



Semnan University

## Journal of Applied Chemistry

Journal homepage: <https://chemistry.semnan.ac.ir/>



Research Article

# Solid Phase Extraction Based on Magnetic Graphene Oxide Nanocomposite and Ion Mobility Spectrometry for Determination of Bupropion

Farideh Shamsi<sup>id</sup>, Ali Sheibani\*<sup>id</sup>, Masoud Reza Shishehbore<sup>id</sup>

Department of Chemistry, Yazd Branch, Islamic Azad University, Yazd, Iran

### PAPER INFO

*Article history:*

Received:09/Feb/2022

Revised:07/May/2022

Accepted:19/May/2022

**Keywords:**

Bupropion, magnetic solid phase extraction, magnetic graphene oxide nanocomposite, ion mobility spectrometry.

### ABSTRACT

In this paper, a solid phase extraction based on magnetic graphene oxide nanocomposite has been introduced for the quantitative extraction of bupropion. The characterization and structural studies for the nanocomposite were carried out by fourier transform infrared spectrometry, scanning electron microscopy and X-ray diffraction techniques. Ion mobility spectrometry as a sensitive, rapid and simple method was applied for the determination of bupropion. The effect of experimental parameters (including desorption solvent: type and volume, adsorbent amount, pH, temperature and time extraction, and initial solution volume) on the extraction efficiency of the proposed method was investigated. Under optimum conditions, the calibration curves were linear in the two ranges of 4–10 and 10–24 ng with coefficients of determination  $R^2 \geq 0.98$ . The relative standard deviation was 5% and also the limits of detection and quantification were reported as 0.66 and 2.20 ng, respectively. The proposed method was applied for the different brand tablets with various doses of bupropion which the satisfactory quantitative results were obtained (recovery: 88.0–92.0%).

DOI: <https://doi.org/10.22075/CHEM.2022.26116.2048>

This is an open access article under the CC-BY-SA 4.0 license.( <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)

\*.Corresponding author: Associate Professor of Analytical Chemistry. E-mail address: [alishuibani@ymail.com](mailto:alishuibani@ymail.com)

**How to cite this article:** Shamsi, F., Sheibani, A., & Shishehbore, M. R. (2023). Solid phase extraction based on magnetic graphene oxide nanocomposite and ion mobility spectrometry for determination of bupropion. *Applied Chemistry*, 18(66), 9-26. (in Persian)

# استخراج فاز جامد بر پایه نانوکامپوزیت گرافن اکسید مغناطیسی و طیف‌سنجی تحرک

## یونی در تعیین بوپروپیون

فریده شمسی، علی شیبانی\* و مسعود رضا شیشه‌بر

گروه شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی یزد، یزد، ایران

تاریخ دریافت: ۰۰/۱۱/۲۰      تاریخ تصحیح: ۰۱/۰۲/۱۷      تاریخ پذیرش: ۰۱/۰۲/۲۹

### چکیده

در این مقاله استخراج کمی داروی بوپروپیون با روش استخراج فاز جامد بر پایه نانوکامپوزیت گرافن اکسید مغناطیسی معرفی شده است. مشخصه‌یابی و مطالعات ساختاری جاذب سنتز شده با استفاده از تکنیک‌های طیف‌سنجی زیرقرمز تبدیل فوریه، میکروسکوپ الکترونی روبشی و پراش اشعه ایکس انجام شد. بوپروپیون با طیف‌سنجی تحرک یونی به‌عنوان یک روش حساس، سریع و ساده تعیین مقدار شد. پارامترهای تجربی مؤثر بر بازده استخراج روش پیشنهادی شامل حلال واجذبی (نوع و حجم)، میزان جاذب،  $pH$  دمای استخراج، زمان استخراج و حجم محلول اولیه بررسی و بهینه شدند. در شرایط بهینه، منحنی‌های درجه‌بندی در دو گستره  $10-4$  و  $10-24$  با ضرایب تعیین  $R^2 \geq 0.98$  خطی بودند. انحراف استاندارد نسبی ۵٪ و همچنین مقادیر حدتشخیص و حدتعیین به ترتیب ۰/۶۶ و  $2/20$  ng گزارش شدند. کاربرد روش پیشنهادی در نمونه‌های مختلف قرص با دوزهای متفاوت از بوپروپیون ارزیابی شد که نتایج کمی رضایت بخشی را به‌دنبال داشت (درصد بازیابی: ۹۲/۰-۸۸/۰).

**کلمات کلیدی:** بوپروپیون، استخراج فاز جامد مغناطیسی، نانوکامپوزیت گرافن اکسید مغناطیسی، طیف‌سنجی تحرک یونی.

### ۱- مقدمه

بوپروپیون مهارکننده جذب دوپامین - نوراپی نفرین و همچنین آنتاگونیست گیرنده نیکوتین است که به‌طور گسترده در کنترل افسردگی و به‌عنوان داروی کمکی در ترک سیگار استفاده می‌شود. در سال‌های اخیر، استفاده از بوپروپیون به‌همراه نالترکسون توسط FDA<sup>۱</sup> در تنظیم وزن تأیید شده است. بر طبق آزمایشات بالینی، از این دارو در درمان سوء مصرف مواد مخدر و همچنین اختلال بیش‌فعالی همراه با کمبود توجه استفاده می‌شود [۳-۱]. بوپروپیون اولین بار در سال ۱۹۶۹ میلادی توسط نریمان مهتا شیمیدان هندی - آمریکایی ساخته شد و در سال ۱۹۷۴ توسط بروف ولز به ثبت رسید. در سال ۲۰۱۷، بوپروپیون به‌عنوان بیست و سومین داروی رایج و پر مصرف در ایالات متحده در بیش از ۲۴ میلیون نسخه برای بیماران تجویز شده بوده است [۴-۷].

روش‌های مختلفی برای اندازه‌گیری بوپروپیون مانند کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا (HPLC)<sup>۲</sup> [۸ و ۹]، کروماتوگرافی الکتروسینتیکی (EKC)<sup>۳</sup> [۱۰] و کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا- طیف‌سنجی جرمی (HPLC-MS) [۱۱] گزارش شده

<sup>۱</sup> Food and Drug Administration

<sup>۲</sup> High Performance Liquid Chromatography

<sup>۳</sup>Electrokinetic Chromatography

است. این روش‌ها معمولاً زمان‌بر و پرهزینه بوده و نیازمند به مصرف بالایی از حلال‌های خطرناک و آزمایشگاه‌های مجهز می‌باشند. بنابراین، توسعه و ارائه روش‌های سریع، کم هزینه و مناسبتر برای تعیین بوپروپیون ضروری است. تاکنون هیچ مرجعی مبنی بر تعیین بوپروپیون در فرمولاسیون‌های دارویی توسط طیف‌سنجی تحرک یونی ( $IMS^1$ ) گزارش نشده است. امروزه، تکنیک جدیدی از استخراج فاز جامد ( $SPE^2$ )، تحت عنوان استخراج فاز جامد مغناطیسی ( $MSPE^3$ )، در آماده‌سازی نمونه توجه زیادی را به خود جلب کرده است. به‌عنوان یک نسل و رویداد جدید، جاذب‌های مغناطیسی بکار رفته در SPE را می‌توان به راحتی با استفاده از یک میدان مغناطیسی خارجی بجای سانتریفیوژ جمع‌آوری کرد. در  $MSPE$ ، نانوذرات  $Fe_3O_4$  مغناطیسی به خاطر سازگاری زیستی، خاصیت ابرپارامغناطیسی، سمیت کم و آماده‌سازی آسان بیشترین کاربرد را به خود اختصاص داده‌اند. نانوذرات حاوی کربن به دلیل پایداری شیمیایی، مساحت سطح زیاد، و ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی مناسب به‌طور وسیعی در روش‌های SPE استفاده می‌شوند [۱۴-۱۲]. در این میان، گرافن (G) و نانو صفحات گرافن اکسید (GO) کاربرد بیشتری دارند. به‌طور کلی، گرافن یک جاذب آگریز و غیرقطبی است که به دلیل تمایل شدید به جذب ترکیبات با ساختارهای دارای کربن حلقوی در SPE فاز معکوس کاربرد دارد [۱۵]. در مقابل، گرافن اکسید در سطح خود حاوی تعداد زیادی اتم اکسیژن در گروه‌های عاملی کربوکسیل، اپوکسی، و هیدروکسیل بوده که به آن خاصیت آبدوستی بیشتری نسبت به G داده که می‌تواند سوسپانسیون‌های کلئیدی پایداری را در محیط‌های آبی ایجاد نماید [۱۶]. GO به دلیل گروه‌های عاملی ذکر شده توانایی تشکیل پیوند هیدروژنی یا برهمکنش‌های الکترواستاتیک با ترکیبات آلی حاوی گروه‌های عاملی اکسیژن‌دار و نیترोजن‌دار یا یون‌های فلزی را دارد. گرافن اکسید مغناطیسی (MGO) به علت سطح وسیع، پایداری شیمیایی، خصوصیات جذبی منحصر به فرد و همچنین به خاطر جمع‌آوری ساده‌تر آن از محلول‌های آبی به‌عنوان جاذب مورد توجه محققین قرار گرفته است [۱۷-۲۱].

روش طیف‌سنجی تحرک یونی جهت شناسایی و تعیین مقدار آنالیت‌های موجود در نمونه‌های مختلف معرفی شده است.  $IMS$  یک روش جداسازی یون‌ها در فاز گازی مشابه با طیف‌سنجی جرمی است که در این تکنیک آنالیت‌ها بر اساس میزان تحرک یونی در یک میدان الکتریکی ضعیف و در فشار محیط شناسایی و ارزیابی می‌شوند [۲۲]. اصول و تئوری  $IMS$  در کتاب‌ها و مقالات متعددی شرح داده شده است [۲۳ و ۲۴].  $IMS$  برای تشخیص و اندازه‌گیری سریع و حساس مقادیر کم طیف وسیعی از ترکیبات شیمیایی بکار گرفته شده است [۲۵ و ۲۶].

<sup>۱</sup> Ion Mobility Spectrometry<sup>۲</sup> Solid Phase Extraction<sup>۳</sup> Magnetic Solid Phase Extraction

در این مطالعه، ابتدا MGO سنتز شده و پس از مشخص‌یابی و بررسی ساختاری به‌عنوان یک جاذب در تکنیک فاز جامد مغناطیسی (MSPE) جهت استخراج و تخلیص بوپروپیون از محلول‌های آبی استفاده شد. روش IMS برای اندازه‌گیری این دارو بکار گرفته شد. متغیرهای تأثیرگذار بر عملکرد MGO-SPE و همچنین IMS بررسی و بهینه‌سازی شدند. در نهایت، پس از اعتبارسنجی روش پیشنهادی، کارآیی آن با موفقیت برای آنالیز بوپروپیون در نمونه‌های قرص ارزیابی شد.

## ۲- بخش تجربی

### ۲-۱- مواد و روش‌ها

بوپروپیون خالص و قرص آن در دوزهای مختلف از چندین شرکت ایرانی واقع در تهران (اکسیر، تهران دارو، عبیدی) تهیه شدند. سدیم نیترات، پتاسیم پرمنگنات، سولفوریک اسید، پودر گرافیت، آب اکسیژنه (۳۰٪)، نیتریک اسید، آهن (III) کلرید و آهن (II) کلرید از شرکت مرک آلمان خریداری شدند.

### ۲-۲- سنتز نانو کامپوزیت‌های GO/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

#### ۲-۲-۱- سنتز نانوذرات Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

نانوذرات Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> با روش ماسارت و از طریق هم‌رسوبی مخلوطی از FeCl<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O و FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O سنتز شدند. نمک‌های FeCl<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O (۱/۱۳ g) و FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O (۱۱/۲ mmol) در ۱۵۰ mL آب دیونیزه به‌طور کامل حل شدند. سپس این محلول آبی را ضمن هم زدن شدید تا دمای ۵۰ °C حرارت داده تا رنگ زرد شفاف ایجاد شود. پس از آن، قطره قطره ۱۲/۵ mL آمونیاک غلیظ به محلول افزوده شد و محلول به مدت ۳۰ دقیقه در این شرایط نگه داشته شد. در طول آزمایش از N<sub>2</sub> به‌عنوان گاز بی‌اثر استفاده شد. پس از اتمام واکنش، رسوب سیاه تولید شده با آهن‌با جمع‌آوری گردید و چندین بار با آب دیونیزه و اتانول به‌طور کامل شستشو داده شد. در انتها، نانوذرات Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> سنتز شده در دمای ۶۰ °C در آون خشک شدند [۲۷].

#### ۲-۲-۲- سنتز گرافیت (گرافن) اکسید

با استفاده از گرافیت و با روش اصلاح شده هامر، گرافیت اکسید سنتز شد. ابتدا، سدیم نیترات (۰/۵ g) و پتاسیم پرمنگنات (g) ۳ به ۲۳ mL سولفوریک اسید (۹۸٪) غلیظ در حمام یخ اضافه شدند. سپس، پودر گرافیت به آرامی به محلول، ضمن هم زدن شدید آن، افزوده شد. کنترل سرعت افزایش پودر به منظور ممانعت از افزایش ناگهانی دما ضروری است. مخلوط واکنش برای مدت زمان ۲۴ ساعت در دمای ۴ °C در داخل یخچال قرار داده شد. سپس، این مخلوط به یک حمام روغن با دمای ۳۵ °C منتقل شد و به مدت ۳۰ دقیقه در آن دما باقی ماند. پس از آن، مقدار ۴۶ mL آب دیونیزه کم‌کم به مخلوط واکنش افزوده شد و دما به ۹۸ °C افزایش یافت و برای ۱۵ دقیقه در آن دما نگه‌داشته شد. در این شرایط، گرافیت موجود در محلول اکسید گردیده

و طلایی رنگ می‌شود. پس از آن، آب اکسیژنه ۳۰٪ قطره قطره به محلول تا تشکیل حباب اضافه شد. محلول حاصل را چند دقیقه به حال خود رها کرده، سپس ماده تشکیل شده در سطح محلول را برداشته و به ترتیب با مقدار کافی هیدروکلریک اسید (۵٪) و آب دیونیزه برای حذف اسید اضافی شستشو داده شد. در نهایت، رسوب به دست آمده در شرایط محیط آزمایشگاه خشک شد [۲۷].

### ۳-۲-۲- سنتز نانوکامپوزیت GO/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

سوسپانسیون گرافن اکسید (GO, ۱ mg/mL) با اعمال امواج فراصوت به مدت ۱ ساعت بدست آمد. برای تهیه نانوذرات Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> با بار سطحی مثبت، مقداری از آن در محلول HNO<sub>3</sub> ۱ مولار پخش شد. سپس، مقدار مشخصی از نانوذرات تهیه شده به GO افزوده شد. برای ایجاد سوسپانسیون همگن، مخلوط را ۵ ساعت به شدت هم زده و نانوکامپوزیت‌های حاصل با سانتریفیوژ و آهنربا جمع‌آوری شدند. سرانجام، نانوکامپوزیت‌ها در دمای ۶۰°C درون آون خشک شدند [۲۷].

### ۳-۲-۳ استخراج با فاز جامد مغناطیسی

مقدار ۴۰ mg جاذب (نانوکامپوزیت GO/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) با ۵ mL متانول و ۵ mL آب دیونیزه شستشو داده شد. سپس جاذب را به ۱۰ mL محلول آبی حاوی آنالیت (۲۰ ng بوپروپیون، pH=۵ و دمای محیط) اضافه کرده و محلول جهت دست‌یابی به یک سوسپانسیون همگن در حمام اولتراسونیک قرار داده شد. مخلوط به مدت ۱۰ دقیقه همزده شد و سپس با آهنربای قوی، جاذب از محلول جداسازی شد. آنالیت‌های جذب شده بر روی نانوکامپوزیت با کمک ۱ mL متانول، واجذب شده و مخلوط به مدت ۳ دقیقه در حمام اولتراسونیک قرار گرفت. در پایان، با استفاده از آهنربا جاذب را از محلول جدا نموده و حلال استخراج حاوی آنالیت برای آنالیز و اندازه‌گیری به دستگاه IMS تزریق شد.

### ۴-۲-۴ دستگاهوری

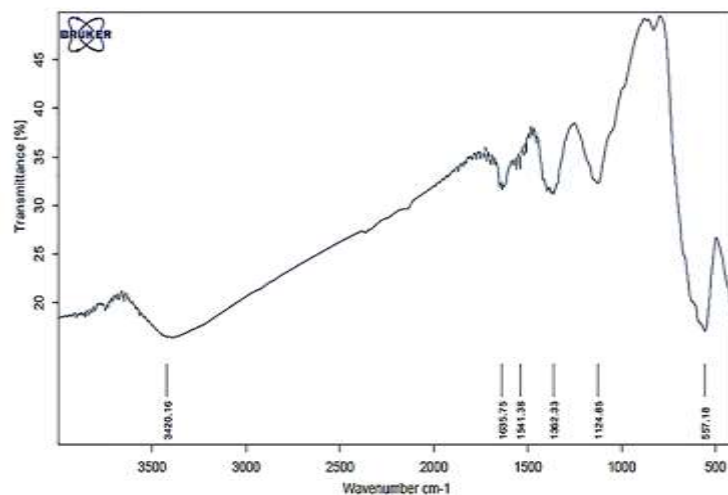
طیف‌سنج تحرک یونی با منبع یونیزاسیون تخلیه کرونا (مدل ۴۰۰) استفاده شده در این تحقیق در شرکت تاف فناوری پارس اصفهان ساخته شده است. سل IMS، سوزن مولد کرونا، دو منبع تغذیه، یک مولد پالس، مبدل آنالوگ به دیجیتال و یک کامپیوتر بخش‌های اصلی این دستگاه را تشکیل می‌دهند. سل IMS که شامل منطقه یونیزاسیون و لوله شناوری (رانش) است در یک آون قرار گرفته است. سل این دستگاه از ۱۱ حلقه آلومینیومی تشکیل شده که توسط عایق‌های نازک تفلونی از یکدیگر جدا شده‌اند. با اتصال یک سری مقاومت در حلقه‌ها یک شیب پتانسیل ایجاد می‌شود. این دستگاه همچنین مجهز به یک منبع یونیزاسیون تخلیه کرونا (سوزن - صفحه) درمدهای مثبت و منفی می‌باشد. از یک شبکه شاتر برای ورود پالسی یون‌های تولید شده در منطقه یونیزاسیون به منطقه شناوری استفاده می‌شود. برای نمایش طیف تحرک یونی، از مبدل آنالوگ به دیجیتال (UK, Pico-Scope) استفاده شده است [۲۸ و ۲۹]. متوسط سطح زیر پیک کل یون‌های حاصل در طول زمان جمع‌آوری (از

زمان ظهور پیک‌ها تا ناپدید شدن آن‌ها؛ میانگین زمان: ۶۰ ثانیه و حداکثر دامنه: ۱ mV) به‌عنوان سیگنال IMS در نظر گرفته شد.

### ۳- بحث و نتیجه‌گیری

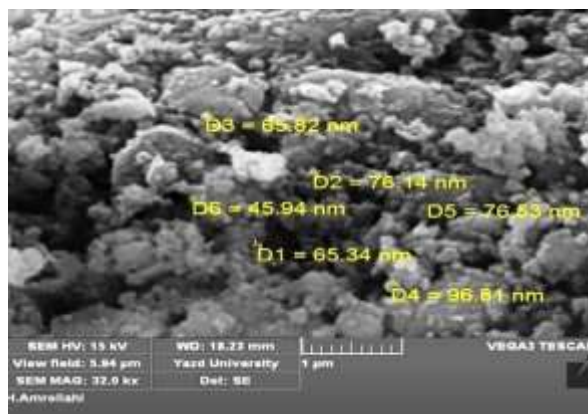
#### ۳-۱- مشخصه‌یابی $GO/Fe_3O_4$

برای اطمینان از سنتز و تهیه موفقیت‌آمیز  $GO/Fe_3O_4$ ، طیف FT-IR نانوکامپوزیت گرفته شد که در شکل ۱ نشان داده شده است. براساس این شکل با اکسید شدن گرافیت، حداقل چهار گروه عاملی  $OH$ ،  $COOH$ ،  $C=O$  و  $C-O-C$  در آن ایجاد شده که در بررسی طیفی گرافن گروه‌های مذکور مشاهده نمی‌شوند. این گروه‌های قطبی به آب‌دوستی GO کمک می‌نمایند. نوار جذبی در نزدیکی  $3420\text{ cm}^{-1}$  متعلق به ارتعاش کششی  $OH$  است. نوار جذبی در  $1635\text{ cm}^{-1}$  متعلق به ارتعاش کششی  $C=O$  است. نوار جذبی در حدود  $1362\text{ cm}^{-1}$  مربوط به ارتعاش کششی گروه‌های  $C-O-C$  و نوار جذبی  $1124\text{ cm}^{-1}$  مربوط به گروه‌های عاملی  $C-O-H$  است. علاوه‌براین، نوار جذبی قوی در  $557\text{ cm}^{-1}$  مربوط به ارتعاش کششی  $Fe-O-Fe$  است [۳۰]. مطالعه و بررسی ساختار سطحی و مورفولوژی  $GO/Fe_3O_4$  توسط میکروسکوپ الکترون روبشی ( $SEM^1$ ) انجام شد. تصویر نمایش داده شده در شکل ۲ نشان می‌دهد که نانوذرات  $Fe_3O_4$  در سطوح پایه گرافن اکسید پخش شده‌اند. ورقه‌های گرافن اکسید بین  $Fe_3O_4$  فشرده شده و در قسمت وسیعی از فضاهای خالی ایجاد شده روی مواد، پراکنده شده‌اند. بنابراین، توزیع  $Fe_3O_4$  بین ورقه‌های گرافن تا حدی از تجمع  $Fe_3O_4$  جلوگیری می‌کند که مزایای را به‌همراه خواهد داشت.



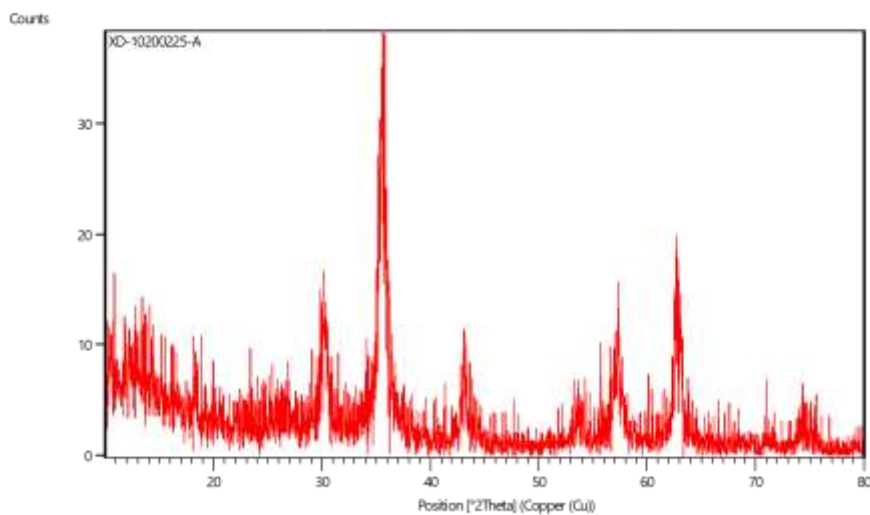
شکل ۱- طیف FT-IR نانوکامپوزیت  $GO/Fe_3O_4$

<sup>1</sup>Scanning Electron Microscope



شکل ۲- طیف SEM نانوکامپوزیت GO/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

پراش اشعه ایکس (XRD<sup>۱</sup>) نانوکامپوزیت تهیه شده در منطقه  $2\theta = 80 - 2$  درجه بررسی شد. با توجه به الگوی XRD (شکل ۳)، پیک‌های پراش در  $2\theta = 43/15 - 2/34$  به ساختار مسطح GO نسبت داده می‌شوند. پیک‌های پراش خاص برای Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ( $2\theta = 30^\circ, 35^\circ, 43^\circ, 53^\circ, 57^\circ, 62^\circ, 68^\circ$ ) را می‌توان در شاخص‌های (۱۰۰)، (۲۲۰)، (۳۱۱)، (۴۰۰)، (۴۲۲) و (۴۴۰) که برای نانوذرات سنتز شده Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> مشاهده شده‌اند، فهرست‌بندی کرد. این نتایج به خوبی با داده‌های PDF (فایل JCPDS شماره ۱۹-۰۶۲۹) مطابقت داشته و نشان می‌دهد که پیک‌های پراش مگنتیت در همان مکان‌ها ظاهر شده‌اند [۳۱].



شکل ۳- طیف XRD نانوکامپوزیت GO/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

<sup>۱</sup>X-ray diffraction

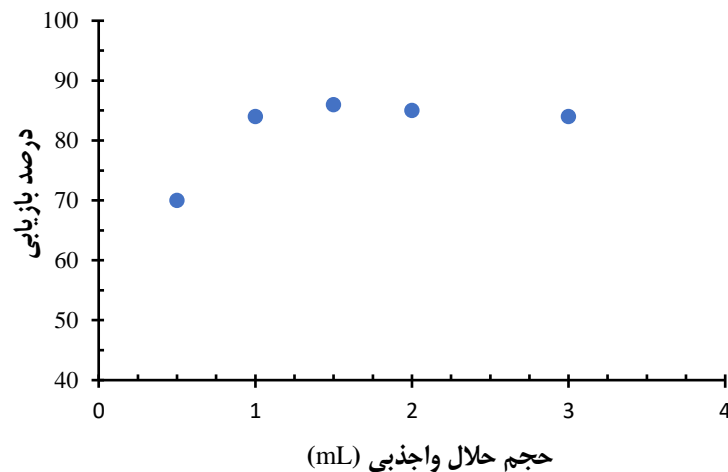
## ۳-۲- بهینه‌سازی شرایط MSPE

به منظور دستیابی به حداکثر عملکرد و بازده استخراج روش پیشنهادی، متغیرهای تجربی مؤثر بر استخراج شامل: حلال واجذبی، pH، مقدار جاذب، زمان و دمای استخراج براساس روش مطالعه یک متغیر در هر زمان بهینه‌سازی شدند که نتایج بررسی‌ها در ادامه آمده است.

## ۳-۲-۱- حلال واجذبی (نوع و حجم)

انتخاب نوع حلال واجذبی یک عامل مهم و مؤثر بر کارایی فرایند استخراج محسوب می‌شود. برای مطالعه و تعیین این فاکتور، ۱ mL از حلال‌های آلی رایج مورد استفاده در فرآیند استخراج با فاز جامد شامل استونیتریل، متانول، دی‌کلرومتان/استونیتریل (۴:۱)، استونیتریل/متانول (۱:۱) بررسی و آزمایش شدند. با توجه به نتایج بدست آمده، بالاترین بازیابی بوپروپیون (۲۰ ng) با حلال‌های استونیتریل و متانول مشاهده شد. اما، از آنجایی که متانول یک حلال مناسب و سازگار برای آنالیز با دستگاه IMS است، به‌عنوان حلال واجذبی برای کار حاضر انتخاب شد.

اثر حجم حلال واجذبی بر سیگنال تجزیه‌ای در محدوده ۵-۳ mL بررسی شد. نتایج پس از اعمال ضریب تصحیح رقت (شکل ۴) نشان می‌دهد که درصد بازیابی با افزایش حجم متانول تا ۱ mL بهبود یافته و در حجم‌های بالاتر از این مقدار تغییر معنی‌داری در نتایج مشاهده نمی‌شود. از طرفی، کاهش بازیابی در حجم‌های کمتر از ۱ mL به کافی نبودن میزان حلال برای استخراج کامل آنالیت مربوط می‌باشد. بنابراین، ۱ mL متانول به‌عنوان حجم بهینه برای مطالعات بعدی انتخاب شد.



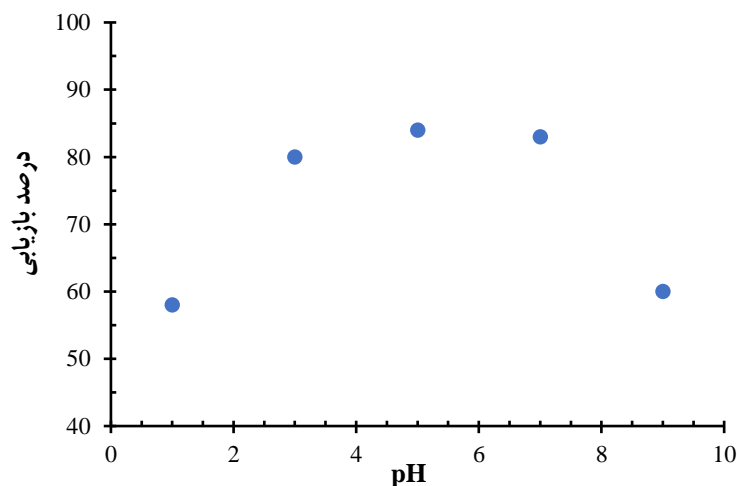
شکل ۴- اثر حجم حلال واجذبی. شرایط: میزان جاذب ۴۰ mg، بوپروپیون ۲۰ ng، حجم محلول آنالیت ۱۰ mL، pH = ۵، حلال واجذبی متانول، زمان استخراج ۱۰ min، دمای استخراج ۲۵ °C

## ۳-۲-۲- بررسی اثر pH

بار سطحی جاذب و آنالیت یک مسئله بسیار مهم و قابل توجه در فرایندهای استخراج بوده که تحت تاثیر pH قرار می‌گیرد. اثر pH محلول نمونه بر جذب بوپروپیون توسط نانوکامپوزیت  $GO/Fe_3O_4$  در محدوده ۹-۱ با افزودن هیدروکلریک اسید (۱/۰)



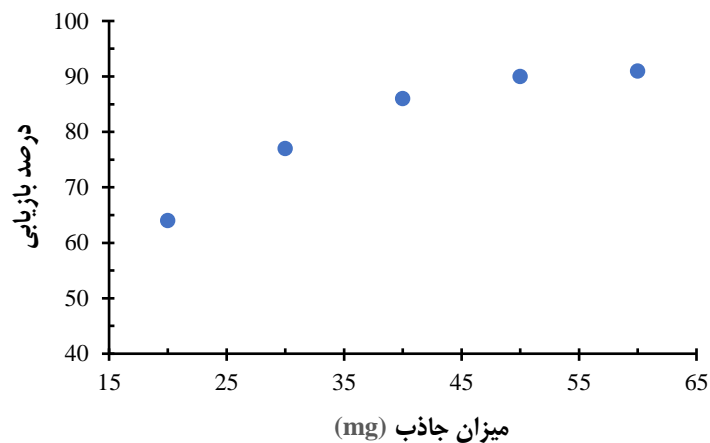
مولار) و یا سدیم هیدروکسید (۰/۱ مولار) بررسی شد. طبق نتایج نشان داده شده در شکل ۵، حداکثر بازده استخراج در محدوده pH= ۷-۵ حاصل می‌شود. تحت این شرایط، بوپروپیون شامل یک بار مثبت است ( $pK_a=7/9$ ) و GO به دلیل تفکیک گروه‌های عاملی کربوکسیلیک دارای سطحی با بار منفی است ( $pK_a=4/2$ ). بنابراین، یک نیروی جاذبه الکتروستاتیک بین جاذب و آنالیت ایجاد می‌شود. با توجه به مقادیر  $pK_a$  در  $pH < 5$  با افزایش غلظت یون هیدرونیوم، گروه‌های عاملی کربوکسیلیک در سطح GO پروتونه شده و بار منفی خود را از دست می‌دهند. در  $pH > 5$ ، بار مثبت بر روی سطح داروی مورد مطالعه کاهش می‌یابد. این تغییرات باعث کاهش تشکیل جفت یون شده و در نتیجه کارایی استخراج کاهش می‌یابد.



شکل ۵- اثر pH. شرایط: میزان جاذب ۴۰ mg، بوپروپیون ۲۰ ng، حجم محلول آنالیت ۱۰ mL، حلال واجذبی: متانول ۱ mL، زمان استخراج ۱۰ min، دمای استخراج ۲۵ °C

### ۳-۲-۳- مقدار جاذب

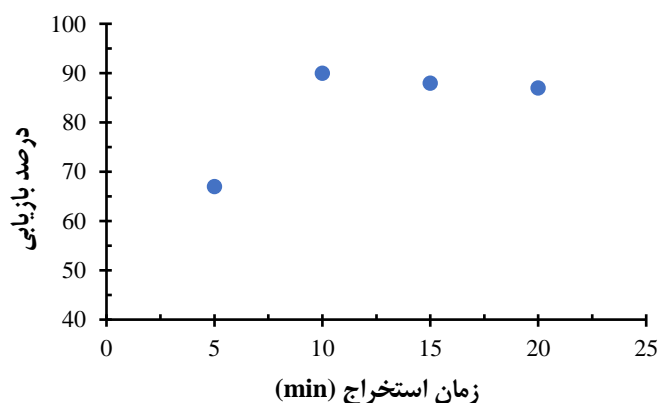
مقدار سوسپانسیون  $GO/Fe_3O_4$  به‌عنوان جاذب تأثیر قابل توجه‌ای بر عملکرد و بازده استخراج نشان می‌دهد. برای بررسی این اثر، یک سری آزمایش با مقادیر مختلف جاذب در گستره ۲۰ تا ۶۰ mg انجام شد. نتایج ارائه شده در شکل ۶ نشان می‌دهد که با افزایش مقدار سوسپانسیون  $GO/Fe_3O_4$ ، آنالیت بیشتری جذب می‌شود و پس از ۵۰ mg نتایج درصد بازیابی تقریباً ثابت است. بنابراین، ۵۰ mg از جاذب به‌عنوان مقدار بهینه در نظر گرفته شد.



شکل ۶- اثر مقدار جاذب. شرایط: بوپروپیون ۲۰ ng، حجم محلول آنالیت ۱۰ mL، pH = ۵، حلال واجذبی متانول ۱ mL، زمان استخراج ۱۰ min، دمای استخراج ۲۵ °C

#### ۴-۲-۳- اثر زمان استخراج

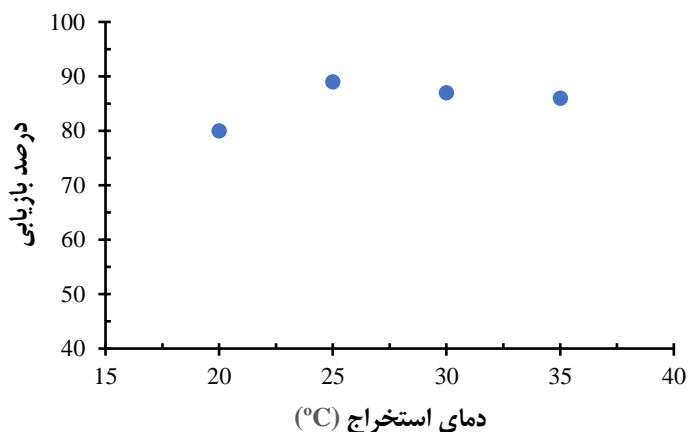
در MSPE، دستیابی به زمان کافی برای جذب کامل آنالیت توسط جاذب مسئله مهمی محسوب می‌شود. فاصله زمانی بین افزودن جاذب به محلول نمونه حاوی آنالیت تا رسیدن به شرایط جذب کامل آن، به‌عنوان زمان استخراج یا زمان تماس محلول نمونه و جاذب در نظر گرفته می‌شود. اثر این عامل در محدوده ۵ تا ۲۰ min بررسی شد. طبق نتایج ارائه شده در شکل ۷، با افزایش زمان استخراج تا ۱۰ دقیقه درصد بازبایی افزایش یافته و سپس به‌علت رسیدن به شرایط جذب کامل آنالیت یا حداکثر ظرفیت جاذب، تقریباً در یک سطح ثابتی باقی می‌ماند و افزایش زمان استخراج بی‌تأثیر می‌باشد. کاهش جزئی درصد بازبایی را می‌توان به واجذبی آنالیت مربوط دانست. بنابراین، برای صرفه‌جویی در زمان و سریع بودن فرآیند استخراج، ۱۰ min به‌عنوان مقدار بهینه انتخاب شد.



شکل ۷- اثر زمان استخراج. شرایط: میزان جاذب ۵۰ mg، بوپروپیون ۲۰ ng، حجم محلول آنالیت ۱۰ mL، pH=۵، حلال واجذبی متانول ۱ mL، دمای استخراج ۲۵ °C

## ۳-۲-۵- اثر دمای استخراج

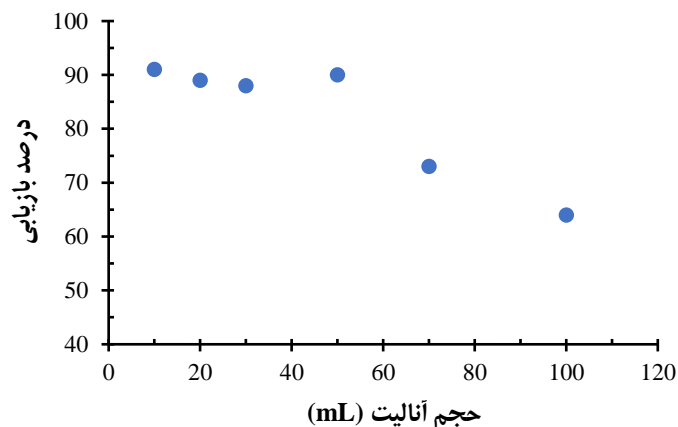
اثر دمای استخراج بر درصد بازیابی در محدوده ۲۰ تا ۳۵ °C مورد مطالعه و بررسی قرار گرفت. این پارامتر بر سرعت رسیدن به تعادل و تغییر موقعیت آن اثرگذار است. طبق نتایج (شکل ۸) با افزایش دما تا ۲۵ °C میزان جذب افزایش می‌یابد و سپس در دماهای بالاتر تغییر معنی‌داری در میزان استخراج مشاهده نمی‌شود. بنابراین، دمای محیط به‌عنوان شرایط مناسب دمایی برای آزمایشات جذب انتخاب شد.



شکل ۸- اثر دمای استخراج. شرایط: میزان جاذب ۵۰ mg، بوپروپیون ۲۰ ng، حجم محلول آنالیت ۱۰ mL، pH = ۵، حلال واجذبی متانول mL ۱، زمان استخراج ۱۰ min

## ۳-۲-۶- حجم محلول اولیه آنالیت

آزمایشات بهینه‌سازی شرایط و قابلیت استخراج با حجم اولیه محلول در گستره ۱۰ تا ۱۰۰ mL (حاوی ۲۰ ng بوپروپیون) دنبال شد. نتایج (شکل ۹) نشان داد که با افزایش حجم از ۱۰ تا ۵۰ mL، سیگنال تجزیه‌ای ثابت مانده و سپس به‌علت پایین آمدن بازده استخراج کاهش می‌یابد. بنابراین، ۵۰ mL به‌عنوان بالاترین حجمی که می‌توان با جاذب برای استخراج کمی بوپروپیون بهره‌گرفت انتخاب شد. بر این اساس، فاکتور غنی‌سازی ۵۰ برای روش پیشنهادی بدست آمد. همچنین برای شاخص مصرف، حجم نمونه مصرفی (mL) برای رسیدن به یک واحد فاکتور غنی‌سازی، مقدار ۱ حاصل شد.



شکل ۹- اثر حجم محلول آنالیت، شرایط: میزان جاذب ۵۰ mg، بوپروپیون ۲۰ ng، pH = ۵، حلال واجذبی متانول ۱ mL، زمان استخراج ۱۰ min، دمای استخراج ۲۵ °C

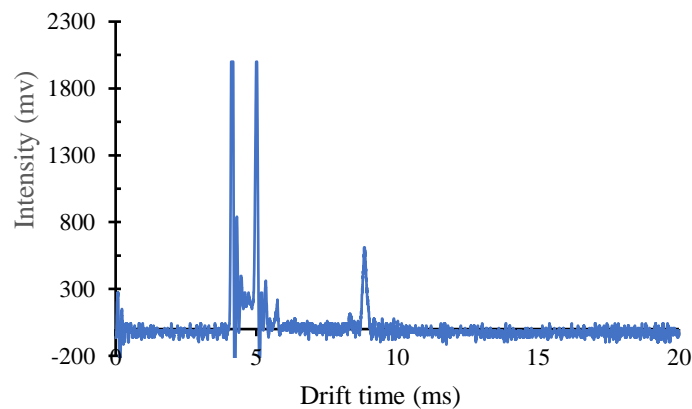
### ۳-۳- بهینه‌سازی شرایط عملکردی IMS

روش‌های کروماتوگرافی به‌ویژه HPLC، به‌عنوان اولین انتخاب برای اندازه‌گیری بوپروپیون در نمونه‌های مختلف در نظر گرفته شده است. این روش‌ها معمولاً به زمان آنالیز طولانی، تجهیزات گران قیمت و مصرف بالای حلال‌های آلی نیازمند هستند. به‌منظور رفع معایب ذکر شده و پاسخ به نیازهای روزافزون برای تعیین و کنترل بوپروپیون، در کار حاضر IMS به‌عنوان یک روش ساده و سریع با پتانسیل مناسب برای آنالیز این دارو معرفی و بکار گرفته شد.

طیف تحرک یونی بوپروپیون در شکل ۱۰ نشان داده شده است. مطابق با این شکل، آنالیت فقط یک پیک شاخص دور از پیک‌های زمینه (۳/۸ الی ۵ میلی‌ثانیه) در حدود ۹ میلی‌ثانیه نشان می‌دهد. به‌منظور دستیابی به بهترین حساسیت، متغیرهای دستگاهی موثر شامل ولتاژ کرونا و شناوری، دمای محفظه تزریق و سل (لوله شناوری)، سرعت جریان گاز حامل و شناوری و همچنین پهنای پالس بررسی شدند که نتایج در جدول ۱ گزارش شده است. در میان این متغیرها، دمای محفظه تزریق و سل دستگاه از اهمیت بیشتری برخوردار بوده که بهینه‌سازی آن بررسی و دنبال شد. تأثیر دمای محفظه تزریق بر شدت سیگنال آنالیت در محدوده ۱۷۰ تا ۲۳۰ °C در دمای ثابت ۱۸۰ °C برای سل IMS (آون) مطالعه شد. شدت سیگنال آنالیت تا ۱۹۰ °C افزایش یافته و در دماهای بالاتر ثابت می‌ماند. بنابراین، دمای ۱۹۰ °C محفظه تزریق انتخاب و در این دما بهینه‌سازی دمای سل بررسی شد. تأثیر دمای سل IMS بر شدت سیگنال‌های آنالیت در محدوده ۱۵۰ تا ۲۰۰ °C در دمای بهینه محفظه تزریق (۱۹۰ °C) مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج نشان داد که با افزایش دمای سل تا ۱۷۰ °C شدت سیگنال بوپروپیون زیاد شده و در دماهای بالاتر تغییر قابل ملاحظه‌ای دیده نمی‌شود. بنابراین، ۱۷۰ °C به‌عنوان مقدار بهینه دمای سل IMS انتخاب شد.

جدول ۱. شرایط عملکردی طیف‌سنجی تحرک یونی

تنظیمات	پارامتر
۲/۳(KV)	ولتاژ کرونا
۷/۰(KV)	ولتاژ شناوری
۶۰۰(N <sub>2</sub> , mL/min)	سرعت جریان گاز شناوری
۳۰۰(N <sub>2</sub> , mL/min)	سرعت جریان گاز حامل
۱۹۰(°C)	دمای محفظه تزریق
۱۷۰(°C)	دمای سل (آون)
۱۰۰(μs)	پهنای پالس



شکل ۱۰- طیف تحرک یونی بوپروپیون

#### ۴-۳-۱ اعتبارسنجی روش

اعتبارسنجی روش بر اساس دستورالعمل<sup>۱</sup> ICH انجام شد. منحنی درجه‌بندی (گستره دینامیکی خطی: LDR<sup>۲</sup>) برای بوپروپیون با استفاده از روش رگرسیون خطی حداقل مربعات به دست آمد. دقت و تکرارپذیری نتایج به صورت انحراف استاندارد نسبی (RSD<sup>۳</sup>٪) بیان شد. صحت روش با نتایج بازیابی در سطوح مختلف غلظتی در محدوده درجه‌بندی ارزیابی و گزارش شد. حد تشخیص (LOD<sup>۴</sup>) و حد تعیین (LOQ<sup>۵</sup>) به ترتیب با استفاده از روابط  $3S_b/m$  و  $10S_b/m$  محاسبه شدند، که  $S_b$  انحراف استاندارد متوسط سیگنال‌ها برای نمونه شاهد و  $m$  شیب منحنی درجه‌بندی است.

پارامترهای تجزیه‌ای روش IMS برای تعیین داروی بوپروپیون در جدول شماره ۲ گزارش شده است. در شرایط بهینه، منحنی‌های درجه‌بندی (LDR) در دو گستره ۴-۱۰ ng و ۲۴-۱۰ ng با معادلات رگرسیون و همچنین با ضرایب تعیین ( $R^2$ ) به ترتیب (  $Y = 79.14X + 117$  و  $0.989$  ) و (  $Y = 15.40X + 712$  و  $0.998$  ) خطی بودند. طیف تحرک یونی بوپروپیون استخراج شده

<sup>۱</sup>International Conference on Harmonization

<sup>۲</sup>Linear Dynamic Ranges

<sup>۳</sup>Relative Standard Deviation

<sup>۴</sup>Limit Of Detection

<sup>۵</sup>Limit Of Quantification

از نمونه‌های قرص نشان می‌دهد که موقعیت ظهور پیک آنالیت شبیه شکل ۱۰ است. این شباهت طیفی بیان می‌کند که روش استخراج توسعه یافته در این مقاله توانسته شرایطی را فراهم کند که در آنالیز نمونه‌های حقیقی هیچ پیک اضافی در منطقه ظهور پیک آنالیت مشاهده نشود. مقادیر LOD و LOQ به ترتیب ۰/۶۶ و ۲/۲ ng بدست آمدند. دیگر پارامترهای تجزیه‌ای در جدول ۲ گزارش شده است.

جدول ۲. پارامترهای تجزیه‌ای برای تعیین بوپروپیون	
$\geq 0.98$	ضریب تعیین ( $R^2$ )
۲۴-۴ (ng)	گستره دینامیکی خطی (LDR)
۰/۶۶ (ng)	حد تشخیص (LOD)
۲/۲ (ng)	حد تعیین (LOQ)
۵	درصد انحراف استاندارد نسبی (RSD%)
~ ۹۰	درصد بازیابی (Recovery%)

پارامترهای تجزیه‌ای روش پیشنهادی در اندازه‌گیری بوپروپیون و سایر روش‌های موجود در جدول ۳ گزارش و مقایسه شده‌اند. با توجه به نتایج LOD، LOQ، LDRs و همچنین داده‌های بازیابی، ارقام شایستگی روش پیشنهادی با مقادیر گزارش شده در دیگر مقالات قابل مقایسه هستند. علاوه بر این، روش MSPE-IMS ساده و سریع بوده و به تجهیزات گران‌قیمت و حلال‌های آلی خطرناک مورد استفاده در دیگر روش‌ها نیازمند نمی‌باشد.

#### ۵-۳- کاربرد روش پیشنهادی

برای نشان دادن قابلیت و کاربرد روش پیشنهادی در تعیین و اندازه‌گیری بوپروپیون برای نمونه‌های حقیقی، نمونه‌های قرص با دوزهای متفاوت از شرکت‌های مختلف مورد بررسی و آنالیز قرار گرفتند. بوپروپیون طبق روش توصیف شده در شرایط بهینه استخراج و سپس با IMS اندازه‌گیری شد. نتایج بازیابی به دست آمده (جدول ۴) توانایی روش توسعه یافته در تشخیص و تعیین کمی بوپروپیون در نمونه‌های قرص را نشان می‌دهد. با توجه به نتایج بدست آمده در کار حاضر و مطالعات مشابه، اندازه‌گیری بوپروپیون در نمونه‌های حقیقی بیولوژیکی با روش MSPE-IMS قابل انتظار می‌باشد.

#### ۴- نتیجه‌گیری

در کار حاضر، جاذب  $GO/Fe_3O_4$  برای استخراج کمی بوپروپیون معرفی شد. از طیف‌سنجی تحرک یونی به‌عنوان یک تکنیک دوستدار محیط زیست برای اندازه‌گیری دارو استفاده شد. روش MSPE-IMS مزایایی شامل نیاز به مقادیر کم جاذب، مصرف کم حلال آلی، هزینه پایین، LOD مناسب، محدوده خطی نسبتاً وسیع و حساسیت بالا را ارائه می‌دهد. ارقام شایستگی روش ارائه شده در تعیین بوپروپیون قابل مقایسه با دیگر روش‌های موجود می‌باشد. کارایی روش پیشنهادی برای تعیین بوپروپیون در نمونه‌های مختلف قرص ارزیابی شد که نتایج درصد بازیابی بین ۸۸/۰-۹۲/۰ با دقت حدود ۵٪ شدند.

جدول ۳. مقایسه پارامترهای تجزیه‌ای روش پیشنهادی با سایر روش‌ها در تعیین بوپروپیون در نمونه‌های مختلف

مرجع	بازیابی (Recovery%)	انحراف استاندارد نسبی (RSD%)	حد تعیین (LOQ) (µg/mL)	حد تشخیص (LOD) (µg/mL)	گستره دینامیکی خطی (LDR, R <sup>2</sup> ) (µg/mL)	نمونه	روش
۸	۱۰۰/۱	۰/۲۳	۱/۶۵	۰/۴۹	۱۰-۱۰۰ (۰/۹۹۹۸)	فرمول‌های دارویی	کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا (HPLC)
۸	۹۹/۶	۰/۱۹	۱/۶۲	۰/۴۹	۲-۲۵ (۰/۹۹۹۸)	فرمول‌های دارویی	اسپکتروفتومتری مشتقی (Derivative) (spectrophotometry)
۳۲	-	۱/۱۹	۰/۹۲	۰/۳۰	۱/۱۸-۲/۰ (۰/۹۹۹۴)	ادرار	کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا (HPLC)
۳۳	۶۲/۹	۱/۳-۶/۳	۰/۲۵	۲	۱۰ <sup>-۳</sup> -۲۵۰ (۰/۹۹۹۴)	پلازما	کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا (HPLC)
۱۰	۱۰۳/۰	۲/۱	(۵/۱)×۱۰ <sup>۳</sup>	(۱/۸)×۱۰ <sup>۳</sup>	(۱۰۰-۱۰)×۱۰ <sup>۳</sup> (۰/۹۹۹۰)	ادرار	کروماتوگرافی الکترو سینتیک (EKC)
۱۱	۸۰/۹۷-۶/۸	۳/۱۵-۴/۴	۰/۳	-	۱۰ <sup>-۳</sup> -۳۰۰ (۰/۳۰۰-۳)	پلازما	طیف‌سنجی جرمی متصل به کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا (HPLC-MS/MS)
(کار حاضر)	۸۸/۹۲-۰/۰	۵	۲/۲	۰/۶۶	۴-۲۴ (۰/۹۹۸۹)	نمونه‌های قرص	طیف‌سنجی تحرک یونی (IMS)

جدول ۴. نتایج اندازه‌گیری بوپروپیون در نمونه‌های قرص با روش MSPE-IMS

ردیف	شرکت دارویی	مقدار ادعا شده (mg)	مقدار مشاهده شده (mg)	درصد بازیابی
۱	اکسیر	۱۵۰	۱۳۲	۸۸
۲	دکتر عبیدی	۱۵۰	۱۳۵	۹۰
۳	دکتر عبیدی	۷۵	۶۶/۷	۸۹
۴	تهران دارو	۱۵۰	۱۳۸	۹۲

## ۵- تقدیر و تشکر

این تحقیق با حمایت دانشگاه آزاد اسلامی واحد یزد انجام شده است.

## ۶- مراجع

[1] Stahl, S. M., Pradko, J. F., Haight, B. R., Modell, J. G., Rockett, C. B., & Learned-Coughlin, S. (2004). A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, 6(4), 159-166.

- [2] Dwoskin, L. P., Rauhut, A. S., King-Pospisil, K. A., & Bardo, M. T. (2006). Review of the pharmacology and clinical profile of bupropion, an antidepressant and tobacco use cessation agent. *CNS Drug Reviews*, 12(3-4), 178-207.
- [3] Aubin, H. J., Luquiens, A., & Berlin, I. (2014). Pharmacotherapy for smoking cessation: pharmacological principles and clinical practice. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 77(2), 324-336.
- [4] Narinan B. M. (2008). *United States Patent and Trademark Office*.
- [5] Bupropion Hydrochloride Monograph for Professionals. (2018). *Drugs.com. American Society of Health-System Pharmacists*.
- [6] The Top 300 of 2020. (2020). *Clinical tools and calculators for medical professionals*.
- [7] Bupropion-Drug Usage Statistics. (2019). *Clinical tools and calculators for medical professionals*.
- [8] Abbas, S. S., Elghobashy, M. R., Shokry, R. F., & Bebawy, L. I. (2012). Stability indicating HPLC and spectrophotometric methods for the determination of bupropion hydrochloride in the presence of its alkaline degradates and related impurity. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 50(1), 49-59.
- [9] El-Kosasy, A. M., Hussein, L. A., Salama, N. N., & Sedki, N. G. (2015). Kinetic study and peak purity determination of bupropion hydrochloride using RRLC/DAD and HPLC/MWD methods: stability study and application in pharmaceutical preparation and in synthetic mixtures with nicotine. *RSC Advances*, 5(79), 64274-64285.
- [10] Castro-Puyana, M., García, M. Á., & Marina, M. L. (2008). Enantiomeric separation of bupropion enantiomers by electrokinetic chromatography: quantitative analysis in pharmaceutical formulations. *Journal of Chromatography B*, 875(1), 260-265.
- [11] Masters, A. R., McCoy, M., Jones, D. R., & Desta, Z. (2016). Stereoselective method to quantify bupropion and its three major metabolites, hydroxybupropion, erythro-dihydrobupropion, and threo-dihydrobupropion using HPLC-MS/MS. *Journal of Chromatography B*, 1015, 201-208.
- [12] Wu, Q., Wang, C., Liu, Z., Wu, C., Zeng, X., Wen, J., & Wang, Z. (2009). Dispersive solid-phase extraction followed by dispersive liquid-liquid microextraction for the determination of some sulfonylurea herbicides in soil by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, 1216(29), 5504-5510.
- [13] Ghorbani, M., Aghamohammadhassan, M., Chamsaz, M., Akhlaghi, H., & Pedramrad, T. (2019). Dispersive solid phase microextraction. *TrAC-Trends in Analytical Chemistry*, 118, 793-809.
- [14] Cha, C., Shin, S. R., Annabi, N., Dokmeci, M. R., & Khademhosseini, A. (2013). Carbon-based nanomaterials: multifunctional materials for biomedical engineering. *ACS Nano*, 7(4), 2891-2897.
- [15] Sitko, R., Zawisza, B., & Malicka, E. (2013). Graphene as a new sorbent in analytical chemistry. *TrAC-Trends in Analytical Chemistry*, 51, 33-43.



- [16] He, H., Klinowski, J., Forster, M., & Lerf, A. (1998). A new structural model for graphite oxide. *Chemical Physics Letters*, 287(1-2), 53-56.
- [17] Mirzaei, N., Rezaei, V., & Aibaghi, B. (2019). Preconcentration and determination of diazepam in pharmaceutical and biological samples by graphene oxide based on dispersive solid phase microextraction. *Journal of Applied Chemistry*, 14(51), 21-34. (in persian)
- [18] Ran, C., Chen, D., Ma, H., & Jiang, Y. (2017). Graphene oxide adsorbent based dispersive solid phase extraction coupled with multi-pretreatment clean-up for analysis of trace aflatoxins in traditional proprietary Chinese medicines. *Journal of Chromatography B*, 1044–1045, 120-126.
- [19] Ebrahimi Askari, M., & Elhami, S. (2021). Synthesis and characterization of modified graphene oxide and its use for the removal of mercury (II) from aqueous samples. *Journal of Applied Chemistry*, 16(58), 245-256. (in persian)
- [20] Li, N., Chen, J., & Shi, Y. P. (2019). Magnetic nitrogen-doped reduced graphene oxide as a novel magnetic solid-phase extraction adsorbent for the separation of bisphenol endocrine disruptors in carbonated beverages. *Talanta*, 201, 194-203.
- [21] Hassanzadeh, A., Ghorbani Kalhor, E., Farhadi, K., & Abolhasani, J. Feasibility Study of Using graphene Oxide/silica Gel Nanocomposite Prepared by Sol-gel Method for Removing Malachite Green from Aqueous Solutions: Optimization, Kinetic, and Isotherm Studies (2021). *Analytical and Bioanalytical Chemistry Research*, 9(2), 141-145.
- [22] Sheibani, A., & Haghazir, N. (2014). Application of ion mobility spectrometry for the determination of tramadol in biological samples. *Journal of Food Drug Analysis*, 22(4), 500-504.
- [23] Crawford, C., & Hill Jr, H. (2013). Evaluation of false positive responses by mass spectrometry and ion mobility spectrometry for the detection of trace explosives in complex samples. *Analytical Chimica Acta*, 795, 36-43.
- [24] Cumeras, R., Figueras, E., Davis, C., Baumbach, J. I., & Gracia, I. (2015). Review on ion mobility spectrometry. Part 1: current instrumentation. *Analyst*, 140(5), 1376-1390.
- [25] Thoben, C., Raddatz, C.-R., Lippmann, M., Salehimoghaddam, Z., & Zimmermann, S. (2021). Electrospray ionization ion mobility spectrometer with new tristate ion gating for improved sensitivity for compounds with lower ion mobility. *Talanta*, 233, 122579.
- [26] Liao, S., & Liang, X. (2020). Rapid measurement of Phthalic acid Ester environmental hormones using ion mobility spectrometry. *International Journal for Ion Mobility Spectrometry*, 23(2), 97-103.
- [27] Han, Q., Wang, Z., Xia, J., Chen, S., Zhang, X., & Ding, M. (2012). Facile and tunable fabrication of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/graphene oxide nanocomposites and their application in the magnetic solid-phase extraction of polycyclic aromatic hydrocarbons from environmental water samples. *Talanta*, 101, 388-395.
- [28] Valadbeigi, Y., Ilbeigi, V., Afgar, A., & Soleimani, M. (2021). Comparison of the positive and negative modes of corona discharge ion source for direct determination of aspirin in urine by ion mobility spectrometry. *International Journal of Mass Spectrometry*, 470, 116699.

- [29] Khalesi, M., Sheikh-Zeinoddin, M., & Tabrizchi, M. (2011). Determination of ochratoxin A in licorice root using inverse ion mobility spectrometry. *Talanta*, 83(3), 988-993.
- [30] Fu, R., & Zhu, M. (2016). Synthesis and characterization of structure of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@ graphene oxide nanocomposites. *Advanced Composites Letters*, 25(6), 143-146.
- [31] Li, C., Wei, R., Xu, Y., Sun, A., & Wei, L. (2014). Synthesis of hexagonal and triangular Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanosheets via seed-mediated solvothermal growth. *Nano Research*, 7, 536-543.
- [32] Abdel-Gawad, S. A., & El-Gamal, R. M. (2018). Simultaneous determination of naltrexone and bupropion in their co-formulated tablet utilizing green chromatographic approach with application to human urine. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 26(2), 169-176.
- [33] Lobo, K. K., Gross, A. S., Ray, J., & McLachlan, A. J. (2005). HPLC assay for bupropion and its major metabolites in human plasma. *Journal of Chromatography B*, 823(2), 115-121.