

## ELETRODO DE CARBONO VÍTREO MODIFICADO COM QUITOSANA E FTALOCIANINA TETRASSULFONADA DE NÍQUEL COMO SENSOR VOLTAMÉTRICO DE ÁCIDO LIPÓICO\*

GLASSY CARBON ELECTRODE MODIFIED WITH CHITOSAN AND NICKEL TETRASULFONATED PHTHALOCYANINE AS VOLTAMMETRIC SENSOR FOR LIPOIC ACID

ELECTRODO DE CARBONO VÍTREO MODIFICADO CON QUITOSANO Y FTALOCIANINA TETRASSULFONADA DE NIQUEL COMO SENSOR VOLTAMÉTRICO PARA EL ÁCIDO LIPOICO

Ana Caroline Ferreira Santos  
 Gláucia Tinoco Corrêa  
 Ana Paula Mota Ferreira  
 Auro Atsushi Tanaka  
 Sônia M. C. Neiva Tanaka

**Resumo:** O estudo do comportamento eletroquímico do ácido lipóico (HLip) sobre um eletrodo de carbono vítreo (CV) modificado com quitosana (QT) e ftalocianina tetrassulfonada de níquel (NiTsPc), em soluções aquosas, apresentou correntes de oxidação mais acentuadas e melhores perfis voltamétricos em relação ao eletrodo CV não modificado ou modificado apenas com QT. Além disso, a reação de oxidação do HLip processa-se segundo um processo eletroquímico irreversível com controle difusional e envolvendo 2 elétrons, com a formação do ácido beta-lipóico como principal produto. O desempenho do eletrodo CV/QT-NiTsPc foi avaliado sob condições eletroanalíticas otimizadas e a análise das curvas analíticas mostraram um comportamento linear para concentrações de HLip no intervalo de  $2,0 \times 10^{-6}$  a  $4,2 \times 10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup>, com limites de detecção e de quantificação  $9,8 \times 10^{-8}$  mol L<sup>-1</sup> e  $3,3 \times 10^{-7}$  mol L<sup>-1</sup>, respectivamente.

**Palavras-chave:** Ácido lipóico. Ftalocianina de níquel. Quitosana. Eletrodo modificado.

**Abstract:** The electrochemical behavior of the lipoic acid (HLip) on a glassy carbon (GC) electrode modified with chitosan (CT) and nickel tetrasulfonated phthalocyanine (NiTsPc), in aqueous solutions, presented much higher oxidation currents and better voltammetric profiles as compared to the unmodified GC electrode or modified only with CT. In addition, the HLip oxidation reaction proceeds via an irreversible electrochemical process under diffusional control and involving 2 electrons, with formation of beta-lipoic acid as main product. The performance of the GC/CT-NiTsPc was evaluated under optimized electroanalytical conditions and analysis of the analytical curves showed a linear behavior for HLip concentrations in the range  $2.0 \times 10^{-6}$  to  $4.2 \times 10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup>, with detection and quantification limites of  $9.8 \times 10^{-8}$  mol L<sup>-1</sup> and  $3.3 \times 10^{-7}$  mol L<sup>-1</sup>, respectively.

**Keywords:** Lipoic acid. Nickel phthalocyanine. Chitosan. Modified electrode.

**Resumen:** El estudio del comportamiento electroquímico del ácido lipoico (HLip) sobre un electrodo de carbono vítreo (CV) modificados con quitosano (TC) y ftalocianina tetrassulfonada de níquel (NiTsPc), en soluciones acuosas, presentó las corrientes de oxidación más altas y mejores perfiles voltamétricos en comparación con electrodo CV no modificado o solamente modificado con quitosano. Además, la oxidación de HLip se produce de acuerdo con un proceso electroquímico irreversible con el control de difusión y con la participación de 2 electrones, con la formación de ácido beta-lipoico como producto principal. El rendimiento del electrodo CV / TC NiTsPc se evaluó en condiciones electroanalítica optimizadas y el análisis de las curvas analíticas mostró un comportamiento lineal para las concentraciones de HLip en el de intervalo de  $2,0 \times 10^{-6}$  a  $4,2 \times 10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup>, con límites de detección y cuantificación  $9,8 \times 10^{-8}$  mol L<sup>-1</sup> y  $3,3 \times 10^{-7}$  mol L<sup>-1</sup>, respectivamente.

**Palabras clave:** Ácido lipoico. Ftalocianina tetrassulfonada de níquel. Quitosano. Electrodo modificado.

### 1 INTRODUÇÃO

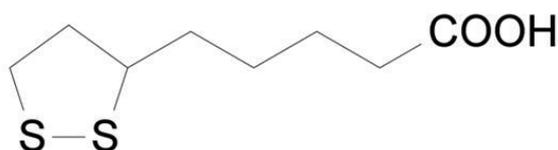
O ácido lipóico (ácido 1,2-ditolano-3-pentanoico) é um ácido graxo de 8 carbonos contendo um anel tiolano com uma ponte dissulfeto entre os carbonos 6 e 8, como mostrado

na Figura 1 (PACKER; WITT; TRITSCHLER, 1995). Em sua forma reduzida tem sido referido como um antioxidante universal, por apresentar a

\* Trabalho premiado durante o XXIII Encontro do SEMIC realizado na UFMA entre os dias 08 a 11 de novembro de 2011.  
 Artigo recebido em fevereiro 2012  
 Aprovado em abril 2012

propriedade de reprimir radicais livres tanto em meio lipídico quanto aquoso, o que o diferencia dos demais antioxidantes (BILSKA; WLODEK, 2005; KULKAMP, et al., 2009). A sua capacidade antioxidante está localizada no grupamento tiol, que apresenta valor terapêutico em patologias relacionadas à superprodução de radicais livres (BRANDÃO, 2008).

Figura 1 - Estrutura molecular do ácido lipóico



Fonte: Elaborada pelos autores

Vários trabalhos e estudos clínicos têm demonstrado a utilidade do ácido lipóico para diversos distúrbios, como isquemia cerebral e do miocárdio, intoxicação por metais pesados, diabetes, síndrome da imunodeficiência adquirida, esclerose múltipla e distúrbios neurodegenerativos, como mal de Alzheimer e demências relacionadas. (HOLMQUIST et al., 2007; HAGEN et al., 1999; HAGER et al., 2001; FUCHS; PACKER; ZIMMER, 1997; GURER et al., 1999; MORINI et al., 2004)

Com a importância médica do ácido lipóico e seu potencial para o tratamento de várias doenças, diferentes metodologias analíticas têm sido utilizadas para determinar a sua presença e concentração em diferentes matrizes. Neste sentido, as técnicas cromatográficas, como a cromatografia gasosa acoplada com detecção por fotometria de chama (KATAOKA; HIRABAYASHI; MAKITA, 1993; KATAOKA; HIRABAYASHI; MAKITA, 1997) e espectrometria de massas (CHNG et al., 2010; CHEN et al., 2005; TRIVEDI et al., 2004), cromatografia líquida de alto desempenho com fase reversa (KOZLOV et al., 2004; ABOUL-ENEIN; HOENEN, 2004) ou eletroforese capilar acoplado com detecção ultravioleta (SITTON et al., 2009; TRENTIN et al., 2002), bem como combinado com outros modos de detecção, tais como fluorescência (INOUE et al., 2009; YOSHIDA et al., 2009; SATOH et al., 2007; WITT; RÜSTOW, 1998) ou eletroquímica (DURRANI et al., 2007; DURRANI et al., 2010; BRETT; CORDUNEANU; GARNETT, 2007), destacam-se como as mais regularmente utilizadas, mas que apresentam como principais desvantagens a utilização de instrumentação altamente sofisticada e de alto

custo, muita manipulação das amostras e o tempo longo para a realização de uma análise. Alternativamente, podemos destacar o trabalho de Ziyatdinova, Grigor'eva e Budnikov (2009) que demonstrou a possibilidade da determinação do ácido lipóico em amostras farmacológicas utilizando um eletrodo de carbono vítreo modificado com nanotubos de carbono. Os eletrodos modificados têm atraído grande interesse na área da eletroanalítica por fornecerem, entre outras vantagens, análises com baixos valores de limites de detecção e quantificação, ampla resposta linear, boa estabilidade e reprodutibilidade (PEREIRA; SANTOS; KUBOTA, 2002).

Dentro deste contexto, este trabalho apresenta o estudo da determinação do ácido lipóico utilizando um eletrodo de carbono vítreo modificado com quitosana e ftalocianina tetrassulfonada de níquel em soluções aquosas, com a técnica de voltametria cíclica.

## 2 PARTE EXPERIMENTAL

Os experimentos eletroquímicos foram realizados em uma célula de compartimento único e utilizando um eletrodo de trabalho de carbono vítreo (CV), com área geométrica de aproximadamente 0,20 cm<sup>2</sup>, um eletrodo de Ag/AgCl (KCl 3 mol L<sup>-1</sup>) como referência e um eletrodo de platina como auxiliar. As medidas eletroquímicas foram realizadas com o auxílio de um potenciostato/galvanostato EcoChemie modelo  $\mu$ AUTOLAB Tipo II, acoplado a um microcomputador dotado de uma interface GPES e utilizando-se a técnica de voltametria cíclica. Antes de cada medida eletroquímica, a solução eletrolítica era mantida saturada com gás nitrogênio (N<sub>2</sub>), para eliminação de possíveis interferências causadas pelo oxigênio nas curvas corrente-potencial.

O eletrodo CV foi modificado por meio da deposição de 20  $\mu$ L de uma solução preparada pela mistura de 20  $\mu$ L de solução NiTsPc 1,0 x 10<sup>-3</sup> mol L<sup>-1</sup> e 20  $\mu$ L de uma solução QT 1,55 x 10<sup>-3</sup> mol L<sup>-1</sup> sobre a superfície do eletrodo, seguido de secagem por evaporação do solvente num dessecador acoplado a uma bomba de vácuo.

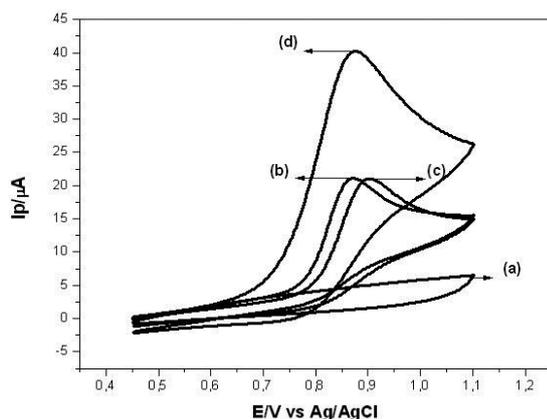
As soluções foram preparadas com água destilada e purificada num sistema Human UP 500 UV da Bio Human e utilizando reagentes de grau analítico. O pH das soluções tampão foram medidos em um pH-metro modelo 300, da Analyser (São Paulo-Brasil).

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 Comportamento voltamétrico do ácido lipóico sobre o eletrodo CV modificado com QT-NiTsPc.

O Gráfico 1 mostra os voltamogramas cíclicos do eletrodo CV na ausência do ácido lipóico em solução e também deste eletrodo antes e após sua modificação na presença de ácido lipóico (HLip). O voltamograma (a) não apresenta processo faradaico, ou seja, não ocorre transferência de elétrons na interface eletrodo-eletrólito. A corrente observada é de natureza capacitiva. Os voltamogramas apresentados na Figura 2 também mostram um pico anódico irreversível, com potencial de pico ( $E_p$ ) em torno de 0,85V sobre o eletrodo CV (voltamograma b) e 0,90 V sobre o eletrodo CV/QT (voltamograma c) na presença de HLip em solução. Estes valores indicam um deslocamento de 50 mV no valor de  $E_p$  para valores mais positivos, ou seja, a modificação do eletrodo com QT diminui a atividade do eletrodo base CV para a oxidação de HLip. Esta observação pode ser atribuída a um aumento na resistividade da interface eletrodo/solução com a presença do biopolímero sobre a superfície do eletrodo.

Gráfico 1 - Voltamogramas cíclicos do eletrodo CV na ausência de HLip (a) e dos eletrodos CV (b), CV/QT (c) e CV/QT-NiTsPc (d) na presença de  $2,5 \times 10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup> de HLip em uma solução 0,1 mol L<sup>-1</sup> de tampão fosfato (pH 7),  $v = 0,05$  V s<sup>-1</sup>



Fonte: Elaborada pelos autores

Quando o eletrodo CV foi modificado com QT-NiTsPc e colocado no eletrólito contendo HLip (voltamograma d), o potencial do início da oxidação deslocou-se para valores menos positivos (cerca de 100 mV) em relação ao eletrodo CV/QT e apresentou um valor de corrente de pico ( $I_p$ ) cerca de 1,6 vezes maior,

mostrando um aumento na atividade eletrocatalítica do eletrodo CV para a oxidação de HLip após modificação com QT-NiTsPc.

#### 3.2 Otimização das condições experimentais para a modificação do eletrodo CV com filmes QT-NiTsPc

Para a modificação da superfície de um eletrodo é essencial estabelecer as melhores condições experimentais da metodologia adotada. Neste sentido, estudos do desempenho do eletrodo CV/QT-NiTsPc para a oxidação de HLip em funções das variações das concentrações de QT e de NiTsPc utilizadas no processo de modificação do eletrodo CV foram realizados.

Inicialmente, a concentração de NiTsPc foi fixada em  $1,0 \times 10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup> e as soluções de QT foram variadas entre as concentrações de  $6,21 \times 10^{-3}$  a  $6,21 \times 10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup>. Os resultados da oxidação de HLip sobre os eletrodos CV/QT-NiTsPc modificados sob estas condições são apresentados na Tabela 1. Estes resultados mostram que o maior valor de  $I_p$  foi registrado para uma concentração de QT de  $1,55 \times 10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup>.

Tabela 1 - Efeito da concentração de QT e NiTsPc na resposta do eletrodo CV para oxidação do HLip

[QT]/mol L <sup>-1</sup>	$I_p/\mu A$	[NiTsPc]/mol L <sup>-1</sup>	$I_p/\mu A$
$6,21 \times 10^{-3}$	59,22	$1,0 \times 10^{-3}$	73,46
$4,66 \times 10^{-3}$	61,62	$5,0 \times 10^{-4}$	61,23
$3,10 \times 10^{-3}$	69,55	$1,0 \times 10^{-4}$	51,01
$1,55 \times 10^{-3}$	76,42	$5,0 \times 10^{-5}$	44,27
$6,21 \times 10^{-4}$	54,44	$1,0 \times 10^{-5}$	41,79

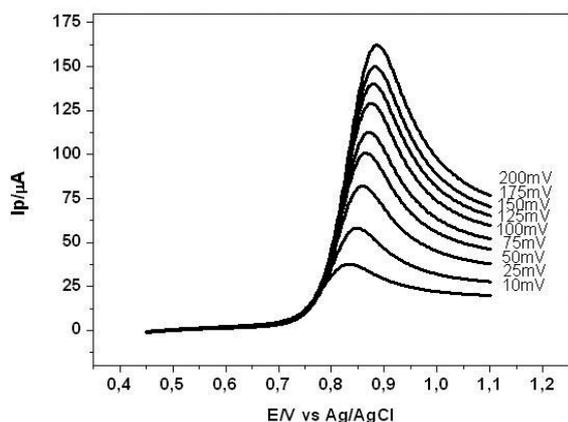
Fonte: Elaborada pelos autores

Na etapa seguinte, com a concentração de QT fixada em  $1,55 \times 10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup>, a concentração de NiTsPc na solução utilizada para modificação do eletrodo CV foi variada entre  $1,0 \times 10^{-5}$  e  $1,0 \times 10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup>. O maior valor de  $I_p$  para a oxidação de HLip sobre estes eletrodos modificados foi obtido com a solução de concentração  $1,0 \times 10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup> de NiTsPc como pode ser observado na Tabela 1. Experimentos realizados com concentrações de NiTsPc maior que  $1,0 \times 10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup> resultaram em modificações que indicaram lixiviação de NiTsPc do filme (identificado por coloração azul do eletrólito a partir da superfície do eletrodo modificado), bem como descolamento do filme de QT. Assim, o eletrodo CV passou a ser modificado a partir de soluções  $1,55 \times 10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup> de QT e  $1,0 \times 10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup> de NiTsPc, pois apresentaram maiores valores de  $I_p$  na oxidação do HLip.

### 3.3 Estudo da Reação de Oxidação de Ácido Lipóico sobre o Eletrodo CV/QT-NiTsPc

O gráfico 2 apresenta os voltamogramas de varredura linear registrados em diferentes velocidades de varredura do potencial ( $v$ ) para a reação de oxidação de HLip sobre o eletrodo CV/QT-NiTsPc em uma solução tampão fosfato (pH 7), contendo  $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$  de HLip. Os voltamogramas apresentados mostram que há um aumento do sinal analítico (correntes anódicas) com aumento da velocidade de varredura do potencial.

Gráfico 2 - Voltamogramas de varredura linear da oxidação de HLip registrados sobre o eletrodo CV/QT-NiTsPc em diferentes velocidades de varredura do potencial. Solução tampão fosfato (pH7) contendo  $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$  de HLip



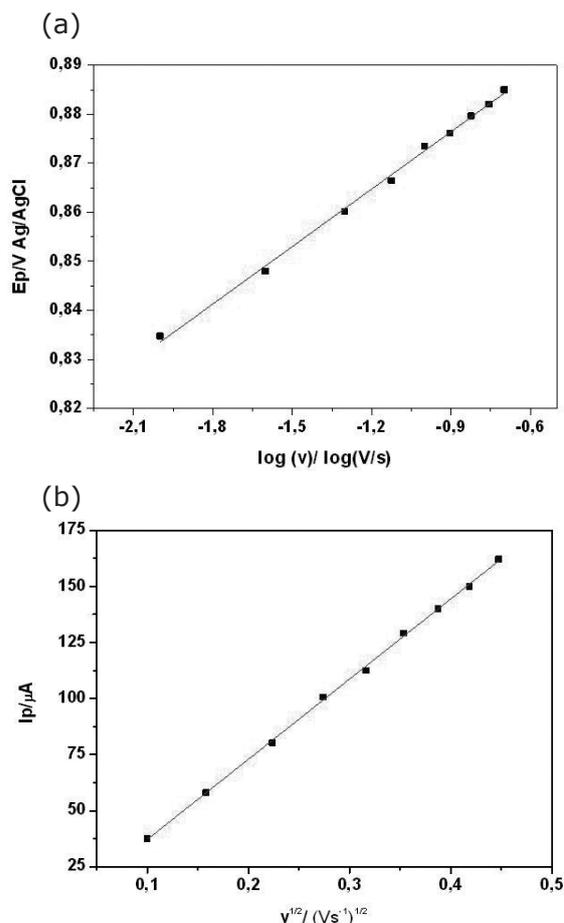
Fonte: Elaborada pelos autores

A partir destes dados foi construído o gráfico de  $I_p$  em função de  $(v)^{1/2}$ , o qual resultou numa dependência linear, ou seja, de acordo com o esperado para um processo eletroquímico irreversível (Figura 4a), com controle difusional, expresso pela equação 1 (MURRAY, 1984):

$$I_p = (2,99 \times 10^{-5}) n A (\alpha n_0)^{1/2} C_o^* D_o^{1/2} v^{1/2} \quad (1)$$

onde  $n$  representa o número total de elétrons envolvidos na reação de oxidação de HLip;  $A$  a área do eletrodo de trabalho ( $\sim 0,2 \text{ cm}^2$ );  $\alpha n_0$  o parâmetro que reflete a irreversibilidade da reação;  $D_o$  ( $\text{cm}^2 \text{ s}^{-1}$ ) o coeficiente de difusão da espécie eletroativa em solução e  $C_o^*$  ( $\text{mol cm}^{-3}$ ) a concentração dessas espécies. No presente estudo, o valor do coeficiente de difusão utilizado foi de  $D_o = 1,1 \times 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$  (BRETT; CORDUNEANU; GARNETT, 2007).

Gráfico 3 - (a) Gráfico da dependência de  $I_p$  com  $(v)^{1/2}$ . (b) Gráfico da dependência de  $E_p$  com  $\text{Log } v$

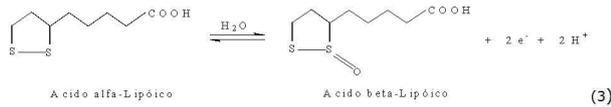


Fonte: Elaborada pelos autores (Dados extraídos do Gráfico 2)

O parâmetro  $\alpha n_0$  na Equação 1 pode ser determinado através da dependência linear do potencial de pico ( $E_p$ ) com o logaritmo da velocidade de varredura do potencial ( $\text{Log } v$ ), ou seja de acordo com a Equação 2 (MURRAY, 1984):

$$E_p = K + [ 0,03 / (\alpha n_0) ] (\text{Log } v) \quad (2)$$

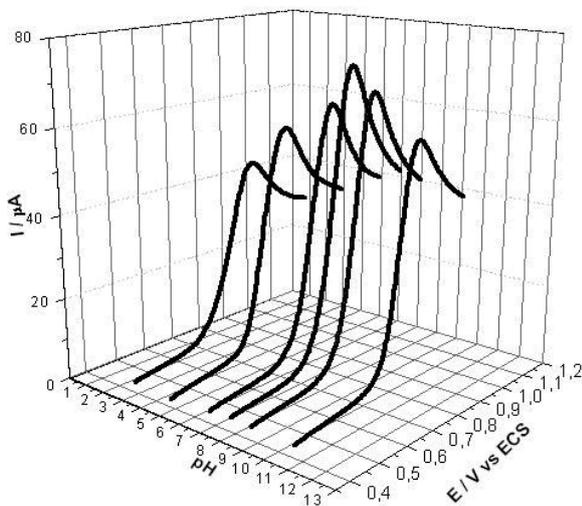
onde  $K$  é uma constante relacionada com a constante geral,  $R$  a constante dos gases,  $T$  a temperatura absoluta e  $F$  a constante de Faraday. Assim, o gráfico de  $E_p$  vs.  $\text{Log } v$  foi construído (Figura 4b) e o valor para  $\alpha n_0$  foi determinado como sendo de aproximadamente 0,68. Substituindo-se este valor na Equação 1, foi possível obter um valor para  $n$  de aproximadamente 2, o que sugere que a reação de oxidação de HLip sobre o eletrodo CV/QT-NiTsPc ocorre segundo um mecanismo envolvendo 2 elétrons, ou seja, de acordo com a reação (Equação 3):



### 3.4 Otimização de Parâmetros Analíticos

Para investigar a possibilidade da aplicação do eletrodo CV/QT-NiTsPc como um sensor eletroquímico para a detecção de HLip, experimentos para estabelecer as melhores condições eletroanalíticas foram realizados. Inicialmente, medidas de voltametria de varredura linear em uma solução tampão Britton-Robinson de diferentes pH contendo  $1,0 \times 10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup> de HLip mostraram um valor máximo de corrente de pico (Ip) em pH 7. Os resultados são apresentados no gráfico 4.

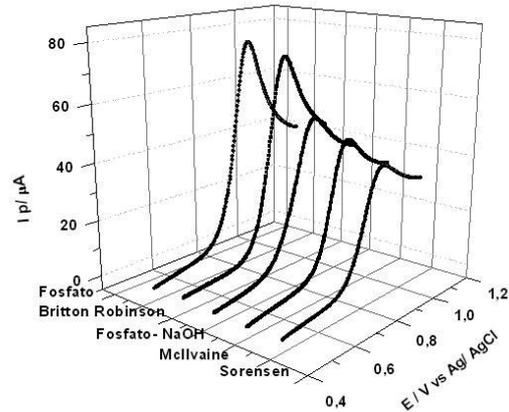
Gráfico 4 - Voltamogramas de varredura registrados sobre o eletrodo CV/QT-NiTsPc em soluções Britton-Robinson de diferentes pH contendo  $1,0 \times 10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup> de HLip.  $v = 50$  mV s<sup>-1</sup>. Temperatura ambiente.



Fonte: Elaborada pelos autores

Para avaliar a influência da natureza da solução tampão no comportamento do eletrodo CV/QT-NiTsPc na presença de HLip, experimentos similares foram realizados em cinco soluções tampão: 1) K<sub>2</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/NaOH, 2) Sörensen, 3) Mcllvaine, 4) K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> e 5) Britton-Robinson, de pH 7. Os resultados mostraram (Gráfico 5) que o maior valor de Ip foi obtido quando utilizou a solução tampão fosfato (K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>).

Gráfico 5 - Voltamogramas de varredura registrados sobre o eletrodo CV/QT-NiTsPc em diferentes solução tampão de pH 7 contendo  $1,0 \times 10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup> de HLip.  $v = 50$  mV s<sup>-1</sup>

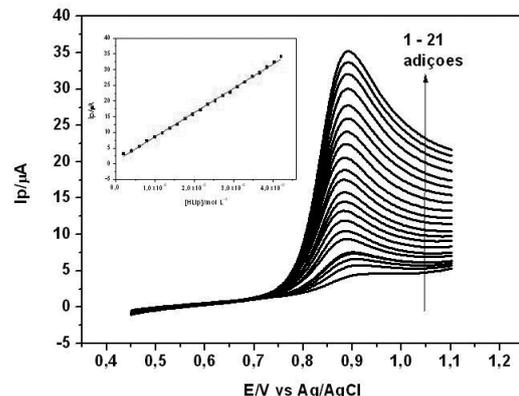


Fonte: Elaborada pelos autores

### 3.5 Curva analítica da determinação do ácido lipóico sobre o eletrodo CV/QT-NiTsPc

Após otimizar as condições analíticas para a detecção voltamétrica de HLip com o eletrodo CV/QT-NiTsPc, voltamogramas de varredura linear em uma solução tampão fosfato de pH 7 antes e após adições consecutivas de 20 µL de uma solução  $1,0 \times 10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup> de HLip foram registrados e são apresentados no gráfico 6. A partir dos valores de Ip extraídos desta figura, uma curva analítica foi obtida. Em seguida, uma análise da curva analítica para calcular os limites de detecção (LD) e de quantificação (LQ) de HLip com o eletrodo CV/QT-NiTsPc foi realizada (CURIE, 1995).

Gráfico 6 - Voltamogramas de varredura linear registrado sobre o eletrodo CV/QT-NiTsPc em uma solução tampão fosfato (pH) após 21 adições consecutivas de 20 µL de uma solução  $1,0 \times 10^{-3}$  mol L de HLip.  $v = 0,05$  V s<sup>-1</sup> e curva analítica da detecção de HLip



Fonte: Elaborada pelos autores

A curva analítica da detecção de HLip com o eletrodo CV/QT-NiTsPc apresentou uma faixa linear entre  $2,0 \times 10^{-6}$  a  $4,2 \times 10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup>. Além disso, os valores de LD e LQ calculados são apresentados na Tabela 2 e comparados com valores reportados na literatura para outros eletrodos. Estes dados indicam um melhor desempenho do eletrodo CV/QT-NiTsPc, mesmo quando comparados com técnicas mais sensíveis como voltametria de onda quadrada (VOQ) (BRETT; CORDUNEANU; GARNETT, 2007) e voltametria de pulso diferencial (VPD) (ZIYATDINOVA; BUDNIKOV; POGOREL'TSEV, 2004) indicando a possibilidade da sua utiliza-

ção como sensor analítico para a determinação de HLip em amostras reais.

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos para a determinação voltamétrica do ácido lipóico sobre o eletrodo de carbono vítreo modificado com quitosana e ftalocianina tetrassulfonada de níquel quando comparado os de outros sistemas eletroanalíticos reportados na literatura (Tabela 2) indicaram a possibilidade da sua aplicação como sensor eletroquímico para a determinação deste importante analito em amostras reais.

Tabela 2 - Comparação de diferentes sensores para a determinação do HLip

Eletrodo	Técnica	Eletrólito	LD/ mol L <sup>-1</sup>	LQ/ mol L <sup>-1</sup>	Ref
CV-QT/ NiTsPc	VC	Tampão fosfato 0,1 mol L <sup>-1</sup>	$9,8 \times 10^{-8}$	$3,8 \times 10^{-7}$	Este trabalho
CV	VOQ	Tampão fosfato 0,1 mol L <sup>-1</sup>	$1,8 \times 10^{-6}$	$6,1 \times 10^{-6}$	(BRETT;CORDUNEANU; GARNETT, 2007)
CV modificado nanotubos de carbono	VC	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 0,1 mol L <sup>-1</sup>	$1,9 \times 10^{-5}$	$6,3 \times 10^{-5}$	(ZIYATDINOVA; GRIGOR'EVA; BUDNIKOV, 2009)
CV	VPD	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 0,05 mol L <sup>-1</sup>	$5,75 \times 10^{-6}$	$2,0 \times 10^{-6}$	(ZIYATDINOVA; BUDNIKOV; POGOREL'TSEV, 2004)

Fonte: Elaborada pelos autores

#### AGRADECIMENTOS

A.C.F.S. agradece ao CNPq pela bolsa PIBIC. Os autores agradecem aos órgãos de fomento à pesquisa CNPq, CAPES e FAPEMA pelos apoios financeiros ao Grupo de Eletroquímica da UFMA.

#### REFERÊNCIAS

- ABOUL-ENEIN, H.Y.; HOENEN, H. Validated method for determination of  $\alpha$ -lipoic acid in dietary supplement tablets by reversed phase liquid chromatography. *Journal of liquid chromatography and related technologies*, v. 27, p. 3029-3038, 2004.
- BILSKA, A.; WLODEK, L. Lipoic acid- the drug of the future?. *Pharmacological Reports*, v. 57, p.570-577, 2005.
- BRANDÃO, M. D. V. *Efeito do ácido lipóico sobre parâmetros de estresse oxidativo em indivíduos traço falciformes ou pacientes falciformes*. 2008. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.
- BRETT, A. M.; CORDUNEANU, O.; GARNETT, M. Anodic oxidation of  $\alpha$ -lipoic acid at a glassy carbon. Electrode and its determination in dietary supplements. *Analytical letters*, v. 40, p. 1763-1778, 2007.
- CHEN, J. et al. Quantification of lipoic acid in plasma by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, v. 824, p. 249-257, 2005.
- CHNG, H. T. et al. A sensitive LC/MS/MS bioanalysis assay of orally-administered lipoic acid in rat blood and brain tissue. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 51, p. 754-757, 2010.
- CURIE, L. A. Nomenclature in evaluation of analytical methods including detection and quantification capabilities: IUPAC Recommendation. *Pure and applied chemistry*, v. 67, p. 1699-1723, 1995.
- DURRANI, A. I. et al. Alpha lipoic acid in dietary supplements: development and comparison of HPLC-CEAD and HPLC-ESI-MS methods. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, v. 45, p. 694-699, 2007.
- \_\_\_\_\_. Determination of free alpha lipoic acid in foodstuffs by HPLC coupled with CEAD and ESI-MS. *Food chemistry*, v. 120, p. 1143-1148, 2010.

- FUCHS, J.; PACKER, G.; ZIMMER, G. *Lipoic acid in health and disease*. [s.l]: Marcel Dekker, p. 113-130, 1997.
- GURER, H. et al. *Antioxidant role of  $\alpha$ -lipoic acid in lead toxicity*. *Free Radical Biology & Medicine*, v. 27, p. 75-81, 1999.
- HAGEN, T. M. et al. (R)- $\alpha$ -Lipoic acid-supplemented old rats have improved mitochondrial function, decreased oxidative damage, and increased metabolic rate. *FASEB Journal*, v.13, p. 411- 418, 1999.
- HAGER, K. et al. Alpha-lipoic acid as a new treatment option for Alzheimer type dementia. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, v. 32, p. 275-282, 2001.
- HOLMQUIST, L. et al. Lipoic acid as a novel treatment for alzheimer's disease and related dementias. *Pharmacology therapeutics*, v. 113, p. 154-64, 2007.
- INOUE, T. et al. Liquid chromatographic determination of polythiols based on pre-column excimer fluorescence derivatization and its application to alpha-lipoic acid analysis. *Journal chromatography A*, v. 1216, p. 7564-9, 2009.
- KATAOKA, H.; HIRABAYASHI, N.; MAKITA, M. Analysis of lipoic acid in biological samples by gas chromatography with flame photometric detection. *Journal of Chromatography - Biomedical Applications*, v. 615, p.197-202, 1993.
- \_\_\_\_\_. Analysis of lipoic acid by gas chromatography with flame photometric detection. *Methods in Enzymology*, v. 279, p. 166-176, 1997.
- KOZLOV, E. I. et al. HPLC determination of lipoic acid and vitamins A and E in multivitamin compositions. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, v. 38, p. 642-643, 2004.
- KULKAMP, I. C. et al. Estabilização do ácido lipoico via encapsulação em nanocápsulas poliméricas planejadas para aplicação cutânea. *Química Nova*, v. 32, p. 2078-2084, 2009.
- MORINI, M. et al. Alpha-lipoic acid is effective in prevention and treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal Neuroimmunology*, v. 148, p. 146-15, 2004.
- MURRAY, R. W. Chemically modified electrodes. In: BARD, A. J. *Electroanalytical Chemistry*. New York: Marcel Dekker, v. 13, p. 191-368, 1984.
- PACKER, L.; WITT, E. H.; TRITSCHLER, H. J. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radical Biology & Medicine*, v. 19, p. 227-250, 1995.
- PEREIRA, A. C.; SANTOS, A. S.; KUBOTA L. T. Tendências em modificação de eletrodos amperométricos para aplicações eletroanalítica. *Química Nova*, v. 25, p. 1012-1021, 2002.
- SATOH, S. et al. Simultaneous determination of alpha-lipoic acid and its reduced form by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Journal of Chromatography B*, v. 854, p. 109-115, 2007.
- SITTON, A. et al. Determination of lipoic acid in dietary supplement preparations by capillary electrophoresis. *Journal of Biochemical and Biophysical Method*, v. 61, p. 119-24, 2004.
- TRENTIN, M. et al. Capillary zone electrophoresis study of cyclodextrin - lipoic acid host-guest interaction. *Electrophoresis*, v. 23, p. 4117- 4122, 2002.
- TRIVEDI, R. K. et al. Determination of lipoic acid in rat plasma by LC-MS/MS with electrospray ionization: assay development, validation and application to a pharmacokinetic study. *Biomedical Chromatography*, v. 18, p. 681-6, 2004.
- WITT, W.; RÜSTOW, B. Determination of lipoic acid by precolumn derivitization with monobromobimane and reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B*, v. 705, p. 127-131, 1998.
- YOSHIDA, H. et al. Highly selective and simple method for determination of polythiols based on liquid chromatography with postcolumn excimer fluorescence derivatization. *Analytical Sciences*, v. 25, p. 829-32, 2009.
- ZIYATDINOVA, G. K.; BUDNIKOV, G. K.; POGOREL'TSEV, V. I. Electrochemical determination of lipoic acid. *Journal of Analytical Chemistry*, v. 59, p. 288-290, 2004.
- ZIYATDINOVA, G. K.; GRIGOR'EVA, L. V.; BUDNIKOV, G. K. Electrochemical Determination of unithiol and lipoic acid at electrodes modified with carbon nanotubes. *Journal of Analytical Chemistry*, v. 64, p. 185-188, 2009.