Аналіз лікарських засобів

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС

http://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/pharm-chas

DOI: https://doi.org/10.11603/2312-0967.2026.1.16071
УДК 615.065:54.061/062:547.712.22:001.8

РОЗРОБЛЕННЯ УМОВ ІЗОЛЮВАННЯ МІРТАЗАПІНУ З КРОВІ ТА СЕЧІ

С. В. Баюрка[1], С. А. Карпушина[2]

[1]Національний фармацевтичний університет
[2]Уманський національний університет
svitkrp@gmail.com

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received: 25.02.2026
Після доопрацювання / Revised: 27.03.2026
Прийнято до друку / Accepted: 30.03.2026

Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу (CC BY 4.0)

Ключові слова:
міртазапін,
біологічні рідини,
кров,
сеча,
ізолювання,
УФ-спектрофотометрія.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи – розробити оптимальні умови ізолювання міртазапіну з модельних проб крові та сечі на основі використання рідинно-рідинної екстракції.
Матеріали і методи. Під час виконання досліджень використовували модельні суміші біологічних рідин волонтерів, до яких додавали розчини міртазапіну. Ізолювання досліджуваного антидепресанту з проб крові та сечі проводили методом рідинно-рідинної екстракції хлороформом з попередньо підлуженого середовища при pH 11 та у разі додавання як висолювача натрій сульфату. Для видалення ендогенних компонентів з біологічних рідин попередньо виконували їх екстракцію діетиловим етером з кислого середовища при pH 1. Під час пробопідготовки крові форменні елементи біорідини відокремлювали осадженням за допомогою 2% розчину кислоти трихлорацетатної. Кількісне визначення вмісту міртазапіну в отриманих екстрактах проводили УФ-спектрофотометричним методом після проведення додаткової очистки за допомогою ТШХ.
Результати й обговорення. Виявлення міртазапіну в отриманих екстрактах з проб крові та сечі проводили за спектрами світлопоглинання в УФ-ділянці, які за характером поглинання співпадали зі стандартним розчином препарату в 0,1 М розчині кислоти хлоридної та мали максимуми світлопоглинання у разі довжини хвиль 253±2, 273±2 та 316±2 нм. Для кількісного визначення досліджуваного антидепресанту в екстрактах використовували рівняння калібрувального графіка y=0,0272x, який був лінійним у межах діапазону концентрацій препарату 1,5–45,0 мкг/мл. Ступінь ізолювання міртазапіну з біологічних рідин становив 36,4±3,5% (кров) та 78,7±3,4% (сеча).
Висновок. Запропоновано досить ефективні методи ізолювання міртазапіну з модельних проб крові та сечі на основі рідинно-рідинної екстракції у присутності натрій сульфату як висолювача. Показано можливість використання методу УФ-спектрофотометричного методу для виявлення та кількісного визначення міртазапіну в пробах біологічних рідин, що підтверджено наведеними валідаційними параметрами та у відповідності до вірогідного вмісту досліджуваного препарату в біологічних рідинах людини у разі летальних інтоксикацій. Отримані результати експериментальних досліджень можуть використовуватись під час проведення судово-токсикологічних експертиз у випадку отруєнь антидепресантами.

Вступ. Міртазапін – (±)-*2*-метил-*1,2,3,4,10,14b*-гексагідропіразино[*2,1-a*]піридо[*2,3-c*][*2*]бензазепін є тетрациклічним препаратом антидепресивної дії, який блокує серотонінові рецептори та адренорецептори, що сприяє його анксіолітичному та антидепресивному ефекту [1]. Особливістю міртазапіну є те, що він є сумішшю двох енантіомерів, при цьому S(+)-енантіомер блокує α2- та 5-НТ2-рецептори, а R(-)-енантіомер блокує 5-НТ3-рецептори, через що в антидепресивній активності зазначеного препарату беруть участь обидва енантіомери. На відміну від більшості антидепресантів, міртазапін не інгібує зворотного захоплення серотоніну, норадреналіну та дофаміну. Міртазапін застосовують у разі тривожно-депресивних розладів з вираженою ажитацією, тривогою та порушенням сну [2]. Препарат ефективний до використання у випадках важкої депресії, а також у випадках депресивних станів, які резистентні до лікування трициклічними антидепресантами та селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну. Міртазапін швидко всмоктується після перорального вживання, біодоступність препарату становить близько 50%. Максимум концентрації міртазапіну в крові людини досягається протягом 2 год після вживання препарату. Міртазапін на 85% зв'язується з білками плазми крові. Стабільні концентрації препарату досягаються через 3–4 дні застосування, після чого подальше накопичення препарату не відбувається. В межах рекомендованих доз для міртазапіну характерна лінійна фармакокінетика. Початкова доза міртазапіну для дорослих становить 15 мг, яку поступово підвищують кілька днів до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Ефективна доза зазвичай дорівнює 15–45 мг на день, стандартна добова доза становить 30 мг.

Під час застосування міртазапіну побічні ефекти спостерігаються меншою мірою, ніж у разі застосування трициклічних антидепресантів, зокрема, під час його використання іноді спостерігаються побічні явища з боку серцево-судинної системи. Також під час його застосування спостерігаються побічні явища, пов'язані з *м*-холінолітичною дією (сухість у роті, диспепсія), а також явища, пов'язані із серотоніновим синдромом. Найбільш поширеними побічними ефектами міртазапіну є сонливість, підвищення апетиту, біль у м'язах та запаморочення. У літературі наведено дані про поліотруєння психотропними препаратами, при цьому під час дослідження крові постраждалого серед інших виявлено міртазапін [3]. Зареєстровано фатальний випадок зловживання психоактивними речовинами, в тому числі і міртазапіном [4].

У статті наведено дані про визначення в тканинах мозку та крові низки антидепресантів, серед яких і міртазапін. Аналітичну методику валідовано за показниками лінійності, ефективності, точності та правильності. Кількісне визначення аналітів проводилося за допомогою ультрависокоефективної рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією [5].

Велика кількість розроблених останнім часом біоаналітичних методик визначення міртазапіну стосується детектування вказаного антидепресанту в біологічних рідинах. Розроблено методику високоефективної рідинної хроматографії для визначення в плазмі людини міртазапіну та *N*-дезметилміртазапіну, який є активним метаболітом препарату. Розділення було досягнуто на колонці з оберненою фазою C_{18} з використанням програмованого градієнтного елюювання. Межа виявлення (LOD) становила 0,17 для міртазапіну та 0,15 нг/мл для *N*-дезметилміртазапіну [6].

Метод визначення міртазапіну та його метаболітів у рідинах людини (сечі та сироватці) був розроблений шляхом застосування дисперсійної рідинно-рідинної мікроекстракції з ультразвуковим посиленням та за допомогою поверхнево-активних речовин (USA-DLLME), інтегрованої з полі(діалілдиметиламоній хлорид)-опосередкованим стекінгом у капілярному електрофорезі [7].

Метод одночасного розділення та виявлення рацематів та енантіомерів поширених хіральних антидепресантів, у тому числі й міртазапіну, у матриці стічних вод був розроблений за допомогою онлайн-двовимірної рідинної хроматографії у поєднанні з твердофазною екстракцією [8].

Запропоновано спектрофлуориметричний метод для одночасного вимірювання дулоксетину та міртазапіну у фармацевтичних лікарських формах, а також у плазмі крові людини. Лінійність спостерігали в діапазонах 0,1–1,3 мкг/мл та 0,1–1,5 мкг/мл для дулоксетину та міртазапіну відповідно. Межа виявлення становила 0,013 мкг/мл, межа кількісного визначення – 0,042 мкг/мл для обох препаратів [9].

У практичній експертній діяльності бюро судово-токсикологічних досліджень з метою виділення лікарських речовин з крові найчастіше використовується метод рідинно-рідинної екстракції, адже методи твердофазної екстракції потребують використання спеціальних матеріалів, а також передбачають проведення трудомісткого етапу вибору умов пробопідготовки, враховуючи гідрофільно-ліпофільні властивості аналіту. Дані щодо ефективних умов екстракції міртазапіну з біологічних рідин органічними розчинниками в літературі відсутні.

Метою дослідження була розробка оптимальних умов ізолювання міртазапіну з модельних проб крові та сечі з використанням методу рідинно-рідинної екстракції.

Матеріали і методи. Реактиви та обладнання. Міртазапін екстрагували з комерційно доступних таблеток «Міртел» (30 мг) (Ланнахер Хейльміттель, Австрія). 20 таблеток вносили до порцелянової ступки та розтирали, а потім додавали 100 мл хлороформу. Отриману суміш фільтрували крізь паперовий фільтр до випаровувальної чашки, залишок на фільтрі промивали 20 мл хлороформу та об'єднували з попереднім фільтратом. Органічний розчинник випаровували на водяній бані за температури 40°С, сухий залишок висушували та зважували. Чистоту отриманої субстанції міртазапіну підтверджували методами ТШХ, УФ-спектрофотометрії та ВЕРХ. Усі реактиви та

розчинники, що використані в дослідженні, відповідали кваліфікації не нижче «ч.д.а.».

Світлопоглинання розчинів міртазапіну в УФ-ділянці спектра вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 (спектральний діапазон вимірювань 190–1100 нм). Показники pH контролювали за допомогою pH-метру 5123 (Elvro, Польща). Під час проведення досліджень використовували водяну баню LW-4 (Бітом, Польща), хроматографічні пластини Merck (Silica gel 60 F254, розмір 10×10 см, Germany), мірний посуд (мірні колби місткістю 25,00 мл, 50,00 мл; мірні піпетки, клас А (Simax, Чехія)).

Методика ізолювання міртазапіну з крові. Дослідження виконували з модельними зразками крові волонтерів. Для цього до 10 мл донорської крові людини додавали по 1 мл водних розчинів міртазапіну, які вміщували від 100 до 500 мкг вказаного препарату, отримані суміші залишали на 24 год. Потім до модельних зразків додавали по 10 мл 2% розчину кислоти трихлорацетатної, об'єкти залишали на 15 хв, а суміші центрифугували 10 хв при 4000 об/хв. Отримані центрифугати відокремлювали, а до осаду, що залишився, повторно додавали 5 мл 2% розчину кислоти трихлорацетатної та центрифугували у вказаних раніше умовах. Центрифугати з крові об'єднували, переносили їх до ділильної лійки та проводили екстракцію домішок з біологічної матриці 10 мл діетилового етеру. Органічний шар відкидали, а кислий водний шар підлуговували 25% розчином амоній гідроксиду до pH 11 та додавали 5 мл насиченого розчину натрій сульфату. Після цього тричі екстрагували міртазапін 10 мл хлороформу кожного разу. Витяги об'єднували та фільтрували крізь паперовий складчастий фільтр, що містив 0,25 г безводного натрій сульфату, до мірної колби місткістю 25 мл та доводили до об'єму до позначки хлороформом (паралельно отримували витяг з «холостого» досліду). Отримані хлороформні витяги додатково очищували від біогенних домішок методом ТШХ (див. нижче).

Методика ізолювання міртазапіну із сечі. Дослідження виконували з модельними зразками сечі людини, що містили досліджуваний препарат. Для цього до проб сечі (50 мл) додавали по 1 мл водних розчинів міртазапіну, які містили від 200 до 1000 мкг препарату, та отримані суміші залишали на 24 год. Потім до отриманих об'єктів додавали 10% розчини кислоти хлоридної до отримання значень pH 1 та суміші двічі струшували з 15 мл діетилового етеру, шар органічного розчинника після розділення фаз відокремлювали та відкидали. Кислу водну фазу, що залишилася, підлуговували 20% розчином амоній гідроксиду до pH 11, додавали 5 мл насиченого розчину натрій сульфату та тричі екстрагували міртазапін хлороформом по 20 мл кожного разу. Отримані витяги профільтровували крізь складчастий паперовий фільтр, що містив 0,25 г безводного натрій сульфату, до мірної колби місткістю 50 мл, та доводили об'єми до позначки хлороформом. Паралельно було отримано «холостий» екстракт з біологічної рідини. Усі отримані хлороформні екстракти додатково очищували від ендогенних компонентів методом ТШХ (див. нижче).

Методика додаткової ТШХ-очистки екстрактів. На лінію старту хроматографічної пластини мікрошприцем наносили 10 мкл стандартного розчину міртазапіну в хлороформі (1,0 мг/мл), а поруч – від 0,25 до 2,0 мл відповідного хлороформного екстракту, отриманого з крові та сечі, який попередньо був випарений до мінімального об'єму (близько 0,05 мл). До третьої точки наносили 10 мл випареного до мінімального об'єму екстракту, отриманого для «холостого» екстракту. Усю іншу частину досліджуваних екстрактів з крові та сечі, а також екстракти, отримані у «холостому» досліді, також випаровували до мінімальних об'ємів та наносили смугами (по 2 см) на лінію старту хроматографічної пластини. Після цього хроматограми розвивали послідовно в двох рухомих фазах: хлороформ, а потім після висушування пластини у рухомій фазі толуен–ацетон–етанол–25% розчин амоній гідроксиду (45:45:7,5:2,5). Об'єм скляної хроматографічної камери становив 2000 см^3. Хроматограми проявляли підкисленим розчином калій йодплатинату. Ділянки хроматографічної пластини, які відповідали пробам біологічних екстрактів, що нанесені смугами, проявником не обробляли. Після розвитку хроматограм досліджуваний антидепресант елюювали із зони хроматографічної пластини на рівні, що відповідав локалізації плями міртазапіну-стандарту, 4 мл спирту метилового (ступінь елюювання становив 98,6%), отриманий елюат фільтрували крізь паперовий фільтр. Паралельно також отримували елюати для «холостих» дослідів.

Кількісне визначення міртазапіну в екстрактах з крові та сечі УФ-спектрофотометричним методом. Світлопоглинання отриманих метанольних елюатів з хроматограм вимірювали при λ_{max}=316 нм (кювета з товщиною поглинаючого шару рідини становила 10 мм), розчином порівняння був елюат, отриманий для відповідних «холостих» дослідів. Для побудови калібрувального графіка готували стандартний розчин досліджуваного препарату (СР), для чого 0,00500 г міртазапіну розчиняли в 0,1 М розчині кислоти хлоридної в мірній колбі місткістю 100,00 мл (отримано СР з концентрацією 50,0 мкг/мл міртазапіну). Для приготування робочих стандартних розчинів (РСР) до мірних колб місткістю 10,00 мл вносили по 0,3; 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 6,0; 7,0; 8,0 та 9,0 мл СР та доводили об'єми розчинів до позначки 0,1 М розчином кислоти хлоридної (концентрації РСР становили відповідно 1,5; 5,0; 10,0; 15,0; 20,0; 30,0; 35,0; 40,0 та 45,0 мкг/мл). Величини світлопоглинання СР та дев'яти РСР було оброблено методом лінійної регресії та отримано рівняння калібрувального графіка.

Результати й обговорення. Умови ізолювання міртазапіну з крові та сечі було оптимізовано на основі попереднього вивчення ефективності екстрагування досліджуваного препарату з водних розчинів за різних значень pH середовища, природи органічного розчинника та присутності висолювача. Як органічні розчинники було використано хлороформ, гексан, діетиловий етер, етилацетат та метиленхлорид.

Як висолювачі досліджували натрій сульфат та натрій хлорид. Максимальний ступінь однократної екстракції (54,2%) було отримано у разі використання хлороформу у присутності натрій сульфату при pH 11. У найменшій кількості (близько 7%) міртазапін екстрагувався діетиловим етером при pH 1.

У біологічних екстрактах міртазапін ідентифікували за допомогою методу тонкошарової хроматографії за величиною R_f, яка у рухомій фазі толуен–ацетон–етанол–25% розчин амоній гідроксиду (45:45:7,5:2,5) становила 0,55±0,03. УФ-спектри поглинання елюатів з хроматограм, що були отримані після проведення додаткової ТШХ-очистки, за характером наявного світлопоглинання співпадали з відповідним УФ-спектром для стандартного розчину міртазапіну в 0,1 М розчині кислоти хлоридної та мали максимуми світлопоглинання у разі довжини хвиль 253±2, 273±2 та 316±2 нм (рис. 1). УФ-спектри елюатів, отриманих для «холостих» дослідів, не мали максимумів світлопоглинання у разі зазначених довжин хвиль.

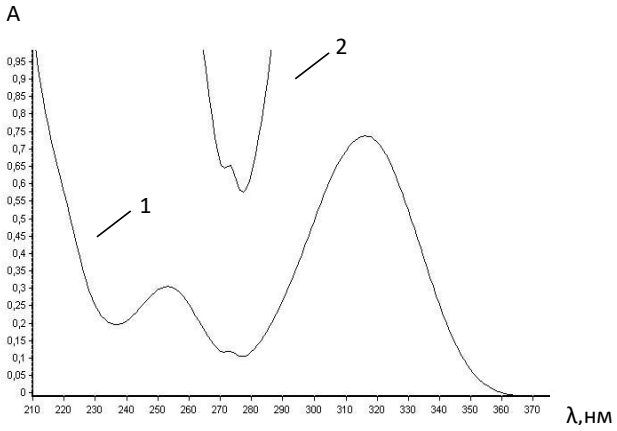

Рис. 1. УФ-спектр світлопоглинання міртазапіну в 0,1 М розчині кислоти хлоридної (1 – концентрація $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л; 2 – концентрація $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л)

Кількісне визначення міртазапіну в елюатах з хроматограм проводили за рівнянням калібрувального графіка y=0,0272x, (r=0,999; S_o^2=6,0×10^{-5}; S_a=0,0033). Калібрувальний графік був лінійним у діапазоні концентрацій міртазапіну 1,5–45,0 мкг/мл. Межа виявлення (*LOD*) та межа кількісного визначення (*LOQ*) були розраховані на основі стандартного відхилення вільного члена калібрувального графіка та його кутового коефіцієнта [10, 11]; вони становили відповідно 0,4 мкг/мл та 1,2 мкг/мл.

Результати кількісного визначення міртазапіну, виділеного з модельних проб крові та сечі, наведено відповідно в табл. 1 та 2.

Таким чином, за допомогою розроблених методик з крові можна виділити 36,4±3,5% міртазапіну, із сечі – 78,7±3,4% вказаного антидепресанту.

Було оцінено вплив опрацьованих умов пробопідготовки біологічних рідин на показники нижньої межі робочого діапазону УФ-спектрофотометричної методики, яку було використано у наших дослідженнях як інструментальний метод. Значення *LOD* та *LOQ* було розраховано на основі показників флуктуацій «холостих» дослідів та кутового коефіцієнта калібрувального графіка *b* [10, 11]: *LOD* =3,3×*S*/*b* та *LOQ*=10×*S*/*b*, де *S* – стандартне відхилення величини світлопоглинання елюатів з хроматограм, що отримані у відповідних «холостих» дослідах (A_{min}) (табл. 3).

З даних, наведених у табл. 3, видно, що значення *LOD* та *LOQ*, які були розраховані з показників величин світлопоглинання «холостих» дослідів з біологічних рідин, не перевищують відповідні валідаційні характеристики, які були отримані з параметрів калібрувальної прямої, побудованої за допомогою серії PCP. Зазначене свідчить про відсутність помітного впливу ендогенних домішок з біологічних матриць на величину аналітичного сигналу застосованого інструментального методу.

Таким чином, розроблені нами методики ізолювання міртазапіну з модельних проб крові та сечі з наступним УФ-спектрофотометричним визначенням досліджуваного препарату антидепресивної дії є досить ефективними щодо можливого очікуваного вмісту антидепресанту в зазначених біологічних рідинах у випадках летальних отруєнь ним.

Висновки. Розроблено ефективні методики ізолювання міртазапіну з крові та сечі людини за допомогою рідинно-рідинної екстракції у присутності натрій сульфату як висолювача. Показано придатність використання методу УФ-спектрофотометрії для визначення міртазапіну в біологічних рідинах, що підтверджено

Таблиця 1
Результати кількісного визначення міртазапіну, виділеного з крові, УФ-спектрофотометричним методом (середнє з п'яти визначень)

Додано міртазапіну до 10 мл крові, мкг	Виділено міртазапіну		Метрологічні характеристики
	мкг	%	
100	34,3	34,3	$\overline{X} = 36{,}4$ $S = 2{,}8$ $S_{\overline{X}} = 1{,}3$ $\Delta\overline{X} = 3{,}5$ $\varepsilon = 9{,}6\%$
200	73,0	36,5	
300	99,3	33,1	
400	150,4	37,6	
500	201,5	40,3	

Таблиця 2
Результати кількісного визначення міртазапіну, виділеного із сечі, УФ-спектрофотометричним методом (середнє з п'яти визначень)

Додано міртазапіну до 50 мл сечі, мкг	Виділено міртазапіну		Метрологічні характеристики
	мкг	%	
200	159,0	79,5	$\overline{X} = 78,7$
400	311,2	77,8	$S = 2,8$
600	445,8	74,3	$S_{\overline{X}} = 1,2$
800	648,8	81,1	$\Delta\overline{X} = 3,4$
1000	807,0	80,7	$\varepsilon = 4,4\%$

Таблиця 3
Показники межі виявлення та кількісного визначення розробленої УФ-спектрофотометричної методики, розраховані за даними величин світлопоглинання «холостих» дослідів (середнє з десяти визначень)

Біологічна рідина	A_{min}	*S*	*RSD*, %	ΔA_{min} (*n*=10; *P*=0,95)	ε, %	*LOD*, мкг/мл	*LOQ*, мкг/мл
Кров	0,011	0,0010	9,1	0,0007	6,5	0,1	0,4
Сеча	0,0090	0,0012	13,3	0,0009	9,5	0,1	0,4

низкою валідаційних параметрів у відповідності до можливого очікуваного вмісту зазначеного антидепресанту в біологічних рідинах у випадку летальних отруєнь. Отримані результати можуть використовуватись для проведення судово-токсикологічних експертиз у разі гострих та смертельних отруєнь антидепресантами.

Конфлікт інтересів: відсутній.

DEVELOPMENT OF CONDITIONS FOR THE ISOLATION OF MIRTAZAPINE FROM BLOOD AND URINE

S. V. Baiurka[1], S. A. Karpushyna[2]

[1]National University of Pharmacy
[2]Uman National University
svitkrp@gmail.com

The aim of the work is to develop optimal conditions for isolating mirtazapine from model blood and urine samples based on the use of liquid-liquid extraction.

Material and Methods. When performing the research, model mixtures of biological fluids of volunteers were used, to which mirtazapine solutions were added. Isolation of the studied antidepressant from blood and urine samples was carried out by the method of liquid-liquid extraction with chloroform from a pre-alkaline medium at pH 11 and with the addition of sodium sulphate as a salting-out agent. To remove endogenous components from biological fluids, they were previously extracted with diethyl ether from an acidic medium at pH 1. During blood sample preparation, the formed elements of the biofluid were separated by precipitation using 2% solution of trichloroacetic acid. Quantitative determination of the content of mirtazapine in the obtained extracts was carried out by the UV-spectrophotometric method after additional purification using TLC.

Results and Discussion. Mirtazapine was detected in the obtained extracts from blood and urine samples by light absorption spectra in the UV region, which coincided in nature with the standard solution of the drug in 0.1 M hydrochloric acid solution and had light absorption maxima at wavelengths of 253±2, 273±2 and 316±2 nm. For the quantitative determination of the studied antidepressant in the extracts, the equation of the calibration curve y=0.0272x was used, which was linear within the drug concentration range of 1.5–45.0 μg/ml. The degree of isolation of mirtazapine from the biological fluids was 36.4±3.5% (blood) and 78.7±3.4% (urine).

Conclusions. Effective methods for isolating mirtazapine from the model blood and urine samples based on liquid-liquid extraction in the presence of sodium sulphate as a salting-out agent have been proposed. The possibility of using the UV spectrophotometric method for the detection and quantitative determination of mirtazapine in the biological fluids has been shown, which is confirmed by the given validation parameters and in accordance with the probable content of the studied drug in human biological fluids in the case of lethal intoxications. The obtained results of experimental studies can be used in conducting forensic toxicological examinations in cases of poisoning with antidepressants.

Keywords: mirtazapine, biological fluids, blood, urine, isolation, UV spectrophotometry.

References
1. Spasovska Trajanovska A, Pereska Z, Mitic Z. Antidepressant Therapy and Depression Disorder. Pril. Makedon. Akad. Nauk. Umet. Odd. Med. Nauki. 2025;46(2):75–81. https://doi.org/10.2478/prilozi-2025-0016
2. Xie S, Liu Y. Efficacy of mirtazapine combined with escitalopram in the treatment of sleep disorders in patients with depression. Minerva Surg. 2024; 79(2):241–3. https://doi.org/10.23736/S2724-5691.21.09325-4
3. Yamamoto H, Takayasu T, Ishida Y, Nosaka M, Hata S, Kuninaka Y, et al. A case of complex suicide due to acute nicotine intoxication caused by cigarette ingestion. Int. J. Legal Med. 2019; 134(3):997–1002. https://doi.org/10.1007/s00414-019-02228-5
4. Strano-Rossi S, Mestria S, Bolino G, Polacco P, Grassi S, Oliva O, et al. Scopolamine fatal outcome in an inmate after buscopan® smoking. Int. J. Legal Med. 2021; 135(4):1455–60. https://doi.org/10.1007/s00414-021-02583-2
5. Nedahl M, Johansen SS, Linnet K. Reference Brain/Blood Concentrations of Citalopram, Duloxetine, Mirtazapine and Sertraline. J. Anal. Toxicol. 2017;42(3):149–56. https://doi.org/10.1093/jat/bkx098
6. Dural E, Baskak NS, Özcan H, Kır Y, Başkak B, Süzen HS. Determination of Mirtazapine and Desmethyl Mirtazapine in Human Plasma by a New Validated HPLC Ultraviolet Method with a Simple and Reliable Extraction Method: Application to Therapeutic Drug Monitoring Study by 62 Real Patient Plasma. Iran. J. Pharm. Res. 2020;19(10):18–30. https://doi.org/10.22037/ijpr.2019.14599.12519
7. Yan QT, Chen MC, Hsieh MM. Ultrasensitive analysis of mirtazapine and its metabolites enantiomers in body fluids using ultrasound-enhanced and surfactant-assisted dispersive liquid–liquid microextraction followed by polymer-mediated stacking in capillary electrophoresis. J. Chromatogr. A. 2022; 463328 p. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2022.463328
8. Zhong J, Liu X, Chen L, Li K, Hu Q, Wu K, et al. Simultaneous separation and determination of several chiral antidepressants and their enantiomers in wastewater by online heart-cutting two-dimensional liquid chromatography. Ecotoxicol. Environ. Saf. 2023;263:115302. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115302
9. El-Habab RGG, Saad S, Aly FA. A Novel Simple First-Derivative Synchronous Spectrofluorimetric Approach for Dual Estimation of Duloxetine and Mirtazapine in Dosage Forms and Biological Human Plasma. Lumin. 2025;40(11):e70345. https://doi.org/10.1002/bio.70345
10. Savchenko MA, Chubenko VO. Nastanova shchodo provedennia sudovo-toksykolohichnykh doslidzhen [Guidelines for conducting forensic toxicological studies]. Kyiv, 2024. 58 s. [in Ukrainian]. Available from: https://repo.knmu.edu.ua/server/api/core/bitstreams/1def16b9-a318-4134-b3ec-44986ae60747/content
11. ICH Harmonised Guideline. Validation of Analytical Procedures Q2(R2) [Electronic resource]. 2022. 39 p. Available from: ich-guideline-q2r2-validation-analytical-procedures-step-2b_en.pdf

Відомості про авторів
Баюрка С. В. – д. фармац. наук, професор кафедри фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна. E-mail: serhii.baiurka@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7505-6322
Карпушина С. А. – канд. хім. наук, доцент кафедри біології, Уманський національний університет, Умань, Україна. E-mail: svitkrp@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8834-4286

Information about authors
Baiurka S. V. – DSc (Pharmacy), Professor at the Department of the Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. E-mail: serhii.baiurka@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7505-6322
Karpushyna S. A. – PhD (Chemistry), Associate Professor at the Department of the Biology, Uman National University, Uman, Ukraine. E-mail: svitkrp@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8834-4286