



Chromatographic Measurements of Antiepileptic Drugs Using Nanostructured Adsorbents

M. A. Gazory¹, A. Khoobi^{2*}, K. Kateb Dahmardeh³

1- B. Sc. Student of Pure Chemistry, University of Sistan and Baluchestan

2- Assistant Professor of Analytical Chemistry, University of Sistan and Baluchestan

3- B. Sc. Student of Applied Chemistry, University of Sistan and Baluchestan

Email: a.khoobi@science.usb.ac.ir

Abstract

Epilepsy is one of the most common neurological diseases characterized by random seizures that can lead to other health problems. For patients who need emergency treatment, this has many cognitive, psychological and neurological effects. This disease requires long-term treatment and can limit a person's activities. Epilepsy can cause cognitive impairment or worsen existing disabilities. Several factors, including neuropsychology, seizure type, seizure onset age, and psychosocial issues are involved in these injuries. Discovery of drug toxicity is essential for different categories of drugs, including cardiovascular drugs, antibiotics, anticonvulsants, and anticancer drugs. Administering normal therapeutic doses of antiepileptic drugs in the body can lead to inappropriate levels of this drug in human blood. There is a significant relationship between the concentration of the drug in the blood and its effectiveness, and knowing this relationship is very useful in providing treatment strategies. Therefore, it seems necessary to measure the amount of these drugs in biological samples such as human blood serum and body fluids, industrial wastewater, environmental samples and water in order to control and trace them. Today, by nanotechnology, very small amounts of drugs can be measured in different samples. Thus, the paper examines the use of nanotechnology to preparation of suitable adsorbents for the separation of antiepileptic drugs such as benzodiazepine, valproic acid, phenytoin, oxcarbazepine., carbamazepine and lamotrigine using chromatographic techniques as well as detection of the drugs in real samples.

Received: 9 March 2024

Accepted: 1 May 2024

Page Number: 121-148

Keywords:

Antiepileptic Drugs,
Nanostructured
Adsorbent,
Chromatography,
Analysis

Please Cite this Article Using:

Gazory, M. A., Khoobi, A., & Kateb Dahmardeh, K. (2025). Chromatographic Measurements of Antiepileptic Drugs Using Nanostructured Adsorbents. *Iranian Chemical Engineering Journal*, 24(138), 121-148, [In Persian].



اندازه‌گیری‌های کروماتوگرافی داروهای ضد صرع با استفاده از جاذب‌های نانوساختار

محمدامین گازری^۱، اسماء خوبی^{۲*}، کیارش کاتب ده‌مرده^۳

۱- دانشجوی کارشناسی شیمی محض، دانشگاه سیستان و بلوچستان

۲- استادیار شیمی تجزیه، دانشگاه سیستان و بلوچستان

۳- دانشجوی کارشناسی شیمی کاربردی، دانشگاه سیستان و بلوچستان

پیام نگار: a.khoobi@science.usb.ac.ir

چکیده

صرع یکی از شایع‌ترین بیماری‌های عصبی به‌شمار می‌رود که با تشنج‌های تصادفی همراه است و می‌تواند منجر به سایر مشکلات سلامتی شود. برای بیمارانی که نیاز به درمان اورژانسی دارند، این امر اثرات شناختی، روانی و عصبی بسیاری به‌همراه دارد. این بیماری نیاز به درمان طولانی‌مدت دارد و می‌تواند فعالیت‌های فرد را محدود سازد. صرع می‌تواند باعث اختلال شناختی یا وخیم‌تر شدن ناتوانی‌های موجود شود. عوامل متعددی - از جمله عصب روان‌شناسی، نوع تشنج، سن شروع تشنج و مسائل روانی- اجتماعی - در این آسیب‌ها دخیل است. کشف سمیت دارویی برای دسته‌های مختلف داروها از جمله داروهای قلبی- عروقی، آنتی‌بیوتیک‌ها، داروهای ضد تشنج و داروهای ضد سرطان امری ضروری است. تجویز دوزهای درمانی طبیعی داروهای ضد صرع در بدن می‌تواند منجر به سطوح نامناسب این دارو در خون انسان شود. بین غلظت دارو در خون و اثربخشی آن رابطه معناداری وجود دارد و آگاهی از این رابطه در ارائه راه‌بردهای درمانی بسیار مفید است. بنابراین، اندازه‌گیری میزان این داروها در نمونه‌های زیستی مانند سرم خون انسان و مایعات بدن، پساب‌های صنعتی، نمونه‌های محیطی و آب، به‌منظور کنترل و ردیابی آن‌ها ضروری به‌نظر می‌رسد. امروزه با کمک فناوری نانو، می‌توان مقادیر بسیار کمی از داروها را در نمونه‌های مختلف اندازه‌گیری کرد. بنابراین، این مقاله به بررسی استفاده از فناوری نانو در تهیه جاذب‌های مناسب برای جداسازی داروهای ضد صرع مانند بنزودیازپین، والپروئیک اسید، فنی‌توئین، اکسکاربازپین، کاربامازپین و لاموتریژین با استفاده از روش‌های کروماتوگرافی و همچنین ردیابی این داروها در نمونه‌های حقیقی می‌پردازد.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۲/۱۹

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۲/۱۲

شماره صفحات: ۱۲۱ تا ۱۴۸

کلیدواژه‌ها:

داروهای ضد صرع،

جاذب‌های نانوساختارها،

کروماتوگرافی،

اندازه‌گیری

* زاهدان، دانشگاه سیستان و بلوچستان، دانشکده علوم پایه، گروه شیمی

استناد به مقاله:

گازری، محمدامین، خوبی، اسماء، و کاتب ده‌مرده، کیارش. (۱۴۰۴). اندازه‌گیری‌های کروماتوگرافی داروهای ضد صرع با استفاده از جاذب‌های نانوساختار، نشریه مهندسی شیمی ایران، ۲۴(۱۳۸)، ۱۲۱-۱۴۸.

صرع، شرایط عصبی مزمن پزشکی است که با تشنج همراه است و به عنوان یکی از بیماری‌های خطرناک و مهم عصبی شناخته می‌شود [۱]. تشنج، اغلب در صرع رخ می‌دهد و علت مشخص و ثابتی ندارد. با این حال، تشنج‌هایی که به طور خاص رخ می‌دهند نباید به عنوان تشنج صرعی طبقه‌بندی شوند. علت صرع، در بیشتر موارد ناشناخته است؛ اما می‌تواند ناشی از آسیب مغزی، سرطان مغز، اعتیاد به مواد مخدر، الکلی و عوامل دیگر باشد. تشنج‌های صرع در اثر فعال شدن نابه‌جای سلول‌های عصبی غشایی در مغز ایجاد می‌شود [۲]. میزان بروز صرع در کشورهای توسعه‌یافته حدود ۵۰ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر (محدوده ۷۰-۲۴ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر) در سال است [۳]. بیماری صرع در مردان شایع‌تر از زنان است، به طوری که شایع‌ترین محدوده سنی مراجعه‌کنندگان ۱۱ تا ۲۰ سالگی است. هم‌چنین، شایع‌ترین سن شروع این بیماری در سن‌های ۱۰-۲ سالگی گزارش شده است. در بین عوامل مؤثر بر صرع، بیماری‌های مغزی، تب و تشنج، شایع‌تر از عوامل دیگر است [۴]. صرع در افراد مسن معمولاً به عنوان نوعی بیماری صرع شناخته می‌شود که پس از ۶۰ و یا ۶۵ سالگی شروع می‌شود. این صرع دیررس با عنوان «صرع پیری» یا «صرع جدید در بزرگسالان مسن» نیز شناخته می‌شود. این بیماری، باید از انواع صرع که قبلاً در سنین پایین‌تر شروع شده و تا سنین بالاتر ادامه می‌یابد (صرع «سالخورده»)، متمایز شود [۵]. تقریباً یک سوم موارد صرع بعد از ۶۰ سالگی شروع می‌شود. شیوع این بیماری، به صورت ۰/۷-۰/۵٪ در جمعیت عمومی کشورهای صنعتی، ۱/۵٪ در افراد بالای ۷۵ سال و ۲/۵٪ در افراد بالای ۸۵ سال گزارش شده است [۶]. علت افزایش صرع سالمندی در دهه‌های اخیر، نتیجه افزایش امید به زندگی و احتمالاً بقای مکرر از سکتۀ مغزی و سایر اختلالات گردش خون عروق مغزی است که علل اصلی شروع اولیه در سنین بالا هستند [۷]. علاوه بر صرع سالمندی به معنای یک بیماری مزمن، باید بین تشنج‌های صرعی علامت‌دار حاد تمایز قائل شد [۸]. وضعیت صرع، به ویژه وضعیت بدون تشنج، در افراد مسن شایع‌تر از افراد میان‌سال است. صرع‌های غیر تشنجی همیشه باید در تشخیص افتراقی بیماران مسن گیج‌کننده حاد گنجانده شود [۹]. لازم است که داروهایی که به صورت ترکیبی استفاده می‌شود با دقت انتخاب شود، زیرا پای‌بندی ضعیف، تداخلات

دارویی و سمیت، زمانی که بیش از یک دارو استفاده می‌شود، احتمال بیشتری دارد. عوامل درمانی را معمولاً پزشک براساس نوع تشنج و ویژگی‌های بیمار انتخاب می‌کند. قابل ذکر است که انتظار می‌رود تا ۷۰٪ از افراد مبتلا به صرع با داروهای ضدصرع درمان شوند و ۳۰٪ باقی‌مانده درمان‌های سخت‌تری داشته باشند [۱۰]. بنابراین، اندازه‌گیری داروهای ضدصرع به منظور جلوگیری از سمیت دارو و هم‌چنین تعیین مقادیر مناسب این داروها، اهمیت فراوانی دارد. گروه وسیعی از داروهای ضد صرع^۱ اغلب تعداد دفعات تشنج را کنترل می‌کنند. با توجه به تنوع فارماکوکینتیک^۲، محدوده هدف و دشواری شناسایی علائم سمیت از پاسخ‌های آزمایشگاهی، نظارت درمانی داروهای ضد صرع نقش حیاتی در بهینه‌سازی تجویز دارو ایفا می‌کند. نانومواد، می‌تواند آنالیز این عوامل را با برتری‌های منحصر به فردی مانند آنالیز سریع، حساسیت، انتخاب‌پذیری و هزینه اندک تسهیل کند [۱۱]. امروزه اندازه‌گیری باقی‌مانده داروها در نمونه‌های محیطی یکی از مسائل مهم زیست‌محیطی به شمار می‌رود. علت این امر به ورود بسیاری از داروها به زنجیره غذایی موجودات زنده از راه آب‌های محیطی و در نتیجه ایجاد اثرات مضر بر سلامت موجودات زنده برمی‌گردد. در نتیجه، ردیابی باقی‌مانده داروها در نمونه‌های محیطی و آبی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در این میان، یکی از منابع مهم ورود ترکیبات دارویی به محیط را، پساب‌های شرکت‌های داروسازی تشکیل می‌دهد. در واقع، با پالایش نامناسب و آزادسازی پساب در محیط، حجم بالایی از داروها می‌تواند وارد زنجیره غذایی موجودات زنده شود. کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا^۳ (HPLC) از جمله روش‌های پرکاربرد و مؤثر در اندازه‌گیری ترکیبات دارویی در نمونه‌های مختلف، به ویژه در نمونه‌های آبی است. با وجود برتری‌های سامانه‌های کروماتوگرافی، اما امکان اندازه‌گیری مستقیم ترکیبات دارویی با استفاده از این روش‌ها وجود ندارد. علت این امر به پیچیدگی بافت نمونه‌های حقیقی و هم‌چنین حد تشخیص پایین آن‌ها برمی‌گردد. بنابراین، اندازه‌گیری این ترکیبات، در مقادیر بسیار کم، به یک مرحله پیش‌تغلیظ قبل از آنالیز نیازمند است. روش‌های استخراج فاز جامد، یکی از روش‌های مؤثر برای دست‌یابی به این هدف است. این روش‌ها، یک روش

1. Anti-Epileptic Drugs

۲. شاخه‌ای از فارماکولوژی است که به توصیف چگونگی تأثیر بدن بر یک ماده خاص پس از تجویز اختصاص داده شده است.

3. High-Performance Liquid Chromatography (HPLC)

استاندارد به‌منظور استخراج دارو از نمونه‌های پیچیده حقیقی است و برتری‌هایی هم‌چون مصرف کم حلال‌های آلی، شاخص‌های تغلیظ بالا، سادگی و تمیزی فاز نهایی را به‌همراه دارد. این روش‌ها، با وجود بسیاری از برتری‌ها، کاستی‌هایی نظیر نیاز به تجهیزات جداسازی فاز جامد از محلول مانند ستون و غیره، هزینه نسبتاً زیاد و زمان بر بودن دارد. در این میان، روش استخراج فاز جامد مغناطیسی - که در آن برای فاز جامد از ذرات مغناطیسی استفاده شده و میدان مغناطیسی به‌عنوان نیروی جداکننده به‌کار می‌رود - یک روش مناسب و نسبتاً جدید و به‌سرعت در حال پیشرفت است [۱۲]. مواد مغناطیسی نانو ساختار به‌عنوان جاذب در مقایسه با سایر جاذب‌های رایج دیگر که ابعادی در حد میکرومتر دارند، از برتری‌هایی مانند مساحت حجم به سطح بسیار بالا و مسافت نفوذ کوتاه برخوردار است. این ویژگی‌ها منجر به افزایش ظرفیت استخراج و در نتیجه دستیابی به بازدهی بالاتر می‌شود. برتری دیگری که جاذب‌های مغناطیسی نانو ساختار به همراه دارد، جذب به‌وسیله یک میدان مغناطیسی خارجی است که منجر به تسهیل در استخراج نمونه‌ها برای آنالیزهای بعدی می‌شود. به‌عبارت دیگر، با استفاده از این روش، نیاز به سانتریفیوژ و صاف کردن نمونه‌ها بعد از مرحله استخراج برطرف می‌شود. شاید این ویژگی، مهم‌ترین برتری نانو ساختارهای مغناطیسی نسبت به دیگر ترکیبات مورد استفاده باشد [۱۳]. روش HPLC، به‌دلیل توانایی‌های ویژه در جداسازی اجزای نمونه‌های آبی پیچیده با قدرت جداسازی بسیار بالا می‌تواند روش مناسبی برای آنالیز داروها به‌شمار آید [۱۴]. از برتری‌های این روش می‌توان به عدم نیاز به فرایند مشتق‌سازی، حجم کم نمونه برای انجام آنالیز و عدم تخریب نمونه پس از جداسازی اشاره کرد. داروها با استفاده از روش‌های سریع و دقیق ایمونولوژیک نیز قابل اندازه‌گیری هستند، اما در هر بار آزمایش تنها می‌توان یک ترکیب را تعیین مقدار کرد. این در حالی است که با استفاده از روش HPLC می‌توان تعیین مقدار داروهای گوناگون و متابولیت‌های آن‌ها را به‌صورت هم‌زمان انجام داد [۱۵]. استفاده از روش‌های سیستماتیک در HPLC به‌عنوان روشی بسیار کارا برای رسیدن به این منظور می‌تواند برای توصیف اثر عامل‌های مؤثر بر بازداری و گزینش‌پذیری بسیار مفید باشد. این روش‌ها، می‌توانند شرایط بهینه جداسازی‌ها را با صرف کمترین وقت و هزینه پیش‌بینی کنند. در این میان، به‌منظور بهبود فرایند جداسازی، بهینه‌سازی شاخص‌های مؤثر بر آزمایش ضروری به‌نظر می‌رسد.

به‌طور کلی، دو روش کلی به‌منظور بهینه‌سازی و بررسی اثر شاخص‌های مختلف بر جداسازی‌های سوانگاری (کروماتوگرافی) شامل روش‌های سنتی یک عامل در یک زمان و روش‌های کمومتریک وجود دارد. روش‌های متداول بهینه‌سازی، شامل مطالعه هر شاخص به‌صورت مجزا است. این نوع روش‌های بهینه‌سازی منجر به افزایش تعداد آزمایش‌ها و در نتیجه، افزایش مصرف مواد شیمیایی و ایجاد آلودگی‌های زیست‌محیطی می‌شود و در نتیجه با افزایش هزینه و زمان همراه است. علاوه بر این، در روش‌های سنتی، همکنش بین شاخص‌ها نادیده گرفته می‌شود [۱۶]. اما، روش‌های کمومتریک فنونی را برای در نظر گرفتن برهمکنش‌ها و در عین حال کاهش تعداد آزمایش‌های لازم به‌منظور دستیابی به شرایط بهینه جداسازی‌های کروماتوگرافی ارائه می‌دهد [۱۴]. گزارش‌های زیادی از آنالیز داروهای ضد صرع و متابولیت‌های آن‌ها همراه با سایر داروها به‌وسیله کروماتوگرافی مایع در دسترس است. کوشیدا و همکاران در سال ۱۹۸۳ میلادی مخلوطی از یک کلرامفنیکول^۱ و داروهای ضد صرع را با HPLC جداسازی کردند [۱۷]. مطالعه‌های دیگری نیز در زمینه جداسازی مخلوط داروهای ضد صرع مانند استامینوفن، تئوفیلین، کافئین، کلرامفنیکول و نیز مخلوط سداتیوها و هایپنوتیک‌ها با استفاده از HPLC انجام شده است [۱۸-۱۹]. پژوهشگران دیگر نیز HPLC را، روشی سریع به‌منظور اندازه‌گیری داروهای ضد صرع و متابولیت‌های آن‌ها به‌صورت هم‌زمان در نمونه‌های سرم خون [۲۴-۲۰]، ادرار و بافت مغزی [۲۶-۲۵]، بزاق و پلاسما [۲۶] با استفاده از روش استاندارد داخلی گزارش کرده‌اند. در سال ۱۹۹۹ میلادی نیز بهینه‌سازی شرایط جداسازی ۵ داروی ضد صرع با روش HPLC فاز معکوس (RP-HPLC) با تغییر pH و درصد متانول در فاز متحرک هیدروارگانیک با روش یک عامل در یک زمان، بررسی و ارزیابی شده است [۲۷]. آنچه کل این مطالعات را تا اندازه‌ای از هم جدا می‌سازد، تفاوت آن‌ها در شیوه کار به‌ویژه نوع فاز متحرک و نحوه استخراج داروها از بافت نمونه است. به‌هرحال، آنچه که مهم به‌شمار می‌رود، به‌دست آوردن کوتاه‌ترین زمان بازداری در کنار جداسازی مناسب داروها از یکدیگر و اندازه‌گیری حساس آن‌ها با صرف زمان و هزینه پایین است. در این مقاله نانو ساختار و نحوه تهیه آن‌ها و کاربرد آن‌ها به‌عنوان نانو جاذب‌های کروماتوگرافی به‌منظور اندازه‌گیری داروهای ضد صرع بحث و بررسی می‌شود.

1. C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅

۲. استخراج داروهای ضد صرع

چنان‌که اشاره شد، از نظر اختلالات عصبی، صرع یکی از شایع‌ترین بیماری‌های این دسته‌بندی است؛ به‌طوری‌که با تشنج‌های پراکنده مشخص می‌شود. داروهای متعددی از جمله والپروئیک اسید، فنوباربیتال، لوتیراستام و پره‌گابالین به‌منظور کاهش دفعات تشنج‌های صرع استفاده شده‌است [۲۸-۳۰]. یکی از محل‌های اثر داروهای ضد صرع، ادرار است. با توجه به غلظت ناچیز این داروها و اثرات بافت قابل توجه در نمونه ادرار، شناسایی دقیق و حساس آن‌ها در نمونه‌های ادرار بسیار چالش برانگیز است. بنابراین، نمونه‌های ادرار محل مناسبی برای آزمایش‌های اندازه‌گیری داروهای ضد صرع به‌شمار می‌رود [۳۱-۳۴]. اما، تعیین داروهای مورد نظر در سطوح کمیاب هنوز امری چالش برانگیز است. این مشکل ممکن است ناشی از حجم و یا اثر بافت نمونه باشد. بنابراین، یک روش آماده‌سازی نمونه برای غلبه بر این محدودیت‌ها قبل از تزریق نمونه‌ها به دستگاه کروماتوگرافی ضروری است. علاوه بر این، تزریق مستقیم نمونه‌های زیستی مانند ادرار به GC/MS می‌تواند مشکلات زیادی از جمله تغییر در زمان ماند و انتخاب ستون ایجاد کند و در نتیجه عملکرد ستون را از بین ببرد. میکرواستخراج فاز جامد پراکنده^۱ (DSPME) به‌عنوان یک روش آماده‌سازی نمونه، روشی بسیار مناسب است؛ زیرا با این روش مراحل استخراج، پیش‌غلظت و جداسازی به‌طور هم‌زمان در زمان بسیار کوتاهی انجام می‌شود [۳۵]. DSPME یک عملیات ساده براساس انتقال جاذب مناسب در محلول نمونه و پراکندگی آن در محلول نمونه به‌منظور استخراج آنالیت است. برای استخراج موفق آنالیت، تعدادی از متغیرهای حیاتی، از جمله آماده‌سازی جاذب، پراکندگی و شگردهای جداسازی باید در نظر گرفته شود. برهمکنش صحیح جاذب با آنالیت، منجر به استخراج آنالیت مناسب از محلول نمونه می‌شود و انتخاب جاذب مناسب، آن را تبدیل به جزء ضروری روش DSPME می‌کند [۳۶-۳۹]. هم‌چنین، عدم برهمکنش جاذب با گونه‌های مداخله‌گر در محلول نمونه می‌تواند اثرات بافت نمونه را کاهش و گزینش‌پذیری روش را افزایش دهد. معمولاً از سه روش، شامل هم‌زدن مغناطیسی، هم‌زدن گردابی و امواج فراصوت به‌منظور پراکنده کردن جاذب در محلول نمونه استفاده می‌شود. بدیهی است که وقتی جاذب به‌طور کامل در محلول نمونه پراکنده می‌شود، سطح

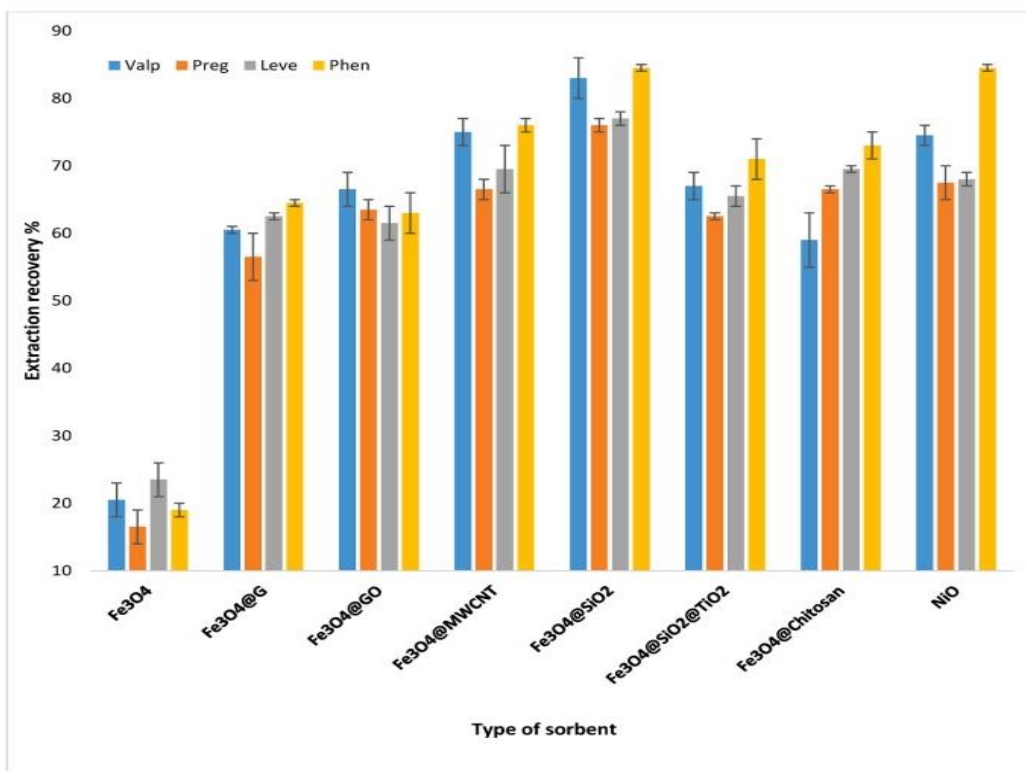
1. Dispersive Solid Phase Microextraction

جاذب افزایش می‌یابد. بنابراین، میزان مصرف جاذب و زمان استخراج بسیار کم می‌شود. نانوذرات مغناطیسی بر پایه عنصر آهن مغناطیسی به‌دلیل سنتز ساده، میدان مغناطیسی قوی، زیست‌سازگاری و عامل‌سازی ساده، بیشترین کاربرد را به‌منظور تهیه جاذب مغناطیسی برعهده دارد [۴۰-۴۲]. یکی از محدودیت‌های نانوذرات Fe_3O_4 مغناطیسی، تجمع ذرات به‌دلیل خواص مغناطیسی آن‌ها و کاهش سطح آن‌ها برای استخراج آنالیت است [۴۳]. در نتیجه، پوشاندن سطح نانوذرات Fe_3O_4 مغناطیسی با ترکیبات مناسب، تمایل آن‌ها را به تجمع کاهش می‌دهد و گزینش‌پذیری جاذب را برای استخراج آنالیت بهبود می‌بخشد. برای این منظور، می‌توان از دو روش برای ایجاد پوشش‌های شیمیایی و فیزیکی استفاده کرد. فرایند پوشش شیمیایی، منجر به تشکیل پیوند شیمیایی بین ترکیب پوشش داده‌شده و نانوذرات Fe_3O_4 مغناطیسی می‌شود. در روش پوشش فیزیکی، یک ماده به‌طور هم‌زمان در منافذ نانوذرات Fe_3O_4 مغناطیسی رسوب می‌کند. جاذب ایجادشده با روش پوشش شیمیایی، البته پایدارتر از جاذب ایجادشده در روش پوشش فیزیکی است [۴۴-۴۵]. با استفاده از میکرواستخراج فاز جامد پراکنده به‌کمک حلال (SA-DSPME)، تعدادی داروی ضد صرع (AEDs) از جمله والپروئیک اسید، فنوباربیتال، لوتیراستام و پره‌گابالین به‌وسیله جاذب‌های مناسب استخراج شده‌اند. SA-DSPME جدید توسعه‌یافته، زمان استخراج (زمان فراصوت) را با پخش کردن جاذب در یک حلال مناسب قبل از تزریق آن به محلول نمونه برای استخراج آنالیت‌ها کوتاه می‌کند. علاوه بر این، روش طراحی مرکب مرکزی برای بهینه‌سازی روش سطح پاسخ برای عواملی که SA-DSPME را برای استخراج آنالیت تحت تأثیر قرار می‌دهند، استفاده شده‌است. برتری‌های این روش شامل سادگی استفاده، اثربخشی استخراج بالا، زمان آنالیز قابل مدیریت و مصرف کم نمونه و حلال آلی است. یک کروماتوگرافی گازی مجهز به آشکارساز جرمی (MS) به‌منظور اندازه‌گیری هم‌زمان والپروئیک اسید، فنوباربیتال، لوتیراستام و پره‌گابالین استفاده شده‌است. حالت تشخیص MS ابتدا در حالت اسکن کامل (در محدوده m/z ۵۵۰-۵۰) برای شناسایی آنالیت‌های هدف انجام شد و سپس، به‌منظور دستیابی به بالاترین حساسیت ممکن، کمی‌سازی آنالیت‌ها انجام گرفت [۴۶-۴۸]. عوامل متعددی بر کارایی استخراج دارو با روش SADSPME تأثیر

می‌گذارد. اثرات آن‌ها با استفاده از روش یک عامل در یک زمان و روش بهینه‌سازی چندمتغیره ارزیابی شده‌است. سه عامل شامل نوع جاذب، حلال پخش‌کننده و حلال استخراج‌کننده با استفاده از روش یک عامل در یک زمان و سایر عوامل با روش بهینه‌سازی چندمتغیره بررسی شده‌است. نوع جاذب با ایجاد فعل و انفعالات مناسب با آنالیت در فرایند SA-DSPME اثرات زیادی بر استخراج داروها دارد. در این مطالعه، نانوذرات مغناطیسی آهن Fe_3O_4 ، گرافن $Fe_3O_4@$ ، $Fe_3O_4@MWCNTs$ ، $Fe_3O_4@SiO_2@TiO_2$ ، $Fe_3O_4@SiO_2$ ، $Fe_3O_4@Chitosan$ و NiO به‌عنوان جاذب انتخاب و در استخراج AED استفاده شد. نتایج در شکل (۱) ارائه شده‌است. براساس این شکل، مشخص است که نانوساختارهای مغناطیسی $Fe_3O_4@SiO_2$ بالاترین بازدهی استخراج را نسبت به AED از خود نشان داده‌اند. این امر ممکن است به دلیل سازوکار دوگانه جذب AEها بر روی $Fe_3O_4@SiO_2$ مغناطیسی باشد. هم‌چنین، به دلیل تداخل زیاد جاذب تهیه‌شده با روش سل-ژل، آنالیت می‌تواند به‌درون حفره‌های جاذب نفوذ داشته‌باشد [۴۹].

۳. بنزودیازپین‌ها^۱

بنزودیازپین‌ها به‌طور گسترده برای درمان بی‌خوابی، صرع و اضطراب استفاده می‌شوند [۵۱ و ۵۰]. ۱،۴-بنزودیازپین‌ها شامل دیازپام، نوردیازپام، تمازپام و اگزاپام همگی عمدتاً متابولیزه و قابل تبدیل هستند و به‌صورت اگزاپام و اگزاپام گلوکورونید دفع می‌شوند. سایر ترکیبات نیز به‌صورت پیش‌دارو است و از راه دیازپام، نوردیازپام و تمازپام به اگزاپام متابولیزه می‌شوند. با این حال، بنزودیازپین‌ها می‌توانند در صورت استفاده طولانی‌مدت باعث اختلالات شناختی شوند؛ اما هم‌چنین پس‌از تجویز یک دوز، اختلالاتی در حافظه و عملکرد روانی حرکتی ایجاد می‌شود [۵۲]. بنزودیازپین‌ها به‌طور گسترده در موارد پزشکی قانونی و بالینی به‌کار می‌رود؛ بنابراین، تعیین مشخصات و کمیت آن‌ها در نمونه‌های حقیقی از اهمیت زیادی برخوردار است [۵۳]. تاکنون، روش‌های مختلف استخراج موفق به‌منظور آنالیز داروها در مایعات زیستی استفاده شده‌است. باین‌حال، به دلیل پیچیدگی نمونه‌های زیستی و وجود آنالیت‌ها در سطوح کمیاب، یک مرحله آماده‌سازی نمونه قبل از آنالیز نهایی لازم



شکل ۱. تأثیر نوع جاذب بر استخراج AED با روش SA-DSPME [۲۸].

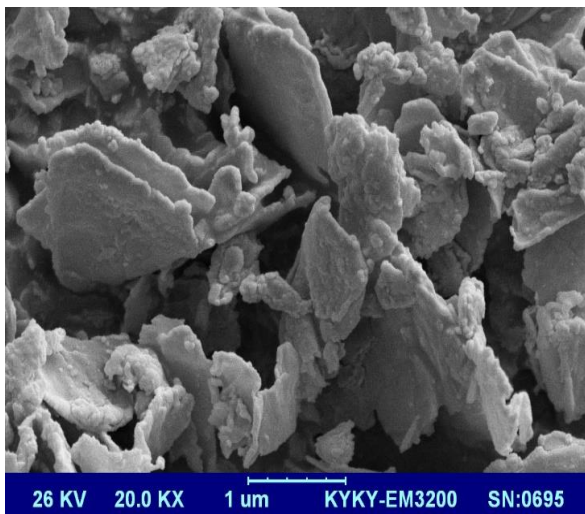
Figure 1. Effect of adsorbent type on AED extraction by SA-DSPME method [28].

برهنه به مدت ۱۵ دقیقه در محلول (1.0 M) NaOH قرار داده شد. هسته‌زایی با غوطه‌وری فیبر فعال شده در محلول (ZnCl₂) ۰/۳۰ مولار به مدت ۱۰ دقیقه انجام و سپس تحت دمای °C ۱۲۰ نگهداری شد. فرایند هسته‌زایی سه مرتبه برای تشکیل یک سطح یک‌نواخت روی سیلیس ذوب شده به وسیله هسته ZnO انجام شد [۶۷ و ۶۸]. این فیبر به عنوان نانومیله ZnO SPME (ZNR) برای استخراج داروها و همچنین به عنوان بستر برای تهیه فیبر ZGNC SPME استفاده شد. در مرحله سوم، پودر GO (۰/۱۰ گرم) براساس روش هامر^۱ اصلاح شده [۶۹] سنتز شد. در محلول ZnO مورد استفاده در مرحله قبل برای سنتز الیاف SPME نانومیله ZnO استفاده شد. سپس، فیبر SPME نانومیله روی اکسید تهیه شده به مدت ۲ ساعت در محلول در دمای °C ۹۰ به صورت آویزان قرار داده شد. در نهایت، الیاف نانوکامپوزیت ZnO-GO با آب مقطر در حمام اولتراسونیک شسته و در دمای اتاق خشک شد. استخراج داروهای مورد نظر از نمونه ادرار به روش مستقیم SPME انجام شد. برای این منظور ۵/۰ mL از نمونه ادرار به یک ویال ۱۰ mL افزوده شد. نمونه با آنالیت‌های هدف به غلظت نهایی ۵۰ µg در لیتر رسید. یک نوار همزن مغناطیسی در ویال قرار گرفت و سپس pH تنظیم شد. در نهایت NaCl به محلول اضافه و با درپوش آلومینیومی محکم بسته شد. فیبر ZGNC SPME به سرنگ SPME متصل و سپس در محلول نمونه غوطه‌ور شد. استخراج در دمای اتاق انجام و سرعت هم‌زدن ۲۵۰ دور در دقیقه اعمال شد. پس از استخراج، داروهای جذب شده با وارد کردن فیبر ZGNC SPME در محل تزریق GC به صورت حرارتی واجذب شد. برای به دست آوردن حداکثر بازده استخراج، روش طراحی مرکب مرکزی (CCD) برای طراحی آزمایش و روش بهینه‌سازی چندمتغیره به منظور بهینه‌سازی هم‌زمان مشخصه‌های استخراج استفاده شد. pH نمونه در محدوده ۴/۰-۱۰/۰ با افزودن محلول NaOH (0.50 M) و HCl (0.50 M) تنظیم شد. قدرت یونی محلول نمونه با افزودن مقادیر مختلف NaCl در محدوده ۰-۳۰٪ (w/v) بررسی شد، در حالی که زمان استخراج در محدوده ۱۰-۳۰ دقیقه متغیر بود. واجذب حرارتی داروها در زمان‌های مختلف بین ۵ تا ۱۵ دقیقه انجام شد. باتوجه به این که برخی از داروها دارای اتصال پروتئینی بالایی در بافت‌های بیولوژیکی هستند، تری کلرواستیک اسید، پرکلریک اسید یا متانول معمولاً در

1. Hummers Method

است. مرحله آماده‌سازی نمونه معمولاً پرزحمت، طاقت‌فرسا و زمان‌بر است. روش‌های استخراج مینیاتوری مانند میکرواستخراج فاز جامد (SPME) به طور گسترده به عنوان رویکردهای آماده‌سازی مؤثر برای آنالیز داروهای مختلف در نمونه‌های زیستی استفاده شده است [۵۴-۶۰]. الیاف تجاری SPME با پوشش‌های پلیمری که به صورت فیزیکی روی سیلیس ذوب شده پوشانده شده است، در استخراج داروها استفاده می‌شود. اما این الیاف، پایداری حرارتی و شیمیایی مطلوبی ندارد. برای غلبه بر این مشکلات، اصلاح پوشش‌های الیافی برای ارائه الیاف جدید SPME بررسی شده است. نانوصفحات گرافن اکسید (GO) دارای مساحت سطح بالا و همچنین گروه‌های عاملی حاوی اکسیژن فراوان است، به طوری که مکان‌های جذب و در نتیجه بازدهی استخراج را به طور فوق‌العاده‌ای افزایش می‌دهد. این خواص، شیمی دانان را تحت تأثیر قرار داد تا از GO به عنوان جاذب در SPME استفاده کنند. تا به حال، GO کاهش یافته و چارچوب آلی مولکولی GO- به ترتیب برای استخراج استرهای فورفورال و فتتالیک اسید استفاده شده است [۶۲ و ۶۱]. علاوه بر این، GO در ترکیب با پلیمرهای مختلف مانند پلی‌آنیلین- پلی‌پیرول-GO، پلی‌اکسی‌اتیلن-GO و گرافن- پلی‌انیلین سولفون شده به عنوان جاذب در SPME برای استخراج ترکیبات فرار استفاده شده است [۶۵-۶۳]. کامپوزیت GO و اکسیدهای فلزی می‌تواند خواص مکانیکی، شیمیایی و فیزیکی GO را به عنوان جاذب جدید برای SPME بهبود بخشد. در این مطالعه، نانوکامپوزیت ZnO-GO به عنوان یک فیبر جدید SPME با سطح بالا برای استخراج ترکیبات قطبی سنتز شده است. یک روش SPME غوطه‌وری مستقیم و به دنبال آن کروماتوگرافی گازی با آشکارساز یونیزاسیون شعله به منظور ردیابی دیازپام و اگزازپام در نمونه‌های ادرار استفاده شده است [۶۶]. در این مطالعه، اگزازپام و دیازپام در غلظت ۵۰۰۰ گرم بر لیتر در متانول، به عنوان محلول‌های استاندارد تهیه و در دمای °C ۴ نگهداری شد. رشد نانوکامپوزیت ZnO-GO بر روی سطح فیبر سیلیس ذوب شده از راه روش هیدروترمال در سه مرحله متوالی انجام شد. ابتدا فیبر سیلیس ذوب شده به طول ۴۰ mL برش داده شد. ۱۰ mL از پوشش پلی‌آمید آن با خیساندن در استون به مدت ۱۰ دقیقه برداشته و سپس به ترتیب با اتانول و آب مقطر شسته شد. به منظور فعال کردن سطح، فیبر سیلیکا ذوب شده

در فرایند دیگری، pH محلول روی کلرید (M ۰/۰۲) با استفاده از محلول آمونیاک، بر روی ۱۱/۷ تنظیم شد. رشد هسته‌های روی اکسید روی فیبر سیلیکای ذوب‌شده آماده‌شده در دمای °C ۹۵ در یک کوره دنبال شد. شکل (۳-a) نانومیله‌های ZnO را بر روی فیبر سیلیس ذوب‌شده نشان می‌دهد که با قطر متوسط ۷۰ نانومتر و طول بین ۴۰۰ تا ۵۰۰ نانومتر در یک راستا قرار دارند. طیف XRD، وجود نانومیله‌های شش‌ضلعی ZnO را بر روی فیبر سیلیس ذوب‌شده تأیید می‌کند (شکل ۴). پودر GO به اندازه ۰/۱۰ گرم به محلول ZnO اضافه شد و فرایند اختلاط به وسیله یک نوار همزن در دمای °C ۹۰ در حمام روغن رخ داد. تصویر SEM از ZGNC شکل (۳-b) پوشش کامل نانومیله‌های ZnO را به وسیله نانوصفحات GO با ضخامت ۳۰ تا ۴۰ نانومتر نشان می‌دهد. شکل (۵) الگوی XRD را به طور جداگانه نشان می‌دهد. با توجه به وجود گروه‌های عاملی قطبی فراوان در سطح نانوصفحات GO، آن‌ها به شدت به نانومیله‌های روی اکسید متصل شدند، به طوری که پس از ۵۰ استخراج متوالی کاهش قابل توجهی در راندمان استخراج فیبر ZGNC SPME مشاهده نشد (شکل‌های ۵، ۶) و (۷). این مشاهدات پایداری شیمیایی و مکانیکی خوب فیبر ZGNC SPME را تأیید می‌کند.



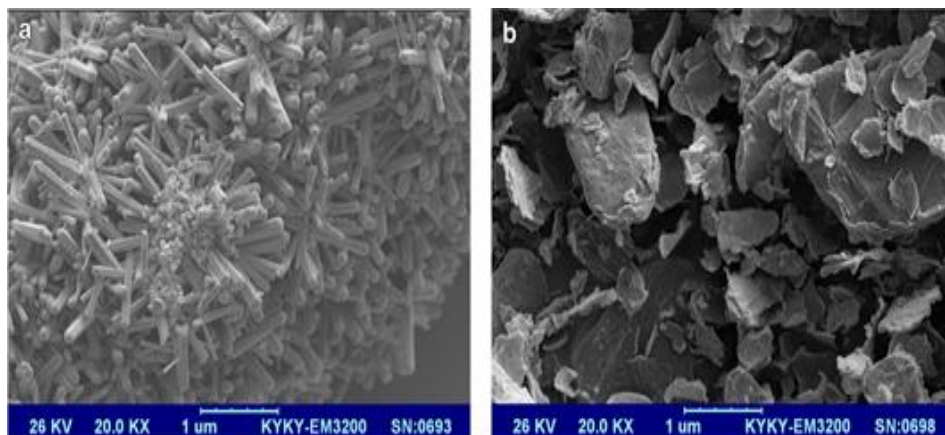
شکل ۲. تصویر SEM از فیبر ZGNC سنتز شده در حضور $ZnCl_2$ و پودر GO [۷۳].

Figure 2. SEM image of the synthesized ZGNC fiber at the presence of $ZnCl_2$ and GO powder [73].

نمونه‌های خون یا ادرار اضافه می‌شوند تا اثر بافت و گران روی را کاهش دهند [۷۰]. به منظور آنالیز نمونه‌های حقیقی، نمونه ادرار از بیماری عصبی که هر شب قرص دیازپام ۱۰ mg همراه با گاباپنتین مصرف می‌کردند، تهیه شد. پس از پروتئین‌زدایی نمونه با افزودن متانول، استخراج داروها و متابولیت‌ها به وسیله فیبر ZGNC SPME در شرایط بهینه به سیلیس ذوب‌شده انجام شد. شکل و اندازه نانوساختارهای روی اکسید در دمای متوسط کنترل شد. بررسی‌ها نشان داد که نانوساختارهای روی اکسید می‌تواند به عنوان واسطه مناسب بین GO و فیبر سیلیس ذوب‌شده استفاده شود. در پژوهش‌های قبلی، مشخصه‌های مؤثر بر کنترل شکل ساختارهای نانوساختارهای روی اکسید به صورت تئوری و تجربی با روش هیدروترمال بر روی فیبر SPME بررسی شده است [۶۸ و ۷۱، ۷۲]. دو مشخصه شامل pH و غلظت نمک روی به عنوان مشخصه‌های اصلی تأثیرگذار بر ریختمان نانوساختارهای روی اکسید گزارش شد. پژوهش‌ها در مورد سنتز نانوکامپوزیت ZnO-کیتوسان نشان می‌دهد که غلظت کیتوسان، شکل و اندازه نانوساختارهای روی اکسید را به عنوان انرژی تثبیت میدان لیگاند کنترل می‌کند [۷۲].

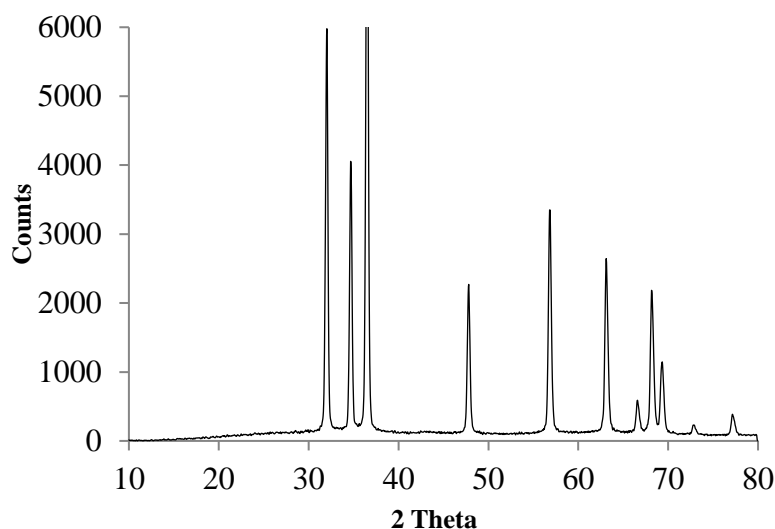
۳-۱ بررسی نتایج

GO یک ماده سه‌بعدی بر پایه کربن است که دارای مساحت سطح بالا و گروه‌های عاملی حاوی اکسیژن زیادی است که آن را به عنوان جاذب برای روش SPME مناسب می‌کند. به دلیل بارهای منفی روی GO و فیبر سیلیس ذوب‌شده، اتصال آن‌ها غیرممکن است. از سوی دیگر، ZnO نانوماده‌ای است که به راحتی می‌توان آن را با استفاده از روش هیدروترمال سنتز و به هم متصل کرد. شکل (۲) عدم وجود نانومیله‌های روی اکسید را، در سطح فیبر SPME نشان می‌دهد. به نظر می‌رسد رقابتی بین هسته‌های ZnO و نانوصفحات GO وجود دارد. شکل (۲) نشان می‌دهد که نانوصفحات GO هسته‌های روی اکسید روی فیبر سیلیس ذوب‌شده را می‌پوشانند؛ در حالی که هسته‌های روی اکسید در سطح فیبر سیلیس ذوب‌شده رشد نکرده‌اند. استفاده از فیبر SPME، اتصال ضعیف GO را بر روی فیبر سیلیس ذوب‌شده نشان داد. نتایج حاکی از رشد فرایند نانومیله‌های روی اکسید و اتصال نانورق‌های GO است [۷۳].



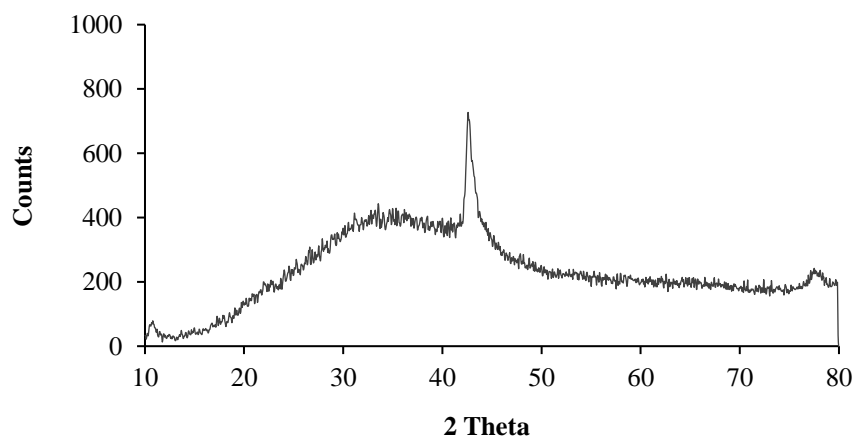
شکل ۳. (a) تصویر SEM از رشد نانومیله‌های ZnO بر روی سطح فیبر سیلیس ذوب‌شده،
 (b) تصویر SEM از نانوکامپوزیت ZnO-GO بر روی فیبر سیلیس ذوب‌شده [۷۳].

Figure 3. (a) SEM image of the growth ZnO nanorods on the surface of fused silica fiber,
 (b) SEM image of ZnO-GO nanocomposite on the fused silica fiber [73].



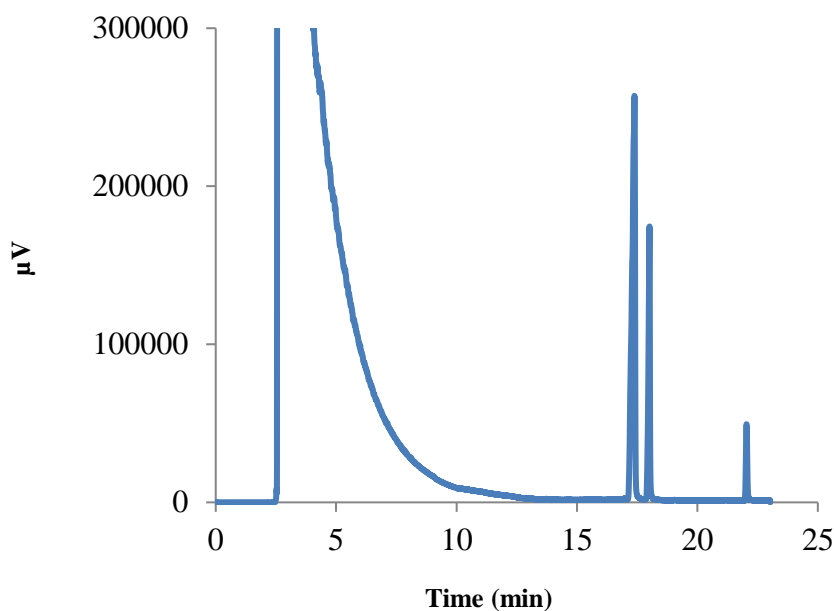
شکل ۴. الگوی XRD نانومیله‌های هگزاگونال ZnO بر روی سطح فیبر سیلیس ذوب‌شده [۷۳].

Figure 4. XRD graph of ZnO hexagonal nanorods on the fused silica fiber [73].



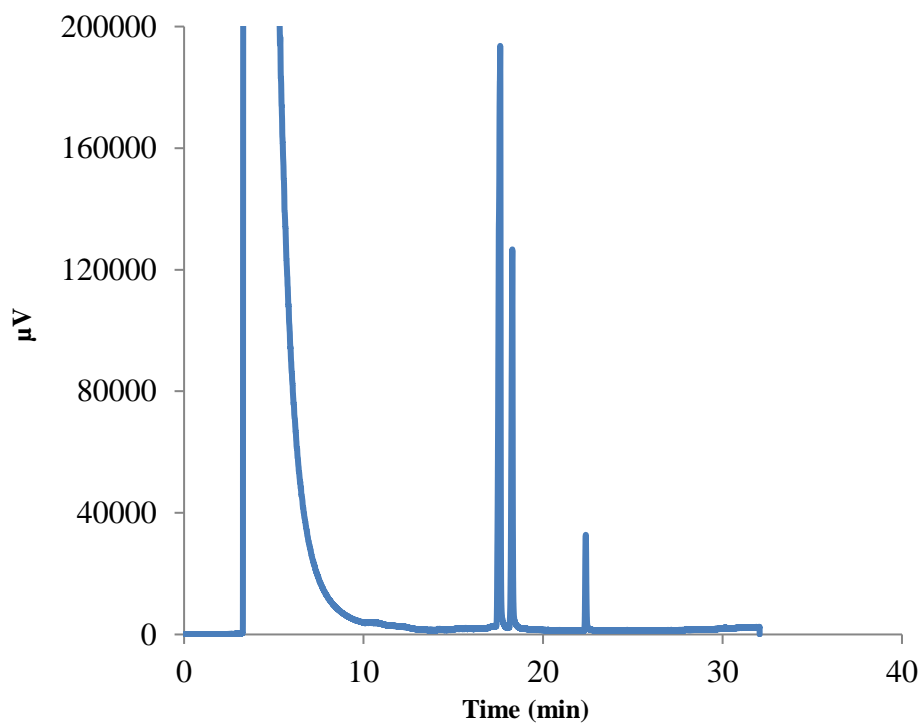
شکل ۵. الگوی XRD نانوصفحات گرافن [۷۳].

Figure 5. XRD pattern of GO nano sheets [73].



شکل ۶. اولین کروماتوگرام حاصل از استخراج دیازپام، اکسازپام و استاندارد داخلی به وسیله فیبر ZGNC SPME در نمونه ادرار [۷۳].

Figure 6. The first chromatogram of extraction of diazepam, oxazepam and internal standard by ZGNC SPME fiber from urine sample [73].



شکل ۷. پنجاهمین کروماتوگرام حاصل از استخراج دیازپام، اکسازپام و استاندارد داخلی به وسیله فیبر ZGNC SPME در نمونه ادرار [۷۳].

Figure 7. The 50th chromatogram of extraction of diazepam, oxazepam and internal standard by ZGNC SPME fiber from urine sample [73].

یک فیبر SPME نانوکامپوزیت ZnO-GO (ZGNC) با مساحت سطح بالا با استفاده از روش هیدروترمال در دمای متوسط و بدون استفاده از حلال‌های آلی خطرناک سنتز شد. علاوه بر این، روش سنتز هیدروترمال امکان تهیه بیش از ۵۰ فیبر را به طور هم‌زمان فراهم می‌کند. فیبر ZGNC با موفقیت برای استخراج و تعیین دپازام و اگرازپام در نمونه‌های ادرار و پس از آنالیز GC-FID استفاده شد. اثر متغیرهای مختلف بر راندمان استخراج به طور هم‌زمان با استفاده از روش طراحی آزمایش و سطح پاسخ مطالعه شد. تحت شرایط بهینه، محدوده دینامیکی خطی گسترده و LOD های کم برای آنالیت‌ها به دست آمد. هم‌چنین، پایداری شیمیایی و حرارتی بالای الیاف SPME ZGNC در طول استخراج بنزودیازپین‌ها از نمونه‌های ادرار مشاهده شد، در حالی که نتایج نشان داد که پس از ۵۰ آزمایش متوالی، کاهش قابل توجهی در راندمان استخراج آنالیت‌ها مشاهده نشد. توانایی استخراج فیبر ZGNC SPME با الیاف ZNR SPME، GO SPME و الیاف PDMS-SPME تجاری موجود مقایسه شد. نتایج نشان داد که فیبر ZGNC SPME نسبت به سایر فیبرها برتری بالایی دارد. علاوه بر این، این روش سازگار با محیط زیست و سریع بود. در نتیجه، می‌توان آن را به عنوان جای‌گزین مناسبی برای آنالیز ردیابی بنزودیازپین‌ها در نمونه ادرار معرفی کرد [۷۳].

۴. والپروئیک اسید^۱

نانوکامپوزیت‌ها ترکیباتی با ساختار جامد است به طوری که در آن‌ها فاصله بین فازها از ابعادی با مقیاس نانو و شکل کلی یک ماتریس معدنی در فاز آلی یا بالعکس از یک ماتریس آلی در فاز معدنی تشکیل شده است. نانوکامپوزیت‌ها می‌تواند ویژگی‌های خاصی را مانند خواص شیمیایی، مکانیکی، الکتریکی، نوری و کاتالیزوری از خود نشان دهد. غشاهای نانوکامپوزیتی چنین شرایطی را برای نفوذ جزء مورد نظر فراهم می‌سازد و در عین حال، به عنوان یک عامل پیشگیرانه در برابر سایر اجزای نامطلوب عمل می‌کند [۷۴]. نانومواد دارای سطح ویژه بزرگی است و بنابراین، از بخش زیادی از مکان‌های فعال برای برهمکنش شیمیایی مناسب در دسترس برخوردار است. به‌تازگی، بسیاری از گروه‌های تحقیقاتی از نانومواد برای استخراج

آنالیت در آنالیزهای زیستی و شیمیایی استفاده کرده‌اند [۷۸ و ۸۱]. [۷۵]. نانومواد، برخلاف جاذب‌های معمولی، دارای مسیر انتشار کوتاه و سطح وسیع است؛ به طوری که ممکن است منجر به راندمان استخراج بالا و دینامیک استخراج سریع شود. در چند دهه گذشته، افزایش چشم‌گیری در ایجاد مواد نانومتخلخل جدید وجود داشته است. خاک رس‌های ستون‌دار و فراورده‌های کلسینه‌شده آن‌ها یکی از این موارد است که طرفدار پیدا کرده است [۷۹]. هیدروکسیدهای لایه‌دوگانه (LDHs) که به آن‌ها «رس آنیونی» و مواد شبه هیدروکسید نیز گفته می‌شود، دسته خاصی از مواد معدنی مصنوعی دوبعدی با ساختارهای لایه‌ای و یکی از رایج‌ترین میزبان‌های معدنی برای تشکیل کامپوزیت نانولایه هیبریدی آلی-معدنی یا به اصطلاح مواد نانوکامپوزیتی است [۸۰]. به منظور بهبود مستمر داروهای قوی‌تر و کنترل کیفیت آماده‌سازی‌های دارویی، آنالیز و ردیاب‌های دارویی بسیار مهم است. برای مطالعات فارماکوکینتیک و روشن شدن اثرات درمانی و سمی، اعتبارسنجی و تعیین حضور داروها در مایعات زیستی نیز بسیار مهم است. یک اسید چرب ساده با یک زنجیره هشت‌کربنی که به نام والپروئیک اسید، VPA شناخته می‌شود، دارای خواص ضد تشنجی منحصربه‌فردی است و عموماً فاقد اثرات نامطلوب بر روی سامانه عصبی مرکزی است. این دارو به طور خاص در درمان تشنج‌های غایب، تونیک-کلونیک و میوکلونیک و هم‌چنین انواع اختلالات تشنج بالینی به طور کلی مؤثر است [۸۱]. این دارو برای درمان صرع گراند‌مال و صرع پتی‌مال^۲ که در زنان شایع‌تر است و معمولاً کودکان بین ۶ تا ۱۴ سال را تحت تأثیر قرار می‌دهد، استفاده می‌شود. وقفه‌های کوتاه‌مدت چندثانیه‌ای معمولاً علائم این نوع صرع است که ممکن است تا مدت‌ها کسی متوجه آن نشود. در این شکل از صرع، بیمار بر روی زمین نمی‌افتد، بلکه برای مدت کوتاهی مکث می‌کند، در حالی که قبل از به هوش آمدن دوباره از محیط اطراف خود جدا می‌شود. به عقب و جلو پلک می‌زند، لب‌ها تکان خورده و چشم‌ها خیره می‌شوند. این دارو به طور مکرر همراه با سایر عوامل درمانی کمکی، در اطفال بیمار استفاده می‌شود. علاوه بر این، VPA^۳ به صورت تجربی برای درمان اختلالات روان‌پزشکی و اختلالات حرکتی مانند کره هانتینگتون استفاده می‌شود [۸۲].

2. Grand Mal and Petit Mal Seizures
3. Valperic Acid

1. C₈H₁₆O₂

نظارت بر سطح VPA در سرم یا پلاسماهای بیمار زمانی که تغییراتی در دوز VPA رخ می‌دهد، امری ضروری است. تاکنون روش‌های مختلفی برای این منظور به کار رفته‌است. کروماتوگرافی گازی [۸۶-۸۳]، کروماتوگرافی مایع [۸۹-۸۶] و الکتروفورز موی‌رگی [۹۲-۹۰] روش‌های اصلی گزارش‌شده برای تعیین VPA است. اگرچه روش‌های HPLC به دلیل ماهیت فرار VPA اغلب آنالیز این دارو استفاده می‌شود، GC اغلب ارجح‌تر است و وضوح بالاتری را ارائه می‌کند [۹۳]. میکرواستخراج فاز جامد (SPME) یک روش بدون حلال برای استخراج آنالیت‌ها از انواع ماتریس‌ها با تقسیم آن‌ها بین یک نمونه مایع یا گاز و یک فاز ثابت بی‌حرکت است. در این روش، از یک راه‌اندازی بسیار ساده استفاده می‌شود و نیازی به ابزار دقیق اضافی نیست. این روش، در بسیاری از زمینه‌ها مانند آنالیز اجزای فرار در غذاها [۹۴]، گیاهان [۹۵] و در نمونه‌های زیستی [۹۶] به منظور تعیین داروها و متابولیت‌های مورد علاقه بالینی و دارویی استفاده شده‌است. راندمان استخراج SPME با توزیع آنالیت‌ها بین ماتریس و پوشش تعیین می‌شود. بنابراین، مهم‌ترین قسمت دستگاه SPME خود پوشش فیبر است. تا به امروز، تعدادی پوشش جدید به منظور استخراج انواع مختلف ترکیبات، علاوه بر الیاف SPME تجاری موجود، توسعه یافته‌است [۱۰۰-۹۷]. با این حال، این الیاف هنوز هم برخی از اشکالات را - مانند پایداری حرارتی و شیمیایی کمتر و هزینه بالاتر - نشان می‌دهند. از این رو، کاربرد آن‌ها تا حدی محدود شده‌است [۱۰۱]. در یک پژوهش، برای اولین مرتبه یک نوع جدید الیاف نانو ساختار SPME، کامپوزیت Zn/Al LDH-TiO₂ بر اساس روش سل-ژل سنتز شد. در این پژوهش، Al-(O-sec-Bu)₃ روی استات، متیل استواستات (MACAc)، ایزوپروپیل الکل (i-PrOH)، ۱-اکتانوئیک اسید (استاندارد داخلی)، تیتانیوم (IV) ایزوپروکسید (Ti-(O-i-C₃H₉)₃)، اتیل استات، سدیم کلرید، هیدروکلریک اسید، سدیم هیدروکسید و پودر والپروات سدیم خالص تهیه و محلول استاندارد سدیم والپروات (۱۰۰ mg/L) با حل کردن مقادیر مناسب در آب تهیه شد.

۴-۱ تهیه الیاف SPME با پوشش نانورق کامپوزیت

Zn/Al LDH-TiO₂

در این مطالعه، کامپوزیت Zn/Al LDH-TiO₂ لایه نازک نانورقه‌ای رشد یافته بر روی میله شیشه‌ای موی‌رگی (با قطر داخلی: ۰/۲۵ nm)

با روش سل-ژل تهیه شد. برای این منظور، ابتدا میله شیشه‌ای با i-PrOH و اتیل استات تهیه شد تا آلایندگی‌های روی سطوح آن حذف شود و سپس با متانول با درجه HPLC شست‌وشو داده شد. Al-(O-sec-Bu)₃ در i-PrOH حل و MACAc به عنوان عوامل تثبیت‌کننده به محلول حاصل اضافه شد. محلول در دمای اتاق به مدت ۱ ساعت به هم زده شد، تا محلول سل Al₂O₃ آماده شود. برای تهیه محلول، سل TiO₂، Ti-(O-i-C₃H₉)₃ در i-PrOH حل و سپس MACAc اضافه شد و حدود ۱ ساعت به هم زده شد. دو محلول به دست آمده مخلوط شد و به مدت ۱۰ دقیقه به هم زده شد تا محلول سل همگن تهیه شود. نسبت مولی اجزا در محلول نهایی Ti-(O-i-C₃H₉)₃:Al-(O-sec-Bu)₃:i-PrOH آب ۱:۲۰:۴^۱ بود. پس از تهیه محلول پوشش، بستر شیشه‌ای در آن غوطه‌ور شد و لایه TiO₂/Al₂O₃ به روش غوطه‌وری در دمای اتاق بر روی سطح زیرلایه شیشه تشکیل شد. سپس، بستر شیشه‌ای پوشش داده شده به مدت ۱۰ دقیقه در محلول آبی داغ (۹۵ °C) روی استات (۰/۱۵ مول در لیتر) غوطه‌ور شد. پس از خشک شدن در جریان هوا، بستر شیشه‌ای به مدت ۲۴ ساعت در آون با دمای ۷۰ °C خشک شد و سپس زیر عملیات حرارتی قرار گرفت. عملیات حرارتی به مدت یک ساعت در دمای ۴۰۰ °C و سپس ۳۰ دقیقه در آب یون‌زدایی شده (DW) انجام شد [۱۰۲].

نمونه سرم خون یک فرد سالم (بدون صرع) که از یک آزمایشگاه تشخیص طبی به دست آمده بود، به فلاسک حجمی ۱۰ mL منتقل و با مقدار مشخصی از VPA و ۱-اکتانوئیک اسید (استاندارد داخلی) با ۵ مول بر لیتر محلول سدیم کلرید رقیق شد. پس از تنظیم pH در ۱/۵، محلول به دست آمده به یک ویال ۱۵ mL حاوی یک نوار همزن مغناطیسی پوشش پلی‌تترا فلئورو اتیلن (PTFE) منتقل شد (ویال به ظروف شیشه‌ای کوچک گفته می‌شود که برای نگاه‌داری داروها به صورت مایع یا پودر استفاده می‌شود). ویال با سیتوم پلی‌تترا فلئورو اتیلن (PTFE) و در پوش آلومینیومی مهر و موم شده بود. پس از آن، ویال در یک حمام آب گرم شد (دما در ۵۰/۷۱ °C تنظیم شد) و با یک همزن مغناطیسی به هم زده شد. استخراج با قراردادن فیبر پیشنهادی در فضای سر نمونه به مدت ۱۰ دقیقه انجام شد. پس از استخراج، واجذب آنالیت در درگاه تزریق داغ (۲۵۰ °C) GC به مدت ۲ دقیقه انجام شد. برای نمونه‌های واقعی بیماران مبتلا به صرع،

آماده‌شده بر روی سیم فلزی پایدار نیست و می‌تواند به راحتی در طی فرایند استخراج یا تزریق شسته شود و در نتیجه، سطح شیشه برای رشد مستقیم فیلم نانوکامپوزیت Zn/Al LDH-TiO₂ مناسب است. بنابراین، میله شیشه‌ای برای تهیه الیاف SPME انتخاب شد [۱۰۲].

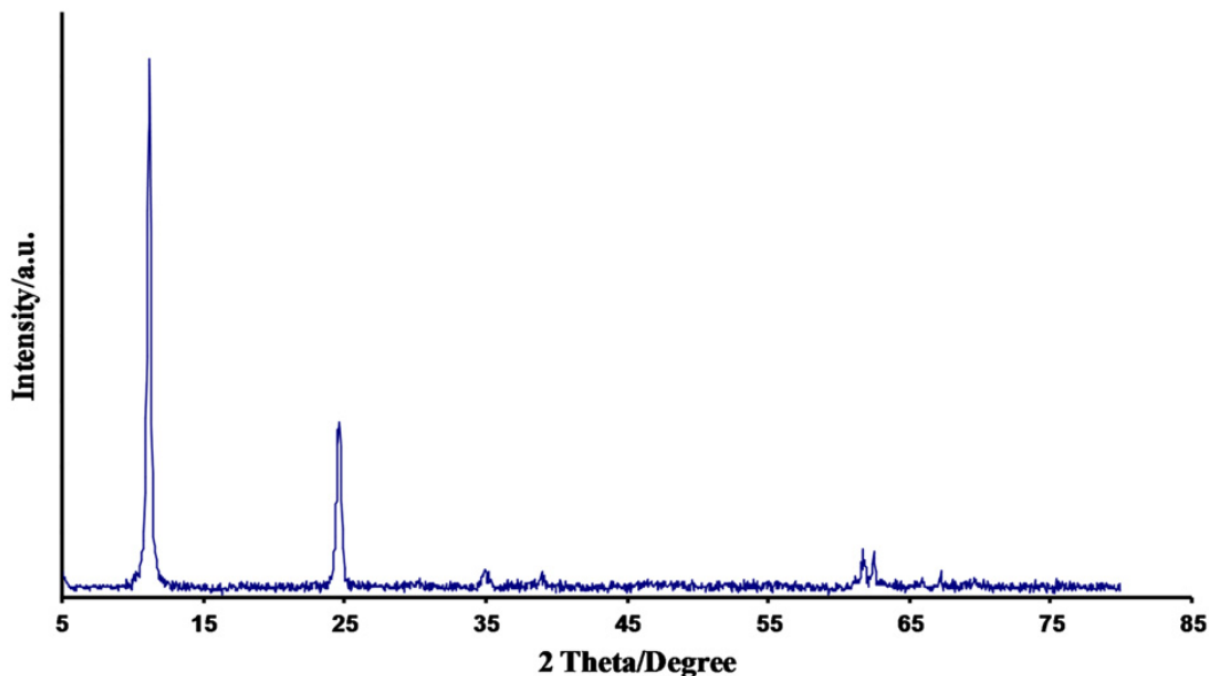
۳-۴ اثرات دما و زمان

دما یکی از عوامل مهمی است که بر تعادل استخراج به ویژه در حالت استخراج از فضای فوقانی تأثیر می‌گذارد. Headspace GC/MS از فضای فوقانی یک روش ویژه GC/MS است که به منظور اندازه‌گیری ترکیبات فرار استفاده می‌شود. در این روش، یک نمونه در یک ظرف نمونه برداری مهر و موم شده، زیر حرارت می‌رود و از بخار حاصل شده به منظور اندازه‌گیری، استفاده می‌شود. دماهای بالا بر ثابت توزیع آنالیت‌ها بین محلول نمونه و فضای اصلی تأثیر می‌گذارد؛ به طوری که باعث افزایش میزان انتقال جرم آنالیت‌ها از بافت نمونه به فاز اصلی می‌شود. از سوی دیگر، در دماهای بالا، ثابت توزیع آنالیت‌ها بر فضای فوقانی و فیبر تأثیر منفی می‌گذارد. بنابراین، انتخاب بهترین دمای استخراج به عنوان یک مشخصه بحرانی بسیار مهم است. ارزیابی اثر دما با تغییر دما از ۲۰ °C تا

همین روش بدون اسپایک کردن دارو انجام شد. در مورد فرمول بندی دارویی، محلول ۵ mg بر لیتر نمونه قرص و شربت با حل کردن مقادیر مناسب در آب تهیه و ریزا استخراج طبق روش انجام شد [۱۰۲].

۲-۴ بحث و بررسی نتایج

الگوی XRD نانوکامپوزیت نوارهای تیز و متقارن را نشان می‌دهد که از ویژگی‌های ترکیبات هیدروکسیدهاست مانند است و نشان می‌دهد که این ماده از یک فاز لایه‌ای به خوبی متبلور شده است [۱۰۳]. نتایج SEM نشان می‌دهد که کامپوزیت پوشش داده شده شامل تعداد زیادی نانوصفحات متقاطع و منحنی است که شبیه به بلوک‌های ساختمانی معماری صفحات LDH شش ضلعی در فیلم LDH است. ضخامت این صفحات حدود چند نانومتر و ابعاد جانبی آن از ۴۰۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر متغیر است. در تحقیقات اخیر، استفاده از پایه‌های فلزی مانند سیم فولادی ضد زنگ به عنوان پشتیبانی از الیاف SPME به دلیل دوام مکانیکی بالا ترجیح داده شده است. بنابراین، فیلم نانورق Zn/Al LDH-TiO₂ برای مقایسه بر روی میله شیشه‌ای و سیم فولادی ضد زنگ تهیه شده است. نتایج نشان داد که فیلم



شکل ۸. الگوی XRD کامپوزیت Zn/Al LDH-TiO₂ [۱۰۲].

Figure 8. XRD pattern of Zn/Al LDH-TiO₂ composite [102].

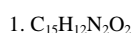
۷۰°C انجام شده است. مقدار داروی استخراج شده با افزایش دمای محلول تا ۵۰°C افزایش می‌یابد. در دماهای بالاتر از ۵۰°C بازده استخراج به‌طور چشم‌گیری کاهش می‌یابد. بنابراین، دمای ۵۰°C به‌عنوان بهترین دمای ریزاستخراج انتخاب شده است. در مورد زمان میکرواستخراج، زمان تابش‌دهی فیبر در فضای فوقانی نمونه‌ها یکی دیگر از مشخصه‌های مؤثر است که در محدوده ۱ تا ۲۰ دقیقه بررسی شده است. نتایج نشان داده است که مقدار آنالیت استخراج شده در مدت ۱۵ دقیقه به حداکثر رسید. لذا، به‌عنوان بهترین زمان استخراج انتخاب شد.

۴-۴ نتیجه‌گیری

در این مطالعه، پوشش جدیدی بر پایه کامپوزیت Zn/Al LDH-TiO₂ بر روی بستر شیشه‌ای تهیه شد. نتایج، یک ساختار نانورق لایه‌ای با ساختار شش‌ضلعی را تأیید کرده است. سپس، کاربرد پوشش پیشنهادی به‌عنوان ماده جاذب در ریزاستخراج فاز جامد ترکیبات آلی فرار قطبی بر روی والپروئیک‌اسید بررسی شده است. پس از بهینه‌سازی شرایط میکرواستخراج، فیبر پیشنهادی با موفقیت به‌منظور آنالیز دارویی درمانی VPA در سرم انسانی و کنترل کیفیت دارو در فرمول‌های قرص و شربت استفاده شده است.

۵. فنی توئین

فنی توئین به‌عنوان یکی دیگر از داروهای مهم ضد تشنج مورد استفاده در درمان بالینی دارای غلظت درمانی ۲۰-۱۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر است. عواملی مانند سن و مصرف هم‌زمان سایر داروها برای ایجاد تغییر در غلظت پلاسمایی این داروها پیشنهاد شده است. در واقع، ترکیب داروهای مختلف برای درمان صرع در عمل بالینی رایج است. از این‌رو، به‌منظور جلوگیری از مسمومیت و اطمینان از اثربخشی، نظارت مداوم بر دارودرمانی در استفاده از داروهای ضد صرع بسیار مطلوب است [۱۰۴]. تا به امروز، روش‌های مختلفی برای تشخیص داروهای ضد صرع گزارش شده است. از جمله این روش‌ها می‌توان به ایمونواسی پلاریزاسیون فلورسانس (FPIA) و سنجش ایمونوسوربنت متصل به آنزیم (EMIT) که دارای برتری‌های درجه بالای اتوماسیون، حجم خون کم، عملیات ساده، سرعت، دقت و حساسیت بالا است،



اشاره کرد [۱۱۰-۱۰۵]. با این حال، کیت آن‌ها گران است و هزینه تست بالایی دارد. روش HPLC دارای برتری جداسازی خوب، حساسیت بالا، ویژگی قوی و هزینه کم است. با این حال، کاستی‌هایی در تداخل پیچیده ناخالصی نمونه و استخراج ناقص در روش سنتی وجود دارد [۱۱۴-۱۱۱]. در نتیجه، آماده‌سازی اولیه نمونه - شامل غنی‌سازی آنالیت‌ها قبل از آنالیز - یک روش مفید به‌شمار می‌رود.

استخراج فاز جامد (SPE) به متداول‌ترین روش آماده‌سازی نمونه با برتری‌های شاخص‌های پیش‌غلظت بالا و مصرف کم حلال‌های آلی تبدیل شده است. استخراج فاز جامد مغناطیسی (MSPE) معرف خاصیت مغناطیسی به جاذب براساس استخراج فاز جامد است. عملکرد ساده مغناطیسی که می‌تواند با استفاده از آهنربا به‌جای سانتریفیوژ یا فیلتراسیون با سرعت بالا به جداسازی فاز سریع دست‌یابد. جاذب نقش مهمی در فرایند استخراج دارد. در حال حاضر، بسیاری از جاذب‌ها مانند فیبر، سیلیکاژل، رزین کی‌لیت، کربن فعال، نانولوله‌های کربنی و گرافن اکسید گزارش شده است [۱۱۷-۱۱۵]. اما، این مواد اغلب با مشکل ظرفیت جذب پایین، دشواری شست‌وشو و عملیات بازیافت مواجه می‌شوند [۱۲۰-۱۱۸].

β -سیکلودکسترین (β -CD)، یک الیگوساکارید متشکل از هفت واحد D-گلوکوپیرانوز متصل به پیوندهای 4- β -1-گلیکوزیدی است [۱۲۱]. این اتصال یک پوسته بیرونی آب‌دوست قطبی را تشکیل می‌دهد؛ زیرا غنی از گروه‌های هیدروکسیل و یک حفره نسبتاً آب‌گریز است که می‌تواند مولکول‌های آب‌گریز مناسب را در خود محصور کند. در نتیجه، ماهیت منحصربه‌فرد β -سیکلودکسترین، پلیمرهای β -سیکلودکسترین به‌طور گسترده مطالعه می‌شود و برای کاربردهای عملی در شیمی تجزیه، به‌ویژه در فرایند جداسازی به‌کار می‌رود [۱۲۳-۱۲۲].

گرافن، یک ماده چندلایه، از شبکه لایه‌ای صفحه‌کربنی دوبعدی تشکیل شده است [۱۲۵-۱۲۴]. نانو ساختارهای خاص گرافن نشان می‌دهد که دارای سطح ویژه فوق‌العاده بالا، خواص مکانیکی، الکتریکی و نوری بسیار عالی است [۱۲۶]. گرافن اکسید (GO) نوعی مشتقات اکسید شده مهم گرافن است. فرایند اکسایش گرافیت به GO می‌تواند گروه‌های عاملی حاوی اکسیژن فراوان را مانند کربونیل، اپوکسی، هیدروکسیل و کربوکسیل بر روی سطوح GO

برای تک‌درمانی مؤثر صرع استفاده می‌شود. حلالیت و جذب LTG پس از مصرف خوراکی بسیار سریع است. دوز پیشنهادی برای مصرف لاموتریژین از ۲۵ تا ۴۰۰ میلی‌گرم متغیر است و به‌آسانی جذب می‌شود و در حدود ۳۰ ساعت به نیمه عمر خود می‌رسد. اندازه‌گیری دقیق سطوح دارو در مایعات بدن مانند سرم، خون، ادرار و بزاق می‌تواند فارماکوکینتیک دارودرمانی را بهینه کند و مبنایی را برای مطالعات غلظت صحیح دارو و اثرات رایج دارو فراهم سازد [۱۲۷]. اندازه‌گیری لاموتریژین در نمونه‌های مختلف و به‌ویژه نمونه‌های سرم خون انسان موضوع قابل توجهی است. در یک مطالعه، روشی براساس سوانگاری (کروماتوگرافی) مایع یونش (یونیزاسیون) اسپکترومتری-طیف‌سنج جرمی برای تعیین کمی لاموتریژین و سه متابولیت گزارش‌شده آن شامل لاموتریژین-۲-N-، گلوکورونید، لاموتریژین-۲-N- متیل و لاموتریژین-۲-N- اکسید پیشنهاد شده است.

در این روش، آماده‌سازی نمونه‌های پلاسماهای خون انسان با رسوب دادن پروتئین‌ها با استونیتریل انجام شد. همچنین، جداسازی کروماتوگرافی در یک سامانه فاز معکوس با شست‌وشوی گرادسانی انجام شد. دو استاندارد داخلی، ۵،۳-دی آمینو-۶- (۲- متوکسی فنیل)-۴،۲،۱- تری آزیبن و مورفین-۳- گلوکورونید-D3، به‌کاررفت [۱۲۷]. با استفاده از این روش کروماتوگرام‌های به‌دست‌آمده برای اندازه‌گیری لاموتریژین در نمونه‌های پلاسماهای خون بیمار مطابق با شکل (۱۰) به‌دست‌آمد.

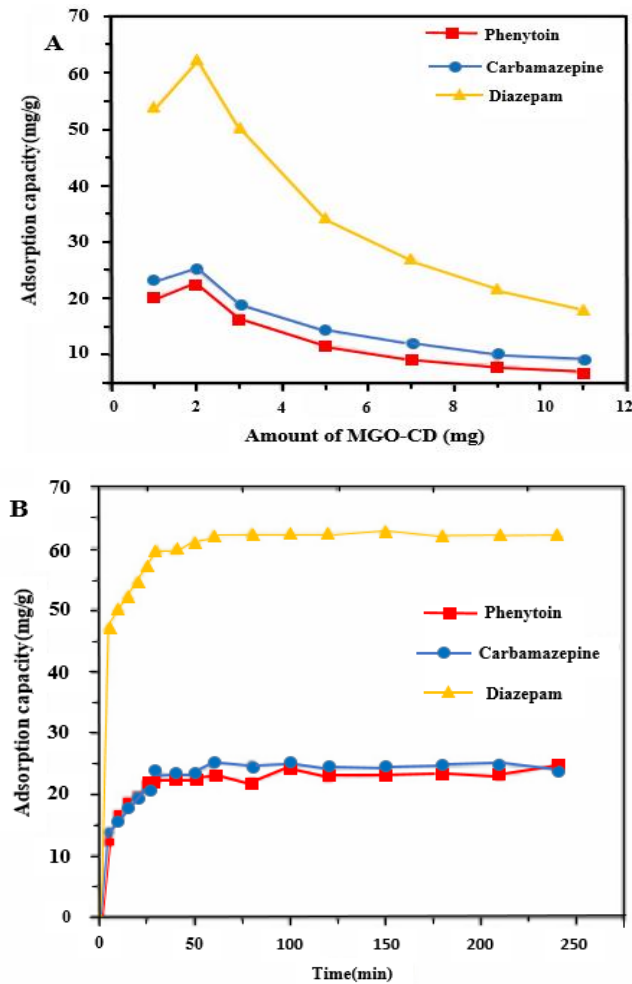
الکتروفورز زمانی که متابولیت‌ها در آن گنجانده شود، بررسی می‌شود. سطوح لاموتریژین در محدوده دوزهای مختلف گزارش شده است. فقط دو نمونه گزارش در مورد اندازه‌گیری ۲-N- گلوکورونید در نمونه‌های پلاسماهای خون انسان وجود دارد. یکی از این مطالعات [۱۲۸] یک بیمار مبتلا به نارسایی کلیه و یک فرد سالم را که هرکدام یک دوز ۲۰۰ میلی‌گرمی مصرف می‌کردند، بررسی کرده است [۱۲۹-۱۲۸] در این مطالعه، میانگین C_{max} اندازه‌گیری شده برای LTG و LTG-GLUC به ترتیب ۹/۶ و ۳/۲ میلی‌مول در لیتر به‌دست آمده است. بنابراین، روش ارائه شده برای ردیابی LTG مناسب بوده است [۱۲۷].

وارد کند. GO با مواد دیگر با پیوند $\pi-\pi$ و برهم‌کنش‌های الکترواستاتیکی پیوند هیدروژنی برهم‌کنش دارد. گروه‌های عاملی آب‌دوست، پراکندگی بهتری را برای GO به‌همراه دارند.

در مطالعه Zhang و همکاران، یک ماده پلیمری متخلخل گرافن اکسید سیکلودکسترین (MGO-CD) با جای‌گزینی آروماتیک هسته‌دوست گروه‌های هیدروکسیل β -CD و گرافن اکسید مغناطیسی (MGO) به‌وسیله پیونددهنده تترافلوروترتالونیتریل تهیه شد. ساختار و ریختمان MGO-CD با روش‌های FT-IR، BET، SEM، TEM، XRD و VSM بررسی شد. این ماده به‌عنوان یک استخراج‌کننده فاز جامد برای تشخیص داروهای ضد صرع در پلاسما با HPLC-DAD استفاده شد. عوامل استخراج و واجذب آنالیت هدف و اعتبار روش بررسی شد. برای ارزیابی کاربرد عملی روش پیشنهادی، از آن برای تعیین کاربامازپین و فنی‌توئین در پلاسماهای خون موش استفاده شد. نتایج کار آن‌ها نشان داد که ظرفیت جاذب عامل مهمی در تعیین جذب است. نتایج، همچنین نشان داد که ظرفیت جذب حداکثر در ۲ mg و حداکثر مقدار فنی‌توئین، کاربامازپین به ترتیب برابر با ۲۲/۶۲ mg/g، ۲۵/۱۰ mg/g بوده است. شکل (۹-a) میزان جذب را بررسی می‌کند. همچنین، همان‌طور که در منحنی جذب MGO-CDP پیدا است (شکل ۹-b) مقدار جذب باگذشت زمان در مرحله اول افزایش می‌یابد. پس از ۲۵ دقیقه، جذب به سمت تعادل می‌گراید که نشان می‌دهد جذب MGO-CD روی دو داروی ضد صرع سریع خواهد بود. داروهای ضد صرع از نمونه پلاسما با ترکیب با آهنربا و HPLC-DAD، روش پیشنهادی ساده، سریع و کارآمد برای تعیین داروهای ضد صرع در نمونه پلاسما است. همچنین، حساسیت بالا، محدوده خطی گسترده، بازیابی مناسب و دقت بالا از دیگر برتری‌های این روش است. این روش، این امکان را فراهم می‌کند که برای تشخیص مواد کمیاب به‌عنوان استخراج‌کننده فاز جامد در نمونه‌های پیچیده استفاده شود [۱۰۴].

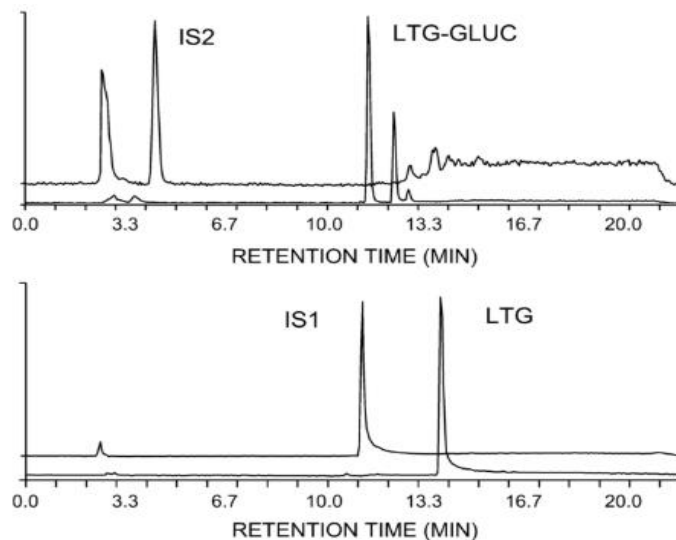
۶. لاموتریژین

لاموتریژین (LTG) از نظر شیمیایی به‌صورت acetamide (S)-a-ethyl-2-oxo-pyrrolidine نام‌گذاری می‌شود. این ماده، یکی از داروهای ضد صرع جدید است که در سال‌های اخیر



شکل ۹. (a) بررسی میزان جذب (b) منحنی‌های دینامیکی جذب MGO-CD روی سه داروی مختلف ضد صرع [۱۰۴].

Figure 9. (a) The study of adsorption amount. (b) Adsorption dynamic curves of MGO-CD on different three antiepileptic drugs [104].



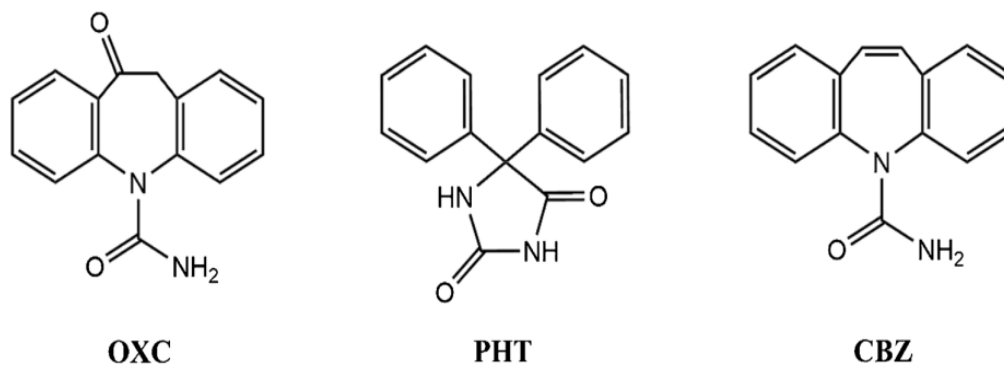
شکل ۱۰. کروماتوگرام‌های به دست آمده از آنالیز LTG (۳۰.۳ میلی‌مول در لیتر) و LTG-GLUC (۷.۰۱ میلی‌مول در لیتر) در یک نمونه بیمار [۱۶۱].

Figure 10. Chromatograms obtained from the analysis of LTG (30.3 mmol/L) and LTG-GLUC (7.01 mmol/L) in a patient sample [161].

۷. اندازه‌گیری هم‌زمان داروهای ضد صرع

صرع یکی از شایع‌ترین اختلالات عصبی شدید و موضوع اصلی مقاله حاضر است. داروهای ضد صرع (AEDs)، مانند فنی‌توئین (PHT)، اکسکاربازپین (OXC) و کاربامازپین (CBZ) (شکل (۱۱))، به‌طور گسترده‌ای در تک‌درمانی یا چنددرمانی (پلی‌تراپی) در درمان صرع و بیماری‌های روان‌پزشکی استفاده می‌شود [۱۳۰-۱۳۲]. AEDها دارای شاخص درمانی پایین و تنوع بین فردی زیادی در فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک خود است و رابطه معنی‌داری بین سطح دارو و اثر آن وجود دارد [۱۳۳-۱۳۴]. نظارت بر داروی درمانی (TDM) یک روش بالینی پذیرفته‌شده برای به حداکثر رساندن اثربخشی درمانی است و AEDها از جمله رایج‌ترین داروهای است که در آن TDM برای نظارت بر غلظت دارو در مایعات بدن بیمار انجام می‌شود [۱۳۵]. وجود تداخل درون‌زا در ماتریس‌های بیولوژیکی دشواری تشخیص AED را افزایش می‌دهد. بنابراین، آماده‌سازی نمونه قبل از آنالیز معمولاً ابزاری برای تشخیص آنالیت در سطوح پایین در ماتریس‌های بیولوژیکی پیچیده مورد نیاز است. میکرواستخراج فاز جامد مغناطیسی پخشی^۱، یک روش جدید از استخراج فاز جامد، برای تهیه نمونه ماتریس‌های بیولوژیکی است [۱۳۶-۱۴۰]. در این روش، حجم کمی از نمونه و حلال‌ها برای استخراج و واجذب مورد نیاز است و توانایی جداسازی مغناطیسی می‌تواند فرایند جداسازی را ساده کند و فرایند آنالیز را سرعت بخشد. یکی از ویژگی‌های این روش میزان برهم‌کنش‌ها با آنالیت

است، به‌طوری‌که می‌تواند کارایی استخراج و بازیابی را افزایش دهد [۱۴۳-۱۴۴]. در روش M- μ -DSPE، اصلاح مناسب نانوذرات مغناطیسی (MNPs) یک عامل حیاتی برای دستیابی به راندمان استخراج بالا محسوب می‌شود. مواد بر پایه کربن، به‌ویژه نانولوله‌های کربنی^۲ (CNTs)، به دلیل برتری‌هایی که نسبت به سایر جاذب‌های رایج دارد، بیشتر استفاده می‌شود. CNTها سطح بسیار بالایی دارد، که اجازه قرارگیری مؤثر انواع مولکول‌ها را فراهم می‌سازد؛ به‌طوری‌که می‌تواند عملکرد جداسازی و پیش‌تقلیظ را برای آنالیز افزایش دهد. علاوه بر این، پایداری بالای CNTها امکان استفاده از آن‌ها را در شرایط سخت فراهم می‌کند. به‌طور خاص، ترکیبات حاوی ساختارهای آروماتیک می‌تواند با برهم‌کنش‌های π - π به دلیل سطح پلی‌آروماتیک به CNTها جذب شود [۱۴۴، ۱۳۲]. اخیراً CNTهای مغناطیسی که ترکیبی از خواص منحصر به فرد CNTها و خواص فوق پارامغناطیسی MNPها را دارا است، به‌منظور اندازه‌گیری طیف وسیعی از داروها در مایعات بدن و سایر نمونه‌های پیچیده بیولوژیکی توسعه یافته است [۱۴۸-۱۴۵]. نانولوله‌های مغناطیسی معمولاً با سنتز در محل MNPها بر روی سطح نانولوله‌های کربنی تهیه می‌شود. با این حال، MNPهای لخت، به اکسایش به‌ویژه در شرایط اسیدی، حساس است [۱۵۲-۱۴۹]. یک ساختار هسته-پوسته با یک هسته مغناطیسی و یک پوسته خارجی می‌تواند از اکسایش جلوگیری کند و پایداری شیمیایی را بهبود بخشد [۱۵۱-۱۳۶]. دوپامین (DA) که به‌عنوان عامل مؤثر در انتقال



شکل ۱۱. ساختارهای شیمیایی OXC، PHT و CBZ [۱۳۲].

Figure 11. Chemical structures of OXC, PHT, and CBZ [132].

1. M- μ DSPE/Magnetic- μ -dispersive solid-phase extraction

2. Carbon NanoTubes

سیگنال عصبی شناخته می‌شود، به دلیل خواص شیمیایی عالی، توجه زیادی را به خود جلب کرده‌است. این ماده می‌تواند در شرایط قلیایی ضعیف خودپلیمریزه شود و پلی‌دوپامین سنتز شده (PolyDA) می‌تواند تقریباً به تمام سطوح آلی و معدنی مانند اکسیدهای فلزی اتصال یابد [۱۵۲-۱۳۲، ۱۵۰]. راه‌بردهای پوشش پلی‌دوپامین به دلیل پراکندگی خوب و گروه‌های فعال PolyDA، یک رویکرد اصلاح کارآمد است [۱۵۷-۱۵۳]. خلصت مغناطیسی Fe_3O_4 را می‌توان به‌آسانی با PolyDA حاوی تعداد زیادی گروه عاملی آمید برای اصلاح بیشتر، تغییر داد.

۷-۱ آماده‌سازی محلول‌ها

محلول‌های استاندارد داروها (۱ mg/L) با استفاده از متانول با درجهٔ HPLC تهیه و در یخچال (۴ °C) نگهداری می‌شود و بلافاصله قبل از استفاده به دمای محیط می‌رسد. مراحل آماده‌سازی نمونه برای نمونه‌های پلاسما، ادرار و CSF بدین شرح است: برای نمونه‌های پلاسما، (۱) ۱/۶ mL از نمونهٔ پلاسما با ۱۰۰ μ L هیدروکلریک اسید مخلوط شد تا پروتئین‌ها رسوب کند، (۲) محلول به‌دست آمده پس از ورتکس، به مدت ۵ دقیقه در ۳۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد و (۳) مایع رویی حذف و به نسبت ۱:۲ با آب یون‌زدایی شده، رقیق شد. برای نمونه‌های ادرار، ۲/۵ mL نمونهٔ ادرار به نسبت ۱:۱ با آب فوق خالص رقیق شد. برای نمونه‌های (CSF)، از محلول پلاسما ۰/۲٪ برای CSF استفاده و pH نمونه بر روی ۶ تنظیم شد [۱۵۸].

۷-۲ سنتز کامپوزیت $Fe_3O_4@polyDA-MWCNT$

نانوذرات Fe_3O_4 به‌روش هیدروترمال سنتز شد. به‌طور خلاصه، ۱۶/۲ g از $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ و سدیم استات (۳/۶ گرم) در اتیلن گلیکول (۴۰ mL) حل شد. مخلوط حاصل به شدت به هم زده شد تا یک محلول زرد همگن به‌دست آید. سپس، محلول به یک اتوکلاو از جنس فولاد ضد زنگ با پوشش تفلون منتقل و به مدت ۸ ساعت در دمای ۲۰۰ °C حرارت داده شد. مخلوط تا دمای اتاق سرد و فیلتر شد تا محصول سیاه‌رنگی به‌دست آمد. سپس، سه مرتبه با آب و اتانول شسته شد و قبل از خشک‌شدن در خلأ در دمای ۶۰ °C به مدت ۳ ساعت قرار داده شد. در نهایت، MNP‌های به‌دست آمده در خلأ

خشک شد. نانوذرات Fe_3O_4 در بافر تریس ۱۰ mM با $pH = ۸/۵$ پراکنده شد و به دنبال آن مقدار مساوی مونومر DA اضافه شد. پس از به هم زدن به مدت ۸ ساعت، نانوذرات Fe_3O_4 اصلاح شده با polyDA به دست آمد. محصول با آب و اتانول شسته شد تا DA اضافی خودپلیمریزه شده در محلول حذف شود و سپس تحت خلأ در دمای ۶۰ °C به مدت ۳ ساعت خشک شد. $Fe_3O_4@polyDA-MWCNTs$ (۱۵ mg) به ۵ mL از محلول نمونه اضافه شد. محلول نمونه با ۱/۰ مولار HCl و NaOH به pH برابر ۶ تنظیم شد. مخلوط به مدت ۱/۵ دقیقه در دمای اتاق ورتکس شد. جاذب با استفاده از آهنربا در ته لوله جمع‌آوری و سپس با متانول (۲/۵ mL) به مدت ۲ دقیقه شست و شو داده شد. مایع شست و شوی جمع‌آوری شده با استفاده از جریان نیتروژن در دمای ۳۰ °C تغلیظ و سپس در ۲۰۰ μ L متانول (۱۰۰ μ L برای نمونهٔ CSF) دوباره حل شد. در نهایت، ۱۰ μ L از محلول برای آنالیز HPLC تزریق شد.

۷-۳ اثر نوع جاذب

شکل (۱۲) مقایسهٔ ظرفیت جذب $Fe_3O_4@polyDA-MWCNTs$ (طول $> 2 \mu m$)، $Fe_3O_4@polyDA$ و Fe_3O_4 (طول $> 1 \mu m$) را نشان می‌دهد. نتایج نشان می‌دهد که $Fe_3O_4@polyDA-MWCNTs$ (طول $> 2 \mu m$) ظرفیت جذب بالاتری برای آنالیت‌های هدف نسبت به جاذب‌های دیگر دارد. اگرچه MWCNT‌ها نقش عمده‌ای در فرایند جذب دارد، اما کامپوزیت با MWCNT‌های کوتاه‌تر به دلیل پراکندگی بهتر و مساحت سطح بزرگ‌تر، راندمان استخراج بالاتری دارد که منجر به برهم‌کنش بهتر با آنالیت‌ها می‌شود. انتخاب مقدار pH در فرایند استخراج بسیار مهم است؛ زیرا شکل آنالیت هدف و بار سطحی جاذب را تعیین می‌کند [۱۵۹]. آنالیت‌های هدف دارای مقادیر pK_a در محدودهٔ ۶-۸ هستند [۱۶۳-۱۶۰]. برای ارزیابی اثر این مشخصه بر راندمان استخراج AED، pH محلول نمونه در محدودهٔ ۵-۹ تغییر داده شده و نتایج در شکل (۱۲) ارائه شده‌است. براساس این شکل، بالاترین میزان جذب آنالیت‌ها در $pH=6$ مشاهده شد. بنابراین، برای سایر آزمایش‌ها از $pH=6$ استفاده شده‌است.

۶-۷ ارزیابی روش

تحت شرایط بهینه، مشخصه‌های تجزیه‌ای، مانند محدوده دینامیکی خطی (DLR)، ضریب همبستگی (R^2)، حد تشخیص (LOD)، معادله رگرسیون و دقت، برای نمونه‌های پلاسما، ادرار و ماتریس‌های CSF بررسی شد. کروماتوگرام نمونه‌های پلاسما، ادرار و CSF با غلظت ۵۰۰ ng/mL از آنالیت‌ها مشخص شد. داده‌های واسنجی (کالیبراسیون) به دست آمده در جدول (۱) خلاصه شده است. مقادیر LOD براساس نسبت سیگنال به نویز ۳ بین ۰/۴ و ۳/۱ نانوگرم در میلی‌لیتر و با ضرایب همبستگی بالای ۰/۹۹۲۶ به دست آمده است.

۷-۷ نتیجه‌گیری

در این پژوهش، یک نانوکامپوزیت ساختار هسته-پوسته از MWCNT های مغناطیسی سنتز شده و به عنوان جاذب برای اندازه‌گیری AEDs با استفاده از روش M- μ -DSPE در نمونه‌های زیستی (پلاسما، ادرار و CSF) استفاده شده است. کامپوزیت Fe_3O_4 با پوشش MWCNT دارای برتری‌های ظرفیت جذب بالا و زمان تعادل جذب کوتاه برای AEDها- به دلیل سطح بسیار بالای MWCNTها و برهم‌کنش های آب‌گریز و π - π بین جاذب و آنالیت‌های هدف- بوده است. علاوه بر این، روش M- μ -DSPE

مورد استفاده در این پژوهش، از حساسیت مغناطیسی مطلوب بهره‌می‌برد. بازیابی و دقت رضایت بخشی به دست آمد که نشان می‌دهد، که روش توسعه یافته M- μ -DSPE ظرفیت استخراج و تعیین AEDs را در بافت‌های زیستی نشان می‌دهد.

۸. نتیجه‌گیری کلی

هدف اصلی پژوهش حاضر، بررسی جاذب‌های کروماتوگرافی نانوساختار به منظور اندازه‌گیری حساس داروهای ضد صرع در نمونه‌های پیچیده حقیقی است. بدین منظور، ابتدا نانوساختارهای استفاده شده و روش سنتز آنها بررسی شد. مطالعات، نشان داده است که جاذب‌های اصلاح شده نانوساختار، نسبت به جاذب‌های معمولی از افزایش چشم‌گیری در جذب و استخراج نمونه‌های مختلف برخوردار است. سپس، با استفاده از این ویژگی، منحنی کالیبراسیون رسم و حد تشخیص حساب شده است. در نهایت، توانایی جاذب‌های اصلاح شده نانوساختار در ردیابی داروهای ضد صرع با استفاده از روش‌های کروماتوگرافی، در نمونه‌های مختلف دارویی و زیستی بررسی شده و نتایج قابل قبولی به دست آمده است. بنابر نتایج، نانوساختارهای مورد مطالعه، نامزد مناسبی به عنوان جاذب‌های کروماتوگرافی در آنالیز حساس نمونه‌های دارویی به شمار می‌رود.

جدول ۱. عملکرد روش پیشنهادی برای استخراج AEDs [۱۳۲].

Table 1. Performance of the proposed method for extraction of AEDs [132].

Analyte	Sample	Linearity (n=3, ng/mL)	Regression equation $y=(a \pm SDa)x + (b \pm SDb)$	r^2	RSD(n=5,%)	LOD (n=3, ng/mL)
OXC	Water	2-2000	$Y=(1.345 \pm 0.057)x + (16.980 \pm 1.1031)$	0.9997	6.0	0.6
	Plasma	8-2000	$Y=(0.414 \pm 0.029)x + (2.031 \pm 0.2084)$	0.9985	5.6	2.0
	Urine	5-2000	$Y=(0.637 \pm 0.021)x + (9.580 \pm 0.7012)$	0.9955	31.	1.8
	CFS	2-2000	$Y=(2.582 \pm 0.067)x + (23.501 \pm 1.3533)$	0.9962	4.3	0.7
PHT	Water	3-2000	$Y=(1.083 \pm 0.025)x + (11.890 \pm 0.8028)$	0.9992	1.8	0.9
	Plasma	10-2000	$Y=(0.414 \pm 0.029)x + (15.372 \pm 0.7229)$	0.9972	8.2	3.1
	Urine	8-2000	$Y=(0.469 \pm 0.054)x + (8.467 \pm 1.2055)$	0.9926	3.4	2.4
	CFS	3-2000	$Y=(1.927 \pm 0.066)x + (23.935 \pm 0.6044)$	0.9964	4.1	0.8
CBZ	Water	2-2000	$Y=(1.638 \pm 0.017)x + (2.780 \pm 0.8611)$	0.9998	1.4	0.5
	Plasma	5-2000	$Y=(0.491 \pm 0.046)x + (9.362 \pm 0.7218)$	0.9977	6.4	1.9
	Urine	5-2000	$Y=(0.703 \pm 0.052)x + (11.0.78 \pm 0.6089)$	0.9985	1.8	1.5
	CFS	2-2000	$Y=(3.146 \pm 0.073)x + (14.568 \pm 0.9582)$	0.9987	3.4	0.4

- typical phenolic compounds from environmental water samples. *Journal of Chromatography A*, 1188(2), 140-147.
- [14] Fraser, A. D. (1996). New drugs for the treatment of epilepsy. *Clinical Biochemistry*, 29(2), 97-110
- [15] Ebrahimi, P., Pourmurad Fereshte, & Henry S. (2019). Optimizing the structure of the mobile phase in the simultaneous separation of six antiepileptic drugs by chemometrics methods and investigating the effect of physical and chemical disturbances of the serum environment on their measurement. In Persian.
- [16] Rukhadze, M. D., Bezarashvili, G. S., Sebiskveradze, M. V., & Meyer, V. R. (1998). Separation of barbiturates with micellar liquid chromatography and optimization by a second order mathematical design. *Journal of chromatography A*, 805(1-2), 45-53.
- [17] Kushida, K., Chiba, K., & Ishizaki, T. (1983). Simultaneous liquid chromatographic determination of chloramphenicol and antiepileptic drugs (phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, and primidone) in plasma. *Therapeutic Drug Monitoring*, 5(1), 127-133.
- [18] Meatherall, R., & Ford, D. (1988). Isocratic liquid chromatographic determination of theophylline, acetaminophen, chloramphenicol, caffeine, anticonvulsants, and barbiturates in serum. *Therapeutic drug monitoring*, 10(1), 101-115.
- [19] Kabra, P. M., Koo, H. Y., & Marton, L. J. (1978). Simultaneous liquid-chromatographic determination of 12 common sedatives and hypnotics in serum. *Clinical chemistry*, 24(4), 657-662.
- [20] Joshi, M. V., Pohujani, S. M., Kshirsagar, N. A., Shah, P. H., & Acharya, V. N. (1990). Simultaneous HPLC measurements of phenobarbitone, phenytoin and carbamazepine from plasma samples. *Indian Journal of Pharmacology*, 22(3), 177-179.
- [21] Abdel-Hamid, M. E. (2000). Comparative LC-MS and HPLC analyses of selected antiepileptics and beta-blocking drugs. *Il Farmaco*, 55(2), 136-145.
- [22] Gerson, B., Bell, F., & Chan, S. (1984). Antiepileptic agents--primidone, phenobarbital, phenytoin, and carbamazepine by reversed-phase liquid chromatography. *Clinical chemistry*, 30(1), 105-108.
- [23] Wad, N. (1984). Simultaneous determination of eleven antiepileptic compounds in serum by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 305, 127-133.
- [24] Kushida, K., & Ishizaki, T. (1985). Concurrent determination of valproic acid with other antiepileptic drugs by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 338, 131-139.
۹. تقدیر و تشکر
نویسندگان مقاله، از حمایت‌های مالی معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه سیستان و بلوچستان صمیمانه تشکر و قدردانی می‌کنند.
- مراجع
- [1] Bernard, S. (2003). Mechanisms of disease epilepsy. *N Engl J Med*, 349(13), 1257-1266.
- [2] Fisher, R. S., Boas, W. V. E., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel Jr, J. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4), 470-472.
- [3] Jw, S. (2003). The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol*, 16, 165-170.
- [4] Rezaei Ali Akbar, Saedi Shahriar. Investigating the age and gender prevalence of epilepsy and its influencing factors in patients referred to Sinai and Qaim hospitals in Hamedan in 1374-1368. Archives of rehabilitation (rehabilitation) [Internet]. 1379; 1(2 (series 2)): 52-57. Available from: <https://sid.ir/paper/367953/fa>.
- [5] Leppik, I. E. (2006). Epilepsy in the elderly. *Epilepsia*, 47, 65-70.
- [4] Sander, J. W. (2004). The use of antiepileptic drugs—principles and practice. *Epilepsia*, 45, 28-34.
- [6] Hauser, W. A. (1997). Epidemiology of seizures and epilepsy in the elderly. *Seizures and epilepsy in the elderly*,
- [7] Kerling, F., & Stefan, H. (2015). Epilepsie im höheren Lebensalter. *Clinical Epileptology*, 28(2), 134-139.
- [8] Hauser, W. A., Annegers, J. F., & Kurland, L. T. (1993). Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*, 34(3), 453-458.
- [9] Leppik, I. E. (2018). Status epilepticus in the elderly. *Epilepsia*, 59, 140-143.
- [10] Sander, J. W. (2004). The use of antiepileptic drugs—principles and practice. *Epilepsia*, 45, 28-34.
- [11] Sander, Josemir, W. (2004). "The use of antiepileptic drugs—principles and practice." *Epilepsia* 45, 28-34.
- [12] Iwasaki, T., Morikane, R., Edura, T., Tokuda, M., Tsutsui, K., Wada, Y., & Kawarada, H. (2007). Growth of dense single-walled carbon nanotubes in nano-sized silicon dioxide holes for future microelectronics. *Carbon*, 45(12), 2351-2355
- [13] Zhao, X., Shi, Y., Wang, T., Cai, Y., & Jiang, G. (2008). Preparation of silica-magnetite nanoparticle mixed hemimicelle sorbents for extraction of several

- [25] Soto-otero, R., Mendez-alvarez, E., & Sierra-Marcuño, G. (1988). High-performance liquid chromatographic measurement of phenytoin, phenobarbital and their major metabolites in serum, brain tissue and urine. *Journal of liquid chromatography*, 11(14), 3021-3040.
- [26] Hartley, R., Lucock, M., Cookman, J. R., Becker, M., Smith, I. J., Smithells, R. W., & Forsythe, W. I. (1986). High-performance liquid chromatographic determination of carbamazepine and carbamazepine 10, 11-epoxide in plasma and saliva following solid-phase sample extraction. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 380, 347-356.
- [27] Hadjmohammadi, M. R., & Ebrahimi, P. (1999). Optimization of the Separation Conditions of Antiepileptic Agents Using RP-HPLC. *International Journal of Chemistry*, 9, 101.
- [28] Mohammadi, P., Masrournia, M., Es' hagh, Z., & Pordel, M. (2020). Determination of four antiepileptic drugs with solvent assisted dispersive solid phase microextraction-Gas chromatography-mass spectrometry in human urine samples. *Microchemical Journal*, 159, 105542.
- [29] Ahmadabadi, Fattahzadeh Ardalani, Qasim, Atalo, Badihi, & Pouria. (2019). Investigating the Effects of Phenytoin, Phenobarbital, Topiramate, Carbamazepine and Sodium Valproate on the Neurotransmitter Speed in Treated Seizure Children. *International Journal of Neurology and Neurotherapy*, 6(2).
- [30] Grinspan, Z. M., Shellhaas, R. A., Coryell, J., Sullivan, J. E., Wirrell, E. C., Mytinger, J. R., ... & Berg, A. T. (2018). Comparative effectiveness of levetiracetam vs phenobarbital for infantile epilepsy. *JAMA pediatrics*, 172(4), 352-360.
- [31] Tafesse, T. B., Mazdeh, F. Z., Chalipour, A., Tavakoli, M., Hajimahmoodi, M., & Amini, M. (2018). Gas chromatography-mass spectrometry determination of pregabalin in human plasma using derivatization method. *Chromatographia*, 81, 501-508.
- [32] More, S., Tamboli, A., Amol, V., & Patil, S. (2019). HPTLC method development for the simultaneous determination of Pregabalin and Amitriptyline hydrochloride in pharmaceutical dosage forms. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(2-s), 348-354.
- [33] El-Hay, A., Soad, S., & Mohram, M. S. (2016). Development and validation of new RP-HPLC method for simultaneous determination of methyl and propyl parabens with levetiracetam in pure form and pharmaceutical formulation. *Chromatography Research International*, 2016.
- [34] Ali, H. M., Gamal, M., Abdelwahab, N. S., & Farid, N. F. (2019). Simple GC-MS method for analysis of Levetiracetam and process-related toxic impurity. *Microchemical Journal*, 146, 1236-1240.
- [35] Sourbron, J., Chan, H., Wammes-van der Heijden, E. A., Klarenbeek, P., Wijnen, B. F. M., de Haan, G. J., ... & Majoie, M. (2018). Review on the relevance of therapeutic drug monitoring of levetiracetam. *Seizure*, 62, 131-135.
- [36] Ismailzadeh, A., Masrournia, M., Es' hagh, Z., & Bozorgmehr, M. R. (2020). An environmentally friendly sample pre-treatment method based on magnetic ionic liquids for trace determination of nitrotoluene compounds in soil and water samples by gas chromatography-mass spectrometry using response surface methodology. *Chemical Papers*, 74(9), 2929-2943.
- [37] Tokaloğlu, Ş., Shahir, S., Yılmaz, Y., & Patat, Ş. (2024). Selective and fast magnetic dispersive solid phase micro-extraction of copper and lead in water and vegetables after synthesis of magnetic mesoporous carbon. *Talanta*, 266, 125002
- [38] Mansour, F. R., Abdelhameed, R. M., Hammad, S. F., Abdallah, I. A., Bedair, A., & Locatelli, M. (2024). A microcrystalline cellulose/metal-organic framework hybrid for enhanced ritonavir dispersive solid phase microextraction from human plasma. *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications*, 100453.
- [39] Bagheri, V., Naseri, A., Sajedi-Amin, S., Soylyak, M., & Zhang, Z. (2024). Using Fe₃O₄-graphene oxide-modified chitosan with melamine magnetic nanocomposite in the removal and magnetic dispersive solid-phase microextraction of Cr (VI) ion in aquatic samples. *Chemical Papers*, 78(1), 381-396.
- [40] Ghorbani, M., Chamsaz, M., Rounaghi, G. H., Aghamohammadhasani, M., Seyedin, O., & Lahoori, N. A. (2016). Development of a novel ultrasonic-assisted magnetic dispersive solid-phase microextraction method coupled with high performance liquid chromatography for determination of mirtazapine and its metabolites in human urine and water samples employing experimental design. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 408, 7719-7729.
- [41] Esmaeilpour, M., Ghahraman Afshar, M., Noroozi Tisseh Z., & Ghahremanzadeh, R., (2024). Evaluation of the Performance of MnFe₂O₄ Nanoparticles Functionalized with N-Phosphonomethyl Amino Diacetic Acid as an Effective Magnetic Nanosorbent for the Removal of Ni(II), Pb(II), V(V) Ions from Aqueous Solutions. *Iranian Chemical Engineering Journal*, 130, 90-104. [In Persian].
- [42] Zanganeh, A., Ghasempour, H.R., Koochi, M. K., & Karimi, N. (2024). Application of a Functionalized

- Magnetic Metal-Organic Framework Nanoadsorbent for Extraction/Determination of Arsenic in Rice and Canned Tuna Samples Consumed in the Iranian Market. *Iranian Chemical Engineering Journal*, 129, 50-67. [In Persian].
- [43] Wang, Z., Xu, J., Hu, Y., Zhao, H., Zhou, J., Liu, Y. & Xu, X. (2016). Functional nanomaterials: Study on aqueous Hg (II) adsorption by magnetic Fe₃O₄@SiO₂-SH nanoparticles. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 60, 394-402.
- [44] Bagheri, H., Piri-Moghadam, H., & Naderi, M. (2012). Towards greater mechanical, thermal and chemical stability in solid-phase microextraction. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 34, 126-139.
- [45] Amiri, A. (2016). Solid-phase microextraction-based sol-gel technique. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 75, 57-74.
- [46] Mohammadi, P., Masrounia, M., Es' hagh, Z., & Pordel, M. (2020). Determination of four antiepileptic drugs with solvent assisted dispersive solid phase microextraction-Gas chromatography-mass spectrometry in human urine samples. *Microchemical Journal*, 159, 105542.
- [47] Shon, Y. S., Dawson, G. B., Porter, M., & Murray, R. W. (2002). Monolayer-protected bimetal cluster synthesis by core metal galvanic exchange reaction. *Langmuir*, 18(10), 3880-3885.
- [48] Ma, D., Guan, J., Normandin, F., Dénoimée, S., Enright, G., Veres, T., & Simard, B. (2006). Multifunctional nano-architecture for biomedical applications. *Chemistry of Materials*, 18(7), 1920-1927.
- [49] Mohammadi, P., Masrounia, M., Es' hagh, Z., & Pordel, M. (2020). Determination of four antiepileptic drugs with solvent assisted dispersive solid phase microextraction-Gas chromatography-mass spectrometry in human urine samples. *Microchemical Journal*, 159, 105542.
- [50] Pellegrino, E. D. (1976). Prescribing and drug ingestion symbols and substances. *Drug intelligence & clinical pharmacy*, 10(11), 624-630.
- [51] Anthierens, S., Habraken, H., Petrovic, M., & Christiaens, T. (2007). The lesser evil? Initiating a benzodiazepine prescription in general practice: a qualitative study on GPs' perspectives. *Scandinavian journal of primary health care*, 25(4), 214-219.
- [52] de Jong LAA, Verwey B, Essink G, Muntendam A, Zitman FG, Ensing K (2004) Determination of the benzodiazepine plasma concentrations in suicidal patients using a Radioreceptor assay. *J Anal Toxicol* 28(7):587-592.
- [53] Drummer, O. H. (1998). Methods for the measurement of benzodiazepines in biological samples. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 713(1), 201-225.
- [54] Maurer HH (1992) Systematic toxicological analysis of drugs and their metabolites by gas chromatography-mass spectrometry. *Chromatogr* 580(1-2): 3-4
- [55] Simpson, D., Braithwaite, R. A., Jarvie, D. R., Stewart, M. J., Walker, S., Watson, I. W., & Widdop, B. (1997). Screening for drugs of abuse (II): Cannabinoids, lysergic acid diethylamide, buprenorphine, methadone, barbiturates, benzodiazepines and other drugs. *Annals of clinical biochemistry*, 34(5), 460-510.
- [56] Berrueta, L. A., Gallo, B., & Vicente, F. (1995). A review of solid phase extraction: basic principles and new developments. *Chromatographia*, 40, 474-483.
- [57] Schütz H (1988) Modern screening strategies in analytical toxicology with special regard to new benzodiazepines. *Zeitschrift für Rechtsmedizin* 100(1):19-37.
- [58] Maurer, H., & Pflieger, K. (1987). Identification and differentiation of benzodiazepines and their metabolites in urine by computerized gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography B: biomedical Sciences and Applications*, 422, 85-101.
- [59] Reubsæet KJ, Ragnar Norli H, Hemmersbach P, Rasmussen KE. (1998). Determination of benzodiazepines in human urine and plasma with solvent modified solid phase micro extraction and gas chromatography; rationalisation of method development using experimenta.
- [60] Kataoka, H., Lord, H. L., & Pawliszyn, J. (2000). Applications of solid-phase microextraction in food analysis. *Journal of chromatography A*, 880(1-2), 35-62.
- [61] Piñero-García, A., González-Alatorre, G., Tristan, F., Fierro-Gonzalez, J. C., & Vega-Díaz, S. M. (2018). Simple preparation of reduced graphene oxide coatings for solid phase micro-extraction (SPME) of furfural to be detected by gas chromatography/mass spectrometry. *Materials Chemistry and Physics*, 213, 556-561.
- [62] Zhang, S., Yang, Q., Li, Z., Wang, W., Zang, X., Wang, C., & Wang, Z. (2018). Solid phase microextraction of phthalic acid esters from vegetable oils using iron (III)-based metal-organic framework/graphene oxide coating. *Food chemistry*, 263, 258-264.
- [63] hiasvand, A., Koonani, S., Yazdankhah, F., & Farhadi, S. (2018). A comparison study on a sulfonated graphene-polyaniline nanocomposite coated fiber for analysis of nicotine in solid samples through the traditional and vacuum-assisted HS-SPME. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 149, 271-277.

- [64] Liu, Y., Huang, Y., Chen, G., Huang, J., Zheng, J., Xu, J., ... & Ouyang, G. (2018). A graphene oxide-based polymer composite coating for highly-efficient solid phase microextraction of phenols. *Analytica chimica acta*, 1015, 20-26.
- [65] Li, J., & Xu, H. (2017). A novel polyaniline/polypyrrole/graphene oxide fiber for the determination of volatile organic compounds in headspace gas of lung cell lines. *Talanta*, 167, 623-629.
- [66] Alizadeh, R., Salami, M., & Seidi, S. (2018). A silica fiber coated with a ZnO-graphene oxide nanocomposite with high specific surface for use in solid phase microextraction of the antiepileptic drugs diazepam and oxazepam. *Microchimica Acta*, 185, 1-7.
- [67] Alizadeh, R., Salami, M., & Seidi, S. (2018). A silica fiber coated with a ZnO-graphene oxide nanocomposite with high specific surface for use in solid phase microextraction of the antiepileptic drugs diazepam and oxazepam. *Microchimica Acta*, 185, 1-7.
- [68] Alizadeh, R., Najafi, N. M., & Kharrazi, S. (2011). A new solid phase micro extraction for simultaneous head space extraction of ultra traces of polar and non-polar compounds. *Analytica chimica acta*, 689(1), 117-121.
- [69] Zhang, F. F., Zhang, X. B., Dong, Y. H., & Wang, L. M. (2012). Facile and effective synthesis of reduced graphene oxide encapsulated sulfur via oil/water system for high performance lithium sulfur cells. *Journal of Materials Chemistry*, 22(23), 11452-11454.
- [70] Piñero-García, A., González-Alatorre, G., Tristan, F., Fierro-Gonzalez, J. C., & Vega-Díaz, S. M. (2018). Simple preparation of reduced graphene oxide coatings for solid phase micro-extraction (SPME) of furfural to be detected by gas chromatography/mass spectrometry. *Materials Chemistry and Physics*, 213, 556-561.
- [71] Alizadeh, R., Kashkoei, P. K., & Kazemipour, M. (2016). Zinc oxide-copper oxide nanoplates composite as coating for solid phase microextraction combined with high performance liquid chromatography-UV detection for trace analysis of chlorophenols in water and tomato juice samples. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 408, 3727-3736.
- [72] Alizadeh R (2016) Chlorophenol's ultra-trace analysis in environmental samples by chitosan-zinc oxide nanorod composite as a novel coating for solid phase micro-extraction combined with high performance liquid chromatography. *Talanta* 146: 831-838.
- [73] Alizadeh, R., Salami, M., & Seidi, S. (2018). A silica fiber coated with a ZnO-graphene oxide nanocomposite with high specific surface for use in solid phase microextraction of the antiepileptic drugs diazepam and oxazepam. *Microchimica Acta*, 185, 1-7.
- [74] Rahimi, M. R., & Mosleh, S. (2021). Intensification of Sorption Processes: Active and Passive Mechanisms. *Elsevier*.
- [75] Perioli, L., Posati, T., Nocchetti, M., Bellezza, F., Costantino, U., & Cipiciani, A. (2011). Intercalation and release of antiinflammatory drug diclofenac into nanosized ZnAl hydrotalcite-like compound. *Applied Clay Science*, 53(3), 374-378.
- [76] Cai, Y., Jiang, G., Liu, J., & Zhou, Q. (2003). Multiwalled carbon nanotubes as a solid-phase extraction adsorbent for the determination of bisphenol A, 4-n-nonylphenol, and 4-tert-octylphenol. *Analytical Chemistry*, 75(10), 2517-2521.
- [77] Wang, H., & Campiglia, A. D. (2008). Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in drinking water samples by solid-phase nanoextraction and high-performance liquid chromatography. *Analytical chemistry*, 80(21), 8202-8209.
- [78] N. Savaga, M.S. Diallo, J. *Nanopart. Res.* 7 (2005) 331-342
- [79] Yang, R. T. (2003). Adsorbents: fundamentals and applications. *John Wiley & Sons*.
- [80] Kovanda, F., Jindová, E., Lang, K., Kubát, P., & Sedláková, Z. (2010). Preparation of layered double hydroxides intercalated with organic anions and their application in LDH/poly (butyl methacrylate) nanocomposites. *Applied clay science*, 48(1-2), 260-270.
- [81] Löscher, W. (1999). Valproate: a reappraisal of its pharmacodynamic properties and mechanisms of action. *Progress in neurobiology*, 58(1), 31-59.
- [82] Taylor, W. J., & Diers, M. (1986). A textbook for the clinical application of therapeutic drug monitoring.
- [83] König, S. A., Knolle, J., Friedewald, S., Koelfen, W., Longin, E., Lenz, T., & Hannak, D. (2003). Effects of valproic acid, carbamazepine, and phenobarbitone on the fatty acid composition of erythrocyte membranes in children. *Epilepsia*, 44(5), 708-711.
- [84] Farajzadeh, M. A., Farhadi, K., Matin, A. A., Hashemi, P., & Jouyban, A. (2009). Headspace solid-phase microextraction-gas chromatography method for the determination of valproic acid in human serum, and formulations using hollow-fiber coated wire. *Analytical Sciences*, 25(7), 875-879.
- [85] Nakajima, M., Yamato, S., Shimada, K., Sato, S., Kitagawa, S., Honda, A., ... & Miyazaki, H. (2000). Assessment of drug concentrations in tears in therapeutic drug monitoring: I. Determination of valproic acid in tears by gas chromatography/mass

- spectrometry with EC/NCI mode. *Therapeutic drug monitoring*, 22(6), 716-722.
- [86] Shahdousti, P., Mohammadi, A., & Alizadeh, N. (2007). Determination of valproic acid in human serum and pharmaceutical preparations by headspace liquid-phase microextraction gas chromatography-flame ionization detection without prior derivatization. *Journal of Chromatography B*, 850(1-2), 128-133.
- [87] Lin, M. C., Kou, H. S., Chen, C. C., Wu, S. M., & Wu, H. L. (2004). Simple and sensitive fluorimetric liquid chromatography method for the determination of valproic acid in plasma. *Journal of Chromatography B*, 810(1), 169-172.
- [88] Mino, T., Nakajima, M., Wakabayashi, H., Yamato, S., & Shimada, K. (2001). Determination of valproic acid in serum by liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry. *Analytical sciences*, 17(8), 999-1001.
- [89] Ramakrishna, N. V. S., Vishwottam, K. N., Manoj, S., Koteswara, M., Santosh, M., Chidambara, J., & Kumar, B. R. (2005). Liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometry method for the quantification of valproic acid in human plasma. *Rapid Communications in Mass Spectrometry: An International Journal Devoted to the Rapid Dissemination of Up-to-the-Minute Research in Mass Spectrometry*, 19(14), 1970-1978.
- [90] Belin, G. K., Krähenbühl, S., & Hauser, P. C. (2007). Direct determination of valproic acid in biological fluids by capillary electrophoresis with contactless conductivity detection. *Journal of Chromatography B*, 847(2), 205-209.
- [91] Ioffe, V., Kalendarev, T., Rubinstein, I., & Zupkovitz, G. (2002). Reverse phase HPLC for polar lipids. Simple and selective HPLC procedures for analysis of phospholipid-based derivatives of valproic acid and various non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 30(3), 391-403.
- [92] Pucci, V., Mandrioli, R., & Raggi, M. A. (2003). Determination of valproic acid (2-propylpentanoic acid) in human plasma by capillary electrophoresis with indirect UV detection. *Electrophoresis*, 24(12-13), 2076-2083.
- [93] Yu, D., Gordon, J. D., Zheng, J., Panesar, S. K., Riggs, K. W., Rurak, D. W., & Abbott, F. S. (1995). Determination of valproic acid and its metabolites using gas chromatography with mass-selective detection: application to serum and urine samples from sheep. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 666(2), 269-281.
- [94] Arthur, C. L., & Pawliszyn, J. (1990). Solid phase microextraction with thermal desorption using fused silica optical fibers. *Analytical chemistry*, 62(19), 2145-2148.
- [95] Augusto, F., Valente, A. L. P., dos Santos Tada, E., & Rivellino, S. R. (2000). Screening of Brazilian fruit aromas using solid-phase microextraction-gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of chromatography A*, 873(1), 117-127.
- [96] Koster, E. H. M., Wemes, C., Morsink, J. B., & De Jong, G. J. (2000). Determination of lidocaine in plasma by direct solid-phase microextraction combined with gas chromatography. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 739(1), 175-182.
- [97] Budziak, D., Martendal, E., & Carasek, E. (2007). Application of NiTi alloy coated with ZrO₂ as a new fiber for solid-phase microextraction for determination of halophenols in water samples. *Analytica chimica acta*, 598(2), 254-260.
- [98] Wang, J. X., Jiang, D. Q., Gu, Z. Y., & Yan, X. P. (2006). Multiwalled carbon nanotubes coated fibers for solid-phase microextraction of polybrominated diphenyl ethers in water and milk samples before gas chromatography with electron-capture detection. *Journal of chromatography A*, 1137(1), 8-14.
- [99] Vickackaite, V., & Ciucasovaite, V. (2007). Polyaniline-polypyrrole coating for solid phase microextraction. *Central European Journal of Chemistry*, 5, 727-738.
- [100] Kaykhai, M., Dicinowski, G. W., Smedley, R., Pawliszyn, J., & Haddad, P. R. (2010). Preparation and evaluation of solid-phase microextraction fibres based on functionalized latex nanoparticle coatings for trace analysis of inorganic anions. *Journal of Chromatography A*, 1217(20), 3452-3456.
- [101] Câmara, J. S., Marques, J. C., Perestrelo, R. M., Rodrigues, F., Oliveira, L., Andrade, P., & Caldeira, M. (2007). Comparative study of the whisky aroma profile based on headspace solid phase microextraction using different fibre coatings. *Journal of Chromatography A*, 1150(1-2), 198-207.
- [102] Matin, A. A., Biparva, P., Amanzadeh, H., & Farhadi, K. (2013). Zinc/Aluminum layered double hydroxide-titanium dioxide composite nanosheet film as novel solid phase microextraction fiber for the gas chromatographic determination of valproic acid. *Talanta*, 103, 207-213.
- [103] Lv, L., Wang, Y., Wei, M., & Cheng, J. (2008). Bromide ion removal from contaminated water by calcined and uncalcined MgAl-CO₃ layered double hydroxides. *Journal of hazardous materials*, 152(3), 1130-1137.
- [104] Zhang, J., Liu, D., Meng, X., Shi, Y., Wang, R., Xiao,

- D., & He, H. (2017). Solid phase extraction based on porous magnetic graphene oxide/ β -cyclodextrine composite coupled with high performance liquid chromatography for determination of antiepileptic drugs in plasma samples. *Journal of Chromatography A*, 1524, 49-56.
- [105] Sanchez, A., Garcia, R., Abadin, J. A., & Duran, J. A. (1999). Determination of free serum carbamazepine by protein precipitation with sulphosalicylic acid. *Pharmacy and pharmacology communications*, 5(7), 435-438.
- [106] Lin, W. Y., Pan, M. L., Wang, H. Y., Su, Y. O., & Huang, P. W. (2012). Analysis of carbamazepine serum by differential pulse voltammetry (DPV) and comparison with fluorescence polarization immunoassay (FPIA): an animal study. *Medicinal Chemistry Research*, 21, 4389-4394.
- [107] Oberleitner, L., Dahmen-Levison, U., Garbe, L. A., & Schneider, R. J. (2017). Application of fluorescence polarization immunoassay for determination of carbamazepine in wastewater. *Journal of environmental management*, 193, 92-97.
- [108] Oberleitner, L., Eremin, S. A., Lehmann, A., Garbe, L. A., & Schneider, R. J. (2015). Fluorescence polarization immunoassays for carbamazepine-comparison of tracers and formats. *Analytical methods*, 7(14), 5854-5861.
- [109] He, X. J., Jian, L. Y., He, X. L., Tang, M., Wu, Y., Xu, Y. Y., ... & Zhao, L. M. (2014). Association of ABCB1, CYP3A4, EPHX1, FAS, SCN1A, MICA, and BAG6 polymorphisms with the risk of carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in Chinese Han patients with epilepsy. *Epilepsia*, 55(8), 1301-1306.
- [110] Wade, C., Otero, E., Poon-Kwong, B., Rozier, R., & Bachoon, D. (2015). Detection of human-derived fecal contamination in Puerto Rico using carbamazepine, HF183 Bacteroides, and fecal indicator bacteria. *Marine Pollution Bulletin*, 101(2), 872-877.
- [111] Franceschi, L., & Furlanut, M. (2005). A simple method to monitor plasma concentrations of oxcarbazepine, carbamazepine, their main metabolites and lamotrigine in epileptic patients. *Pharmacological research*, 51(4), 297-302.
- [112] Fortuna, A., Sousa, J., Alves, G., Falcão, A., & Soares-da-Silva, P. (2010). Development and validation of an HPLC-UV method for the simultaneous quantification of carbamazepine, oxcarbazepine, eslicarbazepine acetate and their main metabolites in human plasma. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 397, 1605-1615.
- [113] Ma, C. L., Jiao, Z., Jie, Y., & Shi, X. J. (2007). Isocratic reversed-phase HPLC for simultaneous separation and determination of seven antiepileptic drugs and two of their active metabolites in human plasma. *Chromatographia*, 65, 267-275.
- [114] Vosough, M., Ghafghazi, S., & Sabetkasaei, M. (2014). Chemometrics enhanced HPLC-DAD performance for rapid quantification of carbamazepine and phenobarbital in human serum samples. *Talanta*, 119, 17-23.
- [115] Ansari, S., & Karimi, M. (2017). Recent configurations and progressive uses of magnetic molecularly imprinted polymers for drug analysis. *Talanta*, 167, 470-485.
- [116] Behbahani, M., Hassanlou, P. G., Amini, M. M., Omid, F., Esrafil, A., Farzadkia, M., & Bagheri, A. (2015). Application of solvent-assisted dispersive solid phase extraction as a new, fast, simple and reliable preconcentration and trace detection of lead and cadmium ions in fruit and water samples. *Food chemistry*, 187, 82-88.
- [117] Wang, L., Wang, X., Zhou, J. B., & Zhao, R. S. (2016). Carbon nanotube sponges as a solid-phase extraction adsorbent for the enrichment and determination of polychlorinated biphenyls at trace levels in environmental water samples. *Talanta*, 160, 79-85.
- [118] Zyglis, A., Wasik, A., & Namieśnik, J. (2010). Retention behaviour of some high-intensity sweeteners on different SPE sorbents. *Talanta*, 82(5), 1742-1748.
- [119] Zhang, M., He, J., Shen, Y., He, W., Li, Y., Zhao, D., & Zhang, S. (2018). Application of pseudo-template molecularly imprinted polymers by atom transfer radical polymerization to the solid-phase extraction of pyrethroids. *Talanta*, 178, 1011-1016.
- [120] Shafeeyan, M. S., Daud, W. M. A. W., Houshmand, A., & Shamiri, A. (2010). A review on surface modification of activated carbon for carbon dioxide adsorption. *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, 89(2), 143-151.
- [121] Szejtli, J. (2013). *Cyclodextrin technology* (Vol. 1). Springer Science & Business Media.
- [122] Crini, G., & Morcellet, M. (2002). Synthesis and applications of adsorbents containing cyclodextrins. *Journal of Separation Science*, 25(13), 789-813.
- [123] Gazpio, C., Sánchez, M., Isasi, J. R., Vélaz, I., Martín, C., Martínez-Ohárriz, C., & Zornoza, A. (2008). Sorption of pindolol and related compounds by a β -cyclodextrin polymer: Isosteric heat of sorption. *Carbohydrate polymers*, 71(1), 140-146.
- [124] Rao, C. E. E., Sood, A. E., Subrahmanyam, K. E., & Govindaraj, A. (2009). Graphene: the new two-dimensional nanomaterial. *Angewandte Chemie International Edition*, 48(42), 7752-7777.

- [125] Tang, L., Wang, Y., Li, Y., Feng, H., Lu, J., & Li, J. (2009). Preparation, structure, and electrochemical properties of reduced graphene sheet films. *Advanced Functional Materials*, 19(17), 2782-2789.
- [126] Ulusoy, S., Ulusoy, H. İ., Locatelli, M., & Kabir, A. (2024). Titania-based fabric phase sorptive extraction approach for the determination of antiepileptic drugs, levetiracetam and lamotrigine in urine samples using high-performance liquid chromatography-photo diode array detection. *Journal of Chromatography A*, 464737.
- [127] Beck, O., Öhman, I., & Nordgren, H. K. (2006). Determination of lamotrigine and its metabolites in human plasma by liquid chromatography-mass spectrometry. *Therapeutic drug monitoring*, 28(5), 603-607.
- [128] Dickins, M., Sawyer, D. A., Morley, T. J., & Parsons, D. N. (1995). Lamotrigine: chemistry and biotransformation. *Antiepileptic drugs*, 871-875.
- [129] Wootton, R., Soul-Lawton, J., Rolan, P. E., Sheung, C. F., Cooper, J. D. H., & Posner, J. (1997). Comparison of the pharmacokinetics of lamotrigine in patients with chronic renal failure and healthy volunteers. *British journal of clinical pharmacology*, 43(1), 23-27.
- [130] Nicholas, J. M., Ridsdale, L., Richardson, M. P., Ashworth, M., & Gulliford, M. C. (2012). Trends in antiepileptic drug utilisation in UK primary care 1993–2008: cohort study using the General Practice Research Database. *Seizure*, 21(6), 466-470.
- [131] Kambli, L., Bhatt, L. K., Oza, M., & Prabhavalkar, K. (2017). Novel therapeutic targets for epilepsy intervention. *Seizure*, 51, 27-34.
- [132] Zhang, R., Wang, S., Yang, Y., Deng, Y., Li, D., Su, P., & Yang, Y. (2018). Modification of polydopamine-coated Fe₃O₄ nanoparticles with multi-walled carbon nanotubes for magnetic- μ -dispersive solid-phase extraction of antiepileptic drugs in biological matrices. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 410, 3779-3788.
- [133] Novak, P. H., Ekins-Daukes, S., Simpson, C. R., Milne, R. M., Helms, P., & McLay, J. S. (2005). Acute drug prescribing to children on chronic antiepilepsy therapy and the potential for adverse drug interactions in primary care. *British journal of clinical pharmacology*, 59(6), 712-717.
- [134] Esposito, S., Canevini, M. P., & Principi, N. (2017). Complications associated with antibiotic administration: neurological adverse events and interference with antiepileptic drugs. *International journal of antimicrobial agents*, 50(1), 1-8.
- [135] Krasowski, M. D. (2010). Therapeutic drug monitoring of the newer anti-epilepsy medications. *Pharmaceuticals*, 3(6), 1909-1935.
- [136] Vasconcelos, I., & Fernandes, C. (2017). Magnetic solid phase extraction for determination of drugs in biological matrices. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 89, 41-52.
- [137] Morovati, A., Panahi, H. A., & Yazdani, F. (2016). Grafting of allylimidazole and n-vinylcaprolactam as a thermosensitive polymer onto magnetic nano-particles for the extraction and determination of celecoxib in biological samples. *International Journal of Pharmaceutics*, 513(1-2), 62-67.
- [138] Arghavani-Beydokhti, S., Rajabi, M., & Asghari, A. (2017). Combination of magnetic dispersive micro solid-phase extraction and supramolecular solvent-based microextraction followed by high-performance liquid chromatography for determination of trace amounts of cholesterol-lowering drugs in complicated matrices. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 409, 4395-4407.
- [139] Kong, X. J., Zheng, C., Lan, Y. H., Chi, S. S., Dong, Q., Liu, H. L., ... & Wang, X. H. (2018). Synthesis of multirecognition magnetic molecularly imprinted polymer by atom transfer radical polymerization and its application in magnetic solid-phase extraction. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 410, 247-257.
- [140] Ghorbani, M., Chamsaz, M., Rounaghi, G. H., Aghamohammadhasani, M., Seyedin, O., & Lahoori, N. A. (2016). Development of a novel ultrasonic-assisted magnetic dispersive solid-phase microextraction method coupled with high performance liquid chromatography for determination of mirtazapine and its metabolites in human urine and water samples employing experimental design. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 408, 7719-7729.
- [141] Corps Ricardo, A. I., Guzmán Bernardo, F. J., Zougagh, M., Rodríguez Martín-Doimeadios, R. C., & Ríos, Á. (2017). Magnetic nanoparticles—carbon nanotubes hybrid composites for selective solid-phase extraction of polycyclic aromatic hydrocarbons and determination by ultra-high performance liquid chromatography. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 409, 5125-5132.
- [142] Asgharinezhad, A. A., Ebrahimzadeh, H., Mirbabaei, F., Mollazadeh, N., Shekari, N. (2014). Dispersive micro-solid-phase extraction of benzodiazepines from biological fluids based on polyaniline/magnetic nanoparticles composite. *Anal Chim Acta*, 844: 80-89.
- [143] Amiri, M., Yadollah Yamini, Safari, M., & Asiabi, H. (2016). Magnetite nanoparticles coated with covalently immobilized ionic liquids as a sorbent for extraction of non-steroidal anti-inflammatory drugs from biological fluids. *Microchimica Acta*, 183, 2297-2305.

- [144] Zhao, Q., Wei, F., Luo, Y. B., Ding, J., Xiao, N., & Feng, Y. Q. (2011). Rapid magnetic solid-phase extraction based on magnetic multiwalled carbon nanotubes for the determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in edible oils. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(24), 12794-12800.
- [145] Herrero-Latorre, C., Barciela-García, J., García-Martín, S., Peña-Crecente, R. M., & Otárola-Jiménez, J. (2015). Magnetic solid-phase extraction using carbon nanotubes as sorbents: a review. *Analytica Chimica Acta*, 892, 10-26.
- [146] Xiao, D., Dramou, P., Xiong, N., He, H., Li, H., Yuan, D., & Dai, H. (2013). Development of novel molecularly imprinted magnetic solid-phase extraction materials based on magnetic carbon nanotubes and their application for the determination of gatifloxacin in serum samples coupled with high performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, 1274, 44-53.
- [147] Tarigh, G. D., & Shemirani, F. (2014). Simultaneous in situ derivatization and ultrasound-assisted dispersive magnetic solid phase extraction for thiamine determination by spectrofluorimetry. *Talanta*, 123, 71-77.
- [148] Demir, A. Y. Ş. E., Baykal, A., Sözeri, H., & Topkaya, R. (2014). Low temperature magnetic investigation of Fe₃O₄ nanoparticles filled into multiwalled carbon nanotubes. *Synthetic Metals*, 187, 75-80.
- [149] Morales-Cid, G., Fekete, A., Simonet, B. M., Lehmann, R., Cardenas, S., Zhang, & Schmitt-Kopplin, P. (2010). In situ synthesis of magnetic multiwalled carbon nanotube composites for the clean-up of (fluoro) quinolones from human plasma prior to ultrahigh pressure liquid chromatography analysis. *Analytical chemistry*, 82(7), 2743-2752.
- [150] Zhu, J., Wei, S., Gu, H., Rapole, S. B., Wang, Q., Luo, Z., ... & Guo, Z. (2012). One-pot synthesis of magnetic graphene nanocomposites decorated with core@ double-shell nanoparticles for fast chromium removal. *Environmental science & technology*, 46(2), 977-985.
- [151] Han, W. J., Piao, S. H., Choi, H. J., & Seo, Y. (2017). Core-shell structured mesoporous magnetic nanoparticles and their magnetorheological response. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 524, 79-86.
- [152] Zhao, M., Deng, C., & Zhang, X. (2014). The design and synthesis of a hydrophilic core-shell-shell structured magnetic metal-organic framework as a novel immobilized metal ion affinity platform for phosphoproteome research. *Chemical Communications*, 50(47), 6228-6231.
- [153] Jia, Y., Su, H., Wong, Y. L. E., Chen, X., & Chan, T. W. D. (2016). Thermo-responsive polymer tethered metal-organic framework core-shell magnetic microspheres for magnetic solid-phase extraction of alkylphenols from environmental water samples. *Journal of Chromatography A*, 1456, 42-48.
- [154] Lee, H., Dellatore, S. M., Miller, W. M., & Messersmith, P. B. (2007). Mussel-inspired surface chemistry for multifunctional coatings. *science*, 318(5849), 426-430.
- [155] González-Sálamo, J., Socas-Rodríguez, B., Hernández-Borges, J., & Rodríguez-Delgado, M. Á. (2017). Core-shell poly (dopamine) magnetic nanoparticles for the extraction of estrogenic mycotoxins from milk and yogurt prior to LC-MS analysis. *Food chemistry*, 215, 362-368.
- [156] Zhan, H., Jagtiani, T., & Liang, J. F. (2017). A new targeted delivery approach by functionalizing drug nanocrystals through polydopamine coating. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 114, 221-229.
- [157] Zhao, C., Zhang, G., Xu, X., Yang, F., & Yang, Y. (2017). Rapidly self-assembled polydopamine coating membranes with polyhexamethylene guanidine: Formation, characterization and antifouling evaluation. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 512, 41-50.
- [158] Che, D., Cheng, J., Ji, Z., Zhang, S., Li, G., Sun, Z., & You, J. (2017). Recent advances and applications of polydopamine-derived adsorbents for sample pretreatment. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 97, 1-14.
- [159] Bakirci, G., Yilmaz, M., Babur, E., Ozden, D., & Demirel, G. (2017). Understanding the effect of polydopamine coating on catalytic reduction reactions. *Catalysis Communications*, 91, 48-52.
- [160] Hooshfar, S., Basiri, B., & Bartlett, M. G. (2016). Development of a surrogate matrix for cerebral spinal fluid for liquid chromatography/mass spectrometry based analytical methods. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 30(7), 854-858.
- [161] Mei, M., Huang, X., Yang, X., & Luo, Q. (2016). Effective extraction of triazines from environmental water samples using magnetism-enhanced monolith-based in-tube solid phase microextraction. *Analytica Chimica Acta*, 937, 69-79.
- [162] Abdollahi, E., Abdouss, M., & Mohammadi, A. (2016). Synthesis of a nano molecularly imprinted polymeric sorbent for solid phase extraction and determination of phenytoin in plasma, urine, and wastewater by HPLC. *RSC advances*, 6(45), 39095-39105.
- [163] Wong, K. T., Yoon, Y., Snyder, S. A., & Jang, M. (2016). Phenyl-functionalized magnetic palm-based powdered activated carbon for the effective removal of selected pharmaceutical and endocrine-disruptive compounds. *Chemosphere*, 152, 71-80.