

С. А. Карпушина¹, С. В. Баюрка², І. Й. Галькевич³, С. І. Іглицька³, О. О. Алтухов⁴, І. Є. Билів²

¹ Уманський національний університет садівництва, Україна

² Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

³ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

⁴ Харківський науково-дослідний експертно-криміналістичний центр МВС України

Розробка умов ізолювання антидепресанту пароксетину з біологічних рідин

Метою дослідження було розробити ефективні умови ізолювання нового антидепресанту пароксетину з модельних проб крові та сечі за допомогою рідинної екстракції з подальшим визначенням аналіту методом УФ-спектрофотометрії.

Матеріали та методи. Дослідження з ізолювання виконували з модельними пробами донорської крові та сечі людини, які містили пароксетин. Етап пробопідготовки крові попередньо передбачав осадження формених елементів шляхом додавання до неї 10 % розчину кислоти трихлорацетатної. Ендогенні домішки видаляли шляхом екстракційного очищення хлороформом з кислого середовища за рН 1 та екстрагували пароксетин з досліджуваних біологічних рідин етилацетатом за рН 10. Отримані органічні екстракти додатково очищували з використанням методу ТШХ. Після цього визначали пароксетин в отриманих елюатах з хроматограм УФ-спектрофотометричним методом.

Результати та їх обговорення. Значення R_f пароксетину в рухомій фазі етилацетат-метанол-25 % розчин амонію гідроксиду (85:10:5) становило $0,42 \pm 0,04$. УФ-спектри елюатів з хроматограм мали максимуми світлопоглинання за довжини хвиль 233 ± 2 , 265 ± 2 , 272 ± 2 та 293 ± 2 нм і за характером світлопоглинання були ідентичні з УФ-спектром стандартного розчину пароксетину в 0,1 М розчині кислоти хлоридної. Кількісне визначення проводили за $\lambda_{\max} 293$ нм за рівнянням калібрувального графіка $y = 0,0094x - 0,02$. Опрацьовані методики дозволили виділити з сечі $70,0 \pm 4,0$ % пароксетину, з плазми крові – $26,0 \pm 3,0$ % та з осаду крові після його попереднього відокремлення від плазми додатково ще $5,4 \pm 0,6$ % досліджуваного антидепресанту.

Висновки. Визначено оптимальні умови пробопідготовки модельних проб крові та сечі методом рідинної екстракції стосовно пароксетину. Отримані результати мають прикладне значення для створення алгоритму токсикологічного дослідження біологічних рідин на присутність зазначеного антидепресанту в разі смертельних інтоксикацій лікарськими препаратами.

Ключові слова: пароксетин; біологічні рідини; рідинно-рідинна екстракція; УФ-спектрофотометрія

S. A. Karpushyna¹, S. V. Baiurka², I. Y. Halkevych³, S. I. Ihlytska³, O. O. Altukhov⁴, I. E. Bylov²

¹ Uman National University of Horticulture, Ukraine

² National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

³ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

⁴ Kharkiv Scientific Research Forensic Center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine

Development of conditions for isolation of antidepressant paroxetine from biological fluids

Aim. To develop optimized conditions for isolating the new antidepressant paroxetine from model blood and urine samples by the liquid extraction followed by the determination of the analyte using the UV spectrophotometric method.

Materials and methods. The studies were performed with model samples of the donor blood and urine spiked with paroxetine. In the sample preparation of blood, the form elements were previously precipitated by 10 % solution of trichloroacetic acid. Endogenous impurities were removed by the extraction purification with chloroform from an acidic medium at pH 1, and paroxetine was extracted from the biological fluids under study with ethyl acetate at pH 10. The organic extracts obtained were further purified using the TLC method. After that, the determination of paroxetine in the eluates obtained from chromatograms was performed using the UV spectrophotometric method.

Results and discussion. The R_f value of paroxetine in the mobile phase of ethyl acetate-methanol-25 % ammonium hydroxide solution (85:15:10) was 0.42 ± 0.02 . The UV spectra of eluates from chromatograms had absorption maxima at wavelengths of 265 ± 2 , 272 ± 2 and 293 ± 2 nm and matched with the UV spectrum of a standard solution of paroxetine in 0.1 M solution of hydrochloric acid. The quantitative determination was performed at $\lambda_{\max} 293$ nm according to the equation of the calibration curve $y=0.0094x-0.02$. The methods developed allowed to isolate 70.0 ± 4.0 % of paroxetine from the urine, 26.0 ± 3.0 % from the blood plasma and additionally 5.4 ± 0.6 % of the antidepressant studied from the blood cell sediment after its preliminary separation from the blood plasma.

Conclusions. The optimized conditions for sample preparation of model blood and urine samples by the liquid extraction method in relation to paroxetine have been determined. The results obtained are of applied practical significance for creating an algorithm in the toxicological study of biological fluids for the presence of this antidepressant in fatal drug intoxications.

Keywords: paroxetine; biological fluids; extraction; UV spectrophotometry

Вступ. Пароксетин (3*S-транс*)-3-[(1,3-бензодіоксол-5-ілокси)метил]-4-(4-флуорфеніл)-піперидин – новітній антидепресант, що належить до групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну. Препарат широко використовують для лікування проявів депресивних станів, що супроводжуються тривогою та важким перебігом [1]. У певних умовах пароксетин здатен викликати важкі ускладнення за його сумісного вживання з анксиолітиками інших груп, насамперед інгібіторами моноаміноксидази, трициклічними антидепресивними засобами та іншими психотропними речовинами, а також серотоніновий синдром – досить рідкісну та потенційно небезпечну для життя побічну реакцію на вживання лікарського засобу [2].

Смертельні концентрації пароксетину в крові, зареєстровані в різних випадках отруєнь, становили 1,58 мг/л [3], 2,3-2,8 мг/л [4]. Концентрація пароксетину в сечі в разі смертельного отруєння відповідала 5,2 мг/л [4].

Варто зауважити, що тенденцією останніх років щодо розробки біоаналітичних методів визначення психоактивних речовин було превалювання таких інструментальних методів аналізу, як високоефективна рідинна та газова хроматографія з тандемним мас-спектрометричним детектуванням (ВЕРХ-МС/МС та ГХ-МС/МС). Визначено деякі антидепресанти та інші психоактивні речовини за сумісної присутності, зокрема й пароксетин, у плазмі [5, 6], плазмі та сечі [7], у цільній крові [8] та посмертній крові [9], аспіраті кісткового мозку [10] методом ультра ВЕРХ-МС/МС [5, 7-10], ВЕРХ-МС/МС [6]. Пробопідготовку проводили методами рідинної екстракції [5, 8, 9], зокрема мікрохвильової екстракції [10], твердофазної екстракції (ТФЕ) [7] та електромембранної екстракції [6]. Наведено дані з методів визначення пароксетину та інших антидепресантів у крові [11] та перикардальній рідині [12] методами ГХ-МС після попередньої пробопідготовки із застосуванням ТФЕ [11] та рідинно-рідинної мікроекстракції [12]. Зазначені інструментальні методи характеризуються високою специфічністю та чутливістю, проте пов'язані з використанням високовартісного обладнання, а також певними вимогами до пробопідготовки на основі ТФЕ та інших технологічних матеріалів, що робить їх не завжди доступними.

У літературі наведено дані щодо визначення пароксетину в присутності низки інших антидепресантів у плазмі крові, сечі, оральних рідинах методом ізократичної високоефективної рідинної хроматографії з УФ-спектрометричним детектуванням, ізолювання досліджуваних речовини з біологічних рідин проводили екстракцією органічними розчинниками, дані щодо складу екстрагенту в доступній нам літературі не знайдено [13].

Метою дослідження було розробити ефективні умови ізолювання нового антидепресанту пароксетину з модельних проб крові та сечі за допомогою рідинної екстракції з подальшим визначенням аналіту методом УФ-спектрофотометрії.

Матеріали та методи. У дослідженні використовували пароксетину гідрохлорид, який було виділено з таблеток «Пароксетин» (30 шт.) (Медоксмі ЛТД, Лінассол, Кіпр), що містили 20 мг пароксетину в таблетці у вигляді 0,01140 мг пароксетину гідрохлориду (чистоту отриманої субстанції підтверджували методами ТШХ, УФ-спектроскопії та ВЕРХ). Усі використані в дослідженні реактиви мали кваліфікацію не нижче «ч.д.а.».

Методика ізолювання пароксетину з сечі. До 50 мл сечі людини, яка не вживала лікарських препаратів, додавали 1 мл водного розчину пароксетину, що містив від 200,0 до 1000,0 мкг препарату, та залишали суміші на 24 год. Паралельно ставили «сліпі» дослідження з біологічною рідиною. Після цього до модельних проб сечі додавали 10 % розчин кислоти хлоридної до значення рН 1 та для видалення ендогенних домішок суміші двічі збовтували з 15 мл хлороформу. Фазу органічного розчинника відокремлювали в ділильній лійці, відкидали та в подальшому не піддавали дослідженню. Після цього до підкисленої проби сечі, що залишилась, додавали 20 % розчин натрій гідроксиду до рН 10 і тричі екстрагували пароксетин етилацетатом по 15 мл кожного разу. Емульсії, якщо вони утворювались, руйнували шляхом центрифугування впродовж 15 хв зі швидкістю 3000 об./хв. Центрифугат фільтрували через паперовий фільтр з 0,5 г безводного натрій сульфату до мірної колби місткістю 50 мл і доводили органічним розчинником до позначки.

Методика ізолювання пароксетину з крові. До 10 мл донорської крові людини додавали по 1 мл водного розчину пароксетину, що містив від 100 до 500 мкг зазначеного препарату, ретельно перемішували та залишали на добу. Через 24 год до 10 мл модельної суміші пароксетину з кров'ю додавали 10 мл 10 % розчину кислоти трихлорацетатної та перемішували зразки. Потім суміші центрифугували впродовж 15 хв зі швидкістю 3000 об./хв. Отримані центрифугати зливали з осадів та двічі екстрагували біогенні домішки з кислого середовища 10 мл хлороформу. Фазу органічного розчинника відокремлювали в ділильній лійці та відкидали, не досліджуючи в подальшому. Після цього підлугували кислу водну фазу до рН 10 за допомогою 20 % розчину натрій гідроксиду та тричі екстрагували пароксетин етилацетатом по 10 мл кожного разу. Отримані таким чином «лужні» екстракти фільтрували крізь паперовий фільтр, що містив 0,5 г безводного натрій сульфату, до мірної колби місткістю 50 мл та доводили до позначки етилацетатом.

Методика ізолювання пароксетину з осаду крові. Осад крові, що залишився в центрифужному стакані після відокремлення рідкої фази крові, зважували та переносили до фарфорової ступки. Осад розтирали з потрібною кількістю безводного натрій сульфату. Із цим отримували однорідну сипку масу, яку вносили до скляної колонки заввишки 25 см та діаметром близько 1 см. Для запобігання потрапляння розтертої маси у скляний кран попередньо, перед

заповнення колонки, до неї вносили невеличкий ватний тампон. Сипку масу ущільнювали шляхом обережного постукування по колонці. Над колонкою з розтертим осадом закріплювали ділильну лійку, що містила 50 мл хлороформу, який пропускали через скляну колонку зі швидкістю 60 крапель за хв. Отриманий хлороформний елюат випаровували на водяній бані за температури не вище 40 °С у порцеляновій чашці до повного видалення органічного розчинника. Залишок розчиняли в 0,1 М розчині кислоти хлоридної та двічі екстрагували домішки з кислото середовища 10 мл хлороформу. Фазу органічного розчинника відокремлювали в ділильній лійці та відкидали, не досліджуючи в подальшому. Після цього підлогували кислоту водну фазу до рН 10 за допомогою 20 % розчину натрій гідроксиду і тричі екстрагували пароксетин етилацетатом по 10 мл кожного разу. Одержані таким чином екстракти фільтрували крізь паперовий фільтр, що містив 0,5 г безводного натрій сульфату, до мірної колби місткістю 50 мл і доводили до позначки органічним розчинником.

Паралельно отримували екстракти у «сліпих» дослідках з модельною кров'ю та сечею.

Методика додаткового ТШХ-очищення екстрактів. Відбирали від 3 до 5 мл екстрактів з біологічних рідин, випаровували їх на водяній бані до мінімального об'єму та смугою наносили на лінію старту хроматографічної пластинки Merck (Silica gel 60 F254). Поруч, на невеликій відстані, смугою наносили такий же об'єм екстракту, отриманого відповідно з крові та сечі у «сліпому» досліді, а також стандартний розчин пароксетину у хлороформі (10 мкг у пробі). Спочатку хроматограму розвивали в рухомій фазі хлороформ, а потім у рухомій фазі етилацетат-метанол-25 % розчин амонію гідроксиду (85:10:5). Детектували пароксетин за допомогою розчину калій йодоплатинату підкисленого (на пластинці спостерігали фіолетове забарвлення плями досліджуваного препарату, чутливість виявлення становила 0,5 мкг пароксетину в пробі). У випадку дослідження екстрактів, отриманих у «сліпих» дослідках, відповідних плям не спостерігали.

Досліджуваний антидепресант елюювали метанолом з непроявленої зони хроматограми на рівні, що відповідав місцю розташування плями «свідка» пароксетину, отриманий елюат фільтрували крізь паперовий фільтр та випаровували на водяній бані (ступінь елюювання пароксетину з шару сорбенту метанолом становив 97,6 %). Отриманий залишок розчиняли в 4 мл 0,1 М розчину кислоти хлоридної.

Кількісне визначення пароксетину в екстрактах з біологічних рідин проводили методом УФ-спектрофотометрії. Зазначений інструментальний метод є доступний, достатньо чутливий та рекомендований для використання в судовій токсикології переважно для кількісного визначення [14, с. 393-411].

Світлопоглинання елюатів з хроматограм вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 за $\lambda_{\max}=293$ нм, використовуючи кювету з товщиною поглинаючого

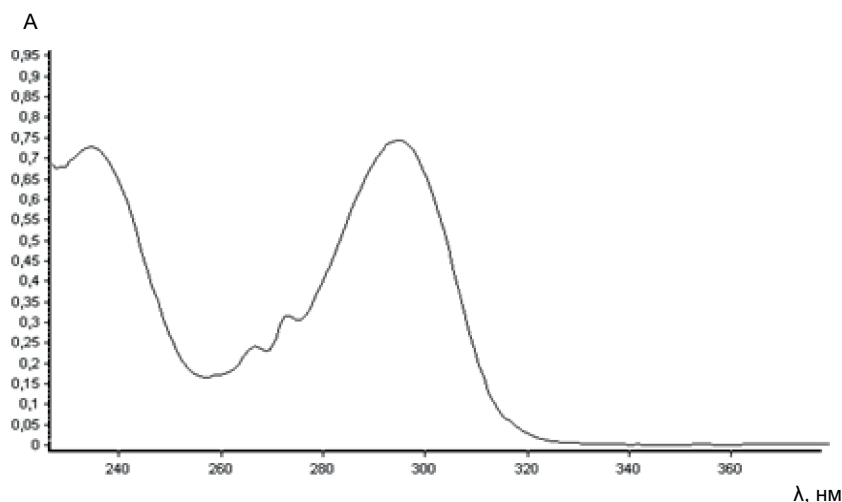
шару рідини 10 мм. Як розчин порівняння використовували розчини, отримані у «сліпих» дослідках.

З метою побудови калібрувального графіка для кількісного визначення пароксетину готували стандартний розчин (СР) і робочі стандартні розчини (РСР) препарату. 0,01140 г пароксетину гідрохлориду гемігідрату, що в перерахунку відповідає 0,01000 г пароксетину-основи, розчиняли у 0,1 М розчині кислоти хлоридної в мірній колбі місткістю 50,00 мл (отримано СР з концентрацією 200,0 мкг/мл пароксетину-основи). Для приготування РСР до мірних колб місткістю 10,00 мл вносили по 0,30; 0,50; 1,00; 1,50; 2,00; 2,50; 3,00; 4,00; 5,00 і 5,50 мл СР та доводили об'єми розчинів до мітки 0,1 М розчином кислоти хлоридної (РСР 1-10, відповідно, концентрація 6,0; 10,0; 20,0; 30,0; 40,0; 50,0; 60,0; 80,0; 100,0 та 110,0 мкг/мл). Вимірювали оптичну густину отриманих СР і РСР.

Результати та їх обговорення. Оптимізацію умов ізолювання пароксетину з модельних проб біологічних рідин було проведено на основі попереднього дослідження з вивчення ефективності екстракції досліджуваного антидепресанту з водних розчинів органічними розчинниками залежно від рН середовища. Ступінь екстракції пароксетину з кислото середовища за рН 1 етилацетатом та сумішшю етилацетат-метиленхлорид (5:1) становив близько 22 %, діетиловим етером екстрагувалось в зазначених умовах близько 8 %, а хлороформом – близько 1 % досліджуваного антидепресанту. Область максимальної екстракції пароксетину хлороформом спостерігали за рН 6-12, діетиловим етером – за рН 8-12 (ступінь екстракції дорівнював, відповідно, 15,3-21,4 % та 37,0-39,5 %), етилацетатом – за рН 10 (ступінь екстракції дорівнював 57,5 %). Результати екстракції пароксетину сумішшю етилацетат-метиленхлорид (5:1) за значень рН 3-13 засвідчили, що ступінь екстракції антидепресанту мав майже постійне значення та перебував у межах 34-37 %. Отже, найбільш ефективним органічним розчинником для екстракції пароксетину з біологічних рідин був етилацетат за рН 10. Хлороформ виявився найбільш придатним для додаткового екстракційного очищення біологічних витяжок від співекстрактивних домішок за рН 1.

Ідентифікацію пароксетину в отриманих екстрактах з крові та сечі проводили методом ТШХ за величиною R_f , яка в рухомій фазі етилацетат-метанол-25 % розчин амонію гідроксиду (85:10:5) складала $0,42 \pm 0,02$. Також було досліджено УФ-спектри отриманих елюатів з хроматограм, які за характером світлопоглинання збігалися з відповідним УФ-спектром стандартного розчину пароксетину в 0,1 М розчині кислоти хлоридної та мали максимумами світлопоглинання за довжини хвиль 265 ± 2 , 272 ± 2 та 293 ± 2 нм (рис.).

Кількісне визначення пароксетину в екстрактах проводили методом УФ-спектрофотометрії за довжини хвилі 293 нм, що відповідало максимально інтенсивному світлопоглинанню. Значення світлопоглинання препарату для СР і 9 РСР ($m = 10$; $n = 2$) було оброблено методом лінійної регресії та отримано

Рис. УФ-спектр світлопоглинання пароксетину в 0,1 М розчині кислоти хлоридної (концентрація $2,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л)

рівняння калібрувального графіка: $y = 0,0094x - 0,02$ ($r = 0,999$; $S_0^2 = 1,4 \cdot 10^{-4}$). Лінійність спостерігали в межах концентрацій пароксетину 6,0-10,0 мкг/мл. Значення LOD та LOQ розрахували з величини стандартного відхилення вільного члена в рівнянні калібрувального графіка (S_a) за допомогою формул: $LOD = 3,3 \cdot S_a/b$ та $LOQ = 10 \cdot S_a/b$. Вони становили, відповідно, 1,8 мкг/мл та 5,6 мкг/мл.

Результати кількісного визначення в екстрактах пароксетину, виділеного із сечі, а також з плазми крові та осаду з неї після його відокремлення від плазми, наведено в табл. 1-3.

Як видно з даних, наведених у таблицях, за допомогою розроблених методик із сечі можна виділити $70,0 \pm 4,0$ % пароксетину, з плазми крові – $26,0 \pm 3,0$ %, а з осаду крові, що залишився після його відокремлення від плазми, ще додатково $5,4 \pm 0,6$ % зазначеного антидепресанту. Додатковий аналіз осаду з крові на присутність у ньому пароксетину дозволяє суттєво підвищити ступінь його ізолювання із зазначеної біологічної рідини.

Варто зауважити, що рідинно-рідинна екстракція все ще є домінуючим методом прободготовки, що його застосовують у токсикологічних лабораторіях [3]. Згідно з рекомендаціями щодо методів

Таблиця 1

Результати кількісного визначення пароксетину, виділеного із сечі, УФ-спектрофотометричним методом (середнє з п'яти визначень)

Додано пароксетину до 50 мл сечі, мкг	Виділено пароксетину		Метрологічні характеристики
	мкг	%	
200	140,6	70,3	$\bar{X} = 70,0$ $S = 3,0$ $S_{\bar{x}} = 1,3$ $\Delta\bar{X} = 4,0$ $\epsilon = 5,3$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 70,0 \pm 4,0$
400	293,6	73,4	
600	397,2	66,2	
800	582,4	72,8	
1000	685,0	68,5	

прободготовки для цілей судово-токсикологічних досліджень ступінь ізолювання аналіту має бути не обов'язково максимальним, достатнім є значення близько 50 % [3] з відтворюваністю цього параметра для різних концентрацій аналіту в об'єкті дослідження вище 20 % [15]. Із цим екстракція ендogenous домішок має бути мінімізованою. Отже, розроблені нами методики прободготовки для визначення пароксетину в крові та сечі УФ-спектрофотометричним

Таблиця 2

Результати кількісного визначення пароксетину, виділеного з плазми крові, УФ-спектрофотометричним методом (середнє з п'яти визначень)

Додано пароксетину до 10 мл крові, мкг	Виділено пароксетину		Метрологічні характеристики
	мкг	%	
100	26,7	26,7	$\bar{X} = 26,0$ $S = 2,2$ $S_{\bar{x}} = 1,0$ $\Delta\bar{X} = 3,0$ $\epsilon = 10,3$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 26,0 \pm 3,0$
200	58,4	29,2	
300	70,5	23,5	
400	98,8	24,7	
500	104,0	26,0	

Таблиця 3

Результати кількісного визначення пароксетину, виділеного з осаду крові після відокремлення його від плазми, УФ-спектрофотометричним методом (середнє з п'яти визначень)

Додано пароксетину до 10 мл крові, мкг	Виділено пароксетину		Метрологічні характеристики
	мкг	%	
100	5,3	5,3	$\bar{X} = 5,4$ $S = 0,5$ $S_{\bar{x}} = 0,2$ $\Delta\bar{X} = 0,6$ $\epsilon = 10,3$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 5,4 \pm 0,6$
200	11,4	5,7	
300	18,0	6,0	
400	20,4	5,1	
500	24,5	4,9	

методом є придатні для цілей судової токсикології, що підтверджено низкою валідаційних параметрів.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Визначено оптимальні умови пробопідготовки модельних проб крові та сечі методом рідинної екстракції стосовно пароксетину. Отримані

результати мають практичне значення для створення алгоритму токсикологічного дослідження біологічних рідин на присутність зазначеного антидепресанту в разі смертельних інтоксикацій лікарськими препаратами.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Pharmacological treatments in panic disorder in adults: a network meta-analysis / G. Guaiana et al. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2023. Vol. 11 (11). DOI: 10.1002/14651858.CD012729.pub3.
2. Case Report of Serotonin Syndrome in a Patient on Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) Monotherapy / T. R. Hudd et al. *J. Pharm. Pract.* 2020. Vol. 33 (2). P. 206-212. DOI:10.1177/0897190019841742.
3. 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.
4. Baselt C. R. *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man.* 9-th ed. Seal Beach, California: Biomedical Publications, 2011. 1900 p.
5. Fernández M. R., Wille S. M., Samyn N. Quantitative method validation for the analysis of 27 antidepressants and metabolites in plasma with ultraperformance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Ther. Drug Monit.* 2012. Vol. 34 (1). P. 11-24. DOI: 10.1097/FTD.0b013e31823bf0fd.
6. Exhaustive electromembrane extraction of some basic drugs from human plasma followed by liquid chromatography-mass spectrometry / L. E. Eibak et al. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2012. Vol. 57. P. 33-38. DOI: 10.1016/j.jpba.2011.08.026.
7. Magnetic solid-phase extraction coupled with UHPLC-MS/MS for four antidepressants and one metabolite in clinical plasma and urine samples / P. Cai et al. *Bioanalysis.* 2020. Vol. 12 (1). P. 35-52. DOI: 10.4155/bio-2019-0171.
8. Ma W., Gao X., Guo H., Chen W. Determination of 13 antidepressants in blood by UPLC-MS/MS with supported liquid extraction pretreatment. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2021. Vol. 1171. P. 122608. DOI: 10.1016/j.jchromb.2021.122608.
9. Amundsen I., Oiestad A. M., Ekeberg D., Kristoffersen L. Quantitative determination of fifteen basic pharmaceuticals in ante- and post-mortem whole blood by high pH mobile phase reversed phase ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2013. Vol. 927 (1). P. 112-123. DOI: 10.1016/j.jchromb.2012.12.039.
10. Snamina M., Wietecha-Posluszny R., Zawadzki M. Postmortem analysis of human bone marrow aspirate – Quantitative determination of SSRI and SNRI drugs. *Talanta.* 2019. Vol. 204. P. 607-612. DOI: 10.1016/j.talanta.2019.06.054.
11. A fully validated method for the simultaneous determination of 11 antidepressant drugs in whole blood by gas chromatography-mass spectrometry / I. Papoutsis et al. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2012. Vol. 70. P. 557-562. DOI: 10.1016/j.jpba.2012.05.007.
12. Cabarcos-Fernández P., Taberero-Duque M. J., Álvarez-Freire I., Bermejo-Barrera A. M. Determination of Seven Antidepressants in Pericardial Fluid by Means of Dispersive Liquid-Liquid Microextraction (DLLME) and Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC/MS). *J. Analyt. Toxicol.* 2021. Vol. 46 (1). P. 146-56. DOI: 10.1093/jat/bkab003.
13. Das R., Agrawal Y. K. Simultaneous Monitoring of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Human Urine, Plasma and Oral Fluid by Reverse-Phase High Performance Liquid Chromatography. *J. Chromatogr. Sci.* 2013. Vol. 51 (2). P. 146-154. DOI: 10.1093/chromsci/bms119.
14. *Clarke's Analytical Forensic Toxicology* / ed. by Sue Jickells, Adam Negrusz. London: Pharmaceutical Press, 2008. 648 p.
15. Forensic Toxicology Laboratory Accreditation Checklist: American Board of Forensic Toxicology. Effective July 1, 2023. 50 p. URL: https://www.abft.org/wp-content/uploads/2023/04/ABFT_LAP-Checklist_2023-v.Jan-31.pdf.

REFERENCES

1. Guaiana, G., Meader, N., Barbui, C., Davies, S. J., Furukawa, T. A., Imai, H. et al. (2023). Pharmacological treatments in panic disorder in adults: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11 (11), CD012729. doi: 10.1002/14651858.CD012729.pub3.
2. Hudd, T. R., Blake, C. S., Rimola-Dejesus, Y., Nguyen, T.-T., Zaiken, K. A. Case Report of Serotonin. (2020). Syndrome in a Patient on Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) Monotherapy. *Journal of Pharmacy Practice*, 33 (2), 206-212. doi:10.1177/0897190019841742.
3. 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.
4. Baselt C. R. (2011). *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man.* Seal Beach, California.
5. Fernández, M. R., Wille, S. M., Samyn, N. (2012). Quantitative method validation for the analysis of 27 antidepressants and metabolites in plasma with ultraperformance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Therapeutic Drug Monitoring*, 34 (1), 11-24. doi: 10.1097/FTD.0b013e31823bf0fd.
6. Eibak, L. E., Gjelstad, A., Rasmussen, K. E., Pedersen-Bjergaard, S. (2012). Exhaustive electromembrane extraction of some basic drugs from human plasma followed by liquid chromatography-mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 57, 33-38. doi: 10.1016/j.jpba.2011.08.026.
7. Cai, P., Xiong, X., Li, D., Zhou, Y., Xiong, C. (2020). Magnetic solid-phase extraction coupled with UHPLC-MS/MS for four antidepressants and one metabolite in clinical plasma and urine samples. *Bioanalysis*, 12 (1), 35-52. doi: 10.4155/bio-2019-0171.
8. Ma, W., Gao, X., Guo, H., Chen, W. (2021). Determination of 13 antidepressants in blood by UPLC-MS/MS with supported liquid extraction pretreatment. *Journal of Chromatography B, Analytical Technologies in the Biomedical Life Sciences*, 1171, 122608. doi: 10.1016/j.jchromb.2021.122608.
9. Amundsen, I., Oiestad, A. M., Ekeberg, D., Kristoffersen, L. (2013). Quantitative determination of fifteen basic pharmaceuticals in ante- and post-mortem whole blood by high pH mobile phase reversed phase ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B, Analytical Technologies in the Biomedical Life Sciences*, 927 (1), 112-123. doi: 10.1016/j.jchromb.2012.12.039.

10. Snamina, M., Wietecha-Poshuszny, R., Zawadzki, M. (2019). Postmortem analysis of human bone marrow aspirate – Quantitative determination of SSRI and SNRI drugs. *Talanta*, 204, 607-612. doi: 10.1016/j.talanta.2019.06.054.
11. Papoutsis, I., Khraiweh, A., Nikolaou, P., Pistos, C., Spiliopoulou, C., Athanaselis, S. (2012). A fully validated method for the simultaneous determination of 11 antidepressant drugs in whole blood by gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 70, 557-562. doi: 10.1016/j.jpba.2012.05.007.
12. Cabarcos-Fernández, P., Tabernero-Duque, M. J., Álvarez-Freire, I., Bermejo-Barrera, A. M. (2021). Determination of Seven Antidepressants in Pericardial Fluid by Means of Dispersive Liquid-Liquid Microextraction (DLLME) and Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC/MS). *Journal of Analytical Toxicology*, 46 (1), 146-56. doi: 10.1093/jat/bkab003.
13. Das, R., Agrawal, Y. K. (2013). Simultaneous Monitoring of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Human Urine, Plasma and Oral Fluid by Reverse-Phase High Performance Liquid Chromatography. *Journal of Chromatographic Science*, 51 (2), 146-154. doi: 10.1093/chromsci/bms119.
14. Jickells, S., Negrusz, A. (Eds.). (2008). *Clarke's Analytical Forensic Toxicology*. London.
15. American Board of Forensic Toxicology "Forensic Toxicology Laboratory Accreditation Checklist". (2023, July). Available at: https://www.abft.org/wp-content/uploads/2023/04/ABFT_LAP-Checklist_2023-v.Jan-31.pdf.

Інформація про авторів:

Карпушина С. А., кандидат хімічних наук, доцент кафедри біології, Уманський національний університет. E-mail: svitkrp@gmail.com.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8834-4286>

Баюрка С. В., доктор фармацевтичних наук, професор кафедри медичної хімії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: serhii.baiurka@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7505-6322>

Галькевич І. Й., кандидат фармацевтичних наук, доцент, завідувачка кафедри токсикологічної та аналітичної хімії, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького. E-mail: iryna.galkevych@gmail.com.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3153-5334>

Іглицька С. І., кандидат фармацевтичних наук, в. о. доцента кафедри токсикологічної та аналітичної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. E-mail: ihlitska.sophia@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2849-3199>
Алтухов О. О., кандидат фармацевтичних наук, доцент, судовий експерт відділу матеріалів, речовин та виробів Харківського науково-дослідного експертно-криміналістичного центру МВС України. E-mail: altuh-off@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6930-8917>
Билов І. Є., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри загальної хімії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: orgchem.bylov@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7685-465X>

Information about authors:

Karpushyna S. A., Candidate of Chemistry (Ph.D.), associate professor of the Department of Biology, Uman National University of Horticulture. E-mail: svitkrp@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8834-4286>

Baiurka S. V., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Medicinal Chemistry, 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>

Halkevych I. Y. Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor, head of the Department of Toxicological and Analytical Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University. E-mail: iryna.galkevych@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3153-5334>

Ihlytska S. I., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), acting associate professor of the Department of Toxicological and Analytical Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University. E-mail: ihlitska.sophia@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2849-3199>

Altukhov O. O., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor, forensic expert of the Department of Materials, Substances and Products of Kharkiv Scientific Research Forensic Center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine. E-mail: altuh-off@ukr.net.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6930-8917>

Bylov I. E., PhD, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of General Chemistry, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: orgchem.bylov@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7685-465X>

Надійшла до редакції 20.12.2023 р.