

A descrição teórica da detecção eletroquímica do fármaco olanzapina, assistida pelo composto do oxihidróxido de cobalto (III) com um corante esquaraínico

Volodymyr V. Tkach^{1,2}, Marta V. Kushnir¹, Yana G. Ivanushko³, Sílvio C. De Oliveira², Lucinda Vaz dos Reis⁴, Petro I. Yagodynets¹, Zholt O. Kormosh⁵, Olga V. Luganska⁶, Vira V. Kopiika⁶, Natalia V. Novosad⁶, Adriano O. da Silva⁷

¹ Universidade Nacional de Chernivtsi, 58000, Rua de Kotsyubyns'ky, 2, Chernivtsi, Ucrânia.

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

³ Universidad Estatal de Medicina de Bucovina, 58000, Praça Teatral. 9, Chernivtsi, Ucrânia.

⁴ Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Quinta de Prados, 5001-801, Folhadela, Vila Real, Portugal.

⁵ Universidade Nacional do Leste Europeu, 43000, Av. da Liberdade, 13, Lutsk, Ucrânia.

⁶ Universidade Nacional de Zaporizhzhia, 69600, Rua de Zhukovsky, 66, Zaporizhzhia, Ucrânia.

⁷ Universidade Nacional do Oeste do Pará, Rua Veríssimo José de Sousa Andrade, s/n, 68170-000, Juruti, PA, Brasil.

*Correio eletrônico: nightwatcher2401@gmail.com

Recebido: 1 de janeiro de 2020

Revisado: 18 de março de 2020

Aceto: 21 de abril de 2020

RESUMO

Introdução: a olanzapina é um dos fármacos antipsicóticos benzodiazepínicos mais usados no mundo. Apesar da sua eficiência, em concentrações excessivas, ela sói ser tóxica, como quaisquer outros fármacos desta classe. Assim, neste trabalho, se avaliou, pela primeira vez, a possibilidade da detecção eletroquímica do fármaco olanzapina, assistida pelo composto do oxihidróxido de cobalto (III), emparelhado com o dióxido, com um corante esquaraínico. **Método:** o modelo matemático trivariante correspondente inclui dois cenários de oxidação do fármaco, possíveis para o caso, incluindo a eletropolimerização indireta da molécula da benzodiazepina condensada, bem como a oxidação do fármaco pelo átomo do enxofre. Este modelo tem sido desenvolvido

e analisado mediante a teoria de estabilidade linear e análise de bifurcações. **Resultados e discussão:** a análise do modelo há mostrado que a hibridez do mecanismo do processo eletroanalítico, aliada à composição e decomposição dos compostos iônicos aquando da sua realização, aumenta a probabilidade da ocorrência do comportamento oscilatório, em relação ao caso mais simples e mais comum. No entanto, a instabilidade oscilatória se realiza nos valores dos parâmetros, que estão além do limite de detecção. Por sua vez, o estado estacionário se obtém e se mantém facilmente, indicando um processo eletroanalítico eficiente, controlado pela difusão do analito. **Conclusões:** trata-se de um processo eletroanalítico eficiente, em que o composto de cobalto funciona como substância ativa, e o corante desempenha o papel de mediador

Palavras-chave: olanzapina, sensores eletroquímicos, oxihidróxido de cobalto, corantes esquáricos, oscilações eletroquímicas, estado estacionário estável.

SUMMARY

The theoretical description for olanzapine electrochemical determination, assisted by the cobalt (III) oxyhydroxide composite with a squaraine dye

Introduction: olanzapine is one of the most used antipsychotic drugs in the world. Although it is efficient, it may be toxic in excess. Therefore, in this work the possibility of olanzapine electrochemical determination over an electrode, modified by the cobalt (III) oxyhydroxide in pair with its dioxide in a composite with squaraine dye. **Methods:** the trivariant correspondent mathematical model includes two scenarios of the drug oxidation, possible for the case, including the indirect electropolymerization of the condensed benzodiazepine molecule, like also its oxidation by sulfur atom. This model has been developed and analyzed by means of stability theory and bifurcation analysis. **Results and discussion:** the analysis of the model has shown that the mechanism hybridity of the electroanalytical process, alongside with the formation and decomposition of ionic compounds during its realization, augments the possibility for the oscillatory behavior realization, relatively to the simplest and commonest case. Nevertheless, the oscillatory instability is realized in parameter values far beyond the detection limit. On the other hand, the stable steady-state is easy to obtain and maintain, indicating an efficient electroanalytical process, controlled by the analyte diffusion. **Conclusions:** the electroanalytical process is efficient. The cobalt compound is acting as an active substance, and the dye is the mediator.

Keywords: olanzapine, electrochemical sensors, cobalt oxyhydroxide, squaraine dyes, electrochemical oscillations, stable steady-state.

RESUMEN

La descripción teórica para la determinación electroquímica de olanzapina, asistida por el compuesto de oxihidróxido de cobalto (III) con un colorante de escuaraina

Introducción: la olanzapina es uno de los fármacos antipsicóticos más utilizados en el mundo. Aunque es eficaz, puede resultar tóxico en exceso. Por tanto, en este trabajo se plantea la posibilidad de la determinación electroquímica de olanzapina sobre un electrodo, modificado por el oxihidróxido de cobalto (III) en pareja con su dióxido en un composito con colorante de escuaraina. **Métodos:** el modelo matemático correspondiente incluye dos escenarios de oxidación del fármaco, posibles para el caso, que incluyen la electropolimerización indirecta de la molécula de benzodiazepina condensada, así como su oxidación por átomo de azufre. Este modelo ha sido desarrollado y analizado mediante teoría de estabilidad y análisis de bifurcación. **Resultados y discusión:** el análisis del modelo ha demostrado que el mecanismo de hibridación del proceso electroanalítico, junto con la formación y descomposición de compuestos iónicos durante su realización, aumenta la posibilidad de realización del comportamiento oscilatorio, relativamente al caso más simple y común. Sin embargo, la inestabilidad oscilatoria se realiza en valores de parámetros mucho más allá del límite de detección. Por otro lado, el estado estacionario estable es fácil de obtener y mantener, lo que indica un proceso electroanalítico eficiente, controlado por la difusión del analito. **Conclusiones:** el proceso electroanalítico es eficiente. El compuesto de cobalto actúa como sustancia activa y el colorante es el mediador.

Palabras clave: olanzapina, sensores electroquímicos, oxihidróxido de cobalto, colorantes de escuaraina, oscilaciones electroquímicas, estado estacionario estable.

INTRODUÇÃO

A olanzapina (2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1-5]benzodiazepina, CAS: 132539-06-1, figura 1) é um dos fármacos antipsicóticos benzodiazepínicos mais usados no mundo [1-4]. O seu mecanismo de ação é bastante parecido com o da clozapina. Desta maneira, ele é usado com frequência no tratamento de esquizofrenia, síndrome bipolar e outras doenças do gênero. No entretanto, como qualquer

fármaco benzodiazepínico, a olanzapina tem efeitos colaterais como apatia, sonolência, aumento de peso, distúrbios de funções sexuais. Destarte, o desenvolvimento de um método, capaz de detectar a concentração da olanzapina é muito atual [5-8].

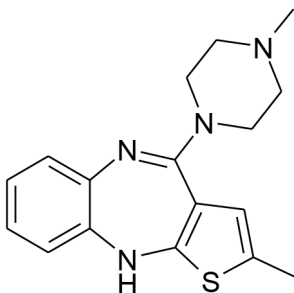


Figura 1. Olanzapina.

Como as benzodiazepinas são electroquimicamente ativas [9-12], a olanzapina também pode ser detectada por meio de um processo eletroquímico. Outrossim, a presença de um sistema conjugado mais comprido faz com que a olanzapina possa ser detectada tanto no cátodo como no ânodo. No último caso, o oxihidróxido de cobalto [13-16] seria um modificador bastante interessante. Sendo um semiconductor do tipo *p*, o oxihidróxido de cobalto é visto por parte dos pesquisadores como alternativa ao dióxido de titânio com um comportamento eletroquímico bastante flexível. Tendo o cobalto no estado de oxidação +3, o oxihidróxido de cobalto pode ser tanto oxidante como redutor. No último caso, usa-se o par oxirredutivo $\text{CoO}(\text{OH})\text{-CoO}_2$.

A estabilização do oxihidróxido de cobalto dar-se-á pela introdução de um material estabilizador como polímero condutor ou corante esquaraínico. Destarte, obter-se-á um material orgânico-inorgânico híbrido, em que cada componente assume as próprias funções no processo eletroanalítico.

No entretanto, o seu uso poderia acarretar uma influência comportamental, nociva à estabilidade do sistema e à sua eficiência eletroanalítica [17, 18]. Destarte, o uso prático deste sistema eletroanalítico não pode ser realizado sem uma descrição teórica prévia do comportamento do sistema, o que se faz neste trabalho.

Assim, neste trabalho, pela primeira vez, faz-se uma análise comportamental do sistema eletroanalítico da detecção eletroquímica do fármaco olanzapina sobre o oxihidróxido de cobalto, emparelhado com o dióxido de cobalto (IV), estabilizado pelo corante esquaraínico. A análise comportamental do sistema eletroanalítico faz-se mediante o desenvolvimento e a análise do modelo correspondente. Com isto também se faz a comparação do comportamento do sistema eletroanalítico com o dos semelhantes [19-21].

O SISTEMA E O SEU MODELO

Esquemáticamente, o processo eletroanalítico da detecção eletroquímica da olanzapina, assistida pelo par $\text{CoO(OH)}-\text{CoO}_2$ pode ser exposto conforme na figura 2.

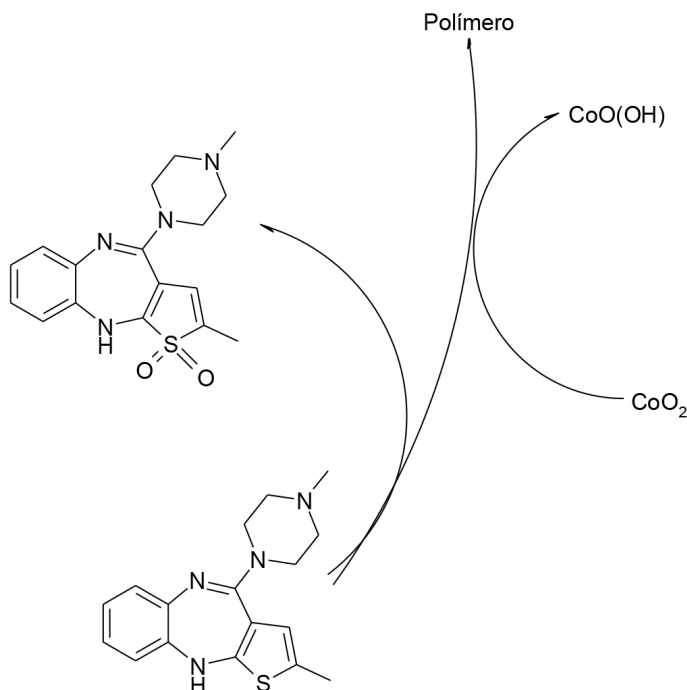


Figura 2. A representação esquemática da detecção eletroquímica da olanzapina sobre o par $\text{CoO(OH)}-\text{CoO}_2$.

O corante esquaraínico, presente no sistema, desempenha o papel de estabilização de nanopartículas de ambas as formas de cobalto, bem como o de mediador da transferência de elétrons.

A Figura 2 mostra que dois cenários de oxidação do fármaco são possíveis para o caso. Além da eletropolimerização indireta da molécula da benzodiazepina condensada, em que todo o sistema conjugado aromático participa, existe, também, a possibilidade da oxidação do fármaco pelo átomo do enxofre, rendendo os derivados orgânicos do enxofre tetra-(sulfóxidos) ou hexavalente (sulfonas). Posto que estes derivados contêm um grupo aceitador forte de elétrons dentro do ciclo e, destarte, sejam mais passivos no processo da polimerização, intervêm nela, principalmente nos processos de transferência e interrupção dos centros de crescimento.

Assim, para descrever o comportamento do sistema com a detecção eletroanalítica da olanzapina, assistida pelo par $\text{CoO}(\text{OH})\text{-CoO}_2$, ser-nos-á necessário usar o conjunto de equações diferenciais de balanço na base das três variáveis:

o : concentração da olanzapina na camada presuperficial.

o^* : concentração do sulfóxido da olanzapina na camada presuperficial.

c : o grau de recobrimento da superfície pelo oxihidróxido de cobalto.

Para simplificar a modelagem, supomos que o reator esteja sob agitação intensa (destarte, podemos menosprezar o fluxo de convecção), que o eletrólito de suporte esteja em excesso (destarte, podemos menosprezar o fluxo de migração). Outrossim, supomos que o perfil concentracional das substâncias na camada pré-superficial seja lineal, e a sua espessura, constante, igual a δ .

Diante do exposto, o comportamento do sistema será descrito por um conjunto de equações diferenciais (1), conforme:

$$\begin{cases} \frac{do}{dt} = \frac{2}{\delta} \left(\frac{O}{\delta} (o_0 - o) - r_S - r_p \right) \\ \frac{do^*}{dt} = \frac{2}{\delta} (r_S - r_p) \\ \frac{dc}{dt} = \frac{1}{C} (r_S + r_p - r_o) \end{cases} \quad (1)$$

em que O é coeficiente de difusão da olanzapina, o_0 é a sua concentração no interior da solução, C é a concentração superficial máxima do oxihidróxido de cobalto, e r_S , r_p e r_o são, correspondentemente, as velocidades da S-oxidação, polimerização da olanzapina e oxidação do oxihidróxido do cobalto, que se podem calcular conforme:

$$r_S = k_S o (1 - c) \exp(-\alpha o) \quad (2)$$

$$r_p = k_p o^{n-x} o^*{}^x (1 - c)^{2n-2} \exp(-\alpha o) \quad (3)$$

$$r_o = k_o c \exp\left(\frac{F\varphi_0}{RT}\right) \quad (4)$$

Sendo os parâmetros k as constantes das velocidades das respectivas reacções, F é o número de Faraday, α é um parâmetro, que descreve a influência da aparição e desaparecimento de compostos iônicos na dupla camada eléctrica durante a etapa química na capacitância desta camada, φ_0 é salto do potencial, relativo ao potencial de carga zero, R é a constante universal de gases e T é a temperatura absoluta do reator.

Como se vê, em relação ao caso mais simples e mais geral, este aparece mais complicado, haja vista a hibridez do processo eletroanalítico e formação e decomposição dos compostos iônicos. Sem embargo, o processo eletroanalítico mesmo assim segue sendo eficiente, conforme exposto abaixo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A fim de investigar o comportamento do sistema com a determinação eletroanalítica da olanzapina, assistida pelo par $\text{CoO}(\text{OH})\text{-CoO}_2$, analisamos o conjunto de equações diferenciais (1), haja vista, também, as relações algébricas (2-4), mediante a teoria de estabilidade linear. Os elementos estacionários da matriz jacobiana para este sistema expõem-se segundo:

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

em que:

$$a_{11} = \frac{2}{\delta} \left(-\frac{o}{\delta} - k_s(1-c) \exp(-\alpha o) + \alpha k_s o(1-c) \exp(-\alpha o) - (n-x)k_p o^{n-x-1} o^{*x} (1-c)^{2n-2} \exp(-\alpha o) + \alpha k_p o^{n-x} o^{*x} (1-c)^{2n-2} \exp(-\alpha o) \right) \quad (6)$$

$$a_{12} = \frac{2}{\delta} \left(-xk_p o^{n-x} o^{*x-1} (1-c)^{2n-2} \exp(-\alpha o) \right) \quad (7)$$

$$a_{13} = \frac{2}{\delta} \left(k_s o \exp(-\alpha o) + (2n-3)k_p o^{n-x} o^{*x} (1-c)^{2n-3} \exp(-\alpha o) \right) \quad (8)$$

$$a_{21} = \frac{2}{\delta} \left(k_s(1-c) \exp(-\alpha o) - \alpha k_s o(1-c) \exp(-\alpha o) - (n-x)k_p o^{n-x-1} o^{*x} (1-c)^{2n-2} \exp(-\alpha o) + \alpha k_p o^{n-x} o^{*x} (1-c)^{2n-2} \exp(-\alpha o) \right) \quad (9)$$

$$a_{22} = \frac{2}{\delta} \left(-xk_p o^{n-x} o^{*x-1} (1-c)^{2n-2} \exp(-\alpha o) \right) \quad (10)$$

$$a_{23} = \frac{2}{\delta} \left(-k_s o \exp(-\alpha o) + (2n-3)k_p o^{n-x} o^{*x} (1-c)^{2n-3} \exp(-\alpha o) \right) \quad (11)$$

$$a_{31} = \frac{1}{c} \left(k_s(1-c) \exp(-\alpha o) - \alpha k_s o(1-c) \exp(-\alpha o) + (n-x)k_p o^{n-x-1} o^{*x} (1-c)^{2n-2} \exp(-\alpha o) - \alpha k_p o^{n-x} o^{*x} (1-c)^{2n-2} \exp(-\alpha o) \right) \quad (12)$$

$$a_{32} = \frac{1}{c} \left(xk_p o^{n-x} o^{*x-1} (1-c)^{2n-2} \exp(-\alpha o) \right) \quad (13)$$

$$a_{33} = \frac{1}{c} \left(-k_s o \exp(-\alpha o) - (2n - 3)k_p o^{n-x} o^{*x} (1 - c)^{2n-3} \exp(-\alpha o) - k_o \exp\left(\frac{F\varphi_o}{RT}\right) - jk_o c \exp\left(\frac{F\varphi_o}{RT}\right) \right) \quad (14)$$

Observando os elementos (6), (10) e (14), podemos concluir que, neste sistema, o realizarem-se *as oscilações eletroquímicas* é mais provável que nos casos mais gerais [19-21]. Para a condição principal da instabilidade oscilatória (bifurcação de Hopf) ser satisfeita, é preciso haver, na diagonal principal da matriz, elementos positivos, correspondentes à positiva conexão de retorno.

Não havendo, neste sistema, etapas autocatalíticas, o comportamento oscilatório é causado pelos câmbios cíclicos da força iônica e, por conseguinte, a capacitância da dupla camada elétrica (DCE) não só durante as etapas eletroquímicas, mas também durante as químicas, já que, na olanzapina, o núcleo tiofênico é condensado com um anél diazepínico, e este, ligado com uma piperazina, ambas com propriedades expressamente básicas. Estes câmbios são representados pela positividade dos elementos, e .

Quanto às oscilações, elas se esperam frequentes e da amplitude, fortemente dependente da natureza do eletrólito de suporte. Num sal de ânion ou cátion orgânico, ou num líquido iônico, a amplitude vai ser maior, e num sal inorgânico, menor. Este efeito já foi observado experimentalmente durante a polimerização do tiofeno em [19]. De qualquer maneira, essas instabilidades só se realizam quando as influências supracitadas estão bastante intensas, o que se dá nos valores, afastados do limite de detecção.

Para investigar a *instabilidade do estado estacionário*, aplicamos ao conjunto de equações diferenciais (1) o critério Routh-Hurwitz. Para simplificar a análise do determinante, introduzimos as novas variáveis, de modo que se descreva o determinante segundo (15):

$$\frac{4}{\delta^2 c} \begin{vmatrix} -\kappa - \Omega - B & -\Sigma & \Lambda + K \\ \Omega - B & -\Sigma & K - \Lambda \\ \Omega + B & \Sigma & -\Lambda - K - Z \end{vmatrix} \quad (15)$$

que, havendo vista as propriedades do determinante, se reescreverá conforme (16):

$$\frac{4}{\delta^2 c} \begin{vmatrix} -\kappa - \Omega - B & -\Sigma & \Lambda + K \\ \kappa + 2\Omega & 0 & -2\Lambda \\ -\kappa & 0 & -Z \end{vmatrix} \quad (16)$$

o rearranjo da expressão (16), por sua vez, fá-la-á descrita por uma forma ainda mais simples (17):

$$-\frac{4\Sigma}{\delta^2 C} \begin{vmatrix} -2\Lambda & \kappa + 2\Omega \\ -Z & -\kappa \end{vmatrix} \quad (17)$$

Abrindo os parênteses retos e aplicando o requisito $\text{Det } J < 0$, saliente do critério, obtemos a condição de estabilidade do estado estacionário no sistema, exposta conforme (18):

$$-\frac{4\Sigma}{\delta^2 C} (2\Lambda\kappa + Z\kappa + 2Z\Omega) < 0 \quad (18)$$

descrevendo um sistema eletroanalítico, controlado pelo difusão do analito. O requisito (18) se satisfaz de forma garantida, mantendo-se negativos os valores dos parâmetros cinéticos Ω , $\text{Be } Z$, isto é, não sendo as influências das reações na força iônica da dupla camada elétrica assaz intensos para desestabilizar o comportamento do sistema. Assim, a satisfação do requisito (18) se dá numa região topológica vasta, confirmando que o oxihidróxido de cobalto, no seu composto com o corante esquaraínico, pode ser um modificador eficiente de eletrodo para a detecção eletroanalítica do fármaco olanzapina.

Não havendo, neste processo, reações laterais, capazes de comprometer a estabilidade do analito e(ou) do modificador, a estabilidade do estado estacionário será correspondente à dependência linear entre a concentração do fármaco e o parâmetro eletroquímico (corrente). Assim, o sistema eletroanalítico se considerará eletroanaliticamente eficiente.

O limite de detecção é correspondente à *instabilidade monotônica*, cuja realização delimita os estados estacionários estáveis dos instáveis. A condição da sua realização pode ser descrita conforme:

$$-\frac{4\Sigma}{\delta^2 C} (2\Lambda\kappa + Z\kappa + 2Z\Omega) = 0 \quad (19)$$

Se, em vez da olanzapina, se usar um composto sem enxofre tiólico ou outro grupo capaz de ter um mecanismo paralelo de oxidação, $r_s=0$, e a variável σ^* se elimina do conjunto de equações diferenciais (1), tornando-o bivariante. O comportamento do sistema, assim, descrever-se-á conforme [20-21].

CONCLUSÕES

A análise teórica do processo eletroanalítico da detecção da olanzapina, assistida pelo par CoO(OH)-CoO_2 , estabilizado por um corante esquaraínico, deixou concluir que:

- Se trata de um processo eletroanalítico eficiente, em que o composto de cobalto funciona como substância ativa, e o corante desempenha o papel de mediador.
- O processo eletroanalítico é controlado pela difusão da olanzapina.
- A realização do comportamento oscilatório é mas provável que no caso mais simples e comum, haja vista os câmbios cíclicos da força iônica da dupla camada elétrica.

- As oscilações se manifestam de maneira diferente a depender da natureza do eletrólito de suporte, sendo mais clara a sua aparência num líquido iônico ou num sal orgânico que num sal inorgânico.

- Não havendo mecanismos paralelos de oxidação, o modelo matemático, que descreve o processo, simplificar-se-á e corresponder-se-á ao caso mais simples.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores não relatam nenhum conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. P.F. Buckley, Olanzapine: a critical review of recent literature, *Exp. Opin. Pharmacother.*, **6**, 2077-2089 (2005).
2. Y. Li, Ch. Du, N. Jiaxiang, *et al.*, Olanzapine versus placebo for people with schizophrenia, *Cochrane Database Sys. Rev.*, **2019**, ID: 13310 (2019).
3. L. San, M. Casillas, A. Ciudad, I. Gilaberte, Olanzapine orally disintegrating tablet: A review of efficacy and compliance, *CNS Neurosci. Ther.*, **14**, 203-214 (2008).
4. A. Kamath, K.M. Rai, R. Sheyras, *et al.*, Effect of domperidone, ondansetron, olanzapine-containing antiemetic regimen on QTC interval in patients with malignancy: a prospective, observational, single-group, assessor-blinded study, *Sci. Rep.*, **11**, 445 (2021).
5. M. Albayrak, Y. Kadioglu, M.E. Yaman, *et al.*, Determination of olanzapine for therapeutic drug monitoring in schizophrenia patients by LC/MS method, *Bio-med. Chromatogr.*, **33**, e4468 (2019).
6. M.-L. Lu, Ch.-H. Lin, Y-Ch. Chen, *et al.*, Determination of olanzapine and n-desmethyl-olanzapine in plasma using a reversed-phase HPLC coupled with coulochemical detection: Correlation of olanzapine or n-desmethyl-olanzapine concentration with metabolic parameters, *PLoS One*, **8**, e65719 (2013).
7. O.A. Adegoke, O.E. Thomas, S.N. Emmanuel, Colorimetric determination of olanzapine via charge-transfer complexation with chloranilic acid, *J. Taibah Univ. Sci.*, **10**, 651-663 (2016).

8. B. Reddy, K. Suresh Reddy, J. Sreeramulu, G. Kanumula, Simultaneous determination of olanzapine and fluoxetine by HPLC, *Chromatographia*, **66**, 111-114 (2007).
9. V.V. Tkach, S.C. de Oliveira, R. Ojani, *et al.*, A eletrorredução de benzodiazepinas e a sua avaliação matemática, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **45**, 362-373 (2016).
10. Sh. M. Azab, A.M. Fekry, Role of green chemistry in antipsychotics' electrochemical investigations using a nontoxic modified sensor in McIlvaine buffer solution, *ACS Omega*, **4**, 25-30 (2019).
11. R.P. Shukla, R.H. Belmaker, Y. Bersudsky, H. Ben-Yoay, A platinum black-modified microelectrode for *in situ* olanzapine detection in microliter volumes of undiluted serum, *J. Neural Transm.*, **127**, 291-299 (2020).
12. Th. Winkler, S. Lederer, R. Ghodssi, Molecular processes in an electrochemical clozapine sensor, *Biointerphases*, **12**, ID: 02B401 (2017).
13. M.S. Burke, M.G. Kast, L. Trotochaud, *et al.*, Cobalt-iron (oxy)hydroxide oxygen evolution electrocatalysts: The role of structure and composition on activity, stability, and mechanism, *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 3638-3648 (2015).
14. A. Badruzzaman, A. Yuda, A. Ashok, A. Kumar, Recent advances in cobalt based heterogeneous catalysts for oxygen evolution reaction, *Inorg. Chim. Acta*, **511**, ID: 119854 (2020).
15. A. Stadnik, E.M. Caldas, A. Galli, F.J. Anaissi, Eletrodo modificado com [CoO(OH)] coloidal aplicado na detecção de ácido oxálico, *Orbital. Elec. J. Chem.*, **7**, 122-130 (2015).
16. J.S. Bonini, F.Q. Mariani, E. Guimarães Castro, *et al.*, Partículas de CoO(OH) dispersas em pasta de carbono aplicado na eletrooxidação de compostos fenólicos, *Orbital Elec. J. Chem.*, **7**, 318-326 (2015).
17. O. Stadnik, N. Ivanova, Y. Boldyrev, 218th Int. Electrochem. Soc. Meeting, Abstract #2240, URL: <http://ma.ecsdl.org/content/MA2010-02/38/2240.full.pdf>, acessado 8 de agosto de 2015.
18. O. Stadnik, *Synthesis, Electrochemical and Photoelectrochemical Properties of the Oxide-hydroxide Compounds of Cobalt*, Diss. Kand. Chim., N.-Kyiv, 2011.
19. I. Das, N.R. Agrawal, S.A. Ansari, S.K. Gupta, Pattern formation and oscillatory electropolymerization of thiophene, *Ind. J. Chem.*, **47**, 1798-1803 (2008).

20. V.V. Tkach, Ya. G. Ivanushko, S.M. Lukanova, *et al.*, The theoretical evaluation for the possibility of the pyriproxyfen CoO(OH)-assisted electrochemical detection in water, *Appl. J. Envir. Eng. Sci.*, **3**, 90-95 (2017).
21. V.V. Tkach, M.V. Kushnir, S.C. de Oliveira, *et al.*, Theoretical evaluation for the function of economical and green conducting composite material-based chip for Jamaican vomiting sickness diagnostics, *Biointerface Res. Appl. Chem.*, **11**, 10317-10324 (2021).

COMO CITAR ESTE ARTIGO

V.V. Tkach, M.V. Kushnir, Y.G. Ivanushko, S.C. de Oliveira, L. Vaz dos Reis, P.I. Yagodynets', Z.O. Kormosh, O.V. Luganska, V.V. Kopyika, N.V. Novosad, A.O. da Silva, A descrição teórica da detecção eletroquímica do fármaco olanzapina, assistida pelo composto do oxihidróxido de cobalto (III) com um corante esquarínico, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **50**(3), 764-775 (2021).