



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS FLORIANÓPOLIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

ISABELLE DE OLIVEIRA BORGES

**DESENVOLVIMENTO DE UMA NOVA METODOLOGIA ANALÍTICA
PARA A QUANTIFICAÇÃO DE CLORIDRATO DE TERBINAFINA EM
PRODUTOS FARMACÊUTICOS ATRAVÉS DE ELETRODOS DE
CARBONO VÍTREO E IMPRESSO**

FLORIANÓPOLIS

2024

Isabelle de Oliveira Borges

**DESENVOLVIMENTO DE UMA NOVA METODOLOGIA ANALÍTICA PARA A
QUANTIFICAÇÃO DE CLORIDRATO DE TERBINAFINA EM PRODUTOS
FARMACÊUTICOS ATRAVÉS DE ELETRODOS DE CARBONO VÍTREO E
IMPRESSO**

Dissertação submetida ao Programa de pós graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de mestre em Farmácia.

Orientadora: Prof.^a Dra. Hellen Karine Stulzer Koerich

Coorientadora: Prof.^a Dra. Cristiane Luisa Jost

FLORIANÓPOLIS

2024

Ficha de identificação da obra

Borges, Isabelle de Oliveira

Desenvolvimento de uma nova metodologia analítica para a quantificação de cloridrato de terbinafina em produtos farmacêuticos através de eletrodos de carbono vítreo e impresso / Isabelle de Oliveira Borges ; orientador, Hellen Karine Stulzer Koerich, coorientador, Cristiane Luisa Jost, 2024.

88 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Metodologia analítica. 3. Validação. 4. Terbinafina. 5. Produtos farmacêuticos. I. Koerich, Hellen Karine Stulzer. II. Jost, Cristiane Luisa. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Farmácia. IV. Título.

Isabelle de Oliveira Borges

Desenvolvimento de uma nova metodologia analítica para a quantificação de cloridrato de terbinafina em produtos farmacêuticos através de eletrodos de carbono vítreo e impresso

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado, em 27 de março de 2024, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.^a Giovana Carolina Bazzo , Dr.^a.

UFSC

Prof. Habdias de Araujo Silva Neto, Dr.

UFSC

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em Farmácia.

Prof. Dr.^a Thaís Cristine Marques Sincero

Coordenador(a) do Programa

Prof. Dr.^a Hellen Karine Stulzer Koerich

Orientadora

Florianópolis, 27 de março de 2024.

Este trabalho é dedicado aos meus queridos pais, ao meu namorado e nossos felinos Mingau e Maia. Aos meus amigos de laboratório e minhas orientadoras pelo ensinamento e confiança neste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente ao meus pais por todo apoio, trabalho e incentivo para que eu e meus irmãos pudéssemos estudar e realizar nossos sonhos. Em 2016 quando soube que entraria na UFSC um milhão de sentimentos veio à tona. A empolgação e o medo de me mudar para outro estado, de estar em um lugar novo onde eu não conhecia ninguém. Escrever esta dissertação representa mais uma etapa do sonho de me tornar cientista. Agradeço, além dos meus amigos, ao meu namorado Eduardo, por todo apoio, amor e momentos vividos. Sou muito feliz contigo e com nossos gatinhos, Maia e Mingau. Aos meus irmãos, que mesmo à distância estiveram presentes. Sou muito grata por sermos unidos e podermos sempre contar um com o outro. Às minhas orientadoras, Hellen Stulzer e Cristiane Jost, por serem professoras e mulheres incríveis. Espero um dia ser como vocês. Obrigada pela oportunidade e por todos os ensinamentos. Aos meus amigos do laboratório Ampere e NITFar pelo companheirismo, trocas de conhecimento, ajuda, suporte emocional e pelas risadas e cafés compartilhados. Vocês tornaram o ambiente acadêmico muito mais leve. Como futura mestre em Farmácia me sinto feliz em fazer parte destes dois grupos de pesquisa incríveis.

Owning our story and loving ourselves through that process is the bravest thing we'll ever do. (Brené Brown, 2010).

RESUMO

O cloridrato de terbinafina (TBF) é um medicamento antifúngico de amplo espectro utilizado para tratar várias infecções fúngicas na pele, cabelo e unhas, incluindo micoses causadas por dermatófitos e outras infecções cutâneas. Portanto, a determinação quantitativa deste composto em formulações farmacêuticas é de extrema importância. Diversas pesquisas têm se dedicado ao desenvolvimento de métodos analíticos avançados para quantificar este fármaco de forma rápida, acessível, exata e sensível. Nesse contexto, este estudo apresenta a caracterização de eletrodos à base de carbono para a determinação de TBF em amostras farmacêuticas, como matéria-prima e comprimidos. Pela primeira vez na literatura, utilizou-se o eletrodo de carbono impresso (SPCE) para a quantificação de TBF. Adicionalmente, o eletrodo de carbono vítreo (GCE) foi empregado para investigar o comportamento redox do analito. Ambos os eletrodos foram comparados em relação ao seu desempenho eletroquímico por meio de estudos de voltametria cíclica (CV) e espectroscopia de impedância eletroquímica (EIS). Além disso, por meio de estudos de pH e velocidade de varredura, observou-se que a oxidação de TBF envolve um número igual de prótons e elétrons. Para o GCE e SPCE, a reação na superfície do eletrodo ocorre irreversivelmente, sendo controlada por um processo misto de difusão e adsorção. A técnica de voltametria de onda quadrada (SWV) foi selecionada para ambos os eletrodos e otimizada para melhorar a sensibilidade analítica. Quanto ao GCE, a curva de calibração foi construída na faixa de 2,5 a 30 μgL^{-1} ; o limite de detecção (LOD) foi estimado em 0,072 μgL^{-1} . Para o SPCE, a curva de calibração foi construída na faixa de 5 a 100 μgL^{-1} ; o limite de detecção (LOD) foi estimado em 1,48 μgL^{-1} . A TBF foi quantificada em amostras de matérias-primas obtidas por diferentes fornecedores e também foi quantificada em comprimidos contendo o fármaco pelo método de calibração externa. Análises estatísticas não revelaram diferenças significativas de precisão e exatidão entre o método voltamétrico e o cromatográfico.

Palavras-chave: terbinafina; eletrodo de carbono impresso, eletrodo de carbono vítreo; matéria prima; comprimidos.

ABSTRACT

Terbinafine hydrochloride (TBF) is a broad-spectrum antifungal medication used to treat various fungal infections on the skin, hair, and nails, including mycoses caused by dermatophytes and other cutaneous infections. Therefore, the quantitative determination of this compound in pharmaceutical formulations is of utmost importance. Several research efforts have been dedicated to the development of advanced analytical methods to quantify this drug quickly, affordably, accurately, and sensitively. In this context, this study presents the characterization of carbon-based electrodes for the determination of TBF in pharmaceutical samples, such as raw materials and tablets. For the first time in the literature, the screen printed carbon electrode (SPCE) was used for the quantification of TBF. Additionally, the glassy carbon electrode (GCE) was employed to investigate the redox behavior of the analyte. Both electrodes were compared regarding their electrochemical performance through cyclic voltammetry (CV) and electrochemical impedance spectroscopy (EIS) studies. Furthermore, through pH and scan rate studies, it was observed that the oxidation of TBF involves an equal number of protons and electrons. For GCE and SPCE, the reaction on the electrode surface occurs irreversibly, controlled by a mixed diffusion and adsorption process. Square wave voltammetry (SWV) was selected for both electrodes and optimized to enhance analytical sensitivity. For GCE, the calibration curve was constructed in the range of 2.5 to 30 μgL^{-1} ; the limit of detection (LOD) was estimated at 0.072 μgL^{-1} . For SPCE, the calibration curve was constructed in the range of 5 to 100 μgL^{-1} ; the LOD was estimated at 1.48 μgL^{-1} . TBF was quantified in raw material samples obtained from different suppliers and also quantified in tablet form using the external calibration method. Statistical analyses revealed no significant differences in precision and accuracy between the voltammetric and chromatographic methods.

Keywords: terbinafine; printed carbon electrode; glassy carbon electrode; raw material; tablets.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Locais de ação dos antifúngicos. Adaptado de Goodman et al., 1996 (UTZ; GOODMAN; GILMAN, 1966).....	19
Figura 2. Estrutura molecular de TBF.....	20
Figura 3. Classificação dos métodos eletroanalíticos.....	23
Figura 4. Sistema de três eletrodos impressos em relação a uma célula química convencional.....	32
Figura 5. Espectroscopia de impedância eletroquímica para ■ GCE e ● SPCE utilizando a sonda $K_3Fe(CN)_6/K_4Fe(CN)_6$ 5,0 mmol L ⁻¹ em KCl 0,1 mol L ⁻¹	39
Figura 6. Voltamogramas cíclicos para 70 μmol L ⁻¹ de TBF em tampão B-R 0,1 mol L ⁻¹ . (A) relação em intensidade de corrente; (B) relação em densidade de corrente.....	40
Figura 7. Voltamogramas cíclicos para 70 μmol L ⁻¹ de TBF sobre o GCE em solução B-R 0,1 mol L ⁻¹ em diferentes valores de pH (3,0 a 6,0).	41
Figura 8. Gráfico de barras do valor de pH vs. intensidade de corrente de pico da TBF sobre o GCE em tampão BR 0,1 mol L ⁻¹	42
Figura 9. Variação dos potenciais de pico de oxidação da TBF em função do pH do eletrólito sobre o GCE.	42
Figura 10. Voltamogramas cíclicos para 70 μmol L ⁻¹ de TBF sobre o SPCE em solução B-R 0,1 mol L ⁻¹ em diferentes valores de pH (2,0 a 7,0).	43
Figura 11. Gráfico de barras do valor de pH vs. intensidade de corrente de pico da TBF sobre o SPCE em tampão BR 0,1 mol L ⁻¹	44
Figura 12. Variação dos potenciais de pico de oxidação da TBF em função do pH do eletrólito sobre o SPCE.....	44
Figura 13. Voltamogramas cíclicos para TBF 70 μmol L ⁻¹ para diferentes eletrólitos no GCE.	45
Figura 14. Voltamogramas cíclicos para a TBF 70 μmol L ⁻¹ sobre o GCE em diferentes concentrações de tampão BR (pH 6,0) com velocidade de varredura de 50 mV s ⁻¹	46
Figura 15. Voltamogramas cíclicos para TBF 70 μmol L ⁻¹ para diferentes eletrólitos no SPCE.....	47
Figura 16. Voltamogramas cíclicos para a TBF 70 μmol L ⁻¹ sobre o SPCE em diferentes concentrações de H ₂ SO ₄ com velocidade de varredura de 50 mV s ⁻¹	48

Figura 17. Voltamogramas cíclicos para 70 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de TBF sobre o GCE com variação da velocidade de varredura de 10 – 175 mV s^{-1}	49
Figura 18. (A) Gráfico da I_p vs v para 70 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de TBF sobre o GCE. (B) I_p vs $v^{1/2}$	50
Figura 19. Gráfico do $\log I$ vs $\log v$ para 70 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de TBF sobre o GCE.	50
Figura 20. Voltamogramas cíclicos para 70 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de TBF sobre o SPCE com variação da velocidade de varredura de 10 – 200 mV s^{-1}	51
Figura 21. (A) Gráfico da I_p vs v para 70 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de TBF sobre o SPCE. (B) I_p vs $v^{1/2}$	52
Figura 22. Gráfico do $\log I$ vs $\log v$ para 70 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de TBF sobre o SPCE.....	52
Figura 23. Voltamogramas para TBF (70 $\mu\text{mol L}^{-1}$) sobre a superfície do GCE, em tampão BR 0,1 mol L^{-1} (pH 6) utilizando as técnicas LSV, DPV e SWV, em diferentes velocidades de varredura: (A) 10 mV s^{-1} , (B) 50 mV s^{-1} , (C) 100 mV s^{-1} e (D) 200 mV s^{-1} ...	53
Figura 24. Voltamogramas de SWV sobre o GCE com a variação dos parâmetros experimentais e dependência da corrente resultante com a variação do incremento de potencial (A,B); variação de frequência (C,D) e variação da amplitude (E,F).	54
Figura 25. Voltamogramas para TBF (70 $\mu\text{mol L}^{-1}$) sobre a superfície do SPCE, em H_2SO_4 0,1 mol L^{-1} (pH 3) utilizando as técnicas LSV, DPV e SWV, em diferentes velocidades de varredura: (A) 10 mV s^{-1} , (B) 50 mV s^{-1} , (C) 100 mV s^{-1} e (D) 200 mV s^{-1}	56
Figura 26. Voltamogramas de SWV sobre o SPCE com a variação dos parâmetros experimentais e dependência da corrente resultante com a variação do incremento de potencial (A,B); variação de frequência (C,D) e variação da amplitude (E,F).	57
Figura 27. Relação entre o potencial de pico e o logaritmo da frequência no GCE.	58
Figura 28. Mecanismo sugerido para o processo de oxidação de TBF na superfície do GCE.	59
Figura 29. Mecanismo de oxidação de TBF. Adaptado de Chengyin Wang, 2007. ...	59
Figura 30. (A) Voltamogramas de onda quadrada para diferentes concentrações de TBF no GCE e a (B) curva analítica.....	62
Figura 31. (A) Voltamogramas de onda quadrada para diferentes concentrações de TBF no SPCE e a (B) curva analítica.	64
Figura 32. Resposta de corrente relativa de cada interferente potencial. (A) no GCE; (B) no SPCE.	67

Figura 33. Avaliação da repetibilidade interdia no GCE. (A) Voltamogramas e (B) Gráfico de barras correspondente (n=5).	68
Figura 34. Avaliação da repetibilidade interdia no SPCE. (A) Voltamogramas e (B) Gráfico de barras correspondente (n=5).	69
Figura 35. Voltamogramas no GCE do doseamento de TBF em (A) matérias primas e (B) comprimido.	70
Figura 36. Voltamogramas no SPCE do doseamento de TBF em (A) matérias primas e (B) comprimido.....	70
Figura 37. Estudos de recuperação por HPLC de amostras de TBF. (A) MPA; (B) MPB; (C) MPC; (D) Comprimido e (E) Padrão. As condições cromatográficas estão descritas na sessão 4.4.	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Propriedades físicas, químicas e eletroquímicas desejadas para um eletrodo ideal	26
Tabela 2. Vantagens e desvantagens dos procedimentos de modificação comumente utilizados.....	26
Tabela 3. Aplicação do eletrodo de carbono vítreo em diferentes amostras farmacêuticas.....	29
Tabela 4. Aplicação do eletrodo impresso de carbono em diferentes amostras farmacêuticas.....	31
Tabela 5. Parâmetros a serem considerados na validação analítica.	34
Tabela 6. Parâmetros analíticos para a determinação voltamétrica de TBF no GCE.	63
Tabela 7. Parâmetros analíticos para a determinação voltamétrica de TBF no SPCE.	64
Tabela 8. Trabalhos envolvendo a determinação de TBF através de técnicas voltamétricas.....	65
Tabela 9. Parâmetros estatísticos obtidos a partir das análises por GCE e SPCE das amostras de TBF.....	72
Tabela 10. Parâmetros estatísticos obtidos a partir das análises por HPLC das amostras de TBF.....	72
Tabela 11. Aplicação do teste estatístico t de Student para o método proposto pelo GCE em comparação com o HPLC.....	73
Tabela 12. Aplicação do teste estatístico t de Student para o método proposto pelo SPCE em comparação com o HPLC.	73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TBF	Cloridrato de terbinafina
ERG1	Enzima esqualeno epoxidase
LSV	Voltameria linear (do inglês, <i>linear sweep voltammetry</i>)
CV	Voltametria cíclica (do inglês, <i>cyclic voltammetry</i>)
DPV	Voltametria de pulso diferencial (do inglês, <i>differential pulse voltammetry</i>)
SWV	Voltametria de onda quadrada (do inglês, <i>square wave voltammetry</i>)
GCE	Eletrodo de carbono vítreo (do inglês, <i>glassy carbon electrode</i>)
SPCE	Eletrodo de carbono impresso (do inglês, <i>screen printed carbon electrode</i>)
Pt	Eletrodo de platina
Au	Eletrodo de ouro
BDD	Eletrodo de diamante dopado com boro (do inglês, <i>boron doped diamond electrode</i>)
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência (do inglês, <i>high performance liquid chromatography</i>)
UPLC	Cromatografia líquida de ultra eficiência (do inglês, <i>ultra performance liquid chromatography</i>)
EIS	Espectroscopia de impedância eletroquímica (do inglês, <i>electrochemical impedance spectroscopy</i>)
LOD	Limite de detecção (do inglês, <i>limit of detection</i>)
LOQ	Limite de quantificação (do inglês, <i>limit of quantification</i>)
Ep	Potencial de pico
Ip	Corrente de pico
J	Densidade de corrente
v	Velocidade de varredura
MPA	Matéria prima A
MPB	Matéria prima B
MPC	Matéria prima C

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	18
2.1	Infecções fúngicas e derivados de alilaminas	18
2.2	Cloridrato de Terbinafina	19
2.3	Determinação de cloridrato de terbinafina.....	21
2.4	Métodos eletroanalíticos	22
2.5	Voltametria	24
2.6	Eletrodos de trabalho.....	25
2.7	Eletrodo de carbono vítreo	28
2.8	Eletrodos impressos.....	29
2.9	Controle de qualidade e validação analítica	32
3	OBJETIVOS.....	35
3.1	Objetivo geral	35
3.2	Objetivos específicos.....	35
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	35
4.1	Reagentes e soluções	35
4.2	Equipamentos e medidas eletroquímicas	36
4.3	Preparo das amostras.....	37
4.4	Método comparativo	38
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
5.1	Caracterização eletroquímica dos eletrodos	38
5.2	Comportamento eletroquímico do cloridrato de terbinafina	39
5.3	Efeito do pH	41
5.4	Influência do eletrólito suporte	45
5.5	Influência da velocidade de varredura	48
5.6	Seleção da técnica voltamétrica e otimização dos parâmetros experimentais....	53

5.7	Mecanismo de reação	58
5.8	Curva de calibração	62
5.9	Seletividade e repetibilidade	66
5.10	Determinação de Cloridrato de Terbinafina em matéria prima e comprimidos	69
6	CONCLUSÃO	76
	Referências.....	78

1 INTRODUÇÃO

Pertencente à classe das alilaminas, o cloridrato de terbinafina (TBF) é um antifúngico disponível tanto para uso tópico quanto oral. Devido ao seu perfil micológico e farmacocinético vantajosos, este fármaco é amplamente utilizado no tratamento de diversas condições fúngicas, como dermatofitoses, pitiríase versicolor e candidíase cutânea. Além disso, a TBF é eficaz no combate a infecções fúngicas superficiais, como dermatite seborreica, tinea capitis e onicomicose (KANAKAPURA; PENMATSA, 2016).

Devido à sua importância terapêutica, a determinação de TBF em produtos farmacêuticos e fluidos fisiológicos humanos é de grande relevância, tanto para o controle de qualidade das preparações quanto para o diagnóstico clínico (GUPTA, A. K. *et al.*, 2005).

De acordo com a literatura, a cromatografia líquida de alta performance é a metodologia mais utilizada para a determinação de TBF. Além desta técnica, são utilizados também a espectrofluorimetria, espectrofotometria, eletroforese capilar e técnicas eletroquímicas (WANG *et al.*, 2008). Entre as técnicas mencionadas acima, as técnicas eletroanalíticas, incluindo a voltametria, se destacam devido a vantagens como custo moderado, portabilidade, alta sensibilidade e seletividade, rápida resposta analítica e capacidade de análise em amostras com matrizes complexas (OZKAN; KAUFFMANN; ZUMAN, 2015). A determinação de TBF por meio da voltametria é possível devido à sua natureza eletroativa.

Nos últimos anos, os sensores eletroquímicos têm desempenhado um papel fundamental em diversas áreas de pesquisa, com destaque para os eletrodos de carbono. Estes eletrodos possuem características químicas e estruturais únicas, o que os torna extremamente atrativos para estudos eletroquímicos e aplicações eletroanalíticas (DE ROOIJ, 2003).

Em especial, o uso de eletrodos impressos de carbono representa uma ferramenta analítica que atende à crescente demanda por análises rápidas, sensíveis, seletivas e econômicas. Esses eletrodos são capazes de fornecer resultados precisos e confiáveis em um curto espaço de tempo, tornando-os ideais para uma variedade de aplicações analíticas (MOHAMED, 2016). Além disto, uma das vantagens dos métodos eletroanalíticos é a capacidade de determinar o

analito sem a necessidade de separação ou pré-tratamento da amostra (ORLANDO FATIBELLO FILHO *et al.*, 2022).

Nesse contexto, este trabalho investigou pela primeira vez na literatura a utilização de eletrodos de carbono não funcionalizados como uma alternativa no doseamento de matérias primas e comprimidos farmacêuticos comerciais de cloridrato de terbinafina, contribuindo para o avanço das técnicas eletroquímicas na análise de fármacos e medicamentos.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Infecções fúngicas e derivados de alilaminas

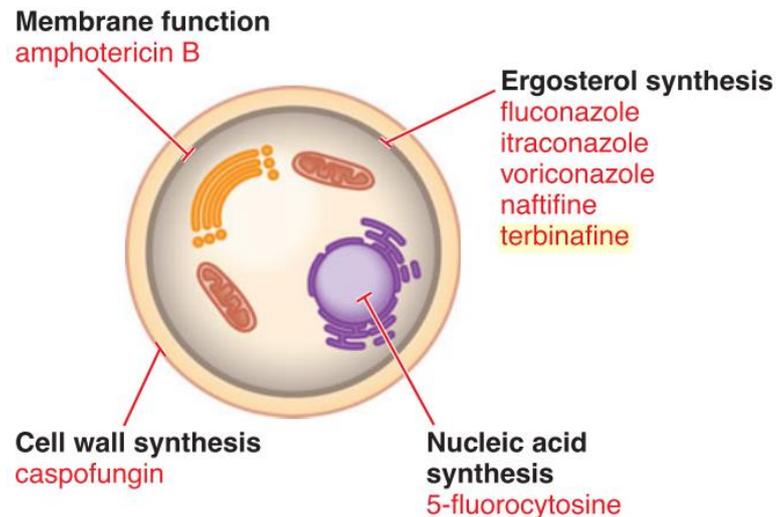
Infecções fúngicas representam uma ameaça séria e contínua para a saúde e vida humana. Essas infecções podem ser classificadas em três tipos principais: reações alérgicas a proteínas fúngicas, reações tóxicas a toxinas presentes em certos fungos e infecções propriamente ditas, também conhecidas como micoses (KATHIRAVAN *et al.*, 2012).

Indivíduos saudáveis podem ser afetados por uma variedade de infecções, que podem ser superficiais, afetando a pele e mucosas, ou até mesmo sistêmicas, afetando órgãos internos. Os fungos podem causar desde infecções simples, como pé de atleta e infecções nas unhas, até doenças graves que representam risco de vida, como a histoplasmose (KATHIRAVAN *et al.*, 2012).

Muitas dessas infecções são causadas por patógenos oportunistas, que podem estar naturalmente presentes no próprio organismo (infecções por *Candida spp.*) ou ser adquiridos do ambiente, como no caso de infecções por *Cryptococcus spp.* e *Aspergillus spp.* (KATHIRAVAN *et al.*, 2012). Além disso, esses fungos podem se aproveitar de situações de vulnerabilidade, como o comprometimento do sistema imunológico, para se proliferarem e causarem infecções mais graves.

De forma geral, os medicamentos antifúngicos atuam em diferentes locais para combater as infecções fúngicas (Figura 1). Estes têm efeitos na síntese de componentes da membrana e parede celular, na permeabilidade da membrana, na síntese de ácidos nucleicos e na função dos microtúbulos/fuso mitótico (UTZ; GOODMAN; GILMAN, 1966).

Figura 1. Locais de ação dos antifúngicos (UTZ; GOODMAN; GILMAN, 1966).



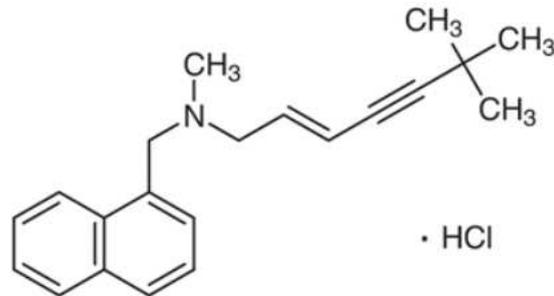
Fonte: Adaptado de Goodman et al., 1996

Agentes fungicidas sintéticos, como as alilaminas, atuam bloqueando a biossíntese do ergosterol por meio da inibição reversível e não competitiva da enzima esqualeno epoxidase (ERG1). Essa enzima é responsável pela conversão de esqualeno em 2,3-epóxido de esqualeno. A inibição dessa atividade enzimática resulta no acúmulo de esqualeno, o que pode aumentar a permeabilidade e causar desorganização celular. Entre os membros importantes desse grupo estão a naftifina e o cloridrato de terbinafina (CAMPOY; ADRIO, 2017).

2.2 Cloridrato de Terbinafina

A TBF (Figura 2) é um derivado da alilamina, quimicamente representado como Cloridrato de (E)-N,6,6-trimetil-N-(naftalen-1-ilmetil)hept-2-en-4-in-1-amina. Com uma massa molecular de 327,89 g mol⁻¹ e fórmula molecular C₂₁H₂₆NCl, apresenta uma temperatura de fusão variando entre 195-198 °C. Quanto à solubilidade, este fármaco é livremente solúvel em metanol e diclorometano, solúvel em etanol e apresenta ligeira solubilidade em água (KANAKAPURA; PENMATSU, 2016). De acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS), a TBF pertence à classe II, caracterizada por alta permeabilidade e baixa solubilidade.

Figura 2. Estrutura molecular de TBF.



Fonte: elaborado pelo autor.

Assim como outras alilaminas, a TBF atua inibindo a síntese de ergosterol por meio da inibição da enzima esqualeno epoxidase. Esse mecanismo de ação impede o crescimento da parede celular de fungos e bactérias, levando à morte da célula, uma vez que seu conteúdo fica desprotegido (KELLER, 2012).

A TBF é uma molécula altamente lipofílica e apresenta características farmacocinéticas distintas, dependendo da forma de administração, seja em creme tópico ou comprimidos orais. Quando aplicada topicamente, se dissolve nos lipídios da pele, permitindo a penetração no estrato córneo. A absorção sistêmica é limitada, agindo principalmente no local de aplicação (GUPTA, A. K.; MAYS; FOLEY, 2020).

Já por via oral, rapidamente se distribuí pelo organismo, acumulando-se nos tecidos lipídicos, como pele, unhas e cabelo. A lipofilicidade permite concentrações efetivas nos locais de infecção fúngica, afetando a integridade e função dos fungos. Além disso, contribui para a retenção e liberação lenta do medicamento no local de aplicação, garantindo uma ação prolongada (GUPTA, A. K.; FOLEY, 2020).

De forma geral, a TBF é utilizada topicamente no tratamento de dermatofitoses, pitíriase versicolor, candidíase cutânea e outras infecções fúngicas superficiais, como dermatite seborreica, *tinea capitis* e onicomicose. Por conta de sua eficácia, é frequentemente indicada para terapias de curta duração (GUPTA, A. K. *et al.*, 2003).

Várias formulações de TBF estão disponíveis no mercado. No Brasil, é possível encontrar na forma de comprimidos de 250 mg para tratamento oral, bem como pomada dermatológica contendo 1% do princípio ativo. Nos Estados Unidos, além dos comprimidos, estão disponíveis cremes e géis tópicos, grânulos orais de 125 mg e 187,5 mg, bem como um spray líquido contendo 15 mgmL⁻¹ de ativo (KELLER, 2012).

Devido à sua importância terapêutica, há uma variedade de estudos analíticos descritos para a determinação deste fármaco em diferentes matrizes, como amostras farmacêuticas, fluidos corporais e outros materiais biológicos. (KANAKAPURA; PENMATSA, 2016).

2.3 Determinação de cloridrato de terbinafina

Diversas metodologias analíticas são relatadas na literatura para a determinação de TBF em amostras farmacêuticas, como por exemplo técnicas espectrofotométricas (CARDOSO; SCHAPOVAL, 1999), espectrofluorimétricas (BELAL *et al.*, 2013), cromatográficas (TAGLIARI *et al.*, 2010a), microbiológicas (CARDOSO; SCHAPOVAL, 2000), eletroforéticas capilares (MIKUŠ; VALÁŠKOVÁ; HAVRÁNEK, 2005) e eletroquímicas (MIELECH-ŁUKASIEWICZ; DAŹBROWSKA, 2014a).

De acordo com a Farmacopeia Americana (USP), o doseamento de padrão de referência de TBF pode ser realizado tanto por meio de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) acoplado ao detector UV com leitura em 254 nm, como por titulação ácido-base com o ponto final determinado potenciométricamente (THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, 2009).

A análise por HPLC com detector UV é amplamente empregada na determinação de medicamentos em produtos farmacêuticos. Por outro lado, para a análise em amostras biológicas, a HPLC com detector MS/MS (espectrometria de massas em tandem) é a técnica ideal, combinando a capacidade de separação da HPLC com a sensibilidade e seletividade do MS (RUSSO *et al.*, 2018). No entanto, é importante mencionar algumas desvantagens, como o custo e a manutenção do equipamento, bem como o tempo de execução relativamente longo e o consumo de grandes volumes de solventes orgânicos caros, que geram problemas no descarte de resíduos (KANAKAPURA; PENMATSA, 2016).

Neste contexto, as técnicas eletroquímicas vêm ganhando espaço por oferecerem alta sensibilidade, tempos de análise curtos e redução no consumo de solvente, volume de amostra e tempo de preparação da amostra, utilizando instrumentação barata em comparação com técnicas espectrofotométricas ou de separação (POZA-NOGUEIRAS *et al.*, 2019).

Por exemplo, Katarzyna *et al.* investigaram a oxidação eletroquímica de TBF utilizando eletrodos de diamante dopado com boro (BDD) e carbono vítreo (GCE). Os estudos empregaram técnicas voltamétricas, incluindo voltametria cíclica (CV), voltametria de pulso diferencial (DPV) e voltametria de onda quadrada (SWV). Através do uso do BDD, obteve-se uma relação linear entre corrente e concentração entre $5,44 \times 10^{-7}$ e $5,18 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹ com SWV e entre $7,75 \times 10^{-7}$ e $8,55 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹ com DPV. No GCE, obteve-se uma relação linear entre $7,75 \times 10^{-7}$ e $8,55 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹ com SWV e entre $7,75 \times 10^{-7}$ e $1,05 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ com DPV. A sensibilidade, precisão e seletividade dos métodos foram avaliadas. Estes eletrodos foram aplicados para determinar a concentração de terbinafina em preparações farmacêuticas, como comprimidos e creme (MIELECH-LUKASIEWICZ *et al.*, 2014).

Já Wang *et al.* desenvolveram um eletrodo de carbono vítreo modificado com ácido cisteico e nanotubos de carbono (CNTs) com base na oxidação eletroquímica da L-cisteína. A presença do ácido cisteico, que possui propriedade de troca catiônica, resultou em um aumento significativo na resposta de corrente, permitindo a determinação sensível de TBF por voltametria. Com o uso da técnica DPV, obteve-se uma relação linear da concentração na faixa de $8,0 \times 10^{-8}$ a $5,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹. Esse método possibilitou a determinação eletroanalítica direta da terbinafina em fluidos biológicos, eliminando a necessidade de pré-tratamento da amostra (WANG *et al.*, 2008).

A determinação de TBF por voltametria é viável devido à sua natureza eletroativa. Nesta técnica, as informações sobre o analito são obtidas por meio da medida da corrente em relação ao potencial aplicado, sob condições de polarização do eletrodo (GUPTA, V. K. *et al.*, 2011).

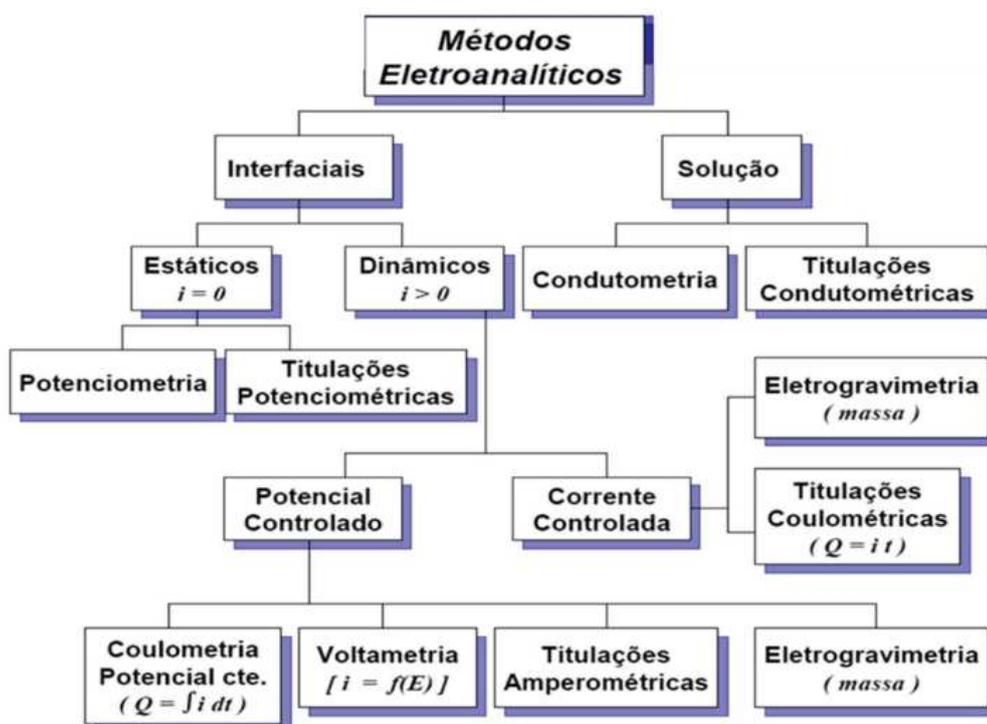
2.4 Métodos eletroanalíticos

Os métodos eletroanalíticos são técnicas analíticas que envolvem a medição de propriedades elétricas, como potencial, corrente, resistência ou carga elétrica de um analito ou de um processo envolvendo o analito. Essas medidas podem ser utilizadas tanto de forma

qualitativa quanto quantitativa para caracterizar e quantificar espécies químicas (BRETT; BRETT, 1993)

A Figura 3 apresenta um diagrama que classifica os diferentes métodos empregados na eletroanálise. Esses métodos são divididos em não interfaciais, baseados na condutometria, e interfaciais. Os métodos interfaciais são subdivididos em dinâmicos e estáticos, dependendo da passagem de corrente pelo sistema. Os métodos estáticos, nos quais a corrente entre o eletrodo indicador e o eletrodo de referência é praticamente nula (métodos potenciométricos), contrastam com os métodos interfaciais dinâmicos, nos quais há passagem de corrente pela interface (com potencial ou corrente controlados) (DE ROOIJ, 2003).

Figura 3. Classificação dos métodos eletroanalíticos.



Fonte: Adaptado de SKOOG *et al.*, 2009.

Entre os métodos interfaciais dinâmicos com potencial controlado, destaca-se a voltametria, amplamente utilizada na eletroanálise, que pode ser dividida em vários subgrupos (BRETT; BRETT, 1993).

Uma das vantagens dos métodos eletroanalíticos é a capacidade de determinar o analito sem a necessidade de separação ou pré-tratamento da amostra. Além disso, essas determinações podem ser realizadas de forma simultânea ou sequencial com outros analitos presentes na amostra. Os métodos também permitem a especiação química de uma mesma espécie e, na maioria das vezes, são sensíveis e de baixo custo. Muitos desses métodos podem ser miniaturizados e/ou utilizados *in situ*, onde a análise é necessária, como por exemplo, em testes de ponto de cuidado, análise de amostras ambientais, entre outros (ORLANDO FATIBELLO FILHO *et al.*, 2022).

2.5 Voltametria

Entre as diversas técnicas eletroanalíticas disponíveis, destaca-se a voltametria. Nesta técnica, as informações sobre o analito são obtidas por meio da medição da corrente em função de um potencial aplicado, com o eletrodo sendo polarizado. É realizada em uma célula eletroquímica com três eletrodos. Durante os experimentos, a corrente flui entre o eletrodo de trabalho e o contraeletrodo, enquanto o potencial do eletrodo de trabalho é medido em relação ao eletrodo de referência (SKOOG *et al.*, 2005).

De forma mais detalhada, o eletrodo de trabalho (WE) representa a interface onde ocorre o processo de interesse do estudo, como a oxidação ou redução das espécies químicas. Já o eletrodo auxiliar ou contraeletrodo (CE) é a interface onde ocorre o processo oposto ao do eletrodo de trabalho. Ou seja, ele atuará como cátodo quando o WE for ânodo e como ânodo quando o WE for cátodo. Este eletrodo é indispensável para manter a eletroneutralidade da solução e não limitar o processo de interesse. Por fim, o eletrodo de referência (RE) é a referência para a aplicação ou medida de potencial do WE. O RE é geralmente formado por duas interfaces em equilíbrio, de modo que o potencial não seja modificado por pequenas perturbações na quantidade de íons da solução (ORLANDO FATIBELLO FILHO *et al.*, 2022).

De forma geral, a voltametria é amplamente empregada por químicos analíticos, inorgânicos, físico-químicos e bioquímicos para estudos fundamentais de processos de oxidação e redução em vários meios, processos de adsorção às superfícies e mecanismos de transferência de elétrons nas superfícies de eletrodos. Para fins analíticos, diversas formas da voltametria encontram-se em uso atualmente (SKOOG *et al.*, 2005).

Os principais modos de operação voltamétricos incluem o linear, cíclico, pulso diferencial e onda quadrada. Na voltametria linear (LSV), o potencial aplicado ao eletrodo de trabalho varia linearmente com o tempo. No entanto, essa técnica não é muito sensível devido à contribuição da corrente capacitiva (ruído), o que a torna menos adequada para aplicações quantitativas (SKOOG *et al.*, 2005).

A voltametria cíclica (CV) é comumente o experimento inicial em um estudo. Sua eficácia reside na capacidade de observar rapidamente o comportamento redox em uma ampla faixa de potenciais (GUPTA, V. K. *et al.*, 2011).

As técnicas pulsadas, como a voltametria de pulso diferencial (DPV), são capazes de aumentar a sensibilidade e reduzir os limites de detecção de espécies eletroativas. Por outro lado, a voltametria de onda quadrada (SWV) é uma técnica diferencial de grande amplitude na qual uma forma de onda é composta por ondas quadradas simétricas (GUPTA, V. K. *et al.*, 2011).

Por fim, uma das principais vantagens da SWV em comparação com outras técnicas voltamétricas é que sua teoria e os modelos matemáticos utilizados para diagnosticar tipos de processos redox foram desenvolvidos considerando também as reações redox totalmente irreversíveis (DE SOUZA *et al.*, 2004).

Em geral, as técnicas voltamétricas demonstram excelente seletividade e sensibilidade, pois o analito pode ser prontamente identificado pelo seu potencial de pico voltamétrico. No entanto, a sensibilidade da análise voltamétrica é amplamente determinada pela eficiência do eletrodo de trabalho. Portanto, ao utilizar diferentes eletrodos de trabalho ou modificar sua superfície, é possível alterar a reatividade para melhorar seu desempenho (POURNARA *et al.*, 2019).

2.6 Eletrodos de trabalho

O eletrodo de trabalho é um dos três eletrodos em uma célula eletroquímica usada na técnica de voltametria. Ele é responsável pela reação eletroquímica de interesse durante a

análise. Na tabela 1 são apresentadas algumas propriedades desejáveis dos eletrodos sólidos para serem aplicados em eletroanálise (CHESNEY, 1996).

Tabela 1. Propriedades físicas, químicas e eletroquímicas desejadas para um eletrodo ideal

Alta condutividade elétrica
Dureza elevada e durável
Microestrutura homogênea em todo o volume
Propriedades físicas, químicas e eletrônicas reprodutíveis
Estabilidade química
Corrente de fundo baixa e estável
Estabilidade morfológica e microestrutural em uma ampla faixa de potencial de trabalho
Cinética rápida de transferência eletrônica para uma ampla gama de sistemas Redox
Facilmente fabricado, modelado e de baixo custo

Fonte: Adaptado de Fatibello et al, 2022.

Entre os principais eletrodos de trabalho sólidos utilizados, destacam-se os eletrodos metálicos (como platina, ouro, níquel, prata e cobre), amálgamas (mercúrio e ligas de mercúrio com outros metais), filmes de bismuto, eletrodos não metálicos (carbono grafite e carbono vítreo) e diamante dopado com boro (BRETT; BRETT, 1993).

Além disso, os eletrodos de trabalho podem ser modificados com materiais condutores e semicondutores. Essas modificações visam aumentar a sensibilidade e a seletividade das medidas eletroquímicas (MURRAY, 1980).

Existem várias metodologias para modificar os eletrodos, cada uma com suas vantagens e desvantagens. Essas modificações podem resultar em eletrodos mais sensíveis e seletivos, mas também podem aumentar a complexidade e os custos da análise. A escolha da metodologia de modificação deve levar em consideração esses fatores, bem como as características da amostra e a precisão requerida na análise. Alguns exemplos estão citados na Tabela 2 (BOUMYA *et al.*, 2021).

Tabela 2. Vantagens e desvantagens dos procedimentos de modificação comumente utilizados.

Técnica	Vantagens	Desvantagens
Pasta	-Operação simples, fácil acesso ao equipamento e baixo custo;	-Requer supervisão cuidadosa para alcançar reprodutibilidade.

	-Melhor estabilidade que filmes -Rápido e fácil de produzir	-Difícil controlar uniformidade da pasta
Formação de filme (técnica de <i>drop casting</i>)	-Baixo custo. -Rápido e fácil, pode produzir filmes relativamente espessos.	-Os filmes não são uniformes. -Controlar a espessura, porosidade do filme em áreas grandes é difícil. -O material deve ser solúvel.
Eletrodeposição	-Baixo custo -Fácil de implementar. - Controle preciso da espessura do filme e uniformidade.	-Configuração do processo, corrente ou tensão necessária. -A configuração e o manuseio são mais complicados do que outros métodos baseados em deposição direta.
Polimerização eletroquímica	-Facilidade de síntese. - Controle reproduzível sobre a espessura do filme. -Capacidade de usar diversas geometrias de eletrodos. - Dopagem é simultânea.	-Difícil remover o filme da superfície do eletrodo. -A modificação pós-covalente do modificador em massa é difícil.

Fonte: Adaptado de Boumya et al, 2021.

De forma geral, os eletrodos não modificados são uma opção interessante quando não se necessita de alta sensibilidade. Eles oferecem um sistema mais simples e estável, com custos reduzidos de produção e uso (REDIVO *et al.*, 2018).

No controle de qualidade das indústrias farmacêuticas, são comumente utilizados alguns tipos de eletrodos de trabalho para análise quantitativa. Entre eles, destacam-se o eletrodo de carbono vítreo (GCE), o eletrodo de platina (Pt), o eletrodo de ouro (Au) e, mais recentemente, os eletrodos de carbono impressos (SPCE) (ANTONACCI *et al.*, 2020; CLARES *et al.*, 2022; SIMÕES; XAVIER, 2017). Esses eletrodos desempenham um papel essencial no controle de qualidade dos produtos farmacêuticos, permitindo a determinação exata de substâncias ativas, impurezas e outros parâmetros relevantes (CAVALHEIRO *et al.*, 2012).

Neste contexto, os sensores eletroquímicos podem auxiliar no desenvolvimento de métodos analíticos validados em conformidade com as regulamentações da indústria farmacêutica (KAUFFMANN; VIRÉ, 1993).

2.7 Eletrodo de carbono vítreo

Os eletrodos de carbono se destacam devido às suas propriedades não tóxicas, baixo custo, boa condutividade elétrica, ampla faixa de potencial e à capacidade de utilização tanto em meios aquosos quanto não aquosos (USLU; OZKAN, 2007). Sua ampla faixa de potencial é resultado de uma reação de oxidação com cinética lenta, o que os torna vantajosos em comparação com os eletrodos metálicos. Adicionalmente, os eletrodos de carbono apresentam correntes de oxidação de fundo significativamente menores do que os eletrodos metálicos (MICHALKIEWICZ; SKORUPA; JAKUBCZYK, 2021).

Os eletrodos de carbono mais conhecidos podem ser classificados em duas categorias: homogêneos e heterogêneos. Na categoria homogênea, estão inclusos o carbono vítreo, grafite, fulerenos, nanotubos de carbono e o diamante. Já na categoria heterogênea, encontram-se as pastas de carbono (USLU; OZKAN, 2007). O desempenho analítico desses eletrodos é amplamente influenciado pelo tipo de carbono e pelo método de pré-tratamento empregado (BAIG; SAJID; SALEH, 2019).

O eletrodo de carbono vítreo é amplamente utilizado devido às suas excelentes propriedades mecânicas e elétricas, ampla faixa de potencial, natureza quimicamente inerte e impermeabilidade a gases. É praticamente hermético, exibe uma porosidade extremamente baixa, conduz eletricidade e contém pequenas quantidades de gases e outras impurezas. Além disso, é facilmente montado, polível e compatível com todos os solventes comuns, apresentando um desempenho relativamente reprodutível (USLU; OZKAN, 2007). O material é preparado submetendo os precursores orgânicos a uma série de tratamentos térmicos a temperaturas de até 3000 °C, por meio de um programa de aquecimento cuidadosamente controlado em atmosfera inerte. O processo de carbonização é realizado muito lentamente, aumentando a temperatura entre 300 e 1200 °C para garantir a eliminação de oxigênio, nitrogênio e hidrogênio. Devido à sua alta densidade e pequeno tamanho de poro, nenhum procedimento de impregnação é necessário. O carbono vítreo também é altamente resistente à corrosão ácida, e sua estrutura consiste em planos grafíticos organizados aleatoriamente em uma topologia complexa, contendo 100% de sp^2 (USLU; OZKAN, 2007).

Os eletrodos de carbono vítreo são frequentemente polidos com alumina ou pasta de diamante para melhorar seu desempenho. A ativação térmica é outra técnica utilizada para aumentar a taxa de transferência de elétrons. Além disso, o pré-tratamento eletroquímico, como a ciclagem entre +1,0 e -1,0 V, cria uma superfície ativa e reproduzível, melhorando seu desempenho analítico. Essas técnicas podem ser aplicadas para investigar a seletividade e a sensibilidade desses eletrodos (HOLZE, 1994; MCCREERY, 2021).

Exemplos de eletrodos de carbono vítreo para determinação de produtos farmacêuticos em suas formas farmacêuticas estão listados na Tabela 3.

Tabela 3. Aplicação do eletrodo de carbono vítreo em diferentes amostras farmacêuticas.

Fármaco	Método	LOD	Aplicação	Referência
Zolpidem	DPV	$2 \times 10^{-7} \text{ molL}^{-1}$	Comprimidos	(RADI; BEKHJET; WAHDAN, 2004)
Metronidazol	DPV	$6 \times 10^{-9} \text{ molL}^{-1}$	Diferentes formas farmacêuticas	(LU <i>et al.</i> , 2004)
Simvastatina	DPV SWV	$2.7 \times 10^{-7} \text{ molL}^{-1}$ $5.5 \times 10^{-7} \text{ molL}^{-1}$	Comprimidos Soro	(CORUH; OZKAN, 2006)
Carvedilol	AdSDPV AdSSWV	$2.06 \times 10^{-9} \text{ molL}^{-1}$ $2.37 \times 10^{-9} \text{ molL}^{-1}$	Comprimidos Fluídos biológicos	(DOGAN; OZKAN, 2005)

2.8 Eletrodos impressos

Atualmente, os testes laboratoriais comerciais são frequentemente complexos e caros, o que dificulta sua aplicação em situações de controle de qualidade, monitoramento ambiental e de saúde no local, conhecidas como *in situ* e ponto de atendimento. Para contornar esses desafios, os eletrodos impressos têm sido cada vez mais utilizados, reduzindo a necessidade de

transporte e preparação de amostras para laboratórios centralizados. Esses eletrodos oferecem uma alternativa acessível e eficaz, permitindo que os pesquisadores realizem medições no local, onde são mais necessárias (MOHAMED, 2016).

A fabricação dos eletrodos impressos envolve a técnica de impressão em tela. Essa técnica permite a produção em massa de eletrodos de filme espesso com diversas aplicações em eletroquímica e sensoriamento. Os eletrodos impressos são compostos por camadas de tintas condutivas ou não condutivas depositadas sequencialmente em substratos inertes (GARCÍA-MIRANDA FERRARI; ROWLEY-NEALE; BANKS, 2021).

Diferentes tipos de eletrodos impressos podem ser fabricados, dependendo das tintas utilizadas e das aplicações pretendidas. Os eletrodos impressos mais comuns incluem eletrodos de carbono, eletrodos de metal (como ouro e platina) e eletrodos de prata. Cada tipo de eletrodo possui características específicas que os tornam adequados para diferentes aplicações (GARCÍA-MIRANDA FERRARI; ROWLEY-NEALE; BANKS, 2021).

Os eletrodos impressos de metal, como ouro e platina, são utilizados em aplicações que requerem maior resistência à corrosão e maior estabilidade química. Eles são comumente empregados em aplicações de sensoriamento eletroquímico de alta precisão (GARCÍA-MIRANDA FERRARI; ROWLEY-NEALE; BANKS, 2021).

Os eletrodos impressos de prata são amplamente utilizados devido à sua alta condutividade elétrica e baixo custo. Eles são frequentemente utilizados em aplicações que requerem alta sensibilidade e baixos níveis de ruído de fundo, como em biossensores eletroquímicos (GARCÍA-MIRANDA FERRARI; ROWLEY-NEALE; BANKS, 2021).

Os eletrodos impressos de carbono são particularmente populares devido à sua baixa toxicidade, baixo custo, boa condutividade elétrica e ampla faixa de potencial. Eles são frequentemente utilizados em aplicações de sensoriamento químico e biológico, bem como em dispositivos de armazenamento e conversão de energia (FLETCHER, 2016). Exemplos de eletrodos impressos de carbono para determinação de produtos farmacêuticos em suas formas farmacêuticas estão listados na Tabela 4.

Tabela 4. Aplicação do eletrodo impresso de carbono em diferentes amostras farmacêuticas.

Fármaco	Método	LOD	Aplicação	Referência
Propranolol (PRO)	DPV	0,056 μmolL^{-1}	Formulações farmacêuticas	(KHORSHED; KHAIRY; BANKS, 2019)
Timolol (TIM)		0,042 μmolL^{-1}	amostras de urina humana	
Amlodipina (AML)		0,18 μmolL^{-1}		
Amilorida (AMI)		0,0107 μmolL^{-1}		
Triantereno (TRI)		0,006 μmolL^{-1}		
Colecalciferol (vitamina D3)	SWV	19.4 $\mu\text{mol L}^{-1}$	comprimidos de suplemento comercial	(GONÇALVES; RODRIGUES; RAMOS, 2023)
Riboflavina (vitamina B2 ou VB2)	SWV	0.03 μmolL^{-1}	Formulações farmacêuticas	(RADONIQUI <i>et al.</i> , 2024)

Em especial, o processo de fabricação dos SPCE começa com a produção de uma tinta de carbono. Essas tintas são compostas por partículas de grafite, um aglutinante polimérico e diversos aditivos para funções de dispersão, impressão e adesão. A formulação exata da tinta é considerada informação proprietária pelos fabricantes (MORRIN; KILLARD; SMYTH, 2003).

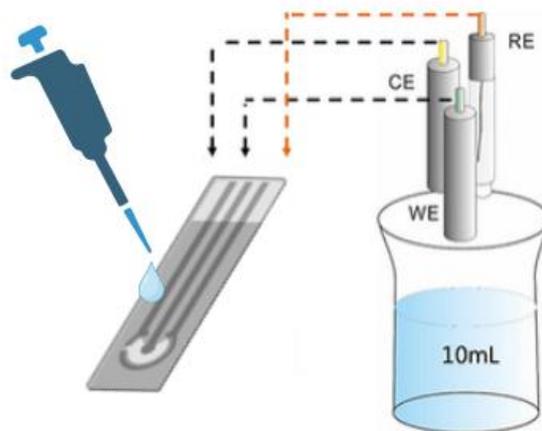
As variações na composição da tinta, como o tipo, tamanho ou carga das partículas de grafite, juntamente com as condições de impressão e cura, podem ter um impacto significativo na reatividade de transferência de elétrons e no desempenho analítico dos sensores de carbono resultantes. Essa consideração é fundamental para garantir a qualidade e a consistência dos eletrodos produzidos (MORRIN; KILLARD; SMYTH, 2003).

As partículas de grafite são o material do eletrodo ativo, o aglutinante é incluído para melhorar a afinidade da tinta pelo substrato em termos de propriedades de adesão e resistência

mecânica, e os solventes são usados para ajustar a viscosidade da tinta para o processo de impressão. Os substratos mais comumente usados na tecnologia de impressão em tela são materiais à base de cerâmica, plástico e papel. Os substratos cerâmicos permitem alcançar temperaturas de cura mais altas do que aquelas que podem ser alcançadas com substratos plásticos (MORRIN; KILLARD; SMYTH, 2003).

Durante as análises voltamétricas, no lugar da célula eletroquímica convencional equipada com três eletrodos, têm-se um sistema acoplado como pode ser observado na Figura 4 (GARCÍA-MIRANDA FERRARI; ROWLEY-NEALE; BANKS, 2021). Comparando com o sistema de três eletrodos tradicional, o volume de analito para o eletrodo impresso é muito menor do que o sistema tradicional para análise eletroquímica.

Figura 4. Sistema de três eletrodos impressos em relação a uma célula química convencional.



Fonte: elaborado pelo autor.

2.9 Controle de qualidade e validação analítica

O controle de qualidade nas indústrias farmacêuticas é fundamental para garantir a segurança, eficácia e qualidade dos produtos, seguindo diretrizes e normas rigorosas estabelecidas por organizações reguladoras internacionais, como a FDA (Food and Drug

Administration), OMS (Food and Drug Administration) e ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) (HALEEM *et al.*, 2015).

Além do ICH, as principais diretrizes farmacêuticas no controle de qualidade são estabelecidos também pelas farmacopeias, como por exemplo a Farmacopeia dos Estados Unidos (USP), Farmacopeia Europeia (Ph. Eur.) e a Farmacopeia Brasileira. Todas fornecem padrões de qualidade de matérias primas e formas farmacêuticas (HALEEM *et al.*, 2015).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) utiliza esses padrões como referência para regulamentar e controlar a produção e comercialização de medicamentos. Dessa forma, a ANVISA adota as diretrizes e normas das farmacopeias para garantir que os medicamentos fabricados no país atendam aos requisitos de qualidade, segurança e eficácia estabelecidos internacionalmente (HUYNH-BA; BEUMER SASSI, 2018).

Uma das principais formas de regulamentação utilizadas pela ANVISA são as RDCs (Resoluções da Diretoria Colegiada), que estabelecem normas e diretrizes para diversos setores da indústria, como alimentos, medicamentos, cosméticos, produtos para saúde, entre outros.

Dentre as principais RDCs que tratam do controle de qualidade de medicamentos, destacam-se a RDC 166/2017. Esta resolução aborda conceitos aplicáveis a métodos analíticos empregados em insumos farmacêuticos, medicamentos e produtos biológicos em todas as fases de produção. Ela estabelece que os parâmetros de validação e seus critérios de aceitação devem ser definidos de acordo com as características do analito e a natureza do método (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017).

Todo processo de validação deve demonstrar que o método analítico produz resultados confiáveis e é adequado à finalidade a que se destina, de forma documentada e mediante critérios objetivos. A utilização de método analítico não descrito em compêndio oficial reconhecido pela ANVISA requer a realização de uma validação analítica, conforme parâmetros estabelecidos nesta resolução, levando-se em consideração as condições técnico-operacionais (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017).

Os principais tópicos a serem abordados no processo de validação incluem: seletividade, linearidade, efeito matriz, faixa de trabalho, precisão, exatidão, limite de detecção, limite de

quantificação e robustez (Quadro 1). Os resultados desses estudos são então comparados com critérios pré-definidos para determinar se o método atende aos requisitos estabelecidos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017).

Tabela 5. Parâmetros a serem considerados na validação analítica.

Parâmetro avaliado	Identificação	Teste de Impurezas: quantitativo	Teste de Impurezas: ensaio limite	Doseamento -dissolução (quantificação) -uniformidade de conteúdo -potência
Exatidão	não	sim	não	sim
Precisão	não	sim	não	sim
Repetibilidade				
Precisão Intermediária	não	sim	não	sim
Seletividade	não	sim	sim	sim
Limite de detecção	não	não	sim	não
Limite de quantificação	não	sim	não	não
Linearidade	não	sim	não	sim
Intervalo	não	sim	não	sim

Fonte: Adaptado da RDC 166/2017, ANVISA.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Desenvolvimento e validação de uma nova metodologia analítica para a quantificação de cloridrato de terbinafina em amostras farmacêuticas utilizando eletrodo de carbono vítreo e o eletrodo de carbono impresso.

3.2 Objetivos específicos

- Investigar o comportamento eletroquímico de TBF no GCE e SPCE;
- Avaliar valores ótimos de pH do meio e escolher o eletrólito ideal;
- Escolher a técnica voltamétrica com melhor relação entre perfil e sinal analítico;
- Otimizar os parâmetros da técnica selecionada;
- Avaliar as características da metodologia proposta através dos dados obtidos na curva de calibração e os valores de limite de detecção (LOD) e quantificação (LOQ); (validação);
- Aplicar os métodos otimizados pelo GCE e SPCE na determinação de TBF em matéria prima e comprimidos;
- Realizar ensaios complementares para validação da metodologia proposta, de acordo com a RDC 166/2017.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Reagentes e soluções

Todas as soluções foram preparadas a partir dos reagentes sem etapas prévias de purificação, utilizando água ultra-pura (Millipore Milli-Q) com resistividade de 18,2 M Ω cm. Soluções-estoque cloridrato de terbinafina (0,005 mol L⁻¹) (reagente cedido pelo laboratório NITFar-núcleo de inovações e tecnologias farmacêuticas) foram preparadas para a realização dos experimentos. O tampão B-R (Britton-Robinson) (0,1 mol L⁻¹) foi preparado utilizando os

ácidos acético, bórico e fosfórico (Vetec) e os valores de pH ajustados através de uma solução de NaOH ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) (Vetec).

O tampão Citrato de Sódio ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) foi preparado através do uso de ácido cítrico e citrato de sódio di-hidratado da marca Sigma Aldrich. O tampão Fosfato ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) foi preparado com fosfato de potássio monobásico anidro e fosfato de sódio dibásico heptahidratado (Merck). O tampão Fosfato Salino (PBS $0,1 \text{ mol L}^{-1}$) foi preparado com cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato de sódio dibásico e fosfato de potássio monobásico (Merck). O tampão MC Ilvaine O tampão McIlvaine ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) foi preparado com ácido cítrico e hidrogenofosfato dissódico (Merck). O tampão Glicina-HCl ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) foi preparado com uma solução de glicina (Merck) e HCl 37% (Synth). Por fim, uma solução de ácido sulfúrico ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) foi preparada através de uma solução de H_2SO_4 98% (Nuclear).

4.2 Equipamentos e medidas eletroquímicas

Uma célula eletroquímica com volume de 10 mL foi utilizada, com a capacidade de inserção de três eletrodos. Ag/AgCl saturado em KCl foi escolhido como eletrodo de referência, um fio de platina (Pt) como contra-eletrodo e o eletrodo de trabalho selecionado foi o eletrodo de carbono vítreo (GCE). Já para a análise com o eletrodo de carbono impresso (SPCE) não é necessário utilizar célula eletroquímica, pois em sua configuração já está acoplado o sistema de três eletrodos, pronto para análise através de um pequeno volume de amostra (50 microlitros).

As medidas eletroquímicas foram realizadas com um potenciostato/galvanostato Palm Sens® 2 (Palm Instruments BV, Holanda), conectado a um computador utilizando os softwares PSTrace versões 4.8 e 5.2 para a aquisição e processamento de dados. O tratamento dos dados foi conduzido com o software Origin Pro 2016. A agitação das soluções na célula eletroquímica durante os experimentos foi realizada por meio de um agitador magnético da marca IKA Lab. As medições de pH foram efetuadas com um pHmetro da marca Ohaus, modelo Starter 3100.

Já a caracterização dos eletrodos foi feita através da técnica de espectroscopia de impedância eletroquímica (EIS) e avaliou a resposta eletroquímica dos eletrodos no par redox $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}/[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$ em uma solução de $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ de KCl. Os dados foram coletados na faixa de frequência de 0,10 Hz a 100 kHz aplicando uma voltagem senoidal de 10 mV por meio

de um potenciostato portátil PalmSens4 (Palm Instruments BV, Holanda) e do software PSTrace (versão 5.2).

A investigação do comportamento redox de TBF foi conduzida por meio da coleta de dados de voltametria cíclica (CV). A avaliação abrangeu uma faixa de potencial de 0,0 V a 1,2 V (vs. Ag/AgCl(sat)) a uma taxa de varredura de 50 mV s⁻¹.

A determinação de TBF foi realizada empregando voltametria de onda quadrada (SWV) nos intervalos estudados de frequência (f : 10 – 100 Hz), amplitude de pulso (a : 10 – 100 mV), e incremento de potencial (ΔE_s : 1 – 10 mV). Após a otimização dos parâmetros técnicos, a curva de calibração foi estabelecida utilizando o método de calibração externa.

4.3 Preparo das amostras

As matérias primas de TBF foram fornecidas por quatro farmácias de manipulação diferentes, aqui identificadas como A, B e C. Já os comprimidos comerciais foram obtidos em farmácia local, contendo 250 mg de TBF.

Para o doseamento pelo GCE, as matérias primas foram pesadas de acordo com a faixa linear otimizada pelo método. Para as medidas voltamétricas uma solução estoque de cada matéria prima foi preparada na concentração de 0.2 mg mL⁻¹. Em seguida, 1 mL desta solução foram levados à célula eletroquímica contendo 9 mL de solução tampão BR 0,1 mol L⁻¹ (pH 6).

Já o doseamento pelo SPCE, as matérias primas também foram pesadas de acordo com a faixa linear da curva de calibração. Para as medidas voltamétricas uma solução estoque de cada matéria prima foi preparada na concentração de 1 mg mL⁻¹. Em seguida, 60 µL desta solução foram diluídas em 940 µL de solução de H₂SO₄ 0,1 mol L⁻¹ (pH 3). Por fim, desta solução final uma alíquota de 50 µL foi pipetada sobre a superfície do SPCE.

Os comprimidos obtidos comercialmente foram preparados de acordo com a faixa linear dos métodos otimizados. Para as medidas voltamétricas, um comprimido foi diluído em 500 mL de água ultrapura e agitado em uma balança magnética por 20 minutos para atingir a concentração final de 0,5 mg mL⁻¹ (solução estoque). Para a análise com o GCE, a solução estoque foi diluída

novamente para obter uma concentração final de $0,01 \text{ mg mL}^{-1}$. Por fim, para a análise com o SPCE, a solução estoque foi diluída para obter uma solução final de $0,5 \text{ mg mL}^{-1}$.

4.4 Método comparativo

A análise por HPLC foi conduzida utilizando um sistema Shimadzu LC-10A (Kyoto, Japão), que incluía uma bomba LC-10AD, um detector UV SPD-10AV (ajustado para 254 nm), unidade controladora SCL-10Avp e injeção de amostra através de uma válvula Rheodyne 7125 com um loop de $20 \mu\text{L}$. Foi utilizada uma coluna C18 Vertical® de fase reversa ($250 \text{ mm} \times 4,6 \text{ mm i.d.} - 5 \mu\text{m}$) mantida a $40 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$. A fase móvel consistia em metanol e água (95:5 v/v) e foi eluída isocraticamente a uma taxa de fluxo de $1,2 \text{ mL min}^{-1}$. O volume de injeção foi de $20 \mu\text{L}$ para todos os padrões e amostras, com áreas de pico integradas automaticamente usando um programa de software Shimadzu Class VP V 6.14 (TAGLIARI *et al.*, 2010).

Para a análise de matérias-primas, as amostras foram diluídas em metanol para obter uma concentração final de $1,5 \text{ mg mL}^{-1}$, de acordo com a faixa linear no método otimizado. Posteriormente, as amostras foram filtradas através de uma membrana hidrofílica de politetrafluoroetileno de $0,22 \mu\text{m}$ (PTFE/L FILTRILO®) antes da injeção no HPLC.

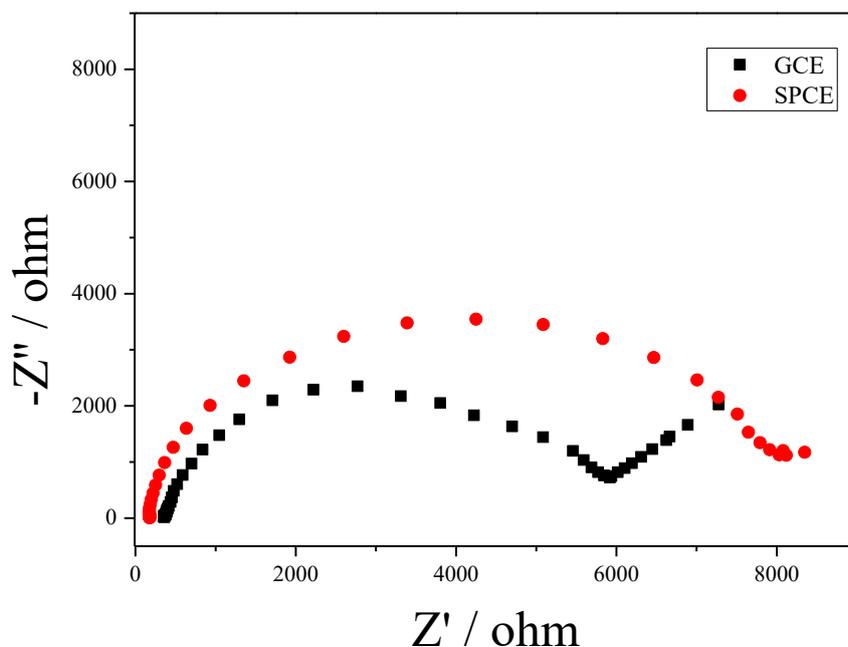
O processo de preparação do comprimido envolveu a pesagem de 5 unidades, obtenção da massa individual média, diluição em 100 mL de metanol e agitação à temperatura ambiente por 4 horas. A mistura foi então filtrada e posteriormente diluída para uma concentração final de $1,5 \text{ mg mL}^{-1}$.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Caracterização eletroquímica dos eletrodos

A Espectroscopia de Impedância Eletroquímica (EIS, do inglês, Electrochemical Impedance Spectroscopy) é uma técnica eficaz e não invasiva que possibilita obter informações precisas sobre as propriedades da interface na superfície do eletrodo. No presente estudo, realizaram-se medições de EIS no SPCE e GCE, utilizando $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6/\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$ como sonda redox durante o processo. A **Figura 5** apresenta os diagramas de Nyquist ($-Z''$ vs. Z') para ambos.

Figura 5. Espectroscopia de impedância eletroquímica para ■ GCE e ● SPCE utilizando a sonda $K_3Fe(CN)_6/K_4Fe(CN)_6$ 5,0 mmol L⁻¹ em KCl 0,1 mol L⁻¹.

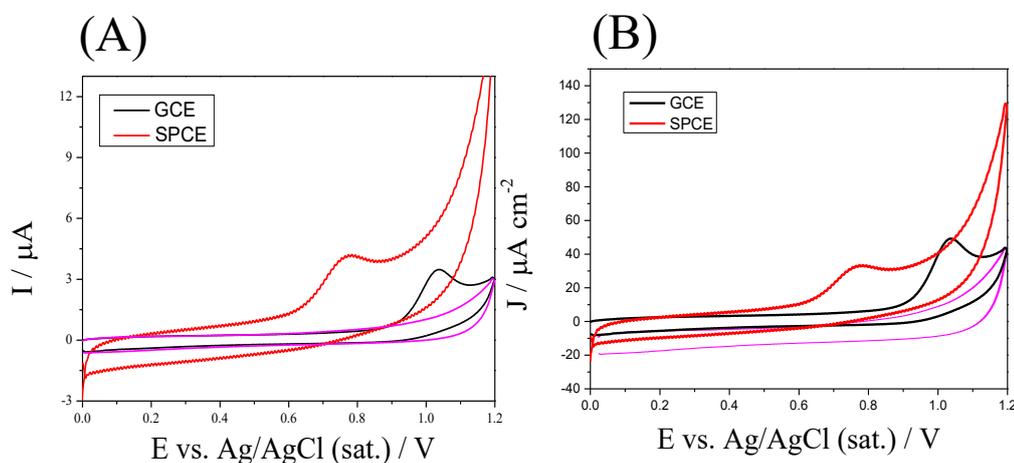


Por meio do circuito equivalente de Randles, torna-se possível modelar o sistema eletroquímico, com a resistência figurando como um dos parâmetros essenciais nesse contexto. A análise do ajuste do modelo em relação ao espectro de impedância possibilita a obtenção do valor da resistência à transferência de carga (R_{ct}) para cada eletrodo. Para o GCE, o valor calculado de R_{ct} foi de 4,85 k Ω , enquanto para o SPCE foi de 6,96 k Ω . Esses resultados indicam que o GCE apresenta uma menor resistência à difusão e resistência de transferência de carga em comparação ao SPCE. Tal observação é condizente com as expectativas, considerando que o GCE possui uma superfície mais homogênea e menor área em comparação ao SPCE. Além disso, a rugosidade da superfície dos SPCE é um fator potencial que influencia a resposta do EIS (RANDVIIR, 2018).

5.2 Comportamento eletroquímico do cloridrato de terbinafina

Medidas eletroquímicas de voltametria cíclica foram realizadas para investigar o comportamento da TBF frente ao GCE e SPCE. A **Figura 6** mostra os voltamogramas obtidos para 70 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de TBF em uma solução de tampão B-R (pH 4).

Figura 6. Voltamogramas cíclicos para 70 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de TBF em tampão B-R 0,1 mol L^{-1} . (A) relação em intensidade de corrente; (B) relação em densidade de corrente.



As medidas de intensidade de corrente foram coletadas entre 0,00 V a 1,20 V com velocidade de varredura fixada em 50 mV s^{-1} . Nessa janela de potencial a TBF sofreu oxidação irreversível em 1,035V no GCE e em 0,775V no SPCE. Não foram observados picos de redução no sentido de varredura inversa.

Como a área de ambos eletrodos é diferente, com $0,070 \text{ cm}^2$ para o GCE e $0,125 \text{ cm}^2$ para o SPCE, a fim de comparação do desempenho destes eletrodos é necessário calcular a densidade de corrente (J), através da fórmula (DE ROOIJ, 2003):

$$J = \frac{I}{A} \text{ (Equação 1)}$$

Nessas condições, a corrente de pico do TBF foi de $2,702 \mu\text{A}$ para o GCE e $3,034 \mu\text{A}$ para o SPCE. Portanto, é possível determinar o valor de J . No GCE, J é de $38,23 \mu\text{A/cm}^2$ e no SPCE, J é de $24,15 \mu\text{A/cm}^2$.

De acordo com a literatura o grupo amino da molécula de TBF sofre a oxidação nessa faixa de potencial, tanto para o eletrodo de carbono (GCE), como no eletrodo de diamante dopado com boro (BDD) (MIELECH-ŁUKASIEWICZ; DAŁBROWSKA, 2014a).

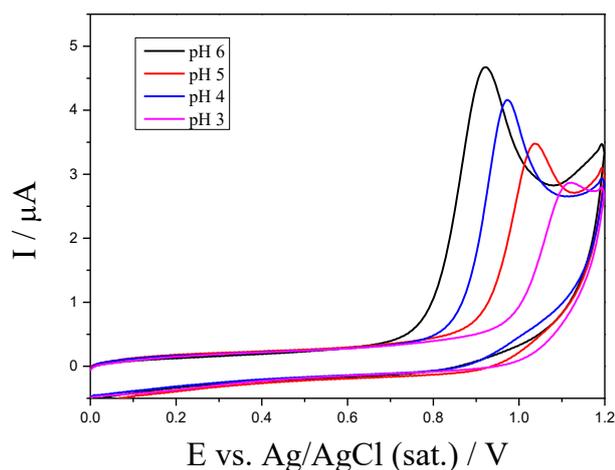
5.3 Efeito do pH

Para investigar a influência do pH e elucidar o mecanismo de reação na superfície do GCE e no SPCE, utilizou-se uma solução tampão B-R $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ como eletrólito suporte, variando o pH na faixa de 2,0 a 7,0.

Para o GCE, os resultados apresentados na **Figura 7** demonstram um aumento na intensidade da corrente e um deslocamento do potencial para valores mais negativos à medida que o pH aumenta de 3,0 a 6,0. Em valores de pH inferiores a 3,0, a corrente registrada apresenta uma contribuição significativa da corrente capacitiva, sendo impossível distinguir a corrente faradaica de interesse.

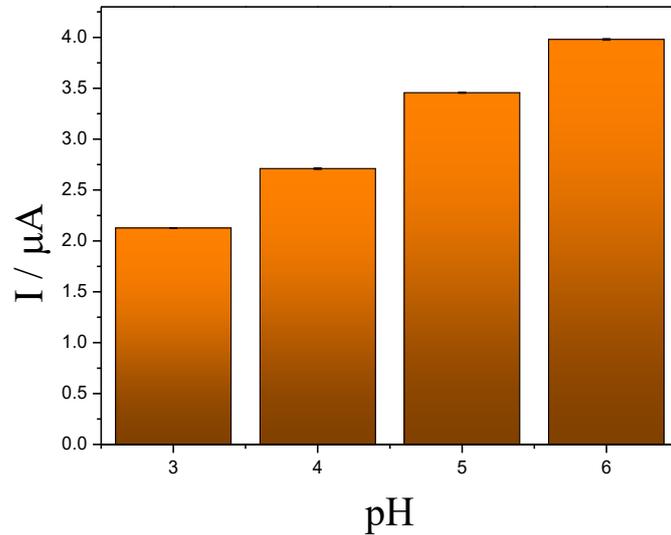
Em valores de pH superiores a 6,0, a solução contendo o tampão e a terbinafina precipitou e a intensidade do sinal diminuiu. Portanto, não foi possível investigar valores de pH mais alcalinos do tampão B-R.

Figura 7. Voltamogramas cíclicos para $70 \mu\text{mol L}^{-1}$ de TBF sobre o GCE em solução B-R $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ em diferentes valores de pH (3,0 a 6,0).



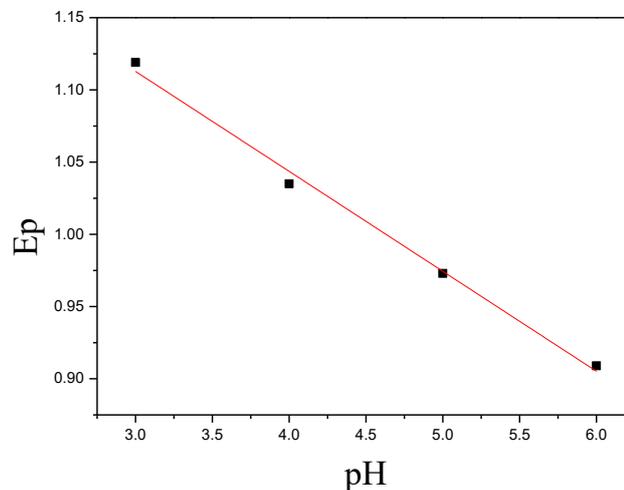
Além disto, na **Figura 7** observa-se que o pico de oxidação tem valores máximos de corrente em pH 6,0, o que pode ser melhor observado no gráfico de barras, representado na **Figura 8**.

Figura 8. Gráfico de barras do valor de pH vs. intensidade de corrente de pico da TBF sobre o GCE em tampão BR 0,1 mol L⁻¹.



No gráfico de E_p vs. pH, mostrado na **Figura 9**, verifica-se uma relação linear entre pH 3 a 6, com equação da reta E (V) = 1,3204 – 0,069 pH ($R^2 = 0,991$). Observa-se um valor de coeficiente angular de - 69 mV próximo ao característico de processos que envolvam o mesmo número de prótons e elétrons (59,2 mV), sugerindo então um processo com n prótons e n elétrons (DE ROOIJ, 2003).

Figura 9. Variação dos potenciais de pico de oxidação da TBF em função do pH do eletrólito sobre o GCE.



Já para o SPCE, conforme evidenciado na **Figura 10**, o estudo de pH revela um aumento na intensidade da corrente e um deslocamento do potencial para valores mais negativos à medida que o pH se eleva de 2,0 para 4,0. Entre o pH 5 e 7, observa-se um deslocamento para potenciais mais negativos, contudo, a largura do voltamograma aumenta, tornando desafiador identificar um valor de corrente de pico definido. Para valores de pH superiores a 6,0, a solução contendo o tampão e a terbinafina também precipita.

Adicionalmente, a corrente capacitiva cresce à medida que o pH aumenta, e somente na faixa de pH 2 a 4 é possível discernir um perfil mais consistente do voltamograma, no qual os picos são identificados mais facilmente. Esta relação pode ser melhor observada no gráfico de barras da **Figura 11**.

Figura 10. Voltamogramas cíclicos para $70 \mu\text{mol L}^{-1}$ de TBF sobre o SPCE em solução B-R $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ em diferentes valores de pH (2,0 a 7,0).

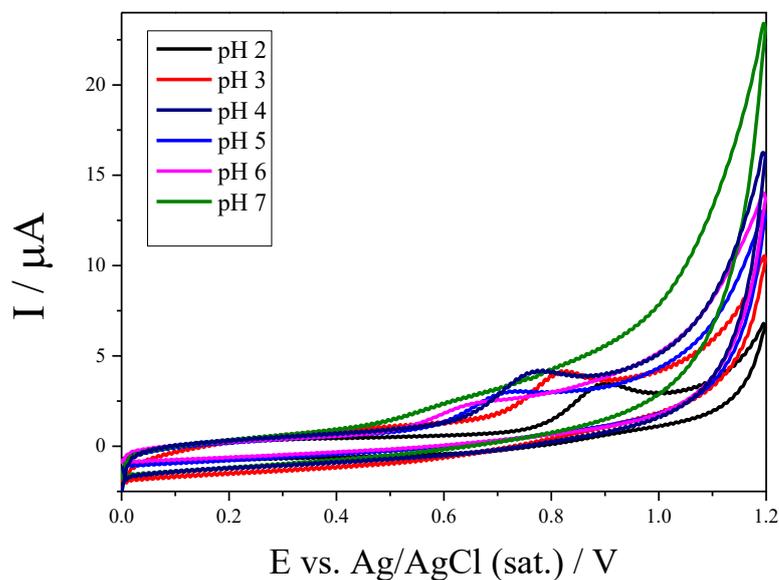
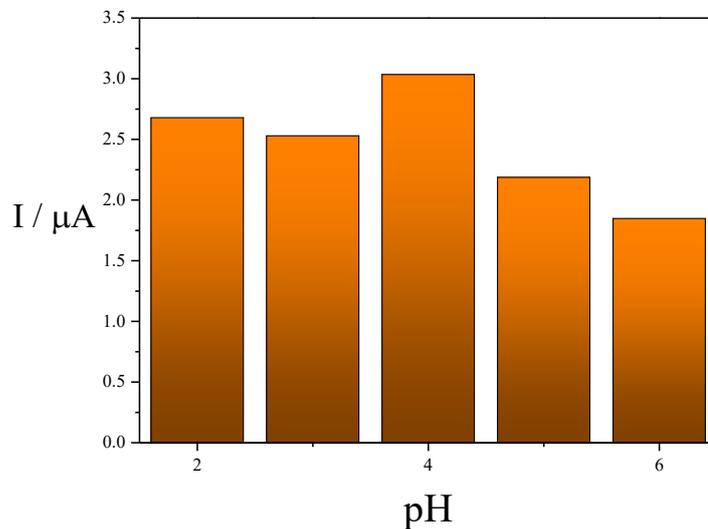
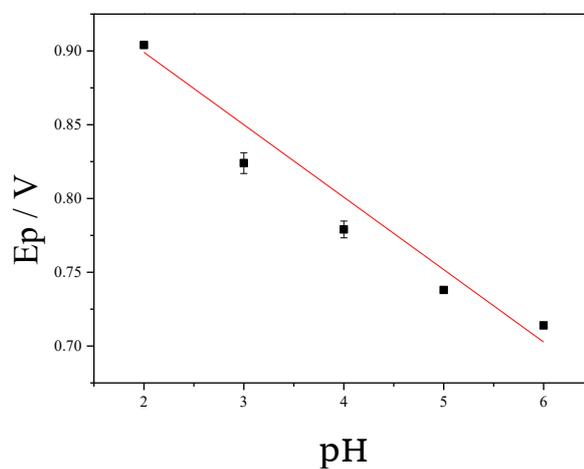


Figura 11. Gráfico de barras do valor de pH vs. intensidade de corrente de pico da TBF sobre o SPCE em tampão BR 0,1 mol L⁻¹.



No gráfico de E versus pH, representado na **Figura 12**, é evidenciada uma relação linear entre pH 2 e 6, expressa pela equação da reta $E \text{ (V)} = 0,9972 - 0,049 \text{ pH}$ ($R^2 = 0,97$). Nota-se um valor de coeficiente angular de - 49 mV, aproximadamente próximo ao valor característico de processos que envolvem o mesmo número de prótons e elétrons (59,2 mV), sugerindo assim um processo com n prótons e n elétrons (DE ROOIJ, 2003).

Figura 12. Variação dos potenciais de pico de oxidação da TBF em função do pH do eletrólito sobre o SPCE.



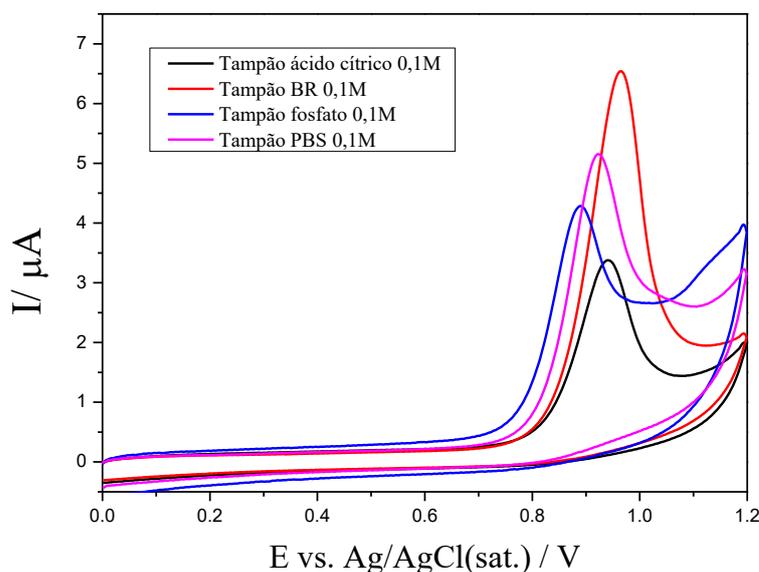
É importante ressaltar que a terbinafina (TBF) é uma substância com características básicas ($pK_a=7,10$) e, em soluções com pH mais elevado (acima de 7), ela se encontra na forma não protonada. Além disso, devido à concentração de íons hidroxila no meio ser maior, pode ocorrer a formação de um complexo insolúvel de terbinafina. Esse fenômeno é conhecido como precipitação alcalina e ocorre quando a solubilidade de um composto diminui significativamente em um ambiente alcalino (KANAKAPURA; PENMATSU, 2016).

5.4 Influência do eletrólito suporte

O eletrólito suporte desempenha um papel fundamental nas investigações eletroquímicas, garantindo a neutralidade de carga e influenciando os resultados das medições. Sua escolha e condições de uso devem ser cuidadosamente consideradas para obter resultados precisos e confiáveis (AIKENS, 1983). De acordo com os resultados obtidos no estudo do pH, foi avaliado a influência do eletrólito suporte na resposta eletroquímica da oxidação da TBF no GCE e SPCE.

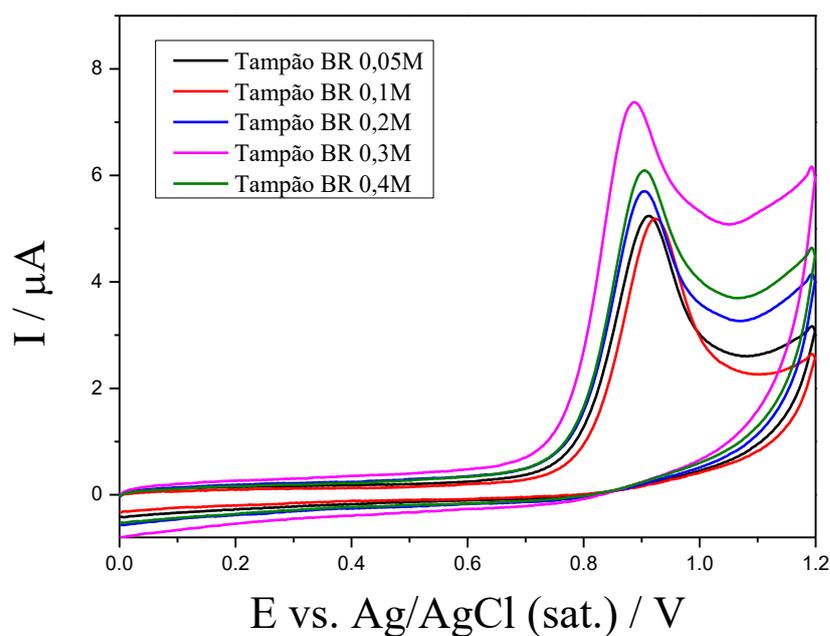
Para o GCE diferentes eletrólitos foram avaliados em pH 6,0, pois essa condição apresentou a intensidade de corrente mais pronunciada. Os voltamogramas correspondentes estão apresentados na **Figura 13**.

Figura 13. Voltamogramas cíclicos para TBF $70 \mu\text{mol L}^{-1}$ para diferentes eletrólitos no GCE.



A natureza do eletrólito foi investigada em tampão B-R $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, tampão ácido cítrico $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, tampão fosfato $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ e tampão PBS $0,1 \text{ mol L}^{-1}$. A resposta que apresentou a melhor relação entre intensidade de corrente e definição de pico de oxidação foi obtida com tampão B-R $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ em pH 6,0. Portanto, essa solução foi selecionada para os estudos subsequentes, nos quais foi realizada uma variação na concentração do eletrólito suporte, indo de $0,05$ a $0,4 \text{ mol L}^{-1}$. Os voltamogramas correspondentes estão registrados na **Figura 14**.

Figura 14. Voltamogramas cíclicos para a TBF $70 \mu\text{mol L}^{-1}$ sobre o GCE em diferentes concentrações de tampão BR (pH 6,0) com velocidade de varredura de 50 mV s^{-1} .



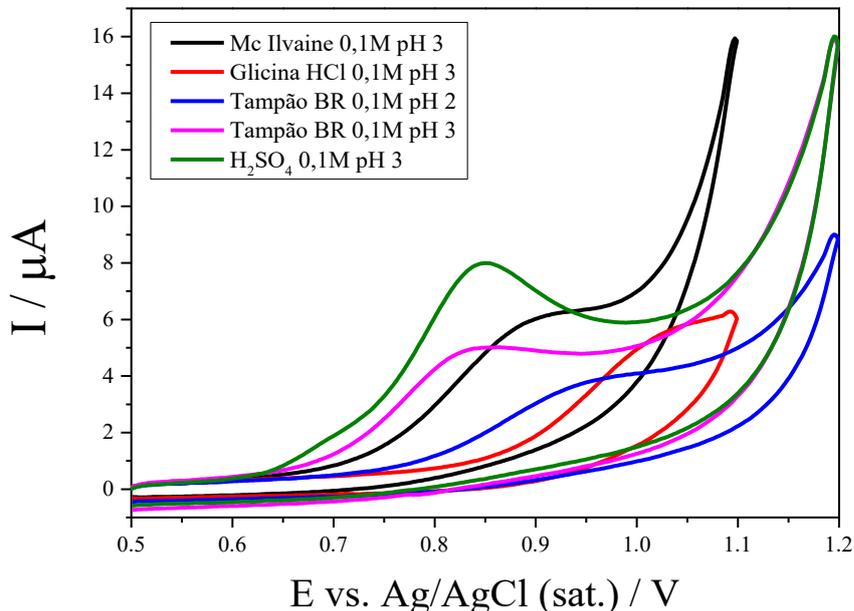
Na concentração de $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, observa-se uma resposta eletroquímica mais pronunciada para a TBF, com um perfil voltamétrico mais definido e uma melhor resolução do

sinal, o que implica em uma maior seletividade na determinação. No entanto, ao aumentar a concentração do eletrólito de $0,2 \text{ mol L}^{-1}$ até $0,4 \text{ mol L}^{-1}$, a intensidade de corrente aumenta, mas também ocorre um aumento da corrente capacitiva, resultando em um alargamento do pico.

Isso pode estar associado ao fato de que o aumento da concentração de eletrólito suporte também pode aumentar a viscosidade da solução, o que pode afetar a taxa de difusão dos íons. Em alguns casos, um excesso de eletrólito suporte pode levar a um aumento na corrente capacitiva não faradaica, distorcendo os sinais eletroquímicos de interesse (THOMAS; HENZE, 2019). Desta forma, os estudos subsequentes foram conduzidos em tampão BR $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 6,0).

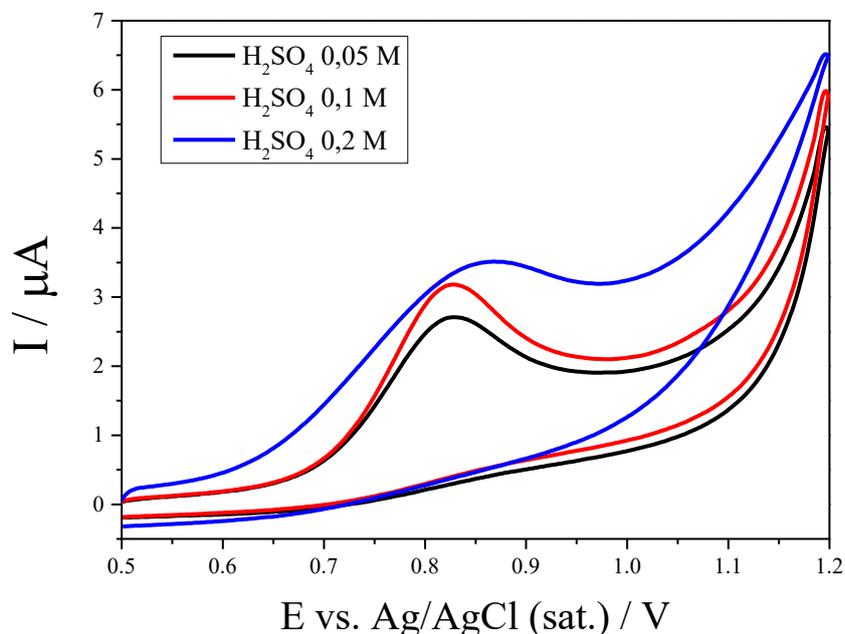
Já para o SPCE, o perfil voltamétrico de maior interesse ocorreu entre o pH 2 e 3. Desta forma, foram avaliados como eletrólito suporte as soluções tampão BR $0,1 \text{ M}$ em pH 2 e 3, Mc Ilvaine $0,1 \text{ M}$ em pH 3, Glicina HCl $0,1 \text{ M}$ em pH 3 e a solução de H_2SO_4 $0,1 \text{ M}$ em pH 3. Os voltamogramas correspondentes estão registrados na **Figura 15**.

Figura 15. Voltamogramas cíclicos para TBF $70 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$ para diferentes eletrólitos no SPCE.



A resposta que apresentou a melhor relação entre intensidade de corrente e definição de pico de oxidação foi obtida em solução de H_2SO_4 . Portanto, essa solução foi selecionada para os estudos subsequentes, nos quais foi realizada uma variação na concentração do eletrólito suporte, indo de $0,05$ a $0,2 \text{ mol L}^{-1}$. Os voltamogramas correspondentes estão registrados na **Figura 16**.

Figura 16. Voltamogramas cíclicos para a TBF $70 \mu\text{mol L}^{-1}$ sobre o SPCE em diferentes concentrações de H_2SO_4 com velocidade de varredura de 50 mV s^{-1} .



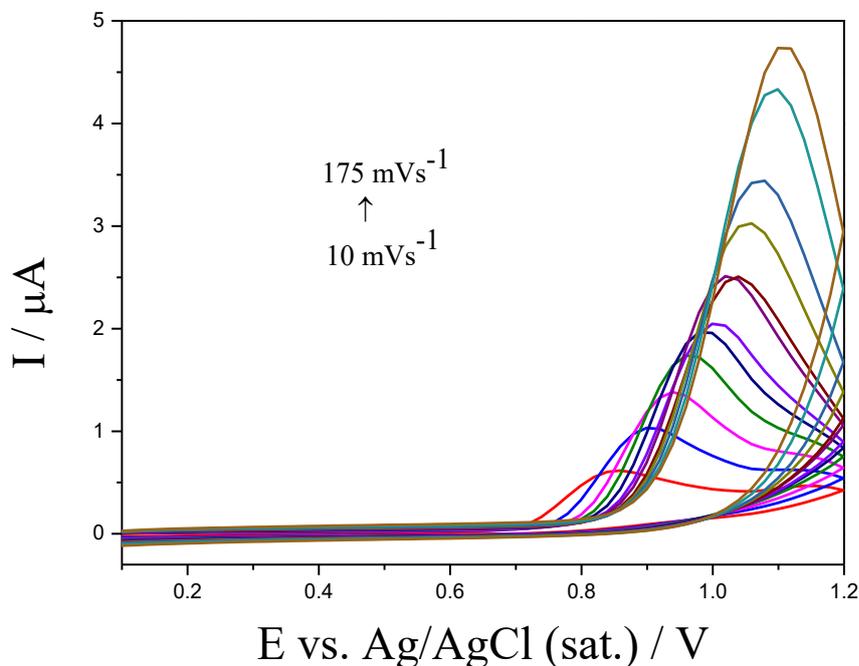
Na concentração de $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, observa-se uma resposta eletroquímica mais pronunciada para a TBF, com um perfil voltamétrico mais definido e uma melhor resolução do sinal, o que implica em uma maior seletividade na determinação.

Em resumo, para o GCE o eletrólito suporte escolhido foi o tampão BR $0,1\text{M}$ pH 6 e para o SPCE foi escolhido a solução de H_2SO_4 $0,1\text{M}$ pH 3. É importante ressaltar que o cloridrato de terbinafina possui pK_a de 7.10 e em ambos eletrodos avaliados este analito se encontra na sua forma protonada (KANAKAPURA; PENMATSU, 2016).

5.5 Influência da velocidade de varredura

A relação entre a corrente e o potencial do pico, juntamente com a taxa de varredura, fornece informações importantes sobre o mecanismo eletroquímico na superfície do eletrodo. A **Figura 17** mostra os voltamogramas cíclicos obtidos no GCE na faixa de 10 a 175 mV s^{-1} , em tampão B-R $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, com uma concentração fixa de $70 \mu\text{mol L}^{-1}$ de TBF.

Figura 17. Voltamogramas cíclicos para $70 \mu\text{mol L}^{-1}$ de TBF sobre o GCE com variação da velocidade de varredura de $10 - 175 \text{ mV s}^{-1}$.

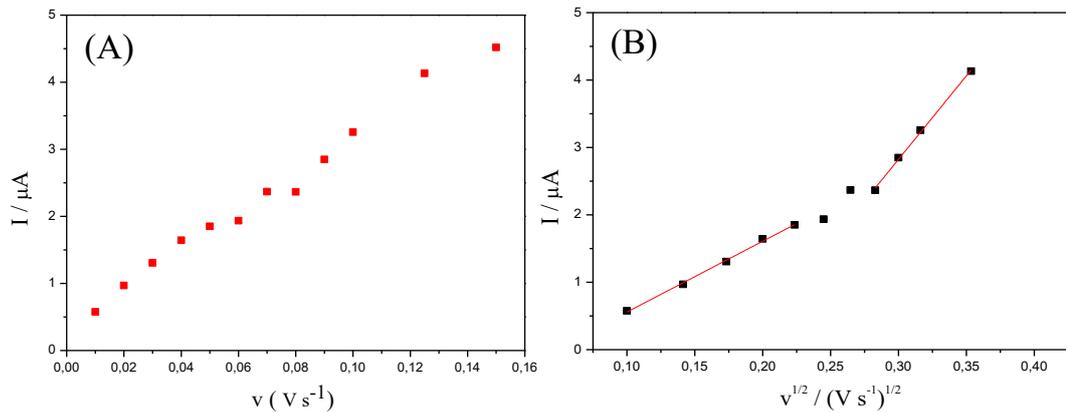


Através dos dados obtidos no estudo de velocidade, é possível obter informações sobre a natureza da espécie eletroativa. Ao plotar os gráficos da corrente de pico (I_p) em função da velocidade (v e $v^{1/2}$), é possível distinguir se o processo eletroquímico é caracterizado por adsorção na superfície do eletrodo ou por difusão livre (DE ROOIJ, 2003).

Na Figura **Figura 18A**, os valores de I_p vs a v indicam um processo difusional, o que pode ser confirmado na **Figura 18B**, onde os valores de I_p vs $v^{1/2}$ são plotados. A análise dos dados revela duas regiões de linearidade distintas: uma em baixas velocidades e outra em altas velocidades. As equações das retas correspondentes são: $i (\mu\text{A}) = 10,51 v^{1/2} - 0,49$ ($R^2 = 0,998$) e $i (\mu\text{A}) = 24,78 v^{1/2} - 4,61$ ($R^2 = 0,999$).

De acordo com a literatura, quando a corrente de pico (I_p) varia linearmente com a raiz quadrada da velocidade de varredura ($v^{1/2}$), tem-se um processo controlado por difusão (AIKENS, 2000).

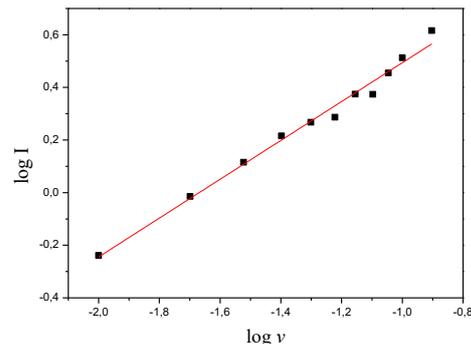
Figura 18. (A) Gráfico da I_p vs v para $70 \mu\text{mol L}^{-1}$ de TBF sobre o GCE. (B) I_p vs $v^{1/2}$.



Outra maneira de determinar se o processo de oxidação de TBF na superfície do GCE é controlado por difusão ou adsorção, é por meio da correlação entre o logaritmo da corrente de pico (I_p) e o logaritmo da taxa de varredura (v), conforme demonstrado por Shih e colaboradores (SHIH *et al.*, 2004).

Em processos difusionais a inclinação do gráfico de $\log I_p$ vs. $\log v$ é igual a 0,5, enquanto em processos adsorptivos, obtém-se uma inclinação de 1,0 para o mesmo gráfico. Entretanto, inclinações com valores entre 0,5 e 1,0 indicam a ocorrência de processos mistos, controlados tanto por difusão quanto por adsorção (SHIH *et al.*, 2004).

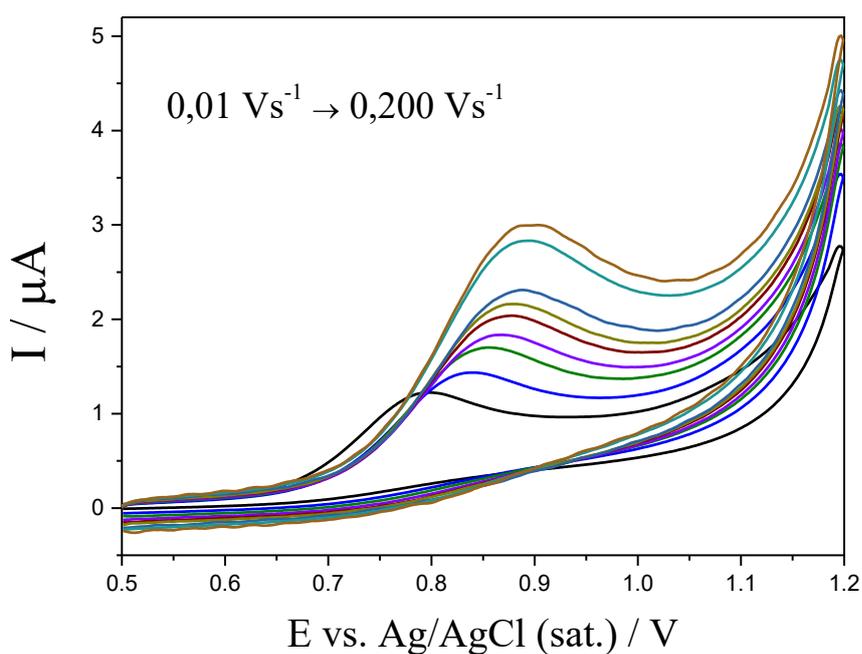
Figura 19. Gráfico do $\log I$ vs $\log v$ para $70 \mu\text{mol L}^{-1}$ de TBF sobre o GCE.



Através dos dados obtidos na **Figura 19**, verifica-se a equação da reta como $\log I = 1,2320 + 0,7382 \log v$ ($R^2=0,986$). O valor do coeficiente angular (0,73), situado entre 0,5 e 1,0, indica um processo difusional com contribuição adsortiva, o que está de acordo com os resultados experimentais. Na prática, o GCE requer etapas adicionais de limpeza, pois o analito tende a se aderir fortemente à superfície do eletrodo. Além da limpeza convencional em pasta de alumina, é necessário lavar o eletrodo com etanol e colocá-lo em banho ultrassônico por cerca de cinco minutos.

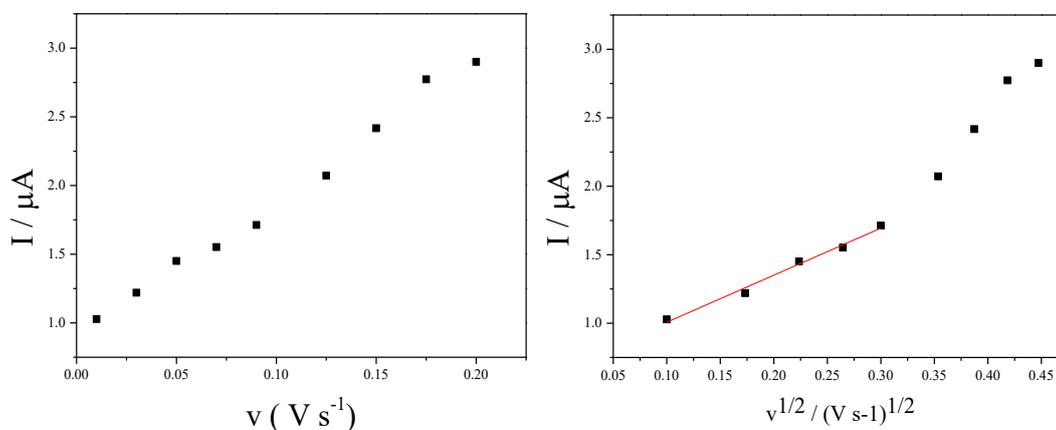
Já para o SPCE, a **Figura 20** mostra os voltamogramas cíclicos obtidos na faixa de 10 a 200 mV s^{-1} , em tampão B-R 0,1 mol L^{-1} , com uma concentração fixa de 50 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de TBF.

Figura 20. Voltamogramas cíclicos para 70 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de TBF sobre o SPCE com variação da velocidade de varredura de 10 – 200 mV s^{-1} .



Ao analisar gráficos que representam a corrente de pico (I_p) em relação à velocidade (v e $v^{1/2}$), é possível discernir se o processo eletroquímico é dominado por adsorção na superfície do eletrodo ou por difusão livre.

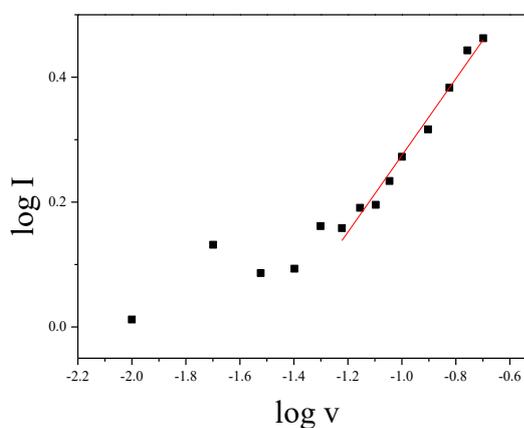
Figura 21. (A) Gráfico da I_p vs v para $70 \mu\text{mol L}^{-1}$ de TBF sobre o SPCE. (B) I_p vs $v^{1/2}$.



Na **Figura 21A**, os valores de I_p vs a v indicam um processo difusional, o que pode ser confirmado na **Figura 21B**, onde os valores de I_p vs $v^{1/2}$ são plotados. A análise dos dados revela linearidade apenas de 0,1 até $0,9 \text{ Vs}^{-1}$. A equação da reta correspondente é i (μA) = $3,43 v^{1/2} + 0,66$ ($R^2 = 0,986$) e indica um processo controlado por difusão.

Já ao se plotar o log de I_p vs. $\log v$, como mostra a **Figura 22**, é possível traçar uma reta apenas a partir da velocidade de 60 mVs^{-1} . A equação da reta final fica $\log I = 0,8892 + 0,6144 \log v$ ($R^2=0,980$). O valor do coeficiente angular (0,61), situado entre 0,5 e 1,0, indica um processo difusional com contribuição adsortiva, o que está de acordo com os resultados experimentais. Na prática, o SPCE não precisa de etapas de limpeza como o GCE, mas tem seu período de uso limitado, pois se trata de um eletrodo descartável.

Figura 22. Gráfico do $\log I$ vs $\log v$ para $70 \mu\text{mol L}^{-1}$ de TBF sobre o SPCE.

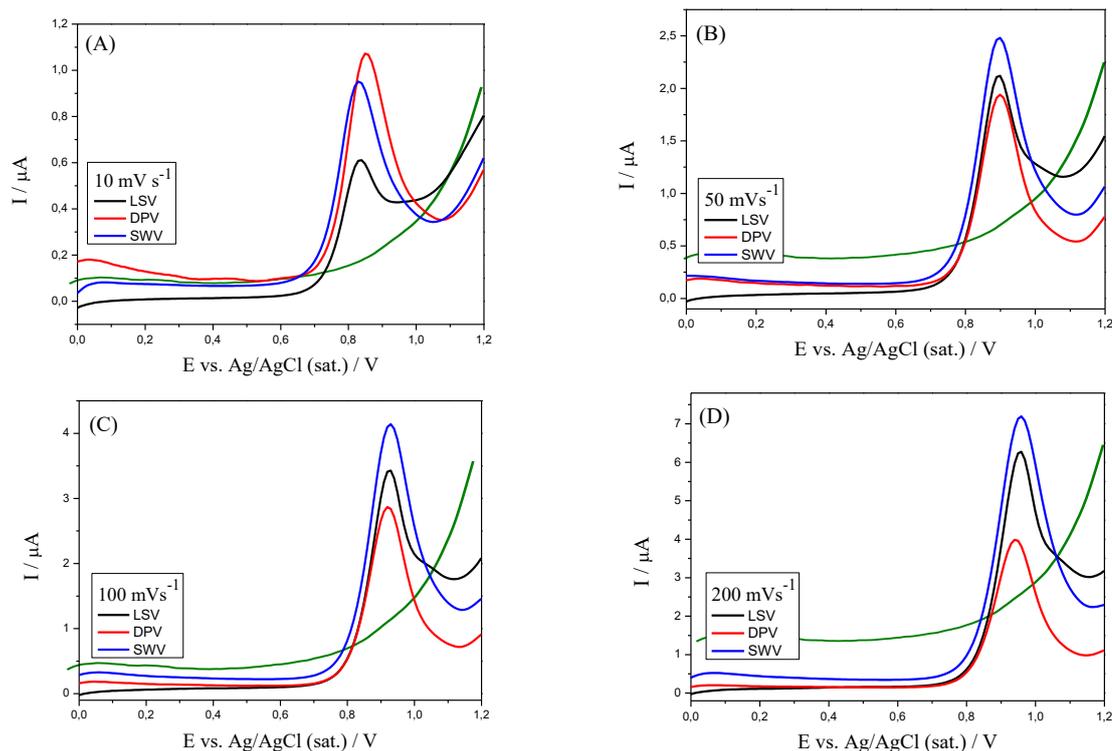


5.6 Seleção da técnica voltamétrica e otimização dos parâmetros experimentais

Três diferentes técnicas voltamétricas foram estudadas com o objetivo de obter a melhor resposta analítica para a oxidação do analito: voltametria linear (LSV), voltametria de pulso diferencial (DPV) e voltametria de onda quadrada (SWV).

No GCE, a **Figura 23** apresenta o comportamento de cada técnica para diferentes velocidades de varredura.

Figura 23. Voltamogramas para TBF ($70 \mu\text{mol L}^{-1}$) sobre a superfície do GCE, em tampão BR $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 6) utilizando as técnicas LSV, DPV e SWV, em diferentes velocidades de varredura: (A) 10 mV s^{-1} , (B) 50 mV s^{-1} , (C) 100 mV s^{-1} e (D) 200 mV s^{-1} .



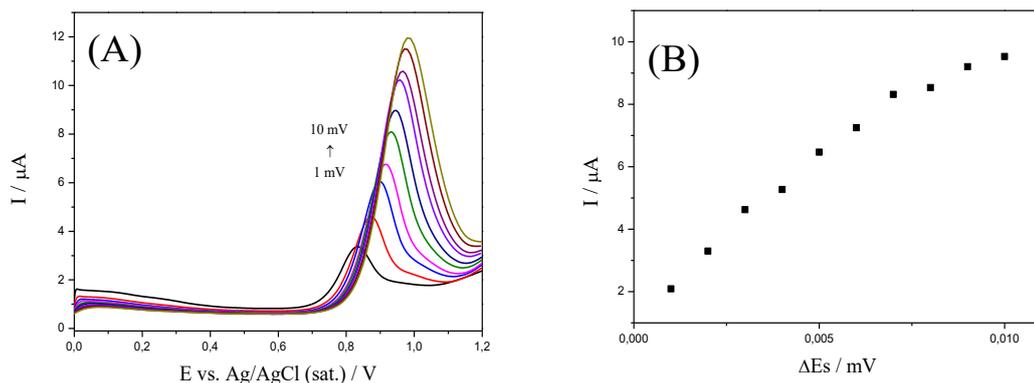
Ao investigar diferentes velocidades, pode-se observar que a técnica de voltametria linear (LSV) gera um sinal voltamétrico mais alargado, com uma grande contribuição da corrente capacitiva. Em termos de intensidade de corrente, a LSV produz um sinal analítico maior em comparação com a voltametria de pulso diferencial (DPV). No entanto, o perfil global

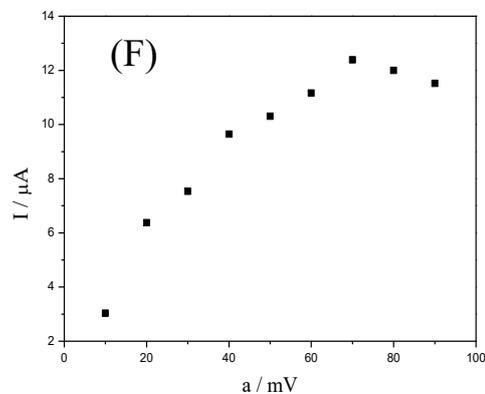
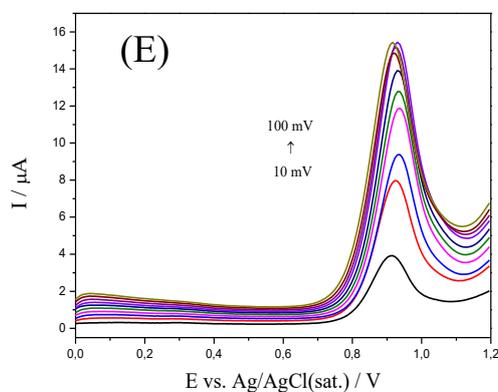
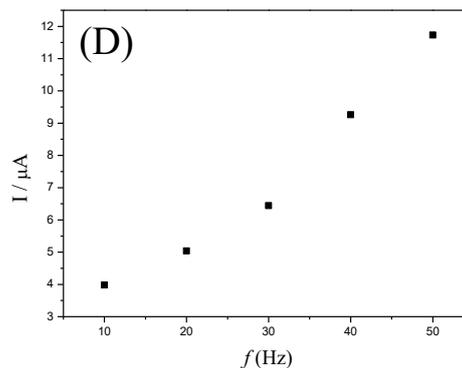
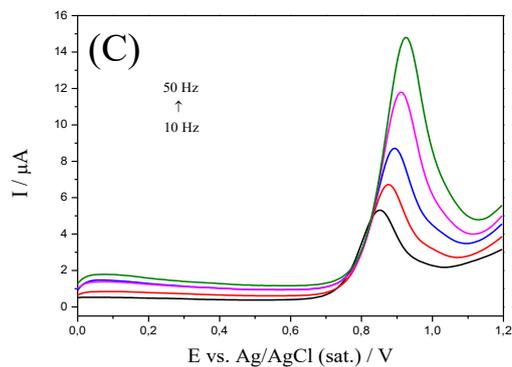
não é considerado ideal, uma vez que a corrente capacitiva aumenta com o aumento da velocidade de varredura.

Por outro lado, a voltametria de onda quadrada (SWV) se destaca ao apresentar uma maior intensidade de sinal de corrente à medida que a velocidade de varredura aumenta, além de oferecer uma melhor definição de pico voltamétrico.

Desta forma, a SWV foi selecionada como técnica voltamétrica mais adequada para a determinação de TBF em amostras farmacêuticas. Em seguida, os parâmetros experimentais otimizados e avaliados nos seguintes intervalos: incremento de potencial (ΔE_s : 1 – 10mV), frequência de aplicação dos pulsos (f : 10 – 50 Hz), amplitude de pulso (a : 10 – 100 mV). Os voltamogramas são apresentados na **Figura 24**.

Figura 24. Voltamogramas de SWV sobre o GCE com a variação dos parâmetros experimentais e dependência da corrente resultante com a variação do incremento de potencial (A,B); variação de frequência (C,D) e variação da amplitude (E,F).

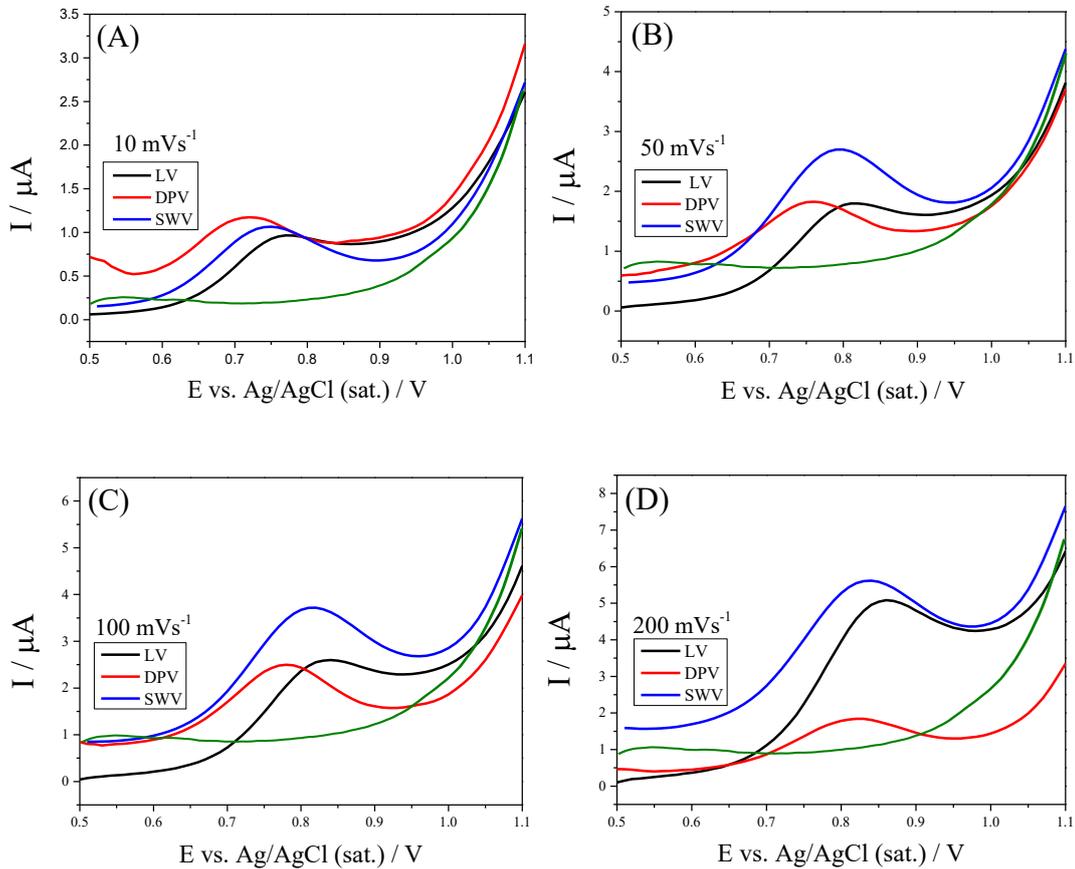




Os parâmetros experimentais otimizados para serem utilizados na determinação da TBF foram uma frequência de 40 Hz, uma amplitude de pulso de 70 mV e um incremento de potencial de 7 mV.

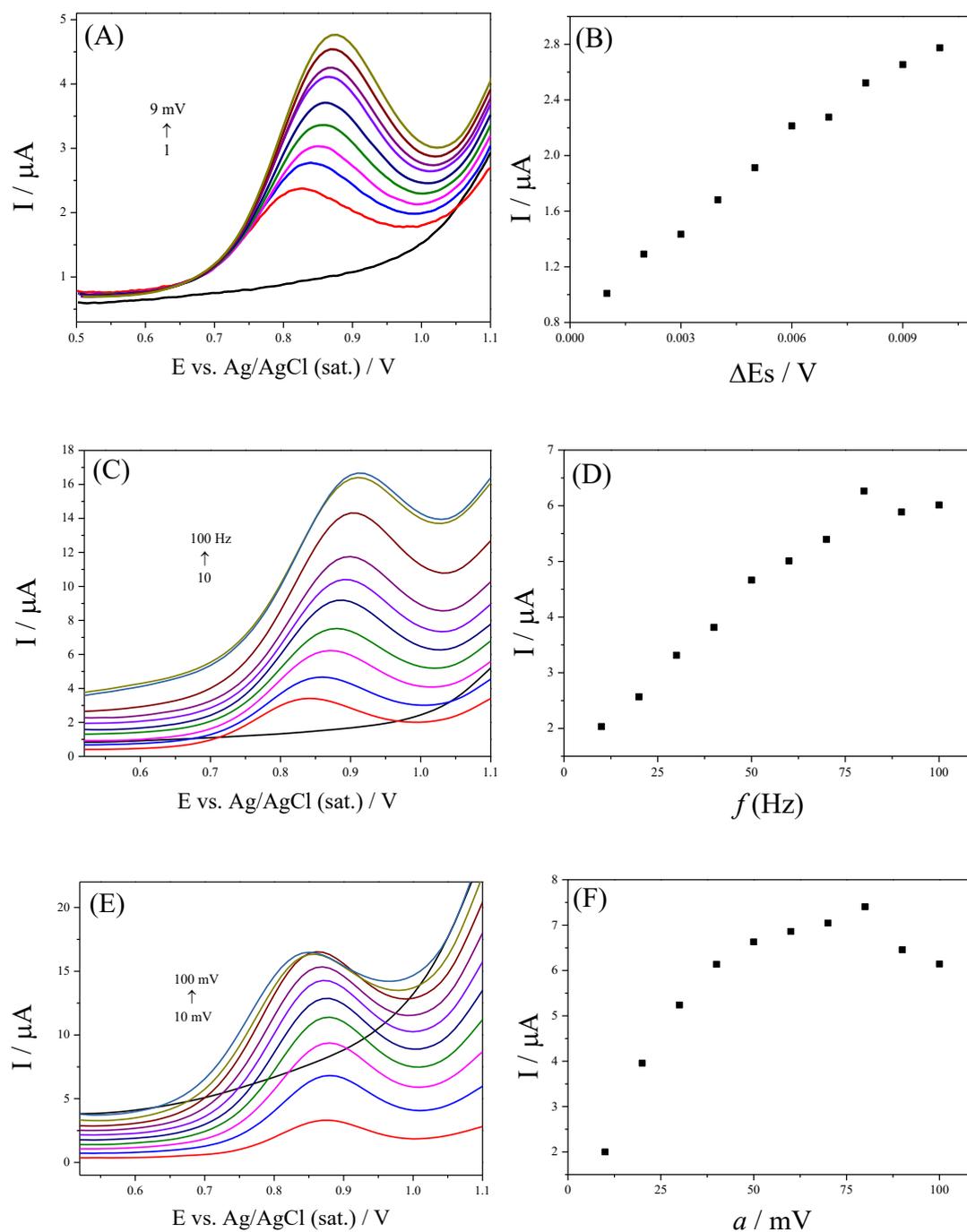
As três diferentes técnicas voltamétricas avaliadas no GCE foram avaliadas também no SPCE. A **Figura 25** traz o comportamento de cada técnica para diferentes velocidades de varredura investigadas.

Figura 25. Voltamogramas para TBF ($70 \mu\text{mol L}^{-1}$) sobre a superfície do SPCE, em H_2SO_4 $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ (pH 3) utilizando as técnicas LSV, DPV e SWV, em diferentes velocidades de varredura: (A) 10 mV s^{-1} , (B) 50 mV s^{-1} , (C) 100 mV s^{-1} e (D) 200 mV s^{-1} .



É possível observar que a voltametria de onda quadrada (SWV) destaca-se ao exibir uma maior intensidade de sinal de corrente com o aumento da velocidade de varredura, proporcionando uma definição de pico voltamétrico aprimorada. Por essa razão, a SWV também foi escolhida para a determinação de TBF em amostras farmacêuticas. Os parâmetros experimentais foram otimizados na mesma faixa aplicado ao GCE, como mostra a **Figura 26**.

Figura 26. Voltamogramas de SWV sobre o SPCE com a variação dos parâmetros experimentais e dependência da corrente resultante com a variação do incremento de potencial (A,B); variação de frequência (C,D) e variação da amplitude (E,F).



Desta forma, os valores selecionados foram frequência de 50 Hz, uma amplitude de pulso de 50 mV e um incremento de potencial de 10 mV.

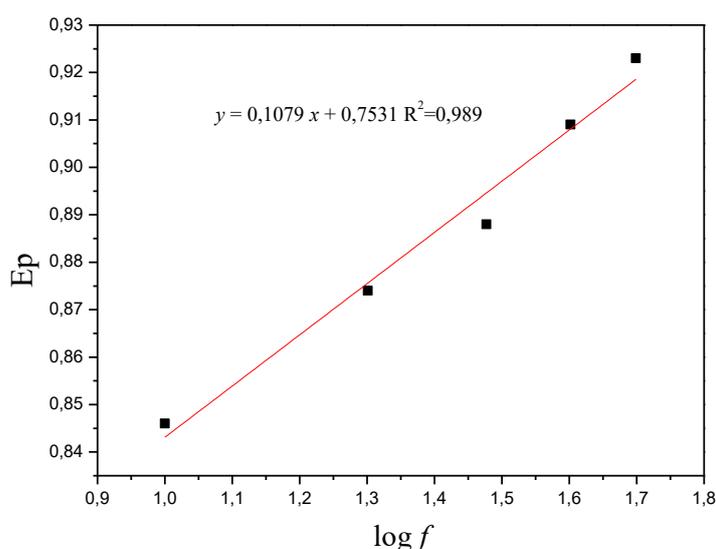
5.7 Mecanismo de reação

Com os parâmetros da SWV otimizados para o GCE, é possível, nesta etapa, sugerir o mecanismo de reação envolvido no processo de oxidação da TBF no eletrodo GCE. Considerando que a oxidação da TBF é um processo irreversível e com influência de adsorção além da difusão (misto), existe uma relação linear entre E_p e o logaritmo da frequência, com uma inclinação de (DE SOUZA; MACHADO; AVACA, 2003):

$$\frac{\Delta E}{\Delta \log f} = \frac{-2,3RT}{\alpha n F} \text{ ou } \frac{-0,059V}{\alpha n} \quad (\text{Equação 2})$$

em que se pode estimar o número de elétrons n envolvidos na reação redox. R , T e F são as constantes na condição padrão ($R = 8,314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$, $T = 298 \text{ K}$, $F = 96485 \text{ C mol}^{-1}$). Para sistemas irreversíveis, considera-se $\alpha = 0,5$. Desta forma, é possível determinar n através do dado obtido da inclinação da reta, em que $y=0,1079x + 0,7531$ $R^2=0,989$. A relação entre o potencial de pico e o logaritmo da frequência são apresentados na **Figura 27**.

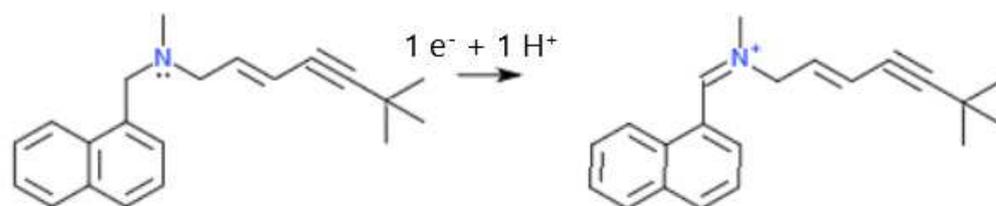
Figura 27. Relação entre o potencial de pico e o logaritmo da frequência no GCE.



Considerando que o coeficiente angular igual a 0,1079 obtido através da equação da reta, obtém-se $n = 1,093$. Dessa forma, é possível concluir que estão envolvidos 1 mol de elétron

e 1 mol de próton na oxidação de TBF sobre a superfície do GCE, como mostra a **Figura 28**. De acordo com mecanismos descritos na literatura para a oxidação eletroquímica de amins alifáticas terciárias, se espera um mecanismo envolvendo 1 mol de elétron e a formação de um radical catiônico (ADENIER *et al.*, 2004; DEINHAMMER *et al.*, 1994) . Este resultado também foi relatado na literatura em investigações sobre a oxidação de TBF sobre o GCE e em BDD (MIELECH-ŁUKASIEWICZ; DAŁBROWSKA, 2014b).

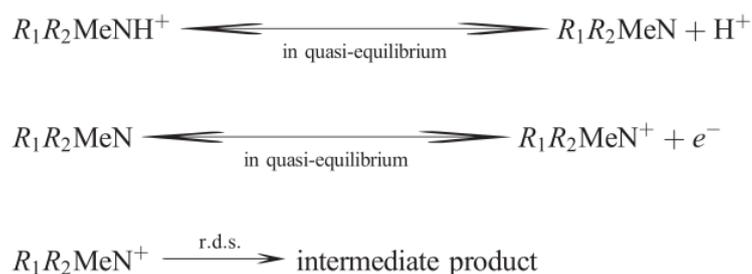
Figura 28. Mecanismo sugerido para o processo de oxidação de TBF na superfície do GCE.



Fonte: elaborado pelo autor.

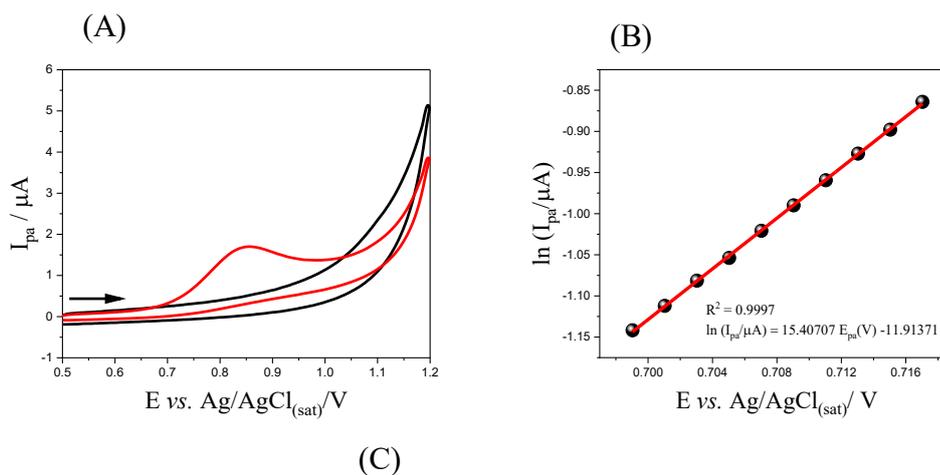
Wang *et al.*, em seus estudos sobre a oxidação eletroquímica do TBF, sugeriram um mecanismo mais detalhado (**Figura 29**), no qual há a formação de um produto intermediário da etapa determinante da velocidade (r.d.s) que passa por outros passos elementares em um estado de quasi-equilíbrio, resultando no produto final (WANG *et al.*, 2008).

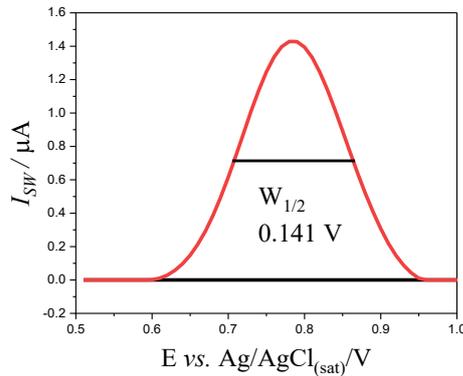
Figura 29. Mecanismo de oxidação de TBF. Adaptado de Chengyin Wang, 2007.



Já pelo SPCE, a abordagem para estimar o número de elétrons (n) envolvidos no processo de oxidação da TBF, utilizou-se a técnica de voltametria cíclica a uma velocidade de varredura média de 50 mV s^{-1} (Figura 30A). Além disso, foram utilizadas as curvas de Tafel corrigidas (Figura 30B), ou seja, foi feita a correção da corrente e considerou-se apenas o valor correspondente à contribuição faradaica (ALECRIM *et al.*, 2016; BRETT; BRETT, 1993; FATOUROS; KRULIC, 1998).

Figura 30. (A) Voltametria cíclica de TBF ($70 \mu\text{molL}^{-1}$) em tampão B-R $0,1 \text{ molL}^{-1}$, $\nu=50 \text{ mVs}^{-1}$, depois da correção de linha base; (B) Gráfico de Tafel e o correspondente $\ln I_{pa}$ vs E_{pa} ; (C) SWV voltamogramas para a determinação da meia altura ($W_{1/2}$) de $0,141 \text{ V}$.





A Figura 30B apresenta a curva corrigida de Tafel, na qual é possível observar um comportamento linear ($R^2 = 0,999$). Por meio do coeficiente angular obtido neste estudo é possível calcular o número de elétrons envolvido na reação. Para tal, a taxa de transferência eletrônica anódica (α) de TBF foi calculada conforme a equação a seguir:

$$\alpha = \frac{1,7 * R * T}{W_{1/2} * F} \quad (\text{Equação 3})$$

em que R é a constante dos gases ideais ($8,314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$), T é a temperatura ($298,15 \text{ K}$), F é a constante de Faraday ($96485,33 \text{ C mol}^{-1}$) e $W_{1/2}$ é a largura de pico na meia altura obtida através do experimento da SWV. Considerando que o $W_{1/2}$ encontrado é de $0,141 \text{ V}$ (Figura 30C), é possível calcular um α de $0,3098$. Em seguida, calculou-se o número de elétrons (n) de acordo com a seguinte equação:

$$n = \frac{R * T * \theta}{\alpha * F} \quad (\text{Equação 4})$$

em que R é a constante dos gases ideais ($8,314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$), T é a temperatura ($298,15 \text{ K}$), F é a constante de Faraday ($96485,33 \text{ C mol}^{-1}$), α é o coeficiente de transferência eletrônica

calculado anteriormente e θ é o coeficiente angular encontrado para a regressão linear apresentada na Figura 30B ($\theta = 15,407$).

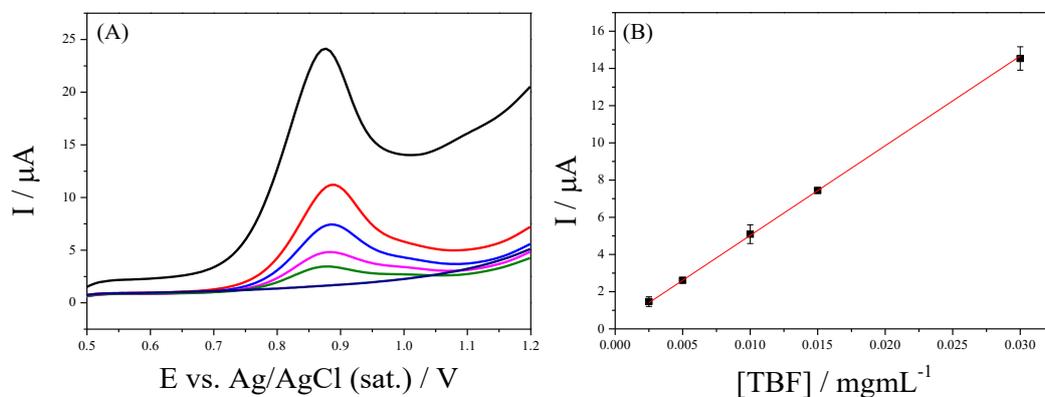
Os valores obtidos para o número de elétrons na oxidação da TBF foram de 1,29, valor este que pode ser aproximado para 1. Estes dados estão de acordo com o número de elétrons encontrado para o GCE e de acordo com a literatura (ADENIER *et al.*, 2004; DEINHAMMER *et al.*, 1994; MIELECH-ŁUKASIEWICZ; DĄBROWSKA, 2014b; WANG *et al.*, 2008).

5.8 Curva de calibração

Empregando as condições experimentais otimizadas da SWV descritas na seção anterior, obteve-se a curva de calibração para o GCE e SPCE através do método de calibração externa.

Para o GCE, a **Figura 31A** traz os voltamogramas obtidos para diferentes concentrações de TBF estão representados. É possível observar picos bem definidos em potencial 0,88 V, cuja intensidade de corrente aumenta com o aumento da concentração de TBF.

Figura 31. (A) Voltamogramas de onda quadrada para diferentes concentrações de TBF no GCE e a (B) curva analítica.



A **Figura 31B** mostra que a intensidade de corrente aumenta proporcionalmente com a concentração de TBF no intervalo de 2,5 a 30 $\mu\text{g mL}^{-1}$. A curva de calibração obtida pode ser expressa como $i / \mu\text{A} = 482,21 [\text{TBF}] + 0,20$, com R^2 de 0,999.

Já os limites de detecção (LD) e quantificação (LQ) foram calculados utilizando as seguintes equações, de acordo com a ANVISA [67]:

$$LD = \frac{3 Sb}{b} \quad (\text{Equação 5})$$

$$LQ = \frac{10 Sb}{b} \quad (\text{Equação 6})$$

em que Sb é o desvio padrão ($n=3$) do coeficiente linear da equação da reta e b é o coeficiente angular. Os valores obtidos foram de $LD = 0,072 \mu\text{g mL}^{-1}$ e $LQ = 0,24 \mu\text{g mL}^{-1}$. Os parâmetros analíticos de mérito estão resumidos na **Tabela 6**.

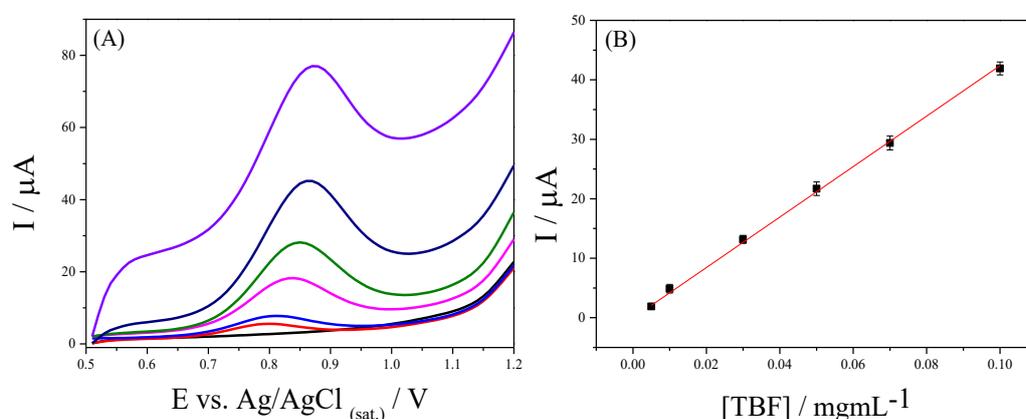
Tabela 6. Parâmetros analíticos para a determinação voltamétrica de TBF no GCE.

Parâmetro analítico	Valor
Potencial de pico (V)	0,88
Faixa de trabalho ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	2,5 a 30
Coefficiente de determinação (R^2)	0,99
Coefficiente angular (μA)	482,21
Desvio padrão do coeficiente angular ($\mu\text{A L mg}^{-1}$)	1,71
Coefficiente linear (μA)	0,20
Desvio padrão do coeficiente linear (μA)	0,01

Limite de detecção ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	0,072
Limite de quantificação ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	0,24

Já para o SPCE, a **Figura 32A** traz os voltamogramas obtidos para diferentes concentrações de TBF. Picos bem definidos foram registrados em potencial 0,86 V, cuja intensidade de corrente aumenta com o aumento da concentração de TBF.

Figura 32. (A) Voltamogramas de onda quadrada para diferentes concentrações de TBF no SPCE e a (B) curva analítica.



A **Figura 32B** mostra que a intensidade de corrente aumenta proporcionalmente com a concentração de TBF no intervalo de 5 a 100 $\mu\text{g mL}^{-1}$. A curva de calibração obtida pode ser expressa como $i / \mu\text{A} = 424,45 [\text{TBF}] - 0,057$, com R^2 de 0,998. Os valores obtidos foram de LD = 1,48 $\mu\text{g mL}^{-1}$ e LQ = 4,93 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Os parâmetros analíticos de mérito estão resumidos na **Tabela 7**.

Tabela 7. Parâmetros analíticos para a determinação voltamétrica de TBF no SPCE.

Parâmetro analítico	Valor
Potencial de pico (V)	0,86
Faixa de trabalho ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	5 a 100
Coefficiente de determinação (R^2)	0,99
Coefficiente angular (μA)	424,45

Desvio padrão do coeficiente angular ($\mu\text{A L mg}^{-1}$)	7,07
Coeficiente linear (μA)	0,05
Desvio padrão do coeficiente linear (μA)	0,20
Limite de detecção ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	1,48
Limite de quantificação ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	4,93

Ambos eletrodos possuem valores de limites de detecção adequado para aplicação em amostras farmacêuticas. Para o GCE encontrou-se o valor de $0,072 \mu\text{g mL}^{-1}$ e para o SPCE $1,48 \mu\text{g mL}^{-1}$. Apesar do limite do GCE ser cerca de vinte vezes menor para o doseamento de matérias primas e comprimidos, ambos estão adequados para a aplicação analítica desejada. Os valores encontrados neste trabalho podem ser comparados com outros trabalhos na literatura, como mostra a **Tabela 8** a seguir.

Tabela 8. Trabalhos envolvendo a determinação de TBF através de técnicas voltamétricas.

Técnica	Eletrodo de trabalho	Faixa linear ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Limite de detecção ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Referência
DPV	GCE	0,25 a 3,44	0,083	(MIELECH-ŁUKASIEW ICZ; DAŁBROWSKA, 2014a)
SWV	GCE	0,25 a 2,80	0,080	(MIELECH-ŁUKASIEW ICZ; DAŁBROWSKA, 2014a)
DPV	BDD*	0,25 a 2,80	0,053	(MIELECH-ŁUKASIEW ICZ; DAŁBROWSKA, 2014a)
SWV	BDD*	0,178 a 1,70	0,077	(MIELECH-ŁUKASIEW ICZ; DAŁBROWSKA, 2014a)
DPV	Ácido cisteico/CNTs/GCE*	0,026 a 16,39	0,00819	DAŁBROWSKA, 2014a)
SWV	Polipirrol/ γ -ciclodextrina/BDD*	0,023 a 0,29	0,0069	(MIELECH-ŁUKASIEW

				ICZ, 2023)
SWV	GCE	2,5 a 30	0,072	Este trabalho
SWV	SPCE	5 a 100	1,48	Este trabalho

*BDD – eletrodo de diamante dopado com boro

*Ácido cisteico/CNTs/GCE – filme de L-cisteína em nanotubos de carbono sobre o eletrodo de carbono vítreo;

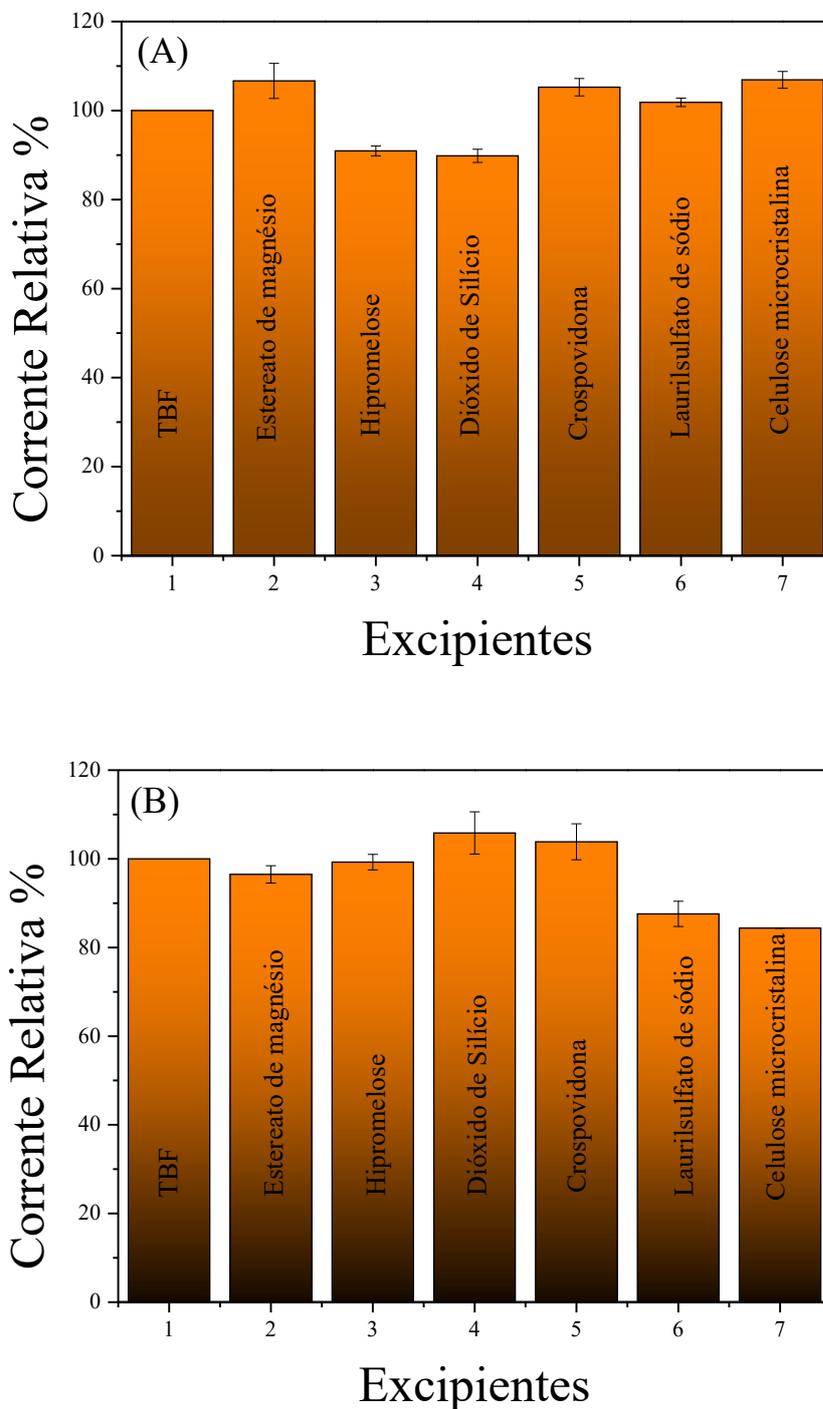
*Polipirrol/ γ -ciclodextrina/BDD – eletrodo de diamante dopado com boro (BDD) modificado com polipirrol na presença de ciclodextrina.

5.9 Seletividade e repetibilidade

A seletividade foi avaliada após condições otimizadas de voltametria de onda quadrada em tampão BR 0,1 mol L⁻¹ (pH 6,0) para o GCE e em solução de H₂SO₄ 0,1 mol L⁻¹ (pH 3,0) para o SPCE. Os excipientes presentes nos comprimidos de TBF foram adicionados individualmente ao eletrólito de suporte, seguido por concentrações 10 vezes maiores em relação a concentração de TBF. Os excipientes descritos na embalagem do comprimido incluem estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de silício, crospovidona, laurilsulfato de sódio e celulose microcristalina.

A **Figura 33** mostra os dados e as barras de erro (n=3). Para todos os compostos testados, a interferência foi inferior a 10%, indicando a alta seletividade do método (JEAN-MICHEL MERMET; MATTHIAS OTTO; MIGUEL VALCARCEL, 2004).

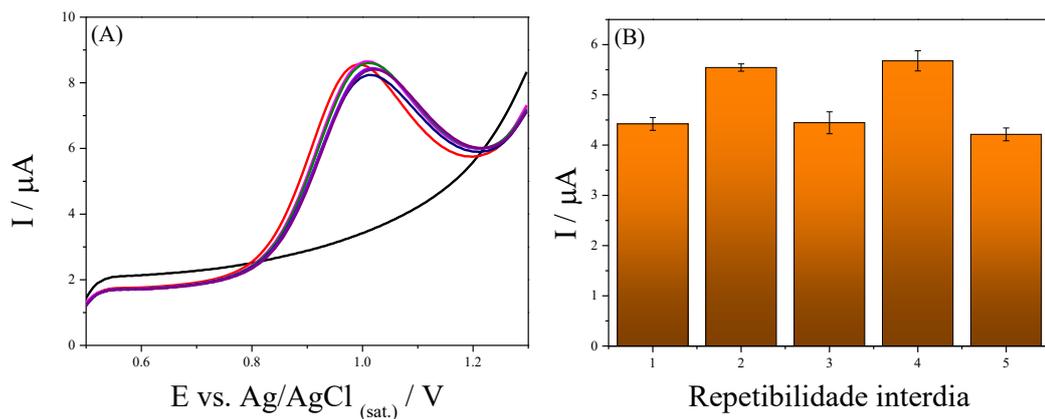
Figura 33. Resposta de corrente relativa de cada interferente potencial. (A) no GCE; (B) no SPCE.



Avaliou-se também a repetibilidade das medições para TBF $50 \mu\text{mol L}^{-1}$ sob condições otimizadas, monitorando o desvio do sinal de corrente de pico. No caso do GCE, o desvio

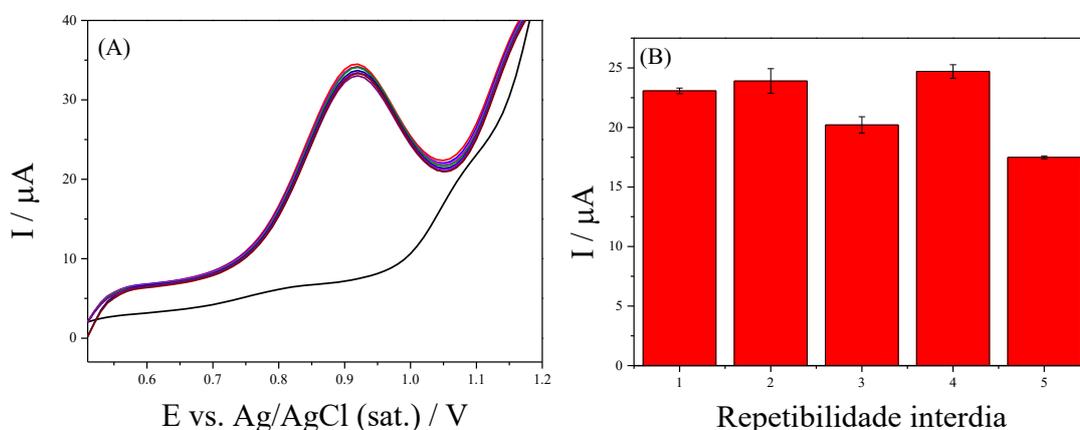
padrão relativo (RSD) obtido para medições intradia foi de 3,023%, enquanto para medições interdia foi de 1,15% ao longo de cinco dias consecutivos. A **Figura 34** apresenta os voltamogramas e o gráfico de barras correspondente, representando os dados coletados.

Figura 34. Avaliação da repetibilidade interdia no GCE. (A) Voltamogramas e (B) Gráfico de barras correspondente (n=5).



Já no caso do SPCE, sob as condições otimizadas, avaliou-se também a repetibilidade entre as medidas. Para as medições intradia obteve-se RSD de 1,039%, enquanto as medições interdia foi de 1,96% ao longo de cinco dias consecutivos. A **Figura 35** apresenta os voltamogramas e o gráfico de barras correspondente, representando os dados coletados. Portanto, com base nos valores de RSD, ambas metodologias propostas evidenciam uma repetibilidade aceitável (AOAC-APPENDIX F, 2016; INMETRO, 2020).

Figura 35. Avaliação da repetibilidade interdia no SPCE. (A) Voltamogramas e (B) Gráfico de barras correspondente (n=5).

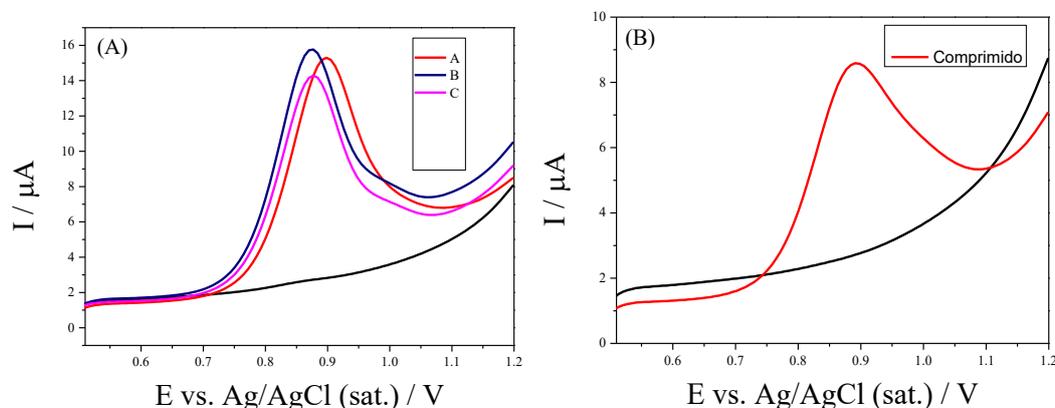


5.10 Determinação de Cloridrato de Terbinafina em matéria prima e comprimidos

A determinação voltamétrica de TBF foi realizada avaliando-se a concentração em diferentes amostras de matérias primas e em comprimidos através do método de calibração externa. No GCE, a concentração fixada das matérias-primas foi de $21 \mu\text{g mL}^{-1}$, e um comprimido contendo 250 mg de TBF foi devidamente diluído e preparado para atingir uma concentração final de $10 \mu\text{g mL}^{-1}$. Mais informações sobre o preparo do comprimido encontra-se na sessão experimental 4.3, porém vale ressaltar que foi um procedimento simples, sem processos demorados de preparo e extração da amostra.

A **Figura 36A** exhibe os voltamogramas obtidos para TBF nas matérias-primas, enquanto na **Figura 36B** está representado o voltamograma registrado para o comprimido comercial. A análise das matérias-primas foi comparada com uma amostra padrão de TBF e as porcentagens calculadas estão resumidas na **Tabela 9**. A concentração do comprimido também está registrada nesta tabela.

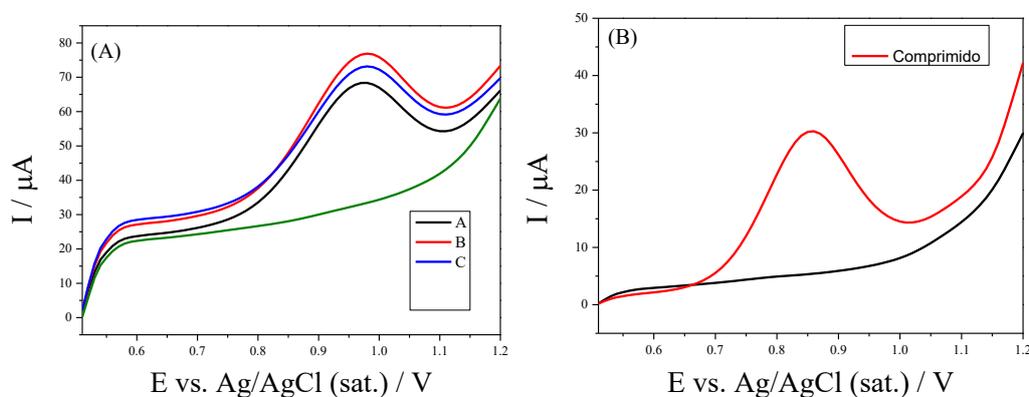
Figura 36. Voltamogramas no GCE do doseamento de TBF em (A) matérias primas e (B) comprimido.



Já na análise pelo SPCE, a concentração das matérias primas foi fixada em $60 \mu\text{g mL}^{-1}$, e um comprimido contendo 250 mg de TBF foi devidamente diluído e preparado para atingir uma concentração final de $50 \mu\text{g mL}^{-1}$. O preparo do comprimido foi o mesmo do GCE, mudando apenas a concentração final desejada para se adequar a curva analítica.

A **Figura 37A** exibe os voltamogramas obtidos para TBF nas matérias-primas, enquanto na **Figura 37B** está representado o voltamograma registrado para o comprimido comercial. Os valores calculados no doseamento da matéria prima e no comprimido estão encontrados na **Tabela 9**.

Figura 37. Voltamogramas no SPCE do doseamento de TBF em (A) matérias primas e (B) comprimido.



Além disso, para fins comparativos, a precisão fornecida pelo método voltamétrico foi comparada com o método cromatográfico, especificamente cromatografia líquida de alta

eficiência (HPLC). As matérias primas e o comprimido foram preparados para atingir uma concentração final de 1,5 mgmL⁻¹. A análise da amostra foi comparada com uma amostra padrão de TBF, e os percentuais calculados estão resumidos na **Tabela 10**. Os cromatogramas são registrados na **Figura 38**.

Com base nos valores de RSD, ambos os métodos apresentaram um nível notável de precisão, com valores de RSD consistentemente abaixo de 5% para cada um (INMETRO, 2020). Os resultados do teste de recuperação também exibiram excelente concordância com o método comparativo, com dados de recuperação dentro da faixa esperada de 90-110%, como esperado para esse nível de concentração (INMETRO, 2020).

Adicionalmente, para comparar a metodologia desenvolvida pela SWV e pelo HPLC, os valores das amostras foram normalizados em relação ao seu valor de recuperação e, em seguida, um teste estatístico foi aplicado para verificar se os métodos diferem entre si. O teste t de Student para amostras independentes foi escolhido (F. JAMES HOLLER *et al.*, 2009). Para o teste t de Student para amostras independentes, a fórmula para calcular o valor do t-estatístico é dada por:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}} \text{ (Equação 7)}$$

onde:

- \bar{x}_1 e \bar{x}_2 são as médias das duas amostras;
- s_1^2 e s_2^2 são as variâncias das duas amostras;
- n_1 e n_2 são os tamanhos das duas amostras.

Para calcular os graus de liberdade (*df*) para o teste t, usamos a fórmula:

$$df = n - 1 \text{ (Equação 8)}$$

Para um nível de significância de 2,5% ($\alpha = 0,025$) e 2 graus de liberdade ($3 - 1 = 2$), o valor tabulado de t é aproximadamente 4,30. A **Tabela 11** e a **Tabela 12** trazem os resultados

do teste t aplicados para as amostras avaliadas, comparando o GCE frente ao HPLC e o SPCE frente ao HPLC, respectivamente.

É possível observar que no estudo entre o GCE e HPLC todas matérias primas foram aprovadas, estando abaixo do t tabelado de 4,30. Avaliando o conjunto de dados a exatidão da metodologia voltamétrica está de acordo com o método cromatográfico. Além disso, os resultados obtidos pelo RSD e os valores de recuperação destacam coletivamente a confiabilidade e precisão das metodologias SWV e HPLC na quantificação do analito.

Tabela 9. Parâmetros estatísticos obtidos a partir das análises por GCE e SPCE das amostras de TBF.

<i>Amostra</i>	<i>GCE</i>				<i>SPCE</i>				
	<i>Técnica</i>	Adicionado	Encontrado	RSD	Recuperado	Adicionado	Encontrado	RSD	Recuperado
		mgmL ⁻¹	mgmL ⁻¹	%	%	mgmL ⁻¹	mgmL ⁻¹	%	%
MP A		0.021	0.0217	2.18	104.76	0.060	0.0602	1.48	100.38
MPB		0.021	0.0222	2.05	100.95	0.060	0.0613	2.67	102.30
MP C		0.021	0.0213	3.26	97.38	0.060	0.0609	1.89	101.53
Comprimido		0.010	0.0106	1.79	100.66	0.050	0.0507	1.63	101.44

Tabela 10. Parâmetros estatísticos obtidos a partir das análises por HPLC das amostras de TBF.

<i>Amostra</i>	<i>HPLC</i>				
	<i>Técnica</i>	Adicionado	Encontrado	RSD	Recuperado
		mgmL ⁻¹	mgmL ⁻¹	%	%
MP A		1.50	1.59	3.20	106
MPB		1.50	1.53	2.88	102
MP C		1.50	1.53	2.88	102
Comprimido		1.50	1.57	0.89	104.66

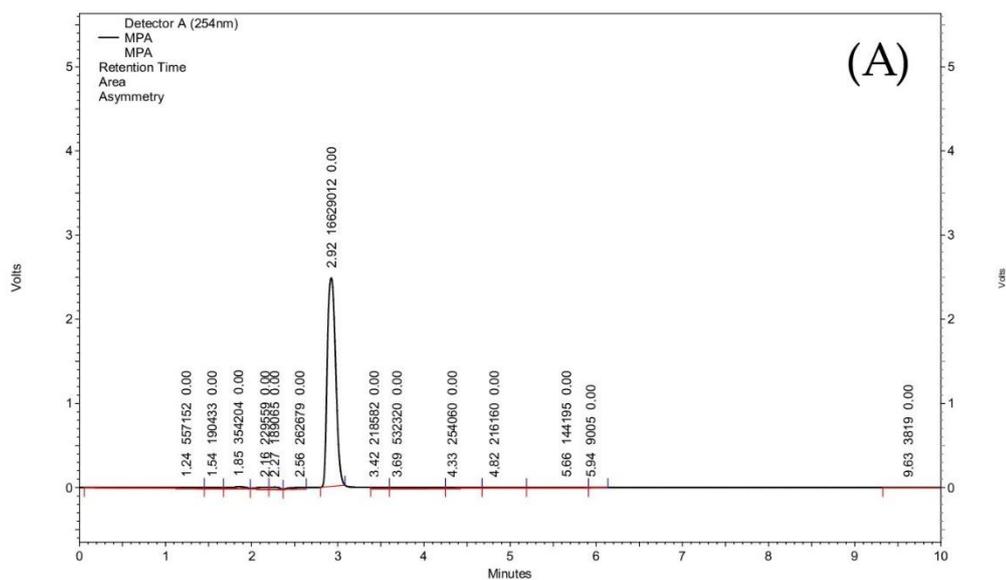
Tabela 11. Aplicação do teste estatístico t de Student para o método proposto pelo GCE em comparação com o HPLC.

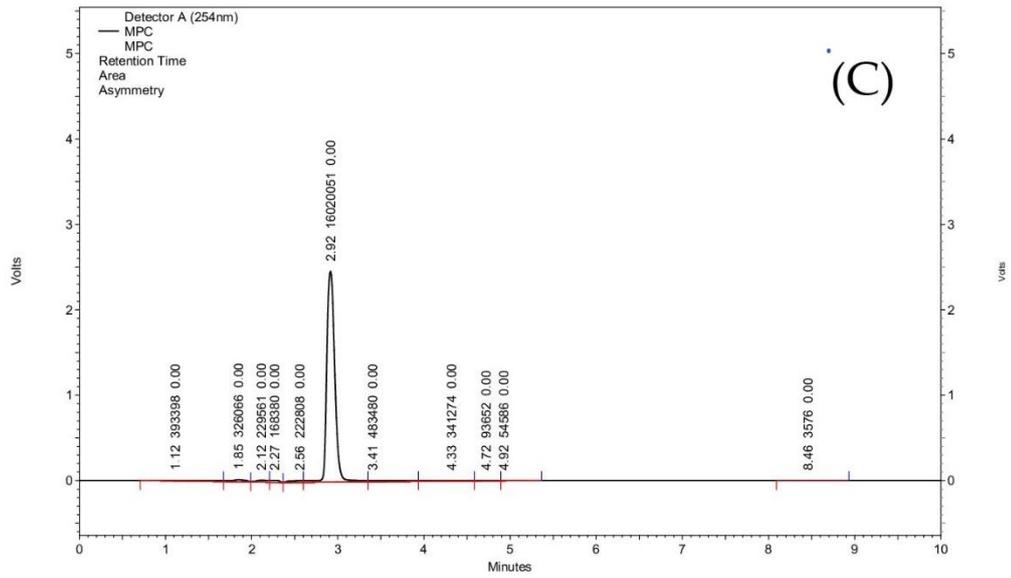
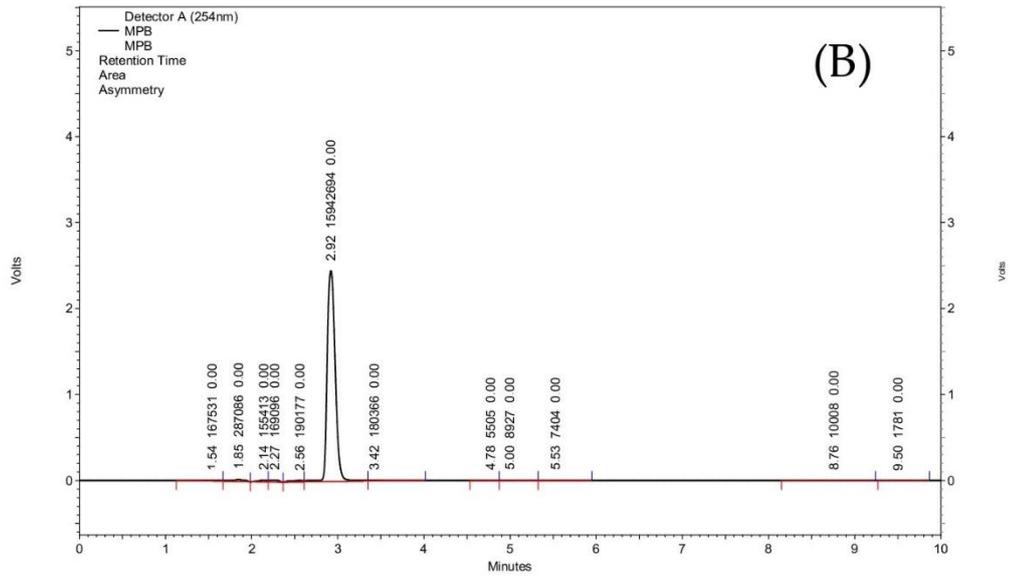
<i>GCE vs HPLC</i>	MPA	MPB	MPC	Comprimido
<i>t tabelado</i>	4,30	4,30	4,30	4,30
<i>t calculado</i>	2,00	0,51	3,54	0,17

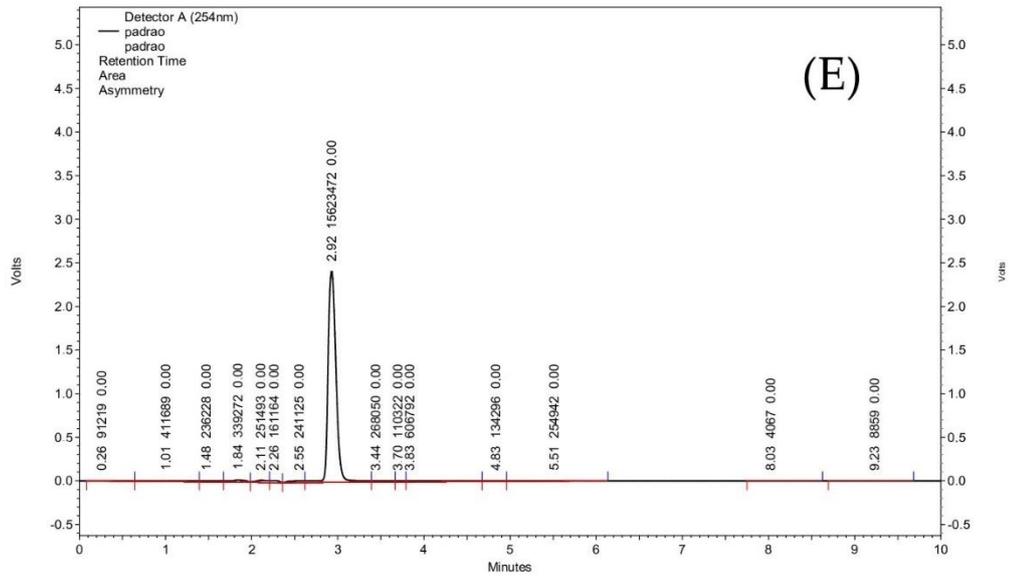
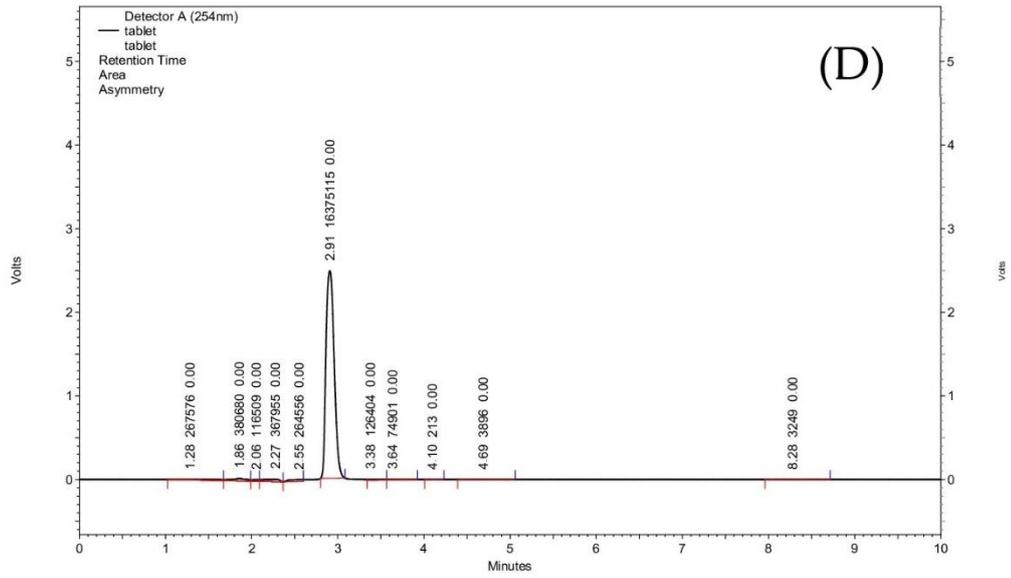
Tabela 12. Aplicação do teste estatístico t de Student para o método proposto pelo SPCE em comparação com o HPLC.

SPCE vs HPLC	MPA	MPB	MPC	Comprimido
t tabelado	4,30	4,30	4,30	4,30
t calculado	3,35	0,61	0,56	2,48

Figura 38. Estudos de recuperação por HPLC de amostras de TBF. (A) MPA; (B) MPB; (C) MPC; (D) Comprimido e (E) Padrão. As condições cromatográficas estão descritas na sessão 4.4.







6 CONCLUSÃO

Este estudo apresentou uma abordagem inovadora na literatura, utilizando um eletrodo impresso de carbono para a determinação voltamétrica do cloridrato de terbinafina. O método oferece simplicidade, rapidez, custo-efetividade e geração mínima de resíduos.

A análise comparativa com o eletrodo convencional de carbono vítreo revelou que ambos os eletrodos exibiram oxidação irreversível da terbinafina dentro da faixa de 0,775V a 1,035V, consistente com a literatura existente sugerindo oxidação do grupo amino da terbinafina dentro desta faixa de potencial.

A voltametria de onda quadrada foi selecionada para ambos eletrodos e após a otimização da técnica foi possível alcançar excelente seletividade e um limite de detecção adequado para a quantificação de terbinafina. Quanto ao GCE, a curva de calibração foi construída na faixa de 2,5 a 30 μgL^{-1} e o limite de detecção (LOD) foi estimado em 0,072 μgL^{-1} . Para o SPCE, a curva de calibração foi construída na faixa de 5 a 100 μgL^{-1} e o limite de detecção (LOD) foi estimado em 1,48 μgL^{-1} .

A exatidão do método voltamétrico foi realizada por comparação com HPLC, e os valores de doseamento das amostras de matéria prima e comprimidos foram satisfatórios para a determinação de TBF. Além disso, os eletrodos impressos de carbono demonstraram uma combinação única de baixo custo, alta reprodutibilidade, versatilidade, baixa interferência de fundo e compatibilidade com diversos eletrólitos, tornando-os uma escolha atraente para uma variedade de aplicações na indústria farmacêutica.

Por fim, os resultados mostraram que os métodos desenvolvidos podem ser aplicados com sucesso no controle de qualidade do antifúngico TBF em matérias primas e comprimidos, oferecendo uma alternativa promissora aos procedimentos rotineiros atuais.

REFERÊNCIAS

ADENIER, Alain *et al.* Electrochemical Oxidation of Aliphatic Amines and Their Attachment to Carbon and Metal Surfaces. [s. l.], 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/la049194c>. Acesso em: 31 maio 2023.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 166, de 24 de julho de 2017.** [S. l.: s. n.], 2017. Disponível em: <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=rdc+166%2F17+pdf>. Acesso em: 29 fev. 2024.

AIKENS, D. A. **Electrochemical methods, fundamentals and applications.** 2. ed. New York: Wiley, 2000. ISSN 0021-9584. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ed060pa25.1>. Acesso em: 22 fev. 2023.

ALECRIM, Morgana F. *et al.* Electrochemical behavior of the cotinine at a boron-doped diamond electrode and its determination in saliva by multiple-pulse amperometry in an FIA system. **Electrochimica Acta**, [s. l.], v. 222, p. 331–337, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.ELECTACTA.2016.10.177>

ANTONACCI, Amina *et al.* Paper-Based Electrochemical Devices for the Pharmaceutical Field: State of the Art and Perspectives. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, [s. l.], v. 8, p. 339, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00339>. Acesso em: 27 maio 2023.

AOAC-APPENDIX F. Official Methods of Analysis of AOAC International. **Association of Official Analysis Chemists International**, [s. l.], 2016. Disponível em: https://www.techstreet.com/standards/official-methods-of-analysis-of-aoac-international-20th-edition-2016?product_id=1937367. Acesso em: 5 mar. 2024.

BAIG, Nadeem; SAJID, Muhammad; SALEH, Tawfik A. Recent trends in nanomaterial-modified electrodes for electroanalytical applications. **TrAC - Trends in Analytical Chemistry**, [s. l.], v. 111, p. 47–61, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2018.11.044>

BELAL, F. *et al.* Spectrofluorimetric determination of terbinafine hydrochloride and linezolid in their dosage forms and human plasma. **Journal of Fluorescence**, [s. l.], v. 23, n. 5, p. 1077–1087, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10895-013-1237-3>. Acesso em: 24 maio 2023.

BOUMYA, Wafaa *et al.* **Chemically modified carbon-based electrodes for the determination of paracetamol in drugs and biological samples.** [S. l.]: Xi'an Jiaotong University, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.11.003>. Acesso em: 29 fev. 2024.

BRETT, Christopher M. A.; BRETT, Ana Maria Oliveira. **Electrochemistry: Principles, Methods, and Applications | Amazon.com.br.** Illustrated. Oxford: OUP Oxford, 1993.

CAMPOY, Sonia; ADRIO, José L. Antifungals. **Biochemical Pharmacology**, [s. l.], v. 133, p. 86–96, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.11.019>. Acesso em: 23 maio 2023.

CARDOSO, Simone Gonçalves; SCHAPOVAL, Elfrides E.S. Microbiological assay for terbinafine hydrochloride in tablets and creams. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 203, n. 1–2, p. 109–113, 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(00\)00439-7](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(00)00439-7)

CARDOSO, Simone Gonçalves; SCHAPOVAL, Elfrides E S. UV Spectrophotometry and Nonaqueous Determination of Terbinafine Hydrochloride in Dosage Forms. **Journal of AOAC INTERNATIONAL**, [s. l.], v. 82, n. 4, p. 830–833, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jaoac/82.4.830>. Acesso em: 24 maio 2023.

CAVALHEIRO, Éder Tadeu Gomes *et al.* Bioelectroanalysis of pharmaceutical compounds. **Bioanalytical Reviews**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 31–53, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12566-012-0027-8>. Acesso em: 6 jun. 2022.

CHESNEY, David J. Laboratory Techniques in Electroanalytical Chemistry, 2nd Edition Edited by Peter T. Kissinger (Purdue University) and William R. Heineman (University of Cincinnati). Dekker: Monticello, NY. 1996. xxii + 986 pp. \$79. ISBN 0-8247-9445-1. **Journal of the American Chemical Society**, [s. l.], v. 118, n. 44, p. 10946–10946, 1996. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ja965572r>

CLARES, Paula *et al.* Voltammetric Determination of Active Pharmaceutical Ingredients Using Screen-Printed Electrodes. **Chemosensors**, [s. l.], v. 10, n. 3, p. 95, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/chemosensors10030095>. Acesso em: 27 maio 2023.

CORUH, O; OZKAN, S A. Determination of the antihyperlipidemic simvastatin by various voltammetric techniques in tablets and serum samples . **Die Pharmazie**, [s. l.], p. 285–290, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16649538/>. Acesso em: 2 mar. 2024.

DE ROOIJ, Dr M.R. **Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications**. [S. l.: s. n.], 2003. ISSN 0003-5599.v. 50 Disponível em: <https://doi.org/10.1108/acmm.2003.12850eae.001>. Acesso em: 29 ago. 2021.

DE SOUZA, Djenaine *et al.* Square wave voltammetry. Second part: Applications. **Química Nova**, [s. l.], v. 27, n. 5, p. 790–797, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0100-40422004000500019>. Acesso em: 26 ago. 2021.

DE SOUZA, Djenaine; MACHADO, Sergio A.S.; AVACA, Luis A. **Square wave voltammetry. Part I: Theoretical aspects**. [S. l.]: Sociedade Brasileira de Química, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0100-40422003000100015>. Acesso em: 23 ago. 2021.

DEINHAMMER, Randall S. *et al.* Electrochemical Oxidation of Amine-Containing Compounds: A Route to the Surface Modification of Glassy Carbon Electrodes. **Langmuir**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 1306–1313, 1994. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/la00016a054>. Acesso em: 1 jun. 2023.

DOGAN, Burcu; OZKAN, Sibel A. Electrochemical Behavior of Carvedilol and Its Adsorptive Stripping Determination in Dosage Forms and Biological Fluids. **Electroanalysis**, [s. l.], v. 17, n. 22, p. 2074–2083, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/elan.200503336>. Acesso em: 2 mar. 2024.

F. JAMES HOLLER *et al.* **Princípios de análise instrumental**. 6. ed. [S. l.: s. n.], 2009.

FATOUROS, N.; KRULIC, D. Contribution to the study of square wave voltammetry in the case of simple irreversible reactions. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, [s. l.], v. 443, n. 2, p. 262–265, 1998. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0022-0728\(97\)00541-X](https://doi.org/10.1016/S0022-0728(97)00541-X)

FLETCHER, Stephen. Screen-Printed Carbon Electrodes. *In*: **ADVANCES IN ELECTROCHEMICAL SCIENCE AND ENGINEERING**. [S. l.]: wiley, 2016. v. 16, p. 425–443. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/9783527697489.ch12>. Acesso em: 30 jan. 2024.

GARCÍA-MIRANDA FERRARI, Alejandro; ROWLEY-NEALE, Samuel J.; BANKS, Craig E. **Screen-printed electrodes: Transitioning the laboratory in-to-the field**. [S. l.]: Elsevier B.V., 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.talo.2021.100032>

GONÇALVES, Fátima Daniela; RODRIGUES, José António; RAMOS, Rui Miguel. Electrochemical Sensing of Vitamin D3: A Comparative Use of Glassy Carbon and Unmodified Screen-Printed Carbon Electrodes. **Chemosensors**, [s. l.], v. 11, n. 12, p. 575, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/chemosensors11120575>. Acesso em: 4 mar. 2024.

GUPTA, Aditya K. *et al.* Superficial fungal infections: An update on pityriasis

versicolor, seborrheic dermatitis, tinea capitis, and onychomycosis. **Clinics in Dermatology**, [s. l.], v. 21, n. 5, p. 417–425, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2003.08.003>

GUPTA, Aditya K. *et al.* The use of terbinafine in the treatment of onychomycosis in adults and special populations: a review of the evidence. **Journal of drugs in dermatology : JDD**, [s. l.], 2005.

GUPTA, Aditya K.; FOLEY, Kelly A. Systemic Antifungal Agents. *In*: COMPREHENSIVE DERMATOLOGIC DRUG THERAPY, FOURTH EDITION. [S. l.]: Elsevier, 2020. p. 99-113.e4. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-61211-1.00010-3>

GUPTA, Aditya K.; MAYS, Rachel R.; FOLEY, Kelly A. Topical Antifungal Agents. *In*: COMPREHENSIVE DERMATOLOGIC DRUG THERAPY, FOURTH EDITION. [S. l.]: Elsevier, 2020. p. 480-492.e5. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-61211-1.00042-5>

GUPTA, Vinod K *et al.* Voltammetric techniques for the assay of pharmaceuticals— A review. **Analytical Biochemistry**, [s. l.], v. 408, n. 2, p. 179–196, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ab.2010.09.027>. Acesso em: 21 jun. 2020.

HALEEM, Reham M. *et al.* **Quality in the pharmaceutical industry - A literature review**. [S. l.]: Elsevier B.V., 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.11.004>. Acesso em: 29 fev. 2024.

HOLZE, R. Principles, methods and applications. **Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie**, [s. l.], v. 98, n. 10, p. 1350–1350, 1994. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/bbpc.19940981033>. Acesso em: 29 maio 2023.

HUYNH-BA, Kim; BEUMER SASSI, Alexandra. ANVISA: an introduction to a new regulatory agency with many challenges. **AAPS Open**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 9, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s41120-018-0029-x>. Acesso em: 29 fev. 2024.

INMETRO. **Orientação sobre validação de métodos analíticos. DOC-CGCRE-008**. [S. l.: s. n.], 2020. Disponível em: http://www.inmetro.gov.br/credenciamento/organismos/doc_organismos.asp?torganismo=calibensaio. Acesso em: 5 mar. 2024.

JEAN-MICHEL MERMET; MATTHIAS OTTO; MIGUEL VALCARCEL. **Analytical Chemistry: A Modern Approach to Analytical Science**. 2. ed. [S. l.]: Wiley-Vch, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ed083p385.2>

KANAKAPURA, Basavaiah; PENMATSA, Vamsi Krishna. Analytical methods for determination of terbinafine hydrochloride in pharmaceuticals and biological materials. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. 137–149, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2016.01.003>

KATHIRAVAN, Muthu K. *et al.* The biology and chemistry of antifungal agents: A review. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 20, n. 19, p. 5678–5698, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.04.045>

KAUFFMANN, J. M.; VIRÉ, J. C. Pharmaceutical and biomedical applications of electroanalysis. A critical review. **Analytica Chimica Acta**, [s. l.], v. 273, n. 1–2, p. 329–334, 1993. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0003-2670\(93\)80173-I](https://doi.org/10.1016/0003-2670(93)80173-I)

KELLER, Krista A. Therapeutic Review: Terbinafine. **Journal of Exotic Pet Medicine**, [s. l.], v. 21, n. 2, p. 181–185, 2012. Disponível em: https://www.academia.edu/34357730/Therapeutic_Review_Terbinafine. Acesso em: 24 maio 2023.

KHORSHED, Ahmed A.; KHAIRY, Mohamed; BANKS, Craig E. Electrochemical determination of antihypertensive drugs by employing costless and portable unmodified screen-printed electrodes. **Talanta**, [s. l.], v. 198, p. 447–456, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.01.117>

LU, Shaofang *et al.* Electrochemical reduction and voltammetric determination of metronidazole at a nanomaterial thin film coated glassy carbon electrode. **Talanta**, [s. l.], v. 63, n. 3, p. 653–657, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2003.12.005>

MCCREERY, Richard L. Carbon Electrodes: Structural Effects on Electron Transfer Kinetics. *In*: **ELECTROANALYTICAL CHEMISTRY**. [S. l.]: CRC Press, 2021. p. 221–374. Disponível em: <https://doi.org/10.1201/9781003209003-4>. Acesso em: 29 maio 2023.

MICHALKIEWICZ, Slawomir; SKORUPA, Agata; JAKUBCZYK, Magdalena. materials Carbon Materials in Electroanalysis of Preservatives: A Review. [s. l.], 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ma14247630>. Acesso em: 27 maio 2023.

MIELECH-ŁUKASIEWICZ, Katarzyna. Determination of Terbinafine at a Boron-Doped Diamond (BDD) Electrode Modified with Polypyrrole and γ -Cyclodextrin by Square Wave Voltammetry (SWV). **Analytical Letters**, [s. l.], v. 56, n. 14, p. 2275–2290, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00032719.2022.2164587>. Acesso em: 23 jan. 2024.

MIELECH-ŁUKASIEWICZ, Katarzyna; DĄBROWSKA, Agnieszka. Comparison of Boron-Doped Diamond and Glassy Carbon Electrodes for Determination of Terbinafine in

Pharmaceuticals Using Differential Pulse and Square Wave Voltammetry. **Analytical Letters**, [s. l.], v. 47, n. 10, p. 1697–1711, 2014a. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00032719.2014.883518>. Acesso em: 24 maio 2023.

MIKUŠ, Peter; VALÁŠKOVÁ, Iva; HAVRÁNEK, Emil. Determination of terbinafine in pharmaceuticals and dialyzates by capillary electrophoresis. **Talanta**, [s. l.], v. 65, n. 4, p. 1031–1037, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2004.08.039>

MOHAMED, Heba M. **Screen-printed disposable electrodes: Pharmaceutical applications and recent developments**. [S. l.]: Elsevier B.V., 2016a. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2016.02.010>

MORRIN, Aoife; KILLARD, Anthony J.; SMYTH, Malcolm R. Electrochemical characterization of commercial and home-made screen-printed carbon electrodes. **Analytical Letters**, [s. l.], v. 36, n. 9, p. 2021–2039, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1081/AL-120023627>

MURRAY, Royce W. Chemically Modified Electrodes. **Accounts of Chemical Research**, [s. l.], v. 13, n. 5, p. 135–141, 1980. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ar50149a002>. Acesso em: 29 ago. 2021.

ORLANDO FATIBELLO FILHO *et al.* **Eletroanálises aspectos teóricos e práticos**. 1. ed. [S. l.: s. n.], 2022. v. 1 *E-book*.

OZKAN, Sibel A.; KAUFFMANN, Jean-Michel; ZUMAN, Petr. Electroanalytical Techniques Most Frequently Used in Drug Analysis. *In*: [S. l.]: Springer, Berlin, Heidelberg, 2015. p. 45–81. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-662-47138-8_3. Acesso em: 1 jun. 2023.

POURNARA, Anastasia D. *et al.* **Chemically modified electrodes with MOFs for the determination of inorganic and organic analytes via voltammetric techniques: A critical review**. [S. l.]: Royal Society of Chemistry, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/c9qi00965e>. Acesso em: 1 set. 2021.

POZA-NOGUEIRAS, Verónica *et al.* Double benefit of electrochemical techniques: Treatment and electroanalysis for remediation of water polluted with organic compounds. **Electrochimica Acta**, [s. l.], v. 320, p. 134628, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2019.134628>

RADI, Abd Elgawad; BEKHIET, Gamal; WAHDAN, Tarek. Electrochemical study of zolpidem at glassy carbon electrode and its determination in a tablet dosage form by differential pulse voltammetry. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, [s. l.], v. 52, n. 9, p.

1063–1065, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1248/cpb.52.1063>

RADONIQUI, Skender *et al.* Electrochemical determination of riboflavin in pharmaceuticals using unmodified screen printed carbon electrodes. **Analytical Sciences**, [s. l.], p. 1–9, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s44211-024-00505-x>. Acesso em: 4 mar. 2024.

RANDVIIR, Edward P. A cross examination of electron transfer rate constants for carbon screen-printed electrodes using Electrochemical Impedance Spectroscopy and cyclic voltammetry. **Electrochimica Acta**, [s. l.], v. 286, p. 179–186, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2018.08.021>

REDIVO, Luca *et al.* Bare carbon electrodes as simple and efficient sensors for the quantification of caffeine in commercial beverages. **Royal Society Open Science**, [s. l.], v. 5, n. 5, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1098/rsos.172146>. Acesso em: 1 jun. 2023.

RUSSO, Cristina *et al.* Quantitative Investigation of Terbinafine Hydrochloride Absorption into a Living Skin Equivalent Model by MALDI-MSI. **Analytical Chemistry**, [s. l.], v. 90, n. 16, p. 10031–10038, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b02648>. Acesso em: 15 jun. 2023.

SHIH, Ying *et al.* Flow injection analysis of zinc pyrithione in hair care products on a cobalt phthalocyanine modified screen-printed carbon electrode. **Talanta**, [s. l.], v. 62, n. 5, p. 912–917, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2003.10.039>

SIMÕES, Fabio Ruiz; XAVIER, Miguel Gustavo. Electrochemical Sensors. *In: NANOSCIENCE AND ITS APPLICATIONS*. [S. l.]: Elsevier Inc., 2017. p. 155–178. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-49780-0.00006-5>

SKOOG, Douglas A. *et al.* Fundamentos de Química Analítica: 23 Voltametria. *In: FUNDAMENTOS DE QUÍMICA ANALÍTICA*. [S. l.]: CENGAGE Learning, 2005. p. 40.

TAGLIARI, Monika P. *et al.* Terbinafine: optimization of a LC method for quantitative analysis in pharmaceutical formulations and its application for a tablet dissolution test. **Química Nova**, [s. l.], v. 33, n. 8, p. 1790–1793, 2010a. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000800029>. Acesso em: 24 maio 2023.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. Terbinafine Hydrochloride | USP-NF. *In: BEHNAM DAVANI (org.). USP-NF Standard Updates*. [S. l.: s. n.], 2009. *E-book*.

THOMAS, Francis G; HENZE, Gunter. **Introduction to Voltammetric Analysis**. [S. l.]: CSIRO Publishing, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1071/9780643101135>

USLU, Bengi; OZKAN, Sibel. Electroanalytical Application of Carbon Based Electrodes to the Pharmaceuticals. **Analytical Letters**, [s. l.], v. 40, n. 5, p. 817–853, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00032710701242121>. Acesso em: 27 maio 2023.

UTZ, John P.; GOODMAN, Louis S.; GILMAN, Alfred. The Pharmacological Basis of Therapeutics. **Mycologia**, [s. l.], v. 58, n. 6, p. 984, 1966. Disponível em: <https://doi.org/10.2307/3757079>

WANG, Chengyin *et al.* Voltammetric determination of terbinafine in biological fluid at glassy carbon electrode modified by cysteic acid/carbon nanotubes composite film. **Bioelectrochemistry**, [s. l.], v. 72, n. 1, p. 107–115, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2007.11.014>

