

A descrição matemática da análise eletroquímica do fármaco hidroxizina em soluções ácidas sobre um ácido sulfônico, baseado num polímero condutor

Volodymyr V. Tkach^{1,2}, Yana G. Ivanushko¹, Svitlana M. Lukanova¹, Lyudmyla V. Romaniv¹, Sílvio C. de Oliveira², Reza Ojani³, Olga V. Luganska⁴, Petró I. Yagodynets¹

¹ Universidade Nacional de Chernivtsi, 58012, Rua de Kotsyubyns'ky, 2, Chernivtsi, Ucrânia.

* Correio eletrônico: nightwatcher2401@gmail.com.

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

³ Universidade de Mazandarã, 47416-95447, 3º km. da Rodovia de Forças Aéreas Iranianas, Babolsar, República Islâmica do Irã.

⁴ Universidade Nacional de Zaporizhzhya, 69600, Rua de Zhukovs'ky, 66, Zaporizhzhya, Ucrânia.

Recebido em: 09 de Novembro de 2016

Aceito em: 21 de Fevereiro de 2018

RESUMO

Um caso interessante da aplicação dos polímeros condutores funcionalizados na análise do fármaco hidroxizina em soluções ácidas vem sendo descrito do ponto de vista teórico. Um modelo matemático, correspondente ao caso, é desenvolvido e analisado mediante a teoria de estabilidade linear e da análise de bifurcações. Foi detectado que o uso de um polímero condutor de natureza ácida no processo pode deixar o uso das soluções menos ácidas do fármaco sem prejuízo para a eficiência eletroanalítica. Outrossim, foi avaliada a influência para o processo do comportamento dos grupos amina. A possibilidade das instabilidades oscilatória e monotônica também foi verificada.

Palavras-chave: hidroxizina, polímeros condutores, ácidos sulfônicos, sensores eletroquímicos, estado estacionário estável.

SUMMARY

The mathematical description for the electrochemical analysis of hydroxyzine drug in acid solution over a conducting-polymer based sulfonic acid

An interesting case of the application of the functionalized conducting polymer in the analysis of hydroxyzine drug in acid solutions is described from the theoretical point of view. A mathematical model, correspondent to the case, is developed and analyzed by means of linear stability theory and bifurcation analysis. It was detected that the use of an acid conducting polymer may permit the use of less acid solution without mischief of the electroanalytical efficiency. Moreover, the influence of the aminogroups' behavior to the process was also evaluated. The possibility of the oscillatory and monotonic instabilities has also been verified.

Key words: Hydroxyzine, conducting polymers, sulfonic acids, electrochemical sensors, stable steady-state.

INTRODUÇÃO

Hidroxizina, isto é, 2-[2-[4-[(4-clorofenil)-fenilmetil]piperazin-1-il]etoxi]etanol, (número CAS: 68-88-2) (Fig. 1) é um fármaco, derivado da piperazina, inibidor dos receptores H1 da histamina [1-4]. É utilizado no tratamento de dermatite atópica ou de contato, urticária e dermatografismo [5-8], no entanto, o seu uso também inclui os casos de diversas manifestações alérgicas e cistite [9-10]. Outrossim, ela pode ser usada como hipnótico, ansiolítico, no caso das ansiedades leves e moderadas, e no tratamento de cinetose (náuseas ou vômitos, induzidas por viagens e movimentos) [11-13].

Sem embargo, a sua ação mantém efeitos colaterais como tontura, sonolência, excitação e prisão de ventre [14-15]. Ademais, durante o seu uso duradouro e excessivo pelas mulheres grávidas pode levar às malformações do feto [16]. Destarte, o desenvolvimento de um método, capaz de detectar a sua concentração de forma mais eficiente, rápida, precisa e exata continua sendo uma tarefa atual [17-20].

Como hidroxizina é uma substância eletroquimicamente ativa, os métodos eletroquímicos podem ser aplicados a ela [21-23], e os polímeros condutores, capazes de combinar as propriedades dos plásticos com a condutividade metálica e de modificar-se facilmente [24-28], também poderiam ser usados na análise deste fármaco.

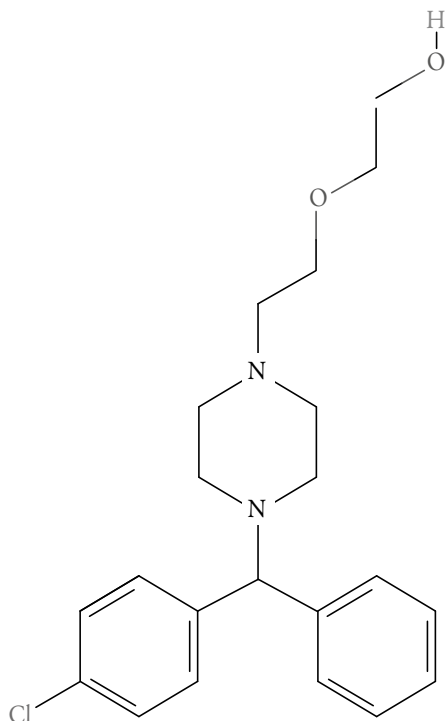


Figura 1. Hidroxizina.

No entanto, o uso dos polímeros condutores pode acarretar alguns problemas como:

- o desconhecimento, particularmente, do mecanismo mais provável do desempenho do polímero condutor durante a eletrooxidação do fármaco e, geralmente, do comportamento do polímero na presença do fármaco;
- a possibilidade das instabilidades eletroquímicas, já observadas durante o desempenho dos polímeros condutores experimental [24-28] e teoricamente [29-34].

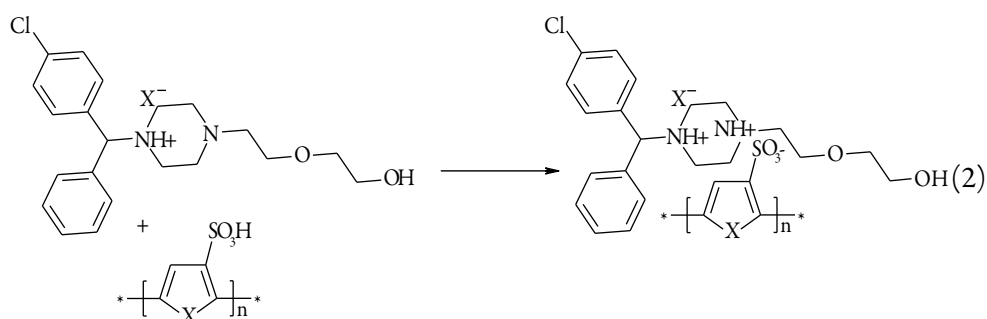
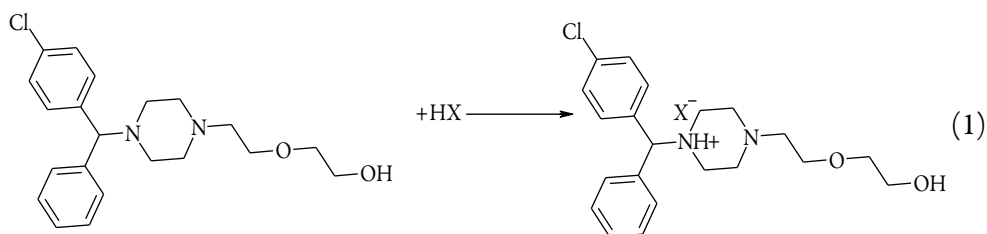
Ambos os problemas podem ser resolvidos por meio de uma análise mecanística do comportamento eletroquímico da hidroxizina na presença de um polímero condutor especificamente modificado, que se realiza por meio do desenvolvimento e da análise de um modelo matemático, capaz de descrever adequadamente o comportamento do sistema. A modelagem também dá possibilidade de compará-lo com o dos sistemas análogos.

Destarte, o objetivo geral deste trabalho é uma investigação teórica mecanística da eletrooxidação da hidroxizina em meios ácidos sobre um sulfoácido polimérico. Ele se realiza por meio da realização dos objetivos específicos como:

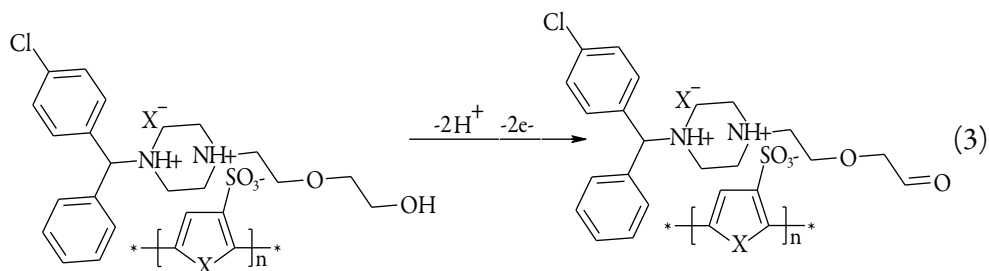
- desenvolvimento do modelo matemático de equações de balanço, que descreve o comportamento no sistema;
- análise do modelo;
- relação entre os resultados da análise do modelo e as observações experimentais;
- comparação do comportamento do sistema com o dos semelhantes [29-34].

O SISTEMA E O MODELO

O comportamento da hidroxizina na solução na presença do sulfoácido na superfície e de um outro ácido no eletrólito de suporte merece atenção e, destarte, descrever-se-á agora. Como o fármaco é um derivado de piperazina N,N-disubstituído, ele se comporta como uma diamina ternária, formando o sal duplo com ambos os ácidos. A quaternização na superfície faz com que o fármaco se imobilize com mais eficiência (vide as reações (1 – 2)). Obtém-se, destarte, um caso interessante de dopagem:



A eletrooxidação do fármaco imobilizado realize-se mediante a perda de dois prótons e dois elétrons da hidroxila, conforme a reação:



Em que X é um íon monovalente de um ácido forte, e X^- é um fragmento, que faz o polímero condutor aromático (-CH=CH-, -NH-, -S-, -Se-, em casos mais raros, -O-).

Haja vista o descrito em cima e o que se descreverá embaixo, introduzimos as três variáveis:

c : a concentração pré-superficial do fármaco não protonizado;

c^* : a concentração pré-superficial do fármaco protonizado pelo ácido, presente no eletrólito de suporte;

θ : o grau de recobrimento da superfície pelo polímero, dopado pelo fragmento do fármaco.

Para simplificar a modelagem, supomos que o reator esteja agitando-se intensamente (para menosprezar o fluxo de convecção), que o eletrólito de suporte esteja em excesso (para menosprezar o fluxo de migração e as despesas do ácido, nele presente). Também é suposto que a distribuição concentracional na camada pré-superficial seja lineal, e a sua espessura, constante, igual a δ . Supõe-se, também, que, no início da reação, o sulfoácido polimérico cubra a superfície inteira.

O fármaco entra na camada pré-superficial mediante a sua difusão e reage tanto com o ácido, presente no eletrólito de suporte, como com o ácido polímero condutor. Destarte, a sua equação de balanço descrever-se-á como:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{2}{\delta} \left(\frac{\Delta}{\delta} (c_0 - c) - r_1 - r_d \right) \quad (4)$$

Em que Δ é o seu coeficiente de difusão, c_0 é a concentração do fármaco no interior da solução, r_1 é a velocidade da reação (1) na camada pré-superficial, e r_d é a velocidade da reação do sulfoácido com o fármaco não protonizado.

Haja vista a presença do ácido no eletrólito de suporte, as moléculas monoprotonizadas do fármaco estão presentes, não só na camada pré-superficial, mas também no interior

da solução. Formando-se durante a reação (1), elas também se difundem do interior da solução, dopando, depois, o polímero conforme a reação (2). Assim sendo, apresentar-se-lhes-á a equação de balanço como:

$$\frac{dc^*}{dt} = \frac{2}{\delta} \left(\frac{\Delta}{\delta} (c^*_{0} - c^*) + r_1 - r_2 \right) \quad (5)$$

Em que c^*_0 é a concentração das moléculas do fármaco protonizado no interior da solução, e r_2 é a velocidade da reação (2).

A dopagem do polímero pelos fragmentos do fármaco realiza-se tanto pela reação (2), como pela interação dos sulfogrupos com as moléculas não protonizadas da diamina ternária. Dopado, o polímero condutor modificado sofre a oxidação (3). Posto assim, a sua equação de balanço ver-se-á descrita como:

$$\frac{d\theta}{dt} = \frac{1}{G} (r_d + r_2 - r_3) \quad (6)$$

em que G é a concentração máxima do polímero condutor, dopado pelo fármaco, e r_3 , reação da sua oxidação.

As velocidades das respectivas reações podem descrever-se como:

$$r_1 = k_1 c \quad (7)$$

$$r_d = k_d c (1 - \theta) \exp(\alpha \theta) \quad (8)$$

$$r_2 = k_2 c^* (1 - \theta) \exp(\alpha \theta) \quad (9)$$

$$r_3 = k_3 \theta \exp\left(\frac{2Fj\theta}{RT}\right) \quad (10)$$

Em que os parâmetros k são constantes das velocidades das respectivas reações, α e j descrevem as influências dos processos da dopagem e da eletrooxidação nas capacitâncias da dupla camada elétrica (DCE), F é o número de Faraday, R é a constante universal de gases e T é a temperatura absoluta.

Apesar de manifestar algumas semelhanças com os sistemas análogos [28-34], este sistema é diferente, haja vista que a dopagem dá influências para a DCE. O efeito destas influências no comportamento do sistema descrever-se-á embaixo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para investigar o comportamento do sistema com eletrooxidação da hidroxizina em meio ácido sobre um polímero condutor, substituído por um grupo fortemente ácido, analisamos o conjunto de equações diferenciais (4-6) mediante a teoria de estabilidade linear. A matriz funcional de Jacobi, cujos elementos se calculam para o estado estacionário, pode ser descrita como:

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

Em que:

$$a_{11} = \frac{2}{\delta} \left(-\frac{\Delta}{\delta} - k_1 - k_d c (1 - \theta) \exp(\alpha \theta) \right) \quad (12)$$

$$a_{12} = 0 \quad (13)$$

$$a_{13} = \frac{2}{\delta} (k_d c \exp(\alpha \theta) - \alpha k_d (1 - \theta) c \exp(\alpha \theta)) \quad (14)$$

$$a_{21} = \frac{2}{\delta} (k_1) \quad (15)$$

$$a_{22} = \frac{2}{\delta} \left(-\frac{\Delta}{\delta} - k_2 (1 - \theta) \exp(\alpha \theta) \right) \quad (16)$$

$$a_{23} = \frac{2}{\delta} (k_2 \exp(\alpha \theta) - \alpha k_2 (1 - \theta) \exp(\alpha \theta)) \quad (17)$$

$$a_{31} = \frac{1}{G} (k_d (1 - \theta) \exp(\alpha \theta)) \quad (18)$$

$$a_{32} = \frac{1}{G} (k_2 (1 - \theta) \exp(\alpha \theta)) \quad (19)$$

$$a_{33} = \frac{1}{G} \left(-k_d c \exp(\alpha \theta) + \alpha k_d (1 - \theta) c \exp(\alpha \theta) - k_2 \exp(\alpha \theta) + \alpha k_2 (1 - \theta) \exp(\alpha \theta) - k_3 \exp\left(\frac{2Fj\theta}{RT}\right) + jk_3 \theta \exp\left(\frac{2Fj\theta}{RT}\right) \right) \quad (20)$$

Observando os elementos (11), (16) e (20), é possível ver que a *instabilidade oscilatória*, neste caso, é possível. Outrossim, ela é mais provável que no caso comum do desempenho

eletroanalítico dos polímeros condutores, haja vista que há dois fatores responsáveis por tal comportamento contra um em [29-35].

O primeiro fator, comum para este sistema e os semelhantes, são as influências da oxidação eletroquímica nas capacitâncias da DCE. O comportamento oscilatório, causado por elas, descreve-se pela positividade do elemento $jk_3\theta\exp\left(\frac{2Fj\theta}{RT}\right)$.

Já o segundo fator, específico para este sistema, são as influências do processo da dopagem nas capacitâncias da DCE. O comportamento oscilatório, causado por elas, descreve-se pela positividade dos elementos $\alpha k_d(1-\theta)c\exp(\alpha\theta)$ e $\alpha k_2(1-\theta)\exp(\alpha\theta)$.

Haja vista a presença dos dois fatores, as oscilações devem ser mais frequentes e de menor amplitude que em [29-35].

Para investigar a *estabilidade do estado estacionário*, aplicamos ao conjunto de equações diferenciais (4-6) o critério de Routh–Hurwitz. Para simplificar a matriz, evitando a aparição das expressões grandes durante a análise, introduzimos as novas variáveis, de modo que o determinante se descreve como:

$$\frac{4}{\delta^2 G} \begin{vmatrix} -\kappa - k_1 - \Xi & 0 & \Sigma \\ k_1 & -\kappa - \Lambda & P \\ \Xi & \Lambda & -\Sigma - P - X \end{vmatrix} \quad (21)$$

Abrindo os parênteses e aplicando a condição $\text{Det } J < 0$, saliente do critério, obtemos o requisito de estabilidade do estado estacionário sob a forma de:

$$(-\kappa - k_1 - \Xi)(\kappa\Sigma + \Lambda\Sigma + \kappa P + \kappa X + \Lambda X) + \Sigma(k_1\Lambda + \Xi\kappa + \Xi\Lambda) < 0 \quad (22)$$

Rearranjando a inequação (22) obter-se-á, após se aniquilarem os elementos de módulos iguais com signos diferentes, o requisito, expresso sob a forma de:

$$\begin{aligned} & -\kappa(\kappa\Sigma + \Lambda\Sigma + \kappa P + \kappa X + \Lambda X) - k_1(\kappa\Sigma + \kappa P + \kappa X + \Lambda X) \\ & -\Xi(\kappa P + \kappa X + \Lambda X) < 0 \end{aligned} \quad (23)$$

Este requisito é garantidamente satisfeito, no caso da positividade dos parâmetros Σ , P e X , que descreve a fraqueza das influências dos processos da dopagem e da reação eletroquímica nas capacitâncias da DCE. Deveras, sendo os mencionados parâmetros positivos, o valor da expressão do lado esquerdo da inequação deslocar-se-á para valores mais negativos, e o estado estacionário será mais estável.

Para efeitos eletroanalíticos, isto corresponde à linearidade da dependência entre o parâmetro eletroquímico e a concentração do analito. Destarte, é possível concluir que o sistema eletroanalítico é eficiente, e esta eficiência é fácil de manter.

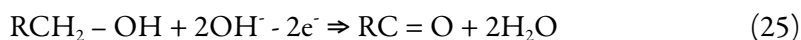
O processo, neste sistema, controlar-se-á pela difusão.

No caso da igualdade das influências estabilizadoras às desestabilizadoras, realizar-se-á a *instabilidade monotônica*, cuja aparição tem condição de

$$\begin{aligned} & -\kappa(\kappa\Sigma + \Lambda\Sigma + \kappa P + \kappa X + \Lambda X) - k_1(\kappa\Sigma + \kappa P + \kappa X + \Lambda X) \\ & -\Xi(\kappa P + \kappa X + \Lambda X) = 0 \end{aligned} \quad (24)$$

A sua realização é correspondente ao limite de detecção, e, neste ponto, coexistem vários estados estacionários, todos instáveis. Neste sistema, a instabilidade causar-se-á, maioritariamente, pelas influências da dopagem.

As influências do pH, neste sistema são importantes, já que os prótons tomam parte do processo eletroquímico. Geralmente, o pH conveniente para este tipo de reação eletroquímica é o neutro, ou levemente alcalino. No entanto, as soluções básicas promovem a oxidação direta química da hidroxila alcoólica:



que concorre com a oxidação eletroquímica, e as fortemente ácidas podem reverter a oxidação. Destarte, o pH da solução deve ser escolhido de modo que seja capaz de neutralizar as influências básicas do analito e, assim, na literatura foram usadas as soluções moderadamente ácidas, tendendo a fortemente ácidas, com pH = 2 ou 3.

Algo parecido se realizou no trabalho [35], em que para neutralizar o quitosano, um polímero expressamente básico, usou-se o pH baixo para que se obtivesse o meio neutro, conveniente para a oxidação do composto hidroquinônico sobre o líquido iônico neutro.

Neste sistema, como o polímero condutor é expressamente ácido, podem usar-se as soluções menos ácidas, com o pH=4, ou 5, sem prejuízo para a eficiência eletroanalítica do sistema.

Com mais detalhes a influência do pH nos sistemas como este, ou descrito em [35], descrever-se-á num dos nossos próximos trabalhos.

CONCLUSÕES

A avaliação teórica da possibilidade da detecção eletroquímica da hidroxizina em soluções ácidas sobre um polímero condutor, modificado por grupos expressamente ácidos, deixou concluir que:

- O estado estacionário, neste sistema, é garantidamente estável, sendo fracas as influências dos processos da dopagem e da reação eletroquímica nas capacitâncias da DCE;
- O sistema eletroanalítico é eficiente, e esta eficiência é fácil de manter;
- O processo eletroanalítico é controlado por difusão;
- A instabilidade oscilatória, neste caso, é possível, sendo causada não só pelos fatores das influências eletroquímicas na DCE, mas também pelos fatores das influências da dopagem;
- A instabilidade monotônica realiza-se, no caso da igualdade das influências estabilizadoras às desestabilizadoras, sendo causada, maioritariamente pelas influências da dopagem;
- Haja vista a presença de um ácido forte na superfície, é possível usar soluções menos ácidas que as indicadas na literatura para outros sistemas com a eletrodetecção da hidroxizina, sem prejuízo para o processo eletroanalítico.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. <https://www.drugs.com/hydroxyzine.html>, acesso aos 25 de outubro de 2016.
2. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/hydroxyzine#section=Top>, acesso aos 25 de outubro de 2016.
3. F.E. Simons, K.J. Simons, E.M. Frieth, The pharmacokinetics and antihistaminic of the H1 receptor antagonist hydroxyzine, *J. All. Clin. Immunol.*, **73**, 69 (1984).

4. A.M. Snowman, S.H. Snyder, Cetirizine: actions on neurotransmitter receptors, *J. All. Clin. Immunol.*, **86**, 1025 (1990).
5. E.W. Monroe, Relative efficacy and safety of loratadine, hydroxyzine, and placebo in chronic idiopathic urticaria and atopic dermatitis, *Clin. Ter.*, **14**, 17 (1992).
6. P.H. Deutsch, Dermatographism treated with hydroxyzine and cimetidine and ranitidine, *Ann. Intern. Med.*, **101**, 569 (1984).
7. D.L. Breneman, Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria, *Ann. Pharmacoter.*, **30**, 1075 (1996).
8. S. Yadav, A.K. Balaj, Management of difficult urticaria, *Ind. J. Dermatol.*, **54**, 275 (2009).
9. <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/allergy/urticaria-and-angioedema> , acesso aos 25 de outubro de 2016.
10. T.C. Theoharides, G.R. Sant, Hydroxyzine therapy for interstitial cystitis, *Urology*, **49**, 108 (1997).
11. M. Gladney, R.T. Stanley, S.E. Hendricks, Anxiolytic activity of chloral hydrate and hydroxyzine, *Pediatr. Dent.*, **16**, 183 (1994).
12. http://www.cochrane.org/CD006815/DEPRESSN_hydroxyzine-for-generalised-anxiety-disorder, acesso aos 25 de outubro de 2016.
13. C.R. Brown, P.F. Schroff, W.H. Forrest Jr., The oral hypnotic bioassay of hydroxyzine and pentobarbital for nighttime sedation, *J. Clin. Pharmacol.*, **14**, 210 (1974).
14. <http://mentalhealthdaily.com/2016/01/06/hydroxyzine-side-effects-adverse-reactions-list/>, acesso aos 25 de outubro de 2016
15. <http://www.rxlist.com/atarax-side-effects-drug-center.htm>, acesso aos 25 de outubro de 2016
16. R. Shawky, N.S. Seifeldin, The relation between antihistamine medication during early pregnancy & birth defects, *Egypt. J. Med. Hum. Gen.*, **16**, 287 (2015).
17. M.A. Martínez-Gómez, S. Sagrado, R.M. Villanueva Camañas, M.J. Medina-Hernández, Enantiomeric quality control of antihistamines in pharmaceuticals by affinity electrokinetic chromatography with human serum albumin as chiral selector, *Anal. Chim. Acta*, **592**, 20 (2007).

18. M.A. Brandão, L.G.B. Nascimento, H.C. Polonini *et al.*, A High performance liquid chromatography method for determination of hydroxyzine hydrochloride in syrup, *Lat. Am. J. Pharm.*, **30**, 1798 (2011).
19. M.E. Capella-Peiró, A. Bossi, J. Esteve-Romero, Optimization by factorial design of a capillary zone electrophoresis method for the simultaneous separation of antihistamines, *J. Anal. Biochem.*, **352**, 41 (2006).
20. N. Rajaenprasad, K. Basavaiah, K.B. Vinay, Optimized and validated spectrophotometric methods for the determination of hydroxyzine hydrochloride in pharmaceuticals and urine using iodine and picric acid, *J. Serb. Chem. Soc.*, **76**, 1551 (2011).
21. J. Scremin, E.R. Sartori, Square-wave voltammetric determination of antihistaminic drug hydroxyzine in pharmaceuticals using a Boron-doped diamond electrode, *Orbital Elec. J. Chem.*, **8**, 174 (2016).
22. A.M. Beltagi, O.M. Abdallah, M.M. Ghoneim, Development of a voltammetric procedure for assay of the antihistamine drug hydroxyzine at a glassy carbon electrode: Quantification and pharmacokinetic studies, *Talanta*, **74**, 851 (2008).
23. M. Javanbakh, S.E. Fard, A. Mohammadi *et al.*, Molecularly imprinted polymer based potentiometric sensor for the determination of hydroxyzine in tablets and biological fluids, *Anal. Chim. Acta*, **612**, 65 (2008).
24. J.P. Tosar-Rovira, “Estudio de la inmovilización de oligonucleótidos a electrodos modificados de oro: polipirrol, y detección electroquímica de secuencias complementarias”, Tesis Lic. Bioquím., Universidad de la República, Montevideo, 2008.
25. V.M. de Andrade, “Confecção de biossensores através da imobilização de bio-componentes por eletropolimerização de pirrol”, Tese M. Eng., UFRGS, Porto Alegre, 2006.
26. M.A. Sheikh-Mohseni, S. Pirsá, Simultaneous determination of dopamine and acetaminophen by a carbon paste electrode doubly modified with poly (pyrrole) and CuO nanoparticles, *Anal. Bioanal. Electrochem.*, **8**, 777 (2016).
27. K. Mahantesha, B. Kumara Swamy, K. Vasantakumar Pai, Poly (alizarin) Modified glassy carbon electrode for the electrochemical investigation of omeprazole: A voltammetric study, *Anal. Bioanal. Electrochem.*, **6**, 234 (2014).
28. A. Ramanavicius, A. Ramanaviciene, A. Malinauskas, Electrochemical sensors based on conducting polymer–polypyrrole, *Electrochim. Acta*, **51**, 6025 (2006).

29. V. Tkach, V. Nechyporuk, P. Yagodynets', A investigação matemática do desempenho de biossensores eletroquímicos enzimáticos, baseados nos polímeros condutores, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **41**, 203 (2012).
30. V. Tkach, B. Kumara Swamy, R. Ojani *et al.*, El Mecanismo de la oxidación de omeprazol sobre el electrodo de carbono vitroso, modificado por polializarina, y su descripción matemática, *Orbital Elec. J. Chem.*, **7**, 1 (2015).
31. V. Tkach, V. Nechyporuk, P. Yagodynets', El estudio de estabilidad en el proceso del desempeño de los sensores y biosensores, basados en los polímeros conductores en medio fuertemente ácido, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **42**, 30 (2013).
32. V. Tkach, B. Kumara-Swamy, R. Ojani *et al.*, O comportamento de paracetamol durante a sua oxidação electrocatalítica sobre poli(azul da anilina) e a sua descrição matemática, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **44**, 148 (2015).
33. V. Tkach, V. Nechyporuk, P. Yagodynets', The mathematical stability study of the work of isomerization sensors, based on conduction polymers, *Anal. Bioanal. Electrochem.*, **6**, 273 (2014).
34. T. McQuade, A. Pullen, T.M. Swager, Conjugated polymer-based chemical sensors, *Chem. Rev.*, **100**, 2537 (2000).
35. L. Scarpetta, A. Mariño, K. Bolaños *et al.*, Determinación de hidroquinona usando un electrodo de carbono vítreo modificado con quitosano, nanotubos de carbono de pared múltiple y líquido iónico, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **44**, 311 (2015).

COMO CITAR ESTE ARTIGO

V.V. Tkach, Y.G. Ivanushko, S.M. Lukanova, L.V. Romaniv, S.C. de Oliveira, R. Ojani, O.V. Luganska, P.I. Yagodynets', A descrição matemática da análise eletroquímica do fármaco hidroxizina em soluções ácidas sobre um ácido sulfônico, baseado num polímero condutor, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **47**(2), 121-133 (2018).

