

## Antiviral İlaçlardan Valasiklovir'in Sürfaktanlı Ortamında Camımsı Karbon Elektrot Yüzeyinde Voltametik Yöntemle Miktar Tayini

Pınar TALAY PINAR<sup>1\*</sup>, Zühre ŞENTÜRK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Temel Bilimleri Bölümü, Van, Türkiye

<sup>2</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü, Van, Türkiye

\*e-mail: ptalay@gmail.com

Geliş tarihi/Received:21/03/2020

Kabul tarihi/Accepted:29/03/2020

### Özet

Bir antiviral ilaç olan valasiklovir'in, camımsı karbon elektrot kullanarak elektrokimyasal özelliklerini anyonik yüzey aktif madde varlığında Britton-Robinson, fosfat tamponu ve kuvvetli asit olan 0.2 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözeltilerinde araştırılmıştır. Elektrotun performansını etkileyen parametreler, destek elektrolit seçimi, pH etkisi, sürfaktan etkisi ve voltametik yöntem parametreleri detaylı bir şekilde incelenmiştir. Daha sonra geliştirilen tekniklerin elde edilen en iyi koşullarında valasiklovir için doğrusal aralık sürfaktansız ortamda (10-400 µM) ve sürfaktanlı ortamda (4-200 µM) ve gözlenebilme sınırı ise her iki ortamda sırasıyla 2.70 ve 1.66 µM olarak belirlenmiştir. Geliştirilen diferansiyel puls voltametri tekniği, farmasötik preparatlara uygulanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Valasiklovir, Camımsı karbon elektrot, Dönüşümlü voltametri, Diferansiyel puls voltametri, Sürfaktan, Tablet

## Voltammetric Determination of Antiviral Drug Valacyclovir using a Glassy Carbon Electrode in the Presence of Surfactant

### Abstract

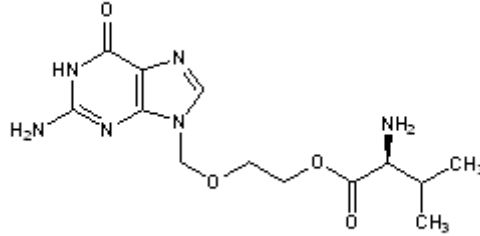
Electrochemical properties of valacyclovir, an antiviral drug, were investigated in Britton-Robinson, phosphate buffer and strong acid 0.2 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> solutions in the presence of anionic surfactant by using glassy carbon electrodes. Parameters that affect the performance of the electrode, support electrolyte selection, pH effect, surfactant effect and voltammetric method parameters are examined in detail. In the best conditions obtained afterwards, the linear range for valacyclovir was determined in surfactant-free medium (10-400 µM) and surfactant (4-200 µM), and the limit of observability was 2.70 and 1.66 µM in both environments, respectively. The developed differential pulse voltammetry technique has been applied to pharmaceutical preparations.

**Keywords:** Valacyclovir, Glassy carbon electrode, Cyclic voltammetry, Differential pulse voltammetry, Surfactant, Tablet

### Giriş

Valasiklovir, sübtitüe purin türevi olan bileşiktir. Bu bileşikler, virüs infeksiyonlarının tedavisinde ilaç olarak kullanılmaktadırlar. Valasiklovir, özellikle suçiçeği, zona ve uçuk gibi deri infeksiyonlarında kullanılan ve bu infeksiyonlara neden olan virüslere karşı seçiciliği olan bileşiktir. Valasiklovir, 2-[(2-amino-1,6-dihidro-6-

okso-9H-purin-9-il)metoksi]etil-L-valinat hidroklorür olarak bilinen molekül (Şekil 1) elektro-etkinlikten sorumlu ana iskeleti oluşturan guanin bileşiğidir (Talay Pınar, 2006; Granero, 2006).



Şekil 1. Valasiklovir'in kimyasal yapısı

Elektroanalitik yöntemlerden olan voltametri, duyarlılığı, seçiciliği, güvenilirliği ve geniş bir çalışma alanına uygulanabilirliği açısından yaygın bir kullanım alanına sahiptir (Wang, 2000). Voltametrik yöntemlerin diğer analitik yöntemlere göre ucuz olması, seçici olması, çok az örnekle çalışılması, analiz süresinin kısa olması, çok farklı elektrotlar ile çalışılıyor olması, doğrusal aralığının geniş olması ve tayin alt sınırının düşük olması gibi üstün yanları vardır (Talay Pınar, 2017; Talay Pınar ve ark. 2018; Levent ve ark. 2018). Voltametri de kullanılan karbon temelli elektrotlar, özellikle kimyasal inertliği, düşük artık akım vermesi, ucuz olması, duyarlılığın yüksek olması ve en önemlisi geniş bir gerilim aralığında çalışmaya imkân sağlaması nedeniyle elektrokimyasal analizlerde çok tercih edilirler (Yardım ve ark. 2011; Brycht ve ark. 2016; Keskin ve ark. 2019). Camımsı karbon, uygulama alanı olarak mekaniksel ve elektriksel özellikleri nedeniyle tercih edilen bir elektrottur. Düşük yükseltgenme hızı ve yüksek kimyasal safsızlığının yanı sıra tekraredilebilirliği yüksektir. "Yüzey aktif maddeler" olarak da bilinen surfaktanlar genellikle içinde buldukları sıvıların arayüzey özelliklerini değiştirmelerine izin veren hidrofobik bir kuyruğa ve hidrofilik bir kafaya sahip organik bileşiklerdir. Farmakolojik, çevresel ve klinik açıdan ilgi çekici bu organik bileşiklerin, duyarlılığı ve seçiciliği arttırmak için elektroanalitik kimyada yaygın olarak kullanılmaktadır (Talay Pınar ve ark. 2018; Levent ve ark. 2009; Abdullah ve ark. 2018; Niknezhadi ve ark. 2017). Kaynakçada yapılan araştırma sonucunda valasiklovir'in miktar tayini için kromatografik ve spektroskopik özelliklerini inceleyen yöntemlerinin olduğu görülmektedir (Palacios ve ark. 2005; Savaşer ve ark. 2003; Sugumaran ve ark. 2011; Rasool ve ark.2011). Valasiklovir'in elektrokimyasal özellikleri inceleyen ve çeşitli çalışma elektrotları kullanılarak yapılan miktar tayini çalışmaları ise Çizelge 1'de verilmiştir.

Çizelge 1. Valasiklovir'in farklı elektrot kullanılarak yapılmış elektrokimyasal çalışmaları

Çalışma Elektrodu	Çalışma Aralığı (M)	LOD (M)	Kaynak
GCE	$4 \times 10^{-6} - 2 \times 10^{-4}$	$1.04 \times 10^{-7}$	Uslu ve ark.2006
BDDE	$8 \times 10^{-7} - 6 \times 10^{-5}$	$1.00 \times 10^{-7}$	Talay Pınar, 2017
BDDE	$8 \times 10^{-7} - 1 \times 10^{-4}$	$1.52 \times 10^{-7}$	Tarinc ve ark. 2015
CPE	$5 \times 10^{-5} - 1 \times 10^{-5}$	$2.80 \times 10^{-8}$	Devarushi ve ark. 2018

GCE: Camımsı karbon elektrot; BDDE: Bor katkılı elmas elektrot; CPE: Karbon pasta elektrot

Bu çalışmada valasiklovir'in camımsı karbon elektrot ile hem surfaktanlı hem de surfaktansız çözelti ortamında elektrokimyasal özellikleri araştırılarak daha hızlı, duyarlı, seçici ve daha düşük maliyetli bir voltametri yöntemi geliştirilmiştir.

## **Materyal ve Yöntem**

### **Kimyasallar**

Çalışmamızda kullanılan tüm kimyasallar Sigma-Aldrich ve Merck firmalarından temin edilmiştir. Valasiklovir, hidroklorür tuzu halinde kullanılmış, GlaxoSmithKline İlaçları Sanayii A.Ş.'den (İstanbul) sağlanmış olup koyu kahverengi şişelerde ve 25<sup>0</sup>C'in altındaki oda sıcaklığında saklanmışlardır. İlaç dozaj şekli olan tabletleri ise eczanelerden temin edilmiştir. Deneysel çalışmalar, ultra saf su kullanılarak, oda sıcaklığında gerçekleştirildi. pH 2-12 arasındaki 0.04 M Britton-Robinson (BR) tamponu, fosfat tamponu ve 0.2 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> destek elektroliti olarak kullanıldı. Valasiklovir HCl stok çözeltisi 1×10<sup>-3</sup> M olacak şekilde suyla hazırlandı ve kullanılmadığı zaman +4<sup>0</sup>C'de muhafaza edildi. Yüzey aktif madde (surfaktan) içeren ortamdaki elektrokimyasal çalışmalar için anyonik surfaktan olarak sodyum lauril sülfat kullanılmıştır.

### **Analiz cihazı ve elektrot**

Voltametik çalışmalar Bioanalytical System (BAS) 100B/W elektrokimyasal analiz cihazı ile gerçekleştirildi. Deney hücresi, tek bölmeli voltametik hücre (BAS), çalışma elektrodu, camımsı karbon disk elektrot (Φ: 3 mm) (MF 2012 (BAS)), yardımcı elektrot olarak, platin tel elektrot (MW 1032 (BAS)), karşılaştırma elektrodu olarak ise Ag/AgCl elektrot (3 M NaCl içeriyor) (MF 2052 (BAS)) kullanıldı. Jenway 3040 pH metre ile çözeltilerin pH ölçümleri yapılmıştır.

### **Yöntem**

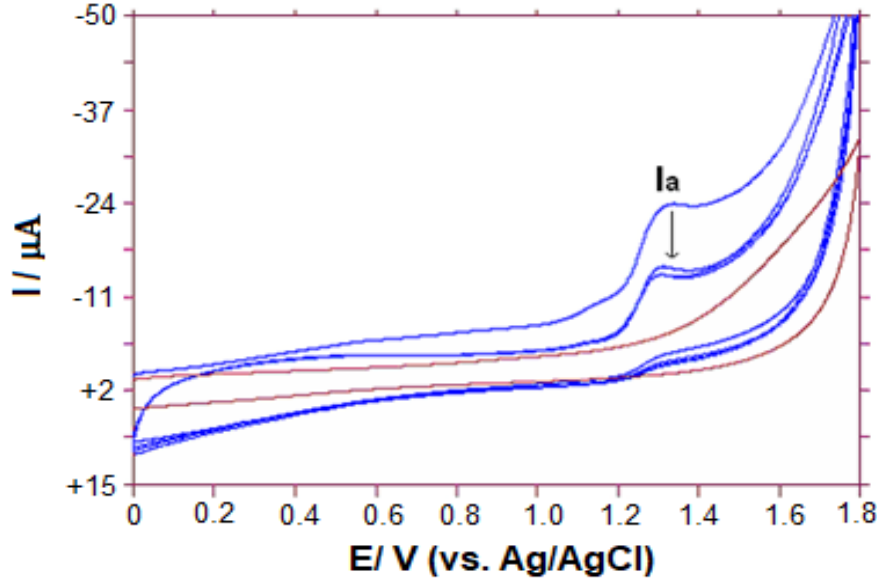
Valasiklovir'in camımsı karbon elektrot üzerinde elektrokimyasal davranışı incelenmiş, destek elektrolitinin, pH'nın, gerilim tarama hızının, yüzey aktif maddenin ve bileşiklerin derişiminin, valasiklovir'in voltametik yanıtı üzerine etkisi araştırılmıştır. Bileşiklerin elektrokimyasal incelenmesinde dönüşümlü voltametri ve diferansiyel puls voltametri teknikleri kullanılmıştır. Daha sonra bu bileşik için yöntemin optimizasyon koşulları çalışılmış ve saptanan koşullarda geliştirilen yöntem, valasiklovir içeren tablet ilaç şekline uygulanmıştır.

### **Bulgular**

#### *Valasiklovir'in Camımsı Karbon Elektrot Yüzeyindeki Elektrokimyasal İncelenmesi*

Camımsı karbon elektrot yüzeyine oluşan elektro kimyasal reaksiyonu anlayabilmek için 0.2 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (destek elektroliti olarak seçilmiştir) çözeltisi içinde 2×10<sup>-4</sup> M valasiklovir'in, anodik yönde 0.0 V ile +1.80 V gerilim tarama aralığında ve 100 mV s<sup>-1</sup> gerilim tarama hızı ile elde edilen üç döngülü dönüşümlü voltamogramları Şekil 2'de gösterilmektedir. Destek elektrolit ve 2×10<sup>-4</sup> M valasiklovir'in içerdiği

voltamogramlar karşılaştırıldığı zaman, valasiklovir'in +1.30 V'da 6.75  $\mu\text{A}$ 'lık tek bir yükseltgenme piki ( $i_a$ ) gözlenmektedir.



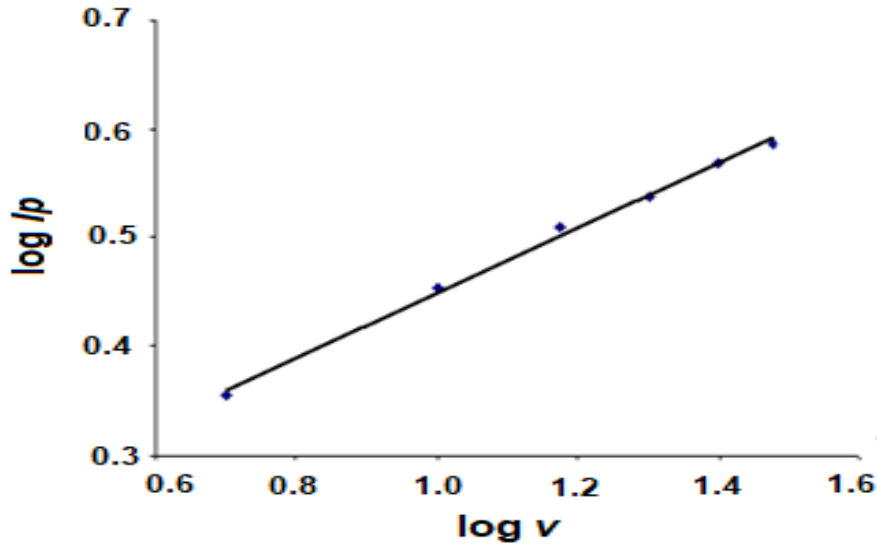
Şekil 2.  $2 \times 10^{-4}$  M valasiklovir'in 0.2 M  $\text{H}_2\text{SO}_4$  içerisinde dört döngülü voltamogramı. Gerilim tarama hızı,  $100 \text{ mV s}^{-1}$ . Kırmızı çizgi, destek elektroliti.

Valasiklovir molekülünün yükseltgenmesinden sonra katodik taramada hiçbir indirgenme basamağı gözlenmemiştir. Bu yükseltgenme reaksiyonun tersinmez olduğunu göstermektedir. İlk döngüden sonra yükseltgenme piki azalmakta, sonraki taramalarda ise hemen hemen hiç değişmediği görülmektedir. Gerilim tarama hızının, valasiklovir'in elektrokimyasal yükseltgenme pik gerilimleri ve pik akımları üzerine etkisini incelemek amacıyla; 0.2 M  $\text{H}_2\text{SO}_4$  çözeltisi içerisinde hazırlanan  $1 \times 10^{-4}$  M valasiklovir içeren çözeltinin diferansiyel puls voltametri tekniği (dönüşümlü voltametri ile elde edilen elektrot yanıtı, iyi belirlenmiş ve birbirinden tamamen ayrılmış yükseltgenme basamakları içermediğinden) ile değişik tarama hızlarında değerlendirilmiştir.

Elde edilen veriler Çizelge 2'de verilmiştir. Voltamogram sonuçları incelendiğinde gerilimin, tarama hızı ile çok fazla değişmediği görülmektedir. Valasiklovir'in yükseltgenme pik akımı ise  $5-30 \text{ mV s}^{-1}$  aralığında tarama hızının karekökü ile doğrusal olarak arttığı gözlenmektedir. Aynı hız aralığında  $\log v$ -  $\log i_p$  ilişkisinin de doğrusal olduğu saptanmıştır (Şekil 3).

Çizelge 2.  $1 \times 10^{-4}$  M Valasiklovir'in pik gerilimi ve pik akımı üzerine gerilim tarama hızının etkisi.

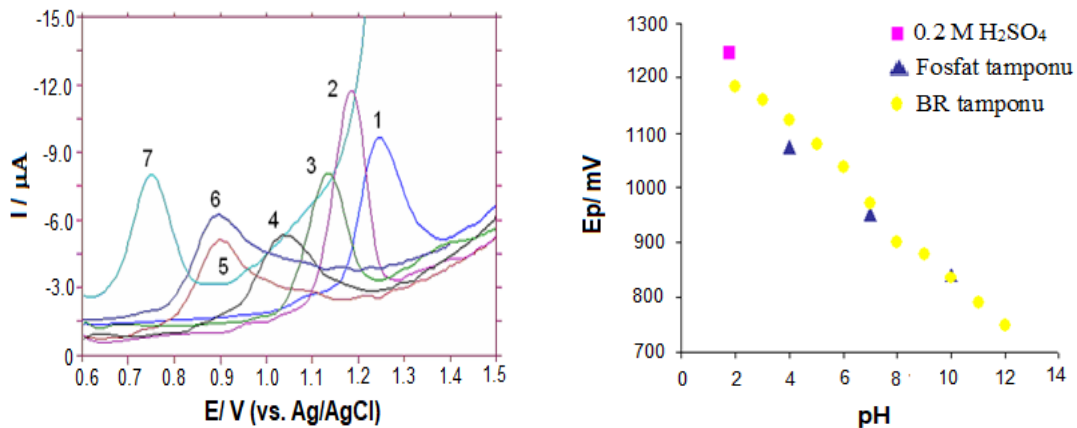
$v$ ( $\text{mV s}^{-1}$ )	$E_p$ (V)	$i_p$ ( $\mu\text{A}$ )	$\sqrt{v}$	$\log i_p$	$\log v$
5	1.24	2.27	2.24	0.36	0.70
10	1.24	2.85	3.16	0.45	1.00
15	1.24	3.23	3.87	0.51	1.18
20	1.25	3.44	4.47	0.54	1.30
25	1.25	3.71	5.00	0.57	1.40
30	1.25	3.86	5.48	0.59	1.48
35	1.25	3.37	5.92	0.53	1.54
40	1.25	3.89	6.33	0.59	1.60
45	1.25	3.73	6.71	0.57	1.65
50	1.25	3.77	7.07	0.58	1.70



Şekil 3.  $1 \times 10^{-4}$  M Valasiklovir'in 0.2 M  $H_2SO_4$  içerisinde GC elektrot ile elde edilen farklı hızlardaki gerilim tarama hızı-pik akımı ilişkisi. ( 1: 5, 2: 10, 3: 15, 4: 20, 5: 25, 6: 30  $mV s^{-1}$ ).

Valasiklovir'in gerilim tarama hızı ile yükseltgenme pik akımı ilişkisinde elde edilen her iki doğrusallığa ait doğru denklemleri [ $ip$  ( $\mu A$ ) =  $0.49 \sqrt{v}$  ( $mV s^{-1}$ ) + 1.25,  $r=0.994$ ] ve [ $\log ip = 0.30 \log v + 0.15$ ,  $r=0.998$ ] elde edilmiştir.  $\log v$ -  $\log ip$  arasındaki ilişki değerlendirildiğinde denklemin eğimi 0.5'den küçük olması valasiklovir'in elektrokimyasal yükseltgenme tepkimesinin difüzyon kontrollü olduğunu göstermektedir (Laviron ve ark., 1980).

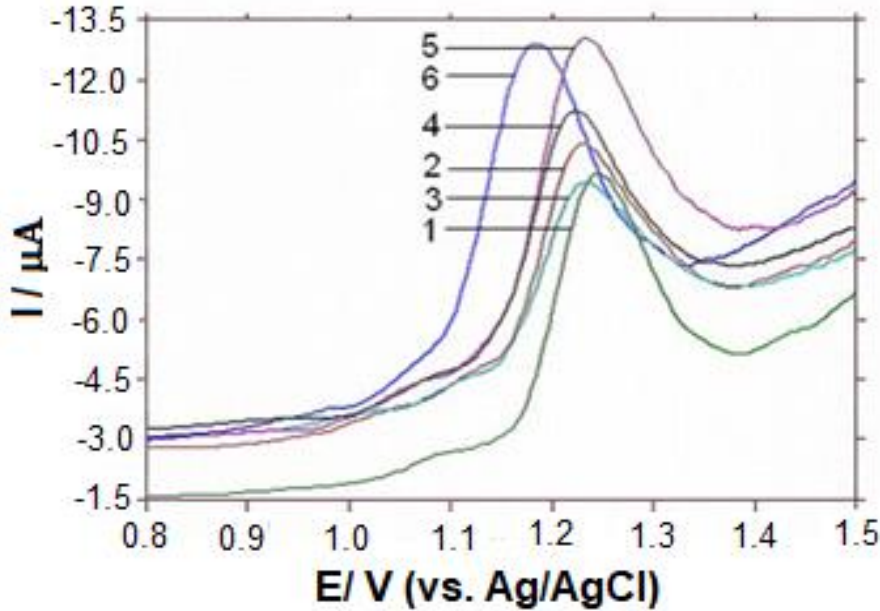
Valasiklovir'in değişik pH'lerdeki etkisini incelemek için  $2 \times 10^{-4}$  M valasiklovir'in diferansiyel puls voltamogramları incelenmiştir. Bu nedenle, destek elektroliti olarak 0.2 M  $H_2SO_4$ , 0.04 M BR tamponu (pH 2-12) ve fosfat tampon çözeltileri kullanılmıştır. Şekil 4'de  $2 \times 10^{-4}$  M valasiklovir çözeltilerinde kaydedilen diferansiyel puls voltamogramları üstünde pH'nin etkisini gösterilmiştir.



Şekil 4.  $2 \times 10^{-4}$  M valasiklovir'in çeşitli pH değerlerinde elde edilen diferansiyel puls voltamogramları ve elde edilen pH-gerilim ilişkisi. (1) 0.2 M  $H_2SO_4$ , (2) BR tamponu, pH 2, (3) Fosfat tamponu, pH 4, (4) BR tamponu, pH 6, (5) BR tamponu, pH 8, (6) Fosfat tamponu, pH 10, (7) BR tamponu, pH 12. Gerilim tarama hızı, 20  $mV s^{-1}$ .

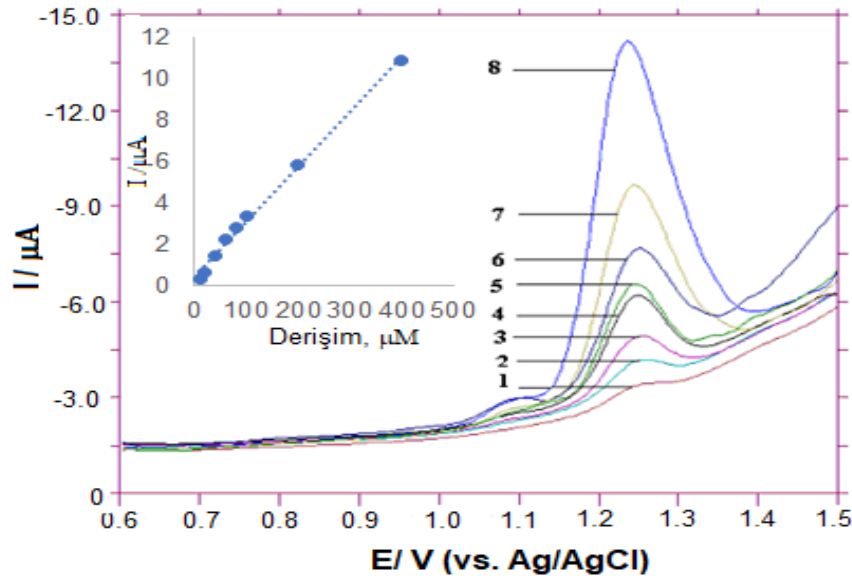
GC elektrot üzerinde protonların elektrokimyasal reaksiyona eşlik ettiği yukarıdaki pH-gerilim grafiğinden de görülmektedir. Valasiklovir'e ait pH ile pik gerilimi ( $E_p$ ) ilişkisi incelendiğinde pH 2-12 aralığında tek eğimli bölge olduğu  $E_p$  (mV) =  $-46.0\text{pH} + 1295.6$ ,  $r=0.996$  eşitliğinde verilmiştir. Elde edilen eğimin ( $-46.0$  mV) teorik olarak bilinen  $59$  mV'a (Nerst eşitliği) yakın olması elektrot mekanizmasındaki elektron proton sayısının eşit olduğunu göstermektedir.

Voltametrik tekniklerde meydana gelen sinyaller, kullanılan cihazın değişkenleri ile değişebileceğinden, bu değişkenleri de optimize ettikten sonra, bir anyonik surfaktan olan sodyum lauril sülfat (SLS) maddesinin elektrokimyasal sinyale etkisi incelenmiştir. Farklı destek elektrolitleri içerisinde SLS'in  $1 \times 10^{-5}$ - $1 \times 10^{-3}$  M derişimlerinin valasiklovir'in pik gerilimi ve akımı üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Şekil 5'te görüldüğü gibi bu derişim aralığında en iyi sonuç  $1 \times 10^{-3}$  M SLS'de görülmüştür.

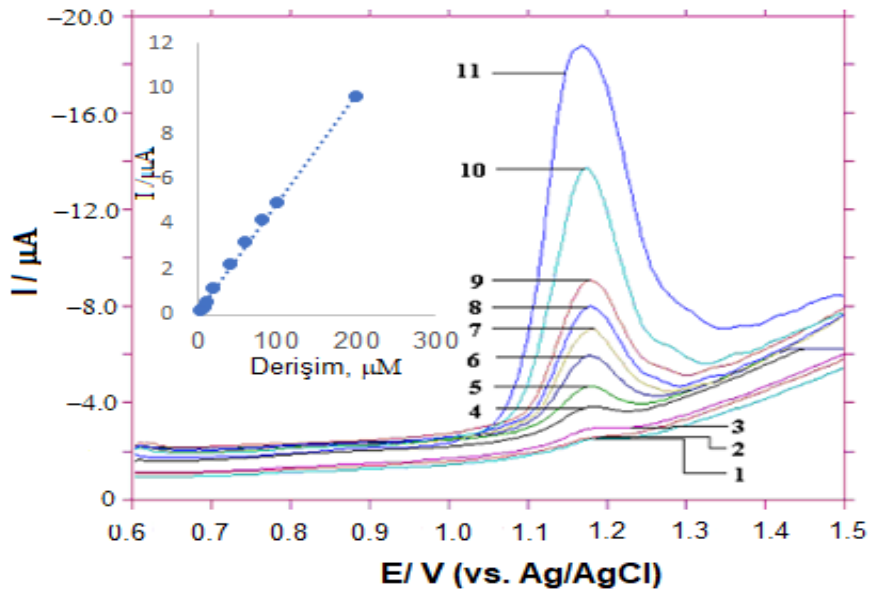


Şekil 5.  $0.2$  M  $\text{H}_2\text{SO}_4$  içerisinde  $2 \times 10^{-4}$  M valasiklovir'in farklı SLS derişimlerinde kaydedilen diferansiyel puls voltamogramları. SLS derişimi: 1)  $0$  M, 2)  $1 \times 10^{-5}$  M, 3)  $5 \times 10^{-5}$  M, 4)  $1 \times 10^{-4}$  M, 5)  $5 \times 10^{-4}$  M, 6)  $1 \times 10^{-3}$  M.

Elde edilen bulgulardan anlaşıldığı üzere valasiklovir molekülü için en yüksek pik akımı ve analitik açıdan en uygun ortam  $0.2$  M  $\text{H}_2\text{SO}_4$  çözeltisi içinde  $1 \times 10^{-3}$  M SLS olarak belirlenmiştir. Anyonik surfaktan etkisini göstermek için miktar tayini hem surfaktanlı hem de surfaktansız ortamda gerçekleştirilmiştir. Dolayısıyla  $0.2$  M  $\text{H}_2\text{SO}_4$  çözeltisi içindeki valasiklovir derişiminin yükseltgenme pik akımı üzerine etkisi Şekil 6 ve 7'de verilmiştir.



Şekil 6. 0.2 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> içerisinde farklı derişimlerdeki valasiklovir'in diferansiyel puls voltamogramları ve kalibrasyon eğrisi. 1) 10 μM 2) 20 μM 3) 40 μM 4) 60 μM 5) 80 μM 6) 100 μM 7) 200 μM 8) 400 μM, (n:3). Gerilim tarama hızı, 20 mV s<sup>-1</sup>.



Şekil 7. 0.2 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ve 1×10<sup>-3</sup> M SLS çözelti içerisinde farklı derişimlerdeki valasiklovir'in diferansiyel puls voltamogramları ve kalibrasyon eğrisi. 1) 4 μM 2) 6 μM 3) 8 μM 4) 10 μM 5) 20 μM 6) 40 μM 7) 60 μM 8) 80 μM, 9) 100 μM 10) 200 μM (n:3). Gerilim tarama hızı, 20 mV s<sup>-1</sup>.

Valasiklovir derişimine karşılık yükseltgenme pik akım değerleri kalibrasyon grafiğine geçirildiği zaman elde edilen doğru denklemleri her iki ortam için aşağıda verilmiştir. Buna ait analiz sonuçları ise Çizelge 3'te detaylı olarak gösterilmiştir.

$$0.2 \text{ M H}_2\text{SO}_4 \text{ için } [i_p (\mu\text{A}) = 0.0267 C (\mu\text{M}) + 0.55], r=0.996]$$

$$0.2 \text{ M H}_2\text{SO}_4 + 10^{-3} \text{ M SLS için } [i_p (\mu\text{A}) = 0.0485 C (\mu\text{M}) + 0.15], r=0.999]$$

**Çizelge 3.** Diferansiyel puls voltametri ile kaydedilen valasiklovir'in kalibrasyon eğrilerinin hem surfaktanlı hem de surfaktansız ortamdaki analitiksel sonuçları

	0.2 M H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0.2 M H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> +10 <sup>-3</sup> M SLS
Ölçülen gerilim, V	+1.24	+1.18
Gün içi	3.80 (pik akımı)	0.60 (pik akımı)
Tekraredilebilirlik, (BSS,%)	0.00 (pik gerilimi)	0.00 (pik gerilimi)
Günler arası	4.20 (pik akımı)	1.06 (pik akımı)
Tekraredilebilirlik, (BSS,%)	0.18 (pik gerilimi)	0.26 (pik gerilimi)
Doğrusallık aralığı, µM	10 - 400	4 - 200
Eğim ± BSS,% (n:3)	0.0267±1.34	0.0485±0.43
Kesişim	0.55	0.15
Korelasyon katsayısı (r)	0.996	0.999
LOD, µM	2.7	1.66
LOQ, µM	9.1	3.50

### Geliştirilen Yöntemin Analitik Uygulaması

Valasiklovir için geliştirilen yöntem yüzey aktif madde beraberliğinde GC elektrot kullanılarak diferansiyel puls voltametik yöntem ile bu molekülün tablet ilaç şekillerine uygulanmıştır. Belli miktardaki valasiklovir HCl tableti duyarlı olarak tartılmış ve iyice toz haline getirilmiştir. Hazırlanan tozdan 1×10<sup>-3</sup> M valasiklovir HCl'e eşdeğer miktarda tartılmış içerik balon jöjede belirlenen hacme tamamlanmıştır. Ultrasonik banyoda 20 dakika sonikasyon yapıldıktan sonra, üstteki berrak çözelti kullanılarak, hem 0.2 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> hem de 0.2 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>+10<sup>-3</sup> M SLS ortamında miktar tayini yapılmıştır. Buna ait analiz sonuçları Çizelge 4'te verilmiştir.

**Çizelge 4.** Valasiklovir içeren tabletlerde geliştirilen voltametik yönteme ait analiz sonuçları

	0.2 M H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0.2 M H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> +10 <sup>-3</sup> M SLS
Etiket (mg)	500.0	500.0
Bulunan (mg)	500.3	500.0
BSS,%	2.1	1.4
Geri kazanım	100.2	100.6
Geri kazanım, BSS,%	2.1	3.1

### Tartışma ve sonuç

Bu çalışmada, GC elektrot kullanılarak antiviral bir ilaç olan valasiklovir'in elektrokimyasal özellikleri incelenerek, duyarlılığı anyonik bir surfaktan olan SLS ile artırılarak, miktar tayini için bir voltametik yöntem geliştirildi. Geliştirilen bu voltametik yöntemin duyarlılığı, doğruluğu, tekrar edilebilirliği, uygulanabilirliği bulgularla gösterildi. Geliştirilen elektrokimyasal yöntem, hem hızlı hem de bir önderiştirme işlemine gerek kalmadan, ucuz, duyarlılık bakımından oldukça başarılı, küçük hacimli örnek ile çalışılması ve zaman alıcı olan ayırma işlemlerine gerek duymadan analiz yapılabilmesinin yanı sıra kaynakçada yer alan, spektrofotometrik ve kromatografik yöntemlere alternatif olabilir.



## Açıklama

Bu araştırma Pınar TALAY PINAR'ın yüksek lisans tezinden üretilmiştir.

## Kaynaklar

- Abdullah, A. A., Yardım, Y., Şentürk, Z. (2018). The performance of cathodically pretreated boron-doped diamond electrode in cationic surfactant media for enhancing the adsorptive stripping voltammetric determination of catechol-containing flavonoid quercetin in apple juice. *Talanta*, 187, 156-164.
- Brycht, M., Kaczmarska, K., Uslu, B., Ozkan, S. A., Skrzypek, S. (2016). Sensitive determination of anticancer drug imatinib in spiked human urine samples by differential pulse voltammetry on anodically pretreated boron-doped diamond electrode. *Diamond and Related Materials*, 68, 13-22.
- Devarushi, U. S., Shetti, N. P., Bukkitgar, S. D., Tuwar, S. M. (2018). Electrochemical Behavior of an Anti-Viral Drug Valacyclovir at Carbon Paste Electrode and Its Analytical Application. *Russian Journal of Electrochemistry*, 54(10), 760-768.
- Granero, G. E., Amidon, G. L. (2006). Stability of valacyclovir: implications for its oral bioavailability. *International journal of pharmaceutics*, 317(1), 14-18.
- Keskin, E., Allahverdiyeva, S., Seker, H., Yardım, Y. (2019). Simple and rapid voltammetric determination of cephalosporin drug cefixime on boron-doped diamond electrode. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 150(11), 1895-1902.
- Levent, A., Yardim, Y., Senturk, Z. (2009). Voltammetric behavior of nicotine at pencil graphite electrode and its enhancement determination in the presence of anionic surfactant. *Electrochimica Acta*, 55, 190-195.
- Levent, A., Onal, G. (2018). Application of a pencil graphite electrode for voltammetric simultaneous determination of ascorbic acid, norepinephrine, and uric acid in real samples. *Turkish Journal of Chemistry*, 42, 460 – 471.
- Niknezhadi, A., Nezamzadeh-Ejehieh, A. (2017). A novel and sensitive carbon paste electrode with clinoptilolite nano-particles containing hexadecyltrimethyl ammonium surfactant and dithizone for the voltammetric determination of Sn (II). *Journal of colloid and interface science*, 501, 321-329.
- Palacios, M. L., Demasi, G., Pizzorno, M. T., Segall, A. I. (2005). Validation of an HPLC method for the determination of valacyclovir in pharmaceutical dosage. *Journal of Liquid chromatography & related technologies*, 28(5), 751-762.
- Rasool, S. K., Naik, D. V., Babu, D. P., Nalluri, B. N. (2012). RP-HPLC method for the estimation of valacyclovir in bulk and pharmaceutical formulations. *Int J Pharm Pharm Sci*, 4(1), 214-8.
- Savaşer, A., Özkan, C. K., Özkan, Y., Uslu, B., Özkan, S. A. (2003). Development and validation of an RP-HPLC method for the determination of valacyclovir in tablets and human serum and its application to drug dissolution studies. *Journal of liquid chromatography & related technologies*, 26(11), 1755-1767.
- Sugumaran, M., Bharathi, V., Hemachander, R., Lakshmi, M. (2011). RP-HPLC method for the determination of valacyclovir in bulk and pharmaceutical formulation. *Der Pharma Chemica*, 3(4), 190-194.

- Talay Pınar, P. (2006). *Antiviral ilaçlardan Asiklovir ve Valasiklovir'in voltammetrik yöntemle miktar tayini*. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Talay Pınar, P., Sentürk, Z. (2017). Voltammetric investigation of antiviral drug valacyclovir at a boron-doped diamond electrode in different electrolyte media: its determination enhanced by anionic surfactant in pharmaceuticals and biological fluids. *Current Pharmaceutical Analysis*, 13(2), 175-187.
- Talay Pınar, P., Yardım, Y., Şentürk, Z. (2018). Electrochemical oxidation of ranitidine at poly(dopamine) modified carbon paste electrode: Its voltammetric determination in pharmaceutical and biological samples based on the enhancement effect of anionic surfactant. *Sensors and Actuators: B. Chemical*, 273, 1463-1473.
- Talay Pınar, P., Ali, H. S., Abdullah, A. A., Yardım, Y., Şentürk, Z. (2018). Electroanalytical determination of salbutamol in pharmaceutical formulations using cathodically pretreated boron-doped diamond electrode. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 22, 460-468.
- Tarinc, D., Golcu, A. (2015). Electrochemical behavior of valacyclovir and its square wave and differential pulse voltammetric determination in pharmaceuticals and biological fluids. *Russian Journal of Electrochemistry*, 51(2), 149-158.
- Uslu, B., Özkan, S. A., Şentürk, Z. (2006). Electrooxidation of the antiviral drug valacyclovir and its square-wave and differential pulse voltammetric determination in pharmaceuticals and human biological fluids. *Analytica chimica acta*, 555(2), 341-347.
- Wang, J., 2000. *Analytical Electrochemistry*. 2nd Ed. Wiley-VCH, New York. S.1- 209.
- Yardım, Y., Levent, A., Keskin, E., Şentürk, Z. (2011). Voltammetric behavior of benzo[a]pyrene at borondoped diamond electrode: A study of its determination by adsorptive transfer stripping voltammetry based on the enhancement effect of anionic surfactant, sodium dodecylsulfate. *Talanta*, 85, 441-448.