

УДК 615.065:54.061/062:547.712.22:001.8

<https://doi.org/10.24959/cphj.21.1544>*С. В. Баюрка, С. А. Карпушина, С. І. Мерзлікін*

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

ЛАБОРАТОРНА ТОКСИКОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА ІНТОКСИКАЦІЙ ТРАЗДОНОМ

При встановленні причини отруєння антидепресивними препаратами важливе значення мають дані лабораторних токсикологічних досліджень біорідин на наявність у них зазначеної групи лікарських речовин.

Метою дослідження була розробка методик визначення антидепресивного препарату тразодону в зразках крові та сечі з використанням методу високоефективної рідинної хроматографії з УФ-спектрофотометричним детектуванням, придатних для проведення аналітичної діагностики інтоксикацій тимолептиками.

Матеріали та методи. Досліджені модельні зразки проб біорідин людини, до яких попередньо додавали тразодон. Ізолювали антидепресант з крові та сечі методом рідинно-рідинної екстракції метиленхлоридом з лужного середовища при рН 9. Супутні ендогенні домішки видаляли екстракцією діетиловим етером з кислого середовища при рН 1. При дослідженні крові попередньо осаджували еритроцитарну масу за допомогою 10 % розчину кислоти трихлорацетатної. Хроматографування проводили на мікроколонночному хроматографі з використанням колонки з оберненою фазою C_{18} .

Результати. Абсолютний час утримування тразодону в екстрактах з модельних зразків біорідин становив $17,91 \pm 0,09$ хв. Кількісний вміст препарату визначали при 250 нм за градуальною залежністю площі хроматографічного піку від концентрації (мкг/мл) $y = (1,74 \cdot 10^{-3} \pm 1 \cdot 10^{-5})x$. В наведених умовах екстракції було виділено з крові та сечі 35 ± 4 % та 78 ± 4 % тразодону відповідно.

Висновки. Розроблені методики ізолювання тразодону з біорідин методом рідинної екстракції з наступним визначенням препарату за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з мультихвильовим УФ-спектрофотометричним детектуванням. Методики рекомендовані для використання у практиці судової та клінічної токсикології.

Ключові слова: тразодон; біорідини; ізолювання; високоефективна рідинна хроматографія

*S. V. Baiurka, S. A. Karpushyna, S. I. Merzlikin**National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine*

Laboratory toxicological diagnosis of trazodone intoxications

When determining the cause of poisoning by antidepressant drugs the data of laboratory toxicological studies of biofluids for the presence of this group of drugs are of key importance.

Aim. To develop the methods, which are suitable for analytical diagnosis of the thymoleptic intoxications, for determining the antidepressant drug trazodone in the blood and urine samples using high-performance liquid chromatography with a UV spectrophotometric detection.

Materials and methods. The model samples of human biofluids spiked with trazodone were studied. The antidepressant was isolated from the blood and urine by the liquid-liquid extraction with methylene chloride from the alkaline medium at pH 9. Related endogenous impurities were removed by extraction with diethyl ether from the acidic medium at pH 1. When examining the blood the erythrocyte mass was pre-precipitated using 10 % solution of trichloroacetic acid. The chromatographic analysis was performed on a microcolumn chromatograph using a column with a reversed-phase of C_{18} .

Results. The absolute retention time of trazodone in extracts from the model samples of biofluids was 17.91 ± 0.09 min. The quantitative content of trazodone was determined at 250 nm by the calibration dependence of the chromatographic peak area on the concentration ($\mu\text{g/ml}$) $y = (1.74 \cdot 10^{-3} \pm 1 \cdot 10^{-5})x$. Under the extraction conditions specified 35 ± 4 % and 78 ± 4 % of trazodone were isolated from the blood and urine, respectively.

Conclusions. The methods of trazodone isolation from biofluids by liquid extraction with further drug determination by high performance liquid chromatography using a multiwave UV spectrophotometric detection have been developed. The methods are recommended to apply in the practice of forensic and clinical toxicology.

Key words: trazodone; biofluids; isolation; high performance liquid chromatography

*С. В. Баюрка, С. А. Карпушина, С. І. Мерзлікин**Національний фармацевтичний університет Міністерства здравоохранения Украины*

Лабораторная токсикологическая диагностика интоксикаций тразодоном

При установлении причины отравления антидепрессивными препаратами важное значение имеют данные лабораторных токсикологических исследований биожидкостей на наличие в них указанной группы лекарственных веществ.

Целью исследования была разработка методик определения антидепрессивного препарата тразодона в образцах крови и мочи с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-спектрофотометрическим детектированием, пригодных для проведения аналитической диагностики интоксикаций тимолептиками.

Матеріали і методи. Исследованы модельные образцы проб биожидкостей человека, к которым предварительно добавляли тразодон. Изолировали антидепрессант из крови и мочи методом жидкостно-жидкостной экстракции метилхлоридом из щелочной среды при pH 9. Сопутствующие эндогенные примеси удаляли экстракцией диэтиловым эфиром из кислой среды при pH 1. При исследовании крови предварительно эритроцитарную массу осаждали с помощью 10 % раствора трихлоруксусной кислоты. Хроматографирование проводили на микроколоночном хроматографе с использованием колонки с обращенной фазой C₁₈.

Результаты. Абсолютное время удерживания тразодона в экстрактах из модельных образцов биожидкостей составило 17,91 ± 0,09 мин. Количественное содержание тразодона определяли при 250 нм по градуировочной зависимости площади хроматографического пика от концентрации (мкг/мл) $y = (1,74 \cdot 10^{-3} \pm 1 \cdot 10^{-5})x$. В указанных условиях экстракции было выделено из крови и мочи 35 ± 4 % и 78 ± 4 % тразодона соответственно.

Выводы. Разработаны методики изолирования тразодона из биожидкостей методом жидкостной экстракции с последующим определением препарата с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с мультискановым УФ-спектрофотометрическим детектированием. Методики рекомендованы для использования в практике судебной и клинической токсикологии.

Ключевые слова: тразодон; биожидкости; изолирование; высокоэффективная жидкостная хроматография

Останніми роками у всьому світі відмічається значне зростання кількості контингенту хворих, які страждають на депресивні порушення різної етіології. Ряд міжнародних медичних організацій відмічає, що зазначена тенденція проявляється у вигляді загального негативного впливу на соціальні, психологічні та економічні аспекти життя та здоров'я всього суспільства. На теперішній час основним методом фармакокорекції депресій є терапія антидепрессантами [1]. Достатньо тривала фармакотерапія та схильність до хронічного перебігу цієї хвороби, що крім того часто поєднується з високим ризиком суїцидальних проявів, як наслідок, призводять до того, що гострі та хронічні отруєння антидепрессивними лікарськими препаратами посідають провідні позиції серед інтоксикацій лікарськими засобами різних фармакологічних груп. Клінічна картина прояву отруєнь зазначеними препаратами супроводжується порушеннями серцевого ритму, нападами судом, зниженням артеріального тиску, гіпертермією та у більшості випадків є нехарактерною. Зважаючи на вказане, провідного значення при проведенні лабораторної експрес-діагностики інтоксикацій антидепрессантами набувають дані з токсикологічного дослідження крові та сечі на присутність у них зазначеної групи лікарських препаратів.

Тразодон – 2-[3-[4-(3-хлорофеніл)-1-піперазиніл]пропіл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-ону гідрохлорид є біциклічним антидепрессантом, який широко застосовується при терапії депресій різного походження [1]. Тразодон достатньо часто викликає гострі та смертельні отруєння [2-6], для яких пероральні летальні дози тразодону становили 2-4 г, а смертельні концентрації зазначеного препарату в крові знаходились у межах від 9 до 33 мг/л [3, 4].

У літературі містяться дані про гостре летальне отруєння тразодоном, клінічна картина інтоксикації супроводжувалась порушенням серцевої діяльності та порушенням функцій інших органів і систем, при цьому концентрація

зазначеного антидепрессанта в крові становила близько 25 мкг/мл [6].

У новітніх джерелах літератури опубліковано методику визначення тразодону в плазмі крові методом рідинної хроматографії з мас-спектрометричним детектуванням при іонізації електророзпилюванням після попереднього осадження протеїнів плазми [7]. Наведена методика характеризується високою чутливістю та специфічністю, проте потребує високотехнологічного обладнання, що робить її малодоступною.

Метою даного дослідження була розробка методик визначення тразодону в зразках крові та сечі з використанням методу високоефективної рідинної хроматографії з УФ-спектрофотометричним детектуванням (ВЕРХ-УФД), придатних для проведення аналітичної діагностики інтоксикацій тимолептиками.

Матеріали та методи

Методика виділення тразодону з модельних зразків крові. До донорської крові людини (10 мл) додавали водні розчини тразодону з вмістом від 100 до 500 мкг препарату. Суміші ретельно перемішували та залишали на 24 год. Паралельно ставили «холості» досліди з біорідиною. Після цього до 10 мл модельних сумішей тразодону з донорською кров'ю додавали 10 мл 10 % розчину хлоридної кислоти та перемішували. Отримані розчини залишали на 2 год, а потім центрифугували впродовж 10 хв при 3000 об/хв. Отриманий центрифугат відокремлювали, а до осаду, що залишився в центрифужному стакані, додавали 4-5 мл 10 % розчину кислоти хлоридної. Вміст перемішували та повторно центрифугували в умовах, що описані вище. Отримані центрифугати об'єднували та переносили їх до ділільної лійки, тричі екстрагуючи співекстрактивні домішки з біорідини діетиловим етером (по 10 мл кожного разу). Після цього фазу органічного розчинника відкидали та не досліджували у подальшому, а водну фазу, що залишилась, підлугували 10 % розчином гідроксиду натрію до pH 9 та тричі екстрагували тразодон у ділільній

лійці метиленхлоридом по 10 мл кожного разу. Отримані таким чином хлороформні екстракти з лужного середовища об'єднували та фільтрували крізь фільтр, що містив 0,5 г безводного сульфату натрію та додатково піддавали ТШХ-очищенню.

Методика виділення тразодону з модельних зразків сечі. До проб сечі людини (50 мл) додавали від 200 до 1000 мкг тразодону та залишали суміші на 24 год. Паралельно ставили «холості» дослід з біорідиною. Після цього до сечі додавали 10 % розчин кислоти хлоридної до рН 1-2, потім суміші збовтували в ділильній лійці з 15 мл діетилового етеру (двічі) для відокремлення співекстрактивних домішок. Органічний розчинник відокремлювали та відкидали. Після цього до сечі додавали 20 % розчин гідроксиду натрію до рН 9 та екстрагували тразодон метиленхлоридом (тричі) по 15 мл кожного разу. Екстракти фільтрували крізь паперовий фільтр з 0,5 г безводного сульфату натрію до мірної колби місткістю 50 мл та доводили розчинником до позначки. Паралельно отримували екстракти, одержані з «холостих» дослідів.

Методика ТШХ-очистки. Використовували хроматографічні пластини Merck (Silica gel 60 F254, розмір 10×20 см). Відбирали 3-10 мл отриманої хлороформної витяжки, розчинник випаровували на водяній бані до мінімального об'єму (близько 0,05 мл) та наносили в одну точку лінії старту хроматографічної пластини. На відстані 1,5 см від нанесеної проби наносили 10 мкл стандартного розчину тразодону в метанолі (1 мг/мл). У третю точку наносили 5 мл випареної до мінімального об'єму витяжки, одержаної у «холостому» досліді. Екстракти хроматографували поспільно у двох рухомих фазах: хлороформ та суміш метанолу – 25 % розчин гідроксиду амонію (100:1,5). Тразодон виявляли на хроматографічних пластинках за допомогою УФ-світла (блакитна флюоресценція препарату, чутливість виявлення 1,0 мкг у пробі) та реактиву Драгендорфа у модифікації за Мунье (спостерігали оранжевий колір плям препарату на жовтому фоні; чутливість детектування складала 1,0 мкг у пробі). Хроматографування екстрактів у рухомій фазі хлороформу дозволяло відокремити тразодон від співекстрактивних домішок, які переважно мігрували з фронтом рухомого розчинника до лінії фінішу. При цьому тразодон залишався на лінії старту хроматографічної пластини. З відповідної частини смуги хроматографічної пластини, що не була оброблена вказаним проявником, тразодон елюювали 4 мл метанолу, використовуючи для цього мікропробірку з притертою пробкою (в зазначених умовах тразодон мав значення хроматографічної рухливості R_f 0,59 ± 0,03). На хроматограмах екстрактів, отриманих у

«холостих» досліді, не відмічали наявності плям зі значеннями R_f , що відповідали плямам тразодону. Отримані елюати з хроматограм фільтрували крізь складчастий паперовий фільтр до фарфорової чашки, а потім їх випаровували до видалення органічного розчинника на водяній бані при температурі 40 °С. Сухий залишок кількісно розчиняли в 1 мл метилового спирту та досліджували методом ВЕРХ-УФД.

Умови ВЕРХ-УФД аналізу. Аналіз виконували на мікроколоночному хроматографі «Миличром А-02», обладнаному мультихвильовим УФ-спектрофотометричним детектором. В якості стаціонарної фази використовували обернену фазу C_{18} (розмір мікроколони 2×75 мм). Як рухомої фази використовували: елюент А – 0,2 М розчин перхлорату літію – 0,005 М розчин перхлорної кислоти, елюент Б – ацетонітрил, хроматографування в режимі градієнтного елюювання – від 5 % до 100 % елюенту Б впродовж 4 хв та 100 % елюенту Б впродовж 3 хв. Швидкість подачі рухомої фази становила 100 мкл/хв; температура блоку термостату колонки складала 40 °С. Детектували тразодон при восьми фіксованих значеннях довжин хвиль: 210 нм, 220 нм, 230 нм, 240 нм, 250 нм, 260 нм, 280 нм і 300 нм.

Методика побудови градувального графіка. Стандартний розчин досліджуваного антидепресанта готували, розчиняючи 0,01160 г гідрохлориду тразодону (в перерахунку відповідає 0,01000 г основи тразодону) в метиловому спирті в мірній колбі об'ємом 50,00 мл (отримано стандартний розчин з концентрацією 200,0 мкг/мл основи тразодону). Для приготування робочих стандартних розчинів препарату до мірних колб об'ємом 10,00 мл вносили по 0,15; 0,50; 0,75; 1,00; 3,00; 4,00; 5,00 та 8,00 мл стандартного розчину, доводячи об'єми розчинів до позначки метиловим спиртом (отримані робочі стандартні розчини з концентраціями 3,0; 10,0; 15,0; 20,0; 60,0; 80,0; 100,0 та 160,0 мкг/мл відповідно).

За допомогою автосамплера до хроматографа вводили по 10 мкл стандартного розчину та робочих стандартних розчинів, а хроматографічні дослідження виконували за умов, наведених вище. Детектування проводили при довжині хвилі 250 нм.

Результати та їх обговорення

Умови виділення тразодону з крові та сечі було оптимізовано з урахуванням попередньо одержаних результатів з вивчення екстракції досліджуваного антидепресанта органічними розчинниками. Найнижчі значення ступеня екстракції тразодону було отримано при використанні діетилового етеру при рН 1, зазначені умови було обрано для видалення з екстрактів співекстрактивних ендogenous домішок. Найбільші

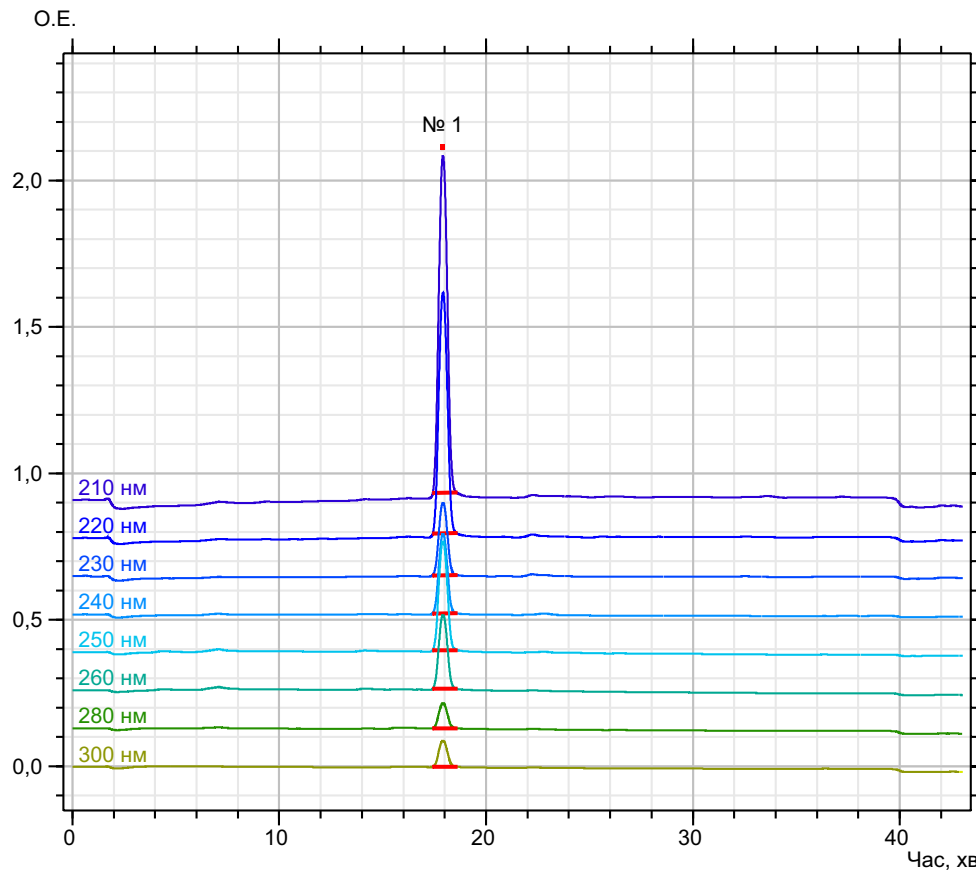


Рис. Хроматограма стандартного розчину тразодону в метиловому спирті (концентрація 100,0 мкг/мл)

значення ступеня екстракції тразодону з водних розчинів було отримано при використанні метиленхлориду при рН 8-10.

Ідентифікували тразодон у досліджуваних екстрактах за абсолютним часом утримування (t_R) та спектральними відношеннями, які визначаються як відношення площі хроматографічного піку при фіксованій довжині хвилі до площі піку при 210 нм ($R = S_\lambda/S_{210}$). Вказані параметри утримування тразодону в екстрактах та стандартному розчині співпадали, вони становили

$t_R = 17,91 \pm 0,09$ хв ($RSD = 0,20\%$; $\varepsilon = 0,49\%$; $P = 95\%$; $\nu = 2$) (рис.); $R = S_\lambda/S_{210}$: $0,716 \pm 0,007$; $0,214 \pm 0,004$; $0,235 \pm 0,005$; $0,322 \pm 0,004$; $0,219 \pm 0,004$; $0,074 \pm 0,001$; $0,078 \pm 0,002$.

Кількісне визначення вмісту тразодону в досліджуваних екстрактах проводили за рівнянням градувального графіка, який відповідав залежності площі хроматографічного піку від концентрації (мкг/мл): $y = (1,74 \cdot 10^{-3} \pm 1 \cdot 10^{-5})x$. Лінійність спостерігали в межах концентрацій препарату 3,0-200 мкг/мл, межа виявлення (LOD)

Таблиця 1

Таблиця 2

Результати кількісного визначення тразодону, виділеного з крові, методом вискоефективної рідинної хроматографії (середнє з п'яти визначень)

Додано тразодону до 10 мл крові, мкг	Виділено тразодону		Метрологічні характеристики
	мкг	%	
100	40,3	40,3	$\bar{X} = 35$ $S = 3,4$ $S_{\bar{X}} = 1,5$ $\Delta X = 4$ $\varepsilon = 12\%$ $\bar{X} \pm \Delta X = 35 \pm 4$
200	70,6	35,3	
300	96,6	32,2	
400	126,4	31,6	
500	168,0	33,6	

Результати кількісного визначення тразодону, виділеного з сечі, методом вискоефективної рідинної хроматографії (середнє з п'яти визначень)

Додано тразодону до 50 мл сечі, мкг	Виділено тразодону		Метрологічні характеристики
	мкг	%	
200	161,2	80,6	$\bar{X} = 78$ $S = 3,2$ $S_{\bar{X}} = 1,4$ $\Delta X = 4$ $\varepsilon = 5\%$ $\bar{X} \pm \Delta X = 78 \pm 4$
300	229,3	76,6	
500	368,5	73,7	
700	546,0	78,0	
1000	810,6	81,6	

та межа кількісного визначення (LOQ) склали 0,9 мкг/мл та 2,6 мкг/мл, відповідно, ($LOD = 3,3S_d/b$, $LOQ = 10S_d/b$). Правильність опрацьованої методики кількісного визначення тразодону складала 98,2 % на низькому концентраційному рівні (RSD 1,8 %), 100,1 % на середньому концентраційному рівні (RSD 0,9 %) та 99,7 % – на високому концентраційному рівні (RSD 0,7 %).

Ступінь ізолювання тразодону з крові та сечі, а також метрологічні характеристики методики наведено у табл. 1 та 2.

Як видно з даних, наведених в таблицях, за допомогою розроблених методик можна

виділити з крові 35 ± 4 % тразодону, а з сечі – 78 ± 4 % досліджуваного антидепресанта.

ВИСНОВКИ

1. Встановлені ефективні умови ізолювання тразодону з біорідин метиленхлоридом з лужного середовища, які дозволили виділити з сечі 78 ± 4 %, з крові – 35 ± 4 % антидепресанта.

2. Підтверджено низкою валідаційних параметрів придатність розроблених методик визначення тразодону в крові та сечі методом ВЕРХ-УФД для використання у практиці судової та клінічної токсикології.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства. 15-е изд., перераб., испр. и доп. Москва : Новая Волна, 2006. 1206 с.
2. Camacho L. D., Stearns J., Amini R. Management of trazodone overdose with severe hypotension. *Case Reports in Emergency Medicine*. 2019. Vol. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/2470592>.
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. Soe K. K., Lee M. Y. Arrhythmias in severe trazodone overdose. *American Journal of Case Reports*. 2019. Vol. 20. P. 1949–1955. DOI: <https://doi.org/10.12659/AJCR.919833>.
6. Fatal overdose with trazodone: Case report and literature review / A. Meester et al. *Acta Clinica Belgica*. 2001. V. 56, Iss. 4. P. 258–261. DOI: <https://doi.org/10.1179/acb.2001.038>.
7. Determination of trazodone in human plasma by reversed-phase liquid chromatography-mass spectrometry with electrospray ionisation / P. Kale et al. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2014. Vol. 6, Iss. 7. P. 300–304.

References

1. Mashkovskii, M. D. (2006). *Lekarstvennye sredstva*. (15-oe izd., pererab., ispr. i dop.). Moscow: Izdatel'stvo Novaya Volna, 1206.
2. Camacho, L. D., Stearns J., Amini R. (2019). Management of trazodone overdose with severe hypotension. *Case Reports in Emergency Medicine*, 2019 doi: <https://doi.org/10.1155/2019/2470592>.
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: Pharmaceutical Press, 2736.
4. Baselt, C. R. (2011). *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man*. (9-th ed.). Seal Beach, California: Biomedical Publications, 1900.
5. Soe, K. K., Lee, M. Y. (2019). Arrhythmias in severe trazodone overdose. *American Journal of Case Reports*. 20, 1949-1955. doi: 10.12659/AJCR.919833.
6. Meester, A., Carbutti, G., Gabriel, L., Jacques, J. M. (2001). Fatal overdose with trazodone: Case report and literature review. *Acta Clinica Belgica*, 56 (4), 258-261. doi: <https://doi.org/10.1179/acb.2001.038>.
7. Kale, P., Agrawal, Y. K., Gupta, S., Patel, C., Patel, I. (2014). Determination of trazodone in human plasma by reversed-phase liquid chromatography-mass spectrometry with electrospray ionisation. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6 (7). 300-304.

Відомості про авторів / Information about authors / Сведения об авторах

Карпушина С. А., кандидатка хімічних наук, доцентка кафедри аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України (<http://orcid.org/0000-0001-8834-4286>). E-mail: svitkrp@gmail.com

Karpushyna 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 (<http://orcid.org/0000-0001-8834-4286>). E-mail: svitkrp@gmail.com

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

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

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 (<http://orcid.org/0000-0001-7505-6322>). E-mail: serhii.baiurka@gmail.com

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

Мерзликін С. І., доктор фармацевтичних наук, професор кафедри аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України (<https://orcid.org/0000-0001-8736-7689>). E-mail: merzlikinserg07@gmail.com

Merzlikin S. I., 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 (<https://orcid.org/0000-0001-8736-7689>). E-mail: merzlikinserg07@gmail.com

Мерзликин С. И., доктор фармацевтических наук, профессор кафедры аналитической химии и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины (<https://orcid.org/0000-0001-8736-7689>). E-mail: merzlikinserg07@gmail.com

Адреса для листування: 61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4, кафедра аналітичної хімії та аналітичної токсикології НФаУ. +38 096 232 90 99. E-mail: svitkrp@gmail.com

Mailing address: 4, Valentynivska str., Kharkiv, 61168, Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. +38 096 232 90 99. E-mail: svitkrp@gmail.com

Адрес для переписки: 61168, г. Харьков, ул. Валентиновская, 4, кафедра аналитической химии и аналитической токсикологии НФаУ. +38 096 232 90 99. E-mail: svitkrp@gmail.com

Надійшла до редакції 15.09.2020 р.