



# UFAL

INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
E BIOTECNOLOGIA

**DESENVOLVIMENTO DE SENSOR ELETROQUÍMICO EMPREGANDO  
ELETRODO DE CARBONO VÍTREO MODIFICADO COM NANOTUBOS DE  
CARBONO E *QUANTUM DOTS* (CdSe/CdS) PARA QUANTIFICAÇÃO DE  
RANITIDINA**

ALLYSSON ROBERTO BARBOSA DE LIMA

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS**

Campus A. C. Simões

Tabuleiro dos Martins

57072-970 - Maceió – AL

ALLYSSON ROBERTO BARBOSA DE LIMA

DESENVOLVIMENTO DE SENSOR ELETROQUÍMICO EMPREGANDO ELETRODO  
DE CARBONO VÍTREO MODIFICADO COM NANOTUBOS DE CARBONO E  
*QUANTUM DOTS* (CdSe/CdS) PARA QUANTIFICAÇÃO DE RANITIDINA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em  
Química e Biotecnologia (PPGQB) da Universidade  
Federal de Alagoas (UFAL), como requisito para  
obtenção do grau de doutor em Ciências.

Orientadora: Profa. Dra. Fabiane Caxico de Abreu Galdino

Maceió – AL  
2022

**Catálogo na Fonte**  
**Universidade Federal de Alagoas**  
**Biblioteca Central**  
**Divisão de Tratamento Técnico**

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

- L732d Lima, Allysson Roberto Barbosa de.  
Desenvolvimento de sensor eletroquímico empregando eletrodo de carbono vítreo modificado com nanotubos de carbono e *quantum dots* (CdSe/CdS) para quantificação de ranitidina / Allysson Roberto Barbosa de Lima. – 2022.  
92 f. : il., grafs., tabs. color.
- Orientadora: Fabiane Caxico de Abreu Galdino.  
Tese (doutorado em ciências) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Química e Biotecnologia. Maceió, 2022.
- Bibliografia: f. 84-92.
1. Sensor eletroquímico. 2. Nanopartículas. 3. *Quantum dots*. 4. Nanotubos de carbono. 5. Ranitidina. 6. Cádmio. 7. Selênio. 8. Enxofre. I. Título.

CDU: 66.087

*Dedico este trabalho aos meus pais, meu porto seguro, meu alicerce. Assim como, dedico a minha irmã e minha esposa por sempre estarem ao meu lado, fornecendo muita força, principalmente nos momentos mais difíceis.*

## AGRADECIMENTOS

*Primeiramente a DEUS, por me proporcionar sabedoria, foco, fé, proteção e determinação para vencer os obstáculos da vida e assim conseguir realizar aos poucos um dos sonhos da minha vida.*

*À minha FAMÍLIA, por todo apoio, compreensão nas escolhas da vida e ajuda nos momentos mais difíceis.*

*Aos meus pais, Benedito Roberto de Lima e Francisca Barbosa de Lima, por toda educação ensinada, pelo apoio, dedicação, carinho e amor. Enfim, por serem exemplos de pessoas humildes, nos quais me espelho a cada dia, meu muito obrigado. Te amo pai e mãe.*

*À minha única irmã Amanda Francine Barbosa de Lima, mesmo longe, torcendo por mim, me apoiando a enfrentar todas as batalhas que surgem ao longo da vida.*

*À minha tia Benildes Peixoto de Lima, por toda ajuda, carinho e amor, a mim e toda minha família.*

*À minha esposa, Emily Clara Marinho Fonseca, que durante esses quinze anos juntos, sempre me apoiou nas decisões. Por todo amor, companheirismo e compreensão nos momentos mais difíceis de uma pós-graduação.*

*Aos meus amigos José Guimarães, Angladis Vieira, Elysson David e Woodland Souza por toda ajuda nos obstáculos acadêmicos, no âmbito profissional e pela amizade saudável fora da Universidade. Meu muito obrigado!*

*À professora Fabiane Caxico de Abreu Galdino, por assumir esse trabalho com muita dedicação, por compartilhar sua experiência e seu conhecimento, pela paciência e compreensão. Muito obrigado!*

*A todos os meus amigos de curso, laboratório (LEMAN) e a equipe BL, que de alguma forma me ajudaram no processo de formação, tornando mais leve essa jornada árdua.*

*Por fim, a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas – FAPAL, ao Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento – CNPq e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior- CAPES pelo apoio financeiro.*

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas graças a Deus, não sou o que era antes”.

Marthin Luther King

## RESUMO

Medicamentos são substâncias que fornecem ações paliativas, de cura, prevenção, bem como empregadas em diagnósticos clínicos de doenças. No entanto, seu uso demasiado, descarte inadequado e eficiência reduzida, podem provocar efeitos deletérios para os seres vivos. Sendo esses, atestados, principalmente, através de análises ambientais e amostras biológicas. Metodologias analíticas são aplicadas para tais análises, dentre elas, as cromatográficas, como HPLC e análises por eletroforese capilar. Contudo, métodos eletroquímicos se destacam diante dessas por apresentarem a capacidade de desenvolver sensores que apresentem boa sensibilidade, seletividade, estabilidade, custo moderado, capacidade de análise *in situ*, possibilidade de miniaturização e geração de poucos resíduos. Neste sentido, afim de obter um dispositivo com essas características melhoradas, o presente trabalho abordou o desenvolvimento de um sensor eletroquímico empregando nanomateriais em eletrodo de carbono vítreo (ECV) com diferentes agentes modificadores (quitosana + nanopartículas de Au, nanotubos de carbono de paredes múltiplas (MWCNTs) e as nanopartículas de CdSe, CdSe/CdS, ZnO) com intuito de quantificar medicamentos. Para isso, foram aplicados os padrões de medicamentos, tais como: captopril, flucloxacilina, amoxicilina, N-acetil-L-cisteína e ranitidina (RAN) em análises eletroquímicas, por meio da voltametria cíclica (VC) e voltametria de pulso diferencial (VPD). As respostas eletroquímicas obtidas demonstraram a ranitidina como uma alternativa para analito e, tal escolha, foi efetivada devido a relatos de usuários quanto a sua degradação, falta de informações na literatura de questões eletroquímicas e pela necessidade de estudos voltados para sua qualidade medicamentosa. Diante dessas informações, realizaram-se modificações no ECV usando quitosana, na ausência e presença de nanopartículas de CdSe, CdSe/CdS, ZnO e Au, porém, foi constatada atenuação da resposta eletroquímica. Assim, foi aplicado MWCNTs com as nanopartículas CdSe, CdSe/CdS e ZnO, sendo escolhida a modificação de NTC com CdSe/CdS, por apresentar uma das melhores sensibilidades ( $44,45 \text{ I } (\mu\text{A}) \text{ mmol}^{-1} \text{ L}$ ). Com a escolha da modificação, foi empregada a otimização de parâmetros químicos, e esses foram: pH = 7 para tampão fosfato numa concentração de 200 mM, com a seguinte curva:  $I_{pa} (\mu\text{A}) = 44,45(\pm 0,36) C_{\text{RAN}}(\text{mM}) - 0,17(\pm 0,01)$ , faixa linear (FL) = 7,0 – 56,6  $\mu\text{M}$ , N = 7, r = 0,999, LD de 0,15  $\mu\text{M}$ , LQ de 0,50  $\mu\text{M}$  e proporção MWCNTs:CdSe/CdS de 1:0,5 (mg). Na caracterização morfológica, os dados de MEV e Raman demonstraram a presença dos nanomateriais, assim como a manutenção das suas estruturas. Já na caracterização eletroquímica, o sensor desenvolvido apresentou um aumento de 10% da área eletroativa em relação ao ECV sem modificação e quanto ao processo de oxidação da ranitidina na superfície do sensor, foi constatada a combinação dos processos de difusão e adsorção. A análise por EIS também foi empregada, demonstrando uma redução de 66,5% na resistência da interface eletrodo/solução do sensor modificado. Por fim, a análise dos possíveis interferentes não apresentou valor de RSD maior que 5% e, no ensaio de recuperação com a presença de urina sintética as recuperações foram de 98,3 a 102,8 %. Já quando aplicado em formulações farmacêuticas, tais valores foram de 95,8 a 99,0 %. Sendo assim, demonstrando a potencialidade do sensor escolhido para determinação de ranitidina.

**Palavras-Chave:** Sensor eletroquímico. Nanopartículas. *Quantum dots*. Nanotubos de carbono. Ranitidina. Sensibilidade. CdSe/CdS.

## ABSTRACT

Medicines are substances that provide palliative, healing and preventive actions, as well as used in clinical diagnosis of diseases. However, its excessive use, improper disposal and reduced efficiency can cause deleterious effects for living beings. These effects are mainly attested through environmental analyzes and biological samples. Analytical methodologies are applied for such analyses, among them, chromatographic ones, such as HPLC and capillary electrophoresis analysis. However, electrochemical methods stand out because they have the ability to develop sensors that have good sensitivity, selectivity, stability, reasonable cost, in situ analysis capacity, possibility of miniaturization and generation of few residues. In this sense, in order to obtain a device with these improved characteristics, the present work addressed the development of an electrochemical sensor employing nanomaterials in glassy carbon electrode (ECV) with different modifying agents (chitosan + Au nanoparticles, multiwalled carbon nanotubes (MWCNTs) and CdSe, CdSe/CdS, ZnO nanoparticles) in order to quantify drugs, such as: captopril, flucloxacillin, amoxicillin, N-Acetyl-L-cysteine and ranitidine (RAN) in electrochemical analysis, through cyclic voltammetry (VC) and differential pulse voltammetry (DPV). The electrochemical responses obtained showed ranitidine as a alternative for analyte, and this choice was made due to user reports regarding its degradation, lack of information in the literature on electrochemical issues and the need for studies aimed at its drug quality. Given this information, modifications were made to the ECV using chitosan, in the absence and presence of nanoparticles (CdSe, CdSe/CdS, ZnO and Au), however, attenuation of the electrochemical response was observed. Thus, MWCNTs were applied with CdSe, CdSe/CdSe and ZnO nanoparticles, and the modification of NTC with CdSe/CdS was chosen, as it has one of the best sensitivities ( $44.45 \text{ I } (\mu\text{A}) \text{ mmol}^{-1} \text{ L}$ ). With the choice of modification, the optimization of chemical parameters was used, and these were: pH=7 for phosphate buffer at a concentration of 200 mM, with the following curve:  $I_{pa} (\mu\text{A}) = 44.45(\pm 0.36) C_{\text{RAN}} (\text{mM}) - 0.17(\pm 0.01)$ , linear range (F.L) = 7.0 - 56.6  $\mu\text{M}$ , N = 7, r = 0.999, LD of 0.15  $\mu\text{M}$ , LQ of 7.0  $\mu\text{M}$  and MWCNTs:CdSe/CdS ratio of 1:0.5 (mg). In the morphological characterization, the SEM and Raman data demonstrated the presence of nanomaterials, as well as the maintenance of their structures. In the electrochemical characterization, the developed sensor showed an increase of 10% of the electroactive area in relation to the ECV without modification and as for the ranitidine oxidation process on the sensor surface, the combination of diffusion and adsorption processes was verified. EIS analysis was also employed, demonstrating a 66.5% reduction in the resistance at the electrode/solution interface of the modified sensor. Finally, the analysis of possible interferents did not show an RSD value greater than 5% and, in the recovery test with the presence of synthetic urine, the recoveries ranged from 98.3 to 102.8%. When applied in pharmaceutical formulations, such values were from 95.8 to 99.0%. Thus, demonstrating the potential of the chosen sensor for ranitidine determination.

**Keywords:** Electrochemical sensor. Nanoparticles. *Quantum dots*. Carbon nanotubes. Ranitidine. Sensitivity. CdSe/CdS.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	a) Curva do potencial em função do tempo; b) voltamograma cíclico para uma solução de $K_3Fe(CN)_6$ 6 mmol L <sup>-1</sup> em $KNO_3$ 1 mol L <sup>-1</sup> num ciclo de 40s.....	23
Figura 2 –	a) Representação da aplicação dos pulsos; b) Gráfico em forma de gaussiana exemplificando o desconto da corrente capacitiva.....	24
Figura 3 –	Representação geral de um sensor eletroquímico.....	26
Figura 4 –	Representação geral de um Eletrodo Quimicamente Modificado (EQM).....	27
Figura 5 –	Representação das estruturas primárias da quitina e quitosana.....	29
Figura 6 –	Representação das formas dos alotrópicos: a) nanotubo de carbono de parede simples; b) nanotubos de carbono de paredes múltiplas e c) folha de grafeno.....	31
Figura 7 –	Representação de um QD do tipo “ <i>core-shell</i> ” para CdSe/CdS.....	32
Figura 8 –	Representação do sistema com três eletrodos para análises eletroquímicas.....	39
Figura 9 –	Voltamogramas obtidos por voltametria cíclica (tampão fosfato 200 mM, pH=7) para a espécie (1 mM): a) Tampão fosfato, b) Amoxicilina, c) Captopril, d) Flucloxacilina, e) N-Acetil-L-Cisteína e f) Ranitidina em ECV sem modificação.....	47
Figura 10 –	Voltamogramas por meio da VPD (tampão fosfato 200 mM, pH = 7) dos medicamentos: a) Amoxicilina, b) Captopril, c) Flucloxacilina, d) N-Acetil-L-Cisteína e e) Ranitidina em ECV sem modificação.....	49
Figura 11 –	Voltamogramas por meio da VPD (tampão fosfato 200 mM, pH = 7) empregando ranitidina (0,005 a 2,54 mM) para as modificações (5 µL): a) Quitosana 1% + NPs de Au, b) Quitosana 1% + NPs de Au + CdSe, c) Quitosana 1% + NPs de Au + CdSe/CdS e d) Quitosana 1% + NPs de Au + ZnO.....	51
Figura 12 –	Voltamograma por meio da VPD (tampão fosfato 200 mM, pH = 7) empregando ranitidina (0,47 mM) para as condições em eletrodo: (1) 5 µL de quitosana 1% + NPs de Au, (2) 1 µL de quitosana 1% + NPs de Au e (3) Eletrodo de carbono vítreo (ECV) sem modificação.....	53

Figura 13 –	Voltamogramas por meio da VPD (tampão fosfato 200 mM, pH = 7) empregando ranitidina (0,005 a 2,06 mM) para as modificações do eletrodo: a) ECV com NTC, b) ECV com NTC e CdSe, c) ECV com NTC e CdSe/CdS e d) ECV com NTC e ZnO.....	54
Figura 14 –	Estrutura da Rantidina.....	55
Figura 15 –	Voltamogramas cíclicos para ECV e o sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV na presença e ausência de Ran (0,476 mM), tampão fosfato 200 mM e pH = 7, sendo de 0,5 a 1,0 V (a) e de 0,5 a 1,4 V (b).	57
Figura 16 –	Imagens obtidas por microscopia eletrônica de varredura para o nanomaterial (MWCNTs-CdSe/CdS) (A) 1.000x de ampliação e (B) 20.000x de ampliação.....	58
Figura 17 –	Espectro Raman do material (nanotubos de carbono e CdSe/CdS) com laser ajustado para 532 nm.....	59
Figura 18 –	(a) espectros de impedância eletroquímica (Nyquist) para o ECV sem e com modificação (MWCNTs-CdSe/CdS/ECV), (b) circuito equivalente para o ECV sem modificação e (c) circuito equivalente para o sensor (MWCNTs-CdSe/CdS/ECV).....	61
Figura 19 –	Velocidade de varredura de potencial (10 a 500 mV s <sup>-1</sup> ) para o eletrodo ECV (a) e MWCNTs-CdSe/CdS/ECV (b).	63
Figura 20 –	Relação entre a diferença dos potenciais de pico ( $\Delta E_p$ ) e velocidade de varredura ( $\nu$ ) (0,01 – 0,5 V s <sup>-1</sup> ).....	64
Figura 21 –	Gráfico de $\Psi$ versus $32,79 \nu^{-1/2}$ a partir do eletrodo MWCNTs-CdSe/CdS/ECV empregado em 1 mmol L <sup>-1</sup> de K <sub>4</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ] e KCl 0,1 mol L <sup>-1</sup> .....	65
Figura 22 –	Voltamogramas cíclicos obtidos em $\nu = 50 \text{ mV s}^{-1}$ em solução 1 mmol L <sup>-1</sup> de K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ] e K <sub>4</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ] em KCl 0,1 mol L <sup>-1</sup> .....	66
Figura 23 –	Velocidade de varredura de potencial (10 a 500 mV s <sup>-1</sup> ) para o sensor e MWCNTs-CdSe/CdS/ECV (a) e (b). Ranitidina 500 $\mu\text{M}$ , tampão fosfato 200 mM e pH = 7.....	67
Figura 24 –	Mecanismo de oxidação proposto para ranitidina.....	69
Figura 25 –	Estrutura do tramadol (a) e ranitidina (b).....	69
Figura 26 –	a) Avaliação da sensibilidade analítica com a variação do pH; b) Voltamograma (VPD) para ranitidina em pH = 3; c) Voltamograma	

	(VPD) para ranitidina em pH = 7; d) Voltamograma (VPD) para ranitidina em pH = 11. (Tampão fosfato 200 mM, pH = 7) empregando ranitidina (0,005 a 2,06 mM) e sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV.....	70
Figura 27 –	Voltamogramas obtidos por VPD (Tampão 200 mM, pH = 7): a) Tampão HEPES; b) Tampão MES.....	72
Figura 28 –	Comparativo da sensibilidade das curvas padrão variando as massas (mg) MWCNTs:CdSe/Cds: (1:0), (1:0,2), (1:0,5) e (1:1). Obtidos por VPD, fosfato 200 mM, pH = 7 e RAN 7 – 56,6 μM.....	74
Figura 29 –	a) Voltamogramas e b) Inteporlação $I_{pa}$ versus [RAN] (μM) obtidos por VPD empregando sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV variando as concentrações de RAN (μM): 1) 0; 2) 7,0; 3) 10,0; 4) 20,0; 5) 29,1; 6) 38,5; 7) 47,6 e 8) 56,6; em tampão 200 mM, pH = 7.....	76

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Estrutura estrutural dos medicamentos (amoxicilina, flucloxacilina, captopril, N-acetil-L-cisteína e ranitidina).....	18
Tabela 2 –	Reagentes e seus respectivos fornecedores.....	36
Tabela 3 –	Parâmetros da equação da reta dos medicamentos: captopril, amoxicilina, flucloxacilina, ranitidina e N-acetil-L-cisteína.....	50
Tabela 4 –	Parâmetros da equação da reta obtidos empregando ranitidina (0,005 a 2,54 mM) e (tampão fosfato 200 mM, pH = 7) para as modificações (5 µL): Quitosana 1% + NPs de Au, Quitosana 1% + NPs de Au + CdSe, Quitosana 1% + NPs de Au + CdSe/CdS e Quitosana 1% + NPs de Au + ZnO.....	52
Tabela 5 –	Parâmetros das equações da reta empregando ranitidina (0,005 a 2,54 mM) e tampão fosfato 200 mM (pH = 7) para as modificações: NTC, NTC com CdSe, NTC com CdSe/CdS e NTC com ZnO.....	56
Tabela 6 –	Equações da reta empregando ranitidina (0,005 a 2,54 mM), tampão fosfato e pH = 7 para as concentrações do fosfato (mM): 5 / 10 / 25 / 50 / 100 e 200.....	73
Tabela 7 –	Comparação entre os parâmetros analíticos obtidos para o sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV e outros sensores eletroquímicos encontrados na literatura para determinação de RAN.....	77
Tabela 8 –	Valores de RSD (%) intra-dia e inter-dia para as análises de repetibilidade.....	78
Tabela 9 –	Estudo dos possíveis interferentes na determinação de RAN empregando o sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV. (Tampão fosfato 200 mM, pH = 7, RAN 29,1 µM e interferentes 291 µM, 25 °C).....	79
Tabela 10 –	Ensaio de recuperação pelo emprego do sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV frente à matriz (urina sintética) para dois níveis de concentração de RAN (29,1 e 38,5 µM). (Tampão fosfato 200 mM, pH = 7, 25 °C).....	80
Tabela 11 –	Determinação de RAN em formulações farmacêuticas empregando o método eletroquímico com sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV. (Tampão fosfato 200 mM, pH = 7, 25 °C).....	81

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIB	Análise por Injeção em Batelada
AIF	Análise por Injeção em Fluxo
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
$C_{Ran}$	Concentração de ranitidina.
$C_{Med}$	Concentração do medicamento
ddp	Diferença de Potencial
DMF	Dimetilformamida
E	Potencial
ECV	Eletrodo de Carbono Vítreo
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
EIS	Espectroscopia de impedância eletroquímica (do inglês “ <i>Electrochemical Impedance Spectroscopy</i> ”)
$E_p$	Potencial de pico
$E_{p1/2}$	Potencial de pico de meia onda
$E_{pa}$	Potencial de pico anódico
$E_{pc}$	Potencial de pico catódico
EPC	Eletrodo de Pasta de Carbono
F.L	Faixa linear
GCE	“ <i>Glassy Carbon Electrode</i> ”
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanosulfônico)
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (do inglês “ <i>High Performance Liquid Chromatography</i> ”)
I	Corrente elétrica
$I_{pa}$	Corrente de pico anódico
$I_{pc}$	Corrente de pico catódico
$I_p$	Corrente de pico
M	mol/L
$\mu M$	micromol/L
MM	Massa Molar
LD	Limite de Detecção
LEMAN	Laboratório de Eletroquímica e microssistemas de Análises
LO	Óptico Longitudinal (do inglês “ <i>Longitudinal Optical</i> ”)

LQ	Limite de Quantificação
MES	Ácido 4-Morfolinoetanosulfônico
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
MWCNTs	Nanotubos de carbono de paredes múltiplas (do inglês “ <i>Multi-Walled Carbon Nanotubes</i> ”)
NAC	N-Acetilcisteína
NPs	Nanopartículas
NTC	Nanotubos de carbono
OCP	Potencial de circuito aberto (do inglês “ <i>Open Circuit potential</i> ”)
pa	Pico anódico
pc	Pico catódico
QDs	<i>Quantum dots</i>
QT	Quitosana
RAN	Ranitidina
RSD	Desvio Padrão relativo (do inglês “ <i>Relative Standard Deviation</i> ”)
SWCNTs	Nanotubos de carbono de parede simples (do inglês “ <i>Single Walled Carbon Nanotubes</i> ”)
VAdsRAOQ	Voltametria Adsorptiva de Redissolução Anódica por Onda Quadrada
VC	Voltametria Cíclica
VOQ	Voltametria de Onda Quadrada
VPD	Voltametria de Pulso diferencial
VPN	Voltametria de Pulso Normal
VVL	Voltametria de Varredura Linear

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO GERAL</b> .....	<b>16</b>
<b>1.1</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	<b>17</b>
<b>1.1.1</b>	<b>Medicamentos</b> .....	<b>17</b>
<b>1.1.2</b>	<b>Técnicas eletroquímicas</b> .....	<b>20</b>
<b>1.1.2.1</b>	<b>Voltametria cíclica (VC)</b> .....	<b>22</b>
<b>1.1.2.2</b>	<b>Voltametria de pulso diferencial (VPD)</b> .....	<b>24</b>
<b>1.1.3</b>	<b>Sensores/Sensores eletroquímicos</b> .....	<b>25</b>
<b>1.1.4</b>	<b>Eletrodos Quimicamente Modificados (EQM)</b> .....	<b>26</b>
<b>1.1.4.1</b>	<b>Quitosana</b> .....	<b>29</b>
<b>1.1.4.2</b>	<b>Nanotubos de Carbono</b> .....	<b>30</b>
<b>1.1.4.3</b>	<b>Quantum dots (CdSe/CdS)</b> .....	<b>31</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVO</b> .....	<b>34</b>
<b>2.1</b>	<b>Geral</b> .....	<b>34</b>
<b>2.2</b>	<b>Específicos</b> .....	<b>34</b>
<b>3</b>	<b>PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL</b> .....	<b>36</b>
<b>3.1</b>	<b>Reagentes e Preparo das soluções</b> .....	<b>36</b>
<b>3.1.1</b>	<b>Soluções utilizadas nas avaliações</b> .....	<b>37</b>
<b>3.2</b>	<b>Equipamentos utilizados</b> .....	<b>39</b>
<b>3.3</b>	<b>Procedimentos</b> .....	<b>40</b>
<b>3.3.1</b>	<b>Medidas eletroquímicas</b> .....	<b>40</b>
<b>3.3.2</b>	<b>Modificações realizadas em eletrodo de carbono vítreo</b> .....	<b>41</b>
<b>3.3.2.1</b>	<b>Modificações envolvendo QT e NPs de Au</b> .....	<b>41</b>
<b>3.3.2.2</b>	<b>Modificações envolvendo nanotubos de carbono e nanopartículas (ZnO, CdSe e CdSe/CdS)</b> .....	<b>41</b>
<b>3.3.3</b>	<b>Análise dos medicamentos por voltametria cíclica (VC)</b> .....	<b>42</b>
<b>3.3.4</b>	<b>Análise por meio da técnica de voltametria de pulso diferencial (VPD)</b> .....	<b>42</b>
<b>3.3.5</b>	<b>Avaliação do pH do meio e natureza do tampão</b> .....	<b>42</b>
<b>3.3.6</b>	<b>Avaliação da concentração do tampão</b> .....	<b>43</b>
<b>3.3.7</b>	<b>Avaliação da proporção MWCNTs : CdSe/CdS (mg)</b> .....	<b>43</b>
<b>3.3.8</b>	<b>Análise dos possíveis interferentes</b> .....	<b>43</b>
<b>3.3.9</b>	<b>Ensaio de recuperação e análise das formulações farmacêuticas</b> .....	<b>44</b>
<b>3.3.10</b>	<b>Análise por Espectroscopia de Impedância Eletroquímica (EIS)</b> .....	<b>44</b>
<b>3.3.11</b>	<b>Análise morfológica por Microscopia Eletrônica de Varredura e Raman</b> .....	<b>44</b>

3.3.12	Tratamento estatístico dos dados.....	44
4	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	46
4.1	Avaliação qualitativa do captopril, flucloxacilina, amoxicilina, N-Acetil-L-cisteína e ranitidina por meio da técnica de voltametria cíclica .....	46
4.2	Avaliação dos medicamentos por meio de Voltametria de Pulso Diferencial....	48
4.3	Análise das modificações em eletrodo de carbono vítreo (ECV) .....	51
4.3.1	Modificações do ECV que envolveram quitosana.....	51
4.3.2	Modificações do ECV que envolveram nanotubos de carbono.....	54
4.4	Caracterização morfológica do nanomaterial MWCNTs-CdSe/CdS por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Raman.....	57
4.4.1	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).....	57
4.4.2	Espectroscopia Raman.....	58
4.5	Caracterização Eletroquímica do MWCNTs-CdSe/CdS/ECV .....	60
4.5.1	Caracterização por Espectroscopia de Impedância Eletroquímica (EIS) .....	60
4.5.2	Área eletroativa e constante de transferência heterogênea de elétrons do ECV e MWCNTs-CdSe/CdS/ECV .....	63
4.5.3	Análise da estabilidade do sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV .....	66
4.5.4	Tipo de processo de transporte de massa e número de elétrons envolvidos no processo de oxidação da ranitidina frente ao sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV.....	66
4.6	Estudo da otimização do pH e tipo natureza do tampão .....	70
4.7	Análise da concentração do tampão .....	73
4.8	Análise da proporção dos nanomateriais (MWCNTs:CdSe/CdS) e construção da curva analítica do sensor MWCNTs-CdSE/CdS/ECV frente à ranitidina. ....	74
4.9	Análise da repetibilidade do sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV .....	78
4.10	Análise dos possíveis interferentes.....	78
4.11	Ensaio de recuperação e análise de formulações farmacêuticas.....	79
5	<b>CONCLUSÃO</b> .....	82
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	84

## 1 INTRODUÇÃO GERAL

Compostos químicos farmacêuticos são aquelas espécies que podem ser denominadas medicamentos. Estes, por sua vez, podem ser oriundos de sínteses laboratoriais ou obtidos por extrações e/ou reações químicas que envolvem a matéria natural, tais como: as plantas, animais e insetos. Os medicamentos, independente de sua obtenção, têm como finalidade a prevenção, a cura, ou ainda, atenuação de diferentes tipos de doenças, assim como sua utilização em diagnósticos clínicos (ARRAIS *et al.*, 2005; FERRAZ ANDRADE; SOARES CARVALHO; DE FREITAS, 2013; GOMES; SILVA; GALVÃO, 2017; NAKATA, 2014).

As propriedades e características associadas aos medicamentos, fazem com que sejam considerados bens preciosos à população, sendo atribuídos, em parte, como responsáveis pela melhoria da qualidade e expectativa de vida da população. Sendo também, uma ferramenta de suma importância nas mãos de prescritores que são aptos a definir qual tipo de medicamento poderá ser utilizado nos mais variados tipos de doenças, constituindo, assim, objeto de estudo nas diversas áreas do âmbito científico (ARRAIS *et al.*, 2005; FERRAZ ANDRADE; SOARES CARVALHO; DE FREITAS, 2013).

Em função das variadas características e também importância dos medicamentos frente à sociedade, cuidados em sua produção, e até mesmo após a sua comercialização são primordiais para que se tenha um produto de qualidade e confiança. E para esse controle, processos de vigilância são estabelecidos pela ANVISA (Agência de Vigilância Sanitária), dentre os quais, podem-se citar: auditorias e ações de registro nas indústrias farmacêuticas, fiscalização da qualidade do medicamento e também farmacovigilância após a comercialização (ESERIAN *et al.*, 2014). Este último, é considerado um dos processos cruciais, pois avalia se ocorreram desvios em sua qualidade, que irá refletir em eventos adversos, ou ainda, ineficiência terapêutica (ARRAIS *et al.*, 2005; BIANCHIN *et al.*, 2012; ESERIAN *et al.*, 2014; FERRAZ ANDRADE; SOARES CARVALHO; DE FREITAS, 2013).

Afim de analisar sobre os efeitos deletérios ao meio ambiente e a eficiência dos medicamentos nas diferentes condições em que são expostos, principalmente, em seu armazenamento, no descarte inadequado ou por meio da sua excreção em fluídos biológicos, metodologias analíticas são aplicadas. Dentre essas metodologias, destacam-se a aplicação de técnicas, tais como: cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), também conhecida por HPLC (do inglês “*High performance liquid chromatography*”), métodos que utilizam a técnica de eletroforese capilar, técnicas espectroscópicas e eletroquímicas (BORGES *et al.*, 2020; PAHWA *et al.*, 2016; TALAY PINAR; YARDIM; ŞENTÜRK, 2018).

As técnicas eletroquímicas se destacam por apresentarem vantagens, tais como: amplo manuseio, aparelhos com custo moderado quando comparado aos das técnicas cromatográficas, baixo uso solventes orgânicos, além de apresentar sensibilidade relativamente maior, seletividade, reprodutibilidade, portabilidade, possibilidade de miniaturização e baixa geração de resíduos (ALVES; COELHO; PEREIRA, 2020; TALAY PINAR; YARDIM; ŞENTÜRK, 2018).

Sendo assim, o presente trabalho visa realizar abordagens eletroquímicas a respeito dos medicamentos (amoxicilina, flucloxacilina, captopril, N-acetil-L-cisteína e ranitidina), por serem espécies sulfuradas e já relatadas pela perda de sua eficiência ao longo do tempo. Para isso, se fez necessária aplicar técnicas eletroquímicas (VC e VPD) devido às suas vastas vantagens, bem como relatar acerca de sensores/sensores eletroquímicos e os principais nanomateriais tecnológicos (nanotubos de carbono e CdSe/CdS) que foram utilizados no seu preparo. Essas informações serão demonstradas nos tópicos a seguir.

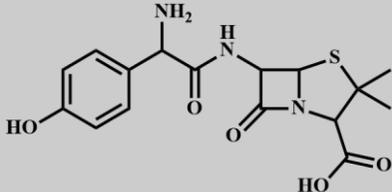
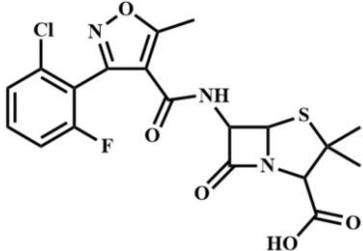
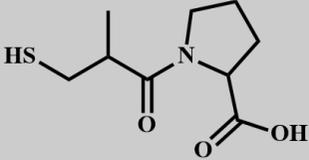
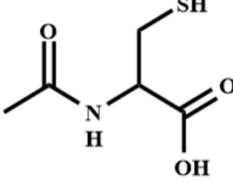
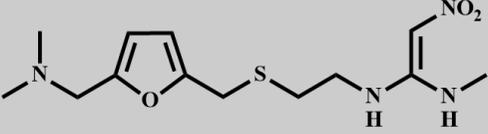
## **1.1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

### **1.1.1 Medicamentos**

Os medicamentos são responsáveis por uma série de fatores benéficos aos humanos e animais. Neste sentido, estudos relacionados a determinados medicamentos, são de suma importância para elucidações de fatores que podem influenciar em sua eficácia. Diante disso, tendo em vista o desenvolvimento de um sensor eletroquímico pra quantificação de medicamentos se faz necessário conhecer sobre eles. Logo, na Tabela 1, são demonstradas suas estruturas e a seguir, algumas informações a respeito de cada medicamento avaliado.

Amoxicilina é uma substância farmacêutica que pertence à classe das penicilinas, mais precisamente das aminopenicilinas. É também, denominada um dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos que mais são prescritos devido à sua eficiência para ser absorvido via administração oral. Tem aplicação principal para tratar infecções causadas por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, sendo empregado no tratamento de humanos e animais. Em contra partida, é sensível a sofrer degradação por bactérias produtoras de  $\beta$ -lactamase, o que restringe a sua atividade para os micro-organismos que produzem essas enzimas, a exemplo, do *Staphylococcus* e todas as cepas de *Pseudomonas*, *Klebsiella* e *Enterobacter*. No entanto, quando associado a outras espécies como ácido clavulânico ou flucloxacilina, pode aumentar o seu espectro de aplicação, expandindo para infecções do trato respiratório, ouvido, nariz e garganta, gastrointestinais e outras aplicações (ATTIA *et al.*, 2016; FERREIRA *et al.*, 2020; HANCU *et al.*, 2016; HRIOUA *et al.*, 2020; WONG *et al.*, 2020)

Tabela 1 – Estrutura estrutural dos medicamentos (amoxicilina, flucloxacilina, captopril, N-acetil-L-cisteína e ranitidina).

Nome do medicamento	Estrutura estrutural
Amoxicilina	 <p>The chemical structure of Amoxicillin consists of a beta-lactam ring fused to a thiazolidine ring. The thiazolidine ring has a methyl group and a carboxylic acid group attached to the 4-position. The beta-lactam ring has an amide group attached to the 6-position, which is further substituted with a para-hydroxyphenyl group.</p>
Flucloxacilina	 <p>The chemical structure of Flucloxacillin is similar to amoxicillin but features a 5-chloro-2-fluorophenyl group attached to the amide group at the 6-position of the beta-lactam ring.</p>
Captopril	 <p>The chemical structure of Captopril features a proline ring (a five-membered nitrogen-containing ring) with a carboxylic acid group at the 2-position and a propanoic acid chain at the 1-position. The propanoic acid chain has a thiol group (-SH) at the end.</p>
N-Acetil-L-Cisteína	 <p>The chemical structure of N-Acetyl-L-Cysteine shows a central chiral carbon atom bonded to a hydrogen atom, a methyl group, a carboxylic acid group (-COOH), and an acetamido group (-NH-CO-CH<sub>3</sub>). A thiol group (-SH) is attached to the carbon atom adjacent to the chiral center.</p>
Ranitidina	 <p>The chemical structure of Ranitidine consists of a 5-methylimidazole ring connected via a methylene group to a sulfur atom. This sulfur atom is part of a propyl chain that ends in a 2-nitroethylamino group (-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>).</p>

Fonte: elaborado pelo autor, 2022.

A flucloxacilina é um medicamento que tem ação bactericida, pertencente ao grupo das penicilinas e ainda denominada como pertencente ao grupo dos antibióticos beta-lactâmicos. Sua função, ocorre combatendo contra uma ampla gama de patógenos oriundos de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas que inclui *Streptococcus* e *Staphylococcus* produtores de beta-lactamases. E assim, apresenta boa atividade, não sendo hidrolisadas pela grande maioria das penicilinas. Essa substância é amplamente utilizada no tratamento de infecções da pele, sistema respiratório e osteoarticular. Podendo ainda, ser associada a outros antibióticos para aumentar o espectro de combate a diversos tipos de infecções (ATTIA *et al.*, 2016; MENEZES *et al.*, 2019; SABER *et al.*, 2013; TEIXEIRA *et al.*, 2017).

O composto químico com propriedades farmacêuticas, captopril, é uma espécie responsável por inibir a enzima conversora de angiotensina (ECA), ou seja, apresentando-se com a função anti-hipertensiva e de controlar determinados eventos causados por insuficiência cardíaca. Seu mecanismo de ação ocorre inibindo a conversão de angiotensina I em angiotensina II, reduzindo, assim, efeitos que podem ser causados pela mesma, a exemplo: liberação de aldosterona, vasoconstrição, lesão endotelial, dentre outros. Sua metabolização se dá no fígado, porém uma parte considerável, entre 40 e 60% permanece inalterada sendo excretada pela urina (BEITOLLAHI *et al.*, 2014; CUNHA *et al.*, 2020; DOS SANTOS *et al.*, 2020; FERREIRA VITORETI *et al.*, 2014; SANTELLO; MION JR, 1998).

Já a N-Acetil-L-cisteína é um medicamento que pode apresentar outras nomenclaturas, tais como: N-Acetilcisteína (NAC) ou somente acetilcisteína. Essa espécie tem como função, realizar tratamentos em diferentes pontos, desde a aplicação em pacientes que ingeriram em grandes quantidades (overdose) do medicamento paracetamol, até mesmo facilitando para desprender o muco de doenças respiratórias, como bronquite aguda e doença pulmonar crônica. Deixando claro que, essas infecções respiratórias, podem ser oriundas de bactérias ou vírus. Outros estudos indicam a NAC, também, com características antioxidantes e anti-inflamatórias, e essas várias atribuições ainda indicam como uma espécie com grande função não somente quimiopreventiva, mas também podendo ser empregada no tratamento de determinados tipos de câncer (BEITOLLAHI *et al.*, 2013; BLANCO-AYALA *et al.*, 2020; CORREA *et al.*, 2018; FARAHANI *et al.*, 2019).

A Ranitidina é um medicamento amplamente empregado tanto em seres humanos, quanto em animais. Sua função principal é atribuída por inibir a produção demasiada de ácido gástrico, também denominada de hiperacidez. Seu mecanismo de ação consiste em atuar como antagonista do receptor H<sub>2</sub>, que por sua vez, inibe a produção de ácido que seria estimulada pela gastrina e pentagastrina. A hiperacidez, ou ainda, o aumento desse ácido, pode provocar

uma série de problemas à saúde. E assim, a ranitidina pode atuar frente a esses problemas, podendo-se citar: esofagite de refluxo, gastrite ou duodenites, úlceras de estômago ou de duodeno, como também no tratamento da Síndrome Zollinger-Ellison. Sendo esta síndrome um distúrbio endócrino que irá acarretar em níveis elevados do hormônio gastrina. Neste sentido, a ranitidina se mostra de suma importância no tratamento de patologias que acometem o trato gastrointestinal. Porém, estudos relatam que esse medicamento ao ser consumido via oral é excretado em grande parte de forma inalterada, apresentando um percentual em torno de 30 a 70% a ser eliminado via urina, num espaço de tempo de 24 h, a depender da dosagem. Já em uma dosagem intravenosa, cerca de 70–80% da droga é excretada inalterada na urina em 24 horas, juntamente com alguns metabólitos (BORGES *et al.*, 2020; PAHWA *et al.*, 2016; RAYMUNDO-PEREIRA *et al.*, 2013; REZAEI; LOTFI-FORUSHANI; ENSAFI, 2014; TALAY PINAR; YARDIM; ŞENTÜRK, 2018; VEDIAPPAN; LEE, 2011; XI; MING, 2013).

Todas essas características associadas à ranitidina demonstram a importância da aplicação de diversos estudos a seu respeito, desde o seu controle de qualidade, afim da melhoria de sua eficiência e qualidade dos medicamentos comercializados, até mesmo em análises de cunho ambiental e/ou em amostras biológicas, visto que, grande parte é excretada de forma inalterada. Assim, métodos eletroquímicos se destacam por sua vasta aplicação e por apresentarem baixo uso de solventes orgânicos, boa sensibilidade e seletividade, além de ter a capacidade de portabilidade e baixa geração de resíduos. Para isso, com intuito de aprofundar o conhecimento sobre eletroquímica, no próximo tópico será abordado sobre técnicas eletroquímicas (ALVES; COELHO; PEREIRA, 2020; TALAY PINAR; YARDIM; ŞENTÜRK, 2018).

### **1.1.2 Técnicas eletroquímicas**

A eletroquímica é um ramo da química que estuda os processos relacionados à transferência de elétrons. Diante desse princípio, encontram-se na literatura diversos métodos eletroanalíticos que são concisos e fazem uso de propriedades elétricas que sejam mensuráveis, dentre elas, podem-se destacar: a medição de corrente elétrica, diferença de potencial, o acúmulo interfacial de cargas – que pode refletir em técnicas de pré-concentração destinadas, por exemplo, a metais – e ainda, em tipos de análises de superfícies que foram produzidas fisicamente ou quimicamente. No entanto, para essas medições, são necessárias espécies que sejam capazes de serem avaliadas por medidas diretas (possuir grupamentos eletroativos) de sua oxidação ou redução; que possam realizar reações químicas (derivatizantes), por

consequência, possibilite a medida; ou ainda, através de um intermediário/mediador que permita tal feito (BRETT; BRETT, 1996; SKOOG *et al.*, 2006).

A partir dessas informações, sabe-se que métodos eletroanalíticos são utilizados nos mais variados ramos da pesquisa, desde medições de espécies de cunho ambiental, nas indústrias, no controle de qualidade de produtos alimentícios, em combustíveis, bem como no controle de qualidade de produtos farmacêuticos. Essas aplicações, ocorrem amplamente, devido à eletroquímica ser considerada uma técnica seletiva, gerar poucos resíduos, ter capacidade de portabilidade e aplicação no local de coleta das amostras. Além disso, por ser uma técnica versátil, tendo como referência os eletrodos quimicamente modificados, permite a utilização de materiais na superfície do eletrodo de trabalho, conferindo tais vantagens e assim, possibilitando sua aplicação. Por último, quando comparando a outras metodologias, as eletroanalíticas se apresentam mais sensíveis e com baixos limites de detecção, chegando a níveis na ordem de  $10^{-11}$  mol/L (PACHECO *et al.*, 2013; TALAY PINAR; YARDIM; ŞENTÜRK, 2018).

Sendo assim, todos esses fatores associados aos métodos eletroquímicos ocorrem em meio a aplicação de técnicas baseadas na voltametria, denominada como aquela que ocorre, principalmente, na interface entre a superfície do eletrodo e a finíssima camada de solução adjacente a essa superfície, acompanhando a corrente elétrica envolvida no processo. Nesse caso, na cela eletroquímica, normalmente contendo três eletrodos (eletrodo de trabalho, auxiliar e de referência), as medidas ocorrem em função da corrente elétrica ( $I$ ), que é gerada na interface do eletrodo de trabalho, finalizando o circuito no eletrodo auxiliar, contudo, deve-se aplicar uma diferença de potencial ( $\Delta E$ ) controlada entre o eletrodo de referência e o eletrodo de trabalho.

A medida da corrente elétrica, acompanhada pela varredura de potencial controlado, dá origem ao denominado voltamograma. Por meio dessa informação, é possível inferir sobre diversos acontecimentos eletroquímicos, pois a magnitude da corrente elétrica, ou ainda, corrente de pico ( $I_p$ ) em um potencial específico está relacionado com o processo de oxidação ou redução de um dado analito que, por sua vez, também está relacionado com a concentração desse mesmo analito na superfície do eletrodo e conseqüentemente no seio da solução. Para isso, deve-se obedecer aos preceitos majoritários do transporte de massa das espécies, ou seja, comumente por meio da movimentação espontânea (difusão) (ELGRISHI *et al.*, 2018).

Dessa maneira, observando-se todas as informações a respeito das técnicas eletroquímicas, se faz necessário conhecer sobre as técnicas voltamétricas. Para isso, foram levadas em consideração as principais técnicas que foram aplicadas no presente trabalho e as

características eletroquímicas das espécies mencionadas, possibilitando abordar com maior relevância sobre a técnica de voltametria cíclica (VC) e voltametria de pulso diferencial (VPD).

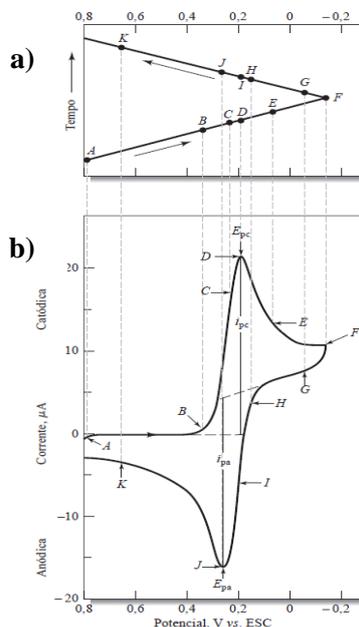
### 1.1.2.1 Voltametria cíclica (VC)

A voltametria cíclica é uma técnica eletroanalítica considerada como aquela que comumente fornece informações de cunho qualitativo e mecanísticos sobre processos eletroquímicos em diferentes condições. Além disso, pode-se encontrar na literatura, informações que inferem como uma técnica que é aplicada em estudos de reações redox, detecção de intermediários de reação, ou seja, se teve ou não a formação de espécies que irá preceder à medição propriamente eletroquímica e ainda podendo ser utilizada no acompanhamento e observação de produtos que possam ser formados na superfície do eletrodo de trabalho, no qual, pode ser por meio de reações químicas acopladas a processos adsorptivos (FRANÇA, 2020; PACHECO *et al.*, 2013).

Esta técnica, em termos de sua aplicação para medição, inicia-se aplicando um potencial onde não ocorre nenhum processo de redução ou oxidação para o analito/sonda em estudo. Porém, com informações preliminares do tipo de analito/sonda que será empregado, essa medida pode ser realizada no sentido catódico, ou seja, para potenciais em regiões negativas onde irá no sentido da redução e assim um pico de corrente poderá ser gerado e correlacionado com a concentração de tal composto. E de modo similar, poderá ser realizada no sentido anódico (sentido da oxidação) para potenciais positivos. No entanto, para ambos os casos, quando o potencial atingir um valor onde não ocorre nenhum processo redox, o mesmo é varrido no sentido inverso, obedecendo a mesma velocidade de varredura, até o ponto inicial. Para uma medição realizada no sentido de potenciais mais negativos é denominada varredura direta, enquanto a varredura na outra direção, para potenciais positivos, é denominada varredura inversa. Normalmente, o tempo dessas ciclagens pode variar de 1 ms, ou menos, chegando até um tempo de 100 s ou mais. Na Figura 1a é demonstrado o esquema do potencial aplicado em função do tempo (BRETT; BRETT, 1996; ELGRISHI *et al.*, 2018; WESTBROEK, 2005).

Para exemplificar um processo de voltametria cíclica, na Figura 1b é demonstrada a medida da corrente provocada numa solução de  $K_3[Fe(CN)_6]$  6 mmol L<sup>-1</sup> em  $KNO_3$  1 mol L<sup>-1</sup>, em que é obtido, no caso de uma transferência eletrônica reversível, um par de picos, denominados pico anódico e pico catódico .

**Figura 1 – a) Curva do potencial em função do tempo; b) voltamograma cíclico para uma solução de  $K_3[Fe(CN)_6]$   $6 \text{ mmol L}^{-1}$  em  $KNO_3$   $1 \text{ mol L}^{-1}$  num ciclo de 40s.**



Fonte: Adaptado de SKOOG, 2006

Com as informações fornecidas pelo voltamograma, podem-se citar, as correntes dos picos (anódico e catódico)  $I_{pa}$  e  $I_{pc}$ , além dos potenciais desses mesmos picos ( $E_p$ ),  $E_{pa}$  e  $E_{pc}$ , que juntamente com outras informações, a saber: velocidade de varredura, concentração do analito utilizada, número de elétrons envolvidos e área do eletrodo, é possível inferir sobre uma outra gama de informações, que envolvem, por exemplo, coeficiente de difusão, reversibilidade do sistema, formação de intermediários, processos de adsorção, além de indícios relacionados ao deslocamento de picos quando utilizados agentes modificadores, que irá refletir se houve processos catalíticos (ELGRISHI *et al.*, 2018).

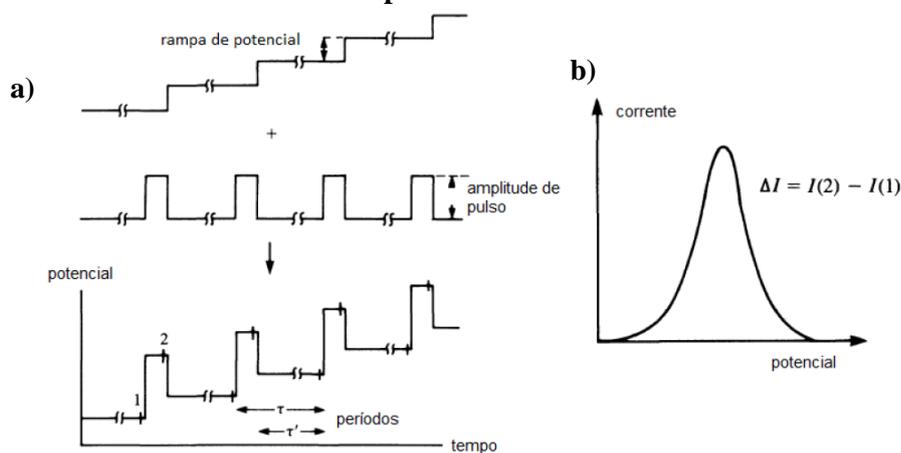
A VC também permite inferir sobre os tipos de processos que ocorrem ao avaliar o voltamograma de um dado analito/sonda, esses, podem ser classificados em: processos reversíveis, irreversíveis e quase-reversíveis (FRANÇA, 2020). Nos reversíveis, algumas características são observadas: a razão da  $I_{pa}$  e  $I_{pc}$  tende a ser 1 (origina o mesmo número de picos e na mesma região),  $\Delta E = 59/n$  (mV), em que  $n$  é o número de elétrons,  $E_p$  independe da velocidade de varredura ( $v$ ),  $I_p$  depende de  $v$ ,  $I_p$  é diretamente proporcional  $v^{1/2}$ . Nos processos irreversíveis, o pico reverso ao analisado não é observado,  $I_{pc}$  é diretamente proporcional  $v^{1/2}$ ,  $E_p$  independe de  $v$  e  $E_p - E_{p1/2}$  (potencial de pico de meia onda) =  $48/\alpha n$  (mV) e, nos processos quase-reversíveis,  $I_{pa}/I_{pc} = 1$ , se o coeficiente de transferência de carga ( $\alpha = 0,5$ ),  $I_{pc}$  é diretamente proporcional a  $v$ ,  $E_{pc}$  diminui com o aumento de  $v$  e  $\Delta E > 59/n$  (mV) aumenta com  $v$  (FRANÇA, 2016).

Diante disto, observa-se que a VC fornece informações de cunho qualitativo e, para que se tenha mais informações, ou, que possibilite determinar os analitos em níveis de concentrações mais baixos, em torno de  $10^{-8}$  mol/L ou menos, é necessário aplicar técnicas mais sensíveis, como a VPD, que será descrita no tópico a seguir.

### 1.1.2.2 Voltametria de pulso diferencial (VPD)

A voltametria de pulso diferencial (VPD) é definida como uma técnica eletroanalítica que se apresenta de forma mais sensível quando comparada com uma técnica similar de pulso, a voltametria de pulso normal (VPN) (GOMES, 2015). Neste sentido, a VPD é regida por um processo de pulsos de amplitude fixos que são sobrepostos a uma rampa de potencial crescente. Nesta técnica, a medição da corrente é realizada duas vezes, uma antes de se aplicar um pulso e a outra ao finalizar o pulso. A partir deste feito, é realizada uma subtração da primeira corrente em relação à segunda e de modo complementar, a diferença dessas correntes em função do potencial aplicada, dá origem ao voltamograma e, este voltamograma originado tem forma similar a uma gaussiana (PACHECO *et al.*, 2013). Esses procedimentos aplicados na VPD podem ser visualizados na Figura 2.

**Figura 2 – a) Representação da aplicação dos pulsos; b) Gráfico em forma de gaussiana exemplificando o desconto da corrente capacitiva.**



Fonte: Adaptado de PACHECO *et al.*, 2013.

Por meio dessas informações, é possível correlacionar a concentração do analito com a corrente elétrica de pico gerada, além do comportamento desse pico, ou seja, quanto maior sua concentração, tende a apresentar uma maior corrente de pico. Nesta técnica, como são realizadas duas medidas de corrente, tem-se a minimização da corrente capacitiva, ou seja, daquela corrente que não está relacionada propriamente ao processo redox do analito. Tal efeito é possível, pois a corrente capacitiva diminui exponencialmente em relação à corrente faradáica, que é oriunda do processo de oxidação ou redução do analito, no qual diminui linearmente. De

modo complementar, essas características possibilitam a VPD ser aplicada amplamente em estudos eletroquímicos e mais precisamente no desenvolvimento de metodologias eletroquímicas, pois atende níveis de detecção na ordem de  $10^{-11}$  mol L<sup>-1</sup> (PACHECO *et al.*, 2013; TALAY PINAR; YARDIM; ŞENTÜRK, 2018; WESTBROEK, 2005).

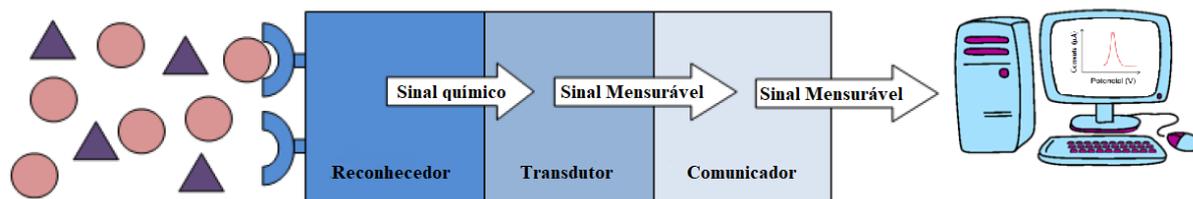
### **1.1.3 Sensores/Sensores eletroquímicos.**

Sensor químico é um dispositivo capaz de coletar dados e obter informações a respeito de uma espécie de interesse empregando a mínima manipulação possível do sistema em estudo. Para tal, a espécie deve apresentar determinadas características, como ópticas, calorimétricas, piezoelétricas ou ainda eletroquímicas para que possam ser identificadas e quantificadas (ALVES; COELHO; PEREIRA, 2020).

Dentre os diferentes tipos de sensores desenvolvidos até o momento, destacam-se os eletroquímicos, aqueles que fornecem informações de cunho qualitativo e/ou quantitativo de determinado analito por meio de um sinal elétrico. Eles, podem ser subdivididos de acordo com os parâmetros que se pretende avaliar, sendo então, distribuídos em quatro classes principais: sensores potenciométricos, condutométricos, amperométricos e voltamétricos. Os primeiros, são utilizados na medida do potencial elétrico que é formado na interface eletrodo/solução, os sensores condutométricos, avaliam a capacidade de condutibilidade elétrica formada no sistema em estudo, os amperométricos, permitem coletar as medidas de corrente elétrica aplicando-se um potencial fixo de modo que o processo redox ocorra e, por fim, os sensores voltamétricos, aqueles que permitem acompanhar os diferentes níveis de corrente elétrica formados em função da varredura do potencial. Vale salientar, que essa janela de potencial é selecionada de acordo com a proposta da pesquisa, bem como do eletrodo de trabalho utilizado (ALVES; COELHO; PEREIRA, 2020; HUANG *et al.*, 2021; PORFÍRIO; GIAROLA; PEREIRA, 2016).

A organização de um sensor eletroquímico é distribuída em três partes: primeiramente, um reconhecedor, que é a interface responsável por interagir com uma espécie-alvo e gerar um sinal químico; um transdutor ou amplificador – no qual irá tornar este sinal adquirido em um sinal que possa ser mensurado; e um comunicador, que possibilita encaminhar essas informações para um instrumento de medida, permitindo que o analista interprete os dados (ALVES; COELHO; PEREIRA, 2020; COELHO; GIAROLA; PEREIRA, 2018). Para melhor compreensão, a Figura 3 demonstra o caminho a ser percorrido para aquisição dos dados.

**Figura 3 – Representação geral de um sensor eletroquímico.**



Fonte: Adaptado de COELHO; GAIROLA; PEREIRA, 2018.

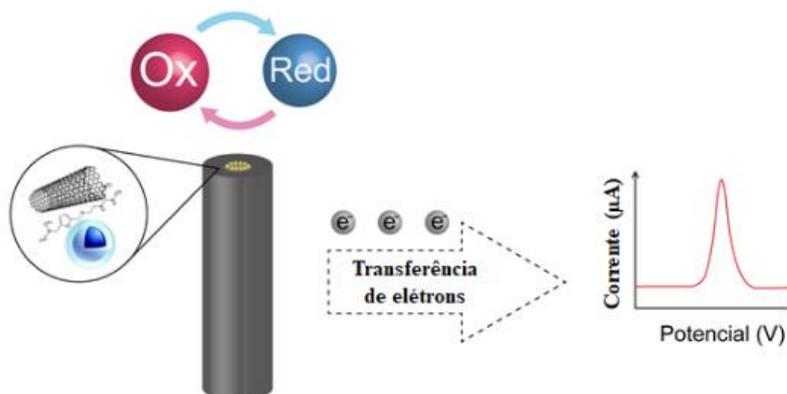
No geral, os sensores eletroquímicos utilizam a corrente elétrica como referência para induzir um processo de oxidação ou redução no analito, e esta, por sua vez, é relacionada à concentração da espécie-alvo. A sua aplicação, se dá em diferentes áreas, no qual perpassa pela indústria de alimentos, produtos farmacêuticos e em análises ambientais, tendo relevância devido a fatores, tais como: boa sensibilidade, seletividade e estabilidade, capacidade de portabilidade e/ou miniaturização, custo moderado quando comparado a técnicas como HPLC e cromatografia gasosa, uso reduzido de solventes orgânicos, assim como pouca geração de resíduos (ALVES; COELHO; PEREIRA, 2020; COELHO; GIAROLA; PEREIRA, 2018).

Sendo assim, os sensores eletroquímicos se apresentam como ótimos dispositivos para vasta aplicação. Contudo, limitações podem ser encontradas e, estas incluem, problemas associados à estabilidade a longo prazo, sensibilidade de determinados substratos de eletrodos e dentre outros. Dessa maneira, com o intuito de minimizar tais limitações e desencadear em melhorias desses sensores, surgem os eletrodos quimicamente modificados (EQMs), que tiveram origem, quanto a sua nomenclatura, em meados de 1970 por meio de Murray e colaboradores (COELHO; GIAROLA; PEREIRA, 2018; PEREIRA *et al.*, 2007; SOUZA, 1997).

#### **1.1.4 Eletrodos Quimicamente Modificados (EQM)**

Os eletrodos quimicamente modificados (EQMs), por definição, são aqueles em que são inseridas espécies quimicamente ativas em sua superfície base, por meio de imobilização, com a prerrogativa de pré-determinar e controlar a natureza físico-química da interface eletrodo/solução. Esse feito, permite alterar a reatividade, que por sua vez, pode provocar a melhoria na seletividade do eletrodo base. Um eletrodo quimicamente modificado é dividido em duas partes: o eletrodo base, no qual pode ser formado de diferentes tipos de materiais (carbono vítreo, ouro, platina, pasta de carbono, fibras de carbono) e de uma camada contendo o modificador químico (ALVES; COELHO; PEREIRA, 2020; COELHO; GIAROLA; PEREIRA, 2018). Para exemplificar um EQM, ou ainda, um sensor eletroquímico, a Figura 4 foi desenvolvida para demonstrar um eletrodo base que foi modificado com nanomaterias.

**Figura 4 – Representação geral de um Eletrodo Quimicamente Modificado (EQM).**



Fonte: elaborado pelo autor, 2022.

A escolha do eletrodo base é de fundamental importância para obtenção do êxito na modificação, dado que, necessitam ter características eletroquímicas adequadas para comportar o material modificador pretendido (ALVES; COELHO; PEREIRA, 2020). Além disso, deve ser levado em consideração a matriz de estudo, e ainda, quando possível, os requisitos necessários para aplicação de técnicas de caracterização da superfície modificada (SILVA, 2017). As modificações que ocorrem na superfície de eletrodos base são descritas por meio de diferentes métodos encontrados na literatura. Pereira e colaboradores (2002) os destacam, e consistem em: adsorção, formação de compósitos, ligação covalente, membranas poliméricas e eletrodeposição (COELHO; GIAROLA; PEREIRA, 2018).

**Adsorção:** É considerado um dos métodos mais simples de inserção do material escolhido na superfície do eletrodo base. Para isso, o agente modificador é disperso num solvente apropriado e o eletrodo base é exposto, geralmente por imersão, à solução preparada (PEREIRA; SANTOS; KUBOTA, 2002). Também, pode ser através da deposição ou gotejamento dessa mesma solução diretamente na superfície do eletrodo, por meio da utilização de uma micropipeta, seguida da evaporação do solvente utilizado (SOUZA, 1997).

**Formação de compósitos:** Nesse método, a formação do compósito ocorre pela mistura de diferentes componentes, orgânicos e/ou inorgânicos, ao substrato do eletrodo base. Pode-se destacar a utilização do eletrodo de pasta de carbono, que consiste em misturar o material carbonáceo em pó, aglutinante (comumente óleo mineral) e o agente modificador. Além desse, outros exemplos são conhecidos, como o grafite epóxi e pastilhas.

**Ligação covalente:** É um método que consiste na inserção de substâncias na superfície do eletrodo base através da alteração da reatividade do substrato/grupos funcionais que o contém. Nele, as espécies modificadoras são ligadas covalentemente à superfície do eletrodo,

gerando um sistema estável. Os eletrodos metálicos, por exemplo, quando tratado em meio ácido, formam uma fina camada de óxido em sua superfície, que em seguida pode ser silanizados, interagindo com outra molécula e levando a introdução de um grupo funcional desejado. A formação dessas modificações é mais estável que os outros métodos, no entanto, seu preparo é mais complexo, necessitando de um maior tempo.

**Membranas poliméricas:** A modificação envolvendo polímeros, ocorre pela imobilização desses materiais na superfície do eletrodo, desde que, esses, sejam polímeros condutores ou permeáveis ao eletrólito de suporte, bem como à substância eletroativa (analito). Nesse método, a formação de várias monocamadas é comum, e isso, faz com que a resposta eletroquímica do EQM seja ampliada.

**Eletrodeposição:** É a maneira de inserir uma ou mais espécies, com caráter modificador, na superfície do eletrodo base através da aplicação de um potencial apropriado. Neste processo, essas espécies sofrem transferências de elétrons na interface eletrodo/solução, desencadeando em reações químicas de modo que os produtos sólidos sejam fixados.

As diferentes formas de modificação de eletrodos base associadas à inclusão de novos materiais/nanomateriais fazem com que os EQMs pertençam a uma classe da eletroquímica em constante desenvolvimento. Nesse sentido, os EQMs são aplicados em áreas extremamente relevantes, como análises ambientais, controle de qualidade de medicamentos ou até mesmo para auxiliar na dinâmica/eficiência de fármacos (ROUSHANI *et al.*, 2017; ROUSHANI; MOHAMMADI; VALIPOUR, 2020).

Desta forma, muitas pesquisas foram e estão em contínuo desenvolvimento para aplicação nesse ramo, o que possibilitou a determinação em diversas matrizes. A aplicação no ramo ambiental, é um dos exemplos de suma importância para explicar diversos fatores deletérios, a saber, contaminações de solo e água, aparições de doenças em função da concentração de espécies oriundas de agroquímicos, antibióticos utilizados em animais e de uso humano (LIU *et al.*, 2019; SHI *et al.*, 2017; WONG *et al.*, 2020).

Nessa linha, a pesquisa de Magesa *et al.* (2019) apresenta o desenvolvimento de um sensor eletroquímico baseado em grafeno e nitreto de carbono grafítico (2D) para aplicação em diferentes matrizes, como contaminação por íons metálicos potencialmente tóxicos, resíduos de antibióticos e pesticidas envolvidos no meio ambiente. O desenvolvimento de tecnologias voltadas para essa aplicação cabe incessantemente aos EQMs, e a busca por sensores seletivos, sensíveis, com capacidade de miniaturização e, assim, aplicação *in situ* corroboram para tal necessidade. Associado a isso, pesquisas que demonstrem inovações, recursos tecnológicos, e ainda características para sínteses laboratoriais com materiais ecologicamente corretos, que não

agridam o meio ambiente, também aumentaram gradativamente, mas ainda é observada a necessidade de ampliação (MAGESA *et al.*, 2019; SAMSIDAR; SIDDIQUEE; SHAARANI, 2018).

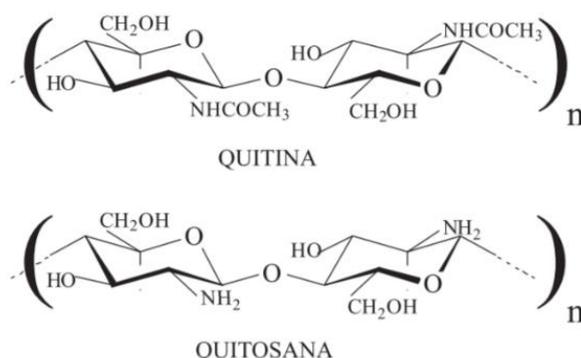
Roushani *et al.* (2017) também demonstra a utilização de novas partículas. Nessa pesquisa, nanopartículas de carbeto de silício (SiC) para formar polímeros molecularmente impressos na superfície de eletrodo de carbono vítreo são utilizadas. Esse tipo de modificação permitiu determinar loratadina – um anti-histamínico/antialérgico – em amostras biológicas e em comprimidos, o que possibilita conhecer sobre a porcentagem do medicamento que é excretado de forma inalterada no meio ambiente.

O eletrodo de carbono vítreo continua ganhando grande destaque na literatura, sendo considerado uma peça essencial para o sistema. Através dele, é possível realizar uma gama de modificações para que se busque cada vez mais sensores eletroquímicos sensíveis e seletivos. (COELHO; GIAROLA; PEREIRA, 2018; HUANG *et al.*, 2021; LOWINSOHN; BERTOTTI, 2006; WANG *et al.*, 2020). Neste sentido, com o intuito de conhecer sobre os principais materiais/nanomateriais utilizados na modificação do eletrodo de trabalho (ECV) da presente pesquisa, nos próximos tópicos serão abordadas informações a respeito da quitosana, nanotubos de carbono e sobre o nanomaterial CdSe/CdS.

#### 1.1.4.1 Quitosana

A quitosana (QT) é um polissacarídeo originado a partir do processo de desacetilação alcalina da quitina (ver Figura 5 para comparação entre as estruturas da quitina e quitosana), esta, por sua vez, é o segundo polissacarídeo mais abundante na natureza logo após a celulose e, é originada, a partir do exoesqueleto de crustáceos e insetos, além de estar presente naturalmente em cogumelos, algas verdes e alguns micro-organismos como fungos e leveduras (KUMAR *et al.*, 2020; ROUSHANI; MOHAMMADI; VALIPOUR, 2020).

**Figura 5 – Representação das estruturas primárias da quitina e quitosana.**



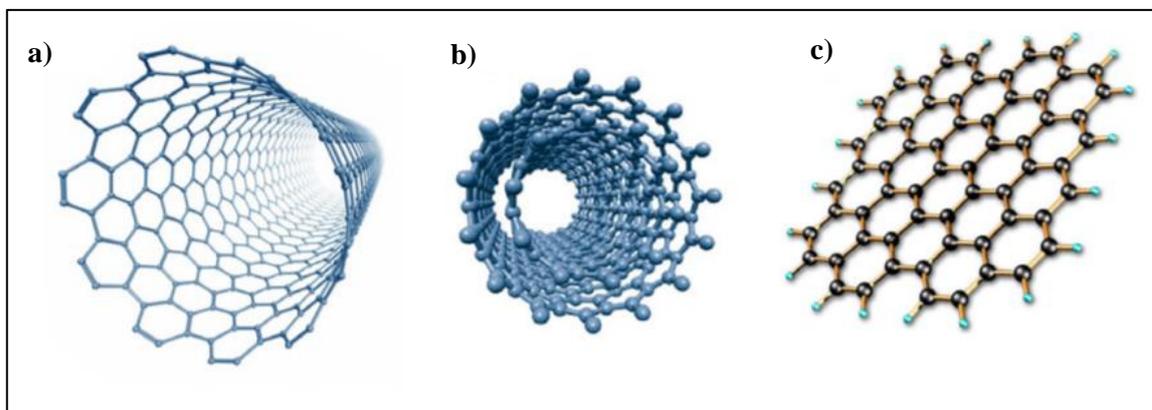
Fonte: Adaptado de VALÉRIO *et al.*, 2008.

O grau de desacetilação e pureza, além da capacidade de solubilidade e possibilidade de formação de gel da quitosana, contribuíram para que a mesma ganhasse destaque e, com isso, uma ampla faixa de estudos a seu respeito (SUN *et al.*, 2017). Associado a isso, por ser biodegradável, biocompatível, não tóxica e não cancerígena, a aplicabilidade da quitosana foi ampliada, estando presente em áreas como: biomedicina, no tratamento de águas residuais em membranas funcionais e dentre outros. Vale ressaltar que, sua aplicação relacionada a nanomaterias (nanopartículas de ouro), já é conhecida por apresentar propriedades únicas em ambientes químicos, físicos, ópticos e elétricos. Dessa maneira, permitindo seu emprego em estudos eletroquímicos. (CHOUHAN; MANDAL, 2021; KUMAR *et al.*, 2020; PREETI PAL, ANJALI PAL, KAZUNORI NAKASHIMA, 2020; SUN *et al.*, 2017).

#### **1.1.4.2 Nanotubos de Carbono**

Os nanotubos de carbono são espécies originadas a partir das propriedades alotrópicas do carbono. Sabe-se que, a alotropia é um fenômeno no qual podem ser geradas duas ou mais substâncias simples diferentes a partir de um mesmo elemento químico. Associado a isso, as várias características e organizações estruturais do carbono só são possíveis devido às suas formas de hibridização ( $sp$ ,  $sp^2$  e  $sp^3$ )(SOLOMONS; FRYHLE, 2012). O grafeno, por exemplo, forma alotrópica do carbono, possui hibridização do tipo  $sp^2$ , essa forma, possibilita ligações com outros três carbonos dando origem a organização geométrica trigonal plana e formando as folhas de grafeno (forma bidimensional), estas, por sua vez, interagem paralelamente ou se empilham via forças de van der Waals, formando a estrutura tridimensional denominada grafite. Neste sentido, as folhas de grafeno podem se organizar de modo tubular em escalas nanométricas, desencadeando na formação dos nanotubos de carbono de paredes simples (SWCNTs), do inglês “*Single Walled Carbon Nanotubes*”. Além disso, duas ou mais folhas de grafeno se arranjam de tal maneira a originar novos tipos de nanotubos de carbono, denominados nanotubos de carbono de paredes múltiplas, conhecido também por MWCNTs, do inglês, “*Multi-Walled Carbon Nanotubes*” (HRIOUA *et al.*, 2020; ZARBIN; OLIVEIRA, 2013). A representação dessas formas alotrópicas pode ser visualizada na Figura 6.

**Figura 6 – Representação das formas alotrópicas de carbono: a) nanotubo de carbono de parede simples; b) nanotubos de carbono de paredes múltiplas e c) folha de grafeno.**



Fonte: ZARBIN; OLIVEIRA, 2013.

Neste sentido, devido as variadas propriedades desses materiais, tais como: boa condutividade elétrica, alta estabilidade química, baixa densidade, dentre outros. Essas espécies, mais precisamente, os nanotubos de carbono de paredes múltiplas, vêm ganhando destaque em trabalhos eletroquímicos por serem uma alternativa para modificações dos variados tipos de eletrodos de trabalho, devido a capacidade de condução elétrica, que até então, estudos relatam seu comportamento desde um material semicondutor, até mesmo, um supercondutor (HU *et al.*, 2022). A sua utilização confere maior área superficial ao eletrodo, logo, pode-se ter uma maior área eletroativa, alta condutividade elétrica, boa estabilidade, redução de sinal de fundo, limites de detecção menores, na ordem de  $10^{-8}$  mol L<sup>-1</sup> e ainda, podendo atuar de forma eletrocatalítica quando associado a outros materiais de escalas nanométricas, a exemplo de *quantum dots* (BEITOLLAHI *et al.*, 2013, 2014; HRIOUA *et al.*, 2020; LV *et al.*, 2021; WONG *et al.*, 2020).

#### 1.1.4.3 *Quantum dots* (CdSe/CdS)

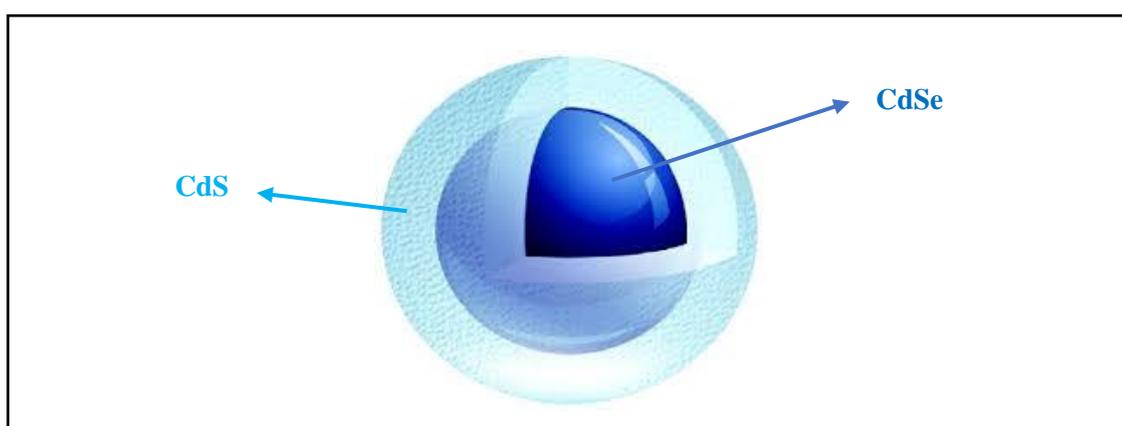
*Quantum dots* (QDs), pela tradução, pontos quânticos, são espécies sintetizadas a partir de diferentes materiais, no qual, comumente, são empregados elementos que possuem capacidade semicondutora. Tal síntese, possibilita originar espécies que apresentam tamanho na ordem nanométrica, podendo atingir a faixa de 2 a 20 nm (SAMANTA; DENG; LIU, 2013). Essas espécies, também denominadas de nanocristais semicondutores, tiveram os primeiros indícios quanto ao seu surgimento, em uma matriz de vidro, relatado por Alexxey Ekimov em 1981. Contudo, a preparação de uma solução, até então denominada de nanocristais semicondutores coloidais, foi desenvolvida por Louis Brus no ano de 1985. Já no ano de 1988 surgiu a denominação de *quantum dots*, “Pontos Quânticos” denominado por Mark Arthur Reed

que demonstrava a nanoestrutura fotoluminescente que poderia apresentar estados de energia quantizados. Diante disso, a aplicação de QDs, por serem espécies que apresentam vastas características ópticas e elétricas, passaram a ser alvo de diferentes tipos de estudos, no qual, pôde ser inserida no campo da química, física, medicina, dentre outros (FARZIN; ABDOOS, 2020).

Os QDS, devido suas propriedades ópticas e eletrônicas, por serem espécies pequenas, na ordem nanométrica e por possuírem bom efeito de confinamento quântico (associado aos processos de transição eletrônica), são aplicados em uma gama de setores, no qual, perpassa desde a produção de diodos emissores de luz (LED), em células solares, na aplicação de sondas fluorescentes, na detecção e diagnósticos de doenças, como câncer, até na área de biossensores. Porém, mesmo diante desta ampla aplicação na área espectroscópica, estudos que envolvam tais nanomateriais para aplicação em sensores baseados em medidas eletroquímicas, se apresentam em menores proporções. Neste sentido, a busca por QDs de tamanhos e formas diversas e a presença de espécies, a exemplo: de selênio (Se), cádmio (Cd), Telúrio (Te), enxofre (S) e entre outros, que pudessem ser aplicados em técnicas eletroquímicas, passaram a ganhar destaque. Sendo uma das formas empregadas, aquela baseada em espécies formadas por nanocristais do tipo “*core-shell*” ou também chamada de núcleo-casca (CHRISTINE *et al.*, 2014; FARZIN; ABDOOS, 2020; FRANÇA *et al.*, 2016; PANDEY; BODAS, 2020).

Na Figura 7 é exemplificado o modelo de QD “núcleo-casca”.

**Figura 7 – Representação de um QD do tipo “*core-shell*” para CdSe/CdS.**



Fonte: Adaptado de SILVA, *et al.*, 2014.

Sabe-se que as propriedades eletrônicas de espécies formadoras de um QD, de maneira isolada, são menos atrativas quando comparada com aquelas que são associadas a outros materiais, pois, estas, amplificam a capacidade de transição elétrica, o que ocasiona interesses nas áreas de estudos eletroquímicos. Neste sentido, os QDs convencionais apresentam essa boa

condição, no entanto, com intuito de aperfeiçoar e amplificar tal capacidade para área da eletroquímica, foram criados esses QDs do tipo núcleo-casca, que além de ter boas características elétricas, corrigem imperfeições na superfície daquele QD presente no núcleo, e ainda promove certa estabilidade a espécie (FARZIN; ABDOOS, 2020). Possibilitando, assim, amplificar os processos redox e conseqüentemente melhorar a sensibilidade dos métodos que os utilizam.

Tendo como referência que os métodos analíticos utilizados para monitorar a qualidade dos medicamentos, amostras ambientais ou até mesmo fluídos biológicos, utilizam equipamentos com custos relativamente alto e, paralelamente, quando avaliados os métodos eletroquímicos encontrados na literatura, sensores laborosos (por requerer etapas de pré-tratamento através de processos químicos e físicos) são empregados, processos eletroquímicos ou mecanismos de oxidação não são claros, ficando evidente a necessidade de desenvolver novos sensores tecnológicos que obedeçam a melhoria de tais condições. Além disso, sabendo-se as características relacionadas às propriedades dos medicamentos citados, mais precisamente a respeito da ranitidina e da potencialidade de aplicação de nanomateriais, buscou-se desenvolver um sensor seletivo, sensível e robusto que seja aplicável em análises ambientais, bem como nas indústrias farmacêuticas.

Sendo assim, este trabalho buscou o desenvolvimento de um sensor eletroquímico tecnológico empregando nanotubos de carbono e *quantum dots* (CdSe/CdS) que seja capaz de determinar ranitidina, em amostras reais (formulações farmacêuticas aplicadas em humanos e animais, bem como amostras de urina sintética) com intuito de demonstrar a potencialidade desses materiais para aplicação na indústria farmacêutica – evidenciando a qualidade do medicamento, e ainda obter resultados para indicar a resposta do sensor frente a uma matriz simulando meio biológico, importante para decisões que minimizam os efeitos deletérios que venham a acontecer quando essas espécies são excretadas de forma inalterada no meio ambiente.

## 2 OBJETIVO

### 2.1 Geral

Desenvolver um sensor eletroquímico empregando agentes modificadores, tais como: nanotubos de carbonos, nanopartículas de ouro, quitosana e *quantum dots* em eletrodo de carbono vítreo para determinação de ranitidina.

### 2.2 Específicos

- a) Avaliar o comportamento eletroquímico de diferentes medicamentos (amoxicilina, flucloxacilina, captopril, N-acetil-L-cisteína e ranitidina) por meio da voltametria cíclica e voltametria de pulso diferencial em meio aquoso empregando eletrodo de carbono vítreo;
- b) Escolher o analito por meio do perfil eletroquímico (potencial de oxidação, corrente e definição do pico);
- c) Desenvolver e aplicar diferentes materiais modificadores, tais como: quitosana com NPs de Au, NTC de paredes múltiplas, ambos com e sem a presença de *quantum dots* (CdSe, CdSe/CdS) e nanopartículas de ZnO em eletrodo de carbono vítreo;
- d) Selecionar o melhor agente(s) modificador(res) de acordo com a resposta eletroquímica e sensibilidade do analito escolhido;
- e) Realizar caracterização eletroquímica do sensor escolhido, determinando: área eletroativa, constante heterogênea de transferência de elétrons ( $k^0$ ), resistência da interface eletrodo/solução do sensor com e sem modificação por espectroscopia de impedância eletroquímica (EIS), estabilidade do sensor, tipo de transporte de massa e número de elétrons envolvidos no processo redox do analito.
- f) Propor o mecanismo redox do analito escolhido;
- g) Caracterização morfológica do(s) agente(s) modificador(res) por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Espectroscopia Raman;
- g) Avaliar diferentes parâmetros com intuito da otimização da resposta do sensor eletroquímico, são eles: pH, natureza do tampão, concentração do tampão e quantidade (proporção) de nanopartículas utilizadas;
- h) Avaliar a repetibilidade do sensor frente ao analito, considerando as condições otimizadas;
- i) Avaliar possíveis interferentes quanto à resposta analítica do método;

- j)* Obter as principais figuras de mérito e aplicar/validar os resultados obtidos estatisticamente;
- k)* Aplicar o método eletroquímico desenvolvido no ensaio de recuperação via amostras de urina sintética;
- l)* Quantificar a ranitidina em amostras de formulações farmacêuticas, assim como comparar com a resposta de outros sensores encontrados na literatura;

### 3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

#### 3.1 Reagentes e Preparo das soluções

Todos os reagentes e solventes orgânicos utilizados para o desenvolvimento do respectivo trabalho foram de grau analítico de pureza. Tais compostos utilizados e seus respectivos fornecedores estão descritos na Tabela 2.

**Tabela 2 – Reagentes e seus respectivos fornecedores.**

Reagentes	Fornecedor
Ranitidina (C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S)	Sigma-Aldrich (Missouri, EUA)
Amoxicilina (C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S)	Sigma-Aldrich (Missouri, EUA)
Captopril (C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> S)	Sigma-Aldrich (Missouri, EUA)
Flucloxacilina (C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> FCIN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S)	Supelco (Pensilvânia, EUA)
N-Acetil-L-Cisteína (C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub> S)	Sigma-Aldrich (Missouri, EUA)
Fosfato de sódio monobásico anidro (NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> )	Vetec (Rio de Janeiro, BR)
MES (C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> S)	Vetec (Rio de Janeiro, BR)
HEPES (C <sub>8</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S)	Sigma-Aldrich (Missouri, EUA)
Quitosana	Thermo Fisher Scientific (Massachusetts, EUA)
Ácido Cloroáurico (HAuCl <sub>4</sub> )	Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, EUA)
Etanol (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)	Vetec (Rio de Janeiro, BR)
Ácido Acético (C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O)	Vetec (Rio de Janeiro, BR)
Dimetilformamida (C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NO)	Vetec (Rio de Janeiro, BR)
Hidróxido de sódio (NaOH)	Vetec (Rio de Janeiro, BR)
Ácido clorídrico (HCl)	Vetec (Rio de Janeiro, BR)
Ferricianeto de potássio (K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ])	Sigma-Aldrich (Missouri, EUA)
Ferrocianeto de potássio (K <sub>4</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ])	Sigma-Aldrich (Missouri, EUA)
Cloreto de sódio (NaCl)	Vetec (Rio de Janeiro, BR)
Cloreto de potássio (KCl)	Synth (São Paulo, BR)
Cloreto de cálcio dihidratado (CaCl <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O)	Vetec (Rio de Janeiro, BR)
Sulfato de sódio (NaSO <sub>4</sub> )	Synth (São Paulo, BR)
Fosfato de potássio monobásico anidro (KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> )	Sigma-Aldrich (Missouri, EUA)
Cloreto de amônio (NH <sub>4</sub> Cl)	Vetec (Rio de Janeiro, BR)
Ureia (CH <sub>4</sub> N <sub>2</sub> )	Synth (São Paulo, BR)
Lactose (C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> O <sub>11</sub> )	Sigma-Aldrich (Missouri, EUA)
Dextrose (D-glicose – C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub> )	Synth (São Paulo, BR)
Citrato de sódio dihidratado (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Na <sub>3</sub> O <sub>7</sub> .2H <sub>2</sub> O)	Sigma-Aldrich (Missouri, EUA)

Amido	Sigma-Aldrich (Missouri, EUA)
-------	-------------------------------

Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

Os Nanotubos de carbono de paredes múltiplas (do inglês “*Multi-Walled Carbon Nanotubes*”) (MWCNTs) foram adquiridos por meio da Sigma-Aldrich (Missouri, EUA) com pureza > 95%. As nanopartículas ZnO, CdSe e CdSe/CdS (1,6/0,8 nm), sendo esta última sintetizada de acordo com os trabalhos (SILVA *et al.*, 2013, 2014a), foram gentilmente cedidas pela Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Anielle Christine Almeida Silva, do Instituto de Física da Universidade Federal de Alagoas (IF/UFAL).

### 3.1.1 Soluções utilizadas nas avaliações

As soluções foram preparadas em água ultra pura a partir de um sistema de purificação Milli-Q<sup>®</sup> (Millipore, Bedford, MA, USA) e quando necessário era utilizado solvente orgânico adequado para completa solubilização.

As espécies utilizadas como padrão analítico para estudos eletroquímicos (VC e VPD) foram preparadas, inicialmente, em um sistema aquoso de tampão fosfato (200 mM, pH = 7). Todas elas obedeciam a concentração da solução estoque igual a 10 mM para um volume de 10 mL. Os padrões foram: ranitidina, captopril, amoxicilina, flucloxacilina e N-acetil-L-cisteína.

A solução (ferri/ferro) utilizada nas diferentes avaliações foi preparada obedecendo a concentração de 1 mM de ferricianeto de potássio ( $K_3[Fe(CN)_6]$ ) e 1 mM ferrocianeto de potássio ( $K_4[Fe(CN)_6]$ ) na presença de KCl 0,1 M.

Nas análises das diversas modificações realizadas em eletrodo de carbono vítreo. A primeira modificação ocorreu pelo preparo de gel de quitosana e em seguida nanopartículas de Au sintetizadas diretamente no gel para serem utilizadas no ECV. Para isso, o sistema de quitosana (1% m/v) foi desenvolvido solubilizando-se quitosana em ácido acético 1% (v/v), sendo esses deixados sob agitação entre 2-3h para formação do gel. Complementarmente, uma solução estoque de H<sub>2</sub>AuCl<sub>4</sub> com concentração de 1 mM foi preparada em água ultrapura para ser inserida no gel de quitosana (SOUZA; NOGUEIRA; ROSTELATO, 2019; SUMATHI *et al.*, 2019; SUN *et al.*, 2017).

Para os sistemas que envolveram a modificação com o gel de QT 1% e as nanopartículas (ZnO, CdSe e CdSe/CdS (*Core-shell*), sendo essas duas últimas *quantum dots*) foram gerados mais três materiais modificadores, e para isso foi necessário adicioná-las diretamente ao gel de modo que fosse obedecido a proporção de 25 % em termos de massa para completa

solubilização. Para auxiliar nesse processo, esses sistemas foram colocados sob agitação por cerca de 30 minutos que em seguida estava pronto para aplicação.

Adicionalmente, foram realizadas mais modificações em eletrodo de carbono vítreo empregando NTC de paredes múltiplas e complementarmente também se empregou as mesmas nanopartículas (ZnO, CdSe e CdSe/CdS). Para isso, utilizou-se 1 mg do NTC, 0,5 mg de nanopartículas em 1 mL de DMF, que logo foi deixado por 2 h no banho de ultrassom para completa dispersão. Neste sentido, foram gerados mais três sistemas (NTC + ZnO, NTC + CdSe e NTC + CdSe/CdS), além do sistema que tem a presença apenas dos NTC.

Para as etapas de otimização dos parâmetros visando a maior sensibilidade do método, realizou-se o estudo do pH. Nessas análises, empregou-se o tampão fosfato, 200 mM, porém, para os valores de pH, foi obedecido a regra para a máxima capacidade tamponante ( $\text{pH} = \text{pKa}$ ), ou ainda, podendo ser utilizado numa faixa de pH considerando o  $\text{pKa} \pm 1$ . Como o fosfato apresenta três pKa (2,16, 7,21, 12,32), os valores de pH selecionados para as análises foram: 3,0; 6,0; 7,0; 8,0; e 11,0 (HARRIS, 2017; SKOOG *et al.*, 2006).

Para o preparo das soluções que envolveram a análise da natureza do tampão, escolheu-se dois tipos de tampões que obedecessem a faixa de trabalho em torno do  $\text{pH} = 7$  e concentração igual a 200 mM, o MES ( $\text{pKa} = 6,1$ ) e HEPES ( $\text{pKa} = 7,5$ ), além da análise com o próprio tampão fosfato (SIGMA-ALDRICH, 2020). Para o estudo da melhor concentração do tampão a ser utilizado após a escolha do pH e tipo de tampão, foi preparado tampão fosfato ( $\text{pH} = 7$ ) nas seguintes concentrações: 5, 10, 25, 50, 100 e 200 mM.

No estudo da proporção entre nanotubos de carbono de paredes múltiplas e o *quantum dot* CdSe/CdS preparou-se quatro sistemas com os materiais modificadores de ECV, são eles em proporção (MWCNTs:CdSe/CdS) e em miligramas: 1:0; 1:0,2; 1:0,5 e 1:1. O preparo de cada sistema seguiu os mesmos protocolos já mencionados anteriormente.

Para o preparo das soluções dos possíveis inferentes, teve-se como referência os compostos presentes na urina sintética de acordo com o trabalho de Laube, Mohr e Hesse (2001), para isso, os compostos e suas respectivas massas para solução estoque de 29,1 mM e 10 mL de volume final em água ultrapura foram: NaCl – 0,0170 g, KCl – 0,0217 g,  $\text{CaCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  – 0,0427 g,  $\text{NaSO}_4$  – 0,0413 g,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  – 0,0396 g,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  – 0,0155 g, Ureia – 0,0174 g. Além dessas espécies, foram preparadas soluções (29,1 mM e 10 mL) de acordo com alguns excipientes encontrados em formulações farmacêuticas, são eles: Lactose – 0,0996 g, Dextrose – 0,0524 g, Citrato de sódio – 0,0855 g. Por fim, apenas a solução de amido que foi preparada de forma diferente, 200 mg solubilizados em 1 mL de água ultrapura.

O preparo da solução de urina sintética para emprego no ensaio de recuperação ocorreu através da referência do trabalho de Laube, Mohr e Hesse (2001), no entanto as espécies e suas respectivas massas foram: NaCl – 0,73 g, KCl – 0,40 g, CaCl<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O – 0,27 g, NaSO<sub>4</sub> – 0,56 g, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> – 0,35 g, NH<sub>4</sub>Cl – 0,25 g e Ureia – 6,25 g, solubilizadas em 250 mL de água ultrapura.

As formulações farmacêuticas com princípio ativo de ranitidina foram adquiridas no mercado local de Maceió e totalizaram duas amostras. Sendo a primeira obtida através de farmácia de manipulação, no qual continha 150 mg de ranitidina por cápsula mais os excipientes. A segunda amostra foi adquirida em um petshop, ou seja, de uso veterinário e conhecido como Coveli Ranivet. Cada comprimido dessa amostra continha 80 mg de ranitidina, além de excipientes. Diante disso, para preparo da primeira amostra de ranitidina realizou-se a maceração do comprimido de 150 mg, solubilizado em tampão fosfato (200 mM, pH = 7), filtrado para retirada do material pouco solúvel e por fim avolumado em um balão de 50 mL. Considerando o equivalente a 314,40 g/mol de massa molar da ranitidina, essa solução apresentou concentração igual a 10 mM. De modo idêntico a segunda amostra foi preparada, e nesse caso dois comprimidos de 80 mg foram utilizados, no qual totalizou uma amostra de concentração igual a 9,54 mM (JÚNIOR *et al.*, 2022).

### 3.2 Equipamentos utilizados

Para realização dos experimentos que envolveram medições eletroquímicas por VC, VPD e espectroscopia de impedância eletroquímica, foi utilizado um potenciostato/galvanostato da Metrohm Autolab® (Modelo PGSTAT 128N AUT85915) equipado com módulo FRA2.X (Ecochemie, Utrecht, Holanda) interligado a um microcomputador controlado pelo software NOVA® versão 2.1. Para essas medidas, um sistema com três eletrodos (Figura 8), sendo eles: um eletrodo de carbono vítreo (BAS, diâmetro 3,0 mm) como eletrodo de trabalho com e sem modificação, um eletrodo de fio de platina, denominado auxiliar e um eletrodo de referência Ag|AgCl|Cl<sup>-</sup> (saturado), todos esses em uma cela eletroquímica com capacidade para 5 mL de volume final.

**Figura 8 – Representação do sistema com três eletrodos para análises eletroquímicas.**



Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

Nos estudos que envolviam medição ou ajuste do pH, utilizou-se um eletrodo combinado de vidro associado ao potenciômetro Gehaka (modelo PG 1800, Brasil). Já para as medidas das massas dos reagentes foram empregadas: balança analítica eletrônica Shimadzu modelo ATY224 com precisão de 0,1 mg e balança analítica Mettler Toledo-AG245 com precisão de 0,01 mg. Além disso, quando necessário para preparar as dispersões ou ainda para a solubilização completa de alguns reagentes, foi utilizado um banho de ultrassom da Cristófoli Equipamentos de Biossegurança LTDA (USC070236).

Na análise morfológica da superfície dos nanotubos de carbono de paredes múltiplas e *quantum dot* CdSe/CdS por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) foi utilizado um instrumento VEGA3 LMU (Tescan, Alemanha) operando a 20 kV. Já na análise por espectroscopia Raman, empregou-se um espectrômetro micro-Raman JY-T64000.

### **3.3 Procedimentos**

#### **3.3.1 Medidas eletroquímicas**

De modo inicial, para as medidas eletroquímicas que envolviam o eletrodo de trabalho (Carbono vítreo), era realizada previamente sua limpeza de acordo com as seguintes etapas: limpeza de modo mecânico, ou seja, polindo a superfície do mesmo empregando alumina com dimensão de 0,3  $\mu\text{m}$  em uma lixa de polimento de veludo, logo após, lavado com água ultrapura em abundância, deixado por cerca de 30s em banho ultrassom imerso em etanol com grau analítico de pureza, lavado mais uma vez em água ultrapura e por fim esperava-se a secagem.

Seguindo esses processos, ainda era feita uma observação do comportamento do mesmo eletrodo em uma solução de ferri/ferrocianeto de potássio (1 mM cada) em KCl 0,1 M, afim de verificar a área eletroativa do eletrodo e ainda se o polimento desse eletrodo está adequado, observando-se a diferença do potencial dos picos de oxidação e redução. Sendo assim, tendo como base esses pontos, o eletrodo estava apto para realização das medidas eletroquímicas ou ainda para inserção dos elementos modificadores.

Para as medidas eletroquímicas via voltametria cíclica dos analitos citados anteriormente, em eletrodo de carbono vítreo sem modificação, realizava-se o preparo dos compostos em tampão fosfato (10 mM e  $\text{pH} = 7$ ) e depois diluído para 1 mM final na cela eletroquímica. Já para análise da voltametria de pulso diferencial, foram preparados os mesmos analitos, na mesma condição, porém com as concentrações a serem utilizadas na faixa de 0,1 a 2,54 mM. Diante disso, a sensibilidade/corrente de pico e o perfil do voltamograma (forma do pico e possível interferência ou sinal de fundo) foram utilizados como referência para escolha da melhor condição nas etapas de otimização do sensor. Sendo o analito, a modificação do

eletrodo de trabalho e as melhores condições escolhidas, as medidas passaram a ocorrer por VPD utilizando-se as concentrações da espécie de interesse na faixa de 1 a 56,6  $\mu\text{M}$ .

### **3.3.2 Modificações realizadas em eletrodo de carbono vítreo**

#### **3.3.2.1 Modificações envolvendo QT e NPs de Au**

A síntese de NPs de Au diretamente no gel, foi realizada pela adição de 1 mL de  $\text{HAuCl}_4$  (1 mM) à 3 mL de QT (1% m/v) que em seguida foram deixados em aquecimento numa temperatura de 70 °C por 120 min para formar NPs de Au entre 70 e 80 nm (SUBARA; JASWIR, 2018; SUN *et al.*, 2017). Após o resfriamento, o material foi utilizado como agente modificador de ECV para prospectar sua potencialidade em medições eletroquímicas.

Desse modo, o preparo da modificação se deu pela utilização de 1 e 5  $\mu\text{L}$  (dois sistemas) desse respectivo gel na superfície do eletrodo, que logo em seguida foi deixado sob vácuo para secagem do material. Após esse procedimento, as medidas eletroquímicas foram realizadas seguindo os parâmetros já relatados quanto ao eletrólito de suporte. E ainda, na ausência e presença de ranitidina, na faixa de concentração de 0,1 a 2,54 mM.

Similarmente, além dos sistemas contendo gel de QT e NPs de ouro, também foram adicionadas nanopartículas (ZnO, CdSe e CdSe/CdS), o que gerou mais três sistemas (QT + NPs de Au + ZnO, QT + NPs de Au + CdSe, QT + NPs de Au + CdSe/CdS) de medição. O preparo desses outros três sistemas foi idêntico ao que possui apenas QT e NPs de ouro, a única diferença, se deu após a inserção desses partículas, que adicionalmente foi deixado por agitação por cerca de 20 minutos para correta dispersão do material. Seguindo essas etapas, foram feitas as modificações em ECV do mesmo modo, adicionando 5  $\mu\text{L}$  do gel que continha todas as nanopartículas, deixado em vácuo para secagem e depois realizadas as medidas eletroquímicas na ausência e presença da espécie de interesse.

#### **3.3.2.2 Modificações envolvendo nanotubos de carbono e nanopartículas (ZnO, CdSe e CdSe/CdS)**

Para as modificações do eletrodo de carbono vítreo que envolveram nanotubos de carbono de paredes múltiplas, as modificações foram realizadas de acordo com os seguintes passos: foi colocada a dispersão de 1  $\mu\text{L}$  em 1  $\mu\text{L}$  até completar 10  $\mu\text{L}$  final na superfície do eletrodo, porém, durante cada adição, o eletrodo foi levado para estufa, no qual foi colocado para secagem por 10 minutos à 60 °C. Após isso, aguardava-se cerca de 5 minutos para atingir a temperatura ambiente e então o eletrodo estava pronto para serem feitas as medidas. Esse procedimento foi adotado para os sistemas que envolviam também a presença das

nanopartículas, no total, mais quatro sistemas foram produzidos (Apenas NTC, NTC + ZnO, NTC + CdSe e NTC + CdSe/CdS) (SILVA, 2012).

### **3.3.3 Análise dos medicamentos por voltametria cíclica (VC)**

Para a realização da análise qualitativa por voltametria cíclica, utilizando o eletrodo de trabalho, carbono vítreo sem modificação, para os seguintes medicamentos: captopril, flucloxacilina, amoxicilina, N-acetil-L-cisteína e ranitidina, foi utilizada uma cela eletroquímica de 5 mL para cada tipo de analito e o procedimento se deu pela inserção de cada espécie ao sistema, perfazendo uma concentração final de 1 mM. Neste sentido, a medida da corrente foi realizada numa faixa potencial no sentido de oxidação na faixa de 0 a 1,5 V, retornando para 0 V, com uma velocidade de varredura de 50 mV/s. No sentido da redução, também foram realizados os testes, nesse caso, atingindo até um potencial de -1,2 V e com a mesma velocidade de varredura. Adicionalmente, antes da medição, todo o sistema era desaerado mediante purga de gás N<sub>2</sub> com grau analítico de pureza.

### **3.3.4 Análise por meio da técnica de voltametria de pulso diferencial (VPD)**

Nas análises que envolveram a VPD, as medidas se deram de forma direta, ou seja, na presença ou ausência da modificação do eletrodo, foram realizados os ajustes dos parâmetros e assim feita a medição. Foi determinada a faixa de potencial para mediação, nas condições de 0 a 1,4 V. Além disso, os outros parâmetros utilizados para realizar as medidas e que foram selecionados são descritos a seguir: degrau de 0,001 V, amplitude de modulação de 0,05 V, tempo de modulação de 0,05 s, intervalo de tempo de 0,1s e a velocidade de varredura já determinado pelo programa, em torno de 10,7 mV/s.

Nas análises iniciais, que envolveram os diferentes analitos, foram feitas as medidas na faixa de concentração crescente entre 0,005 a 2,54 mM para todos eles. Porém, sendo essas concentrações para o eletrodo sem modificação. Com a escolha dos melhores parâmetros (otimização) que envolveram as modificações e considerando principalmente a sensibilidade e perfil do voltamograma, as concentrações adotadas para análise do analito (ranitidina) ocorreram na faixa de 1 a 56,6 µM.

### **3.3.5 Avaliação do pH do meio e natureza do tampão**

Nessa avaliação, de modo inicial, foram realizadas as curvas com o padrão (analito), considerando a concentração do tampão fosfato, 200 mM. Sendo assim, sabendo-se a concentração do tampão, foram preparadas as soluções considerando os valores de pH na faixa útil e máxima capacidade do tamponante. No qual foram ajustadas para pH = 3,0; 6,0; 7,0; 8,0

e 11,0. Diante dessas soluções, o analito escolhido foi preparado em água ultrapura (1 mM) e logo após, adicionado às celas eletroquímicas que continham o eletrólito de suporte para cada condição estabelecida. Desse modo, as medições realizadas se deram na faixa de 1 a 56,6  $\mu\text{M}$ .

De modo complementar, também foram realizadas curvas com o mesmo analito, porém utilizando mais dois tipos de tampões que tivessem a faixa útil (eficiência tamponante) ou a máxima capacidade tamponante próxima ao  $\text{pH} = 7$ . Sendo assim, empregou-se dois sistemas, um na presença do tampão MES e o outro sistema com tampão HEPES, ambos 200 mM com  $\text{pH}$  ajustado para 7. A preparação da curva do analito (ranitidina) ocorreu da mesma forma, em termos de concentração, como feita para avaliação do  $\text{pH}$ .

### 3.3.6 Avaliação da concentração do tampão

Nessa avaliação que envolve a concentração do tampão, foram feitas mais seis curvas com o mesmo padrão (ranitidina), sendo cada uma delas realizada com a concentração do tampão fosfato na condição de 5 / 10 / 25 / 50 / 100 e 200 mM. Neste sentido, o padrão foi preparado em água ultrapura e após isso, foram feitas adições de determinados volumes do mesmo, perfazendo uma faixa de concentração de 7 a 600  $\mu\text{M}$ . Por fim, foram construídas as curvas, no qual possibilitou avaliar a sensibilidade (coeficiente angular) e perfil dos voltamogramas de cada análise para fosse feita a escolha da melhor condição.

### 3.3.7 Avaliação da proporção MWCNTs : CdSe/CdS (mg)

Nessa avaliação, o mesmo sensor baseado nos materiais nanotubos de carbono de paredes múltiplas denominado agora MWCNTs e *quantum dots* CdSe/CdS foi preparado para cada proporção. Obedecendo as seguintes relações (MWCNTs : CdSe/CdS), em miligramas: 1:0; 1:0,2; 1:0,5 e 1:1. Sendo assim, foram produzidas as respectivas curvas pra cada condição, feita a interpolação  $I_p$  x concentração do analito e decidido a melhor proporção em função da sensibilidade da resposta eletroquímica.

### 3.3.8 Análise dos possíveis interferentes

As espécies utilizadas como possíveis interferentes foram avaliadas individualmente numa cela eletroquímica contendo 29,1  $\mu\text{M}$  do analito (ranitidina). Para isso, cada possível interferente apresentava uma concentração dez vezes maior (291  $\mu\text{M}$ ). Sabendo-se essas condições, era avaliado o sinal da corrente de oxidação do analito por VPD, na ausência e presença desse possível interferente, no qual possibilitou calcular o RSD (%) para os sinais obtidos e avaliar de fato se ocorre interferência na resposta eletroquímica.

### 3.3.9 Ensaio de recuperação e análise das formulações farmacêuticas

No ensaio de recuperação, foi preparada uma amostra de urina sintética enriquecida com ranitidina. As concentrações analisadas do analito se deram pela técnica VPD e foram 29,1 e 38,5  $\mu\text{M}$ . Para cada concentração realizou-se triplicata, em seguida, o RSD (%) e a porcentagem de recuperação foram calculados considerando o valor da concentração adicionada e encontrada (média das três medições), possibilitando inferir sobre o efeito de matriz.

As formulações farmacêuticas foram analisadas diretamente pela técnica de VPD utilizando o sensor proposto. Para isso, tendo como base o preparo dos medicamentos Ranivet e manipulação com concentrações, respectivamente 10 e 9,54 mM, que em seguida foram diluídos para 1 mM, foram retirados 150  $\mu\text{L}$  de cada amostra (1mM) e adicionados às respectivas celas eletroquímicas que continham 5 mL do eletrólito de suporte (tampão fosfato 200 mM, pH = 7). Assim, foi calculado o percentual de recuperação e o RSD (%) entre a concentração preparada e o valor obtido de acordo com a equação da reta produzida no dia.

### 3.3.10 Análise por Espectroscopia de Impedância Eletroquímica (EIS)

A caracterização da atividade eletroquímica por espectroscopia de impedância eletroquímica (EIS) foi realizada para o sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV e para o eletrodo de carbono vítreo sem modificação. A solução utilizada como sonda tinha concentração 2 mmol L<sup>-1</sup> e era composta de K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] e K<sub>4</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] (1:1) em KCl 0,1 mol L<sup>-1</sup>. Através disso, para a realização das medidas utilizando potencial fixo, aplicou-se um potencial de circuito aberto (OCP) de aproximadamente 0,222 V, faixa de frequência de 0,1 Hz a 100 kHz (10 pontos por década) e um potencial de perturbação de 10 mV.

### 3.3.11 Análise morfológica por Microscopia Eletrônica de Varredura e Raman

Na análise morfológica do material à base de nanotubos de carbono de paredes múltiplas e *quantum dot* CdSe/CdS por microscopia eletrônica de varredura (MEV), obteve-se as imagens aplicando diferentes ampliações (1000 e 20.000x) e para análise por espectroscopia Raman foi aplicada uma excitação do material com base na linha de laser num comprimento de onda de 532 nm.

### 3.3.12 Tratamento estatístico dos dados

Nessa etapa foram empregados o programa OriginLab versão 9.0 (Northampton, USA) e o Excel 2016 (Microsoft Office) para tratamento estatístico dos resultados obtidos. Para otimização dos diferentes parâmetros analíticos foi empregado principalmente como critério de

escolha o coeficiente angular da respectiva curva analítica, assim como o perfil voltamétrico relacionado à determinada condição de estudo. A curva analítica avaliada foi construída com o mínimo de cinco pontos, em triplicata, de acordo com a equação:  $I (\mu A) = aC_{MED} + b$ , em que  $I$  é o valor de intensidade de corrente de pico, dada em microampère,  $C_{MED}$  a concentração do medicamento (padrão),  $a$  o coeficiente angular da curva analítica e  $b$  o coeficiente linear. O coeficiente de correlação linear ( $r$ ) também foi calculado, e por meio de seu valor foi possível avaliar o quão os pontos da curva estão dispostos para uma tendência linear. Além desses parâmetros, também foi avaliado o potencial, em volts (V), em que cada medicamento apresentou sinal redox. Nas etapas de otimização esse valor foi analisado e utilizado como um dos indicativos sobre a facilidade ou dificuldade do processo redox. Os cálculos relativos aos limites de detecção ( $3\sigma$ ) e de quantificação ( $10\sigma$ ) foram realizados de acordo com as seguintes equações,  $LD = 3 sb/a_c$  e  $LQ = 10 sb/a_c$ , onde  $sb$  equivale ao desvio padrão do branco analítico ( $n = 10$ ), enquanto  $a_c$  corresponde ao coeficiente angular da curva analítica empregada. O desvio padrão relativo (RSD) foi calculado de acordo com a equação:  $RSD = (sp/xp) \times 100$ , onde  $sp$  equivale ao desvio padrão de determinado padrão analítico dentro da faixa linear e  $xp$  corresponde ao valor médio encontrado para este padrão. (MILLER; MILLER, 2010).

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 4.1 Avaliação qualitativa do captopril, flucloxacilina, amoxicilina, N-Acetil-L-cisteína e ranitidina por meio da técnica de voltametria cíclica.

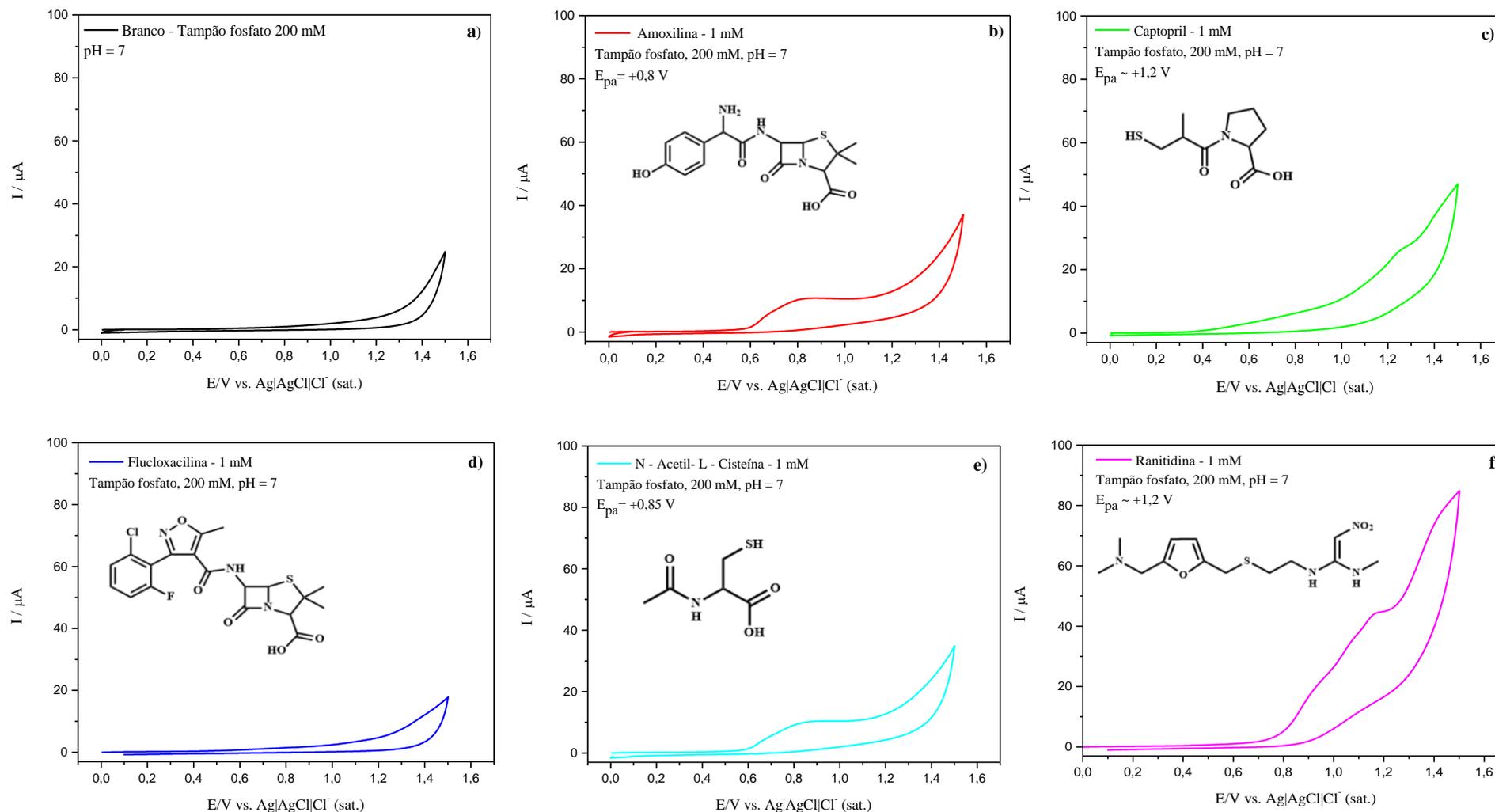
Inicialmente, afim da obtenção de dados qualitativos por medidas eletroquímicas, a técnica de voltametria cíclica foi aplicada. Para isso, uma faixa de potencial (0 a +1,4 V) empregando ECV como eletrodo de trabalho sem modificação com velocidade de varredura de 50 mV/s foi avaliada. Sendo os padrões empregados: captopril, flucloxacilina, amoxicilina, N-Acetil-L-cisteína e por fim, ranitidina. Todas essas preparadas em tampão aquoso fosfato, com concentração de 200 mM e pH = 7.

Cabe salientar que, outras medidas no sentido catódico também foram realizadas e, para isso, aplicando-se o procedimento da passagem de gás nitrogênio para não ter influência da redução do gás oxigênio presente no ar atmosférico. No entanto, para esses medicamentos utilizados, não foram observados sinais de redução nos voltamogramas, o que permitiu decidir que as avaliações posteriores empregariam a medição no sentido da oxidação.

Os resultados obtidos são demonstrados na Figura 9, no qual em cada voltamograma é apresentada a espécie utilizada, por meio de sua estrutura, e a sua respectiva concentração para essa medida. De um modo geral, é possível observar que praticamente todas as espécies apresentaram sinal de oxidação, com exceção, da flucloxacilina, possivelmente por não apresentar hidroxilas fenólicas ou ainda grupamentos amino disponíveis para o processo de oxidação.

Esses sinais, observando-se os voltamogramas da Figura 9, se deram entre um potencial de +0,6 e +1,2 V, a depender da espécie e de seus respectivos grupos eletroativos. Avaliando diferentes trabalhos encontrados na literatura, espécies que dispõem de hidroxilas fenólicas, apresentam sinal de oxidação em aproximadamente +0,8 até +1,0 V, a depender da condição de pH utilizado no meio. Além disso, pode-se encontrar trabalhos que utilizaram somente eletrodo de carbono vítreo para estudos com ranitidina e, foi relatado, que grupamentos amino apresentam sinal na faixa +0,8 a +1,2 V a depender do grau de substituição da espécie analisada (PFAFFEN; ORTIZ, 2010; SILVA, 2017).

**Figura 9 – Voltamogramas obtidos por voltametria cíclica (tampão fosfato 200 mM, pH=7) para a espécies (1 mM): a) Tampão fosfato, b) Amoxicilina, c) Captopril, d) Flucloxacilina, e) N-Acetil-L-Cisteína e f) Ranitidina em ECV sem modificação.**



Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

Sendo assim, diante dos resultados a respeito do indicativo eletroquímico para as referidas espécies, foram analisados outros parâmetros para direcionar a pesquisa. Esses, constituíram-se em: perfil do voltamograma e a corrente de pico anódica. A ranitidina (RAN), foi aquela que apresentou o maior sinal de corrente de pico, em torno de 40  $\mu\text{A}$ , indicando um aumento de quatro vezes quando comparada, por exemplo, com o sinal da amoxicilina. Além disso, um outro ponto foi observado no voltamograma da RAN, em que seu pico foi mais largo, indicativo de um sinal com baixa resolução, necessitando de outra técnica eletroquímica para se ter mais informações.

Diante disso, observando-se o sinal de corrente de pico anódica, a RAN apresenta-se como um possível analito de maior sensibilidade frente ao ECV, permitindo, assim expandir para outros estudos, com intuito de obter um sensor eletroquímico sensível, seletivo e com rápida determinação. Contudo, por meio do estudo da voltametria cíclica, foram fornecidas informações qualitativas, sendo necessários mais dados para de fato escolher a melhor espécie a se trabalhar.

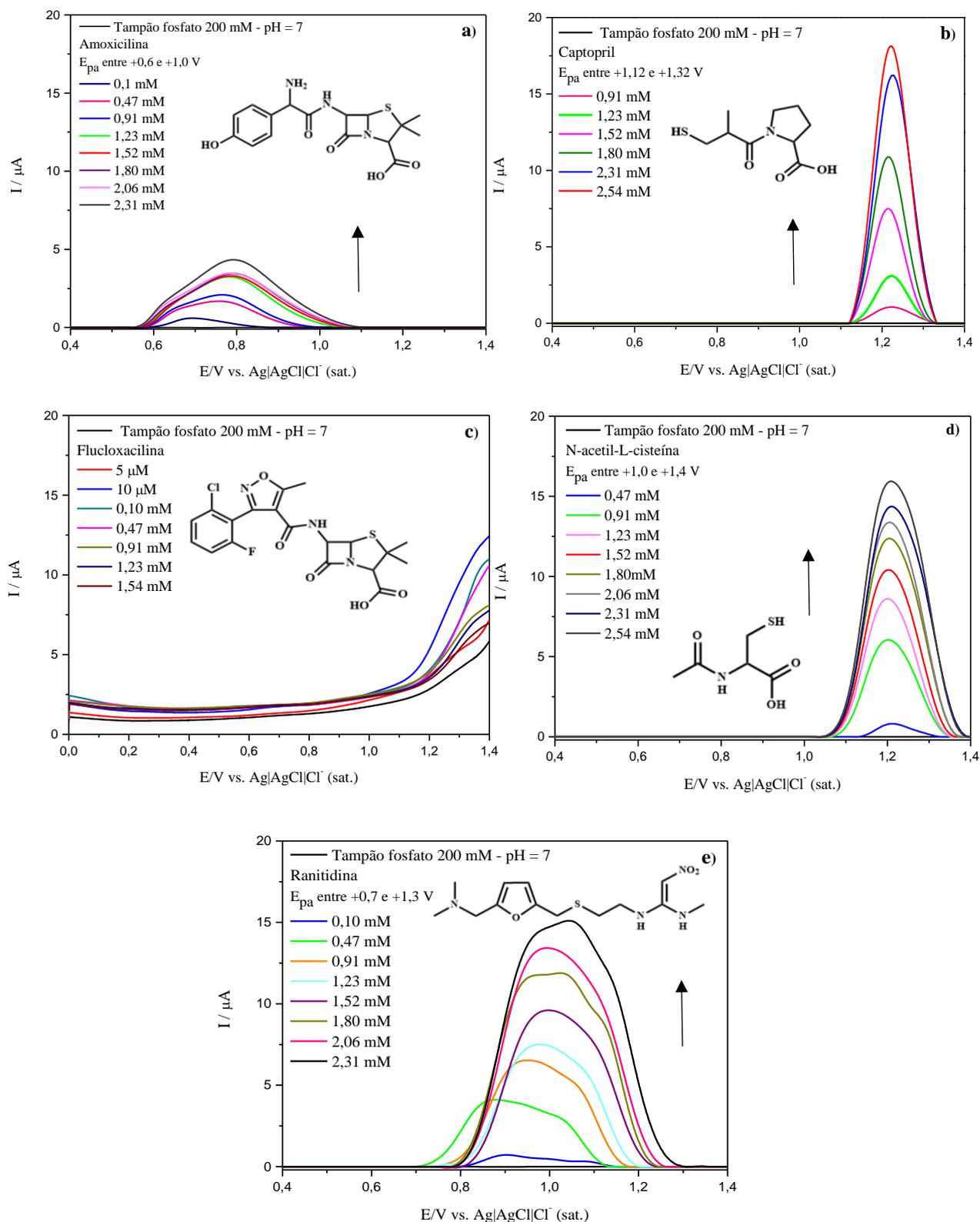
#### **4.2 Avaliação dos medicamentos por meio de Voltametria de Pulso Diferencial**

Após as informações mencionadas anteriormente sobre a voltametria cíclica, se fez necessário a aplicação da voltametria de pulso diferencial, VPD, por ser uma técnica que apresenta maior sensibilidade. Esta, pode atingir níveis na ordem de  $10^{-8}$  mol/L, trabalhar com maior fidelidade quanto à análise da corrente propriamente dita do medicamento (corrente faradáica) e ainda, reduzir de forma exponencial a corrente capacitiva (ELGRISHI *et al.*, 2018; PACHECO *et al.*, 2013; WESTBROEK, 2005).

Para isso, foram realizadas as medidas por meio de VPD empregando como parâmetro base, o tampão fosfato 200 mM, pH = 7. A condição estabelecida para a faixa de potencial, se deu entre 0 e +1,4 V com a velocidade de varredura determinada pelo software sendo 10,7 mV/s. De posse dessas informações, construíram-se curvas com os padrões já mencionados, obedecendo as adições dos analitos para concentrações entre 0,005 a 2,54 mM.

Os resultados obtidos são demonstrados na Figura 10, no qual são relatados os dados referentes ao comportamento de cada medicamento por meio da VPD em diferentes concentrações. Concomitantemente, por meio do comportamento eletroquímico foi possível realizar uma interpolação linear entre a concentração do analito/medicamento ( $C_{\text{MED}}$ ) versus a corrente de pico ( $I_p$ ) com o intuito de se obter as equações de reta e assim inferir sobre diferentes dados, principalmente sobre sensibilidade da técnica para cada medicamento.

**Figura 10 – Voltamogramas por meio da VPD (tampão fosfato 200 mM, pH = 7) dos medicamentos: a) Amoxicilina, b) Captopril, c) Flucloxacilina, d) N-Acetil-L-Cisteína e e) Ranitidina em ECV sem modificação.**



Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

Observando-se a Figura 10, foi possível constatar que a maioria dos medicamentos apresentou sinal crescente de corrente com o aumento de sua concentração. Esses processos de oxidação são aqueles similares ao relatado no estudo anterior (voltametria cíclica), porém a VPD por ser uma técnica mais sensível e que mede realmente a corrente oriunda do processo de oxidação, tem a tendência de apresentar sinais (picos) com melhor resolução (PACHECO *et al.*, 2013).

Desse modo, para análise da sensibilidade, realizou-se a interpolação dos dados para obtenção das equações das retas para os respectivos analitos, através destas, são comparados principalmente o coeficiente angular de cada curva. No qual, reflete a sensibilidade da aplicação da técnica frente a essas espécies. Sendo assim, na Tabela 3, são demonstrados os dados equações das retas, tais como: coeficiente angular (a) e coeficiente linear (b), a faixa linear (FL) e o valor de r, que reflete o coeficiente de correlação linear, ou ainda, a disposição dos pontos em relação à possibilidade ao comportamento linear (MILLER; MILLER, 2010).

**Tabela 3 – Parâmetros da equação da reta dos medicamentos: captopril, amoxicilina, flucloxacilina, ranitidina e N-acetil-L-cisteína.**

Composto	Equação da reta			
	$I (\mu A) = a C_{RAN} + b$			
	FL (mM)	a	b	r
<b>Captopril</b>	1,23 – 2,32	$11,30 \pm 0,60$	$- 10,10 \pm 1,20$	0,990
<b>Amoxicilina</b>	0,47 – 2,32	$1,50 \pm 0,10$	$0,90 \pm 0,15$	0,982
<b>Flucloxacilina</b>	Não apresentou sinal redox na faixa analisada			
<b>Ranitidina</b>	0,10 – 2,32	$6,25 \pm 0,20$	$0,54 \pm 0,30$	0,995
<b>N-Acetil-L-cisteína</b>	0,91 – 2,54	$5,80 \pm 0,25$	$1,20 \pm 0,45$	0,991

Fonte: elaborado pelo autor, 2022

De acordo com a equações das retas, foi possível observar o coeficiente angular e por consequência a sensibilidade para tais medicamentos. De modo inicial, o captopril apresentou a melhor sensibilidade, com um coeficiente angular em torno de 11,30. Porém, para escolha de qual analito utilizar no desenvolvimento do trabalho, foram analisados outros pontos, sendo esses, os trabalhos até então disponíveis na literatura, a clareza de seu mecanismo de oxidação, assim como a possibilidade de produzir e aplicar um sensor de fácil construção. E para isso, foi escolhida a RAN, por ser o medicamento que apresentou o segundo melhor coeficiente angular, por apresentar sensores na literatura que são laborosos e ainda por necessitar de estudos que

apresentem/proponham seu mecanismo eletroquímico (TALAY PINAR; YARDIM; ŞENTÜRK, 2018).

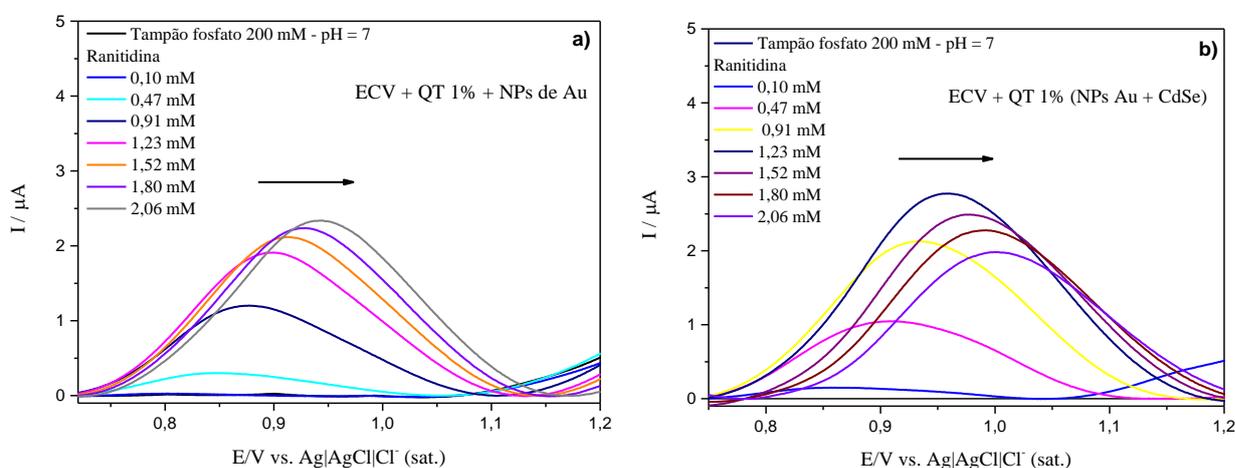
Sendo assim, desse ponto em diante, o trabalho foi focado em desenvolver e otimizar um sensor eletroquímico que atendesse esses requisitos já mencionados, sendo voltado mais precisamente para RAN. Para isso, foram realizados vários testes utilizando modificações no eletrodo de carbono vítreo que envolveram: quitosana, nanopartículas de ouro, *quantum dots*, nanotubos de carbonos e ainda a união desses materiais mencionados para que fosse possível obter um método sensível e simples. Esses resultados são demonstrados nos próximos tópicos.

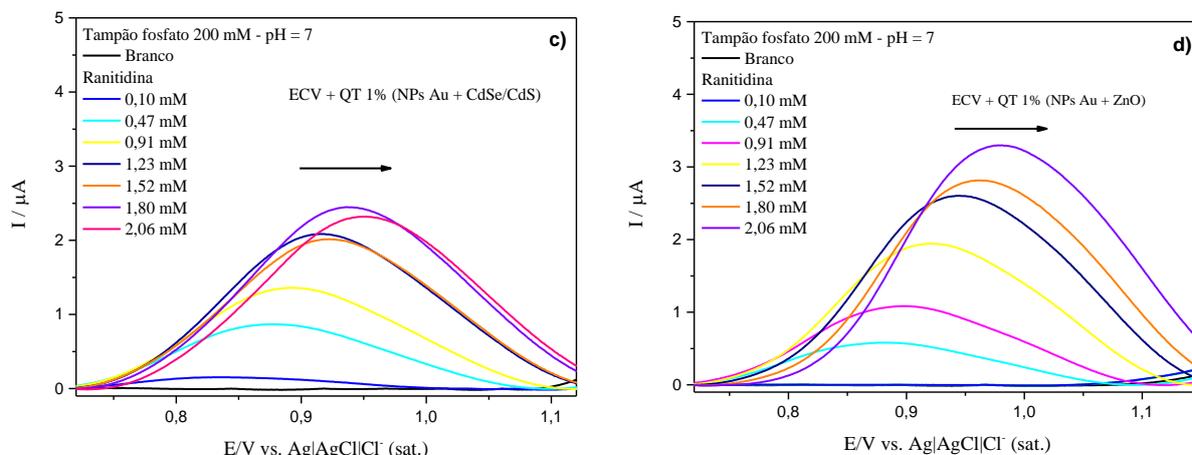
### 4.3 Análise das modificações em eletrodo de carbono vítreo (ECV)

#### 4.3.1 Modificações do ECV que envolveram quitosana.

Nessas modificações que envolveram quitosana na superfície do eletrodo, foram realizadas medidas da corrente de pico por meio da técnica de VPD, empregando até então as condições mencionadas. Nessas modificações, foram preparados quatro sistemas, são eles: quitosana 1% com nanopartículas de ouro (NPs de Au) geradas no próprio gel, quitosana com NPs de Au mais adição de CdSe, quitosana com NPs de Au com adição de CdSe/CdS e por fim, quitosana com NPs de Au com adição de ZnO. Os resultados são demonstrados na Figura 11, através dos voltamogramas que envolveram adições crescentes de RAN na faixa de 0,005 a 2,54 mM. Apesar dessa ampla faixa de concentração analisada, apenas em dois casos foi possível observar sinal de corrente para uma concentração mínima de 0,1 mM. Diante disso, os dados foram coletados e tratados para obtenção das equações das retas.

**Figura 11 – Voltamogramas por meio da VPD (tampão fosfato 200 mM, pH = 7) empregando ranitidina (0,005 a 2,54 mM) para as modificações (5  $\mu$ L): a) Quitosana 1% + NPs de Au, b) Quitosana 1% + NPs de Au + CdSe, c) Quitosana 1% + NPs de Au + CdSe/CdS e d) Quitosana 1% + NPs de Au + ZnO.**





Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

Diante dos resultados observados na Figura 11, percebeu-se que mesmo com adições de RAN ao sistema com a concentração na ordem de milimolar, ou ainda, até cerca de 2,06 mM, os sistemas não apresentaram sinal de corrente de pico comparável quando comparado com o sistema em que não houve modificação do eletrodo de carbono vítreo. O que indicou dificuldade para o processo de oxidação do analito, constatado pelo deslocamento da corrente de pico que se deu aproximadamente de +0,85 V para +0,95 V (diferença de 100 mV).

De posse dessas informações, considerou-se a corrente de pico ( $I_{pc}$ ) em cada concentração do analito para o cálculo da equação da reta. Para cada condição de modificação, se obteve a equação da reta, além de outras informações, são elas: coeficiente angular (a), coeficiente linear (b), faixa linear (FL), e a correlação linear (r). Essas informações são apresentadas na Tabela 4:

**Tabela 4 – Parâmetros da equação da reta obtidos empregando ranitidina (0,005 a 2,54 mM) e (tampão fosfato 200 mM, pH = 7) para as modificações (5 µL): Quitosana 1% + NPs de Au, Quitosana 1% + NPs de Au + CdSe, Quitosana 1% + NPs de Au + CdSe/CdS e Quitosana 1% + NPs de Au + ZnO.**

Tipo de modificação	Equação da reta			
	$I (\mu A) = a C_{RAN} + b$			
	FL (mM)	a	b	r
QT 1% + NPs de Au	1,23 – 2,06	$0,50 \pm 0,06$	$1,30 \pm 0,10$	0,990
QT 1% + NPs de Au + CdSe	0,10 – 1,23	$2,35 \pm 0,06$	$-0,06 \pm 0,05$	0,998
QT 1% + NPs de Au + CdSe/CdS	0,10 – 1,80	$1,30 \pm 0,08$	$0,13 \pm 0,09$	0,994
QT 1% + NPs de Au + ZnO	0,47 – 2,06	$1,80 \pm 0,15$	$-0,32 \pm 0,18$	0,990

Fonte: elaborado pelo autor, 2022.

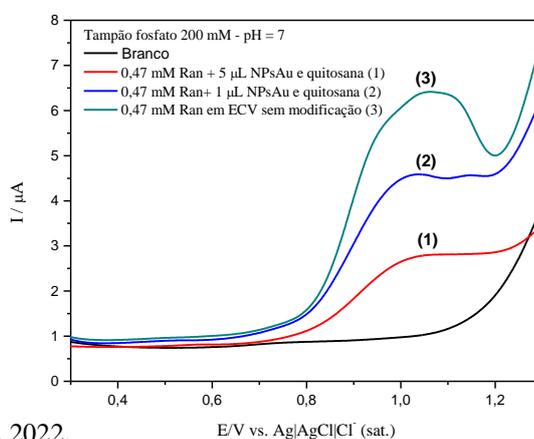
Por meio das informações fornecidas pela Tabela 4, foi possível constatar que as modificações que envolveram o gel de quitosana não amplificaram o sinal para medição do analito e, por consequência, a sensibilidade do método empregando as outras modificações listadas na Tabela 4.

Comparando os coeficientes angulares entre as modificações que envolveram QT, a modificação que envolveu apenas QT 1% + NPs de Au foi o que apresentou a menor sensibilidade, contudo, com adição de nanopartículas ao meio, essa sensibilidade foi aumentada, mas ainda não apresentando valores absolutos maiores que o eletrodo sem modificação. Indicando que na verdade, o gel de quitosana em todas as modificações dificultou o processo de oxidação, e isso se deu em função do processo de síntese das NPs de Au, que necessitava da formação desse gel (1% m/v) e ao ser adicionado à superfície do eletrodo, era criado um filme que dificultava o processo redox do analito.

Essa constatação também pode ser vista observando a Figura 12, em que foram realizados testes em três medidas distintas, sendo a primeira no eletrodo sem modificação, a segunda adicionando 5  $\mu\text{L}$  do gel com NPs de Au e a terceira adicionando 1  $\mu\text{L}$  do gel com NPs de Au. Todas essas medidas, frente a uma concentração fixa de RAN (0,47 mM).

Na tentativa de melhorar esse contato, os *quantum dots* foram adicionados ao gel, mas não se obteve êxito. Desse modo, esse tipo de modificação foi descartada e a partir desse momento foram iniciadas as modificações envolvendo nanotubos de carbono, que até então não foram observados trabalhos utilizando esses NTC associados a esses *quantum dots* para determinação de RAN.

**Figura 12 – Voltamograma por meio da VPD (tampão fosfato 200 mM, pH = 7) empregando ranitidina (0,47 mM) para as condições em eletrodo: (1) 5  $\mu\text{L}$  de quitosana 1% + NPs de Au, (2) 1  $\mu\text{L}$  de quitosana 1% + NPs de Au e (3) Eletrodo de carbono vítreo (ECV) sem modificação.**



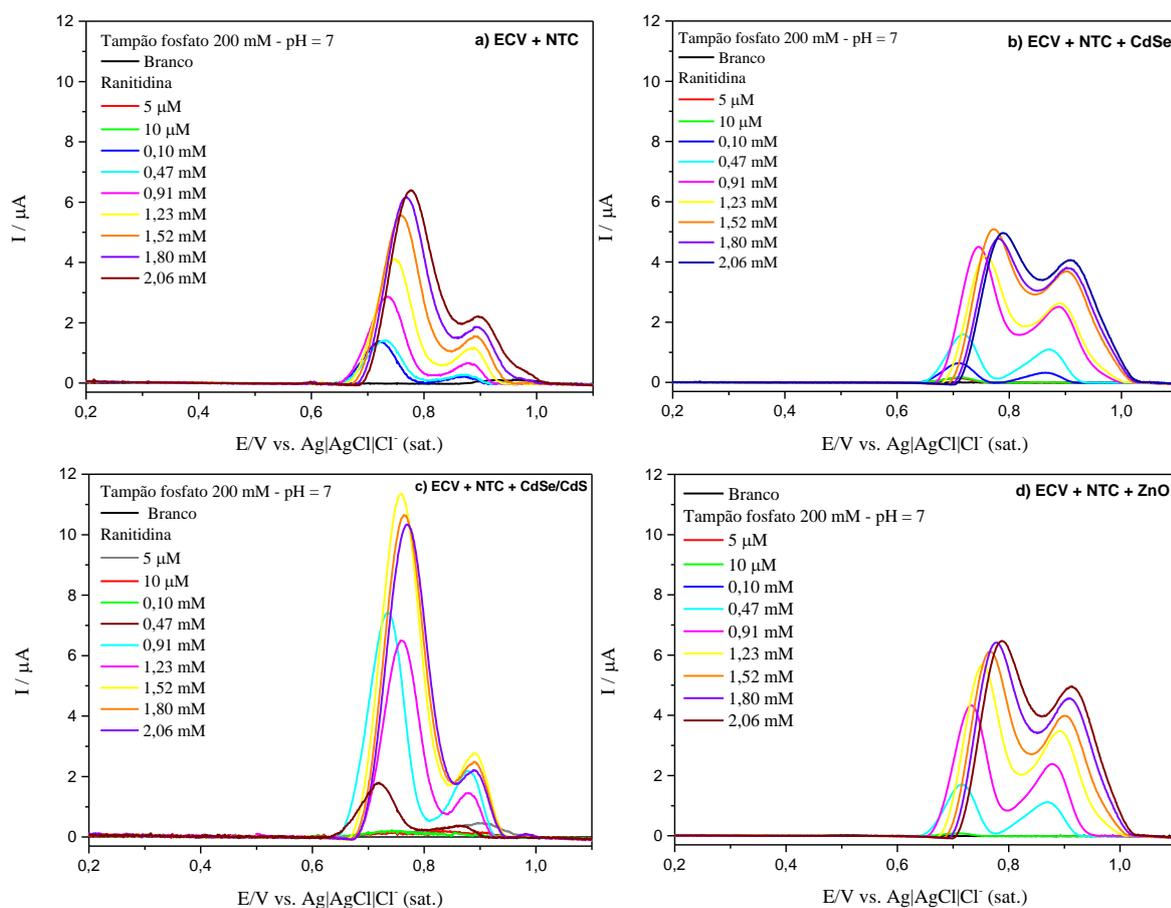
Fonte: elaborado pelo autor, 2022.

### 4.3.2 Modificações do ECV que envolveram nanotubos de carbono.

Nas modificações que envolveram a presença de nanotubos de carbono (NTC), as condições utilizadas para realização das medidas, se deram da mesma forma que foram empregadas para as modificações com QT, sendo essas, tampão fosfato 200 mM, pH = 7 e VPD aplicando potencial entre 0 e +1,4 V. Na aplicação, inicialmente, da construção das curvas padrão, a RAN foi adicionada aos sistemas de modo crescente, obedecendo a faixa de concentração entre 0,005 e 2,06 mM.

As modificações que foram aplicadas no ECV e que envolveram NTC para determinação de RAN, foram as seguintes: primeira modificação apenas com NTC, a segunda envolveu NTC com CdSe, a terceira, NTC com CdSe/CdS e por último a modificação com NTC e ZnO. Os voltamogramas produzidos para as respectivas modificações são demonstrados na Figura 13:

**Figura 13 – Voltamogramas por meio da VPD (tampão fosfato 200 mM, pH = 7) empregando ranitidina (0,005 a 2,06 mM) para as modificações do eletrodo: a) ECV com NTC, b) ECV com NTC e CdSe, c) ECV com NTC e CdSe/CdS e d) ECV com NTC e ZnO.**



Fonte: elaborado pelo autor, 2022.

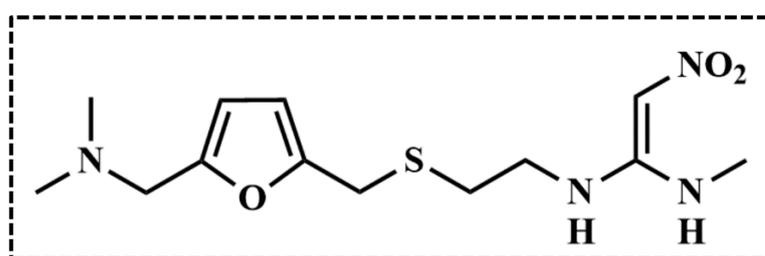
Diante dos resultados obtidos e observando os voltamogramas da Figura 13, foi possível constatar que as modificações que envolveram NTC se mostraram mais eficientes quando comparadas com as modificações que tiveram a presença de QT, pois os valores de corrente de pico foram superiores quando utilizadas as mesmas concentrações do analito RAN.

Complementarmente, já é sabido em outros trabalhos que envolvem NTC, que ocorre a melhora em níveis de determinação de várias espécies e também, devido ao aumento da área superficial quando realizada a modificação em ECV. Desse modo, tendo ideia da melhora significativa empregando NTC nos sistemas, essas avaliações se tornaram de grande valia (SILVA, 2012, 2017).

E assim, do ponto de vista dos resultados, foi possível observar a presença de picos mais definidos e a presença de um segundo pico em torno de +0,85 V. Já foi demonstrado que picos de oxidação de grupamentos amino ocorrem entre +0,8 e +1,2 V a depender dos grupamentos adjacentes e das condições, em termos de pH, no qual estas espécies estão inseridas (PFAFFEN; ORTIZ, 2010).

Porém, pode-se inferir que o grupamento da amina terciária da ranitidina (Figura 14), apresenta maior sinal (corrente) de oxidação em torno de +0,75 V, fato idêntico foi relatado no trabalho de Talay Pinar, Yardim e Şentürk (2018). De modo similar, apresentando sinal em torno de +0,85 V, pode-se indicar que esse pico está relacionado às aminas secundárias, visto que se apresenta em corrente de pico menor, podendo associar a questão do grupo nitro apresentar um efeito de retirada de elétrons, dificultando o processo de oxidação e provocando o deslocamento para valores mais positivos de potencial (CAREY, 2011; CHOLERTON *et al.*, 1984; SOLOMONS; FRYHLE, 2012; TALAY PINAR; YARDIM; ŞENTÜRK, 2018).

**Figura 14 – Estrutura da Ranitidina.**



Fonte: elaborado pelo autor, 2022

Ainda observando os voltamogramas da Figura 13, mais precisamente o voltamograma (c), foi possível ter como conclusão que a modificação que envolveu NTC e o *quantum dot core-shell* (núcleo-casca) CdSe/CdS se apresentou mais eficiente no processo de oxidação do analito RAN, visto que as correntes de pico foram maiores, para as mesmas concentrações, quando comparadas com os sistemas que envolveram as outras modificações, por exemplo, com

o sistema que apresenta apenas NTC, no qual as correntes de pico chegaram a ser 50 % menores, em números absolutos. Sendo assim, um grande indicativo de que a modificação que envolveu CdSe/CdS seja mais eficiente para esse grupo de modificações. Além disso, as propriedades desses *quantum dots* do tipo núcleo-casca, viabilizam o processo de condução dos elétrons até a detecção propriamente pelo sistema eletroquímico, pois na literatura é abordado como um tipo de QD otimizado, no qual corrige imperfeições na superfície de um QD comum. Neste sentido, funciona aumentando a área eletroativa do eletrodo e por consequência amplificando o processo redox. O que pode estar associado aos maiores valores de corrente de pico (FARZIN; ABDOOS, 2020).

Porém, para se ter mais informações a respeito da sensibilidade e outros parâmetros essenciais para efeitos comparativos, foram desenvolvidas as equações da reta referentes a cada sistema modificado, e assim, esses dados são demonstrados na Tabela 5.

**Tabela 5 – Parâmetros das equações da reta empregando ranitidina (0,005 a 2,54 mM) e tampão fosfato 200 mM, pH = 7 para as modificações: NTC, NTC com CdSe, NTC com CdSe/CdS e NTC com ZnO.**

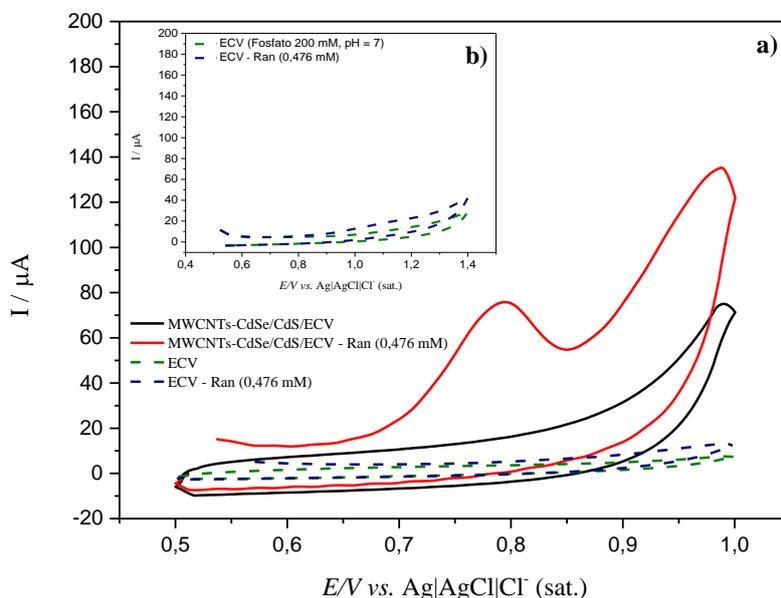
Tipo de modificação	Equação da reta			
	$I (\mu\text{A}) = a C_{\text{RAN}} + b$			
	F. L	a	b	r
NTC	0,47 – 1,8 mM	$3,72 \pm 0,19$	$- 0,41 \pm 0,25$	0,996
NTC + CdSe	0,01 – 1,52 mM	$3,23 \pm 0,08$	$0,18 \pm 0,07$	0,999
NTC + CdSe/CdS	0,01 – 1,8 mM	$5,93 \pm 0,35$	$- 0,43 \pm 0,45$	0,995
NTC + ZnO	0,1 – 1,52 mM	$4,50 \pm 0,40$	$- 0,20 \pm 0,40$	0,990

Fonte: elaborado pelo autor, 2022

Pelos dados da Tabela 5, constatou-se que a modificação que envolveu CdSe/Cds foi a escolhida por apresentar a maior sensibilidade, cerca de 25% maior, quando comparada à segunda melhor sensibilidade, que utilizou a modificação NTC com ZnO na superfície do eletrodo. Sabendo-se isso, parâmetros como: sensibilidade e perfil do voltamograma tinham sido pontos cruciais para decisão de qual modificação utilizar. No entanto, para ampliar as informações sobre o material escolhido e por consequência o sensor, outros parâmetros foram avaliados.

Adicionalmente para atestar a melhoria do processo redox do sensor escolhido, que envolve NTC e CdSe/CdS (MWCNTs-CdSe/CdS/ECV), foi realizada uma análise comparativa por VC na ausência e presença do analito (ranitidina) numa concentração de 0,476 mM. Sendo assim, os voltamogramas desenvolvidos são demonstrados na Figura 15.

**Figura 15 – Voltamogramas cíclicos para ECV e o sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV na presença e ausência de Ran (0,476 mM), tampão fosfato 200 mM e pH = 7, sendo de 0,5 a 1,0 V (a) e de 0,5 a 1,4 V (b).**



Fonte: elaborado pelo autor, 2022

É possível notar por meio da Figura 15 que a resposta do sensor eletroquímico desenvolvido praticamente quadruplicou (20 para 76  $\mu\text{A}$ ) quando comparada com a corrente gerada no processo de oxidação que envolveu apenas o ECV. Além disso, foi possível observar que o potencial de oxidação deslocou negativamente, de aproximadamente +1,14 V para +0,79 V, ECV e MWCNTs-CdSe/CdS/ECV, respectivamente, tendo um deslocamento de 350 mV. Tal feito, indica a eficiência, melhoria da resposta gerada e a grande capacidade de detecção de RAN empregando o sensor proposto (SILVA *et al.*, 2016).

Nesse sentido, a morfologia do material, características/comportamento eletroquímico do sensor frente à RAN, a otimização dos parâmetros analíticos e aplicação em amostras reais/sintéticas foram realizadas. Para isso, a partir desse momento o sensor escolhido passa a ser identificado como MWCNTs-CdSe/CdS/ECV, devido à utilização de nanotubos de paredes múltiplas juntamente com *quantum dots* (CdSe/CdS) na superfície do ECV.

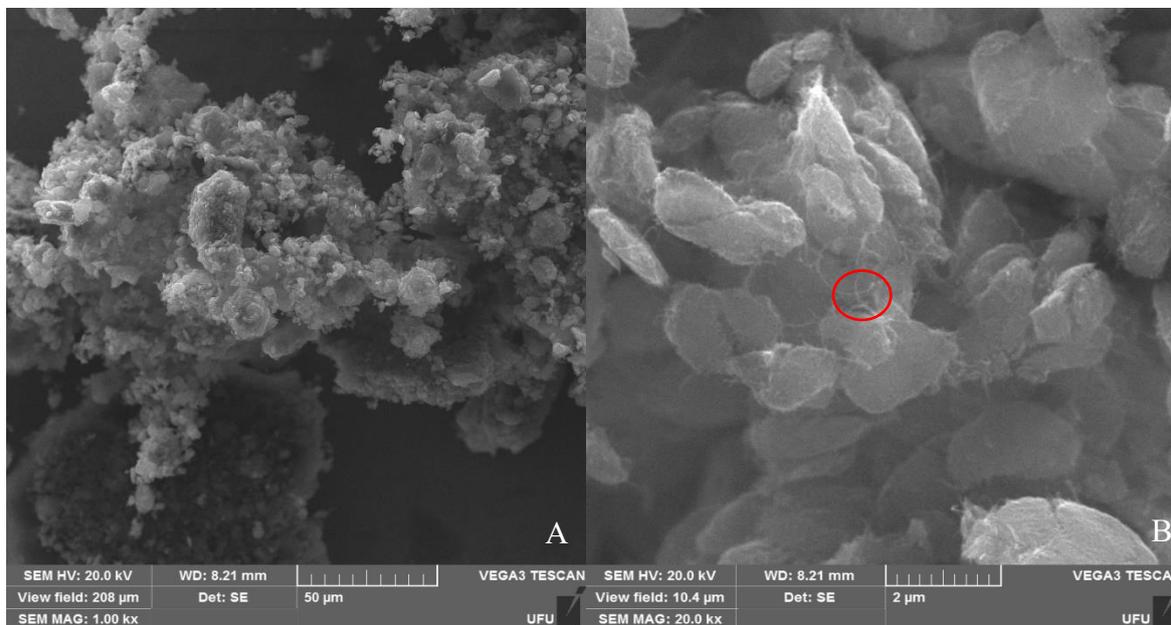
#### **4.4 Caracterização morfológica do nanomaterial MWCNTs-CdSe/CdS por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Raman.**

##### **4.4.1 – Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)**

A microscopia eletrônica de varredura foi realizada para mistura dos nanomateriais (MWCNTs e CdSe/CdS) com a prerrogativa da avaliação superficial, para isso, a análise

ocorreu aplicando-se diferentes ampliações. As imagens obtidas podem ser observadas na Figura 16.

**Figura 16 – Imagens obtidas por microscopia eletrônica de varredura para o nanomaterial (MWCNTs-CdSe/CdS) (A) 1.000x de ampliação e (B) 20.000x de ampliação.**



Fonte: elaborado pelo autor, 2022

Observando a Figura 16(A), é possível notar que a superfície do nanomaterial analisado se apresenta uniformemente, assim como com regiões levemente porosas e rugosas, que possibilitam ampliar a área eletroativa do eletrodo base. Na Figura 16(B), com a ampliação em 20.000x, fica evidente o aparecimento dos MWCNTs, por meio da formação de fios ou espécies tubulares (ver marcação vermelha – Figura 16(B)). Além disso, pode ser constatado o aparecimento de grânulos juntamente com a presença dos MWCNTs, o que indica o recobrimento das nanopartículas de CdSe/CdS por esses nanotubos de carbono.

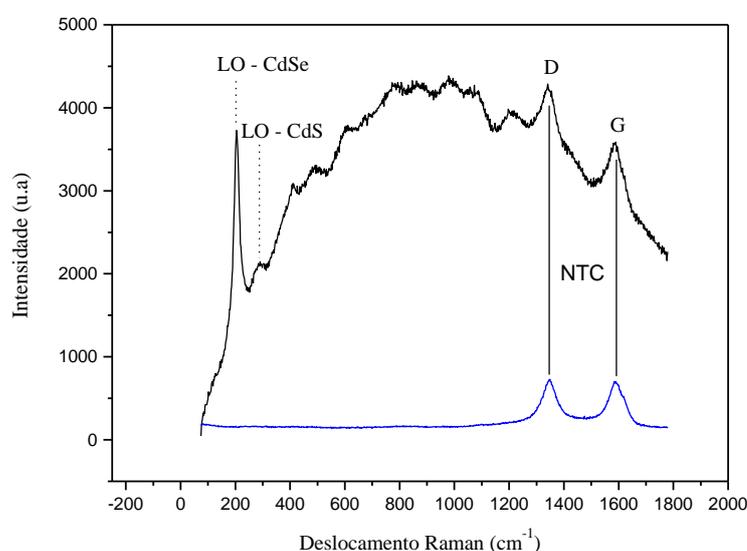
Tal feito, possibilita associar as propriedades já mencionadas dos MWCNTs para aumentar área superficial do eletrodo base com as propriedades de transferência eletrônicas dos *quantum dots*, permitindo gerar material eletródico que seja sensível, estável e eficiente. Por fim, para atestar significativamente a presença dos *quantum dots* de CdSe/CdS, bem como a manutenção da natureza de ambos nanomateriais, foi aplicada a técnica de microscopia Raman.

#### 4.4.2 – Espectroscopia Raman

A espectroscopia Raman é uma técnica não invasiva e sem contato que permite elucidar os aspectos estruturais e características do material que se pretende analisar, para isso, é utilizado um laser num comprimento de onda fixo para que seja possível observar o espalhamento inelástico da luz ao incidir nesse material (JORIO; SAITO, 2021). Esta técnica,

também permite, por exemplo, a diferenciação entre as diferentes formas alotrópicas do carbono, tais como: grafite, nanotubos de carbono e carbono amorfo (ALVES *et al.*, 2012). Neste sentido, com intuito de atestar a presença dos nanomateriais (CdSe/CdS e nanotubos de carbono), o material eletródico proposto foi analisado por Espectroscopia Raman, aplicando-se um laser com comprimento de onda ajustado para 532 nm. O resultado pode ser observado na Figura 17.

**Figura 17 – Espectro Raman do material (nanotubos de carbono e CdSe/CdS) com laser ajustado para 532 nm.**



Fonte: elaborado pelo autor, 2022

Na Figura 17, foi possível notar, inicialmente, que a luminescência dos QDs influenciou na linha de base do espectro em preto, provocando tal aumento. Contudo, nota-se as bandas que remetem aos nanotubos de carbono aparecendo num deslocamento raman na faixa de 1300 a 1600  $\text{cm}^{-1}$ . A banda G, oriunda dos modos vibracionais tangenciais, é observada na faixa de 1500 – 1600  $\text{cm}^{-1}$ , sendo esta, associada às camadas gráficas ordenadas. Já a banda D, pode ser visualizada entre 1300 e 1600  $\text{cm}^{-1}$  do deslocamento raman e, nesse caso, é atribuída à presença de imperfeições estruturais, sendo essas, defeitos ou até impurezas encontradas no material de interesse. Desse modo, tendo como intuito atestar a presença dos NTC no material eletródico, tal espectro demonstra a coerência com a forma estrutural deles, ao serem visualizados os picos D e G (ALVES *et al.*, 2012).

Adicionalmente, pode-se inferir que tais NTC são de paredes múltiplas MWCNTs, pois, através da análise das intensidades entre as bandas D e G, que um indicador do ordenamento estrutural, foi possível constatar que as intensidades semelhantes dessas bandas indicam grande

quantidade de defeitos estruturais e, esses efeitos, são associados às múltiplas camadas de grafite (ALVES *et al.*, 2012; COSTA *et al.*, 2008).

Além disso, o espectro abordado na Figura 17, demonstra o modo óptico longitudinal (LO) do CdSe em aproximadamente  $205\text{ cm}^{-1}$ , indicativo da formação dos *quantum dots* de CdSe. Associado a isso, a presença do LO do CdS em torno de  $281\text{ cm}^{-1}$  confirma a formação da casca do CdS em torno dos *quantum dots* de CdSe (FRANÇA *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2014a, 2014b). Dessa maneira, evidenciando que a mistura dos nanomateriais não promoveu nenhum efeito destrutivo seja para os MWCNTs quanto para as nanopartículas de CdSe/CdS, o que permite aplicá-los eficientemente como material eletrodico.

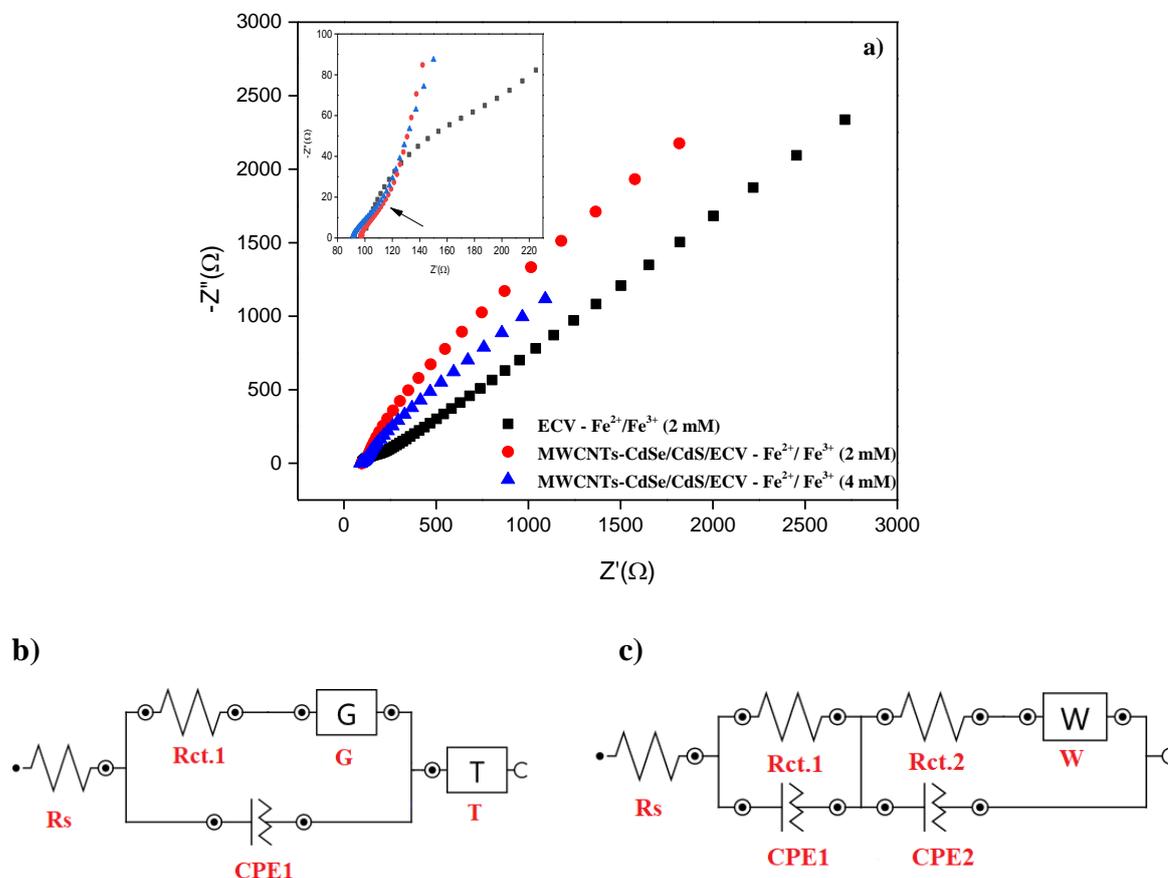
#### **4.5 Caracterização Eletroquímica do MWCNTs-CdSe/CdS/ECV**

##### **4.5.1 Caracterização por Espectroscopia de Impedância Eletroquímica (EIS)**

Nessa etapa de caracterização eletroquímica, a técnica Espectroscopia de Impedância Eletroquímica foi utilizada para estudar os fenômenos que ocorrem na interface eletrodo/solução. Sabe-se que, a parte da eletroquímica responsável pelo desenvolvimento de sensores, ou ainda, de eletrodos quimicamente modificados, buscam incessantemente por novos materiais ou nanomateriais que sejam principalmente sensíveis, seletivos e com baixo sinal de fundo frente a determinação de um dado analito. Para isso, melhorias no processo redox são rotineiramente desenvolvidas e, tal técnica, possibilita atestar detalhadamente esses efeitos benéficos (FRANÇA, 2020).

Dessa maneira, as análises desenvolvidas por espectroscopia de impedância eletroquímica foram aplicadas para avaliar, principalmente, as resistências de transferência de elétrons ( $R_{ct}$ ) dos eletrodos de trabalho (ECV) sem e com modificação (MWCNTs-CdSe/CdS), no qual, possibilitou inferir sobre a influência das nanopartículas no processo de transferência de elétrons. Essas análises empregaram a sonda redox  $K_3[Fe(CN)_6]/K_4[Fe(CN)_6]$   $2\text{ mmol L}^{-1}$  (1:1) em KCl  $0,1\text{ mol L}^{-1}$  e os gráficos construídos são demonstrados na Figura 18.

**Figura 18** – (a) espectros de impedância eletroquímica (Nyquist) para o ECV sem e com modificação (MWCNTs-CdSe/CdS/ECV), (b) circuito equivalente para o ECV sem modificação e (c) circuito equivalente para o sensor (MWCNTs-CdSe/CdS/ECV).



Fonte: elaborado pelo autor, 2022

Como é possível observar, a Figura 18(a) demonstra os gráficos de impedância obtidos para os eletrodos sem e com a presença da modificação. O gráfico referente ao ECV sem modificação, apresenta formato idêntico àquele típico de gráfico Nyquist, nesse caso, com a formação de um pequeno semicírculo nas regiões de alta frequência associado ao processo de transferência de carga e uma região linear em baixas frequências, sendo esta, atribuída ao controle de difusão. Paralelamente, o sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV demonstrou um gráfico de impedância com a tendência de formação de semicírculo menor, porém, tal efeito é discreto. Além disso, foi notada uma outra região com tendência de aparecimento de um segundo semicírculo (ver Figura 18(a)), indicando a existência de duas regiões no sensor modificado com processos cinéticos diferentes quanto à transferência de elétrons frente ao par redox ( $Fe^{2+}/Fe^{3+}$ ) (DEROCO; ROCHA-FILHO; FATIBELLO-FILHO, 2018).

Ainda neste norte, um experimento adicional empregando essa mesma sonda redox numa concentração de 4 mmol L<sup>-1</sup> (2:2) em KCl 0,1 mol L<sup>-1</sup> foi realizado com intuito de atestar

o aparecimento dessa segunda região e, como pode ser observado na Figura 18(a), o gráfico de impedância apresentou comportamento similar quando comparado com o da sonda em menor concentração. Por fim, de acordo com o encontrado na literatura, esse fator das duas regiões de transferência de elétrons pode ser associado à superfície porosa não homogênea do material no eletrodo (BARSOUKOV; MACDONALD, 2005; CINCOTTO *et al.*, 2015; DEROCO; ROCHA-FILHO; FATIBELLO-FILHO, 2018).

Sabendo-se essas informações, os gráficos de impedância foram ajustados de acordo com os circuitos equivalentes para cada condição (eletrodo sem e com modificação) afim de dimensionar as resistências de transferência de elétrons. Neste sentido, o circuito equivalente para o ECV sem modificação é demonstrado na Figura 18(b), nele, é possível notar que foi empregado um circuito equivalente de Randles com alguns ajustes. A organização se deu pela presença da resistência da solução ( $R_s$ ) em série com a combinação paralela de uma resistência de transferência de elétrons ( $R_{ct.1}$ ) e a uma impedância de Gerischer (G) com um elemento de fase constante (CPE1) em série com uma tangente hiperbólica (T). Tal ajuste de circuito permitiu obter um  $\chi^2$  (qui-quadrado) com valor relativamente baixo, igual a  $9,65 \times 10^{-3}$ , indicando a compatibilidade dos dados com o circuito proposto. Esse fator permite avaliar a divergência entre os dados obtidos (espectros de impedância) e a proposta do circuito elétrico equivalente, nesse sentido, quanto menor esse valor, mais interessante se torna (RIBEIRO, 2020).

Para o sensor produzido (MWCNTs-CdSe/CdS/ECV), o circuito equivalente (Figura 18(c)) apresentou um  $\chi^2 = 6,60 \times 10^{-4}$  e envolveu uma resistência da solução ( $R_s$ ) em série com a combinação paralela de uma resistência de transferência de elétrons ( $R_{ct.1}$ ) e um elemento de fase constante (CPE1) e em série com a combinação paralela de uma segunda resistência de transferência de elétrons ( $R_{ct.2}$ ), uma impedância de Warburg (W) com um segundo elemento de fase constante (CPE2).

Diante dessas informações, as resistências de transferência de elétrons foram comparadas considerando a concentração da sonda redox em 2 mM. A  $R_{ct.1}$  obtida para o ECV sem modificação foi  $132,5 \Omega$  e, em contra partida, a  $R_{ct.1}$  para o sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV apresentou valor igual a  $44,4 \Omega$ , uma redução de cerca de 66,5%. Tal efeito indica a melhoria da transferência de elétrons utilizando a modificação, o que irá desencadear num aumento do sinal eletroquímico devido a maior condutividade (FRANÇA, 2020).

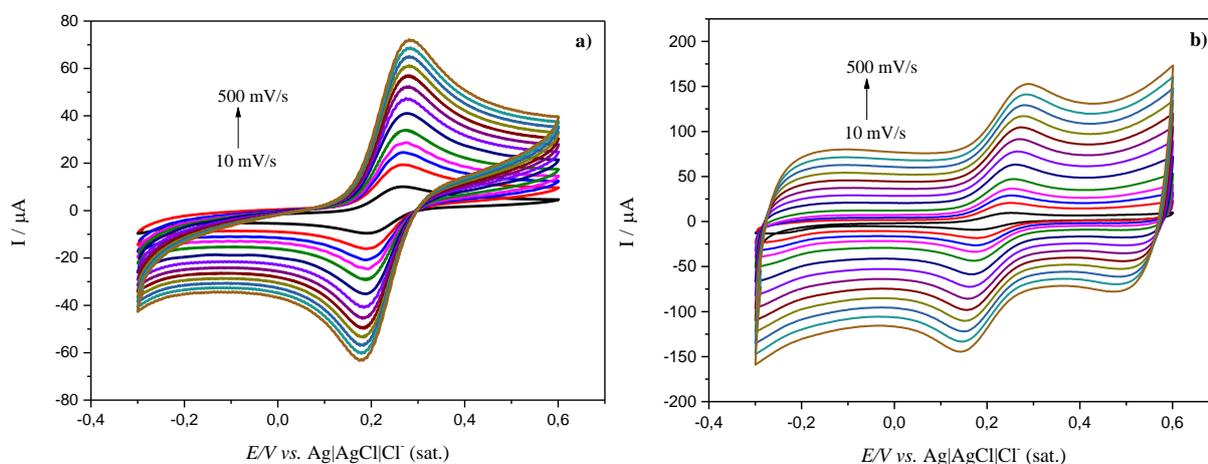
Na literatura, é abordado que os nanotubos de carbono de paredes múltiplas conferem maior área superficial e conseqüentemente área eletroativa, melhoria na condutividade elétrica e boa estabilidade. Além disso, os *quantum dots* (CdSe/CdS) são conhecidos devido seu efeito

de confinamento quântico e por consequência também melhorar a condutividade elétrica. Diante disso, a união desses nanomateriais, como proposto no presente trabalho, corrobora para o efeito sinérgico quando utilizados, evidenciando a sua potencialidade de aplicação como agentes modificadores em ECV (BEITOLLAHI *et al.*, 2013, 2014; DROZDOV *et al.*, 2013; FRANÇA *et al.*, 2016; FRANÇA, 2020; HRIOUA *et al.*, 2020; LV *et al.*, 2021; WONG *et al.*, 2020).

#### 4.5.2 – Área eletroativa e constante de transferência heterogênea de elétrons do ECV e MWCNTs-CdSe/CdS/ECV

Inicialmente, para o cálculo da área eletroativa do eletrodo ECV e do MWCNTs-CdSe/CdS/ECV foi aplicada a técnica de VC em diferentes velocidades de varredura de potencial (10 – 500 mV s<sup>-1</sup>) (Figura 19(a) e (b)) utilizando como sonda eletroquímica uma solução 1 mmol L<sup>-1</sup> de K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] e K<sub>4</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] em KCl 0,1 mol L<sup>-1</sup>. Por meio desta e da utilização da equação de Randles-Sevcik (Equação 1) as áreas foram estimadas.

**Figura 19 – Velocidade de varredura de potencial (10 a 500 mV s<sup>-1</sup>) para o eletrodo ECV (a) e MWCNTs-CdSe/CdS/ECV (b).**



Fonte: elaborado pelo autor, 2022

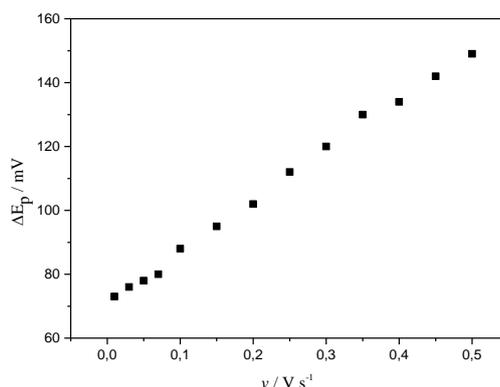
$$I_p = (\pm 2,69 \times 10^5) n^{3/2} A D^{1/2} C_o v^{1/2} \quad \text{Equação 1}$$

Sendo assim, na Equação 1,  $I_p$  corresponde a corrente de pico anódica ou catódica, em ampere (A),  $n$  o número de elétrons envolvidos no processo redox, nesse caso  $n = 1$ ,  $A$  é a área da superfície eletroativa (cm<sup>2</sup>),  $D$  é o coeficiente de difusão, que nesse cálculo empregou para Fe[(CN)<sub>6</sub>]<sup>4-</sup> ( $7,6 \times 10^{-6}$  cm<sup>2</sup> s<sup>-1</sup>),  $C_o$  é a concentração em mol cm<sup>-3</sup>, e  $v$  a velocidade de varredura de potencial (V s<sup>-1</sup>) (BARD; FAULKER, 2001; SILVA *et al.*, 2016). A interpolação da  $I_p$  vs  $v^{1/2}$  forneceu os coeficientes angulares ou as inclinações para os processos anódicos, que por sua vez, possibilitaram obter as áreas eletroativas: 0,135 cm<sup>2</sup> e 0,149 cm<sup>2</sup> para ECV e

MWCNTs-CdSe/CdS/ECV, respectivamente. A modificação proporcionou facilidade na transferência de elétrons e, um dos fatores, está associado a esse aumento de cerca de 10% da área eletroativa.

Complementarmente, para inferir sobre a melhoria da modificação na superfície do eletrodo (ECV) foi realizado o cálculo da constante de transferência heterogênea de elétrons ( $k^0$ ). Para tal, utilizou-se os dados obtidos por meio dos voltamogramas cíclicos das diferentes velocidades de varredura (Figura 19(b)). Nesta figura é notável que com o aumento da velocidade de varredura houve deslocamento do potencial de pico anódico para valores mais positivos e de modo similar, no sentido reverso, o potencial de pico catódico foi deslocado para valores mais próximos de zero. Sendo assim, este feito indica um aumento da variação do potencial de pico ( $\Delta E_p$ ) e permite inferir que para faixa de varredura analisada o sistema tendeu para comportamento quase-reversível com diferença de potencial de picos superior a 59 mV (Figura 20) (TICIANELLI; GONZALEZ, 2013).

**Figura 20 – Relação entre a diferença dos potenciais de pico ( $\Delta E_p$ ) e velocidade de varredura ( $\nu$ ) (0,01 – 0,5 V s<sup>-1</sup>).**



Fonte: elaborado pelo autor, 2022

Dispondo de todos os dados e informações mencionadas anteriormente, aplicou-se o método de Nicholson, o qual é bastante utilizado para sistemas quase-reversíveis controlados por difusão (NICHOLSON, 1965). Dessa maneira, foi possível realizar o cálculo da constante de transferência heterogênea de elétrons ( $k^0$ ) do sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV através da Equação 2.

$$\Psi = k^0[\pi D n \nu F / (RT)]^{-1/2} \quad \text{Equação 2}$$

No qual  $\Psi$  é um parâmetro cinético,  $\pi$  a constante matemática,  $D$ ,  $n$  e  $\nu$  são os mesmos parâmetros mencionados na Equação 1,  $F$  é a constante de Faraday,  $R$  a constante universal dos gases e  $T$  a temperatura termodinâmica. Para calcular os valores de  $\Psi$  para cada condição de

velocidade de varredura foi necessário relacionar tal parâmetro com  $\Delta E_p$ . Esses cálculos só foram possíveis devido à aplicação da Equação 3 idealizada por Lavagnini e colaboradores (2003).

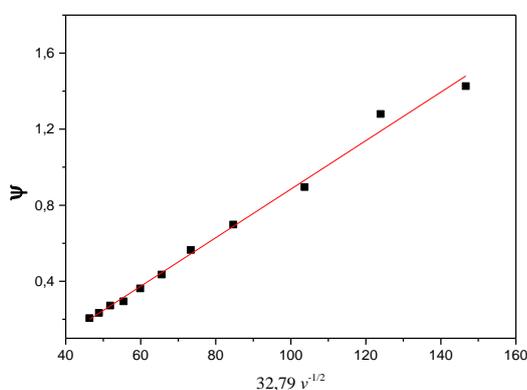
$$\Psi = (-0,6288 + 0,0021n\Delta E_p)/(1 - 0,017n\Delta E_p) \quad \text{Equação 3}$$

De posse dos valores de  $\Psi$  obtidos para cada velocidade de varredura, foi feito o desenvolvimento do gráfico de  $\Psi$  versus  $32,79 v^{-1/2}$  (Figura 21), e através da interpolação linear que se deu a partir da velocidade de  $0,05 \text{ V s}^{-1}$ , obteve-se diretamente o coeficiente angular da curva que corresponde ao valor de  $k^0$ . Cabe salientar que o valor de 32,79 corresponde aos parâmetros de uma parte da Equação 2,  $[\pi D n \nu F / (RT)]^{-1/2}$ , considerando o valor de  $\pi = 3,1415$ ,  $D = 7,6 \times 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$  para  $\text{Fe}[(\text{CN})_6]^{4-}$ ,  $n = 1$ ,  $F = 96485 \text{ C mol}^{-1}$ ,  $R = 8,314 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$  e  $T = 298,15 \text{ K}$ . Desse modo, a equação da reta obtida pela interpolação de  $\Psi$  versus  $32,79 v^{-1/2}$  é observada na Equação 4.

$$\Psi = 1,3 \times 10^{-2} (\pm 3,7 \times 10^{-4}) - 0,40 (\pm 0,03), r = 0,996 \quad \text{Equação 4}$$

Observando a equação da reta nota-se que seu coeficiente angular corresponde à constante de transferência heterogênea de elétrons, uma vez que o termo  $[\pi D n \nu F / (RT)]^{-1/2}$  já foi inserido para efeito de cálculo, sendo  $k^0$  para o sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV igual a  $1,3 \times 10^{-2} \text{ cm s}^{-1}$ , um valor cerca de 1,8 vezes maior, ou ainda, 80% maior que para o ECV, também calculado nesse trabalho ( $7,2 \times 10^{-3} \text{ cm s}^{-1}$ ). Quando comparado ao eletrodo de pasta de carbono,  $k^0 = 3,6 \times 10^{-4} \text{ cm s}^{-1}$ , esse valor foi ainda mais expressivo, cerca de 36 vezes em aumento (LAVAGNINI; ANTIOCHIA; MAGNO, 2004).

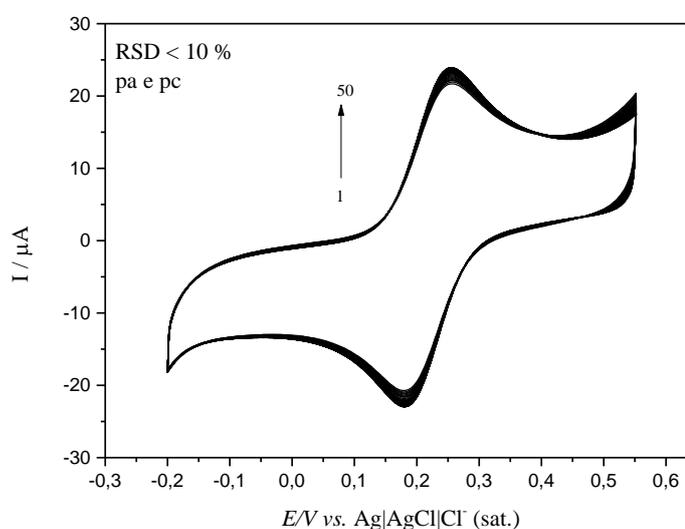
**Figura 21 – Gráfico de  $\Psi$  versus  $32,79 v^{-1/2}$  a partir do eletrodo MWCNTs-CdSe/CdS/ECV empregado em  $1 \text{ mmol L}^{-1}$  de  $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  e  $\text{KCl } 0,1 \text{ mol L}^{-1}$ .**



#### 4.5.3 – Análise da estabilidade do sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV

Para análise da estabilidade do sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV empregou-se uma solução  $1 \text{ mmol L}^{-1}$  de  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  e  $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  em  $\text{KCl } 0,1 \text{ mol L}^{-1}$  como sonda eletroquímica. Diante disso, por meio da voltametria cíclica realizou-se 50 scans na faixa de potencial de 0,2 a 0,55 V com uma velocidade de varredura fixa em  $50 \text{ mV s}^{-1}$ , o que permitiu construir os voltamogramas demonstrados na Figura 22.

**Figura 22 – Voltamogramas cíclicos obtidos em  $\nu = 50 \text{ mV s}^{-1}$  em solução  $1 \text{ mmol L}^{-1}$  de  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  e  $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  em  $\text{KCl } 0,1 \text{ mol L}^{-1}$ .**



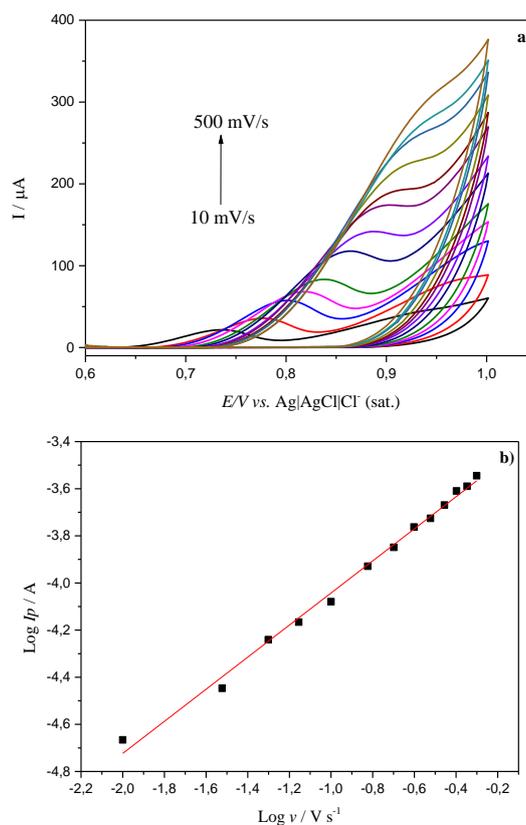
Fonte: elaborado pelo autor, 2022.

Nessa análise, foi possível observar que tanto o potencial de pico anódico quanto o catódico não se alteraram, indicando que a  $\Delta E_p$  tendeu a zero. Observando as correntes de pa e pc pode-se inferir que houve alteração durante a medição dos 50 scans, contudo, uma variação que demonstra desvio padrão relativo menor que 10%, considerando as duas correntes (anódicas e catódicas). Dessa maneira, demonstra que a fabricação do sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV e sua resposta são de alta estabilidade.

#### 4.5.4 – Tipo de processo de transporte de massa e número de elétrons envolvidos no processo de oxidação da ranitidina frente ao sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV

O estudo da taxa de varredura de potencial por VC permite coletar informações sobre o comportamento eletroquímico da RAN na interface do sensor/solução. Este, foi realizado empregando uma solução de RAN ( $500 \mu\text{M}$ ) variando a velocidade de varredura de potencial de  $10$  a  $500 \text{ mV s}^{-1}$  em tampão fosfato  $200 \text{ mM}$  ( $\text{pH} = 7$ ), Figura 23(a).

**Figura 23 – Velocidade de varredura de potencial (10 a 500 mV s<sup>-1</sup>) para o sensor e MWCNTs-CdSe/CdS/ECV (a) e (b). Ranitidina 500 μM, tampão fosfato 200 mM e pH = 7.**



Fonte: elaborado pelo autor, 2022.

Tendo em vista o comportamento dos voltamogramas cíclicos (figura 23(a)), observa-se que houve aumento da corrente de pico anódica, característico de uma reação eletroquímica, e um deslocamento do potencial de oxidação para valores mais positivos com o aumento da velocidade de varredura de potencial (WONG *et al.*, 2020). Ainda neste norte, constatou-se que nenhum pico de redução no sentido contrário da varredura de potencial foi observado, concluindo que o comportamento da RAN ocorre de modo irreversível (GREEF *et al.*, 1985; PEREIRA SILVA; LOURENCAO; FATIBELLO-FILHO, 2015).

Em seguida, estudos voltados para conhecer efetivamente o transporte de massa foram realizados, e nesse sentido, inicialmente realizou-se a interpolação da  $I_p$  versus  $v^{1/2}$ , que possibilita inferir se o transporte de massa é controlado por difusão. Nessa etapa, a correlação linear foi de 0,992 e o valor do coeficiente angular foi  $4,4 \times 10^{-4}$ . Concomitantemente, a interpolação  $I_p$  versus  $v$  também foi empregada e nesta, o intuito é conhecer se o processo é controlado por adsorção. Os valores obtidos para o coeficiente angular e a correlação linear foram, respectivamente:  $5,3 \times 10^{-4}$  e  $r = 0,996$ . Sabendo-se isso, pode-se concluir que o processo tem a tendência de seu transporte de massa ocorrer via adsorção, contudo outra análise para

entender melhor a oxidação da RAN no sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV foi realizada (TALAY PINAR; YARDIM; ŞENTÜRK, 2018).

Diante das informações mencionadas anteriormente, foi necessário realizar a interpolação do logaritmo da corrente de pico de oxidação ( $\text{Log } I_p$ ) em função do logaritmo da velocidade de varredura de potencial ( $\text{Log } \nu$ ) (Figura 23(b)). Essa interpolação demonstrou linearidade entre o  $\text{Log } I_p$  e  $\text{Log } \nu$  e sua respectiva correlação linear foi igual a 0,997. O coeficiente angular de 0,68 indicou que a oxidação da RAN na superfície do sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV ocorre por meio da combinação de dois processos (difusão e adsorção), uma vez que este valor está entre o valor de 0,5 para processo de difusão e 1,0 para adsorção das espécies (GOSSER, 1993; KISSINGER; HEINEMAN, 1996; WONG *et al.*, 2020). Esses acontecimentos também ocorreram em outros trabalhos, cabe destacar o de Xi e Ming (2013), Silva e colaboradores (2016) e Pinar, Yardim e Şentürk (2018).

Através da voltametria cíclica juntamente com os dados das diferentes velocidades de varredura de potencial, também foi possível calcular o número de elétrons envolvidos no processo de oxidação da RAN. Dessa maneira, foi aplicada a Equação 5 que é relacionada a sistemas irreversíveis (GOSSER, 1993).

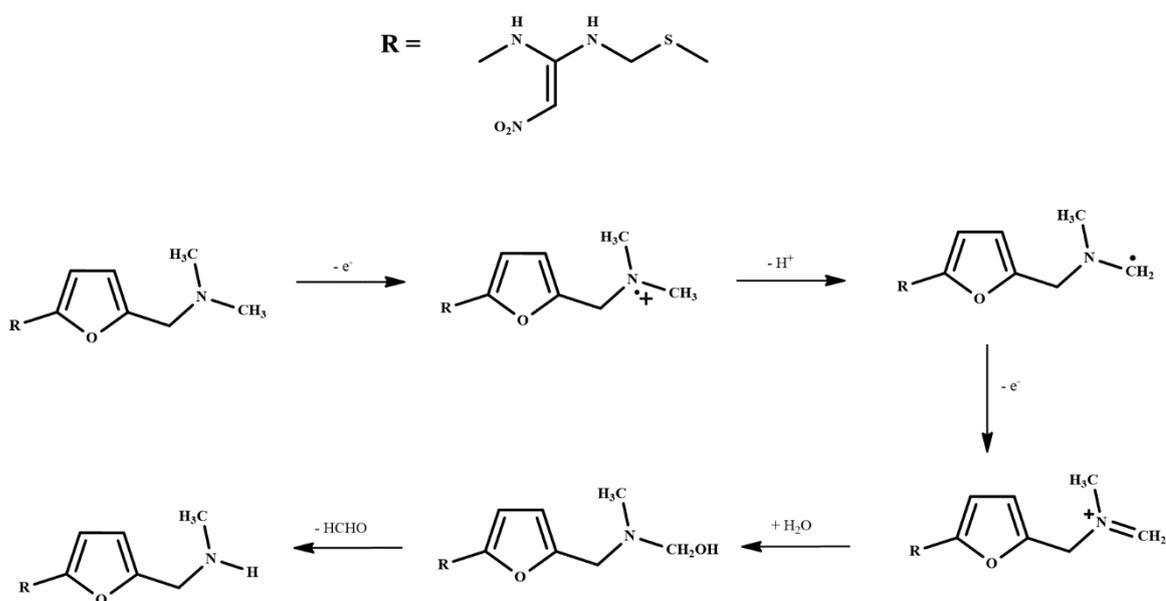
$$E_p - E_{p1/2} = 48/\alpha n \quad \text{Equação 5}$$

Considerando para esta  $\alpha$  o coeficiente de transferência de carga,  $n$  o número de elétrons envolvidos na reação redox,  $E_p$  o potencial de pico e  $E_{p1/2}$  como o potencial de pico de meia onda. Os cálculos da diferença entre esses potenciais foram realizados e aplicados para cada velocidade de varredura, obtendo-se um valor médio estimado de 60 mV, o que permitiu aplicar a Equação 5 e obter o valor de  $\alpha n = 0,8$ . Sendo assim, considerando o valor  $\alpha = 0,5$ , um valor amplamente utilizado para compostos orgânicos em sistemas irreversíveis, o número de elétrons encontrado foi igual a 1,6 (aproximadamente 2). Permitindo afirmar que o processo de oxidação da RAN no sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV envolve dois elétrons (TALAY PINAR; YARDIM; ŞENTÜRK, 2018).

O mecanismo de oxidação da RAN diante do sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV pôde ser proposto tendo como base o artigo de Pinar, Yardim e Şentürk (2018) (Figura 24). Nesta pesquisa, os autores desenvolveram um sensor de pasta de carbono modificado com poli(dopamina) para determinação de RAN. Diante disso, eles sugerem que a oxidação da raniditina ocorre com a perda de dois elétrons, corroborando com o encontrado no presente trabalho.

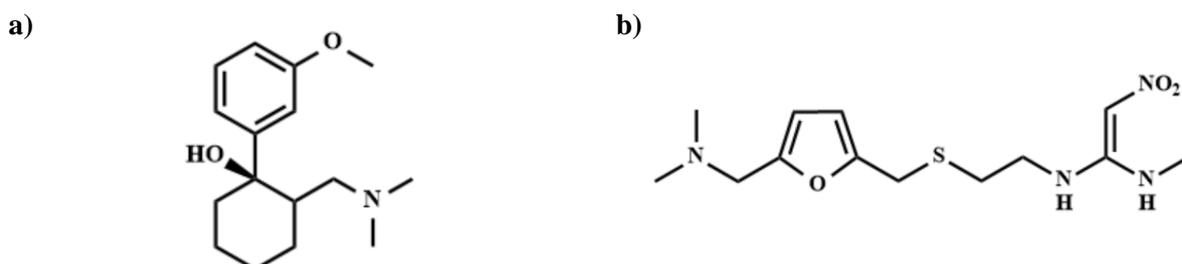
Além disso, para explicar o mecanismo a oxidação da ranitidina, Pinar, Yardim e Şentürk (2018) utilizaram um outro artigo como referência, este, por sua vez, foi desenvolvido por Sanghavi e Srivastava (2011), no qual realizou uma determinação voltamétrica simultânea de paracetamol e tramadol Figura 25(a). Como este segundo apresenta uma porção de estrutura idêntica à ranitidina(Figura 25(b)), dimetilamina ligada a um carbono saturado, pôde-se atribuir que a oxidação ocorre no mesmo centro eletroativo.

**Figura 24 – Mecanismo de oxidação proposto para ranitidina.**



Fonte: adaptado de Pinar, Yardim e Şentürk, 2018.

**Figura 25 – Estrutura do tramadol (a) e ranitidina (b).**



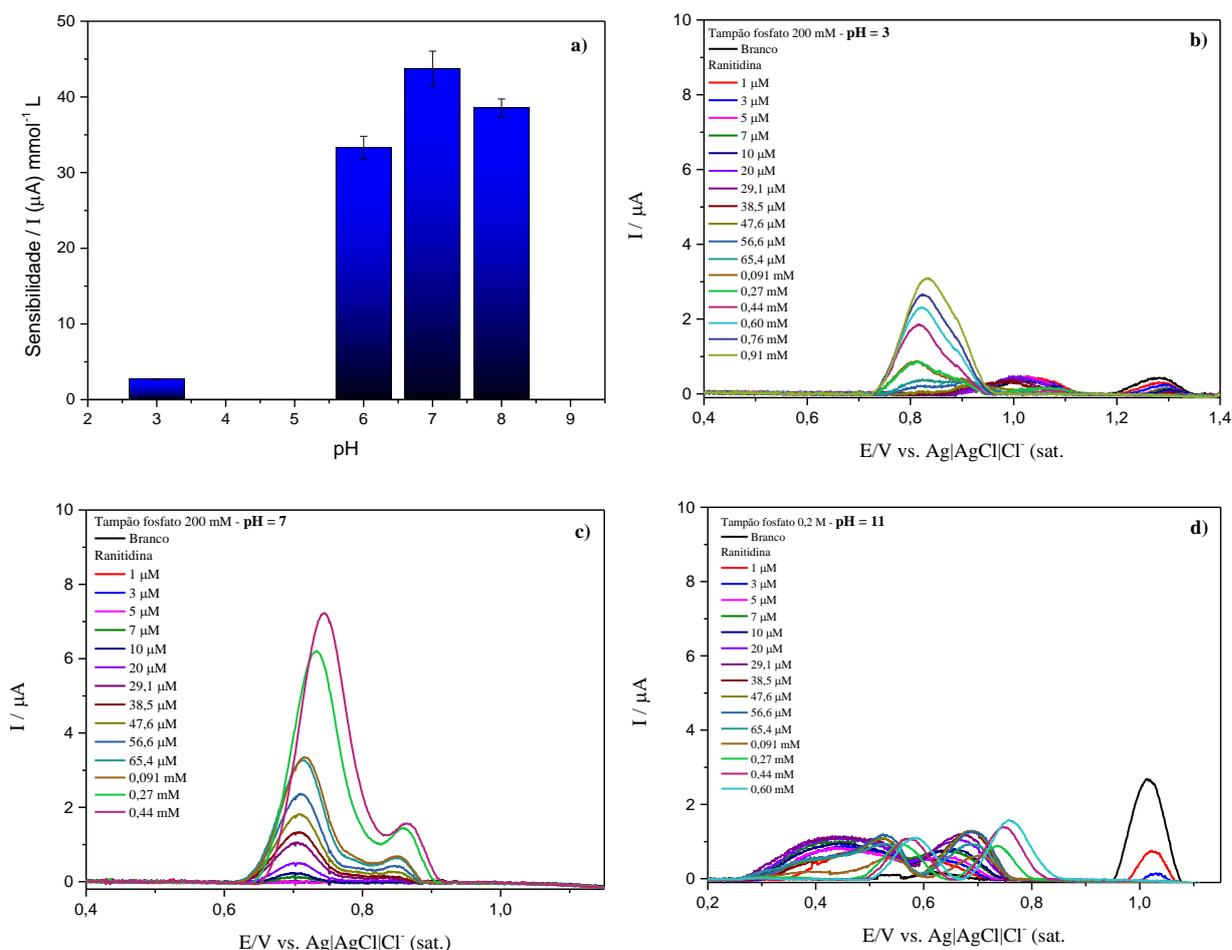
Fonte: elaborado pelo autor, 2022.

Dessa maneira, a oxidação da RAN se inicia com a perda de um elétron na porção dimetilamina originando o seu respectivo radical cátion. Em seguida, a desprotonação do grupamento metila ( $-\text{CH}_3$ ) dá origem a seu radical ( $-\bullet\text{CH}_2$ ), e a remoção de mais um elétron forma o cátion imínio. Este, por sua vez, é hidrolisado levando à formação do grupo hemiaminal e finaliza se decompondo em uma amina secundária (SANGHAVI; SRIVASTAVA, 2011; TALAY PINAR; YARDIM; ŞENTÜRK, 2018).

#### 4.6 Estudo da otimização do pH e tipo natureza do tampão

Nesses estudos, inicialmente, foram feitas diversas curvas com o padrão RAN afim de saber qual seria o melhor pH, em termos de sensibilidade. Até o momento, a condição do meio que estava sendo empregada, era com a utilização de tampão fosfato 200 mM e pH = 7. Porém, com o intuito averiguar sobre as alterações que o pH poderia ocasionar, foi necessária essa análise em diferentes condições. Para isso, tomou-se como base o próprio tampão fosfato, na concentração de 200 mM, e utilizando as informações a respeito de seu pKa(s). Pois, a capacidade tamponante ocorre na faixa de  $pK_a \pm 1$ , assim, como apresenta três pKa (2,16, 7,21, 12,32), os valores de pH selecionados para realização da VPD, foram: 3,0; 6,0; 7,0; 8,0; e 11,0 (HARRIS, 2017; SKOOG *et al.*, 2006). Os resultados dessas avaliações são demonstrados na Figura 26.

**Figura 26 – a) Avaliação da sensibilidade analítica com a variação do pH; b) Voltamograma (VPD) para ranitidina em pH = 3; c) Voltamograma (VPD) para ranitidina em pH = 7; d) Voltamograma (VPD) para ranitidina em pH = 11. (Tampão fosfato 200 mM, pH = 7) empregando ranitidina (0,005 a 2,06 mM) e sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV.**



Fonte: elaborado pelo autor, 2022

Por meio dos resultados observados na Figura 26(a), foi constatado que o sistema tanto em meio ácido, quanto em meio básico, apresenta uma diferença significativa, considerando um intervalo de confiança de 95%. Tal indicativo, se dá, principalmente, pela análise da sensibilidade em meio neutro (pH = 7) (Figura 26(c)), considerada a melhor condição para esse sistema e, além disso, por apresentar picos bem resolvidos, fazendo com que essa condição seja escolhida para as análises subsequentes.

É observado na literatura que a RAN apresenta dois pKa, sendo um, aproximadamente em  $pK_{a1} = 2,5$  e outro,  $pK_{a2} = 8,5$ . O primeiro pKa, reflete a porção 2-nitroetenodiamina (aminas secundárias) e o segundo, referente à porção metil(dimetilamino) (amina terciária). Tais condições de pH corroboram para que o processo redox seja dificultado ou facilitado frente aos grupamentos eletroativos e, para isso, uma análise sobre as condições do meio é de grande valia (BOUMAN, 2015; DRUGBANK, 2020; PAHWA *et al.*, 2016).

Neste sentido, em meio fortemente ácido, como as aminas estarão protonadas, os elétrons pí não estarão facilmente disponíveis, quando comparado a um meio neutro, e assim, o processo de oxidação nas aminas serão dificultados, fazendo com que apresentem menores sinais de corrente nessas condições e o seu potencial seja deslocado para valores mais positivos, indicativo de dificuldade do processo redox (SILVA *et al.*, 2016). Além disso, foi observado (Figura 26(b)) que somente com a modificação do eletrodo na condição de pH = 3 o branco analítico apresentou corrente em aproximadamente +1,0 e +1,3 V, indicando que está ocorrendo alterações nos componentes da modificação do eletrodo. Dando indícios de que os nanotubos de carbono estejam sofrendo alteração em sua estrutura (oxidação), similar a um tratamento ácido, possibilitando sua oxidação eletroquímica (SILVA, 2017).

De outro ponto de vista, o meio básico, em pH = 11 (Figura 26(d)) demonstra claramente que a modificação do eletrodo foi afetada drasticamente, pois apareceram inúmeros picos de modo que ocorria as medidas das correntes com a variação do potencial. De forma complementar, as adições de diferentes concentrações de RAN não ocasionaram aumento gradual na corrente, indicando que a modificação do eletrodo foi degradada. Esse tipo de degradação também pôde ser observado na cela eletroquímica, pois grande parte da modificação foi facilmente lixiviada, possivelmente por formarem hidróxi-complexos com os agentes modificadores do eletrodo, ou ainda, interagindo diretamente com o carbono vítreo fazendo com que essa modificação fosse desprendida do eletrodo base (SKOOG *et al.*, 2006).

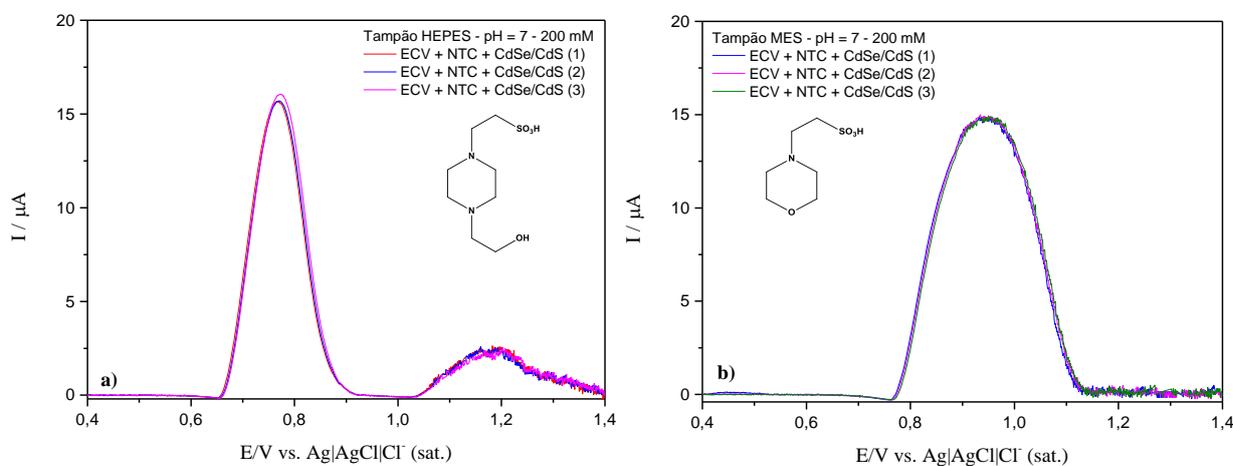
Por fim, como mencionado, o pH = 7 se mostrou com maior sensibilidade e ainda apresentou picos mais resolvidos. Esse meio neutro, possui justamente a possibilidade de se ter um eletrodo íntegro em função de não dificultar o processo de oxidação como no meio ácido e

ainda não desprender a modificação, quando observado em meio básico. Além disso, grande parte das aminas estarão desprotonadas, o que irá facilitar o processo de oxidação devido aos pares de elétrons não ligantes (pí) dos nitrogênios estarem mais disponíveis, que também irá refletir em menores potencias de oxidação, em torno de +0,75 V, para o pico mais elevado (ver Figura 26(c)) (SKOOG *et al.*, 2006; SOLOMONS; FRYHLE, 2012).

Após a análise do pH, foi necessário avaliar a natureza do tampão que poderia ser utilizado, e assim, ter o intuito de amplificar esses sinais de corrente. Diante disso, foram escolhidos mais dois tampões com faixa útil em pH =7. Esses tampões foram o HEPES (pKa = 7,5) e o MES (pKa = 6,1) (SIGMA-ALDRICH, 2020).

Nessas análises, foi fixada a mesma concentração do tampão que vinha sendo utilizada, 200 mM e o pH ajustado para 7. Porém, também com intuito de demonstrar o comportamento desses tampões, visto que são aminados, as análises foram feitas apenas na ausência do analito RAN. Os voltamogramas desenvolvidos e as estruturas das moléculas são demonstradas na Figura 27.

**Figura 27 – Voltamogramas obtidos por VPD (Tampão 200 mM, pH = 7): a) Tampão HEPES; b) Tampão MES.**



Fonte: elaborado pelo autor, 2020

De acordo com o que é apresentado na Figura 27 é possível observar que foram feitas três medidas para os brancos analíticos em cada condição. Como os brancos apresentaram sinal sem a presença do analito, tal feito demonstra que os sinais são advindos do próprio tampão. Complementarmente, é sabido que grupamentos amino apresentam sinal na faixa de +0,8 a +1,2 V, o que confirma a origem desses picos observados na Figura 27. Outro ponto importante está relacionado com a quantidade de picos observados. No tampão HEPES, tem a presença de dois picos, e estes estão relacionados com os dois grupamentos amino. Já para o tampão MES, como o mesmo só apresenta um pico de oxidação, coincidiu com o único grupamento amino

presente na estrutura.(CAREY, 2011; PFAFFEN; ORTIZ, 2010). Sabendo-se isso, escolheu o tampão fosfato em pH = 7 para realizar os estudos posteriores.

#### 4.7 Análise da concentração do tampão

Nessa análise, após selecionar o pH e tipo de tampão, foram realizadas as análises relacionadas a concentração do tampão fosfato em pH = 7. Esses estudos são de suma importância, pois estão relacionados diretamente com a capacidade do tampão manter o pH do meio mesmo com pequenas adições de ácido ou base. Logo, a depender principalmente da matriz no qual pretende-se trabalhar, a informação sobre a concentração adequada do tampão, ajudará a manter o pH do meio. Como também, levando em conta a equação de Henderson-Hasselbalch, sobre a máxima capacidade tamponante quando o pH = pKa, bem como a faixa útil de pH considerando o pKa  $\pm$  1 (HARRIS, 2017; SKOOG *et al.*, 2006).

Sendo assim, foram analisadas as seguintes concentrações: 5, 10, 25, 50, 100 e 200 mM. Com a escolha dessas concentrações, seguiu-se para a análise das equações das retas, na qual foi possível inferir sobre a concentração ótima e consequentemente a sensibilidade do método. Na Tabela 6, são apresentados os resultados.

**Tabela 6 – Equações da reta empregando ranitidina (0,005 a 2,54 mM), tampão fosfato e pH = 7 para as concentrações do fosfato (mM): 5 / 10 / 25 / 50 / 100 e 200.**

Concentração do tampão ( $\mu$ M)	Equação da reta			
	$I (\mu A) = a C_{RAN} + b$			
	FL ( $\mu$ M)	a	b	r
<b>5</b>	–			
<b>10</b>	47,6 – 600	$0,60 \pm 0,03$	$0,34 \pm 0,01$	0,996
<b>25</b>	38,5 – 440	$0,66 \pm 0,01$	$0,18 \pm 0,01$	0,999
<b>50</b>	20,0 – 65,4	$6,80 \pm 0,51$	$0,05 \pm 0,02$	0,991
<b>100</b>	10,0 – 65,4	$17,50 \pm 0,93$	$-0,01 \pm 0,04$	0,994
<b>200</b>	7,0 – 56,6	$43,75 \pm 2,30$	$-0,25 \pm 0,08$	0,993

Fonte: elaborado pelo autor, 2022

Desse modo, de acordo com os resultados da Tabela 6, percebeu-se que com o aumento da concentração do tampão, a sensibilidade/coeficiente angular também aumentou. Tendo em vista esse aumento, em termos numéricos, a concentração do tampão de 200 mM, apresentou um valor de sensibilidade 150% maior do que a segunda melhor sensibilidade, concentração do tampão de 100 mM. Neste sentido, sabe-se que a concentração do tampão influencia diretamente na força iônica do meio e está relacionada com a capacidade de condutibilidade

dos elétrons. Por meio da Equação 6, em que  $I$  é a força iônica,  $C_i$  a concentração molar do íon e  $Z_i$  é o número da carga do íon que se está trabalhando, é possível correlacionar a concentração do tampão com a força iônica (HARRIS, 2017; SKOOG *et al.*, 2006).

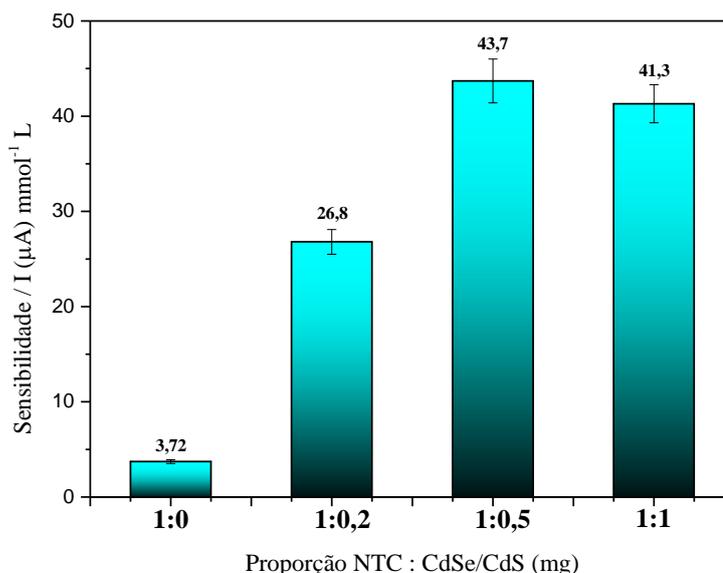
Nesse caso, como essas análises envolveram o mesmo tipo de tampão, no mesmo pH, variando apenas sua concentração, a força iônica será diretamente proporcional a concentração do tampão que está sendo utilizada. Sendo assim, explica a capacidade de maior condutibilidade dos elétrons no sistema, facilitando o processo de oxidação da RAN e aumentando a sensibilidade para a dada condição. Por fim, a melhor condição escolhida foi tampão fosfato 200 mM em pH = 7, que será utilizada em estudos posteriores.

$$I = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n c_i Z_i^2 \quad \text{Equação 6}$$

#### 4.8 Análise da proporção dos nanomateriais (MWCNTs:CdSe/CdS) e construção da curva analítica do sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV frente à ranitidina.

Nessa etapa foi avaliada a proporção de nanotubos de carbono juntamente com *quantum dots* na preparação do material para utilização no ECV. Neste sentido, as análises foram realizadas nas condições otimizadas e comparando o coeficiente angular das respectivas curvas padrão nas diferentes proporções de MWCNTs:CdSe/Cds. Os resultados são demonstrados na Figura 28.

**Figura 28 – Comparativo da sensibilidade das curvas padrão variando as massas (mg) MWCNTs:CdSe/Cds: (1:0), (1:0,2), (1:0,5) e (1:1). Obtidos por VPD, fosfato 200 mM, pH = 7 e RAN 7 – 56,6 µM.**



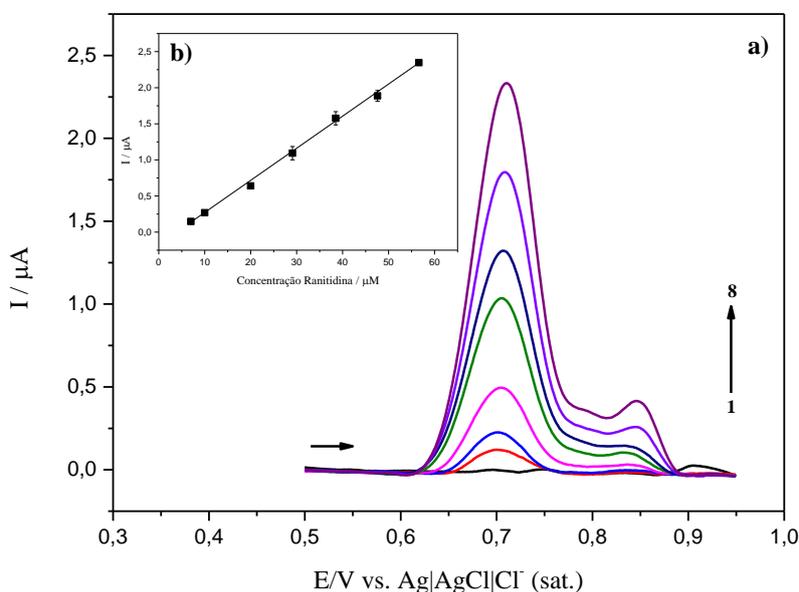
Fonte: elaborado pelo autor, 2022

Esta avaliação levou em conta a redução de material a ser utilizado, mais precisamente de CdSe/CdS. Visto que a utilização de MWCNTs é amplamente conhecida em sensores

eletroquímicos e assim sua quantidade foi mantida fixa (HU *et al.*, 2022; MOUSAABADI; ENSAFI; REZAEI, 2022; OLIVEIRA SILVA *et al.*, 2016; YANG; LI; ZHU, 2019). O coeficiente angular de cada curva indica a sensibilidade do sensor, logo, quanto maior esse valor mais interessante se torna, uma vez que será possível determinar concentrações cada vez menores do analito (HARRIS, 2017; SKOOG *et al.*, 2006). Sendo assim, a otimização da quantidade de material utilizado associada à sensibilidade do sensor passou a ser o foco principal da análise. Foi possível observar que houve melhora de aproximadamente sete vezes na sensibilidade do sensor quando comparada a modificação que envolveu 1 mg do nanotubo de carbono com 0,2 mg de CdSe/CdS em relação ao sensor que envolveu apenas 1 mg desse mesmo nanotubo. Além disso, a medida que aumentou a quantidade desse *quantum dot* no preparo, a sensibilidade também aumentou, porém, quando comparada a relação MWCNTs:CdSe/CdS (mg) 1:0,5 e 1:1 os valores da sensibilidade foram próximos, estatisticamente, idênticos. Sendo a proporção 1:0,5 escolhida por considerar os preceitos da menor quantidade de material utilizada e melhor sensibilidade.

Continuamente, sabendo-se todas as condições otimizadas (tampão fosfato 200 mM, pH = 7 e proporção MWCNTs:CdSe/CdS de 1:0,5 (mg)) realizou-se a construção da curva analítica afim conhecer sobre limite de detecção, faixa linear de trabalho, correlação linear de resposta do sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV frente ao analito RAN e ainda os valores de RSD de determinadas condições. A curva analítica foi originada aplicando a VPD e os voltamogramas, bem como a apresentação da interpolação da corrente de pico anódica em função da concentração do analito são observados na Figura 29.

**Figura 29 – a) Voltamogramas e b) Inteporlação  $I_{pa}$  versus [RAN] ( $\mu\text{M}$ ) obtidos por VPD empregando sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV variando as concentrações de RAN ( $\mu\text{M}$ ): 1) 0; 2) 7,0; 3) 10,0; 4) 20,0; 5) 29,1; 6) 38,5; 7) 47,6 e 8) 56,6; em tampão 200 mM, pH = 7.**



Fonte: elaborado pelo autor, 2022

Observando a Figura 29 nota-se que com o aumento da concentração de RAN houve aumento na sua respectiva corrente de pico anódica. Através desse feito, foi possível plotar os respectivos voltamogramas e realizar a interpolação dessa corrente em função da concentração de RAN. Essa última avaliação possibilitou obter a sua respectiva equação da reta (Equação 7):

$$I_{pa} (\mu\text{A}) = 44,45(\pm 0,36) C_{\text{RAN}}(\text{mM}) - 0,17(\pm 0,01) \quad \text{Equação 7}$$

Esta interpolação forneu uma correlação linear igual a 0,999, sua faixa linear foi de 7 a 56,6  $\mu\text{M}$  e o desvio padrão relativo (RSD) calculado utilizando-se o primeiro e o último ponto da curva, no qual são regiões com maiores erros instrumentais, foi na faixa de 0,25 – 4,35 %. Além disso, considerou-se o LQ igual a 0,50  $\mu\text{M}$  e o LD encontrado foi de 0,15  $\mu\text{M}$ .

Diversos métodos eletroanalíticos têm sido desenvolvidos para determinação de RAN. Grande parte desses, se utilizam de materiais modificadores de eletrodos. Nesse contexto, foi feita uma análise do desempenho analítico do trabalho proposto, comparando-se aos outros encontrados na literatura que também fizeram determinação eletroquímica de RAN. Esses dados são demonstrados na Tabela 7.

Através da Tabela 7 foi possível observar que o método empregando o sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV apresentou ótimo desempenho analítico quando aplicado para determinação de RAN.

**Tabela 7 – Comparação entre os parâmetros analíticos obtidos para o sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV e outros sensores eletroquímicos encontrados na literatura para determinação de RAN.**

Eletrodo	Técnica	Faixa linear (mol L <sup>-1</sup> )	LD (mol L <sup>-1</sup> )	Referência
ECV	AIF- Amperometria	$1 \times 10^{-6} - 2 \times 10^{-5}$	$6,0 \times 10^{-7}$	(PFAFFEN; ORTIZ, 2010)
Grafeno/ECV	VVL	$3,0 \times 10^{-7} - 1,0 \times 10^{-4}$	$1,0 \times 10^{-7}$	(XI; MING, 2013)
[VO(salen)]/EPC	VVL	$9,9 \times 10^{-5} - 1,0 \times 10^{-3}$	$6,6 \times 10^{-5}$	(RAYMUNDO-PEREIRA <i>et al.</i> , 2013)
NPsAu-AF/ECV	Amperometria	$5,0 \times 10^{-7} - 1,0 \times 10^{-4}$	$1,4 \times 10^{-7}$	(KESAVAN; REVIN; JOHN, 2014)
Printex6L/ECV	VAdsRAOQ	$1,98 \times 10^{-6} - 2,88 \times 10^{-5}$	$2,4 \times 10^{-7}$	(SILVA <i>et al.</i> , 2016)
PCHA/ECV	VPD	$1,0 \times 10^{-5} - 4,0 \times 10^{-4}$	$5,4 \times 10^{-7}$	(LI; XU, 2014)
PDA/EPC	VOQ	$1,0 \times 10^{-7} - 7,5 \times 10^{-6}$	$1,9 \times 10^{-8}$	(TALAY PINAR; YARDIM; ŞENTÜRK, 2018)
rGO/RuOHCF/ECV	AIB- Amperometria	$5,0 \times 10^{-6} - 1,0 \times 10^{-4}$	$2,7 \times 10^{-7}$	(BORGES <i>et al.</i> , 2020)
MWCNTs- CdSe/CdS/ECV	VPD	$7,0 \times 10^{-6} - 5,66 \times 10^{-5}$	$1,5 \times 10^{-7}$	Este trabalho

ECV – Eletrodo de carbono vítreo, EPC – Eletrodo de pasta de carbono, [VO(salen)] – Complexo Oxovanádio (IV) (salicilideneiminato), NPsAu-AF – Filme de Nanopartículas de Au funcionalizada com aminofenil, Printex6L – Carbono do tipo Printex6L (negro de fumo), PCHA – Poli(cromótopo 2B) ativado, PDA – Poli(dopamina), rGO/RuOHCF – Hexacianoferrato de Óxido de Grafeno reduzido/Óxido de Rutênio. Técnicas: AIF – Análise por Injeção em Fluxo, AIB – Análise por injeção em Batelada, VVL – Voltametria de Varredura Linear, VPD – Voltametria de Pulso Diferencial, VOQ – Voltametria de Onda Quadrada, Voltametria Adsorptiva de Redissolução Anódica por Onda Quadrada.

Fonte: elaborado pelo autor, 2022

Os parâmetros analíticos são indicadores fidedignos de tal desempenho, e nessa linha, nota-se que o sensor desenvolvido no presente trabalho apresenta faixa linear de concentrações equiparáveis e limite de detecção melhor que a maioria dos trabalhos demonstrados, ou até mesmo, com valores de LD idênticos quando comparado aos trabalhos de Xi e Ming (2013) e Kesevan, Revin e John (2014). Salvo o trabalho de Talay Pinar, Yardim e Şentürk (2018) que apresentou um sensor PDA/CPE com LD mais interessante que o sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV. Contudo, tal pesquisa desenvolvida emprega um eletrodo laboroso para a produção, ou seja, um eletrodo a base de pasta de carbono que inicialmente precisa realizar uma eletropolimerização da dopamina em sua superfície, sendo nesse caso, empregada oito ciclagens de -0,4 a +1,5 V a uma velocidade de varredura de 100 mV s<sup>-1</sup>. Além disso, necessita do uso de surfactante (dodecil sulfato de sódio) no eletrólito de suporte para intensificar a

resposta. Desse modo, o trabalho aqui desenvolvido pode ser considerado relativamente simples e sensível, pois não necessita de etapas de pré-ativação ou pré-tratamento, não é adicionado nenhum composto ao eletrólito de suporte e ainda apresenta LD mais interessante que a maioria dos trabalhos relatados.

#### 4.9 – Análise da repetibilidade do sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV

O estudo da repetibilidade do sensor foi realizado utilizando a VPD para determinação voltamétrica de dois níveis de concentração de ranitidina (29,1 e 38,5  $\mu\text{M}$ ) preparadas em tampão fosfato 200 mM (pH = 7). Na análise intra-dia foram realizadas 10 medidas sucessivas ( $n = 10$ ) para cada concentração, e na inter-dias, foram realizadas medidas em três dias diferentes ( $n = 3$ ) para as soluções de RAN (29,1 e 38,5  $\mu\text{M}$ ) preparadas diariamente. Para inferir sobre a repetibilidade foram empregados os valores de desvio padrão relativo que são demonstrados na Tabela 8.

**Tabela 8 – Valores de RSD (%) intra-dia e inter-dia para as análises de repetibilidade.**

	Repetibilidade	Intra-dia (RSD %)*	Inter-dia (RSD %)**
Ranitidina ( $\mu\text{M}$ )	29,1	3,17	3,25
	38,5	3,72	3,08

\*  $n = 10$

\*\*  $n = 3$

Fonte: elaborado pelo autor, 2022.

Observando a Tabela 8 foi possível constatar que a fabricação do sensor é robusta e reprodutível. Visto que, na análise intra-dia os valores de RSD foram menores que 4%, demonstrando boa estabilidade do material, e na análise inter-dia esses valores foram menores que 3,5 %, corroborando para uma alta repetibilidade, ou ainda, com a capacidade de reproduzir o mesmo sensor em dias diferentes e obter as mesmas respostas.

#### 4.10 Análise dos possíveis interferentes

A análise dos possíveis interferentes foi realizada aplicando-se compostos numa concentração dez vezes maior que a o valor de referência de RAN (29,1  $\mu\text{M}$ ). Essa análise é de fundamental importância para avaliar quais compostos poderiam influenciar reduzindo ou aumentando o sinal da corrente de pico de oxidação da RAN. Para isso, foram aplicados tais compostos considerando a matriz na qual pode-se aplicar ao método proposto. Esses, estão presentes na urina sintética e em formulações farmacêuticas, o que totalizou doze possíveis interferentes:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ , ureia, citrato, lactose, dextrose (glicose)

e amido. (LAUBE; MOHR; HESSE, 2001; TALAY PINAR; YARDIM; ŞENTÜRK, 2018). Os resultados considerando o desvio padrão relativo que as espécies presentes nas matrizes (Urina sintética e formulações farmacêuticas) apresentaram, estão expressos na Tabela 9.

**Tabela 9 – Estudo dos possíveis interferentes na determinação de RAN empregando o sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV. (Tampão fosfato 200 mM, pH = 7, RAN 29,1 µM e interferentes 291 µM, 25 °C).**

Matriz	Interferentes	RSD (%)
Urina sintética	NaCl	1,2
	KCl	2,4
	CaCl <sub>2</sub>	5,0
	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	1,0
	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	1,4
	NH <sub>4</sub> Cl	2,2
	Ureia	0,7
Excipientes - Medicamentos	Citrato	2,5
	Lactose	3,5
	Dextrose	2,6
	Amido	4,9

Fonte: elaborado pelo autor, 2022.

O parâmetro utilizado para averiguar qual espécie agiu como potencial interferente foi o desvio padrão relativo, através dele, foi comparada a resposta eletroquímica (corrente de pico anódico) de 29,1 µM de RAN na ausência e presença desses possíveis interferentes num nível de concentração dez vezes maior (291 µM). De um modo geral, na etapa de avaliação do desempenho analítico de um método eletroquímico, é utilizado um valor de referência menor que 10% quanto ao erro absoluto em relação à corrente de pico de oxidação ou redução de determinado analito, esse parâmetro também foi utilizado na pesquisa de Talay Pinar, Yardim e Şentürk (2018) para determinação de RAN. Contudo, para o presente trabalho, foi observado na Tabela 9, que os possíveis interferentes frente à resposta eletroquímica de RAN ao sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV não apresentaram valor de RSD maior que 5%, permitindo corroborar que esse método eletroquímico empregando o sensor desenvolvido se mostrou ainda mais interessante, seletivo e robusto. E para confirmação desse resultado, um estudo de ensaio de recuperação e aplicação em amostras farmacêuticas são apresentados a seguir.

#### 4.11 – Ensaio de recuperação e análise de formulações farmacêuticas

Para assegurar que este sensor (MWCNTs-CdSe/CdS/ECV) apresentou características interessantes, foram realizadas: a análise do ensaio de recuperação e sua aplicação em diferentes

formulações farmacêuticas. Sendo estas avaliações aferidas tanto pela porcentagem de recuperação quanto seu respectivo valor de RSD (%).

Nesse contexto, o método eletroquímico empregando esse sensor foi avaliado pelo ensaio de recuperação com intuito de obter informações a respeito de seu desempenho quando na presença de uma amostra real. Sendo essa a urina sintética, foram preparados dois eletrodos com os mesmos materiais do desenvolvimento desse sensor para serem aplicados em suas respectivas amostras de urina. Essas, foram dopadas com duas adições do padrão de RAN para as concentrações de 29,1 e 38,5  $\mu\text{M}$  a serem determinadas. Sendo realizadas três medições para cada concentração e seu RSD calculado.

As concentrações de RAN após aplicar tal ensaio foram determinadas por meio da interpolação da curva analítica, no qual obteve-se a equação da reta e cada valor da concentração do analito recuperado foi estipulado. Os resultados das recuperações para ambos eletrodos nas amostras de urina são demonstrados na Tabela 10.

**Tabela 10 – Ensaio de recuperação pelo emprego do sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV frente à matriz (urina sintética) para dois níveis de concentração de RAN (29,1 e 38,5  $\mu\text{M}$ ). (Tampão fosfato 200 mM, pH = 7, 25 °C).**

Sistemas	Adicionado ( $\mu\text{M}$ )	Encontrado ( $\mu\text{M}$ )*	Recuperação (%)	RSD (%)
Eletrodo 1	29,1	29,2	100,3	0,9
	38,5	39,6	102,8	2,3
Eletrodo 2	29,1	28,6	98,3	2,8
	38,5	39,0	101,2	1,4

\*n = 3

Fonte: elaborado pelo autor, 2022.

Observando a Tabela 10 é possível constatar que os valores das recuperações variaram de 98,3 a 102,8 % quando levado em consideração os dois eletrodos preparados para as respectivas concentrações de RAN adicionadas. Dessa maneira, a determinação de RAN utilizando o sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV demonstrou-se sensível, viável, de simples aplicação e sem a interferência dos compostos presentes na matriz da amostra, ou seja, mesmo na presença de uma matriz complexa, a aplicação do método com esse sensor foi de ótima seletividade. Além disso, quando comparado com o sensor desenvolvido no trabalho de Silva e colaboradores (2016), o presente sensor demonstrou-se tão interessante quanto, ou até mesmo, melhor que ele, visto que os autores encontraram recuperações para a mesma matriz e analito na faixa de 91,7 a 106 %.

Por fim, o método proposto também foi analisado quanto ao seu desempenho em amostras de formulações farmacêuticas. Para isso, duas amostras de comprimidos foram adquiridas no mercado local, sendo uma de uso veterinário (Ranivet) e outra adquirida em uma farmácia de manipulação para uso humano. Nesse sentido, o estudo ocorreu por meio da avaliação da recuperação e do desvio padrão relativo das concentrações de RAN que teoricamente teriam nos comprimidos considerando seu modo de preparo.

Os comprimidos foram preparados nas condições otimizadas descritas anteriormente e adicionalmente, para eliminação dos produtos pouco solúveis, foi necessário realizar uma etapa de filtração. Após isso, foi adicionada uma alíquota de cada solução do comprimido de RAN, com concentração previamente estipulada, às respectivas celas eletroquímicas para que pudessem ser avaliadas. Os resultados encontrados são descritos na Tabela 11.

**Tabela 11 – Determinação de RAN em formulações farmacêuticas empregando o método eletroquímico com sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV. (Tampão fosfato 200 mM, pH = 7, 25 °C).**

Formulações farmacêuticas	Preparado (mM)*	Encontrado (mM)	Recuperação (%)	RSD (%)
Ranivet	10,0	9,9	99,0	0,6
Ranitidina (Manipulação)	9,5	9,1	95,8	3,3

\*Após preparo por filtração

Fonte: elaborado pelo autor, 2022.

Através dos resultados observados na Tabela 11, pode-se inferir que foram obtidos excelentes valores de recuperação (95,8 e 99,0 %) e de RSD para determinação de RAN usando o método voltamétrico proposto, demonstrando sua potencialidade de aplicação e concomitantemente o valor fidedigno da quantidade de princípio ativo relatado no produto comercial. Outrossim, esses valores foram coincidentes com outros encontrados na literatura, a exemplo do trabalho de Borges e colaboradores (2020) que também desenvolveram um sensor eletroquímico para determinação de RAN e obtiveram valores de recuperação para formulações farmacêuticas de 95,5 a 95,8%.

Em suma, os resultados supracitados permitiram compreender a relevância da aplicação do sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV através da resposta eletroquímica obtida frente à RAN, seja em amostras do tipo biológica e/ou na determinação de formulações farmacêuticas, uma vez que, este, demonstrou-se efetivo e seletivo para detecção da RAN.

## 5 CONCLUSÃO

Dessa maneira, foi constatado, inicialmente, por meio dos experimentos de voltametria cíclica (VC) com os diferentes tipos de medicamentos aplicados: captopril, flucloxacilina, N-Acetil-L-cisteína, amoxicilina e ranitidina, que esta última espécie foi a que apresentou um dos melhores sinais em termos de corrente e conseqüentemente sensibilidade.

Concomitantemente, estudos que envolveram voltametria de pulso diferencial (VPD), demonstraram a ranitidina como a segunda melhor espécie, quando comparada por meio do coeficiente angular de sua curva, que reflete a sensibilidade. A mesma, com todos esses indícios iniciais, foi escolhida para ser empregada como analito no presente trabalho. E para isso, outras informações também foram essenciais para sua escolha, são elas: os relatos de usuários quanto a sua degradação, atestar a qualidade medicamentosa e ainda a necessidade de explorar mais aspectos eletroquímicos, visto que não é observada uma forma padronizada de análise da mesma.

Diante dessas informações, diferentes tipos de nanomaterias foram desenvolvidos para aplicar em ECV, no entanto, aqueles que envolveram quitosana com NPs de Au, e ainda, quitosana com NPs de Au associada a nanopartículas (CdSe, CdSe/CdS e ZnO), não apresentaram sinais de corrente interessantes, pois houve redução considerável em termos de sinal de corrente do analito e conseqüentemente da sensibilidade devido à diminuição do processo redox na superfície do eletrodo com a formação do gel de quitosana.

Estudos com nanotubos de carbonos e nanotubos de carbonos associados a nanopartículas, mais precisamente, NTC em conjunto com CdSe/CdS, demonstraram que essa modificação foi a mais interessante. Sendo esta constatação realizada após diversas construções de curvas com o padrão de ranitidina, analisando o comportamento dos voltamogramas e coeficiente angular das curvas. Feito isso, todas as etapas de otimização com os parâmetros: pH, natureza do tampão, concentração do tampão, proporção dos nanomaterias para o sensor foram realizadas levando em consideração também a melhor sensibilidade e se ocorreria algum efeito de fundo no sinal redox (comportamento eletroquímico), possibilitando ter um sensor sensível, seletivo e robusto.

Na etapa de caracterização morfológica, o sensor MWCNTs-CdSe/CdS/ECV por meio das técnicas de MEV e Raman demonstraram efetivamente a estrutura do nanomaterial. No caso de MEV, os nanotubos recobriram os *quantum dots* possibilitando efeitos benéficos de transição de elétrons para aplicação na eletroquímica e, por Raman, a mistura dos materiais permaneceu íntegra, podendo observar os picos para ambos os nanomateriais.

Já nas características eletroquímicas, foi possível observar por EIS que o sensor proposto claramente diminuiu a resistência da transferência de elétrons, possibilitando a melhora do sinal de corrente. Além disso, aplicando as técnicas eletroquímicas, características do sensor envolvendo uma sonda redox ( $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ ), assim como o analito ranitidina, demonstraram que: a área eletroativa do sensor aumentou em cerca de 10%, o processo de oxidação da ranitidina na superfície do eletrodo se deu pela mistura de difusão e adsorção; e que nesse processo são envolvidos dois elétrons.

Dessa maneira, com todas as otimizações e estudos realizados, mais precisamente, por meio das análises de interferentes, aplicação em urina sintética (efeito de matriz/ensaio de recuperação) e determinação de ranitidina em amostras farmacêuticas, foi possível atestar a potencialidade de aplicação do sensor MWCNTs-CdSe/CdSe, demonstrando sua estabilidade, seletividade e sensibilidade. Concluindo que, tal sensor torna-se uma alternativa viável, que não necessita de etapas laborosas ou pré-tratamento para sua aplicabilidade.

## **PERSPECTIVAS FUTURAS**

Como estimativa de continuidade do trabalho, pretende-se:

- ✓ Aplicar o sensor em amostras de origem biológica;
- ✓ Desenvolver um microdispositivo baseado em papel para aplicação de MWCNTs-CdSe/CdS em amostras de medicamentos;
- ✓ Desenvolver novos EQMs para aplicação nos demais medicamentos.

## REFERÊNCIAS

- ALVES, C. C.; COELHO, M. K. L.; PEREIRA, A. C. Electrochemical Sensors Based on Different Materials for the Determination of Pesticides. **Revista Virtual de Química**, v. 12, n. 6, p. 1599–1625, 2020.
- ALVES, J. O. *et al.* Synthesis of carbon nanotubes from sugarcane bagasse. **Revista Escola de Minas**, v. 65, n. 3, p. 313–318, 2012.
- ARRAIS, P. S. D. *et al.* Prevalência e fatores determinantes do consumo de medicamentos no Município de Fortaleza, Ceará, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, n. 6, p. 1737–1746, 2005.
- ATTIA, K. A. M. *et al.* Different spectrophotometric methods applied for the analysis of binary mixture of flucloxacillin and amoxicillin: A comparative study. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 161, p. 64–69, 2016.
- BARD, A. J.; FAULKER, L. F. **Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications**. 2<sup>a</sup> ed. New York: John Wiley, 2001.
- BARSOUKOV, E.; MACDONALD, J. R. **Impedance Spectroscopy: Theory, Experiment, and Applications**. 2<sup>a</sup> ed. New Jersey: John Wiley & Sons, 2005.
- BEITOLLAHI, H. *et al.* Electrochemical sensor for selective determination of N-acetylcysteine in the presence of folic acid using a modified carbon nanotube paste electrode. **Materials Science and Engineering C**, v. 33, n. 3, p. 1078–1084, 2013.
- BEITOLLAHI, H. *et al.* Electrocatalytic determination of captopril using a modified carbon nanotube paste electrode: Application to determination of captopril in pharmaceutical and biological samples. **Measurement: Journal of the International Measurement Confederation**, v. 47, n. 1, p. 770–776, 2014.
- BIANCHIN, M. D. *et al.* Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 17, n. 2, p. 491–498, 2012.
- BLANCO-AYALA, T. *et al.* N-Acetylcysteine Inhibits Kynurenine Aminotransferase II. **Neuroscience**, v. 444, p. 160–169, 2020.
- BORGES, P. H. S. *et al.* Electrochemical synthesis of reduced graphene oxide/ruthenium oxide hexacyanoferrate nanocomposite film and its application for ranitidine detection. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 878, p. 114558, 2020.
- BOUMAN, J. Controlled Release from Zein Matrices : Interplay of Drug Hydrophobicity and Controlled Release from Zein Matrices : Interplay of Drug Hydrophobicity and pH.

**Pharmaceutical Research**, v. 33, n. Novembro, p. 673–685, 2015.

BRETT, A. M. O.; BRETT, C. M. A. **Electroquímica: Princípios, Métodos e Aplicações**. Nova York: Oxford University Press, 1996.

CAREY, F. A. **Química Orgânica**. 7<sup>a</sup> ed. São Paulo: Bookman, 2011.

CHOLERTON, J. T. *et al.* Spectroscopic Studies on Ranitidine Structure and the Influence of Temperature and pH. **Journal of the Chemical Society**, v. 4, p. 1761–1766, 1984.

CHOUHAN, D.; MANDAL, P. Applications of chitosan and chitosan based metallic nanoparticles in agrosiences-A review. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 166, p. 1554–1569, 2021.

CHRISTINE, A. *et al.* Controlling the Cytotoxicity of CdSe Magic-Sized Quantum Dots as a Function of Surface Defect Density. **Nanoletters**, v. 14, p. 5452–5457, 2014.

CINCOTTO, F. H. *et al.* Reduced graphene oxide-Sb<sub>2</sub>O<sub>5</sub> hybrid nanomaterial for the design of a laccase-based amperometric biosensor for estriol. **Electrochimica Acta**, v. 174, p. 332–339, 2015.

COELHO, M. K. L.; GIAROLA, J. F.; PEREIRA, A. C. Electrochemical sensors based on polymers printed molecularly and the determination of drugs in pharmaceutical and biological samples. **Revista Virtual de Química**, v. 10, n. 5, p. 1180–1206, 2018.

CORREA, A. L. *et al.* Fast and reliable BIA/amperometric quantification of acetylcysteine using a nanostructured double hydroxide sensor. **Talanta**, v. 186, n. January, p. 354–361, 2018.

COSTA, S. *et al.* Characterization of carbon nanotubes by Raman spectroscopy. **Materials Science- Poland**, v. 26, n. 2, p. 433–441, 2008.

CUNHA, M. R. *et al.* Removal of captopril pharmaceutical from synthetic pharmaceutical-industry wastewaters: Use of activated carbon derived from *Butia catarinensis*. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 8, n. 6, p. 104506, 2020.

DEROCO, P. B.; ROCHA-FILHO, R. C.; FATIBELLO-FILHO, O. A new and simple method for the simultaneous determination of amoxicillin and nimesulide using carbon black within a dihexadecylphosphate film as electrochemical sensor. **Talanta**, v. 179, n. October 2017, p. 115–123, 2018.

DOS SANTOS, A. J. *et al.* A comprehensive study on the electrochemical advanced oxidation of antihypertensive captopril in different cells and aqueous matrices. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 277, n. June, p. 119240, 2020.

DROZDOV, K. A. *et al.* Photoconductivity of structures based on the SnO<sub>2</sub> porous matrix coupled with core-shell CdSe / CdS quantum dots. **APPLIED PHYSICS LETTERS**, v. 103, n. 133115, p. 13–16, 2013.

DRUGBANK. **Drugbank-Ranitidine**. Disponível em:  
<<https://go.drugbank.com/drugs/DB00863>>. Acesso em: 31 out. 2020.

ELGRISHI, N. *et al.* A Practical Beginner's Guide to Cyclic Voltammetry. **Journal of chemical education**, v. 95, p. 197–206, 2018.

ESERIAN, J. K. *et al.* Alterações no aspecto e odor de medicamentos: indicativos de desvio de qualidade. **Bol Inst Adolfo Lutz**, v. 24, n. 1, p. 13–15, 2014.

FARAHANI, K. Z. *et al.* Potentiality of PARAFAC approaches for simultaneous determination of N-acetylcysteine and acetaminophen based on the second-order data obtained from differential pulse voltammetry. **Talanta**, v. 192, n. September 2018, p. 439–447, 2019.

FARZIN, M. A.; ABDOOS, H. A critical review on quantum dots: From synthesis toward applications in electrochemical biosensors for determination of disease-related biomolecules. **Talanta**, p. 79, 2020.

FERRAZ ANDRADE, D.; SOARES CARVALHO, J.; DE FREITAS, M. B. Qualidade de cápsulas de fluoxetina disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde: Estudo in vitro das condições do ensaio de dissolução. **Revista de Ciências Farmacéuticas Básica e Aplicada**, v. 34, n. 2, p. 199–205, 2013.

FERREIRA, M. *et al.* Electrochemical oxidation of amoxicillin on carbon nanotubes and carbon nanotube supported metal modified electrodes. **Catalysis Today**, v. 357, n. February 2019, p. 322–331, 2020.

FERREIRA VITORETI, A. B. *et al.* Electroanalytical determination of captopril in pharmaceutical formulations using boron-doped diamond electrodes. **International Journal of Electrochemical Science**, v. 9, n. 3, p. 1044–1054, 2014.

FRANÇA, C. C. DE L. *et al.* The electrochemical behavior of core-shell CdSe / CdS magic-sized quantum dots linked to cyclodextrin for studies of the encapsulation of bioactive compounds. **Journal of Solid State Electrochemistry**, p. 2533–2540, 2016.

FRANÇA, C. C. L. **DESENVOLVIMENTO DE PLATAFORMA FUNCIONALIZADA COM CdSe/CdS: ASSOCIANDO QUANTUM DOTS COM A ELETROQUÍMICA**. [s.l.] Dissertação de mestrado - UFAL, 2016.

FRANÇA, C. C. L. **APLICAÇÕES DE QUANTUM DOTS NA ELETROQUÍMICA: DESENVOLVIMENTO DE SENSOR E MICRODISPOSITIVO**. [s.l.] Tese de Doutorado

- UFAL, 2020.

GOMES, G. J. A. **DETERMINAÇÃO VOLTAMÉTRICA MULTIVARIADA SIMULTÂNEA DE COMPOSTOS FENÓLICOS**. [s.l.] Dissertação de mestrado - UFPB, 2015.

GOMES, V. P.; SILVA, M. T.; GALVÃO, T. F. Prevalence of medicine use among Brazilian adults: A systematic review. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 22, n. 8, p. 2615–2626, 2017.

GOSSER, D. K. **Cyclic voltammetry: simulation and analysis of reaction mechanisms**. New York: Wiley-VCH:, 1993.

GREEF, R. *et al.* **Instrumental methods in electrochemistry**. 1<sup>a</sup> ed. Chichester: Ellis Horwood Limited, 1985.

HANCU, G. *et al.* **Simultaneous determination of amoxicillin and clavulanic acid in pharmaceutical preparations by capillary zone electrophoresis** **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, 2016.

HARRIS, D. C. **Análise Química Quantitativa**. 9<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: LTC, 2017.

HRIOUA, A. *et al.* Recent advances in electrochemical sensors for amoxicillin detection in biological and environmental samples. **Bioelectrochemistry**, v. 137, p. 107687, 2020.

HU, Y. *et al.* A novel catechin electrochemical sensor based on a two-dimensional MOFs material derivative Zn doped carbon nanosheets and multi-walled carbon nanotubes composite film. **Talanta**, v. 246, n. September 2021, p. 123520, 2022.

HUANG, L. *et al.* Electrochemical vitamin sensors: A critical review. **Talanta**, v. 222, n. August 2020, p. 121645, 2021.

JORIO, A.; SAITO, R. Raman spectroscopy for carbon nanotube applications. **Journal of Applied Physics**, v. 129, n. 2, 2021.

JÚNIOR, J. G. F. *et al.* Paper based device (PAD) for colorimetric determination of ranitidine in pharmaceutical samples. **Microchemical Journal**, v. 178, n. December 2021, 2022.

KESAVAN, S.; REVIN, S. B.; JOHN, S. A. Potentiodynamic formation of gold nanoparticles film on glassy carbon electrode using aminophenyl diazonium cations grafted gold nanoparticles: Determination of histamine H<sub>2</sub> receptor antagonist. **Electrochimica Acta**, v. 119, p. 214–224, 2014.

KISSINGER, P. T.; HEINEMAN, W. R. **Laboratory Techniques in Electroanalytical Chemistry**. 2<sup>a</sup> ed. New York: Marcel Dekker; Inc., 1996.

KUMAR, D. *et al.* A review on the synthesis of graft copolymers of chitosan and their potential applications. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 163, p. 2097–2112, 2020.

LAUBE, N.; MOHR, B.; HESSE, A. Laser-probe-based investigation of the evolution of particle size distributions of calcium oxalate particles formed in artificial urines. **Journal of Crystal Growth**, v. 233, n. 1–2, p. 367–374, 2001.

LAVAGNINI, I.; ANTIOCHIA, R.; MAGNO, F. An extended method for the practical evaluation of the standard rate constant from cyclic voltammetric data. **Electroanalysis**, v. 16, n. 6, p. 505–506, 2004.

LI, X.; XU, G. Simultaneous determination of ranitidine and metronidazole in pharmaceutical formulations at poly(chromotrope 2B) modified activated glassy carbon electrodes. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 22, n. 3, p. 345–349, 2014.

LIU, X. *et al.* Novel nanoarchitecture of Co-MOF-on-TPN-COF hybrid: Ultralowly sensitive bioplatform of electrochemical aptasensor toward ampicillin. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 123, n. August 2018, p. 59–68, 2019.

LOWINSOHN, D.; BERTOTTI, M. **Sensores eletroquímicos: considerações sobre mecanismos de funcionamento e aplicações no monitoramento de espécies químicas em ambientes microscópicos** Química Nova, 2006.

LV, S. *et al.* One-step copper-catalyzed synthesis of porous carbon nanotubes for high-performance supercapacitors. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 310, n. September 2020, p. 110670, 2021.

MAGESA, F. *et al.* Graphene and graphene like 2D graphitic carbon nitride: Electrochemical detection of food colorants and toxic substances in environment. **Trends in Environmental Analytical Chemistry**, v. 23, p. e00064, 2019.

MENEZES, M. N. DE *et al.* Flucloxacillin: A Review of Characteristics, Properties and Analytical Methods. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 49, n. 1, p. 67–77, 2019.

MILLER, J. N.; MILLER, J. C. **Statistics and Chemometrics for Analytical Chemistry**. 6<sup>a</sup> ed. England: Pearson, 2010.

MOUSAABADI, K. Z.; ENSAFI, A. A.; REZAEI, B. Simultaneous determination of some opioid drugs using Cu-hemin MOF@MWCNTs as an electrochemical sensor. **Chemosphere**, v. 303, n. P3, p. 135149, 2022.

NAKATA, K. C. DE F. Manual sobre medicamentos: acesso e uso. **Secretaria de Estado da Saúde Estado de Mato Grosso**, p. 80, 2014.

NICHOLSON, R. S. Theory and Application of Cyclic Voltammetry for Measurement of Electrode Reaction Kinetics. **Analytical Chemistry**, v. 37, n. 11, p. 1351–1355, 1965.

OLIVEIRA SILVA, A. C. *et al.* Electrochemical study of carbon nanotubes/nanohybrids for determination of metal species Cu<sup>2+</sup> and Pb<sup>2+</sup> in water samples. **Journal of Analytical Methods in Chemistry**, v. 2016, 2016.

PACHECO, W. F. *et al.* Voltammetry: A brief review about concepts. **Revista Virtual de Quimica**, v. 5, n. 4, p. 516–537, 2013.

PAHWA, R. *et al.* Review Article Ranitidine hydrochloride : An update on analytical , clinical and pharmacological aspects. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 8, n. 7, p. 70–78, 2016.

PANDEY, S.; BODAS, D. High-quality quantum dots for multiplexed bioimaging : A critical review. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 278, p. 102137, 2020.

PEREIRA, A. C. *et al.* Amperometric biosensor for lactate based on lactate dehydrogenase and Meldola Blue coimmobilized on multi-wall carbon-nanotube. **Sensors and Actuators, B: Chemical**, v. 124, n. 1, p. 269–276, 2007.

PEREIRA, A. C.; SANTOS, A. D. S.; KUBOTA, L. T. Tendências em modificação de eletrodos amperométricos para aplicações eletroanalíticas. **Quimica Nova**, v. 25, n. 6 A, p. 1012–1021, 2002.

PEREIRA SILVA, L.; LOURENCAO, B. C.; FATIBELLO-FILHO, O. Simultaneous voltammetric determination of amlodipine besylate and hydrochlorothiazide in synthetic urine samples using a boron-doped diamond electrode. **Quimica Nova**, v. 38, n. 6, p. 801–806, 2015.

PFAFFEN, V.; ORTIZ, P. I. Alternative method with amperometric detection for ranitidine determination. **Industrial and Engineering Chemistry Research**, v. 49, n. 9, p. 4026–4030, 2010.

PORFÍRIO, F. F. O.; GIAROLA, J. D. F.; PEREIRA, A. C. Biosensor and beverages - review. **Revista Virtual de Quimica**, v. 8, n. 5, p. 1366–1391, 2016.

PREETI PAL, ANJALI PAL, KAZUNORI NAKASHIMA, B. K. Y. P. Applications of Chitosan in Environmental Remediation: A Review. **Journal Pre-proof Applications**, v. 196, n. 6, p. 3–16, 2020.

RAYMUNDO-PEREIRA, P. A. *et al.* Electrochemical sensor for ranitidine determination based on carbon paste electrode modified with oxovanadium (IV) salen complex. **Materials Science and Engineering C**, v. 33, n. 7, p. 4081–4085, 2013.

REZAEI, B.; LOTFI-FORUSHANI, H.; ENSAFI, A. A. Modified Au nanoparticles-imprinted sol-gel, multiwall carbon nanotubes pencil graphite electrode used as a sensor for ranitidine determination. **Materials Science and Engineering C**, v. 37, n. 1, p. 113–119, 2014.

RIBEIRO, J. Espectroscopia de Impedância Eletroquímica : uma Ferramenta nas Investigações Eletroquímicas Electrochemical Impedance Spectroscopy : a tool on the electrochemical investigations Resumo Espectroscopia de Impedância Eletroquímica : uma Ferramenta nas Inves. **Revista Virtual de Química**, v. 12, n. 6, p. 1–16, 2020.

ROUSHANI, M. *et al.* Development of novel electrochemical sensor on the base of molecular imprinted polymer decorated on SiC nanoparticles modified glassy carbon electrode for selective determination of loratadine. **Materials Science and Engineering C**, v. 71, p. 1106–1114, 2017.

ROUSHANI, M.; MOHAMMADI, F.; VALIPOUR, A. Electroanalytical sensing of asulam based on nanocomposite modified glassy carbon electrode. **Journal of Nanostructures**, v. 10, n. 1, p. 128–139, 2020.

SABER, A. L. *et al.* Selective potentiometric method for determination of flucloxacillin antibiotic. **Journal of Taibah University for Science**, v. 7, n. 4, p. 195–201, 2013.

SAMANTA, A.; DENG, Z.; LIU, Y. A perspective on functionalizing colloidal quantum dots with DNA. v. 6, n. 12, p. 853–870, 2013.

SAMSIDAR, A.; SIDDIQUEE, S.; SHAARANI, S. M. A review of extraction, analytical and advanced methods for determination of pesticides in environment and foodstuffs. **Trends in Food Science and Technology**, v. 71, n. July 2017, p. 188–201, 2018.

SANGHAVI, B. J.; SRIVASTAVA, A. K. Simultaneous voltammetric determination of acetaminophen and tramadol using Dowex50wx2 and gold nanoparticles modified glassy carbon paste electrode. **Analytica Chimica Acta**, v. 706, n. 2, p. 246–254, 2011.

SANTELLLO, L.; MION JR, D. captopril, hidroclorotiazida, hipertensão captopril, hydrochlorothiazide, hypertension. **Arq Bras Cardiol**, v. 71, n. 5, p. 713–716, 1998.

SHI, L. *et al.* A highly sensitive and reusable electrochemical mercury biosensor based on tunable vertical single-walled carbon nanotubes and a target recycling strategy. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 5, n. 5, p. 1073–1080, 2017.

SIGMA-ALDRICH. **Sigma-Aldrich buffer**. Disponível em: <<https://www.sigmaaldrich.com/life-science/core-bioreagents/biological-buffers/learning-center/buffer-reference-center.html>>. Acesso em: 10 out. 2020.

SILVA, A. C. A. *et al.* Modified Phonon Confinement Model and Its Application to CdSe/

CdS Core–Shell Magic-Sized Quantum Dots Synthesized in Aqueous Solution by a New Route. **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 117, n. 4, p. 1904–1914, 2013.

SILVA, A. C. A. *et al.* Controlling the cytotoxicity of CdSe magic-sized quantum dots as a function of surface defect density. **Nano Letters**, v. 14, n. 9, p. 5452–5457, 2014a.

SILVA, A. C. A. *et al.* Shell Thickness Modulation in Ultrasmall CdSe/Cd<sub>x</sub>Se<sub>1-x</sub>/CdS Core/ Shell QuantumDots via 1-Thioglycerol. **ACS Nano**, v. 8, n. 2, p. 1913–1922, 2014b.

SILVA, A. C. O. **Estudo eletroquímico de nanomateriais para determinação das espécies metálicas Cu<sup>2+</sup> e Pb<sup>2+</sup>**. [s.l.] Tese de doutorado - UFAL, 2012.

SILVA, L. P. *et al.* A new sensor architecture based on carbon Printex 6L to the electrochemical determination of ranitidine. **Journal of Solid State Electrochemistry**, v. 20, n. 9, p. 2395–2402, 2016.

SILVA, L. V. **Desenvolvimento de sensores eletroquímicos baseados em nanotubos de carbono e polímeros de ácido ferúlico e capsaicina para detecção e quantificação de 3-nitro-l- tirosina, epinefrina e dopamina**. [s.l.] Tese de doutorado - UFAL, 2017.

SKOOG, D. *et al.* **Fundamentos de química analítica**. 8<sup>a</sup> ed. São Paulo: Cengage Learning, 2006.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, G. B. **Química Orgânica**. 10<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: LTC, 2012.

SOUZA, C. D. DE; NOGUEIRA, B. R.; ROSTELATO, M. E. C. M. Review of the methodologies used in the synthesis gold nanoparticles by chemical reduction. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 798, p. 714–740, 2019.

SOUZA, M. F. B. Chemically modified electrodes applied to electroanalysis: A brief presentation | Eletrodos quimicamente modificados aplicados à eletroanálise: Uma breve abordagem. **Química Nova**, v. 20, n. 2, p. 191–195, 1997.

SUBARA, D.; JASWIR, I. Gold nanoparticles: Synthesis and application for Halal authentication in meat and meat products. **International Journal on Advanced Science, Engineering and Information Technology**, v. 8, n. 4–2, p. 1633–1641, 2018.

SUMATHI, P. *et al.* Novel supramolecular β-cyclodextrin-piperidin-4-one complex assembled on gold nanoparticles . Selective detection of Cd<sup>2+</sup> ions. **Microchemical Journal**, v. 150, n. July, p. 104066, 2019.

SUN, L. *et al.* One pot synthesis of gold nanoparticles using chitosan with varying degree of deacetylation and molecular weight. **Carbohydrate Polymers**, v. 178, n. September, p. 105–114, 2017.

TALAY PINAR, P.; YARDIM, Y.; ŞENTÜRK, Z. Electrochemical oxidation of ranitidine at poly(dopamine) modified carbon paste electrode: Its voltammetric determination in pharmaceutical and biological samples based on the enhancement effect of anionic surfactant. **Sensors and Actuators, B: Chemical**, v. 273, n. July, p. 1463–1473, 2018.

TEIXEIRA, J. G. *et al.* Electroanalytical Study of Macluraxanthone: A Natural Product with a Strong Antioxidant and Antimalarial Activity. **Electroanalysis**, v. 29, n. 9, p. 2062–2070, 2017.

TICIANELLI, E. A.; GONZALEZ, E. R. **Eletroquímica: Princípios e aplicações**. 2<sup>o</sup> ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2013.

VALÉRIO, M. B. *et al.* Obtenção e caracterização de  $\alpha$ -quitina e quitosanas de cascas de *Macrobrachium rosenbergii*.pdf. v. 31, n. 8, p. 2014–2019, 2008.

VEDIAPPAN, K.; LEE, C. W. Electrochemical approaches for the determination of ranitidine drug reaction mechanism. **Current Applied Physics**, v. 11, n. 4, p. 995–1000, 2011.

WANG, Q. *et al.* Recent advances in electrochemical sensors for antibiotics and their applications. **Chinese Chemical Letters**, 2020.

WESTBROEK, P. Electrochemical methods. **Analytical Electrochemistry in Textiles**, p. 37–69, 2005.

WONG, A. *et al.* A new electrochemical platform based on low cost nanomaterials for sensitive detection of the amoxicillin antibiotic in different matrices. **Talanta**, v. 206, n. August 2019, p. 120252, 2020.

XI, X.; MING, L. Electrochemical determination of ranitidine hydrochloride in pharmaceutical formulations and biological fluids at graphene modified electrode. **Asian Journal of Chemistry**, v. 25, n. 10, p. 5315–5318, 2013.

YANG, Y.; LI, M.; ZHU, Z. A novel electrochemical sensor based on carbon nanotubes array for selective detection of dopamine or uric acid. **Talanta**, v. 201, n. April, p. 295–300, 2019.

ZARBIN, A. J. G.; OLIVEIRA, M. M. NANOESTRUTURAS DE CARBONO (NANOTUBOS, GRAFENO): QUO VADIS? Aldo. **Química Nova**, v. 36, n. 10, p. 1533–1539, 2013.