УДК 615.065:54.061/062:547.712.22:001.8 https://doi.org/10.24959/cphj.20.1538

С. А. Карпушина, С. В. Баюрка

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Лабораторна токсикологічна діагностика отруєнь флуоксетином

Провідне значення для встановлення причини отруєнь антидепресантами мають результати лабораторної діагностики, отримані при проведенні токсикологічного дослідження біологічних рідин людини на присутність у них лікарських речовин.

Метою дослідження була розробка біоаналітичного методу визначення антидепресанту флуоксетину в крові та сечі на основі високоефективної рідинної хроматографії з мультихвильовим УФ-спектрофотометричним детектуванням, придатного для лабораторної токсикологічної діагностики отруєнь антидепресантами.

Матеріали та методи. Досліджували модельні проби крові та сечі, які містили досліджуваний антидепресант. Екстракцію препарату з біологічних рідин проводили хлороформом із лужного середовища при pH 8-9 у присутності висолювача амонію сульфату. Форменні елементи крові осаджували 10 % розчином кислоти трихлороацетатної. Біологічні домішки видаляли екстракцією діетиловим етером з кислого середовища та методом ТШХ. Хроматографічний аналіз проводили на мікроколоночному хроматографі з мультихвильовим УФ-спектрофотометричним детектором на колонці з оберненою фазою C_{18}.

Результати. Час утримування флуоксетину в екстрактах із крові та сечі становив (23,35 ± 0,03) хв. Кількісне визначення проводили при λ_{max} 260 нм за градуювальним графіком залежності площі піку від концентрації (мкг/мл) y = (9,2·10^{-5} ± 1·10^{-6})x. За допомогою розробленої методики пробопідготовки з крові виділено (58 ± 4) % флуоксетину, з сечі – (72 ± 4) % препарату.

Висновки. Розроблені методики визначення флуоксетину в крові та сечі методом оберненофазової ВЕРХ з мультихвильовим УФД після рідинно-рідинної екстракції на стадії пробопідготовки дозволили виявити та визначити очікувані токсичні та летальні концентрації вказаного антидепресанту в біологічних рідинах і, таким чином, є придатними для цілей клінічної та судової токсикології.

Ключові слова: флуоксетин; біологічні рідини; екстракція; високоефективна рідинна хроматографія

S. A. Karpushyna, S. V. Baiurka

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

Laboratory toxicological diagnosis of fluoxetine poisonings

The results of laboratory diagnosis obtained during the toxicological study of human biological fluids for the presence of drugs are of key importance for determining the cause of the antidepressant poisoning.

Aim. To develop the bioanalytical method for determining the antidepressant fluoxetine in the blood and urine based on the high-performance liquid chromatography with a multiwave UV spectrophotometric detection, which is suitable for laboratory toxicological diagnosis of the antidepressant poisoning.

Materials and methods. The model blood and urine samples spiked with the antidepressant studied were analyzed. The extraction of the drug from biological fluids was performed with chloroform from the alkaline medium at pH of 8-9 in the presence of ammonium sulfate as a salting-out agent. The formed elements of blood were precipitated with 10 % trichloroacetic acid. The biological admixtures were removed by extraction with diethyl ether from the acidic medium and the TLC method. The chromatographic analysis was performed on a microcolumn chromatograph with a multiwave UV spectrophotometric detector on a reversed-phase C_{18} column.

Results. The retention time of fluoxetine in extracts from the blood and urine was 23.35 ± 0.03 min. The quantitative determination was performed at λ_{max} 260 nm by the calibration curve of the dependence of the concentration on the peak area (μg/ml) y = (9.2·10^{-5} ± 1·10^{-6})x. Using the sample preparation method developed 58±4 % of fluoxetine was isolated from the blood, (72 ± 4) % of the drug from the urine.

Conclusions. The methods developed for the determination of fluoxetine in the blood and urine by the reversed-phase HPLC with a multiwave UVD after the liquid-liquid extraction at the stage of sample preparation have allowed to identify and determine the expected toxic and lethal concentrations of this antidepressant in biological fluids, and therefore, are suitable for the purpose of clinical and forensic toxicology.

Key words: fluoxetine; biological fluids; extraction; high performance liquid chromatography

С. А. Карпушина, С. В. Баюрка

Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

Лабораторная токсикологическая диагностика отравлений флуоксетином

Ведущее значение для установления причины отравлений антидепрессантами имеют результаты лабораторной диагностики, полученные при проведении токсикологического исследования биологических жидкостей человека на присутствие в них лекарственных веществ.

Целью исследования была разработка биоаналитического метода определения антидепрессанта флуоксетина в крови и моче на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии с мультиволновым УФ-спектро-

фотометрическим детектированием, пригодного для лабораторной токсикологической диагностики отравлений антидепрессантами.

Материалы и методы. Исследовали модельные пробы крови и мочи, содержащие исследуемый антидепрессант. Экстракцию препарата из биологических жидкостей проводили хлороформом из щелочной среды при pH 8-9. Форменные элементы крови осаждали 10 % раствором кислоты трихлорацетатной. Очистку от биологических примесей проводили экстракцией диэтиловым эфиром из кислой среды и методом ТСХ. Хроматографический анализ проводили на микроколоночном хроматографе с мультиволновым УФ-спектрофотометрическим детектором на колонке с обращенной фазой C_{18}.

Результаты. Время удерживания флуоксетина в экстрактах из крови и мочи составляло (23,35 ± 0,03) мин. Количественное определение проводили при λ_{max} 260 нм по градуировочному графику зависимости площади пика от концентрации (мкг/мл) в соответствии с уравнением y = $(9{,}2 \cdot 10^{-5} \pm 1 \cdot 10^{-6})$x. С помощью разработанной методики из крови было выделено (58 ± 4) % флуоксетина, из мочи – (72 ± 4) % препарата.

Выводы. Разработанные методики определения флуоксетина в крови и моче методом обратнофазной ВЭЖХ с мультиволновым УФД после жидкостно-жидкостной экстракции на стадии пробоподготовки позволили обнаружить и определить предполагаемые токсические и летальные концентрации указанного антидепрессанта в биологических жидкостях и, таким образом, пригодны для целей клинической и судебной токсикологии.

Ключевые слова: флуоксетин; биологические жидкости; экстракция; высокоэффективная жидкостная хроматография

Флуоксетин за хімічною будовою є *N*-метил-3-феніл-3-(*n*-трифлуорометил)феноксипропіламіну гідрохлоридом, який належить до антидепресивних препаратів третього покоління – селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Флуоксетин використовується при лікуванні різноманітних депресивних розладів (особливо тих, що супроводжуються страхом) і тривожних станів, головного болю, депресій, що виникають через наявність хронічного больового синдрому у хворих, абстинентного синдрому. Основними клінічними симптомами передозувань флуоксетином є розвиток атаксії, різкої загальмованості, відчуття тривоги та неспокою, суїцидальних думок, тремору, коми, а іноді порушень серцевої діяльності [1].

Гострі та летальні передозування флуоксетином у більшості випадків пов'язані з його сумісним прийомом з іншими препаратами центральної дії [2-6]. При цьому «серотоніновий синдром» відмічено як потенційно фатальне ускладнення терапії СІЗЗС [2, 5]. Надходження 1500 мг *per os* було причиною гострого отруєння флуоксетином, 1-2 г *per os* відповідали летальним передозуванням вказаним антидепресантом [7, 8]. Терапевтичні концентрації флуоксетину в крові становили 0,15-0,5 мг/л, токсичні та летальні концентрації нативної речовини в крові складали 1,96 мг/л та 1,3-6,8 мг/л відповідно. Вміст антидепресанту в сечі, що був зареєстрований в різних випадках отруєнь, знаходився в межах від 5,5 до 19 мг/л [7, 8].

У переважній більшості випадків клінічна картина отруєнь флуоксетином є нехарактерною, оскільки препарат не викликає в організмі специфічних морфологічних змін. Таким чином, провідне значення для встановлення причини отруєнь вказаним антидепресантом мають результати лабораторної діагностики, отримані при проведенні токсикологічного дослідження біологічних рідин людини на присутність у них лікарських речовин.

Розроблені біоаналітичні методи визначення флуоксетину за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з УФ-спектрофотометричним (ВЕРХ-УФД) [9], флюорометричним [10, 11], мас-спектрометричним (МС) детектуванням [5, 12, 13]. Пробопідготовку було проведено методами рідинної екстракції 1-хлорбутаном [12], сумішшю гексан – етилацетат (1:1) з лужного середовища [13], твердофазної екстракції (ТФЕ) [5, 10]. Застосування флюорометричного та МС-детектування, а також ТФЕ передбачає наявність у токсикологічній лабораторії високовартісного обладнання, спеціальних матеріалів та реагентів, що обмежує широке впровадження таких методів у вітчизняну практику хіміко-токсикологічного аналізу.

Метою представленого дослідження була розробка біоаналітичного методу визначення антидепресанту флуоксетину в крові та сечі на основі високоефективної рідинної хроматографії з мультихвильовим УФ-спектрофотометричним детектуванням, придатного для лабораторної токсикологічної діагностики отруєнь антидепресантами.

Матеріали та методи

Об'єкти дослідження. Модельні проби донорської крові та сечі, до яких було додано зазначений антидепресант. До 10 мл досліджуваних проб крові вносили по 0,5 мл водних розчинів флуоксетину гідрохлориду, які містили по 50, 75, 100, 150 та 200 мкг флуоксетину-основи. До 50 мл проб сечі додавали по 0,5 мл водного розчину флуоксетину гідрохлориду, які містили 200, 300, 700, 500 та 1000 мкг флуоксетину-основи. Об'єкти залишали на добу при кімнатній температурі. Паралельно ставили «холості» досліди з досліджуваними біологічними рідинами.

Пробопідготовка. До 10 мл модельної суміші флуоксетину з кров'ю додавали 10 мл 10 % водного розчину кислоти трихлорацетатної і перемішували. Після цього суміш центрифугували впродовж 15 хв зі швидкістю 3000 об/хв. Центрифугат зливали, переносили до ділильної лійки та двічі екстрагували домішки діетиловим етером по 5 мл кожного разу. Фазу органічного розчинника відкидали і у подальшому не досліджували. Кислий центрифугат підлуговували розчином натрію гідроксиду до pH 8-9 20 %, насичували амонію сульфатом і екстрагували флуоксетин тричі хлороформом порціями по 3 мл. Одержані «лужні» хлороформні витяжки об'єднували, фільтрували крізь фільтр з 0,5 г безводного натрію сульфату і піддавали ТШХ-очищуванню.

До 50 мл модельної проби сечі, що містила флуоксетин, додавали 0,1 М розчин кислоти хлоридної до pH 1 та двічі екстрагували домішки діетиловим етером по 25 мл кожного разу. Фазу органічного розчинника відкидали і у подальшому не досліджували. Кислий центрифугат підлуговували до pH 8-9 20 % розчином натрію гідроксиду, насичували амонію сульфатом і тричі екстрагували флуоксетин хлороформом порціями по 15 мл. Одержані «лужні» хлороформні витяжки об'єднували, фільтрували крізь фільтр з 0,5 г безводного натрію сульфату і піддавали ТШХ-очищуванню.

Для ТШХ-очищування використовували дві рухомі фази послідовно: хлороформ та суміш метанол – 25 % розчин амонію гідроксиду (100:1,5). Флуоксетин проявляли за допомогою реактиву Драгендорфа, модифікованого за Муньє (жовтогарячий колір плям на жовтому фоні; чутливість виявлення препарату становила 0,25 мкг у пробі). При хроматографуванні екстрактів у рухомій фазі хлороформ співекстрактивні домішки переміщались із фронтом розчинника до лінії фінішу, флуоксетин не залишав лінії старту хроматографічної пластини. Зі смуги хроматографічної пластини, яку не було оброблено проявником, препарат елюювали 4 мл метанолу, використовуючи мікропробірку з притертою пробкою (при цьому флуоксетин мав значення R_f 0,77 ± 0,05 для хроматографічних пластин Сорбфіл). На хроматограмах «холостих» екстрактів не спостерігали плям зі значеннями R_f, що відповідали флуоксетину. Елюат фільтрували крізь паперовий фільтр і випаровували до сухого залишку на водяній бані при температурі, що не перевищувала 40 °С. Отриманий залишок кількісно розчиняли в 1 мл метанолу та досліджували методом ВЕРХ-УФД.

Умови ВЕРХ-УФД аналізу. Хроматографування проводили на мікроколоночному аналізаторі «Милихром А-02», обладнаному мультихвильовим УФ-спектрофотометричним детектором. Як стаціонарну використовували обернену фазу C_{18} (мікроколонка розміром (2 × 75) мм). Рухома фаза: елюент А – 0,2 М розчин літію перхлорату – 0,005 М розчин кислоти перхлорної, елюент Б – ацетонітрил; режим градієнтного елюювання – від 5 % елюенту Б до 100 % елюенту Б за 4 хв та 100 % елюенту Б впродовж 3 хв; швидкість подачі елюенту складала 100 мкл/хв; температура блоку термостату колонки становила 40 °С. Детектування флуоксетину виконували при восьми довжинах хвиль: 210, 220, 230, 240, 250, 260, 280 та 300 нм.

Результати та їх обговорення

Умови ізолювання флуоксетину з біологічних рідин було оптимізовано на основі попередньо отриманих результатів з екстракції препарату органічними розчинниками. Найнижчий ступінь екстракції флуоксетину отримано для діетилового етеру при pH 1, вказані умови було обрано для видалення з екстрактів ендогенних домішок. Найбільш ефективним органічним екстрагентом досліджуваного препарату виявився хлороформ (при pH 8-9). Застосування висолювачів, зазвичай, дозволяє значно підвищити ступінь екстракції антидепресантів [14]. Ефективність екстракції флуоксетину хлороформом з лужного середовища значно збільшувалась у присутності амонію сульфату.

Ідентифікацію флуоксетину в екстрактах з крові та сечі проводили за абсолютним часом утримування (t_R) та набором спектральних характеристик ($R = S_\lambda/S_{210}$), які співпадали з вказаними параметрами, що було отримано для стандартного розчину флуоксетину в метанолі (рис.): t_R = (23,35 ± 0,03) хв (*RSD* = 0,06 %, ε = 0,18 %, *P* = 95 %, ν = 2); $R = S_\lambda/S_{210}$: 0,844 ± 0,006; 0,927 ± ± 0,005; 0,181 ± 0,003; 0,048 ± 0,005; 0,069 ± ± 0,003; 0,020 ± 0,003; 0,0019 ± 0,0004.

Визначення кількісного вмісту флуоксетину в екстрактах проводили при λ_{max} 260 нм за рівнянням градуювального графіка, що відповідав залежності площі хроматографічного піку від його концентрації (мкг/мл): y = $(9{,}2\cdot10^{-5} \pm 1\cdot10^{-6})$x. Лінійність спостерігали в межах концентрацій препарату 7,6-100 мкг/мл, межа виявлення *(LOD)* та межа кількісного визначення *(LOQ)* становили 2,5 мкг/мл та 7,6 мкг/мл, відповідно, *(LOD = $= 3{,}3S_a/b$, LOQ = $10S_a/b$).* Правильність методики кількісного визначення складала 99,6 % на низькому концентраційному рівні (*RSD* 4,3 %), (99,7-100,2) % – на середніх та високих концентраційних рівнях (*RSD* 1,2 %).

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

Таблиця 1

Результати кількісного визначення флуоксетину, виділеного з крові, методом високоефективної рідинної хроматографії з УФ-спектрофотометричним детектуванням (середнє з п'яти визначень)

Додано флуоксетину до 10 мл крові, мкг	Виділено флуоксетину		Метрологічні характеристики
	мкг	%	
50	30,5	61,0	$\bar{X} = 58$ $S = 3,1$ $S_{\bar{X}} = 1,4$ $\Delta\bar{X} = 4$ $\varepsilon = 6,3$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 58 \pm 4$
75	42,2	56,2	
100	60,2	60,2	
150	86,0	57,3	
200	106,8	53,4	

Таблиця 2

Результати кількісного визначення флуоксетину, виділеного з сечі, методом високоефективної рідинної хроматографії з УФ-спектрофотометричним детектуванням (середнє з п'яти визначень)

Додано флуоксетину до 50 мл сечі, мкг	Виділено флуоксетину		Метрологічні характеристики
	мкг	%	
200	152,2	76,1	$\bar{X} = 72$ $S = 3,3$ $S_{\bar{X}} = 1,5$ $\Delta\bar{X} = 4$ $\varepsilon = 5,8$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 72 \pm 4$
300	222,9	74,3	
500	348,0	69,6	
700	493,5	70,5	
1000	683,0	68,3	

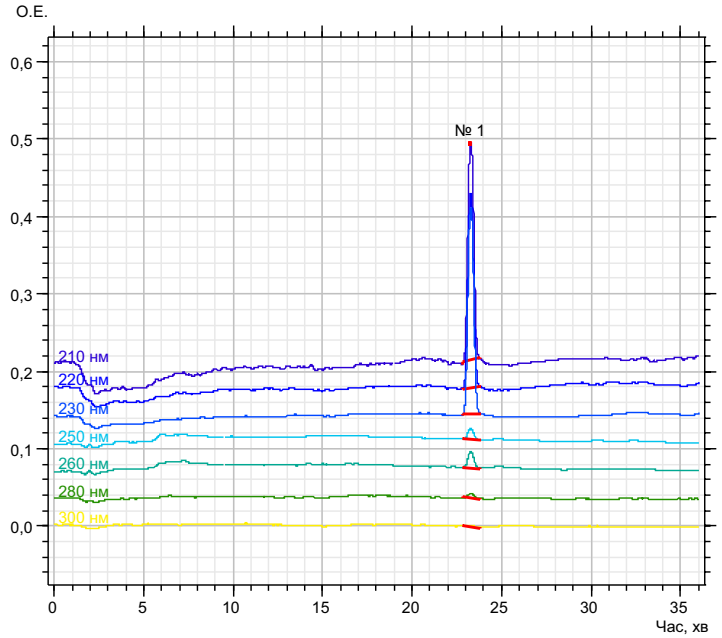

Рис. Хроматограма стандартного розчину флуоксетину в метанолі (концентрація 55,0 мкг/мл)

Як видно, в запропонованих умовах було виділено з крові (58 ± 4) % флуоксетину, із сечі – (72 ± 4) % антидепресанту.

ВИСНОВКИ

Розроблені методики визначення флуоксетину в крові та сечі методом оберненофазової ВЕРХ з мультихвильовим УФД після рідинної екстракції на стадії пробопідготовки дозволили виявити та визначити очікувані токсичні та летальні концентрації вказаного антидепресанту в біологічних рідинах і, таким чином, є придатними для цілей клінічної та судової токсикології.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Fitzgerald K. T., Bronstein A. C. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure. *Top Companion Anim. Med.* 2013. Vol. 28, Iss. 2. P. 13–7. DOI: https://doi.org/10.1053/j.tcam.2013.03.003
2. Wagle B., Finn M., Vanipenta N. P. A rare overlap of serotonin syndrome and status epilepticus confirmed on electroencephalogram. *Cureus.* 2019. Vol. 11, Iss. 5. P. 4667. DOI: https://doi.org/10.7759/cureus.4667
3. Fatal intoxication with antidepressants: a case with many culprits / A. Goulas et al. *Forensic Sci. Med. Pathol.* 2018. Vol. 14, Iss. 2. P. 225–228. DOI: https://doi.org/10.1007/s12024-018-9960-3
4. Groot J. A. N., Bokum L. T., Oever H. L. Late presentation of torsades de pointes related to fluoxetine following a multiple drug overdose. *Journal of Intensive Care*. 2018. Vol. 10, Iss. 6. P. 59. DOI: https://doi.org/10.1186/s40560-018-0329-1

5. UPLC-MS/MS determination in blood of a mixed-drug fatal intoxication : a case report / P. Proenca et al. *Forensic Sci. Int.* 2013. Vol. 227, Iss. 1–3. P. 85–89. DOI: https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2012.10.038
6. Wu M.-L., Deng J.-F. Fatal serotonin toxicity caused by moclobemide and fluoxetine overdose. *Chang. Gung. Med J.* 2011. Vol. 34, Iss. 6. P. 644–649. URL: http://cgmj.cgu.edu.tw/3406/340611.pdf
7. 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.
8. Baselt C. R. Disposition of toxic drugs and chemicals in man. 9-th ed. Seal Beach, California : Biomedical Publications, 2011. 1900 p.
9. Казарцев И. А., Федосеева Л. М. Определение кетамина и флуоксетина в сочетании с лекарственными препаратами. *Фармация*. 2011. № 7. С. 17–18.
10. Unceta N., Ugarte A., Sánchez A. Development of a stir bar sorptive extraction based HPLC-FLD method for the quantification of serotonin reuptake inhibitors in plasma, urine and brain tissue samples. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2010. Vol. 51, Iss. 1. P. 178–185. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jpba.2009.07.015
11. Three-phase, liquid-phase microextraction combined with high performance liquid chromatography-fluorescence detection for the simultaneous determination of fluoxetine and norfluoxetine in human plasma / D. F. Freitas at al. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2010. Vol. 51, Iss. 1. P. 170-177. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jpba.2009.07.017
12. Fernandez 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, Iss. 1. P. 11–24. DOI: https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e31823bf0fd
13. Poklis J. L., Wolf C. E., Goldstein A. G. Detection and quantification of tricyclic antidepressants and other psychoactive drugs in urine by HPLC/MS/MS for pain management compliance testing. *J. Clin. Lab. Anal.* 2012. Vol. 26, Iss. 4. P. 286–294. DOI: https://doi.org/10.1002/jcla.21519
14. Tomarovska L. Y., Baiurka S. V., Karpushina S. A. Study of solvent extraction of atomoxetine from aqueous solutions and biological fluids. *Research J. Pharm. and Tech.* 2020. Vol. 13, Iss. 9. P. 4303–4309. DOI: https://doi.org/10.5958/0974-360X.2020.00760.X

References

1. Fitzgerald, K. T, Bronstein, A. C. (2013). Selective serotonin reuptake inhibitor exposure. *Topics in Companion Animal Medicine, 28 (2),* 13-7. doi: https://doi.org/10.1053/j.tcam.2013.03.003
2. Wagle, B., Finn, M., Vanipenta, N. P. (2019). A Rare Overlap of Serotonin Syndrome and Status Epilepticus Confirmed on Electroencephalogram. *Cureus Journal of Medical Science, 11 (5),* 4667. doi: https://doi.org/10.7759/cureus.4667
3. Goulas, A., Raikos, N., Krokos, D., Mastrogianni, O., Orphanidis, A., Zisopoulos, K., Tsepa, A. (2018). Fatal intoxication with antidepressants: a case with many culprits. *Forensic Science, Medicine and Pathology, 14 (2),* 225-228. doi: https://doi.org/10.1007/s12024-018-9960-3
4. Groot, J. A. N., Bokum, L. T., Oever, H. L. A. van den. (2018). Late presentation of Torsades de Pointes related to fluoxetine following a multiple drug overdose. *Journal of Intensive Care, 10 (6),* 59. doi: https://doi.org/10.1186/s40560-018-0329-1
5. Proença, P., Franco, J. M., Mustra, C., Monteiro, C., Costa, J., Corte-Real, F., Vieira, D. N. (2013). UPLC-MS/MS determination in blood of a mixed-drug fatal intoxication: a case report. *Forensic Science International, 227 (1-3),* 85-89. doi: https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2012.10.038
6. Wu, M.-L., Deng, J.-F. (2011). Fatal serotonin toxicity caused by moclobemide and fluoxetine overdose. *Chang Gung Medical Journal, 34 (6),* 644-649. Available at: http://cgmj.cgu.edu.tw/3406/340611.pdf
7. 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.
8. Baselt, C. R. (2011). *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man.* (9-th ed.). Seal Beach, California: Biomedical Publications, 1900.
9. Kazartsev, I. A., Fedoseeva, L. M. (2011). *Farmatsyia, 7,* 17-18.
10. Unceta, N., Ugarte, A., Sánchez, A. (2010). Development of a stir bar sorptive extraction based HPLC-FLD method for the quantification of serotonin reuptake inhibitors in plasma, urine and brain tissue samples. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 51 (1),* 178-185. doi: https://doi.org/10.1016/j.jpba.2009.07.015
11. Freitas, D. F., Porto, C. E., Vieira, E. P., Siqueira, M. E. (2010). Three-phase, liquid-phase microextraction combined with high performance liquid chromatography-fluorescence detection for the simultaneous determination of fluoxetine and norfluoxetine in human plasma. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 51 (1),* 170-177 doi: https://doi.org/10.1016/j.jpba.2009.07.017
12. 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: https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e31823bf0fd
13. Poklis, J. L., Wolf, C. E., Goldstein, A. G. (2012). Detection and Quantification of Tricyclic Antidepressants and Other Psychoactive Drugs in Urine by HPLC/MS/MS for Pain Management Compliance Testing. *Journal of Clinical Laboratory Analysis, 26 (4),* 286-294. doi: https://doi.org/10.1002/jcla.21519
14. Tomarovska, L. Yu., Baiurka, S. V., Karpushina, S. A. (2020). Study of Solvent extraction of Atomoxetine from Aqueous solutions and Biological fluids. *Research Journal of Pharmacy and Technology, 13 (9),* 4303-4309. doi: https://doi.org/10.5958/0974-360X.2020.00760.X

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 Министерства здравоохранения Украины (http://orcid.org/0000-0001-7505-6322). E-mail: serhii.baiurka@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. +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 15.07.2020 р.