

Descripción teórica de la detección electroquímica del fármaco pilocarpina, asistida por el compuesto de colorante escuárico con el oxihidróxido de vanadio (III)

Volodymyr V. Tkach^{1,2*}, Marta V. Kushnir¹, Sílvio C. de Oliveira², Yana G. Ivanushko³, Tetiana B. Sykyrytska³, Igor G. Biryuk³, Olga V. Luganska⁴, Vira V. Kopyika⁴, Valerii I. Domnich⁴, Petro I. Yagodynets¹, Zholt O. Kormosh⁵, Tetiana V. Morozova⁶, José I. F. Martins⁷, Lucinda Vaz dos Reis⁸

¹ Universidad Nacional de Chernivtsi, 58000, Calle de Kotsyubyns 'ky. 2, Chernivtsi, Ucrania.

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, Plaza Teatral. 9, Chernivtsi, Ucrania.

⁴ Universidad Nacional de Zaporizhzhia, 69600, Calle de Zhukovsky, 68, Zaporizhzhia, Ucrania.

⁵ Universidad Nacional del Este Europeo, 43000, Av. de Libertad, 13, Lutsk, Ucrania.

⁶ Universidad Nacional de Transporte y Rodaje, 02000, Calle de Omelianovych-Pavlenko, 1, Kiev, Ucrania.

⁷ Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto, 4200-465, Rua Dr. Roberto Frias, s/n, Porto, Portugal.

⁸ Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Quinta de Prados, 5001-801, Folhadela, Vila Real, Portugal.

*Correo electrónico: nightwatcher2401@gmail.com

Recibido: 2 de enero de 2022

Revisado: 23 de febrero de 2023

Aceptado: 26 de enero de 2023

RESUMEN

Introducción: la pilocarpina es un fármaco de origen natural, un agonista no selectivo de los receptores muscarínicos, usado en el tratamiento de una amplia variedad de estados patológicos oftálmicos. Sin embargo, su acción depende fuertemente de la dosis, por lo que se hace necesario desarrollar un método rápido y exacto para su detección. **Metodología:** se desarrolla y analiza un modelo matemático, que describe el desempeño del cátodo, modificado por el oxihidróxido de vanadio, inmovilizado

sobre un colorante escuárico, en la detección de la pilocarpina. **Resultados:** se describe un proceso catódico, en el que se reduce la polícarpina, con la interrupción del anillo lactónico, seguida por la formación del diol correspondiente al ácido 2-etilo-3-((N-metilo)imidazolilmetilo)-4-hidroxi-butírico. El análisis del modelo ha confirmado su eficiencia en los procesos electroanalíticos. Por otro lado, el comportamiento oscilatorio en corriente eléctrica también puede ocurrir, aunque se presente más allá del límite de detección. **Conclusiones:** el oxihidróxido de vanadio puede servir de modificador eficaz para la detección electroanalítica de pilocarpina por vía catódica.

Palabras clave: Pilocarpina, oxihidróxido de vanadio, colorantes escuáricos, sensores electroquímicos, estado estacionario estable

SUMMARY

Theoretical description of the electrochemical detection of the drug pilocarpine, assisted by the dye compound squaric with vanadium (III) oxyhydroxide

Introduction: pilocarpine is a drug of natural origin, a non-selective agonist of muscarinic receptors, used in the treatment of a wide variety of ophthalmic pathological states. However, its action strongly depends on the dose, which is why it is necessary to develop a fast and accurate method for its detection. **Methodology:** A mathematical model is developed and analyzed, which describes the performance of the cathode, modified by vanadium oxyhydroxide, immobilized on a squaric dye, in the detection of pilocarpine. **Results:** a cathodic process is described, in which polycarpine is reduced, with the interruption of the lactone ring, followed by the formation of the diol corresponding to 2-ethyl-3-((N-methyl)imidazolylmethyl)-4-hydroxybutyric acid. . Analysis of the model has confirmed its efficiency in electroanalytical processes. On the other hand, oscillatory behavior in electric current can also occur, even if it occurs beyond the detection limit. **Conclusions:** vanadium oxyhydroxide can serve as an effective modifier for the cathodic electroanalytical detection of pilocarpine.

Keywords: Pilocarpine, vanadium oxyhydroxide, squaric dyes, electrochemical sensors, steady state.

RESUMO

Descrição teórica da detecção eletroquímica da droga pilocarpina, auxiliada pelo corante composto squaric com oxihidróxido de vanádio (III)

Introdução: a pilocarpina é um fármaco de origem natural, agonista não seletivo dos receptores muscarínicos, utilizado no tratamento de uma ampla variedade de estados patológicos oftálmicos. No entanto, sua ação depende fortemente da dose, por isso é necessário desenvolver um método rápido e preciso para sua detecção. **Metodologia:** é desenvolvido e analisado um modelo matemático que descreve o desempenho do cátodo, modificado por oxihidróxido de vanádio, imobilizado sobre um corante quadrado, na detecção de pilocarpina. **Resultados:** é descrito um processo catódico, no qual a pilocarpina é reduzida, com a interrupção do anel lactona, seguida da formação do diol correspondente ao ácido 2-etil-3-((N-metil)imidazolilmetil)-4-hidroxitúrico. A análise do modelo confirmou sua eficiência em processos eletroanalíticos. Por outro lado, também pode ocorrer comportamento oscilatório na corrente elétrica, mesmo que ocorra além do limite de detecção. **Conclusões:** oxihidróxido de vanádio pode servir como um modificador eficaz para a detecção eletroanalítica catódica de pilocarpina.

Palavras-chave: Pilocarpina, oxihidróxido de vanádio, corantes quadrados, sensores eletroquímicos, estado estacionário.

INTRODUCCIÓN

La pilocarpina, es decir, (3R-4R)-3-etil-4-[(3-metilimidazol-4-il)-metil]oxolan-2ona (masa molar 208,257 g/mol, Número CAS 92-13-7), es un fármaco de origen natural, aislado de arbustos tropicales, pertenecientes al género *Pilocarpus* [1-4]. Siendo un agonista no selectivo de los receptores muscarínicos del sistema nervioso parasimpático, él se usa en el tratamiento de la amplia variedad de estados patológicos oftálmicos, incluyendo xerofthalmía, glaucoma crónico de ángulo abierto y el glaucoma agudo de ángulo cerrado.

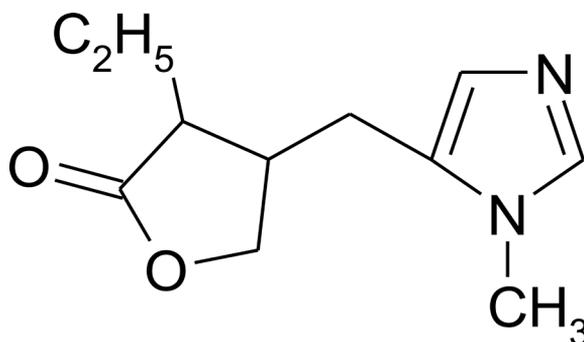


Figura 1. Pilocarpina.

Como la pilocarpina no es una sal cuaternaria, o sea, no contiene carga positiva en el átomo de nitrógeno, la pilocarpina neutra consigue traspasar la barrera hematoencefálica [5-8]. Por la misma razón, ella consigue absorberse fácilmente en las estructuras lipídicas oculares y atravesarlas. Así, la pilocarpina acelera la salida del humor del ojo, debido a la contracción del musculo ciliar y del portero del iris, reduciendo la presión intraocular. Otros usos oftálmicos son la reducción de tamaño de pupilas, para aliviar síntomas post-quirúrgicos como fotofobia.

Otrosí, el medicamento se usa, también para aliviar las síntomas de boca seca (xerostomía), porque su acción acelera la salida no solo de lágrimas, sino de sudor y saliva. También añaden la pilocarpina a la ración de personas, sujetas a exámenes de sudor, que miden la concentración de electrólitos en él, principalmente para diagnosticar la fibrosis quística [9-12].

Por otro lado, su concentración excesiva y su uso duradero pueden causar efectos colaterales como salida demasiada de lágrimas, sudor, saliva y hasta moco bronquial [13-17]. Otros efectos adversos incluyen bradicardia, hipotensión general, malestar o dolor ocular y diarrea. Como la acción del medicamento depende fuertemente de la dosis, se hace necesario desarrollar un método rápido y exacto de la medición de su concentración en varios medios, y esta tarea permanece actual [18-24].

Poseyendo grupos electroactivos (el núcleo imidazólico y fragmento de butirolactona), la pilocarpina se puede detectar por vía electroquímica [25-27]. Aunque los métodos, envolviendo la electrooxidación sean posibles, los catódicos son más preferibles y más fáciles de realizar en práctica.

Una de las sustancias, que pueden ser usadas como modificadoras de cátodo para la detección de la pilocarpina, es el oxihidróxido de vanadio trivalente. Las propiedades

de oxihidróxido de vanadio trivalente son bastante parecidas con las del oxihidróxido de cobalto [28-31], pero con más tendencia de oxidarse.

Para mejorar el desempeño de las nanopartículas del oxihidróxido de vanadio, se prefiere usarlo como parte de un material compuesto, en el que la fase orgánica sería un polímero conductor [32-34] o material afín como colorante escuárico [35-39]. La fase orgánica del material compuesto suele desempeñar dos funciones:

- La estabilizadora de nanopartículas metálicas, cuya ubicación en la matriz orgánica puede ser esencial para el desempeño electroanalítico;
- La mediadora de la transferencia de electrones.

Sin embargo, el uso de nuevos procesos electroanalíticos, antes de ser implementado en práctica, debe ser analizado teóricamente. Con eso se resuelven los problemas como:

- La indecisión acerca del mecanismo más probable de las etapas químicas y electroquímicas, que llevan a la aparición de la señal electroanalítica;
- La indecisión acerca de la secuencia y orden de reacciones, con las que se da el proceso electroanalítico;
- La posibilidad de realización de inestabilidades oscilatoria y monotónica, características para sistemas análogos [40-43].

La resolución de tres problemas mencionados tiene como etapa importante una investigación teórica *a priori* del comportamiento del sistema electroanalítico. Puesto así, en este trabajo se investiga del punto de vista matemático la posibilidad de determinación electroquímica de la pilocarpina en la presencia del oxihidróxido de vanadio, depositado sobre un colorante escuárico. Por el desarrollo del modelo y su análisis se verifican los requisitos de estabilidad de estado estacionario, bien como las condiciones de las inestabilidades oscilatoria y monotónica. Otrosí, mediante el análisis teórico se compara (con exactitud y sin ensayos experimentales adicionales) el comportamiento de este sistema con los semejantes [44-48].

EL SISTEMA Y SU MODELO

la pilocarpina se reduce de manera gradual en el medio moderada y fuertemente ácido. Sin embargo, el oxihidróxido de vanadio consigue proveer la reducción del compuesto a valores más próximos del pH neutro.

En la primera etapa, el anillo lactónico se interrumpe, rindiendo un aldehído hidroxibutírico sustituido, cuya reducción en la segunda etapa restaura el diol. En el medio próximo del neutro, en el que el oxihidróxido se oxida hasta el dióxido de vanadio, no se ioniza el nitrógeno piridínico, lo que hace menos dinámico el comportamiento del sistema.

El proceso electroanalítico se realiza según la Fig. 2:

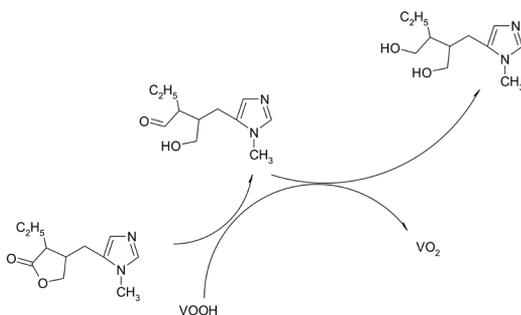


Figura 2. La reducción gradual de la pilocarpina sobre el oxihidróxido de vanadio

Así, para describir el comportamiento del sistema electroanalítico, nosotros introducimos tres variables:

p – la concentración de la pilocarpina en la capa presuperficial;

p^* – la concentración del primer producto de la reducción de la pilocarpina;

v – el grado de recubrimiento del área de la matriz por el dióxido de vanadio.

Para simplificar el modelo, suponemos que el reactor se agite intensamente, lo que nos deja menospreciar el flujo de convección. Otrosí, suponemos que el electrólito de soporte esté presente en su exceso, dejándonos menospreciar el flujo de migración. Suponemos, también, que el perfil concentracional de las sustancias en la capa presuperficial sea lineal, y su espesor, constante e igual a δ .

Se puede verificar que el comportamiento del sistema se describe por el conjunto de ecuaciones diferenciales (1):

$$\begin{cases} \frac{dp}{dt} = \frac{2}{\delta} \left(\frac{\Delta}{\delta} (p_0 - p) - r_1 \right) \\ \frac{dp^*}{dt} = \frac{2}{\delta} (r_1 - r_2) \\ \frac{dv}{dt} = \frac{1}{V} (r_1 + r_2 - r_3) \end{cases} \quad (1)$$

Siendo Δ el coeficiente de la difusión, p_0 la concentración de la pilocarpina en el interior de la solución, V es la concentración superficial máxima del dióxido de vanadio y los parámetros r son las velocidades de las respectivas reacciones, que se pueden calcular como:

$$r_1 = k_1 p (1 - v)^2 \quad (2)$$

$$r_2 = k_2 p * (1 - v)^2 \quad (3)$$

$$r_3 = k_3 v \exp\left(-\frac{F\varphi_0}{RT}\right) \quad (4)$$

En las que los parámetros k son constants de velocidades de las respectivas reacciones, F es el número de Faraday, φ_0 es el salto de potencial en la DCE, relacionado al potencial de carga cero, R es la constante universal de gases y T es la temperatura absoluta.

Relativamente a los sistemas semejantes [45-49], este sistema suele comportarse con mayor simplicidad y menos dinámicamente. Así, se trata de un sistema electroanalítico estable, según se expondrá abajo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para investigar el comportamiento del sistema con la detección electroquímica de la pilocarpina, a través de la reducción electroquímica asistida por el oxihidróxido de vanadio, depuesto sobre el colorante escuárico, nosotros analizamos el conjunto de ecuaciones diferenciales (1), mediante la teoría de estabilidad lineal. Los elementos estacionarios de la matriz funcional jacobiana se describen según:

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

Siendo

$$a_{11} = \frac{2}{\delta} \left(-\frac{\Delta}{\delta} - k_1 (1 - v)^2 \right) \quad (6)$$

$$a_{12} = 0 \quad (7)$$

$$a_{13} = \frac{2}{\delta} (2k_1 p (1 - v)) \quad (8)$$

$$a_{21} = \frac{2}{\delta} (k_1(1-v)^2) \quad (9)$$

$$a_{22} = \frac{2}{\delta} (-k_2(1-v)^2) \quad (10)$$

$$a_{23} = \frac{2}{\delta} (-2k_1p(1-v) + 2k_2p^*(1-v)) \quad (11)$$

$$a_{31} = \frac{1}{v} (k_1(1-v)^2) \quad (12)$$

$$a_{32} = \frac{1}{v} (k_2(1-v)^2) \quad (13)$$

$$a_{33} = \frac{1}{v} \left(-2k_1p(1-v) - 2k_2p^*(1-v) - k_3 \exp\left(-\frac{F\phi_0}{RT}\right) + jk_3v \exp\left(-\frac{F\phi_0}{RT}\right) \right) \quad (14)$$

Observando los elementos de la diagonal principal de la matriz jacobiana, que son (6), (10) y (14) se puede observar que el comportamiento oscilatorio tiene menor probabilidad de realización, al compararse con los sistemas semejantes [45 – 49], aunque todavía pueda acaecer.

Realmente, sin influencias a la doble capa de las reacciones químicas ni procesos autocatalíticos o superficiales, capaces de influir la fuerza iónica de la capa y conductividad del ánodo, existe solamente una causa del comportamiento oscilatorio – la influencia de la etapa electroquímica. Como se sabe, la inestabilidad oscilatoria vía la bifurcación de Hopf se realiza si en los elementos de la diagonal principal contienen elementos positivos, correspondientes a la positiva conexión de retorno. El único elemento, capaz de ser positivo, en la diagonal principal es el término $jk_3v \exp\left(-\frac{F\phi_0}{RT}\right) > 0$, si $j > 0$, que describe las influencias supracitadas de la etapa electroquímica.

A fin de evaluar la estabilidad de estado estacionario en este sistema, nosotros aplicamos el criterio Routh-Hurwitz al conjunto de ecuaciones diferenciales (1). Para facilitar el análisis del determinante de la matriz jacobiana, evitando la aparición de expresiones grandes, nosotros introducimos nuevas variables, haciendo que el determinante de la matriz se aparezca como (15):

$$\frac{4}{\delta^2 v} \begin{vmatrix} -\kappa - \Xi & 0 & \Sigma \\ \Xi & -\Lambda & T - \Sigma \\ \Xi & \Lambda & -T - \Sigma - \Omega \end{vmatrix} \quad (15)$$

Abriendo los paréntesis rectos y aplicando el requisito $\text{Det } J < 0$, saliente del criterio, nosotros obtenemos la condición de estabilidad, descrita como (16):

$$-\kappa(2\Lambda\Sigma + \Lambda\Omega) - \Xi(\Lambda\Sigma + \Lambda\Omega) < 0 \quad (16)$$

Lo que define un sistema electroanalítico eficiente y controlado tanto por la difusión de la pilocarpina, tanto por la cinética del proceso. La condición (16) con certeza se satisface, en el caso de la positividad del parámetro $\Omega = k_3 \exp\left(-\frac{F\phi_0}{RT}\right) - jk_3\nu \exp\left(-\frac{F\phi_0}{RT}\right)$, que describe la ausencia o fragilidad de las influencias de la doble capa, descritas encima.

Realmente, siendo el parámetro Ω positivo, habiendo vista que los demás parámetros de la inecuación (16) solamente pueden tener valor positivo, nosotros confirmamos que la expresión del lado izquierdo de la inecuación se mueve hacia los valores más negativas. Esto se corresponde a la disminución de las desviaciones de estados estacionarios correspondientes hasta su anulación, lo que hace más estable el estado estacionario.

No habiendo reacciones laterales, capaces de comprometer la estabilidad del analito o modificador, la estabilidad del estado estacionario será correspondiente a la eficiencia electroanalítica del proceso. Así, la dependencia lineal entre el parámetro electroquímico y la concentración se mantendrá en una zona topológica vasta, correspondiente a un diapasón ancho de concentraciones.

Cuando el estado estacionario está en vigor, el determinante tiene valores negativos. Ya cuando el determinante se anula, se obtiene el límite de detección, descrito por la *inestabilidad monotónica*. Su punto sirve de margen entre estados estacionarios estables e inestables y, para el caso, se describe como:

$$-\kappa(2\Lambda\Sigma + \Lambda\Omega) - \Xi(\Lambda\Sigma + \Lambda\Omega) = 0 \quad (17)$$

El mismo modelo podrá describir el comportamiento del sistema, en el que se usaría el vanadio bivalente u otros compuestos metálicos reductores fuertes en medio neutro o ligeramente ácido. Sin embargo, en el medio fuertemente ácido se añade una reacción lateral, que compromete la estabilidad del analito y del modificador. Así, el modelo se transformará en los descritos en [45-49].

CONCLUSIONES

El análisis teórico de la detección electroquímica de pilocarpina sobre el oxihidróxido de vanadio, depuesto sobre una matriz escuárica, dejó concluir que:

- Pese que el mecanismo de la detección del analito sea híbrido, se trata de un sistema electroanalítico eficiente y estable;
- El proceso electroanalítico se controla de igual manera por la difusión o por la reacción;
- El comportamiento oscilatorio en este sistema se hará menos probable que en sistemas semejantes, siendo causado apenas por las influencias de la etapa electroquímica.

AGRADECIMIENTOS

Volodymyr V. Tkach agradece a la Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto y a la Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro su apoyo en los tiempos difíciles para Ucrania y su ciencia.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declararon conflictos de intereses entre los autores.

REFERENCIAS

1. T. Mansoori, Pilocarpine 1.25 % for the treatment of presbyopia, *Indian J. Ophthalmol.*, **71**, 308-309 (2023).
2. L.R. Wiseman, D. Faulds, Oral pilocarpine: A review of its pharmacological properties, *Drugs*, **49**, 143-155 (2012).
3. N. Jain, A. Verma, N. Jain, Formulation and investigation of pilocarpine hydrochloride niosomal gels for the treatment of glaucoma: Intraocular pressure measurement in white albino rabbits, *Drug Deliv.*, **27**, 888-899 (2020).
4. A. Kapourani, K.N. Kontogiannopoulos, P. Barmpalexis, A review of the role of pilocarpine on the management of xerostomia and the importance of the topical administration systems development, *Pharmaceuticals*, **15**, 762 (2022).
5. N. Tsifetaki, G. Kitsos, C. Paschides, *et al.*, Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjogren's Syndrome. A randomised 12-week controlled study, *Ann. Rheum. Dis.*, **62**, 1204-1207 (2003).

6. K. Senba, T. Miyamoto, H. Eguchi, Y. Mitamura, The efficacy of oral pilocarpine for the treatment of dry eye symptoms in patients with aqueous tear deficiency and evaporative dry eye, *Inv. Ophthalmol. Visual Sci.*, **52**, 3837 (2011).
7. X. Tan, Y. Zeng, Z. Tu, *et al.*, TRPV1 contributes to the neuroprotective effect of dexmedetomidine in pilocarpine-induced status epilepticus juvenile rats, *Bio-Med Res. Int.*, **2020**, 7623635 (2020).
8. Y. N. Paudel, Y. Kumari, S. Z. Anidin, *et al.*, Pilocarpine induced behavioral and biochemical alterations in chronic seizure-like conditions in adult zebrafish, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 2492 (2020).
9. M. Cifuentes, P. Del Barrio-Díaz, C. Vera-Kellet, Pilocarpine and artificial saliva for the treatment of xerostomia and xerophthalmia in Sjogren Syndrome: A double-blind randomized controlled trial, *Br. J. Dermatol.*, **179**(5), 1056-1061 (2018).
10. M. Watanabe, Ch. Yamada, Y. Komagata, *et al.*, New low-dose liquid pilocarpine formulation for treating dry mouth in Sjogren Syndrome: Clinical efficacy, symptom relief and improvement in quality of life, *J. Pharm. Health Care Sci.*, **4**, 4 (2018).
11. C. Y. Hsu, K.-Ch. Hung, M. Lin, *et al.*, The effect of pilocarpine on dental caries in patients with primary Sjogren's Syndrome: a database prospective cohort study, *Arthritis Res. Ther.*, **21**, 251 (2019).
12. C-Q. Cheng, H., Xu, L. Liu, *et al.*, Efficacy and safety of pilocarpine for radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis, *J. Amer. Dent. Assoc.*, **147**(4), 236-246 (2016).
13. A.M. Farag, C. Holliday, J. Cimmino, *et al.*, Comparing the effectiveness and adverse effects of pilocarpine and cevimeline in patients with hyposalivation, *Oral Dis.*, **25**, 1937-1944 (2019).
14. N. Nakamura, N. Sasano, H. Yamashita, *et al.*, Oral pilocarpine (5 mg t.i.d.) used for xerostomia causes adverse effects in Japanese, *Auris Nasus Larynx*, **36**, 310-313 (2009).
15. B. Motamed, A. Alaei, A. Azizi, *et al.*, Comparison of the 1% and 2% pilocarpine mouthwash in a xerostomic population: A randomized clinical trial, *BMC Oral Health*, **22**, 548 (2022).
16. E.B. Silberstein, Reducing the incidence of 131I-induced sialadenitis: The role of pilocarpine, *J. Nucl. Med.*, **49**, 546-549 (2008).

17. P.L. Dodi, Immune-mediated keratoconjunctivitis sicca in dogs: Current perspectives on management, *Vet. Med. Res. Rep.*, **6**, 341 (2015).
18. S. Felberg, P.E. Correa-Dantas, E.H. Sato, Oral pilocarpine for the treatment of dry eye in patients with Sjogren 's Syndrome, *Arq. Bras. Oftalmol.*, **85**, 269-276 (2022).
19. P.Y. Yu, G. Tang, H. Cheng, *et al.*, Determination of pilocarpine in human plasma by LC-APCI-MS-MS and application to a pharmacokinetic study, *Chromatography*, **74**, 921-929 (2011).
20. R. Mendes de Freitas, F. de Oliveira-Silva, M. Goretti de Vasconcelos-Silva, D. Feng, Antioxidant mechanisms of iso-6-cassine in suppressing seizures induced by pilocarpine, *Rev. Bras. Farmacogn.*, **21**, 437-443 (2011).
21. A.M. Abbass, Preparation of pilocarpine hydrochloride selective electrodes, *J. Al-Nabrain Univ.*, **20**, 13-19 (2017).
22. S. McGee, G.O. Waring, Pilocarpine hydrochloride ophthalmic solution 1,25%: An innovative prescription eye drop for the treatment of presbyopia, *TouchReviews in Ophthalmology*, **16**, 54-62 (2022).
23. M.A. Jackson, J. Giyanani, Y. Shabaik, *et al.*, *In vitro* and in-eye comparison of commercial pilocarpine ophthalmic solution and an optimized, reformulated pilocarpine for presbyopia treatment, *Ophthalm. Ther.*, **11**, 869-879 (2022).
24. R.L. Kow, K. Jiang, A.V. Naydenov, *et al.*, Modulation of pilocarpine-induced seizures by cannabinoid receptor 1, *PLoS One*, **9**, e95922 (2014).
25. W.K. Abdulsahib, S.H. Kathem, M.Y. Al-Radeef, L.S. Jasim, *Mentha piperita* oil exerts an antiepileptic effect in pilocarpine and pentylenetetrazol-induced seizures in mice, *Veterin. Med. Int.*, **2022**, 4431317 (2022).
26. Ch. Fan, G. Liu Y. Long, *et al.*, Thiolation in arsenic metabolism: A chemical perspective, *Metallomics*, **10**, 1368-1382 (2018).
27. X-L. Liu, A novel sensor based on electropolymerizationpoly(safranin) film electrode for voltammetric determination of 4-nitrophenol, *Bull. Kor. Chem. Soc.*, **31**, 1182-1186 (2010).
28. 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**, 122-128 (2015).

29. 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).
30. O. Stadnik, Synthesis, electrochemical and photoelectrochemical properties of the oxide-hydroxide compounds of cobalt, Diss. Kand. Chim. N. – Kyiv., 2011.
31. O. Stadnik, N. Ivanova, Y. Boldyrev, 218th Int. Electrochem. Soc. Meeting, Abstract # 2240.
32. Y.Jung, N. Singh, K.-Sh. Choi, Cathodic deposition of polypyrrole enabling the one-step assembly of metal-polymer hybrid electrodes, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **48**, 8331-8334 (2009).
33. S. Sadki, P. Schottland, N. Brodie, G. Saboraud, The mechanisms of pyrrole electropolymerization, *Chem. Soc. Rev.*, **29**, 283-293 (2000).
34. F. Ağin, Electrochemical determination of amoxicillin on a poly(acridine orange) modified glassy carbon electrode, *Anal. Lett.*, **49**, 1366-1378 (2016).
35. E. Lima, L. Reis, "Lights, Squaraines, Action!" - The role of squaraine dyes in photodynamic therapy, *Future Med. Chem.*, **19**, 1385-1402 (2022).
36. T.D. Martins, E. Lima, R.E. Boto, *et al.*, Red and near-infrared absorbing dicyanomethylene squaraine cyanine dyes: Photophysicochemical properties and anti-tumor photosensitizing effects, *Materials*, **13**, 2083 (2020).
37. S. Sreejith, P. Carol, P. Chithra, A. Ajayaghosh, Squaraine dyes: A mine of molecular materials, *J. Mater. Chem.*, **18**, 264-274 (2008).
38. D. Lynch, Pyrrolyl-squaraines. Fifty golden years, *Metals*, **5**, 1349-1370 (2015).
39. I. Das, N. Goel, N.R. Agrawal, S.K. Gupta, Growth patterns of dendrimers and electric potential oscillations during electropolymerization of pyrrole using mono- and mixed surfactants, *J. Phys. Chem. B*, **114**(40), 12888-12896 (2010).
40. M.S. Ba-Shammakh, Ph. D. thesis, King Fahd University of Petroleum and Minerals, Dharan, Saudi Arabia, 2002.
41. I. Das, N. Goel, S.K. Gupta, N.R. Agrawal, Electropolymerization of pyrrole: Dendrimers, nano-sized patterns and oscillations in potential in presence of aromatic and aliphatic surfactants, *J. Electroanal. Chem.*, **670**, 1-10 (2012).

42. M. Bazzaoui, E.A. Bazzaoui, L. Martins, J.I. Martins, Electropolymerization of pyrrole on zinc-lead-silver alloys' electrodes in neutral and acid organic media, *Synth. Metals*, **130**, 73-83 (2002).
43. K. Aoki, I. Mukoyama, J. Chen, Competition between polymerization and dissolution of poly(3-methylthiophene) films, *Russ. J. Electrochem.*, **40**, 280-285 (2004).
44. V.V. Tkach, M.V. Kushnir, S.C. de Oliveira, *et al.*, The mathematical description for sucralose electrochemical detection on the novel acridinic derivative, *Applied Journal of Environmental Engineering Science*, **4**, 141-148 (2018).
45. V.V. Tkach, N.M. Storoshchuk, B.D. Storoshchuk, *et al.*, The theoretical description for sucralose cathodical electrochemical determination on the conducting polymer containing pyridinic nitrogen atoms, *Biointerface Res. Appl. Chem.*, **12**, 1499-1506 (2022).
46. V.V. Tkach, M.V. Kushnir, S.C. de Oliveira, *et al.*, The theoretical description for a sucralose electrochemical cathodical determination over a 9-9'-diacridyl-modified electrode, *Orbital*, **13**, 219- 222 (2021).
47. V.V. Tkach, M.V. Kushnir, S.C. de Oliveira, *et al.*, Theoretical description for anti-COVID-19 drug molnupiravir electrochemical determination over the poly(1,2,4-triazole)-co-squaraine dye composite with cobalt (III) oxyhydroxide, *Biointerface Res. Appl. Chem.*, **13**, 74 (2023).
48. V.V. Tkach, M.M. Kucher, N.Slyvka, *et al.*, The modeling for anti-Covid-19 drug molnupiravir electrochemical sensing on C₃N₄, *Biointerface Res. Appl. Chem.*, **13**, 446 (2023).

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

V.V. Tkach, M.V. Kushnir, S.C. de Oliveira, Y.G. Ivanushko, T.B. Sykyrytska, I.G. Biryuk, O.V. Luganska, V.V. Kopiika, V.I. Domnich, P.I. Yagodynets', Z.O. Kormosh, T.V. Morozova, J.I.F. Martins, L. Vaz dos Reis, Descripción teórica de la detección electroquímica del fármaco pilocarpina, asistida por el compuesto de colorante escuárico con el oxihidróxido de vanadio (III), *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **52**(1), 511-524 (2023). <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v52n1.109398>