

Abstract of thesis presented to the Senate of Universiti Malaysia Terengganu in fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science

**FORMULATION AND OPTIMIZATION VIA RESPONSE SURFACE
METHODOLOGY AND GREENNESS EVALUATION OF CREATINE-
FUNCTIONALIZED MAGNETIC ADSORBENTS AS A
MICRO-SCALE EXTRACTION TOOL FOR ANTIDEPRESSANT
DRUG ANALYSIS**

KHIRTANA A/P RAVEENDRAN

DECEMBER 2025

Main Supervisor : Assoc. Prof. Wan Mohd Afiq Wan Mohd Khalik, Ph.D
Co-Supervisor : Assoc. Prof. Loh Saw Hong, Ph.D
Faculty : Faculty of Science and Marine Environment

Pharmaceutical residues in water pose growing environmental and health concerns due to their persistence, bioaccumulation, or ecological risks, demanding for efficient and sustainable sample preparation methods capable of detecting these pollutants at trace levels. This study reports the development of a green method by functionalizing creatine onto a magnetite-based adsorbent and applying magnetic dispersive micro-solid phase extraction (μ -SPE) coupled with high-performance liquid chromatography with diode-array detection for the simultaneous detection of five antidepressants: sertraline, escitalopram, paroxetine, fluvoxamine, and fluoxetine. The creatine-functionalized $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ magnetic adsorbent was synthesized via co-precipitation and characterized using Fourier transform infrared spectroscopy (functional groups), scanning electron microscopy with energy dispersive X-ray spectroscopy (surface morphology and elemental composition), transmission electron microscopy (particle size and structure), vibrating sample magnetometry (magnetic properties), X-ray diffraction (crystalline structure), thermogravimetric analysis (thermal stability), Brunauer-Emmett-Teller analysis (surface area and porosity), and zeta-potential measurement (surface charge). Seven factors influencing extraction efficiency namely sorbent weight, effervescent weight, sample volume, pH, extraction

temperature, contact time, and desorption solvent volume were examined using Plackett-Burman design and optimized by central composite design, which identified four critical factors (0.5g sorbent weight, pH 11, temperature 22 °C, 7 min contact time) that produced the highest recovery. The optimized method demonstrated excellent performance with linearity ($R^2 = 0.974-0.999$), extraction recoveries of 80.0-94.9%, and detection limits from 0.012 µg/mL (escitalopram) to 0.087 µg/mL (fluoxetine). Precision studies showed inter-assay RSDs of 3.6-10.5% and intra-assay RSDs of 9.4-11.8%. The adsorbent also exhibited good reusability up to four cycles and stability with recoveries of 84.0-94.9%. Isotherm and kinetic studies revealed that adsorption followed the Freundlich isotherm and pseudo-second-order kinetic models. The greenness of the method was confirmed using analytical eco-scale (85/100), AGREE metric (0.7/1.0), green analytical procedure index (five green criteria), blue applicability grade index (67.5%), and sample preparation metric of sustainability (8/10), demonstrating its environmentally friendly profile. Overall, the dispersive magnetic μ -SPE method provides a simple, sustainable, and efficient solution for the simultaneous extraction and detection of pharmaceutical residues in environmental waters.

Abstrak tesis yang dikemukakan kepada Senat Universiti Malaysia Terengganu
sebagai memenuhi keperluan untuk Ijazah Sarjana Sains

**FORMULASI DAN PENGOPTIMUMAN MELALUI KAEDAH GERAK
BALAS PERMUKAAN SERTA PENILAIAN HIJAU PENJERAP
MAGNETIK BERFUNGSIKAN-KREATINA SEBAGAI ALAT
PENGEKSTRAKAN BERSKALA MIKRO UNTUK ANALISIS UBAT
ANTIDEPRESAN**

KHIRTANA RAVEENDRAN

DISEMBER 2025

Penyelia Utama : Prof. Madya Wan Mohd Afiq Wan Mohd Khalik, Ph.D
Penyelia Bersama : Prof. Madya Loh Saw Hong, Ph.D
Fakulti : Fakulti Sains dan Sekitaran Marin

Residu farmaseutikal dalam air menimbulkan kebimbangan isu alam sekitar dan kesihatan yang semakin meningkat disebabkan oleh sifatnya yang kekal, bioakumulasi, serta risiko ekologi, maka menuntut kaedah penyediaan sampel yang cekap dan lestari bagi mengesan pencemar ini pada aras surih. Kajian ini melaporkan pembangunan kaedah hijau dengan memfungsikan kreatina pada penjerap berasaskan magnetit serta mengaplikasikan pengekstrakan mikro fasa pepejal sebaran magnetik (μ -SPE) yang digabungkan dengan kromatografi cecair prestasi tinggi pengesanan susunan diod pengesanan serentak lima ubat antidepresan iaitu sertraline, escitalopram, paroxetine, fluvoxamine, dan fluoxetine. Penjerap $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ terfungsikan kreatina telah disintesis melalui kaedah pemendakan bersama dan dicirikan menggunakan spektroskopi inframerah transformasi Fourier (kumpulan fungsi), mikroskopi elektron imbasan bersama spektroskopi serakan tenaga sinar-X (morfologi permukaan dan komposisi unsur), mikroskopi elektron transmisi (saiz dan struktur zarah), magnetometri getaran sampel (sifat magnetik), pembelauan sinar-X (struktur hablur), analisis termogravimetri (kestabilan terma), analisis Brunauer-Emmett-Teller (luas permukaan dan porositi), serta pengukuran potensi zeta (cas permukaan). Tujuh faktor yang mempengaruhi kecekapan pengekstrakan iaitu berat

penjerap, berat prakursor buakan, isipadu sampel, pH, suhu pengekstrakan, masa buakan, dan isipadu pelarut nyahjerapan telah dikaji menggunakan reka bentuk Plackett-Burman dan dioptimumkan melalui reka bentuk komposit pusat, yang mengenal pasti empat faktor kritikal (0.5g berat penjerap, pH 11, suhu 22 °C, 7 min masa buakan) yang menghasilkan perolehan tertinggi. Kaedah optimum menunjukkan prestasi cemerlang dengan lineariti ($R^2 = 0.974-0.999$), perolehan semula pengekstrakan dari 80.0-94.9%, serta had pengesanan dari 0.012 µg/mL (escitalopram) hingga 0.087 µg/mL (fluoxetine). Kajian kejituan menunjukkan RSD antara ujian adalah 3.6-10.5% dan RSD dalam ujian adalah 9.4-11.8%. Penjerap juga mempamerkan kebolegunaan semula sehingga empat kitaran dan kestabilan dengan perolehan ialah 84.0-94.9%. Kajian isotherm dan kinetik mendedahkan bahawa penjerapan mematuhi model isotherma Freundlich dan model kinetik pseudo-tertib kedua. Kecekapan hijau kaedah ini disahkan menggunakan analisis skala-eko (85/100), metrik AGREE (0.7/1.0), indeks prosedur analisis hijau (lima kriteria hijau), indeks gred kebolegunaan biru (67.5%), dan metrik kelestarian penyediaan sampel (8/10) yang menunjukkan profil mesra alam. Secara keseluruhan, kaedah µ-SPE sebaran magnetik ini menyediakan penyelesaian yang mudah, lestari, dan cekap untuk pengekstrakan dan pengesanan serentak residu farmaseutikal dalam air persekitaran.