

С. В. Баюрка, С. А. Карпушина, С. І. Мерзлікін

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Розробка умов ізолювання вортиоксетину з біологічних рідин

Хіміко-токсикологічне значення лікарських речовин антидепресивної дії неухильно зростає. Розробка ефективних методів пробопідготовки біологічного матеріалу є актуальним аналітичним аспектом токсикології антидепресантів нової генерації.

Метою дослідження була розробка умов пробопідготовки біологічних рідин для використання у хіміко-токсикологічному аналізі новітнього антидепресанту вортиоксетину.

Матеріали та методи. Дослідження проводили з модельними пробами крові та сечі, що містили вортиоксетин. Під час дослідження крові попередньо осаджували формені елементи додаванням 10 % розчину кислоти трихлорацетатної. Проводили екстракційне очищення гексаном за рН 1-2 та екстрагували препарат з біологічних рідин хлористим метилом за рН 8-9. Отримані екстракти додатково піддавали ТШХ-очищенню. Визначення вортиоксетину в елюатах з хроматограм проводили УФ-спектрофотометричним методом.

Результати та їх обговорення. Значення R_f вортиоксетину в рухомій фазі етилацетат-метанол-25 % розчин амонію гідроксиду (85 : 10 : 5) становило $0,77 \pm 0,05$. УФ-спектри елюатів з хроматограм мали максимуми світлопоглинання за довжин хвиль 229 ± 2 та 232 ± 2 нм та за характером світлопоглинання збігалися з УФ-спектром стандартного розчину вортиоксетину в метанолі. Кількісне визначення проводили за $\lambda_{\max} 232$ нм за рівнянням калібрувального графіка $y = (0,0172 \pm 3 \cdot 10^{-4})x + (0,027 \pm 0,008)$. У розроблених умовах пробопідготовки з крові виділено 27 ± 1 % вортиоксетину, із сечі – 62 ± 2 % препарату.

Висновки. Доведено ефективність пробопідготовки біологічних рідин методом рідинно-рідинної екстракції щодо новітнього антидепресанту вортиоксетину. Розроблені методики рекомендовано для використання у судовій та клінічній токсикології.

Ключові слова: вортиоксетин; біологічні рідини; екстракція; УФ-спектрофотометрія

S. Baiurka, S. Karpushyna, S. Merzlikin

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The development of the conditions for vortioxetine isolation from biological fluids

The chemical-toxicological significance of antidepressant drugs is steadily increasing. The development of effective methods of the sample preparation of the biological material is an important analytical aspect in toxicology of the new-generation antidepressants.

Aim. To develop the conditions for the sample preparation of biological fluids in order use them in the chemical-toxicological analysis of the new antidepressant vortioxetine.

Materials and methods. The studies were performed with model blood and urine samples spiked with vortioxetine. When examining the blood the formed blood elements were pre-precipitated by adding 10 % solution of trichloroacetic acid. The extraction purification was performed with hexane at pH 1-2, and the drug was extracted from the biological fluids with methylene chloride at pH 8-9. The extracts obtained were further subjected to TLC purification. Vortioxetine in eluates from chromatograms was determined by the UV-spectrophotometric method.

Results and discussion. The R_f value of vortioxetine in the mobile phase of ethyl acetate-methanol-25 % ammonium hydroxide solution (85 : 10 : 5) was 0.77 ± 0.05 . The UV spectra of the eluates from the chromatograms had absorption maxima at the wavelengths of 229 ± 2 and 232 ± 2 nm and matched with the UV spectrum of the standard solution of vortioxetine in methanol. The quantitative determination was performed at $\lambda_{\max} 232$ nm by the equation of the calibration curve $y = (0.0172 \pm 3 \cdot 10^{-4})x + (0.027 \pm 0.008)$. Under the conditions of the sample preparation developed 27 ± 1 % of vortioxetine from the blood and 62 ± 2 % of the drug from the urine were isolated.

Conclusions. The efficiency of the sample preparation of biological fluids by the method of liquid-liquid extraction in relation to the new antidepressant vortioxetine has been determined. The methods developed are recommended for use in forensic and clinical toxicology.

Key words: vortioxetine; biological fluids; extraction; UV spectrophotometry

С. В. Баюрка, С. А. Карпушина, С. І. Мерзлікін

Національний фармацевтичний університет Міністерства здравоохранения Украины

Разработка условий изолирования вортиоксетина из биологических жидкостей

Химико-токсикологическое значение лекарственных веществ антидепрессивного действия неуклонно растет. Разработка эффективных методов пробоподготовки биологического материала является актуальным аналитическим аспектом токсикологии антидепрессантов нового поколения.

Целью исследования была разработка условий пробоподготовки биологических жидкостей для использования в химико-токсикологическом анализе нового антидепрессанта вортиоксетина.

Матеріали і методи. Исследования проводились с модельными пробами крови и мочи, содержащими вортиоксетин. При исследовании крови предварительно осаждали форменные элементы добавлением 10 % раствора кислоты трихлорацетатной. Проводили экстракционную очистку гексаном при pH 1-2 и экстрагировали препарат из биологических жидкостей хлористым метилом при pH 8-9. Полученные экстракты дополнительно подвергали ТСХ-очистке. Определение вортиоксетина в элюатах с хроматограмм проводили УФ-спектрофотометрическим методом.

Результаты и их обсуждение. Значение R_f вортиоксетина в подвижной фазе этилацетат-метанол-25 % раствор аммония гидроксида (85 : 10 : 5) составило $0,77 \pm 0,05$. УФ-спектры элюатов с хроматограмм имели максимумы поглощения при длинах волн 229 ± 2 и 232 ± 2 нм и по характеру поглощения совпадали с УФ-спектром стандартного раствора вортиоксетина в метаноле. Количественное определение проводили при λ_{\max} 232 нм по уравнению калибровочного графика $y = (0,0172 \pm 3 \cdot 10^{-4})x + (0,027 \pm 0,008)$. В разработанных условиях пробоподготовки из крови выделено 27 ± 1 % вортиоксетина, из мочи – 62 ± 2 % препарата.

Выводы. Установлена эффективность пробоподготовки биологических жидкостей методом жидкостно-жидкостной экстракции относительно нового антидепрессанта вортиоксетина. Разработанные методики рекомендованы для использования в судебной и клинической токсикологии.

Ключевые слова: вортиоксетин; биологические жидкости; экстракция; УФ-спектрофотометрия

Вступ. Вортиоксетин (1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)-феніл]-піперазину гідробромід) – новий антидепресивний засіб, схвалений Управлінням з продовольства і медикаментів США (Food drug administration USA, FDA USA) для лікування великого депресивного розладу. Вортиоксетин належить до препаратів мультимодальної дії. При цьому клінічна дія препарату опосередковується впливом на норадреналін, дофамін, серотонін, гістамін та на холінергичну систему організму [1]. У медичній практиці препарат рекомендовано застосовувати для лікування великих депресивних психозів у дорослих, а також ендогенних, реактивних та невротичних депресивних станів [2-4].

Вортиоксетин має побічні ефекти, основними серед яких є порушення функцій ШКТ та алергічні прояви. Найбільш важливими побічними ефектами терапії вортиоксетином є гіпертонічний криз та підвищення суїцидального ризику. У літературі описано випадок суїцидальної спроби через передозування вортиоксетином [5]. З обставин справи відомо, що потерпілий ужив 250 мг препарату (50 таблеток по 5 мг) та 10 мг клоназепаму. Ужита доза вортиоксетину перевищувала середню добову дозу в 12 разів. Серйозних симптомів передозування не було відмічено, але пацієнт скаржився на слабкість, безсоння, пригнічений настрій, суїцидальну ідеацію протягом останніх декількох місяців, коли він вживав вортиоксетин з терапевтичною метою. Дані з концентрації вортиоксетину в біологічних рідинах у разі передозування відсутні. Відомо, що надходження 40-75 мг препарату, що в 3-4 рази перевищувало середню добову дозу, асоціювалось з такими симптомами, як нудота, запаморочення, діарея, генералізований свербіж, сонливість [5].

Дані з біоаналітичних методів визначення вортиоксетину, наведені в літературі, є малочисленими і стосуються використання ВЕРХ зі спектрофотометричним детектуванням [6] та тандемним мас-спектрометричним детектуванням [4, 6-8].

Як біологічні об'єкти було досліджено плазму крові [4, 6-8] та слину [6]. Пробоідготовку проведено методами твердофазної екстракції (ТФЕ) [4, 6] та осадження протеїнів плазми [8]. Наведені біоаналітичні

методи визначення вортиоксетину рекомендовано для фармакокінетичних досліджень та терапевтичного лікарського моніторингу.

ТФЕ як метод пробоідготовки характеризується ефективністю та експресністю під час проведення серійного дослідження біологічних рідин, проте потребує трудомісткого процесу оптимізації методики пробоідготовки та вимагає наявності спеціальних матеріалів. Альтернативою ТФЕ є рідинно-рідинна екстракція [9], дані з використання якої щодо вортиоксетину в літературі відсутні.

Метою дослідження була розробка умов пробоідготовки біологічних рідин для використання у хіміко-токсикологічному аналізі новітнього антидепрессанту вортиоксетину.

Матеріали та методи. Субстанцію вортиоксетину було виділено з лікарського препарату «Брінтеллікс» (28 таблеток по 10 мг, вкритих оболонкою) виробництва LUNDBECK (Данія). У склянку вміщували 14 таблеток препарату та додавали 10 мл метанолу. Після набухання оболонок та їх відокремлення таблетки підсушували, переносили до порцелянової ступки і розтирали з 40 мл 96 % етанолу, вміст ступки фільтрували крізь паперовий складчастий фільтр (жовта смуга) до випарувальної чашки. Отриманий фільтрат випаровували на водяній бані за температури не вищої, ніж 40 °С, до видалення органічного розчинника. Сухий залишок розтирали в чашці за додавання 10 мл діетилового етеру. Отриману суміш фільтрували крізь паперовий фільтр, залишок на фільтрі висушували та зважували (його маса складала 110 мг). Чистоту субстанції перевіряли методами ТШХ, УФ-спектрофотометрії та ВЕРХ і визначали відповідність її якості щодо вимог ДФУ.

Об'єкти дослідження. Готували модельні проби донорської крові та сечі, до яких було додано вортиоксетину гідробромід. Для цього до 10 мл крові вносили по 0,5 мл водних розчинів вортиоксетину гідроброміду, які містили по 50,0; 75,0; 100,0; 150,0 та 200,0 мкг вортиоксетину-основи. До 50 мл сечі додавали по 0,5 мл водного розчину вортиоксетину гідроброміду, які містили 200,0; 300,0; 500,0; 700,0 та 1000,0 мкг вортиоксетину-основи. Об'єкти залишали

на добу за кімнатної температури. «Холості» досліді з досліджуваними біологічними рідинами ставили паралельно.

Ізолювання вортиоксетину з крові. До модельних проб крові додавали 10 мл 10 % водного розчину кислоти трихлорацетатної і суміш центрифугували упродовж 15 хв зі швидкістю 3000 об/хв. Далі центрифугат зливали, переносили до ділильної лійки та двічі екстрагували домішки гексаном по 5 мл щоразу. Фазу органічного розчинника відкидали, а кислий центрифугат підлгоували 20 % розчином гідроксиду натрію до рН 7-8 й екстрагували вортиоксетин тричі метиленхлоридом порціями по 3 мл. Одержані «лужні» органічні екстракти об'єднували, фільтрували через фільтр з 0,5 г безводного сульфату натрію і піддавали ТШХ-очищенню.

Ізолювання вортиоксетину з сечі. До модельних проб сечі додавали 0,1 М розчин хлоридної кислоти до отримання рН 1 та двічі екстрагували біогенні домішки гексаном по 25 мл щоразу. Фазу органічного розчинника відкидали, отриманий кислий центрифугат підлгоували до рН 7-8 20 % розчином гідроксиду натрію і екстрагували вортиоксетин метиленхлоридом три рази порціями по 15 мл. Одержані «лужні» органічні витяжки об'єднували, фільтрували через фільтр з 0,5 г безводного сульфату натрію і піддавали ТШХ-очищенню.

Методика ТШХ-очищення. На лінію старту хроматографічної пластини Мерск смугою кількісно наносили біологічний екстракт, який було випарено до мінімального об'єму (приблизно 0,05 мл), 10 мкл хлороформного розчину вортиоксетину-«свідка» (1 мг/мл) та випарений до мінімального об'єму «холостий» екстракт. Використовували дві рухомі фази послідовно: хлороформ та етилацетат-метанол-25 % розчин амонію гідроксиду (85 : 10 : 5). Вортиоксетин-«свідок» проявляли за допомогою реактива Драгендорфа, модифікованого за Мунье (жовтогарячі плями з R_f 0,77 ± 0,05). Під час проведення хроматографування екстрактів у хлороформі біологічні домішки переміщалися з фронтом розчинника до лінії фінішу, вортиоксетин залишався на лінії старту пластини. Зі смуг хроматографічної пластини, що відповідали біологічним екстрактам і які не було оброблено проявником, проводили елюювання із шару сорбенту на рівні розташування вортиоксетину-«свідка», використовуючи 4 мл метанолу та мікропробірку з притертим корком. Елюати фільтрували крізь паперовий фільтр і випаровували до сухого залишку на водяній бані за температури, що не перевищувала 40 °С. Отриманий залишок кількісно розчиняли в 4 мл метанолу та досліджували розчини методом УФ-спектрофотометрії.

Кількісне визначення вортиоксетину в екстрактах методом УФ-спектрофотометрії. Дослідження проводили на спектрофотометрі СФ-46 (ЛОМО), спектральний діапазон вимірювань від 190 до 1100 нм.

Для побудови калібрувального графіка готували стандартний розчин (СР) і робочі стандартні розчини (РСР) вортиоксетину в метанолі. 0,00635 г вортиоксетину гідроброміду (що в перерахунку відповідало 0,00500 г вортиоксетину-основи) розчиняли в зазначеному розчиннику з використанням мірної колби об'ємом 100,00 мл (отримано СР вортиоксетину з концентрацією 50 мкг/мл вортиоксетину-основи). Для приготування РСР у мірні колби місткістю 10,00 мл вносили по 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0; 7,0; 8,0 та 9,0 мл і доводили об'єми розчинів до мітки метанолом (РСР 1-9 відповідно, концентрація – 5,0; 10,0; 15,0; 20,0; 25,0; 30,0; 35,0; 40,0; 45,0 мкг/мл). Вимірювали світлопоглинання отриманих СР і РСР за λ_{\max} 232 ± 2 нм. Кожен РСР готували двічі і вимірювали його світлопоглинання у кюветі з товщиною шару рідини 10 мм. Як компенсаційний розчин використовували метанол.

Результати та їх обговорення. Оптимізацію умов ізолювання вортиоксетину з біологічних рідин було проведено на основі попереднього вивчення ефективності екстракції препарату з водних розчинів органічними розчинниками. Найнижчий ступінь екстракції вортиоксетину отримано для гексану за рН 1 (0,9 %), ці умови й було обрано для видалення з екстрактів біологічних домішок. У найбільших кількостях вортиоксетин екстрагувався метиленхлоридом за рН 7-8 (ступінь екстракції складав 44 %).

Ідентифікацію вортиоксетину в біологічних екстрактах проводили методом ТШХ за величиною з R_f , яка у рухомій фазі етилацетат-метанол-25 % розчин амонію гідроксиду (85 : 10 : 5) складала 0,77 ± 0,05. Також досліджували УФ-спектри елюатів з хроматограм, що за характером світлопоглинання збігалися з УФ-спектром стандартного розчину вортиоксетину в метанолі та мали максимуми світлопоглинання за 229 ± 2 та 232 ± 2 нм (див. рис.).

Кількісне визначення вортиоксетину в екстрактах проводили методом УФ-спектрофотометрії за довжин хвилі 232 нм, що відповідала більш інтенсивному світлопоглинанню. Значення світлопоглинання для СР і 9 РСР ($m = 10$; $n = 2$) було оброблено методом лінійної регресії та отримано рівняння калібрувального графіка: $y = (0,0172 \pm 3 \cdot 10^{-4})x + (0,027 \pm 0,008)$ ($r = 0,999$).

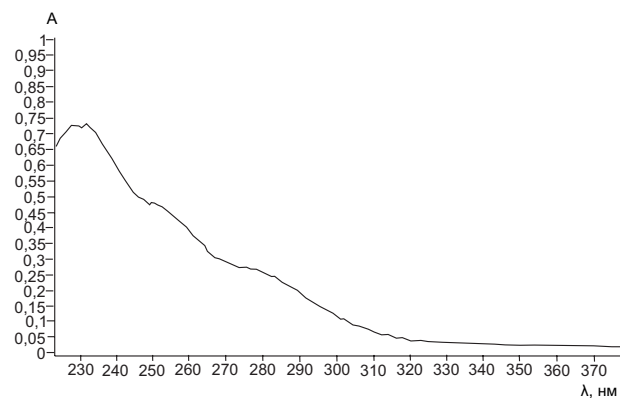


Рис. УФ-спектр світлопоглинання вортиоксетину гідроброміду в метанолі (концентрація $1 \cdot 10^{-4}$ моль·л⁻¹)

Таблиця 1

Результати кількісного визначення вортиоксетину, виділеного з крові, методом УФ-спектрофотометрії (середнє з п'яти визначень)

Додано вортиоксетину до 10 мл крові, мкг	Виділено вортиоксетину		Метрологічні характеристики (P = 0,95)
	мкг	%	
100	25,5	25,5	$\bar{X} = 27$ $S = 1,02$ $RSD = 3,8 \%$ $S_{\bar{x}} = 0,46$ $\Delta\bar{X} = 1$ $\varepsilon = 4 \%$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 27 \pm 1$
200	49,5	27,3	
300	84,4	28,1	
400	110,6	27,7	
500	133,2	26,6	

Таблиця 2

Результати кількісного визначення вортиоксетину, виділеного з сечі, методом УФ-спектрофотометрії (середнє з п'яти визначень)

Додано вортиоксетину до 50 мл сечі, мкг	Виділено вортиоксетину		Метрологічні характеристики (P = 0,95)
	мкг	%	
200	122,7	61,4	$\bar{X} = 62$ $S = 1,39$ $RSD = 2,2 \%$ $S_{\bar{x}} = 0,62$ $\Delta\bar{X} = 2$ $\varepsilon = 3 \%$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 62 \pm 2$
400	248,7	62,2	
600	383,8	64,0	
800	488,1	61,0	
1000	603,7	60,4	

Лінійність спостерігали в межах концентрацій вортиоксетину 5,0-50,0 мкг/мл. Значення LOD та LOQ було розраховано з величини стандартного відхилення вільного члена в рівнянні калібрувального графіка (S_a) згідно з формулами: $LOD = 3,3 \cdot S_a/b$ та $LOQ = 10 \cdot S_a/b$. Вони становили, відповідно, 0,7 мкг/мл і 2,2 мкг/мл.

Ступінь ізолювання вортиоксетину з досліджуваних біологічних рідин та метрологічні характеристики розробленої методики пробопідготовки наведено в табл. 1 та 2.

Як видно, у запропонованих умовах рідинно-рідинної екстракції було виділено з крові $27 \pm 1 \%$ вортиоксетину, із сечі – $62 \pm 2 \%$ антидепресанту.

Висновки. Доведено ефективність пробопідготовки біологічних рідин методом рідинно-рідинної екстракції щодо новітнього антидепресанту вортиоксетину, яка становила для крові та сечі $27 \pm 1 \%$ та $62 \pm 2 \%$ відповідно. Розроблені методики рекомендовано для використання в судовій та клінічній токсикології.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Sanchez C., Asin K. E., Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: Review of preclinical and clinical data. *Pharmacology & Therapeutics*. 2015. Vol. 145. P. 43–47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.07.001>.
- Garnock-Jones K. P., Lyseng-Williamson K. A. Vortioxetine in major depressive disorder: a guide to its use in the EU. *Drugs & Therapy Perspectives*. 2015. Vol. 31. P. 221–228. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40267-015-0217-x>.
- New advances in the treatment of generalized anxiety disorder: the multimodal antidepressant vortioxetine / L. Orsolini et al. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2016. Vol. 16, Iss. 5. P. 483–495. DOI: <https://doi.org/10.1586/14737175.2016.1173545>.
- Pharmacokinetic Drug Interactions Involving Vortioxetine (Lu AA21004), a Multimodal Antidepressant / G. Chen et al. *Clinical Drug Investigation*. 2013. Vol. 33. P. 727–736. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40261-013-0117-6>.
- Vortioxetine overdose in a suicidal attempt: A case report / M. G. Mazza et al. *Medicine (Baltimore)*. 2018. Vol. 97, Iss. 25. P. e10788. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010788>.
- Determination of Vortioxetine in human serum and saliva samples by HPLC–DAD and HPLC–MS / K. Wróblewski et al. *Acta Chromatographica*. 2017. Vol. 29, Iss. 3. P. 325–344. DOI: <https://doi.org/10.1556/1326.2017.29.3.02>.
- A quantitative LC–MS/MS method for simultaneous determination of deuvortioxetine, vortioxetine and their carboxylic acid metabolite in rat plasma, and its application to toxicokinetic study / M. Qin et al. *Analytical Methods*. 2018. Vol. 10, Iss. 9. P. 1023–1031. DOI: <https://doi.org/10.1039/C7AY02642K>.
- An UPLC–MS/MS method for the quantitation of vortioxetine in rat plasma: Application to a pharmacokinetic study / G. Er-min et al. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*. 2015. Vol. 997. P. 70–74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2015.05.010>.
- Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. 4-th ed. / ed. by A. C. Moffat, M. D. Osseleton, B. Widdop. London, Chicago : Pharmaceutical Press, 2011. 2736 p

REFERENCES

- Sanchez, C., Asin, K. E., Artigas, F. (2015). Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: Review of preclinical and clinical data. *Pharmacology & Therapeutics*, 145, 43–47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.07.001>.
- Garnock-Jones, K. P., Lyseng-Williamson, K. A. (2015). Vortioxetine in major depressive disorder: a guide to its use in the EU. *Drugs & Therapy Perspectives*, 31, 221–228. doi: <https://doi.org/10.1007/s40267-015-0217-x>.
- Orsolini, L., Tomasetti, C., Valchera, A., Iasevoli, F., Buonaguro, E. F., Vellante, F., Fornaro, M., Fiengo, A., Mazza, M., Vecchiotti, R., Perna, G., de Bartolomeis, A., Martinotti, G., Giannantonio, M. D., De Berardis, D. (2016). New advances in the treatment of generalized anxiety disorder: the multimodal antidepressant vortioxetine. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 16 (5), 483–495. doi: <https://doi.org/10.1586/14737175.2016.1173545>.

4. Chen, G., Lee, R., Højer, A. M., Buchbjerg, J. K., Serenko, M., Zhao, Z. (2013). Pharmacokinetic Drug Interactions Involving Vortioxetine (Lu AA21004), a Multimodal Antidepressant. *Clinical Drug Investigation*, 33, 727–736. doi: <https://doi.org/10.1007/s40261-013-0117-6>.
5. Mazza, M. G., Rossetti, A., Botti, E. R., Clerici, M. (2018). Vortioxetine overdose in a suicidal attempt: A case report. *Medicine (Baltimore)*, 97 (25), 10788. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000010788>.
6. Wróblewski, K., Petruczynik, A., Buszewski, B., Szultka-Młyńska, M., Karakuła-Juchnowicz, H., Waksmundzka-Hajnos, M. (2017). Determination of Vortioxetine in human serum and saliva samples by HPLC–DAD and HPLC–MS. *Acta Chromatographica*, 29 (3), 325–344. doi: <https://doi.org/10.1556/1326.2017.29.3.02>.
7. Qin, M., Qiao, H., Yuan, Y., Shao, Q. (2018). A quantitative LC–MS/MS method for simultaneous determination of deuvortioxetine, vortioxetine and their carboxylic acid metabolite in rat plasma, and its application to toxicokinetic study. *Analytical Methods*, 10 (9), 1023–1031. doi: <https://doi.org/10.1039/C7AY02642K>.
8. Er-min, G., Chengke, H., Bingqing, L., Lingjing, Y., Tian, L., Guoxin, H., Hongyu, Z. (2015). An UPLC-MS/MS method for the quantitation of vortioxetine in rat plasma: Application to a pharmacokinetic study. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 997, 70–74. doi: 10.1016/j.jchromb.2015.05.010.
9. Moffat, A. C., Osselton, M. D., Widdop, B. (2011). *Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material*. (4-th ed.). London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2736.

Відомості про авторів:

Баюрка С. В., доктор фарм. наук, професор кафедри аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: serhii.baiurka@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7505-6322>
Карпушина С. А., кандидатка хім. наук, доцентка кафедри аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: svitkrp@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8834-4286>
Мерзликін С. І., доктор фарм. наук, професор кафедри аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: merzlikinserg07@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8736-7689>

Information about authors:

Baiurka S., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: serhii.baiurka@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7505-6322>

Karpushyna S., Candidate of Chemistry (Ph.D), associate professor of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: svitkrp@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8834-4286>

Merzlikin S., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: merzlikinserg07@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8736-7689>

Сведения об авторах:

Баюрка С. В., доктор фарм. наук, профессор кафедры аналитической химии и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: serhii.baiurka@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7505-6322>

Карпушина С. А., кандидат хим. наук, доцент кафедры аналитической химии и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: svitkrp@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8834-4286>

Мерзликін С. І., доктор фарм. наук, профессор кафедры аналитической химии и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: merzlikinserg07@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8736-7689>

Надійшла до редакції 01.12.2020 р.