

З. В. Шовкова, О. В. Ткаченко, І. В. Сенюк

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Визначення констант іонізації секнідазолу у водних розчинах і сумішах води з ізопропанолом, ацетонітрилом та етанолом

Секнідазол – лікарський препарат з групи 5-нітроімідазолів, що має цілу низку побічних ефектів. Зазначений лікарський засіб є майже не дослідженою речовиною з погляду хіміко-токсикологічного аналізу (ХТА). Тому розробка комплексу методик виявлення та кількісного визначення секнідазолу в біологічних рідинах для застосування в ХТА є актуальним завданням.

Метою роботи є дослідження кислотно-основної рівноваги секнідазолу у водних розчинах та сумішах води з амфіфільними розчинниками і визначення відповідних констант іонізації.

Матеріали та методи. Спектрофотометричні вимірювання проводили з використанням однопроменевого спектрофотометра SPEKOL®1500. Для контролю рН розчинів використовували іономер ЕВ-74. В експерименті використовували розчини секнідазолу в концентрації 1000 мкг/мл.

Результати та їх обговорення. На спектрах поглинання секнідазолу у воді та сумішах води і амфіфільних розчинників у вивченому інтервалі кислотності спостерігали чотири ізобестичні точки, що характеризують дві протолітичні рівноваги (рівновага 1 – 240 і 295 нм, рівновага 2 – 261 і 297 нм). Положення ізобестичних точок рівноваги 2 коливалось у діапазоні ± 3 нм, що пов'язано з наявністю таутомерних перетворень для молекулярної форми секнідазолу.

Висновки. Результати дослідження кислотно-основної рівноваги секнідазолу у водних розчинах та сумішах води з амфіфільними розчинниками засвідчили, що у сильно лужному середовищі існує аніонна форма секнідазолу R^- , зі зменшенням значення рН з'являється молекулярна форма HR, у сильно кислому середовищі утворюється кінцевий продукт перетворень – протонувана форма H_2R^+ . Визначено константу іонізації 1 для водних розчинів секнідазолу, сумішей води з ізопропанолом, ацетонітрилом та етанолом. Визначити константу рівноваги 2 зазначеним методом було неможливо.

Ключові слова: секнідазол; хіміко-токсикологічний аналіз; кислотно-основна рівновага; константа іонізації

Z. V. Shovkova, O. V. Tkachenko, I.V. Senyuk

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

Determination of ionization constants for sequinidazole in aqueous solutions and mixtures of water with isopropanol, acetonitrile and ethanol

Secnidazole is a drug from the 5-nitroimidazole group with a number of side-effects. This drug is virtually unexplored from the point of view of chemico-toxicological analysis (CTA). Therefore, the development of a set of methods for the detection and quantification of secnidazole in biological fluids for use in CTA is an urgent task.

Aim. To study the acid-base equilibrium of secnidazole in aqueous solutions and mixtures of water with amphiphilic solvents and determine the corresponding ionization constants.

Materials and methods. Spectrophotometric measurements were performed using a SPEKOL®1500 single-beam spectrophotometer. An EV-74 ionomer was used to control the pH of the solutions. Secnidazole solutions in the concentration of 1000 $\mu\text{g/ml}$ were used in the experiment.

Results and discussion. Absorption spectra of secnidazole in water and mixtures of water and amphiphilic solvents in the pH range studied showed four isobestic points characterizing two protolytic equilibria (equilibrium 1 – 240 and 295 nm, equilibrium 2 – 261 and 297 nm). The position of the isobestic points of equilibrium 2 fluctuated in the range ± 3 nm; it was due to the presence of tautomeric transformations for the molecular form of secnidazole.

Conclusions. The acid-base equilibria of secnidazole in aqueous solutions and mixtures of water with amphiphilic solvents have been studied. It has been shown that in a strongly alkaline medium there is an anionic form of secnidazole R^- , with further decrease in the pH value the molecular form HR appears, in a strongly acidic medium the final product – a protonated form H_2R^+ – is formed. The ionization constant 1 has been determined for aqueous solutions of secnidazole, mixtures of water with isopropanol, acetonitrile and ethanol. It is impossible to determine the equilibrium constant 2 by the method specified.

Key words: secnidazole; chemico-toxicological analysis; acid-base equilibrium; ionization constant

З. В. Шовковая, О. В. Ткаченко, И. В. Сенюк

Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

Определение констант ионизации секнидазола в водных растворах и смесях воды с изопропанолом, ацетонитрилом и этанолом

Секнидазол – лекарственный препарат из группы 5-нитроимидазолов, обладающий целым рядом побочных эффектов. Указанное лекарственное средство является практически не исследованным с точки зрения химико-токсикологического анализа (ХТА). Поэтому разработка комплекса методик выявления и количественного определения секнидазола в биологических жидкостях для применения в ХТА является актуальной задачей.

Цель работы – исследование кислотно-основного равновесия секнидазола в водных растворах и смесях воды с амфифильными растворителями и определение соответствующих констант ионизации.

Материалы и методы. Спектрофотометрические измерения проводили с использованием однолучевого спектрофотометра SPEKOL®1500. Для контроля pH растворов использовали иономер ЭВ-74. В эксперименте использовали растворы секнидазола в концентрации 1000 мкг/мл.

Результаты и их обсуждение. На спектрах поглощения секнидазола в воде и смесях воды и амфифильных растворителей в изученном интервале кислотности наблюдались четыре изобестические точки, характеризующие два протолитических равновесия (равновесие 1 – 240 и 295 нм, равновесие 2 – 261 и 297 нм). Положение изобестических точек равновесия 2 колебалось в диапазоне ± 3 нм, что связано с наличием таутомерных превращений для молекулярной формы секнидазола.

Выводы. Результаты исследования кислотно-основных равновесий секнидазола в водных растворах и смесях воды с амфифильными растворителями показали, что в сильно щелочной среде существует анионная форма секнидазола R^- , при дальнейшем уменьшении значения pH появляется молекулярная форма HR, в сильно кислой среде образовывается конечный продукт – протонированная форма H_2R^+ . Определена константа ионизации 1 для водных растворов секнидазола, смеси воды с изопропанолом, ацетонитрилом и этанолом. Определить константу равновесия 2 указанным методом было невозможно.

Ключевые слова: секнидазол; химико-токсикологический анализ; кислотно-основное равновесие; константа ионизации

Вступ. Виявлення та визначення секнідазолу в біологічних об'єктах потребує попереднього проведення відповідної пробопідготовки, що забезпечує його ефективне ізолювання з матриці. Одним із найбільш застосовуваних способів такої пробопідготовки в сучасному хіміко-токсикологічному аналізі є рідинна екстракція органічними розчинниками, яку можна використовувати і для ізолювання аналітів із біологічного матеріалу, і для очищення витягів із біологічного матеріалу від співекстрактивних речовин, і для виділення аналітів із попередньо очищених витягів [1, 2-6].

Екстракція становить собою процес виділення речовин розчинниками із різноманітних об'єктів. Рідинно-рідинна екстракція – як різновид екстракції – це процес розподілу розчиненої речовини між двома рідкими фазами, що не змішуються одна з одною. Здатність хімічних сполук екстрагуватись залежить від їхньої розчинності у воді та відповідних органічних розчинниках (тобто від природи речовини) і для ідеальних систем залежить лише від температури і не залежить від концентрації речовини [7].

Отже, щоб підібрати оптимальні умови екстракції секнідазолу з водних розчинів потрібно мати інформацію про його хімічні властивості, зокрема про кислотно-основні рівноваги у його водних розчинах і сумішах води з амфифільними розчинниками та про значення відповідних констант іонізації. Величини констант іонізації дають можливість передбачити значення pH середовища водних розчинів, за яких ефективність екстракції речовини буде сягати максимуму [2, 7]. Потрібно зазначити, що в джерелах наукової літератури такі дані для секнідазолу відсутні.

З іншого боку, робота з реальними системами завжди призводить до певних відхилень від передбачених та розрахованих оптимальних умов екстракції. Своєю чергою вплив деяких факторів (наприклад, сольватації або висолювання) передбачити неможливо, і потрібно виконувати певні модельні експерименти, що дозволяють достовірно виявити закономірності розподілу досліджуваної речовини залежно від складу водної фази, співвідношення об'ємів

водної і органічної фаз, кількості повторних екстракцій тощо.

Метою роботи було дослідити кислотно-основну рівновагу секнідазолу у водних розчинах та сумішах води з амфифільними розчинниками (1 : 1) і визначити відповідні константи іонізації, а також розглянути фактори, що можуть впливати на ефективність екстракції секнідазолу з водних розчинів, змоделювати схеми дослідження екстракції секнідазолу з водних розчинів у двох напрямках – рідинно-рідинної екстракції органічними розчинниками, що не змішуються з водою, та рідинної екстракції амфифільними розчинниками.

Матеріали та методи. Усі спектрофотометричні вимірювання проводили з використанням однопроменевого спектрофотометра SPEKOL®1500 (Analytik Jena AG, Німеччина) з робочим діапазоном довжин хвиль від 190 нм до 1100 нм. Спектри обробляли за допомогою програмного забезпечення WinASPECT® Spekol 2.3. Ширина спектральної смуги становить 1 нм. У ході експерименту використовували пару кварцових кювет S90-309Q (UNICO, США) з довжиною шляху 10 мм і робочим діапазоном довжин хвиль від 200 до 1200 нм.

Наважки брали з використанням цифрових аналітичних ваг AN100 (AXIS, Україна) з $d = 0,0001$ г.

Мірний посуд відповідав вимогам ISO 648:2008 «Laboratory glassware – Single-volume pipettes» [8], ISO 1042:1998 «Laboratory glassware – One-mark volumetric flasks» [9], ISO 4788:2005 «Laboratory glassware – Graduated measuring cylinders» [9], ISO 385:2005 «Laboratory glassware – Burettes» [10]; його було відкалібровано відповідно до [11], ISO 4787:2010 «Laboratory glassware – Volumetric instruments – Methods for testing of capacity and for use» [12] та «Guidelines for calibration in analytical chemistry» [13]. Для контролю pH розчинів використовували іономер ЕВ-74 (СРСР).

В експерименті використовували розчини секнідазолу, які готували таким чином: 100,0 мг секнідазолу вносили до мірної колби місткістю 100,0 мл, розчиняли у воді дистильованій і доводили об'єм

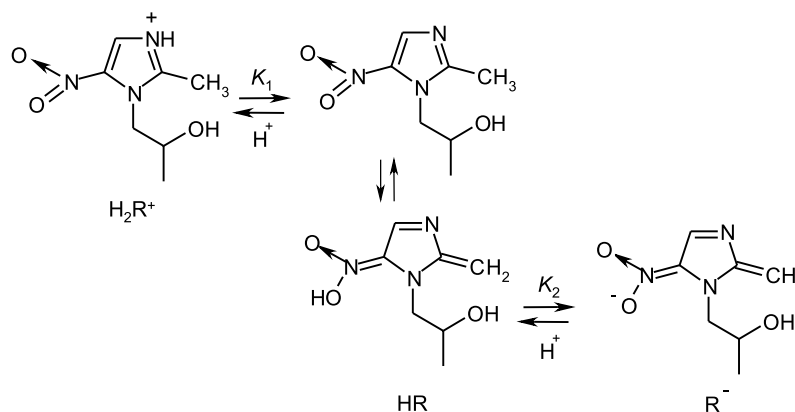


Схема. Пропонована схема кислотно-основних рівноваг секнідазолу у водних розчинах та сумішах води з амфільними розчинниками

розчину тим самим розчинником до позначки (концентрація 1000 мкг/мл).

До мірної колби місткістю 50,0 мл вносили піпеткою 1,00 мл отриманого розчину і доводили об'єм розчину відповідним розчинником (буферним розчином, кислотою, лугом або їх сумішами з ізопропанолом, ацетонітрилом та етанолом (1:1)) до позначки; розчин перемішували (концентрація 20 мкг/мл).

Результати та їх обговорення. На наш погляд, протолітичні перетворення секнідазолу у водних розчинах та сумішах води з амфільними розчинниками можна описати схемою (див. вище).

Тобто ми вважаємо, що для секнідазолу існує катіонна протонувана форма (або форма двоосновної кислоти) H_2R^+ , молекулярна форма (або форма дисоційованої за першим ступенем кислоти) HR та аніонна форма (або форма основи, або форма дисоційованої кислоти) R^- . Із цим молекулярна форма може існувати у вигляді двох таутомерів – нітропохідного та нітронової кислоти.

А отже, зазначені перетворення можна описати константами рівноваги 1 та 2:

$$K_1 = \frac{[HR][H^+]}{[H_2R^+]}; \quad (1)$$

$$K_2 = \frac{[R^-][H^+]}{[HR]}. \quad (2)$$

Своєю чергою наявність таутомерних перетворень може впливати на величини цих констант – як у воді, так і у змішаних розчинниках.

Для дослідження кислотно-основних рівноваг секнідазолу у водних розчинах та сумішах води з амфільними розчинниками нами було зареєстровано його УФ-спектри у відповідних середовищах з різними значеннями рН та розглянуто зміни, що відбуваються за поступових змін рН розчину.

Для створення необхідних значень рН було використано універсальні буферні розчини [14] в інтервалі рН від 2 до 12 (з дискретністю 0,2 одиниці рН), а також розчини хлоридної кислоти (до 4 моль/л) для створення рН нижче 2 і розчини натрій гідроксиду (до 8 моль/л) для створення рН вище 12. Для дослі-

дження рівноваг у змішаних розчинниках готували суміші універсальних буферних розчинів, кислот і лугів з ізопропанолом, ацетонітрилом та етанолом у співвідношенні (1 : 1).

Результати наведено на рис. 1.

У разі використання буферних розчинів і розбавлених кислот і лугів (до 0,1 моль/л) рН розчинів контролювали потенціометрично та за необхідності вводили поправку на шкалу рН для змішаного розчинника. У разі використання концентрованих розчинів кислот і лугів рН розчинів визначали розрахунковим способом [14].

Як компенсаційні розчини використовували відповідні розчинники (буферні розчини, кислоти, луги або їх суміші з ізопропанолом, ацетонітрилом та етанолом).

Отже, ми бачимо, що на спектрах поглинання секнідазолу у воді та сумішах води і амфільних розчинників у вивченому інтервалі кислотності спостерігаються чотири ізобестичні точки, що характеризують дві протолітичні рівноваги (рівновага 1 – 240 і 295 нм, рівновага 2 – 261 і 297 нм). Необхідно зазначити, що положення ізобестичних точок рівноваги 2 коливається в діапазоні ± 3 нм, що, на наш погляд, пов'язано з наявністю таутомерних перетворень для молекулярної форми секнідазолу.

У сильно лужному середовищі (вище 4 моль/л NaOH) існує аніонна форма секнідазолу R^- (характеризується максимумами поглинання за 240 та 294 нм), зі зменшенням значення рН з'являється молекулярна форма HR (характеризується максимумами поглинання за 232 та 319 нм), у сильно кислому середовищі (рН < 1,7) існує кінцевий продукт перетворень – протонувана форма H_2R^+ (характеризується максимумом поглинання за 277 нм). Варто зауважити, що в сильно лужному середовищі (вище 1 моль/л NaOH) розчини секнідазолу забарвлені у рожевий колір, інтенсивність якого збільшується за підвищення концентрації натрій гідроксиду. Це явище свідчить на користь запропонованої схеми кислотно-основних перетворень секнідазолу, оскільки сольові форми нітронових кислот звичайно забарвлені в різні відтінки червоного кольору.

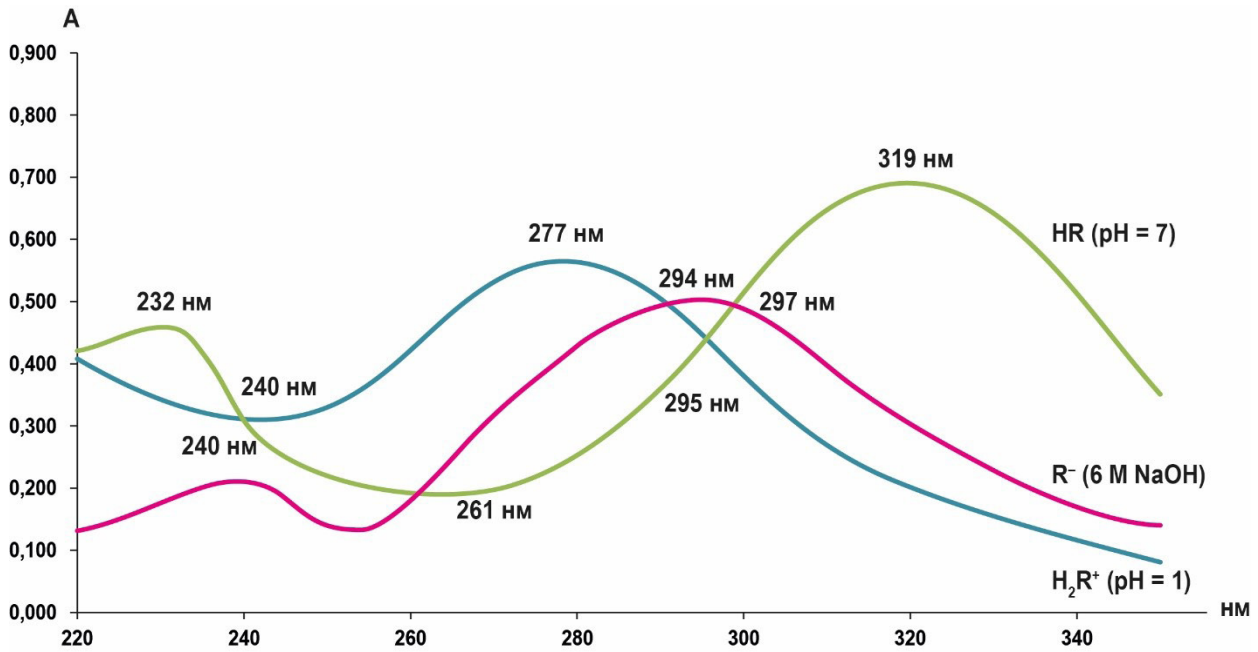


Рис. 1. УФ-спектри кислотно-основних форм секнідазолу у водних розчинах та сумішах води з амфіфільними розчинниками ($l = 10$ мм; концентрація 20 мкг/мл)

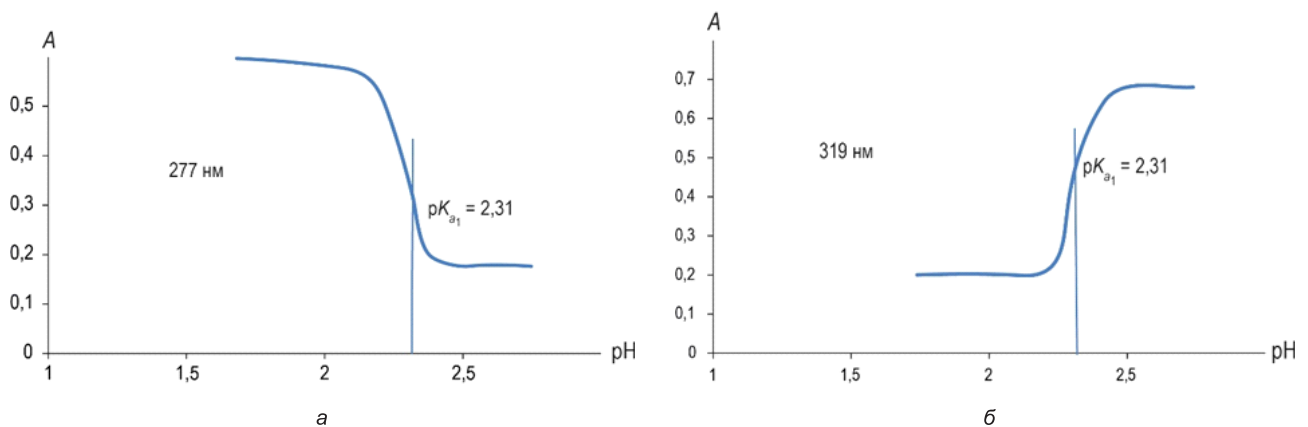


Рис. 2. Криві спектрофотометричного титрування секнідазолу у воді: а – $\lambda = 277$ нм; б – $\lambda = 319$ нм

Константу рівноваги 1 нами визначено методом спектрофотометричного титрування за двох довжин хвиль, що відповідають положенню максимумів по-

глинання протонованої та молекулярної форм секнідазолу – 277 нм і 319 нм. Відповідні криві титрування подано на рис. 2-5. Значення показника цієї

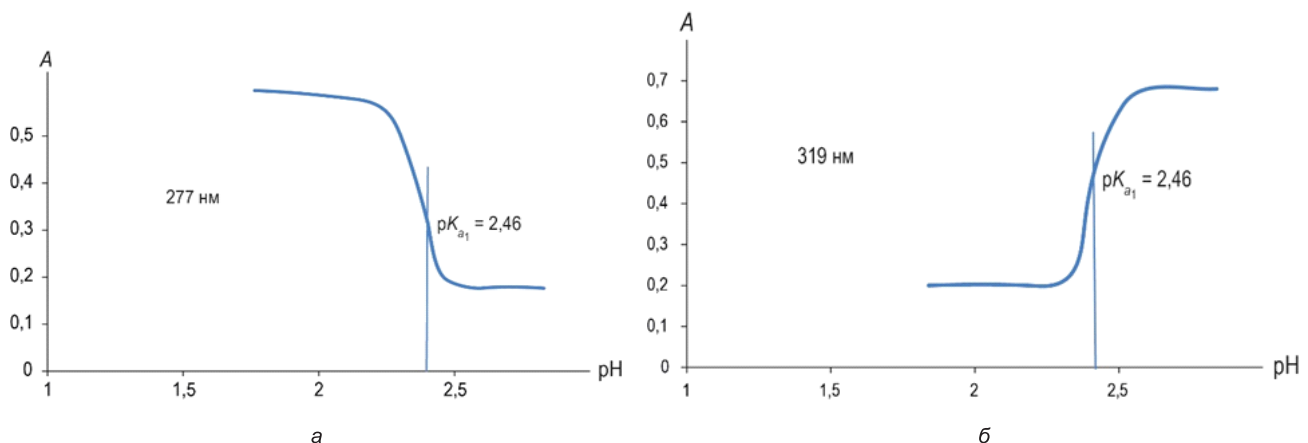


Рис. 3. Криві спектрофотометричного титрування секнідазолу в суміші води з ізопропанолом (1:1): а – $\lambda = 277$ нм; б – $\lambda = 319$ нм

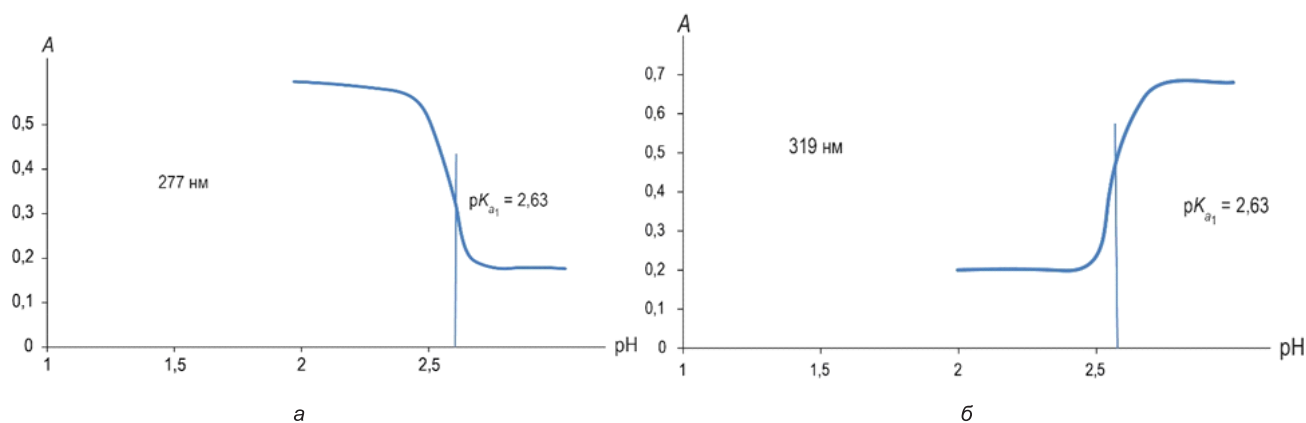


Рис. 4. Криві спектрофотометричного титрування секнідазолу в суміші води з ацетонітрилом (1:1): а – $\lambda = 277$ нм; б – $\lambda = 319$ нм

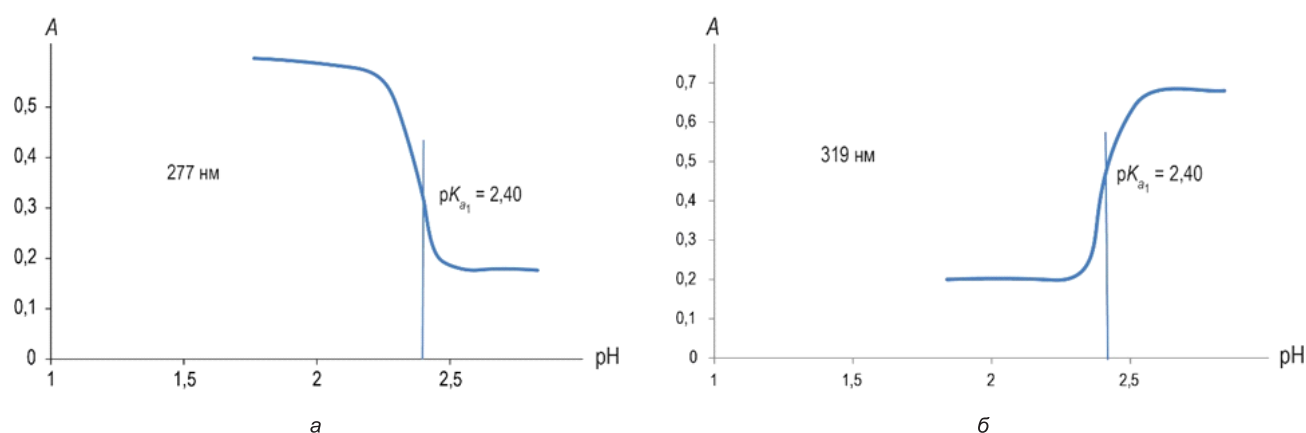


Рис. 5. Криві спектрофотометричного титрування секнідазолу в суміші води з етанолом (1:1): а – $\lambda = 277$ нм; б – $\lambda = 319$ нм

константи становить 2,31 для води, 2,46 – для суміші води та ізопропанолу (1:1), 2,63 – для суміші води й ацетонітрилу (1:1), 2,40 – для суміші води й етанолу (1:1).

Визначити константу рівноваги 2 зазначеним методом неможливо, оскільки перехід від молекулярної до аніонної форми спостерігається у сильно лужному середовищі – за концентрації натрій гідроксиду понад 4 моль/л. Своєю чергою за концентрації натрій гідроксиду 8 моль/л ми вже не можемо визначити поглинання розчину, а за цих умов не можна бути впевненим, що аніонна форма R^- існує у чистому вигляді.

Висновки та перспективи подальших досліджень.

Досліджено кислотно-основні рівноваги секнідазолу у водних розчинах та сумішах води з амфіфільними розчинниками (1:1) і з'ясовано, що в сильно лужному середовищі (вище 4 моль/л NaOH) існує аніонна форма секнідазолу R^- (максимуми поглинання за 240 і 294 нм), зі зменшенням значення рН з'являється молекулярна форма HR (максимуми поглинання за 232 і 319 нм), у сильно кислому середовищі (рН < 1,7) існує кінцевий продукт перетворень – протонувана форма H_2R^+ (максимум поглинання за 277 нм).

На спектрах поглинання секнідазолу у воді та сумішах води і амфіфільних розчинників в інтервалі кислотності від рН 2 до рН 12 (буферні розчини), а також у розчинах кислоти хлоридної (до 4 моль/л) і натрій гідроксиду (до 8 моль/л) спостерігаються чотири ізобестичні точки, що характеризують дві протолітичні рівноваги (рівновага 1 – 240 і 295 нм, рівновага 2 – 261 і 297 нм). Положення ізобестичних точок рівноваги 2 коливається в діапазоні ± 3 нм, що може бути пов'язано з наявністю таутомерних перетворень для молекулярної форми секнідазолу.

Константу рівноваги 1 для водних розчинів секнідазолу та сумішей води і амфіфільних розчинників визначено методом спектрофотометричного титрування, її показник становить 2,31 для води, 2,46 – для суміші води та ізопропанолу (1:1), 2,63 – для суміші води й ацетонітрилу (1:1), 2,40 – для суміші води й етанолу (1:1). Визначити константу рівноваги 2 зазначеним методом неможливо.

Наступний етап досліджень буде спрямовано на дослідження рідинно-рідинної екстракції секнідазолу органічними розчинниками, що не змішуються з водою, та амфіфільними розчинниками.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. 4th ed. / A. C. Moffat et al. London : Pharmaceutical Press, 2011. 2609 p.
2. Ерёмин С. К., Изотов Б. Н., Веселовская Н. В. Анализ наркотических средств. Руководство по химико-токсикологическому анализу наркотических и других одурманивающих средств. Москва : Мысль, 1993. 271 с.
3. Fundamentals of Analytical Toxicology: Clinical and Forensic. 2nd ed. / R. J. Flanagan et al. Wiley & Sons, 2007. 545 p.
4. Токсикологическая химия: учебник / Т. Х. Вергейчик. Москва : МЕДпресс-информ, 2009. 400 с.
5. Jickells S., Negrusz A. Clarke's analytical forensic toxicology. 2-nd ed. London : Pharmaceutical Press, 2008. 648 p.
6. Khan J. I., Kennedy T. J., Christian D. R. Basic principles of forensic chemistry. New York : Humana Press, 2012. 376 p.
7. Коренман И. М. Экстракция в анализе органических соединений. Москва : Химия, 1977. 200 с.
8. ГОСТ 29169–91 (ИСО 648–77). Посуда лабораторная стеклянная. Пипетки с одной отметкой. Официальный изд. Действит. с 01.01.1994. Москва : Стандартинформ, 2008. 9 с.
9. ГОСТ 1770–74 (ИСО 1042–83, ИСО 4788–80). Посуда мерная лабораторная стеклянная. Цилиндры, мензурки, колбы, пробирки. Общие технические условия. Официальный изд. Взамен ГОСТ 1770-64, ГОСТ 4.318-85 ; действит. с 01.01. 1976. Москва : Стандартинформ, 2008. 22 с.
10. ГОСТ 29251–91 (ИСО 385–1–84). Посуда лабораторная стеклянная. Бюретки. Ч. 1. Общие требования. Официальный изд. Действит. с 01.01.1994. Москва : Стандартинформ, 2008. 15 с.
11. Calibration of Burets and Pipets / California State University. *Chemistry 321: Laboratory Manual*. 2014. P. 13–15.
12. IS/ISO 4787 (2010). Laboratory Glassware. Volumetric Instruments. Methods for Testing of Capacity and for Use. New Delhi : Bureau of Indian Standards, 2012. 29 p.
13. Danzer K., Otto M., Currie L. A. Guidelines for calibration in analytical chemistry. Part 2. Multispecies calibration. (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*. 2004. Vol. 76, № 6. P. 1215–1225.
14. Лурье Ю. Ю. Справочник по аналитической химии. 6-е изд., перераб. и доп. Москва : Химия, 1989. 448 с.

REFERENCES

1. 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: Pharmaceutical Press, 2609.
2. Eremin, S. K., Izotov, B. N., Veselovskaia, N. V. (1993). *Analiz narkoticheskikh sredstv. Rukovodstvo po khimiko-toksikologicheskomu analizu narkoticheskikh i druhikh odurmanivaiushchikh sredstv*. Moscow: Mysl', 271.
3. Flanagan, R. J., Taylor, A., Watson, I. D., Whelpton, R. (2007). *Fundamentals of Analytical Toxicology* (2nd ed.). John Wiley & Sons, 545.
4. Verheichik, T. H. (2009). *Toksikologicheskaiia khimiia*. Moscow: MEDpress-inform, 400.
5. Jickells, S., Negrusz, A. (2008). *Clarke's analytical forensic toxicology* (2nd ed.). London: Pharmaceutical Press, 648.
6. Khan, J. I., Kennedy, T. J., Christian, D. R., (2012). *Basic principles of forensic chemistry*. New York: Humana Press, 376.
7. Korenman, I. M. (1977). *Ekstraktiia v analize orhanicheskikh soedinenii*. Moscow: Khimiia, 200.
8. *GOST 29169–91 (ISO 648–77). Posuda laboratornaia stekliannaia. Pipetki s odnoi otmetkoi*. (2008). Moscow: Standartinform, 9.
9. *GOST 1770–74 (ISO 1042–83, ISO 4788–80). Posuda mernaia laboratornaia stekliannaia. Tsylyndry, menzurki, kolby, probirki. Obshchie tekhnicheskie uslovia*. (2008). Moscow: Standartinform, 22.
10. *GOST 29251–91 (ISO 385–1–84). Posuda laboratornaia stekliannaia. Biuretki. Chast'1. Obshchie trebovaniia*. (2008). Moscow: Standartinform, 15.
11. *Calibration of Burets and Pipets. Chemistry 321: Laboratory Manual*. (2014). California State University, 13–15.
12. *IS/ISO 4787 (2010): Laboratory Glassware – Volumetric Instruments – Methods for Testing of Capacity and for Use*. (2012). New Delhi: Bureau of Indian Standards, 29.
13. Danzer, K., Otto, M., Currie, L. A. (2004). Guidelines for calibration in analytical chemistry. Part 2. Multispecies calibration. *Pure Appl. Chem*, 76 (6), 1215–1225.
14. Lur'e, Yu. Yu. (1989). *Spravochnik po analiticheskoi khimii*. Moscow: Khimiia, 448.

Відомості про авторів:

Шовкова З. В., кандидатка фармац. наук, доцентка кафедри аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: zoiashovkova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1908-1237>
Ткаченко О. В., кандидатка фармац. наук, асистентка кафедри біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: kseniashovkova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9656-1165>
Сенюк І. В., кандидат фармац. наук, доцент кафедри біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: citochrom@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3819-7331>

Information about authors:

Shovkova Z. V., Candidate of Pharmacy (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: zoiashovkova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1908-1237>
Tkachenko O. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D), teaching assistant of the Department of Biological Chemistry, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: kseniashovkova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9656-1165>
Senyuk I. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor of the Department of Biological Chemistry, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: citochrom@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3819-7331>

Сведения об авторах:

Шовковоя З. В., кандидат фармац. наук, доцент кафедри аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: zoiashovkova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1908-1237>
Ткаченко О. В., кандидат фармац. наук, асистент кафедри біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: kseniashovkova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9656-1165>
Сенюк І. В., кандидат фармац. наук, доцент кафедри біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: citochrom@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3819-7331>

Надійшла до редакції 03.01.2022 р.