

С. В. Баюрка, С. А. Карпушина

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Розробка умов ідентифікації піразидолу в сечі в присутності продуктів його біотрансформації методами тонкошарової хроматографії та мас-спектрометрії

Для аналітичної діагностики отруєнь лікарськими препаратами важливе значення має розробка умов виявлення в біологічних об'єктах як нативних сполук, так і продуктів їх біотрансформації.

Метою дослідження була розробка методики ізолювання препарату антидепресивної дії піразидолу з сечі людини в присутності продуктів його біотрансформації та визначення умов їх виявлення методом тонкошарової хроматографії, придатних для проведення аналітичної діагностики інтоксикацій тимолептиками.

Матеріали та методи. Дослідження проводили з пробами сечі людини, зібраними після вживання разової терапевтичної дози піразидолу. Сечу піддавали кислотному гідролізу та екстрагували антидепресант і його метаболіти з гідролізату хлороформом з лужного середовища за рН 8-9. Супутні ендogenous домішки видаляли екстракцією діетиловим етером з кислого середовища за рН 1. Для хроматографічного дослідження екстрактів використовували чотири рухомі фази, рекомендовані Міжнародною асоціацією судових токсикологів для ТШХ-скрінінгу лікарських речовин, та хроматографічні пластини Мерк. Кольорові реакції проводили на шматочках хроматографічних пластин з низкою найбільш поширених у хіміко-токсикологічному аналізі хромогенних реактивів. Метаболіти ідентифікували методом мас-спектрометрії електронного удару.

Результати та їх обговорення. У гідролізатах сечі методом ТШХ було виявлено нативну речовину та дегідропіразидол, визначено параметри їх хроматографічної рухливості в чотирьох скрінінгових ТШХ-системах, а також результати реакцій їх візуалізації хромогенними реактивами.

Висновки. Запропоновано умови ізолювання піразидолу та продукту його біотрансформації з сечі. Розроблено методику виявлення нативної сполуки та дегідропіразидолу в екстрактах з сечі методом ТШХ та мас-спектрометрії після вжиття разової терапевтичної дози препарату. Методики рекомендовано для використання у практиці судової та клінічної токсикології.

Ключові слова: піразидол; дегідропіразидол; біорідини; тонкошарова хроматографія; кольорові реакції; мас-спектрометрія

S. V. Baiurka, S. A. Karpushyna

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

Development of conditions for Pyrazidol identification in the urine in the presence of its biotransformation products by thin layer chromatography and mass spectrometry

For the analytical diagnosis of drug poisoning, it is important to develop conditions for the detection of both native compounds and products of their biotransformation in biological samples.

Aim. To develop a method for isolating the antidepressant drug Pyrazidol from the human urine in the presence of its biotransformation products and determine the conditions that are suitable for analytical diagnostics of thymoleptic intoxication for their detection by thin layer chromatography.

Materials and methods. The study was conducted with the human urine samples collected after taking a single therapeutic dose of Pyrazidol. The urine was subjected to the acid hydrolysis, and the antidepressant and its metabolites were extracted from the hydrolysate with chloroform from an alkaline medium at pH 8-9. Concomitant endogenous admixtures were removed by extraction with diethyl ether from an acidic medium at pH 1. For the chromatographic study of the extracts, four mobile phases recommended by the International Association of Forensic Toxicologists for TLC screening of drugs, and Merck chromatographic plates were used. Color reactions were performed on pieces of chromatographic plates with a number of chromogenic reagents most commonly used in chemico-toxicological analysis. Metabolites were identified by electron impact mass spectrometry.

Results and discussion. The native substance and dehydropyrazidol were detected in the urine hydrolysates by TLC, their chromatographic mobility parameters in four TLC screening systems, as well as the results of their color reactions with the chromogenic reagents were determined.

Conclusions. Conditions for isolating Pyrazidol and its biotransformation product from the urine have been proposed. The method for detecting the native compound and dehydropyrazidol in the urine extracts by TLC and mass spectrometry after taking a single therapeutic dose of the drug has been developed. The method is recommended for use in the practice of forensic and clinical toxicology.

Key words: Pyrazidol; dehydropyrazidol; biofluids; thin layer chromatography; color reactions; mass spectrometry

С. В. Баюрка, С. А. Карпушина

Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

Разработка условий идентификации пиразидола в моче в присутствии продуктов его биотрансформации методами тонкослойной хроматографии и масс-спектрометрии

Для аналитической диагностики отравлений лекарственными препаратами важное значение имеет разработка условий обнаружения в биологических объектах как нативных соединений, так и продуктов их биотрансформации.

Целью исследования была разработка методики изолирования препарата антидепрессивного действия пиразидола из мочи человека в присутствии продуктов его биотрансформации и установление условий их обнаружения методом тонкослойной хроматографии, пригодных для проведения аналитической диагностики интоксикаций тимолептиками.

Материалы и методы. Исследование проводили с пробами мочи человека, собранными после приема разовой терапевтической дозы пиразидола. Мочу подвергали кислотному гидролизу и экстрагировали антидепрессант и его метаболиты из гидролизата хлороформом из щелочной среды при pH 8-9. Сопутствующие эндогенные примеси удаляли экстракцией диэтиловым эфиром из кислой среды при pH 1. Для хроматографического исследования экстрактов использовали четыре подвижные фазы, рекомендованные Международной ассоциацией судебных токсикологов для ТСХ-скрининга лекарственных веществ, и хроматографические пластины Merck. Цветные реакции проводили на кусочках хроматографических пластин с рядом наиболее распространенных в химико-токсикологическом анализе хромогенных реактивов. Метаболиты идентифицировали методом масс-спектрометрии электронного удара.

Результаты и их обсуждение. В гидролизатах мочи методом ТСХ было обнаружено нативное вещество и дегидропиразидол, установлены параметры их хроматографической подвижности в четырех скрининговых ТСХ-системах, а также результаты реакций их визуализации хромогенными реактивами.

Выводы. Предложены условия изолирования пиразидола и продукта его биотрансформации из мочи. Разработана методика обнаружения нативного соединения и дегидропиразидола в экстрактах из мочи методом ТСХ и масс-спектрометрии после приема разовой терапевтической дозы препарата. Методика рекомендована для использования в практике судебной и клинической токсикологии.

Ключевые слова: пиразидол; дегидропиразидол; биожидкости; тонкослойная хроматография; цветные реакции; масс-спектрометрия

Вступ. Піразидол (пірліндол) (1,10-триметилен-8-метил-1,2,3,4-тетрагідропіразино[1,2-а]індолу гідрохлорид) є представником оригінального класу чотирициклічних антидепресивних засобів – похідних піразинокарбазолу.

За механізмом антидепресивної дії піразидол належить до селективних зворотних інгібіторів МАО-А (ЗІМАО-А) [1]. З огляду на ефективність та безпеку застосування піразидол схвалено в низці європейських країн для лікування депресії [2]. У клінічних дослідженнях з фармакотерапії депресивних розладів виявлено його ефективність на рівні трициклічних антидепресантів (ТЦА), інших тетрациклічних антидепресантів та селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), а за швидкістю зменшення симптомів тривоги піразидол перевищував зазначені препарати порівняння [3]. Зазначено, що нова генерація селективних зворотних інгібіторів МАО надає лікарям ще одну альтернативу – можливість у лікуванні пацієнтів з терапевтично резистентною депресією [4].

Через доведені нейропротекторні ефекти піразидол та інші новітні інгібітори МАО також використовують у клінічній практиці для лікування синдрому Паркінсона та хвороби Альцгеймера [5]. Селективне інгібування МАО-А, що його чинить піразидол, здатне повернути поведінкові ефекти впливу стресу, сприяти нейрогенезу гіпокампа та обертати стрес-індуковану дендритну атрофію гранульованих нейронів [1].

Піразидол рекомендовано для застосування і в загальносоматичній практиці, зокрема для лікування фіброміалгії, мігрені, тютюнопаління [2, 6].

Випадки летальних передозувань піразидолом частіше спостерігались унаслідок його лікарської взаємодії з ТЦА, СІЗЗС та симпатоміметичними препаратами, а також за взаємодії з продуктами, багатими на тирамін, що призводило до «сирного синдрому» [7]. Дані з летальних та токсичних концентрацій піразидолу в біологічних рідинах людини відсутні. Терапевтична доза становить 0,05-0,3 г на добу, максимальна добова доза може становити 0,4 г [8]. Залежно від ужитої разової дози 75-25 мг терапевтична концентрація піразидолу в крові варіювала від 58 до 337 нг/мл, час напіввиведення з цим становив 1,7-2,5 год [2].

Аналітичні аспекти токсикології піразидолу розроблено недостатньо. У літературі наведено біоаналітичний метод визначення антидепресанту в плазмі крові з використанням ВЕРХ з флюорометричним детектуванням [9], із цим відсутні дані з параметрів хроматографічної рухливості піразидолу в ТШХ-системах, рекомендованих ПІАФТ (Міжнародна асоціація судових токсикологів) для систематичного ТШХ-скринінгу лікарських речовин, а також інформація щодо мас-спектрометричного вивчення продуктів його біотрансформації.

Метою дослідження була розробка методики ідентифікації піразидолу в сечі в присутності продуктів його біотрансформації методами ТШХ та мас-спектрометрії, придатної для проведення судово-токсикологічних досліджень.

Матеріали та методи. Піразидол вживав чоловік віком 46 років, не хворий (не вживав інших препаратів), всередину 3 таблетки препарату «Піразидол» (25 мг) після їжі. Сечу збирали протягом 24 год

порціями по 50 мл, починаючи з четвертої години після вживання препарату.

Кислотний гідроліз сечі. До 20 мл сечі додавали 2,0 мл концентрованої кислоти хлоридної (з розрахунку: 0,1 мл кислоти до кожних 2,0 мл біологічної рідини). Нагрівали отриману суміш протягом 30 хв на киплячій водяній бані, гідролізат охолоджували і двічі збовтували в ділильній лійці з 10 мл діетилового етеру по 5 хв щоразу. Фазу органічного розчинника відокремлювали і відкидали, не досліджуючи в подальшому, а кислий гідролізат, що залишився, підлугували 20 % розчином натрій гідроксиду до рН 8-9 і тричі екстрагували піразидол та продукти його біотрансформації хлороформом по 10 мл щоразу. Органічні екстракти об'єднували, фільтрували через паперовий фільтр, який містив 0,5 г безводного натрій сульфату. Отримані органічні екстракти випаровували на водяній бані за температури, не вищій, ніж 40 °С, до видалення органічного розчинника. Сухий залишок розчиняли у хлороформі в мірній колбі місткістю 25,00 мл та доводили зазначеним розчинником до позначки.

Виявлення піразидолу та продуктів його біотрансформації методом тонкошарової хроматографії. На лінію старту хроматографічної пластини Merck за допомогою скляного капіляра наносили 1/10 частину екстракту, що містив піразидол, 1/10 частину екстракту з «неробочого» досліді (біологічні екстракти попередньо було випарено до мінімального об'єму ~ 0,05 мл) та 10 мкл стандартного розчину піразидолу в метанолі з концентрацією 10 мг/мл. Хроматограми розвивали в хлороформі, а потім в одній із рухомих фаз: етилацетат–метанол–25 % розчин гідроксиду амонію (85:10:5) (р.ф. 1); метанол–25 % розчин гідроксиду амонію (100:1,5) (р.ф. 2); циклогексан–толуен–діетиламін (75:15:10) (р.ф. 3), толуен–ацетон–етанол–25 % розчин гідроксиду амонію (45:45:7,5:2,5) (р.ф. 4).

На одну з хроматографічних пластин, яку розвивали у хлороформі, а потім у р.ф. 2, додатково смугою наносили решту випареного до мінімального об'єму досліджуваного екстракту (~ 0,05 мл). У подальшому з не проявленої зони зазначеної хроматограми проводили елюювання речовин етанолом (ТШХ-очищення). Ступінь елюювання піразидолу з цим складив 98,4 ± 2,0 %.

Хроматограми проявляли в УФ-променях, розчином нінгідрину в ацетоні та реактивом Драгендорфа за Мунье (або підкисленим розчином калій йодплатинату). Плями піразидолу, виділеного з біологічних об'єктів, та піразидолу-«свідка» за величинами R_f збігалися. Витяжки з «неробочих» дослідів не давали плям із зазначеними значеннями R_f .

Реакції забарвлення з отриманими елюатами проводили на шматочках хроматографічних пластин з використанням реактивів, наведених у табл. 1.

Нативну речовину та метаболіт піразидолу в елюатах ідентифікували методом мас-спектрометрії: мас-спектрометр Varian 1200 L (Нідерланди) з подвійним квадрупольним мас-аналізатором, іонізація електронним ударом ($E_i = 70$ eV), пряме введення проби до

Таблиця 1

Результати взаємодії піразидолу та дегідропіразидолу з хромогенними реактивами

Реактив	Забарвлення	
	піразидол	дегідропіразидол
УФ-світло (365 нм)	зелена флюоресценція	жовта флюоресценція
Драгендорфа	оранжеве	оранжеве
Підкислений калій йодплатинат	фіолетове	фіолетове
Нінгідрин	рожево-фіолетове	фіолетове
Манделіна	жовте	жовте
Манделіна модифікований	зелене	жовте
Фреде	синє	синє
Лібермана	буро-коричневе	вишневе
Ердмана	коричневе	буре
Маркі	жовте	коричнево-жовте
Кислота сульфатна конц.	лимонно-жовте	жовте
Кислота нітратна конц.	коричнево-червоне	жовте
Кислота хлоридна конц.	коричнево-червоне	коричневе

іонної камери, дослідження проводили в режимі повного сканування.

Результати та їх обговорення. Збір проб сечі для дослідження проводили з урахуванням даних літератури з екскреції піразидолу [9]. Кислотний гідроліз, як попередній етап пробопідготовки сечі, зумовлений необхідністю руйнування продуктів II фази метаболізму: кон'югатів піразидолу та продуктів I фази його біотрансформації з глюкуроновою кислотою. Попередньо нами було проведено дослідження з модельними розчинами антидепресанту на предмет його стійкості до застосованих нами умов кислотного гідролізу сечі. Контролювали можливу появу продуктів кислотної деструкції досліджуваної речовини методом ТШХ, із чим не було виявлено жодних додаткових плям на хроматограмах. Отже, піразидол виявився стійким до умов кислотного гідролізу, що їх було використано в дослідженні.

У результаті хроматографічних досліджень гідролізу сечі нами було виявлено нативну речовину та дегідропіразидол, що узгоджується з літературними даними, згідно з якими піразидол інтенсивно метаболізує в організмі з утворенням фармакологічно активного метаболіту дегідропіразидолу [9].

Відповідно до рекомендацій ТІАФТ ТШХ-скринінг у систематичному токсикологічному аналізі передбачає використання певних хроматографічних систем з низькою кореляцією величин R_f та поетапну процедуру візуалізації за допомогою хромогенних

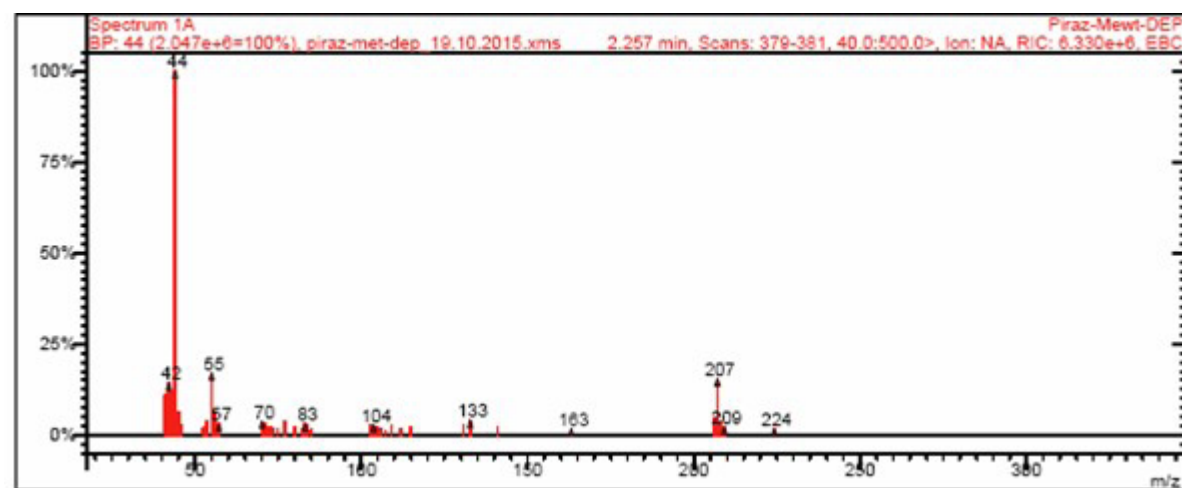


Рис. Мас-спектр дегідропіразидолу, виділеного з сечі

Таблиця 2

Хроматографічна рухливість піразидолу та дегідропіразидолу в скринінгових ТШХ-системах

Рухома фаза	Значення R_f (n = 5; P = 0,95)	
	піразидол	дегідропіразидол
р.ф.1	0,82 ± 0,04	0,35 ± 0,02
р.ф.2	0,62 ± 0,04	0,18 ± 0,02
р.ф.3	0,28 ± 0,03	0,15 ± 0,03
р.ф.4	0,55 ± 0,03	0,58 ± 0,03

реактивів, перелік яких визначено для кислих і нейтральних, а також основних речовин [10].

У табл. 1 наведено результати забарвлення піразидолу та дегідропіразидолу з хромогенними реактивами. Як видно, піразидол та його метаболіт в УФ-променях мали флюоресценцію різного кольору, селективними реактивами щодо біологічних домішок виявилися нінгідрин, реактиви: Манделіна модифікований (послідовне оброблення плям досліджуваних речовин на хроматографічній пластині реактивом Манделіна та парою формальдегіду), Фреде, Лібермана, кислота сульфатна концентрована.

У табл. 2 наведено отримані дані з хроматографічної рухливості піразидолу та дегідропіразидолу в низці скринінгових ТШХ-систем.

Як видно з табл. 2, р. ф. 1, 2, 3 характеризуються високою розділювальною здатністю щодо піразидолу та його метаболіту, а р. ф. 4 має зворотну кореляцію величин R_f щодо решти рухомих фаз. Сумісне використання досліджених чотирьох низькорелювальних рухомих фаз дозволяє ідентифікувати піразидол у присутності антидепресантів різних груп: амітриптиліну, меліпраміну, доксіпіну, флуоксетину, флувоксаміну, венлафаксину та атомоксетину [11].

Дегідропіразидол, який було виділено з сечі, ідентифікували методом мас-спектрометрії з використанням бібліотеки мас-спектрів NIST 08, а також за молекулярною масою, яку визначали за розташуванням молекулярних піків у відповідних мас-спектрах (рис.).

Мас-спектр дегідропіразидолу мав піки m/z 44, 55, 207, 42, 133, 70, 67, 83, 104, 209, 224, 163. Як видно з рис., у мас-спектрі дегідропіразидолу спостерігали пік, що відповідав молекулярному іону за m/z 224.

Висновки та перспективи подальших досліджень.

Розроблено методику виявлення піразидолу та продукту його біотрансформації – дегідропіразидолу, у сечі методом ТШХ після вжиття разової терапевтичної дози зазначеного антидепресанту. Визначено параметри хроматографічної рухливості дегідропіразидолу в скринінгових ТШХ-системах, а також результати реакцій їх візуалізації хромогенними реактивами. Визначено умови ідентифікації дегідропіразидолу в сечі методом мас-спектрометрії електронного удару.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. The effects of chronic stress on hippocampal adult neurogenesis and dendritic plasticity are reversed by selective MAO-A inhibition / M. Morais et al. *Journal of Psychopharmacology*. 2014. Vol. 28, Iss. 12. P. 1178–83. DOI: <https://doi.org/10.1177/0269881114553646>.
2. Pirlindole in the Treatment of Depression and Fibromyalgia Syndrome / J. C. Branco et al. *Clinical Drug Investigation*. 2011. Vol. 31, Iss. 10. P. 675–689. DOI: <https://doi.org/10.2165/11595410-000000000-00000>.
3. Macedo A., Leiria E., Filipe A. Pirlindole in the Treatment of Depression : a meta-analysis. *Clinical Drug Investigation*. 2011. Vol. 31, Iss. 1. P. 61–71. DOI: <https://doi.org/10.2165/11586690-000000000-00000>.
4. Entzeroth M., Ratty A. K. Monoamine Oxidase Inhibitors – Revisiting a Therapeutic Principle. *Open Journal of Depression*. 2017. Vol. 6, Iss. 2. P. 31–68. DOI: <https://doi.org/10.4236/ojd.2017.62004>.
5. Patil A. J., Suryawanshi M. R. Review on Novel Monoamine Oxidase Inhibitors: A Clinician's Guide. *Open Access Journal of Pharmaceutical Research*. 2021. Vol. 5, Iss. 2. P. 000240. URL: <https://medwinpublishers.com/OAJPR/review-on-novel-monoamine-oxidase-inhibitors-a-clinician-s-guide.pdf>. DOI: <https://doi.org/10.23880/oajpr-16000240>.

6. Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) for fibromyalgia syndrome / S. Tort et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012. № 4. P. CD009807. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009807>.
7. Pirlindole. *DrugBank Online*. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09244>.
8. Машковський М. Д. Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. Москва : Новая Волна, 2020. 1216 с.
9. Automated determination of pirlindole enantiomers in plasma by on-line coupling of a pre-column packed with restricted access material to a chiral liquid chromatographic column / P. Chiap et al. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2002. Vol. 27, Iss. 3-4. P. 447–455. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0731-7085\(01\)00647-1](https://doi.org/10.1016/s0731-7085(01)00647-1).
10. Moffat A. C., Osselton M. D., Widdop B. *Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material*. 4-th ed. London, Chicago : Pharmaceutical Press, 2011. 2736 p.
11. Tomarowska L. Yu., Baiurka S. V., Karpushina S. A. Development of the methods for atomoxetine identification suitable for the chemical and toxicological analysis. *News of Pharmacy*. 2017. № 2 (90). P. 13–20. DOI: <https://doi.org/10.24959/nphj.17.2154>.

REFERENCES

1. Morais, M., Santos, P. A. R., Mateus-Pinheiro, A., Patrício, P., Pinto, L., Sousa, N. et al. (2014). The effects of chronic stress on hippocampal adult neurogenesis and dendritic plasticity are reversed by selective MAO-A inhibition. *Journal of Psychopharmacology*, 28 (12), 1178–83. doi: <https://doi.org/10.1177/0269881114553646>.
2. Branco, J. C., Tomé, A. M., Cruz, M. R., Filipe, A. (2011). Pirlindole in the Treatment of Depression and Fibromyalgia Syndrome. *Clinical Drug Investigation*, 31, 675–689. doi: <https://doi.org/10.2165/11595410-000000000-00000>.
3. Macedo, A., Leiria, E., Filipe, A. (2011). Pirlindole in the Treatment of Depression. *Clinical drug investigation*, 31 (1), 61–71. doi: <https://doi.org/10.2165/11586690-000000000-00000>.
4. Entzeroth, M., Ratty, A. K. (2017). Monoamine Oxidase Inhibitors – Revisiting a Therapeutic Principle. *Open Journal of Depression*, 6 (2), 31–68. doi: <https://doi.org/10.4236/ojd.2017.62004>.
5. Patil, A. J., Suryawanshi, M. R. (2021). Review on Novel Monoamine Oxidase Inhibitors: A Clinician's Guide. *Open Access Journal of Pharmaceutical Research*, 5 (20), 000240. doi: <https://doi.org/10.23880/oajpr-16000240>.
6. Tort, S., Urrútia, G., Nishishinya, M.B., Walitt, B. (2012). Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 18 (4), CD009807. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009807>.
7. Pirlindole *DrugBank Online*. Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09244>.
8. Mashkovskii, M. D. (2020). *Lekarstvennye sredstva* (16-oe izd., pererab., ispr. i dop.). Moscow: Izdatel'stvo Novaya Volna, 1216.
9. Chiap, P., Ceccato, A., Gora, R., Hubert, Ph., Géczy, J., Crommen, J. (2002). Automated determination of pirlindole enantiomers in plasma by on-line coupling of a pre-column packed with restricted access material to a chiral liquid chromatographic column. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 27 (3–4), 447–455. doi: [https://doi.org/10.1016/s0731-7085\(01\)00647-1](https://doi.org/10.1016/s0731-7085(01)00647-1).
10. Moffat, A. C., Osselton, M. D., Widdop, B. (2011). *Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material* (4th ed.). London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2736.
11. Tomarowska, L. Yu., Baiurka, S. V., Karpushina, S. A. (2017). Development of the methods for atomoxetine identification suitable for the chemical and toxicological analysis. *News of Pharmacy*, 2 (90), 13–20. doi: <https://doi.org/10.24959/nphj.17.2154>.

Відомості про авторів:

Баюрка С. В., доктор фармацевт. наук, професор кафедри аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: serhii.baiurka@gmail.com. ORCID: <https://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: <https://orcid.org/0000-0001-8834-4286>

Information about authors:

Baiurka S. V., 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: <https://orcid.org/0000-0001-7505-6322>
Karpushina S. A., 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: <https://orcid.org/0000-0001-8834-4286>

Сведения об авторах:

Баюрка С. В., доктор фармацевт. наук, профессор кафедры аналитической химии и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: serhii.baiurka@gmail.com. ORCID: <https://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: <https://orcid.org/0000-0001-8834-4286>

Надійшла до редакції 26.11.2021 р.