

## La descripción matemática de la detección del fármaco Danazol, mediante un proceso electroanalítico con uso del nitruro de carbono.

Volodymyr V. Tkach<sup>1,2</sup>, Marta V. Kushnir<sup>1</sup>, Sílvia C. de Oliveira<sup>2</sup>, Yana G. Ivanushko<sup>3</sup>, Nataliia A. Stratiychuk<sup>1</sup>, Oleksandra V. Ahafonova<sup>3</sup>, Petro I. Yagodynets<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Chernivtsi, 58000, Calle de Kotsyubyns'ky, 2, Chernivtsi, Ucrania

<sup>2</sup>Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Instituto de Química, 79074-460, Av. Sen. Felinto Muller, 1555, Unidade XI, Campo Grande, MS, Brasil

<sup>3</sup>Universidad Estatal de Medicina de Bucovina, 58000, Pl. Teatral, 9, Chernivtsi, Ucrania

Recibido el 07 de Febrero del 2019, Aceptado el 05 de Mayo del 2019.

### Resumen

Mediante un análisis teórico ha sido prevista la posibilidad de realizar el proceso de la determinación electroanalítica de Danazol sobre el cátodo, modificado por el nitruro de carbono. El modelo matemático, relativo al proceso electroanalítico, ha sido desarrollado y analizado mediante la teoría de estabilidad lineal y de análisis de bifurcaciones. Ha sido comprobada teóricamente la eficiencia del nitruro de carbono como modificador de cátodo para la electroreducción de Danazol. Otrosí, la zona de la dependencia lineal entre la concentración del fármaco y el parámetro electroquímico se hace bastante ancha para el uso en detección en formas farmacéuticas y líquidos biológicos. Por otro lado, el comportamiento oscilatorio, bien como el monótonico, también se puede realizar.

**Palabras clave:** prevención de fraude deportiva, Danazol, nitruro de carbono, sensores electroquímicos, estado estacionario estable.

### 1. Introducción

Danazol [1–6] es un fármaco, usado para tratar endometriosis, dolor antes y durante los períodos menstruales, dolor durante y después de la actividad sexual y sangrado intenso o irregular. El Danazol también se usa para tratar la enfermedad de senos fibroquísticos (senos inflamados, sensibles con bultos no cancerosos) cuando a otros tratamientos falta rendimiento. Otrosí, se usa para prevenir ataques en las personas con angioedema hereditario. El Danazol pertenece a una clase de medicamentos llamados hormonas androgénicas.

A pesar de sus efectos positivos, el uso de Danazol suele acompañarse por efectos secundarios [7–12] como:

- Acné
- Disminución en el tamaño de los senos
- Aumento de peso
- Pelo o cabello grasoso
- Rubor
- Sudoración
- Sequedad vaginal, ardor, picazón o sangrado
- Nerviosismo
- Irritabilidad
- Ausencia del ciclo menstrual, manchado o cambios en el ciclo menstrual.

Por cuenta de su acción estimulante, Danazol es considerado un dopante bioquímico y, por consiguiente, prohibido para uso en competencias deportivas [13–14]. Por eso, el desarrollo de métodos de la cuantificación de su concentración es realmente actual [15–17], y el uso de métodos electroanalíticos podría ser una buena solución para esta tarea.

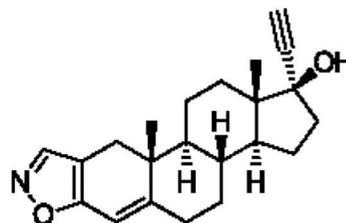


Fig. 1 - Danazol

La determinación electroanalítica del Danazol ya ha sido realizada en los trabajos [18–19]. Naturalmente, la determinación del fármaco se realizó por vía catódica, siendo el análisis reducido mayoritariamente por la ruptura del anillo isoxazolico. Un material interesante con potencial para ser modificador de cátodo para la reducción electroanalítica del Danazol podría ser el

oxihidróxido de vanadio ( $\text{VO}(\text{OH})$ ) un material análogo al oxihidróxido de cobalto, estable en la banda de pH entre 3 y 14, pero con un comportamiento electroquímico más inclinado para catódico, pudiendo ser sustancia activa o mediador.

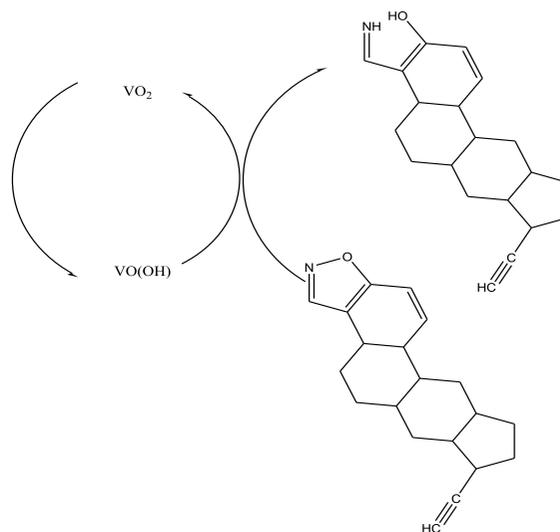
Por otro lado, por ahora, ningún método electroanalítico, que use el oxihidróxido de vanadio con Danazol o cualquier otro analito, ha sido desarrollado. Solamente un trabajo [20], en que  $\text{VO}(\text{OH})$  es usado como modificador de electrodo en condensadores, ha sido publicado. El desarrollo y uso práctico de nuevos métodos electroanalíticos puede implicar la resolución de ciertos problemas, como:

- La necesidad de combinar los parámetros de estabilidad de sustancias, que participan en el acto electroanalítico, con los de la mayor eficiencia del proceso electroanalítico
- La posibilidad de la aparición de inestabilidades electroquímicas, que ya han sido observadas durante el desempeño del oxihidróxido de cobalto [21–22], que es un compuesto semejante.

Habiendo en vista lo citado previamente el análisis teórico a priori es necesario para describir un sistema con potencial electroquímico. Así siendo, el objetivo general de este trabajo se destina a este análisis, aplicado para el sistema con la detección electroquímica del Danazol en el cátodo, modificado por  $\text{VO}(\text{OH})$ . El modelo matemático, capaz de describir adecuadamente el comportamiento del sistema, se desarrolla y analiza mediante la teoría de estabilidad lineal y análisis de bifurcaciones. Del análisis se hacen las conclusiones acerca de la eficiencia del proceso en la detección electroanalítica del Danazol y, también se hace comparar el comportamiento de este proceso con el de los semejantes [23–25].

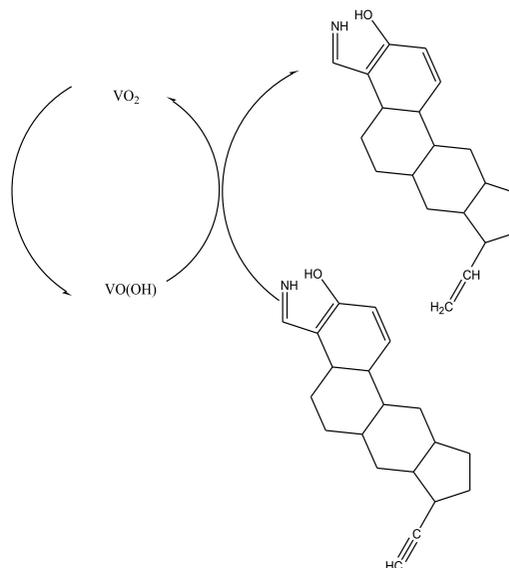
## 2. El sistema y su modelo

Como siendo un derivado isoxazólico, en la primera etapa el Danazol se reducirá hasta la apertura del anillo, conforme la Fig. 2



**Fig. 2 - La primera etapa de la reducción electroquímica de Danazol**

En la segunda etapa se realiza la reducción parcial del enlace triple, formando el duplo, conforme la Fig. 3



**Fig. 3 - La segunda etapa de la reducción electroquímica de Danazol**

La reducción del grupo imina también puede ser realizada según la Fig. 4

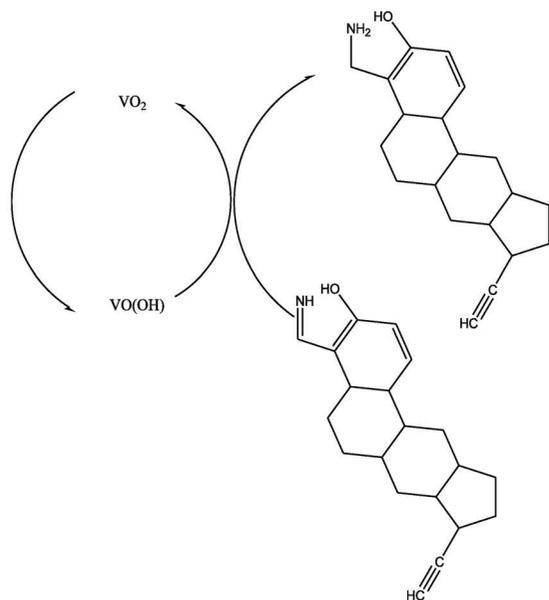


Fig. 4 - La segunda etapa de la reducción electroquímica de Danazol (escenario 2)

Así, para describir el comportamiento electroanalítico del sistema con la detección electroanalítica del Danazol con el oxihidróxido de vanadio, introducimos las tres variables:

$c$  – la concentración del Danazol en la capa pre-superficial

$p$  – la concentración del producto de la ruptura del anillo heterocíclico

$\theta$  – el grado de recubrimiento de la superficie de cátodo por el oxihidróxido 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 electrolito 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 pre-superficial sea lineal, y su espesor, constante e igual a  $\delta$ .

Es posible mostrar que, considerando lo citado, el comportamiento del sistema será descrito por un conjunto de ecuaciones diferenciales conforme:

$$\begin{cases} \frac{dc}{dt} = \frac{2}{\delta} \left( \frac{\Delta}{\delta} (c_0 - c) - r_2 \right) \\ \frac{dp}{dt} = \frac{2}{\delta} (r_2 - r_{31} - r_{32}) \\ \frac{d\theta}{dt} = \frac{1}{G} (r_2 + r_{31} + r_{32} - r_3) \end{cases} \quad (1)$$

En que  $D$  es el coeficiente de difusión del danazol,  $c_0$  su concentración en la capa pre-superficial,  $G$  es la concentración superficial máxima del oxihidróxido de vanadio en la superficie del cátodo y los parámetros  $r$  son las velocidades de las reacciones de las respectivas reacciones, que se pueden calcular conforme:

$$r_2 = k_2 c (1 - \theta)^2 \quad (2)$$

$$r_{31} = k_{31} p (1 - \theta)^2 \quad (3)$$

$$r_{32} = k_{32} p (1 - \theta)^2 \quad (4)$$

$$r_3 = k_3 \theta \exp\left(-\frac{F\varphi_0}{RT}\right) \quad (5)$$

En que los parámetros  $k$  son constantes de velocidades de las respectivas reacciones,  $F$  es el número de Faraday,  $\varphi_0$  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.

Se trata, de hecho, de un sistema parecido con él de detección del ácido iboténico en las mismas condiciones [25]. Sin embargo, como las propiedades básicas del anillo isoxasólico no se manifiestan en este sistema, no habrá influencias adicionales de las etapas químicas en la DCE, lo que hará el estado estacionario más estable, y el sistema electroanalítico aún más eficiente, como se muestra abajo.

### 3. Resultados y discusión

Para investigar el comportamiento del sistema con la detección electroquímica de Danazol, realizada mediante un proceso de reducción, asistida por el oxihidróxido de vanadio, analizamos el conjunto de ecuaciones diferenciales (1), mediante la teoría de estabilidad lineal. Los elementos estacionarios de la matriz funcional de Jacobi se presentan conforme:

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

Siendo:

$$a_{11} = \frac{2}{\delta} \left( -\frac{\Delta}{\delta} - k_2 (1 - \theta)^2 \right) \quad (6)$$

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

$$a_{13} = \frac{2}{\delta} (2k_2c(1-\theta)) \quad (8)$$

$$a_{21} = \frac{2}{\delta} (k_2(1-\theta)^2) \quad (9)$$

$$a_{22} = \frac{2}{\delta} (-k_{31}(1-\theta)^2 - k_{32}(1-\theta)^2) \quad (10)$$

$$a_{23} = \frac{2}{\delta} (-2k_2c(1-\theta) \exp(-\alpha c) + 2k_{31}p(1-\theta) + 2k_{32}p(1-\theta)) \quad (11)$$

$$a_{31} = \frac{1}{G} (k_2(1-\theta)^2) \quad (12)$$

$$a_{32} = \frac{1}{G} (k_{31}(1-\theta)^2 + k_{32}(1-\theta)^2) \quad (13)$$

$$a_{33} = \frac{1}{G} \left( -2k_2c(1-\theta) - 2k_{31}p(1-\theta) - 2k_{32}p(1-\theta) - k_3 \exp\left(-\frac{F\varphi_0}{RT}\right) + \xi k_3 \theta \exp\left(-\frac{F\varphi_0}{RT}\right) \right) \quad (14)$$

Observando los elementos de la diagonal principal (6), (10) y (14), se puede averiguar que *el comportamiento oscilatorio* se puede realizar en este sistema. Sin embargo, al contrario del caso del ácido iboténico [25], su probabilidad se reducirá, pudiendo la estabilidad realizarse apenas por causa de las influencias de la etapa electroquímica en la DCE. Las oscilaciones se esperan menos frecuentes, pero de mayor amplitud que en [25].

Para investigar la *estabilidad de estado estacionario*, aplicamos al conjunto de ecuaciones diferenciales (1) el criterio Routh-Hurwitz. Evitando las expresiones grandes, introducimos nuevas variables, para que el determinante del Jacobiano se describa como:

$$\frac{4}{\delta^2 G} \begin{vmatrix} -\kappa - \Xi & 0 & \Omega \\ \Xi & -X & -\Omega + \Lambda \\ \Xi & X & -\Omega - \Lambda - P \end{vmatrix} \quad (15)$$

Abriendo los paréntesis y aplicando el requisito  $\text{Det } J < 0$ , saliente del criterio, se obtiene la condición de estabilidad del estado estacionario, descrita como:

$$-2\kappa X \Omega - (\kappa + \Xi) X P < 0 \quad (16)$$

Representando un proceso electroanalítico eficiente, controlado por la difusión de analito. Contrariamente al caso, descrito en [25], la zona topológica de estabilidad de estado estacionario abarca una mayor variedad de valores de parámetros, y, así, la dependencia lineal entre la concentración de danazol y el parámetro electroquímica se mantendrá en la medida más ancha de concentraciones del analito.

La condición de inestabilidad monótonica, correspondiente al límite de detección, se describe como:

$$-2\kappa X \Omega - (\kappa + \Xi) X P = 0 \quad (17)$$

En este punto coexisten varios estados estacionarios, todos inestables. El sistema escoge apenas uno, y este se autodestruye, cuando las condiciones del sistema se alteran.

Se puede describir el comportamiento de este sistema por un conjunto de dos ecuaciones diferenciales. Suponiendo el comportamiento permanentemente estacionario del producto del proceso en la Fig. 2, se puede "unir" las reacciones, descritas en las figuras 2 y 3 (escenario 1) y 2 y 4 (escenario 2), removiendo la variable p del conjunto de ecuaciones. Así, el sistema dinámico se simplifica, transformándose en bivariente.

#### 4. Conclusiones

El análisis teórico de la posibilidad de la detección electroquímica del Danazol, asistida por el oxihidróxido de vanadio trivalente, dejó concluir que:

- Se trata de un sistema electroanalítico eficiente, controlado por la difusión, más eficaz que en el caso de ácido iboténico
- La dependencia lineal entre la concentración de Danazol y el parámetro electroquímico se realiza en la amplia zona de concentraciones
- El comportamiento oscilatorio en este sistema solo se realiza por causa de factores de influencia de la etapa electroanalítica en la doble capa.

#### 5. Referencias

1. <http://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/9025-v.htm>, acceso a 29 de enero de 2019
2. Th. Lemke, .D. Williams, Foye's Principals of Medicinal Chemistry, 2010, Nueva York, Lipincott Williams & Wilkins
3. W. Dmowski, H. Scholer, V. Mahesh, R. Greenblatt, Fertil Steril., 22(1971), 9

4. S. Luisi, S. Razzi, L. Lazzeri et al., *Fertil. Steril.*, 92(2009), 1251
5. <https://www.wada-ama.org/en/content/what-is-prohibited/prohibited-at-all-times/anabolic-agents>, acceso a 29 de enero de 19
6. A.M. Marzouk, G. Maatog., *Z. Naturforsch.*, 69(2014), 245
7. V. Selak, C. Farguhar, A. Prentice, A. Singla, *Colchrane Datab. Syst. Rev.*, 4(2001), 68
8. H. Farkas, I. Czaller, D. Csuka et al., *J. Clin. Pharm.*, 66(2009), 419
9. Y. Nagata, G. Nakamura, M. Kusuda, *J. Obst. Gyn. Res.*, 8(1962), 229
10. W. Li, X. Gu, R. Fu et al., *Clin. Appl. Thromb.*, 22(2016), 727
11. G. Szeplaki, L. Varga, Sz. Valentin et al., *J. Allerg. Clin. Immun.*, 115(2005), 864
12. <https://www.ejmanager.com/mnstemps/89/89-1385020637.pdf?t=1548795804>, acceso a 29 de enero de 2019
13. R. Kumar, *Br. J. Sport. Med.*, 44(2010), 1
14. [http://pilarmartinescudero.es/dic13/automatizacion\\_muestras\\_analisis\\_sustopantes.pdf](http://pilarmartinescudero.es/dic13/automatizacion_muestras_analisis_sustopantes.pdf) acceso a 29 de enero de 2019
15. R. Shanmugam, A. Kirthi, K. Madhuri et al., *Hygeia J. D. Med.*, 8(2016), 27
16. Y. Ye, J. Lin, X. Zhang et al., *Chin. J. Pharm. Anal.*, 28(2008), 216
17. A. Kirthi, R. Shanmugam, S. Lakshmi et al., *Asian J. Pharm. Anal.*, 6(2016), 227
18. M. Al-Omar, A. Al-Majed, M. Sultan et al., *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 37(2005), 199
19. A. Alghamdi, F. Belal, M. Al-Omar, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 41(2006), 989
20. Y. Zhang, X. Jing, *Mat. Lett.*, 205(2017), 1
21. Stadnik O. *Synthesis, Electrochemical and Photoelectrochemical Properties of the Oxide-hydroxide Compounds of Cobalt*, Diss. Kand. Chim. N. – Kyiv. – 2011
22. O. Stadnik, N. Ivanova, Y. Boldyrev, 218th Int. Electrochem. Soc. Meeting. Abstract # 2240, <http://ma.ecsdl.org/content/MA201002/38/2240.full.pdf> Accessed at 8th of August 2015
23. V.V. Tkach, I. L. Kukovska, Ya. G. Ivanushko et al., *El-Cezeri J. Sci. Eng.*, 5(2018), 292
24. V.V. Tkach, S.C. de Oliveira, S. Lukanova et al., *Appl. J. Env. Eng. Sci.*, 4(2018), 33
25. V.V. Tkach, N.M. Storoshchuk, M.V. Kushnir et al., *Act. Probl. Biol. Ecol. Chem.*, 15(2018), 127, en ucraniano