

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

DANIELLE SANTOS DA ROSA

COMPÓSITO CONDUTOR DE SÍLICA CARBONO MODIFICADA COM
NANOPARTÍCULAS DE PRATA E SUA APLICAÇÃO COMO SENSOR
ELETROQUÍMICO PARA DETERMINAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS NA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA

Porto Alegre, 2018.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

DANIELLE SANTOS DA ROSA

COMPÓSITO CONDUTOR DE SÍLICA CARBONO MODIFICADA COM
NANOPARTÍCULAS DE PRATA E SUA APLICAÇÃO COMO SENSOR
ELETROQUÍMICO PARA DETERMINAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS NA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA

Trabalho de conclusão de curso apresentado
junto à atividade de ensino “Projeto
Tecnológico” do curso de Química Industrial,
como requisito parcial para a obtenção do grau
de Químico Industrial.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Leliz Ticona Arenas

Porto Alegre, 2018.

*Dedico este trabalho a meus pais Nara e Marco.
Vocês são meu porto seguro e o maior incentivo que
tenho para ir em busca da realização dos meus sonhos.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família, em especial meu pai e minha mãe, por todo o incentivo, por permitirem que eu pudesse ir em busca dos meus sonhos, e sempre, na medida do possível, estarem ao meu lado nos momentos mais importantes da minha vida.

À minha querida orientadora, professora Dr^a. Leliz, por todos os ensinamentos, pela paciência, companheirismo, otimismo, apoio, e pela oportunidade de realizar esse trabalho.

Aos queridos professores Dr. Edilson Valmir Benvenuti, Dr^a. Tania Maria Haas Costa, Dr^a. Eliana Weber de Menezes, por todo o carinho, ensinamentos, companheirismo, incentivo e reconhecimento ao longo dessa jornada.

Às minhas queridas amigas Monique, Franciele e Andressa, por terem me recebido tão bem no LSS em 2013, pela amizade sincera, pelos conselhos, pelas longas conversas sobre a vida, e pela grande ajuda durante o desenvolvimento desse trabalho. Ter vocês ao meu lado ao longo dessa árdua jornada foi primordial para mim. Apesar de não termos mais a convivência diária de outrora, levo cada uma de vocês em meu coração. Obrigada por tudo.

Aos colegas do Laboratório de Sólidos e Superfícies por todos os momentos de distração e alegria e pelas gentis ajudas no desenvolvimento desse trabalho. Meu carinho e gratidão por vocês são enormes.

Aos meus amigos, por toda a paciência e compreensão nas diversas vezes em que tive de renunciar sua companhia para me dedicar as atividades inerentes aos exaustivos semestres da faculdade. Obrigada por sempre torcerem por mim, e serem sempre fonte inesgotável de carinho, incentivo e forças.

RESUMO

A associação Sulfametoxazol (SMX) + trimetoprim (TMP) é altamente sinérgica e bastante utilizada pela indústria farmacêutica para potencializar a ação do medicamento na terapia antimicrobiana. Devido à presença desses dois compostos concomitantemente em diversos medicamentos disponíveis no mercado, foram desenvolvidos alguns métodos analíticos reportados em Farmacopeias para a detecção quantitativa dos mesmos no controle de qualidade de indústrias farmacêuticas. Todavia, esses métodos dispõem de equipamentos complexos, caros, que geram respostas em longos tempos de análise, além de necessitarem de trabalhosas etapas de pré-tratamento de amostra. Nesse trabalho, foi proposto um sensor eletroquímico à base de carbono cerâmico, obtido a partir do processo sol-gel de síntese, que posteriormente foi quimicamente modificado com nanopartículas de prata, estabilizadas com um silsesquioxano iônico contendo como componente orgânico o grupo catiônico 1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano apresentando como contra-íon o ânion nitrato. O material SiO₂/C/AgNPs foi caracterizado e sua eficiência foi avaliada, a partir da otimização dos parâmetros de análise, pela técnica de voltametria de pulso diferencial (PD). Foram obtidos picos de oxidação bem definidos para a prata e ambos os analitos, em solução tampão Britton-Robinson (BR) 0,1 mol L⁻¹ e pH 5,5. A presença das AgNPs não só contribuiu com o aumento da área eletroativa do eletrodo, como também acelerou a reação de oxidação do SMX e TMP. A faixa linear estudada por PD foi de 24,9 a 169 µmol L⁻¹, e os limites de detecção obtidos foram de 0,07 µmol L⁻¹ e 0,12 µmol L⁻¹, respectivamente. Assim, o sensor desenvolvido apresentou potencial aplicabilidade para detecção quantitativa desses fármacos no controle de qualidade em indústrias farmacêuticas.

Palavras-chave: Sulfametoxazol. Trimetoprim. Carbono cerâmico. Nanopartículas de prata. Voltametria de pulso diferencial.

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO.....	10
2.	ESTADO DA ARTE	12
2.1.	SENSORES QUÍMICOS E SENSORES ELETROQUÍMICOS	12
2.2.	ELETRODOS QUIMICAMENTE MODIFICADOS.....	13
2.3.	ELETRODO DE CARBONO CERÂMICO	16
2.4.	PROCESSO SOL-GEL DE SÍNTESE.....	18
2.5.	NANOPARTÍCULAS DE PRATA (AgNPs)	22
2.6.	SULFAMETOXAZOL E TRIMETOPRIM.....	26
3.	ESTUDO DE CASO	29
4.	OBJETIVOS.....	33
4.1.	Objetivos Específicos	33
5.	PROPOSTA TECNOLÓGICA	34
6.	METODOLOGIA.....	37
6.1.	Obtenção do material carbono cerâmico, SiO ₂ /C _{grafite}	37
6.2.	Preparação do agente estabilizante de AgNPs.....	38
6.3.	Preparação da dispersão de AgNPs	39
6.4.	Imobilização das AgNPs na matriz de SiO ₂ /C _{grafite}	39
6.5.	Montagem dos eletrodos.....	40
6.6.	Preparação da solução tampão de acetato de sódio 0,1 mol L ⁻¹	40
6.7.	Preparação da solução tampão Britton-Robinson 0,1 mol L ⁻¹	41
6.8.	Preparação da solução de NaNO ₃ 0,5 mol L ⁻¹	41
7.	TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO	42
7.1.	Difração de raios X.....	42
7.2.	Espectroscopia na região do UV-Visível	42
7.3.	Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM).....	42
7.4.	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) com Espectroscopia de Energia Dispersiva (EDS).....	42
7.5.	Análise Termogravimétrica	43
7.6.	Isotermas de Adsorção e Dessorção de N ₂	43
7.7.	Medidas Eletroquímicas	43
8.	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	44
8.1.	Caracterização do silsesquioxano iônico.....	44

8.1.1.	Difratometria de raios X.....	44
8.2.	Caracterização do Sistema Nanopartículas de Prata/Silsesquioxano Iônico (AgNPs/SiDb(NO ₃) ₂)	45
8.3.	Materiais carbono cerâmicos SiO ₂ /C e SiO ₂ /C/AgNPs.....	46
8.3.1.	Caracterização morfológica e textural.....	46
8.3.1.1.	Curvas termogravimétricas – TGA	49
8.4.	Caracterização eletroquímica	50
8.4.1.	Efeito da solução tampão.....	50
8.4.2.	Efeito do pH	51
8.4.3.	Efeito da velocidade de varredura	52
8.5.	Aplicação do material SiO ₂ C/AgNPs como sensor eletroquímico para SMX e TMP .	54
8.5.1.	Estudos de voltametria cíclica	54
8.5.2.	Influência da velocidade de varredura.....	56
8.6.	Avaliação da performance, por pulso diferencial, do material SiO ₂ /C/AgNPs como sensor eletroquímico para SMX e TMP	57
9.	RELAÇÃO DE CUSTOS.....	62
10.	CONCLUSÃO.....	65
11.	REFERÊNCIAS	66

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Esquema ilustrativo das etapas do processo sol-gel, e as diferentes configurações dos materiais obtidos pelo mesmo. Fonte: Adaptado das referências (RA, 2016), (PILLAI, HEHIR, 2017).....	21
Figura 2: Esquema da transição sol-gel para compósitos de carbono cerâmico: formação de gel particulado e posterior dopagem com as partículas de grafite. Fonte: Adaptado da referência (SKEIKA <i>et al.</i> , 2009).....	22
Figura 3: Representação esquemática do mecanismo de estabilização estérea (A) e eletrostática (B) de nanopartículas metálicas (DA SILVA, 2014).	25
Figura 4: Representações dos precursores organossilanos desenvolvidos no Grupo de Pesquisa do Laboratório de Sólidos e Superfícies, nas formas (A) pendente, o precursor 1-azonia-4-azabicyclo[2,2,2]octano e (B) em ponte, o precursor.1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano. Fonte: (SCHNEID, 2014).	26
Figura 5: Representação das fórmulas estruturais de (A) sulfametoxazol e (B) trimetoprim. Fonte: Adaptado da referência (BERGAMO, 2013).	27
Figura 6: Fotografia do monolito de SiO ₂ /C obtido por meio do método sol-gel de síntese. ...	37
Figura 7: Representação esquemática da síntese do SiDb(NO ₃) ₂ (SCHNEID, 2014).	39
Figura 8: Fotografia das pastilhas obtidas a partir do material SiO ₂ /C/AgNPs.	40
Figura 9: Difratoograma de raios X do silsesquioxano iônico SiDbCl ₂	44
Figura 10: (A) Espectro de absorção na região do UV-Vis da dispersão de AgNPs estabilizadas com SiDb(NO ₃) ₂ .(B) Fotografia da dispersão de AgNPs.	45
Figura 11: Imagem de TEM e histograma de distribuição de tamanho das AgNPs.....	46
Figura 12: Imagens de MEV do material de SiO ₂ /C obtidas com magnificação de 5000 vezes, (A) adquirida com elétrons secundários e (B) adquirida com elétrons retroespalhados.	46
Figura 13: Imagens de MEV do material de SiO ₂ /C/AgNPs obtidas com magnificação de (A) 5000 vezes e (B) 500 vezes.	47
Figura 14: (A) Região da imagem que resultou no espectro (B) obtido pela análise de EDS para o material SiO ₂ /C/AgNPs.	47
Figura 15: (A) Isotermas de adsorção e dessorção de N ₂ e (B) Curvas de distribuição de tamanho de poros para os materiais SiO ₂ /C e SiO ₂ /C/AgNPs.....	48
Figura 16: Curvas termogravimétricas dos materiais.	49

Figura 17: VCs dos materiais SiO ₂ /C e SiO ₂ /C/AgNPs com $v = 20 \text{ mV s}^{-1}$ em: (A) tampão acetato de sódio $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ pH = 5,5 e em (B) tampão Britton-Robinson $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ pH = 5,5.	50
Figura 18: Estudo de pH realizado com o material SiO ₂ /C/AgNPs nas soluções tampão estudadas. Em (A) VCs do material em diferentes valores de pH da solução tampão de acetato de sódio. Em (B) VCs do material em diferentes valores de pH da solução de BR, $v = 20 \text{ mV s}^{-1}$. Figura inserida: Variação das correntes e pico anódico e catódico com o pH da solução. 51	51
Figura 19: Resposta do material de SiO ₂ /C/AgNPs frente à adição de 99 umol L^{-1} de sulfametoxazol em diferentes pHs para a solução tampão de (A) acetato de sódio, e (B) tampão BR $v = 20 \text{ mV s}^{-1}$	52
Figura 20: VCs do material SiO ₂ /C/AgNPs em BR $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, pH 5,5, na faixa de velocidades de varredura de 5 a 200 mV s^{-1}	53
Figura 21: Relação linear entre $v^{1/2}$ e I_p e I_{pc}	53
Figura 22: Relação linear entre $\log I_p$ e $\log v$	54
Figura 23: VCs obtidos para os materiais SiO ₂ /C e SiO ₂ /C/AgNPs frente a adições de 99 umol L^{-1} de SMX e $66,3 \text{ umol L}^{-1}$ de TMP. Em BR $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, pH 5,5, $v = 20 \text{ mV s}^{-1}$	55
Figura 24: VCs do material SiO ₂ /C/AgNPs na presença de (A) $260,7 \text{ umol L}^{-1}$ de SMX e (B) $49,5 \text{ umol L}^{-1}$ de TMP, em BR $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, pH 5,5, na faixa de velocidades de varredura de 5 a 200 mV s^{-1} . Figura inserida: Relação linear entre $v^{1/2}$ e I_{pa}^{SMX} e I_{pa}^{TMP}	56
Figura 25: Relação linear entre $\log I$ e $\log v$ para (A) SMX e (B) TMP.	57
Figura 26: Voltamogramas de pulso diferencial obtidos para o material SiO ₂ /C/AgNPs frente a adições consecutivas de (A) SMX e (B) TMP na faixa de $24,9$ a $169,0 \text{ umol L}^{-1}$, em BR $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ $v = 20 \text{ mV s}^{-1}$, e pH=5,5.	58

1. APRESENTAÇÃO

Contrariamente à atual crise econômica vivenciada no Brasil, as indústrias farmacêuticas representam um setor que vem se desenvolvendo progressivamente ano após ano. Impulsionadas pela forte concorrência existente no mesmo, essas empresas buscam cada vez mais vencer novos desafios e produzir medicamentos de alta qualidade.

É primordial que toda a indústria possua um rigoroso controle de qualidade (CQ) atuante em todos os processos que envolvem a produção de determinado produto. Contudo, em indústrias farmacêuticas a atenção à elaboração e completa execução desse sistema deve ser redobrada, visto que qualquer infração pode acarretar em danos sérios à saúde da população. Assim, é primordial que sejam seguidas as Boas Práticas de Fabricação (BPF) de Medicamentos descritas pelo principal órgão regulador desse setor no Brasil, a ANVISA. Para isso, são necessários métodos de análise capazes de garantir a confiabilidade, segurança e eficácia de todos os processos que envolvem a produção de medicamentos, desde a matéria-prima até o produto acabado.

A Farmacopeia Brasileira consiste em um compêndio que apresenta os métodos de análise que devem ser realizados para o CQ de formulações farmacêuticas. Entretanto, existem limitações associadas a esses métodos, como alto custo, relativo aos equipamentos complexos, etapas trabalhosas de pré-tratamento de amostra, uso de solventes orgânicos, e necessidade de altos tempos de análise. Uma alternativa bastante interessante a esses dispendiosos métodos são as técnicas eletroquímicas, pois possuem baixo custo, são sensíveis, possibilitam a obtenção de respostas em pouco tempo de análise, e apresentam limites de detecção comparáveis aos dos métodos instrumentais de largo porte.

A modificação de sensores eletroquímicos com nanopartículas metálicas representa uma valiosa estratégia para se desenvolver dispositivos seletivos, com alta sensibilidade e capazes de detectar quantitativamente analitos como o sulfametoxazol e o trimetoprim, fármacos bastante utilizados, associados, em formulações farmacêuticas para antibióticos. Dentre as nanopartículas metálicas comumente reportadas na modificação de eletrodos, destacam-se as nanopartículas de prata, principalmente pela sua alta área eletroativa e excelente atividade electrocatalítica, possibilitando a diminuição do sobrepotencial de reação para muitos analitos, e conduzindo a eletrodos de trabalho com excelentes limites de detecção.

Os materiais de carbono cerâmico são obtidos pelo método sol-gel, uma das rotas de síntese de materiais, híbridos e compósitos, mais empregada na elaboração de sensores eletroquímicos. Esses materiais possuem características que os tornam muito atrativos para o

desenvolvimento desses dispositivos, pois combinam as propriedades mecânicas da sílica com a alta condutividade do carbono, dando origem a sistemas estáveis, robustos, de baixo custo, e, principalmente renováveis.

Neste trabalho, foi realizada a síntese de um compósito de carbono cerâmico condutor, modificado com nanopartículas de prata, estabilizadas por um silsesquioxano iônico. Esse material foi aplicado na detecção quantitativa de sulfametoxazol e trimetoprim, e sua performance como sensor eletroquímico para detecção desses analitos foi avaliada por voltametria de pulso diferencial.

2. ESTADO DA ARTE

2.1. SENSORES QUÍMICOS E SENSORES ELETROQUÍMICOS

De acordo com a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC), um sensor químico consiste de um dispositivo que transforma informações químicas, desde a concentração de um componente de amostra específico até a análise da composição total, em um sinal analiticamente útil. As informações químicas podem originar-se de uma reação química, de um processo bioquímico, ou ainda de uma propriedade física do sistema investigado (HULANICKI *et al*, 1991).

Estes dispositivos distinguem-se significativamente de métodos instrumentais de largo porte, pois não necessitam de uma instrumentação bastante complexa e de pessoal altamente especializado para operá-la. São pequenos, robustos, portáteis, de fácil manipulação, não requerem adição contínua de reagentes para sua operação podendo, assim, fornecer informações confiáveis continuamente, possuem baixo custo, e a possibilidade de miniaturização. Além dessas características vantajosas e um tanto peculiares, um dos grandes diferenciais desses dispositivos é a possibilidade de análise *in situ* e em tempo real, e mesmo que as medidas não tenham a mesma precisão e exatidão fornecida pelos equipamentos de largo porte, na grande maioria das ocasiões tem-se elementos suficientes para tomadas de decisão (LOWINSOHN, BERTOTTI, 2006), (CALDAS, 2014).

Ainda de acordo com a IUPAC, as unidades básicas que compõem os sensores químicos são: um receptor e um transdutor. O primeiro transforma a informação química em uma forma de energia mensurável, enquanto que o segundo transforma a energia proveniente do receptor em um sinal analítico observável (HULANICKI *et al*, 1991).

Segundo o Dicionário de Eletroquímica, os sensores químicos podem ser classificados de acordo com o princípio de funcionamento do transdutor. Baseando-se nessa classificação, sensores eletroquímicos são sensores químicos nos quais a informação química é transduzida em sinal elétrico. Esses dispositivos são caracterizados pela interação eletroquímica entre analito e eletrodo, cujo sinal pode ser eletricamente estimulado ou ocorrer espontaneamente (BARD *et al*, 2012).

É cada vez maior o número de sensores eletroquímicos desenvolvidos nos últimos anos, sendo as principais razões para a grande quantidade de trabalhos reportados na literatura a crescente e constante necessidade de testes analíticos simples, rápidos e de baixo custo para a determinação de importantes compostos químicos e biológicos em concentrações muito

baixas (SCONTRI, 2015). Além de todas as vantagens inerentes aos sensores químicos, os métodos eletroquímicos estão ainda entre os mais precisos e exatos disponíveis no que tange à identificação e quantificação de analitos, e estão se tornando ferramentas cada vez mais utilizadas nos campos da indústria, medicina e agricultura (ALFAYA, KUBOTA, 2002).

Uma possível classificação dos principais sensores eletroquímicos permite destacar os sensores potenciométricos, amperométricos, voltamétricos e condutimétricos, sendo os amperométricos os de maior prestígio dentre os demais desse grupo (ALFAYA, KUBOTA, 2002).

De acordo com o Dicionário de Eletroquímica, em sensores eletroquímicos baseados em amperometria, mantendo-se um potencial fixo, sinais de corrente faradaica, proporcionais à concentração do analito, são medidos, em função de processos eletródicos que ocorrem na interface eletrodo-solução. No entanto, em análises eletroquímicas, a corrente mensurada também possui um componente capacitivo que está associado a variações de capacitância da dupla camada elétrica durante variações de potencial (BARD *et al*, 2012).

Vale ressaltar que a corrente faradaica está associada à reação de oxirredução do analito de interesse no eletrodo, enquanto que a corrente capacitiva corresponde à corrente necessária para carregar a dupla camada elétrica existente na interface eletrodo-solução. Para o caso de sensores amperométricos, nos quais o potencial é mantido constante durante a medição da corrente, é pertinente destacar também a relevância da avaliação da seletividade das determinações, uma vez que, usualmente, em amostras complexas podem existir espécies químicas que também são eletroativas no potencial estudado (CALDAS, 2014).

Nesse contexto, a modificação de eletrodos consiste em uma valiosa estratégia que vem sendo cada vez mais estudada e aprimorada para transpor a barreira envolvendo problemas de seletividade e sensibilidade em virtude das limitações acima mencionadas (CALDAS, 2014).

2.2. ELETRODOS QUIMICAMENTE MODIFICADOS

Desde que Murray e colaboradores introduziram, na década de 70, a denominação de eletrodo quimicamente modificado (EQM) para designar eletrodos com espécies quimicamente ativas e convenientemente imobilizadas na superfície desses dispositivos, muitas premissas relacionadas aos atributos requeridos em um eletrodo de trabalho para análises eletroquímicas acabaram mudando (MURRAY *et al*, 1987). Até o desenvolvimento e consagração da era dos EQMs, existiam três atributos considerados primordiais para que um

material pudesse ser aplicado como eletrodo de trabalho em estudos eletroquímicos: boa condutividade, estabilidade química perante processos de oxirredução em solução, e ampla faixa de potencial de trabalho (CALDAS, 2014).

Entretanto, com a necessidade do desenvolvimento de novos materiais que pudessem atender à demanda requerida pelas análises em diferentes áreas como, as indústrias de diferentes ramos, a medicina, e o monitoramento ambiental, por exemplo, muitas das premissas impostas anteriormente perderam força. Devido à complexidade característica de cada sistema (fluidos biológicos, águas naturais, alimentos, medicamentos, e etc.) se percebeu a importância de trabalhar com superfícies seletivamente reativas, capazes de proporcionar resultados favoráveis em razão da melhoria da atividade química, para que se pudessem atingir com êxito os propósitos desejados (CALDAS, 2014), (PEREIRA *et al.*, 2002).

O principal objetivo da modificação química reside em pré-estabelecer e controlar a natureza físico-química da interface eletrodo-solução como uma maneira de alterar a reatividade e seletividade do sensor base, favorecendo assim o desenvolvimento de eletrodos para diversos fins e aplicações, que podem ir desde a catálise de reações orgânicas e inorgânicas até a transferência de elétrons em moléculas de interesse (DEON, 2015).

Os EQMs são dispositivos fabricados para uma aplicação específica o que não é possível com um eletrodo condutor base. A modificação do substrato condutor pode resultar em uma cinética de transferência de elétrons aprimorada, e essa modificação pode envolver processos como, adsorção irreversível, camadas automontadas, ligações covalentes, formação de filmes poliméricos, ou ainda, o desenvolvimento de microestruturas que podem ser incorporadas no *bulk* do eletrodo. Nesse último exemplo de processo envolvendo a modificação de eletrodos, merecem destaque os materiais compósitos e agentes modificadores incorporados em pasta de carbono. Resumidamente, a Tabela 1 apresenta os fundamentos inerentes a cada um dos principais métodos de modificação de eletrodos, bem como suas vantagens e desvantagens para aplicações em eletroquímica (DEON, 2015).

Assim, os fatores que afetam a resposta de um EQM incluem a natureza e o método de síntese do material de revestimento, o mecanismo de revestimento do eletrodo, o uso de espécies que agem como eletrocalisadores facilitando o processo de transferência de elétrons, e a natureza da matriz da amostra em estudo (SAJID *et al.*, 2016).

A modificação da superfície do eletrodo de trabalho gera um sensor com propriedades novas e interessantes, além de melhorar o desempenho desses dispositivos de diversas maneiras, permitindo a transferência de propriedades físico-químicas do modificador para o eletrodo, proporcionando a melhoria da atividade eletrocatalítica, devido ao uso de materiais

com grande área de superfície que, por sua vez, permite melhor sensibilidade. Além disso, conferem aos eletrodos seletividade em relação ao analito de interesse, rápida cinética de difusão e acumulação do analito em estudo na superfície do eletrodo, além de reduzirem o efeito de incrustação (SAJID *et al.*, 2016).

Tabela 1: Resumo dos principais métodos reportados na literatura para modificação de eletrodos.

Método	Modificação	Vantagens	Desvantagens
Adsorção	Dissolução do agente modificador em um solvente apropriado, e exposição do eletrodo a esta solução, em geral, por imersão.	Simples e eficiente.	Produção de EQMs apenas em monocamadas. Possibilidade de dessorção. Limita reprodutibilidade e reuso do eletrodo.
Ligação covalente	Ligação covalente da espécie a ser imobilizada a grupos presentes na superfície do substrato eletródico, ou por grupos ligantes atuantes como pontes.	Eletrodos com maior estabilidade.	Processo trabalhoso. Produção de EQMs apenas em monocamadas.
Filmes poliméricos	Recobrimento da superfície do eletrodo com filmes poliméricos condutores ou permeáveis ao eletrólito de suporte e à espécie de interesse.	Imobilização de muitas monocamadas. Ampliação da resposta eletroquímica.	Degradação da membrana polimérica. Estabilidade baixa.
Pasta de Carbono (EPC)	Mistura de uma fonte em pó de carbono (grafite) com um líquido aglutinante. A mistura é imiscível em contato com as soluções aquosas.	Baixa corrente de fundo. Facilidade da renovação da superfície.	Baixa resistência mecânica. Dificuldades em reproduzir a área eletroativa do eletrodo.
Carbono cerâmico (ECC)	Dopagem de uma matriz de sílica com carbono (grafite, nanotubos de carbono, carbono vítreo), pelo método sol-gel.	Estabilidade superior aos EPCs. Renovável. Muito estável.	Dificuldade de revestir completamente as superfícies condutoras por uma membrana seletiva.

Fonte: Adaptada da referência (PEREIRA *et al.*, 2002)

2.3. ELETRODO DE CARBONO CERÂMICO

Os eletrodos de carbono cerâmico pertencem a uma classe específica de materiais compósitos, ou seja, são materiais formados pela combinação de duas ou mais fases de diferente natureza, em que cada fase mantém suas características, mas a mistura pode apresentar novas características físicas, químicas ou biológicas. Compósitos com propriedades condutoras, como os ECCs, são utilizados no desenvolvimento de sensores eletroquímicos com excelentes resultados (SKEIKA *et al.*, 2009).

Os eletrodos de carbono cerâmico foram propostos pela primeira vez por Lev e seus colaboradores em 1990, e desde então esses materiais permaneceram de interesse para muitos cientistas. Os ECCs são basicamente obtidos através da dopagem da matriz de sílica, obtida pelo método sol-gel, com materiais derivados de carbono, tais como grafite, nanotubos de carbono e carbono vítreo. Após a gelificação e secagem do material, obtém-se um monolito de carbono cerâmico, que se caracteriza por ser poroso e que combina as propriedades mecânicas e térmicas do esqueleto de sílica e a boa condutividade elétrica fornecida pelo grafite (SKEIKA *et al.*, 2009), (RABINOVICH, LEV, 2001).

O método sol-gel permite projetar características como textura, morfologia, composição e reatividade química dos materiais sintetizados. Assim, é possível obter materiais de carbono cerâmico com características essenciais para serem modificados, como a rigidez mecânica e a possibilidade de funcionalização química, proporcionadas pela sílica. Por outro lado, a condutividade proporcionada pela porção de carbono permite o uso desses materiais como dispositivos eletroquímicos. Assim, é possível combinar as propriedades do processo sol-gel, tais como elevada área superficial, e a condutividade de materiais de carbono, resultando na obtenção de um sistema reprodutível, reutilizável, de fácil manuseio, mais robusto e de maior estabilidade que eletrodos de pasta de carbono. Qualidades essas que impulsionam sua importância tecnológica (ROBAK *et al.*, 2017).

Apesar de possuírem grande janela de potencial, baixa, e quase constante, corrente de fundo em ampla janela de potencial, cinética rápida para um grande número de mediadores comuns, resposta estável e reprodutível, mesmo após imersão prolongada na solução do eletrólito, e sinal alto para a corrente de fundo, sabe-se que ECCs não modificados não apresentam propriedades analíticas satisfatórias (RABINOVICH, LEV, 2001). Como muitos eletrodos base, esses materiais possuem sensibilidade analítica relativamente baixa, portanto sua modificação é recomendada (ROBAK *et al.*, 2016).

A tecnologia de fabricação de eletrodos de carbono cerâmico permite modificações na superfície, bem como em todo o volume dos eletrodos. As primeiras são as mais populares e podem ser realizadas de muitas maneiras como, por exemplo, por meio da deposição eletroquímica de várias nanopartículas (cobre, prata e ouro), ou pela adição de uma solução com o modificador na superfície do eletrodo. Todavia, esse tipo de modificação gera problemas com a renovação da superfície do eletrodo. Assim, uma estratégia para resolver esse problema consiste na modificação em todo o volume como, por exemplo, misturar o pó de grafite com moléculas modificadoras (nanopartículas metálicas), ou misturar o material de carbono cerâmico com esses materiais modificadores. Consequentemente, a superfície do eletrodo pode ser renovada por meio de um simples procedimento de polimento (ROBAK *et al.*, 2016).

A incorporação de espécies eletroativas nos eletrodos carbono cerâmicos é uma forma relativamente simples e fácil de torná-los ainda mais interessantes, além de aumentar a possibilidade de aplicação desses materiais como eletrodos de trabalho em dispositivos eletroanalíticos. A grande maioria dos trabalhos reportados possui uma estratégia de modificação em comum: o uso de mediadores eletroquímicos. Estes podem ser enzimas, complexos orgânicos ou inorgânicos, óxidos metálicos, ou nanopartículas metálicas como prata e ouro, por exemplo (CALDAS, 2014).

Em inúmeros processos eletroquímicos, a transferência de elétrons consiste em uma etapa lenta da reação. Por meio do uso de mediadores de elétrons, a redução da energia de ativação da reação ocorre pela diminuição do sobrepotencial de resposta do analito. Em tal processo, o mediador atua como um eletrocatalisador interagindo com o analito, e diminuindo, assim, o potencial necessário para a ocorrência da reação de resposta do mesmo, e consequentemente o nível de interferência nas análises (HOFFMAN, 2006).

Espécies eletroativas que se encontram altamente dispersas na superfície da matriz aumentam a ação catalítica e a estabilidade do sistema. A afinidade dos mediadores adsorvidos com a matriz suporte pode ser fraca ou forte, o que pode conferir ao eletrodo baixa ou alta estabilidade (HOFFMAN, 2006).

Existem duas limitações associadas aos eletrodos de carbono cerâmico, a primeira delas reside no fato desses materiais não serem transparentes, o que praticamente impossibilita a utilização de uma das características mais atraentes dos silicatos: sua transparência. Logo, técnicas de detecção como luminescência eletroquímica não são práticas para os ECCs. A segunda limitação inerente a esses materiais diz respeito ao polimento mecânico, que expõe a superfície condutora ativa dos grãos de carbono, impedindo, assim,

aplicações desses materiais a situações que requeiram revestimento completo das superfícies condutoras por uma membrana seletiva. Esta é a razão pela qual não existem muitas aplicações potenciométricas dos ECCs. (RABINOVICH, LEV, 2001).

2.4. PROCESSO SOL-GEL DE SÍNTESE

O processo sol-gel é conhecido há mais de um século e seu uso na produção de materiais para serem aplicados como eletrodos de trabalho em estudos eletroquímicos continua atraindo considerável interesse dos pesquisadores. Esse processo consiste em uma técnica de síntese bastante versátil e se difere de outros métodos de preparação para essa classe de materiais, principalmente, pela sua simplicidade e flexibilidade, possibilitando a obtenção de diversas configurações tais como, pastilhas, discos, incorporação em tubos de vidro, microeletrodos, entre outras (ALFAYA, KUBOTA, 2002).

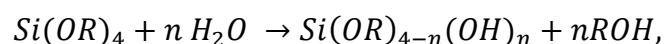
Reconhece-se facilmente esse processo em rotas de síntese de materiais nas quais em um determinado momento ocorre uma transição do sistema *sol* para um sistema *gel*. O termo *sol* define uma dispersão de partículas coloidais, de dimensão entre 1 e 100 nm, estável em um fluido, enquanto que o termo *gel* pode ser visto como sendo um sistema formado pela estrutura rígida de partículas coloidais (gel coloidal) ou de cadeias poliméricas (gel polimérico) que imobiliza a fase líquida em seus interstícios. Desse modo, os géis coloidais são resultados da agregação linear de partículas primárias, a qual só pode ocorrer pela alteração apropriada das condições físico-químicas da suspensão. Em contrapartida, os géis poliméricos são, em geral, preparados a partir de soluções onde são promovidas reações de polimerização. Nesse caso, a gelatinização ocorre pela interação entre as longas cadeias poliméricas lineares (ALFAYA, KUBOTA, 2002), (BENVENUTTI *et al.*, 2009).

Dependendo da natureza do precursor inorgânico utilizado, pode-se dividir o processo sol-gel em duas classes, a dos alcóxidos e a dos sais (cloretos, nitratos, sulfetos, etc). Atualmente, a rota que envolve o emprego de precursores do tipo alcóxido destaca-se como a mais versátil. A hidrólise de uma solução de tetraalcoxissilanos em um solvente orgânico, como o álcool, conduz à formação de partículas com função silanol. Essas formam um sol pela polimerização via condensação, e a continuação do processo leva a um gel. Tal transformação é designada transição sol-gel. Após a secagem do gel, forma-se um xerogel. É importante destacar que as reações químicas que ocorrem durante a formação do sol, do gel e

do xerogel influenciam fortemente a composição e as propriedades do produto final (ALFAYA, KUBOTA, 2002), (BENVENUTTI *et al.*, 2009).

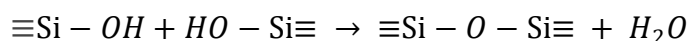
É primordial que se tenha uma compreensão básica da cinética e das reações envolvidas no processo sol-gel na preparação de materiais portados de características controladas, como os materiais compósitos de carbono cerâmico. A reação de polimerização sol-gel pode ser dividida em duas etapas básicas, são elas (ALFAYA, KUBOTA, 2002):

a) hidrólise do grupo alcóxido com a formação de grupos reativos do tipo silanol.



b) a condensação do grupo silanol, a qual conduz inicialmente à formação do sol e, eventualmente, ao gel.

Condensação em meio ácido



Ou

Condensação em meio básico



Com relação ao mecanismo de síntese envolvendo o processo sol-gel, apenas a primeira etapa, a hidrólise é bem elucidada, pois as reações de condensação iniciam antes mesmo de as reações de hidrólise finalizarem, tornando o mecanismo bastante complexo, além de envolver muitas reações de hidrólise e condensação simultaneamente (ALFAYA, KUBOTA, 2002).

As reações de hidrólise e condensação ocorrem via substituição nucleofílica molecular (S_N2) no átomo de silício. Devido à baixa reatividade dos alcóxidos de silício, em relação aos alcóxidos metálicos, catalisadores ácidos (H_3O^+), básicos (OH^-) e/ou nucleofílicos (F^- , N-metilimidazol, hexametilfosforamida – HMPA), são adicionados ao processo reacional para promover um aumento na velocidade das reações de hidrólise e condensação (ALFAYA, KUBOTA, 2002).

Em condições ácidas, a reação de hidrólise envolve a protonação do grupo alcóxido, seguida pelo ataque nucleofílico da água, para formar um intermediário penta-coordenado. O grupo alcóxido adquire caráter de um bom grupo de saída devido à carga positiva sobre o mesmo. Por outro lado, em meio básico acredita-se que o mecanismo envolva o ataque

nucleofílico sobre o átomo de silício pelo ânion hidróxido para formar um intermediário penta-coordenado carregado negativamente, seguido pela saída de um ânion alcóxido (ALFAYA, KUBOTA, 2002).

Os parâmetros utilizados no processo sol-gel influenciam fortemente nas propriedades físicas (área superficial específica, tamanho médio de poros e sua distribuição) de um gel seco, o xerogel. Os parâmetros reacionais específicos que afetam significativamente as velocidades relativas das reações de hidrólise e condensação são: a razão molar água:silano, a natureza e concentração do catalisador, bem como o tipo de precursor alcóxido. Os mesmos devem ser cuidadosamente escolhidos, visto que essas reações ditarão as propriedades do material resultante (ALFAYA, KUBOTA, 2002).

Em geral, preparações envolvendo baixo valor de pH e baixo teor de água produzem materiais densos com tamanho médio de poros pequeno, diferentemente das preparações com altos valores de pH e altos teores de água, que dão origem a materiais mais porosos. Em condições de catálise ácida, a reação de condensação ocorre preferencialmente entre os grupos silanóis localizados em monômeros ou no final de cadeias poliméricas. Tal processo leva à formação de géis constituídos de cadeias poliméricas lineares entrelaçadas, as quais, após a secagem, formam uma matriz de baixo volume de poros. No entanto, sob condições reacionais básicas, a condensação ocorre, preferencialmente, entre os oligômeros altamente ramificados, os quais levam à formação de géis particulados que, após o processo de secagem, produzem materiais com alta porosidade (ALFAYA, KUBOTA, 2002). A Figura 1 apresenta de forma esquemática as principais etapas envolvendo o processo sol-gel, e as diferentes configurações que podem ser dadas aos materiais obtidos por meio desse processo.

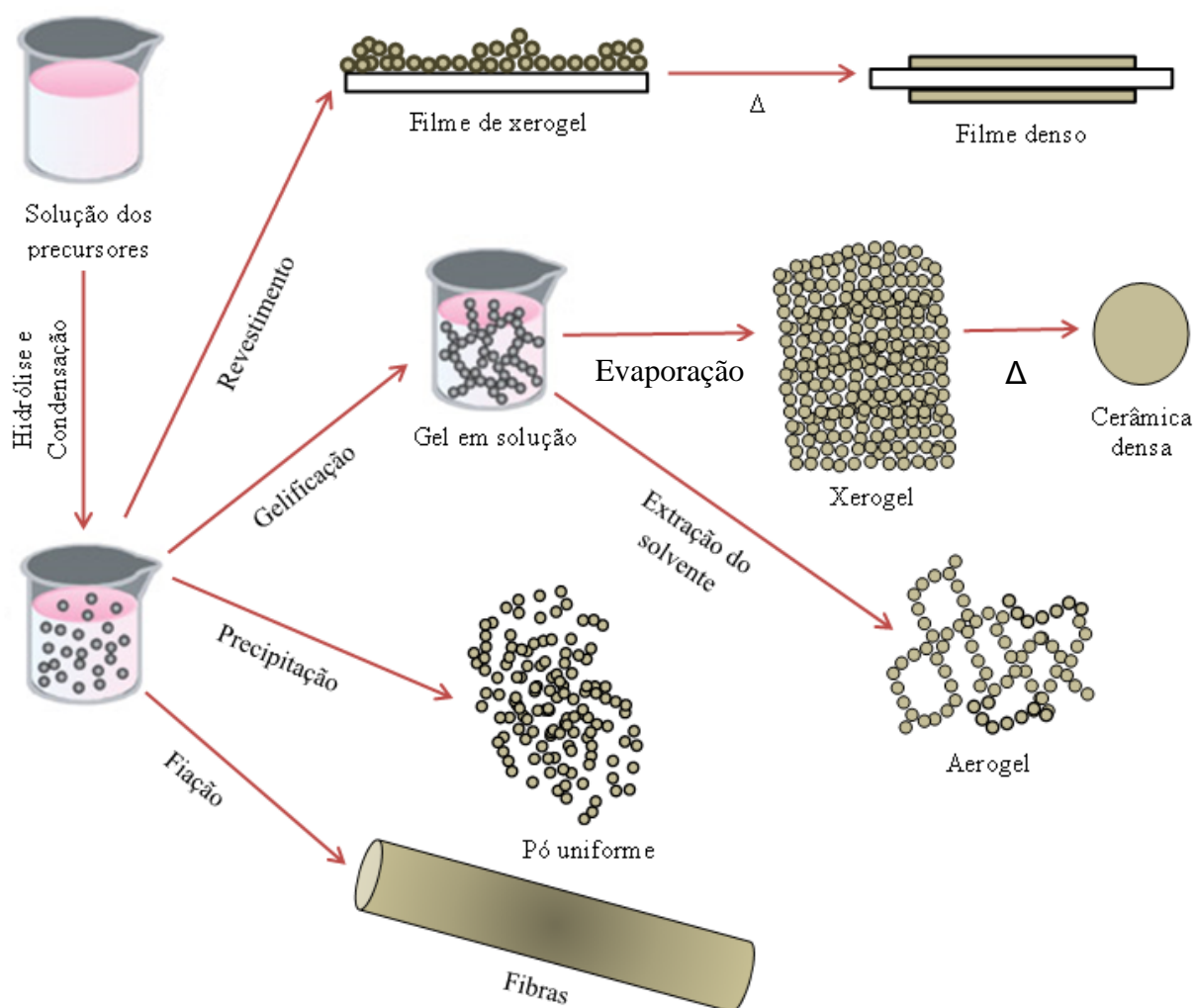


Figura 1: Esquema ilustrativo das etapas do processo sol-gel, e as diferentes configurações dos materiais obtidos pelo mesmo. Fonte: Adaptado das referências (RA, 2016), (PILLAI, HEHIR, 2017).

É importante salientar também que, outro fator que influencia muito nas velocidades das reações de hidrólise e condensação é o tamanho do grupo alcóxido, devido a fatores estéricos. O aumento no tamanho desse grupo e um maior número de ramificações acarretam em uma diminuição da velocidade de reações de hidrólise (ALFAYA, KUBOTA, 2002).

Assim, diante das principais diferenças estruturais anteriormente apresentadas, para obter-se uma matriz compacta, com baixo volume de poros (menor que 2 nm de diâmetro) denominados como microporos, sugere-se que a reação de gelificação seja realizada em meio ácido. O ataque ácido ocorrerá no oxigênio do alcóxido, o qual é mais abundante nas extremidades dos oligômeros, resultando em cadeias que se unem para formar géis poliméricos. Em contrapartida, quando se pretende obter uma matriz com maior porosidade que o gel polimérico, com largas frações de poros entre 2 e 50 nm de diâmetro (mesoporos),

deve-se realizar a reação em meio básico, na qual o gel tende a crescer mais esfericamente formando partículas primárias esféricas. Nesse processo, ocorre o ataque nucleofílico ao silício mais ácido, que é o mais reticulado, por HO^- , para hidrólise, ou por Si-O^- no caso da condensação. O gel referente às partículas primárias é chamado de gel coloidal que após a secagem resultará em matriz mesoporosa (ALFAYA, KUBOTA, 2002).

Com relação à obtenção de materiais compósitos, como o carbono cerâmico, por meio do processo sol gel, na Figura 2 é mostrado um esquema da formação do gel particulado e a incorporação das partículas de carbono no esqueleto de sílica. Primeiramente, ocorre a etapa de gelatinização, na qual forma-se o gel particulado, oriundo da mistura hidrolisada contendo o precursor de silano, o solvente e o catalisador da polimerização. A dopagem com o carbono micrométrico ocorre na etapa posterior à síntese, em que o material é adicionado sobre a mistura hidrolisada, arranjando-se entre os esqueletos da matriz de sílica (SKEIKA *et al.*, 2009).

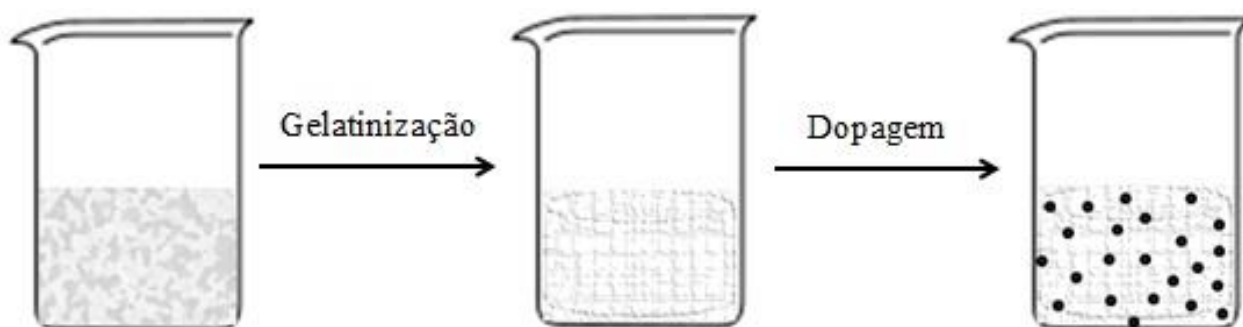


Figura 2: Esquema da transição sol-gel para compósitos de carbono cerâmico: formação de gel particulado e posterior dopagem com as partículas de grafite. Fonte: Adaptado da referência (SKEIKA *et al.*, 2009).

2.5. NANOPARTÍCULAS DE PRATA (AgNPs)

Conforme citado anteriormente, existem diferentes processos para modificação de materiais a serem aplicados como eletrodos de trabalho em estudos eletroquímicos. Além dos processos de modificação, existem diversos tipos de materiais modificadores de eletrodos, e essa ampla variedade torna possível a atuação desses dispositivos em um amplo campo de aplicações. Dentre os vários tipos de materiais modificadores, merecem reconhecimento pelo seu grande destaque os materiais nanoestruturados, em especial, as nanopartículas metálicas (HERNÁNDEZ *et al.*, 2002), (LUO *et al.*, 2006).

A nanopartículas de metais nobres como ouro, platina e prata, por exemplo, são constantes temas de um número crescente em publicações, principalmente em eletroanalítica, devido às suas propriedades eletrocatalíticas e eletrônicas. Quando utilizadas na modificação de eletrodos, as nanopartículas metálicas contribuem com propriedades que tornam esses dispositivos mais interessantes e eficientes na detecção de analitos desejados, pois fornecem maior área superficial, melhoram a seletividade e sensibilidade, além de exibirem atividade catalítica e propriedades ópticas diferenciadas (DE LIMA, 2016).

O uso dos EQMs com nanopartículas metálicas permite que ocorra a diminuição do sobrepotencial que alguns analitos possuem (GOLINELLI, 2015). Este consiste em um potencial adicional ao potencial formal E° do analito, e é necessário para vencer a barreira de ativação da eletrólise de um determinado sistema eletródico, mantendo a reação em uma determinada velocidade. Com a diminuição do sobrepotencial, minimiza-se o nível de interferentes nas análises, aumenta-se a velocidade de certas reações químicas, e contribui-se para uma melhor seletividade e sensibilidade do eletrodo de trabalho (HOFFMAN, 2006).

Em situações em que o analito apresenta uma reação redox consideravelmente lenta na superfície do eletrodo, a aplicação de um eletrodo quimicamente modificado é de extrema importância (HOFFMAN, 2006). A modificação com nanopartículas metálicas possibilita tornar essa reação mais rápida, devido à presença de espécies eletroquimicamente ativas que possibilitam a mediação da transferência de elétrons, diminuindo a velocidade com que a reação ocorre e, conseqüentemente, diminuindo o sobrepotencial de ativação da reação (DE LIMA, 2016).

Entre as nanopartículas de metais nobres, as nanopartículas de prata têm sido o foco de pesquisadores nas últimas décadas, especialmente por oferecerem desejável substrato para a preparação de EQMs, devido às características de diâmetro de pequenos grânulos, grande área superficial específica, bem como a capacidade de rápida transferência de elétrons (DE LIMA, 2016). A prata apresenta propriedades únicas atribuídas à classe de metais a qual pertence, como por exemplo, excelente condutividade, estabilidade química, além de alta atividade catalítica. Em dimensões nanométricas, esse metal apresenta propriedades químicas, físicas e biológicas diferentes das apresentadas pelo mesmo em dimensões macrométricas (SCHNEID, 2014). As AgNPs possuem boa biocompatibilidade, estabilidade, excelente propriedades ópticas, alta condutividade, baixa toxicidade, além da atividade antimicrobiana, atributos esses que antecipam suas potenciais aplicações em diversas áreas, como a biotecnologia, medicina, eletroquímica (em sensores, imunossensores, e biosensores), e indústrias de

diferentes ramos, como a alimentícia e têxtil, por exemplo (WAQAS *et al.*, 2018), (BUTWONG *et al.*, 2018).

As considerações de custo são muito importantes quando se fabrica um eletrodo para uso em qualquer sistema real. Diferentemente do ouro e da platina, a prata é um material mais barato, e a modificação de materiais com AgNPs, além de conduzir à obtenção de dispositivos seletivos e sensíveis, também diminui consideravelmente o custo dos mesmos, o que é primordial, principalmente para a aplicação desses eletrodos no âmbito industrial (CAMPBELL, COMPTON, 2010).

A produção de AgNPs envolve métodos baseados na redução química de sais de prata em meio aquoso, utilizando um agente redutor como o borohidreto de sódio, por exemplo. Outros métodos de produção dessas nanopartículas incluem irradiação por micro-ondas, decomposição térmica, métodos eletroquímicos, entre outros (DE LIMA, 2016). É importante ressaltar que a presença de um agente estabilizante é um fator muito importante na síntese de nanopartículas metálicas, pois as mesmas formam um sistema termodinamicamente instável, e por isso tendem a se coalescer (DE LIMA, 2016), (SCHNEID, 2014). A coalescência é uma consequência das dimensões nanométricas assumidas por essas partículas. O diminuto tamanho das nanopartículas conduz a um aumento da energia livre (ΔG) do sistema, portanto buscando a diminuição do ΔG , as partículas metálicas sofrem um processo de fusão (SCHNEID, 2014).

Assim, para impedir que o processo de coalescência ocorra, são utilizados agentes estabilizantes que atuam recobrando a superfície das partículas metálicas a fim de evitar que as mesmas sofram esse processo de fusão. A ação desses agentes pode ocorrer através de dois tipos de mecanismo, o estérico (Figura 3 A) e o eletrostático (Figura 3 B). O primeiro evita a coalescência a partir do impedimento estérico realizado pelas cadeias longas dos agentes estabilizantes adsorvidos na superfície das partículas. Através deste mecanismo atuam estabilizantes como surfactantes e polímeros. Já o mecanismo eletrostático caracteriza-se pela adsorção de cargas elétricas na superfície das partículas, formando uma múltipla camada elétrica. O processo de coalescência é então impedido pela repulsão Coulombiana entre as cargas presentes em sua superfície. Tais cargas elétricas podem ser provenientes de contra-íons ou cargas presentes nas moléculas de estabilizantes (SCHNEID, 2014).

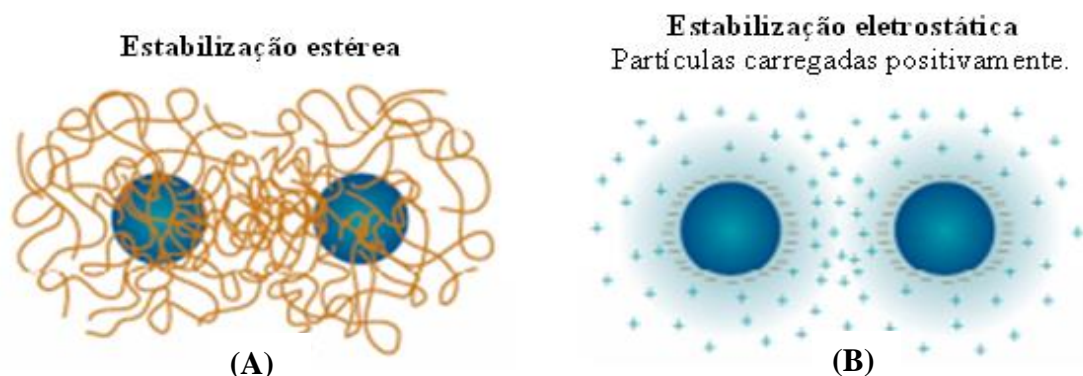


Figura 3: Representação esquemática do mecanismo de estabilização estérea (A) e eletrostática (B) de nanopartículas metálicas (DA SILVA, 2014).

Dentre os estabilizantes mais comumente reportados para nanopartículas metálicas estão polióis (KUO *et al.*, 2004) (JOSEPH *et al.*, 2011), líquidos iônicos (PATIL *et al.*, 2011), (LAZARUS *et al.*, 2012), polímeros (TSUJI *et al.*, 2010), (PANACEK *et al.*, 2006), dendrímeros (GOPIDAS *et al.*, 2003), (RASINES *et al.*, 2009), compostos sulfonados (TAN *et al.*, 2007), (CAO *et al.*, 2010), surfactantes (SOLANKI, MURTHY, 2011), (GROTE *et al.*, 2012), entre outros. Na última década, o Grupo de Pesquisa do Laboratório de Sólidos e Superfícies da UFRGS tem se dedicado ao desenvolvimento de uma série de novos silsesquioxanos que apresentam como componentes orgânicos grupos catiônicos na forma pendente (Figura 4 A) e em ponte (Figura 4 B) (SCHNEID, 2014). Recentemente, o grupo demonstrou que materiais híbridos como os silsesquioxanos iônicos contendo grupos amônio quaternários podem ser utilizados como agentes estabilizantes de nanopartículas de metais nobres, como o ouro (DE MENEZES *et al.*, 2012), (NUNES *et al.*, 2012). Esses materiais apresentam uma apreciável solubilidade em meios com constantes dielétricas elevadas, devido à presença de cargas em suas estruturas, e possibilitam a obtenção de dispersões de nanopartículas metálicas estáveis em meio aquoso (GUSHIKEM *et al.*, 2008), (ARENAS *et al.*, 2003). Tal propriedade é de fundamental importância, pois permite que estes sistemas possam ser aplicados em meios biológicos (SCHNEID, 2014).

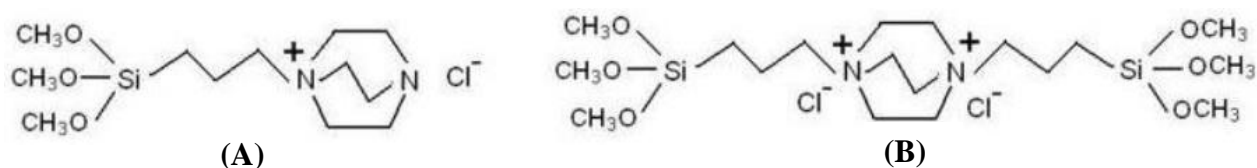


Figura 4: Representações dos precursores organossilanos desenvolvidos no Grupo de Pesquisa do Laboratório de Sólidos e Superfícies, nas formas (A) pendente, o precursor 1-azonia-4-azabicyclo[2,2,2]octano e (B) em ponte, o precursor.1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano. Fonte: (SCHNEID, 2014).

Recentemente foi demonstrado, pela primeira vez, o uso de um silsesquioxano iônico para estabilização de nanopartículas de prata: o silsesquioxano iônico contendo como componente orgânico o grupo catiônico 1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano apresentando como contra-íon o ânion nitrato, denominado de SiDb(NO₃)₂. Além disso, foi comprovado que esse estabilizante atua pelos dois mecanismos de estabilização acima descritos, o eletrostático e o estérico (SCHNEID, 2014).

2.6. SULFAMETOXAZOL E TRIMETOPRIM

Em uma definição ampla, os antibióticos são compostos naturais ou sintéticos, capazes de inibir o desenvolvimento ou causar a morte de fungos ou bactérias. Podem ser classificados como bactericidas, quando levam as bactérias a óbito, ou bacteriostáticos, quando promovem a inibição do crescimento microbiano (GUIMARÃES *et al*, 2010).

A maioria dos antibióticos em uso clínico corresponde aos de origem natural e seus derivados semi-sintéticos. Estes podem ser classificados em: β-lactâmicos, tetraciclina, aminoglicosídeos, macrolídeos, peptídicos cíclicos, estreptograminas, entre outros. Já os antibióticos de origem sintética são classificados em sulfonamidas, fluoroquinolonas e oxazolidinonas (GUIMARÃES *et al*, 2010).

As sulfonamidas, também conhecidas como sulfas, foram testadas pela primeira vez nos anos 1930 como fármacos antibacterianos, e constituíram os primeiros agentes quimioterápicos a serem utilizados na prevenção e cura de infecções causadas por bactérias em humanos. Com a descoberta da penicilina e subsequente desenvolvimento de outros antibióticos, ocorreu uma diminuição na utilização de sulfonamidas por parte dos profissionais prescritores. No entanto, em 1970, introduziu-se no mercado a associação de

sulfametoxazol (SMX) e trimetoprim (TMP), o que aumentou o uso dessa classe de antibióticos na profilaxia e tratamento de infecções bacterianas específicas. Exemplos de aplicação dessa associação consistem no tratamento de pacientes com infecções no trato urinário, e no combate à infecção causada pelo fungo *Pneumocystis carinii* em pacientes portadores do vírus da HIV (NASCIMENTO, 2011).

O sulfametoxazol, 4-amino-N-(5-metilisoxazol-3-il)-benzenosulfonamida (Figura 5A), é um fármaco sulfonamida de amplo espectro, utilizado no tratamento de infecções no trato urinário, pneumonia, bronquite crônica, meningite meningocócica e toxoplasmose (PEREIRA *et al.*, 2015).

O trimetoprim ou trimetoprima, 5-[(3,4,5-trimetoxifenil)metil]-2,4-pirimidinodiamina (Figura 5B), é um derivado das diaminopirimidinas, pertencente à classe de agentes quimioterapêuticos conhecidos como inibidores de dihidrofolato redutase, uma importante enzima bacteriana. É um antibiótico sintético amplamente utilizado na profilaxia e tratamento de infecções urinárias, intestinais e respiratórias (PEREIRA *et al.*, 2015).

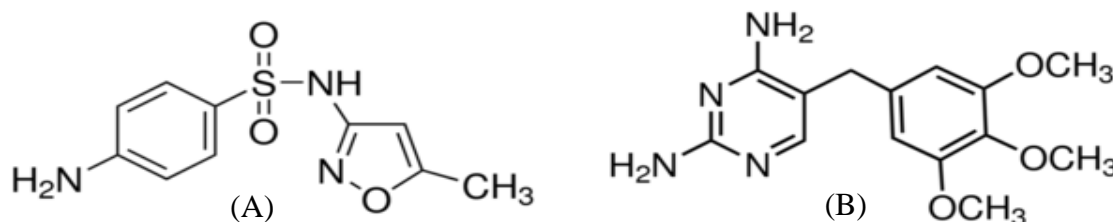


Figura 5: Representação das fórmulas estruturais de (A) sulfametoxazol e (B) trimetoprim. Fonte: Adaptado da referência (BERGAMO, 2013).

As sulfas se combinam com o sistema enzimático que normalmente atua sobre o ácido *p*-aminobenzóico (PABA) para a síntese do ácido fólico, metabólito essencial para o crescimento das bactérias. O SMX é um análogo estrutural do ácido *p*-aminobenzóico, e inibe de forma competitiva a enzima di-hidropteroato sintetase, presente apenas nas bactérias, a qual é responsável pela incorporação do PABA ao ácido di-hidrofolico (ácido fólico). Assim, esse antibiótico bloqueia a síntese do ácido di-hidrofolico, além de diminuir a quantidade de ácido tetrahidrofolico metabolicamente ativo (N^5, N^{10} -metileno-tetra-hidrofolato), um cofator na biossíntese de bases pirimidínicas constituintes dos ácidos nucleicos das bactérias. As bactérias, por sua vez, não utilizam ácidos fólicos pré-formados, e necessitam sintetizá-los a partir do PABA. Por esta razão, o sulfametoxazol se mostra eficiente no combate a

microrganismos desta origem. Porém, sua ação é potencializada quando este é associado ao TMP, que inibe outra importante enzima, a di-hidrofolato redutase, sendo sua afinidade à mesma até 100.000 vezes maior que pela enzima equivalente humana (Guimarães *et al*, 2010), (BERGAMO, 2013).

Assim a trimetoprima potencializa a ação das sulfonamidas, sendo o sulfametoxazol, a sulfa preferida para uma ação altamente sinérgica. Ambos os compostos (SMX e TMP) podem ser encontrados combinados em formulações farmacêuticas na proporção de 1:5 (TMP:SMX), na forma de comprimidos ou suspensão (xarope), para terapia antimicrobiana (BERGAMO, 2013).

3. ESTUDO DE CASO

Atualmente, o mercado farmacêutico vem sendo cada vez mais impulsionado pelas indústrias farmacêuticas, representando uma importante fonte econômica deste setor. Esse ramo industrial sofreu grandes alterações nos últimos anos, pois diante de fatores como a globalização intensiva e o aumento da competitividade, as indústrias farmacêuticas passaram a buscar, constantemente, estratégias para vencer novos desafios e se destacar no mercado global (ROCHA, GALENDE, 2014).

O surgimento das indústrias farmacêuticas ocorreu no final do século 19 e início do século 20. No Brasil, essas indústrias surgiram no período de 1890 e 1950, mais tardiamente quando comparados aos países europeus, que nessa época já tinham avanços notáveis (ROCHA, GALENDE, 2014).

Dados econômicos atuais apontam que o mercado farmacêutico dos Estados Unidos é o mais importante mundialmente, detendo mais de 45% do mercado mundial. Juntamente com o Canadá e o México, representa o maior mercado farmacêutico continental em todo o mundo. Em 2016, a participação dos EUA foi avaliada em cerca de 446 bilhões de dólares norte-americanos. Muitas das principais empresas globais são dos Estados Unidos (LINDSLEY, 2017).

No Brasil, atualmente, existem 456 indústrias farmacêuticas, sendo a maioria dessas empresas localizada na região sudeste (ROCHA, GALENDE, 2014). Em 2016, o mercado total, que inclui a venda de todos os tipos de medicamentos, avançou 12,69%, com 3,5 bilhões de unidades comercializadas. Entre janeiro e junho de 2017, foi vendido mais de 1,8 bilhão de medicamentos, número 3,87% superior ao registrado em igual período de 2016 (NAVARRO, 2017).

Diante do progressivo desenvolvimento produtivo e financeiro desse âmbito industrial, é cada vez maior a preocupação com a qualidade dos medicamentos fabricados, bem como com a satisfação e, principalmente, confiança de órgãos regulamentadores e do consumidor. Esses fatores têm recebido cada vez mais atenção durante a fabricação dos medicamentos (FERNANDES, 2011).

Segundo o decreto nº 79.094, de janeiro de 1977, o controle de qualidade (CQ) na indústria farmacêutica reside no conjunto de medidas destinadas a verificar a qualidade de cada lote de medicamentos e demais produtos, para que satisfaçam as normas de atividade, pureza, eficácia e inocuidade, cumprindo com a qualidade preestabelecida. A realização do CQ é de suma importância para que a qualidade, segurança, eficácia e credibilidade dos

produtos sejam asseguradas junto à população que irá consumir os medicamentos (FERNANDES, 2011).

Entre as principais vantagens associadas ao CQ destacam-se, a otimização de processos, redução de tempo e desperdícios, padronização de procedimentos, além da qualidade do ambiente, dos insumos utilizados e dos produtos finais. Todavia, os deveres da indústria farmacêutica para com a legislação e a população estão muito além deste conceito. Garantir a qualidade contínua, aliada a um serviço adequado e a um custo acessível, se faz necessário. Além disso, a credibilidade do medicamento industrializado exige não somente a qualificação do profissional responsável, mas também, a modernidade das indústrias, qualidade dos serviços e segurança dos produtos (ROCHA, GALENDE, 2014), (BARATA-SILVA *et al.*, 2017).

É importante destacar que o CQ do processo produtivo na indústria farmacêutica deve ser feito durante todas as etapas: na matéria-prima, na produção e no produto acabado, onde este último é o mais relevante, pois, só após a comprovação da qualidade deste produto final é que a empresa poderá liberar o lote no mercado. Além disso, o ensaio realizado nas matérias-primas, no momento em que chegam às indústrias, é de primordial importância, pois nessa etapa verifica-se a identidade e a pureza do insumo, impedindo a probabilidade de produção de medicamento falsificado (FERNANDES, 2011), (AMORIM *et al.*, 2013).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) impõe determinações que devem ser obrigatoriamente seguidas pelas indústrias para garantir a qualidade e segurança dos medicamentos. As últimas obrigatoriedades impostas por este órgão estão definidas pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 17, de 16 de abril de 2010, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação (BPF) de Medicamentos de uso humano. Essa resolução estabelece os requisitos mínimos em estabelecimentos fabricantes desses produtos, a serem observados em todas as operações envolvidas na fabricação dos mesmos (FERNANDES, 2011), (BARATA-SILVA *et al.*, 2017).

O conceito de BPF é definido como um conjunto de normas obrigatórias que estabelecem e padronizam procedimentos e conceitos de boa qualidade para produtos, processos e serviços, visando atender aos padrões mínimos estabelecidos por órgãos reguladores governamentais, nacionais e internacionais, do quais é obrigação zelar pelo bem-estar da sociedade. Assim, um sistema de garantia de qualidade deve assegurar que os requisitos da BPF sejam realizados, sendo que esses abrangem fatores como, o desenvolvimento, a produção, o CQ, as definições de responsabilidades, realização dos controles necessários nas diversas etapas do processo produtivo, calibração de equipamentos,

validação de processos, bem como, a determinação de um sistema de logística para a certificação de que os medicamentos e insumos sejam armazenados, distribuídos e manipulados, de maneira a garantir a qualidade ao longo de todo o prazo de validade dos mesmos. Além disso, é imprescindível a execução de auto-inspeções regularmente, a fim de que sejam avaliadas a efetividade e o cumprimento do sistema de garantia da qualidade da indústria (ROCHA, GALENDE, 2014), (FERNANDES, 2011), (BARATA-SILVA *et al.*, 2017).

Com o avanço da ciência e tecnologia é imprescindível que todo e qualquer medicamento cumpra requisitos básicos essenciais como, segurança, eficácia e qualidade. O primeiro diz respeito aos efeitos colaterais que o medicamento possa vir a causar no paciente. A eficácia relaciona-se à farmacologia do medicamento no paciente, enquanto que, a qualidade visa o controle do medicamento, envolvendo vários testes e ensaios. As farmacopeias são consideradas como compêndios oficiais dos países, e regem os procedimentos para avaliações da qualidade desses produtos bem como sua forma farmacêutica (ROCHA, GALENDE, 2014).

De acordo com trabalhos reportados, existem duas categorias de medicamentos de baixa qualidade: o contrafeito, e o de padrão inferior. O primeiro refere-se a erros deliberados ou fraudes e o segundo, a desvios de qualidade sem dolo proposital. O medicamento considerado contrafeito pode abranger produtos de referência, similares ou genéricos contendo alterações em sua identidade e/ou origem. Essas alterações envolvem, principalmente, a ausência ou insuficiência de componentes ativos, ou mesmo o uso de outros componentes ativos no lugar dos usuais. Tais produtos não apresentam qualquer benefício terapêutico e podem ser responsáveis por causar resistência e, em situações mais críticas, até óbitos (AMORIM *et al.*, 2013).

Portanto, a efetividade dos fármacos em formas farmacêuticas dependerá do delicado trabalho do CQ. Todos os processos vinculados ao exercício do mesmo são de suma importância, visto que qualquer falha no desenvolvimento de um medicamento pode resultar em graves danos para a saúde da população, bem como para a própria indústria fabricante. Assim, os requisitos de qualidade de um medicamento estão intimamente relacionados à maneira com que são executados os procedimentos operacionais dentro da indústria farmacêutica, desde que os mesmos sigam os termos de Boas Práticas de Fabricação dispostos em resoluções de órgãos competentes como a ANVISA (AMORIM *et al.*, 2013).

Por fim, cabe ressaltar que não existe um processo de gestão da qualidade pronto, como um protocolo idêntico para todas as indústrias, uma vez que cada indústria farmacêutica

possui suas próprias características, e as soluções variam de uma empresa para outra (ROCHA E GALENDE, 2014).

4. OBJETIVOS

Este projeto tecnológico tem por objetivo obter um material condutor à base de sílica carbono para aplicação no desenvolvimento de sensor eletroquímico para fármacos.

4.1. Objetivos Específicos

- Sintetizar via método sol-gel um material carbono cerâmico mesoporoso (SiO_2/C).
- Ancorar sobre o material SiO_2/C sintetizado nanopartículas de prata (AgNPs), estabilizadas com silsesquioxano iônico contendo como componente orgânico o grupo catiônico 1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano apresentando como contra-íon o ânion nitrato, com a finalidade de aumentar a área eletroativa e a transferência eletrônica.
- Caracterizar os materiais SiO_2/C e $\text{SiO}_2/\text{C}/\text{AgNPs}$.
- Avaliar a empregabilidade e eficiência do material como sensor para detecção de antibióticos, como sulfametoxazol e trimetoprim.
- Otimizar os parâmetros e condições para análises eletroquímicas.

5. PROPOSTA TECNOLÓGICA

Frequentemente, a química analítica enfrenta desafios provenientes das mais variadas áreas da ciência, sempre com a finalidade de contribuir com o desenvolvimento e estabelecimento de metodologias cada vez mais sensíveis, seletivas, confiáveis, e de baixo custo (CORDEIRO *et al.*, 2008).

As indústrias farmacêuticas operam sob um rigoroso controle de qualidade, que faz parte de um conjunto de ações denominadas Boas Práticas de Fabricação (BPF), dispostas em uma resolução elaborada pela ANVISA, dirigida no sentido de minimizar os riscos inerentes a cada etapa do processo. Por razões bastante pertinentes, o controle de qualidade de produtos farmacêuticos adquire bastante importância, não somente para avaliar os processos de produção, mas principalmente para assegurar o cumprimento de padrões qualitativos e quantitativos que garantam a eficácia e segurança dos medicamentos (ROCHA, GALENDE, 2014).

Pode-se dividir todo o processo de CQ em duas etapas bem características como, o controle de qualidade da formulação durante o processo de produção, e o controle de qualidade do produto final. Para essas duas etapas, existem exigências, por parte dos órgãos reguladores, de métodos de análise que sejam confiáveis, robustos, e que possam ser utilizados rotineiramente para assegurar a qualidade do produto final. Deste ponto de vista, a disponibilização de metodologias analíticas confiáveis e, se possível, rápidas e de baixo custo, mostra-se extremamente importante, particularmente no Brasil, que é um dos países mais consumidores de medicamentos do mundo (CORDEIRO *et al.*, 2008), (SILVA, 2008).

Na área de produção de medicamentos, um recurso terapêutico bastante comum é a associação de dois ou mais fármacos, com o objetivo de otimizar o tratamento e melhorar a adesão do paciente à terapia prescrita. Existem vários exemplos reportados na literatura de associações de fármacos, como hormônios, antimicrobianos, vitaminas, entre outros. Geralmente, esses fármacos caracterizam-se por serem estruturas químicas com forte absorção na região do ultravioleta e/ou infravermelho, sendo necessária uma etapa de separação, anterior à quantificação dos mesmos (SILVA, 2008).

Para as preparações farmacêuticas envolvendo a associação entre sulfametoxazol e trimetoprim, são descritos em Farmacopeias de diferentes países, como a norte-americana (USP, do inglês, *United States Pharmacopoeia*), britânica (BP, do inglês, *British Pharmacopoeia*), brasileira (FB, Farmacopeia Brasileira), e europeia (EP, do inglês, *European Pharmacopoeia*), métodos de análise para caracterização dessa formulação

(SILVA, 2008). Na Farmacopeia Brasileira são descritos três métodos para o doseamento de comprimidos contendo essa associação. São eles (BRASIL, 2010):

1. *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta*: por meio dessa técnica analítica é descrito um procedimento de análise para o doseamento de trimetoprim na associação. O preparo das amostras envolve dois processos de extração com diferentes solventes, clorofórmio e ácido acético. Posteriormente, são realizadas as medidas de absorvância da solução resultante.
2. *Titulação potenciométrica*: esse procedimento é descrito para o doseamento do sulfametoxazol na associação, e envolve a dissolução da amostra em ácido acético glacial e água, e posterior adição de ácido clorídrico. A mesma é resfriada e, posteriormente, titulada com nitrito de sódio.
3. *Cromatografia líquida de alta eficiência*: para o doseamento da associação é descrito um procedimento envolvendo o emprego desse método analítico instrumental. O cromatógrafo utilizado deve ser provido de detector ultravioleta, e a separação dos analitos envolve a cromatografia em fase reversa.

Uma grande variedade de métodos analíticos alternativos aos sugeridos pelas Farmacopeias têm sido desenvolvidos para a determinação de fármacos, como o sulfametoxazol e o trimetoprim, em formulações farmacêuticas (SILVA, 2008). Alguns desses métodos incluem eletroforese capilar, cromatografia de alta eficiência com detecção amperométrica, ou acoplada com espectrômetro de massas e eletrocromatografia micelar (MESHKI *et al*, 2015), (CHASTA, GOYAL, 2015). Entretanto, muitos desses métodos apresentam uma ou mais das seguintes limitações: alto custo, o uso de solventes orgânicos, necessidade de etapas trabalhosas de pré-tratamento de amostra, elevado consumo de tempo, além de empregarem equipamentos caros. Essas desvantagens inerentes tornam inviável a aplicação da análise em tempo real e em *in situ* (CHASTA, GOYAL, 2015).

As técnicas eletroquímicas representam uma valiosa estratégia para superar as limitações acima mencionadas. Em relação à análise de medicamentos, os métodos eletroquímicos oferecem várias vantagens, pois são versáteis, rápidos, não necessitam de pré-tratamento da amostra, possuem alta sensibilidade, além de serem baratos e ecológicos, devido ao uso limitado de substâncias químicas (CHASTA, GOYAL, 2015), (SGOBBI *et al*, 2016).

Embora tenha sido reportado em muitos trabalhos que os métodos eletroquímicos são muito convenientes para a detecção seletiva e sensível de muitos analitos importantes biologicamente, ambientalmente, ou ainda industrialmente, existem poucos estudos

disponíveis sobre a determinação eletroquímica de sulfametoxazol e trimetoprim (*SGOBBI et al*, 2016).

Em vista disso, diante da importância da determinação de antibióticos, como os que envolvem as classes de SMX e TMP, no controle de qualidade da indústria farmacêutica, nesse trabalho procurou-se desenvolver um método simples, de baixo custo, eficiente e com potencialidade para ser aplicado ao CQ desses fármacos. O sensor eletroquímico proposto pode ser construído a partir de um material condutor contendo nanopartículas de prata em sua superfície, o que representa uma excelente alternativa para aplicação em análises de controle de qualidade, pois além de simples, o mesmo é seletivo, sensível e economicamente viável para aplicação em indústrias farmacêuticas.

Pretende-se, também, neste trabalho avaliar os custos da elaboração do dispositivo proposto, uma vez que este apresenta potencial de inovação tecnológica, pois poderá dar origem ao desenvolvimento de dispositivos eletroquímicos facilmente portáteis, com grande interesse no controle de qualidade de fármacos na indústria farmacêutica. Este é um dos grandes diferenciais que tornam o estudo interessante, visto que a demanda de amostras em uma indústria é muito grande, existe a constante busca por métodos de análise rápidos, confiáveis e, principalmente, econômicos, e através do emprego desse dispositivo esses primordiais pré-requisitos industriais poderão ser alcançados.

6. METODOLOGIA

6.1. Obtenção do material carbono cerâmico, $\text{SiO}_2/\text{C}_{\text{grafite}}$

Para a realização desta síntese, foram misturados em um béquer, 5 mL de TEOS (ortossilicato de tetraetila), 5 mL de etanol, 3 gotas de catalisador ácido e 8 gotas de água. A mistura ficou sob agitação mecânica por 1 h. Transcorrido esse tempo, suspendeu-se a agitação, adicionou-se ao béquer 1,35 g de grafite e homogeneizou-se a mistura com bastão de vidro. Em seguida, a mesma ficou no ultrassom por cerca de 2 h e, após esse período, colocou-se a barra de agitação magnética no béquer e manteve-se o mesmo sob agitação enquanto era adicionada à mistura a quantidade final (35 gotas) da solução de catalisador ácido.

Após a adição do catalisador, manteve-se a mistura sob agitação até o momento em que o material se gelificasse por completo. Concluída a gelificação do mesmo, deixou-se o béquer coberto com papel filtro, e em repouso por cerca de quinze dias. Transcorrido esse período, o material gelificado adquiriu a forma de um monolito, como é ilustrado pela Figura 6. O monolito foi retirado do béquer, macerado em gral de ágata e lavado com água e etanol Merck®. Essas lavagens são realizadas para se remover os possíveis resíduos da síntese, em especial, o catalisador ácido.

Após ser lavado, o material foi seco em sistema de vácuo e, depois de seco, foi ativado a uma temperatura de 120 °C, por 2 h, também em sistema de vácuo.



Figura 6: Fotografia do monolito de SiO_2/C obtido por meio do método sol-gel de síntese.

6.2. Preparação do agente estabilizante de AgNPs

O preparo do agente estabilizante iniciou com a síntese do organossilano cloreto de 1,4-bis-3-(propiltrimetoxissilano)diazoniabicyclo[2,2,2]octano. Para a mesma, foram utilizados 8 mmol (0,897 g) de 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO), o qual foi dissolvido em 20 mL de N,N-dimetilformamida, sob atmosfera de argônio. Posteriormente, foram adicionados 16 mmol (2,92 mL) de 3-cloropropiltrimetoxissilano (CPTMS). Esta mistura foi aquecida entre 70 e 80°C, mantida em agitação, e sob atmosfera inerte por 72 h, até a obtenção de um sólido de coloração branca (Figura 7 A). Após o término da reação, removeu-se o sobrenadante e lavou-se o sólido branco obtido com metanol. Em seguida, o mesmo foi seco em estufa por 2 h a 70°C. Esse sólido é o organossilano precursor do componente orgânico do material híbrido.

Na síntese do silsesquioxano 0,7 g do organossilano precursor cloreto de di-3-(propiltrimetoxissilano)1,4-dizoniabicyclo[2,2,2]octano foi dissolvido em 6 mL de formamida, sob constante agitação. Posteriormente, foram adicionados 0,15 mL de água e 1 gota de ácido fluorídrico, sob agitação e aquecimento de 70 °C. Após a total homogeneização do sistema, manteve-se o mesmo em repouso, sob atmosfera aberta e aquecimento constante de 40 °C, onde ocorreu a etapa de gelificação e evaporação do solvente. O sólido resultante é o silsesquioxano cloreto de 1,4-bis-(3-propilsilil)diazoniabicyclo[2,2,2]octano (SiDbCl₂) (Figura 7 B).

Para preparar o silsesquioxano que contém o grupo catiônico 1,4-dizoniabicyclo[2,2,2]octano e o contra-íon nitrato [SiDb(NO₃)₂], realizou-se a troca iônica dos íons cloreto por íons nitrato (Figura 7 C). Assim, o SiDbCl₂ foi lavado com uma solução de NaNO₃ 1 mol L⁻¹ na temperatura inferior a 10 °C. A baixa temperatura provoca uma diminuição da solubilidade do SiDbCl₂ em água, o que permite a troca dos contra-íons por lavagem. O material resultante foi seco sob vácuo, e a eficiência da troca iônica foi avaliada por titulação potenciométrica.

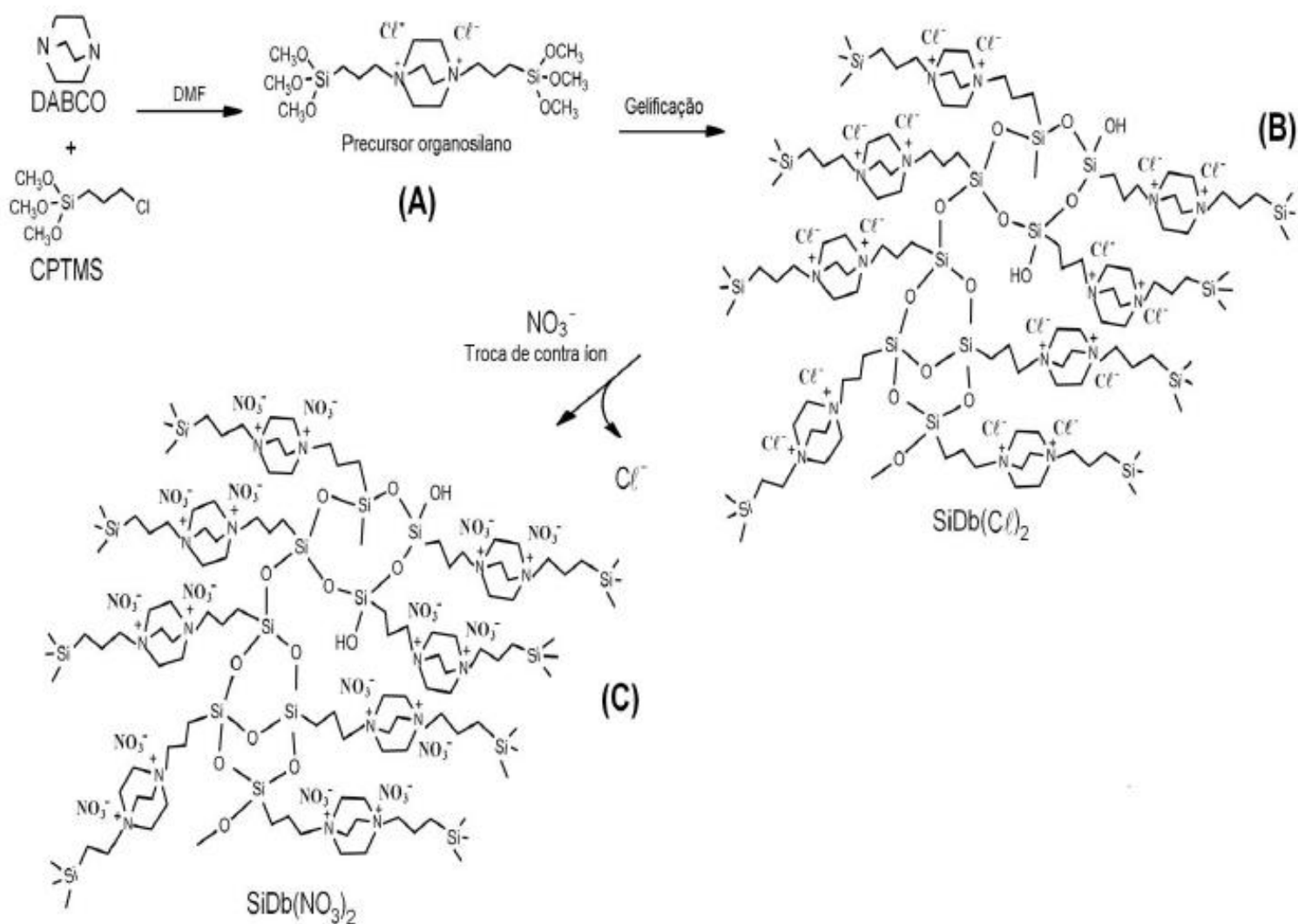


Figura 7: Representação esquemática da síntese do $\text{SiDb}(\text{NO}_3)_2$ (SCHNEID, 2014).

6.3. Preparação da dispersão de AgNPs

Primeiramente, foi dissolvido em água 100 mg de $\text{SiDb}(\text{NO}_3)_2$, sob aquecimento de 65 °C e agitação eventual, por cerca de 3 h. Após a dissolução do estabilizante, foi adicionado como precursor metálico 1 mL de uma solução de AgNO_3 0,05 mol L^{-1} . Por fim, para atuar como agente redutor, foram adicionados 5 mL de uma solução de NaBH_4 0,02 mol L^{-1} , recentemente preparada.

6.4. Imobilização das AgNPs na matriz de $\text{SiO}_2/\text{C}_{\text{grafite}}$

Após o preparo da dispersão de AgNPs, colocou-se em contato com 14 mL da mesma 0,5 g do material SiO₂/C. O sistema foi mantido sob agitação mecânica por 24 h. Transcorrido esse período, removeu-se o sobrenadante e lavou-se o material com água. Em seguida, o mesmo foi seco sob vácuo e calcinado a 170 °C por 2 h. O material resultante foi nomeado como SiO₂/C/AgNPs.

6.5. Montagem dos eletrodos

Foram preparados eletrodos dos materiais de SiO₂/C e SiO₂/C/AgNPs (Figura 8) a partir da mistura de 20 mg dos mesmos com 3 mg de óleo mineral. Em seguida, foram produzidos discos das misturas obtidas, com 6 mm de diâmetro e 1 mm de espessura, empregando-se 2 toneladas de pressão. Esses discos foram colados em tubos de vidro de 10 cm e deixados em repouso por 24 horas, em ambiente livre de luz.



Figura 8: Fotografia das pastilhas obtidas a partir do material SiO₂/C/AgNPs.

6.6. Preparação da solução tampão de acetato de sódio 0,1 mol L⁻¹

A solução tampão foi feita a partir da mistura de duas soluções, denominadas A e B. A Solução A foi preparada para a concentração final de 0,2 mol L⁻¹ de CH₃COOH, e a Solução B de 0,2 mol L⁻¹ de CH₃COONa. Para a preparação de 100 mL da solução A foram necessários 1,14 mL de CH₃COOH, e para a preparação de 500 mL da solução B, foram pesados 8,2 g de CH₃COONa. Por fim, para se obter a solução de pH igual a 5,5, foram misturados 6,8 mL da solução A e 43,2 mL da solução B, e completou-se o volume a 100 mL de água destilada.

6.7. Preparação da solução tampão Britton-Robinson $0,1 \text{ mol L}^{-1}$

Essa solução foi preparada a partir de iguais volumes das soluções de ácido acético glacial $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, H_3PO_4 $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, e H_3BO_3 $0,1 \text{ mol L}^{-1}$. Para o preparo de 250 mL de cada uma das soluções foram necessários 1,43 mL de ácido acético glacial, 1,70 mL de ácido fosfórico, e 1,54 g de ácido bórico. Para preparar 1 L da solução tampão de $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, foram misturados 167 mL de cada uma das soluções constituintes do mesmo, e o pH resultante da mistura foi equivalente a 2,0. Para ajustar o pH dessa solução a 5,5 utilizou-se uma solução de NaOH $0,1 \text{ mol L}^{-1}$.

6.8. Preparação da solução de NaNO_3 $0,5 \text{ mol L}^{-1}$

A solução de eletrólito suporte foi preparada a partir de 0,85 g de NaNO_3 em 20 mL da solução tampão.

7. TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO

7.1. Difração de raios X

O silsesquioxano iônico (SiDbCl_2) foi macerado em graal de ágata, e posteriormente, submetido à análise de difração de raios X, utilizando-se um difratômetro *Siemens* modelo *D500*. A fonte de raios X utilizada foi de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=0,54056$ nm), e ainda empregou-se um gerador de tensão e de corrente de 40 kV e 1,75 mA, respectivamente. O passo da análise foi de 0,05 e tempo de 1 s.

7.2. Espectroscopia na região do UV-Visível

O espectro da dispersão de nanopartículas de prata foi obtido utilizando Espectrofotômetro *UV-160 IPC Shimadzu*, na janela espectral de 200 a 800 nm, e água destilada como amostra de referência.

7.3. Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM)

Devido a problemas técnicos não foi possível realizar análise da dispersão de nanopartículas de prata preparadas no período em que ocorreu a execução desse trabalho. No entanto, serão apresentados neste documento os resultados obtidos na análise de uma dispersão preparada nas mesmas condições, porém em um momento anterior a execução desse trabalho.

Essas imagens foram obtidas utilizando-se um microscópio *JEOL JEM-1220*, operando em 80 kV. A amostra da dispersão de AgNPs utilizada para as imagens de TEM foi preparada adicionando duas gotas sobre uma grid de Cu revestido com carbono, seguida de secagem em condições ambientes. As distribuições do tamanho das nanopartículas de prata foram determinadas utilizando o software ImageJ.

7.4. Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) com Espectroscopia de Energia Dispersiva (EDS)

Foram obtidas imagens de MEV para os materiais SiO_2/C e $\text{SiO}_2/\text{C}/\text{AgNPs}$. Os mesmos foram dispersos em fita condutora dupla-face em um suporte de alumínio. As

imagens foram obtidas utilizando o microscópio eletrônico de varredura com emissão de campo (MEV-FEG) *Zeiss* modelo *Auriga*, equipado com detector de elétrons secundários, de elétrons retroespalhados e para medidas de EDS. As micrografias foram obtidas operando a uma voltagem de aceleração de 15 kV. A análise de EDS foi realizada a partir de uma área determinada do material de SiO₂/C/AgNPs.

7.5. Análise Termogravimétrica

As análises termogravimétricas dos materiais foram realizadas sob fluxo de argônio utilizando *Shimadzu Instrument* modelo *TGA-50*, com taxa de aquecimento de 20 °C min⁻¹, partindo da temperatura ambiente até 895 °C.

7.6. Isotermas de Adsorção e Dessorção de N₂

Os materiais SiO₂/C e SiO₂/C/AgNPs foram caracterizados por isotermas de adsorção e dessorção de nitrogênio. A análise foi conduzida na temperatura do nitrogênio líquido (-196°C) utilizando-se um equipamento *Tristar Krypton 3020 Micromeritics*. As amostras foram previamente tratadas a 120 °C sob vácuo por 10 h. A área superficial específica dos materiais foi obtida empregando-se o método BET (Brunauer, Emmett e Teller), e as curvas de distribuição de tamanho de poros dos materiais foram determinadas utilizando o método BJH (Barret, Joyner e Halenda).

7.7. Medidas Eletroquímicas

Para a realização das medidas eletroquímicas, empregou-se uma cela convencional de três eletrodos. Os discos de SiO₂/C/AgNPs, e SiO₂/C colados em tubos de vidro foram utilizados como eletrodo de trabalho. Estes foram preenchidos com uma pequena quantidade de C_{grafite} (aproximadamente, 1,5 cm do tubo) e neles foi adicionado um fio de cobre para estabelecer o contato elétrico. O eletrodo de referência utilizado foi o de prata/cloreto de prata (Ag/AgCl) e como contra eletrodo foi empregado um fio de platina. Todas as medidas foram conduzidas a temperatura ambiente (25 °C), sob atmosfera de argônio, usando o aparelho *IviumStat Potentiostat/Galvanostat*. O software para tratamento de dados foi o *IviumSoft*.

8. RESULTADOS E DISCUSSÕES

8.1. Caracterização do silsesquioxano iônico

8.1.1. Difratomia de raios X

Para a síntese do $\text{SiDb}(\text{NO}_3)_2$ (Figura 7) primeiramente, obteve-se, a partir de uma reação nucleofílica entre o cloropropiltrimetoxisilano e o DABCO, o precursor organossilano iônico em ponte. Em seguida, com a gelificação do sistema formou-se o silsesquioxano iônico em ponte contendo o grupo catiônico 1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano contendo o contra-íon cloreto. Por fim, realizou-se a troca iônica do ânion Cl^- pelo grupo NO_3^- . Esse processo é pertinente para que se evite, durante a produção da dispersão de nanopartículas, a formação do sal AgCl , que apresenta baixo produto de solubilidade. Por meio da titulação potenciométrica determinou-se a concentração de grupos orgânicos contidos no material híbrido sintetizado, e o resultado obtido corresponde a $1,31 \text{ mmol g}^{-1}$.

O difratograma de difração de raios X do SiDbCl_2 é apresentado na Figura 9. A partir do mesmo podem ser observados três máximos em 2θ igual a 6° , $12,8^\circ$ e 21° . Os dois primeiros picos correspondem a espaçamentos de Bragg de 1,47 e 0,68 nm, que são concordantes com valores já reportados (ARENAS *et al.*, 2008). Esses picos foram atribuídos à organização da estrutura imposta pela presença do grupo orgânico catiônico (ARENAS *et al.*, 2008). O halo em 2θ próximo a 21° é característico da sílica amorfa. O difratograma de raios X do $\text{SiDb}(\text{NO}_3)_2$ possui perfil semelhante ao do material SiDbCl_2 , o que infere que a mudança de contra-íon não interfere na organização do material (SCHNEID, 2014).

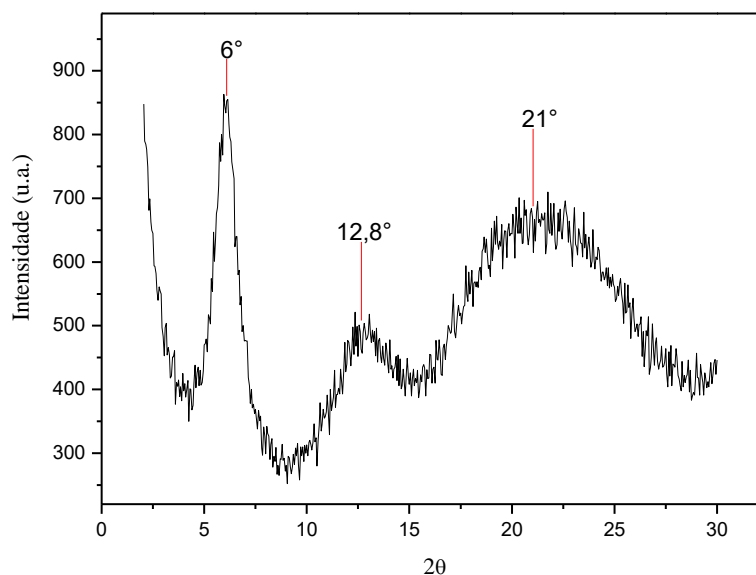


Figura 9: Difratograma de raios X do silsesquioxano iônico SiDbCl_2 .

8.2. Caracterização do Sistema Nanopartículas de Prata/Silsesquioxano Iônico (AgNPs/SiDb(NO₃)₂)

A Figura 10(A) apresenta o espectro de UV-Vis obtido para a dispersão de nanopartículas estabilizadas pelo silsesquioxano iônico SiDb(NO₃)₂. A dispersão (Figura 10(B)) apresentou coloração amarela intensa e um máximo de absorção em 401 nm. Como é revelado no espectro, a presença de uma banda única de absorção próximo a 400 nm indica a formação de AgNPs esféricas com diâmetro médio entre 2-10 nm (XIA *et al.*, 2009). A cor das AgNPs deve-se ao fenômeno de Ressonância de Plasmon, no qual os elétrons da nanopartícula metálica oscilam conjuntamente com a radiação eletromagnética da luz incidente (HENRY *et al.*, 2011). O pico único de absorção é explicado pela alta simetria das partículas esféricas (XIA *et al.*, 2009), (RYCENGA *et al.*, 2011).

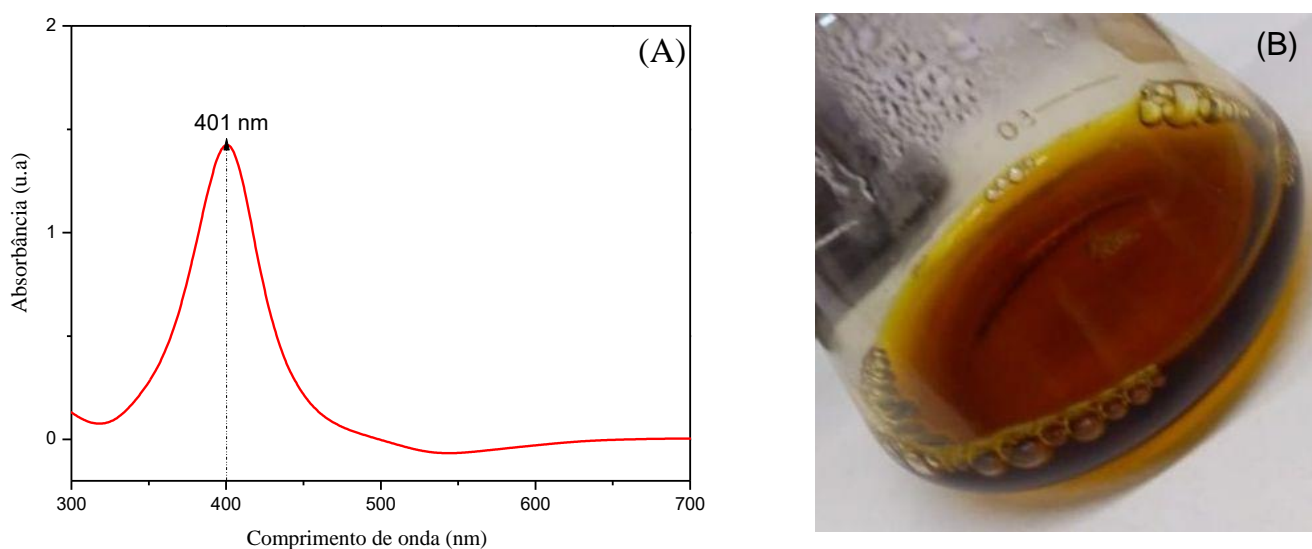


Figura 10: (A) Espectro de absorção na região do UV-Vis da dispersão de AgNPs estabilizadas com SiDb(NO₃)₂. (B) Fotografia da dispersão de AgNPs.

O resultado obtido por espectroscopia na região do UV-Vis pode ser confirmado por imagens de microscopia eletrônica de transmissão (TEM). Na Figura 11A observou-se a presença de AgNPs de forma esférica e esferoides, as quais apresentaram diâmetro médio de 5,7 nm com desvio padrão de 2,0 nm, considerando a população de 454 partículas (Figura 11B). A partir da distribuição de tamanho obtida, observou-se que a dispersão era composta majoritariamente por nanopartículas com diâmetro médio menor que 10 nm, possibilitando assim a inserção das AgNPs no interior dos poros da matriz de SiO₂/C.

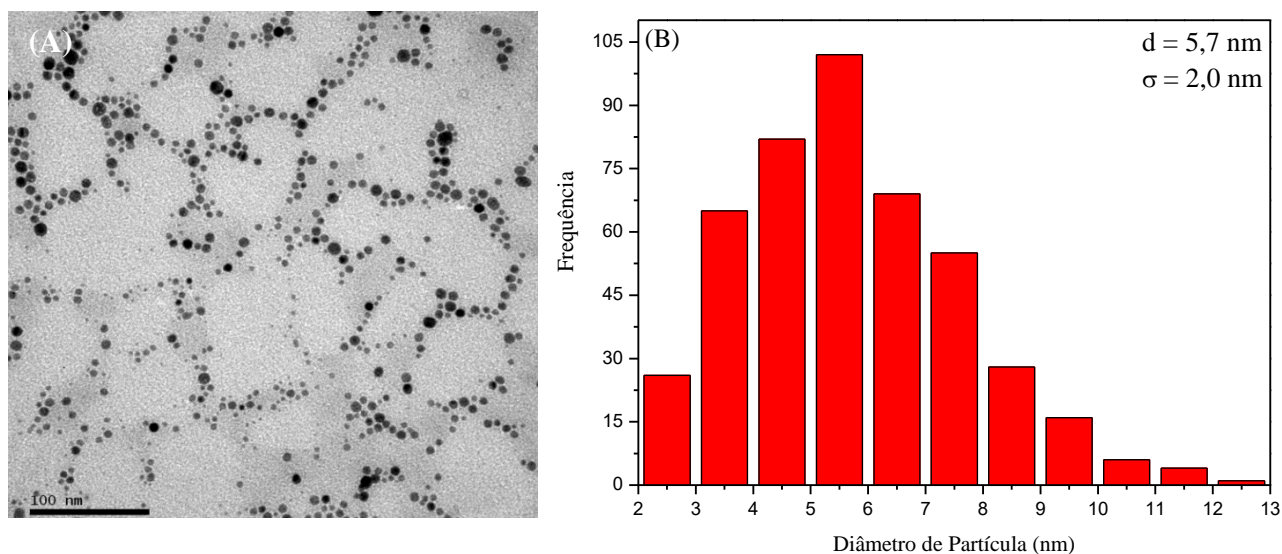


Figura 11: Imagem de TEM e histograma de distribuição de tamanho das AgNPs.

8.3. Materiais carbono cerâmicos SiO_2/C e $\text{SiO}_2/\text{C}/\text{AgNPs}$

8.3.1. Caracterização morfológica e textural

Os materiais SiO_2/C e $\text{SiO}_2/\text{C}/\text{AgNPs}$ foram submetidos à análise de MEV e as imagens obtidas estão apresentadas nas Figuras 12 e 13, respectivamente. Ao obter a imagem com os elétrons retroespalhados do material de SiO_2/C foi possível observar a sílica, como os grãos brilhantes, e as regiões opacas que são o carbono. Esse resultado evidencia a formação do compósito carbono cerâmico com a sílica e o carbono presentes.

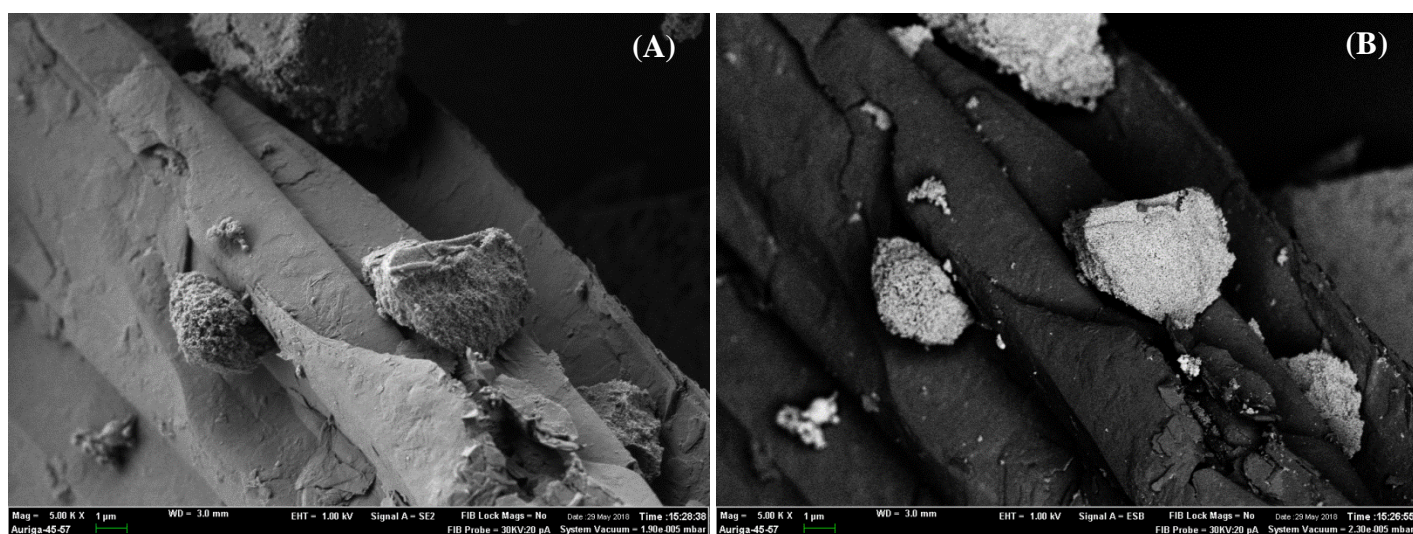


Figura 12: Imagens de MEV do material de SiO_2/C obtidas com magnificação de 5000 vezes, (A) adquirida com elétrons secundários e (B) adquirida com elétrons retroespalhados.

Nas imagens obtidas para o material de $\text{SiO}_2/\text{C}/\text{AgNPs}$ (Figura 13), também com os elétrons retroespalhados, as nanopartículas de prata podem ser distinguidas pelos pontos brancos densos e brilhantes. Além disso, é possível observar que as mesmas estão dispersas pela superfície do material.

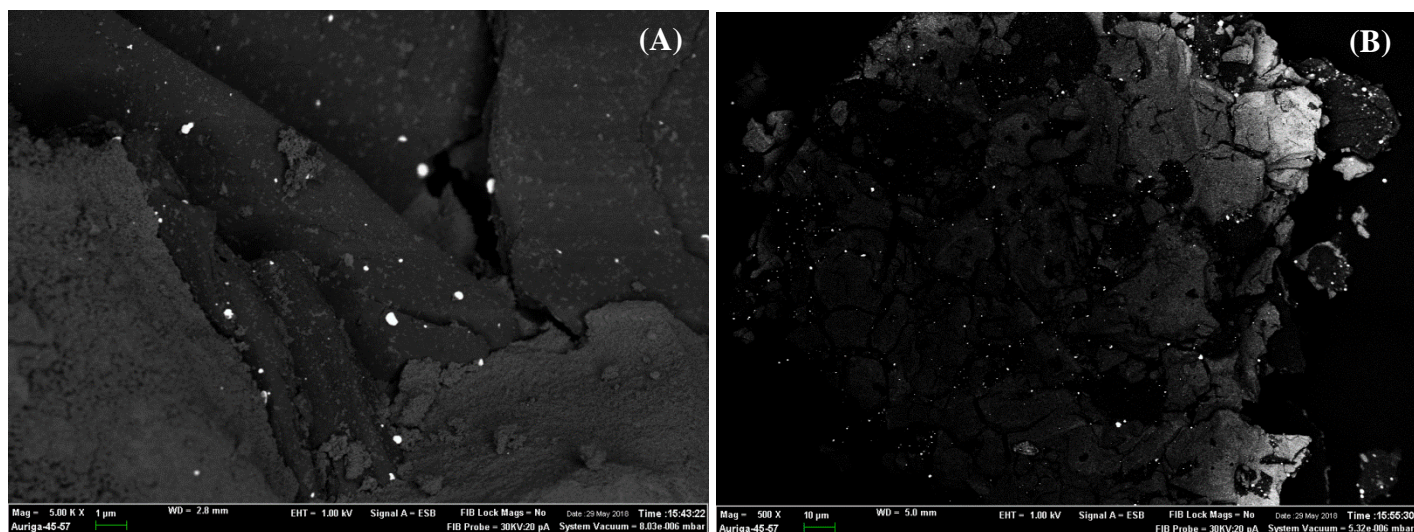


Figura 13: Imagens de MEV do material de $\text{SiO}_2/\text{C}/\text{AgNPs}$ obtidas com magnificação de (A) 5000 vezes e (B) 500 vezes.

A Figura 14 (B) apresenta o espectro de EDS obtido para a região assinalada na Figura 14 (A) do material $\text{SiO}_2/\text{C}/\text{AgNPs}$. Por meio dos resultados obtidos, é possível afirmar que os pontos densos e brilhantes são, de fato, correspondentes às nanopartículas de prata, devido ao aparecimento de raio X característico de prata no espectro.

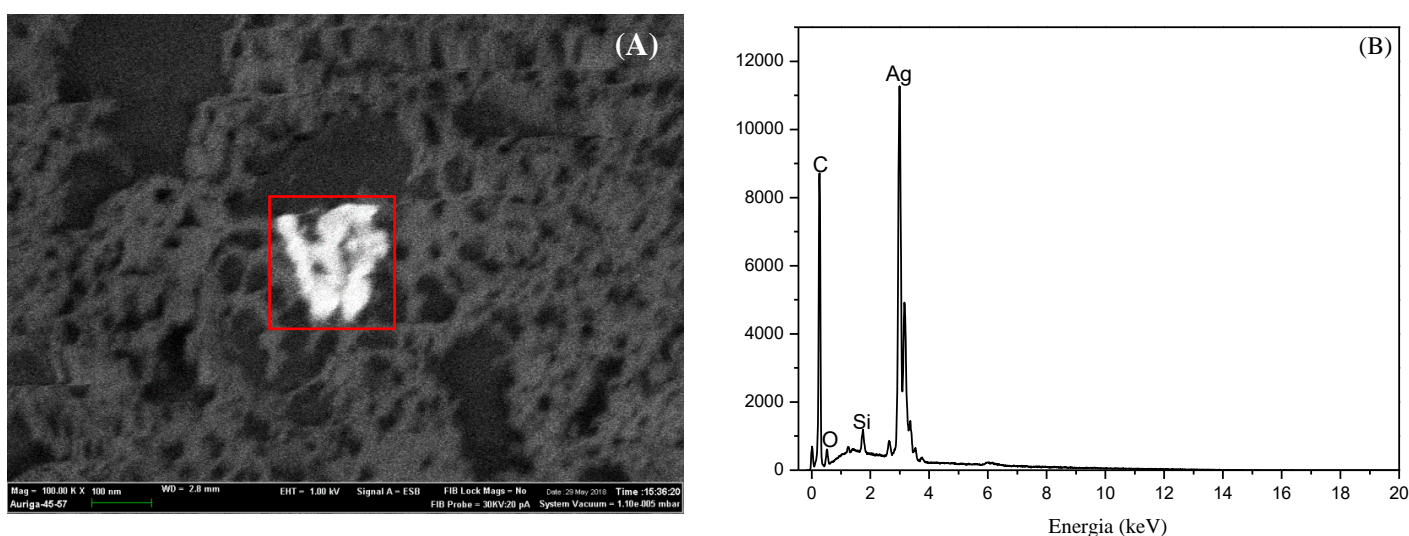


Figura 14: (A) Região da imagem que resultou no espectro (B) obtido pela análise de EDS para o material $\text{SiO}_2/\text{C}/\text{AgNPs}$.

Através das isotermas de adsorção e dessorção de N_2 , obtidas na temperatura de ebulição do nitrogênio líquido, foram investigadas as características texturais dos materiais. As isotermas de N_2 e a distribuição de tamanho de poros obtidos pelo método BJH estão apresentados na Figura 15. Observando-se os resultados obtidos, é possível identificar ambas as isotermas como tipo IV (Figura 15(A)), características de materiais mesoporosos (GREGG *et al*, 1982), resultado do uso do fluoreto como catalisador do método sol-gel. Na Figura 15(B) estão apresentadas as distribuições de diâmetro de poro obtidas pelo método BJH, onde é possível observar que ambos os materiais apresentam máximo da distribuição localizado próximo a 23 nm. Os resultados obtidos permitem ainda constatar que a presença das AgNPs não produz alterações marcantes nos diâmetros de poros, todavia uma diminuição no volume de poros pode ser observada nos dados apresentados na Tabela 2. Esta alteração também é um indicativo da imobilização das AgNPs no xerogel de sílica carbono.

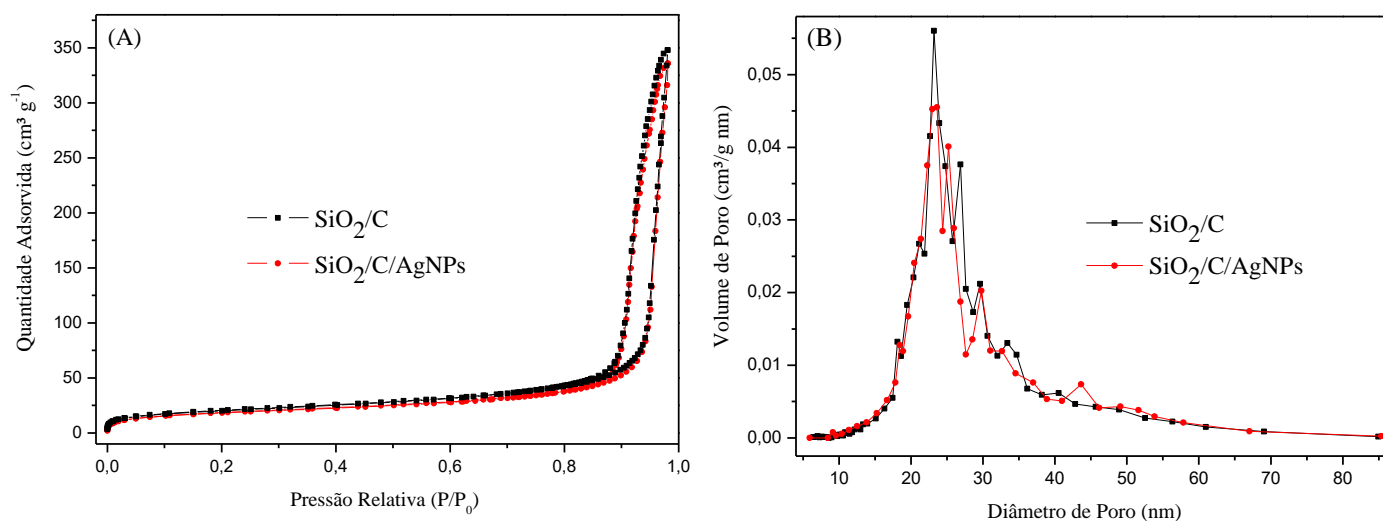


Figura 15: (A) Isotermas de adsorção e dessorção de N_2 e (B) Curvas de distribuição de tamanho de poros para os materiais SiO_2/C e $SiO_2/C/AgNPs$.

Tabela 2: Dados obtidos para a caracterização dos materiais por isotermas de adsorção e dessorção de nitrogênio.

Material	S_{BET} ($\pm 5 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$)	Volume de Poro ($\pm 0,001 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$)
SiO_2/C	72	0,532
$SiO_2/C/AgNPs$	65	0,513

8.3.1.1. Curvas termogravimétricas – TGA

A Figura 16 apresenta as curvas termogravimétricas do material SiO_2/C e $\text{SiO}_2/\text{C}/\text{AgNPs}$, e na Tabela 3 estão apresentados os valores de perda de massa obtidos na faixa de temperatura de 150 a 800 °C. As análises foram feitas em duplicata devido ao compósito apresentar dispersão em nível micrométrico. As perdas de massa observadas no intervalo de temperatura entre a ambiente e 150 °C são relativas à dessorção de moléculas de água. Na faixa de temperatura de 150 a 800 °C as perdas de massa são decorrentes da desidroxilação dos grupos silanóis da superfície da sílica que acontecem em ambos os materiais. Entretanto, um aumento nos valores de perda de massa foi observado para o material contendo AgNPs ($\text{SiO}_2/\text{C}/\text{AgNPs}$), e pode ser atribuído à decomposição dos grupos orgânicos do silsesquioxano utilizado como estabilizante.

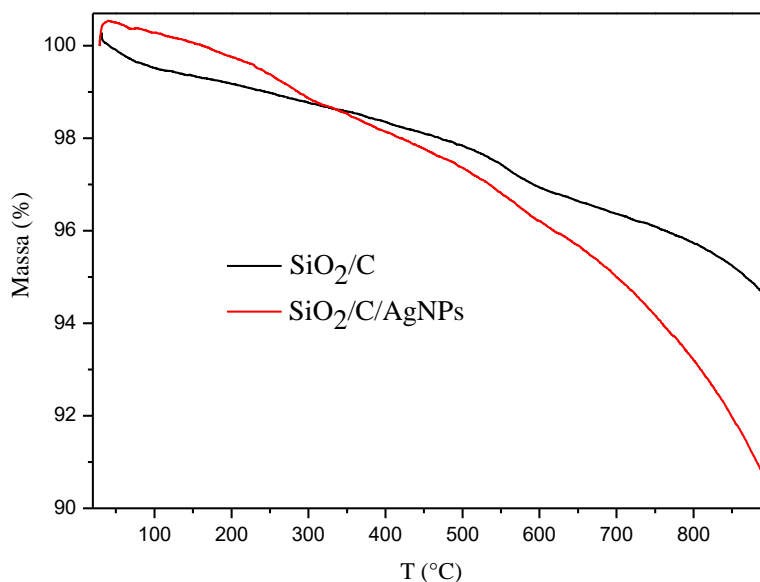


Figura 16: Curvas termogravimétricas dos materiais.

Tabela 3: Resultados da análise termogravimétrica dos materiais

Material	0 – 150 °C	150 – 600 °C	150 – 650 °C	600 – 895 °C	650 – 895 °C
SiO_2/C	0,650	2,413	2,710	2,357	2,060
$\text{SiO}_2/\text{C}/\text{AgNPs}$	0,759	4,043	4,557	5,093	4,579

8.4. Caracterização eletroquímica

8.4.1. Efeito da solução tampão

Inicialmente, foram feitos estudos eletroquímicos de voltametria cíclica (VC) para os materiais SiO_2/C e $\text{SiO}_2/\text{C}/\text{AgNPs}$ em duas diferentes soluções tampão (acetato de sódio, e Britton-Robinson), comumente reportadas na literatura para análise de analitos como o sulfametoxazol (SMX) e trimetoprim (TMP), buscando-se definir as melhores condições de análise para o eletrodo de trabalho desenvolvido. A Figura 17 apresenta os VCs obtidos para os dois tampões estudados.

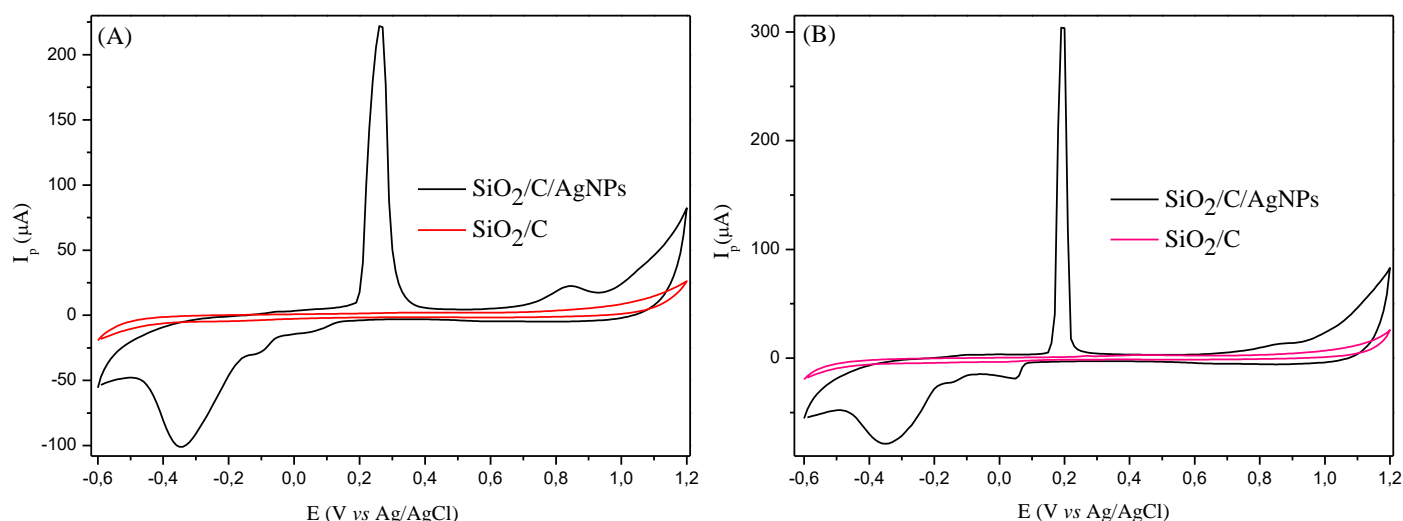


Figura 17: VCs dos materiais SiO_2/C e $\text{SiO}_2/\text{C}/\text{AgNPs}$ com $v = 20 \text{ mV s}^{-1}$ em: (A) tampão acetato de sódio $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ $\text{pH} = 5,5$ e em (B) tampão Britton-Robinson $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ $\text{pH} = 5,5$.

Nos VCs obtidos em ambos os tampões é possível observar os picos característicos das reações de oxirredução da prata no material, sendo esse mais um indício da ancoragem das AgNPs na matriz de sílica carbono. Em tampão acetato, o pico de oxidação da prata ocorre em $0,26 \text{ V}$, e o de redução em $-0,34 \text{ V}$. No tampão Britton-Robinson (BR), o pico de oxidação da prata desloca-se para potenciais menores, pois ocorre em $0,20 \text{ V}$, e o pico de redução apresentou uma ligeira deslocalização para potenciais mais negativos, ocorrendo em $-0,35 \text{ V}$. Além disso, cabe ressaltar que em tampão BR os picos característicos da prata são mais intensos e a intensidade do pico que ocorre em aproximadamente $0,84 \text{ V}$ é menor. Acredita-se que presença desse pico é devido à formação de algum composto de prata na superfície do material.

8.4.2. Efeito do pH

Foi estudado também o comportamento do material em diferentes valores de pH de cada uma das soluções tampão. A faixa de pH estudada foi de 4,5 a 6,0, e VCs obtidos são apresentados na Figura 18. A partir dos VCs obtidos nesse estudo, observa-se que em pH 5,5, os picos característicos da prata são mais intensos. Observou-se que durante as medidas em pH 6,0 em tampão acetato ocorreu uma significativa diminuição da intensidade de corrente da prata devido a um processo de lixiviação das mesmas da superfície do eletrodo.

Como último teste para decisão do definitivo pH e da solução tampão mais adequados, foram realizados estudos por VC do comportamento do SMX nesses tampões na restrita faixa de pH de 4,5 a 5,0, e os resultados obtidos encontram-se na Figura 19.

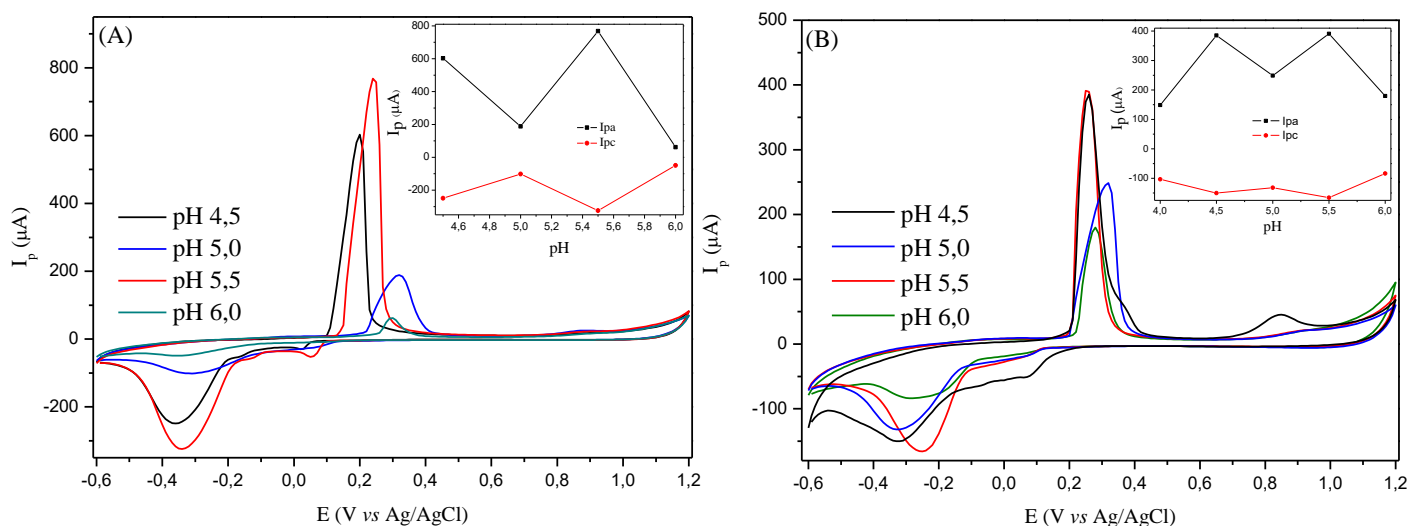


Figura 18: Estudo de pH realizado com o material $\text{SiO}_2/\text{C}/\text{AgNPs}$ nas soluções tampão estudadas. Em (A) VCs do material em diferentes valores de pH da solução tampão de acetato de sódio. Em (B) VCs do material em diferentes valores de pH da solução de BR, $v = 20 \text{ mV s}^{-1}$. Figura inserida: Variação das correntes e pico anódico e catódico com o pH da solução.

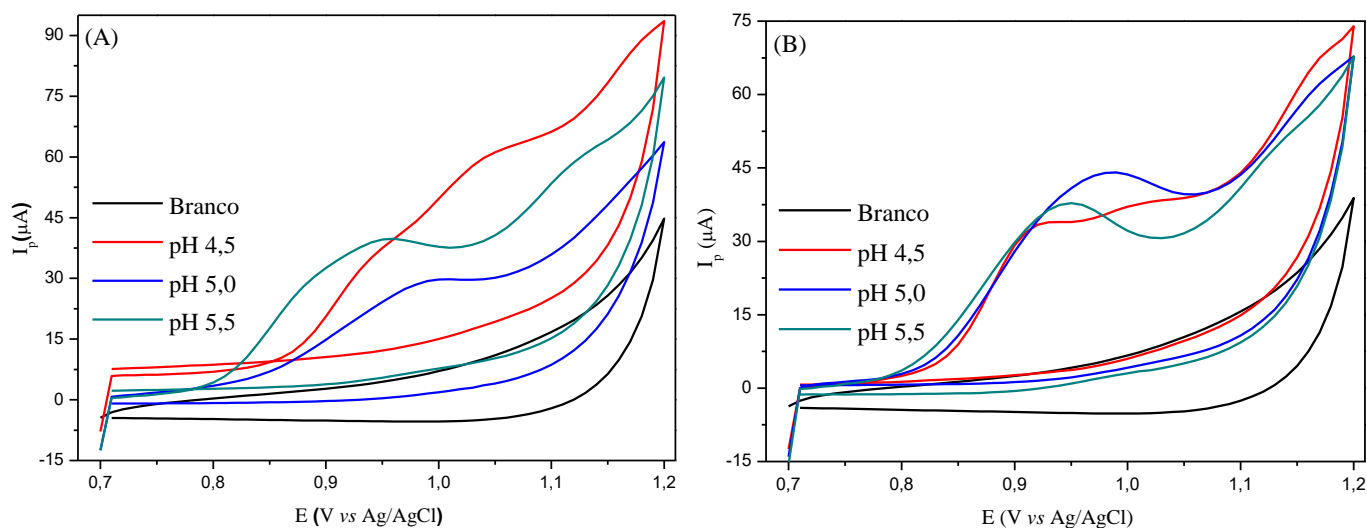


Figura 19: Resposta do material de $\text{SiO}_2/\text{C}/\text{AgNPs}$ frente à adição de $99 \mu\text{mol L}^{-1}$ de sulfametoxazol em diferentes pHs para a solução tampão de (A) acetato de sódio, e (B) tampão BR $v= 20 \text{ mV s}^{-1}$.

A resposta do SMX em diferentes valores de pH para cada uma das soluções tampão foi avaliada por voltametria cíclica a partir da adição de $99 \mu\text{mol L}^{-1}$ desse analito (Figura 19 (A) e (B)). Observa-se que em tampão BR a intensidade do pico de oxidação do analito foi maior, e os picos são mais definidos do que aqueles obtidos em tampão acetato de sódio. Assim, escolheu-se a solução de BR $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ em pH 5,5 para realizar as demais análises de caracterização eletroquímica do material de SiO_2/C , bem como para estudar eletroquimicamente a aplicabilidade desse sensor na detecção de SMX e TMP.

8.4.3. Efeito da velocidade de varredura

A Figura 20 apresenta os VCs do eletrodo $\text{SiO}_2/\text{C}/\text{AgNPs}$ em diferentes velocidades de varredura, de 5 a 200 mV s^{-1} .

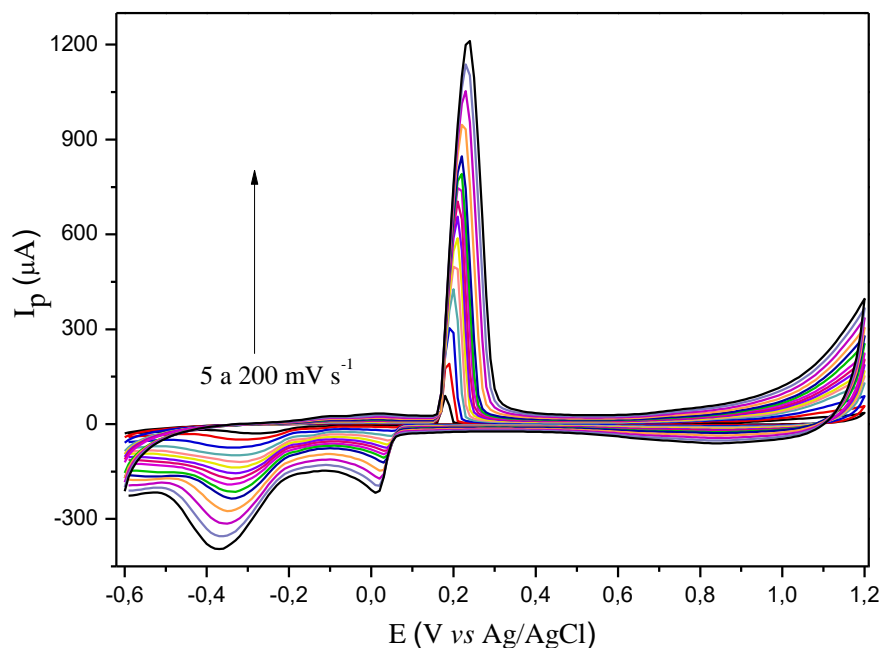


Figura 20: VCs do material $\text{SiO}_2/\text{C}/\text{AgNPs}$ em BR $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, pH 5,5, na faixa de velocidades de varredura de 5 a 200 mV s^{-1} .

É possível observar um incremento na separação de pico com aumento da velocidade de varredura sugerindo que o processo envolvido na interface eletrodo solução é *quasi-reversível*. Adicionalmente, os voltamogramas mostram a relação linear entre a raiz quadrada da velocidade de varredura e a intensidade dos picos anódico e catódico, conforme mostrado na Figura 21. As equações das retas obtidas são descritas por:

$$I_{pa} = -99,2 (\pm 10) + 94,1 (\pm 1) v^{1/2} (\text{mV s}^{-1}) \text{ com } R^a = 0,9980 \text{ (Equação 1)}$$

$$I_{pc} = 65,7 (\pm 11) - 30,6 (\pm 1) v^{1/2} (\text{mV s}^{-1}) \text{ com } R^c = 0,9788 \text{ (Equação 2)}$$

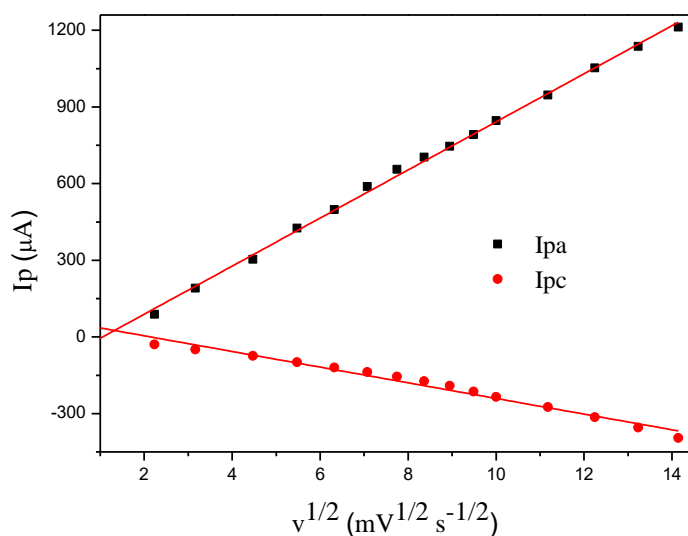


Figura 21: Relação linear entre $v^{1/2}$ e I_{pa} e I_{pc} .

Uma vez que os potenciais de pico anódico e catódico se deslocam com o aumento da velocidade de varredura, comportamento atípico para processos adsorptivos, a relação entre o $\log v$ e $\log i_p$ foi investigada (Figura 22) com o objetivo de confirmar se o processo é controlado por adsorção ou difusão. Neste sentido, na equação da reta obtida, valores de coeficiente angular entre 0,5 e 1,0 implicariam em um processo controlado simultaneamente por difusão e adsorção; já o valor de 0,5 indicaria um processo controlado por difusão. Se a reação é controlada por adsorção, o coeficiente angular deve ser 1,0.

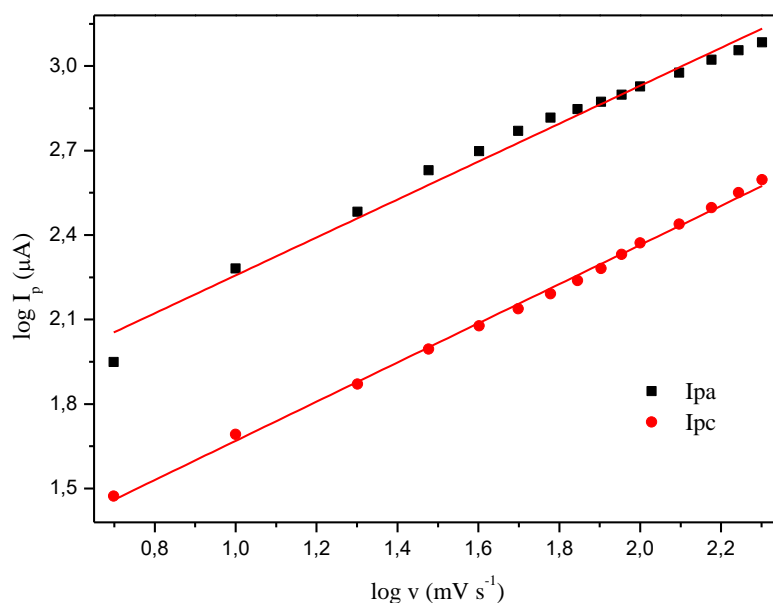


Figura 22: Relação linear entre $\log I_p$ e $\log v$.

$$I_{pa} = 1,6 (\pm 0,05) + 0,67 (\pm 0,03) \log v \text{ com } R^a = 0,9806 \text{ (Equação 3)}$$

$$I_{pc} = 0,97 (\pm 0,02) + 0,69 (\pm 0,01) \log v \text{ com } R^c = 0,9976 \text{ (Equação 4)}$$

Considerando-se os coeficientes angulares obtidos, 0,67 (Equação 3) e 0,69 (Equação 4), pode-se concluir que os processos de oxidação e redução da prata na superfície do eletrodo são controlados por difusão acompanhada de adsorção.

8.5. Aplicação do material $\text{SiO}_2\text{C}/\text{AgNPs}$ como sensor eletroquímico para SMX e TMP

8.5.1. Estudos de voltametria cíclica

Inicialmente, foram avaliadas as repostas dos materiais SiO_2/C e $\text{SiO}_2/\text{C}/\text{AgNPs}$, por VC frente à adição de $99 \mu\text{mol L}^{-1}$ de SMX e $66 \mu\text{mol L}^{-1}$ de TMP. Para isso, a janela de potencial estudada foi reduzida para a região que abrange os potenciais característicos da oxidação desses analitos, de 0,7 a 1,2 V, sendo que o pico de oxidação do SMX aparece na região de 0,90 a 0,95 V, enquanto que o pico de oxidação do TMP parece na região entre 1,0 e 1,1 V. Vale ressaltar que os picos característicos desses analitos podem ser deslocados, devido à interação do analito com a superfície do eletrodo. Assim, conforme o material que constitui o eletrodo de trabalho, esses deslocamentos podem ser para potenciais maiores ou menores.

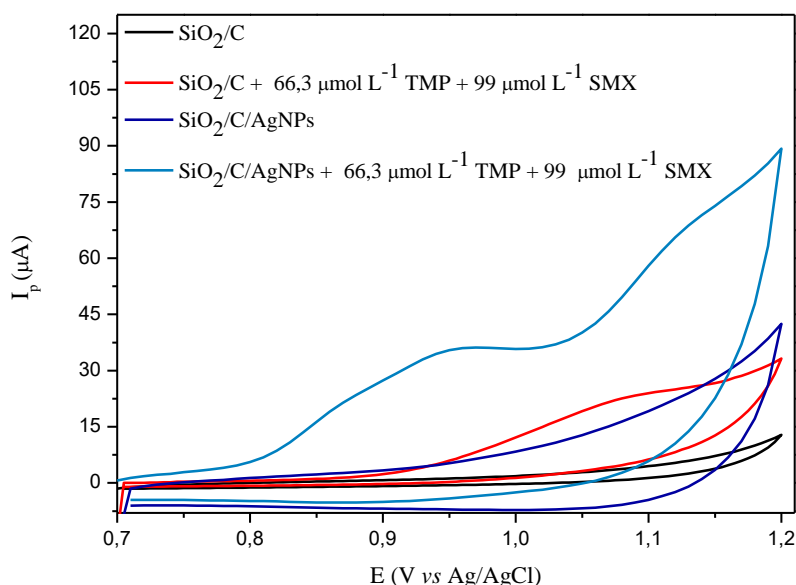


Figura 23: VCs obtidos para os materiais SiO_2/C e $\text{SiO}_2/\text{C}/\text{AgNPs}$ frente a adições de $99 \mu\text{mol L}^{-1}$ de SMX e $66,3 \mu\text{mol L}^{-1}$ de TMP. Em BR $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, pH 5,5, $v = 20 \text{ mV s}^{-1}$.

Na Figura 23 encontram-se os VCs na ausência e na presença de uma mistura de SMX e TMP, os quais permitem realizar uma interpretação qualitativa sobre as respostas dos analitos estudados, visto que os picos, apesar de intensos, são poucos definidos. É possível observar que o VC obtido com o material SiO_2/C , apresenta apenas um pico de oxidação em aproximadamente 1,05 V, entretanto no voltamograma obtido com o material de sílica carbono modificado com AgNPs ($\text{SiO}_2/\text{C}/\text{AgNPs}$), observam-se dois picos anódicos, com maior intensidade, correspondentes à oxidação de SMX em 0,95 V e à oxidação de TMP em 1,15V. Esse resultado é indicativo que o material apresenta capacidade eletrocatalítica para oxidar esses analitos, além de permitir uma separação entre as respostas dos mesmos.

8.5.2. Influência da velocidade de varredura

A Figura 24 apresenta os voltamogramas obtidos na presença de $260,7 \mu\text{mol L}^{-1}$ de SMX (Figura 24 (A)) e $49,5 \mu\text{mol L}^{-1}$ de TMP (Figura 24 (B)) em diferentes velocidades de varredura de 5 a 200 mV s^{-1} .

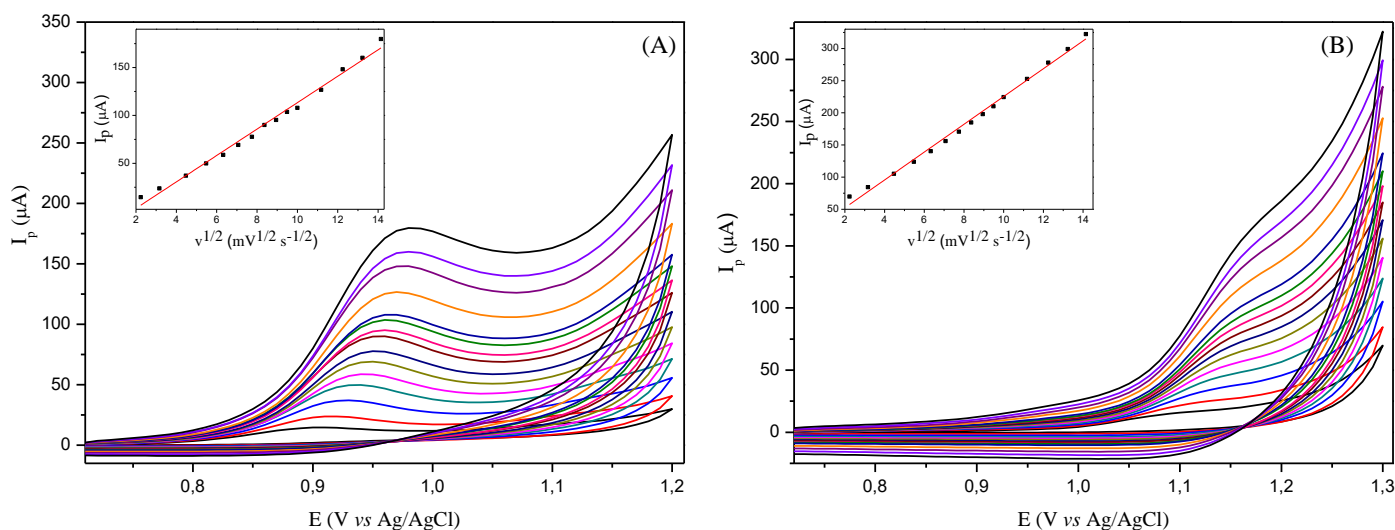


Figura 24: VCs do material $\text{SiO}_2/\text{C}/\text{AgNPs}$ na presença de (A) $260,7 \mu\text{mol L}^{-1}$ de SMX e (B) $49,5 \mu\text{mol L}^{-1}$ de TMP, em BR $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, pH 5,5, na faixa de velocidades de varredura de 5 a 200 mV s^{-1} . Figura inserida:

Relação linear entre $v^{1/2}$ e $I_{p\text{SMX}}$ e $I_{p\text{TMP}}$.

As figuras Inseridas mostram uma relação linear entre a intensidade de pico e a raiz quadrada da velocidade de varredura. As equações das retas obtidas são descritas por:

$$I_{p\text{SMX}} = -24,6 (\pm 3,3) + 13,8 (\pm 0,36) v^{1/2} (\text{mV s}^{-1}) \text{ com } R^{\text{SMX}} = 0,9903 \text{ (Equação 5)}$$

$$I_{p\text{TMP}} = 9,1 (\pm 4,04) + 21,6 (\pm 0,45) v^{1/2} (\text{mV s}^{-1}) \text{ com } R^{\text{TMP}} = 0,9939 \text{ (Equação 6)}$$

Também foi estudada a relação linear entre $\log I_p$ e $\log v$ para ambos os analitos (Figura 25 A e B) as quais são descritas pelas equações 7 e 8 respectivamente. A partir das figuras inseridas na Figura 24 (A e B) pode-se observar o comportamento linear entre a intensidade do pico de oxidação do sulfametoxazol e do trimetoprim com a raiz quadrada da velocidade de varredura, bem como entre o log da intensidade de corrente e o log da velocidade, um indicativo de que o processo de oxidação desses analitos na interface eletrodo-solução é controlado por difusão. Entretanto, observando-se os coeficientes angulares obtidos

(Equações 7 e 8) para o SMX o processo também é acompanhado de adsorção, enquanto que para o TMP é majoritariamente controlado por difusão.

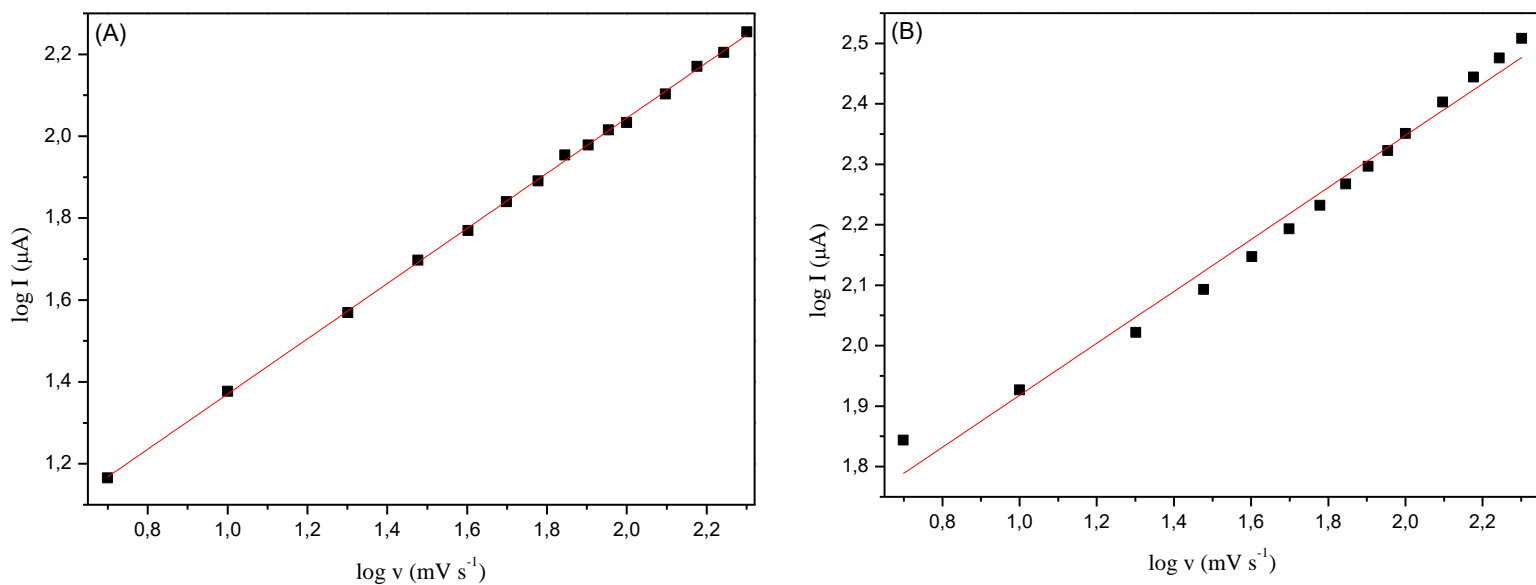


Figura 25: Relação linear entre log I e log v para (A) SMX e (B) TMP.

As equações das retas obtidas são descritas por:

$$I_p = 0,69 (\pm 0,007) + 0,67 (\pm 0,004) \log v \text{ com } R^{SMX} = 0,9995 \text{ (Equação 7)}$$

$$I_p = 1,49 (\pm 0,03) + 0,43 (\pm 0,01) \log v \text{ com } R^{TMP} = 0,9823 \text{ (Equação 8)}$$

8.6. Avaliação da performance, por pulso diferencial, do material SiO₂/C/AgNPs como sensor eletroquímico para SMX e TMP

A aplicabilidade do material $\text{SiO}_2/\text{C}/\text{AgNPs}$ como sensor eletroquímico para detecção de SMX e TMP foi melhor avaliada através de caracterizações envolvendo voltametria de pulso diferencial. A Figura 26 apresenta os voltamogramas de PD obtidos frente a adições consecutivas de SMX e TMP.

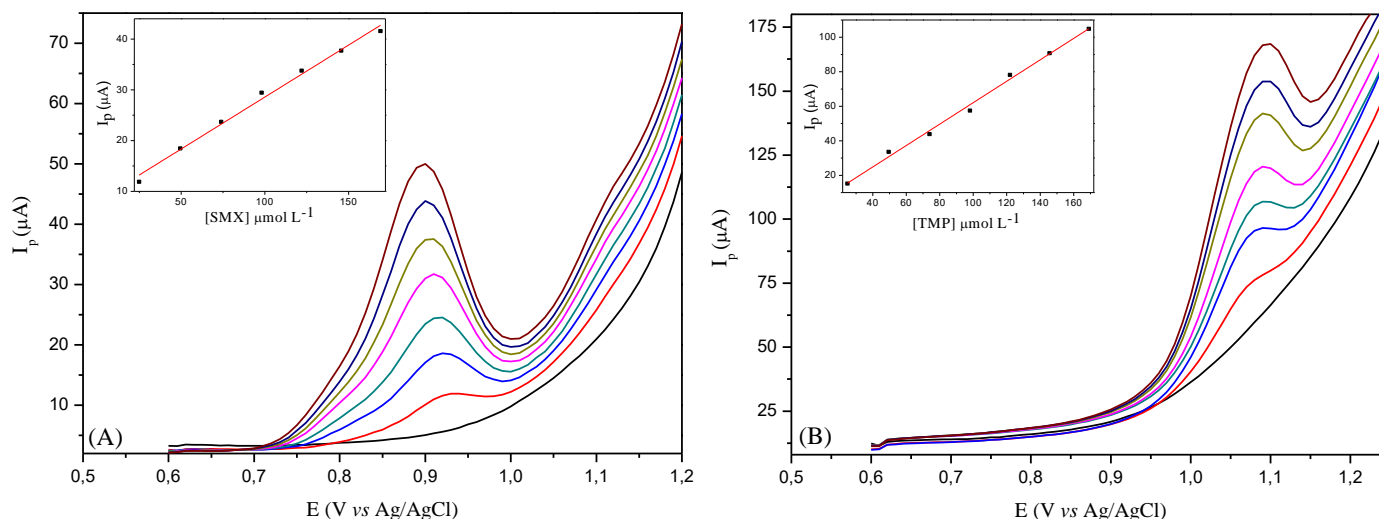


Figura 26: Voltamogramas de pulso diferencial obtidos para o material $\text{SiO}_2/\text{C}/\text{AgNPs}$ frente a adições consecutivas de (A) SMX e (B) TMP na faixa de 24,9 a 169,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$, em BR 0,1 mol L^{-1} $v=20\text{mV s}^{-1}$, e $\text{pH}=5,5$.

A faixa linear estudada foi de 24,9 a 169 $\mu\text{mol L}^{-1}$. As regressões lineares são expressas pelas Equações 9 e 10.

$$I_p = 8,1 (\pm 0,9) + 0,20 (\pm 0,008) [\text{Sulfametoxazol}] (\mu\text{mol L}^{-1}) \quad (\text{Equação 9})$$

$$I_p = 0,032 (\pm 2) + 0,62 (\pm 0,02) [\text{Trimetoprim}] (\mu\text{mol L}^{-1}) \quad (\text{Equação 10})$$

Os valores de R obtidos foram $R^{\text{SMX}} = 0,9905$ e $R^{\text{TMP}} = 0,9942$. Os valores de sensibilidade, obtidos pelo coeficiente angular da regressão linear (*slope*) foram de 0,20 $\mu\text{A} (\mu\text{mol L}^{-1})$ para o SMX e 0,62 $\mu\text{A} (\mu\text{mol L}^{-1})$ para o TMP. Os limites de detecção (LOD) foram calculados pela razão ($3 \times \text{SDb} / \text{Slope}$), onde SDb foi o desvio padrão de medidas do branco, com $n = 10$, e os valores obtidos foram de 0,07 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (70 nmol L^{-1}) para o sulfametoxazol e 0,12 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (120 nmol L^{-1}) para o TMP.

O desempenho do material de carbono cerâmico modificado com AgNPs na detecção eletroquímica do SMX e TMP foi confrontado com diferentes configurações de eletrodos já reportados na literatura, e uma comparação detalhada está apresentada na Tabela 4. Observa-se que o material desenvolvido apresenta valores de limite de detecção comparáveis aos

demais sistemas relacionados à detecção desses analitos. Os valores de LOD do eletrodo de trabalho SiO₂/C/AgNPs são até mesmo superiores que alguns dos apresentados por sistemas mais complexos, como os que envolvem impressão molecular, e por aqueles que contêm outras nanoestruturas, como eletrodos a base de nanotubos de carbono.

Vale ressaltar que os LODS superiores ao apresentado pelo material desenvolvido compreendem sistemas eletroquímicos envolvendo líquidos iônicos, carbono nanoestruturado, enzima, corantes, ou seja, sistemas mais complexos, que necessitam de muitas etapas e custos em seu preparo. Em contrapartida, o material desenvolvido neste trabalho destaca-se por ser relativamente simples e robusto, pois envolve somente a síntese do compósito de carbono cerâmico e o preparo de uma dispersão de nanopartículas metálicas de prata, estabilizadas em um bom agente estabilizante, também de fácil preparo, além de ser um sistema que pode ter sua superfície ativa renovada a cada análise, possibilitando o seu reuso, o que é primordial no âmbito industrial.

Tabela 4: Performance comparativa de diferentes eletrodos na determinação eletroquímica de sulfametoxazol e trimetoprim.

Eletrodo	Faixa linear ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	Limite de detecção ($\mu\text{mol L}^{-1}$)
Sulfametoxazol		
NiO/GO/1M3BIB/CPE^a (SHABANI-NOOSHABADI, ROOSTAEE, 2016)	0,08 – 550	0,04
PDA-MIP^b (TURCO <i>et al.</i> , 2018)	0,8 – 40,75	0,8
MWCNT^c (ARVAND, ANSARI, HEYDARI, 2011)	1,38 – 118,4	0,3948
MIP/BDD^d (ZHAO <i>et al.</i> , 2015)	0,1 - 100	0,0241
Sulfametoxazol		
FeZnO/CPE^e (MESHKI, BEHPOUR, MASOUM, 2015)	2 - 160	0,03
HT-BDD^f (ANDRADE <i>et al.</i> , 2010)	4 – 31,5	0,0651
GCE^g	55 - 395	8,52

(CALAÇA *et al.*, 2014)

Eletrodo	Faixa linear ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	Limite de detecção ($\mu\text{mol L}^{-1}$)
Sulfametoxazol		
TYR-AuNPs-SPCEs^h (ROMÁN <i>et al.</i> , 2016)	20 - 200	0,058
SiO₂/C/AgNPs	24,9 a 169	0,07
Trimetoprim		
HT-BDD^f	0,79 – 6,3	0,063
GCE^g	10,4 - 104	0,931
MIP/graphene/GCEⁱ (DA SILVA <i>et al.</i> , 2014)	1 - 100	0,13
MWCNT/PBnc^j (SGOBBI <i>et al.</i> , 2016)	1-10	0,06
SiO₂/C/AgNPs	24,9 a 169	0,12

^aEletrodo de pasta de carbono (EPC) modificado com um nanocompósito de NiO/grafeno e o líquido iônico brometo de 1-metil-3-butilimidazólio.

^bEletrodo de ouro contendo um filme de polidopamina (PDA) eletrossintetizado com impressão molecular de SMX.

^cEletrodo de pasta de carbono (CPE) incorporado com nanotubos de carbono (CNT) de paredes múltiplas (*multiwalled* – MW).

^dEletrodo de BDD (boron-doped diamond) recoberto com um filme de pirrol (Py) obtido por eletropolimerização, com impressão molecular de SMX.

^eEletrodo de pasta de carbono modificado com ferro dopado de nano-bastões de óxido de zinco.

^fEletrodo de BDD com terminações em hidrogênio pré – tratado catodicamente.

^gEletrodo de carbono vítreo (GCE).

^hEletrodo de carbono serigrafado (*screen-printed* - SPCE) contendo nanopartículas de ouro (AuNPs) depositadas eletroquimicamente, e posteriormente modificados com a enzima tirosinase (TYR).

ⁱEletrodo de carbono vítreo (GCE) modificado com grafeno, recoberto com um filme de pirrol (PY) obtido por eletropolimerização, com impressão molecular de TMP.

^jEletrodo de nanotubos de carbono (CNT) de paredes múltiplas (MW) serigrafado contendo nanocubos (nc) de Azul da Prússia (PB).

9. RELAÇÃO DE CUSTOS

Para estipular os custos inerentes à proposta de sensor eletroquímico apresentada nesse trabalho foram feitas algumas considerações envolvendo a quantidade total de material de sílica carbono produzido na síntese, e a quantidade de dispersão necessária para modificação do mesmo. Assim, considerando-se que são obtidos 2,7 g de material SiO₂/C e que para produção de um eletrodo são necessários 0,02 g de material, podem ser produzidos 135 eletrodos por síntese. Além disso, para cada 0,5 g de SiO₂/C são oferecidos 14 mL de dispersão de AgNPs, para a quantidade total de material obtida pela síntese serão necessários 76 mL de dispersão. Como o volume final de cada dispersão corresponde a 15 mL, três dispersões podem ser produzidas para imobilizar a prata em toda a quantidade de material obtida pela síntese, resultando, assim, em 135 eletrodos de trabalho de SiO₂/C/AgNPs.

Portanto, a Tabela 5 apresenta a relação de todos os reagentes utilizados, tanto na síntese de SiO₂/C quanto no preparo do estabilizante e das dispersões de AgNPs, as quantidades requeridas para obtenção desses materiais, seguindo as considerações matemáticas descritas acima, e o custo associado às mesmas.

Tabela 5: Reagentes necessários e custos relacionados para a produção de 135 eletrodos do sensor proposto.

Componentes	Quantidades	Custos (R\$)
Tubos de vidro	135 unidades	270
Nujol® (óleo mineral)	0,25 mL	0,07
TEOS	5 mL	45,6
Etanol Merck®	5 mL	0,60
Catalisador ácido	Aproximadamente 2 mL	0,29
C _{grafite}	1,35 g	256,2
1,4 -diazabicyclo[2,2,2]octano	0,897 g	6,42
N,N – dimetilformamida	20 mL	41,4
CPTMS	2,92 mL	7,48
Fomamida	6 mL	64,8
NaNO ₃	84,98 g	54,7
AgNO ₃	0,849 g	4,86
NaBH ₄	0,0189 g	0,59
CH ₃ COOH glacial	5,15 mL	3,40
H ₃ PO ₄	6,15 mL	30,14
H ₃ BO ₃	5,56 g	9,17
	TOTAL	795,70

Os valores apresentados se baseiam nas seguintes referências de custo:

- Tubo de vidro para colagem dos eletrodos (10 cm): apresenta o valor de R\$ 2,00 por placa. Para produção de 135 sensores foram necessários 135 tubos.
- Óleo mineral Nujol®: Para cada eletrodo, são necessários 0,0033 g desse material. O valor encontrado comercialmente para 120 mL foi de R\$ 33,83.
- TEOS (marca *Sigma Aldrich*): o valor encontrado comercialmente para 25 mL desse reagente foi de R\$ 228,00.
- Etanol Merck®: o valor encontrado comercialmente para 1 L foi de R\$ 119,00.
- Catalisador ácido: é constituído de uma mistura de duas soluções ácidas de concentração conhecidas, porém não serão reveladas as identidades dos mesmos por motivos de patenteamento do protocolo de reação desenvolvido no Laboratório de Sólidos e Superfícies. Os valores obtidos comercialmente para cada ácido que compõe essa solução foram de R\$ 287,00 para 500 mL de um, e R\$ 83,00 para 1L do outro.
- Cgrafite (marca: *Sigma Aldrich*): o valor encontrado comercialmente para 4 g desse reagente foi de R\$ 759,00.
- 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO) (marca *Sigma Aldrich*): 25 g desse reagente custam R\$ 179,00.
- N,N-dimetilformamida (marca *Sigma Aldrich*): 100 mL desse reagente custam R\$ 207,00.
- CPTMS (marca *Sigma Aldrich*): o valor encontrado comercialmente para 100 mL dessa solução foi de R\$ 256,00.
- Formamida (marca *Sigma Aldrich*): 25 mL desse reagente custam R\$ 270,00.
- NaNO₃ (marca *Sigma Aldrich*): o valor encontrado comercialmente para 500 g desse reagente foi de R\$ 322,00.
- AgNO₃ (marca *Sigma Aldrich*): 25 g desse reagente custam R\$ 143,00.
- NaBH₄ (marca *Sigma Aldrich*): 5 g desse reagente custam R\$ 157,00.
- CH₃COOH glacial (marca *Sigma Aldrich*): o valo encontrado comercialmente para 100 mL dessa solução foi de R\$ 66,00.
- H₃PO₄ (marca: *Sigma Aldrich*): 100 mL desse reagente custam R\$ 490,00.
- H₃BO₃ (marca *Sigma Aldrich*): o valor encontrado comercialmente para 100 g desse reagente foi de R\$ 165,00.

Assim, para a produção de 135 sensores, são necessários R\$ 795,70, o que permite inferir que cada eletrodo de trabalho possui um custo de R\$ 5,89. Em comparação aos métodos reportados pela Farmacopeia brasileira, o custo atribuído a esse sensor é relativamente menor em relação ao atribuído pelo emprego de técnicas como, espectroscopia

no UV-Vis, eletroforese capilar, cromatografia líquida de alta eficiência, com detecção espectrofotométrica, amperométrica ou acoplada à espectrômetro de massas. Visto que para análises de fármacos como o SMX e o TMP, essas técnicas necessitam de equipamentos caros, algumas fazem uso de solventes orgânicos, e requerem etapas trabalhosas de pré-tratamento de amostras, exigindo, portanto, maior tempo de análise. Em contrapartida os métodos eletroquímicos, possuem sensibilidade comparável a esses métodos, requerem menor tempo de análise, não exigem tratamento prévio de amostra, dispensam o uso de equipamentos de funcionamento complexo e de alto valor agregado.

É importante destacar também que, o sensor desenvolvido nesse trabalho não requer descarte logo após seu uso, pois por meio de um processo simples de polimento, renova-se a superfície eletroativa do mesmo, permitindo-se que novas análises possam ser realizadas. As interessantes propriedades desse sensor aliadas aos métodos eletroquímicos de análise podem tornar possível o emprego desse dispositivo no controle de qualidade de indústrias farmacêuticas, permitindo-se que vários pré-requisitos primordiais no âmbito industrial possam ser atendidos, podendo-se destacar entre eles: respostas rápidas e confiáveis, e baixo custo.

10. CONCLUSÃO

A proposta de projetar um sensor aliando a síntese de um material de carbono cerâmico e posterior modificação deste com AgNPs com capacidade de quantificar antibióticos como sulfametoxazol e trimetoprim foi atingida e mostrou-se potencialmente favorável para uma futura aplicabilidade no controle de qualidade de indústrias farmacêuticas.

As AgNPs ancoradas no compósito de SiO₂/C aumentaram significativamente a área eletroativa, bem como aceleraram a transferência de elétrons do processo de oxidação de cada um dos analitos estudados. Foi possível comprovar a presença dessas nanopartículas no material de SiO₂/C em outras técnicas de caracterização, pois as imagens de MEV demonstraram que as AgNPs estavam dispersas na superfície do material, pelas curvas termogravimétricas pode-se associar a perda de massa observada à decomposição de grupos orgânicos, bem como à desidroxilação dos grupos silanóis, e por fim, a ligeira diminuição no diâmetro de poros do material de SiO₂/C foi um forte indicativo da imobilização das AgNPs.

Foi possível otimizar as condições de análise, possibilitando a obtenção de respostas bastante sensíveis do material SiO₂/C/AgNPs, o que conduziu à bons valores de limite de detecção e ressaltou sua potencial aplicabilidade para a detecção desses fármacos no CQ de indústrias farmacêuticas, visto que trata-se de um sistema bastante simples, de baixo custo, e que pode ser reutilizado através de um simples processo envolvendo o polimento e renovação da superfície eletroativa.

11. REFERÊNCIAS

- ALFAYA, A. A. S., KUBOTA, L. A utilização de materiais obtidos pelo processo de sol-gel na construção de biossensores. **Química Nova**. Campinas -SP. 25.5. 835–841 p. 2002.
- AMORIM, S. R., HOLLERBACH, K. A., ANGELIS, L. H. Controle de qualidade na indústria farmacêutica: identificação de substâncias por espectroscopia no infravermelho. **Revista Brasileira de Farmácia**, Belo Horizonte - MG. 94. 3. 234-242 p. 2013
- ANDRADE, S. *et al.* A novel multicommutation stopped-flow system for the simultaneous determination of sulfamethoxazole and trimethoprim by differential pulse voltammetry on a boron-doped diamond electrode. **Analytical Methods**. 2. 4. 402–407 p. 2010.
- ARENAS, L. T., LANGARO, A., GUSHIKEM, Y., MORO, C. C., BENVENUTTI, E. V., COSTA, T. M. H. ‘3-n-Propyl-1-azonia-4-azabicyclo[2.2.2]octanechloride Silsesquioxane: A New Water Soluble Polymer. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, 28. 51–56 p.. 2003.
- ARENAS, L. T. *et al.* (2008) ‘Anisotropic self-organization of hybrid silica based xerogels containing bridged positively charged 1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane chloride group. **Journal of Colloid and Interface Science**. 318.1. 96–102 p. 2008.
- ARVAND, M., ANSARI, R., HEYDARI, L. Electrocatalytic oxidation and differential pulse voltammetric determination of sulfamethoxazole using carbon nanotube paste electrode. **Materials Science and Engineering C**, 31.8. 1819–1825 p. 2011.
- BARATA-SILVA, C. *et al.*Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil. **Cadernos Saúde Coletiva**, 25.3.362–370.p. 2017.
- BARD, A. J. INZELT, G. SCHOLZ, F. **Electrochemical Dictionary**. 2 ed. edn. London, New York: Springer Science & Business Media. 2012. 991 p.
- BENVENUTTI, E. V. *et al.* Materiais híbridos à base de sílica obtidos pelo método sol-gel. **Química Nova**. 32.7.1926–1933 p. 2009.

BERGAMO, A.C. **Desenvolvimento e Validação Interlaboratorial de Metodologia por Eletroforese Capilar para Análise da Associação de Sulfametoxazol e Trimetoprima.** 81 p. *Dissertação de Mestrado. Fundação Oswaldo Cruz. Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde.* 2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária: Farmacopeia Brasileira. 5 ed. Brasília: Ed. Fiocruz, 2010. 2 v. 904 p.

BUTWONG, N. *et al.* Cysteamine Capped Silver Nanoparticles and Single-walled Carbon Nanotubes Composite Coated on Glassy Carbon Electrode for Simultaneous Analysis of Hydroquinone and Catechol. **Electroanalysis**, 30.5.962–968p. 2018.

CALAÇA, G. N. *et al.* Simultaneous determination of sulfamethoxazole and trimethoprim in pharmaceutical formulations by square wave voltammetry. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**. 6.9.438–442 p. 2014.

CALDAS, E. M. **Desenvolvimento de Sílicas Organofuncionalizadas para Aplicação como Sensores Eletroquímicos.** 114 p. *Tese de Doutorado.* Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Instituto de Química. 2014.

CAMPBELL, F. W., COMPTON, R. G. The use of nanoparticles in electroanalysis: An updated review. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**. 396. 1. 241–259 p. 2010.

CAO, X. *et al.* Immobilization of silver nanoparticles onto sulfonated polyethersulfone membranes as antibacterial materials. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**. Elsevier B. 81. 2. 555–562 p. 2010.

CHASTA, H. GOYAL, R. N. A Simple and Sensitive Poly-1,5-Diaminonaphthalene Modified Sensor for the Determination of Sulfamethoxazole in Biological Samples. **Electroanalysis**. 27. 5. 1229–1237 p. 2015.

CORDEIRO, G. A. *et al.* Determinação de misturas de sulfametoxazol e trimetoprima por espectroscopia eletrônica multivariada. **Química Nova**. 31. 2. 254–260 p. 2008.

DA SILVA, H *et al.* MIP-graphene-modified glassy carbon electrode for the determination of trimethoprim. *Biosensors and Bioelectronics*. Elsevier. 52. 56–61 p. 2014.

DA SILVA, P. S. **Desenvolvimento De Eletrodos Quimicamente Modificados Com Silsesquioxano Para Detecção Seletiva De Isômeros De Compostos Fenólicos.** 133 p. *Tese de Doutorado. Universidade Federal de Santa Catarina. Centro de Ciências Físicas e Matemáticas.* 2014.

DE LIMA, C. A. **Preparação, Caracterização e Aplicação de um Novo Sensor Baseado em Nanopartículas de Prata para a Determinação de Poluentes Nitroaromáticos.** 147 p. *Tese de Doutorado. Universidade Federal de Santa Catarina. Centro de Ciências Físicas e Matemáticas.* 2016.

DE MENEZES, E. W. *et al.* Gold nanoparticle/charged silsesquioxane films immobilized onto Al/SiO₂ surface applied on the electrooxidation of nitrite. *Journal of Solid State Electrochemistry*. 16.12. 3703–3713 p. 2012.

DEON, M. **Sílica Mesoporosa Organofuncionalizada Aplicada na Imobilização de Ftalocianina Tetrassulfonada de Cobre (II) para Desenvolvimento de Sensor Eletroquímico.** 77 p. *Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Instituto de Química.* 2015..

FERNANDES, H. P. **Desenvolvimento do controle de qualidade de um produto nutracêutico na forma farmacêutica cápsula.** 26 p. *Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade do Extremo Sul Catarinense. Curso de Farmácia.* 2011.

GOLINELLI, D. L. C. **Síntese e Caracterização do Dispositivo Eletroquímico Baseado em Nanopartículas de Prata Suportadas sobre Grafeno para Análise de Antibióticos em Efluentes.** 62 p. *Dissertação de Mestrado. Universidade de São Paulo. Instituto de Química de São Carlos.* 2015.

GOPIDAS, K. R., WHITESELL, J. K., FOX, M. A. Synthesis, Characterization, and Catalytic Applications of a Palladium-Nanoparticle-Cored Dendrimer. *Nano Letters*. 3. 12. 1757–1760 p. 2003.

GREGG, S. J.; SING, K. S. W. Adsorption, Surface Area and Porosity. *Academic London*. 303 p. 1982.

GROTE, C., CHEEMA, T. A., GARNWEITNER, G. Comparative study of ligand binding during the postsynthetic stabilization of metal oxide nanoparticles. *Langmuir*. 28. 40. 14395–14404 p. 2012.

GUIMARÃES, D. O., MOMESSO, L. S., PUPO, M. T. Antibióticos: Importância Terapêutica e Perspectivas para a Descoberta e Desenvolvimento de Novos Agentes. *Química Nova*. 33. 3. 667–679 p. 2010.

GUSHIKEM, Y., BENVENUTTI, E. V., KHOLIN, Y. V. Synthesis and applications of functionalized silsesquioxane polymers attached to organic and inorganic matrices. *Pure and Applied Chemistry*. 80. 7. 1593–1611 p. 2008.

HENRY, A. *et al.* Correlated Structure and Optical Property Studies of Plasmonic Nanoparticles. *The Journal Of Physical Chemistry*. 115. 9291–9305 p. 2011.

HOFFMAN, A. A. **Imobilização de Corantes no Material Híbrido Acetato de Celulose-Óxido de Titânio: Algumas Aplicações Eletroanalíticas.** 70 p. *Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Instituto de Química.* 2006.

HULANICKI, A., GLAB, S., INGMAN, F. Chemical sensors: definitions and classification', *Pure and Applied Chemistry*. 63. 9. 1247–1250 p. 1991.

JOSEPH, V. *et al.*. A simple approach to the synthesis of hexagonal-shaped silver nanoplates. *Journal of Nanomaterials*. 1–5 p. 2011.

KUO, C. H. *et al.* Synthesis of highly faceted pentagonal- And hexagonal-shaped gold nanoparticles with controlled sizes by sodium dodecyl sulfate. *Langmuir*. 20. 18. 7820–7824 p. 2004.

LAZARUS, L. L. *et al.* Two-phase microfluidic droplet flows of ionic liquids for the

synthesis of gold and silver nanoparticles. *ACS Applied Materials and Interfaces*. 4. 6. 3077–3083 p. 2012.

LINDSLEY, C. W. New 2016 Data and Statistics for Global Pharmaceutical Products and Projections through 2017. *Acs Chemical Neuroscience*. 4. 2016–2017 p. 2017.

LOWINSOHN, D., BERTOTTI, M. Sensores eletroquímicos: Considerações sobre mecanismos de funcionamento e aplicações no monitoramento de espécies químicas em ambientes microscópicos. *Quimica Nova*. 29. 6. 1318–1325 p. 2006.

LUO, X. *et al.* Application of nanoparticles in electrochemical sensors and biosensors. *Electroanalysis*. 18. 4.319–326 p. 2006.

MESHKI, M., BEHPOUR, M., MASOUM, S. Application of Fe doped ZnO nanorods-based modified sensor for determination of sulfamethoxazole and sulfamethizole using chemometric methods in voltammetric studies. *Journal of Electroanalytical Chemistry*. Elsevier B. 740. 1–7 p. 2015.

MURRAY, R. W., EWING, A. G., DURST, R. A. Chemically Modified Electrodes: Molecular Design for Electroanalysis. *Analytical Chemistry*. 59. 5. 379–390 p. 1987.

NASCIMENTO, D. F. **Quantificação de Fármacos com Atividade Antimicrobiana em Plasma Humano por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência Acoplada à Espectrometria de Massa (LC-MS/MS): Aplicação em Estudos de Farmacocinética Comparada.** 212 p. *Tese de Doutorado. Universidade Federal do Ceará. Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina.* 2011.

NAVARRO, T. O Ranking das 1500 Maiores Companhias do Brasil 2017 - Farmacêutica: Crescimento de dois dígitos. *Revista Estadão*. 62–66. p. 2017.

NUNES, M. R. *et al.* Charged silsesquioxane used as a vehicle for gold nanoparticles to perform the synthesis of catalyst xerogels. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*. 63. 2. 258–265 p. 2012.

PANACEK, A. *et al.* Silver Colloid Nanoparticles : Synthesis, Characterization, and Their Antibacterial Activity. **The Journal Of Physical Chemistry B**. 16248–16253 p. 2006.

PATIL, R. S. *et al.* A novel one step synthesis of silver nanoparticles using room temperature ionic liquid and their biocidal activity. **Comptes Rendus Chimie**. Academie des sciences. 14. 12. 1122–1127 p. 2001.

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

PEREIRA, P. F. *et al.* Fast and Simultaneous Determination of Sulfamethoxazole and Trimethoprim Using Batch Injection Analysis With Amperometric Detection and Boron-Doped Diamond Electrode. **Química Nova**. 38. 5. 663–668 p. 2015.

PILLAI, S. C., HEHIR, S. *Sol-Gel Materials for Energy*. **Environment and Electronic**. Springer. 2017.

RA, E. Advances in Photo-catalytic Materials for Environmental Applications. **Journal of Material Sciences**. 4. 2. 26–50 p. 2016..

RABINOVICH, L. LEV, O. Sol-gel derived composite ceramic carbon electrodes. **Electroanalysis**. 13. 4. 265–275 p. 2001.

ROBAK, J. *et al.* The effect of carbon material on the electroanalytical determination of 4-chloro-3-methylphenol using the sol-gel derived carbon ceramic electrodes. **Sensors and Actuators, B: Chemical**. Elsevier B. 236. 318–325p. 2016.

ROBAK, J. *et al.* Fabrication and application of ferrierite–modified carbon ceramic electrode in sensitive determination of estradiol. **Journal of the Electrochemical Society**. 164. 12. 574–580 p. 2017.

ROCHA, T. G., GALENDE, S. B. A Importância Do Controle De Qualidade Na Indústria Farmacêutica. **Revista Uningá Review**. 20. 2. 97–103 p. 2014.

ROMÁN, L. D. T.. *et al.* Tyrosinase based biosensor for the electrochemical determination of sulfamethoxazole. *Sensors and Actuators, B: Chemical*. Elsevier B. 227. 48–53 p. 2016

RUCENGA, M. *et al.* Controlling the Synthesis and Assembly of Silver Nanostructures for Plasmonic Applications. *Chemicals Reviews*. 3669–3712 p. 2011.

SAJID, M. *et al.* Chemically modified electrodes for electrochemical detection of dopamine in the presence of uric acid and ascorbic acid: A review. *Trends in Analytical Chemistry*. Elsevier B. 76, pp. 15–29 p. 2016.

SANTOS, D. H., GARCÍA, M. B. G., GARCÍA, A. C. Metal-nanoparticles based electroanalysis. *Electroanalysis*. 14. 18. 1225–1235 p. 2002.

SCHNEID, A. **Síntese e Aplicações de Nanopartículas de Prata Estabilizadas por Silsesquioxano Iônico Contendo o Grupo Catiônico 1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano**. 74 p. *Dissertação (Mestrado) Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Instituto de Química*. 2014

SCONTRI, M. **Sensores Eletroquímicos à Base de Nanomateriais Carbonáceos e Catalisadores Biométricos para Determinação de Tetraciclina em Diversos Tipos de Amostras**. 72 p. *Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual Paulista. Departamento de Química*. 2015.

SGOBBI, L. F., RAZZINO, C. A., MACHADO, S. A. S. A disposable electrochemical sensor for simultaneous detection of sulfamethoxazole and trimethoprim antibiotics in urine based on multiwalled nanotubes decorated with Prussian blue nanocubes modified screen-printed electrode. *Electrochimica Acta*. Elsevier. 191.1010–1017 p. 2016..

SHABANI-NOOSHABADI, M., ROOSTAEE, M. Modification of carbon paste electrode with NiO/graphene oxide nanocomposite and ionic liquids for fabrication of high sensitive voltammetric sensor on sulfamethoxazole analysis. *Journal of Molecular Liquids*. Elsevier B. 220. 3. 329–333 p. 2016.

SILVA, F. **Determinação Simultânea De Sulfametoxazol E Trimetoprima Em**

Formulações Farmacêuticas Por Atr-Ftir E Drifts Empregando Calibração Multivariada. 111 p. *Tese de Doutorado. Universidade Federal de Santa Maria. Departamento de Química. 2008.*

SKEIKA, T. *et al.* Carbon ceramic electrodes: preparation parameters , properties and application as electrochemical sensors. *Semina: Ciências Exatas e Tecnológicas.* 30. 2. 125–136 p. 2009.

SOLANKI, J. N., MURTHY, Z. V. P. Controlled size silver nanoparticles synthesis with water-in-oil microemulsion method: A topical review. *Industrial and Engineering Chemistry Research.* 50. 22. 12311–12323 p. 2011.

TAN, S. *et al.* Synthesis of positively charged silver nanoparticles via photoreduction of AgNO₃ in branched polyethyleneimine/HEPES solutions. *Langmuir.* 23.19. 9836–9843 p. 2007.

TASINES, B *et al.* Water-stable ammonium-terminated carbosilane dendrimers as efficient antibacterial agents. *Dalton Transactions.* 40. 8704–8713 p. 2009.

TSUJI, M. *et al.* Stepwise growth of decahedral and icosahedral silver nanocrystals in DMF. *Crystal Growth and Design.* 10. 1. 296–301 p. 2010.

TURCO, A. *et al.* Preparation and characterization of molecularly imprinted mussel inspired film as antifouling and selective layer for electrochemical detection of sulfamethoxazole. *Sensors and Actuators, B: Chemical.* 255. 3374–3383 p. 2018.

WAGAS, M., ZUL, A., AKHTAR, N. Fabrication of highly stable silver nanoparticles with shape-dependent electrochemical efficacy. *Electrochimica Acta.* 271. 641–651 p. 2018..

XIA, Y. *et al.* Shape-Controlled Synthesis of Metal Nanocrystals : Simple Chemistry Meets Complex Physics ?. *Angewandte Chemie.* 60–103 p. 2009.

ZHAO, Y. *et al.* An electrochemical sensor for selective determination of sulfamethoxazole in surface water using a molecularly imprinted polymer modified BDD electrode. *Analytical*

Methods. Royal Society of Chemistry. 7. 6. 2693–2698 p. 2015.