



Fabricação de sensores eletroquímicos portáteis por carbonização superficial induzida a laser para análise de sibutramina em amostras farmacêuticas e produtos naturais

Palavras-Chave: sibutramina, análises clínicas e forenses, sensores eletroquímicos

Estudante: Mathias Stahl Kawai - IQ UNICAMP

Orientador: Prof. Dr. William Reis de Araujo - IQ UNICAMP

1. Introdução

A Sibutramina é um fármaco anorexígeno, ou seja, um medicamento utilizado no tratamento da obesidade, que é vendido no Brasil e é controlado pela Anvisa e necessita a retenção de receituário médico^[1]; porém devido aos seus efeitos colaterais, como alteração cardiovascular, náuseas e aumento de pressão, o medicamento é banido nos Estados Unidos e Europa^[2,3].

Mesmo sendo um medicamento controlado, a Sibutramina é muitas vezes encontrada adicionada ilegalmente em produtos naturais e suplementos multivitamínicos^[4], que pode causar problemas à saúde dos consumidores. Além disso, como a Sibutramina é considerada um estimulante pela *World Anti-doping Agency*^[5], o consumo desses produtos adulterados com Sibutramina por atletas pode gerar a detecção no teste *anti-doping*.

Assim, o presente projeto visou a fabricação de sensores eletroquímicos com características portáteis em plataforma polimérica utilizando a carbonização superficial induzida por radiação a laser de CO₂ para análises de sibutramina em amostras farmacêuticas e produtos de emagrecimento.

2. Materiais e métodos

2.1 Reagentes e amostras

Para estudo do pH, foram preparadas 5 soluções de tampão universal Britton-Robinson. As soluções foram preparadas com 0,04 mol L⁻¹ de ácido fosfórico, 0,04 mol L⁻¹ de ácido acético e 0,04 mol L⁻¹ de ácido bórico e os valores de pH foram ajustados para pHs 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, e 10,0 utilizando solução de KOH 0,1 mol L⁻¹. Foram adquiridas amostras de chás (gengibre, camomila, erva doce, hibisco e alecrim) no comércio local e intencionalmente adulteradas com sibutramina para verificar a viabilidade e acurácia das análises. Foi realizada a análise de uma amostra farmacêutica (15 mg por comprimido).

2.2. Fabricação dos Eletrodos

Os eletrodos foram fabricados utilizando placas de fenolite cortadas com dimensões de 2,5 x 2,5 cm. As placas foram colocadas em uma impressora de corte com laser de CO₂ de 50W controlada por computador para a carbonização superficial do *layout* de 3 eletrodos criado no software CorelDraw. Após a otimização dos principais parâmetros de gravação a laser (potência e velocidade de gravação), as trilhas produzidas pela carbonização apresentaram boa condutividade elétrica ($\sim 10 \Omega$ para medidas realizadas a distância de 1 cm), o que torna possível a utilização deste dispositivo para técnicas eletroanalíticas.

O layout projetado e utilizado para a fabricação dos eletrodos carbonizados consistiu de 3 trilhas, conforme a Figura 1. Sendo que o de maior área era utilizado como o contra eletrodo (CE), o central e com geometria circular para o eletrodo de trabalho (ET) e o terceiro como eletrodo de referência (ER). Depois os contatos e o eletrodo de referência foram pintados com uma tinta condutiva de prata (etapa B). Por fim, uma fita acrílica gel foi colocada para delimitar a área dos eletrodos e evitar que a solução alcance os contatos elétricos.

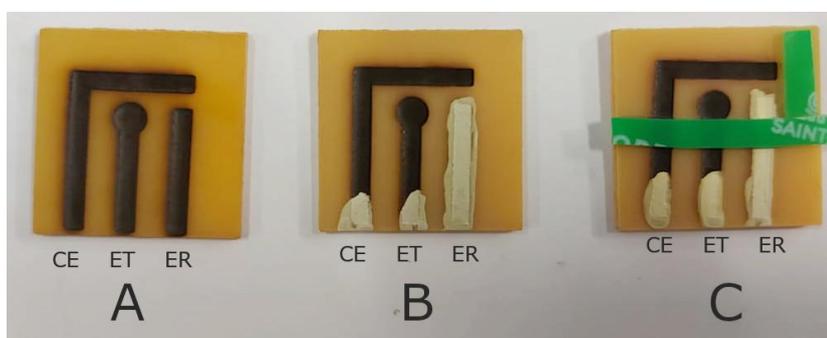


Figura 1- Foto do dispositivo em diferentes etapas de fabricação, a etapa A é o resultado da carbonização superficial induzida por radiação laser de CO₂, B após a pintura com a tinta de prata e C o dispositivo final com as fitas adesivas

2.3. Pré-tratamento eletroquímico e análises

As análises eletroquímicas foram realizadas utilizando os potenciostatos PGSTAT 204 (Metrohm) e Sensit Smart (PalmSens). Foi avaliado um tratamento anódico da superfície do eletrodo por meio da aplicação de um potencial de 2,0 V por 150 segundos em meio de KOH 0,1 mol/L utilizando a técnica de amperometria antes das análises voltamétricas. A caracterização eletroquímica da sibutramina foi realizada por voltametria cíclica na faixa de potencial de 0 a 1,2V. Para as análises quantitativas foi utilizada a técnica de voltametria de pulso diferencial (DPV) e os parâmetros ótimos utilizados foram 12 mV de step, 100 mV de amplitude, 50 ms de tempo de pulso e 60 mV s⁻¹ de velocidade de varredura.

3. Resultados e Discussão

Após realizar a gravação dos eletrodos sobre as melhores condições experimentais (potência de 13% e velocidade de 50 mm/s), realizamos a caracterização eletroquímica do eletrodo fabricado utilizando ferricianeto de potássio como sonda redox com e sem a etapa de tratamento em meio alcalino, Figura 2A.

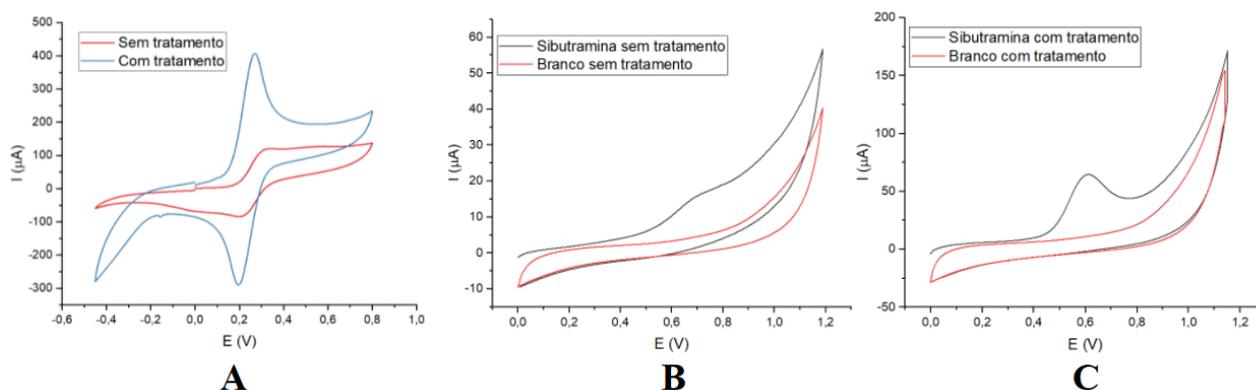


Figura 2 - A) Voltamogramas cíclicos registrados em meio de KCl 0,1 mol/L na presença de 75 mmol/L de ferricianeto de potássio antes (linha vermelha) e após (linha azul) o tratamento eletroquímico (2V por 60s em meio de KOH 0,1 mol/L). B) Voltamogramas cíclicos registrados com o eletrodo fabricado pela carbonização superficial em meio de 0,1 mol/L tampão fosfato pH = 6,0 (linha vermelha) e na presença de 240 μmol/L sibutramina (linha cinza) para o eletrodo não tratado e tratado anodicamente (C). Velocidade de varredura de 50 mV/s para todos os voltamogramas.

Na figura 2A, é possível notar que o perfil voltamétrico do ferricianeto antes do tratamento superficial do eletrodo é pouco definido e com baixos valores de corrente quando comparado aos processos redox exibidos após o tratamento, uma vez que ocorre um aumento de cerca de 3,5 vezes na corrente e uma melhora considerável na reversibilidade do processo. Tendo este efeito em mente, avaliamos a resposta da sibutramina no eletrodo antes e após o tratamento, Figura 2B e 2C, respectivamente.

É possível observar na Figura 2 que os eletrodos fabricados apresentam uma corrente de fundo (branco) estável e sem nenhum processo faradaico aparente proveniente de possíveis contaminantes. Quando adicionada a sibutramina, Figura 2B, nota-se um processo de oxidação irreversível em potencial próximo de 0,7 V. Já para o eletrodo tratado anodicamente, observa-se uma antecipação do processo, com potencial de pico ao redor de 0,6 V e uma maior definição do processo com um aumento expressivo da corrente (Figura 2C), cerca de 3 vezes, de forma semelhante ao observado na Figura 2A. Este tipo de tratamento superficial é conhecido na literatura por promover uma maior atividade catalítica dos materiais de eletrodo baseados em carbono pela inserção de grupos oxigenados na superfície do eletrodo^[6].

Na sequência, realizamos o estudo do efeito do pH na resposta eletroquímica da sibutramina para verificar a dependência deste parâmetro no processo redox e determinar qual o pH que gera o maior sinal de oxidação da sibutramina, Figura 3. Foram utilizados eletrodos diferentes para cada valor de pH estudado e realizado o tratamento anódico antes de fazer a análise da sibutramina.

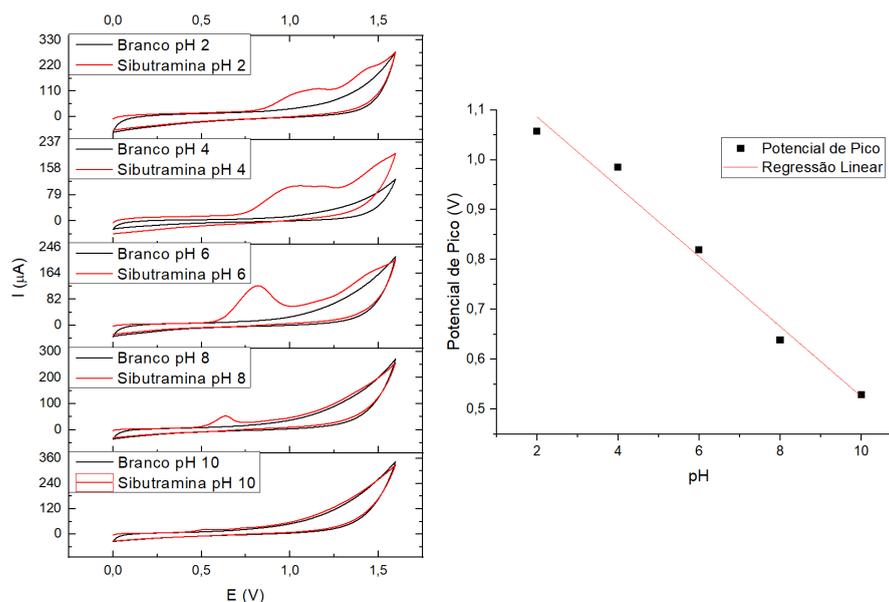


Figura 3 - Voltamogramas cíclicos na esquerda registrados com o eletrodo carbonizado para diferentes valores de pH na faixa de 2,0 a 10,0 contendo 2 mmol/L de sibutramina. Velocidade de varredura de 50 mV/s. O gráfico da direita ilustra os valores de potencial de pico em função do pH. Equação da reta: $E \text{ (V)} = 1,23 - 0,07\text{pH}$, $R^2 = 0,978$.

Pela análise dos dados, é possível observar que nos pHs 2,0, 4,0, 6,0 e 8,0 observam-se até dois processos anódicos para a sibutramina, principalmente em meios ácidos, cujo potencial de pico desloca-se para menores valores de potencial com o aumento da alcalinidade do meio. Além disso, observa-se que o pH = 6,0 proporcionou o maior sinal de todas as medidas. Portanto esse foi o pH escolhido para fazer as medições subsequentes. Além disso, vale destacar que o potencial de pico anódico desloca-se para potenciais menores a uma taxa de 70 mV/pH, o que é próximo do valor teórico de 59,2 mV/pH nas condições padrões para uma transferência eletrônica envolvendo uma razão de 1:1 entre elétrons e prótons^[7].

Na sequência, sob as condições ótimas do método, construiu-se uma curva analítica na faixa de concentração de 4,76 a 20,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de sibutramina utilizando a técnica de DPV.

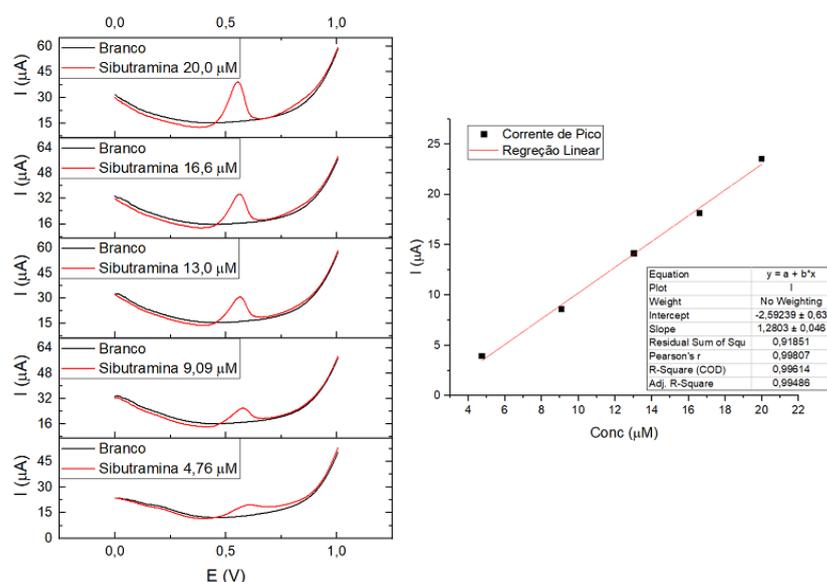


Figura 4 - DPVs registrados com o eletrodo carbonizado para diferentes valores de concentração de sibutramina (4,76 a 20 $\mu\text{mol L}^{-1}$). Ao lado, a curva analítica utilizando os valores de corrente de pico. Equação da reta: $I (\mu\text{A}) = -2,59 + 1,28C$, $R^2 = 0,994$.

Observa-se na Figura 4 que foi possível obter uma resposta linear entre a corrente de pico e a concentração para a faixa de 4,76 a 20,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de sibutramina. Para verificar a potencialidade do método, foram feitos testes em diversos tipos de chás (erva doce, camomila e gengibre) para determinar se existe algum sinal de interferência proveniente da composição neles que possa interferir na identificação ou quantificação da sibutramina. Verificamos que apenas 1 marca de chá, comumente utilizado para fins de emagrecimento, apresentou um processo de oxidação na região da sibutramina. Maiores estudos serão realizados em breve para caracterizar se há a presença de sibutramina ou tal sinal é proveniente de outro composto que pode proporcionar um falso positivo para a identificação neste tipo de amostra. Para os demais chás, não foi verificado nenhum potencial interferente direto no sinal da sibutramina, quando a mesma foi intencionalmente adicionada. Ensaios de recuperação foram realizados, no entanto, até o momento não foi possível obter recuperações satisfatórias em virtude da passivação do eletrodo em medidas sucessivas nestas matrizes.

Estudos iniciais visando avaliar a repetibilidade das análises utilizando o sensor fabricado foi realizado por meio de 5 medidas sucessivas. Os resultados até o momento indicaram uma baixa estabilidade da resposta, uma vez que a repetibilidade apresentou um desvio padrão relativo de 20%, mesmo com tratamento anódico entre as medidas. Maiores estudos visando modificar a superfície eletródica para adicionar uma camada protetora e/ou otimizar a etapa de tratamento superficial serão realizados para melhorar este parâmetro analítico.

4. Referências

1. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/sibutramina-e-remedio-s-para-emagrecer-entenda>
2. “FDA Drug Safety Communication: FDA Recommends Against the Continued Use of Meridia (sibutramine) | FDA,” can be found under <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-recommends-against-continued-use-meridia-sibutramine>, **n.d.**
3. European medicines Agency <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-recommends-suspension-marketing-authorisation-sibutramine>
4. A. B. Lima, W. T. P. dos Santos, R. G. Compton, *Electroanalysis* **2019**, *31*, 975–980.
5. “The World Anti-Doping Agency (WADA), The 2018 Prohibited List International Standard,” can be found under https://www.wada-ama.org/sites/default/files/prohibited_list_2018_en.pdf, **n.d**
6. A. Rana, N. Baig, T. A. Saleh, *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 2019, 833, 313-332, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1572665718308294>
7. C.M.A. Brett, A.M.O. Brett: *Electrochemistry — Principles, methods and applications*