

Descripción matemática de la determinación electroanalítica del fármaco salvarsano y su ciclooligómeros, asistida por un compuesto del colorante escuárico y oxihidróxido de cobalto

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

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

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

*Autor para correspondencia: nightwatcher2401@gmail.com

Recibido: 21 de noviembre de 2019

Revisado: 15 de noviembre de 2020

Aceptado: 19 de noviembre de 2020

RESUMEN

Objetivo: en este trabajo se realiza, por primera vez, la evaluación teórica de la posibilidad de la detección electroanalítica de salvarsano, fármaco antisifilítico. El oxihidróxido de cobalto, en su compuesto con el colorante escuárico, se usa como modificador de electrodo. **Metodología:** mediante el análisis de estabilidad, se ha confirmado su eficiencia en los procesos de detección de salvarsano. La linealidad de dependencia entre el parámetro electroquímico y la concentración del fármaco se obtiene y se mantiene fácilmente. **Conclusión:** las inestabilidades oscilatoria y monótona se realizan en el sistema, causadas por las influencias de las etapas electroquímicas a las capacitancias de la doble capa eléctrica (DCE).

Palabras clave: Salvarsano, sensor electroquímico, oxihidróxido de cobalto, colorante escuárico, oscilaciones electroquímicas, estado estacionario estable.

SUMMARY

The mathematical description of the electroanalytical determination of salvarsan drug and its cyclooligomers, assisted by the composite of squaraine dye with cobalt oxyhydroxide

Aim: In this work, the theoretical evaluation of the electroanalytical detection of antisyphilitic drug salvarsan is given for the first time. Cobalt oxyhydroxide in a composite with the squaraine dye is used as electrode modifier. **Methodology:** By means of the stability analysis the efficiency of the salvarsan determination is confirmed. The linearity of the dependence between the electrochemical parameter and drug concentration is easily obtained and maintained. **Conclusion:** The oscillatory and monotonic instabilities are realized in this system, being caused by the electrochemical stages' influences to the double electric layer (DEL).

Keywords: Salvarsan, electrochemical sensor, cobalt oxyhydroxide, squaraine dye, electrochemical oscillations, stable steady-state.

RESUMO

A descrição matemática da determinação eletroanalítica do fármaco salvarsan e seus ciclo-oligômeros, auxiliada pela composição do corante esquaraína com oxihidróxido de cobalto

Objetivo: neste trabalho, a avaliação teórica da detecção eletroanalítica do antissifilítico salvarsan é feita pela primeira vez. O oxihidróxido de cobalto em um composto com o corante esquaraína é usado como modificador de eletrodo. **Metodologia:** por meio da análise de estabilidade é confirmada a eficiência da determinação de salvarsan. A linearidade da dependência entre o parâmetro eletroquímico e a concentração do fármaco é facilmente obtida e mantida. **Conclusão:** as instabilidades oscilatórias e monotônicas são percebidas neste sistema, sendo causadas pelas influências dos estágios eletroquímicos sobre a dupla camada elétrica (DEL).

Palavras-chave: Salvarsan, sensor eletroquímico, oxihidróxido de cobalto, corante esquaraína, oscilações eletroquímicas, estado estacionário estável.

INTRODUCCIÓN

Arsfenamina, 3-3'-diamino-4-4'-dihidroxiarsenobenceno (figura 1, a la izquierda) (CAS: 139-93-5, $M = 368$ g/mol comercializada como Salvarsano y hasta como "compuesto 606", es uno de los fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de sífilis [1-5], siendo uno de los primeros desarrollados y usados para tratar esta enfermedad. Estudios recientes han mostrado que la arsfenamina suele entrar en la reacción de ciclooligomerización, formando un trímero y un pentámero (figura 1, al centro y a la derecha).

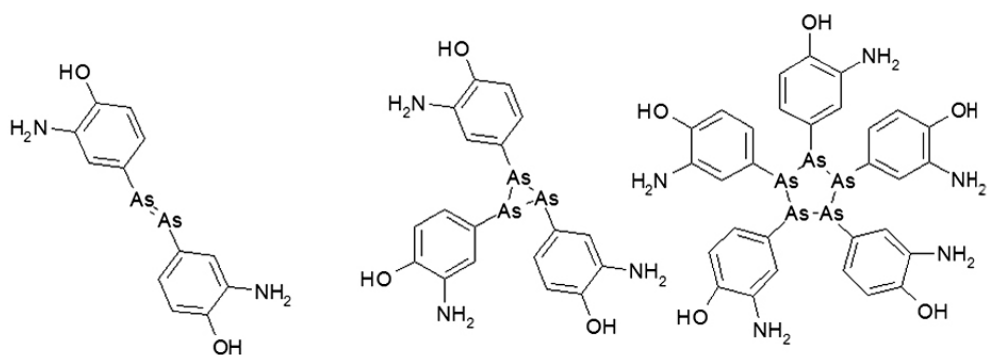


Figura 1. El salvarsano y sus formas oligoméricas.

El compuesto fue desarrollado en 1910. Dos años más tarde apareció su derivado neosalvarsano, más soluble en el agua y fácil de preparar. Ambos compuestos han sido usados no solo en el tratamiento de sífilis, sino en la cura de tripanosomiasis [5, 6]. Sin embargo, a pesar de su eficacia, el salvarsano y derivados no se pueden usar en grandes cantidades, por presencia de arsénico, cuyos compuestos son famosos por su toxicidad [7-10]. Además, hay dificultades en almacenar el salvarsano y derivados por su facilidad de oxidar (se usa la atmósfera de nitrógeno o gases nobles). Por eso el uso de salvarsano disminuyó en 1940 con el descubrimiento de penicilina. Hoy en día, el salvarsano solo se usa en algunos países de América Latina, de África subsahariana y de Asia. Por eso, el desarrollo de un método de su detección cualitativa y cuantitativa permanece actual [11-14].

Por ahora, no hay métodos electroquímicos de la detección de salvarsano. Sin embargo, los otros compuestos de arsénico han sido detectados electroquímicamente [15, 16]. Para tal, se han usado varios modificadores, incluyendo el oxihidróxido de cobalto [17-20], que es un semiconductor del tipo p , visto por investigadores como alternativa al dióxido de titanio.

Sin embargo, el uso de nuevos procesos electroanalíticos, antes de implementarlo debe ser analizado teóricamente. Esto resolvería 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 [21-26].

Para resolver los tres problemas mencionados es importante llevar a cabo una investigación teórica *a priori* del comportamiento del sistema electroanalítico. Así, en este trabajo se investiga desde punto de vista matemático la posibilidad de determinación electroquímica del salvarsano en la presencia del oxihidróxido de cobalto, depositado sobre un colorante escuárico. Por el desarrollo del modelo y su análisis se verifican los requisitos de estabilidad de estado estacionario, como las condiciones de las inestabilidades oscilatoria y monotónica. Además, mediante el análisis teórico se compara (con exactitud y sin ensayos experimentales adicionales) el comportamiento de este sistema con los semejantes [27, 28].

EL SISTEMA Y SU MODELO

Como la molécula de salvarsano contiene un exceso de electrones se oxida fácilmente. El oxihidróxido de cobalto podrá participar de su oxidación de diferentes maneras. En el caso de la oxidación del *o*-aminofenol se formará el CoO:

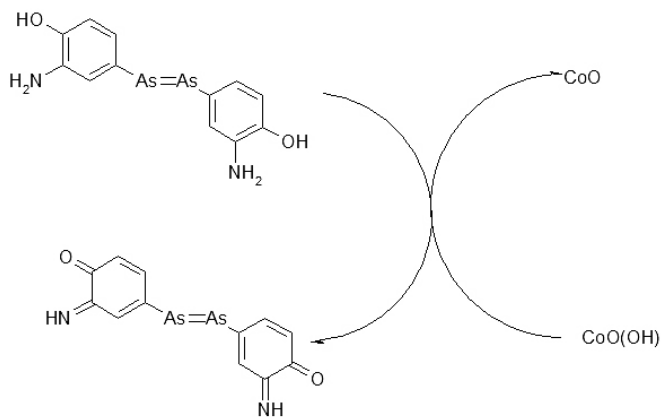


Figura 2. Oxidación de salvarsano por el 2-aminofenol.

El trímero cíclico, que se forma según la reacción (figura 3) se oxida por el oxihidróxido de cobalto con una facilidad aún mayor (figura 4).

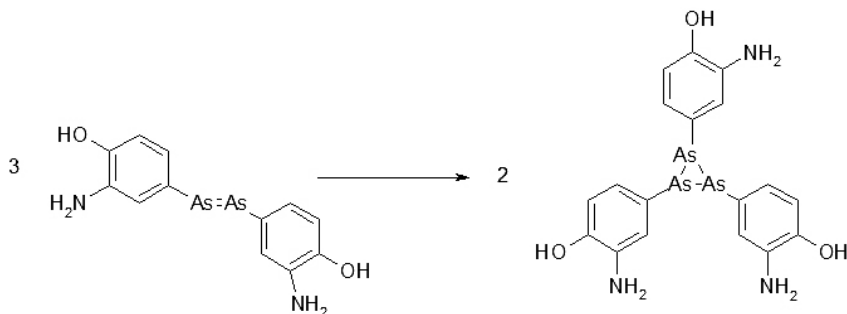


Figura 3. Ciclotrimerización del fragmento del salvarsano.

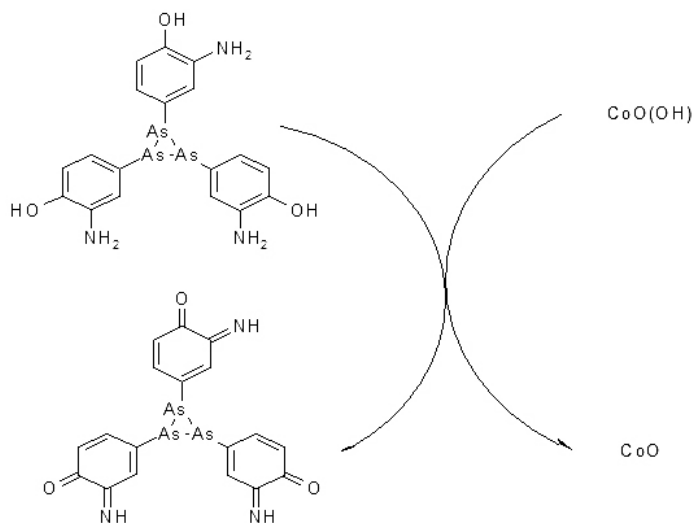


Figura 4. Oxidación de ciclitrímero sobre el oxihidróxido de cobalto.

Así, el comportamiento en el sistema se describirá por un conjunto de ecuaciones diferenciales de tres variables:

s : la concentración del salvarsano en la capa presuperficial.

s^* : la concentración del ciclitrímero (sesquímero) de salvarsano en la capa presuperficial.

c : el grado de recubrimiento de la superficie de electrodo por el óxido de cobalto.

Para simplificar el modelo, suponemos que el reactor se agita intensamente, lo que permite ignorar el flujo de convección. Además, suponemos que el electrolito de soporte está presente en su exceso, dejándonos menospreciar el flujo de migración. Suponemos, también, que el perfil concentracional de las sustancias en la capa presuperficial es 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):

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{ds}{dt} = \frac{2}{\delta} \left(\frac{S}{\delta} (s_0 - s) - r_S - r_{O1} \right) \\ \frac{ds^*}{dt} = \frac{2}{\delta} (r_S - r_{O2}) \\ \frac{dc}{dt} = \frac{1}{C} (r_{O1} + r_{O2} - r_2) \end{array} \right. \quad (1)$$

Siendo S el coeficiente de difusión del salvarsano, s_0 su concentración en el interior de la solución, C es la concentración superficial máxima del óxido de cobalto, r_S es la velocidad de la sesquimerización (trimerización cíclica) y r_{O1} , r_{O2} y r_2 son velocidades de oxidaciones químicas y electroquímica. Las velocidades de reacciones respectivas se pueden calcular conforme:

$$r_S = k_S s^3 \quad (2)$$

$$r_{O1} = k_{O1} s (1 - c)^4 \quad (3)$$

$$r_{O2} = k_{O2} s^* (1 - c)^6 \quad (4)$$

$$r_2 = k_{O1} c \exp\left(\frac{F\varphi_0}{RT}\right) \quad (5)$$

En donde los parámetros k son constantes de velocidad de las respectivas reacciones, F es el número de Faraday, φ_0 es el salto de potencial en la doble capa eléctrica (DCE), relacionado al potencial de carga cero, R es la constante universal de gases y T es la temperatura absoluta.

En general, el comportamiento de este proceso se hace semejante al observado en estudios previos [27, 28]. Sin embargo, la presencia de dos formas de una sustancia impactará el comportamiento del sistema, conforme se describirá en el siguiente apartado.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para investigar el comportamiento del sistema con la detección electroanalítica del salvarsano, analizamos el conjunto de ecuaciones diferenciales (1) mediante la teoría de la estabilidad lineal. Los elementos estacionarios de la matriz Jacobiana se describen como:

$$\begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{pmatrix} \quad (6)$$

Siendo:

$$a_{11} = \frac{2}{\delta} \left(-\frac{S}{\delta} - k_{O1}s(1-c)^4 - 3k_s s^2 \right) \quad (7)$$

$$a_{12} = 0 \quad (8)$$

$$a_{13} = \frac{2}{\delta} \left(4k_{O1}s(1-c)^3 \right) \quad (9)$$

$$a_{21} = \frac{2}{\delta} \left(3k_s s^2 \right) \quad (10)$$

$$a_{22} = \frac{2}{\delta} \left(-k_{O2}(1-c)^6 \right) \quad (11)$$

$$a_{23} = \frac{2}{\delta} \left(6k_{O2}s^*(1-c)^5 \right) \quad (12)$$

$$a_{31} = \frac{1}{C} \left(k_{O1}s(1-c)^4 \right) \quad (13)$$

$$a_{32} = \frac{1}{C} \left(k_{O2}(1-c)^6 \right) \quad (14)$$

$$a_{33} = \frac{1}{C} \left(-4k_{O1}s(1-c)^3 - 6k_{O2}s^*(1-c)^5 - k_{O1}c \exp\left(\frac{F\varphi_0}{RT}\right) - jk_{O1}c \exp\left(\frac{F\varphi_0}{RT}\right) \right) \quad (15)$$

Analizando las expresiones (7), (11) y (15), podemos averiguar que la *inestabilidad oscilatoria* en este sistema se puede realizar. Para que la bifurcación de Hopf, correspondiente a la inestabilidad oscilatoria, se lleve a cabo es necesario que haya elementos positivos en la diagonal principal de la matriz. El único elemento, que puede ser positivo, es $-jk_{O1}c \exp\left(\frac{F\varphi_0}{RT}\right) > 0$, si $j < 0$. Así como en estudios previos [27, 28], esta positividad solo se obtiene con las influencias fuertes de la reacción electroquímica a la capacitancia de la DCE, que llevaran a cambios periódicos de la capacitancia y de la conductividad de la capa. Las oscilaciones son frecuentes y de poca amplitud.

Para investigar la *estabilidad de estado estacionario* de este sistema, aplicamos al conjunto de ecuaciones diferenciales (2) el criterio Routh-Hurwitz. Simplificando el análisis de la matriz, introducimos nuevas variables, de modo que se describa su determinante conforme:

$$\frac{4}{\delta^2 C} \begin{vmatrix} -\sigma - \Sigma - s & 0 & \varphi \\ \Sigma & -\lambda & \Phi \\ s & \lambda & -\varphi - \Phi - \Omega \end{vmatrix} \quad (16)$$

Abriendo los paréntesis y aplicando el requisito $\text{Det } J < 0$, se obtendrá, después de reagrupados los elementos, la condición de estabilidad conforme (17):

$$-\sigma (\lambda\varphi + \lambda\Omega) - \lambda\varphi (\Sigma + s) < 0 \quad (17)$$

Que solo puede **no** realizarse si $\Omega < 0$, por causa de las influencias en la DCE ya descritas. Como la realización de esas influencias se da en condiciones bastante específicas, se puede afirmar que se trata de un sistema electroanalítico eficiente, que se controla tanto por la difusión como por las reacciones. Como no hay reacciones laterales capaces de comprometer la estabilidad y eficiencia del proceso electroanalítico, la estabilidad de estado estacionario describe la dependencia lineal entre el parámetro electroquímico y la concentración de fármaco.

Cuando el estado estacionario está en vigor, el determinante tiene valores negativos. 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:

$$-\sigma (\lambda\varphi + \lambda\Omega) - \lambda\varphi (\Sigma + s) < 0 \quad (18)$$

La ciclooligomerización del salvarsano también se puede dar con la formación de un pentágono (figura 5).

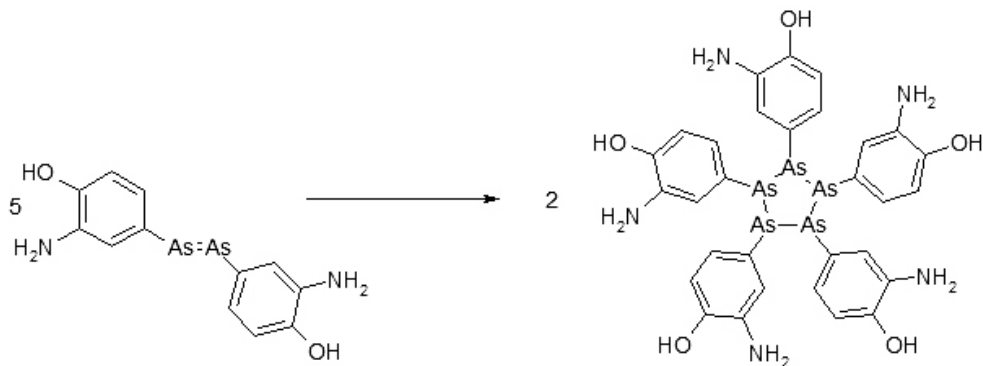


Figura 5. Ciclooligomerización del salvarsano.

Así, el modelo (2) se rectifica, incluyendo la formación del pentámero cíclico, alterándose las expresiones r_s y r_{O_2} . Por lo demás, el comportamiento del sistema será el mismo.

CONCLUSIONES

A partir del análisis teórico de la detección electroquímica de salvarsano sobre el oxihidróxido de cobalto, en la presencia de ciclooligómeros, se concluye que:

- Pese que el mecanismo de la detección del analito sea híbrido, se trata de un sistema electroanalítico eficiente de un complejo estable.
- El proceso electroanalítico se controla de igual manera por la difusión o por la reacción.
- El comportamiento oscilatorio en este sistema es posible, porque la etapa electroquímica puede influir en la capacitancia, la conductividad y la fuerza iónica de la doble capa eléctrica.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. L. Zaffiri, J. Gardner, L. Toledo-Pereyra, History of antibiotics. From Salvarsan to cephalosporins, *J. Invest. Surg.*, **25**, 67-77 (2012).
2. A. Gelpi, A. Gilbertson, J. Tucker, Magic bullet: Paul Ehrlich, Salvarsan and the birth of venereology, *Sex. Transm. Inf.*, **91**, 68-69 (2015).
3. H.F. Lewis, A review of the American patent literature on arsphenamine (Salvarsan) and other arsenicals, *Ind. Eng. Chem.*, **11**, 141-145 (1919).
4. P. Valent, B. Groner, U. Schumacher *et al.*, Paul Ehrlich (1854-1915) and his contributions to the foundation and birth of translational medicine, *J. Innate Immun.*, **8**, 111-120 (2016).
5. N.C. Lloyd, H.W. Morgan, B.K. Nicholson, R.S. Ronimus, The composition of Ehrlich's Salvarsan: resolution of a century-old debate, *Angew. Chem. Int.*, **44**, 941-945 (2005).
6. K.J. Williams, The introduction of 'chemotherapy' using arsphenamine – the first magic bullet, *J. R. Soc. Med.*, **102**, 343-348 (2009).
7. D. Steverding, The development of drugs for treatment of sleeping sickness: a historical review, *Parasit. Vectors*, **3**, Article 15 (2010).
8. G.E. Ebright, Toxic effects of Salvarsan, *Cal. State J. Med.*, **11**, 492-494 (1913).
9. J.O. Hirschfelder, The use of Salvarsan, *JAMA*, **57**, 1667-1670 (1917).
10. K.A. Sepkowitz, One Hundred Years of Salvarsan, *New Engl. J. Med.*, **365**, 291-293 (2011).
11. D.E. Keil, J. Berger-Ritchie, G.A. McMillin, Testing for toxic elements: A focus on arsenic, cadmium, lead, and mercury, *Lab. Med.*, **42**, 735-742 (2011).
12. Y. Su, G. Liu, Y. Cai, Thiolated arsenicals in arsenic metabolism: Occurrence, formation, and biological implications, *J. Environ. Sci. (China)*, **49**, 59-73 (2016).
13. Ch. Fan, G. Liu, Y. Long *et al.*, Thiolation in arsenic metabolism: a chemical perspective, *Metallomics*, **10**, 1368-1382 (2018).

14. D. Oliveira-Guimarães, L. da Silva-Momesso, M.T. Pupo, Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes, *Quím. Nova*, **33**, 667-669 (2010).
15. A. Cheng, R. Tyne Y.T. Kwok *et al.*, Investigating arsenic contents in surface and drinking water by voltammetry and the method of standard additions, *J. Chem. Educ.*, **93**(11), 1945-1950 (2016).
16. A. Salimi, H. Mamkherzi, R. Hallaj, S. Soltanian, Electrochemical detection of trace amount of arsenic(III) at glassy carbon electrode modified with cobalt oxide nanoparticles, *Sens. Act. B. Chem.*, **129**, 246-254 (2008).
17. 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**, 122-126 (2015).
18. 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**, 318-322 (2015).
19. O. Stadnik, *Electrochemical and Photoelectrochemical Properties of the Oxide-hydroxide Compounds of Cobalt*, Diss. Kand. Chim. N. – Kyiv, 2011.
20. O. Stadnik, N. Ivanova, Y. Boldyrev, 218th Int. Electrochem. Soc. Meeting. Abstract #2240.
21. S.U. Rahman, M.S. Ba-Shammakh, Thermal effects on the process of electropolymerization of pyrrole on mild steel, *Synth. Metals*, **140**, 207-223 (2004).
22. 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).
23. K. Aoki, I. Mukoyama, J. Chen., Competition between polymerization and dissolution of poly(3-methylthiophene) films, *Russ. J. Electrochem.*, **40**, 280-285 (2004).
24. D. Sazou, The dynamic behavior of the electrochemical polymerization of indole in acetonitrile - water mixtures, *Synth. Metals*, **130**, 45-55 (2002).
25. 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.*, **114**, 12888-12893 (2010).

26. M. Bazzaoui, E.A. Bazzaoui, L. Martins, J.I. Martins, Electropolymerization of pyrrole on zinc–lead–silver alloys electrodes in acidic and neutral organic media, *Synth. Metals*, **130**, 73-83 (2002).
27. 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).
28. 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 ARTÍCULO

V.V. Tkach, M.V. Kushnir, Y.G. Ivanushko, S.C. de Oliveira, L. Vaz dos Reis, P.I. Yagodynets', Z.O. Kormosh, Descripción matemática de la determinación electroanalítica del fármaco salvarsano y su ciclooligómeros, asistida por un compuesto del colorante escuárico y oxihidróxido de cobalto, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **50**(1), 205-216 (2021).