

4. Conclusions.

The Si/BDD electrodes have been used in the treatment of benzoic acid in perchloric acid solutions. These electrodes have shown a very good performance in the oxidation of this organic compound in comparison with the behaviour observed with a tin dioxide electrode. The chemical oxygen demand using Si/BDD electrodes decreases during the electrolysis in a good agreement with the model proposed by Panizza et al. [9].

5. Acknowledgments.

Financial support by the Ministerio de Ciencia y Tecnología (AMB1999-1595-CE project) is gratefully acknowledged. F. Montilla thanks the Generalitat Valenciana for a grant.

6. References.

1. Y.U. Pleskov, *Russ. Chem. Rev.*, **68** (1999) 381.
2. D. Gandini, E. Mahe, P.A. Michaud, W. Haenni, A. Perret, Ch. Comninellis, *J. Appl. Electrochem.*, **30** (2000) 1345.
3. D.C. Johnson, J. Feng, L.L. Houk, *Electrochim. Acta.*, **46** (2000) 323.
4. B. Correa-Lozano, Ch. Comninellis, A. De Battisti, *J. Appl. Electrochem.*, **26** (1996) 83.
5. F. Bonfatti, S. Ferro, F. Lavezzo, M. Malacarne, G. Lodi, A. De Battisti, *J. Electrochem. Soc.*, **147** (2000) 592.
6. K. Kato, K. Kano, T. Ikeda, *J. Electrochem. Soc.*, **147** (2000) 1449.
7. B. Correa-Lozano, Ch. Comninellis, A. De Battisti, *J. Appl. Electrochem.*, **26** (1996) 683.
8. H.B. Martin, A. Argoitia, U. Landau, A.B. Anderson, J.C. Angus, *J. Electrochem. Soc.*, **143** (1996) L133.
9. M. Panizza, P.A. Michaud, G. Cerisola, Ch. Comninellis, *J. Electroanal. Chem.*, in press (2001).
10. B. Correa-Lozano, Ch. Comninellis, A. De Battisti, *J. Appl. Electrochem.* **27** (1997) 970.
11. Ch. Comninellis and C. Pulgarin, *J. Appl. Electrochem.*, **23** (1991) 703.

NIMESULIDE AMPEROMETRIC DETERMINATION IN PHARMACEUTICALS WITH A PARALLEL CHANNEL FIA SYSTEM

Rita I.L. Catarino, M. Beatriz Q. Garcia* e José L.F.C. Lima
CEQUP/Departamento de Química-Física, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, Rua Aníbal Cunha, 164, 4050-047 Porto, Portugal

ABSTRACT

The development of a FIA procedure with amperometric detection for nimesulide determination is described. The method is based on the oxidation of nimesulide at a glassy carbon electrode and was applied to the quantification of this drug in pharmaceutical preparations. The calibration graph, linear within the range 5.0×10^{-5} - 3.0×10^{-4} M was possible to obtain by using a FIA manifold with a leaping detector with two parallel channels: one used for the nimesulide measurement and the other for conditioning the working electrode surface. The determinations were performed in an ethanol/ pH=6.1 Britton-Robinson buffer mixture 30/70 (% v/v), at a potential of 1.2 V versus an AgCl/Ag (KCl, 3 M) reference electrode. The sampling rate was 60 samples h⁻¹ and the percentage recovery of nimesulide from the tablets was within 99.1 – 102.8 %.

Keywords: Nimesulide; Pharmaceutical products; Amperometry; FIA; Tubular electrodes.

1. INTRODUÇÃO

O nimesulide N-(4-nitro-2-fenoxifenil)metanosulfonamida é um anti-inflamatório não esteróide administrado no tratamento de uma vasta gama de estados de inflamação e de dor. Este princípio activo, tem-se mostrado eficaz na redução dos referidos sintomas associados à osteoartrite, artrite reumatóide, tromboflebite, infecções do tracto respiratório e da cavidade oral [1].

*Autor para quem a correspondência deve ser dirigida: Fax: +351-2-2004427; E-mail: bquinaz@ff.up.pt

Os métodos analíticos desenvolvidos com vista à quantificação do nimesulide em formulações farmacêuticas incluem métodos colorimétricos [2,3], fluorimétricos [4] e cromatográficos [5,6]. Podem-se ainda encontrar referidos na literatura alguns métodos electroquímicos para a determinação de nimesulide, por voltametria adsortiva de remoção (VAR) com a técnica de impulsos diferencial em eléctrodo de gota de mercúrio suspensa [7], por polarografia de impulsos diferencial [8] e por voltametria de impulsos diferencial em eléctrodo de carbono vítreo [8]. Este último procedimento, baseado na provável oxidação do grupo metilsulfonamida do nimesulide [9] e envolvendo um eléctrodo de superfície sólida, apresenta algumas limitações decorrentes da provável adsorção de produtos resultantes da reacção de oxidação do referido princípio activo à superfície do eléctrodo de trabalho.

No presente trabalho descreve-se uma montagem FIA com detecção amperométrica desenvolvida para a determinação do nimesulide em formulações farmacêuticas, a qual se baseava na oxidação deste princípio activo sobre a superfície do carbono vítreo. A montagem incorporava um injektor-comutador que permitia à célula electroquímica movimentar-se entre dois canais de fluxo distintos segundo o princípio da detecção multilocalizada [10]. Desta forma era possível intercalar cada medida electroquímica realizada num dos canais da montagem com a movimentação do detector para outro canal onde fluía uma solução condicionadora da superfície do eléctrodo de trabalho, eliminando desta forma a progressiva desactivação da mesma devido a fenómenos de adsorção.

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1. Reagentes e Soluções

Foram utilizados reagentes de qualidade p.a. ou semelhante e água tratada num sistema da marca Millipore, modelo Milli-Q (condutividade específica $< 0,1 \mu\text{Scm}^{-1}$) na preparação de todas as soluções.

Foi preparada diariamente uma solução de nimesulide, com uma concentração de $1,0 \times 10^{-2}$ M em etanol, por pesagem e dissolução da substância pura. As soluções padrão usadas para estabelecer as rectas de calibração, num intervalo de concentrações compreendidas entre $1,0 \times 10^{-5}$ e $3,0 \times 10^{-4}$ M foram preparadas a partir

da solução anterior por diluição numa mistura de etanol/tampão Britton-Robinson com pH=6,1 unidades, 30/70 (% v/v) [8] que também foi utilizada como solução transportadora na montagem FIA utilizada.

2.2. Aparelhagem e Eléctrodos

No sistema FIA desenvolvido, as soluções foram impulsionadas por uma bomba peristáltica da marca Gilson, modelo Miniplus 3, e a intercalação dos segmentos de amostra e padrões na solução portadora foi efectuada através de um injektor-comutador de configuração circular e funcionamento idêntico ao anteriormente descrito por Krug com funcionamento longitudinal [11].

A ligação entre os diferentes componentes da montagem foi efectuada com tubos de Teflon da marca Omnifit de diâmetro interno 0,8 mm. As determinações electroquímicas foram efectuadas num equipamento da marca EcoChemie, modelo Autolab associado a um potenciostato PGSTAT10, comandado por um computador pessoal 486, ligado a uma impressora da marca Epson modelo LX-800.

A célula electroquímica de configuração tubular, era constituída por um conjunto de três eléctrodos: eléctrodo de trabalho e auxiliar de carbono vítreo e eléctrodo de referência de AgCl/Ag (KCl, 3 M) da marca Metrohm, modelo 6.0727.000. O desenho e as características intrínsecas de funcionamento da célula electroquímica eram idênticos aos anteriormente referidos [12], excepto no tocante ao material usado na preparação dos eléctrodos tubulares.

2.3. Preparação das amostras

Uma fracção do fármaco resultante da pulverização e homogeneização de 5 unidades da respectiva formulação (nunca inferior a 25 mg) foi agitada em banho de ultra-sons com 10 ml de etanol durante cerca de 10 minutos. Posteriormente completou-se o volume com a mistura de etanol/tampão Britton-Robinson com pH=6,1 unidades, 30/70 (% v/v) [8], já anteriormente referida. A preparação das soluções do fármaco na mesma solução usada como transportador no sistema FIA, justificava-se porque tal procedimento não aumentava a complexidade da preparação

da amostra e permitia posteriormente simplificar a montagem dispensando o condicionamento da amostras no interior do sistema FIA.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O trabalho foi iniciado avaliando o comportamento electroquímico do nimesulide num sistema FIA de canal único, tendo os resultados obtidos com este sistema servido de base ao desenvolvimento da montagem com dois canais em paralelo. Nesta segunda montagem um dos canais destinava-se à determinação do nimesulide e o outro ao condicionamento do detector tubular. Após optimização procedeu-se à avaliação da qualidade dos resultados obtidos com o sistema na determinação do princípio activo em formulações farmacêuticas existentes no mercado português.

3.1. Sistema FIA de canal simples

Efectuou-se a montagem de um sistema FIA de canal único de baixa dispersão (Fig. 1) em que a distância entre a válvula de injeção e o detector, colocado numa posição fixa, era de cerca de 30 cm reduzindo ao mínimo uma desnecessária dispersão das amostras e padrões no interior da montagem. Desta forma era possível garantir que a concentração da solução em nimesulide que atingia o detector era semelhante à que apresentava no momento da intercalação.

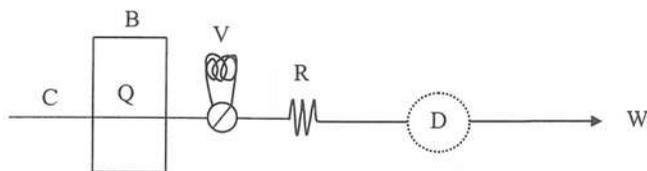


Figura 1 – Diagrama de fluxo do sistema FIA monocanal para a determinação do nimesulide: B – bomba peristáltica; C – mistura de etanol/tampão Britton-Robinson pH=6,1 30/70 (% v/v); D – detector; R – reactor (30 cm); Q – caudal (1,8 ml.min⁻¹); V – volume de amostra injectado (25 µl); W – dreno.

A avaliação do sistema foi iniciado determinando a influência do potencial aplicado na intensidade do sinal analítico. Assim, injectou-se sucessivamente 50 µl de uma solução padrão de nimesulide (5,0×10⁻⁵ M) e variou-se o potencial aplicado entre

0,9 e 1,3 V, tendo-se obtido os resultados que se resumem na Fig. 2. Foi escolhido um potencial de 1,2 V, o qual foi mantido ao longo deste trabalho.

Avaliou-se também o volume de solução a injectar variando este parâmetro da montagem entre 20 µl e 100 µl tendo-se seleccionado o valor de 25 µl. A escolha justificou-se porque a intercalação de valores inferiores afectava a reprodutibilidade dos resultados devido às limitações mecânicas do injektor-comutador e volumes superiores conduziam a uma rápida desactivação da superfície do eléctrodo de trabalho.

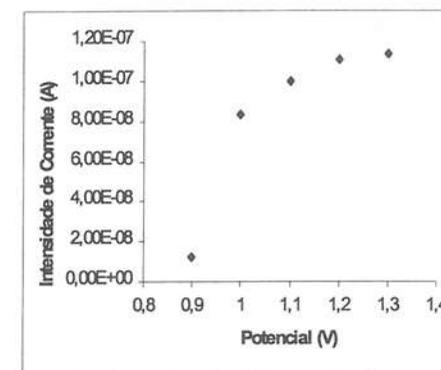


Figura 2: Voltamograma hidrodinâmico da oxidação do nimesulide. Condições experimentais: |nimesulide| = 5,0×10⁻⁵ M; Volume injectado = 50 µl; Caudal = 1,0 ml.min⁻¹.

Neste sistema, o intervalo de linearidade situou-se entre 1,0×10⁻⁵ e 8,0×10⁻⁵ M, para injeções de amostra de 25 µl e um caudal de 1,8 ml.min⁻¹. Concentrações mais elevadas de nimesulide conduziam a um rápido decréscimo do sinal analítico obtido, resultado de uma progressiva desactivação da superfície do carbono vítreo. Por exemplo, determinações consecutivas de uma solução de nimesulide de concentração 2,5×10⁻⁴ M originavam um decréscimo no sinal analítico de aproximadamente 40%, ao fim de 15 injeções. Estes resultados evidenciam que a utilização de um sistema de fluxo contínuo, em que é reduzido o tempo de contacto das amostras com a superfície do eléctrodo e em que existe um efeito de lavagem da solução portadora, não é suficiente para obviar completamente as dificuldades decorrentes da adsorção à superfície dos eléctrodo de trabalho dos produtos da reacção de oxidação.

Este envenenamento da superfície do eléctrodo de trabalho era no entanto minimizado se as injeções de soluções de nimesulide fossem intercaladas com a passagem pelo sistema de etanol, que assim se comportava como uma solução condicionadora do carbono vítreo. Contudo, uma vez que, alternar a passagem de duas soluções diferentes (transportadora e condicionadora) pelo canal principal do sistema FIA implicava a renovação de toda a solução contida no interior do sistema (nomeadamente a contida no tubo de impulsão que passa pela bomba peristáltica), o ritmo de amostragem era drasticamente comprometido. Desta forma e apesar de ainda

assim, este sistema monocanal apresentar vantagens relativamente aos procedimentos convencionais, esta situação não correspondia ao que é legítimo esperar de um sistema automático baseado em fluxo contínuo.

3.2. Sistema FIA com detecção multilocalizada

Visando obviar as dificuldades referidas anteriormente para a determinação de nimesulide num sistema FIA simples foi desenvolvida uma montagem baseada no conceito de multilocalização [10], constituída por dois canais de fluxo independentes (Fig. 3). Um dos canais apresentava uma configuração semelhante ao da montagem FIA de canal único, enquanto que pelo segundo canal fluía uma solução de condicionamento dos eléctrodos tubulares de carbono vítreo.

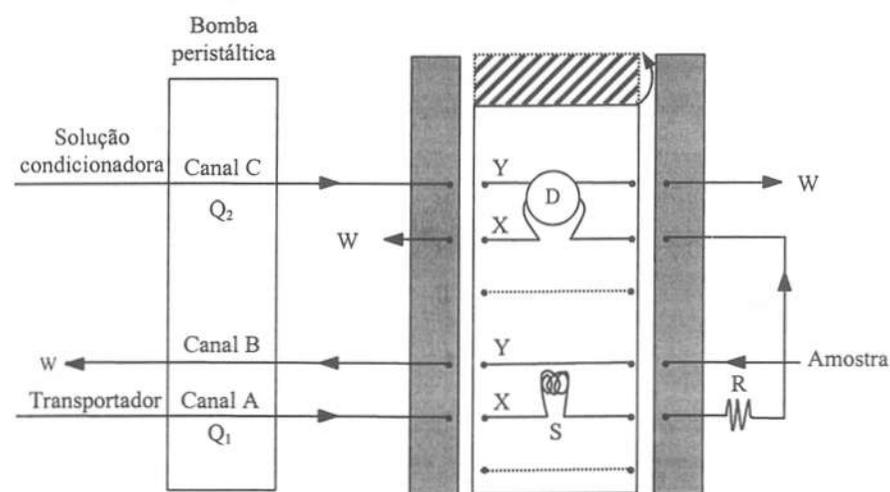


Figura 3 – Representação esquemática do injetor-comutador e da montagem FIA com detecção multilocalizada para a determinação do nimesulide: V – volume de amostra injectado (25 µl); C₁ – mistura de etanol/tampão Britton-Robinson pH=6,1 30/70 (% v/v); C₂ – solução condicionadora com 70 % (v/v) de etanol; D – detector; R – reactor (100 cm); Q₁ – 1,8 ml.min⁻¹; Q₂ – 3,5 ml.min⁻¹; W – dreno;

Nesta montagem, o sistema de detecção que incorporava os eléctrodos de carbono vítreo de construção tubular, encontrava-se ligado à parte móvel do injetor-comutador através de tubos de Teflon (0,8 mm de diâmetro interno), de comprimento reduzido ao mínimo. Visava-se assim diminuir o mais possível o volume interno do sistema de detecção, cujo valor se determinou ser de cerca de 100 µl. O movimento

do injetor-comutador permitia ao detector ocupar duas posições na montagem: na posição X a amostra era injectada no fluido portador (canal A) e encaminhada para o detector enquanto que na posição Y ocorria o enchimento da alça de injeção (canal B), ao mesmo tempo que o detector era atravessado pela solução de lavagem (canal C).

Inicialmente e sem tomar precauções quanto à optimização dos parâmetros da montagem FIA, efectuaram-se ensaios preliminares visando a selecção da solução de lavagem que deveria percorrer o canal C tendo-se testado o etanol à semelhança do que se havia feito no sistema FIA de canal único. Esta solução não se mostrou adequada devido à significativa diferença entre os valores das correntes residuais correspondentes ao etanol e à solução portadora que fluía pelo canal A. Tal diferença implicava um longo compasso de espera entre determinações por forma a permitir a restauração da linha de base.

Em alternativa, ensaiaram-se diversas misturas hidroalcoólicas (tampão Britton-Robinson/etanol), tendo-se seleccionado uma mistura com 70% de etanol por apresentar boa capacidade regeneradora da superfície do eléctrodo e não implicar tempos de espera elevados para o restabelecimento da linha de base.

Para o canal A desta nova montagem foram mantidos os parâmetros usados no sistema monocanal excepto para o comprimento do reactor R que condicionava o percurso do segmento de amostra desde o ponto de injeção até ao detector. A optimização deste parâmetro foi realizada variando o comprimento de R entre 30 e 200 cm, tendo-se seleccionado um comprimento de 100 cm por corresponder ao tempo mínimo (35 s) necessário para o detector, após retornar da posição de lavagem, originar uma linha de base estável sendo então capaz de fornecer o sinal analítico correspondente a uma nova solução.

Como o objectivo era renovar a superfície do eléctrodo de trabalho o mais rapidamente possível de forma a prepara-la para nova medição sem comprometer o ritmo de amostragem, avaliou-se em simultâneo o tempo mínimo de permanência do detector e o caudal da solução de lavagem que fluía no canal C. Foram ensaiados valores de caudal compreendidos entre 1,3 ml.min⁻¹ e 4,0 ml.min⁻¹, tendo-se optado por fixar o valor em 3,5 ml.min⁻¹, por ser o caudal mais elevado que era tolerado pelas características físicas do injetor-comutador sem provocar sobrepressões na montagem que originavam aleatoriamente roturas das ligações entre os seus diversos componentes. Usando um caudal de 3,5 ml.min⁻¹ e um tempo de permanência de 25 s

nesta posição era possível utilizar continuamente o sistema de detecção durante um dia de trabalho com um ritmo de amostragem de 60 determinações por hora.

Optimizados os parâmetros da montagem FIA intercalaram-se soluções de diversas concentrações de nimesulide obtendo-se uma relação linear entre as concentrações e a amplitude do sinal analítico no intervalo $5,0 \times 10^{-5}$ e $3,0 \times 10^{-4}$ M. A reprodutibilidade do sinal analítico foi avaliada através de 10 determinações consecutivas de uma solução $2,0 \times 10^{-4}$ M não se tendo observado desvios superiores a 1,6 %. Para a avaliação deste parâmetro seleccionou-se uma concentração próxima do limite superior de resposta linear por corresponder a níveis de concentração desfavoráveis aos quais o efeito de adsorção poderia ser mais significativo.

3.3. Determinação de nimesulide em formulações farmacêuticas

O método desenvolvido foi aplicado no controlo de qualidade de formulações farmacêuticas correntes no mercado português determinando o seu teor em nimesulide (Tabela I). Dado que não existe método oficial de referência para a determinação deste princípio activo, a exactidão do método foi confirmada através de ensaios de recuperação. Os valores obtidos pelo método proposto foram todos ligeiramente superiores ao valor rotulado (excepto para a formulação comercial Sulimed). Tal constatação não é surpreendente, dado que é prática comum na industria farmacêutica a incorporação, nas mais diversas formulações, de um teor de princípio activo ligeiramente superior ao rotulado como forma de compensar possíveis baixas do mesmo, por exemplo devido a um deficiente armazenamento. De salientar no entanto, que todos os valores obtidos se encontram dentro dos limites legalmente impostos pelas diversas farmacopeias. Os valores das razões de recuperação, expressos em percentagem, para as diversas formulações oscilaram entre 99,1% e 102,8%. A reprodutibilidade das medidas foi avaliada efectuando 10 injeção sucessivas de uma amostra de Aulin em que a concentração de nimesulide era de cerca de $1,9 \times 10^{-4}$ M, tendo-se obtido sempre desvios inferiores a 1,4 %. Os valores obtidos para 5 determinações independentes (incluindo a preparação da amostra) não apresentavam desvios padrões relativos superiores a 1,0 %.

Tabela I – Resultados obtidos na determinação de nimesulide em formulações farmacêuticas num sistema FIA com detecção multilocalizada.

Formulação	Valor determinado (mg/comp)*	Razão de recuperação** (%)
Aulin	102,5±0,7	100,4
Donulide	105,0±1,0	101,2
Jabasulide	104,6±0,3	99,1
Nimed	101,6±0,9	101,9
Sulimed	98,0±0,6	102,8

*Valor médio e desvio padrão de 5 determinações independentes

**Valor médio de 4 determinações

4. CONCLUSÕES

A montagem FIA baseada no princípio da multilocalização do detector revelou-se adequada à determinação do nimesulide em formulações farmacêuticas, permitindo a determinação amperométrica do princípio activo usando como superfície activa o carbono vítreo, obviando as dificuldades experimentais associadas à renovação da superfície dos eléctrodos.

A montagem FIA desenvolvida, pode ser utilizada em outras situações analíticas em que seja necessário proceder a uma regeneração da superfície dos eléctrodos, recorrendo somente a ligeiras modificações de alguns parâmetros da montagem, como sejam a constituição da solução de lavagem e o comprimento do reactor entre o ponto de injeção e o detector, esta última, naturalmente condicionada pelo tempo de espera necessário à reconstituição da linha de base.

O tipo de estratégia proposta pode constituir uma contribuição que facilite a incorporação mais frequente da análise voltamétrica nas práticas laboratoriais de rotina, uma vez que diminuiu a necessidade da intervenção dos operadores, nomeadamente na preparação dos eléctrodos para cada determinação, como muitas vezes ocorre nas determinações pelos processos convencionais.

Agradecimentos

Um de nós (R.I.L.C) agradece ao programa PRAXIS XXI a sua bolsa de doutoramento (BD/13843/97). Os autores agradecem o financiamento proveniente do projecto PRAXIS/C/QUI/10035/1998.

Referências

- 1 – R. Davis e R.N. Brogden, *Drugs*, 48 (1994) 431.
- 2 – C.S.R. Lakshmi e M.N. Reddy, *Mikrochim. Acta*, 132 (1999) 1.
- 3 – K.P.R. Chowdary, K.G. Kumar e G.D. Rao, *Indian Drugs*, 36 (1999) 185.
- 4 – C.S.R. Lakshmi, M.N. Reddy e P.Y. Naidu, *Indian Drugs*, 35 (1998) 519.
- 5 – A. Álvarez-Lueje, P. Vásquez, L.J. Núñez-Vergara e J.A. Squella, *Anal. Lett.*, 31 (1998) 1173.
- 6 – A.P. Argekar e J.G. Sawant, *J. Planar Chromat.*, 12 (1999) 152.
- 7 – S. Furlanetto, S. Orlandini, G. Aldini, R. Gotti, E. Dreassi e S. Pinzauti, *Anal. Chim. Acta*, 413 (2000) 229.
- 8 – A. Álvarez-Lueje, P. Vásquez, L.J. Núñez-Vergara e J.A. Squella, *Electroanalysis*, 9 (1997) 1209.
- 9 – S.D. Ross, M. Finkelstein, E.J. Rudol, *J. Org. Chem.*, 37 (1972) 2387.
- 10 – E.A.G. Zagatto, H. Bergamin Fº, S.M.B. Brienza, M.A.Z. Arruda, A.R.A. Nogueira e J.L.F.C. Lima, *Anal. Chim. Acta*, 261 (1992) 59.
- 11 – F.J. Krug, H. Bergamin Fº e E.A.G. Zagatto, *Anal. Chim. Acta*, 179 (1986) 103.
- 12 – R.I.L. Catarino, M.B. Quinaz Garcia e J.L.F.C. Lima, *Portugaliae Electrochim. Acta*, 17 (1999) 305.

INITIAL STAGES OF COBALT ELECTRODEPOSITION FROM SULPHATE BATHS

Ester Guaus* and Joan Torrent-Burgués

*Dep. Ingeniería Química, Univ. Politécnica de Catalunya, C/ Colom, 1, 08222-Terrassa, Spain.
guaus@eq.upc.es*

Abstract

The electrodeposition of cobalt from sulphate baths has been studied during its initial stages, due to the recent interest on cobalt and cobalt alloy electrodeposits. Potentiostatic and potentiodynamic electrochemical techniques have been applied using a three-electrode cell and a vitreous carbon electrode. The influence of pH and potential in the voltammetric and chronoamperometric response has been analysed, and nucleation and growth models have been tested under the experimental conditions of the work and in the absence of hydrogen evolution. An instantaneous nucleation under diffusion control occurs at pH=4 while at pH=6.5 progressive nucleation under diffusion control has been obtained.

KEYWORDS: COBALT ELECTRODEPOSITION, SULPHATE BATH, NUCLEATION MODEL, CRITICAL NUCLEUS.

1. Introduction

The interest of cobalt and cobalt alloy electrodeposition is increasing because their magnetic properties have high technical applications [1-2]. Cobalt alloys present high resistance to corrosion [3-5] and recently have achieved commercial interest as a non-contaminant economic way to provided attractive and functional finishing [6, 7].

They are not many studies on cobalt electrodeposition in the literature, comparing to other metals as nickel or copper. Cobalt electrodeposition has been studied from chloride and sulphate Co(II) aqueous solutions [5, 8-10] or 30% KOH with tris-ethylenediamine cobalt(III) chloride solutions and cobalt(II) thiocyanate in N,N-dimethylformamide solutions [11, 12]. In these studies it has been found that the structure and properties of cobalt deposits are closely related to electroplating