

**Atf İçin:** Erdoğan ZÖ, Koçer MB, Sayın S, Küçükolbaşı S, 2021. Farmasötik Preparatlarda Ondansetron Tayini için Yöntem Geliştirilmesi, İğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 11(4): 2860-2869.

**To Cite:** Erdoğan ZÖ, Koçer MB, Sayın S, Küçükolbaşı S, 2021. Development of Electrochemical Sensor for Determination of Ondansetron in Pharmaceutical Preparations, Journal of the Institute of Science and Technology, 11(4): 2860-2869.

## Farmasötik Preparatlarda Ondansetron Tayini İçin Elektrokimyasal Sensör Geliştirilmesi

Zehra Özden ERDOĞAN<sup>1\*</sup>, Mustafa Barış KOÇER<sup>2</sup>, Serkan SAYIN<sup>3</sup>, Semahat KÜÇÜKKOLBAŞI<sup>2</sup>

**ÖZET:** Bu çalışmada, farmasötik preparatlardaki ondansetron içeriğinin belirlenmesi için karbon nanotüp immobilize diester-kaliks[4]arene (CNT-Calix-DE) dayalı elektrokimyasal sensör geliştirildi. Sensör hazırlama aşamasında, camsı karbon elektrot yüzeyi CNT-Calix-DE ile modifiye edildi. Sensörün yüzey morfolojisi, elektrokimyasal karakterizasyonu ve analitik performansı, taramalı elektron mikroskopu (SEM), elektrokimyasal empedans spektroskopisi (EIS) ve diferansiyel puls anodik sıyırma voltametri (DPASV) kullanılarak incelendi. Optimum deneysel koşullar altında, geliştirilen sensör ondansetrona karşı 1.0-10.0 µM konsantrasyon aralığında doğrusal cevap gösterdi. Sensörün analitik uygulanabilirliği farmasötik preparatlarda ondansetron tayini yapılarak araştırıldı.

**Anahtar Kelimeler:** ondansetron, sensör, farmasötik preparat

### Development of Electrochemical Sensor for Determination of Ondansetron in Pharmaceutical Preparations

**ABSTRACT:** In this study, an electrochemical sensor based on carbon nanotube immobilized with diester-functionalized calix[4]arene (CNT-Calix-DE) was developed to determine the ondansetron content in pharmaceutical preparations. During the sensor preparation stage, the glassy carbon electrode surface was modified with CNT-Calix-DE. The surface morphology, electrochemical characterization and analytical performance of the sensor were examined using scanning electron microscope (SEM), electrochemical impedance spectroscopy (EIS) and differential pulse anodic stripping voltammetry (DPASV). Under optimal experimental conditions, the developed sensor showed a linear response to ondansetron in the concentration range of 1.0-10.0 µM. Analytical applicability of the sensor was investigated by determination of ondansetron in pharmaceutical preparations.

**Keywords:** ondansetron, sensor, pharmaceutical preparations

<sup>1</sup> Zehra Özden ERDOĞAN ([Orcid ID: 0000-0002-1687-973X](https://orcid.org/0000-0002-1687-973X)), Yüksek İhtisas Üniversitesi, Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Programı, Ankara, Türkiye

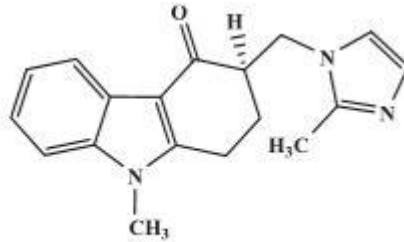
<sup>2</sup> Mustafa Barış KOÇER ([Orcid ID: 0000-0001-8439-1966](https://orcid.org/0000-0001-8439-1966)), Semahat KÜÇÜKKOLBAŞI ([Orcid ID: 0000-0002-5129-5385](https://orcid.org/0000-0002-5129-5385)) Selçuk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Konya, Türkiye

<sup>3</sup> Serkan SAYIN, ([Orcid ID: 0000-0003-0518-3208](https://orcid.org/0000-0003-0518-3208)), Giresun Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Çevre Mühendisliği Bölümü, Giresun, Türkiye

\*Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Zehra Özden ERDOĞAN, e-mail: duruzera@gmail.com

## GİRİŞ

Ondansetron (OND), (RS)-9-metil-3[(2-metil-1H-imidazol-1-yl)-metil]-1,2,3,9-tetrahidro-4H-karbazol-4-on, 5-HT<sub>3</sub>-reseptör antagonist serotonin yüksek seçicilikteki inhibitörüdür (Şekil 1). OND'nin antiemetik aktivitesi, hem merkezi (medüller kemoreseptör bölgesi) hem de çevresel olarak (GI yolu) mevcut 5-HT reseptörlerinin inhibisyonu yoluyla sağlanır (Espinoza Bosch ve ark., 2017). OND, etkili antiemetik aktivite gösterdiğinden, kemoterapi ve radyasyona bağlı mide bulantısı ve kusmayı önlemede yardımcı olur (Del Fevero ve ark., 1993). Son yapılan çalışmalar, gastrointestinal motilite bozuklukları, alkolizim, kokain bağımlılığı, uyuşturucu yoksunluğu, vertigo, serebellar tremor ve Parkinson hastalığı tedavisine bağlı psikoz gibi diğer hastalıkların tedavisinde OND'nin yeni bir uygulamasını ortaya çıkarmıştır (Wilde ve Markham, 1996).



**Şekil 1.** Ondansetronun kimyasal yapısı

Farmasötik preparatlarda ve biyolojik sıvılarda OND'nin tayini için spektrofotometrik (Raza ve ark., 2007), kapiler bölge elektroforez (Arama ve ark., 2011), yüksek performanslı sıvı kromatografisi (Colthup ve Palmer, 1989; Colthup ve ark.d, 1991; Bauer ve ark., 2002), enantiyoseçici LC/MS/MS (Alvarez ve ark., 2011; Musshoff ve ark., 2010) ve süperkritik akışkan kromatografi/ardışık kütle spektrometri (Hsieh ve ark., 2006) gibi farklı analitik teknikler kullanılmaktadır. Ancak bu teknikler kompleks örnek hazırlama işlemi ve yoğun solvent kullanımı gerektirmesinin yanında cihaz maliyeti de yüksektir. Farmasötik preparat ve biyolojik sıvılardaki bağlantılı moleküllerin belirlenmesinde, elektrokimyasal yöntemler diğer yöntemlere kıyasla hızlı cevap, yüksek hassasiyet, düşük maliyet gibi avantajlara sahiptir (Nigovic ve Hocevar, 2011; Nigovic ve Spajic, 2011).

Yapılan çalışmalarda, dönüşümlü voltametri (CV), diferansiyel puls voltametrisi (DPV) ve kare dalga voltametrisi (SWV) gibi elektrokimyasal yöntemlerin, farmasötik dozaj formları ve biyolojik sıvılardaki organik molekül içeren ilaç ve bağlantılı moleküllerin tayini için oldukça hassas olduğu kanıtlanmıştır (Nigovic, 2006; Liu ve ark., 2006). Hassas ve seçici analitik uygulamalar için uygun kimyasal olarak modifiye elektrotlar kullanmak elektrokimyasal yöntemlerin avantajlarından (Zen ve ark., 2003). Son yıllarda, kimyasal olarak modifiye elektrotlar oluşturmak için, elektrot yüzeyi üzerine modifiye malzemesi olarak kaliksarenler kullanılmaktadır (Kun ve ark., 2013).

Konuk-konak zeminine dayanan moleküler tanıma olayları, günümüzde araştırma ilgisi çekmiştir. Bu olaylar, çeşitli elektrotlar üzerine organik makrosiklik moleküllerin modifiye edildiği elektrokimyasal sensörlerde yaygın olarak kullanılmaktadır (Zhou ve ark., 2013; Chen ve ark., 2013; Zhou ve ark., 2013). Siklodekstrinler ve taç eterlerden sonra üçüncü en iyi konakçı molekül olarak kabul edilen boşluk şeklinde sıklık fenol molekülleri olan kaliksarenler, hedef molekül ile kararlı konuk-konakçı kompleksleri oluşturması, yüksek moleküler seçicilik ve çok moleküllü tanıma yeteneklerinden dolayı elektrokimyasal sensörlerde yaygın olarak kullanılırlar. İlk zamanlarda, kaliksarenler ve türevleri ile ilişkili çoğu çalışma, metal iyonları ile olan uygulamalarına odaklanmıştır (Lu ve ark., 2003; Honeygurch ve ark., 2002; Wang ve ark., 2010; Ebdelli ve ark., 2011; Canpolat ve ark., 2007; Becker ve ark., 2008). Günümüzde ise, folik asit, dopamin, norepinefrin ve serotonin gibi küçük

biyomoleküllerin tayinine yönelik uygulamaları artmıştır (Vaze ve Srivastava, 2007; Doyle ve ark., 2009; Zhang ve ark., 2009; Wang ve ark., 2013).

Bu çalışmada çok duvarlı karbon nanotüp ile fonksiyonlandırılmış kaliksaren elektrot modifiye malzemesi olarak kullanılarak ondansetron tayini için elektrokimyasal sensör hazırlandı. Literatürde rapor edilen ondansetronun elektrokimyasal tayinine yönelik çalışmalar (Zaabal ve ark., 2018; Nigovic ve ark., 2004) olmasına rağmen ondansetronun elektrokimyasal tayini için kaliksarenin elektrot modifiye malzemesi olarak kullanıldığı çalışma daha önce rapor edilmemiştir. Yüzey modifikasyonunda kullanılan CNT-Calix-DE'nin yüzeyde nasıl dağıldığı taramalı elektron mikroskopu ölçümleri alınarak araştırıldı. Elektrokimyasal sensörün optimum deneysel şartlarını belirlemek için; pH, madde miktarı, biriktirme potansiyeli ve biriktirme süresi gibi çeşitli parametrelerin sensörün akım cevabına etkisi incelendi. Ayrıca sensör için doğrusal çalışma aralığı ve tekrar üretilebilirlik gibi performans faktörleri belirlendi. Çalışmanın son aşamasında ise hazırlanan sensör, farmasötik preparatlarda ondansetron içeriğinin belirlenmesinde kullanıldı.

## MATERYAL VE METOT

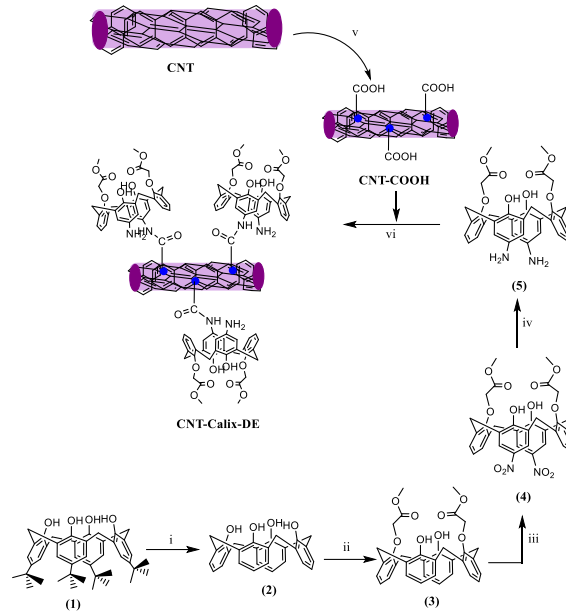
### Kullanılan Cihazlar ve Kimyasal Maddeler

Elektrokimyasal ölçümlerde IVIUM elektrokimyasal analizör kullanıldı. IR spektrumlar, KBr peletleri aracılığı ile Perkin-Elmer 1605 FTIR spektrometre cihazı, elemental analiz ölçümleri ise Leco CHNS-932 analizör kullanılarak alındı. Çözeltilerin pH değerleri VWR pH 110L pH metre ve bağlı pH elektrodu ile ayarlandı. Ondansetron Sigma-Aldrich, sodyum dihidrojen fosfat monohidrat (%99.0-102.0), di-sodyum hidrojen fosfat dihidrat (%99.5), potasyum heksaziyanoferrat (III) (> %99.0) ve potasyum heksaziyanoferrat (II) trihidrat (%99.5) Merck ve Zofer ampul (4 mg 2 mL<sup>-1</sup>) ise Adeka firmalarından temin edildi. Elektrot yüzey modifikasyonunda kullanılan kaliksaren bazlı karbon nanotüp (CNT-Calix-DE) laboratuvar ortamında sentezlendi. Standart çözeltiler, Millipore Milli-Q Plus su arıtma sisteminden elde edilen saf su ile günlük olarak hazırlandı.

### CNT-Calix-DE Sentezi:

*CNT-COOH*: Karbon nanotüpün karboksillendirilme işlemi literatürde verilen prosedüre göre yapıldı (Zhang ve ark., 2008). Ticari karbon nanotüp (CNT) (2.0 g) 25 mL HNO<sub>3</sub> ve 75 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> karışımı ile oda sıcaklığında 1 gün etkileştirildi. Karışım dikkatli bir şekilde Et<sub>2</sub>O ile etkileştirilerek fazla asit uzaklaştırıldı. Sonra su ile nötral pH a kadar yıkandı ve vakum etüvünde 70 °C de kurutuldu.

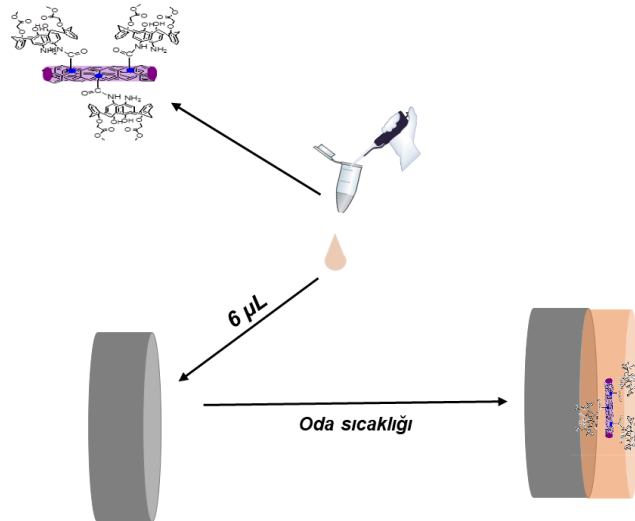
*CNT-Calix-DE* :CNT-COOH (0.4 g), DCC(Disikloheksilkarbodimit) (0.25 g, 1.21 mmol) ve HOBt(1-hidroksibenzotriazol) (0.16 g, 1.21 mmol) nin 15 mL DMF(Dimetilformamit) deki karışımına diamin **5** (0.4 g, 0.668 mmol) ilave edilerek karışım 3 gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım sonra süzüldü, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ve distile su ile birkaç kez yıkandı. Elde edilen katı vakum etüvünde kurutuldu. CNT-Calix-DE sentezinin işlem basamakları Şekil 2'de gösterildi.



**Şekil 2.** Karboksillendirilmiş karbon nanotüp (CNT-COOH) üzerine diester-aminokaliksaren immobilizasyonunun şematik olarak gösterimi. Reaksiyon şartları: (i) AlCl<sub>3</sub>, fenol, toluen (ii) Metilbromasetat, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN (iii) HNO<sub>3</sub>, DCM (iv) Raney-Ni, hidrazin, MeOH (v) HNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (vi) DCC, HOBT, DMF

### Modifiye Elektrodun Hazırlanması

Modifikasyon işleminden önce, camsı karbon elektrot (GCE) yüzeyi BASi marka temizleme kitleri (MF-2060 PK-4) kullanılarak 0.05 M alümina süspansiyonu ile temizlendi ve elektrot yüzeyi saf su ve etanolde sırasıyla 2 dakika ultrasonik banyoda sonike edildi. Metanolde çözülen CNT-Calix-DE (1 mg mL<sup>-1</sup>) 'den 6.0 µL GCE yüzeyine damlatıldı. Kurutulduktan sonra, GCE/CNT-Calix-DE çözünmeyen malzemelerin uzaklaşması için saf su ile yıkandı. Elektrot modifikasyon işlemi Şekil 3'te gösterildi.



**Şekil 3.** Elektrot modifikasyon işlemi

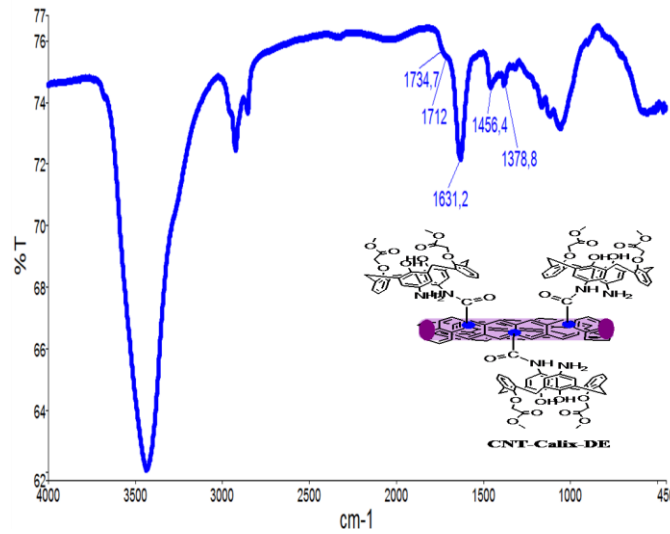
### Elektrokimyasal Protokol

GCE, GCE/Calix-DE ve GCE/CNT-Calix-DE 'nin elektrokimyasal karakterizasyonu elektrokimyasal empedans spektroskopisi (EIS) yöntemi kullanılarak, 0.01 V genlik potansiyeli ile 0.05-100 000Hz frekans aralığında 0.1 M KCl içeren redoks prob çözeltisinde (Fe(CN)<sub>6</sub><sup>3-/4-</sup>) incelendi. Optimum çalışma şartlarında, GCE/CNT-Calix-DE'in ondansetron cevabı diferansiyel puls anodik sıyırma voltametri (DPASV) yöntemi ile incelendi. Tüm elektrokimyasal ölçümler oda sıcaklığında, 0.1 M fosfat tampon çözeltisinde (PBS) alındı.

## BULGULAR VE TARTIŞMA

### CNT-Calix-DE Karakterizasyon

CNT-Calix-DE sentezinin ilk aşamasında ticari olarak alınan karbon nanotüp (CNT) karboksillendirildi. İkinci aşamada ise karboksillendirilmiş CNT üzerine kaliksarenin immobilizasyon işlemi yapıldı. İşlem sonucunda elde edilen verim 0.7 gr'dır. CNT-Calix-DE'nin yapısını detaylı incelemek için FTIR ölçümleri alındı (Şekil 4). FTIR (KBr): 1735, 1712 ve 1631  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1456 ve 1379  $\text{cm}^{-1}$  (C=C) (Şekil 4). CNT-COOH üzerindeki hidrazin amid türevi yüklü kaliksarenin miktarı hakkında detaylı bilgi edinebilmek için ise elementel analiz yöntemi kullanıldı. Elementel analiz sonuçları Çizelge 1'de gösterildi.



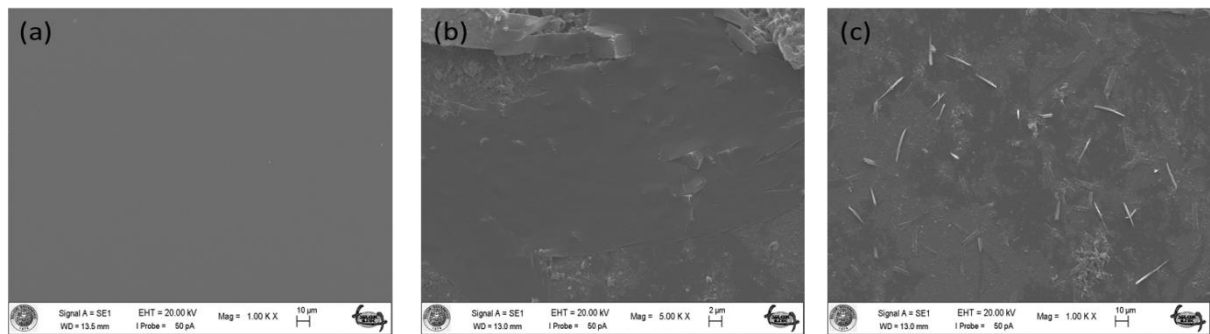
Şekil 4. CNT-Calix-DE maddenin FTIR (KBr) sonuçları

Çizelge 1. CNT-Calix-DE'nin element analiz sonucu

	C (%)	H (%)	N (%)	Bağlanma miktarı (mmol/g) <sup>a</sup>
CNT-Calix-DE	64.97	5.60	9.34	13.34

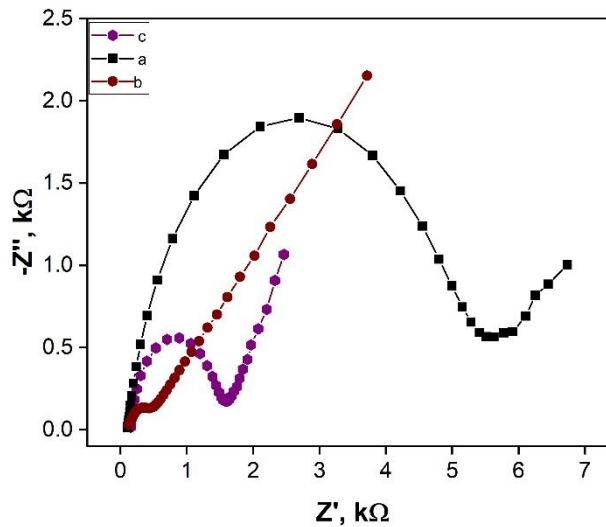
### Elektrotların Yüze Morfolojisi ve Elektrokimyasal Karakterizasyonu

Modifikasyon prosesinde kullanılan malzemelerin yüzeyde nasıl dağıldığını incelemek ve elektrot yüzeyindeki değişimleri belirlemek için GCE, GCE/Calix-DE ve GCE/CNT-Calix-DE'in taramalı elektron mikroskop (SEM) ile ölçümleri alındı. Ölçümler karşılaştırıldığında, GCE yüzeyinin daha pürüzsüz bir görüntü de (Şekil 5a) olduğu, Calix-DE ve CNT-Calix-DE modifiye elektrot yüzeylerinde ise pürüzlülüğün arttığı görüldü. (Şekil 5b ve 5c). Ayrıca SEM görüntüsü CNT-Calix-DE'in GCE yüzeyinde homojen dağıldığı gösterdi (Şekil 5c).



Şekil 5. a) GCE b) GCE/Calix-DE ve c) GCE/CNT-Calix-DE in SEM görüntüleri

Elektrokimyasal empedans spektroskopisi (EIS), modifikasyon işlemi sonrasında elektrot yüzeylerinde değişen elektron transfer özelliklerini incelemek için kullanıldı. Hazırlanan elektrotların yüzey empedans ölçümleri 0.1 M KCl içeren redoks probunda ( $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-/4-}$ ) alındı ve Nyquist eğrileri çizildi (Şekil 6). Nyquist eğrileri, yüksek frekanslarda sınırlı elektron transferine karşılık gelen bir yarı-dairesel kısım ve düşük frekanslarda difüzyon ile ilişkili bir doğrusal kısımdan oluşur (Liu ve ark., 2006; Wang, 2000). Eğriler incelendiğinde, GCE/Calix-DE'in diğer elektrotlara göre daha yüksek bir yarı-daireye yani en yüksek elektron aktarım direncine sahip olduğu görüldü. Bu yüksek direnç, kaliksarenin elektrot yüzeyinde engelleyici tabaka oluşturmasından dolayı elektron transfer hızının ve elektrot iletkenliğinin azalmasından kaynaklanabilir. Elektrot yüzeyi CNT-Calix-DE birleşimi ile modifiye edildikten sonra ise yarı- daire küçülmekte, elektron aktarım direnci azalmaktadır. CNT'nin, Calix-DE üzerinde elektron aktarımını kolaylaştırıcı ve iletkenliği iyileştirici yönde etki yaptığı söylenebilir.



Şekil 6. Nyquist eğrileri: a) GCE b) GCE/Calix-DE c) GCE/CNT-Calix-DE (0.1 M KCl içeren 0.05 M  $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$  çözeltisinde)

### Optimizasyon Parametreleri

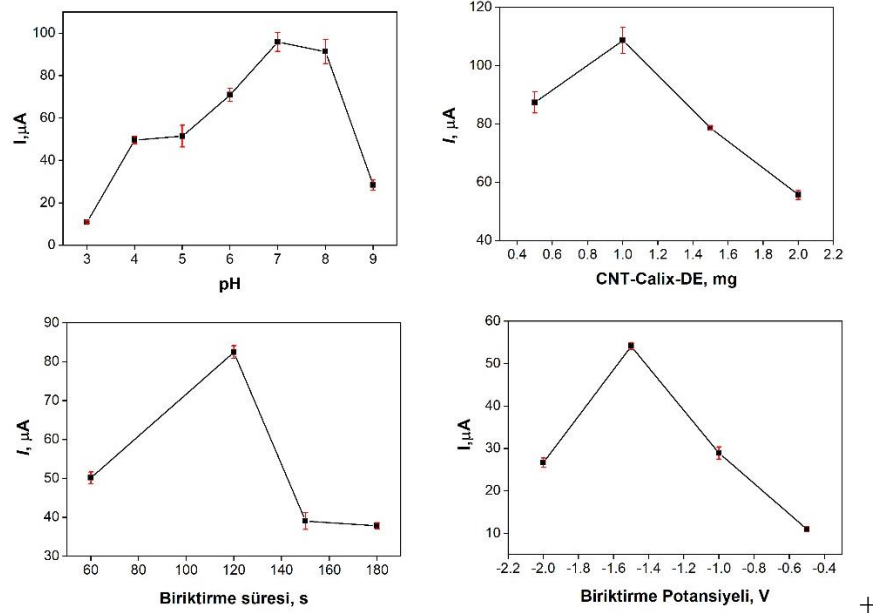
Optimum deneysel koşullara karar vermek için, pH, CNT-Calix-DE miktarı, biriktirme potansiyeli ve biriktirme süresi gibi parametrelerin elektrot cevabına etkisi araştırıldı.

Akım cevabına pH değerinin etkisi, 3.0-9.0 pH aralığında incelendi. Yükseltgenme pik akımında pH 3.0'ten 7.0'ye kadar artma, pH 7.0'den sonra ise pik akımında azalma olduğu görüldü (Şekil 7). Asidik pH değerlerinde, kaliksaren ve ondansetrondaki amin ve karbonil grupları protonlanabileceğinden iki molekül birbirini itecektir. Bazik pH değerlerinde ise, fosfat tamponundaki  $\text{Na}^+$  iyonları kaliksarenle etkileşime girebileceğinden ondansetron kaliksaren ile bağlanamaz. Kaliksaren ve ondansetron arasındaki en iyi etkileşimin nötr ortamda gerçekleşeceği düşünüldüğü ve en yüksek akım cevabının da pH 7.0'de elde edilmiş olmasından dolayı, pH 7.0 optimum değer olarak seçildi.

Elektrot yüzey modifikasyonunda kullanılan malzemenin optimize edilmesi, elektrot cevabının iyileştirilmesi açısından oldukça önemlidir. Bu amaçla elektrot yüzey modifikasyon malzemesi olarak kullanılan CNT-Calix-DE'nin 4 farklı miktarı (0.5 mg, 1.0 mg, 1.5 mg ve 2.0 mg) 1mL etanolde çözüldü ve hazırlanan bu çözeltiler ile elektrot yüzeyleri modifiye edildi. Hazırlanan elektrotların ondansetrona karşı akım cevapları incelendiğinde, en iyi akım cevabının 1.0 mg CNT-Calix-DE kullanılarak hazırlanan elektrot ile elde edildiği görüldü. Bundan dolayı, ileriki çalışmalarda 1.0 mg optimum miktar olarak kullanıldı.

Sıyırma voltametrilerinde, biriktirme potansiyeli ve biriktirme süresi elektrot cevabını etkileyen önemli parametrelerdir. Pik akımına biriktirme potansiyelinin ve bitirme süresinin etkisi incelendi ve sırasıyla optimum değerler olarak -1.5 V ve 120 s seçildi.

Optimizasyon parametreleri ile ilgili deneysel sonuçlar Şekil 7’de toplu olarak gösterildi.



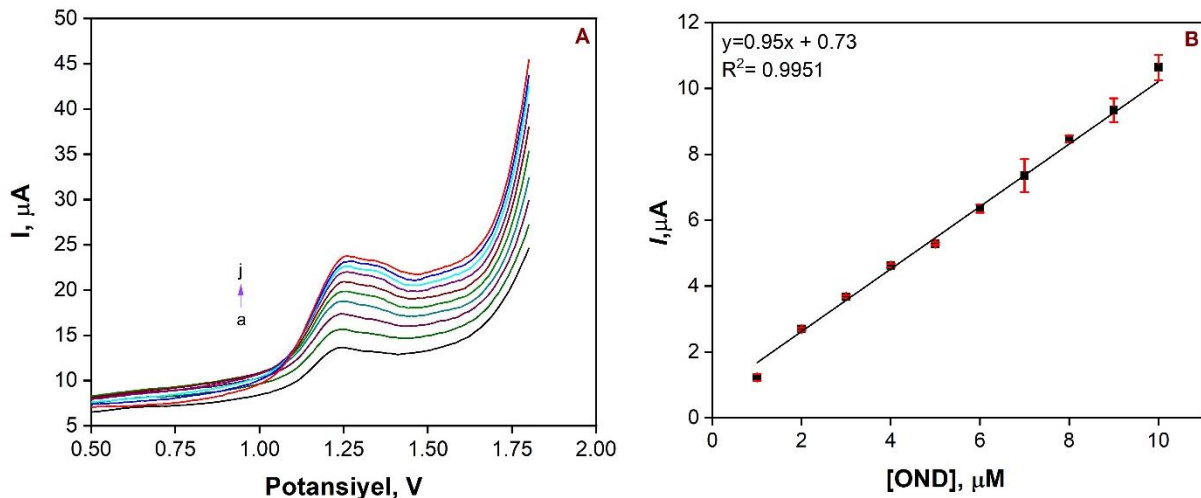
Şekil 7. GCE/CNT-Calix-DE için optimizasyon parametreleri ([OND]: 117.6  $\mu M$ )

### Performans Faktörleri

Ondansetron tayini için hazırlanan elektrodun doğrusal çalışma aralığı ve gözlenebilme sınırı; artık akımın büyük oranda azaltıldığı, bunun sonucu olarak da duyarlılığın arttığı diferansiyel puls anodik sıyırma voltametri (DPASV) yöntemi kullanılarak belirlendi. Optimum deneysel koşullar altında, farklı ondansetron konsantrasyonları için DPASV ile elde edilen akım cevapları grafiğe geçirilerek kalibrasyon grafiği çizildi (Şekil 8). Şekil incelendiğinde, pik akımları 0.4  $\mu M$  gözlenebilme sınırı ile 1.0-10.0  $\mu M$  aralığında ondansetron konsantrasyonu ile orantılı olarak doğrusal olduğu gözlemlendi. Ondansetron tayini için korelasyon eşitliği:

$$I_p(\mu A) = 0.95C_{OND} + 0.73 \quad (R^2 = 0.9951)$$

(1)



Şekil 8. 0.1 M fosfat tamponunda (pH 7.0) GCE/CNT-Calix-DE'nin farklı ondansetron konsantrasyonlarında A) diferansiyel puls anodik sıyırma voltamogramı ve B) kalibrasyon eğrisi (a-j: 1.0-10.0  $\mu M$ )

Geliştirilen bir sensörün tekrar üretilebilirliğinin iyi olması yani art arda yapılan analizlerde elde edilen sonuçların birbirine yakın olması çok sayıda analizin yapılabilmesi için oldukça önemlidir. Ondansetron tayini için hazırlanan sensörün tekrar üretilebilirliği, optimum CNT-Calix-DE miktarı kullanılarak hazırlanan 3 farklı elektrot ile belirli ondansetron derişimde (5  $\mu\text{M}$ ) akım cevaplarının bağıl standart sapmasının (BSS) hesaplanması ile belirlendi. GCE/CNT-Calix-DE için tekrar üretilebilirlik değeri %2.82 olarak bulundu. Sensör sistemlerinin analitik uygulamalardaki kullanılabilirliğinin iyi olduğunun söylenebilmesi için, tekrar üretilebilirlik değerinin %5'ten küçük olması beklenir (Akyüz, 2011). Bu durum göz önüne alındığında, ondansetron tayini için hazırladığımız elektrokimyasal sensörün tekrar üretilebilirlik değeri kabul edilebilir seviyededir.

GCE/CNT-Calix-DE'nin performans faktörleri ve regresyon verileri Çizelge 2'de gösterildi.

**Çizelge 2.** DPASV yöntemi ile OND tayini için kullanılan GCE/CNT-Calix-DE'nin performans faktörleri ve regresyon verileri

Performans Faktörleri	GCE/CNT-Calix-DE
Doğrusal Çalışma Aralığı, $\mu\text{M}$	1.0-10.0
Kalibrasyon Denklemi	$I(\mu\text{A})=0.95C_{\text{OND}}+0.73$
Korelasyon Sabiti, $R^2$	0.9951
Duyarlılık, $\mu\text{A}\mu\text{M}^{-1}$	0.95
Eğimin standart sapması, $\mu\text{A}\mu\text{M}^{-1}$	$4.45 \times 10^{-17}$
Kesim noktası, $\mu\text{A}$	0.73
Kesimin standart sapması, $\mu\text{A}$	$2.71 \times 10^{-16}$
LOD, $\mu\text{M}$	0.4
Tekrar üretilebilirlik, % B.S.S ( $N=3$ )	2.82

### Sensörün Analitik Uygulanabilirliği

Sensörün pratik analizlerde kullanılabilirliği, farmasötik preparatlarda ondansetron tayini yapılarak araştırıldı. Numune çözeltisi hazırlama aşamasında, piyasadan temin edilen farmasötik preparattan (Zofer, Adeka) belirli bir miktar alınarak saf su ile yaklaşık 1/5 oranında seyreltildi. Hazırlanan bu numune çözeltisi kullanılarak OND miktarı standart katma yöntemi ile tayin edildi. Standart katma yönteminde, numune ilaç çözeltisine standart OND çözeltisinden belirli miktarlarda eklemeler yapılarak kalibrasyon eğrileri çizildi ve bu eğriler kullanılarak hesaplamalar yapıldı. Numune çözeltisinde bulunan OND miktarları ve geri kazanım değerleri Çizelge 3'te verildi. Geri kazanım değerlerinin %95.9-%106.8 aralığında olması hazırlanan elektrokimyasal sensörün farmasötik preparatlarda OND tayininde başarılı bir şekilde kullanılabileceğini gösterdi.

**Çizelge 3.** GCE/CNT-Calix-DE kullanılarak ilaç numunesinde standart katma yöntemi ile elde edilen geri kazanım sonuçları

OND miktarı, mg	Bulunan, mg	% Geri Kazanım
0.73	0.70	95.9
0.73	0.78	106.8
0.73	0.69	94.5
		99.07 $\pm$ 6.73

### SONUÇ

Bu çalışmada, farmasötik preparatlarda ondansetron içeriğinin belirlenmesi için elektrokimyasal sensör hazırlanmasında ilk defa kullanılan CNT-Calix-DE'nin elektroaktif yüzeyi artırarak elektrot iletkenliğini iyileştirdiği görüldü. GCE/CNT-Calix-DE'nin, ondansetrona karşı iyi bir duyarlılık (0.95  $\mu\text{A}\mu\text{M}^{-1}$ ) ve tekrar üretilebilirlik göstermesinin yanı sıra standart katma yöntemi ile elde edilen sonuçlar, bu elektrot kullanılarak farmasötik preparatlarda yüksek doğrulukla ondansetron tayini yapılabileceğini



gösterdi. Tüm sonuçlar değerlendirildiğinde, CNT-Calix-DE'nin farmasötik prepatların analizine yönelik sensör uygulamalarında yüzey modifikasyon malzemesi olarak kullanılabileceği söylenebilir.

### Çıkar Çatışması

Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

### Yazar Katkısı

Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan eder.

### KAYNAKLAR

- Akyüz E, 2011. Ürik asit tayini için yeni bir biyosensör geliştirilmesi, Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi (Basılmış).
- Alvarez JC, Charbit B, Grassin Delye S, Demolis JL, Funck Brentano C, Abe E, 2011. Human plasma quantification of droperidol and ondansetron used in preventing postoperative nausea and vomiting with a LC/ESI/MS/MS method. *Journal of Chromatography B*, 879:187-190.
- Arama C, Varvara V, Monciu CM, 2011. Development and validation of a new capillary zone electrophoresis method for the assay of ondansetron. *Farmacia*, 59:34-43.
- Bauer S, Storner E, Kaise R, Tremblay PB, Brockmoller J, Roots I, 2002. Simultaneous determination of ondansetron and tropisetron in human plasma using HPLC with UV detection. *Biomedical Chromatography*, 16:187-190.
- Becker A, Tobias H, Porat ZE, Mandler D, 2008. Detection of uranium(VI) in aqueous solution by a calix[6]arene modified. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 621:214-221.
- Canpolat EC, Sar E, Coskun NY, Cankurtaran H, 2007. Determination of trace amounts of copper in tap water samples with a calix[4]arene modified carbon electrode by differential pulse anodic stripping voltammetry. *Electroanalysis*, 19:1109-1115.
- Chen M, Meng Y, Zhang W, Zhou J, Xie J, Diao GW, 2013. Beta-cyclodextrin polymer functionalized reduced-graphene oxide: application for electrochemical determination of imidacloprid. *Electrochimica Acta*, 108:1-9.
- Colthup PV, Felgate CC, Palmer JL, Scully NL, 1991. Determination of Ondansetron in Plasma and Its Pharmacokinetics in the Young and Elderly. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 80:868-871.
- Colthup PV, Palmer JL, 1989. The determination in plasma and pharmacokinetics of ondansetron. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, 25:71-74.
- Del Favero A, Roila F, Tonato M, 1993. Reducing chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drug Safety*, 9(6):410-428.
- Doyle R, Breslin CB, Rooney AD, 2009. A simple but highly selective electrochemical sensor for dopamine. *Chemical and Biochemical Engineering Quarterly*, 23:93-98.
- Ebdelli R, Rouis A, Mlika R, Bonnamour I, Jaffrezic-Renault N, Ben Ouada H, Davenas J, 2011. Electrochemical impedance detection of Hg<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup> and Eu<sup>3+</sup> ions by a new azo-calix[4]arene membrane. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 661:31-38.
- Espinosa Boch M, Ruiz Sanchez AJ, Sanchez Rojas F, Bosch Ojeda C, 2017. Review of analytical methodologies for the determination of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists. *Microchemical Journal*, 132:341-350.
- Honeychurch KC, Hart JP, Cowell DC, Arrigan DWN, 2002. Voltammetric behaviour and trace determination of cadmium at a calixarene modified screen-printed carbon electrode. *Electroanalysis*, 14:177-185.
- Kun Z, Shuai Y, Dongmei T, Yuyang Z, 2013. Electrochemical behaviour of propranolol hydrochloride in neutral solution on calixarene/multi-walled carbon nanotubes modified glassy carbon electrode. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 709:99-105.
- Liu C, Yao J, Tang H, Zhu S, Hu J, 2006. The electrochemical behaviour of p-benzenediol on a self-assembled monolayers Pt electrode modified with N-(2-mercapto-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-N'(4-substituted-aryl)acetyl)urea. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 386:1905-1911.

- Liu Y, Yuan R, Chai Y, Tang D, Dai J, Zhong X, 2006. Direct electrochemistry of horseradish peroxidase immobilized on gold colloid/cysteine/nafion-modified platinum disk electrode. *Sens. Actuators B*, 115:109-115.
- Lu JQ, He XW, Zeng XS, Wan QJ, Zhang ZZ, 2003. Voltammetric determination of mercury(II) in aqueous media using glassy carbon electrodes modified with novel calix[4]arene. *Talanta*, 59:553-560.
- Musshoff F, Madea B, Stüber F, Stamer UM, 2010. Enantioselective Determination of Ondansetron and 8-Hydroxyondansetron in Human Plasma from Recovered Surgery Patients by Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry. *Journal of Analytical Toxicology*, 34:581-586.
- Nigovic B, 2006. Electrochemical properties and square wave voltammetric determination of pravastatin. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 384:431-437.
- Nigovic B, Hocevar SB, 2011. Antimony film electrode for direct cathodic measurement of sulfasalazine. *Electrochimica Acta*, 58:523-527.
- Nigovic B, Sadikovic M, Sertic M, 2004. Multi-walled carbon nanotubes/Nafion composite film modified electrode as a sensor for simultaneous determination of ondansetron and morphine. *122:187-194*.
- Nigovic B, Spajic J, 2011. A novel electrochemical sensor for assaying of antipsychotic drug quetiapine. *Talanta*, 86:393-399.
- Raza A, Ijaz AS, Rehman A, Rasheed U, 2007. Spectrophotometric Determination of Ondansetron Hydrochloride in Pharmaceutical Bulk and Dosage Forms. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 54:223-227.
- Vaze VD, Srivastava AK, 2007. Electrochemical behaviour of folic acid at calixarene based chemically modified electrodes and its determination by adsorptive stripping voltammetry. *Electrochimica Acta*, 53:1713-1721.
- Wang F, Wei XH, Wang CB, Zhang SS, Ye BX, 2010. Langmuir-Blodgett film of p-tert-butylthiacalix[4]arene modified glassy carbon electrode as voltammetric sensor for the determination of Hg(II). *Talanta*, 80:1198-1204.
- Wang F, Wu Y, Lu K, Ye B, 2013. A simple but highly sensitive and selective calixarene-based voltammetric sensor for serotonin. *Electrochimica Acta*, 87:756-762.
- Wilde MI, Markham A, 1996. Ondansetron: A review of its pharmacology and preliminary clinical findings in novel applications. *Drugs*, 52:773-794.
- Zaabal M, Boulache M, Bakirhan NK, Kaddour S, Saidat B, Ozkan SA, 2018. A facile strategy for construction of sensor for detection of ondansetron and investigation of its redox behaviour and thermodynamic parameters. *Electroanalysis*, 30:1-13.
- Zen JM, Kumar AS, Tsai DM, 2003. Recent updates of chemically modified electrodes in analytical chemistry. *Electroanalysis*, 15:13
- Zhang HL, Liu Y, Lai GS, Yu AM, Huang YM, Jin CM, 2009. Calix[4]arene-crown-4-ether modified glassy carbon electrode for electrochemical determination of norepinephrine. *Analyst*, 134:2141-2146.
- Zhang T, Xu M, He L, Xi, K, Gu, M, 2008. Synthesis, characterization and cytotoxicity of phosphoryl choline-grafted water-soluble carbon nanotubes. *Carbon*, 46:1782-1792.
- Zhou J, Chen M, Diao GW, 2013. Calix-4,6,8-arenesulfonates functionalized reduced graphene oxide with high supramolecular recognition capability: fabrication and application for enhanced host-guest electrochemical recognition. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 5:828-836.
- Zhou J, Chen M, Xie J, Diao GW, 2013. Synergistically enhanced electrochemical response of host-guest recognition based on ternary nanocomposites: reduced graphene oxide-amphiphilic pillar[5]arene-gold nanoparticles, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 5:11218-11224.