

A descrição matemática da detecção eletroanalítica dos íons de zinco em formas farmacêuticas de uso oftálmico, baseada na complexação de zinco com algumas bases de Schiff

Volodymyr V. Tkach^{1,2*}, Marta V. Kushnir¹, Sílvio C. de Oliveira², Volodymyr V. Parchenko³, Vira M. Odyntsova³, Ilona I. Aksyonova³, Olga V. Luganska⁴, Yana G. Ivanushko¹, Svitlana M. Lukanova¹, Olga V. Pishak¹, Petro I. Yagodynets¹

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

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

³Universidade Estatal de Medicina de Zaporizhzhya, 69000, Av. de Maiakovs'ky, 26, Zaporizhzhya, Ucrânia.

⁴Universidade Nacional de Zaporizhzhya, Faculdade de Biologia, 69095, Rua de Zhukovs'ky, 66, Zaporizhzhya, Ucrânia.

*Autor para correspondência: nightwatcher2401@gmail.com

Recebido: 17 de junho de 2019

Revisado: 3 de julho de 2020

Aceto: 6 de julho de 2020

RESUMO

Um processo eletroanalítico da detecção quantitativa dos íons de zinco bivalente sobre as novas bases de Schiff no modo galvanostático tem sido simulado teoricamente. O respectivo modelo matemático tem sido desenvolvido e analisado mediante a teoria de estabilidade linear e da análise de bifurcações. Foi estabelecido que o sistema é eficiente tanto do ponto de vista eletroanalítico, como do ponto de vista eletrossintético, por ser facilmente estabilizado o estado estacionário. Todavia, o comportamento oscilatório, neste sistema é mais provável que no caso clássico do desempenho de sensores, baseados em polímeros condutores e outros materiais orgânicos, por haver influências na dupla camada elétrica, causadas pela reação química da formação de complexo.

Palavras-chave: Zinco, elétrodos quimicamente modificados, bases de Schiff, complexos, eletropolimerização estado estacionário estável.

SUMMARY

The mathematical description for the electroanalytical detection of zinc ions in ophthalmic pharmaceutical forms, based on zinc complexation with some Schiff bases

An electroanalytical process of the quantitative determination of bivalent zinc ions over the novel Schiff bases in galvanostatic mode has been theoretically simulated. The correspondent mathematical model has been developed and analyzed by means of linear stability theory and bifurcation analysis. It was shown that the system is efficient from both electroanalytical and electrosynthetic points of view, as the steady-state is easily stabilized. Nevertheless, the oscillatory behavior in this system is more probable than in the classic case of the sensors, based on conducting polymers and other organic materials, as there are double electric layer influences, caused by complex formation.

Key words: Zinc, chemically modified electrodes, Schiff bases, complexes, electropolymerization, stable steady-state.

INTRODUÇÃO

Zinco é um dos microelementos, que, em concentrações mínimas, é necessário para a manutenção da homeostase [1, 2]. Os compostos de zinco são usados durante a ativação do sistema protetor do organismo contra várias doenças. A falta de zinco no organismo pode provocar deficiência no crescimento, diarreia em crianças e lentidão no fechamento de cicatrizes [3, 4].

Na medicina oftálmica, o zinco é utilizado no tratamento de degeneração macular, da cegueira noturna, durante a “síndrome de olho digital” e para a prevenção de cataratas [5, 6]. Outros usos farmacológicos incluem a prevenção da doença de Alzheimer, alívio da síndrome de hiperatividade e falta de atenção [7, 8]. Nada obstante, o zinco, como qualquer outro metal pesado e, ainda por cima, pertencente ao mesmo grupo do cádmio e do mercúrio, forma compostos, que soem ser altamente tóxicos no organismo humano [9, 10]. A toxicidade de zinco pode levar, predominantemente, à insuficiência renal. Outrossim, a mudança da composição de lipoproteínas e a redução da concentração de compostos cúpricos também podem ser observadas. Destarte, o desenvolvimento de um método, capaz de determinar as concentrações de zinco em diferentes meios, é, de veras, uma tarefa atual, e os métodos eletroanalíticos, envolvem a determinação direta e indireta, providenciar-lhe-iam uma boa solução [11-15].

Vários métodos da determinação de zinco, baseados na formação de complexos, têm sido desenvolvidos [16-20]. Além disso, os complexos de zinco podem ser usados como monômeros em polímeros condutores, o que faz possível reunir, num só process, os fins eletroanalíticos com os eletrossintéticos.

Não obstante, para o desenvolvimento prático de um processo eletroanalítico, é preciso realizar, a priori, uma investigação teórica comportamental do sistema, com a análise do modelo matemático correspondente. Esta análise dar-nos-á resposta a perguntas, que surgem da indecisão acerca do mecanismo mais provável do desempenho eletroanalítico do sistema, da possibilidade das instabilidades eletroquímicas, que não necessariamente estão aquém do atual desiderato da eficiência eletroanalítica [21-24] e, outrossim, da mera comparação entre este processo eletroanalítico e os já descritos [25, 26].

Destarte, o objetivo geral do nosso trabalho é avaliar, do ponto de vista teórico o processo da detecção eletroanalítica de zinco por um ânodo, modificado por uma base de Schiff com a subsequente eletropolimerização do complexo resultante. A sua realização far-se-á mediante o desenvolvimento e a análise comportamental de estabilidade do modelo matemático, correspondente ao sistema. Ademais, comparar-se-ão este sistema e os análogos, com ênfase às diferenças mecanísticas e do desempenho [25, 26]. Neste trabalho avalia-se o comportamento durante as medidas potenciométricas no modo galvanostático.

O SISTEMA E SEU MODELO

Reagindo com as bases de Schiff, descritas em [27, 28], o zinco forma o complexo, conforme a figura 1:

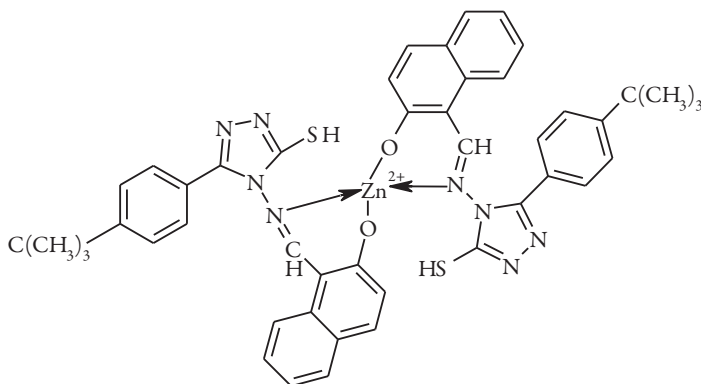


Figura 1. Exemplo de um complexo de zinco com uma base de Schiff.

Noutras condições, a formação do complexo realizar-se-á, também, pelos grupos -SH. Haja vista o efeito doador de elétrons dos íons Zn^{2+} , o complexo sói polimerizar-se a potenciais inferiores aos característicos para os triazóis e outros compostos análogos. Isso é especialmente relevante, em se tratando do modo galvanostático, em que o potencial do ânodo depende da intensidade da reação eletroquímica e do valor escolhido da densidade da corrente.

Assim, sendo, para descrever o desempenho do sistema eletroanalítico, nós introduzimos as três variáveis:

z : a concentração dos íons de zinco na camada pré-superficial.

ϑ : o grau de recobrimento do complexo de zinco com a base de Schiff na sua forma monomérica.

q : a carga do eléctrodo.

Para simplificar a modelagem, supomos que o reator esteja agitando-se intensamente, o que nos deixa menosprezar o fluxo de convecção e as suas influências. Outrossim, supomos que o eletrólito de suporte esteja em excesso, o que nos permite menosprezar o fluxo de migração e as suas influências. Além disso, supomos que o perfil da distribuição de concentrações das substâncias na camada pré-superficial seja lineal, e a espessura da camada, estável, igual a δ .

É possível mostrar que o comportamento do sistema pode ser descrito pelo conjunto de equações diferenciais a seguir:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dz}{dt} = \frac{2}{\delta} \left(\frac{\Delta}{\delta} (z_0 - z) - r_c \right) \\ \frac{d\theta}{dt} = \frac{1}{G} (r_c - r_p) \\ \frac{dq}{dt} = i - i_F \end{array} \right. \quad (1)$$

em que z_0 é a concentração dos íons de zinco na camada pré-superficial, r_c e r_p são as velocidades da complexação e da polimerização, G é a concentração superficial máxima do complexo no ânodo, i é a corrente de entrada e i_F , a corrente de Faraday.

As velocidades dos respectivos processos e a corrente de Faraday podem ser calculadas conforme:

$$r_c = k_c z (1 - \theta)^2 \exp(\gamma \theta) \quad (2)$$

$$r_p = k_p \theta^n \exp \frac{2nF\gamma\theta}{RT} \quad (3)$$

$$i_F = 2nFk_p \theta^n \exp \frac{2nF\gamma\theta}{RT} \quad (4)$$

em que os parâmetros k são as constantes de velocidade das respectivas reações, n é o número de unidades monoméricas no polímero complexo, γ é uma variável, que descreve as influências entre a capacitância da dupla camada elétrica (DCE) e o grau de recobrimento da superfície pelo monômero complexo, F é o número de Faraday, R é a constante universal de gases e T , a temperatura absoluta.

O comportamento do sistema no modo potencioestático é mais dinâmico que no modo galvanostático, o que será descrito abaixo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para investigar o comportamento do sistema com a determinação eletroquímica de zinco no modo galvanostático no ânodo, modificado por uma base de Schiff, com a eletropolimerização subsequente do complexo resultante, investigamos o conjunto de equações diferenciais (1), mediante a teoria de estabilidade linear. Os elementos estacionários do Jacobiano expor-se-ão conforme:

$$\begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{pmatrix} \quad (5)$$

em que:

$$a_{11} = \frac{2}{\delta} \left(-\frac{\Delta}{\delta} - k_c (1-\theta)^2 \exp(\gamma\theta) \right) \quad (6)$$

$$a_{12} = \frac{2}{\delta} \left(2k_c z (1-\theta) \exp(\gamma\theta) - \gamma k_c (1-\theta)^2 \exp(\gamma\theta) \right) \quad (7)$$

$$a_{13} = 0 \quad (8)$$

$$a_{21} = \frac{1}{G} \left(k_c (1-\theta)^2 \exp(\gamma\theta) \right) \quad (9)$$

$$a_{22} = \frac{1}{G} \left(\begin{array}{c} -2k_c z(1-\theta) \exp(\gamma\theta) + \gamma k_c (1-\theta)^2 \exp(\gamma\theta) - nk_p \theta^{n-1} \exp \frac{2nF\gamma\theta}{RT} \\ -\gamma nk_p \theta^n \exp \frac{2nF\gamma\theta}{RT} \end{array} \right) \quad (10)$$

$$a_{23} = \frac{1}{G} \left(-\lambda nk_p \theta^n \exp \frac{2nF\gamma\theta}{RT} \right) \quad (11)$$

$$a_{31} = 0 \quad (12)$$

$$a_{32} = 2nF \left(-nk_p \theta^{n-1} \exp \frac{2nF\gamma\theta}{RT} - \gamma nk_p \theta^n \exp \frac{2nF\gamma\theta}{RT} \right) \quad (13)$$

$$a_{33} = 2nF \left(-\lambda nk_p \theta^n \exp \frac{2nF\gamma\theta}{RT} \right) \quad (14)$$

Observando as equações (6), (10) e (14), observamos que os elementos da diagonal principal da matriz contêm os elementos positivos, que descrevem apositiva conexão de retorno. Destarte, o *comportamento oscilatório*, neste caso, é possível. Otrossim, graças à presença da influência da reação de ligação na DCE, ela é mais provável que em casos mais simples da determinação eletroquímica assistida. Além disso, no modo galvanostático, essas influências podem também influenciar a carga do eletrodo.

Além do elemento $\gamma nk_p \theta^n \exp \frac{2nF\gamma\theta}{RT} > 0$, que descreve as influências desestabilizadoras do rearranjo da composição da camada pré-superficial, outro elemento positivo é o $\alpha k_c (1-\theta) \exp(-\alpha\theta) > 0$, que descreve as influências na mesma camada da formação das novas formulações iônicas. Outro elemento, que pode ser positivo, é $-\lambda nk_p \theta^n \exp \frac{2nF\gamma\theta}{RT} > 0$. As oscilações, neste caso, se esperam frequentes e de pequena amplitude.

Para investigar a estabilidade do estado estacionário, aplicamos ao conjunto de equações diferenciais (1) o critério de Routh-Hurwitz. Evitando as expressões grandes, introduzimos as novas variáveis, de modo que o determinante se descreve como:

$$\frac{4nF}{G\delta} \begin{vmatrix} -\kappa_1 - X_1 & -\Pi_2 & 0 \\ X_1 & \Pi_2 - \Pi_3 & -M \\ 0 & -\Pi_3 & -M \end{vmatrix} \quad (16)$$

Que, aplicada a condição $\text{Det } J < 0$, saliente do critério, será reescrita, conforme:

$$-(\kappa_1 + X_1)2\Pi_2M < 0 \quad (17)$$

Esta condição é correspondente a um processo eficiente do ponto de vista eletroanalítico, capaz de ser controlado, de igual maneira, pela difusão ou pela reação. Mas, visto que a formação de complexo é um processo relativamente rápido nas condições da análise, ser-nos-á possível concluir que o processo eletroanalítico será controlado pela difusão dos cátions de zinco.

A sua satisfação é correspondente à dependência linear entre a concentração dos íons de zinco e o potencial do ânodo e realiza-se com certeza, desde que os parâmetros Π_2 e M , que incluem as influências das etapas química e eletroquímica do processo na DCE e na carga de elétrodo, tenham valores positivos, isto é, as influências se enfraqueçam.

A instabilidade monotônica, correspondente ao limite de detecção do ponto de vista eletroanalítico, também é possível para este sistema, e as suas condições descrevem-se como:

$$-(\kappa_1 + X_1)2\Pi_2M = 0 \quad (16)$$

No caso da *formação de dois tipos de complexo*, de fato, ocorre a copolimerização deles dois, o que faz o comportamento do sistema ainda mais dinâmico. Este fenômeno, em que o comportamento oscilatório é ainda mais frequente, será descrito num dos nossos próximos trabalhos.

CONCLUSÕES

Da simulação teórica da determinação de zinco em fármacos oftálmicos no elétrodo, modificado por uma base de Schiff, junto com a eletropolimerização do composto resultante, é possível concluir que:

- A base de Schiff é um modificador eficiente de elétrodo durante a quantificação de zinco em fármacos oftálmicos. O estado estacionário no Sistema é fácil de obter e manter.
- O processo eletroanalítico no modo galvanostático é controlado pela difusão.
- O comportamento oscilatório, no modo galvanostático, é mais provável que no potenciostático, podendo, além das influências das reações químicas e eletroquímicas na DCE, ser causado, também, pela eletropolimerização do complexo na carga do elétrodo.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores não têm conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. S. Frassinetti, G. Bronzetti, L. Caltavuturo *et al.*, The role of zinc in life: A review, *J. Environm. Pathol. Toxicol. Oncol.*, **25**, 597-610 (2006).
2. J. Osredkar, N. Sustar, Copper and zinc, biological role and significance of copper/zinc imbalance, *J. Clin. Toxicol.*, **S3**, 001-1-18 (2011).
3. A. Krezel, W. Maret, The biological inorganic chemistry of zinc ions, *Arch. Biochem. Biophys.*, **611**, 3-19 (20106).
4. K. Kaur, R. Gupta, S.A. Saraf, S. K. Saraf, Zinc: The metal of life, *Comprehensive Rev. Food Sci. Food Safety*, **11**, 358-376 (2014).
5. *The Pharmaceutical Journal, Physiological and medicinal zinc*, <https://www.pharmaceutical-journal.com/cpd-and-learning/learning-article/physiological-and-medicinal-zinc/10997386.article?firstPass=false>, acesso aos 3 de julho de 2020.
6. R. Vishvanatan, M. Chung, E. Johnson, A systematic review on zinc for the prevention and treatment of age-related macular degeneration, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **54**, 3985-3998 (2013).
7. N. Watt, I. Whitehouse, N. Hooper, Metals and Alzheimer's disease, *Int. J. Alzheimer Dis.*, **2011**, ID: 971021 (2011).
8. K. Dodig-Curkovic, J. Dovhani, M. Curkovic *et al.*, The role of zinc in the treatment of hyperactivity disorder in children, *Acta Med. Croat.*, **63**, 307-313 (2009).
9. K.Y. Djoko, Ch. Y. Ong, M.J. Walker, A.G. McEven, The role of copper and zinc toxicity in innate immune defense against bacterial pathogens, *J. Biol. Chem.*, **290**, 18954-18961 (2015).
10. J. Sheqwara, Y. Alkhatib, Sideroblastic anemia secondary to zinc toxicity, *Blood*, **122**, 311 (2013).
11. Z. Koudelkova, T. Syrový, P. Ambrozova *et al.*, Determination of zinc, cadmium, lead, copper and silver using a carbon paste electrode and a screen printed electrode modified with chromium(III) oxide, *Sensors*, **17**, 1832-1850 (2017).

12. A. Lutka, Z. Kokot, H. Powidzka, Validation of electrochemical determination of zinc in selected pharmaceutical preparations, *Acta Pol. Pharm.*, **61**, 243-247 (2004).
13. J. Kudr, L. Richtera, L. Nejd *et al.*, Improved electrochemical detection of zinc ions using electrode modified with electrochemically reduced graphene oxide, *Materials*, **9**, 31-1-12 (2016).
14. A. Lutka, H. Bukowska, Voltammetric Determination of zinc in compound pharmaceutical preparations--Validation of method, *Acta Pol. Pharm.*, **66**, 471-475 (2009).
15. K. Kiran, Spectrophotometric determination of zinc in water samples using 3-hydroxybenzylaminobenzoic acid, *Chem. Sci. Trans.*, **1**, 669-673 (2012).
16. C. L. Donnici, C.C. Souza, M.A. Beinner, J. B. da Silva, Fast determination of iron and zinc in hair and human serum samples after alkaline solubilization by GF AAS, *J. Braz. Chem. Soc.*, **27**, 119-126 (2016).
17. D. Bakircioglu, N. Topraksever, Y.Kurtulus, Determination of zinc in edible oils by flow injection FAAS after extraction induced by emulsion breaking procedure, *Food Chem.*, **151**, 219-224 (2013).
18. H. Barfeie, G. Grivani, V. Eigner *et al.*, Copper(II), nickel(II), zinc(II) and vanadium(IV) Schiff base complexes: Synthesis, characterization, crystal structure determination, and thermal studies, *Polyhedron*, **146**, 19-25 (2018).
19. V. Milosavljevic, Y. Haddad, M.A. Merlos-Rodrigo *et al.*, The zinc-Schiff base-novicidin complex as a potential prostate cancer therapy, *PloS One*, **11**(10), e0163983 (2016).
20. M. Sahin, N. Kocak, D. Erdenay, U. Arslan, Zn(II), Ni(II), Cu(II) and Pb(II) complexes of tridentate asymmetrical Schiff base ligands: Synthesis, characterization, properties and biological activity, *Spectrochim. Acta*, **15**, 400-408 (2013).
21. P.S. Ganesh, B.E.K. Swamy, A.B. Teradale, Simultaneous electroanalysis of nor-epinephrine, ascorbic acid and uric acid at poly(niacinamide) modified carbon paste electrode, *Anal. Bioanal. Electrochem.*, **10**, 612-620 (2018).
22. D. Sazou, The dynamic behavior of the electrochemical polymerization of indole in acetonitrile - water mixtures, *Synth. Met.*, **130**, 45-55 (2002).

23. I. Das, N. Goel, N.R. Agrawal, S.K. Gupta, Growth patterns of dendrimers and electric potential oscillations during electropolymerization of pyrrole using mono- and mixed surfactants, *J. Phys. Chem.*, **114**, 12888-12893 (2010).
24. M. Bzzaoui, E.A. Bzzaoui, L. Martins, J.I. Martins, Electropolymerization of pyrrole on zinc-lead-silver alloys' electrodes in neutral and acid organic media, *Synth. Met.*, **130**, 73-80 (2002).
25. V. Tkach, B. Kumara Swamy, R. Ojani *et al.*, El mecanismo de la oxidación de omeprazol sobre el electrodo de carbono vitroso, modificado por polializarina, y su descripción matemática, *Orbital Electr. J. Chem.*, **7**, 1-5 (2017).
26. V. Tkach, B. Kumara Swamy, R. Ojani *et al.*, Comportamento de paracetamol durante a sua oxidação electrocatalítica sobre poli(azul da anilina) e a sua descrição matemática, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **44**, 148-158 (2015).
27. I.I. Aksyonova, O.I. Panasenko, Ye. G. Knysh, Synthesis and physical-chemical properties of 3-(4-(tert-butyl)phenyl)-5-(R-ylthio)-4H-1,2,4-triazol-4-amines, *Act. Probl. Med. Pharm. Sci.*, **20**, 31-34 (2016).
28. V.M. Odyntsova, Ye. S. Pruglo, A.S. Gotsulya *et al.*, Antihypoxic activity of salts of (2-(5-(adamantane-1-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetate acids, *Zapor. J. Med.*, **2**, 94-96 (2014).

COMO CITAR ESTE ARTIGO

V.V. Tkach, M.V. Kushnir, S.C. de Oliveira, V.V. Parchenko, V.M. Odyntsova, I.I. Aksyonova, O.V. Luganska, Y.G. Ivanushko, S.M. Lukanova, O.V. Pishak, P.I. Yagodynets', A descrição matemática da detecção eletroanalítica dos íons de zinco em formas farmacêuticas de uso oftálmico, baseada na complexação de zinco com algumas bases de Schiff, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **49**(3), 710-719 (2020).