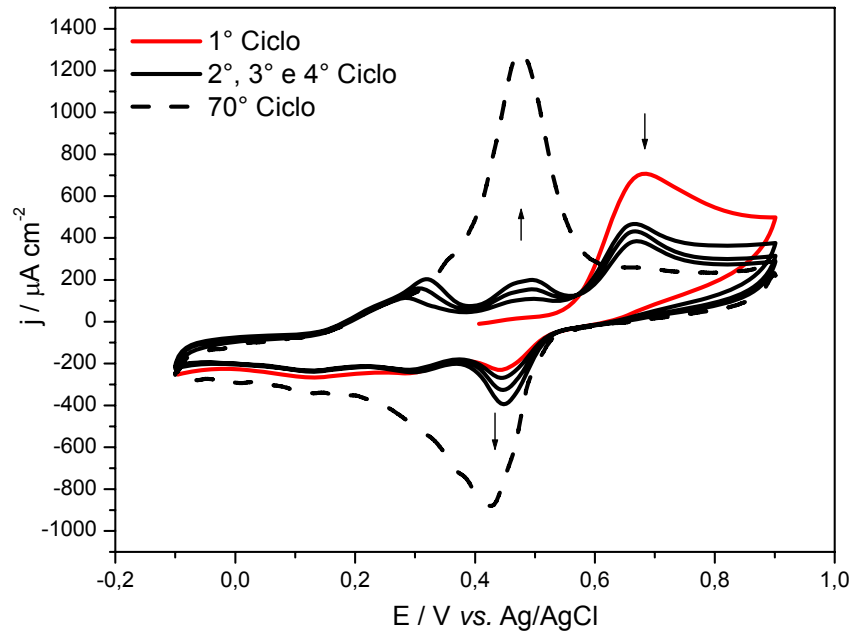


FIGURA 3.2 – Voltamograma cíclico do crescimento do filme de 1,5-PDAN, sobre eletrodo de platina. Solução de 1,5-diaminonaftaleno $0,01 \text{ mol L}^{-1}$ em HClO_4 $1,0 \text{ mol L}^{-1}$.

Na primeira varredura, que inicia em $+0,40 \text{ V}$, um pico anódico é observado em $+0,68 \text{ V}$ correspondente ao potencial de oxidação do 1,5-diaminonaftaleno¹⁰⁷. Nos ciclos subsequentes, realizados entre $-0,1$ e $+0,9 \text{ V}$, este pico decresce e a potenciais mais negativos observa-se a presença de dois picos de oxidação que com o crescimento do filme irão unir-se e formar um bem definido processo de oxidação e redução, como é observado na linha tracejada na figura, que ocorre a $+0,47$ e $+0,42 \text{ V}$, respectivamente. A intensidade de corrente de pico deste par redox aumenta ao longo das varreduras enquanto que aquela do pico de oxidação do monômero diminui consideravelmente. Após 70 ciclos, foi observado claramente um filme dourado, compacto, uniforme e aderente à superfície do substrato de platina.

Como descrito anteriormente, a formação do filme polimérico inicia-se por um processo de oxidação da espécie monomérica. Esta oxidação leva a formação de cátions radicais que reagem em uma etapa química formando dímeros. Estes sofrem oxidação eletroquímica em potenciais mais negativos do que o monômero levando a nova formação de cátions radicais que passam a se acoplar formando oligômeros. Desta forma, em uma série de etapas eletroquímicas e

químicas os polímeros formados depositam-se sobre a superfície do eletrodo utilizado como substrato.

3.1.3. Influência das condições de síntese dos filmes de 1-PAN E 1,5-PDAN na resposta eletroquímica para dopamina

Foram estudadas as melhores condições para a síntese dos filmes poliméricos sobre eletrodo de platina. Com o objetivo de aplicar estes eletrodos para fins analíticos, utilizamos como modelo a reação de oxidação da dopamina para encontrar a melhor condição de síntese.

3.1.3.1. Efeito do número de ciclos

Neste estudo avaliou-se o efeito do número de ciclos voltamétricos na eletropolimerização do 1-PAN e 1,5-PDAN sobre eletrodo de platina, com a finalidade de verificar algumas características físicas dos filmes, principalmente, aderência e espessura, como também, a resposta eletroquímica destes eletrodos frente à oxidação de dopamina $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. Foram mantidas as condições de síntese: concentração do monômero ($1,0 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$), concentração do eletrólito suporte ($1,0 \text{ mol L}^{-1}$) e velocidade de varredura ($0,1 \text{ V s}^{-1}$), enquanto que o número de ciclos voltamétricos foram variados em 10, 35, 70 e 100 ciclos.

A Figura 3.3 apresenta os voltamogramas de pulso diferencial obtidos em solução de dopamina $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, com o eletrodo de 1-PAN eletrodepositado nos diferentes números de ciclos. O eletrodo de 1-PAN eletrodepositado com 70 ciclos voltamétricos foi o que obteve maior densidade de corrente na resposta de oxidação de dopamina, como pode ser observado na Tabela 3.1 onde são apresentados os valores de densidade de corrente de pico e a carga anódica, em função do número de ciclos.

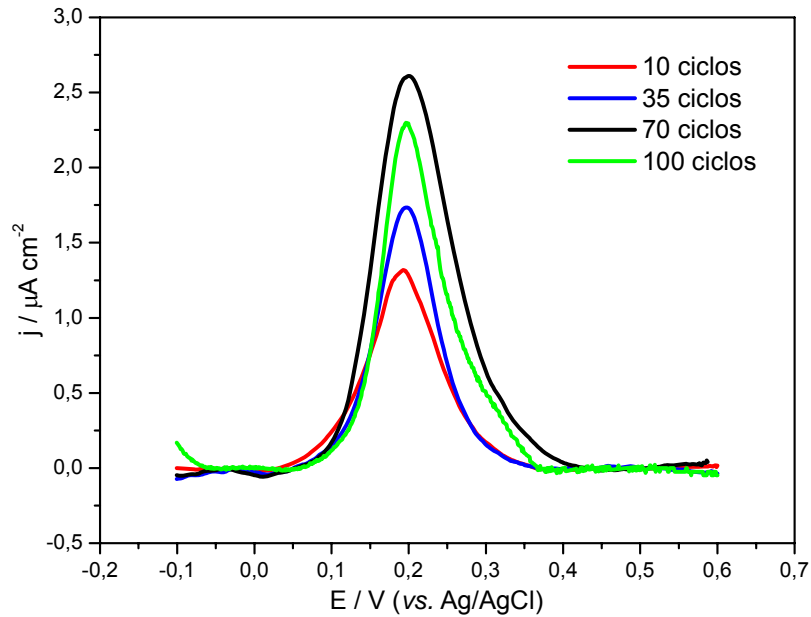


FIGURA 3.3 - Voltamogramas de pulso diferencial obtidos com eletrodo de 1-PAN eletropolimerizado em diferentes números de ciclos: 10, 35, 70 e 100. Na presença de DA $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em meio de tampão fosfato pH 6,5; ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$).

TABELA 3.1 – Variação da densidade de corrente de pico e da carga anódica em função do número de ciclos utilizados na eletropolimerização do filme de 1-PAN

Nº de ciclos	$j / \mu\text{A cm}^{-2}$	$Q / \text{mC cm}^{-2}$
10	1,32	1,63
35	1,74	4,26
70	2,63	9,15
100	2,31	5,87

Para o 1,5-PDAN, observa-se que o eletrodo obtido com 70 ciclos se destaca em termos de densidade de corrente, além de apresentar uma melhor definição do pico de corrente para a oxidação da dopamina conforme ilustrado na Figura 3.4. Na Tabela 3.2 são apresentados os valores de densidade de corrente e carga anódica, em função do número de ciclos para o eletrodo de 1,5-PDAN.

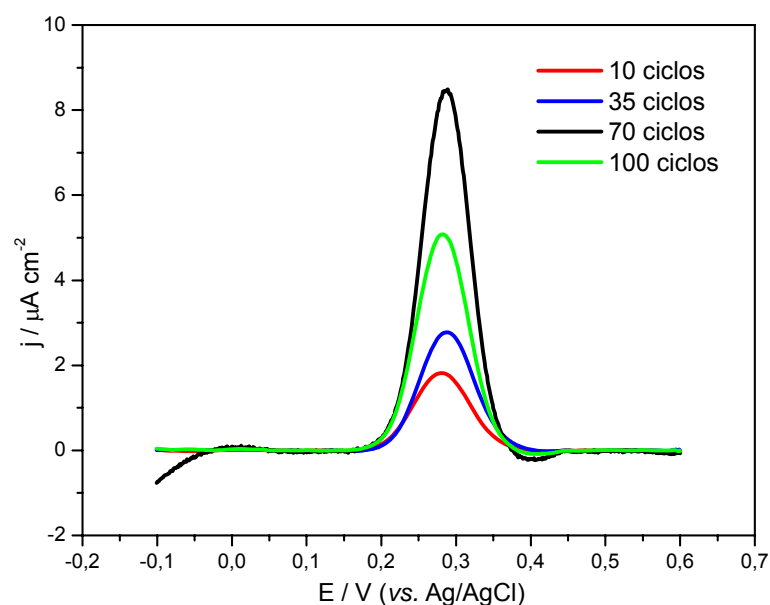


FIGURA 3.4 - Voltamogramas de pulso diferencial obtidos com eletrodo de 1,5-PDAN eletropolimerizado em diferentes números de ciclos: 10, 35, 70 e 100. Na presença de DA 1×10^{-3} mol L $^{-1}$ em meio de solução fosfato pH 5,0; ($a = 2$ mV, $t_p = 40$ ms e $v = 0,01$ V s $^{-1}$).

TABELA 3.2 – Variação da densidade de corrente e da carga anódica em função do número de ciclos utilizados na eletropolimerização do filme de 1,5-PDAN

Nº de ciclos	$j / \mu A \text{ cm}^{-2}$	$Q / mC \text{ cm}^{-2}$
10	1,82	2,09
35	2,82	12,4
70	8,50	29,9
100	5,12	20,8

Pelos resultados obtidos em 1-PAN e 1,5-PDAN verifica-se que os eletrodos construídos com 70 ciclos apresentaram melhores respostas para determinação de dopamina, além de obterem maiores valores de corrente de pico.

3.1.3.2. Efeito da concentração do monômero

Estudou-se o efeito da concentração do monômero na polimerização eletroquímica dos eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN na resposta destes para a oxidação dopamina. Para este estudo foi fixado às condições de síntese, como concentração do eletrólito suporte ($1,0 \text{ mol L}^{-1}$), número de ciclos (70 ciclos) e velocidade de varredura ($0,1 \text{ V s}^{-1}$), enquanto que as concentrações dos monômeros foram variadas em $1,0 \times 10^{-3}$, $5,0 \times 10^{-3}$ e $1,0 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$. Após a formação dos filmes poliméricos com as diferentes concentrações dos monômeros, realizaram-se as medidas voltamétricas em solução de dopamina $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$.

Na Figura 3.5 são apresentados os voltamogramas de pulso diferencial do 1-PAN eletrodepositados em diferentes concentrações do monômero e a relação da corrente de pico versus concentração do monômero. Observa-se um maior valor de corrente de pico para a dopamina com o eletrodo preparado com $1,0 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ do monômero. Para a concentração de $5,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ a corrente decresce pouco não havendo mudanças significativas na corrente de pico, porém quando comparado com a concentração de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ observa-se que a corrente diminui consideravelmente.

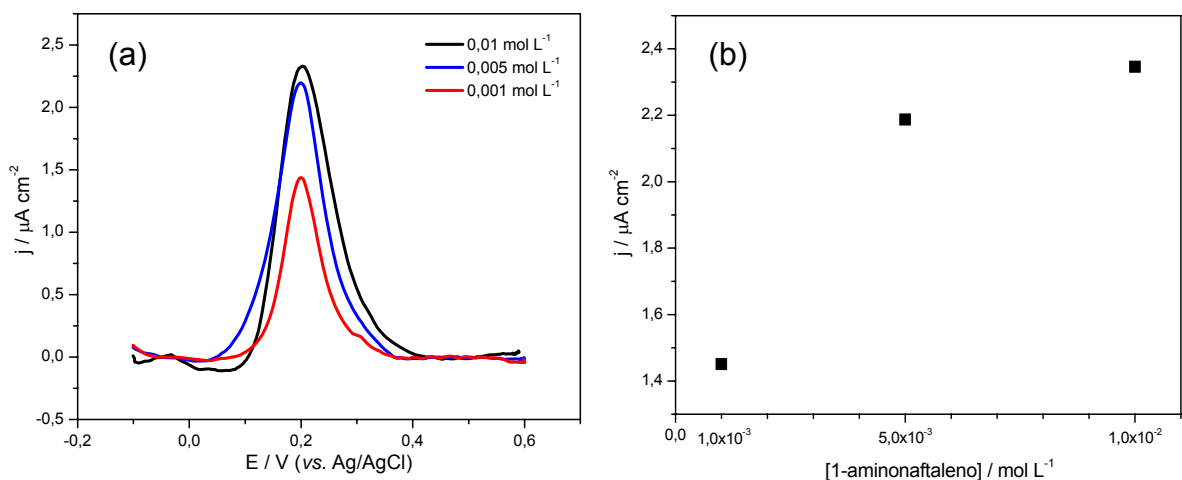


FIGURA 3.5 - (a) Voltamogramas de pulso diferencial obtidos com o eletrodo de 1-PAN eletropolimerizado em diferentes concentrações do monômero: $1,0 \times 10^{-3}$, $5,0 \times 10^{-3}$ e $1,0 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$. Na presença de DA $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em meio de tampão fosfato pH 6,5; ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$). (b) Variação da corrente de pico em função da concentração de 1-aminonaftaleno.

A Figura 3.6 mostra os resultados do estudo da concentração do monômero para a obtenção do eletrodo de 1,5-PDAN onde são apresentados os voltamogramas de pulso diferencial e a relação da corrente de pico em função da concentração do monômero. Observa-se nos voltamogramas que há similaridade no comportamento eletroquímico com aqueles obtidos com 1-PAN, sendo o eletrodo construído com concentração do monômero de $1,0 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ o que melhor se destacou para a oxidação de dopamina. Desta forma, os estudos subsequentes foram realizados com os filmes de 1-PAN e 1,5-PDAN eletrodepositados com concentração do monômero de $1,0 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$.

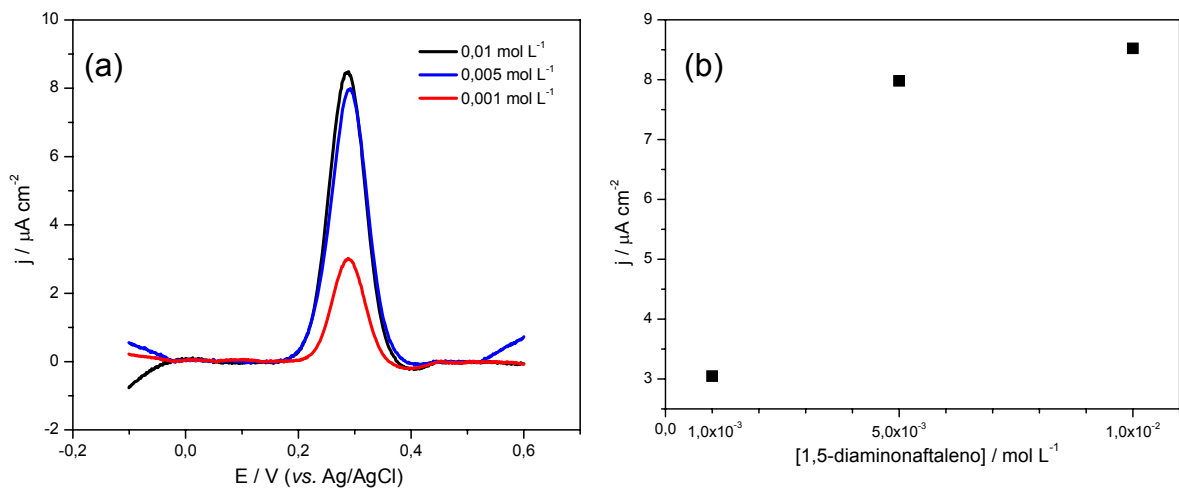


FIGURA 3.6 - (a) Voltamogramas de pulso diferencial obtidos com eletrodo de 1,5-PDAN eletropolimerizado em diferentes concentrações do monômero: $1,0 \times 10^{-3}$, $5,0 \times 10^{-3}$ e $1,0 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$. Na presença de DA $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em meio de solução fosfato pH 5,0; ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$). (b) Relação de corrente de pico em função da concentração de 1,5-diaminonaftaleno.

3.1.3.3. Efeito da concentração do eletrólito de suporte

Para análise do efeito da concentração do ácido perclórico utilizado como eletrólito suporte na obtenção dos filmes, foram realizadas sínteses em concentrações de 0,01, 0,1, 1,0 e 2,0 mol L^{-1} . Nas Figuras 3.7 e 3.8 são apresentados os voltamogramas de pulso diferencial referentes aos eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN, respectivamente, obtidos nas concentrações de 0,1, 1,0 e 2,0 mol L^{-1} .

L^{-1} de HClO_4 . Na solução do eletrólito com $0,01 \text{ mol L}^{-1}$ não foi possível solubilizar os monômeros, inviabilizando a síntese dos polímeros, sendo esta concentração descartada neste estudo. As condições de síntese, concentração do monômero, número de ciclos e velocidade de varredura, foram mantidos em $0,01 \text{ mol L}^{-1}$, 70 ciclos e $0,1 \text{ V s}^{-1}$, respectivamente.

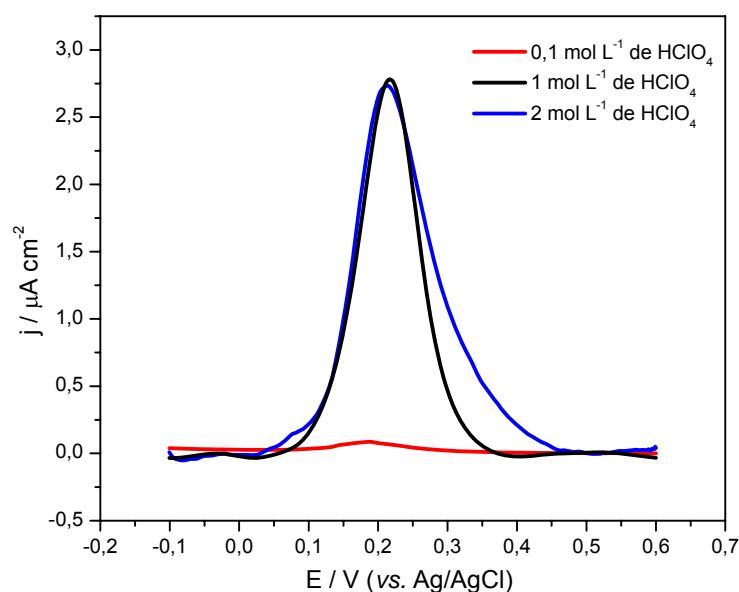


FIGURA 3.7 - Voltamogramas de pulso diferencial obtidos com eletrodo de 1-PAN eletropolimerizado em diferentes concentrações de HClO_4 : 0,1, 1 e 2 mol L^{-1} . Na presença de DA $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em meio de tampão fosfato pH 6,5; ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$).

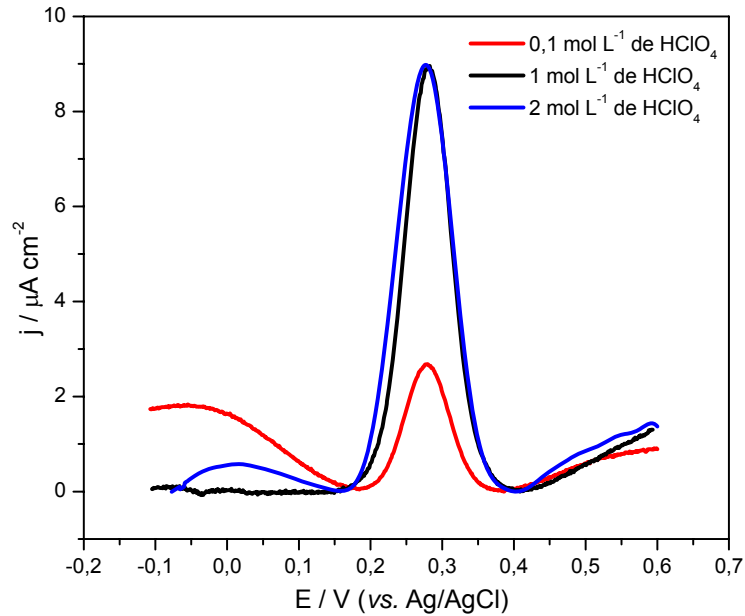


FIGURA 3.8 - Voltamogramas de pulso diferencial obtidos com eletrodo de 1,5-PDAN eletropolimerizado em diferentes concentrações de HClO_4 : 0,1, 1 e 2 mol L^{-1} . Na presença de DA $1,0 \times 10^{-3}$ mol L^{-1} em meio de solução fosfato pH 5,0; ($a = 2$ mV, $t_p = 40$ ms e $v = 0,01$ V s^{-1}).

Com os resultados obtidos verificou-se que os eletrodos polimerizados na concentração de 0,1 mol L^{-1} de HClO_4 , não apresentaram resposta satisfatória para determinação de dopamina. Este comportamento pode decorrer do fato de o monômero possuir uma menor solubilidade nesta concentração ocasionando uma diminuição no rendimento do polímero dopado. Os eletrodos preparados em concentração de 1,0 e 2,0 mol L^{-1} , resultaram em uma resposta de corrente maior para determinação de dopamina, não havendo variação significativa nas intensidades de correntes. Utilizou-se como preferencial a síntese em meio de 1,0 mol L^{-1} de HClO_4 , em função basicamente da economia de reagentes.

3.1.4. Caracterização morfológica dos filmes poliméricos

A microscopia eletrônica de varredura (MEV) foi utilizada para avaliar a morfologia dos filmes de 1-PAN e 1,5-PDAN obtidos sobre eletrodo de platina, a partir de soluções de seus monômeros. As medidas de MEV foram realizadas nos

filmes recém polimerizados sobre placas de silício recobertas com platina. Nas figuras que seguem, é possível visualizar as diferenças expressivas entre os filmes.

Na Figura 3.9 são apresentadas imagens de MEV de um filme obtido a partir do 1-PAN polimerizado eletroquimicamente em meio de HClO_4 em diferentes escalas. A estrutura do filme apresenta-se regular com a formação de grânulos definidos distribuídos ao longo da superfície, no entanto, foi observado o aparecimento de pontos brancos nas imagens, os quais podem indicar a presença de impurezas originárias, possivelmente, dos resíduos da síntese do polímero ou ainda da adsorção de poeira na superfície do filme ou do substrato. Este resultado difere dos obtidos para a superfície do filme de 1,5-PDAN, polimerizado de forma semelhante ao 1-PAN, o qual apresenta uma estrutura porosa conforme visto na Figura 3.10.

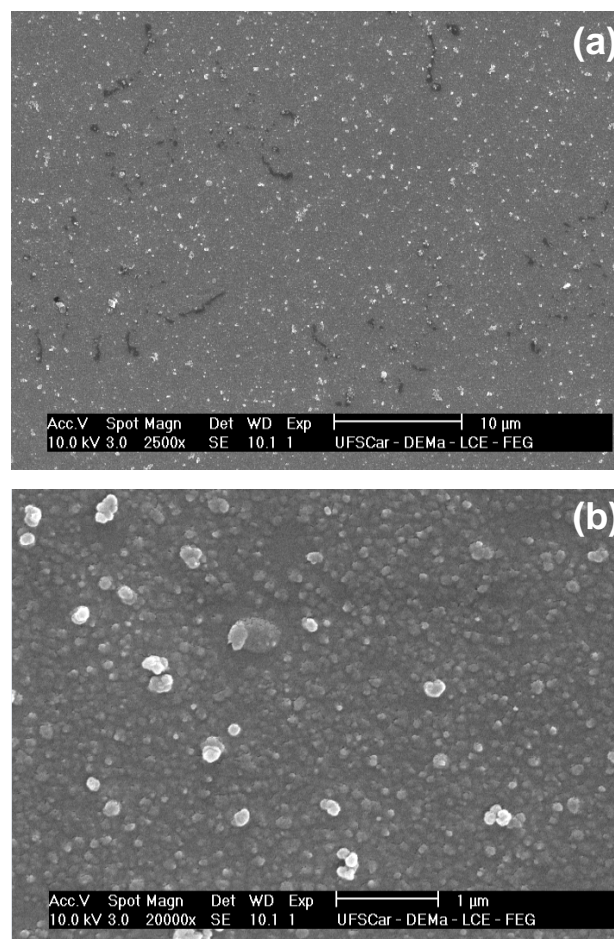


FIGURA 3.9 – Micrografias da superfície do filme de 1-PAN sobre o eletrodo de platina obtidas do filme recém polimerizado, em escalas de 10 µm (a) e 1 µm (b); (Condições de síntese: 70 ciclos, 0,01 mol L⁻¹ do monômero e 1 mol L⁻¹ de HClO_4).

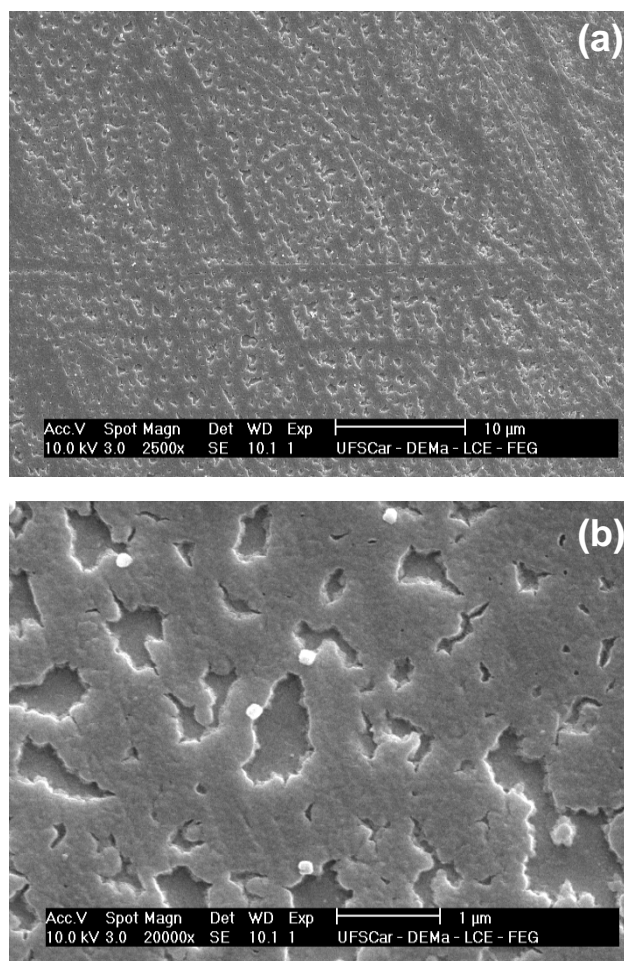


FIGURA 3.10 – Micrografias da superfície do filme de 1,5-PDAN sobre o eletrodo de platina obtidas do filme recém polimerizado, em escalas de 10 µm (a) e 1 µm (b); (Condições de síntese: 70 ciclos, 0,01 mol L⁻¹ do monômero e 1 mol L⁻¹ de HClO₄).

3.2. Avaliação dos eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN para a dopamina

Foram realizados experimentos de voltametria cíclica e de pulso diferencial com os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN, visando avaliar as características analíticas destes eletrodos para a dopamina. Ademais, verificou-se a influência de um pré-tratamento aplicado aos eletrodos na resposta voltamétrica para dopamina. Visto que, não há relatos na literatura do uso destes eletrodos para dopamina, bem como da utilização do pré-tratamento catódico. As condições experimentais foram otimizadas a fim de desenvolver um procedimento para a determinação de dopamina em amostras de formulações farmacêuticas.

3.2.1. Voltametria Cíclica

Foram realizados experimentos preliminares de voltametria cíclica para observar a presença de processos de oxidação e redução da dopamina com os eletrodos de 1-PAN, 1,5-PDAN e platina.

Primeiramente estudou-se o comportamento eletroquímico do eletrodo de platina na presença de dopamina. A Figura 3.11 apresenta o voltamograma cíclico obtido com o eletrodo de platina para oxidação da dopamina $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, em meio de tampão fosfato pH 6,5 a uma velocidade de varredura de $0,1 \text{ V s}^{-1}$, no intervalo de potencial variando entre -0,2 e 0,6 V. Os processos de oxidação e redução de dopamina neste eletrodo de platina ocorreram nos potenciais de pico de 0,38 e 0,09 V, respectivamente.

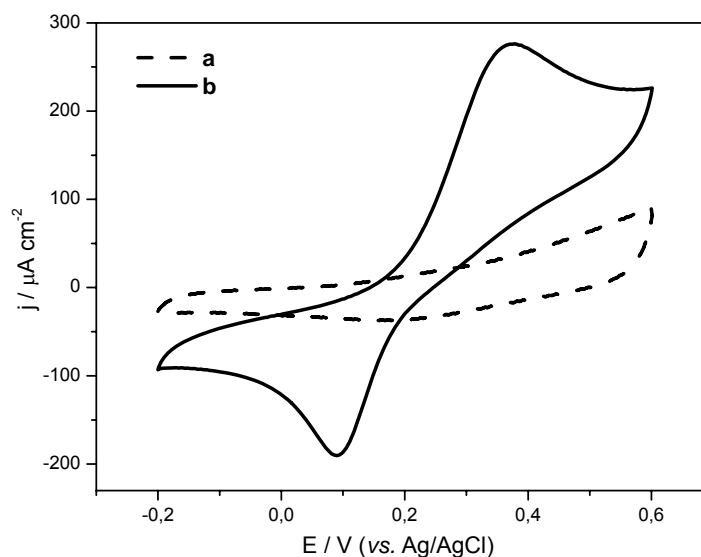


FIGURA 3.11 – Voltamogramas cíclicos com eletrodo de platina sem modificação, na ausência (a) e na presença de DA $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ (b), em meio de tampão fosfato pH 6,5.

No eletrodo de 1,5-PDAN este processo também é observado. Na Figura 3.12 são apresentados os voltamogramas cíclicos obtidos para o eletrodo de 1,5-PDAN em solução de dopamina $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, no intervalo de potencial entre -0,2 e 0,6 V em meio de solução fosfato pH 5,0 à uma velocidade de varredura de $0,1 \text{ V s}^{-1}$. Na qual se observa os picos de oxidação e redução da dopamina que ocorrem em potenciais de 0,34 e 0,23 V, respectivamente. O perfil voltamétrico e os potenciais de oxidação e redução neste caso são diferentes daqueles obtidos com o eletrodo de platina, isso por se tratar de um eletrodo modificado e devido às características particulares do eletrodo de 1,5-PDAN que serão estudadas no decorrer do trabalho.

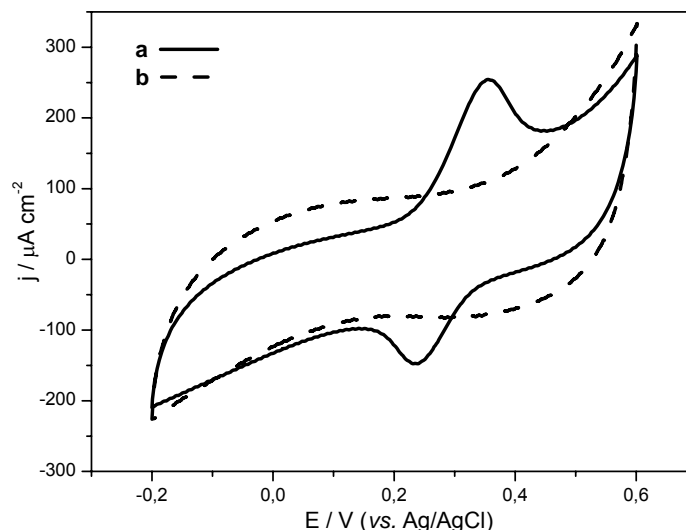


FIGURA 3.12 – Voltamogramas cíclicos com eletrodo de 1,5-PDAN, na ausência (a) e na presença de DA $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ (b), em meio de solução fosfato pH 5,0, $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$.

Ao utilizar o eletrodo de 1-PAN observou-se que o processo de oxidação da dopamina não foi detectado, conforme mostra a Figura 3.13 os voltamogramas cíclicos obtidos em solução de dopamina $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em meio contendo tampão fosfato pH 6,5. A princípio deduziu-se que este eletrodo não promovia a reação de oxidação e redução de dopamina, sendo, portanto eletroquimicamente inativo, indicando neste caso a necessidade de um pré-tratamento eletroquímico do eletrodo de 1-PAN antes de realizar a oxidação de dopamina. Pré-tratamento este, já estudado em nosso grupo¹⁰⁹.

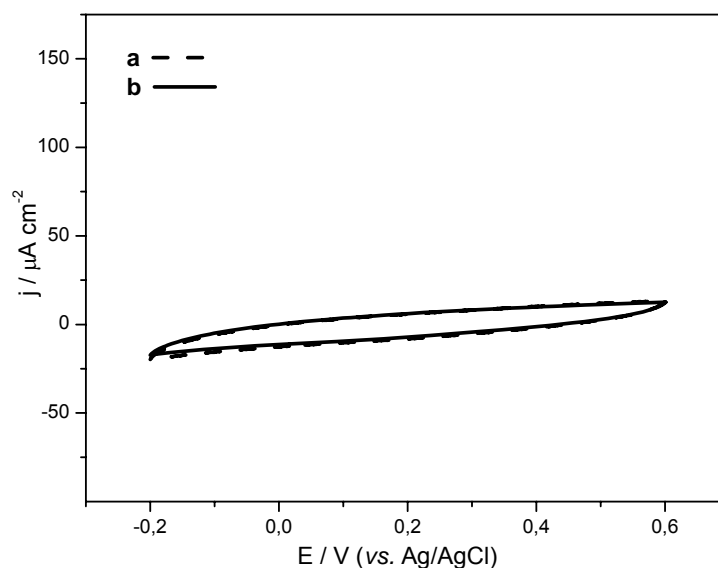


FIGURA 3.13 – Voltamogramas cíclicos do eletrodo de 1-PAN na ausência (a) e na presença de DA $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ (b), em meio de tampão fostato pH 6,5, $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$.

3.2.2 Pré-tratamento eletroquímico dos eletrodos

Vários trabalhos na literatura utilizando eletrodos modificados com polímeros condutores, especificamente o polipirrol e derivados, lançaram mão do efeito da superoxidação a fim de se obter resposta para detecção de dopamina^{109,110}. No entanto, os filmes que são submetidos a uma superoxidação podem sofrer um processo de degradação, ou seja, a quebra das ligações conjugadas que levam a perda de suas propriedades eletroquímicas com consequente diminuição da condutividade, apresentando um comportamento de polímero comum. No caso do eletrodo de 1-PAN, o filme não precisou ser superoxidado para atingir o resultado desejado, sendo necessário somente um pré-tratamento catódico do eletrodo aplicando-se um potencial de condicionamento.

Estudos realizados em nosso grupo de pesquisa utilizando eletrodos de poli (1-aminoantraceno) e polianilina¹¹¹ polimerizados eletroquimicamente em substrato de platina indicaram a necessidade de um pré-tratamento eletroquímico, aplicando-se um potencial suficientemente negativo nestes eletrodos, sendo que após este pré-tratamento os eletrodos passaram a responder para as catecolaminas¹⁰⁹.

Diante disso, optou-se por realizar este pré-tratamento catódico nos eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN com o objetivo de avaliar a resposta eletroquímica para dopamina e outros analitos estudados neste trabalho. Foi aplicado aos eletrodos um potencial de condicionamento de -0,7 V por 3 s. A Figura 3.14 mostra os voltamogramas cíclicos obtidos em tampão fosfato pH 6,5, na ausência e na presença de dopamina $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ com o eletrodo de 1-PAN após o pré-tratamento catódico. Observa-se a resposta do eletrodo à dopamina, na qual é possível distinguir os processos catódicos e anódicos. Verificou-se que o pré-tratamento levou a um deslocamento do potencial de pico para valores mais negativos, quando comparados com eletrodo de platina. Por outro lado, a corrente capacitiva foi aumentada tanto na resposta em tampão quanto em dopamina, comparada a resposta obtida sem o pré-tratamento, já visto na Figura 3.13, sendo um indicativo de que o pré-tratamento catódico alterou as propriedades do polímero.

A aplicação do potencial de pré-tratamento pode levar a uma mudança estrutural do filme polimérico, que pode causar uma variação conformacional¹¹², afetando as suas propriedades eletrocatalíticas. Portanto, este procedimento viabiliza o processo de transferência de elétrons entre a interface eletrodo\solução, facilitando a interação com as moléculas do analito, consequentemente o polímero passa a apresentar propriedade eletrocatalítica para dopamina. Permitindo a sua aplicação na determinação de dopamina.

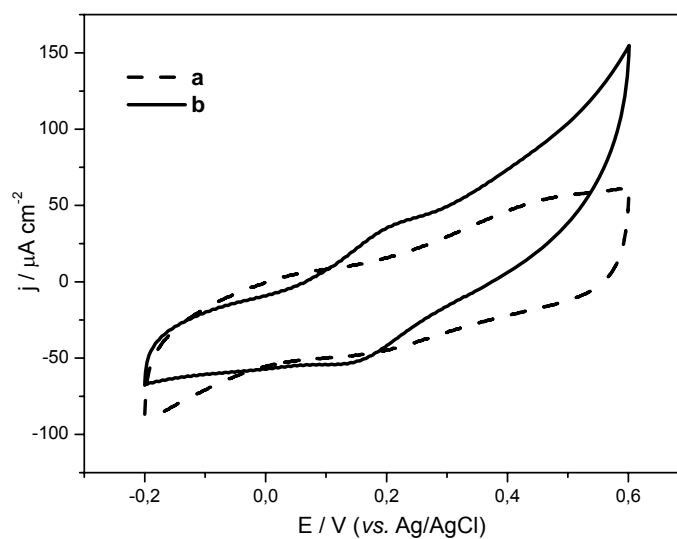


FIGURA 3.14 – Voltamogramas cíclicos do eletrodo de 1-PAN, na ausência (a) e na presença de DA $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ (b), após o pré-tratamento catódico, aplicando-se -0,7 V por 3 s, em meio de tampão fosfato pH 6,5, $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$.

Apesar do eletrodo de 1,5-PDAN não necessitar de um pré-tratamento catódico, uma vez que este apresenta resposta para dopamina, estudou-se a influência do potencial aplicado neste eletrodo. Na Figura 3.15 são apresentados os voltamogramas cíclicos para dopamina sobre o eletrodo de 1,5-PDAN sem e com o pré-tratamento catódico aplicando-se o potencial de -0,7 V em 3 s. O voltamograma referente ao eletrodo com o pré-tratamento mostrou-se com picos melhores definidos, porém não foram observadas diferenças significativas entre os resultados obtidos, em termos de densidade de corrente e deslocamento de pico, conforme foi observado anteriormente com o eletrodo de 1-PAN. Este comportamento pode ser explicado provavelmente pela presença de mais um grupamento amina na estrutura deste polímero, que pode auxiliar na reação de oxidação da dopamina. Este fato está em concordância com o que ocorre com o poliamidoamina (PAMAM) um sistema que tem sido estudado atualmente por possuir uma elevada quantidade de grupos NH_2 na sua molécula^{113,114}.

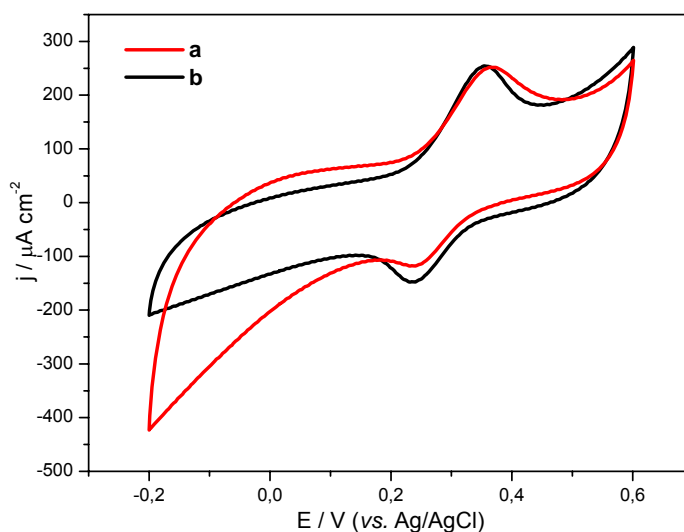


FIGURA 3.15 – Voltamogramas cíclicos do eletrodo de 1,5-PDAN para DA $1,0 \times 10^{-3}$ mol L^{-1} em meio de solução fosfato pH 5,0 sem (a) e com (b) o pré-tratamento catódico, aplicando-se -0,7 V por 3 s, $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$.

O efeito do pré-tratamento dos eletrodos foi investigado por meio da técnica de voltametria de pulso diferencial. Na Figura 3.16 são apresentados os voltamogramas obtidos para o eletrodo de 1-PAN em dopamina $1,0 \times 10^{-3}$ mol L^{-1} em

meio de tampão fosfato pH 6,5 sem e com o pré-tratamento aplicando-se o potencial de -0,7 por 3 s.

Analisando a Figura 3.16 observa-se que semelhantemente aos voltamogramas cíclicos, vistos anteriormente, o emprego do pré-tratamento catódico fez aumentar consideravelmente a densidade de corrente obtidas para dopamina.

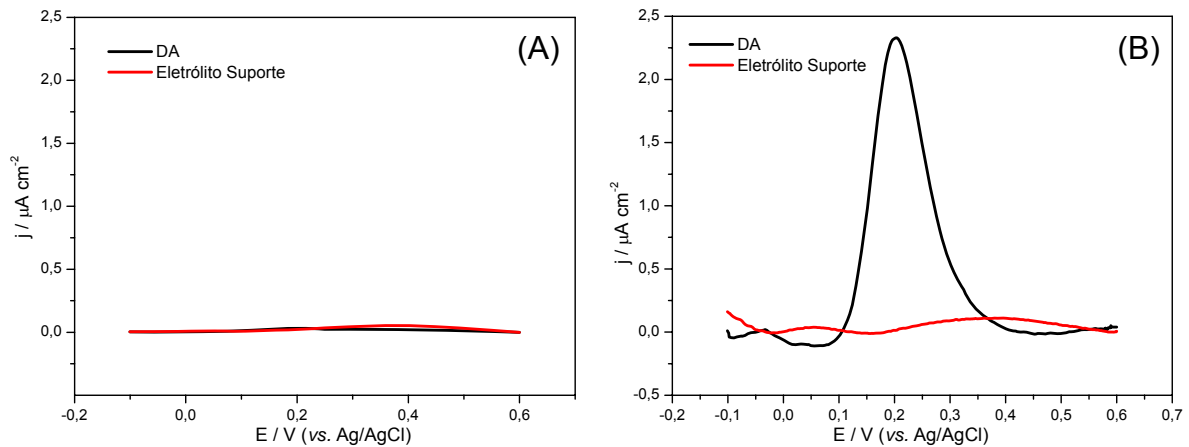


FIGURA 3.16 – Voltamogramas de pulso diferencial com o eletrodo de 1-PAN para DA $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ em meio de tampão fosfato pH 6,5 sem (A) e com (B) o pré-tratamento catódico, aplicando-se -0,7 V por 3 s, ($a = 2$ mV, $t_p = 40$ ms e $v = 0,01$ V s⁻¹).

Avaliou-se a influência do pré-tratamento catódico utilizando a técnica de voltametria de pulso diferencial no eletrodo de 1,5-PDAN conforme a Figura 3.17 (A) e (B). O efeito do potencial aplicado de -0,7 V por 3 s neste eletrodo ocorreu de forma sutil, diferentemente do eletrodo de 1-PAN. Nos voltamogramas que seguem observa-se uma diferença no potencial de pico para a oxidação de dopamina de 0,30 V com o eletrodo sem o pré-tratamento para 0,28 V com o eletrodo com o pré-tratamento, ou seja, houve um pequeno deslocamento de potencial para valores mais negativos quando se aplicou o potencial de pré-tratamento catódico. Ademais, o eletrodo com o pré-tratamento obteve maiores intensidades de corrente de pico e um perfil voltamétrico melhor definido.

Dessa forma para os estudos posteriores o pré-tratamento catódico foi realizado nos eletrodos antes de cada medida. Vale ressaltar que, uma vez que este potencial é aplicado aos eletrodos, estes não voltam à resposta voltamétrica inicial, como no caso do eletrodo de 1-PAN.

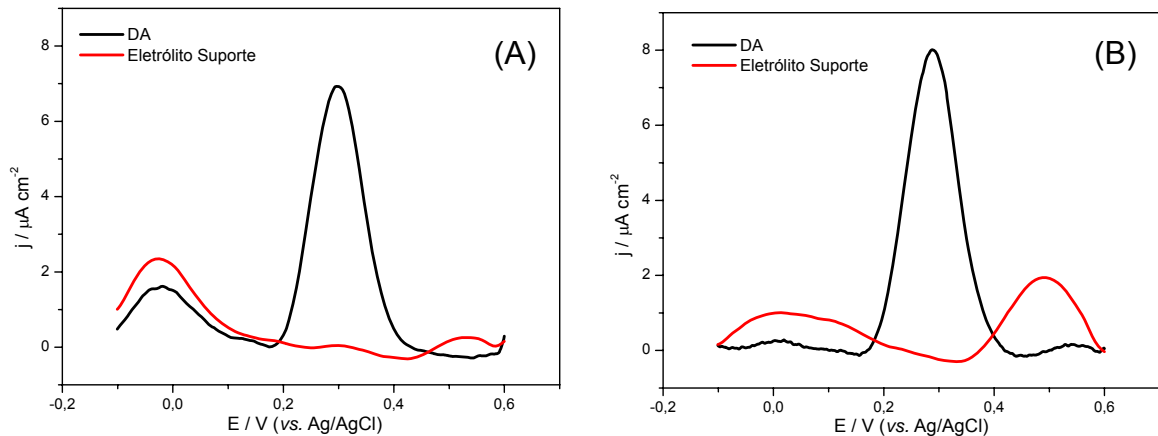


FIGURA 3.17 – Voltamogramas de pulso diferencial com o eletrodo de 1,5-PDAN para DA $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ em meio de solução fosfato pH 5,0 sem (A) e com (B) o pré-tratamento catódico, aplicando-se -0,7 V por 3 s, ($a = 2$ mV, $t_p = 40$ ms e $v = 0,01$ V s⁻¹).

3.2.3. Estudo do efeito do eletrólito de suporte

Após o estudo do pré-tratamento catódico dos eletrodos, fez-se necessário uma avaliação do efeito do eletrólito de suporte com a finalidade de se encontrar o melhor meio para determinação de dopamina. Para tanto, foram realizados experimentos de voltametria cíclica em solução de dopamina $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ em diferentes eletrólitos de suporte, tais como: tampão fosfato pH 6,5, tampão acetato pH 5,0 e tampão BR pH 6,5 para o eletrodo 1-PAN e solução fosfato, tampão acetato e tampão BR todos em pH 5,0 para o eletrodo 1,5-PDAN.

Os voltamogramas cíclicos obtidos para dopamina nos diferentes eletrólitos com o eletrodo de 1-PAN são apresentados na Figura 3.18. Observa-se que os voltamogramas obtidos em meio de tampão acetato e BR apresentaram picos distorcidos indicando que o processo redox para dopamina é desfavorecido nestes meios. No entanto, em tampão fosfato obteve-se uma melhor resposta para o processo de oxidação e redução da dopamina com um perfil voltamétrico melhor definido.

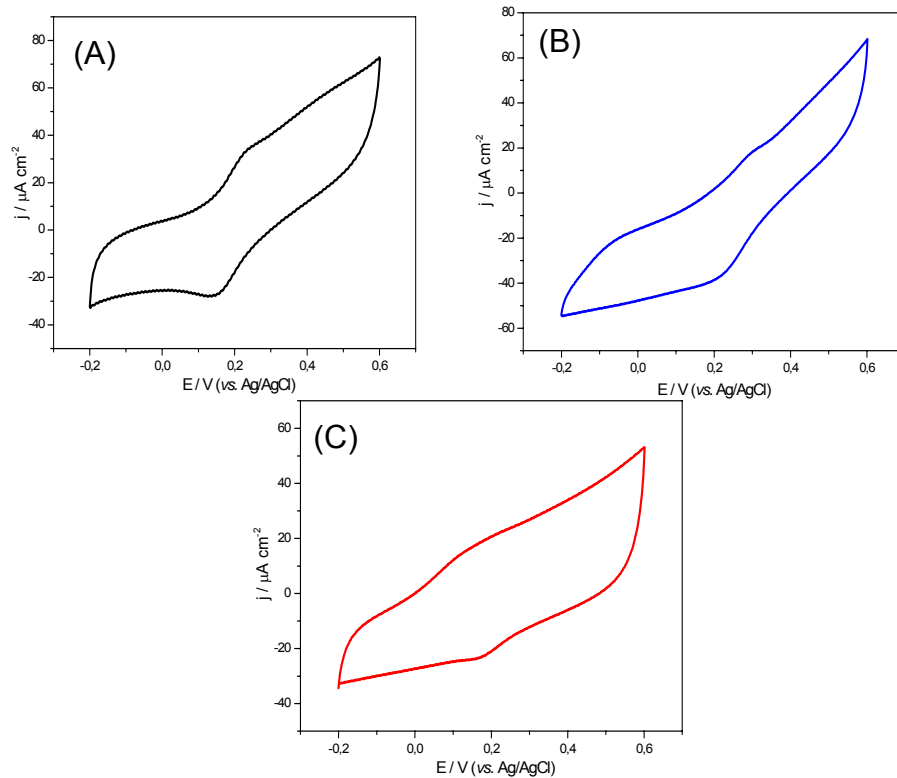


FIGURA 3.18 – Voltamogramas cíclicos sobre eletrodo de 1-PAN para DA $1,0 \times 10^{-3}$ mol L $^{-1}$ em diferentes eletrólitos suporte: (A) tampão fosfato pH 6,5, (B) tampão acetato pH 5,0 e (C) tampão BR pH 6,5, $v = 0,05$ V s $^{-1}$.

Os voltamogramas cíclicos da Figura 3.19 são resultados dos estudos dos diferentes eletrólitos de suporte para o eletrodo de 1,5-PDAN. Observa-se que os picos de oxidação da dopamina ocorrem em potenciais bem próximos, porém em solução fosfato observa-se um aumento nos valores de densidades de corrente, além de um melhor perfil voltamétrico.

Com base nestes resultados, o eletrólito de suporte escolhido para os estudos posteriores com os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN foi o tampão fosfato pH 6,5 e pH 5,0, respectivamente, por favorecerem o processo de oxidação e redução de dopamina e conseqüentemente a obtenção de um perfil voltamétrico melhor definido.

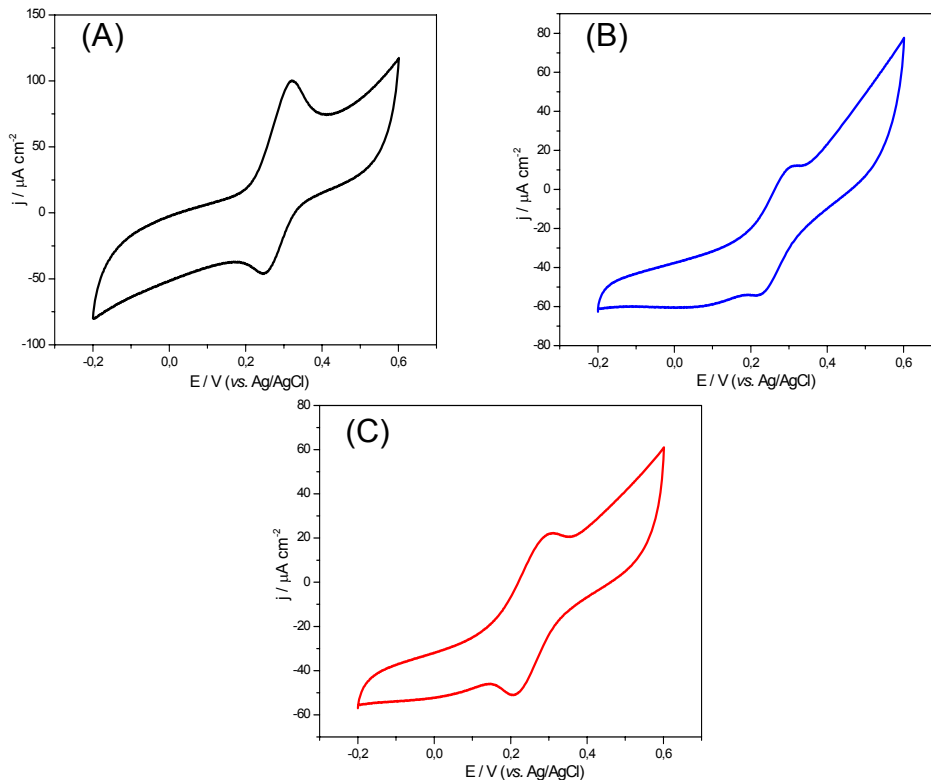


FIGURA 3.19 – Voltamogramas cíclicos do eletrodo de 1,5-PDAN para DA $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ em diferentes eletrólitos suporte: (A) solução fosfato pH 5,0, (B) tampão acetato pH 5,0 e (C) tampão BR pH 5,0, $v = 0,05$ V s⁻¹.

3.2.4. Voltametria de Pulso Diferencial

Continuando os estudos da avaliação analítica dos eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN, verificou-se o comportamento destes eletrodos utilizando a técnica de voltametria de pulso diferencial. Foram realizadas medidas prévias em meio de dopamina com o eletrodo de platina para avaliar as densidades de correntes de pico, assim como em que potencial ocorre à oxidação da dopamina com o propósito de comparar estes resultados com os obtidos com os eletrodos 1-PAN e 1,5-PDAN.

Na Figura 3.20 são apresentados os voltamogramas de pulso diferencial do eletrodo de platina em dopamina $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ em meio de tampão fosfato pH 6,5. Ao sobrepor o voltamograma obtido com a platina com o obtido com o eletrodo de 1-PAN nas mesmas condições, ilustrado na Figura 3.21, observa-se que embora as intensidades de corrente de pico para o eletrodo de 1-PAN não sejam tão satisfatórias quanto em platina o pico de oxidação da dopamina ocorre em potenciais mais negativos sobre este eletrodo, em torno de 0,2 V, sendo que em

platina este pico atinge uma corrente máxima em 0,3 V. Além disso, o perfil voltamétrico apresenta uma melhor definição de pico para o eletrodo de 1-PAN como é observado na Figura 3.21.

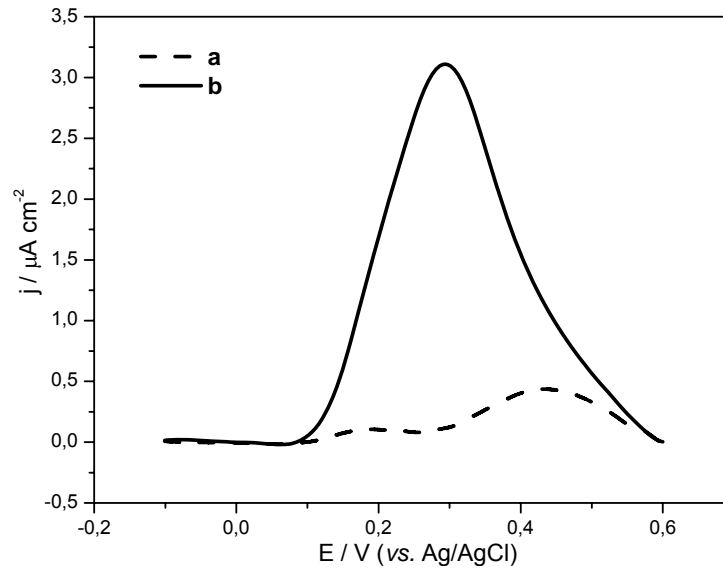


FIGURA 3.20 – Voltamogramas de pulso diferencial do eletrodo platina, na ausência (a) e na presença de DA $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ (b), em meio de tampão fosfato pH 6,5, ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$).

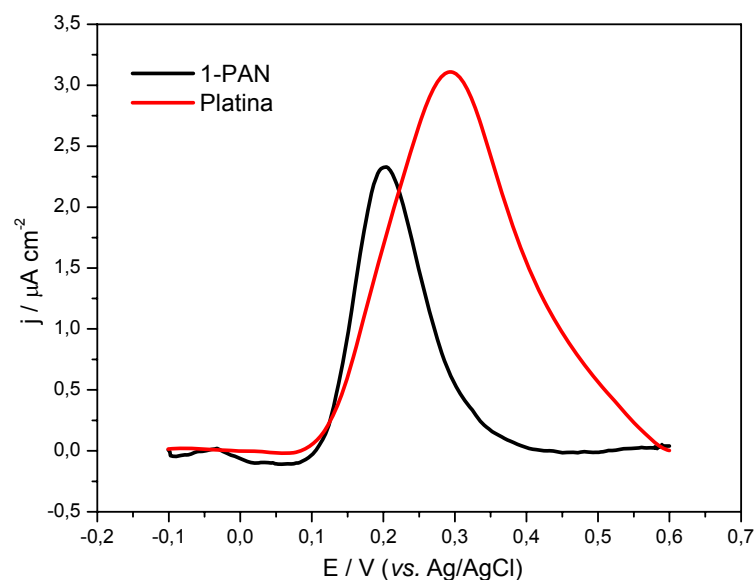


FIGURA 3.21 – Voltamogramas de pulso diferencial do eletrodo platina e eletrodo 1-PAN para DA $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em meio de tampão fosfato pH 6,5, ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$).

Da mesma forma, avaliou-se o eletrodo de 1,5-PDAN em comparação com o eletrodo de platina. Na Figura 3.22 são apresentados os voltamogramas de pulso diferencial dos eletrodos de platina e 1,5-PDAN em dopamina $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em meio de solução fosfato pH 5,0. Neste caso o eletrodo de 1,5-PDAN destaca-se em relação ao eletrodo de platina por apresentar melhor definição de pico e elevada densidade de corrente, apesar do potencial de pico de oxidação da dopamina serem muito próximos.

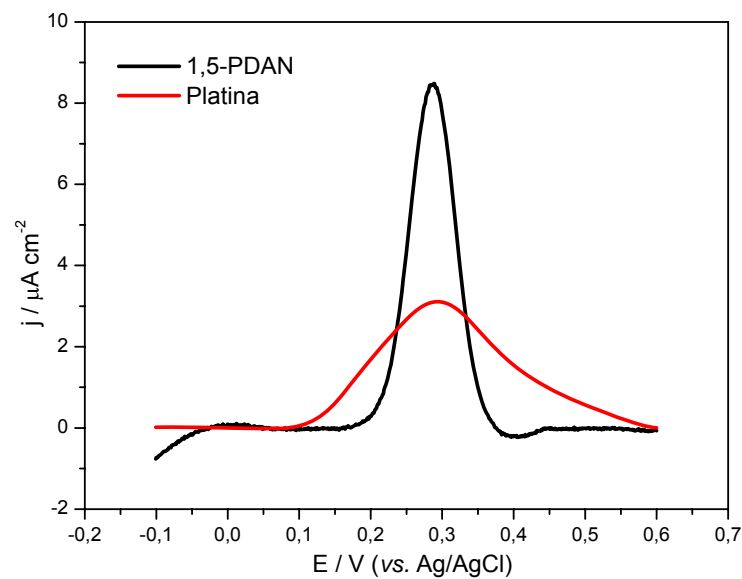


FIGURA 3.22 – Voltamogramas de pulso diferencial sobre eletrodo platina sem modificação e 1,5-PDAN para DA $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em meio de solução fosfato pH 5,0, ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$).

3.2.4.1. Otimização dos parâmetros da voltametria de pulso diferencial

O desenvolvimento do método analítico para determinação de dopamina em formulação farmacêutica foi realizado pela utilização dos eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN em conjunto com a técnica de voltametria de pulso diferencial. Para tanto é de grande importância a otimização dos parâmetros desta técnica para se obter as melhores respostas. Desta forma, os parâmetros velocidade de varredura, tempo de duração de pulso e amplitude de pulso foram avaliados.

Inicialmente estudou-se a velocidade de varredura (v) no intervalo de 0,003 a $0,02 \text{ V s}^{-1}$, e foram mantidos em 40 ms e 0,002 V os parâmetros de tempo

de duração do pulso e amplitude de pulso, respectivamente. Na Figura 3.23 são apresentados os voltamogramas de pulso diferencial obtidos com diferentes velocidades com os eletrodos de 1-PAN (A) e 1,5-PDAN (B). Observa-se que as velocidades de 0,003, 0,005 e 0,02 V s^{-1} resultaram em voltamogramas com baixas correntes e picos alargados para o eletrodo de 1-PAN. Para o eletrodo de 1,5-PDAN, na Figura 3.23 (B), os picos se mostraram mais bem definidos em todas as velocidades, porém em velocidade de 0,01 V s^{-1} obteve-se o maior valor de corrente.

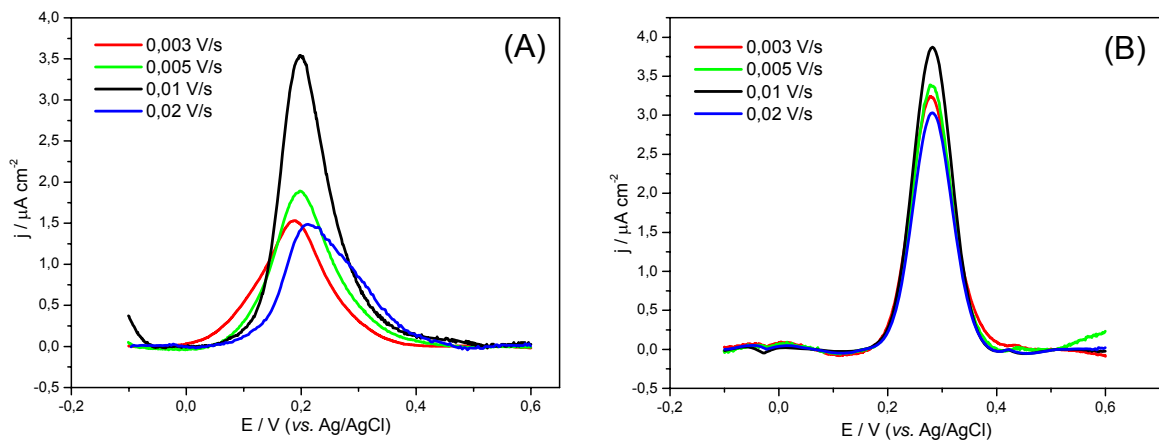


FIGURA 3.23 – Voltamogramas de pulso diferencial em solução de DA $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ para valores de velocidade de 0,003, 0,005, 0,01 e 0,02 V s^{-1} . (A) Eletrodo de 1-PAN e (B) 1,5-PDAN. Condições: $a = 2 \text{ mV}$ e $t_p = 40 \text{ ms}$.

A Figura 3.24 (A) e (B) apresenta a influência da corrente de pico em função da variação da velocidade de varredura, nestes gráficos observa-se que a intensidade do sinal de corrente para a dopamina aumenta até a velocidade de 0,01 V s^{-1} . Desta forma, optou-se por trabalhar com esta velocidade de varredura.

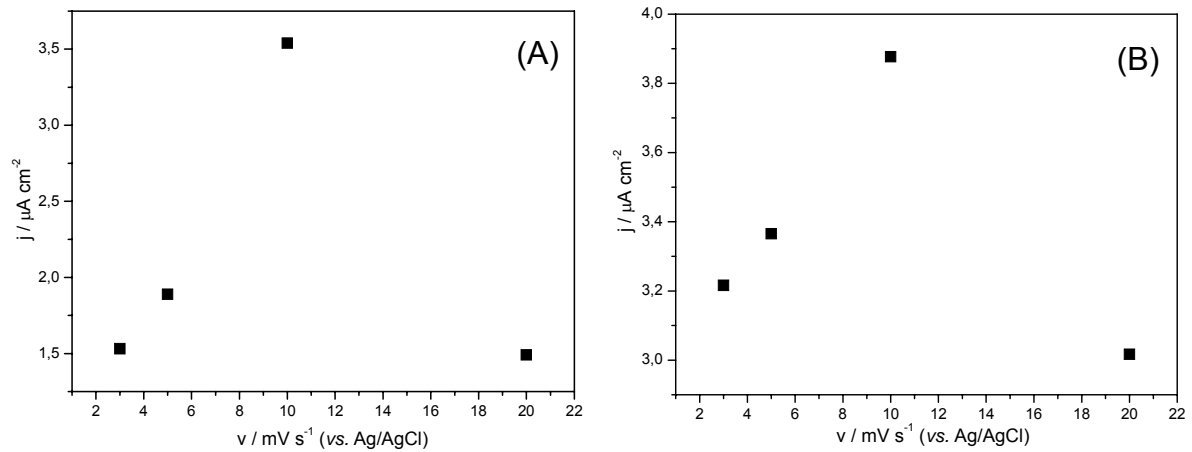


FIGURA 3.24 – Corrente de pico em função da velocidade de varredura. (A) Eletrodo de 1-PAN e (B) 1,5-PDAN.

Para o estudo do tempo de duração de pulso (t_p) foi avaliado um intervalo de 20 a 100 ms, mantendo-se constante a velocidade de varredura em $0,01 \text{ V s}^{-1}$ e a amplitude de pulso em $0,002 \text{ V}$. Os voltamogramas de pulso diferencial obtidos para dopamina nos diferentes valores de duração de pulso para os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN são apresentados na Figura 3.25. Pela figura verifica-se que há uma diminuição na corrente de pico com o aumento dos valores de t_p e conseqüentemente uma perda na sensibilidade analítica, além do aparecimento de ruídos nos pulsos de 80 e 100 ms. Na Figura 3.26 observa-se o comportamento da corrente de pico em função da variação do tempo de duração de pulso para os eletrodos 1-PAN e 1,5-PDAN, (A) e (B), respectivamente. Sendo assim, o tempo de duração de pulso selecionado para o desenvolvimento deste trabalho foi de 40 ms.

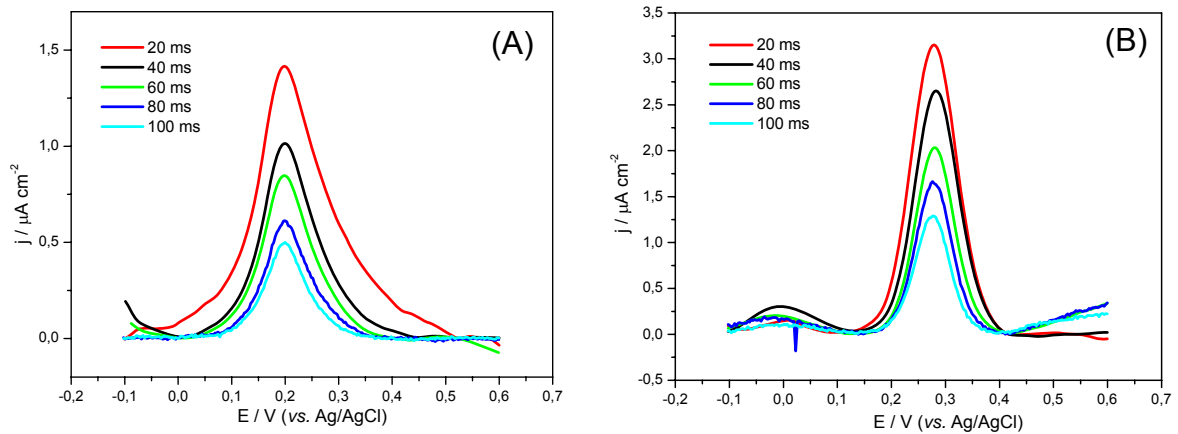


FIGURA 3.25 – Voltamogramas de pulso diferencial em solução de DA $1,0 \times 10^{-3}$ mol L^{-1} para valores de tempo de duração de pulso de 20, 40, 60, 80 e 100 ms. (A) Eletrodo de 1-PAN e (B) 1,5-PDAN. Condições: $v = 0,01$ V s^{-1} e $a = 2$ mV.

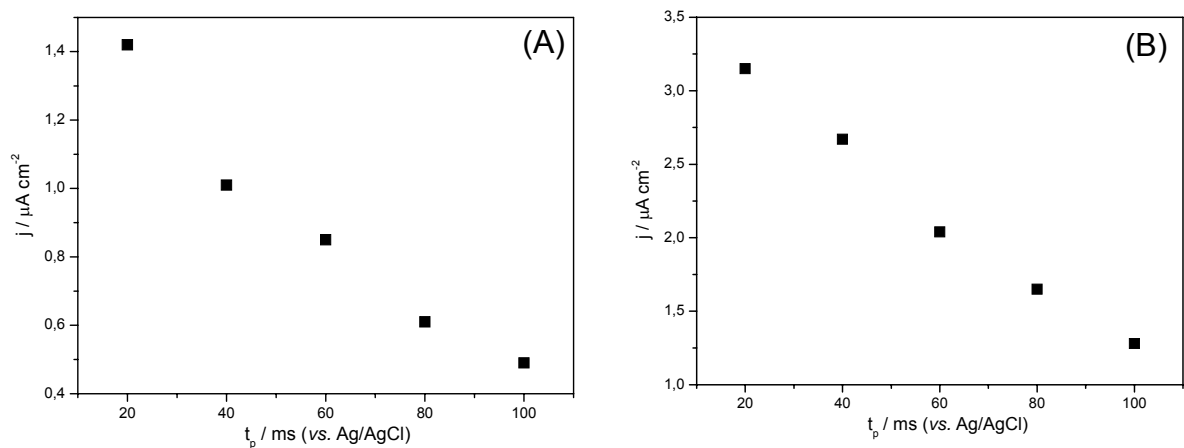


FIGURA 3.26 – Corrente de pico em função da variação do tempo de duração de pulso. (A) Eletrodo de 1-PAN e (B) 1,5-PDAN.

O ultimo parâmetro a ser otimizado foi a amplitude de pulso (a). Este estudo foi realizado no intervalo de 0,001 a 0,01 V, sendo fixados os valores de tempo de duração de pulso e velocidade de varredura igual a 40 ms e 0,01 V s^{-1} , respectivamente. A Figura 3.27 mostra os voltamogramas de pulso diferencial da dopamina obtidos em diferentes amplitudes de pulso nos eletrodos 1-PAN (A) e 1,5-PDAN (B). Observa-se que à medida que é aumentada a amplitude de pulso ocorre um aumento na intensidade de corrente de pico, conforme melhor visualizado na Figura 3.28. Neste caso, para os estudos subseqüentes, foi escolhida a amplitude de pulso de 0,002 V devido ao pequeno deslocamento da linha de base.

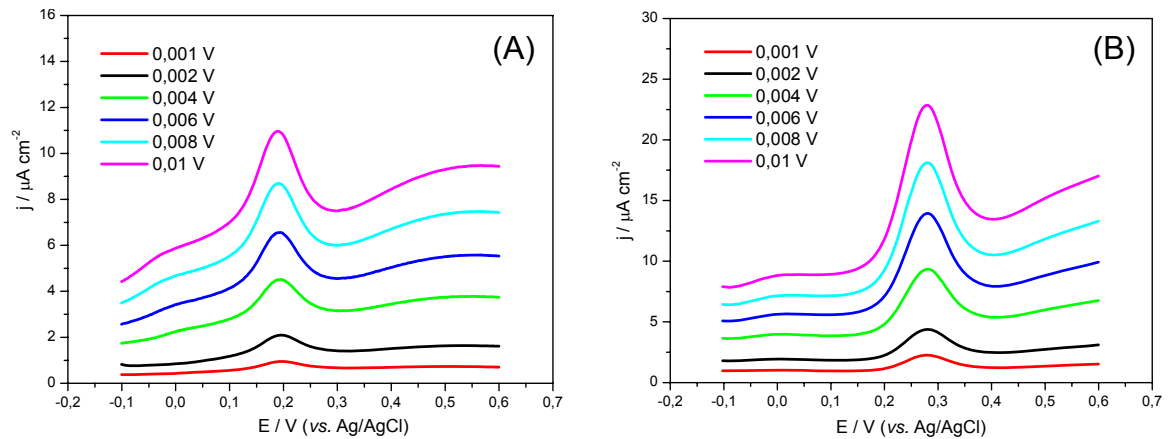


FIGURA 3.27 – Voltamogramas de pulso diferencial em solução de DA $1,0 \times 10^{-3}$ mol L^{-1} para valores de amplitude de pulso de 0,001, 0,002, 0,004, 0,006, 0,008 e 0,01 V. (A) Eletrodo de 1-PAN e (B) 1,5-PDAN. Condições: $v = 0,01$ V s^{-1} e $t_p = 40$ ms.

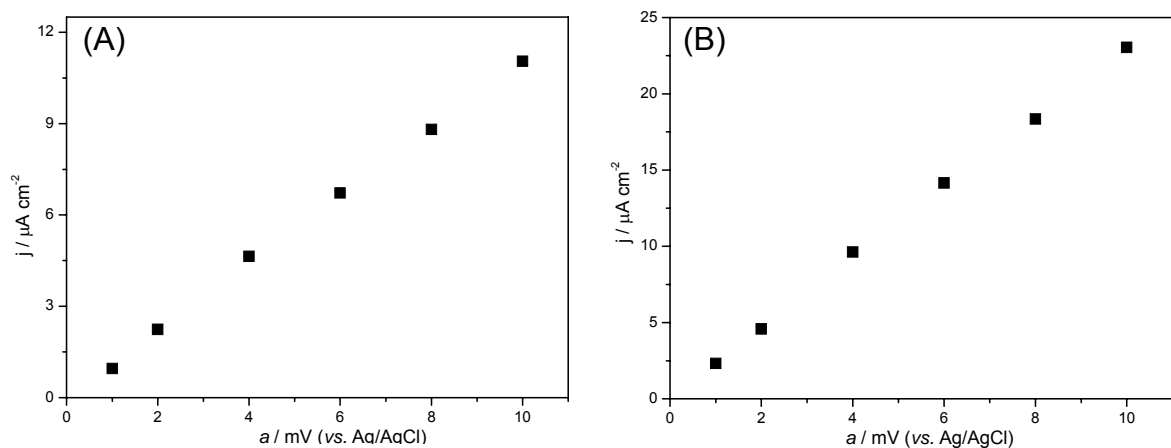


FIGURA 3.28 – Corrente de pico em função da variação da amplitude de pulso. (A) Eletrodo de 1-PAN e (B) 1,5-PDAN.

3.2.4.2. Estudo do efeito do valor do pH do meio

Antes de iniciar os estudos de determinação de dopamina, foram realizadas medidas de voltametria de pulso diferencial, nos eletrodos estudados, variando-se o pH do eletrólito de suporte entre 4,0 e 7,5. Os voltamogramas de pulso diferencial para dopamina em diferentes valores de pH com os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN podem ser visualizados na Figura 3.29. Na Figura 3.29 (A) referente ao eletrodo de 1-PAN, verifica-se um aumento na corrente e um

deslocamento dos picos para potenciais mais negativos até o pH 6,5, acima deste valor, apesar de ocorrer um deslocamento dos picos para potenciais mais negativos, observa-se uma redução nas densidades de correntes. Para o eletrodo de 1,5-PDAN (Figura 3.29 (B)) o maior sinal de corrente e melhor definição de pico foram obtidos em pH 5,0. Na Tabela 3.3 são apresentados os valores de densidades de correntes e potenciais de pico para dopamina obtidas com os eletrodos estudados.

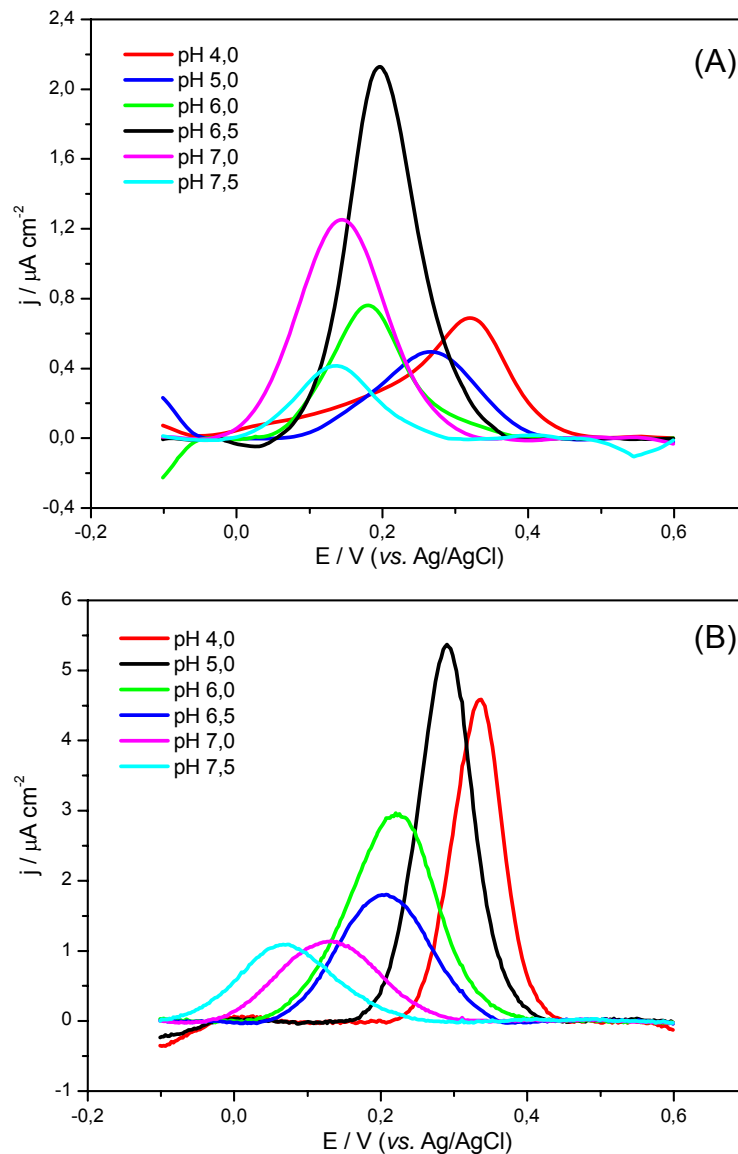


FIGURA 3.29 – Voltamogramas de pulso diferencial em solução de DA $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em meio de solução fosfato $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ em diferentes valores de pH, ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$). (A) Eletrodo de 1-PAN e (B) 1,5-PDAN.

TABELA 3.3 - Valores de corrente e potencial de pico obtidos dos voltamogramas de pulso diferencial utilizando os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN em solução de DA $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, em diferentes valores de pH

pH	1-PAN		1,5-PDAN	
	$j_p / \mu\text{Acm}^{-2}$	E_p / V	$j_p / \mu\text{Acm}^{-2}$	E_p / V
4,0	0,99	0,32	4,58	0,33
5,0	0,49	0,26	5,46	0,28
6,0	0,77	0,18	2,96	0,22
6,5	2,14	0,19	1,79	0,20
7,0	1,26	0,14	1,15	0,13
7,5	0,41	0,13	1,08	0,06

De acordo com os resultados dispostos na tabela os valores de pH 6,5 e 5,0, referentes aos eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN, respectivamente, foram os que apresentaram maiores intensidades de correntes, portanto escolhidos para os estudos subsequentes.

Na Figura 3.30 é apresentado a variação do potencial de pico em função dos valores de pH para os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN, nos quais os resultados obtidos apresentaram uma resposta linear com inclinação próxima a $-0,056 \text{ V pH}^{-1}$, sugerindo a participação de dois prótons e dois elétrons no processo de oxidação da dopamina¹¹⁵.

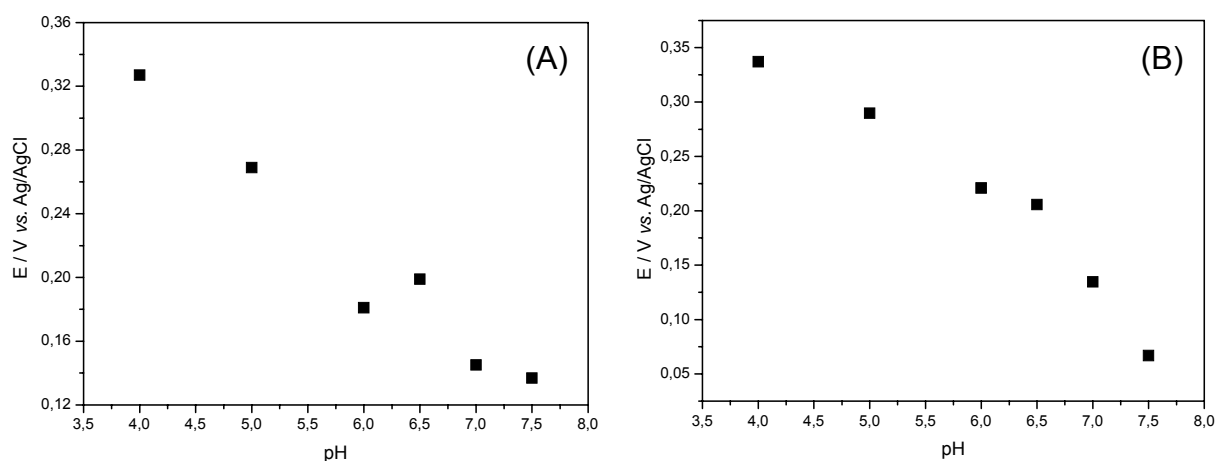


FIGURA 3.30 – Potencial de pico em função do valor do pH do meio para os eletrodos (A) 1-PAN e (B) 1,5-PDAN. (Dados extraídos da Figura 3.29)

3.2.4.3. Estudo de Repetibilidade

A repetibilidade dos eletrodos foi estudada realizando 10 medidas consecutivas em solução de dopamina $1,6 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ em meio de tampão fosfato pH 6,5 e 5,0 para os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN, respectivamente. Na Figura 3.31 são ilustrados os voltamogramas de pulso diferencial. O desvio padrão relativo (DPR) obtido para o eletrodo de 1-PAN foi de 2,70 % e 1,15 % para o eletrodo de 1,5-PDAN. Os eletrodos apresentaram uma boa repetibilidade com um baixo desvio padrão relativo.

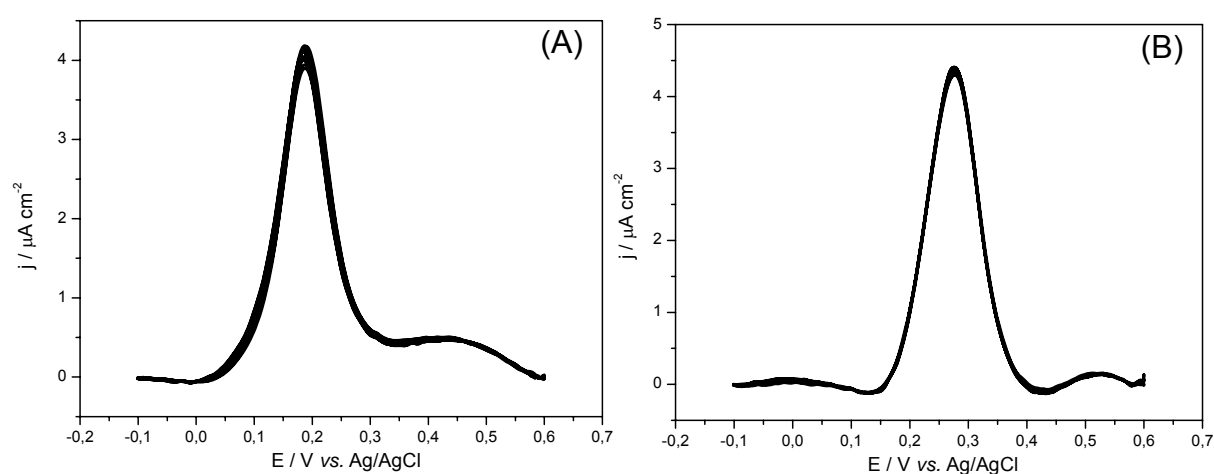


FIGURA 3.31 – Voltamogramas de pulso diferencial em solução de DA $1,6 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ em meio de tampão fosfato $0,1$ mol L⁻¹, em 10 medidas consecutivas. (A) Eletrodo de 1-PAN e (B) 1,5-PDAN, ($a = 2$ mV, $t_p = 40$ ms e $v = 0,01$ V s⁻¹).

3.2.4.4. Estudo da oxidação da Dopamina na presença do Ácido Ascórbico

É de conhecimento da literatura⁴⁸ que o ácido ascórbico (AA) está presente em fluidos biológicos em altas concentrações, em alguns casos cerca de 10 vezes maior que a dopamina, além disso, possui potencial de oxidação na mesma região que a dopamina. Assim fatores como a sensibilidade e seletividade são essenciais para o desenvolvimento de métodos analíticos para determinação de dopamina. No presente trabalho, os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN não foram aplicados em amostras biológicas, porém verificou-se o comportamento destes

frente à oxidação de dopamina na presença de altas concentrações de ácido ascórbico.

Na Figura 3.32 estão sobrepostas as curvas analíticas obtidas de voltamogramas de pulso diferencial obtidas com o eletrodo de 1-PAN em diferentes concentrações de dopamina, no intervalo de $4,5 \times 10^{-5}$ a $3,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, na ausência e presença de ácido ascórbico $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹. Observa-se que a presença de ácido ascórbico na solução de dopamina provoca um aumento nas densidades de correntes, além de levar a um pequeno deslocamento do potencial de pico para valores mais positivos. Na Figura 3.33 pode-se observar os voltamogramas de pulso diferencial correspondentes aos últimos pontos da curva analítica em dopamina $3,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ com e sem ácido ascórbico obtidos com eletrodo de 1-PAN. Este comportamento está previsto na literatura^{49,50}, onde o aumento da densidade de corrente é justificado pela etapa química envolvendo a reação de oxi-redução entre o ácido ascórbico e o produto de oxidação da dopamina (dopaminoquinona). Neste caso, o AA reduz a dopaminoquinona à dopamina, formando dehidroascorbato, levando a um aumento do sinal analítico para a dopamina.

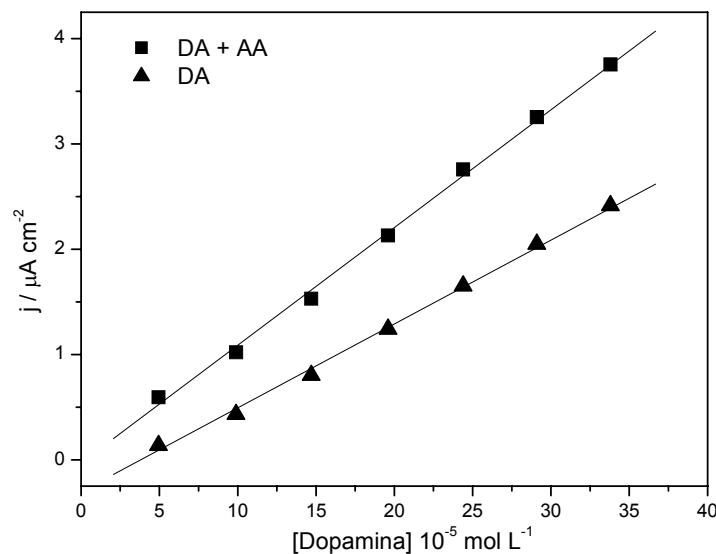


FIGURA 3.32 – Curvas analíticas para dopamina nas concentrações: 4,5, 8,9, 13, 17, 22, 26 e 30 x 10⁻⁵ mol L⁻¹, no eletrodo de 1-PAN, na ausência (▲) e na presença (■) de ácido ascórbico $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹.

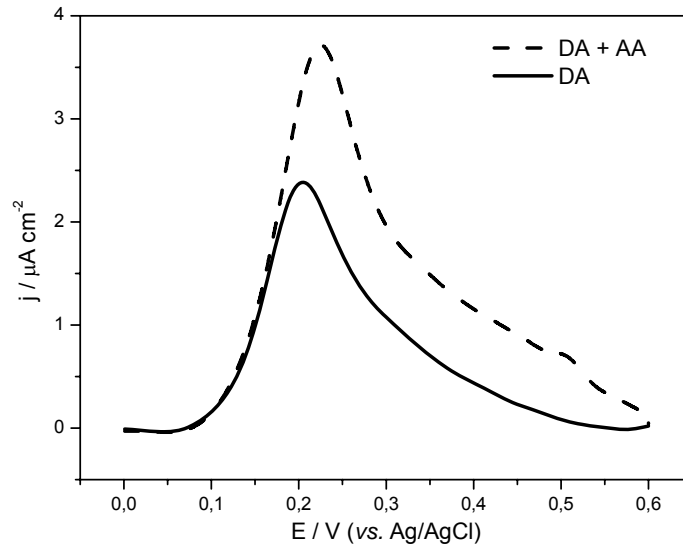


FIGURA 3.33 - Voltamogramas de pulso diferencial para o eletrodo de 1-PAN em dopamina $3,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, na ausência e na presença de ácido ascórbico $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$).

No caso do eletrodo de 1,5-PDAN este comportamento não foi observado, ou seja, a presença de ácido ascórbico não atuou de forma significativa nas intensidades de correntes para dopamina. Na Figura 3.34 são apresentadas as curvas analíticas obtidas dos voltamogramas de pulso diferencial utilizando o eletrodo de 1,5-PDAN em diferentes concentrações de dopamina, no intervalo de $4,5 \times 10^{-5}$ a $3,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, na ausência e presença de ácido ascórbico $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. Neste caso, observa-se um deslocamento de potencial para valores mais positivos na presença de ácido ascórbico, conforme visto na Figura 3.35, nos voltamogramas de pulso diferencial em meio contendo dopamina $3,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ com e sem ácido ascórbico. De acordo com estes resultados o eletrodo de 1,5-PDAN se mostrou com características permissivas à dopamina, uma vez que a presença de ácido ascórbico não levou a uma variação significativa nas correntes para determinação de dopamina.

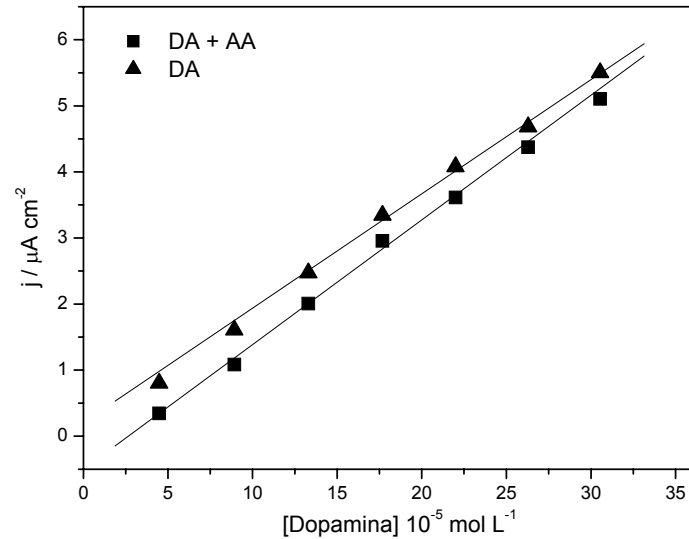


FIGURA 3.34 – Curva analítica para dopamina nas concentrações: 4,5, 8,9, 13, 17, 22, 26 e 30 $\times 10^{-5}$ mol L $^{-1}$, no eletrodo de 1,5-PDAN, na ausência (\blacktriangle) e na presença (\blacksquare) de ácido ascórbico $1,0 \times 10^{-3}$ mol L $^{-1}$.

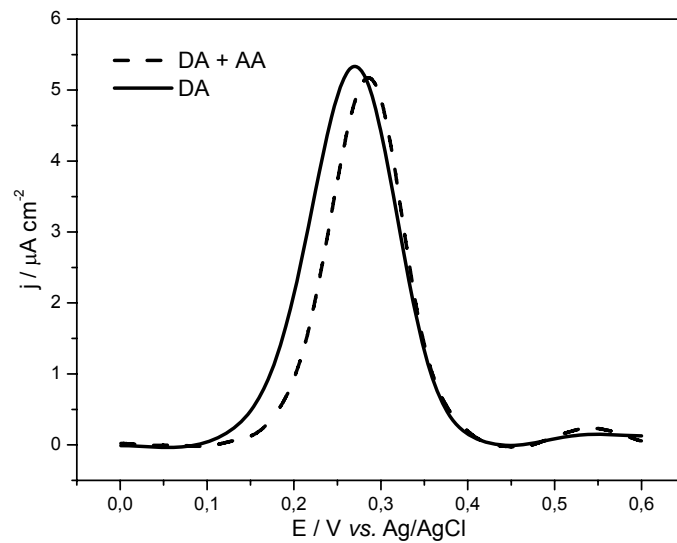


FIGURA 3.35 - Voltamogramas de pulso diferencial com o eletrodo de 1,5-PDAN em dopamina $3,0 \times 10^{-4}$ mol L $^{-1}$, na ausência e na presença de ácido ascórbico $1,0 \times 10^{-3}$ mol L $^{-1}$ ($a = 2$ mV, $t_p = 40$ ms e $v = 0,01$ V s $^{-1}$).

3.2.4.5. Curva Analítica

Após a otimização dos parâmetros experimentais para os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN utilizando a técnica de voltametria de pulso diferencial, curvas analíticas foram construídas para verificar a dependência da resposta eletroquímica destes eletrodos em função da concentração de dopamina. As adições foram realizadas a partir de uma solução padrão na concentração de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ de dopamina. Antes de cada medida foi realizado o pré-tratamento catódico dos eletrodos aplicando-se o potencial de $-0,7 \text{ V}$ por 3 s .

Na Figura 3.36 são apresentados os voltamogramas de pulso diferencial referentes às sucessivas adições de dopamina em tampão fosfato pH 6,5 no intervalo de $0,99$ a $12,2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ no eletrodo de 1-PAN e sua respectiva curva analítica. Observa-se um aumento das intensidades de corrente de pico com o aumento da concentração de dopamina, a qual apresentou um coeficiente de correlação (r) de $0,998$ e a equação da reta obtida está descrita na Equação 3.1.

$$j \text{ (}\mu\text{A cm}^{-2}\text{)} = -0,23 + 0,29 \times 10^5 [\text{DA}] \text{ mol L}^{-1} \quad (3.1)$$

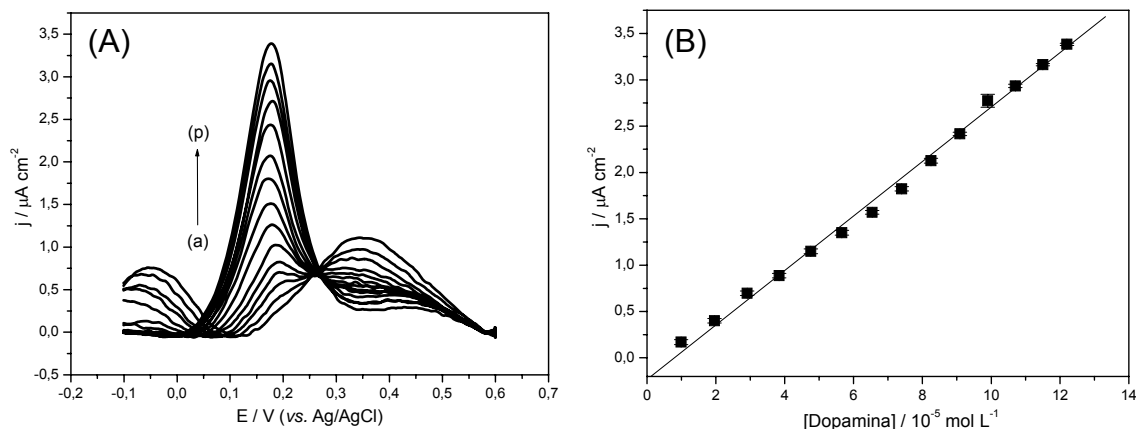


FIGURA 3.36 – (A) Voltamogramas de pulso diferencial obtidos com eletrodo de 1-PAN em diferentes concentrações de DA: (a) 0, (b) 0,99, (c) 1,96, (d) 2,91, (e) 3,84, (f) 4,76, (g) 5,66, (h) 6,54, (i) 7,40, (j) 8,25, (l) 9,09, (m) 9,90, (n) 10,7, (o) 11,5, (p) $12,2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$). (B) Curva analítica.

Com o eletrodo de 1,5-PDAN a curva analítica foi construída variando-se a concentração de dopamina de $1,96$ a $10,7 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, em meio de solução

fosfato pH 5,0. Os voltamogramas de pulso diferencial e a curva analítica obtida podem ser observados na Figura 3.37. A equação da reta para a curva analítica de dopamina no eletrodo de 1,5-PDAN é dada pela Equação 3.2 com o coeficiente de correlação igual a 0,998.

$$j \text{ (}\mu\text{A cm}^{-2}\text{)} = - 0,42 + 0,33 \times 10^5 \text{ [DA] mol L}^{-1} \quad (3.2)$$

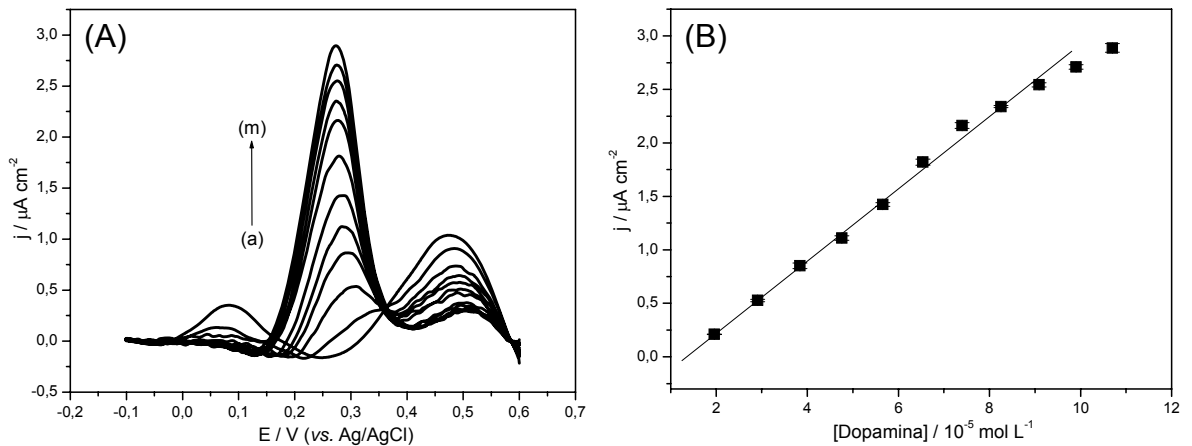


FIGURA 3.37 – (A) Voltamogramas de pulso diferencial obtidos com eletrodo de 1,5-PDAN em diferentes concentrações de DA: (a) 0, (b) 1,96, (c) 2,91, (d) 3,84, (e) 4,76, (f) 5,66, (g) 6,54, (h) 7,40, (i) 8,25, (j) 9,09, (l) 9,90 e (m) $10,7 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 10 \text{ mV s}^{-1}$). (B) Curva Analítica.

Para o cálculo dos limites de detecção (LD) e quantificação (LQ) utilizou-se o desvio padrão da média da corrente de 10 voltamogramas do branco, a partir destes valores calculou-se o limite de detecção e quantificação para dopamina empregando-se as Equações¹¹⁷ 3.3 e 3.4.

$$LD = \frac{3 \text{ sd}}{b} \quad (3.3)$$

$$LQ = \frac{10 \text{ sd}}{b} \quad (3.4)$$

onde,

sd = desvio padrão do branco

b = coeficiente angular da reta

Na Tabela 3.4 estão reunidos os resultados obtidos pela curva analítica para determinação de dopamina sobre os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN, que contém os valores de limite de detecção e quantificação, as equações da reta e os coeficientes de correlação.

TABELA 3.4 – Parâmetros obtidos das curvas analíticas para determinação de dopamina utilizando os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN

Eletrodos	Equação da reta ($y = a + bx$)	r	LD/ 10^{-6} mol L $^{-1}$	LQ/ 10^{-6} mol L $^{-1}$
1-PAN	$-0,23 + 0,29 \times 10^5$ [DA] mol L $^{-1}$	0,998	4,22	14,0
1,5-PDAN	$-0,42 + 0,33 \times 10^5$ [DA] mol L $^{-1}$	0,998	4,26	14,2

A técnica de espectrometria de absorção na região do ultravioleta, indicada pela Farmacopéia Brasileira¹¹⁷ para a determinação de dopamina em formulações farmacêuticas, foi utilizada com o propósito de comparar os resultados obtidos com os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN por meio da voltametria de pulso diferencial. Para tanto, embora o método descrito na Farmacopéia não exija, construiu-se uma curva de calibração utilizando o comprimento de onda de 280 nm. A curva analítica foi construída variando-se a concentração de dopamina de 1,0 a 15 x 10 $^{-5}$ mol L $^{-1}$ em solução de tampão fosfato pH 6,5. Os espectros de UV obtidos nos comprimentos de onda de 240 a 320 e a curva analítica resultante são apresentados na Figura 3.38. Observa-se que há um aumento linear das absorbâncias com o aumento da concentração de dopamina. O coeficiente de correlação foi de 0,999, a Equação 3.5 representa a equação da reta obtida.

$$A = -0,011 + 0,30 \times 10^4$$
 [DA] mol L $^{-1}$ (3.5)

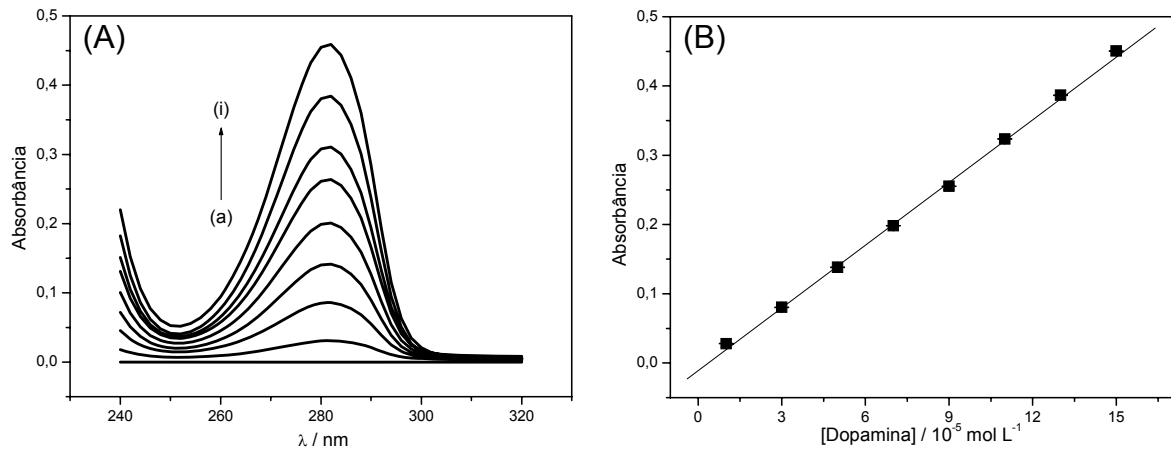


FIGURA 3.38 – (A) Espectros de UV em diferentes concentrações de DA: (a) Branco, (b) 1,0, (c) 3,0, (d) 5,0, (e) 7,0, (f) 9,0, (g) 11,0, (h) 13,0 e (i) 15,0 $\times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$. (B) Curva analítica para as respectivas concentrações.

3.2.4.6. Estudo de adição e recuperação

O estudo de adição e recuperação de dopamina nas formulações farmacêuticas foi realizado para fornecer informações sobre a influência de possíveis interferentes existentes na matriz das amostras.

Para este estudo as amostras de formulações farmacêuticas foram utilizadas sem tratamento prévio. As soluções foram preparadas a partir das amostras injetáveis por meio de diluição simples em eletrólito de suporte. Nas Tabelas 3.5 e 3.6 encontram-se os valores obtidos no estudo da adição e recuperação de dopamina no medicamento, utilizando os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN, respectivamente.

As recuperações variaram entre 95,3 % e 102 % utilizando o eletrodo de 1-PAN e com o uso do eletrodo de 1,5-PDAN as recuperações alternaram entre 95,8 % e 105 %, estes valores obtidos indicam que não houve interferência significativa da matriz das amostras na determinação de dopamina pelo procedimento analítico desenvolvido.

Os experimentos de adição e recuperação mostraram que os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN responderam de forma satisfatória frente aos possíveis interferentes, ou seja, os excipientes contidos nas amostras do medicamento.

TABELA 3.5 – Estudo de adição e recuperação de dopamina em amostras de formulações farmacêuticas empregando o eletrodo de 1-PAN por voltametria de pulso diferencial

Amostras	Dopamina / 10^{-5} mol L ⁻¹		Recuperação (%)
	Adicionado	Recuperado	
A	0,98	0,97 ± 0,04	98,9
	1,94	1,96 ± 0,02	101
	2,88	2,79 ± 0,05	96,8
B	0,98	0,99 ± 0,01	101
	1,94	1,99 ± 0,04	102
	2,88	2,93 ± 0,02	102
C	0,98	0,97 ± 0,02	98,9
	1,94	1,85 ± 0,05	95,3
	2,88	2,80 ± 0,03	97,2

(n = 3)

TABELA 3.6 – Estudo de adição e recuperação de dopamina em amostras de formulações farmacêuticas empregando o eletrodo de 1,5-PDAN por voltametria de pulso diferencial

Amostras	Dopamina / 10^{-5} mol L ⁻¹		Recuperação (%)
	Adicionado	Recuperado	
A	0,98	1,03 ± 0,02	105
	1,94	1,87 ± 0,03	96,4
	2,88	2,92 ± 0,01	101
B	0,98	1,00 ± 0,04	102
	1,94	1,90 ± 0,02	97,9
	2,88	2,86 ± 0,03	99,3
C	0,98	1,02 ± 0,01	104
	1,94	1,86 ± 0,03	95,8
	2,88	2,82 ± 0,01	97,9

(n = 3)

3.2.4.7. Determinação de Dopamina em amostras de formulações farmacêuticas

Com a finalidade de comprovar a aplicabilidade analítica dos eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN, foi determinado o teor de dopamina em amostras de

ampolas de cloridrato de dopamina (5 mg). Este medicamento é de uso restrito hospitalar e utilizado como estimulante cardíaco. A determinação de dopamina foi realizada pelo método de padrão externo, utilizando a curva de calibração. Para isso foram obtidos voltamogramas de pulso diferencial da amostra em triplicata com os eletrodos desenvolvidos, utilizando as condições otimizadas anteriormente.

Na Tabela 3.7 são apresentados os resultados obtidos na determinação de dopamina em amostras de ampolas para injeção utilizando o método voltamétrico, com o uso do eletrodo de 1-PAN, comparados ao espectrofotométrico descrito na Farmacopéia Brasileira¹¹⁷. Os resultados obtidos empregando-se ambos os métodos foram comparados aplicando-se o teste t pareado¹¹⁸, ($t_{exp} = 1,24$; $t_{critico} = 2,92$). Como o t_{exp} obtido é menor que o $t_{critico}$ conclui-se que os valores obtidos pelo procedimento voltamétrico (eletrodo de 1-PAN) e espectrofotométrico não apresentaram diferenças significativas, a um nível de confiança de 95%.

E na Tabela 3.8 são encontrados os resultados referentes à determinação voltamétrica, utilizando o eletrodo de 1,5-PDAN, e espectrofotométrica, na determinação de dopamina em amostras de ampolas para injeção. Aplicando-se o teste t pareado entre os dois métodos, com valores de $t_{exp} = 0,87$ menor que o $t_{critico} = 2,92$, não foi observada diferença significativa, a um nível de confiança de 95%.

TABELA 3.7 – Resultados da determinação de dopamina em amostras de formulação farmacêutica obtidos utilizando o método voltamétrico (eletrodo de 1-PAN) e o método espectrofotométrico

Amostras	Dopamina / mg mL ⁻¹				Er ^b (%)	Er ^c (%)
	Rotulado	Espectrofotométrico ^a	Voltamétrico ^a (1-PAN)			
A	5,00	4,92 ± 0,02	4,82 ± 0,07		-2,03	-3,60
B	5,00	4,82 ± 0,01	4,85 ± 0,08		0,62	-3,00
C	5,00	4,90 ± 0,01	4,82 ± 0,06		-1,63	-3,60

^amédia ± desvio padrão (n=3)

^bmétodo voltamétrico vs. espectrofotométrico

^cmétodo voltamétrico vs. valor rotulado

TABELA 3.8 – Resultados da determinação de dopamina em amostras de formulação farmacêutica obtidos utilizando o método voltamétrico (eletrodo de 1,5-PAN) e o método espectrofotométrico

Amostras	Dopamina / mg mL ⁻¹				Er ^b (%)	Er ^c (%)
	Rotulado	Espectrofotométrico ^a	Voltamétrico ^a (1,5-PDAN)			
A	5,00	4,92 ± 0,02	4,83 ± 0,05		-1,82	-3,40
B	5,00	4,82 ± 0,01	5,01 ± 0,07		3,94	0,20
C	5,00	4,90 ± 0,01	5,02 ± 0,08		2,44	0,40

^amédia ± desvio padrão (n=3)

^bmétodo voltamétrico vs. espectrofotométrico

^cmétodo voltamétrico vs. valor rotulado

De acordo com os resultados encontrados verifica-se que o método voltamétrico desenvolvido, utilizando os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN, pode ser empregado para a quantificação de dopamina em formulações farmacêuticas.

3.3. Determinação de Noradrenalina

3.3.1. Voltametria Cíclica

Inicialmente foram realizados experimentos de voltametria cíclica para avaliar os processos de oxidação/redução da noradrenalina (NA) $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ com os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN em solução fosfato pH 6,5 e 5,0 respectivamente. Este estudo foi desenvolvido realizando o pré-tratamento catódico dos eletrodos aplicando-se um potencial de -0,7 V por 3 s.

A Figura 3.39 apresenta os voltamogramas cíclicos obtidos para o eletrodo de 1-PAN na ausência e na presença de noradrenalina. Pode ser observado nos voltamogramas cíclicos, picos de oxidação e redução da noradrenalina sobre o eletrodo de 1-PAN caracterizando um processo reversível.

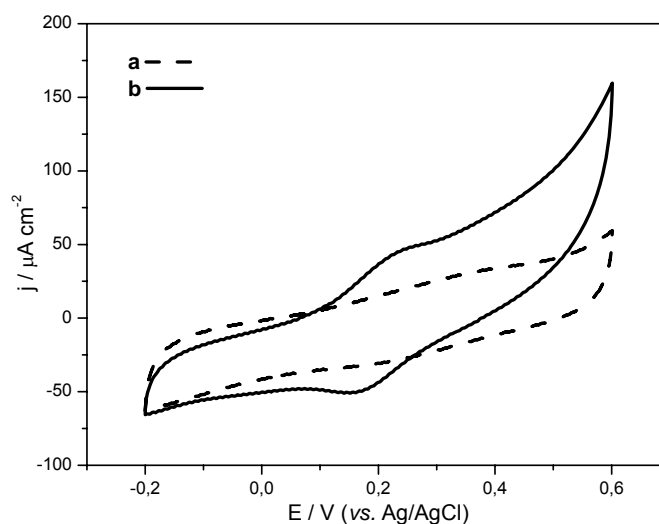


FIGURA 3.39 – Voltamogramas cíclico obtido com o eletrodo de 1-PAN, na ausência (a) e na presença (b) de NA $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, em meio de tampão fosfato pH 6,5, $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$.

Na Figura 3.40 podem ser visualizados os voltamogramas cíclicos obtidos com o eletrodo de 1,5-PDAN na ausência e na presença de noradrenalina $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. Observa-se um bem definido par redox da noradrenalina sobre o eletrodo de 1,5-PDAN, indicando um processo reversível.

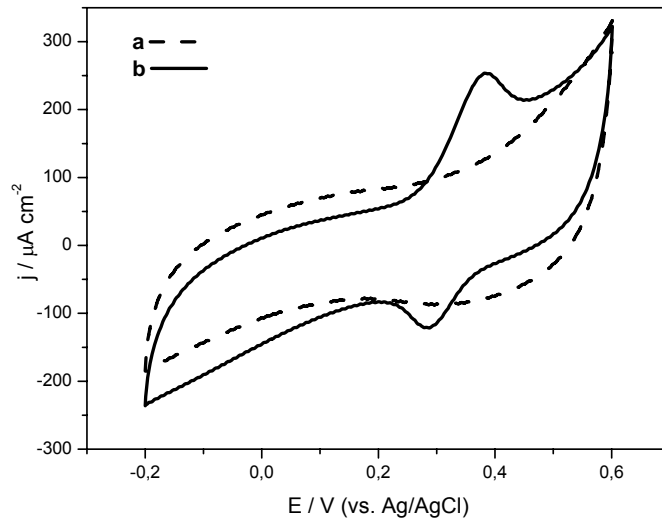


FIGURA 3.40 – Voltamogramas cíclico obtido com o eletrodo de 1,5-PDAN, na ausência (a) e na presença (b) de NA $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, em meio de solução fosfato pH 5,0, $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$.

3.3.2. Voltametria de pulso diferencial

Foram realizadas medidas de voltametria de pulso diferencial para verificar o processo de oxidação da noradrenalina com os diferentes eletrodos. Avaliou-se o efeito do pré-tratamento catódico dos eletrodos para este analito, os quais se comportaram de maneira semelhante aos resultados obtidos para dopamina, sendo necessária a aplicação do pré-tratamento para a obtenção de resposta voltamétrica satisfatória.

Nas Figuras 3.41 e 3.42 são apresentados os voltamogramas de pulso obtidos com os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN, respectivamente, em solução fosfato na presença e na ausência de noradrenalina $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. Observa-se que o pico de oxidação para noradrenalina ocorre em valores de potencial mais negativo para o eletrodo de 1-PAN, esta característica foi observada para a dopamina, conforme visto anteriormente.

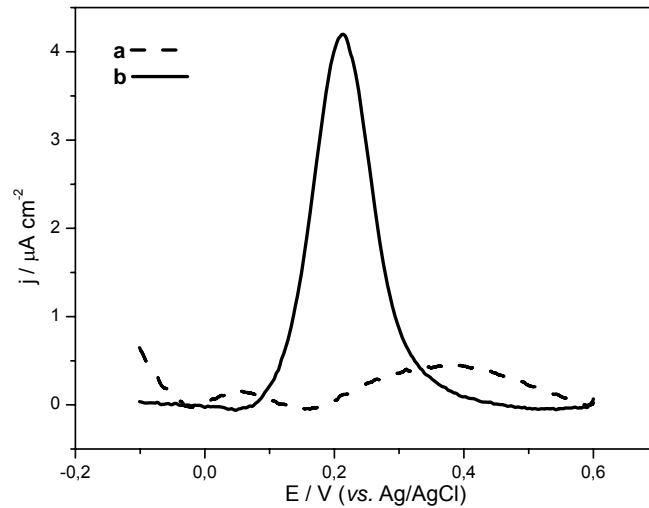


FIGURA 3.41 – Voltamograma de pulso diferencial obtido com o eletrodo de 1-PAN, na ausência (a) e na presença (b) de NA $1,0 \times 10^{-3}$ mol L $^{-1}$, em meio de tampão fosfato pH 6,5, $v = 0,1$ V s $^{-1}$. ($a = 2$ mV, $t_p = 40$ ms e $v = 0,01$ V s $^{-1}$).

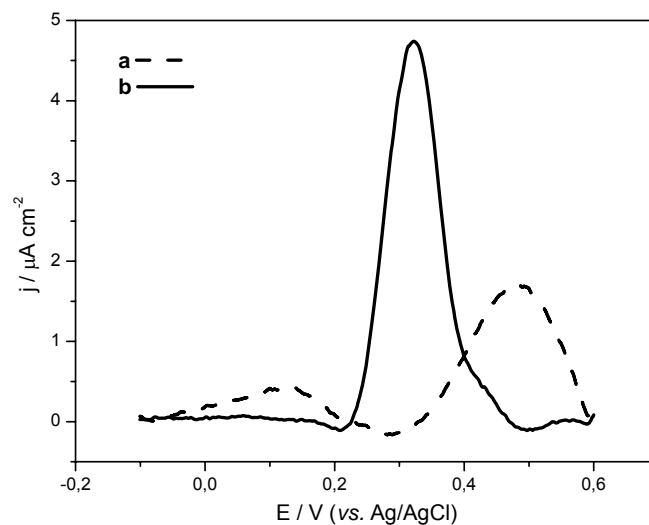


FIGURA 3.42 – Voltamograma de pulso diferencial obtido com o eletrodo de 1,5-PDAN, na ausência (a) e na presença (b) de NA $1,0 \times 10^{-3}$ mol L $^{-1}$, em meio de solução fosfato pH 5,0, $v = 0,1$ V s $^{-1}$. ($a = 2$ mV, $t_p = 40$ ms e $v = 0,01$ V s $^{-1}$).

3.3.2.1. Otimização dos parâmetros da voltametria de pulso diferencial

Para o desenvolvimento do procedimento analítico para determinação de noradrenalina em formulação farmacêutica utilizando a técnica de voltametria de

pulso diferencial, os parâmetros: velocidade de varredura (v), tempo de duração do pulso (t_p) e amplitude de pulso (a) foram otimizados.

Na Tabela 3.9 são apresentados os intervalos estudados de cada parâmetro com os respectivos valores selecionados. Os valores escolhidos para cada parâmetro não diferiram dos obtidos em dopamina.

TABELA 3.9 – Parâmetros otimizados da Voltametria de pulso diferencial utilizando os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN em noradrenalina

Voltametria de pulso diferencial		
Parâmetros	Faixa estudada	Valores selecionados
v (mV s ⁻¹)	3 - 20	10
t_p (ms)	20 - 100	40
a (mV)	1 - 10	2

3.3.2.2. Estudo de Repetibilidade

O estudo da repetibilidade com os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN em solução de noradrenalina $1,3 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ foi realizado em quintuplicata por voltametria de pulso diferencial.

O desvio padrão relativo (DPR) obtido para o eletrodo de 1-PAN foi de 1,62 % e de 1,61 % para o 1,5-PDAN. Os eletrodos apresentaram uma boa repetibilidade com baixos desvios padrão relativo.

3.3.2.3. Estudo da oxidação da Noradrenalina na presença do Ácido Ascórbico

Para avaliar a seletividade dos eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN estudou-se o efeito do ácido ascórbico na determinação de noradrenalina. Como discutido anteriormente, os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN não foram aplicados em amostras contendo o ácido ascórbico, porém fez-se necessária a sua análise por se tratar de um importante interferente para determinação de catecolaminas em fluidos biológicos.

Na Figura 3.43 estão sobrepostas as curvas analíticas obtidas dos voltamogramas de pulso diferencial obtidas com o eletrodo de 1-PAN em diferentes

concentrações de noradrenalina, no intervalo de $4,5 \times 10^{-5}$ a $3,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, na ausência e presença de ácido ascórbico $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹. Observa-se nesta figura que a presença de ácido ascórbico não interfere de forma significativa na determinação de noradrenalina empregando-se o eletrodo de 1-PAN, resultando em intensidades de correntes semelhantes como mostra a Figura 3.44, nos voltamogramas de pulso diferencial de noradrenalina $3,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ na ausência e na presença de ácido ascórbico $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹.

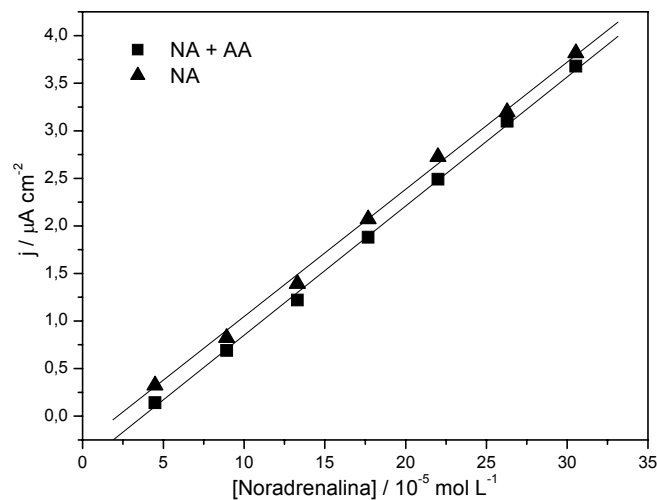


FIGURA 3.43 – Curvas analíticas para noradrenalina nas concentrações: 4,5, 8,9, 13, 17, 22, 26 e 30 $\times 10^{-5}$ mol L⁻¹, no eletrodo de 1-PAN, na ausência (▲) e na presença (■) de ácido ascórbico $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹.

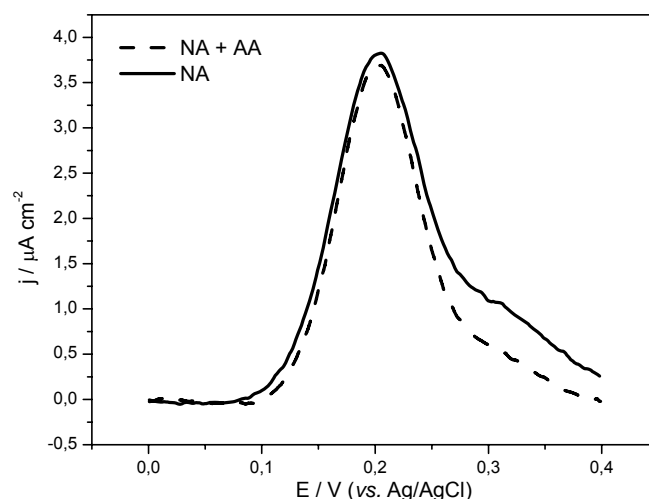


FIGURA 3.44 - Voltamogramas de pulso diferencial com o eletrodo de 1-PAN em noradrenalina $3,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, na ausência e na presença de ácido ascórbico $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹, ($a = 2$ mV, $t_p = 40$ ms e $v = 0,01$ V s⁻¹).

Para o eletrodo de 1,5-PDAN a presença do ácido ascórbico na resposta da oxidação de noradrenalina leva a uma pequena queda nas densidades de correntes, no entanto estes resultados não indicam interferência significativa do ácido ascórbico. Na Figura 3.45 são mostradas as curvas analíticas obtidas com o eletrodo de 1,5-PDAN em diferentes concentrações de noradrenalina, no intervalo de $4,5 \times 10^{-5}$ a $3,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, na ausência e presença de ácido ascórbico $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹. Observa-se um deslocamento de potencial para valores mais positivos na presença de ácido ascórbico, conforme visto na Figura 3.46, nos voltamogramas de pulso diferencial em noradrenalina $3,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ com e sem ácido ascórbico.

Neste caso ao contrário do observado para dopamina ambos os eletrodos não apresentaram variações significativas na resposta para noradrenalina quanto à interferência do ácido ascórbico.

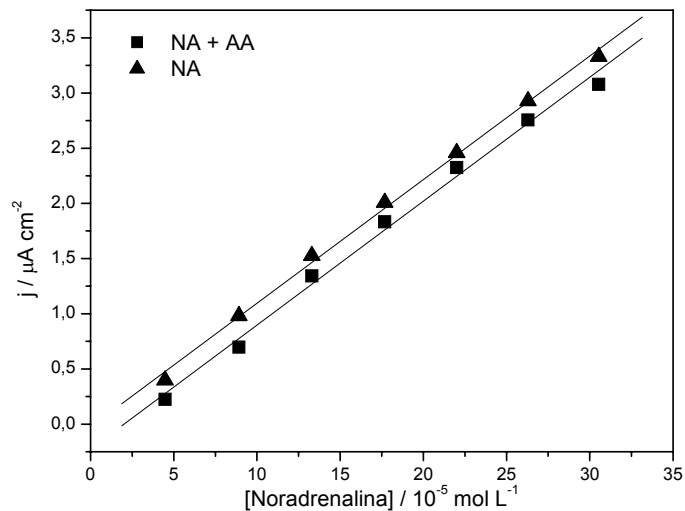


FIGURA 3.45 – Curva analítica para noradrenalina nas concentrações: 4,5, 8,9, 13, 17, 22, 26 e 30 x 10⁻⁵ mol L⁻¹, no eletrodo de 1,5-PDAN, na ausência (▲) e na presença (■) de ácido ascórbico $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹.

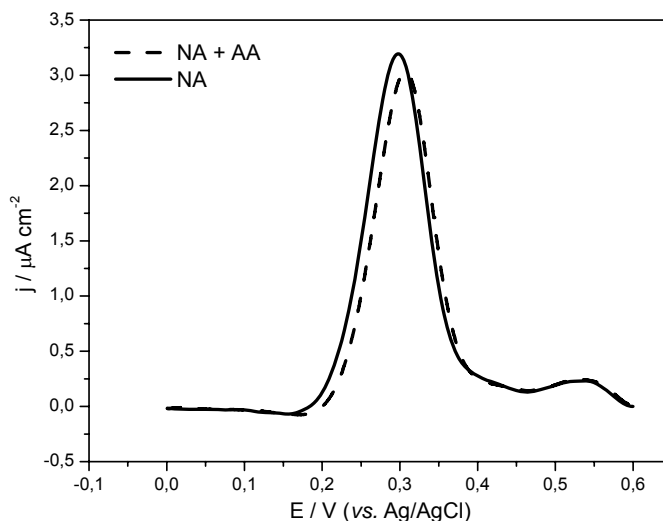


FIGURA 3.46 - Voltamogramas de pulso diferencial com o eletrodo de 1,5-PDAN em noradrenalina $3,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, na ausência e na presença de ácido ascórbico $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$).

3.3.2.4. Curva Analítica

Curvas analíticas para noradrenalina foram obtidas com os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN. As adições foram realizadas a partir de uma solução padrão na concentração de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ de noradrenalina. Antes de cada medida foi aplicado o pré-tratamento catódico nos eletrodos.

Na Figura 3.47 são apresentados os voltamogramas de pulso diferencial referente às sucessivas adições de noradrenalina em tampão fosfato pH 6,5 no intervalo de $0,99$ a $8,25 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ com o eletrodo de 1-PAN e sua respectiva curva analítica. Observa-se um aumento das intensidades de corrente de pico com o aumento da concentração da noradrenalina, a qual apresentou um coeficiente de correlação (r) de 0,998 e a equação da reta obtida está descrita na Equação 3.6.

$$j (\mu\text{A cm}^{-2}) = -0,10 + 0,49 \times 10^5 [\text{NA}] \text{ mol L}^{-1} \quad (3.6)$$

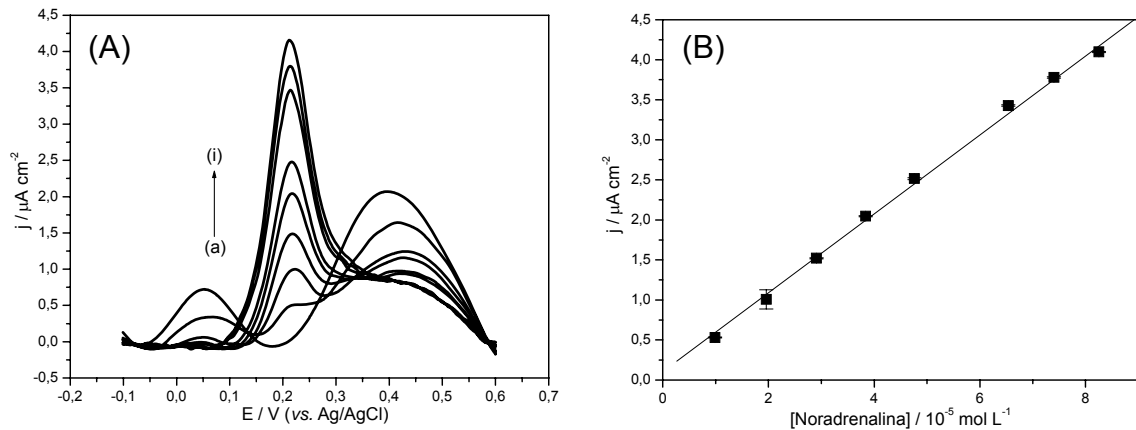


FIGURA 3.47 – (A) Voltamogramas de pulso diferencial obtidos com eletrodo de 1-PAN em diferentes concentrações de NA: (a) 0, (b) 0,99, (c) 1,96, (d) 2,91, (e) 3,84, (f) 4,76, (g) 6,54, (h) 7,40 e (i) $8,25 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$). (B) Curva analítica.

O limite de detecção obtido com o eletrodo de 1-PAN para o intervalo de concentração de noradrenalina estudado foi $0,85 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ e o limite de quantificação foi de $2,83 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$.

Com o eletrodo de 1,5-PDAN a curva analítica foi construída variando-se a concentração de noradrenalina de 0,99 a $9,09 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, adicionadas em solução fosfato pH 5,0. Os voltamogramas de pulso diferencial e a curva analítica obtida podem ser observados na Figura 3.48. A equação da reta para a curva analítica de noradrenalina no eletrodo de 1,5-PDAN é dada pela Equação 3.7 com o coeficiente de correlação igual a 0,997.

$$j (\mu\text{A cm}^{-2}) = -0,24 + 0,36 \times 10^5 [\text{NA}] \text{ mol L}^{-1} \quad (3.7)$$

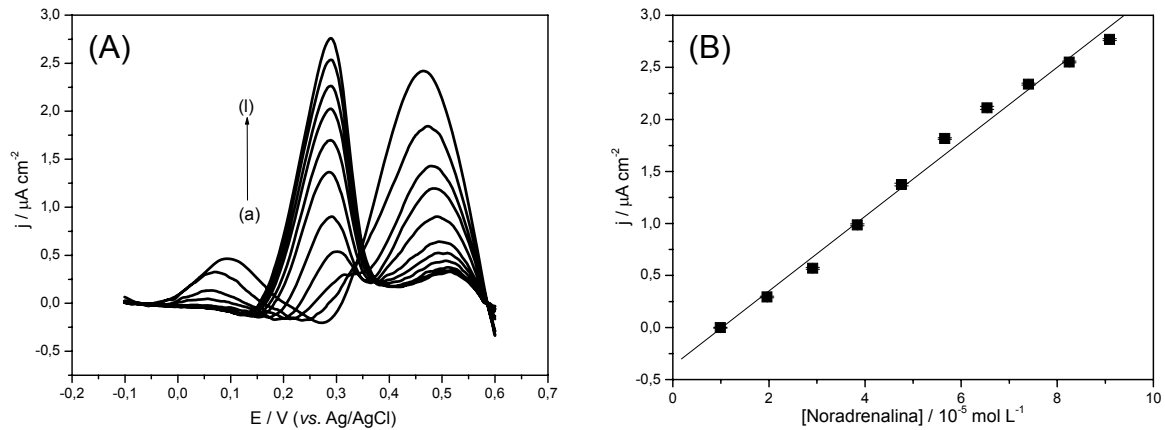


FIGURA 3.48 – (A) Voltamogramas de pulso diferencial obtidos com eletrodo de 1,5-PDAN em diferentes concentrações de NA: (a) 0, (b) 0,99, (c) 1,96, (d) 2,91, (e) 3,84, (f) 4,76, (g) 5,66, (h) 6,54, (i) 7,40, (j) 8,25 e (l) 9,09 $\times 10^{-5}$ mol L $^{-1}$, ($a = 2$ mV, $t_p = 40$ ms e $v = 0,01$ V s $^{-1}$). (B) Curva analítica.

O limite de detecção obtido com o eletrodo de 1,5-PDAN para o intervalo de concentração de noradrenalina estudado foi $1,81 \times 10^{-6}$ mol L $^{-1}$ e o limite de quantificação foi de $6,05 \times 10^{-6}$ mol L $^{-1}$.

Na Tabela 3.10 estão reunidos os resultados obtidos para determinação de noradrenalina nos eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN, que contém os valores de limite de detecção e quantificação, as equações da reta e os coeficientes de correlação.

TABELA 3.10 – Parâmetros obtidos das curvas analíticas para determinação de noradrenalina utilizando os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN

Eletrodos	Equação da reta ($y = a + bx$)	r	LD/ 10^{-6} mol L $^{-1}$	LQ/ 10^{-6} mol L $^{-1}$
1-PAN	$-0,10 + 0,49 \times 10^5$ [NA] mol L $^{-1}$	0,998	0,85	2,83
1,5-PDAN	$-0,24 + 0,36 \times 10^5$ [NA] mol L $^{-1}$	0,997	1,81	6,05

3.3.2.5. Estudo de adição e recuperação

Para o estudo de adição e recuperação, as amostras foram utilizadas sem tratamento prévio. As soluções foram preparadas a partir das amostras

injetáveis por meio de diluição simples em eletrólito de suporte. Nas Tabelas 3.11 e 3.12 encontram-se os valores obtidos no estudo da adição e recuperação de noradrenalina no medicamento, utilizando os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN, respectivamente.

As recuperações variaram entre 95,1 % e 104 % utilizando o eletrodo de 1-PAN e com o eletrodo de 1,5-PDAN as recuperações alternaram entre 94,8 % e 104 %, os valores obtidos indicam que não houve interferência significativa da matriz das amostras na determinação de noradrenalina pelo procedimento analítico desenvolvido.

Os experimentos de adição e recuperação mostraram que os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN responderam de forma satisfatória frente aos possíveis interferentes, ou seja, os excipientes contidos nas amostras do medicamento bitartarato de noradrenalina.

TABELA 3.11 – Estudo de adição e recuperação de noradrenalina em amostras de formulações farmacêuticas empregando o eletrodo de 1-PAN em voltametria de pulso diferencial

Amostras	Noradrenalina / 10^{-5} mol L ⁻¹		
	Adicionado	Recuperado	Recuperação (%)
A	0,98	1,01 ± 0,03	103
	1,94	1,92 ± 0,02	98,9
	2,88	2,95 ± 0,08	102
B	0,98	0,93 ± 0,07	94,8
	1,94	2,02 ± 0,01	104
	2,88	2,87 ± 0,02	99,6
C	0,98	0,94 ± 0,06	95,9
	1,94	1,89 ± 0,03	97,4
	2,88	2,80 ± 0,01	97,2

(n = 3)

TABELA 3.12 – Estudo de adição e recuperação de noradrenalina em amostras de formulações farmacêuticas empregando o eletrodo de 1,5-PDAN em voltametria de pulso diferencial

Amostras	Noradrenalina / 10^{-5} mol L ⁻¹		Recuperação (%)
	Adicionado	Recuperado	
A	0,98	0,94 ± 0,01	95,9
	1,94	2,01 ± 0,12	104
	2,88	2,80 ± 0,09	97,3
B	0,98	0,99 ± 0,02	101
	1,94	1,97 ± 0,05	102
	2,88	2,74 ± 0,01	95,1
C	0,98	0,99 ± 0,01	101
	1,94	2,01 ± 0,07	104
	2,88	2,79 ± 0,06	96,8

(n = 3)

3.3.2.6. Determinação de Noradrenalina em amostras de formulações farmacêuticas

O método desenvolvido foi aplicado na determinação de noradrenalina em amostras de ampolas de injeção contendo 1 mg mL⁻¹. A quantificação do teor de noradrenalina foi realizada pelo método de padrão externo, utilizando a curva de calibração. Para isso, foram obtidos voltamogramas de pulso diferencial da amostra em triplicata com os eletrodos desenvolvidos, utilizando as condições otimizadas anteriormente. Os resultados foram comparados com aqueles obtidos empregando-se o método espectrofotométrico, estabelecido na Farmacopéia Espanhola¹¹⁹, onde de acordo com este método, a noradrenalina apresenta um máximo na absorbância em 280 nm.

Na Tabela 3.13 são apresentados os resultados obtidos na determinação de noradrenalina em amostras de ampolas para injeção utilizando o método voltamétrico, com o eletrodo de 1-PAN, comparados ao método espectrofotométrico. Os resultados obtidos empregando-se ambos os métodos foram comparados aplicando-se o teste t pareado¹¹⁸. O valor de t_{exp} é igual a 0,75 e o valor de $t_{crítico}$ é 2,92. Como o t_{exp} obtido é menor que o $t_{crítico}$ conclui-se que os valores obtidos pelo procedimento voltamétrico (eletrodo de 1-PAN) e

espectrofotométrico não apresentaram diferenças significativas, a um nível de confiança de 95%.

E na Tabela 3.14 são apresentados os resultados referentes à determinação voltamétrica, utilizando o eletrodo de 1,5-PDAN, e o método espectrofotométrico, na determinação de noradrenalina em amostras de ampolas para injeção. Aplicando-se o teste t pareado entre os dois métodos, com valores de $t_{\text{exp}} = 1,34$ menor que o $t_{\text{crítico}} = 2,92$, não foi observada diferença significativa, a um nível de confiança de 95%.

TABELA 3.13 – Resultados da determinação de noradrenalina em amostras de formulação farmacêutica obtidos utilizando o método voltamétrico (eletrodo de 1-PAN) e o método espectrofotométrico

Amostras	Valor Rotulado	Noradrenalina / mg mL ⁻¹		Er ^b (%)	Er ^c (%)
		Espectrofotométrico ^a	Voltamétrico ^a (1-PAN)		
A	1,00	0,99 ± 0,02	0,98 ± 0,02	-1,01	-2,00
B	1,00	0,98 ± 0,01	0,99 ± 0,01	1,02	-1,00
C	1,00	0,99 ± 0,01	1,01 ± 0,02	2,02	1,00

^amédia ± desvio padrão (n=3)

^bmétodo voltamétrico vs. espectrofotométrico

^cmétodo voltamétrico vs. valor rotulado

TABELA 3.14 – Resultados da determinação de noradrenalina em amostras de formulação farmacêutica obtidos utilizando o método voltamétrico (eletrodo de 1,5-PDAN) e o método espectrofotométrico

Amostras	Valor Rotulado	Noradrenalina / mg mL ⁻¹		Er ^b (%)	Er ^c (%)
		Espectrofotométrico ^a	Voltamétrico ^a (1,5-PDAN)		
A	1,00	0,99 ± 0,02	1,03 ± 0,02	4,04	3,00
B	1,00	0,98 ± 0,01	0,97 ± 0,02	-1,02	-3,00
C	1,00	0,99 ± 0,01	1,02 ± 0,01	3,03	2,00

^amédia ± desvio padrão (n=3)

^bmétodo voltamétrico vs. espectrofotométrico

^cmétodo voltamétrico vs. valor rotulado

3.4. Determinação de Adrenalina

3.4.1. Voltametria Cíclica

Inicialmente foram realizados experimentos de voltametria cíclica para avaliação preliminar do comportamento da adrenalina (AD) $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ com os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN. Este estudo foi desenvolvido realizando-se o pré-tratamento catódico dos eletrodos antes de cada medida.

A Figura 3.49 apresenta os voltamogramas cíclicos obtidos para o eletrodo de 1-PAN na ausência e na presença de adrenalina. Como pode ser observado, o voltamograma cíclico do eletrodo de 1-PAN apresentou uma elevação na densidade de corrente a partir de 0,2 V indicando o início do processo de oxidação da adrenalina. No entanto, no sentido inverso, observa-se o surgimento de um pequeno ombro referente à redução do analito.

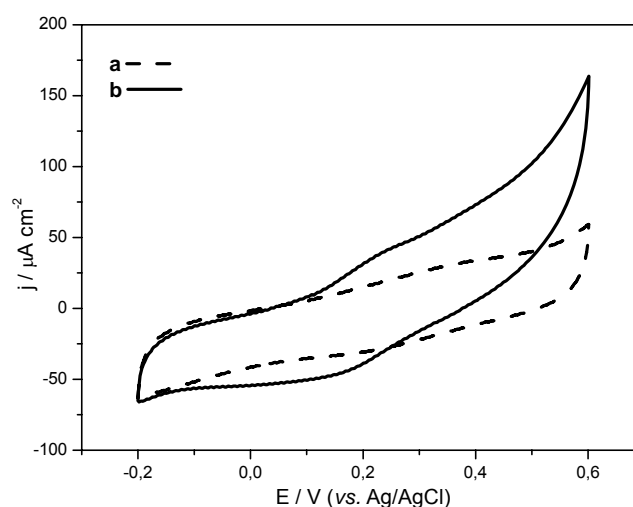


FIGURA 3.49 – Voltamogramas cíclicos do eletrodo de 1-PAN, na ausência (a) e na presença (b) de AD $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, em meio de tampão fosfato pH 6,5, $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$.

Na Figura 3.50 podem ser visualizados os voltamogramas cíclicos obtidos para o eletrodo de 1,5-PDAN na ausência e na presença de adrenalina $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. Observa-se que ocorre um processo de oxidação da adrenalina no eletrodo de 1,5-PDAN com o aparecimento de um pico na varredura no sentido positivo. Ademais, nota-se a presença de um pequeno pico de redução o que pode indicar um processo quase reversível.

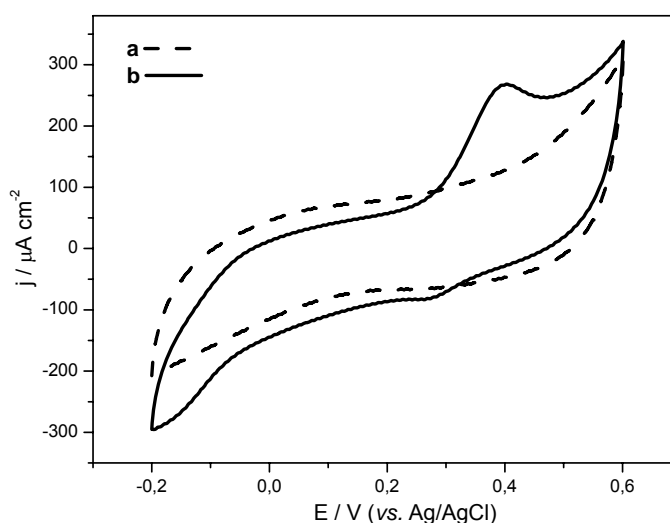


FIGURA 3.50 – Voltamogramas cíclicos do eletrodo de 1,5-PDAN, na ausência (a) e na presença (b) de AD $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, em meio de solução fosfato pH 5,0, $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$.

3.4.2. Voltametria de pulso diferencial

Foram realizadas medidas de voltametria de pulso diferencial para verificar o processo de oxidação da adrenalina. Avaliou-se o efeito do pré-tratamento catódico dos eletrodos para este analito, os quais se comportaram de maneira semelhante aos resultados obtidos para dopamina e noradrenalina, sendo necessária a aplicação do pré-tratamento para a obtenção de resposta voltametria satisfatória.

Nas Figuras 3.51 e 3.52 são apresentados os voltamogramas de pulso diferencial com os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN, respectivamente, em solução fosfato na presença e na ausência de adrenalina $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. Observa-se que o pico de oxidação para adrenalina ocorre em valores de potencial mais negativo para o eletrodo de 1-PAN, esta característica foi semelhantemente observada nos analitos dopamina e noradrenalina como visto anteriormente.

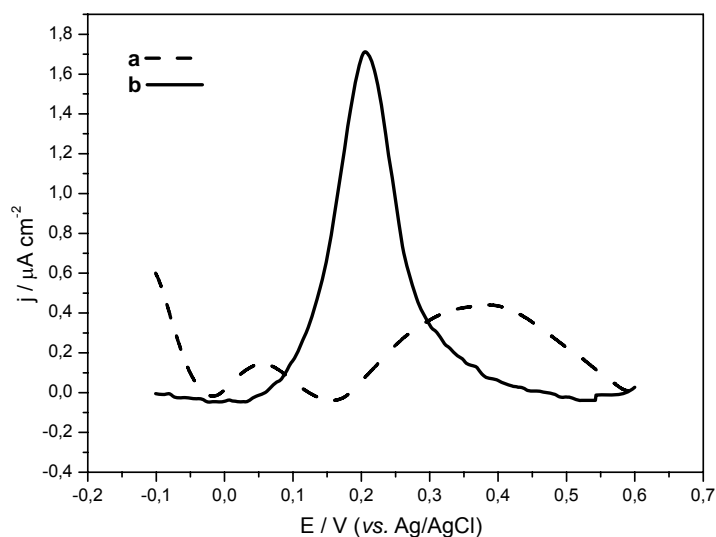


FIGURA 3.51 – Voltamogramas de pulso diferencial do eletrodo de 1-PAN, na ausência (a) e na presença (b) de AD $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, em meio de tampão fosfato pH 6,5, $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$. ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$).

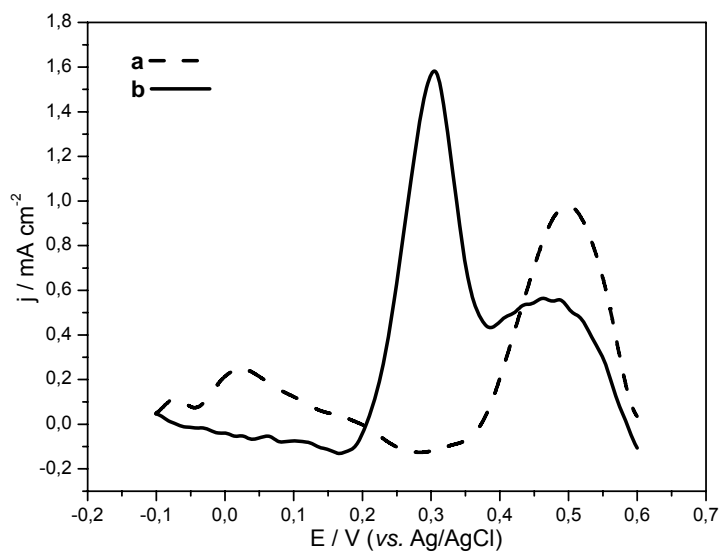


FIGURA 3.52 – Voltamogramas de pulso diferencial do eletrodo de 1,5-PDAN, na ausência (a) e na presença (b) de AD $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, em meio de solução fosfato pH 5,0, $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$. ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$).

3.4.2.1. Otimização dos parâmetros da voltametria de pulso diferencial

Para o desenvolvimento do procedimento analítico para determinação de adrenalina em formulação farmacêutica utilizando a técnica de voltametria de pulso diferencial, os parâmetros: velocidade de varredura (v), tempo de duração do pulso (t_p) e amplitude de pulso (a) foram otimizados.

Na Tabela 3.15 são apresentados os intervalos estudados de cada parâmetro com os respectivos valores selecionados.

TABELA 3.15 – Parâmetros otimizados da voltametria de pulso diferencial utilizando os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN em adrenalina

Voltametria de pulso diferencial		
Parâmetros	Faixa estudada	Valores selecionados
v (mV s ⁻¹)	3 - 20	10
t_p (ms)	20 - 100	40
a (mV)	1 - 10	2

3.4.2.2. Estudo de Repetibilidade

O estudo da repetibilidade dos eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN em solução de adrenalina $1,6 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ foi realizado em quintuplicata por voltametria de pulso diferencial.

O desvio padrão relativo (DPR) obtido para o eletrodo de 1-PAN foi de 2,10 % e de 1,11 % para o eletrodo de 1,5-PDAN. Os eletrodos apresentaram uma boa repetibilidade com baixos desvios padrão relativo.

3.4.2.3. Estudo da oxidação da Adrenalina na presença do Ácido Ascórbico

Para investigar a seletividade dos eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN verificou-se o efeito do ácido ascórbico na oxidação de adrenalina.

Na Figura 3.53 estão sobrepostas as curvas analíticas obtidas com o eletrodo de 1-PAN em diferentes concentrações de adrenalina, no intervalo de $4,5 \times 10^{-5}$ a $3,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, na ausência e presença de ácido ascórbico $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹.

1. Observa-se nesta figura que a presença de ácido ascórbico na solução provoca um sensível aumento nas densidades de correntes, porém em baixas concentrações de adrenalina estas correntes tendem a se tornar semelhantes. A Figura 3.54 apresenta os voltamogramas de pulso diferencial referente à adrenalina $3,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ com o eletrodo de 1-PAN na presença e na ausência de ácido ascórbico $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$.

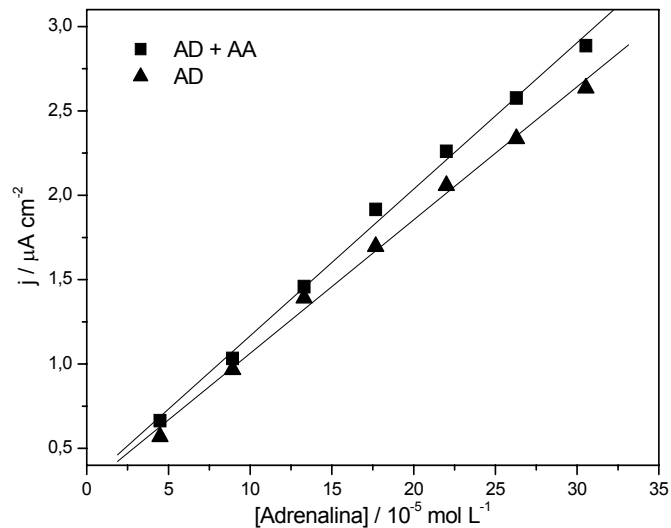


FIGURA 3.53 – Curva analítica obtida para adrenalina nas concentrações: 4,5, 8,9, 13, 17, 22, 26 e $30 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, no eletrodo de 1-PAN, na ausência (\blacktriangle) e na presença (\blacksquare) de ácido ascórbico $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$.

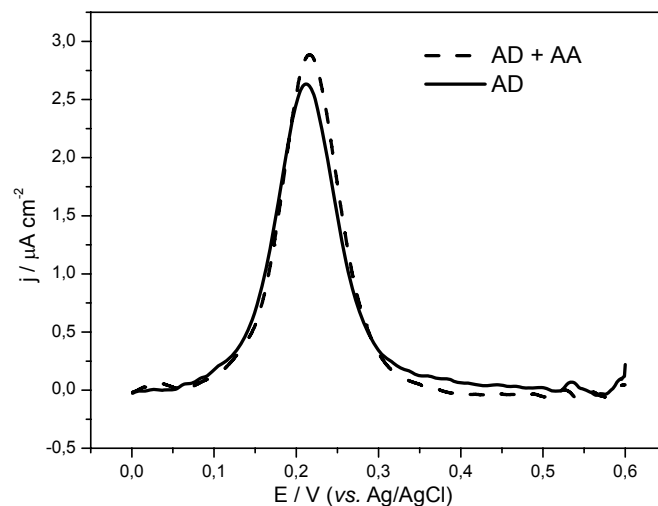


FIGURA 3.54 - Voltamogramas de pulso diferencial para o eletrodo de 1-PAN em adrenalina $3,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, na ausência e na presença de ácido ascórbico $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$).

Para o eletrodo de 1,5-PDAN a presença do ácido ascórbico leva a uma pequena diminuição na resposta de corrente para a oxidação da adrenalina. Na Figura 3.55 são mostradas as curvas analíticas sobrepostas obtidas com o eletrodo de 1,5-PDAN em diferentes concentrações de adrenalina, no intervalo de $4,5 \times 10^{-5}$ a $3,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, na ausência e presença de ácido ascórbico $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. Observa-se um deslocamento de potencial de pico para valores mais positivos na presença de ácido ascórbico, conforme visto na Figura 3.56, nos voltamogramas de pulso diferencial em adrenalina $3,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ com e sem ácido ascórbico. Resultados semelhantes foram encontrados para dopamina e noradrenalina com este eletrodo como vistos anteriormente.

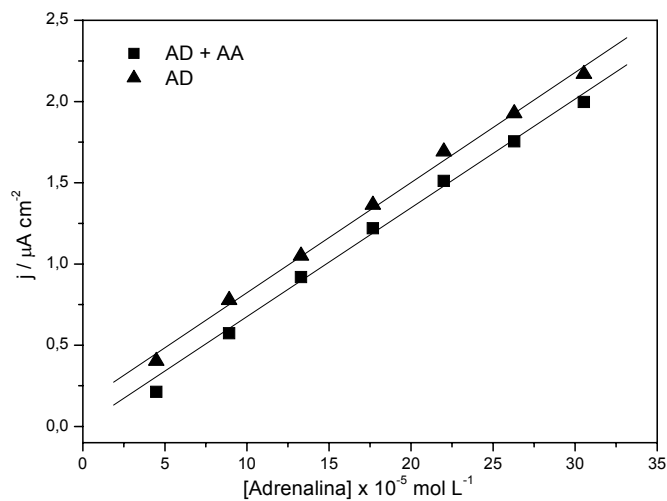


FIGURA 3.55 – Curva analítica obtida para adrenalina nas concentrações: 4,5, 8,9, 13, 17, 22, 26 e $30 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, no eletrodo de 1,5-PDAN, na ausência (▲) e na presença (■) de ácido ascórbico $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$).

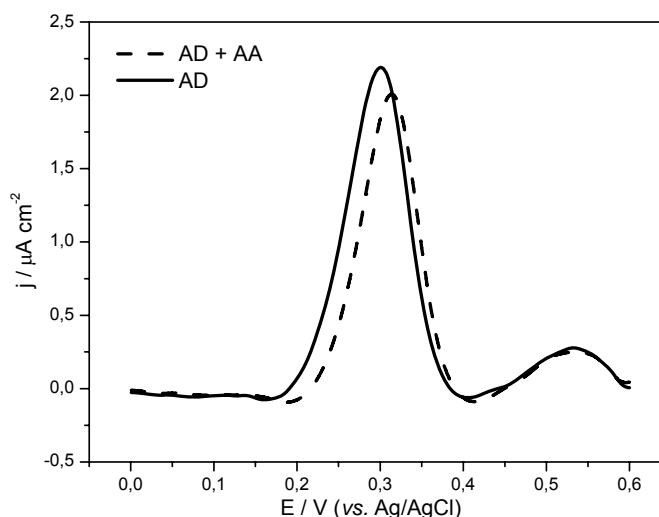


FIGURA 3.56 - Voltamogramas de pulso diferencial para o eletrodo de 1,5-PDAN em adrenalina $3,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, na ausência e na presença de ácido ascórbico $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$).

3.4.2.4. Curva Analítica

Curvas analíticas para adrenalina foram obtidas com os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN. As adições foram realizadas a partir de uma solução padrão de concentração $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ de adrenalina em solução fosfato. Antes de cada medida foi aplicado o pré-tratamento catódico nos eletrodos.

Na Figura 3.57 são apresentados os voltamogramas de pulso diferencial referente às sucessivas adições de adrenalina em tampão fosfato pH 6,5 no intervalo de $2,91$ a $14,5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ utilizando o eletrodo de 1-PAN e sua respectiva curva analítica. Observa-se um aumento das intensidades de corrente de pico com o aumento da concentração da adrenalina, a qual apresentou um coeficiente de correlação (r) de 0,998 e a equação da reta obtida é descrita na Equação 3.8.

$$J_p (\mu\text{A cm}^{-2}) = - 0,07 + 0,18 \times 10^5 [\text{AD}] \text{ mol L}^{-1} \quad (3.8)$$

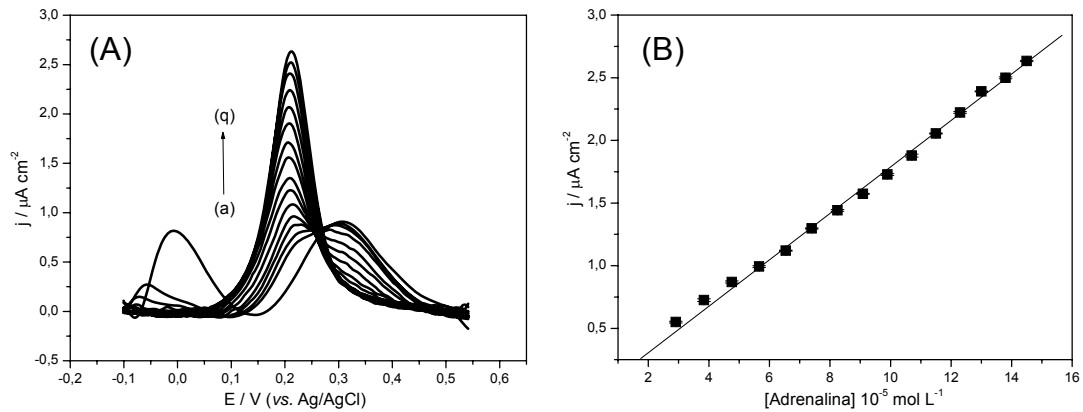


FIGURA 3.57 – (A) Voltamogramas de pulso diferencial obtidos com eletrodo de 1-PAN em diferentes concentrações de AD: (a) 0, (b) 2,91, (c) 3,84, (d) 4,76, (e) 5,66, (f) 6,54, (g) 7,40, (h) 8,25, (i) 9,09, (j) 9,90, (l) 10,7, (m) 11,5, (n) 12,3, (o) 13,0, (p) 13,8 e (q) $14,5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, ($a = 2 \text{ mV}$, $t_p = 40 \text{ ms}$ e $v = 10 \text{ mV s}^{-1}$). (B) Curva analítica.

O limite de detecção obtido com o eletrodo de 1-PAN para o intervalo de concentração estudado foi $8,35 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ e o limite de quantificação foi de $27,8 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$.

Com o eletrodo 1,5-PDAN a curva analítica foi construída variando-se a concentração de adrenalina de 3,84 a $16,6 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, adicionadas em solução fosfato pH 5,0. Os voltamogramas de pulso diferencial e a curva analítica obtida podem ser observados na Figura 3.58. A equação da reta para a curva analítica de adrenalina no eletrodo de 1,5-PDAN é dada pela Equação 3.9 com coeficiente de correlação igual a 0,999.

$$j (\mu\text{A cm}^{-2}) = 0,28 + 0,89 \times 10^4 [\text{AD}] \text{ mol L}^{-1} \quad (3.9)$$

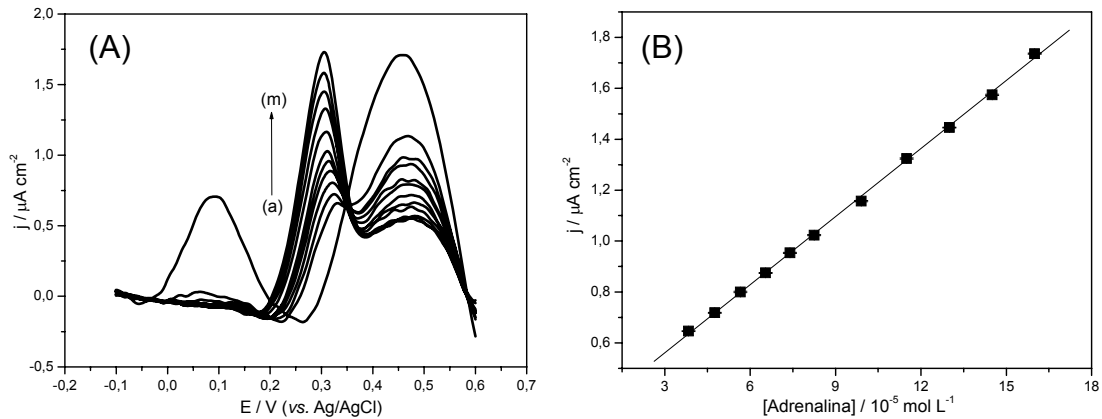


FIGURA 3.58 – (A) Voltamogramas de pulso diferencial obtidos com eletrodo de 1,5-PDAN em diferentes concentrações de AD: (a) 0, (b) 3,84, (c) 4,76, (d) 5,66, (e) 6,54, (f) 7,40, (g) 8,25, (h) 9,09, (i) 11,5, (j) 13,0, (l) 14,5 e (m) 16,6 $\times 10^{-5}$ mol L $^{-1}$, ($a = 2$ mV, $t_p = 40$ ms e $v = 10$ mV s $^{-1}$). (B) Curva analítica.

Os limites de detecção e de quantificação obtidos com o eletrodo 1,5-PDAN para o intervalo de concentração estudado foi de $15,8 \times 10^{-6}$ mol L $^{-1}$ e $52,6 \times 10^{-6}$ mol L $^{-1}$, respectivamente.

Na Tabela 3.16 estão reunidos os resultados obtidos para determinação de adrenalina nos eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN, que contém os valores de limite de detecção e quantificação, as equações da reta e os coeficientes de correlação.

TABELA 3.16 – Parâmetros obtidos para adrenalina utilizando os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN

Eletrodos	Equação da reta ($y = a + bx$)	r	LD/ 10^{-6} mol L $^{-1}$	LQ/ 10^{-6} mol L $^{-1}$
1-PAN	$-0,07 + 0,18 \times 10^5$ [AD] mol L $^{-1}$	0,998	8,35	27,8
1,5-PDAN	$0,28 + 0,89 \times 10^4$ [AD] mol L $^{-1}$	0,999	15,8	52,6

3.4.2.5. Teste de adição e recuperação

Para o estudo de adição e recuperação, as amostras foram utilizadas sem tratamento prévio. As soluções foram preparadas a partir das amostras

injetáveis por meio de diluição simples em eletrólito de suporte. Nas Tabelas 3.17 e 3.18 encontram-se os valores obtidos no estudo da adição e recuperação de adrenalina no medicamento, utilizando os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN, respectivamente.

As recuperações variaram entre 95,9 % e 103 % utilizando o eletrodo de 1-PAN e com o eletrodo de 1,5-PDAN as recuperações alternaram entre 97,1 % e 102 %, os valores obtidos indicam que não houve interferência significativa da matriz das amostras na determinação de adrenalina pelo procedimento analítico desenvolvido.

Os experimentos de adição e recuperação mostraram que os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN responderam de forma satisfatória frente aos possíveis interferentes, ou seja, os excipientes contidos nas amostras do medicamento adrenalina.

TABELA 3.17 – Estudo de adição e recuperação de adrenalina em amostras de formulações farmacêuticas empregando o eletrodo de 1-PAN em voltametria de pulso diferencial

Amostras	Adrenalina / 10^{-5} mol L ⁻¹		
	Adicionado	Recuperado	Recuperação (%)
A	0,98	0,94 ± 0,02	95,9
	1,94	1,90 ± 0,07	97,9
	2,88	2,90 ± 0,02	101
B	0,98	1,01 ± 0,01	103
	1,94	1,96 ± 0,03	101
	2,88	2,85 ± 0,02	98,9
C	0,98	0,96 ± 0,04	97,9
	1,94	1,97 ± 0,01	102
	2,88	2,92 ± 0,09	101

(n = 3)

TABELA 3.18 – Estudo de adição e recuperação de adrenalina em amostras de formulações farmacêuticas empregando o eletrodo de 1,5-PDAN em voltametria de pulso diferencial

Amostras	Adrenalina / 10^{-5} mol L ⁻¹		
	Adicionado	Recuperado	Recuperação (%)
A	2,40	2,41 ± 0,08	100
	4,69	4,59 ± 0,06	97,8
	6,88	6,83 ± 0,05	99,2
B	2,40	2,33 ± 0,04	97,1
	4,69	4,64 ± 0,03	98,9
	6,88	6,90 ± 0,03	100
C	2,40	2,43 ± 0,05	101
	4,69	4,80 ± 0,03	102
	6,88	7,01 ± 0,02	102

(n = 3)

3.4.2.6. Determinação de Adrenalina em amostras de formulações farmacêuticas

O método proposto foi aplicado na determinação de adrenalina em amostras de ampolas de injeção contendo 1 mg mL⁻¹. A determinação de adrenalina foi realizada pelo método de padrão externo, utilizando a curva de calibração. Para isso, foram obtidos voltamogramas de pulso diferencial da amostra em triplicata com os eletrodos desenvolvidos, utilizando as condições otimizadas anteriormente. Os resultados foram comparados com aqueles obtidos empregando-se o método espectrofotométrico estabelecido na Farmacopéia Brasileira¹²⁰, onde de acordo com este método, a adrenalina apresenta um máximo na absorbância em 280 nm.

Na Tabela 3.19 são apresentados os resultados obtidos na determinação de adrenalina em ampolas de injeção utilizando o método voltamétrico, com o uso do eletrodo de 1-PAN, comparados com o método espectrofotométrico. Os resultados obtidos empregando-se ambos os métodos foram comparados aplicando-se o teste t pareado. O valor de t_{exp} é igual a 0,46 e o valor de $t_{crítico}$ é 2,92. Como o t_{exp} obtido é menor que o $t_{crítico}$ conclui-se que os valores obtidos pelo procedimento voltamétrico (eletrodo de 1-PAN) e espectrofotométrico não apresentaram diferenças significativas, a um nível de confiança de 95%.

Na Tabela 3.20 são encontrados os resultados referentes à determinação voltamétrica, utilizando o eletrodo de 1,5-PDAN, e espectrofotométrica, na determinação de adrenalina em ampolas de injeção. Aplicando-se o teste t pareado entre os dois métodos, com valores de $t_{\text{exp}} = 2,50$ menor que o $t_{\text{crítico}} = 2,92$, não foi observada diferença significativa, a um nível de confiança de 95%.

TABELA 3.19 – Resultados da determinação de adrenalina em amostras de formulação farmacêutica, obtidos utilizando o método voltamétrico (eletrodo de 1-PAN) e o método espectrofotométrico

Amostras	Valor Rotulado	Adrenalina / mg mL ⁻¹			
		Espectrofotométrico ^a	Voltamétrico (1-PAN) ^a	Er ^b (%)	Er ^c (%)
A	1,00	1,00 ± 0,03	0,98 ± 0,08	-2,00	-2,00
B	1,00	0,98 ± 0,02	1,01 ± 0,06	3,06	1,00
C	1,00	1,01 ± 0,03	1,02 ± 0,01	0,99	2,0

^amédia ± desvio padrão (n=3)

^bmétodo voltamétrico vs. espectrofotométrico

^cmétodo voltamétrico vs. valor rotulado

TABELA 3.20 – Resultados da determinação de adrenalina em amostras de formulação farmacêutica, obtidos utilizando o método voltamétrico (eletrodo de 1,5-PDAN) e o método espectrofotométrico

Amostras	Valor Rotulado	Adrenalina / mg mL ⁻¹			
		Espectrofotométrico ^a	Voltamétrico (1,5-PDAN) ^a	Er ^b (%)	Er ^c (%)
A	1,00	1,00 ± 0,03	1,01 ± 0,03	1,00	1,00
B	1,00	0,98 ± 0,02	1,01 ± 0,05	3,06	1,00
C	1,00	1,01 ± 0,03	1,02 ± 0,05	1,00	2,00

^amédia ± desvio padrão (n=3)

^bmétodo voltamétrico vs. espectrofotométrico

^cmétodo voltamétrico vs. valor rotulado

3.5. Determinação de Hidroquinona utilizando o eletrodo de 1,5-PDAN

3.5.1. Voltametria Cíclica

Inicialmente foram realizados experimentos com a técnica de voltametria cíclica para avaliar a presença de processos de oxidação/redução da hidroquinona (HDQ) com o eletrodo de 1,5-PDAN em solução fosfato pH 5,0. O pré-tratamento catódico do eletrodo foi estudado em solução de hidroquinona, na Figura 3.59 estão sobrepostos os voltamogramas cíclicos em solução fosfato na ausência e na presença da hidroquinona $7,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ sobre eletrodo de 1,5-PDAN com e sem o pré-tratamento catódico.

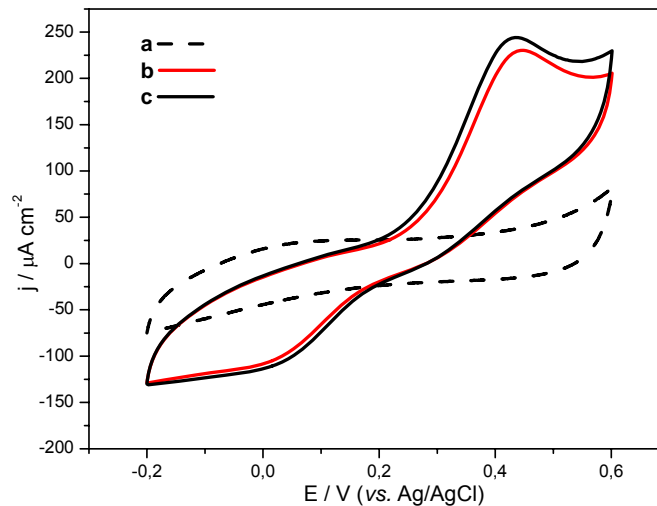


FIGURA 3.59 – Voltamogramas cíclicos sobre eletrodo de 1,5-PDAN em solução fosfato pH 5,0 na ausência (a) e na presença de HDQ $7,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, sem (b) e com (c) o pré-tratamento catódico, aplicando-se $-0,7 \text{ V}$ por 3 s , $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$.

O voltamograma referente ao eletrodo com o pré-tratamento mostrou-se com picos melhores definidos, no entanto não foram observadas grandes variações entre os gráficos, em termos de densidade de corrente e deslocamento de pico, porém o pré-tratamento catódico do eletrodo foi estudado pela técnica de voltametria de pulso diferencial que será reportado no próximo item.

3.5.2. Voltametria de pulso diferencial

Foram realizadas medidas de voltametria de pulso diferencial para avaliar o processo de oxidação da hidroquinona utilizando o eletrodo de 1,5-PDAN. Na Figura 3.60 são apresentados os voltamogramas de pulso diferencial em solução fosfato na ausência e na presença da hidroquinona $7,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ em eletrodo de 1,5-PDAN com e sem o pré-tratamento catódico. Observa-se que o pico de oxidação para hidroquinona ocorre em valores de potencial um pouco mais negativo após o pré-tratamento catódico do eletrodo, em torno de 0,34 V e 0,36 V para o eletrodo sem o pré-tratamento. Ademais, a intensidade de corrente de pico para oxidação da hidroquinona foi maior para o eletrodo submetido ao pré-tratamento. Portanto as medidas subseqüentes foram realizadas após o pré-tratamento do eletrodo.

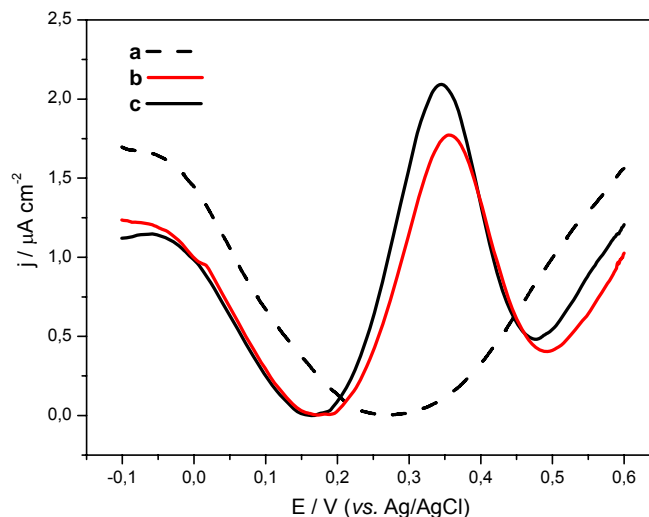


FIGURA 3.60 – Voltamogramas de pulso diferencial no eletrodo de 1,5-PDAN em solução fosfato pH 5,0 na ausência (a) e na presença de HDQ $7,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, sem (b) e com (c) o pré-tratamento catódico, aplicando-se -0,7 V por 3 s, $v = 0,1 \text{ V s}^{-1}$.

3.5.2.1. Parâmetros da voltametria de pulso diferencial

Para o desenvolvimento de um procedimento analítico para determinação de hidroquinona em formulação farmacêutica utilizando a técnica de

voltametria de pulso diferencial, foram utilizados os mesmos valores dos parâmetros encontrados para dopamina: velocidade de varredura ($v = 0,01 \text{ V s}^{-1}$), tempo de duração do pulso ($t_p = 40 \text{ ms}$) e amplitude de pulso ($a = 2 \text{ mV}$).

3.5.2.2. Estudo de Repetibilidade

O estudo da repetibilidade do eletrodo 1,5-PDAN em solução de hidroquinona $7,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ foi realizado em quintuplicata por voltametria de pulso diferencial. O desvio padrão relativo (DPR) obtido foi de 0,85 %.

3.5.2.3. Curva Analítica

A curva analítica foi obtida pela adição de alíquotas de 30 μL da solução padrão de hidroquinona $0,01 \text{ mol L}^{-1}$ em 4 mL de solução fosfato pH 5,0 na célula eletroquímica. Na Figura 3.61 são apresentados os voltamogramas de pulso diferencial obtidos para as diferentes concentrações de hidroquinona que variaram de 0,74 a $6,9 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ com eletrodo de 1,5-PDAN e sua respectiva curva analítica. Observa-se um aumento das intensidades de corrente de pico com o aumento da concentração de hidroquinona, a qual apresentou um coeficiente de correlação (r) de 0,999 e a equação da reta obtida é descrita na Equação 3.10.

$$j (\mu\text{A cm}^{-2}) = 0,08 + 0,28 \times 10^5 [\text{HDQ}] \text{ mol L}^{-1} \quad (3.10)$$

Os limites de detecção e quantificação obtidos para o intervalo de concentração estudado foram de $2,41 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ e $8,05 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, respectivamente.

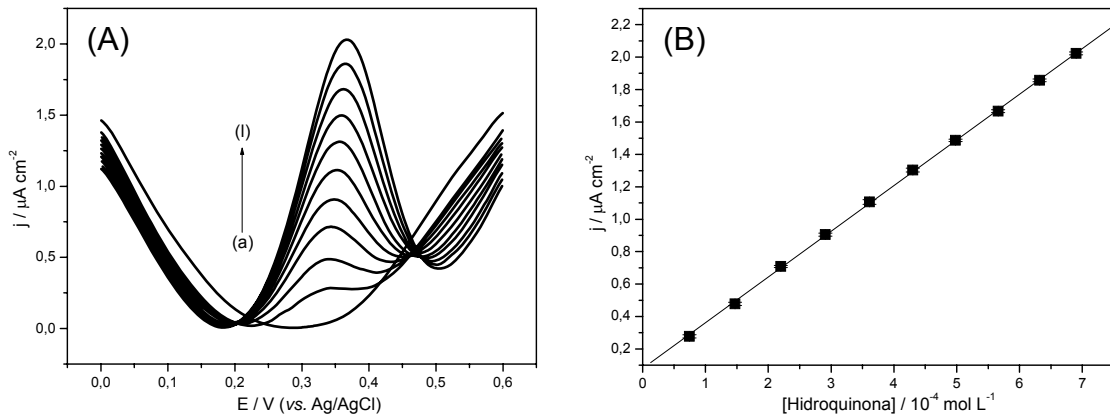


FIGURA 3.61 – (A) Voltamogramas de pulso diferencial obtidos com eletrodo de 1,5-PDAN em diferentes concentrações de HDQ: (a) Branco, (b) 0,74, (c) 1,47, (d) 2,20, (e) 2,91, (f) 3,61, (g) 4,30, (h) 4,98, (i) 5,66, (j) 6,32 e (l) $6,90 \times 10^{-4} mol L^{-1}$, ($a = 2 mV$, $t_p = 40 ms$ e $v = 10 mV s^{-1}$). (B) Curva analítica.

3.5.2.4. Estudo de adição e recuperação

O estudo de adição e recuperação para hidroquinona nas formulações farmacêuticas foi realizado para avaliar a influência de possíveis interferentes existentes na matriz das amostras desse analito com a utilização do eletrodo de 1,5-PDAN. As amostras em forma de creme/acquagel foram usadas sem nenhum tratamento prévio, ou seja, as soluções foram preparadas por meio de diluição simples em solução do eletrólito suporte. Na Tabela 3.21 encontram-se os valores obtidos no estudo da adição e recuperação de hidroquinona no medicamento industrializado, adquirida em drogaria, contendo hidroquinona 4% e manipulado, adquirida em farmácia de manipulação, contendo hidroquinona 2%, utilizando o eletrodo de 1,5-PDAN.

As recuperações variaram entre 93,0 % e 105 %. Estes valores obtidos indicam que não houve interferência significativa da matriz das amostras na determinação de hidroquinona pelo procedimento analítico desenvolvido.

TABELA 3.21 – Estudo de adição e recuperação de hidroquinona em formulações farmacêuticas empregando o eletrodo de 1,5-PDAN em voltametria de pulso diferencial

Amostras	Hidroquinona / 10^{-5} mol L ⁻¹		
	Adicionado	Recuperado	Recuperação (%)
Industrializada (4%)	7,38	7,50 ± 0,02	102
	14,6	14,2 ± 0,01	97,2
	20,0	18,6 ± 0,02	93,0
Manipulada (2%)	8,79	8,75 ± 0,02	99,5
	17,4	17,1 ± 0,04	98,2
	25,9	27,2 ± 0,01	105

3.4.2.5. Determinação de Hidroquinona em amostras de formulações farmacêuticas

Com o objetivo de avaliar o desempenho do eletrodo de 1,5-PDAN, determinou-se hidroquinona em produto farmacêutico industrializado e manipulado. O método utilizado para determinação de hidroquinona foi o método de adição de padrão. A técnica espectrofotométrica foi utilizada para comparar os resultados obtidos com a voltametria de pulso diferencial utilizando o eletrodo de 1,5-PDAN. De acordo com este método a hidroquinona apresenta um máximo na absorvância em 290 nm. Na Figura 3.62 e 3.63 são apresentados os voltamogramas de pulso diferencial obtidos pelo método de adição de padrão para as amostras de cremes em gel de hidroquinona industrializada 4% e manipulada 2%.

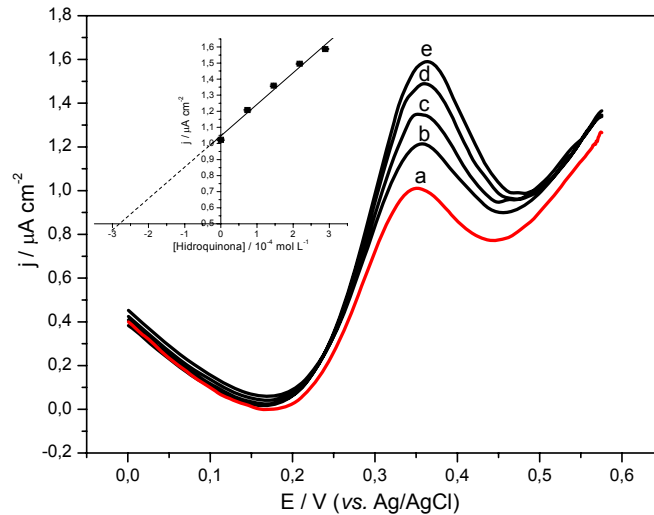


FIGURA 3.62 – Voltamogramas de pulso diferencial obtidos com eletrodo de 1,5-PDAN para determinação de HDQ em amostra industrializada 4%. (a) amostra; (b) amostra + $7,4 \times 10^{-5} mol L^{-1}$; (c) amostra + $1,5 \times 10^{-4} mol L^{-1}$; (d) amostra + $2,2 \times 10^{-4} mol L^{-1}$; (e) amostra + $2,9 \times 10^{-5} mol L^{-1}$. ($a = 2 mV$, $t_p = 40 ms$ e $v = 0,01 V s^{-1}$). A figura inserida corresponde à curva analítica.

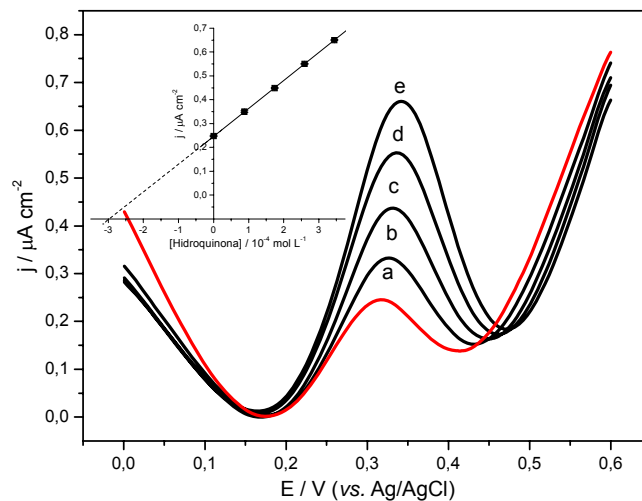


FIGURA 3.63 – Voltamogramas de pulso diferencial obtidos com eletrodo de 1,5-PDAN para determinação de HDQ em amostra manipulada 2%. (a) amostra; (b) amostra + $8,8 \times 10^{-5} mol L^{-1}$; (c) amostra + $1,7 \times 10^{-4} mol L^{-1}$; (d) amostra + $2,6 \times 10^{-4} mol L^{-1}$; (e) amostra + $3,4 \times 10^{-5} mol L^{-1}$. ($a = 2 mV$, $t_p = 40 ms$ e $v = 0,01 V s^{-1}$). A figura inserida corresponde à curva analítica.

A Tabela 3.22 mostra os resultados obtidos na determinação de hidroquinona em amostras farmacêuticas utilizando o método voltamétrico, com o uso do eletrodo de 1,5-PDAN, comparados com o método espectrofotométrico¹²¹. Os resultados obtidos empregando-se ambos os métodos foram comparados aplicando-se o teste t pareado. O valor de t_{exp} é igual a 0,23 e o valor de $t_{crítico}$ é 6,31. Como o t_{exp} obtido é menor que o $t_{crítico}$ conclui-se que os valores obtidos pelo procedimento voltamétrico (eletrodo de 1,5-PDAN) e espectrofotométrico não apresentaram diferenças significativas, a um nível de confiança de 95%.

TABELA 3.22 – Resultados da determinação de hidroquinona presente em formulação farmacêutica, obtidos utilizando o método voltamétrico (eletrodo de 1,5-PDAN) e o método espectrofotométrico

Amostras	Valor Rotulado	Hidroquinona / mg g ⁻¹		Er ^b (%)	Er ^c (%)
		Espectrofotométrico ^a	Voltamétrico ^a (1,5-PDAN)		
Industrializada (4%)	40,0	38,3 ± 0,76	39,9 ± 1,08	4,17	-0,25
Manipulada (2%)	20,0	20,2 ± 0,81	19,2 ± 1,30	-4,95	-4,00

^amédia ± desvio padrão (n=3)

^bmétodo voltamétrico vs. espectrofotométrico

^cmétodo voltamétrico vs. valor rotulado

4. Conclusão

4. CONCLUSÃO

Os estudos realizados no presente trabalho demonstraram a viabilidade do emprego dos eletrodos baseados em polímeros condutores, 1-PAN e 1,5-PDAN, para determinação de dopamina, noradrenalina, adrenalina e hidroquinona em amostras de formulações farmacêuticas pela técnica de voltametria de pulso diferencial. No entanto, é importante ressaltar que com relação à aplicação eletroanalítica não existem trabalhos publicados na literatura com o uso destes polímeros na modificação de eletrodos. Por outro lado a utilização destes eletrodos com filmes poliméricos são promissores, principalmente pela facilidade de se obter filmes estáveis e reproduzíveis, pelo desenvolvimento de eletrodos descartáveis, por poderem ser utilizados em amostras turvas ou que possuam coloração, pelos polímeros apresentarem propriedades químicas e eletroquímicas de poderem ser modificadas de acordo com as condições de síntese aplicadas, além da possibilidade de miniaturização.

Com base nos resultados obtidos é possível elencar algumas conclusões.

Com relação à síntese e caracterização dos eletrodos, os filmes de 1-PAN e 1,5-PDAN obtidos eletroquimicamente em eletrodo de platina apresentaram-se bastantes homogêneos e aderentes. As condições de síntese influenciaram as propriedades eletroquímicas dos filmes, sendo que o melhor resultado foi obtido para a síntese com 70 ciclos e $0,01 \text{ mol L}^{-1}$ do monômero.

Pela avaliação da resposta dos eletrodos para dopamina, o eletrodo de 1-PAN apresentou resposta voltamétrica somente após o pré-tratamento catódico (potencial aplicado de $-0,7 \text{ V}$ por 3s), já o eletrodo de 1,5-PDAN apresentou melhor resposta voltamétrica após este pré-tratamento catódico.

Na determinação das catecolaminas por voltametria de pulso diferencial o eletrodo de 1-PAN, apresentou atividade eletrocatalítica com deslocamento do potencial de pico para valores mais negativos quando comparado com o eletrodo de 1,5-PDAN.

Para determinação de dopamina por voltametria de pulso diferencial os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN apresentaram uma resposta linear entre $0,99 \times 10^{-5}$ e $12,2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, com limite de detecção de $4,22 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ e $1,96 \times 10^{-5}$ a $10,7 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ com limite de detecção de $4,25 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$, respectivamente.

Para determinação de noradrenalina por voltametria de pulso diferencial empregando-se os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN observou-se uma resposta linear entre $0,99 \times 10^{-5}$ a $8,25 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹, com limite de detecção de $0,85 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹ e $0,99 \times 10^{-5}$ a $9,09 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ com limite de detecção de $1,81 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹, respectivamente.

Na determinação de adrenalina por voltametria de pulso diferencial, os eletrodos de 1-PAN e 1,5-PDAN apresentaram uma resposta linear entre $2,91 \times 10^{-5}$ e $14,5 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹, com limite de detecção de $8,35 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹ e $3,84 \times 10^{-5}$ a $16,6 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ com limite de detecção de $15,8 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹, respectivamente.

No procedimento para a determinação de hidroquinona por voltametria de pulso diferencial utilizando o eletrodo de 1,5-PDAN a curva analítica foi linear no intervalo de $0,74 \times 10^{-4}$ a $6,9 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, com limite de detecção de $2,41 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹.

Estes resultados foram concordantes com o método comparativo, o espectrofotométrico, com um erro relativo aceitável, o que sugere a aplicabilidade do método eletroquímico proposto em amostras de formulações farmacêuticas. A análise estatística dos resultados obtidos com o método proposto e o método comparativo indicaram que não houve diferença significativa entre os resultados obtidos nos diferentes métodos. Considerando ainda, que os procedimentos propostos apresentam vantagens sobre o método comparativo (Espectrofotométrico), dentre elas, a obtenção de baixos limites de detecção.

5. Atividades Futuras

5. ATIVIDADES FUTURAS

Algumas perspectivas de atividades futuras surgiram durante o desenvolvimento deste trabalho, como:

- Estudar outros polímeros condutores a base de naftilaminas substituídas, por exemplo, o poli-1,8-diaminonaftaleno;
- Utilizar técnicas espectroscópicas, como espectroscopia de infravermelho e de RAMAN para caracterização dos filmes poliméricos;
- Desenvolver métodos eletroanalíticos para determinação de analitos de interesse ambiental e biológico.

6. Referências

6. REFERÊNCIAS

1. SHIRAKAWA, H.; LOUIS, E.J.; MACDIARMID, A.G.; CHIANG, C.K. & HEEGER, A.J. "Synthesis of electrically conducting organic polymers: halogen derivatives of poly(acetylene), $(\text{CH})_x$." *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **16**: 578, 1977.
2. FAES, R.; REIS, C.; SCANDIUCCI, P.F.; KOSIMA, O.K.; RUGGERI, G. & PAOLI, M.A. "Polímeros Condutores". *Química Nova na Escola*. **11**: 14, 2000.
3. SHIRAKAWA, H. "The discovery of polyacetylene film: the dawning of an era of conducting polymers (Nobel lecture)." *Angew Chem Int Ed.* **40**(14): 2574, 2001.
4. VIDAL, J.C.; GARCIA-RUIZ, E. & CASTILLO, J.R. "Recent advances in electropolymerized conducting polymers in amperometric biosensors". *Microchimica Acta.* **143**(2-3): 93, 2003.
5. MAIA, D.J.; DE PAOLI, M.A.; ALVES, O.L.; ZARBIN, A.J.G. & DAS NEVES, S. "Conductive polymer synthesis in solid host matrices". *Química Nova.* **23**(2): 204, 2000.
6. PRON, A. & RANNOU, P. "Processible conjugated polymers: from organic semiconductors to organic metals and superconductors". *Progress in Polymer Science.* **27**(1): 135, 2002.
7. SCHULTZE, J.W. & KARABULUT, H. "Application potential of conducting polymers". *Electrochimica Acta.* **50**(7-8): 1739, 2005.
8. PEREIRA, A.C.; SANTOS, A.D. & KUBOTA, L.T. "Trends in amperometric electrodes modification for electroanalytical applications". *Química Nova.* **25**(6A): 1012, 2002.
9. VOLF, R.; KRAL, V.; HRDLICKA, J.; SHISHKANOVA, T.V.; BRONCOVA, G.; KRONDAK, M.; GROTSCHELOVA, S.; ST'ASTNY, M.; KROULIK, J.; VALIK, M.; MATEJKA, P. & VOLKA, K. "Preparation, characterization and analytical application of electropolymerized films". *Solid State Ionics.* **154**: 57, 2002.
10. FARIA, R.C. & BULHOES, L.O.S. "Hydrogen ion selective electrode based on poly(1-aminoanthracene) film". *Analytica Chimica Acta.* **377**(1): 21, 1998.
11. DEMARCOS, S. & WOLFBEIS, O.S. "Optical sensing of pH based on polypyrrole films". *Analytica Chimica Acta.* **334**(1-2): 149, 1996.
12. DE SOUZA, J.E.G.; DOS SANTOS, F.L.; NETO, B.B.; DOS SANTOS, C.G.; DOS SANTOS, M.V.B. & DE MELO, C.P. "Free-grown polypyrrole thin films as aroma sensors". *Sensors and Actuators B: Chemical.* **88**(3): 246, 2003.
13. SAKURAI, Y.; JUNG, H.-S.; SHIMANOUCI, T.; INOBUCHI, T.; MORITA, S.; KUBOI, R. & NATSUKAWA, K. "Novel array-type gas sensor using conducting

- polymers, and their performance for gas identification." *Sensors and Actuators B*. **83**: 270, 2002.
14. WANG, J.; CHEN, S.P. & LIN, M. "Use of different electropolymerization conditions for controlling the size-exclusion selectivity at polyaniline, polypyrrol and polyphenol films." *J. Electroanal. Chem.*, **273**: 231, 1989.
 15. LINDFORS, T. & IVASKA, A. "Calcium-selective electrode based on polyaniline functionalized with bis[4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenyl]phosphate". *Analytica Chimica Acta*. **437**(2): 171, 2001.
 16. GERARD, M.; CHAUBEY, A. & MALHOTRA, B.D. "Application of conducting polymers to biosensors". *Biosensors & Bioelectronics*. **17**(5): 345, 2002.
 17. COSNIER, S. "Biomolecule immobilization on electrode surfaces by entrapment or attachment to electrochemically polymerized films. A review". *Biosensors & Bioelectronics*. **14**(5): 443, 1999.
 18. MACDIARMID, A.G.; YANG, L.S.; HUANG, W.S. & HUMPHREY, B.D. "Polyaniline - Electrochemistry and Application to Rechargeable Batteries". *Synthetic Metals*. **18**(1-3): 393, 1987.
 19. SCROSATI, B. "Conducting polymers: advanced materials for new design, rechargeable lithium batteries." *Polymer International*. **7**(1): 50, 1998.
 20. HEEGER, A.J. "Light emission from semiconducting polymers: Light-emitting diodes, light-emitting electrochemical cells, lasers and white light for the future." *Solid State Commun*. **11**(107): 673, 1998.
 21. DE PAOLI, M.A. "Plásticos Inteligentes". *Quimica Nova na Escola*. **9**, 2001.
 22. OTERO, T.F.; ANGULO, E.; RODRIGUEZ, J. & SANTAMARIA, C. "Electrochemomechanical properties from a bilayer - polypyrrole nonconducting and flexible material artificial muscle". *Journal of Electroanalytical Chemistry*. **341**(1-2): 369, 1992.
 23. KANETO, K.; KANEKO, M.; MIN, Y. & MACDIARMID, A.G. "Artificial Muscle - Electromechanical Actuators Using Polyaniline Films". *Synthetic Metals*. **71**(1-3): 2211, 1995.
 24. FUNGARO, D.A. & BRETT, C.M.A. "Perfluorinated and sulfonated polymers modified electrodes: Applications to environmental analysis". *Quimica Nova*. **23**(6): 805, 2000.
 25. STELLA, R.; BARISCI, J.N.; SERRA, G.; WALLACE, G.G. & DE ROSSI, D. "Characterisation of olive oil by an electronic nose based on conducting polymer sensors". *Sensors and Actuators B-Chemical*. **63** (1-2): 1, 2000.

26. JR. RIUL, A.; MALMEGRIM, R.R.; FONSECA, F.J. & MATTOSO, L.H.C. "An artificial taste sensor based on conducting polymers." *Biosensors & Bioelectronics*. **18**: 1365, 2003.
27. AMEER, Q. & ADELOJU, S.B. "Polypyrrole-based electronic noses for environmental and industrial analysis." *Sensors and Actuators B*. **106**: 541, 2005.
28. SERENO, L.; VETTORAZZI, N. & SILBER J. J. "Anodic oxidation of 1-naphthylamine in acetonitrile". *J. Electroanal. Chem.*, **125** (2): 459, 1981.
29. SERENO, L.; AREVALO, A. H.; FERNANDEZ, H. & SILBER J. J. "Mechanism of electropolymerization of 1-naphthylamine in aqueous acid media". *Electrochim. Acta*, **35** (4): 741, 1990.
30. HUANG, S-S; LI, J.; LIN, H-G & YU, R-Q. "Electropolymerization of 1-naphthylamine and the structure of the polymer film". *Mikrochimica Acta*, **117**: 145, 1995.
31. HUANG, S-S; LIN, H-G & YU, R-Q. "Electrocatalysis of a chemically modified poly(1-naphthylamine) film electrode". *Analytica Chimica Acta*, **262** (2), 331, 1992.
32. AREVALO A.H; SERENO, L.; ERAMO, F.D. & MARIOLI, J.M.. "Optimization of the electrodeposition of copper on poly-1-naphthylamine for the amperometric detection of carbohydrates in HPLC ". *Talanta*, **61** (3): 342, 2003.
33. OJANI, R.; RAOOF, J-B. & AFAGH, P.S. "Electrocatalytic oxidation of some carbohydrates by poly(1-naphthylamine)/nickel modified carbon paste electrode" *J. Electroanal. Chem.*, **571** (1): 1, 2004.
34. PIERRE, G.; AZZEN, M. A.; YOUSEF, U.S. & LIMOSIN, D. "Electropolymerization of 1,5-diaminonaphthalene in acetonitrile and in aqueous solution ". *Synt. Metals*, **63** (1): 79, 1994.
35. JACKWSKA, K.; BUKOWSKA, J & JAMKOWSKI, M. "Synthesis, electroactivity and molecular structure of poly(1,5-diaminonaphthalene)". *J. Electroanal. Chem.*, **388** (1): 101, 1995.
36. PHAN, M-C.; OULAHYANE, M.; MOSTEFAI, M. & CHEHIMI, M.M. "Multiple internal reflection FT-IR spectroscopy (MIRFTIRS) study of the electrochemical synthesis and the redox process of poly (1,5-diaminonaphthalene)". *Synthetic Metals*, **93**: 89, 1998.
37. PHAN, M-C.; OULAHYANE, M.; MOSTEFAI, M. & LACAZE, P.C. "Electrosynthesis and in situ Multiple.Internal Reflection FTIR spectroscopic (MIRFTIRS) study of poly(1,5-diaminonaphthalene)". *Synth. Met.*, **84**: 411, 1997.
38. OJANI, R.; RAOOF, J-B. & ZAVVARMHALLEH, S. R. H. "Electrocatalytic oxidation of methanol on carbon paste electrode modified by nickel ions

- dispersed into poly (1,5-diaminonaphthalene) film". *Electrochim. Acta*, **53** (5): 2402, 2008.
39. ABDELWAHAB, A. A.; LEE, H. M. & SHIM, Y-B. "Selective determination of dopamine with a cibacron blue/poly-1,5-diaminonaphthalene composite film ". *J. Analytica Chim. Acta.*, **650** (2): 247, 2009.
40. "Dicionário de Especialidades Farmacêuticas". *Jornal Brasileiro de Medicina*, **28**: 856, 1999.
41. SILVA, P. & RESENDE, A., *Farmacologia*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1994. p. 241.
42. MOREIRA, F.A. & GUIMARÃES, F.S. "Mechanisms of antipsychotic medications: dopaminergic hypotheses". *Medicina, Ribeirão Preto*. **40**(1): 63, 2007.
43. HURLEY, M.J. & JENNER, P. "What has been learnt from study of dopamine receptors in Parkinson's disease?" *Pharmacol. Ther.*, **111**(3): 715, 2006.
44. CHEN, J.; SHI, Y. & LIU, J. "Determination of noradrenaline and dopamine in Chinese herbal extracts from *Portulaca oleracea* L. by high-performance liquid chromatography". *J. Chromatogr. A.*, **1003**: 127, 2003.
45. NAGARAJA, P.; VASANTHA, R.A. & SUNITHA, K.R. "A new sensitive and selective spectrophotometric method for the determination of catechol derivatives and its pharmaceutical preparations". *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **25**(3-4): 417, 2001.
46. FERNANDES, J.C.B.; ROVER, L.; KUBOTA, L.T. & NETO, G.D. "Potentiometric determination of L-ascorbic acid in pharmaceutical samples by FIA using a modified-tubular electrode". *J. Braz. Chem. Soc.*, **11**(2): 182, 2000.
47. LY, S.Y. "Detection of dopamine in the pharmacy with a carbon nanotube paste electrode using voltammetry". *Bioelectrochemistry.*, **68**(2): 227, 2006.
48. SELVARAJU, T. & RAMARAJ, R. "Simultaneous determination of ascorbic acid, dopamine and serotonin at poly(phenosafranine) modified electrode". *Electrochem. Commun.*, **5**(8): 667, 2003.
49. GHITA, M. & ARRIGAN, D.W.M. "Dopamine voltammetry at overoxidised polyindole electrodes". *Electrochim. Acta.*, **49**(26): 4743, 2004.
50. GELBERT, M.B. & CURRAN, D.J. "Alternating-current voltammetry of dopamine and ascorbic-acid at carbon paste and stearic-acid modified carbon paste electrodes". *Anal. Chem.*, **58**(6): 1028, 1986.
51. WANG, H.; WANG, L.J.; SHI, Z.F.; GUO, Y.; CAO, X.P. & ZHANG, H.L. "Application of self-assembled 'molecular wires' monolayers for electroanalysis of dopamine". *Electrochem. Commun.*, **8**(11): 1779, 2006.

-
-
52. XUE, K.H.; TAO, F.F.; XU, W.; YIN, S.Y. & LIU, J.M. "Selective determination of dopamine in the presence of ascorbic acid at the carbon atom wire modified electrode". *J. Electroanal. Chem.*, **578**(2): 323, 2005.
 53. ARRIGAN, D.W.M.; GHITA, M. & BENI, V. "Selective voltammetric detection of dopamine in the presence of ascorbate". *Chem. Commun.* **6**: 732, 2004.
 54. GAO, Z. & IVASKA, A. "Electrochemical behaviour of dopamine and ascorbic acid at overoxidized polypyrrole(dodecyl sulphate) film-coated electrodes". *Anal. Chim. Acta.*, **284**: 393, 1993.
 55. SUN, Y.; YE, B.; ZHANG, W. & ZHOU, X. "Simultaneous determinations of dopamine and ascorbic acid at poly(neutral red) modified electrodes". *Analytica Chimica Acta*, **363**: 75, 1998.
 56. ZHAO, H.; ZHANG, Y. & YUAN, Z. "Study on the electrochemical behavior of dopamine with poly(sulfosalicylic acid) modified glassy carbon electrode". *Analytica Chimica Acta*, **441**: 117, 2001.
 57. OHSAKA, T.; ROY, P.R. & OKAJIMA, T. "Simultaneous os dopamine and ascorbic acid using poly(N,N-dimethylaniline) modified electrodes". *Bioelectrochemistry*, **59** (1): 11, 2003.
 58. SONG, W.; CHEN, Y.; XU, J.; YANG, X-R. & TIAN, D-B. "Dopamine sensor based on molecularly imprinted electrosynthesized polymers". *J. Solid State Electrochem.*, **14**: 1909, 2010.
 59. ZANINI, A. C. & OGA, S. *Farmacologia Aplicada*. 5ª Ed. São Paulo: Atheneu, 1994. cap. 21 e 36.
 60. VALLE, L. B. S.; OLIVEIRA FILHO, R. M.; LUCIA, R. & OGA, S. *Farmacologia Integrada: Fundamentos Farmacológicos da Terapêutica*. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1991. p.27.
 61. GUAN, C.L.; OUYANG, J.; LI, Q.L. & LIU, B.H.; BAEYENS, W.R.G. "Simultaneous determination of catecholamines by ion chromatography with direct conductivity detection". *Talanta*, **50**: 1197, 2000.
 62. CHAN, E.C.Y.; WEE, P.Y.; HO, P.Y. & HO, P.C. "High-performance liquid chromatographic assay for catecholamines and metanephrines using fluorimetric detection with pre-column 9-fluorenylmethyloxycarbonyl chloride derivatization". *Journal of Chromatography B*, **749**: 179, 2000.
 63. HOWS, M.E.P.; LACROIX, L.; HEIDBREder, C.; ORGAN, A.J. & SHAH, A.J. "High-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometric assay for the simultaneous measurement of dopamine, norepinephrine, 5-hydroxytryptamine and cocaine in biological samples". *J. Neurosci. Methods* **138**: 123, 2004.

-
64. CHEN, J.; SHI, Y-P & LIU, J-Y. "Determination of noradrenaline and dopamine in Chinese herbal extracts from *Portulaca oleracea* L. by high-performance liquid chromatography". *Journal of Chromatography A*, **1003**: 127, 2003.
 65. LU, L.P.; WANG, S.Q. & LIN, X.Q. "Fabrication of layer-by-layer deposited multilayer films containing DNA and gold nanoparticle for norepinephrine biosensor". *Anal. Chim. Acta*, **519**: 161, 2004.
 66. SALEM, F.B. "Spectrophotometric and Titrimetric Determination of Catecholamines". *Talanta*, **34**: 810, 1987.
 67. NEVADO, J.J.B.; GALLEGO, J.M.L. & LAGUNA, P.B. "Spectrophotometric Determination of Catecholamines with Metaperiodate by Flow-Injection Analysis". *Analytica Chimica Acta*, **300**: 293, 1995.
 68. BAOXIAN, Y. & PING, X.; LIN, L. "Determination of the neurotransmitter-norepinephrine in the presence of ascorbic acid using carbon fiber microelectrodes activated by potentiostat". *Microchemical Journal*, **64**: 125, 2000.
 69. LIU, A.L.; ZHANG, S.B.; CHEN, W.; LIN, X.H. & XIA, X.H. "Simultaneous voltammetric determination of norepinephrine, ascorbic acid and uric acid on polycalconcarboxylic acid modified glassy carbon electrode". *Biosensors & Bioelectronics*, **23**: 1488, 2008.
 70. JIN, G.P.; PENG, X. & DING, Y.F. "The electrochemical modification of clenbuterol for biosensors of dopamine, norepinephrine, adrenalin, ascorbic acid and uric acid at paraffin-impregnated graphite electrode". *Biosensors & Bioelectronics*, **24**: 1031, 2008.
 71. ZARE, H. R.; MEMARZADEH, F.; ARDAKANI, M. M.; NAMAZIAN, M. & GOLABI, S.M. "Norepinephrine-modified glassy carbon electrode for the simultaneous determination of ascorbic acid and uric acid". *Electrochimica Acta*, **50**: 3495, 2005.
 72. ZHAO, H.; ZHANG, Y.Z. & YUAN, Z.B. "Poly(isonicotinic acid) modified glassy carbon electrode for electrochemical detection of norepinephrine". *Analytica Chimica Acta*, **454**: 75, 2002.
 73. WANG, G.; LIU, X.; YU, B. & LUO, G. "Electrocatalytic response of norepinephrine at a b-cyclodextrin incorporated carbon nanotube modified electrode". *Journal of Electroanalytical Chemistry*, **567**: 227, 2004.
 74. JEONG, H.; KIM, H. & JEON, S. "Modified glassy carbon electrode by electropolymerization of tetrakis-(2-aminophenyl)porphyrin for the determination of norepinephrine in the presence of ascorbic acid". *Microchemical Journal*, **78**: 181, 2004.
 75. BIAN, C.; ZENG, Q.; XIONG, X. & WANG, S. "Electrochemistry of norepinephrine on carbon-coated nickel magnetic nanoparticles modified electrode and analytical applications". *Bioelectrochemistry*, **79**: (1), 1, 2010.

-
-
76. SEOL, H.; JEONG, H. & SEUNGWON, J. "A selective determination of norepinephrine on the glassy carbon electrode modified with poly(ethylenedioxy pyrrole dicarboxylic acid) nanofibers". *J. Solid State Electrochemistry*, **13** (12): 1881, 2010.
 77. GUYTON, A. C. *Tratado de Fisiologia Médica*. 5ª Ed. Guanabara Koogan, 1997.
 78. CHEN, F-N.; ZHANG, Y-X & ZHANG, Z-J. "Simultaneous determination of Epinephrine, noradrenaline and dopamine in human serum samples by high performance liquid chromatography with chemiluminescence detection". *Chinese J. of Chemistry*, **25**: 942, 2007.
 79. YANG, J.; ZHANG, G.; CAO, X.; SUN, L. & DING, Y. "Fluorimetric determination of epinephrine with 2,3-diaminonaphthalene". *Spectrochimica Acta A*, **53**: 1671, 1997.
 80. ZHU, M.; HUANG, X.; LI, J.; & SHEN, H. "Peroxidase-based spectrophotometric methods for the determination of ascorbic acid, norepinephrine, epinephrine, dopamine and levodopa". *Anal. Chim. Acta*, **357**: 261, 1997.
 81. NEVADO, J.J.B.; GALLEGO, J.M.L. & LAGUNA, P.B. "Flow-injection spectrophotometric determination of adrenaline and dopamine with sodium Hydroxide". *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **14**, 571–577, 1996.
 82. SOLICH, P.; POLYDOROU, C.H. & KOUPPARIS, M.A. "Automated flow-injection spectrophotometric determination of catecholamines (epinephrine and isoproterenol) in pharmaceutical formulations based on ferrous complex formation". *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **22**: 781, 2000.
 83. WEI, M. & DENG-MING, S. "Simultaneous Determination of Epinephrine and Dopamine with Poly(L-arginine) Modified Electrode". *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, **35** (1): 66, 2007.
 84. CARUSO, C.S.; VIEIRA, I.D. & FATIBELLO-FILHO, O. "Determination of epinephrine and dopamine in pharmaceutical formulations using a biosensor based on carbon paste modified with crude extract of cara root (*Dioscorea bulbifera*)". *Anal. Lett.*, **32**: 39, 1999.
 85. CHEN, S.M. & PENG, K.T. "The electrochemical properties of dopamine, epinephrine, norepinephrine, and their electrocatalytic reactions on cobalt (II) hexacyanoferrate films". *J. Electroanal. Chem.*, **547**: 179, 2003.
 86. CUI, H.; WU, L.; CHEN, J. & LIN, X. "Multi-mode in situ spectroelectrochemical studies of redox pathways of adrenaline". *J. Electroanal. Chem.* **504**: 195, 2001.

87. NI, J-A.; JU, H-X. & CHENA, H-Y. "Amperometric determination of epinephrine with an osmium complex and Nafion double-layer membrane modified electrode". *Analytica Chimica Acta*, **378**: 151, 1999.
88. ERDOGDU, G. "Selective voltammetric detection of epinephrine in the presence of ascorbic acid at poly(4-methoxyphenol) modified electrode". *Journal of Analytical Chemistry*, **57** (7): 620, 2001.
89. SALIMI, A.; BANKS, C.E. & COMPTON, R.G. "Abrasive immobilization of carbon nanotubes on a basal plane pyrolytic graphite electrode: application to the detection of epinephrine". *Analyst*, **129**: 225, 2004.
90. FELIX, F.S.; YAMASHITA, M. & ANGNES, L. "Epinephrine quantification in pharmaceutical formulations. utilizing plant tissue biosensors". *Biosensors and Bioelectronics*, **21**: 2283, 2006.
91. LI, X.; MA, X. & LIN, X. "Selective Determination of Epinephrine in the Presence of Ascorbic Acid and Dopamine Using a Glassy Carbon Electrode Modified with Valine". *International Journal of Chemistry*, **2** (1), 206, 2010.
92. OLIVEIRA, I. R.Z.; OSÓRIO, R.E.B.; NEVES, A. & VIEIRA, I.C. "Biomimetic sensor based on a novel copper complex for the determination of hydroquinone in cosmetics". *Sensors and Actuators B*, **122**: 89, 2007.
93. FONSECA, A. & PRISTA, L.N. *Manual de terapêutica dermatológica e cosmetologia*. São Paulo: Roca; 1993. p.160.
94. FIRTH, J. & RIX, I. "Determination of hidroquinone in Skin-toning creams using high performance liquid chromatography". *Analyst*, **111**(2): 129, 1986.
95. GAGLIARDI, L.; AMATO, A.; CAVAZZUTTI, G.; CHIMENTI, F.; BOLASCO, A. & TONELLI, D. "Identification and quantification of hidroquinone and some of its ethers in cosmetic products by reversed-phase high performance liquid chromatography". *J. Chromagr.*, **404** (1): 267, 1987.
96. LIN, C-H.; SHEU, J-Y.; WU, H-L & HUANG, Y-L. "Determination of hydroquinone in cosmetic emulsion using microdialysis sampling coupled with high performance liquid chromatography". *J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **38** (3): 414, 2005.
97. SAKODINSKAYA, I. K.; DESIDERIO, C.; NARDI, A. & FANALI, S. "Micelar electrokinetic chromatographic study of hydroquinone and some of its ethers. Determination of hydroquinone in skin-toning cream". *J. Chromatogr.* **596** (1): 95, 1992.
98. LUNN, G. *Capillary electrophoresis methods for pharmaceutical analysis*. New York, John Wiley, 2000, p. 708-709.
99. COROMINAS, B. G-T.; ICARDO, M. C.; ZAMORA, L. L.; MATEO, J. V.G. & CALATAYUD, J. M. "A tandem – flow assembly for the chemiluminometric determination of hydroquinone". *Talanta*, **64** (3): 618, 2004.

100. VIEIRA, I. C. & FATIBELLO-FILHO, O. "Biosensor based on paraffin/graphite modified with sweet potato tissue for the determination of hydroquinone in cosmetic cream in organic phase". *Talanta*, **52** (4): 681, 2000.
101. RUEDA, M. E.; SARABIA, L. A.; HERREIRO, A. & ORTIZ, M. C. "Optimisation of a flow injection system with electrochemical detection using the determination of hydroquinone em cosmetics". *Analytica Chimica Acta*, **479** (2): 173, 2003.
102. OLIVEIRA, I. R. W. Z; OSORIO, R. E-H. M. B.; NEVES, A. & VIEIRA, I.C. "Biomimetic sensor based on a novel copper complex for the determination of hydroquinone in cosmetics". *Sensors and Actuators B: Chemical*, **122** (1): 89, 2007.
103. PHAM, M. C.; MOSTEFAL, M.; M. SIMOM, M. & LACASE, P-C. "Electrochemical synthesis and study of poly (5-amino 1-naphthol) film in aqueous and organic media" *Synth, Met.*, **36** (1): 7, 1994.
104. BARBERO, C.; HAAS, O.; MOSTEFAL, M. & PHAM, M. C. "Ion exchange in poly 5-amino 1-naphthol probe bean deflection an multiple internal reflection fourier transform infrared spectroscopic studies" *J. Electrochem. Soc.*, **142**: 1829, 1995.
105. PHAM, M. C.; MOSTEFAL, M.; LACAZE, P.C. & DAO, L. H. "A novel conducting polymer film by electrochemical oxidation of 5-amino 2-naphthol in organic and aqueous solution" *Synth. Met.*, **68** (1): 39, 1994.
106. MENEGUZZI, A. *Eletrossíntese de filmes de polímeros a partir de Naftilaminas substituídas sobre metais oxidáveis e síntese química. Aplicação na proteção contra corrosão*. Porto Alegre, Programa de Pós-graduação em Engenharia de Minas, metalúrgica e de materiais (PPGEM), Tese de doutorado em Engenharia, 2000.
107. MENEGUZZI, A.; PHAM, M.C.; FERREIRA, C. A.; LACROIX, J. C.; AEIYACH, S. & LACASE, P. C. "Electroactive poly(aromatic amine) films deposited on mild steel". *Synth. Met.*, **102**: 1390, 1999.
108. TROIANI, E. P. & FARIA, R. C. "The Influence of the Cathodic Pretreatment on the Electrochemical Detection of Dopamine by Poly(1-aminoanthracene) Modified Electrode". DOI: 10.1002/elan.201000225, 2010.
109. HSUEH, C. & BRAJTER-TOTH, A. "Electrochemical preparation and analytical applications of ultrathin overoxidized polypyrrole films". *Anal. Chem.*, **66**: 2458, 1994.
110. PIHEL, K.; WALKER, Q.D. & WIGHTMAN, R.M. "Overoxidized polypyrrole-coated carbon fiber microelectrodes for dopamine measurements with fast-scan cyclic voltammetry". *Anal. Chem.*, **68**: 2084, 1996.

-
111. BARBOSA, N. V. *Desenvolvimento de eletrodo modificado com filme de polianilina e estudo da viabilidade da aplicação analítica para catecolaminas*. São Carlos, Programa de Pós graduação de Química – UFSCar, 2010. Dissertação de Mestrado.
 112. OTERO, T. F. "Softm wet, and rective polymers. Sensing artificial muscle and conformational energy". *J. of Materials Chemistry*, **19**: 681, 2009.
 113. SVENSON, S.; TOMALIA, D.A. "Dendrimers in biomedical applications – reflections on the field". *Advanced Drug Delivery Reviews*, **57**: 2106, 2005.
 114. ESFAND, R.; TOMALIA, D.A. "Poly(amidoamine) (PAMAM) dendrimers: from biomimicry to drug delivery and biomedical applications". *Research Focus Reviews* **6** (8): 427, 2001.
 115. TOLEDO, R.A.; SANTOS, M.C.; CAVALHEIRO, E.T.G. & MAZO, L.H. "Determination of dopamine in synthetic cerebrospinal fluid by SWV with a graphite-polyurethane composite electrode". *Anal. Bioanal. Chem.*, **381**(6): 1161, 2005.
 116. MILLER, J.C. & MILLER, J.N., *Statistics for Analytical Chemistry*. third ed. Ellis Horwood 1993, New York, London: Prentice Hall. 256.
 117. *Farmacopéia Brasileira*. 4^a ed., n° 226, Parte 1. São Paulo: Organização Andrei Editora S.A, 2003.
 118. CHRISTIAN, G. D. *Analytical Chemistry*. 5^a ed. New York, John Wiley & Sons, 1994.
 119. *Real Farmacopea Española*, 3^a ed. 0285, 1997.
 120. *Farmacopéia Brasileira*. third 3^a ed. São Paulo: Organização Andrei Editora S.A, 1997.
 121. *United States Pharmacopeia: USP 25*. Rockville: United States Pharmacopeia Convention, p. 868, 2256, 2002.