



Araştırma Makalesi (Research Article)

Guaifenesinin poli(Nil Mavis) ile modifiye edilmiş camı karbon elektrot ile voltametrik analizi ve farmasötik dozaj formundan tayini

Fatma Ağın*

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik kimya Anabilim dalı, Trabzon, Türkiye

Ö Z E T

Anahtar kelimeler:

Guaifenesin,
poli(Nil mavis) modifiye
camı karbon elektrot,
voltametri

Balgam söktürücü bir ilaç etken maddesi olan guaifenesinin (GUF) elektrokimyasal yükseltgenme davranışı poli(Nil mavis) modifiye camı karbon elektrot ile dönüşümlü voltametri (DV) ve diferansiyel puls voltametri (DPV) yöntemleriyle çalışıldı. Camı karbon elektrot, GUF'un voltametrik yöntemlerle duyarlı tayini için, Nil mavisinin elektropolimerizasyonu ile modifiye edildi. GUF'un oksidasyon işlemi tersinmez ve difüzyon kontrollü davranış gösterdi. DPV için doğrusallık 6×10^{-7} - 1×10^{-4} M derişim aralığında, $1,24 \times 10^{-8}$ M yakalama alt sınırı (YAS) ile 0,1 M fosfat tamponu (FT) pH 3,0 içinde elde edildi. Tamamen valide edilmiş DPV yöntemi başarılı bir şekilde GUF'un farmasötik dozaj formundan miktar tayini için uygulandı ve memnun edici sonuçlar elde edildi.

EN

Voltammetric determination of guaifenesin on poly(Nile Blue) modified glassy carbon electrode in pharmaceutical dosage form

Keywords:

Guaifenesin,
poly(Nile blue) modified
glassy carbon electrode,
voltammetry

ABSTRACT

The electro-oxidation behavior of expectorant drug guaifenesin (GUF) was studied on poly(Nile blue) modified glassy carbon electrode by cyclic voltammetry and differential pulse voltammetry methods. Glassy carbon electrode was modified with electropolymerization of Nile blue for sensitive determination of GUF with voltammetric methods. The oxidation process of GUF showed irreversible and diffusion controlled behavior. The linearity was obtained in the range from 6×10^{-7} to 1×10^{-4} M with the limit of detection 1.24×10^{-8} M for differential pulse voltammetry in 0.1 M phosphate buffer solution (FT) at pH 3.0. Fully validated differential pulse voltammetry was successfully applied for the determination of GUF from pharmaceutical dosage form, and were obtained satisfying results.

1. Giriş

Guaifenesin, tıkanıklığı ve mucusu azaltarak daha kolay nefes almayı sağlayan bir balgam söktürücüdür (Şekil 1). GUF mucusu inceltir, solunum sisteminin kayganlığını artırır (akciğerler, burun vs.) ve mukusun atılmasını sağlar. Ayrıca, alerji, soğuk algınlığı ve üst solunum yolu enfeksiyonları semptomlarını tedavi etmek için kullanılır [1].

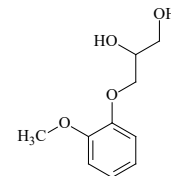
GUF için kromatografik [2-4], spektrofotometrik [5,6] ve voltametrik [7-10] yöntemler gibi farklı yöntemlerle miktar tayini çalışmaları yapılmıştır. Kromatografik ve spektrofotometrik yöntemler, ekstraksiyon gibi ön numune hazırlıkları gerektirmesi nedeniyle oldukça zaman alıcı yöntemlerdir. Elektrokimyasal yöntemlerden voltametri, düşük maliyetli cihaz kullanımı, minimum miktarda organik çözücü kullanılması ve analiz edilecek numuneler için bir ön ayırma işlemi gerektirmemesi nedeniyle diğer analitik yöntemlere göre oldukça kullanıcı dostu bir yöntemdir [11].

Son yıllarda fenotiyazin, fenazin, fenoksazin türevlerini içeren iletken redoks boyalarının elektropolimerizasyonu yüzey

modifiye elektrotların elde edilmesinde oldukça sık kullanılmaktadır [12-14]. Bu modifiye elektrotlar tek basamakta hazırlanma, yüksek kararlılık ve tekrar elde edilebilirlik gibi avantajlara sahiptirler [13-16]. Fenazinler, bu özelliklerinden dolayı son yıllarda sensör ve biyosensör geliştirmek için oldukça fazla kullanılmaktadırlar. Bu sayede düşük tayin sınırlı tayinlerin yapılabilmesine olanak sunmaktadırlar [14-17].

Nil mavis iyi bilinen bir elektroaktif fenoksazin boyadır ve sulu çözeltilerde kolayca çözünür, elektropolimerizasyon ya da adsorpsiyon ile katı elektrot yüzeyine sabitlenir [18,19]. Modifiye elektrotlarda bir redoks aracı olarak kullanılmaktadırlar [20,21].

Bu çalışmanın amacı GUF'un elektrokimyasal yükseltgenme yönündeki davranışını hazırlanması son derece basit olan voltametrik sensör olan poli(Nil mavis) modifiye camı karbon elektrot ile analiz etmek ve tamamen valide voltametrik yöntemler ile elektroanalitik tayinini düşük tayin sınırı, yüksek seçicilik, yüksek duyarlılık ve geri kazanım ile gerçekleştirmektir.



Şekil 1. Guaifenesin molekülü

*Corresponding author: fagin@ktu.edu.tr

Citation: Ağın, F., Guaifenesinin poli(Nil Mavis) ile modifiye edilmiş camı karbon elektrot ile voltametrik analizi ve farmasötik dozaj formundan tayini (Voltammetric determination of Guaifenesin on poly (Nile blue) modified glassy carbon electrode in pharmaceutical dosage form), *Karadeniz Chem. Sci. Tech.* 2018, 02, 27-31.

DOI:

ISSN: 2636-8560

Received: 17 March, 2018

Accepted: 30 June, 2018

Revised: 13 June, 2018

Available on-line: 30 June, 2018

2. Malzeme ve yöntem

2.1. Cihazlar

Tüm elektrokimyasal deneyler, çalışma elektrotu olarak camsı karbon elektrot (Bioanalytical Systems, ϕ : 3 mm yarıçap), platin tel karşıt elektrot (Bioanalytical Systems) ve Ag/AgCl karşılaştırma elektrotu (Bioanalytical Systems, 3,0 M KCl) içeren elektrokimyasal hücrede gerçekleştirildi. Tüm voltametrik ölçümler için Nova 10.0 yazılım ile Autolab Pgstat128n potansiyostat/galvanostat kullanıldı (Metrohm-Autolab, Hollanda). pH ölçümleri için Hanna HI2211(Romanya) pH metre kullanıldı. Tüm elektrokimyasal ölçümler oda sıcaklığında gerçekleştirildi (25 ± 1 °C).

2.2. Numuneler

GUF saf etken maddesi ve monomer Nil mavisini Aldrich'ten (U.S.A) satın alındı. GUF'un farmasötik dozaj formu olan Vicks Vapo expectorant® şurup, 200 mg/15 mL eczaneden satın alındı. GUF stok çözeltileri (1×10^{-3} M) ultra saf su ile hazırlandı ve +4 °C'de karanlıkta saklandı. Voltametrik çalışmalar için GUF çalışma çözeltileri, stok çözeltinin doğrudan seçilen destek elektroliti ile seyreltilmesiyle hazırlandı.

Britton-Robinson tampon (BRT) çözeltileri (0,04 M), 0,04 M CH_3COOH (Merck, Almanya), 0,04 M H_3BO_3 (Aldrich, U.S.A.) ve 0,04 M H_3PO_4 (Merck, Almanya)'ten pH 3,0-8,0 arasında hazırlandı. FT çözeltileri (0,1 M) pH 3,0-4,0 H_3PO_4 (Merck, Almanya)'ten ve pH 5,0-8,0 Na_2HPO_4 (Aldrich, U.S.A.), NaH_2PO_4 (Merck, Almanya)'tan hazırlandı. Tüm pH ayarlamaları 5 M NaOH (Aldrich, U.S.A.) çözeltisi ile yapıldı.

2.3. Poli(Nil mavisini) modifiye camsı karbon elektrotun hazırlanması

Camsı karbon elektrot sulu alümina ve parlatma pedi ile temizlendi ve saf su ile yıkandı. Polimerizasyondan önce elektrot 0,1 M FT pH 6,0 içinde, -0,6 V ile +1,2 V potansiyel aralığında, 50 mV/s tarama hızıyla dönüşümlü voltametri ile polimerizasyona hazırlandı. Poli(Nil mavisini) film, camsı karbon elektrot yüzeyine 0,5 mM monomer Nil mavisinin 0,1 M FT (pH 6,0) ortamında, -0,6 ile +1,2 V potansiyel aralığında, 50 mV/s tarama hızında 17 dönüşüm sonucunda elektropolimerizasyon yöntemi ile kaplandı [22]. Modifiye edilen elektrot 24 saat oda sıcaklığında kurutuldu. Bu sürenin sonunda modifiye elektrotun 0,1 M FT pH 6,0 içinde, -0,6 V ile +1,2 V potansiyel aralığında, 50 mV/s tarama hızında dönüşümlü voltametri ile (30 dönüşüm) aktivasyonu gerçekleştirildi ve daha sonra voltametrik ölçümler için kullanıldı.

2.4. Şurup dozaj formunun hazırlanması

1×10^{-3} M stok çözelti için 200 mg 15 mL^{-1} GUF içeren şuruptan 0,37 mL alındı, 25 mL'lik balon jöjeye konuldu ve ultra saf su ile hacmi tamamlandı. Voltametrik ölçümler için, uygun miktarda bu çözeltiden alınarak seçilen tampon çözelti ile seyreltildi ve voltamogramları alındı.

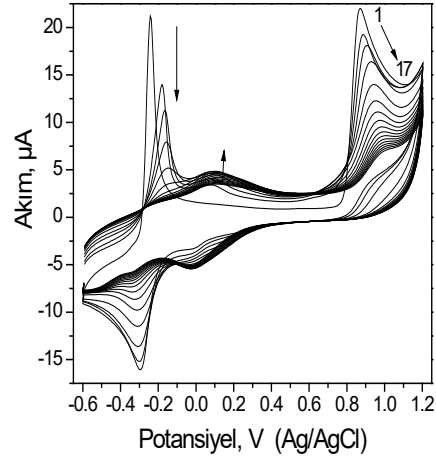
3. Bulgular ve tartışma

3.1. GUF'un elektrokimyasal davranışı

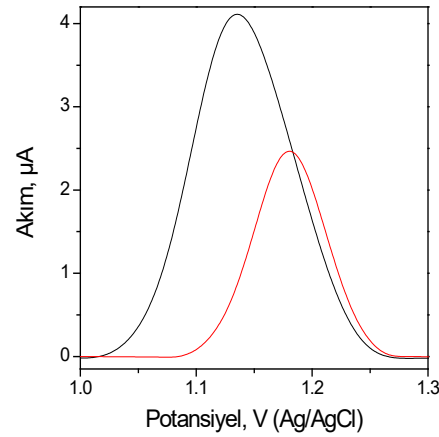
Monomer Nil mavisinin elektropolimerizasyonu ile modifiye elektrot hazırlandı. Polimerizasyonun gerçekleştiği dönüşümlü voltamogramlarda, polimerizasyonun öncesinde ve sonrasında iki redoks piki belirlendi. -0,3 V ve 0,0 V civarında sırasıyla monomer ve polimerin yükseltgenme ve indirgenme pikleri Şekil 2'de görülmektedir. Ayrıca, radikal monomer oluşumu nedeniyle +0,87 V civarında tersinmez oksidasyon piki görüldü. Döngüler arttıkça monomer Nil mavisinin yükseltgenme ve indirgenme pik akım değerleri düşmüş, polimerin yükseltgenme indirgenme pik akım değeri artmıştır. Elde edilen modifiye elektrot poli(Nil mavisini) modifiye camsı karbon elektrot olarak adlandırıldı. Şekil 3'te çıplak camsı karbon elektrot ve poli(Nil mavisini) modifiye camsı karbon elektrot ile elde edilmiş 0,1 M FT ortamı pH 3,0'da, 1×10^{-4} M GUF'un diferansiyel puls voltamogramları görülmektedir. Bu voltamogramlardan poli(Nil mavisini) modifiye camsı karbon elektrot

ile işlem görmemiş camsı karbon elektrotu göre GUF için neredeyse 2 kat daha yüksek pik akım değeri elde edildiği tespit edildi. Bu sayede daha düşük tayin sınırı ile GUF'un miktar tayini yapabileme imkanı elde edildi. Ayrıca Nil mavisinin elektrokatalitik etkisiyle GUF pik potansiyelinin daha düşük bir değere kaydığı belirlendi.

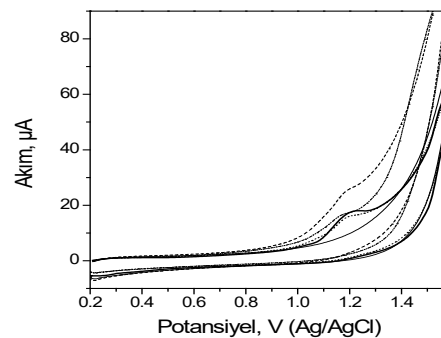
1×10^{-4} M GUF'un poli(Nil mavisini) modifiye camsı karbon elektrot ile elektrokimyasal analizi için 100 mV/s tarama hızında dönüşümlü voltamogramları pH 3,0 ve 8,0 arasında alındı. Dönüşümlü voltamogramlarda GUF'un poli(Nil mavisini) modifiye camsı karbon elektrot ile tersinmez yükseltgenme piki gösterdiği belirlendi. Şekil 4'te bazı tampon ortamlarındaki GUF'un dönüşümlü voltamogramları gösterilmektedir.



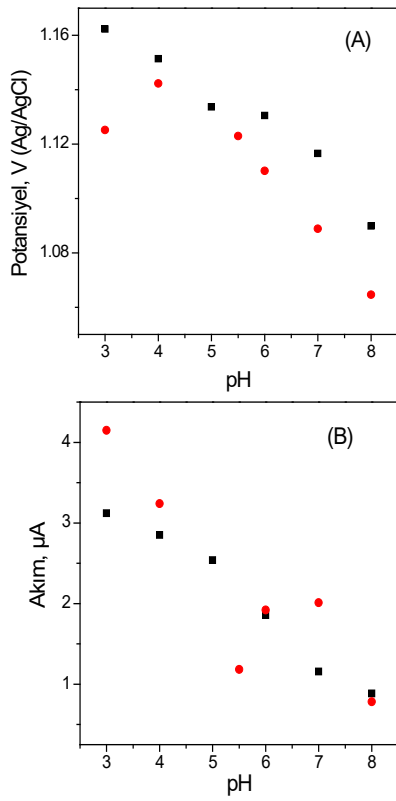
Şekil 2. 0,5 mM Nil mavisinin pH 6,0, 0,1 M FT ortamında dönüşümlü voltametri ile -0,6 V ve +1,2 V tarama aralığı, 50 mV/s tarama hızında olmak üzere 17 dönüşüm ile gerçekleştirilen elektropolimerizasyonu.



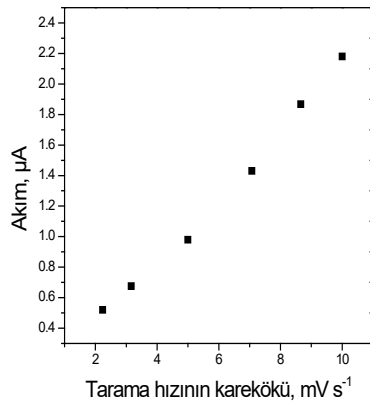
Şekil 3. 0,1 M FT ortamı pH 3,0'da 1×10^{-4} M GUF'un camsı karbon elektrot (—) ve poli(Nil mavisini) ile modifiye edilmiş camsı karbon elektrot (---) ile elde edilmiş DP voltamogramları.



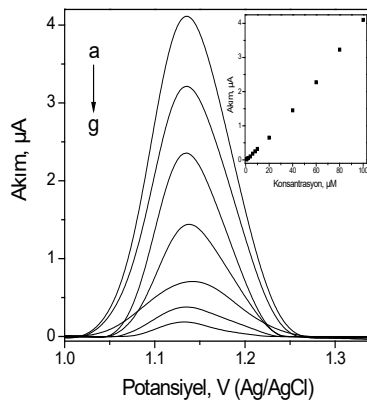
Şekil 4. 1×10^{-4} M GUF'un dönüşümlü voltamogramları 0,1 M FT pH 3,0 (—), pH 6,0 (---), 0,04 M BRT pH 5,0 (.....), pH 8,0 (---), destek elektrolit (0,1 M FT pH 3,0) (—). Tarama hızı 100 mV/s.



Şekil 5. 1×10^{-4} M GUF'un DP voltamogramlarından elde edilen (A) pik potansiyeli (E_p)-pH ve (B) pik akımı (I_p)-pH grafikleri. ●: 0,1 M FT, ■: 0,04 M BRT.



Şekil 6. 1×10^{-4} M GUF'un 0,1 M FT pH 3,0'da 5, 10, 25, 50, 75 ve 100 mV/s tarama hızının kareköküne karşı dönüşümlü voltamogramlarından elde edilen pik akımı değerleri.



Şekil 7. (a) 1×10^{-4} , (b) $8,0 \times 10^{-5}$, (c) $6,0 \times 10^{-5}$, (d) $4,0 \times 10^{-5}$, (e) $2,0 \times 10^{-5}$, (f) $1,0 \times 10^{-5}$, (g) $8,0 \times 10^{-6}$ M GUF'un 0,1 M FT pH 3,0 ortamında DP voltamogramları ve kalibrasyon grafiği.

pH'nın, GUF'un pik akımı ve pik potansiyeline etkisi poli(Nil mavisi) modifiye camısı karbon elektrot ile pH 3,0 ve 8,0 arasında BRT ve FT çözeltileri kullanılarak dönüşümlü voltametri ve diferansiyel puls voltametri yöntemleriyle incelendi. pH'nın 3,0 ile 8,0 aralığında tutulmasının nedeni modifiye elektrot yüzeyinin dayanıklılığını sağlayabilmektir. Daha asidik ve bazik çözelti ortamlarında elektrot yüzeyi zarar görebileceği için bu aralık kullanıldı [23]. pH 4,0 ve 8,0 aralığında, pH arttıkça GUF pik potansiyeli daha negatif değerlere kaymıştır (Şekil 5A). E_p ve pH değerlerinin bu aralıkta doğrusal bir ilişki içinde olduğu görüldü ve aşağıdaki eşitlik elde edildi.

$$E_p (\text{mV}) = -22,9 \text{ pH} + 1248,1; r = 0,999 \quad (1)$$

(pH 4,0 ve 8,0 arasında)

$dE_p/dpH = -2,303 \text{ mRT}/nF$ [23] formülüne göre m reaksiyondaki proton sayısını, n ise elektron sayısını göstermektedir. m/n değeri yaklaşık olarak 0,39 hesaplandı ve 0,5 değerine yaklaşık olduğu belirlendi. Bu durum, GUF'un oksidasyonunda ilgili olan proton sayısının elektron sayısının yarısına eşit olduğunu kanıtlamaktadır [24]. Guaifenesinin yükseltgenme reaksiyonunun ikincil keton grubundaki alkol grubu ile başladığı düşünülebilir [10].

pH değişiminin GUF'un pik akımı değişimine etkisi incelendiğinde (Şekil 5B) GUF için en yüksek pik akım değeri ve en düzgün pik 0,1 M FT ortamı pH 3,0'da elde edildiği belirlendi. Bundan sonraki çalışmalar için bu tampon ortamı ve pH seçilerek, çalışmalar bu ortamda gerçekleştirildi.

GUF'un poli(Nil mavisi) modifiye camısı karbon elektrot yüzeyindeki elektrokimyasal yükseltgenme işleminin difüzyon kontrollü mü yoksa adsorpsiyon kontrollü mü olduğunu belirlemek için hız taraması çalışması yapıldı. Bu amaçla 1×10^{-4} M GUF'un 0,1 M FT ortamı pH 3,0'da 5 mV/s ile 100 mV/s arasında farklı tarama hızlarında dönüşümlü voltamogramları alındı. Tarama hızı arttıkça GUF'un pik potansiyeli daha negatif değerlere kaydığı görüldü. Bu voltamogramların pik akımı değerleri hızın kareköküne karşı grafiğe geçirildiğinde doğrusal bir ilişki içinde oldukları görüldü (Şekil 6). Bu da elektron transfer reaksiyonunun difüzyon kontrollü olduğunu göstermektedir. Doğrusal regresyon eşitliği

$$I_p (\mu\text{A}) = 0,215 \text{ mV} + 0,0194 (r=0,992) \quad (2)$$

3.2. Yöntem validasyonu

Yöntem validasyonu çalışmaları, GUF'un kantitatif analizi için poli(Nil mavisi) modifiye camısı karbon elektrot ve DPV yöntemiyle yapıldı. DPV ile elde edilen pik akım değerleri konsantasyona karşı grafiğe geçirildiğinde $6 \times 10^{-7} - 1 \times 10^{-4}$ M aralığında doğrusallık olduğu görüldü. Diferansiyel puls voltamogramları Şekil 7'de gösterildi. Kalibrasyon grafiği eşitliği aşağıdadır:

$$I_p (\mu\text{A}) = 4644,2M - 0,0116; r = 0,998 (n=11) \quad (3)$$

YAS ve tayin alt sınırı (TAS) değerleri sırasıyla 3s/m ve 10s/m (s üç ölçümden elde edilen değerlerin standart sapmasını, m ise kalibrasyon grafiğinin eğim değerini ifade etmektedir) formüllerinden hesaplandı [25-30]. Kalibrasyon grafiği verileri Tablo 1'de gösterildi.

Hazırlanan modifiye elektrotun ve geliştirilen voltametik yöntemin kesinliğini belirlemek amacıyla tekrarlanabilirlik çalışması gerçekleştirildi. Bunun için 0,1 M FT ortamı pH 3,0'te 4×10^{-5} M GUF için gün içi ve günler arası (üç farklı gün) olmak üzere tekrarlanabilirlik çalışması yapıldı. Diferansiyel puls voltametri ile elde edilen beş pik akım değeri üzerinden % bağıl standart sapma (%BSS) hesaplandı. Elde edilen sonuçlar Tablo 1'de gösterildi. Bu sonuçlara göre geliştirilen yöntem ve poli(Nil mavisi) modifiye camısı karbon elektrotun iyi bir kesinlik gösterdiği belirlendi.

Poli(Nil mavisi) modifiye camısı karbon elektrot ve önerilen DPV ile GUF için elde edilen analitik karakteristiklerden doğrusal aralık ve YAS değerleri bakımından, GUF'un literatürdeki voltametik yöntemlerle yapılmış miktar tayini çalışmaları sonuçları ile Tablo 2'de karşılaştırıldı. Bu çalışmada elde edilen çalışma aralığı diğer çalışmalarda elde edilenler kadar geniş olmasa da YAS değeri diğer

Tablo 1. Modifiye elektrot kullanılarak GUF'un DPV yöntemi ile elde edilen kalibrasyon ve tekrarlanabilirlik verileri

	DPV
Pik Potansiyeli (mV)	1130
Doğrusallık aralığı (M)	$6,0 \times 10^{-6} - 1 \times 10^{-4}$
Eğim ($\mu\text{A M}^{-1}$)	40715
Kesim Noktası (μA)	0,067
Korelasyon Katsayısı, r	0,998
YAS (M)	$1,24 \times 10^{-8}$
TAS (M)	$3,75 \times 10^{-8}$
Gün içi tekrarlanabilirlik pik potansiyeli için % BSS*	0,5
Gün içi tekrarlanabilirlik pik akımı için % BSS*	0,2
Günler arası tekrarlanabilirlik pik potansiyeli için % BSS*	0,5
Günler arası tekrarlanabilirlik pik akımı için % BSS*	1,0

*Beş değer üzerinden hesaplanmıştır.

Tablo 2. GUF'un tayininde elde edilen bazı sonuçların karşılaştırılması

Kullanılan Elektrot	Yöntem	Doğrusal aralık (M)	YAS (M)	Ref.
PCF	DPV	$1,0 \times 10^{-7} - 2,5 \times 10^{-5}$	$2,3 \times 10^{-8}$	[8]
Au-PtNPs/NFs/CNT/GCE	DPV	$5,0 \times 10^{-8} - 3,0 \times 10^{-4}$	$1,75 \times 10^{-8}$	[10]
MWCNT/IL/GCE	DPV	$1,5 \times 10^{-6} - 4,8 \times 10^{-4}$	$8,5 \times 10^{-5}$	[9]
Platin elektrot	DPV	$1,0 \times 10^{-4} - 3,03 \times 10^{-4}$	-	[7]
Bu alışma	DPV	$6,0 \times 10^{-6} - 1 \times 10^{-4}$	$1,24 \times 10^{-8}$	-

MWCNT/IL/GCE: Çok duvarlı karbon nanaotüp/iyonik likit modifiye camı karbon elektrot

Au-PtNPs/NFs/CNT/GCE: Karbon nanotüp ve inorganik-organik nanofiber hibrit nanokompozit

PCF: Piroolitik karbon film elektrot

Tablo 3. Modifiye elektrot kullanılarak GUF'un DPV yöntemi ile şuruptan ve geri kazanımdan elde edilen miktar tayini verileri

	DPV	
şurup (200 mg /15 mL)	Beyan edilen GUF miktarı (mg)	200,00
	Bulunan ortalama GUF miktarı (mg)	200,292
	Standart sapma	1,053
	%BSS*	0,526
	%Yanlılık	-0,146
Geri kazanım	İlave edilen GUF (mg)	100,00
	Bulunan GUF miktarı (mg)	99,983
	Ortalama geri kazanım (%)	99,994
	Standart sapma	0,869
	%BSS*	0,869
	%Yanlılık	0,017

*Beş değer üzerinden hesaplanmıştır.

Çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre daha düşük konsantrasyonda elde edildi. Ayrıca bu çalışmalar içinde kullanılan modifiye elektrotlara göre elektrot modifiye etme yöntemi son derece basit ve hızlıdır. Sonuçlara baktığımızda poli(Nil mavisi) modifiye camı karbon elektrot ile modifikasyon sayesinde oldukça düşük konsantrasyonda GUF'un tayini mümkün olduğu belirlendi.

3.3. Farmasötik dozaj formundan GUF'un analizi

Poli(Nil mavisi) modifiye camı karbon elektrot ile GUF'un tayini, farmasötik dozaj formu olan Vicks Vapo expectorant® şuruptan (200 mg/15 mL), ilgili kalibrasyon eşitliği kullanılarak yapıldı. Tamamen valide DPV yöntemi ve poli(Nil mavisi) modifiye camı karbon elektrotun seçiciliğini, doğruluğunu göstermek ve yine şurup içindeki katkı maddeleriyle herhangi bir girişim olup olmadığını belirlemek için geri kazanım çalışması yapıldı. Bunun için farmasötik dozaj formundan hazırlanan çalışma gzeltisi üzerine bilinen miktarda standart ekleme yöntemi kullanıldı. Geri kazanım çalışmaları modifiye elektrotun ve geliştirilen DPV yönteminin GUF'un miktar tayini için son derece uygun olduğunu, farmasötik dozaj formundaki katkı maddeleriyle herhangi bir girişimin olmadığını yeterli kesinlik ve doğrulukla gösterdi. Sonuçlar Tablo 3'te gösterildi.

4. Sonuç

Bu çalışmada poli(Nil mavisi) modifiye camı karbon elektrot GUF'un hassas bir şekilde analizi için hazırlandı. Son derece basit ve hızlı bir yöntemle elektrot modifikasyonu gerçekleştirildi. Tamamen valide DPV ve voltametrik sensör olan poli(Nil mavisi) modifiye camı karbon elektrot ile yüksek hassasiyet, geniş çalışma aralığı, yüksek tekrarlanabilirlik ve yüksek geri kazanım sonuçları elde edildi. Literatürdeki mevcut voltametrik yöntemlere göre poli(Nil mavisi) modifiye camı karbon elektrot ve DPV ile GUF'un oldukça düşük tayin sınırı ile miktar tayininin yapılabilceği belirlendi. Ayrıca, geliştirilen DPV yöntemi ve voltametrik sensör GUF'un farmakokinetik çalışmalarında, farmasötik dozaj formundan konsantrasyon tayinlerinde son derece hassas ve doğru sonuçlarla kullanılabilir.

Kaynaklar

- The United States Pharmacopeia XXVII; The National Formulary, United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD, 2004, p. 886.
- Patil, H., Sonawane, S., Gide, P., Determination of guaifenesin from spiked human plasma using RP-HPLC with UV detection, *J. Anal. Chem.*, 2014, 69, 390-394.
- Maher, H. M., Al-Taweel, S. M., Alshehri, M. M., Alzoman, N. Z., Novel Stereoselective High-Performance Liquid Chromatographic Method for Simultaneous Determination of Guaifenesin and Ketorolac Enantiomers in Human Plasma, *Chirality*, 2014, 26, 629-639.
- Saleh, O. A., Yehia, A. M., El-Azzouny, A. A.-E. S., Aboul-Enein, H. Y., A validated chromatographic method for simultaneous determination of guaifenesin enantiomers and ambroxol HCl in pharmaceutical formulation, *RSC Adv.*, 2015, 5, 93749-93756.
- Bankar, A. A., Lokhande, S. R., Sawant, R., Bhagat, A. R., Spectrophotometric estimation of guaifenesin and salbutamol in pure and tablet dosage form by using different methods, *Der Pharm. Chem.*, 2013, 5, 92-97.
- Patel, N. C., Patel, D. B., Chaudhari, P. K., Spectrophotometric estimation of Ambroxol Hydrochloride, Guaifenesin and Levosalbutamol Sulphate in syrup, *AJRC*, 2013, 6, 407-414.
- Tapsobab, I., Belgaieda, J. E., Boujlel, K. Voltammetric assay of Guaifenesin in pharmaceutical formulation, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2005, 38, 162-165.
- Hadi, M., Electrochemical determination of guaifenesin in a pharmaceutical formulation and human urine based on an anodized nanocrystalline graphite-like pyrolytic carbon film electrode, *Anal. Methods-UK*, 2015, 7, 8778-8785.
- Gholivand, M. B., Khodadadian, M., Simultaneous Voltammetric Determination of Theophylline and Guaifenesin Using a Multiwalled Carbon Nanotube-Ionic Liquid Modified Glassy Carbon Electrode, *Electroanalysis*, 2014, 26, 1975-1983.
- Gholivand, M. B., Azadbakht, A., Pashabadi, A., An Electrochemical Sensor Based on Carbon Nanotube Bimetallic Au-Pt Inorganic-Organic Nanofiber Hybrid Nanocomposite Electrode Applied for Detection of Guaifenesin, *Electroanalysis*, 2011, 23, 2771-2779.
- Arcos, M. J., Alonso, M., Ortiz, M. C. Genetic-algorithm-based potential selection in multivariate voltammetric determination of indomethacin and

- acemethacin by partial least squares, *Electrochim. Acta*, 1988, 43, 479-485.
12. Karyakin, A. A., Karyakina, E. E., Schmidt, H. L., Electropolymerized Azines: A New Group of Electroactive Polymers, *Electroanalysis*, 1999, 11, 149-155.
 13. Karyakin, A. A., Karyakina, E. E., Schuhmann, W., Schmidt, H. L., Electropolymerized Azines: Part II. In a Search of the Best Electrocatalyst of NADH Oxidation, *Electroanalysis*, 1999, 11, 553-557.
 14. Pauliukaite, R., Ghica, M. E., Barsan, M. M., Brett, C. M. A., Phenazines and Polyphenazines in Electrochemical Sensors and Biosensors, *Anal. Lett.*, 2010, 43, 1588-1608.
 15. Benito, D., García-Jareño, J. J., Navarro-Laboulais, J., Vicente, F., Electrochemical behaviour of poly(neutral red) on an ITO electrode, *Electroanal. Chem.*, 1998, 446, 47-55.
 16. Xu, J. Z., Zhu, J. J., Wu, Q., Hu, Z., Chen, H. Y., An Amperometric Biosensor Based on the Coimmobilization of Horseradish Peroxidase and Methylene Blue on a Carbon Nanotubes Modified Electrode, *Electroanalysis*, 2003, 15, 219-224.
 17. Gao, Q., Wang, W., Ma, Y., Yang, X., Electrooxidative polymerization of phenothiazine derivatives on screen-printed carbon electrode and its application to determine NADH in flow injection analysis system, *Talanta*, 2004, 62, 477-482.
 18. Zhou, D. M., Chen, H. Y., The electrochemical polymerization of redox dye-nile blue for the amperometric determination of hemoglobin, *Electroanalysis*, 1997, 9, 399-402.
 19. Ju, H., Shen, H. C., Electrocatalytic Reduction and Determination of Dissolved Oxygen at a Poly(nile blue) Modified Electrode, *Electroanalysis*, 2001, 13, 789-793.
 20. Ni, F., Feng, H., Gorton, C., Cotton, T. M., Electrochemical and SERS studies of chemically modified electrodes: Nile Blue A, a mediator for NADH oxidation, *Langmuir*, 1990, 6, 66-73.
 21. Santos, A. S., Gorton, L., Kubota, L.T., Nile blue adsorbed onto silica gel modified with niobium oxide for electrocatalytic oxidation of NADH, *Electrochim. Acta*, 2002, 47, 3351-3360.
 22. Kul, D., Pauliukaite, R., Brett, C.M.A., Electrosynthesis and characterisation of poly(Nile blue) films, *J. Electroanal. Chem.*, 2011, 662, 328-333.
 23. Ghica, M. E., Brett, C. M. A., Poly(brilliant cresyl blue) modified glassy carbon electrodes: Electrosynthesis, characterisation and application in biosensors. *J. Electroanal. Chem.*, 2009, 629, 35-42.
 24. Zeng, Q., Wei, T., Wang, M., Huang, X., Fang, Y., Wang, L., Polyfurfural film modified glassy carbon electrode for highly sensitive nifedipine determination, *Electrochim. Acta*, 2015, 186, 465-470.
 25. Gaber, A., Mersal, M., Electrochemical applications and computational studies on ephedrine drug, Voltammetric determination using a new pseudo-carbon paste electrode modified with poly(acrylic) acid, *J. Solid State Electrochem.*, 2012, 16, 2031-2039.
 26. Amare, M., Aklog, S., Electrochemical determination of caffeine content in ethiopian coffee samples using lignin modified glassy carbon electrode, *J. Anal. Methods in Chem.*, 2017, Article ID 3979068, 1-8.
 27. Riley, C. M., Rosanske, T. M., Development and Validation of Analytical Methods (1st ed). *Elsevier*, New York, 1996, pp 1-349.
 28. Swartz, M. E., Krull, S. I., Analytical Method Development and Validation, Marcel Dekker, New York, 1997, pp 17-34.
 29. Ermer, J., Miller, H. M. B. Method Validation in Pharmaceutical. Wiley-VCH, Weinheim, 2005, pp 21-120.
 30. Gumustas, M., Ozkan, S. A., The role of and the place of method validation in drug analysis using electroanalytical techniques. *Open Anal. Chem. J.*, 2011, 5, 1-21.

Note: This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution regulations with the licence type "Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs (CC BY-NC-ND 4.0)", which, for non-commercial purposes, lets others distribute and copy the article, and include in a collective work (such as an anthology), as long as they credit the author(s) and provided they do not alter or modify the article.