

A descrição matemática do desempenho eletroanalítico do compósito poli(alaranjado da acridina)-oxihidróxido de vanádio na detecção eletrorredutiva da entacapona

Volodymyr V. Tkach*^{1,2}, Sílvio C. De Oliveira², Marta V. Kushnir¹, Oleksandr A. Brazhko³, Hélder Briosa e Gala⁴, Olga V. Luganska³, Petro I. Yagodynets¹

¹Universidade Nacional de Chernivtsi, 58012, Rua de Kotsyubyns'ky, 2, Chernivtsi, Ucrânia.

*Correio eletrônico: nightwatcher2401@gmail.com

²Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Av. Sen. Felinto. Müller, 1555, C/P. 549, 79074-460, Campo Grande, MS, Brazil.

³Universidade Nacional de Zaporizhzhya, Faculdade de Biologia, 69095, Rua de Zhukovs'ky. 66, Zaporizhzhya, Ucrânia.

⁴Action4Touch, ActionB4Touch, Rua das Sudas, Bl. 1, R/C. Esq., 3770-067, Oiã, Aveiro, Portugal.

Recebido em: 5 de maio de 2018

Aceito em: 5 de julho de 2019

RESUMO

Por meio de uma análise teórica, foi avaliado o desempenho do compósito do oxihidróxido do vanádio trivalente com o polímero do corante alaranjado da acridina, na detecção eletroquímica do fármaco antiparquinsônico entacapona. O processo eletroanalítico é baseado na eletrorredução do fármaco mencionado. Do desenvolvimento e da análise do modelo matemático correspondente, mediante a teoria de estabilidade linear e análise de bifurcações, foi possível concluir que o compósito pode ser um modificador eficiente para a determinação da entacapona. Os comportamentos oscilatórios e monotônico, neste sistema, também são passíveis de realizar.

Palavras-chave: Entacapona, eléctrodos quimicamente modificados, poli(alaranjado da acridina), oxihidróxido de vanádio, compósitos condutores e semicondutores, estado estacionário estável.

SUMMARY

The mathematical description for the electroanalytical function of poly (acridine orange) – vanadium oxyhydroxide in electroreductive detection of entacapone

By means of a theoretical analysis, the function of trivalent vanadium oxyhydroxyde composite with the polymer of the acridine orange dye for electrochemical evaluation of entacapone antiparkinsonic drug has been evaluated. The electroanalytical process is based on the electrochemical reduction of the mentioned drug. From development and analysis of the correspondent mathematical model by means of linear stability theory and bifurcation analysis, it was possible to conclude that the composite is an efficient electrode modifier for entacapone determination. The oscillatory and monotonic instabilities in this system are also capable to realize.

Key words: Entacapone, chemically modified electrodes, poly(acridine orange), vanadium (III) oxyhydroxide, conducting and semiconducting composites, stable steady-state.

INTRODUÇÃO

Entacapona (ou seja, (E)-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-N,N-dietilprop-2-enamida, registro CAS: 130929-57-6) é um fármaco, comumente utilizado como parte da terapia complexa do tratamento da doença de Parkinson [1-4], relacionada com a baixa produção da dopamina no cérebro. O uso deste fármaco junto com o carbidopa e levodopa consegue prolongar o efeito dos mencionados fármacos no cérebro e é mais eficaz na redução dos sintomas da doença, comparado com o uso de carbidopa e levodopa cada um só. No entanto, esses efeitos são relacionados com a dose. Outrosim, o seu uso duradouro e excessivo pode levar aos efeitos colaterais, como náusea, vômito, dores nas costas, mudança da cor da ureia [5-8]. Destarte, o desenvolvimento de um método analítico, capaz de detectar a presença e a concentração da entacapona, rápida e eficientemente, faz-se, deveras, um problema atual [9-12].

Tanto a dopamina, como os fármacos em questão, possui uma unidade hidroquinônica, cuja atividade eletroquímica é muito conhecida [13-16]. Mas, ao contrário dos mais compostos mencionados, a entacapona possui dois grupos aceptores, comoonitrogrupo e o cianogruo, fáceis de serem reduzidos em meio ácido, o que nos deixa realizar a sua quantificação seletiva catodicamente, usando os potenciais catódicos relativamente maiores (ou seja, mais próximos do zero). A depender do pH da solução, o

potencial do eléctrodo, ele pode ser reduzido conforme o processo, análogo à reação de Zínin, ou reduzindo-se o grupo nitrila, ou carbonila, ou todos. Neste caso, o cátodo poder-se-ia modificar, de forma eficiente, por um polímero condutor específico, materiais de carbono e compostos metálicos, estáveis em meio da reação [17-20] e capazes de desempenhar função de substância ativa e(ou) mediador na transferência de elétrons e prótons do cátodo para o sistema analítico, o que se manifestaria no sinal analítico.

Um desses modificadores poderia ser um material híbrido, que se obteria pela intercalação do oxihidróxido de vanádio (VO(OH)) sobre o polímero do corante alaranjado da acridina. Contendo as ligações de Schiff, capazes de transmitir prótons com facilidade, ele pode ser mediador eficiente durante o processo eletroquímico. Já o oxihidróxido poderia ser uma substância ativa, capaz de reduzir a entacapona.

No entretanto, por ora, nenhum trabalho tem sido publicado acerca do uso do oxihidróxido de vanádio como modificador de ânodo ou cátodo em processos eletroanalíticos (à exceção de alguns trabalhos teóricos do nosso grupo [20, 21], em que tal comportamento era previsto). E, destarte, a introdução eficiente dos novos métodos eletroanalíticos não é possível sem uma avaliação *a priori* do comportamento do sistema, realizada por via teórica. Esta avaliação comportamental pretende resolver, ou, ao menos, aproximar a resolução dos problemas da:

- Indecisão acerca do mecanismo certo do desempenho do mediador e da substância ativa com a entacapona.
- Possibilidade das instabilidades eletroquímicas durante o processo eletroanalítico [22-26].
- Comparação do comportamento do sistema sem ensaios experimentais.

Assim sendo, o desiderato deste trabalho é avaliar, do ponto de vista mecanístico teórico, a possibilidade da detecção eletroquímica da entacapona por meio da sua redução eletroquímica sobre o compósito poli(alaranjado da acridina) – oxihidróxido de vanádio. A realização deste objetivo inclui o alcance das seguintes metas:

- A sugestão do mecanismo da reação, incluindo o desempenho de VO(OH) no processo.
- O desenvolvimento de modelo, na base deste mecanismo.
- Análise de estabilidade do estado estacionário neste sistema (na base do modelo).
- Verificação da possibilidade das instabilidades eletroquímicas nele.

- Comparação do seu comportamento com o dos sistemas semelhantes [27, 28].

O SISTEMA E SEU MODELO

O uso do processo catódico, em vez do anódico, na determinação da entacapona, providencia uma análise eletroquímica da concentração desta mais seletiva, haja vista a menor capacidade da dopamina, da carbidopa e da levodopa de reduzir-se. Neste caso, o poli(alaranjado da acridina), cujo processo de formação é descrito na figura 1 atua como mediador, conforme o exposto na figura 2.

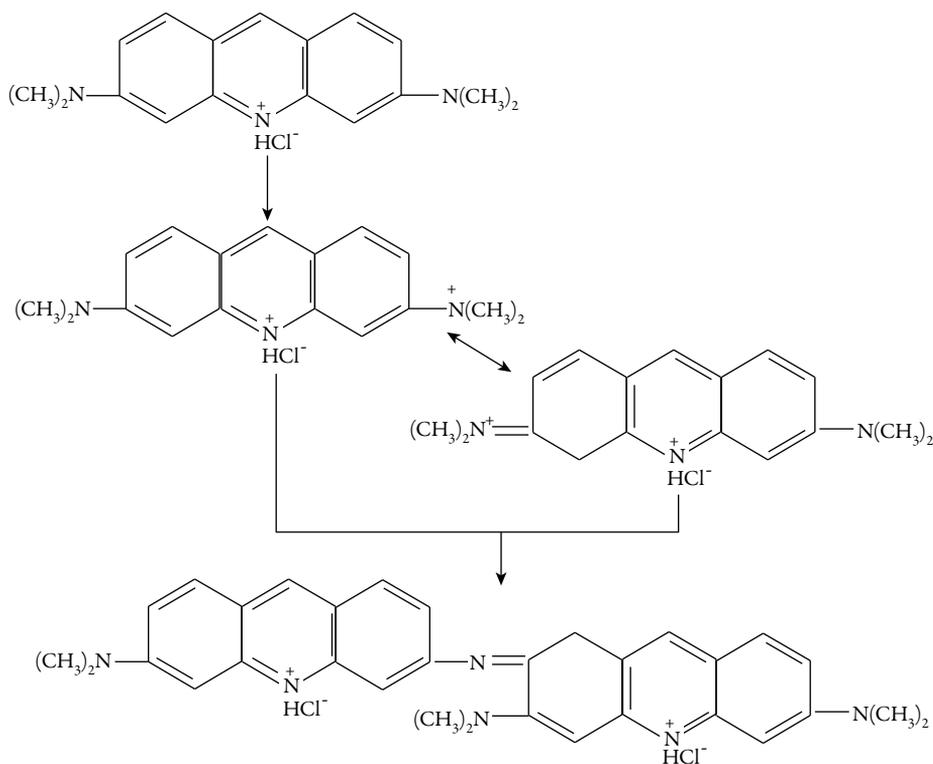


Figura 1. A eletropolimerização do alaranjado da acridina.

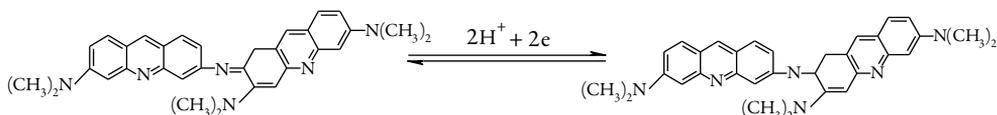
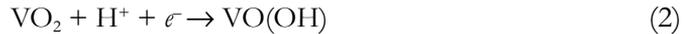


Figura 2. A ação mediadora do poli(alaranjado da acridina).

Já o comportamento eletroquímico do oxihidróxido de vanádio, em meio moderadamente ácido com analitos, que se reduzem recebendo o número igual de prótons e elétrons, pode ser descrito como:



A reversibilidade do eletrodo obtém-se, mediante a reação (2):



Destarte, o processo eletroanalítico da determinação eletroquímica da entacapona pode ser descrito conforme na figura 3:

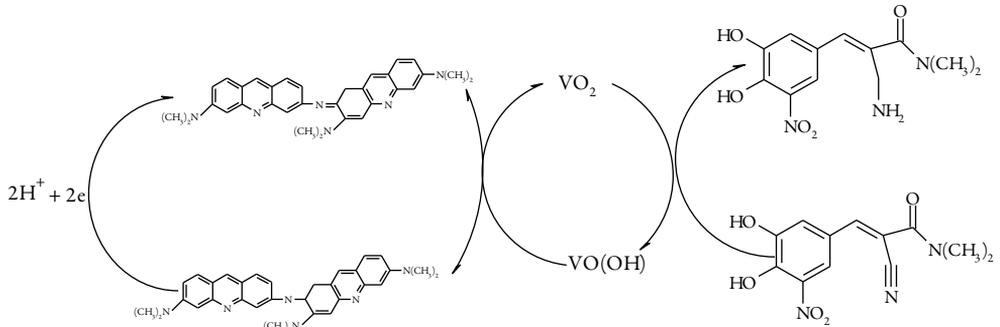


Figura 3. O esquema do funcionamento do mecanismo eletroanalítico do composto poli(laranja da acridina) – oxihidróxido de vanádio durante a detecção eletroquímica da entacapona.

Para a modelagem matemática do comportamento deste tipo de sistemas existem dois modos de interpretação - considerar o composto como material único (que é o mais simples) ou considerar as duas partes, que o compõem, em separado.

Em se tratando do primeiro tipo de interpretação comportamental deste tipo de sistema e em se lhe aplicando o modo galvanostático, introduzir-se-ão as três variáveis:

ε : a concentração da entacapona na camada pré-superficial.

θ : o grau de recobrimento da superfície pelo composto VO(OH), polímero condutor na sua forma oxidada.

q : a carga do eletrodo.

Para simplificar a modelagem, supomos que o reator esteja agitando-se intensamente (para menosprezar o fluxo de convecção), que o eletrólito de suporte esteja em excesso (para menosprezar o fluxo de migração). Também é suposto que a distribuição concentracional na camada pré-superficial seja lineal, e a sua espessura, constante, igual a δ .

A entacapona entra na camada pré-superficial, por meio da sua difusão, e é reduzida pelo compósito híbrido. Destarte, a sua equação de balanço será descrita como:

$$\frac{d\varepsilon}{dt} = \frac{2}{\delta} \left(\frac{D}{\delta} (\varepsilon_0 - \varepsilon) - r_1 \right) \quad (3)$$

Sendo ε_0 a concentração do analito no interior da solução, D o seu coeficiente de difusão e r_1 a velocidade da reação entre a entacapona e o compósito.

O compósito é oxidado após reagir com o analito e, posteriormente, reduzido eletroquimicamente, ressarcindo a sua forma inicial. Posto assim, a equação de balanço da sua forma oxidada descrever-se-á conforme:

$$\frac{d\theta}{dt} = \Gamma_{max}^{-1} (r_1 - r_2) \quad (4)$$

Em que Γ_{max} é a concentração máxima do compósito na sua forma oxidada, e r_2 a velocidade da sua eletrorredução.

A carga aplicada ao eléctrodo diminui, mediante a reação eletroquímica. Assim sendo, a equação de balanço da carga do cátodo será descrita como:

$$\frac{dq}{dt} = i - i_F \quad (5)$$

Sendo i a densidade da corrente, aplicada ao eléctrodo, i_F a corrente de Faraday.

No modo galvanostático,

$$i = i_0; i_F = i_{an} - i_c = zFv_2 \quad (6)$$

Nesta equação z é o número de elétrons transferidos (que, conforme o mecanismo supracitado, é igual ao número de prótons transferidos), $F = N_A^*e$ é o número de Faraday.

$$r_1 = k_1c(1-\theta); r_2 = k_2\theta \exp\left(-\frac{zF\varphi_0}{RT}\right) \quad (7 - 8)$$

Em que φ_0 é o salto de potencial, comparado ao da carga zero.

Neste sistema, trata-se de um caso particular do uso dos compósitos de polímeros condutores conjugados em meio galvanostático, cujas características comportamentais se descreverão abaixo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O comportamento deste sistema será analisado mediante a teoria de estabilidade linear. Os elementos estacionários da matriz funcional de Jacobi veem-se conforme:

$$\begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{pmatrix} \quad (9)$$

em que:

$$\begin{aligned} a_{11} &= \frac{\partial F_1}{\partial c} = \frac{2}{\delta} \left(-k_1(1-\theta) - \frac{D}{\delta} \right); a_{12} = \frac{\partial F_1}{\partial \theta} = \frac{2}{\delta} k_1 c; a_{13} = \frac{\partial F_1}{\partial q} = 0; \\ a_{21} &= \frac{\partial F_2}{\partial c} = \Gamma_{max}^{-1} (k_1(1-\theta)); a_{22} = \frac{\partial F_2}{\partial \theta} = \Gamma_{max}^{-1} \left(-k_1 c - k_2 \exp \frac{zF\varphi_0}{RT} - jk_2 \theta \frac{zF}{RT} \right); \\ a_{23} &= \frac{\partial F_2}{\partial q} = -\Gamma_{max}^{-1} k_2 \theta \frac{zF}{RT} w \quad a_{31} = \frac{\partial F_3}{\partial c} = 0 \\ a_{32} &= \frac{\partial F_3}{\partial \theta} = -zFk_2 \exp \frac{zF\varphi_0}{RT} - jk_2 \theta \frac{zF}{RT}; \\ a_{33} &= -zFk_2 \theta \frac{zF}{RT} w; \end{aligned} \quad (10-18)$$

A instabilidade oscilatória, cuja realização é característica para sistemas semelhantes [27, 28], é realizada nas condições da bifurcação de Hopf, para a qual é preciso haver elementos positivos na diagonal principal da matriz de Jacobi. O único elemento, capaz de ser positivo, é a_{22} , que pode obter valores acima do zero, no caso da negatividade de φ_0 . O parâmetro φ_0 pode ser negativo, se a forma oxidada do compósito é um oxidante bastante forte, o que leva a mudanças significantes nas capacitâncias da dupla camada elétrica. Contrariamente a alguns casos, mencionados em [27, 28], em que tal comportamento podia ser causado não só por fatores eletroquímicos da DCE, mas também pelos superficiais, neste sistema é a única causa do comportamento oscilatório.

A investigação de *estabilidade do estado estacionário* dá-se mediante aplicação do critério de Routh-Hurwitz ao conjunto de equações diferenciais (3 - 5). Para evitar a aparição de expressões grandes, introduzimos as novas variáveis, conforme:

$$k_1(1-\theta) = V_1; \frac{D}{\delta} = \kappa; k_1c = \omega_1; k_2 \exp \frac{zF\varphi_0}{RT} + k_2\theta \frac{zF}{RT} \frac{\partial\varphi_0}{\partial\theta} = \omega_{21}$$

$$+ \omega_{22} = \omega_2; -k_2\theta \frac{zF}{RT} \frac{\partial\varphi_0}{\partial q} = G \quad (19 - 23)$$

Destarte, o determinante do jacobiano descrever-se-á conforme:

$$\frac{2zF}{\delta\Gamma_{max}} \begin{vmatrix} -V_1 - \kappa & \omega_1 & 0 \\ V_1 & -\omega_1 - \omega_2 & G \\ 0 & -\omega_2 & G \end{vmatrix} \quad (24)$$

Abrindo os parênteses e aplicando a condição de $\text{Det } J < 0$, saliente do critério, obtemos o requisito de estabilidade do estado estacionário, expresso sob a forma de:

$$G\kappa\omega_1 < 0 \quad (25)$$

Como o parâmetro G é sempre negativo, e os ω_1 sempre têm valores positivos, o sistema (não se satisfazendo os requisitos da instabilidade oscilatória) sempre existe no estado estacionário estável, correspondente ao trecho linear da dependência “parâmetro eletroquímico–concentração” e, destarte, é confortável para a eletroanálise. Durante a detecção, a instabilidade monotônica, cuja condição é $\text{Det } J = 0$ e que é possível para os modos potencioestático e potenciodinâmico [27,28], não se realiza. Destarte, o limite de detecção definir-se-á, neste sistema, pela composição das soluções e tamanho de eletrodo de trabalho. Já o processo eletroanalítico será controlado pela difusão do analito.

No caso do uso do *modo potenciodinâmico de voltagem constante*, a resistência do compósito terá influência definitiva no comportamento do sistema, e as suas mudanças serão responsáveis pelo comportamento oscilatório. Assim, a terceira equação de balanço descrever-se-á conforme

$$\frac{dq}{dt} = -\frac{U}{AR} - i_F \quad (5')$$

E este caso será abordado num dos nossos próximos trabalhos.

CONCLUSÕES

A investigação mecanística teórica do sistema da eletrorredução da entacapona, assistida pelo compósito de VO(OH) com o polímero do corante alaranjado da acridina deixou concluir que:

- O oxihidróxido de vanádio trivalente pode ser usado como um perfeito modificador de eléctrodo para a quantificação de metanol em meios neutro, leve e moderadamente ácido.
- O estado estacionário no sistema é fácil de obter e manter. A estabilidade do estado estacionário só pode ser atrapalhada por impactos da reação eletroquímica na DCE, que causam o comportamento oscilatório.
 - A zona topológica da estabilidade do estado estacionário é muito vasta e a dependência linear entre o parâmetro eletroquímico e a concentração mantém-se facilmente.
 - O limite de detecção, neste sistema, é definido apenas por medidas construtivas.
 - O comportamento oscilatório neste sistema é possível, mas menos provável que nos semelhantes, haja vista a ausência das instabilidades superficiais. Ele pode ter como única causa as influências da reação eletroquímica nas capacitâncias da DCE.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. K.J. Holm, C.M. Spencer, Entacapone. A review of its use in Parkinson's disease, *Drugs*, **58**, 159-177 (1999).
2. B.S. Chong, T.L. Mersfelder, Entacapone, *Ann. Pharmacother.*, **34**, 1056-1065 (2000).
3. N. Tambasco, M. Muti, P. Chiarini *et al.*, Entacapone reduces cortical activation in Parkinson's disease with wearing-off: A f-MRI Study, *PLoS One*, **9**, e96806 (2014).

4. M. Pouloupulos, C. Waters, Carbidopa/levodopa/entacapone: The evidence for its place in the treatment of Parkinson's disease, *Core Evid.*, **5**, 1-10 (2010).
5. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00099268>, acesso aos 2 de abril de 2018
6. J. Li, Z. Lou, X. Liu, Y. Sun, J. Chen, Efficacy and safety of adjuvant treatment with entacapone in advanced Parkinson's disease with motor fluctuation: A systematic meta-analysis, *Eur. Neurol.*, **78**, 143-153 (2017).
7. T.M. Alshammari, E.N. Al Mutairi, Use of an entacapone-containing drug combination and risk of death: Analysis of the FDA AERS (FAERS) database, *Saudi Pharm. J.*, **23**, 28-32 (2015).
8. D.J. Graham, J.R. Williams, Y.H. Hsueh *et al.*, Cardiovascular and mortality risks in Parkinson's disease patients treated with entacapone, *Mov. Disord.*, **28**, 490-497 (2013).
9. <http://www.encepp.eu/encepp/openAttachment/studyResult/9165>, acesso aos 27 de março de 2018
10. M. Rizk, A.K. Attia, M.E. Elshahed, A.S. Farag, Validated voltammetric method for the determination of antiparkinsonism drug entacapone in bulk, pharmaceutical formulation and human plasma, *J. Electroanal. Chem.*, **743**, 112-119 (2015).
11. E.M. Ghoneim, H.S. El-Desoky, Electrochemistry of the COMT enzyme inhibitor entacapone and its determination in pharmaceutical formulation and human blood-pharmacokinetic study, *J. Electrochem. Soc.*, **163**, 89-98 (2016).
12. M.K.P. Vallabhaneni, A. Yerramilli, R. Chinnapillai, Y.B. Nalamolu, Analytical method development and validation of entacapone drug by modern LC-MS/MS method to quantify the genotoxic impurity, *J. Chem. Pharm. Res.*, **9**, 1-8 (2017).
13. L.H. de Oliveira, A.C. Dias Souza, L. Pizzuti *et al.*, Determinação voltamétrica do antioxidante galato de propila em biodiesel empregando eletrodos de pasta de carbono modificados com líquido iônico, *Orbital Elec. J. Chem.*, **6**, 255-266 (2014).
14. L. Scarpetta, A. Mariño, K. Bolaños *et al.*, Determinación de hidroquinona usando un electrodo de carbono vítreo modificado con quitosano, nanotubos de carbono de pared múltiple y líquido iónico. Posible uso como sensor, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **44**, 311-321 (2015).

15. J.B. Raoof, A. Kiani, R. Ojani, R. Valliolahi, Electrochemical determination of dopamine using banana-MWCNTs modified carbon paste electrode, *Anal. Bioanal. Electrochem.*, **3**, 59-69 (2011).
16. W. Sun, Y. Wang, S. Gong *et al.*, Application of poly(acridine orange) and graphene modified carbon/ionic liquid paste electrode for the sensitive electrochemical detection of rutin, *Electrochim. Acta*, **109**, 298-304 (2013).
17. Y. Zhang, H. Zhuang, Poly (acridine orange) film modified electrode for the determination 1-naphthol in the presence of 2-naphthol, *Electrochim. Acta*, **54**, 7364-7369 (2009).
18. F. Ađın, Electrochemical determination of amoxicillin on a poly(acridine orange) modified glassy carbon electrode, *Anal. Lett.*, **49**, 1366-1378 (2015).
19. S. Cogal, Grafen oksit-polianilin nanokompozit temelli amperometrik glukoz biyosensörü geliřtirilmesi, *Akadem. Gıda*, **15**, 124-129 (2017).
20. V.V. Tkach, N.M. Storoshchuk, M.V. Kushnir *et al.*, A descrição teórica da possibilidade da detecção eletroquímica de nitrito, assistida pelo oxihidróxido de vanádio (em ucraniano), *Act. Probl. Biol. Ecol. Chem.*, **15**, 127-135 (2018).
21. V.V. Tkach, S.C. de Oliveira, S.M. Lukanova *et al.*, The theoretical description for the use of the vanadium (III) oxyhydroxide for letrozol electrochemical determination, *Appl. J. Env. Eng. Sci.*, **4**, 33-39 (2018).
22. O. Stadnik, N. Ivanova, Y. Boldyrev, *218th Int. Electrochem. Soc. Meeting*. Abstract # 2240, URL: <http://ma.ecsdl.org/content/MA2010-02/38/2240.full.pdf>, acesso aos 8 de agosto de 2018.
23. O. Stadnik, Synthesis, electrochemical and photoelectrochemical properties of the oxide-hydroxide compounds of cobalt, *Diss. Kand. Chim. N. Kyiv*. 2011.
24. A.J. Pearlstein, J.A. Johnson, Global and conditional stability of the steady and periodic solutions of the Franck-FitzHugh model of electrodisolution of Fe in H₂SO₄, *J. Electrochem. Soc.*, **136**, 1290-1299 (1989).
25. S.U. Rahman, M.S. Ba-Shammakh, Thermal effects on the process of electropolymerization of pyrrole on mild steel, *Synth. Metals* **140**, 207-223 (2004).
26. V.M de Andrade, *Confecção de biossensores através da imobilização de biocomponentes por eletropolimerização de pirrol*, Tese de M. Eng., Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.

27. V.V. Tkach, Ya. Ivanushko, S.C. de Oliveira *et al.*, The theoretical evaluation of the possibility of CoO(OH)-assisted omeprazole electrochemical detection, *Anal. Bioanal. Electrochem.*, **8**, 749-758 (2016).
28. V. Tkach, S.C. de Oliveira, V. Neves *et al.*, The mechanistic investigation for the possibility of the use of CoO(OH) as electrode modifier for analysis of complex-forming substances, *Mor. J. Chem.*, **4**, 678-683 (2016).

COMO CITAR ESTE ARTIGO

V.V. Tkach, S.C. De Oliveira, M.V. Kushnir, O.A. Brazhko, H. Briosa e Gala, O.V. Luganska, P.I. Yagodynets', A descrição matemática do desempenho eletroanalítico do compósito poli(alaranjado da acridina)-oxihidróxido de vanádio na detecção eletroreduzível da entacapona, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **48**(2), 455-466 (2019).