

Vladimir V. Tkach^{1,2}, Silvio C. de Oliveira²,
Severino K.B. de Oliveira³, Reza Ojani⁴,
O.V. Elenich¹, P. I. Yagodynets¹

¹Chernivtsi National University,
Ukraine

²Federal University of Mato Grosso do Sul,
Brazil

³Federal Agricultural University of Pernambuco,
Brazil

⁴Mazandaran University,
Islamic Republic of Iran

E-mail: nightwatcher2401@gmail.com

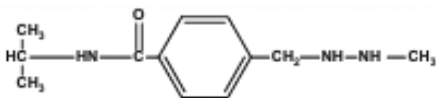
The mechanism for the electrooxidation of procarbazine pharmaceutical preparation in alkaline media and its mathematical description

The mechanism for the electrooxidation of procarbazine in alkaline media has been proposed. The process is realized completely on the electrode surface and is adsorption-controlled. The oscillatory behavior in this case is more probable, than for neutral media and may be caused by influences of electrochemical oxidation and salt dissolution from the electrode surface.

© Tkach V. V., de Oliveira S. C., de Oliveira S.K.B., Ojani R., Elenich O.V., Yagodynets P. I., 2016

Introduction

Procarbazine, i.e. N-isopropyl- α -(2-methylhydrazino)-p-toluamide is one of the drugs commonly used in chemotherapy at different types of cancer [1–2].



The exact mechanism of action of the pharmaceutical preparation is still not determined. However, it is already known that its interaction with various substances (such as enzymes or compounds of transition metals) in the human organism leads to the formation of toxins (aldehydes, hydrazine and metal complexes) [3]. There-

fore, search of sensitive, precision and expeditious method for determining the concentration of the compound is a really actual task [4].

On the other hand, the use of electrochemical methods of analysis is one of reliable modern approaches to pharmaceutical (and not only) analytics since it has advantages over spectral and chromatographic methods such as sensitivity, accuracy, easy interpretation of the analytical signal and speed of analysis [5–10]. However in some cases there occur problems of high anode voltage, the lack of data on the most likely mechanism for the electrooxidation of preparation and

electrochemical instabilities characteristic of the electrooxidation of small organic molecules (including electropolymerization of heterocyclic compounds) and hydrogen [11–16].

In the case of procarbazine the main problem is the small amount of data on the electrooxidation of said compound [4, 17] and a lack of theoretical works on the subject. In [4] an attempt to determine based on a purely experimental data the mechanism of the electrooxidation of the preparation under neutral conditions has been made. However the study was hindered by the lack of a solid theoretical foundation which is provided only as

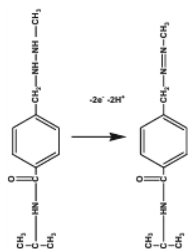
a result of construction and analysis of mathematical model that can adequately describe this process.

The aim of this work is the mechanistic study of the procarbazine electrooxidation in alkaline medium. Achievement of this aim is based on achieving the following specific objectives: the construction of a mathematical model, the analysis of the mathematical model, the study of steady state stability conditions and electrochemical instabilities (self-oscillatory or monotonic) and the comparison of the behavior of the system with the behavior of ones similar to it [18–21].

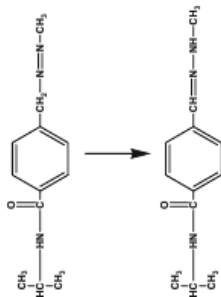
System and its model

According to [4] the procarbazine electrooxidation consists in four steps:

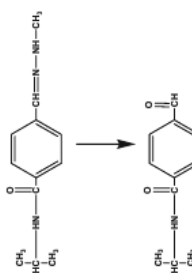
1. Oxidation of procarbazine to an azo derivative:



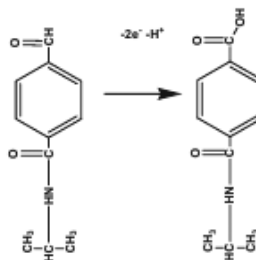
2. Isomerization of the azo derivative in a Schiff base:



3. Hydrolysis of the Schiff base to form an aldehyde:



4. Electrooxidation of the aldehyde to form terephthalic acid N-isopropyl monoamide (in alkaline media a salt is formed):



Since the electrochemical reactions occur with elimination of proton in alkaline medium, they must occur faster than in neutral medium.

The process takes place entirely at the anode surface and it can be shown that the behavior of the system in this case is described by the following system of equations:

$$\begin{cases} \frac{d\theta_1}{dt} = \frac{1}{G}(r_1 - r_2) \\ \frac{d\theta_2}{dt} = \frac{1}{H}(r_2 - r_3) \\ \frac{d\theta_3}{dt} = \frac{1}{J}(r_3 - r_4) \end{cases} \quad (1)$$

wherein parameters θ being the anode filling degree with the azo compound, the Schiff base and the aldehyde, G, H and J being their maximum surface concentrations and parameters r being velocities of corresponding reactions can be calculated according to the following equations:

$$\begin{aligned} r_1 &= k_1(1 - \theta_1 - \theta_2 - \theta_3) \exp\left(\frac{2F\phi_0}{RT}\right) \\ r_2 &= k_2\theta_1 \\ r_3 &= k_3\theta_2 \\ r_4 &= k_4\theta_3 \exp\left(\frac{2F\phi_0}{RT}\right) \exp(-a\theta_3) \end{aligned} \quad (2-5)$$

Results and discussion

In order to investigate the behavior of the system with the procarbazine electrooxidation in alkaline medium, the system of differential equations (1) taking into account algebraic relations (2-5) using a linear stability theory has been analyzed. The functional Jacobi matrix, whose elements are calculated for steady state, is written as follows:

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

wherein:

$$g_{11} = \frac{1}{G} \left(-k_1 \exp\left(\frac{2F\phi_0}{RT}\right) + jk_1(1 - \theta_1 - \theta_2 - \theta_3) \exp\left(\frac{2F\phi_0}{RT}\right) - k_2 \right)$$

$$g_{12} = \frac{1}{G} \left(-k_1 \exp\left(\frac{2F\phi_0}{RT}\right) + lk_1(1 - \theta_1 - \theta_2 - \theta_3) \exp\left(\frac{2F\phi_0}{RT}\right) \right)$$

$$g_{13} = \frac{1}{G} \left(-k_1 \exp\left(\frac{2F\phi_0}{RT}\right) + mk_1(1 - \theta_1 - \theta_2 - \theta_3) \exp\left(\frac{2F\phi_0}{RT}\right) \right)$$

$$g_{21} = \frac{1}{H}(k_2) \quad g_{22} = \frac{1}{H}(-k_2) \quad g_{23} = 0$$

$$g_{31} = \frac{1}{J} \left(-jk_4\theta_3 \exp\left(\frac{2F\phi_0}{RT}\right) \right) \quad (7-15)$$

$$g_{32} = \frac{1}{J} \left(k_3 - lk_4\theta_3 \exp\left(\frac{2F\phi_0}{RT}\right) \right)$$

$$g_{33} = \frac{1}{J} \left(-k_4 \exp\left(\frac{2F\phi_0}{RT}\right) \exp(-a\theta_2) - mk_4\theta_3 \exp\left(\frac{2F\phi_0}{RT}\right) \exp(-a\theta_3) + ak_4\theta_3 \exp\left(\frac{2F\phi_0}{RT}\right) \exp(-a\theta_3) \right)$$

Self-oscillating instability of the system is possible since necessary conditions of Hopf bifurcation can be fulfilled in fact in the main diagonal of Jacobian there are positive elements responsible for the

positive feedback. In addition to element $ak_4\theta_3 \exp\left(\frac{2F\phi_0}{RT}\right) \exp(-a\theta_3)$ responsible for self-oscillations when attracting the adsorbed molecules of a salt during its passing into a solution, members

$lk_1(1-\theta_1-\theta_2-\theta_3) \exp\left(\frac{2F\phi_0}{RT}\right)$ and $-mk_4\theta_2 \exp\left(\frac{2F\phi_0}{RT}\right) \exp(-a\theta_3)$ describing

self-oscillations caused by influence of electrochemical processes on the structure of the electrical double layer (EDL) may also have positive values. These factors are the cause of the self-oscillatory behavior for other similar systems [19–21], but it should be noted that if for alkaline medium both factors are possible then for neutral medium, in which the salt formation and passing of the acid anion in the solution does not virtually take place, only the latter factor is the cause of the self-oscillatory behavior.

Steady state stability study on the basis of the Routh-Hurwitz criterion shows that said reaction is controlled by a procarbazine adsorption factor as well as the state of the EDL during the reaction. If in order to avoid cumbersome mathematical expressions to enter new variables so that the determinant of the Jacobian matrix is written as follows:

Conclusion

In alkaline medium the procarbazine electrooxidation to some extent is faster than in neutral medium but appearance of self-oscillations in it is more likely due to the presence of a salt formation factor and

then at the opening parenthesis the condition $\text{Det } J < 0$ will be written as follows:

$$\frac{1}{GHJ} \begin{vmatrix} -\kappa_1 - k_2 & -\Pi & -\Phi \\ k_2 & -k_3 & 0 \\ -K & k_3 - \theta & -P \end{vmatrix} \quad (16)$$

$$\begin{aligned} & -\Phi(k_2k_3 - k_2\theta - Kk_3) - \\ & -P(\kappa_1k_3 + k_2k_3 + \Pi k_2) < 0 \end{aligned} \quad (17)$$

This inequality is guaranteed to be satisfied if parameters Φ , κ , Π , θ and K describing the influence of electrochemical reactions on the EDL as well as the interaction of adsorbed molecules in salt formation and passing to the solution are positive that is achieved by the absence or weakness of influences of electrochemical reactions on the structure of the EDL and by the repulsive interaction of adsorbed molecules. In this case the left-hand side of the inequality reaches more negative values. Since chemical and electrochemical reactions described above are faster than the procarbazine adsorption onto the anode surface the process is controlled by the procarbazine adsorption

In case of equality of the influence of destabilizing and stabilizing factors on the stability of the steady state then *monotonic instability* appears which is presented as N-shaped segment in a voltammogram. The condition of its appearance is described as follows:

$$\begin{aligned} & -\Phi(k_2k_3 - k_2\theta - Kk_3) - \\ & -P(\kappa_1k_3 + k_2k_3 + \Pi k_2) = 0 \end{aligned} \quad (18)$$

dissolution of the salt of terephthalic acid N-isopropyl monoamide. The reaction itself is controlled by the procarbazine adsorption and the state of the EDL.

- Shiba D. A., Weinkam R. J. The in vivo cytotoxic activity of procarbazine and procarbazine metabolites against L1210 ascites leukemia cells in CDF1 mice and the effects of pretreatment with procarbazine, phenobarbital, diphenylhydantoin, and methylprednisolone upon in vivo procarbazine activity. *Cancer Chemoter. Pharmacol.* 1983;11(2):124-129. DOI: 10.1007/BF00254261.
- Aronson J. K. *Meyler's Side Effects of Drugs in Cancer and Immunology*. Elsevier, 2010
- Oliveira S. C. B., Mendes C. H. S., Filho F. F. S., Queiroz N. L., Nascimento J. A. M., Nascimento V. B. Electrochemical oxidation mechanism of procarbazine at glassy carbon electrode. *J. Electroanal. Chem.* 2015;746(1):51-56. DOI: 10.1016/j.jelechem.2015.02.033.
- Mahanthesh K. R., Swamy B. E. K., Pai K.V. Poly (alizarin) modified glassy carbon electrode for the electrochemical investigation of Omeprazole: A voltammetric study. *Anal. Bioanal. Electrochem.* 2014;6(2):234-244.
- Ojani R., Raoof J., Ahmady A., Hosseini S. R. *Casp. J. Chem.* 2013;2:45.
- Raoof J., Ojani R., Hosseini S. R. An electrochemical investigation of methanol oxidation on nickel hydroxide nanoparticles. *South Afr. J. Chem.* 2013;66:47-53.
- Ojani R., Raoof J. B., Zavvarmahalleh S. R. H. Electrocatalytic oxidation of methanol on carbon paste electrode modified by nickel ions dispersed into poly (1,5-diaminonaphthalene) film. *Electrochimica Acta.* 2008;53(5):2402-2407. DOI: 10.1016/j.electacta.2007.10.004.
- Shu H. Applications of poly(3-hexylthiophene) thin film as a hydrazine-sensitive chemoresistor. M. Sc. Thesis. Alburn. Alabama, 2006
- Tosar J. P. Rovira. Estudio de la inmovilización de oligonucleótidos a electrodos modificados de oro: polipirrol, y detección electroquímica de secuencias complementarias. Tes. Lic. Bioquím. Universidad de la República. Montevideo, 2008.
- Pagitsas M., Sazou D. The improved Franck-FitzHugh model for the electrodisolution of iron in sulphuric acid solutions: linear stability and bifurcation analysis. Derivation of the kinetic equations for the forced Franck-FitzHugh model. *Electrochimica Acta.* 1991;36(8):1301-1308. DOI: 10.1016/0013-4686(91)80009-W.
- A. J. Pearlstein, J. A. Johnson. *J. Electrochem. Soc.* 1991;136:1290.
- Das I., Agrawal N. R., Ansari S. A., Gupta S. K. Pattern formation and oscillatory electropolymerization of thiophene. *Ind. J. Chem.* 2008;47(12):1798-1803.
- Rahman S. U., Ba-Shammakh M. S. Thermal effects on the process of electropolymerization of pyrrole on mild steel. *Synth. Met.* 2004;140(2-3):207-223. DOI: 10.1016/S0379-6779(03)00369-2.
- Liu A. S., Oliveira M. A. S. Electrodeposition of polypyrrole films on aluminum from tartrate aqueous solution. *J. Braz. Chem Soc.* 2007;18(1):143-152.
- Sazou D. The dynamical behavior of the electrochemical polymerization of indole on Fe in acetonitrile-water mixtures. *Synth. Met.* 2002;130(1):45-54. DOI: 10.1016/S0379-6779(02)00110-8.
- McCue J. P., Kennedy J. H. Oxidation of procarbazine in the presence of Ti(IV). *Bioinorg. Chem.* 1977;7(1):5-21. DOI: 10.1016/S0006-3061(00)80125-8.
- Tkach V., Kumara Swamy B., Ojani R. et. al. *Orbital Elec. J. Chem.* 2015;7:1.
- Tkach V., Ojani R., Nechyporuk V., Yagodynets' P. *Rev. Fac. Ing. UCV.* 2015;30:65.
- Tkach V., Nechyporuk V., Yagodynets P. *Med. J. Chem.* 2015;3:1122.
- Tkach V. V., Nechyporuk V. V., Yagodynets' P. I., Kushnir V. M. *Afnidad.* 2015;72:218.

В. В. Ткач^{1,2}, Силвио С. де Оливейра²,
Северино К. Б. де Оливейра³, Реза Ожани⁴,
О. В. Еленич¹, П. И. Ягодинец¹

¹Черновицкий национальный университет,
Украина

²Федеральный университет
штата Мату-Гроссу-ду-Сул, Бразилия

³Федеральный сельскохозяйственный университет
штата Пернамбуку, Бразилия

⁴Университет Мазендерана,
Исламская Республика Иран

E-mail: nightwatcher2401@gmail.com

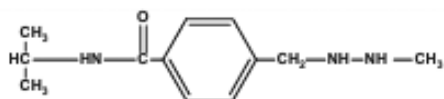
Механизм электрохимического окисления фармацевтического препарата прокарбазин в щелочной среде и ее математическое описание

Был предложен механизм электроокисления прокарбазина в щелочной среде. Процесс реализуется полностью на поверхности электрода и является адсорбционно-контролируемым. Осцилляторное поведение в этом случае более предпочтительно, чем в нейтральной среде и может быть вызвано влияниями электрохимического окисления и растворением соли на поверхности электрода.

© Ткач В. В., де Оливейра С. С., де Оливейра С. К. Б., Ожани Р., Еленич О. В., П. И. Ягодинец, 2016

Введение

Прокарбазин, то есть N-изопропил-α-(2-метилгидразино)-п-толуамид, – одно из часто используемых лекарственных средств в химиотерапии при различных видах рака [1–2].



Точный механизм фармацевтического действия препарата все еще не

определен. Однако уже известно, что его взаимодействие с различными веществами (например, ферментами или соединениями переходных металлов) в организме человека приводит к образованию токсинов (альдегидов, гидразина и металлических комплексов) [3]. Поэтому поиск чувствительного, точного и быстрого метода определения концентрации этого соединения действительно актуальная задача [4].

С другой стороны, использование электрохимических методов анализа – один из надежных современных подходов к фармацевтической (и не только) аналитике, ибо имеет преимущества перед спектральными и хроматографическими методами – чувствительность, точность, легкая интерпретация аналитического сигнала и скорость анализа [5–10]. Однако в некоторых случаях появляются проблемы высокого анодного перенапряжения, отсутствия данных о наиболее вероятном механизме электроокисления препарата, а также электрохимических неустойчивостей, характерных для электроокисления малых органических молекул (включая электрополимеризацию гетероциклических соединений) и водорода [11–16].

В случае прокарбазина основной проблемой является небольшое количество данных об электроокислении данного соединения [4, 17] и отсут-

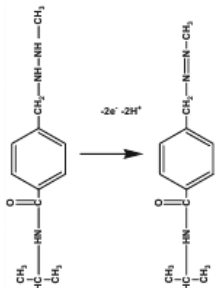
ствии теоретических работ по теме. Была совершена попытка установить на основе чисто экспериментальных данных механизм электроокисления препарата в нейтральной среде [4]. Однако исследованию мешало отсутствие твердого теоретического фундамента, который дается только вследствие построения и анализа математической модели, способной адекватно описать данный процесс.

Целью данной работы является механистическое исследование электроокисления прокарбазина в щелочной среде. Достижение этой цели зиждется на достижении следующих специфических целей: построение математической модели, анализа математической модели, исследования условий устойчивости стационарного состояния и электрохимических неустойчивостей (автоколебательной, или монотонной), сравнения поведения данной системы с поведением ей подобных [18–21].

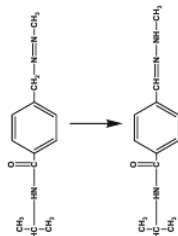
Система и ее модель

Согласно [4], электроокисление прокарбазина состоит из четырех этапов:

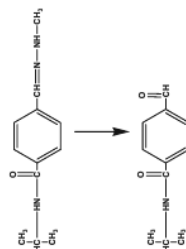
1. Окисление прокарбазина до азопроизводного:



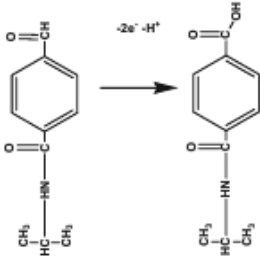
2. Изомеризация азосоединения в основание Шиффа (гидразон):



3. Гидролиз основания Шиффа с образованием альдегида:



4. Электроокисление альдегида с образованием N-изопропилмоноамида терефталевой кислоты (в щелочной среде образуется соль):



Так как электрохимические реакции происходят с отщеплением протона, в щелочной среде они должны протекать быстрее, чем в нейтральной.

Процесс полностью происходит на поверхности анода и можно показать, что поведение системы в данном случае описывается системой следующих уравнений:

Результаты и обсуждения

Для того чтобы исследовать поведение системы с электроокислением прокарбазина в щелочной среде, анализируем систему дифференциальных уравнений (1), с учетом алгебраических отношений (2) – (5) с помощью линейной теории устойчивости. Функциональная матрица Якоби, элементы которой вычислены для стационарного состояния, записывается как:

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

где

$$g_{11} = \frac{1}{G} \left(-k_1 \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right) + jk_1(1 - \theta_1 - \theta_2 - \theta_3) \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right) - k_2 \right)$$

$$\begin{cases} \frac{d\theta_1}{dt} = \frac{1}{G}(r_1 - r_2) \\ \frac{d\theta_2}{dt} = \frac{1}{H}(r_2 - r_3) \\ \frac{d\theta_3}{dt} = \frac{1}{J}(r_3 - r_4) \end{cases} \quad (1)$$

где параметры θ – степени заполнения поверхности анода диазосоединением, основанием Шиффа и альдегидом, G , H и J – их максимальные поверхностные концентрации, а параметры r – скорости соответствующих реакций, которые могут быть вычислены согласно следующим уравнениям:

$$\begin{aligned} r_1 &= k_1(1 - \theta_1 - \theta_2 - \theta_3) \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right) \\ r_2 &= k_2\theta_1 \\ r_3 &= k_3\theta_2 \\ r_4 &= k_4\theta_3 \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right) \exp(-a\theta_3) \end{aligned} \quad (2-5)$$

$$\begin{aligned} g_{12} &= \frac{1}{G} \left(-k_1 \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right) + jk_1(1 - \theta_1 - \theta_2 - \theta_3) \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right) \right) \\ g_{13} &= \frac{1}{G} \left(-k_1 \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right) + mk_1(1 - \theta_1 - \theta_2 - \theta_3) \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right) \right) \\ g_{21} &= \frac{1}{H}(k_2) \quad g_{22} = \frac{1}{H}(-k_2) \quad g_{23} = 0 \\ g_{31} &= \frac{1}{J} \left(-jk_4\theta_3 \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right) \right) \end{aligned} \quad (7-15)$$

$$g_{32} = \frac{1}{J} \left(k_3 - lk_4\theta_3 \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right) \right)$$

$$g_{33} = \frac{1}{J} \left(-k_4 \exp\left(\frac{2F\phi_0}{RT}\right) \exp(-a\theta_2) - mk_4\theta_3 \exp\left(\frac{2F\phi_0}{RT}\right) \exp(-a\theta_3) + ak_4\theta_3 \exp\left(\frac{2F\phi_0}{RT}\right) \exp(-a\theta_3) \right)$$

Автоколебательная неустойчивость для данной системы возможна, поскольку могут выполняться необходимые условия бифуркации Хопфа – ведь в главной диагонали якобиана имеются положительные элементы, ответственные за положительную обратную связь. Помимо ответственного элемента, за автоколебания при притяжении адсорбированных молекул соли при переходе ее в раствор $ak_4\theta_3 \exp\left(\frac{2F\phi_0}{RT}\right) \exp(-a\theta_3)$ положительные значения также могут иметь члены $lk_1(1-\theta_1-\theta_2-\theta_3) \exp\left(\frac{2F\phi_0}{RT}\right)$ и $-mk_4\theta_2 \exp\left(\frac{2F\phi_0}{RT}\right) \exp(-a\theta_3)$, описывающие автоколебания, причиной которых являются влияния электрохимических процессов на структуру двойного электрического слоя (ДЭС). Эти факторы являются причиной автоколебательного поведения для других подобных систем [19–21], однако стоит заметить, что если для щелочной среды возможны оба фактора; для нейтральной, в которой солеобразования и перехода аниона кислоты в раствор практически не происходит, причиной автоколебательного поведения служит лишь последний фактор.

Исследование устойчивости стационарного состояния по критерию Рауса – Гурвица показывает, что данная

реакция контролируется фактором адсорбции прокарбазина, а также состоянием ДЭС во время реакции. Если ввести, с целью избежать громоздких математических выражений, новые переменные таким образом, что определитель матрицы Якоби запишется как:

$$\frac{1}{GHJ} \begin{vmatrix} -\kappa_1 - k_2 & -\Pi & -\Phi \\ k_2 & -k_3 & 0 \\ -K & k_3 - \theta & -P \end{vmatrix} \quad (16)$$

то при открытии скобок условие $\text{Det } J < 0$ запишется как:

$$-\Phi(k_2k_3 - k_2\theta - Kk_3) - P(\kappa_1k_3 + k_2k_3 + \Pi k_2) < 0 \quad (17)$$

Это неравенство гарантированно удовлетворяется, если параметры Φ , κ , Π , θ и K описывающие влияние электрохимических реакций на ДЭС, а также взаимодействие адсорбированных молекул при солеобразовании и переходе в раствор, имеют положительные значения, что достигается отсутствием или слабостью влияний электрохимических реакций на структуру ДЭС, а также отталкивающим взаимодействием адсорбированных молекул. В таком случае выражение в левой части неравенства достигает более отрицательных значений. Поскольку химические и электрохимические реакции, описанные выше, быстрее адсорбции прокарбазина на поверхность анода, то процесс будет контролироваться адсорбцией прокарбазина.

В случае равенства влияния дестабилизирующих и стабилизирующих факторов на устойчивость стационарного состояния появляется монотонная неустойчивость, которая проявляется N-образным отрезком на

вольтамперограмме. Условие ее появления описывается как:

$$\begin{aligned} & -\Phi(k_2k_3 - k_2\theta - Kk_3) - \\ & -P(k_1k_3 + k_2k_3 + \Pi k_2) = 0 \end{aligned} \quad (18)$$

Выводы

В щелочной среде электроокисление прокарбазина проходит в некоторой мере быстрее, чем в нейтральной, однако в ней более вероятно появление автоколебаний, ввиду присутствия

фактора солеобразования и растворения соли N-изопропилмоноамида терефталевой кислоты. Сама реакция при этом контролируется адсорбцией прокарбазина и состоянием ДЭС.

1. Newton H. B. Handbook of Brain Tumor Chemoterapy. Elsevier, 2006.
2. Shiba D. A., Weinkam R. J. The in vivo cytotoxic activity of procarbazine and procarbazine metabolites against L1210 ascites leukemia cells in CDF1 mice and the effects of pretreatment with procarbazine, phenobarbital, diphenylhydantoin, and methylprednisolone upon in vivo procarbazine activity. Cancer Chemoter. Pharmacol. 1983;11(2):124-129. DOI: 10.1007/BF00254261.
3. Aronson J. K. Meyler's Side Effects of Drugs in Cancer and Immunology. Elsevier, 2010.
4. Oliveira S. C. B., Mendes C. H. S., Filho F. F. S., Queiroz N. L., Nascimento J. A. M., Nascimento V. B. Electrochemical oxidation mechanism of procarbazine at glassy carbon electrode. J. Electroanal. Chem. 2015;746(1):51-56. DOI: 10.1016/j.jelechem.2015.02.033.
5. Mahanthesha K. R., Swamy B. E. K., Pai K.V. Poly (alizarin) modified glassy carbon electrode for the electrochemical investigation of Omeprazole: A voltammetric study. Anal. Bioanal. Electrochem. 2014;6(2):234-244.
6. Ojani R., Raof J., Ahmady A., Hosseini S. R. Casp. J. Chem. 2013;2:45.
7. Raof J., Ojani R. Hosseini S. R. An electrochemical investigation of methanol oxidation on nickel hydroxide nanoparticles. South Afr. J. Chem. 2013;66:47-53.
8. Ojani R., Raof J., Zavvarmahalleh S. R. H. Electrocatalytic oxidation of methanol on carbon paste electrode modified by nickel ions dispersed into poly (1,5-diaminonaphthalene) film. Electrochimica Acta. 2008;53(5):2402-2407. DOI: 10.1016/j.electacta.2007.10.004.
9. Shu H. Applications of poly(3-hexylthiophene) thin film as a hydrazine-sensitive chemoresistor. M. Sc. Thesis, Alburn, Alabama, 2006.
10. Tosar Rovira J. P. Estudio de la inmovilización de oligonucleótidos a electrodos modificados de oro: polipirrol, y detección electroquímica de secuencias complementarias. Tes. Lic. Bioquím. Universidad de la República. Montevideo, 2008.
11. Pagitsas M., Sazou D. The improved Franck-FitzHugh model for the electrodisolution of iron in sulphuric acid solutions: linear stability and bifurcation analysis. Derivation of the kinetic equations for the forced Franck-FitzHugh model. Electrochimica Acta. 1991;36(8):1301-1308. DOI: 10.1016/0013-4686(91)80009-W.

12. Pearlstein A. J., Johnson J. A. J. *Electrochem. Soc.* 1991;136:1290.
13. Das I., Agrawal N. R., Ansari S. A., Gupta S. K. Pattern formation and oscillatory electropolymerization of thiophene. *Ind. J. Chem.* 2008;47(12):1798-1803.
14. Rahman S. U., Ba-Shammakh M. S. Thermal effects on the process of electropolymerization of pyrrole on mild steel. *Synth. Met.* 2004;140(2-3):207-223. DOI: 10.1016/S0379-6779(03)00369-2.
15. Liu A. S., Oliveira M. A. S. Electrodeposition of polypyrrole films on aluminum from tartrate aqueous solution. *J. Braz. Chem Soc.* 2007;18(1):143-152.
16. Sazou D. The dynamical behavior of the electrochemical polymerization of indole on Fe in acetonitrile-water mixtures. *Synth. Met.* 2002;130(1):45-54. DOI: 10.1016/S0379-6779(02)00110-8.
17. McCue J. P., Kennedy J. H. Oxidation of procarbazine in the presence of Ti(IV). *Bioinorg. Chem.* 1977;7(1):5-21. DOI: 10.1016/S0006-3061(00)80125-8.
18. Tkach V., Kumara Swamy B., Ojani R. et al. *Orbital Elec. J. Chem.* 2015;7:1.
19. Tkach V., Ojani R., Nechyporuk V., Yagodynets' P. *Rev. Fac. Ing. UCV.* 2015;30:65.
20. Tkach V., Nechyporuk V., Yagodynets P. *Med. J. Chem.* 2015;3:1122.
21. Tkach V. V., Nechyporuk V. V., Yagodynets' P. I., Kushnir V. M. *Afinidad.* 2015;72:218.